

●症 例

血清 IgG4 高値と限局性肉芽腫性血管炎を合併し診断に苦慮した
炎症性縦隔腫瘍の 1 例野村 基子^a 渡辺 恭孝^a 遠藤 俊輔^b
野首 光弘^c 河端 美則^d 小山信一郎^a

要旨：症例は 67 歳，男性。呼吸困難と嘔声を主訴に来院。胸部単純および造影 CT で上縦隔に腫瘤を認めた。診断目的の縦隔腫瘍生検では，IgG4 陽性形質細胞浸潤と細静脈を侵す縦隔炎・隣接する肺の壊死性肉芽腫性血管炎を認めた。血清 IgG4 の上昇があり，IgG4 関連縦隔炎の疑いでステロイド治療を開始し，臨床症状および画像所見の著明な改善を得た。IgG4 関連縦隔炎は線維性縦隔炎や多発血管炎性肉芽腫症との鑑別が重要で，これらの疾患においても IgG4 陽性細胞の浸潤が報告されている。本症例は病理学的にも鑑別に苦慮した貴重な症例と考えた。

キーワード：線維性縦隔炎，多発血管炎性肉芽腫症，IgG4 関連疾患

Fibrous mediastinitis, Granulomatosis with polyangiitis, IgG4-related disease

緒 言

線維性縦隔炎や多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis: GPA) の原因ははまだ明らかでないが，近年 IgG4 関連疾患との異同，鑑別の重要性が指摘されている^{1)~3)}。今回我々は，血清 IgG4 高値と限局性の肺肉芽腫性血管炎を合併した炎症性縦隔腫瘍で，ステロイド治療が著効した症例を経験した。IgG4 関連縦隔炎は既知の線維性縦隔炎および GPA との鑑別が重要であるが，これらの疾患においても IgG4 陽性細胞の浸潤が報告されており，臨床経過などを含めた包括的な診断が求められる。しかしながら，本症例では肺・縦隔に病変が限局しており，病理学的な鑑別にも苦慮したため，文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：67 歳，男性。

主訴：呼吸困難，嘔声。

既往歴：慢性閉塞性肺疾患，慢性副鼻腔炎。

生活歴：喫煙 40 本/日×45 年，2 年前に禁煙。

職業：62 歳まで建築資材を扱う会社員(吸引曝露歴なし)。

現病歴：2ヶ月前から進行する歩行時の呼吸困難と嘔声を主訴に来院。先行する感冒症状なし。体重減少なし。

来院時現症：身長 167 cm，体重 57.8 kg，体温 36.4℃，脈拍 94 回/min，血圧 132/78 mmHg，呼吸数 18 回/min，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)。

頸静脈怒張なし。胸部聴診異常なし。

胸部 X 線所見：縦隔の拡大あり。

胸部単純および造影 CT 所見：上縦隔に，気管の左方偏位を伴い上大静脈・腕頭動脈・右鎖骨下動脈を取り囲む内部低吸収領域を伴う腫瘤性病変を認めた (図 1)。

¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) 所見：右肺尖部から鎖骨上窩にかけて連続する maximum standardized uptake value (SUVmax) 10.6 の不整な腫瘤あり (図 2)。

検査所見 (表 1)：血算では好酸球分画が 10.8% で血小板数高値。生化学では CRP が高値。血清学的検査では IgG, IgG4 の高値を認めた。

臨床経過：悪性リンパ腫などの悪性疾患や，線維性縦隔炎などの炎症性腫瘍を鑑別にあげ，診断目的に胸腔鏡下縦隔腫瘍生検術を施行した。肉眼所見では肺と縦隔が癒着しており，同部位を手工的に剥離し，硬く肥厚した臓側胸膜と縦隔組織を採取した。病理組織は一部に硬い縦隔病変も採取されていたが，癒着していた肺組織が主体であった。胸膜と肺組織はリンパ球，形質細胞，好酸

連絡先：渡辺 恭孝

〒330-8503 埼玉県さいたま市大宮区天沼町 1-847

^a自治医科大学附属さいたま医療センター呼吸器科

^b同 呼吸器外科

^c同 病理部

^d埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科

(E-mail: yasuyasu@omiya.jichi.ac.jp)

(Received 23 Jul 2015/Accepted 1 Oct 2015)

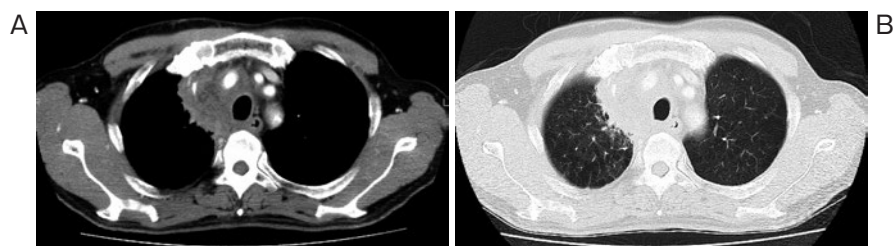


図1 胸部造影CT 縦隔条件 (A)・肺野条件 (B). 上縦隔に上大静脈の狭窄を伴い、気管を左方に圧排する内部低吸収領域を伴う腫瘍性病変が認められ、右肺尖部の浸潤影と一塊になっていた。

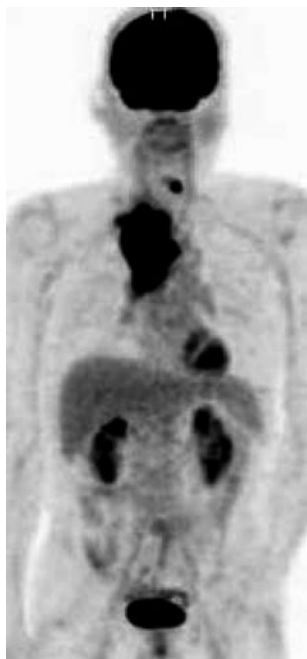


図2 FDG-PET 所見. 右肺尖部から鎖骨上窩にかけて連続する SUVmax 10.6 の不整な腫瘤あり. そのほかの臓器には明らかな集積はみられなかった。

表1 血液・尿検査

血算		血清学的検査	
WBC	9,740/μl	CRP	3.93 mg/dl
Neu	71.3%	IgG	1,400 mg/dl
Lym	10.6%	IgG4	159 mg/dl
Mono	5.1%	IgM	142 mg/dl
Eosi	10.8%	IgE	825 IU/ml
RBC	424×10 ⁴ /μl	ACE	5.8 IU/L
Hb	12.9 g/dl	sIL-2R	472 IU/ml
Ht	36.4%	IL-6	3.2 pg/ml
Plt	47.5×10 ³ /μl	CEA	0.6 ng/ml
生化学		CYFRA	<1 ng/ml
TP	7.2 g/dl	Pro-GRP	21.7 pg/ml
Alb	3.4 g/dl	NSE	7.9 ng/ml
T-Bil	0.26 mg/dl	MPO-ANCA	-
AST	21 IU/L	PR-3ANCA	-
ALT	30 IU/L	β-D-glucan	13.9 pg/ml
LDH	149 IU/L	凝固検査	
BUN	21 mg/dl	PT-INR	1 μg/ml
Cr	0.73 mg/dl	APTT	42.6 s
Na	138 mmol/L	D-dimer	<1 μg/ml
K	4 mmol/L	尿検査	
Cl	101 mmol/L	尿蛋白	-
Ca	8.8 mg/dl	尿潜血	-

球や組織球の浸潤、花むしろ状とも呼べる線維化と辺縁の気腔内器質化を伴う炎症性病変であり、その内部に複数の地図状の壊死像がみられた。壊死病変および周囲に明らかな palisading は認めなかったが、ラングハンス型の多核巨細胞がみられた。壊死周囲の炎症性病変内には細動脈の肉芽腫性血管炎が確認された。IgG4 陽性細胞数は 70 cell/high power field (HPF) で、IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞は約 40% であった。縦隔組織にも炎症細胞浸潤を認め、閉塞性静脈炎および花むしろ状の構築を含む線維化がみられたが、壊死性変化は得られた検体において確認できなかった。また、真菌感染や結核感染、寄生虫感染を示唆する所見はなかった (図3)。術後 10 日目に呼吸困難感が増悪し、胸部単純 CT で右胸水の貯留がみられ、自然軽快しなかった。胸水は採取されなかつ

たが、病理の所見から IgG4 関連疾患や線維性縦隔炎、限局性の GPA が鑑別されており、胸腔への炎症の波及に伴う胸水も疑われた。副鼻腔炎の既往があり、耳鼻科を受診したが、壊疽や肉芽腫はみられなかった。プレドニゾン (prednisolone : PSL) 1 mg/kg/日での投与を開始した。治療開始 2 週間で胸水および縦隔病変はほぼ消失し、自覚症状も軽快した。治療開始 2 ヶ月で胸部 CT 上陰影は消失した (図4)。15 ヶ月の経過で PSL 投与は漸減終了し、再発なく経過している。

考 察

ステロイド反応性良好の縦隔腫瘤をきたした症例を経験した。血清 IgG4 の上昇および病理組織学的に形質細胞浸潤、IgG4 陽性細胞浸潤と線維性変化がみられたが、

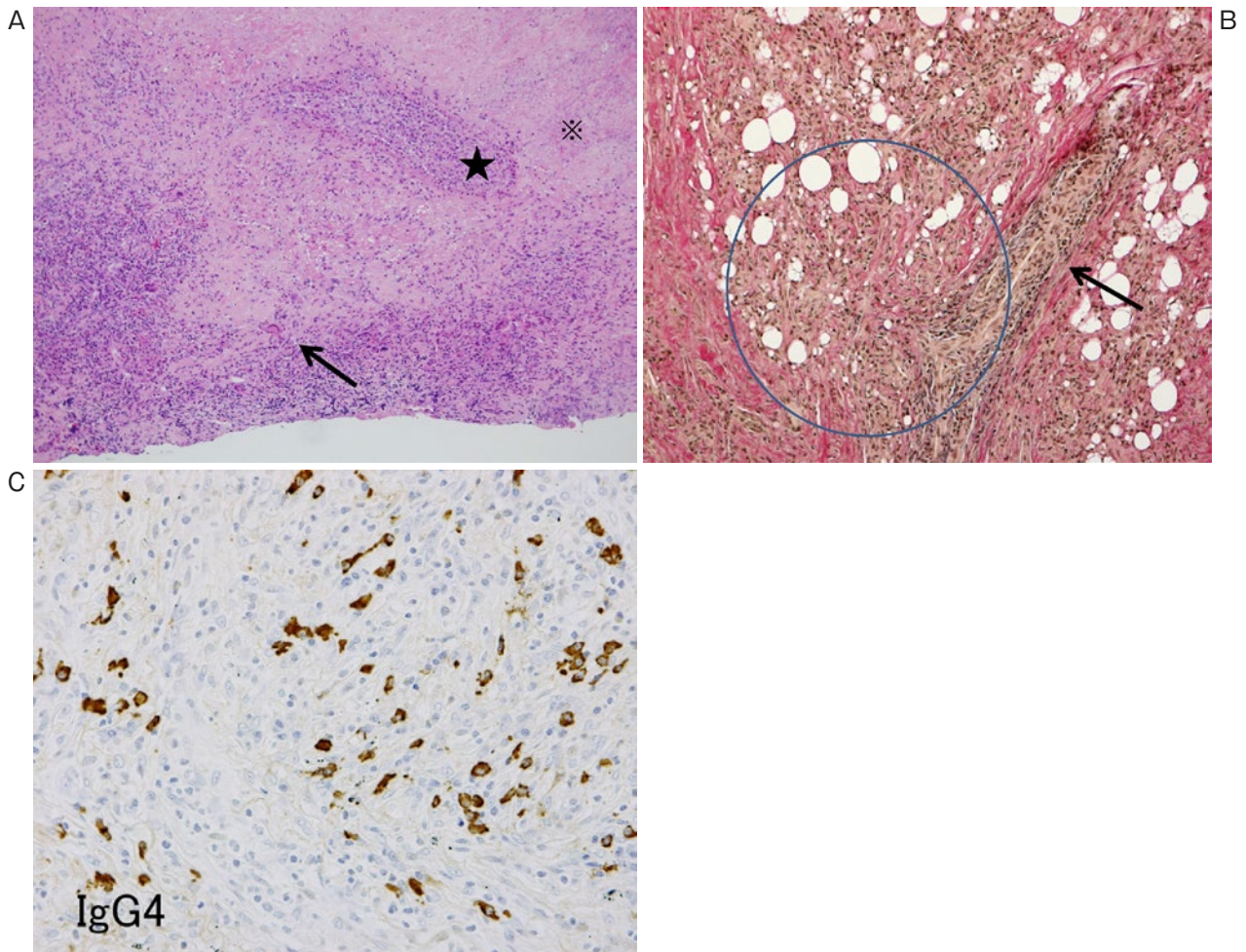


図3 病理組織所見. 肺および縦隔には多発する壊死巣がみられ, 単球・組織球・多核巨細胞・形質細胞・好酸球が多量に浸潤していた. (A) 肺組織では, 壊死巣(※)・多核巨細胞浸潤(←)を伴う肉芽腫性の炎症性変化および肉芽腫性の血管炎(★)を認めた. (B) 縦隔組織では, 閉塞性静脈炎(←)および花むしろ状(丸ワク)の構築を含む線維化を認めた. (C) IgG4 陽性形質細胞浸潤がみられた.



図4 治療2ヶ月後の胸部造影CT (縦隔条件). 縦隔の腫瘍性病変はほぼ消失した.

肺組織で壊死性肉芽腫があり, 診断に苦慮した症例であった.

本症例では胸腔鏡下生検による病理組織にて地図状壊死と細動脈の肉芽腫性血管炎を認めたため, 肺縦隔に局限した抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic

antibody : ANCA) 陰性の GPA を第一に考えた. 上下気道に局限した GPA は, 腎で半月体形成性腎炎をきたす全身型と異なり, 比較的予後良好な一群として報告されている⁴⁾. また, 一般的に GPA において臓器病変の広がりや PR3-ANCA 陽性率・力価が相関するとされるものの, 限局型では陽性率が低いと報告されており⁵⁾, ANCA 陰性であっても GPA の診断を否定できない. しかし, 反応性の縦隔リンパ節腫脹は報告があるものの縦隔病変が主体となるのはまれであり⁶⁾, ステロイドのみの治療で反応が非常に良好であった経過は GPA の典型例と一致しなかった.

次に画像所見で縦隔病変を主体とし肉芽腫や線維性の炎症性変化をきたす疾患として線維性縦隔炎をあげた. 線維性縦隔炎は, ヒストプラズマ症・真菌・結核などの感染や特発性に過剰な免疫応答を起こして線維化が進行し, 気道や血管などの縦隔内臓器の圧排や機能不全をき

たす^{7)~10)}。感染初期の免疫応答にて mediastinal granuloma と定義される肉芽腫性の限局性の縦隔腫瘤を形成し、進行すると線維性縦隔炎の病態を呈すると考える説もある⁷⁾。先行感染を示唆する所見が明らかではなく、ステロイド治療や免疫抑制剤による治療が奏効することはまれであると報告⁹⁾されている点が本症例と合致せず、誘因となった感染症を証明できなかった。

本症例は血清 IgG4 の高値と病理組織での IgG4 陽性細胞浸潤を認め、IgG4 関連疾患と診断してよいか否かの判断が難しかった。呼吸器疾患の診断基準では、画像所見で肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚・結節影・浸潤影・胸膜病変のいずれかを認め、血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上) と病理所見で広義間質への著明なリンパ球・形質細胞浸潤、IgG4/IgG 陽性細胞比 >40% かつ IgG4 陽性細胞 >10 cell/HPF、閉塞性静脈炎もしくは閉塞性動脈炎、浸潤細胞周囲の特徴的な線維化を認めること、としている¹⁾。本症例は血清 IgG4 と病理組織での IgG4 陽性細胞浸潤は診断基準を満たし、肺・縦隔に閉塞性静脈炎と線維化を認めた点も合致した。しかし、これらは IgG4 関連疾患に特有のものではなく、本症例で鑑別された GPA などの ANCA 関連血管炎³⁾¹¹⁾、キャッスルマン病¹²⁾、肺癌¹³⁾などの病態でも報告がある。さらに過去にヒストプラズマ症や肉芽腫関連などの線維性縦隔炎と診断された症例において、血清 IgG4 高値と IgG4 関連疾患に特徴的な病理所見がみられ、IgG4 関連疾患と線維性縦隔炎のオーバーラップについても提唱されている²⁾。また、本症例で認めた肉芽腫性病変は IgG4 関連疾患においてはまれであるとされる¹⁾¹⁴⁾。IgG4 関連疾患は一般にステロイド反応良好であることが多く¹⁵⁾、本症例の臨床経過は IgG4 関連疾患に合致する。肉芽腫性変化をきたしたことのみで否定はできないが、IgG4 関連疾患とするには非典型的であったため、最終的には血清 IgG4 高値と限局性の肺肉芽腫性血管炎を合併した炎症性縦隔腫瘤とした。

IgG4 関連疾患における IgG4 の役割や原因ははっきりと解明されておらず、線維性縦隔炎などの他疾患において IgG4 高値の有無が臨床経過に寄与する面はあるのかなど、疑問も多い。典型的な臨床徴候と病理学的所見で従来診断されていた疾患概念に IgG4 という免疫染色が追加され、何をもって IgG4 関連疾患とし他の疾患を除外するのか、既存の疾患概念も含め再構築が必要な状況であるといえよう。線維性縦隔炎のようにまれな疾患では病理学的な検証も十分ではない。肺・縦隔に限局した病変においては特に、IgG4 の結果だけではなく、病理所見および血清学的な検査結果などを総合して鑑別を進め、疾患の積み重ねが必要であると思われた。

著者の COI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関して特に申告なし。

引用文献

- 1) 松井祥子, 他. 第 54 回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム報告 IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. 日呼吸会誌 2015; 4: 129-32.
- 2) Peikert T, et al. Histopathologic Overlap between Fibrosing Mediastinitis and IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2012; 207056.
- 3) Chang SY, et al. Increased IgG4-Positive Plasma Cells in Granulomatosis with Polyangiitis: A Diagnostic Pitfall of IgG4-Related Disease. *Int J Rheumatol* 2012; 121702.
- 4) Carrington CB, et al. Limited forms of angiitis and granulomatosis of Wegener's type. *Am J Med* 1966; 41: 497-527.
- 5) Nölle B, et al. Anticytoplasmic autoantibodies: their immunodiagnostic value in Wegener granulomatosis. *Ann Intern Med* 1989; 111: 28-40.
- 6) Martinez F, et al. Common and uncommon manifestations of Wegener granulomatosis at chest CT: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 2012; 32: 51-69.
- 7) Dines DE, et al. Mediastinal granuloma and fibrosing mediastinitis. *Chest* 1979; 75: 320.
- 8) Loyd JE, et al. Mediastinal fibrosis complicating histoplasmosis. *Medicine* 1988; 67: 295-310.
- 9) Peikert T, et al. Fibrosing mediastinitis: clinical presentation, therapeutic outcomes, and adaptive immune response. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90: 412-23.
- 10) Rossi SE, et al. Fibrosing mediastinitis. *Radiographics* 2001; 21: 737-57.
- 11) Liu LJ, et al. IgG subclass distribution, affinity of anti-myeloperoxidase antibodies in sera from patients with Wegener's granulomatosis and microscopic polyangiitis. *Nephrology* 2008; 13: 629-35.
- 12) Sato Y, et al. IgG4-Related Lymphadenopathy. *Int J Rheumatol* 2012; 572539.
- 13) Fujimoto M, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 2013; 44: 1569-76.
- 14) Stone JH, et al. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 15) Khosroshahi A, et al. Treatment approaches to IgG4-related systemic disease. *Curr Opin Rheumatol* 2011; 23: 67-71.

Abstract

Inflammatory mediastinal mass accompanied with a high serum IgG4 level and a limited granulomatous vasculitis

Motoko Nomura^a, Yasutaka Watanabe^a, Shunsuke Endo^b,
Mitsuhiro Nokubi^c, Yoshinori Kawabata^d and Shinichiro Koyama^a

^aDivision of Pulmonary Medicine, Saitama Medical Center, Jichi Medical University

^bDivision of Thoracic Surgery, Saitama Medical Center, Jichi Medical University

^cDivision of Pathology, Saitama Medical Center, Jichi Medical University

^dDivision of Pathology, Saitama Cardiovascular and Respiratory Center

A 67-year-old man was presented with dyspnea and hoarseness. Chest CT showed a right upper mediastinal mass at the level of the aortic arch. Pathological findings obtained from the surgical biopsy revealed necrotizing granulomatous inflammation without caseation, inflammatory cellular infiltration of histiocyte and multinucleated giant cell, and vasculitis of middle and small arteries in his lung. There was an infiltration of IgG4-positive plasma cells accompanied by elevation of serum IgG4 level. His symptoms and the mediastinal mass successfully improved after prednisolone therapy. This is an important case in which to consider the overlap or differential diagnosis of IgG4-related disease, fibrosing mediastinitis, and granulomatosis with polyangiitis.