

●症 例

気管支壁肥厚が顕著であった IgG4 関連疾患の 1 例

林 正周¹⁾ 岡島 正明¹⁾ 清水 崇¹⁾ 清水 夏恵¹⁾
 諸橋 数昭¹⁾ 外山 譲二¹⁾ 森 和久²⁾

要旨：症例は 52 歳男性。2009 年夏頃から両唾液腺の腫脹・硬結が出現した。ミクリッツ病を疑い全身精査を行ったところ、血清 IgG4 高値に加え、胸部 CT で気管支壁の著明な肥厚を認めた。気管支鏡下気管支生検で気管支粘膜下に IgG4 陽性形質細胞を多数認めたため、IgG4 関連疾患と診断した。副腎皮質ステロイド投与を行い、自覚症状や血清 IgG4 値の改善に加え、気管支壁肥厚も改善した。著明な気管支壁肥厚を伴う例では、IgG4 関連疾患を鑑別に挙げる必要がある。

キーワード：IgG4 関連疾患，気管支壁肥厚，ミクリッツ病，自己免疫性膵炎，副腎皮質ステロイド
 IgG4-related disease, Bronchial wall thickening, Mikulicz disease, Autoimmune pancreatitis, Corticosteroid

緒 言

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と全身諸臓器に IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤と腫瘤形成を呈する疾患概念である。呼吸器領域においては、間質性陰影を呈する例や腫瘤影を呈する例は多数報告されているが、気管支壁肥厚を指摘した報告例は少ない。今回我々は著明な気管支壁肥厚を認め、副腎皮質ステロイドが奏効した IgG4 関連疾患の 1 例を経験したため、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

52 歳，男性。

主訴：鼻閉，嗅覚・味覚障害。

既往歴：12 歳：虫垂炎手術，中学生頃～：慢性副鼻腔炎，2009 年 9 月：内視鏡下副鼻腔手術。

家族歴：特記事項なし。

粉塵吸入歴：なし。

喫煙歴：20 本/日×5 年間（17～22 歳）。

現病歴：2007 年 2 月頃から鼻閉，嗅覚・味覚障害が悪化したため近医耳鼻科に通院し，抗アレルギー薬の処方を受けていた。2009 年夏頃から両耳下腺・顎下腺が徐々に腫脹し，硬結が目立つようになった。2010 年 1 月に当院口腔外科を受診したところ，シェーグレン症候

群やミクリッツ病など全身性疾患が疑われ，外来で精査を行う方針とした。

身体所見：身長 177.0 cm，体重 70.0 kg，体温 36.6℃，血圧 119/81 mmHg，脈拍 66 回/分，整，眼瞼結膜に貧血なし，眼球結膜に黄疸なし，両涙腺・唾液腺が腫脹・硬結，表在リンパ節腫脹なし，呼吸音清，心雑音なし，腹部異常所見なし，下肢浮腫なし。

検査所見：好酸球分画の増加，赤沈の亢進， γ グロブリン分画の増加，肝機能障害を認めた。IgG 値は高値を示し，サブクラスを測定したところ IgG4 が著増していた。補体は低値であり，可溶性 IL-2 受容体は軽度上昇していた。一方，抗核抗体，抗 SS-A，SS-B 抗体は陰性であった。血液ガスでは A-aDO₂ の軽度開大を認めた。呼吸機能検査では閉塞性障害を認めた（Table 1）。

画像所見：胸部 X 線では気管支壁の肥厚を認めた。胸部 CT では全肺にわたりびまん性の小葉中心性粒状影，小葉間隔壁の肥厚を認め，気管支壁は著明に肥厚していた（Fig. 1）。頸胸腹部造影 CT では涙腺・耳下腺・顎下腺の著明な腫大を認めた（Fig. 2）。また，軽度の膵腫大を認め，膵周囲に低吸収域を認めた。MRCP では主膵管・肝内胆管の途絶，狭窄を認めた。Ga シンチグラフィでは涙腺や唾液腺，肺門部に集積増加を認めた。

気管支鏡検査：気管・気管支粘膜面は不整で浮腫状であった（Fig. 3）。気管支肺胞洗浄液では，リンパ球分画の上昇，CD4/CD8 比の低下を認めた（Table 1）。右中下幹分岐部から行った気管支生検では，粘膜下にリンパ球，形質細胞の浸潤を認めた。免疫染色では，IgG4 陽性形質細胞を多数認めた。また，IgG4/IgG 60～90% と著明に増加していた（Fig. 4）。

〒943-8507 新潟県上越市大道福田 148 番地 1

¹⁾上越総合病院内科

²⁾日本歯科大学新潟生命歯学部口腔外科学講座

（受付日平成 23 年 4 月 8 日）

Table 1 Laboratory data

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	6,540/mm ³	TP	8.1 g/dl	CRP	0.21 mg/dl
Neu	45.5%	Alb	50.4%	IgG	2,865 mg/dl
Lym	26.1%	α ₁	3.0%	IgG4	1,610 mg/dl
Bas	0.8%	α ₂	7.9%	IgA	95 ml/dl
Eos	22.2%	β	6.6%	IgM	19 mg/dl
Mon	5.4%	γ	32.1%	IgE	58.9 IU/ml
RBC	455 × 10 ⁴ /mm ³	BUN	10.1 mg/dl	C ₃	68.1 mg/dl
Hb	13.1 g/dl	Cr	0.67 mg/dl	C ₄	1.8 mg/dl
Ht	40.7%	Na	138 mEq/L	CH ₅₀	11 U/ml
Plt	18.7 × 10 ⁴ /mm ³	K	4.3 mEq/L	Ferritin	232.0 ng/ml
ESR	49 mm/h	Cl	102 mEq/L	RF	7.9 U/ml
Blood gas analysis (room air)		GOT	54 IU/L	ANA	<40 ×
pH	7.430	GPT	66 IU/L	Anti SS-A Ab	<5 index
PaCO ₂	38.4 mmHg	LDH	140 IU/L	Anti SS-B Ab	<5 index
PaO ₂	89.3 mmHg	ALP	661 IU/L	sIL-2R	1,374 U/ml
HCO ₃ ⁻	25.2 mmol/L	γ-GTP	270 IU/L	KL-6	219 U/ml
BE	1.2 mmol/L	T-bil	0.5 mg/dl	ACE	11.7 U/l
A-aDO ₂	12.7 mmHg	Amy	21 IU/l	Lysozyme	7 mg/ml
Pulmonary function test		BALF (from right B ³ b)			
VC	6.01 L	Recovery	46.7%		
%VC	132%	Cell count	1.7 × 10 ⁵ /ml		
FEV _{1.0}	4.01 L	Neu	3%		
FEV _{1.0} %	66.72%	Eos	1%		
Ṡ ₅₀	3.12 L/sec	Lym	35%		
Ṡ ₂₅	1.68 L/sec	Mφ	61%		
Ṡ ₅₀ /Ṡ ₂₅	1.88	CD4/CD8	0.3		
%DLCO	122%	Cytology	no malignancy		
		Culture	negative		

経過：血清学的に高 IgG 血症を認めること、組織に著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めることから、IgG4 関連疾患と診断した。罹患臓器は肺だけでなく、涙腺、唾液腺、胆管、膵臓に及ぶことから、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、自己免疫性膵炎の合併例と考えられた。診断確定後、プレドニゾン 30 mg 内服治療を開始した。内服後数日で鼻症状および唾液腺の腫脹は改善した。血清 IgG4 値は徐々に低下し、赤沈、可溶性 IL-2 受容体、肝機能、補体のいずれも改善を認めた。1 カ月後に撮影した胸部 CT では、気管支壁肥厚は著明に改善し、小葉中心性粒状影や小葉間隔壁肥厚も目立たなくなった (Fig. 5)。プレドニゾンは 4 週おきに漸減し、経過は良好である。

考 察

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と全身諸臓器に IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤と腫瘤形成を呈する疾患である¹⁾。この疾患が注目を浴びようになったのは、2001 年に Hamano らが硬化性膵炎患者に高 IgG4 血症を認めた報告に端を発する²⁾。また、それまでシェーグレン症候群の一亜型にすぎないとされていたミクリッツ病が

IgG4 関連疾患の一部であることが報告された³⁾。以後、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、下垂体炎、リンパ節腫大など IgG4 に関連した病態が全身に及ぶことが分かってきた。これまで互いに無関係と思われていたこれらの疾患が「IgG4 関連疾患」という 1 つの概念で説明することが可能となり、各領域で注目を集めている。

IgG4 に関連した呼吸器病変としては、2004 年に Taniguchi らが多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う間質性肺炎を合併した自己免疫性膵炎を報告したのが始まりである⁴⁾。2005 年には、Zen らが肺炎症性偽腫瘍と診断されている症例の一部に IgG4 関連疾患が含まれていることを報告している⁵⁾。それ以後、炎症性偽腫瘍や間質性肺炎に関して多数の報告がみられる。IgG4 関連疾患が呼吸器病変を伴う頻度は諸家により異なるが、114 例の IgG4 関連疾患を検討した cross sectional study では、26 例 (23%) に肺病変を、5 例 (4%) に胸膜病変を認めた、と報告されている⁶⁾。

近年では、IgG4 関連疾患の中に気管支壁肥厚を伴う例があることが認識されつつある。2008 年に Sakashita らは気管支壁がびまん性に肥厚したミクリッツ病の症例

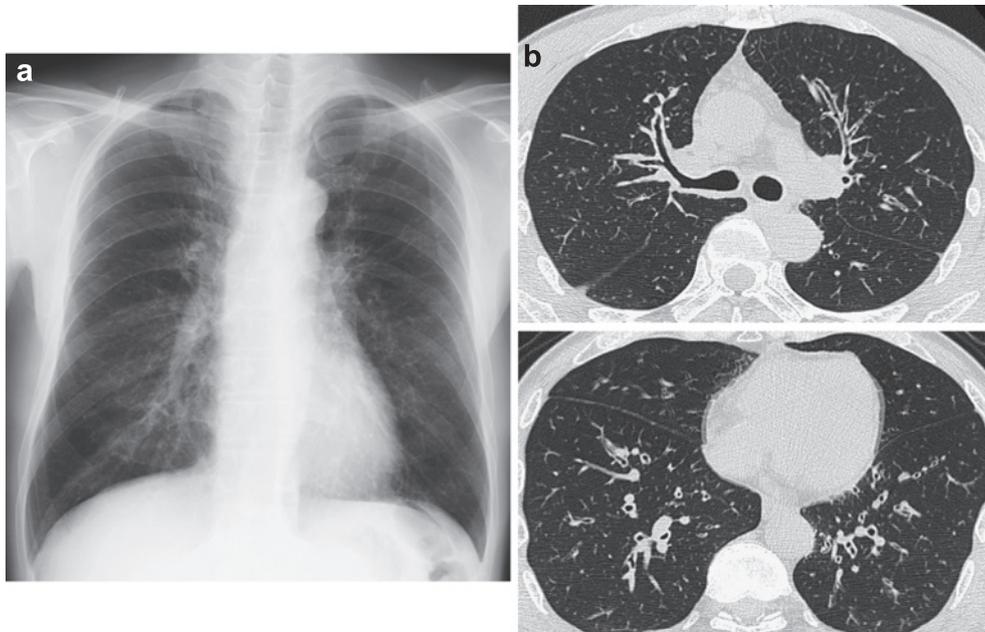


Fig. 1 Chest X-ray film shows bronchial wall thickening in bilateral lung fields (a). Chest CT scan shows centrilobular small nodules, thickening of the interlobular septa and marked thickening of the bronchial wall (b).

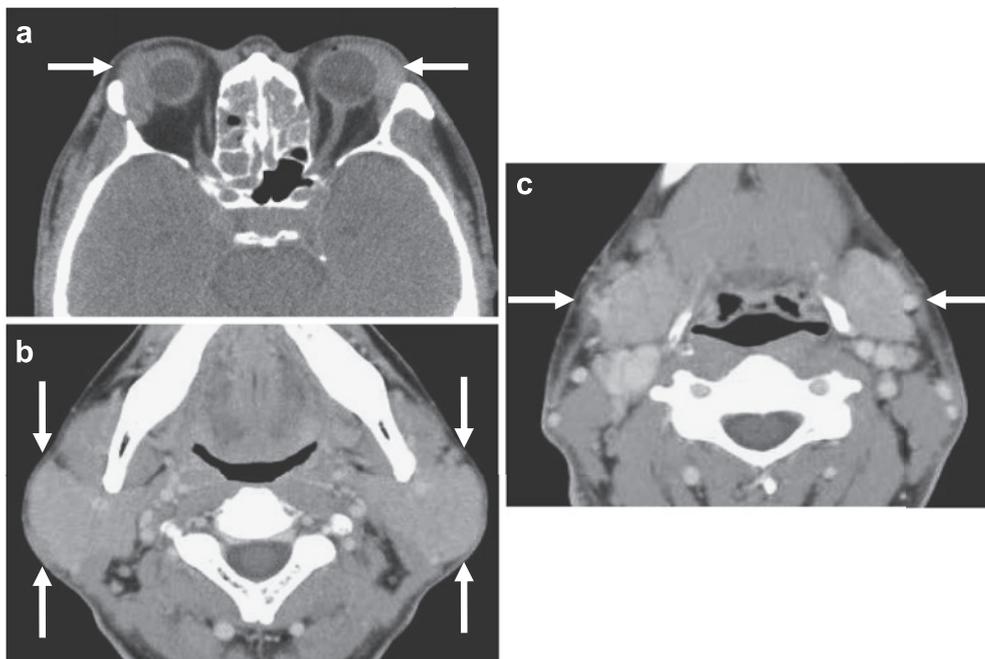


Fig. 2 Cervical CT scan shows swelling of bilateral lacrimal glands (a), parotid glands (b) and submandibular glands (c).

を報告している⁷⁾。また、2009年にItoらは気管支壁肥厚と中枢気道の狭窄を伴い、気管支粘膜下にIgG4陽性形質細胞の浸潤を認めた自己免疫性膵炎の症例を報告している⁸⁾。

Inoueらは病理学的にIgG4関連肺疾患と診断された

13例の胸部CTを4つのパターン、solid nodular type, GGO type, alveolar interstitial type, bronchovascular typeに分類している⁹⁾。本症例はこれの中でbronchovascular typeに相当すると考えられる。bronchovascular typeは13例中5例(38%)に認められるとされ、決して稀

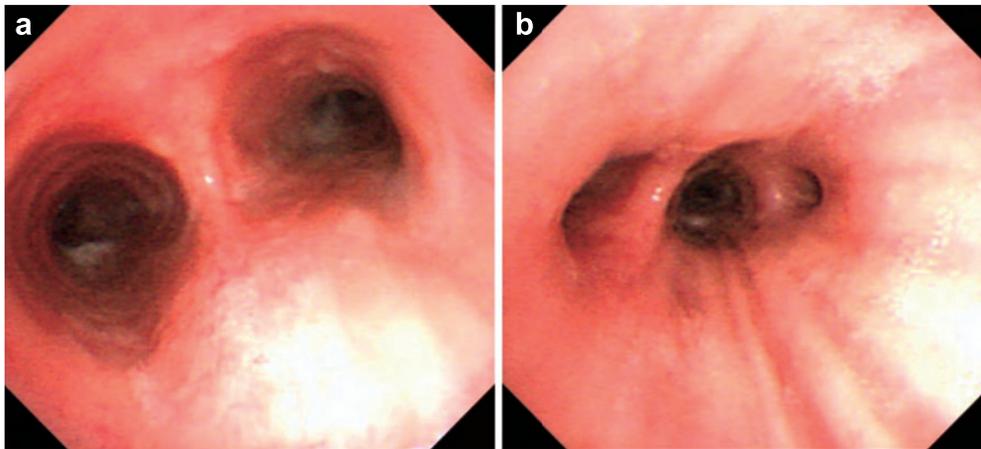


Fig. 3 Bronchoscopic examination shows irregular and edematous mucosa at the carina (a) and the right truncus intermedius (b).

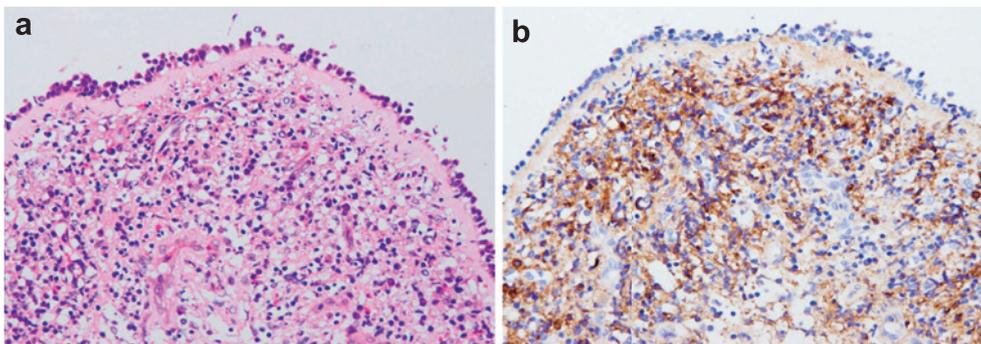


Fig. 4 Histopathologic examination of a bronchial mucosa biopsy reveals diffuse infiltration of IgG4-positive cells in the submucosal layers (a: hematoxylin-eosin stain, $\times 200$, b: IgG4 immunostain, $\times 200$).

ではないことが分かる。

Bronchovascular type では、炎症細胞は気管支血管束、肺胞間質、小葉間隔壁、胸膜にみられる。この分布は、肺のリンパ流に沿ったいわゆる「広義間質」に相当する。それゆえ、広義間質を侵す疾患であるサルコイドーシスや癌性リンパ管症、さらには multicentric Castleman disease (MCD) 等のリンパ増殖性疾患を鑑別しなければならない。Inoue らの報告でも bronchovascular type の 5 例は、最初はリンパ増殖性疾患あるいはサルコイドーシスと診断されている。仮に IgG4 関連疾患に特徴的な臨床所見が乏しい場合、肺病変のみでは IgG4 関連疾患と認識することが難しい例も存在すると考えられる。広義間質に病変を認めた場合、IgG4 関連疾患も念頭に置いて病歴聴取や身体診察を丁寧に行い、疑わしければ高 IgG4 血症の有無を確認する必要がある。

今回我々は気管支生検により気管支壁の肥厚部位に IgG4 陽性形質細胞が浸潤していることを証明した。その一方で、本症例では胸部 CT にて小葉中心性粒状影や小葉間隔壁肥厚も確認できる。近年、小葉中心性粒状影

が特徴的な画像所見であり IgG4 が関与した細気管支炎を Matsui ら¹⁰⁾、Hasegawa ら¹¹⁾が報告しているが、これらの報告では比較的中枢側の気管支壁肥厚も伴っている。ただ、中枢側の気管支壁肥厚が特に目立ち、かつ IgG4 陽性形質細胞の浸潤を証明した報告は少なく、興味深い知見と考えられる。

本症例では気管支生検に先立ち、気管支肺胞洗浄を行っている。IgG4 関連疾患の呼吸器病変に対する気管支肺胞洗浄についていくつかの報告がある。Tsushima らは自己免疫性肺炎に呼吸器病変を合併した 19 例の気管支肺胞洗浄液を検討しており、総細胞数、リンパ球の上昇を認めたと報告している¹²⁾。CD4/CD8 は 3.2 ± 2.3 と健常人より高く、サルコイドーシスよりは低い。一方、本症例や Matsui ら¹⁰⁾、Hasegawa ら¹¹⁾の報告では CD4/CD8 は低下しており、報告により異なっている。IgG4 関連疾患の呼吸器病変に対する気管支肺胞洗浄の診断的価値に関しては今後の検討が必要である。

IgG4 関連疾患は気管支喘息の合併率が高いことが知られている。Masaki らの報告によると、IgG4 関連疾患

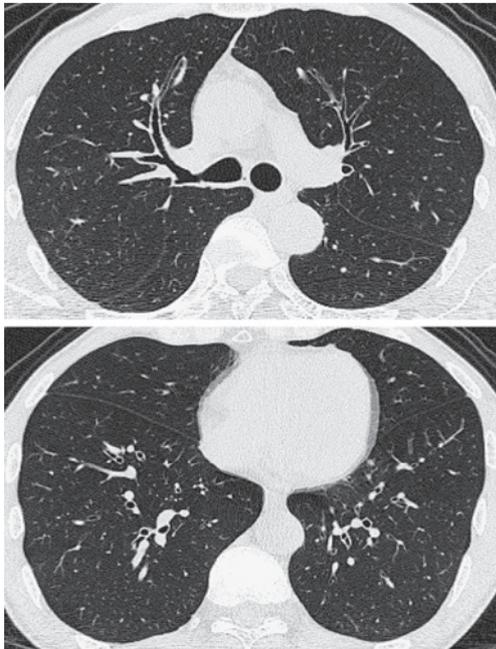


Fig. 5 Chest CT scan taken 1 month after the administration of prednisolone shows dramatic improvement in his bronchial wall thickening.

64例のうち、9例(14.1%)に気管支喘息を認めている¹³⁾。本症例では、呼吸機能検査で閉塞性障害を認めたものの、問診上発作性の咳嗽や呼吸困難など気管支喘息を疑わせる病歴はなく、身体診察で強制呼出によっても明らかな喘鳴は聴取されなかったため、気管支喘息合併の可能性は低いと考えられる。濃厚な喫煙歴や粉塵吸入歴はなく、閉塞性障害の原因はIgG4関連疾患の呼吸器病変そのものの可能性もある。ただし、気道過敏性検査や呼気NO測定などの精密検査は行っておらず、気管支喘息合併も完全には否定できない。また、本症例では、副腎皮質ステロイド治療開始後に1秒量が4,410 mlと治療前に比べて400 ml改善している。小葉中心性粒状影を伴う過敏性肺炎や濾胞性細気管支炎に対して副腎皮質ステロイド治療開始後に画像所見や呼吸機能の改善を認めた例と同様に¹⁴⁾¹⁵⁾、本症例においても小葉中心性粒状影で示される細気管支炎が改善したために閉塞性障害が改善した可能性が高い。IgG4関連疾患における呼吸機能に関しては不明な点が多く、今後の症例の蓄積が待たれる。

IgG4関連疾患は消化器領域や頭頸部領域のみならず呼吸器領域でも注目されている疾患ではあるが、本症例のような気管支壁肥厚を伴う例はまだ広く周知されているとはいえない。IgG4関連疾患の呼吸器病変についての理解をより深めるため、さらなる症例の集積が肝要である。

尚、本論文の要旨は第65回呼吸器合同北陸地方会(2010

年11月、福井)において発表した。

文 献

- 1) Kamisawa T, Okamoto A. IgG4-related sclerosing disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 3948-3955.
- 2) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New Engl J Med* 2001; 344: 732-738.
- 3) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* 2004; 33: 432-433.
- 4) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004; 53: 770-774.
- 5) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005; 36: 710-717.
- 6) Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-1819.
- 7) Sakashita A, Nishimura Y, Nogami M, et al. Diffuse periairway thickening in patients with Mikulicz disease. *J Thorac Imaging* 2008; 23: 213-215.
- 8) Ito M, Yasuo H, Yamamoto K, et al. Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 2009; 33: 680-683.
- 9) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-270.
- 10) 松井祥子, 杉山英二, 多喜博文, 他. ミクリツ病と自己免疫性膵炎を合併し、IgG4陽性物質細胞浸潤を伴った細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 139-144.
- 11) 長谷川浩嗣, 中村祐太郎, 河野雅人, 他. 気管支喘息を合併し、IgG4の関与が考えられた細気管支炎の1例. *日呼吸会誌* 2010; 48: 317-321.
- 12) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, et al. Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 714-722.
- 13) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310-1315.
- 14) 宮川倫子, 望月吉郎, 中原保治, 他. 著明な細気管支病変を呈した夏型過敏性肺炎の2例. *日呼吸会誌* 2009; 47: 145-150.
- 15) 北里裕彦, 永田忍彦, 池堂ゆかり, 他. 関節リウマ

チの発症に先行した濾胞性細気管支炎の 1 例. 日呼

吸会誌 2006; 44: 104-110.

Abstract

A case of IgG4-related disease with marked thickening of the bronchial wall

Masachika Hayashi¹⁾, Masaaki Okajima¹⁾, Takashi Shimizu¹⁾, Natsue Shimizu¹⁾,
Kazuaki Morohashi¹⁾, Jozi Toyama¹⁾ and Kazuhisa Mori²⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Joetsu General Hospital

²⁾Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Nippon Dental University School of Life Dentistry

A 52-year-old man noticed hardening and swelling of his salivary glands in the summer of 2009. We suspected Mikulicz disease and performed several work-ups. His serum IgG4 level was elevated, and a chest computed tomography scan demonstrated marked thickening of the bronchial wall. A histopathologic examination of a bronchial mucosa biopsy specimen revealed diffuse infiltration of IgG4-positive cells in the submucosal layers, and on this basis we diagnosed IgG4-related disease. After the administration of corticosteroids, the patient's symptoms, his serum IgG4 level and bronchial wall thickening all improved. When encountering a patient with thickening of the bronchial wall, IgG4-related disease should be considered.