

## ●症 例

## 胸水貯留を契機に診断した多彩な胸部病変を呈した IgG4 関連疾患の 1 例

矢部 勇人<sup>a</sup> 夏井坂元基<sup>a</sup> 矢島 秀教<sup>b</sup> 松井 利憲<sup>c</sup> 笠井 潔<sup>d</sup>

要旨：症例は 79 歳，男性。近医で右胸水を指摘され当科紹介となった。胸水の精査加療目的に当科入院となった。右胸水は形質細胞優位の滲出性胸水で胸水排液後の造影 CT で縦隔リンパ節の腫脹，左 S8 の浸潤影と，右 S9 に 26×23 mm の，内部に低吸収域を伴う結節を認めた。左耳下腺生検，CT ガイド下で経気管支肺生検を含め精査し，IgG4 関連疾患とその胸部病変と診断した。内部に低吸収域を伴う結節影や胸水貯留など多彩な胸部病変を伴う IgG4 関連疾患を経験したので報告する。

キーワード：IgG4 関連疾患，IgG4 関連呼吸器疾患，多中心性 Castleman 病，胸水

IgG4-related disease, IgG4-related respiratory disease, Multicentric Castleman's disease, Pleural effusion

## 緒 言

IgG4 関連疾患は近年注目されている疾患概念で，2015 年 1 月に IgG4 関連呼吸器疾患診断基準が発表された<sup>1)</sup>。IgG4 関連疾患の胸部病変の画像所見は，肺門・縦隔リンパ節腫脹，気管支壁・気管支血管束の肥厚，小葉間隔壁の肥厚，結節，胸膜下浸潤影，気管支血管周囲浸潤影が知られている。今回我々は，内部に低吸収域を伴う結節影や胸水貯留など多彩な胸部病変を呈した，まれな IgG4 関連疾患を経験したので報告する。

## 症 例

症例：79 歳，男性。

主訴：胸水貯留。

既往歴：糖尿病。

現病歴：糖尿病で近医内科通院中，胸部 X 線写真で右胸水貯留を認めた。明らかな自覚症状は認めなかった。胸水精査目的に当科紹介された。2014 年 4 月に精査加療目的に当科入院となった。

喫煙歴：20 本/日×60 年。

粉塵曝露歴：なし。

家族歴：特記事項なし。

入院時身体所見：身長 164.5 cm，体重 47.9 kg，体温 36.6℃，血圧 154/84 mmHg，脈拍 78 回/min，SpO<sub>2</sub> 94% (room air)，左耳下腺腫脹，右呼吸音減弱，その他一般身体所見・神経学的な異常はなかった。

検査所見 (表 1)：IgG 4,619 mg/dl，IgG4 2,040 mg/dl と高値であった。IgE は 174 IU/ml と正常上限程度，補体は低値であり，interleukin-6 (IL-6) は 11.1 pg/ml と高値だった。インターフェロン $\gamma$ 遊離試験は陰性だった。また，胸水排液後の肺機能検査で閉塞性換気障害，肺拡散能 (DL<sub>co</sub>/VA) の低下を認め，慢性閉塞性肺疾患 (COPD) を合併していた。

胸水所見 (表 2)：黄色の形質細胞優位の滲出性胸水。細胞診で悪性細胞は認めず，多数の形質細胞を認めた。胸水中 IgG4 は 1,520 mg/dl だった。胸水中アデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase：ADA) 54.6 U/L と高値であったが，胸水の抗酸菌塗抹・培養・結核菌 PCR 検査は陰性だった。

画像所見：入院時胸部 X 線写真 (図 1A) で右胸水を認めた。胸水排液後の胸部 X 線写真，胸部造影 CT (図 1B, D) では左 S8 の上下葉間に接する浸潤影，右 S9 に 26×23 mm で内部に低吸収域を伴う結節を認めた。左耳下腺の腫脹，短径 10～15 mm 程度で縦隔リンパ節 #2R, #4R, #5, #6, 両鼠径リンパ節の腫大を認めた。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査では左耳下腺，頸部リンパ節，縦隔リンパ節，両鼠径リンパ節，左 S8 の浸潤影，右 S9 の結節影にそれぞれ取り込みを認めた (図 2)。

連絡先：矢部 勇人

〒047-0001 北海道小樽市若松 1-1-1

<sup>a</sup>小樽市立病院呼吸器内科

<sup>b</sup>札幌医科大学医学部消化器・リウマチ・免疫内科学講座

<sup>c</sup>小樽市立病院耳鼻咽喉科

<sup>d</sup>同 病理検査科

(E-mail: yabehayato2005@yahoo.co.jp)

(Received 30 Jun 2015/Accepted 13 Nov 2015)

表 1 入院時血液・尿・肺機能検査所見

血算		血清		尿一般	
WBC	4.9×10 <sup>3</sup> /μl	CRP	0.06 mg/dl	糖定性	-
Neu	52%	IgG	4,619 mg/dl	蛋白定性	±
Eos	3.3%	IgG4	2,040 mg/dl		
Bas	1.3%	IgA	41 mg/dl	尿沈渣	
Mon	7.1%	IgD	0.6 mg/dl	赤血球	1~4/HPF
Lym	37.3%	IgM	17 mg/dl	白血球	1~4/HPF
RBC	3.09×10 <sup>6</sup> /μl	IgE	174 IU/ml	細菌	-
Hb	10.2 g/dl	CEA	2.7 ng/ml		
Plt	14.2×10 <sup>3</sup> /μl	CYFRA	3.8 ng/ml	肺機能検査	
		pro-GRP	54 pg/ml	VC	2.54 L
生化学		HbA1c (JDS)	6.5%	%VC	76.9%
TP	9.7 g/dl	RF	11 IU/ml	FEV <sub>1</sub>	1.27 L
Alb	2.2 g/dl	ANA	40倍	%FEV <sub>1</sub>	66.5%
T-Bil	0.3 mg/dl	P-ANCA	<1.0 U/ml	FEV <sub>1</sub> /FVC	62.7%
AST	16 IU/L	IL-6	11.1 pg/ml	DL <sub>co</sub>	12.6 ml/min/Torr
ALT	8 IU/L	KL-6	155 IU/ml	%DL <sub>co</sub>	95.5%
BUN	17.6 mg/dl	SP-D	123 ng/ml	DL <sub>co</sub> /VA	2.7 ml/min/Torr/L
Cr	0.76 mg/dl	C3	21 mg/dl	%DL <sub>co</sub> /VA	65.1%
LDH	188 IU/L	C4	<1 mg/dl		
Na	136 mEq/L	血清補体価 (CH <sub>50</sub> )	<12 ml	血液ガス分析 (room air)	
K	3.1 mEq/L	インターフェロンγ	陰性	pH	7.46
Cl	100 mEq/L	遊離試験		PaCO <sub>2</sub>	42.8 Torr
BNP	41.2 pg/ml			PaO <sub>2</sub>	75.5 Torr
				HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	29.9 mmol/L

表 2 胸水検査所見

Protein	5.8 g/dl	Cell surface markers (CD38 gating)	
LDH	290 IU/L	CD 7	53.9%
Glu	120 mg/dl	CD19	1.1%
CEA	1.4 ng/ml	CD20	1.7%
pH	7.6	CD45	78.8%
ADA	54.6 U/L	CD49e	22%
ヒアルロン酸	15,800 ng/ml	MPC-1	2.4%
IgG	3,213 mg/dl		
IgG4	1,520 mg/dl	胸水細胞診	Class I
総細胞数	600/μl		
リンパ球	43.3%		
好中球	0%		
好酸球	0%		
異型リンパ球	6.7%		
形質細胞	50%		

臨床経過：右胸腔ドレーンを挿入し胸水の排液と精査を行った。確定診断目的に右 S9 の結節に対しての、CT ガイド下で経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) と左耳下腺生検を行った。

右肺結節の組織は、リンパ球・形質細胞浸潤が高度で一部の静脈で閉塞性静脈炎を認めた。IgG4 陽性細胞は散在性に浸潤し IgG 陽性細胞の 40% を占めており、強拡大では IgG4 陽性細胞は 10 個以下だった (図 3)。IgG 軽鎖

のκ鎖：λ鎖の比は 2：1 だった。肺組織は IgG4 関連疾患包括診断基準<sup>2)</sup>の病理組織学所見は満たさなかったが、IgG4 関連呼吸器疾患診断基準では確定診断群だった。

左耳下腺の組織では小リンパ球、大型芽球、形質細胞の高度浸潤を認めた。IgG4 陽性細胞は IgG 陽性細胞の 40% 以上を占めていた。強拡大視野では IgG4 陽性細胞は 10 個以上であり、IgG4 関連疾患包括診断基準を満たす結果となり、IgG4 関連疾患とその胸部病変と診断した。

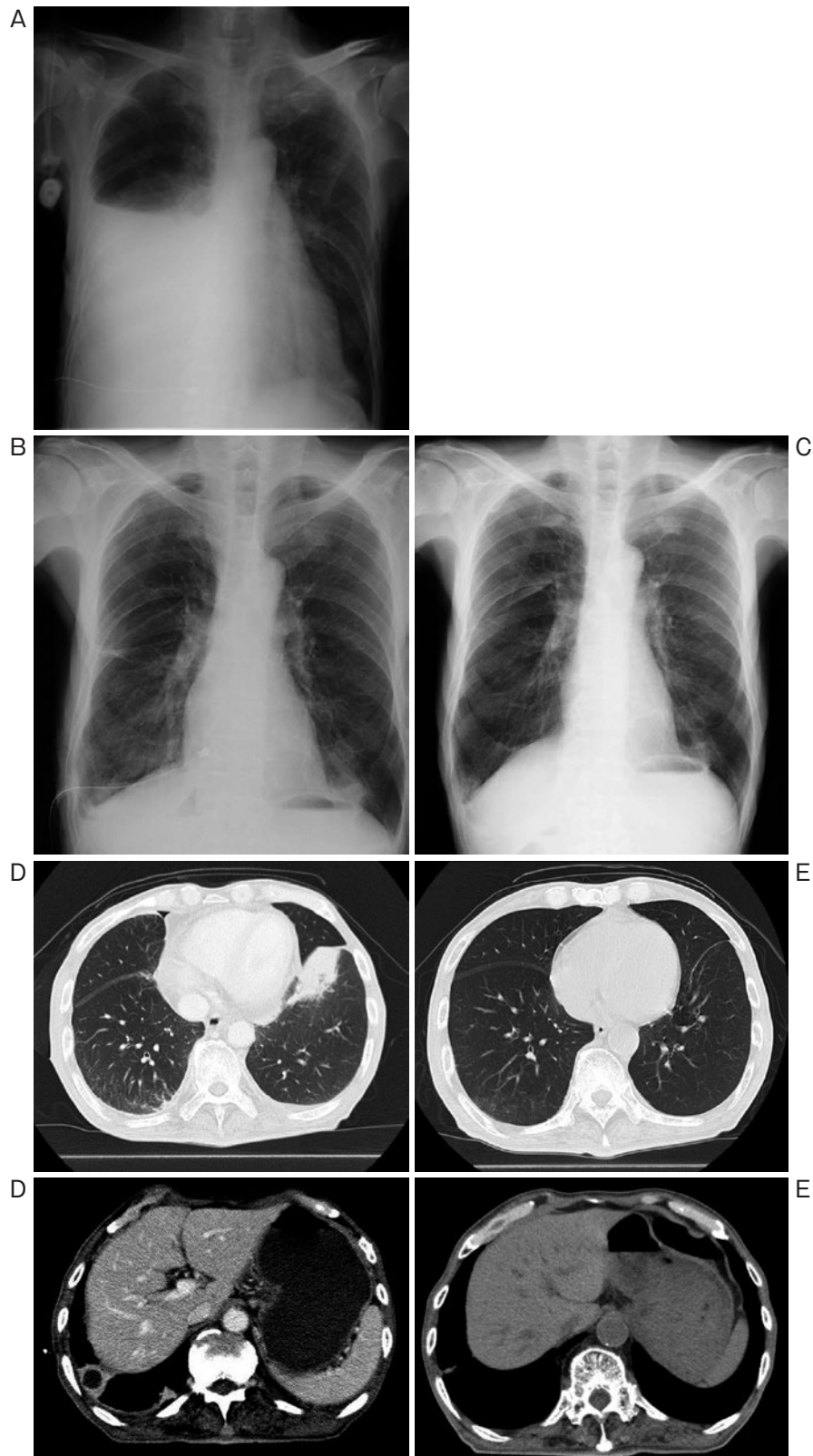


図1 (A) 入院時胸部X線写真. 右胸水が大量に貯留しているのを認める. (B) 胸水排液後のステロイド導入前の胸部X線写真. 右胸腔ドレーンと左下肺野の浸潤影を認める. (C) 胸水再貯留後のステロイド導入2ヶ月後の胸部X線写真. 右胸水は消失し再貯留は認めていない. (D) Bと同時期の胸部造影CT. 左S8にconsolidationを, また, 右S9肺底部に長径20mmで内部に低吸収域を伴う結節を認める. (E) Cと同時期の胸部単純CT. 左S8のconsolidation, 右S9結節はほぼ消失している.



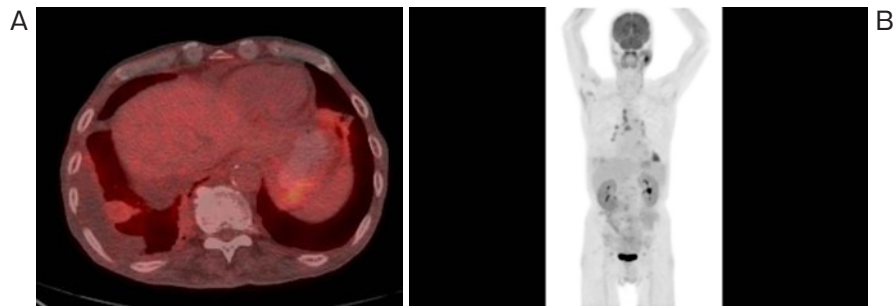


図2 (A) ドレーン抜去後の PET-CT 所見. 右 S9 結節への取り込み (SUVmax = 3.0) を認める. (B) 同 PET-CT. 左耳下腺, 縦隔リンパ節, 肺野内の取り込みを認める. 縦隔リンパ節 #7, #10R に取り込みを認める.

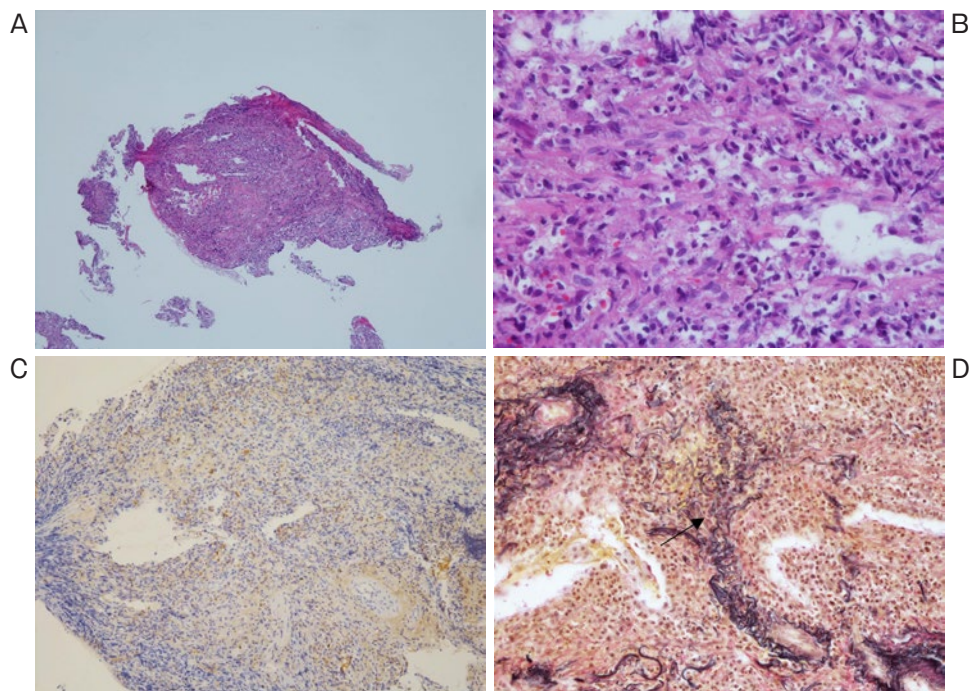


図3 (A) 右 S9 結節の TBLB 検体. リンパ球や形質細胞の高度浸潤を認める [hematoxylin-eosin (HE) 染色,  $\times 40$ ]. (B) 右 S9 結節の TBLB 検体. 紡錘細胞が浸潤した間質に小リンパ球, 形質細胞, 一部に組織球を交え浸潤している (HE 染色,  $\times 400$ ). (C) 右 S9 結節の TBLB 検体. IgG4 陽性細胞は散在性に浸潤している. IgG4 陽性細胞は IgG 陽性細胞の 40% 以上を占めている (IgG4 免疫組織化学染色,  $\times 100$ ). (D) 右 S9 結節の TBLB 検体. 閉塞した静脈の弾性線維があり閉塞性静脈炎の所見を認める (矢印) (Elastica van Gieson 染色,  $\times 100$ ).

胸水排液後に胸水の再貯留と呼吸困難の出現を認めたことからプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 0.6 mg/kg, 30 mg/day で治療開始した. ステロイド開始後, 胸水は減少し右下葉の結節はほぼ消失, 左下葉の浸潤影は消失した (図 1C, E). 同時に, 左耳下腺も縮小した. ステロイドは漸減し, 現在 PSL 10 mg で再発は認めていない.

## 考 察

IgG4 関連疾患は 2001 年に自己免疫性膵炎の報告で認識された<sup>3)</sup>. 病態は不明な点も多いが, ステロイドへの反応は通常良好で罹患臓器の機能は比較的長期間保持されることが多い<sup>4)5)</sup>.

本症例は, 耳下腺の生検検体で IgG4 関連疾患包括診断基準から診断確実例となった. 胸部病変の TBLB 検

体の病理所見はIgG4関連疾患包括診断基準では疑診群で、IgG4関連呼吸器疾患診断基準で確定診断となった。また、耳下腺の腫脹は片側性でミクリッツ病の診断基準は満たさなかった。

ZenらはIgG4関連疾患について114例の病理学的な検討を行っている<sup>6)</sup>。そのなかで、胸水の有無は不明だが、5例で胸膜炎を伴っていることを報告している。本症例で胸膜組織検体は得られていないが、治療反応性、胸水中IgG4の値から胸水もIgG4関連疾患によるものと考えた。

IgG4関連疾患の胸部病変の画像所見についてMatsuiらは肺門・縦隔リンパ節腫脹、気管支壁・気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節、胸膜下浸潤影、気管支血管周囲浸潤影を報告している<sup>7)</sup>。本症例はそれらの画像所見のうちの複数を認め、結節については内部に低吸収域を伴っておりIgG4関連疾患の胸部病変として非典型的といえる。

IgG4関連疾患で、肺内に内部に低吸収域を伴う結節の報告は我々が検索したかぎりでは、見つからなかった。類似した画像所見としてその発生機序は異なると考えられるが、肺内に嚢胞性病変を伴ったIgG4関連疾患<sup>8)</sup>や自己免疫性膵炎で仮性嚢胞を呈した症例報告が散見している<sup>9)10)</sup>。

本症例で右下葉の結節内部に低吸収域を伴っていた機序は不明であるが、結節内部が壊死に陥った可能性や既存の気腫性病変が関与していた可能性が推定される。

本症例ではIL-6が高値であり多中心性Castleman病(multicentric Castleman's disease: MCD)が鑑別疾患となる。MCDの呼吸器病変は両側肺門部リンパ節の腫脹、小葉中心性陰影、肺実質病変の病理学的所見としてlymphocytic interstitial pneumonia (LIP)となることが報告されている<sup>11)</sup>。本症例で炎症反応の上昇は認めず、耳下腺・肺の病理所見からもMCDは否定的だった。

胸水中に形質細胞が多数認められた場合、多発性骨髄腫も鑑別疾患となる。本症例で血清・尿中からM蛋白は検出されず、胸水中の細胞表面マーカー解析(CD38ゲーティング)でCD38強陽性の細胞集団は認めなかった。

治療は、IgG4関連疾患の膵病変とされる自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: AIP)の診療ガイドラインで、ステロイド寛解導入治療としてPSLを0.6 mg/kg/日から開始し2~4週間の投与後漸減する方法が標準的とされる<sup>12)13)</sup>。

胸水貯留をはじめ、多彩な胸部病変を伴ったIgG4関連疾患を経験した。従来のIgG4関連疾患包括診断基準

とIgG4関連呼吸器疾患診断基準を併用することで、詳細な鑑別が可能となったと考える。

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. IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. 日呼吸誌 2015; 4: 129-32.
- 2) Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD) 2011. Mod Rheumatol 2012; 22: 21-30.
- 3) Hamano H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med 2001; 344: 732-8.
- 4) Stone JH, et al. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366: 539-51.
- 5) Umehara H, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. Mod Rheumatol 2012; 22: 1-14.
- 6) Zen Y, et al. IgG4-related disease a cross-sectional study of 114 cases. Am J Surg Pathol 2010; 34: 1812-9.
- 7) Matsui S, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease clinicoradiological and pathological feature. Respirology 2013; 18: 480-7.
- 8) 中本啓太郎, 他. 嚢胞性病変を伴ったimmunoglobulin G4関連肺疾患の1例. 日呼吸誌 2012; 1: 487-91.
- 9) Kawakami H, et al. Autoimmune pancreatitis associated with hemorrhagic pseudocysts: a case report and literature review. Intern Med 2008; 47: 603-8.
- 10) Takita M, et al. Autoimmune chronic pancreatitis with IgG4-related pancreatic pseudocyst in a patient undergoing total pancreatectomy followed by autologous islet transplantation. Pancreas 2013; 42: 175-7.
- 11) Johkoh T, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. Radiology 1998; 209: 477-81.
- 12) 西森 功, 他. 自己免疫性膵炎の治療についての実態調査. 胆と膵 2007; 28: 961-6.
- 13) 西森 功, 他. 自己免疫性膵炎の治療—厚生労働省難治性疾患克服研究事業 難治性膵疾患調査研究班の自己免疫性膵炎の治療に関するコンセンサス—. 膵臓 2005; 20: 343-8.

## Abstract

**A case of IgG4-related disease presenting with right pleural effusion and a pulmonary nodule with low density area**Hayato Yabe<sup>a</sup>, Motoki Natsuizaka<sup>a</sup>, Hidetaka Yajima<sup>b</sup>, Toshinori Matsui<sup>c</sup> and Kiyoshi Kasai<sup>d</sup><sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Otaru General Hospital<sup>b</sup>Department of Gastroenterology, Rheumatology and Clinical Immunology, Sapporo Medical University School of Medicine<sup>c</sup>Department of Otorhinolaryngology, Otaru General Hospital<sup>d</sup>Department of Pathology, Otaru General Hospital

A 79-year-old man was referred to our hospital for detailed examination of right pleural effusion. He was asymptomatic, but physical examination revealed swelling of the right parotid gland. Pleural effusion was exudative with lymphoplasmacytic predominance. A chest computed tomography taken after drainage of pleural effusion showed swelling of mediastinal lymph nodes, a consolidation in the left lower lobe, and a nodule with a low density area in the right lower lobe. Biopsy specimens obtained from a right lower nodule and the right parotid gland showed IgG4-positive lymphoplasmacytic infiltration. Thus IgG4-related disease was diagnosed, and systemic corticosteroid therapy was commenced. Then thoracic lesions and the right parotid gland swelling were resolved, and his corticosteroid dose was tapered. To our knowledge, this appears to be the first case report of IgG4-related disease presenting with pleural effusion and a pulmonary nodule with a low density area.