

●症 例

嚢胞性病変を伴った immunoglobulin G4 関連肺疾患の 1 例

中本啓太郎^a 高柳 昇^a 柳澤 勉^a
 清水 禎彦^b 河端 美則^b 杉田 裕^a

要旨：症例は 39 歳男性。2010 年 11 月に喀痰，咳嗽，胸部異常陰影を主訴に埼玉県立循環器・呼吸器病センターを紹介受診。胸部 CT で多発する嚢胞，粒状影，結節影とすりガラス影を認めた。血液検査では血清 immunoglobulin G (IgG) と IgG4 が上昇していた。経気管支肺生検で診断に至らなかったため，嚢胞のある右下葉 S⁶ に対し外科的肺生検を行った。検体には嚢胞性病変が認められ，多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められたことから IgG4 関連肺疾患と診断した。自覚症状は自然に改善したため現在無治療で経過観察中である。IgG4 関連肺疾患に伴う肺病変は胸部 CT で結節影やすりガラス陰影，広義の間質肥厚を呈することが多く，嚢胞を伴うことはまれである。嚢胞を呈する疾患の鑑別において，IgG4 関連肺疾患も考慮する必要がある。

キーワード：嚢胞，IgG4，IgG4 関連肺疾患

Cyst, IgG4, IgG4-related lung disease

緒 言

immunoglobulin G4 (IgG4) 関連疾患は，血清 IgG4 高値と病変部への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である。最初の報告は 2001 年にあり，自己免疫性膵炎患者で血中 IgG4 値が上昇する症例があること，組織中に IgG4 陽性細胞が免疫染色で確認できることを Hamano らが報告した¹⁾²⁾。当初は自己免疫性膵炎やミクリッツ病などにおける血清 IgG4 高値の症例報告が多かったが³⁾⁴⁾，その後全身の臓器にも病変を認めることが明らかとなり⁵⁾，現在は全身性疾患として考えられている。その病変部位としては膵臓，涙腺，唾液腺，甲状腺，腎臓のみならず⁶⁾⁷⁾，近年肺病変についても報告されるようになった^{8)~10)}。その肺病変も炎症性偽腫瘍や間質性肺炎，器質化肺炎など多彩であるが，嚢胞性病変を伴った症例の報告はまれである。今回我々は嚢胞性病変を伴った IgG4 関連肺疾患を経験したため，文献的考察を加えて報告する。

症 例

症例：39 歳，男性。

主訴：喀痰，咳嗽，胸部異常陰影。

既往歴：2 年前に気管支喘息疑い，肺気腫症疑いで治療歴あり。すぐに症状改善したため，治療の継続はない。

家族歴：特記事項なし。

職業歴：会社員（営業）。

生活歴：喫煙は 20 歳から 37 歳まで 20 本/日。飲酒は週にビール 700 ml 程度。

現病歴：1ヶ月前に健康診断の胸部 X 線写真で胸部異常陰影を指摘された。また 3 日前から咳嗽，喀痰も出現したため紹介受診した。胸部 CT で嚢胞，粒状影，1 cm 程度までの結節影が散在していたため，精査目的に入院した。

入院時現症：身長 176.4 cm，体重 71.7 kg，意識清明，体温 37°C，脈拍 58/min・整，呼吸数 14/min，血圧 116/80 mmHg，SpO₂ 98%（室内気），眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，表在リンパ節触知せず，心音・呼吸音異常なし，腹部異常所見なし，下腿浮腫なし，神経学的異常所見なし。

検査所見（Table 1）：血液検査では総蛋白，IgG，IgG4，IgA，IgE，可溶性 IL-2 レセプター（sIL-2R）が上昇していた。また，呼吸機能検査では閉塞性障害，拘束性障害，拡散障害はみられなかった。

画像所見：胸部 X 線写真（Fig. 1）では両側中下肺野

連絡先：中本 啓太郎

〒360-0105 埼玉県熊谷市板井 1696

^a埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科

^b同 病理診断科

(E-mail: keichon2000@yahoo.co.jp)

(Received 18 Oct 2011/Accepted 17 Feb 2012)

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Tumor markers	
WBC	8,600/ μ l	TP	9.0 g/d	CEA	2.5 ng/ml
Neutrophils	63.2%	Alb	3.5 g/dl	CYFRA	0.7 ng/ml
Eosinophils	2.5%	T-bil	0.5 mg/dl	NSE	5.9 ng/ml
Basophils	0.5%	AST	16 IU/L	ProGRP	27.5 pg/ml
Monocytes	6.3%	ALT	15 IU/L	sIL-2R	723 U/ml
Lymphocytes	27.6%	LDH	113 IU/L		
RBC	436×10^4 / μ l	BUN	11 mg/dl	BALF	
HB	13.7 g/dl	Cr	0.7 mg/dl	Total cell count	1.6×10^5 /ml
Ht	40.2%	Na	136 mEq/L	Macrophages	90.8%
Plt	35.1×10^4 / μ l	K	4.2 mEq/L	Lymphocytes	5.6%
		Cl	103 mEq/L	Neutrophils	2.4%
				Eosinophils	1.2%
				CD4/8	1.6
Blood gas analysis (room air)		Serology		Pulmonary function tests	
pH	7.434	CRP	0.94 mg/dl	VC	4.44 L
PaCO ₂	39.0 Torr	IgG	3,953 mg/dl	%VC	93.5%
PaO ₂	92.5 Torr	IgG4	292 mg/dl	FEV1	4.00 L
BE	1.8 mmol/L	IgA	487 mg/dl	FEV1%	86.0%
		IgM	78 mg/dl	%DLCO	107.2%
		IgE	2,853 IU/ml		
		KL-6	382 U/ml		
		SP-D	68.2 ng/m		
		ACE	15.7 U/L		
		IL-6	<8 pg/ml		



Fig. 1 Chest X-ray on the first visit showed several micronodules.

に淡い粒状影が散見され、胸部 CT (Fig. 2A~C) では両側肺野に嚢胞、微細な粒状影、1 cm 程度までの結節影、すりガラス陰影、小葉間隔壁の肥厚などがみられた。また、縦隔・肺門には小リンパ節もみられた。Ga シンチグラフィでは取り込みはなく、PET-CT では肺内の結

節と腋下リンパ節・外腸骨動脈周囲のリンパ節に軽度の取り込みを認めたのみであった。

経過：初診時にみられていた喀痰、咳嗽の症状は入院時には消失していたが、画像所見は不変であった。症状は約 1 週間程度のみ出現であったため、初診時には上気道炎を合併していたと推測した。サルコイドーシス、IgG4 関連肺疾患、キャッスルマン病や好酸球性肉芽腫症などを疑い気管支肺胞洗浄 (Table 1)、経気管支肺生検を施行した。しかし確定診断には至らなかったため、後日確定診断のため胸腔鏡下肺生検 (右 S⁶) を施行した。その病理標本のルーペ像 (Fig. 3A) では中央部に 10 mm 大の嚢胞がみられ、嚢胞の一部は静脈周囲結合織に接し、嚢胞内に遊離した血管構造を認めた (Fig. 3B)。拡大すると (Fig. 3C)、間質へのリンパ球と形質細胞浸潤ならびに胚中心を伴うリンパ濾胞形成がみられた。また、同部位の免疫染色で間質への多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められ (Fig. 3D)、IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞が約 50% であった。IL-6 は 8 pg/ml 未満であり、キャッスルマン病は否定的と考えられた。眼科受診や唾液腺シンチグラフィを含む各種膠原病の検査を行ったが、膠原病の診断基準は満たさず、膠原病に伴うリンパ球性間質性肺炎も否定できると判断した。以上より IgG4 関連肺疾患と診断した。なお、2 年前に他院で施行された胸部 CT (Fig. 2D) を取り寄せたとこ

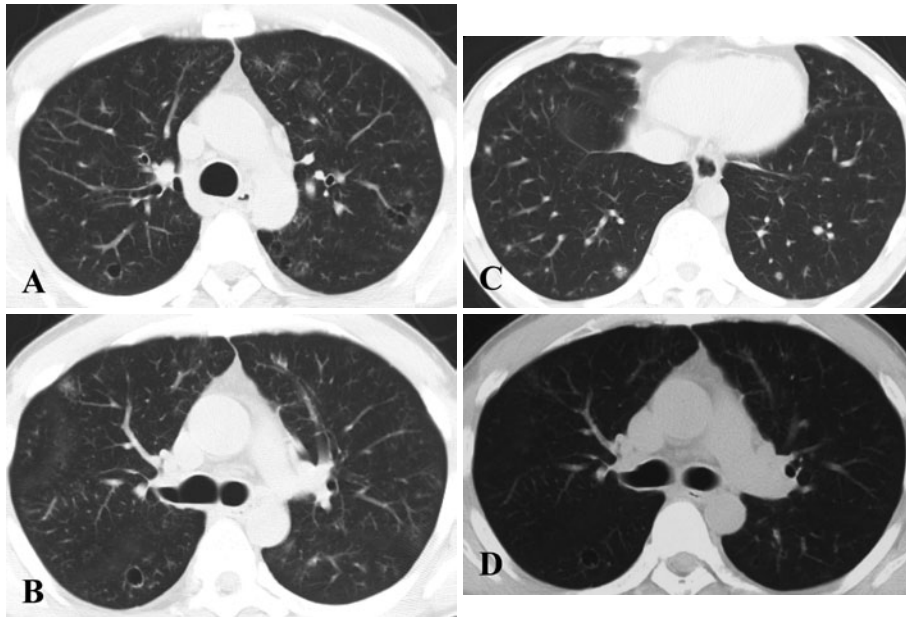


Fig. 2 (A, B, C) Chest CT images showed several cysts, micronodules, nodules, ground glass opacity, and thickening of interlobular septa in the bilateral lungs. (D) Cysts were shown to exist on a chest CT image 2 years before the first visit.

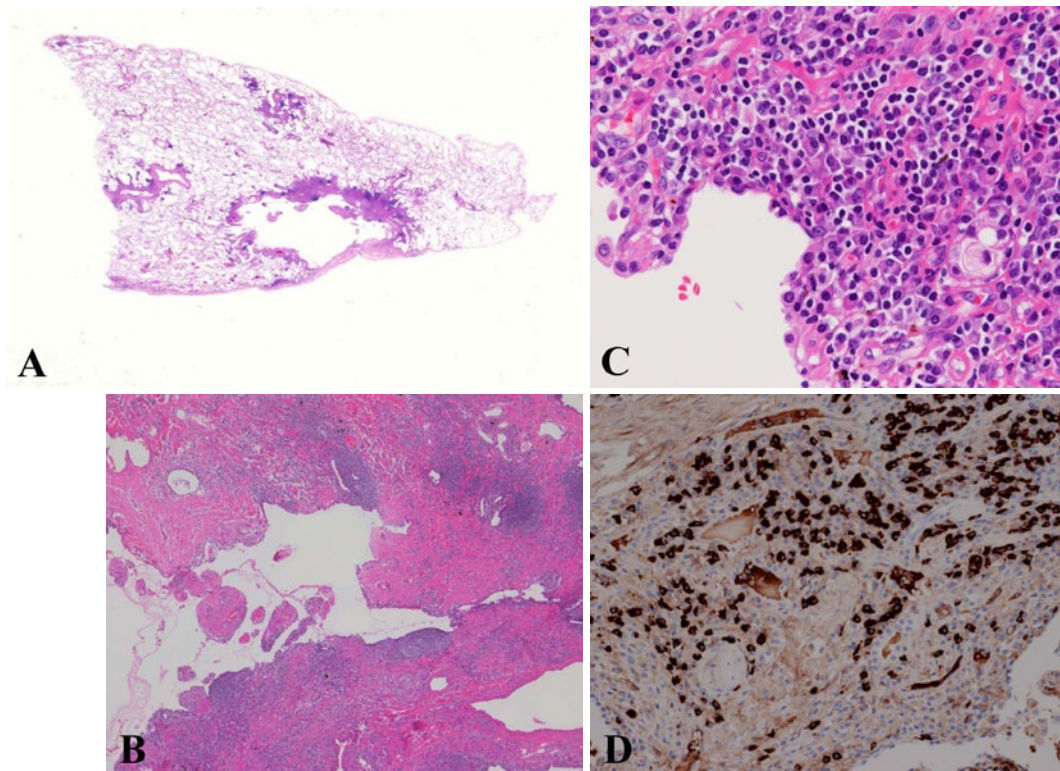


Fig. 3 (A) Video-assisted thoracic surgery specimen from the right S⁶ shows a cyst [hematoxylin-eosin (HE) stain]. (B) Isolated vascular structures are present in the cyst (HE stain, $\times 20$). (C) Infiltration of lymphocytes and plasma cells in the interstitium (HE stain, $\times 200$). (D) Infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells in the interstitium (IgG4 immunostaining, $\times 100$).

る、現在ほどではないがすでに嚢胞や粒状影が存在していた。この所見をみて前医は肺気腫症と診断していた。現時点で無症状であることや2年前から画像の進行が緩徐であること、診断後の胸部CTでも画像の悪化がみられないことなどから未治療で慎重な経過観察を行っている。

考 察

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値と病変部への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患と定義されているが、まだ診断基準は確立していない。正木と梅原¹¹⁾や平松ら¹²⁾が IgG4 関連疾患の診断基準について報告している一方、特徴の一つである IgG4 陽性形質細胞浸潤についてもその基準はさまざま、浸潤程度を IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 >50% や >30% とするなど一定していない¹¹⁾¹³⁾。IgG4 関連疾患のなかでも、自己免疫性膵炎やミクリッツ病については IgG4 関連疾患の膵病変、涙腺・唾液腺病変と認識されるようになったこともあり、それぞれの診断基準に従って診断されることとなっているが¹¹⁾¹⁴⁾、一方、肺病変を含むその他の病変についてはまだ策定されていない。本症例は画像所見からサルコイドーシス、IgG4 関連肺疾患、キャッスルマン病や好酸球性肉芽腫症などを疑い、胸腔鏡下肺生検を行った。病理所見はリンパ球と形質細胞による炎症と嚢胞形成の2つに要約され、この2つは同一機序による病変であると考えられた。この所見は多クローン性高 γ グロブリン血症を伴う症例の肺病変に合致しており、IgG4 関連肺疾患、キャッスルマン病や膠原病に伴うリンパ球性間質性肺炎が原因として考えられた。またこの所見は、サルコイドーシスや好酸球性肉芽腫症とは異なっていた。次に形質細胞に対し κ 鎖と λ 鎖に対する抗体、IgG ならびに IgG4 に対する抗体で免疫染色を行った。 κ 鎖と λ 鎖はほぼ同数であり、IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞が約 50% であった。血液検査での IgG4 高値と IL-6 < 8 pg/ml、シェーグレン症候群を含む膠原病のないことなどとあわせて、IgG4 関連肺疾患と診断した。他臓器病変で IgG4 関連疾患と診断が確定している症例が肺病変を合併した場合は診断は比較的容易であるが、本症例のように肺病変単独症例もあるため肺病変の診断基準または IgG4 関連疾患を包括した診断基準の確立が望まれる。

IgG4 関連疾患の報告は増加し、その肺病変についても報告が散見されるようになった。IgG4 関連疾患の肺病変は画像上、①mass lesion、②interstitial pneumonia pattern、③organizing pneumonia pattern を呈し、組織学的にはそれぞれ①炎症性偽腫瘍、②間質性肺炎、③器質性肺炎に対応している¹⁵⁾。また、Inoue らは IgG4 関

連肺疾患の 13 症例について検討し、その CT 所見を①solid nodular type、②round-shaped ground glass opacity type、③alveolar interstitial type、④bronchovascular type の4つに分類している¹⁵⁾。その 13 症例を詳細にみていくと①mass、②large nodules、③small nodules、④ground glass opacity、⑤thickening of bronchovascular bundles、⑥thickening of interlobular septa、⑦bronchiectasia、⑧honeycombing、⑨cysts、⑩lymph node enlargement の 10 所見がみられており、1つの症例に複数の所見が混在していることが多い。しかし、本症例のような嚢胞については Inoue らの報告では 13 症例中わずか 1 例であった。その他の文献でも嚢胞を呈した報告はなく、比較的まれな画像所見であると考えられる。嚢胞の成立機序については、病理標本で嚢胞が静脈周囲結合織に接している部位があり、嚢胞内に遊離した血管構造もみられたことから、炎症の過程で肺構造の破壊が起こった結果形成されたかと我々は推測した。

IgG4 関連疾患の治療は、副腎皮質ステロイドが用いられ、有効であったとの報告が多い^{16)~18)}。一方、無治療で自然軽快した症例報告もある¹⁹⁾。本症例は、2年前の胸部CTで既に嚢胞や粒状影が認められたが、症状が自然消失していること、進行が非常に緩徐であったことなどから副腎皮質ステロイドの投与は行わず経過観察としている。現在、診断から 10ヶ月以上経過しているが症状の出現はなく、IgG4 値もほぼ 300 mg/dl 前後で推移し、胸部CT上も嚢胞の数やサイズに変化はみられていない。また、リンパ節の大きさも変化はない。副腎皮質ステロイドの投与基準は今後の課題と考える。

IgG4 関連疾患における肺病変は多彩であることは知られているが、本症例のような嚢胞性病変を呈した症例は僅少であるため報告した。新しい疾患概念であり、今後のさらなる症例の蓄積によってその疾患概念が確立されることを期待する。

本論文の要旨は第 196 回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した。

謝辞：胸腔鏡下肺生検にご協力いただいた当センター呼吸器外科の星永 進先生、村井克己先生、池谷朋彦先生、高橋伸政先生、川井廉之先生に深謝いたします。また、本稿の作成にあたり当センター呼吸器内科の栗田裕輔先生、山川晃昇先生、加藤栄助先生、福田千晶先生、太田池恵先生、米田純一郎先生、石黒 卓先生、高久洋太郎先生、宮原庸介先生、鍵山奈保先生、倉島一喜先生には貴重なコメントをいただきました。紙面をお借りして深謝いたします。

引用文献

- 1) Hamono H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing

- pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
 - 3) Deshpande V, Chicano S, Finkelberg D, et al. Auto-immune pancreatitis: A systemic immune complex mediated disease. *Am J Surg Pathol* 2006; 30: 1537-45.
 - 4) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 432-3.
 - 5) Zen Y, Nakamura Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-19.
 - 6) Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. Distinct clinical, serological, and sonographical characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cell. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1309-17.
 - 7) Takeda S, Haratake J, Kasai T, et al. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating auto immune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 474-6.
 - 8) 田辺直也, 加藤元一, 米本千春, 他. IgG4 陽性形質細胞が著明に認められた炎症性偽腫瘍の 1 例. *日呼吸会誌* 2008; 46: 894-8.
 - 9) Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 360-2.
 - 10) Fujiu K, Sakuma H, Miyamoto H, et al. Immunoglobulin G4-related inflammatory pseudotumor of the lung. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2010; 58: 144-8.
 - 11) 正木康史, 梅原久範. IgG4 関連疾患～その診断の混沌, および混沌から抜け出すための提言～. *日臨免疫学会誌* 2009; 32: 478-83.
 - 12) 平松万尚, 浅野 基, 松下公紀, 他. IgG4 関連疾患. *岡大三朝医療センター研究報告* 2008; 76: 60-5.
 - 13) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
 - 14) 山本元久, 高橋祐樹, 篠村恭久. IgG4 関連疾患の検査と診断. *臨床検査* 2011; 55: 741-7.
 - 15) 松井祥子. IgG4 関連疾患の肺病変. *日胸* 2008; 67: 378-86.
 - 16) Neild GH, Rodrigues-Justo M, Wall C, et al. Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Med* 2006; 4: 23.
 - 17) Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 2008; 32: 671-81.
 - 18) Takato H, Yasui M, Fujimura M, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008; 47: 291-4.
 - 19) 阪下健太郎, 高森幹雄, 村田研吾, 他. 速やかに自然消退を認めた IgG4 陽性の肺炎症性偽腫瘍の 1 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 172-7.

Abstract

A case of immunoglobulin G4-related lung disease with cysts

Keitaro Nakamoto^a, Noboru Takayanagi^a, Tsutomu Yanagisawa^a, Yoshihiko Shimizu^b,
Yoshinori Kawabata^b and Yutaka Sugita^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

^bDepartment of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 39-year-old man was referred to our hospital because of cough and sputum production and an abnormal chest X-ray. Chest computed tomography (CT) showed some cysts, micronodules, nodules, ground glass opacity (GGO), and thickening of interlobular septa in the bilateral lungs. Laboratory tests showed elevated serum immunoglobulin G (IgG) and IgG4 levels. Transbronchial lung biopsy yielded no significant findings. A video-assisted thoracic surgery biopsy specimen from the right S⁶ showed cysts and infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells. We diagnosed IgG4-related lung disease. This disease has recently been recognized. Nodules, GGO, and thickening of interlobular septa are frequent CT findings, but cysts are rare. For differential diagnosis of pulmonary disease when cysts are present on a chest CT, we must consider IgG4-related lung disease.