

●症 例

IgG4関連肺疾患の経過中に発症した原発性肺腺癌の1例

徳田 皇治^{a,b} 中屋 孝清^b 中山 雅之^b
 坂東 政司^b 杉山幸比古^b 萩原 弘一^b

要旨：71歳，男性．20XX-5年にIgG4関連肺疾患と診断された．20XX年4月に両側肺の結節，縦隔・肺門リンパ節の腫大，血清IgG4値の上昇を認めたため，原疾患の増悪の可能性が考えられた．プレドニゾロンが投与され，病変の縮小およびIgG4値の低下を認めたが，その後再び縦隔リンパ節が増大し，右肺門部に腫瘍性病変の新出を認めた．右主気管支内腔からの生検で原発性肺腺癌と診断した．IgG4関連肺疾患は多彩な肺病変を呈するため悪性腫瘍の早期診断が困難な場合があり，注意深い観察を要すると考えられた．

キーワード：IgG4関連肺疾患，原発性肺腺癌，経気管支生検

IgG4-related lung disease, Primary lung adenocarcinoma, Transbronchial biopsy

緒 言

IgG4関連疾患は，自己免疫性膵炎での高IgG4血症の報告を契機としてわが国より報告された疾患概念であり¹⁾，臨床的には全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める．およそ10%の患者に肺病変を認め²⁾，また悪性腫瘍の合併も報告されているが^{3)~5)}，肺癌との関連については未だ報告は少ない．今回我々は，IgG4関連肺疾患の経過中に原発性肺腺癌を発症した症例を経験したので，文献的考察を加え報告する．

症 例

患者：71歳，男性．

主訴：胸部異常陰影．

既往歴：30歳代 唾液腺手術（診断名は不明），63歳 副鼻腔炎，アレルギー性鼻炎，65歳 気管支喘息．

家族歴：父 脳血管障害，弟 膵臓癌．呼吸器疾患の家族歴なし．

喫煙歴：既喫煙者，20本/日（18~55歳）．

職業歴：学校教員．

生活歴：鳥等の飼育なし．

現病歴：20XX-18年（53歳）に健診での胸部X線写真にて両側肺門部リンパ節の腫大を指摘された．経気管支肺生検を施行したが診断に至らなかった．20XX-12年の健診単純CTにて右上葉に浸潤影が新たに出現したが，本人の希望で経過観察とした．20XX-5年8月の胸部単純CTにて新たに両肺野に浸潤影の出現を認めたため，気管支鏡検査を施行したところ，左上区支入口部を閉塞する隆起性病変を認めた．気管支鏡下腫瘍生検を施行し，IgG4関連肺疾患と診断した（以上の経過については既報⁶⁾）が，経過観察のみで胸部の陰影は消退した．20XX-1年に両側顎下腺の腫大を認めたが，無治療で縮小した．20XX年4月に両肺野の結節，粒状影の新出および縦隔・肺門リンパ節の増大（図1a），血清IgG4値の上昇（図2）を認めたため，IgG4関連肺疾患の増悪の可能性を考え，同年5月19日からプレドニゾロン（prednisolone）30mgの内服を開始し，以後漸減した．右気管支周囲リンパ節は著明に縮小し，肺野の粒状影は消退した．右気管傍リンパ節も縮小を認めたが，比較的軽度にとどまった（図1b）．IgG4値も低下したが（図2），20XX年12月の単純CTで結節・粒状影の新出，右肺門部腫瘍および胸水の再貯留を認めたため，精査目的に当科に入院した．入院時点でプレドニゾロン15mgを内服していた．入院時現症：身長161.0cm，体重56.6kg，体温36.7℃，血圧143/81mmHg，脈拍111/分・整，呼吸数16/分，経皮的動脈血酸素飽和度（室内気）96%．表在リンパ節触知せず．呼吸音および心音は異常なし．ばち指なし．

入院時検査所見：血液検査（表1）では，間質性肺炎の血清マーカーはKL-6 819U/mL，SP-D 207ng/mLといずれも高値であった．腫瘍マーカーは，SLX 158U/mL

連絡先：徳田 皇治

〒179-0072 東京都練馬区光が丘2-11-1

^a 地域医療振興協会練馬光が丘病院呼吸器COPDセンター

^b 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
 (E-mail: ktokuda-ky@umin.ac.jp)

(Received 21 Jul 2017/Accepted 1 Nov 2017)

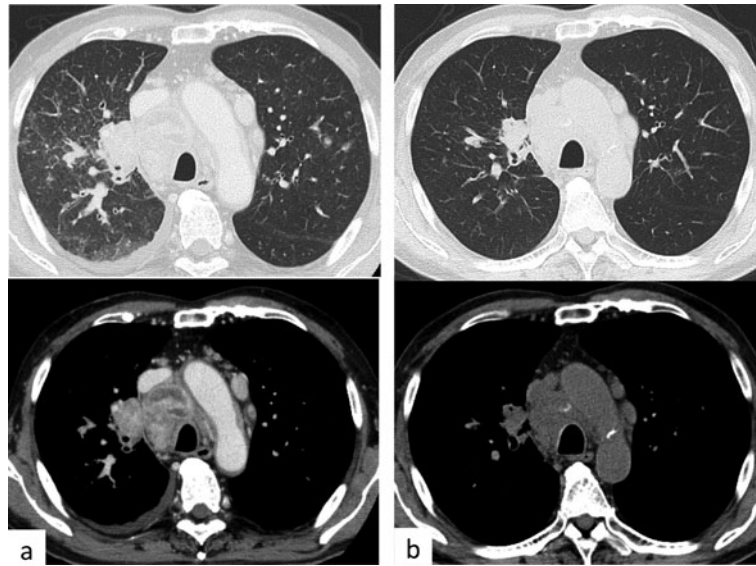


図1 胸部CT. (a) 胸部造影CT. 20XX年5月. 両肺の結節・粒状影, 肺門・縦隔リンパ節の腫大および右胸水を認めた. (b) 胸部単純CT. 20XX年6月. 結節・粒状影の消退, 肺門・縦隔リンパ節の縮小, 胸水の消失を認めた.

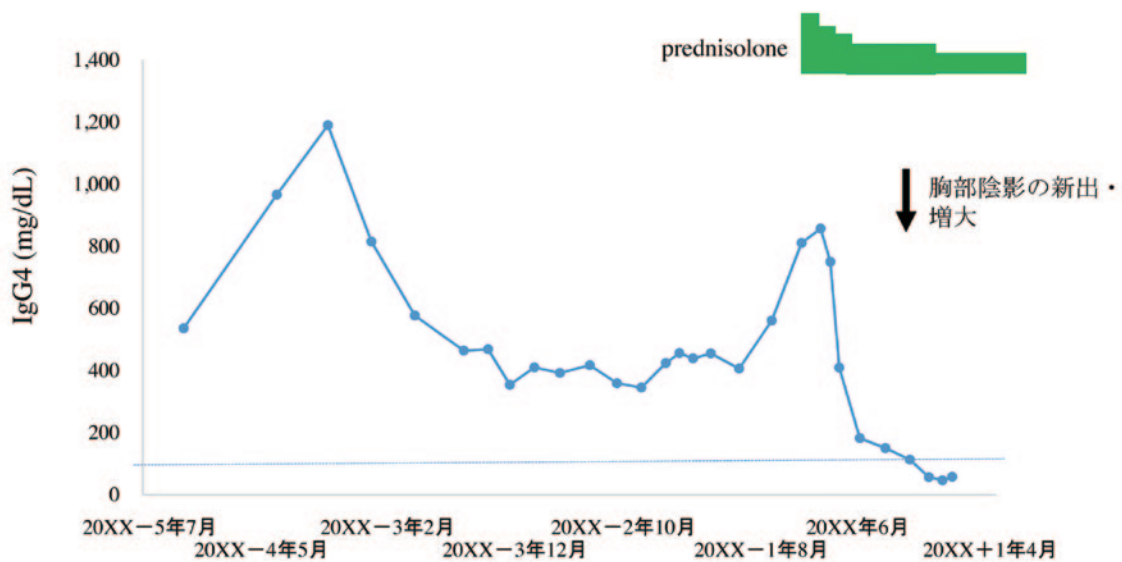


図2 IgG4値の推移. プレドニゾロン投与量: 20XX年5月19日～ 30mg, 6月12日～ 25mg, 7月11日～ 20mg, 8月8日～ 15mg, 20XX+1年2月1日～ 12.5mg.

と高値であった. 入院時の胸部単純X線写真 (図3a) では, 右肺門部の腫瘤を認めた. 胸部造影CT (図3b) では, 肺門・縦隔リンパ節腫大, 右肺門部の腫瘤, 右胸水および結節・粒状影の新出を認めた.

臨床経過: 気管支鏡検査を施行した. 右主気管支に粘膜塑造な隆起性病変を認め (図4a), 同部位からの生検にて原発性肺腺癌と診断した (図4b). 周囲にはIgG4陽性形質細胞の浸潤が認められた (図4c). 臨床病期はcT3N3M1b (PLE, PUL, BRA), stage IVであり, epi-

dermal growth factor receptor (EGFR) 遺伝子変異陰性, ALK 遺伝子転座陰性であった. カルボプラチン (carboplatin)+ペメトレキセド (pemetrexed) の化学療法を施行した. 2コース終了時点でprogressive disease (PD) と判断し, レジメンをcarboplatin+nano-particle albumin-bound paclitaxelに変更し, 治療を行ったが, 病勢の進行とperformance statusの低下を呈し, 20XX+1年5月に永眠した.

表1 入院時血液検査所見 (20XX年12月)

Hematology		Biochemistry		Serology			
WBC	10,300/ μ L	TP	6.2 g/dL	CRP	0.82 mg/dL	CEA	3.9 ng/mL
Neu	83.7 %	Alb	2.7 g/dL	KL-6	819 U/mL	CYFRA	2.7 ng/mL
Eos	0.9 %	BUN	17 mg/dL	SP-D	207 ng/mL	Pro-GRP	51.5 pg/mL
Bas	0.7 %	Cr	0.81 mg/dL	SP-A	91.0 ng/mL	SLX	158 U/mL
Mon	2.8 %	T-bil	0.53 mg/dL	sIL-2R	643 U/mL	IgG	892 mg/dL
Lym	11.9 %	AST	48 mU/mL	β -D-glucan	6.2 pg/mL	IgG4	113 mg/dL
Hb	15.4 g/dL	ALT	36 mU/mL	ACE	12.6 mU/mL	IgA	168 mg/dL
Plt	21.3×10^4 / μ L	AMY	75 mU/mL	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	IgM	56 mg/dL
		ALP	169 mU/mL	PR 3-ANCA	<1.0 U/mL	IgE	487 U/mL
		γ -GTP	122 mU/mL	IL-6	1.0 pg/mL		
		Na	143 mmol/L				
		K	4.4 mmol/L				
		Cl	108 mmol/L				

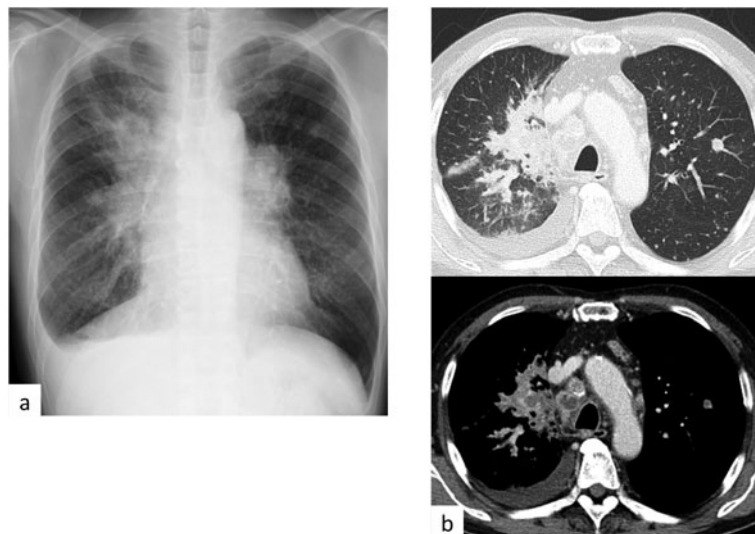


図3 20XX年12月入院時画像所見. (a) 胸部X線写真. 右胸水および肺門部の腫脹を認めた. (b) 胸部造影CT. 右胸水, 縦隔・肺門リンパ節腫大および右肺門部の腫瘍を認める. 左肺野に結節および多発粒状影の新出を認めた.

考 察

本症例は, IgG4関連肺疾患の経過中20XX年4月に画像所見の悪化を認め(図1a), 当初は原病の悪化を考えてステロイドによる治療を開始した. しかし, 肺野の粒状影や胸水の消失を認めた一方で, 右気管傍リンパ節の縮小は軽度にとどまり, 各病変においてステロイドに対する反応性は一様ではなく(図1b), その後胸部陰影は再増悪した(図3). 画像所見の経過について, IgG4関連肺疾患に原発性肺癌が混在して発症し, IgG4関連肺疾患の病変のみにステロイドが奏効した可能性が考えられる. また, 20XX年4月時点(図1a)で癌性リンパ管症を発症していたと解釈しても矛盾はなく, 癌性リンパ管症に対してステロイドが奏効した可能性も考えられた. いずれ

にせよ, その後原発性肺癌による胸部陰影の悪化(図3)と, 病理検体で腫瘍周囲のIgG4陽性細胞浸潤を認めたことから(図4c), IgG4関連肺疾患と肺癌の発症には関連がある可能性が推定されるが, 偶然の合併もあり得る.

IgG4関連疾患において, 悪性腫瘍の発症リスクが増加するという報告⁷⁾, 不変であるとする報告の両方がある⁸⁾が, AsanoらはIgG4関連疾患患者の診断後12年間までのフォローアップにおいて, 悪性腫瘍の発症率がコントロール群に比べて有意に上昇していたと報告し, また診断後1年間において特に強い関連がみられ, IgG4関連疾患の活動性が悪性腫瘍の発症のリスクファクターとなり得る可能性を指摘している⁹⁾. Karagiannisらは, 悪性黒色腫のマウスモデルにおいてIgG4がFc γ RI活性化を減弱させることにより, IgG1を介する抗腫瘍作用を阻害する

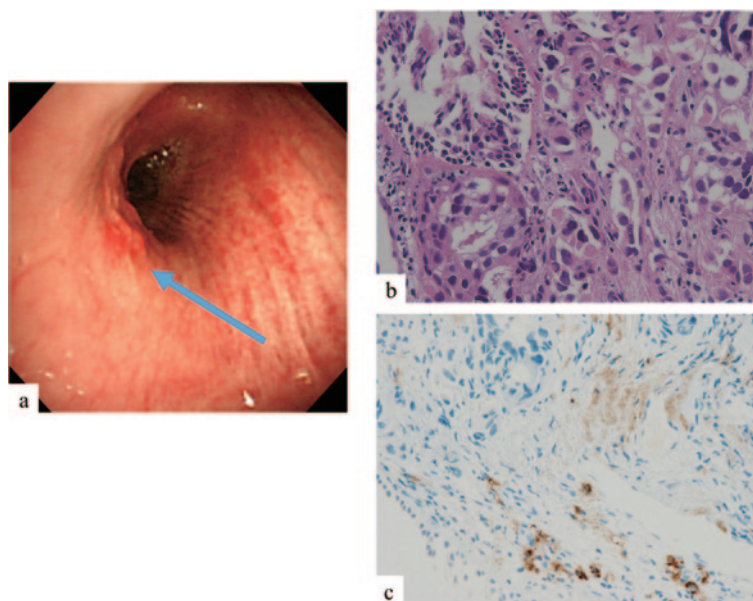


図4 気管支鏡検査・病理組織検査所見. (a) 気管支鏡検査所見. 右主気管支に粘膜粗造な隆起性病変 (→) を認めた. (b) 病理組織検査所見. リンパ管の中に原発性肺腺癌を認めた [hematoxylin-eosin (HE) 染色, ×400]. (c) 腫瘍組織周囲にIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた [抗IgG4抗体免疫染色, ×400].

と報告している¹⁰⁾. IgG4はFcγRへの結合においてIgG1と競合し, 免疫エフェクター細胞の抗体依存的細胞障害 (antibody-dependent cellular cytotoxicity: ADCC), 抗体依存的細胞貪食 (antibody-dependent cellular phagocytosis: ADCP), 補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity: CDC) を阻害することで腫瘍免疫において免疫寛容をもたらす可能性が示唆されている¹¹⁾.

IgG4関連肺疾患と原発性肺癌の合併について, これまでの報告は少ない. Inoueらは, 気管支鏡検査にて原発性肺腺癌と診断した後に外科手術を行い, 手術検体の免疫組織染色にてIgG4関連肺疾患の合併を認めた例を報告している¹²⁾. Zenらは, IgG4関連肺疾患の経過観察中, 網状影の中に結節が新出し, 外科手術を施行して原発性肺腺癌と診断した例を報告している¹³⁾. これらの報告例ならびに我々の症例でも, 肺癌の組織内や周囲にIgG4陽性細胞の浸潤が認められ, 肺癌もIgG4関連肺疾患を背景として発症する症例が存在する可能性が考えられる. 一方で, Fujimotoらは臨床的にIgG4関連肺疾患の所見が認められない原発性非小細胞肺癌において腫瘍周囲にIgG4陽性形質細胞の浸潤がみられ, またI期の扁平上皮癌においては浸潤を認めた群で予後が良好であったことを報告している¹⁴⁾. 肺悪性腫瘍とIgG4陽性形質細胞浸潤の関連については未だ明確になっておらず, 今後さらなる知見の集積が望まれる.

IgG4関連疾患が原発性肺癌の発症を促進し得るかについては, 今後さらなる症例の蓄積が望まれるが, 経過中

に悪性腫瘍を合併する可能性を常に念頭に置き, 慎重な観察を要すると考えられた.

本論文の要旨は, 第218回日本呼吸器学会関東地方会 (2016年2月, 東京) で発表した.

謝辞: 本例の病理所見をご指導いただきました自治医科大学病理学講座統合病理部門 金井信行先生に深謝いたします.

著者のCOI (conflicts of interest) 開示: 萩原 弘一: 特許使用料 (LSIメディエンス), 講演料 (アストラゼネカ), 奨学 (奨励) 寄付 (小野薬品工業). 他は本論文発表内容に関して特に申告なし.

引用文献

- 1) Hamano H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 2) Zen Y, et al. IgG4-related disease: A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-9.
- 3) Sato Y, et al. Ocular adnexal IgG4-related disease has uniform clinicopathology. *Pathol Int* 2008; 58: 465-70.
- 4) Fukui T, et al. Pancreatic cancer associated with autoimmune pancreatitis in remission. *Intern Med* 2008; 47: 151-5.
- 5) Inoue H, et al. A case of pancreas cancer with auto-

- immune pancreatitis. *Pancreas* 2006; 33: 208-9.
- 6) 中曾根悦子, 他. 肺野多発陰影, 縦隔リンパ節腫大および左気管支内腔に腫瘤性病変を認めたIgG4関連肺疾患の1例. *気管支学* 2010 ; 32 : 498-503.
 - 7) Yamamoto M, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 414-8.
 - 8) Hirano K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med* 2014; 53: 171-6.
 - 9) Asano J, et al. Association between immunoglobulin G 4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: An analysis after longterm follow-up. *J Rheumatol* 2015; 42: 2135-42.
 - 10) Karagiannis P, et al. IgG4 subclass antibodies impair antitumor immunity in melanoma. *J Clin Invest* 2013; 123: 1457-74.
 - 11) Crescioli S, et al. IgG4 characteristics and functions in cancer immunity. *Curr Allergy Asthma Rep* 2016; 16: 7.
 - 12) Inoue T, et al. Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 20 Suppl: 474-7.
 - 13) Zen Y, et al. IgG4-related lung and pleural disease: A clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.
 - 14) Fujimoto M, et al. Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G 4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum pathol* 2013; 44: 1569-76.

Abstract

Primary lung adenocarcinoma associated with IgG4-related lung disease

Koji Tokuda^{a,b}, Takakiyo Nakaya^b, Masayuki Nakayama^b,
Masashi Bando^b, Yukihiko Sugiyama^b and Hirokazu Hagiwara^b

^aRespiratory and COPD Center, Japan Association for Development of
Community Medicine Nerima Hikarigaoka Hospital

^bDivision of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

IgG4-related lung disease was diagnosed in a 71-year-old man, and resolved spontaneously. However, five years later, a chest contrast-enhanced computed tomography (CT) scan showed bilateral lung nodules, and hilar and mediastinal lymphadenopathy. His serum IgG4 levels were elevated. Based on the diagnosis of a recurrence of IgG4-related lung disease, systemic corticosteroid therapy was introduced. Chest radiologic findings improved and serum IgG4 levels declined. Subsequently, however, a right hilar mass and mediastinal lymphadenopathy appeared on chest contrast-enhanced CT scan. A transbronchial biopsy specimen obtained from the right main bronchus revealed primary lung adenocarcinoma. Physicians should be aware that primary lung cancer might be associated with IgG4-related lung disease.