

## ●症 例

## 異時性に肺炎症性偽腫瘍と間質性肺炎を呈した IgG4 関連肺病変の 1 例

徳田百合子<sup>a</sup> 田坂 定智<sup>a</sup> 猶木 克彦<sup>a</sup>  
林 雄一郎<sup>b</sup> 浅野浩一郎<sup>c</sup> 別役 智子<sup>a</sup>

要旨：症例は 68 歳，男性．肺多発結節影，リンパ節腫大を指摘され，経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）でリンパ球浸潤を伴う肉芽腫性病変を認めた．肺結節影は 3ヶ月後に自然消退したが，翌月より労作時呼吸困難が出現した．胸部CTで両側すりガラス影，TBLBで細気管支・血管周囲のリンパ球・好酸球浸潤を認めた．血清 IgG4 高値，リンパ節に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め，IgG4 関連疾患と診断した．IgG4 関連疾患で肺結節性病変と間質性肺炎とを異時性に生じた 1 例と考え報告する．

キーワード：炎症性偽腫瘍，間質性肺炎，肺門リンパ節腫大，IgG4 関連硬化性疾患

Inflammatory pseudotumor, Interstitial pneumonia, Hilar lymphadenopathy,  
IgG4-related sclerosing disease

## 緒 言

近年，血清 IgG4 値が高値を示し，涙腺，唾液腺，甲状腺，膵臓など複数の臓器に IgG4 陽性形質細胞浸潤をきたす「IgG4 関連硬化性疾患」が提唱されている．この疾患の肺病変として結節性病変（肺炎症性偽腫瘍）と間質性肺炎の 2 つの病型が報告されているが，今回我々は，約半年の経過中にこれらの 2 病型を異時性に呈した症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：68 歳，男性．

主訴：労作時呼吸困難．

既往歴：声帯白板症，頸椎症性脊髄症．

家族歴：特記事項なし．

嗜好歴：喫煙 1 日 30 本×45 年間，機会飲酒．

現病歴：某年 4 月持続するふらつきを主訴に神経内科を受診し，多系統萎縮症と診断された．胸部X線写真(Fig. 1A)，体部 CT で肺多発結節影 (Fig. 1B)，多発リンパ節腫大（鎖骨上窩，腋窩，縦隔，鼠径部），肝門部腫瘍

Table 1 Bronchoalveolar lavage fluid

	First time	Second time
Cell count (×10 <sup>5</sup> cells/ml)	7.5	12.1
Macrophage (%)	10.5	16.5
Lymphocyte (%)	66.5	46.0
Neutrophil (%)	3.5	0
Eosinophil (%)	19.5	35.5
CD4/CD8 ratio	1.0	1.06

を指摘された．気管支鏡検査が行われ，気管支肺胞洗浄（bronchoalveolar lavage：BAL）ではリンパ球優位の細胞増多を認めた（Table 1）．経気管支肺生検（transbronchial lung biopsy：TBLB）ではリンパ球と形質細胞を主とする細胞浸潤と一部に非乾酪性肉芽腫性病変を認め，炎症性偽腫瘍と考えられた（Fig. 2）．3ヶ月後に肺結節影は自然消退したが，その翌月より mMRC（modified Medical Research Council dyspnea scale）Grade 2 の労作時呼吸困難と乾性咳嗽が出現したため再度精査目的で入院となった．

入院時現症：体温 36.8℃，血圧 135/92 mmHg，脈拍 78/min，酸素飽和度 94%，心音は純，両下背部に fine crackles を聴取，両側鼠径リンパ節触知（硬，可動あり），下腿浮腫なし，歩行やや痙性，指鼻試験拙劣．

入院時検査所見（Table 2）：室内気吸入下で PaO<sub>2</sub> 57 Torr と呼吸不全を呈していた．血清総蛋白濃度は増加，アルブミン濃度は低下しており，免疫電気泳動では多クローン性の高γグロブリン血症を認めた．血清 IgG4 値は 511 mg/dl と高値であった．そのほか，血清 KL-6，

連絡先：徳田 百合子

〒160-8582 東京都新宿区信濃町 35

<sup>a</sup>慶應義塾大学病院呼吸器内科

<sup>b</sup>同 病理診断部

<sup>c</sup>東海大学医学部内科学系呼吸器内科

(E-mail: komei1026@yahoo.co.jp)

(Received 25 Sep 2012/Accepted 25 Dec 2012)

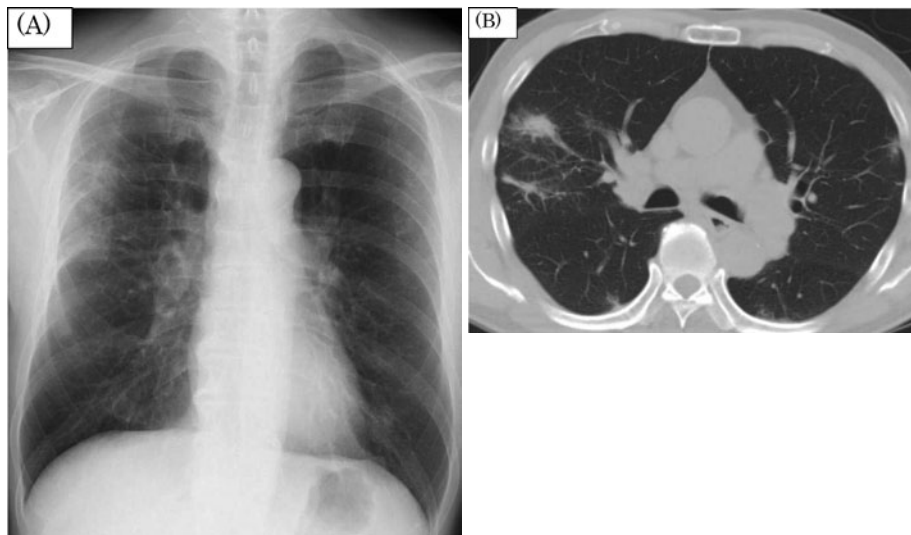


Fig. 1 (A) Chest radiograph obtained 3 months before admission demonstrated patchy consolidation and multiple nodule shadows in bilateral lung fields with hilar lymphadenopathy. (B) Chest computed tomography obtained 3 months before admission demonstrated patchy consolidation and small nodules in the bilateral lobes.

Table 2 Laboratory data on admission

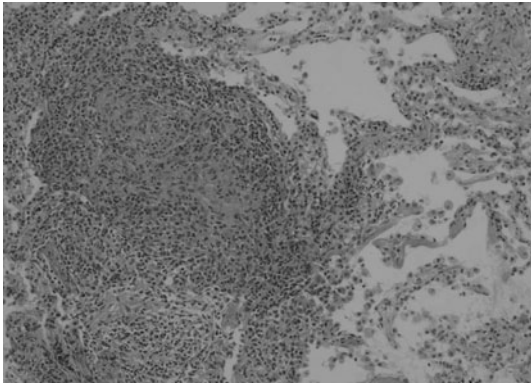
Hematology		Serology		Arterial blood gas (room air)	
WBC	4,700/ $\mu$ l	KL-6	728 ng/ml	pH	7.455
Neut	75%	SP-D	298 ng/ml	PaCO <sub>2</sub>	37.1 Torr
Lym	12%	sIL2R	3,230 U/ml	PaO <sub>2</sub>	57.3 Torr
Mo	7%	RF	<5 IU/ml	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	25.7 mmol/L
Eo	6%	ANA	< $\times$ 40	Pulmonary function test	
Hb	15.9 g/dl	IgG	3,323 mg/dl	VC	3.14 L
Plt	10.2 $\times$ 10 <sup>3</sup> / $\mu$ l	IgG4	511 mg/dl	%VC	101%
Biochemistry		IgA	841 mg/dl	FEV <sub>1</sub>	1.78 L
TP	9.1 g/dl	IgM	81 mg/dl	FEV <sub>1</sub> /FVC	62%
Alb	2.8 g/dl	IgE	310 mg/dl	%FEV <sub>1</sub>	62.2
LDH	342 IU/dl	IL-6	8.3 pg/ml	DL <sub>co</sub> /VA	2.0 ml/min/mmHg/L
AST	16 IU/L	Endocrinology		DL <sub>co</sub>	7.7 ml/min/mmHg
ALT	10 IU/L	TSH	7.92 $\mu$ IU/ml	FeNO	156 ppb
ALP	299 IU/L	F-T3	2.7 pg/ml		
Cr	1.0 mg/dl	F-T4	1.4 ng/dl		
Na	138.8 mEq/L	TGAb	131 IU/ml		
K	4.1 mEq/L	Urine			
Cl	107 mEq/L	pH	6		
CRP	0.17 mg/dl	Pro	(3+)		
Glu	110 mg/dl	Bld	(-)		
		Glu	(-)		

SP-D 値の上昇, 可溶性 IL-2 受容体の高値, 蛋白尿を認めた。呼吸機能検査では中等度の気流閉塞と拡散障害を呈していた。

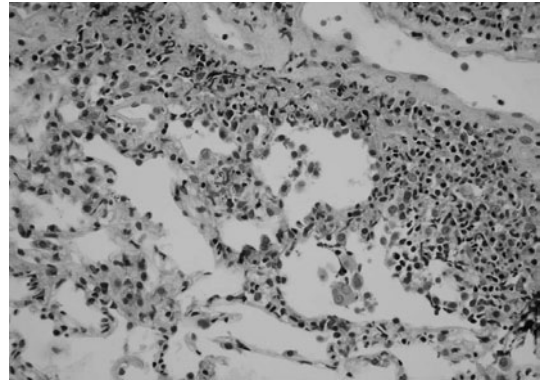
入院時画像所見: 胸部 X 線写真 (Fig. 3A), 胸部 CT (Fig. 3B) では両側肺門リンパ節腫脹と下肺野中心のすりガラス影を認めた。ガリウムシンチグラフィでは肺

野・縦隔, 両肩関節に集積を認めた。

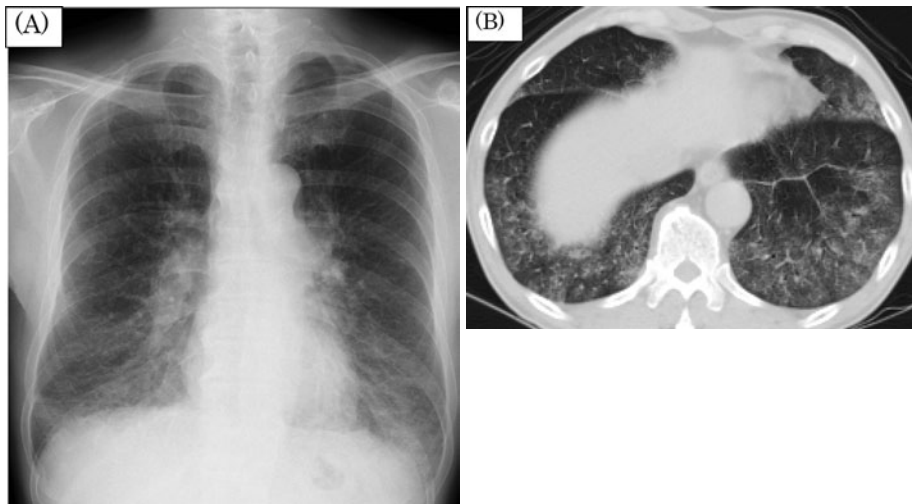
臨床経過: 入院後, 2 回目の気管支鏡検査を施行した。BAL では, 総細胞数, リンパ球と好酸球の増多を認めた (Table 1)。TBLB では, 細気管支および血管周囲にリンパ球と好酸球の軽度浸潤を認めたが, 線維化は目立たなかった (Fig. 4)。左鼠径部リンパ節生検組織では濾



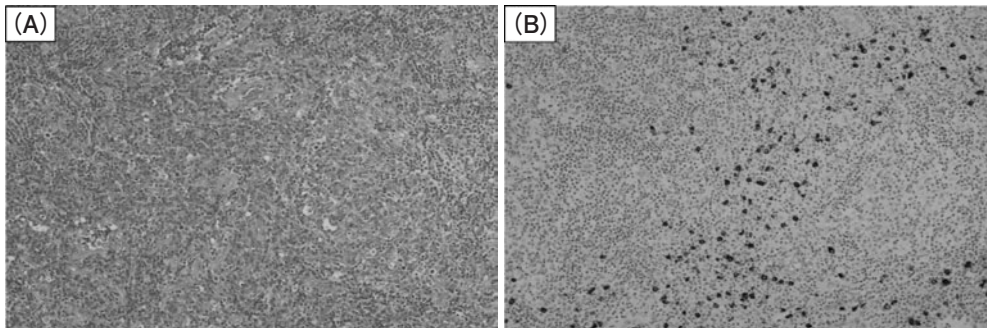
**Fig. 2** Histological features of transbronchial lung biopsy specimen obtained 3 months before admission revealed many infiltrations of lymphocytes and plasma cells and a noncaseating granuloma.



**Fig. 4** Histological features of transbronchial lung biopsy specimen revealed mild infiltration of lymphocytes and eosinophils around the respiratory bronchioles and blood vessels without fibrotic changes.



**Fig. 3** (A) Chest radiograph on admission showed ground-glass opacities in bilateral lower lung fields with hilar lymphadenopathy. (B) Chest computed tomography on admission showed ground-glass opacities and consolidation in the lower lobes with mediastinal and bilateral hilar lymphadenopathy.



**Fig. 5** (A) The histopathology of HE-stained tissue sections of the left inguinal lymph node show many plasma cells between follicles. (B) Immunostaining for IgG4 indicated that more than half of the total plasma cells were IgG4 positive.

胞間に CD138 陽性形質細胞を多数認め、その半数以上で IgG4 が陽性であった (Fig. 5). また、小唾液腺生検組織では軽度の腺房の萎縮と線維化、IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた。肝門部腫瘍の生検組織では硝子化した癒痕部と門脈域小型胆管周囲に炎症細胞浸潤を認めたが、IgG4 陽性形質細胞の浸潤は軽度であった。

気管支鏡検査 1 週間後に亜急性に低酸素血症と肺野陰影の悪化を認めたため、プレドニゾロン (prednisolone) 60 mg (1 mg/kg) の経口投与を開始した。速やかに呼吸不全は改善した。治療 1 ヶ月後には胸部 CT において肺野陰影の改善と縦隔リンパ節の縮小を認め、血清 IgG 値、IgG4 値も 1,128 mg/dl, 160 mg/dl へと減少した。蛋白尿も消失したが、肝門部腫瘍は不変であった。

## 考 察

IgG4 関連硬化性疾患は、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴い多臓器障害をきたす全身性疾患と位置づけられている。この疾患概念の発端となったのが、高 $\gamma$ グロブリン血症、リンパ球浸潤を伴う膵線維化をきたし、ステロイドが著効する自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) において、血清 IgG4 値が高いことを Hamano ら<sup>1)</sup>が報告したことにある。その後、硬化性胆管炎や後腹膜線維症などのさまざまな膵外病変の合併も報告され<sup>2)3)</sup>、また、ミクリッツ病やキュットナー腫瘍などの唾液腺疾患においても IgG4 陽性細胞浸潤と高 IgG4 血症を認めることから<sup>4)5)</sup>、現在では IgG4 関連病変として位置づけられている。各臓器病変の発症時期は一定しておらず、単独臓器のみで他病変の併存が明らかでなく、異時性に異常が認められる例もある<sup>6)</sup>。本症例では、高 $\gamma$ グロブリン血症、高 IgG4 血症を認めたこと、唾液腺、甲状腺、リンパ節、肺、腎臓など多臓器に病変の存在が示唆されたこと、リンパ節生検組織で IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞比が 50% 以上を満たしたこと<sup>7)</sup>、副腎皮質ステロイド治療に良く反応したことから、IgG4 関連硬化性疾患と診断した。

IgG4 関連疾患の肺病変は画像上、腫瘍性病変や間質性肺炎が多い。本症例で最初に認められた炎症性偽腫瘍と考えられる肺結節陰影は 3 ヶ月の経過で自然消退しているが、同様の IgG4 関連肺病変として出現した結節陰影の自然消退は田辺ら<sup>8)</sup>、阪下ら<sup>9)</sup>も報告している。本症例の特異な点は、結節陰影が消退した 1 ヶ月後に、間質性肺炎として再燃が認められた点である。我々の検索しえた範囲では、異なる肺病変が同時あるいは異時性に発症した症例の報告はない。本症例では TBLB において IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めなかったが、IgG4 関連疾患の肺病変は、他臓器病変とは異なり IgG4 陽性細胞を必ずしも肺局所の組織内に認めないことが知られてい

る<sup>10)11)</sup>。このため肺病変だけでは本疾患を鑑別することが困難な場合があるが<sup>12)</sup>、本症例では多彩な肺外病変が併存したため診断可能であった。腫瘍性病変と間質性肺炎の同時もしくは異時性合併例を認めた場合には、他臓器病変に乏しい場合も IgG4 関連疾患の可能性を考慮し、全身臓器の検索と同時に血清 IgG4 値の測定を行うことが診断に有用であると考えられる<sup>6)13)</sup>。

本症例の要旨は第 192 回日本呼吸器学会関東地方会 (2010 年) において発表した。

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) Hamano 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. Hydro-nephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
- 3) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis: do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004; 28: 1193-203.
- 4) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335-40.
- 5) 氷見徹夫, 亀倉隆太, 長島 勉, 他. IgG4 関連疾患における頭頸部病変の位置づけ—ミクリッツ病, キュットナー腫瘍, Riedel 甲状腺炎の復活—. *耳鼻免疫アレルギー* 2008; 26: 1-9.
- 6) Ryu JH, Sekiguchi H, Yi ES. Pulmonary manifestations of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Eur Respir J* 2012; 39: 180-6.
- 7) 小島 勝, 佐藤康晴, 中村栄男, 他. 臓器線維症—IgG4 関連硬化性疾患を中心に—IgG4 関連硬化性疾患でのリンパ節病変. *病理と臨* 2009; 27: 67-72.
- 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) 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 陽性の肺炎炎症性偽腫瘍の 1 例. *日呼吸会誌* 2011; 49: 172-7.
- 10) Duvic C, Desrama J, Leveque C, et al. Retroperitoneal fibrosis, sclerosing pancreatitis and bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia. *Nephrol*

- Dial Transplant 2004; 19: 2397-9.
- 11) 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.
- 12) 松井祥子. IgG4 関連疾患の肺病変. *日胸臨* 2008; 67: 378-86.
- 13) 山本元久, 西本憲弘, 篠村恭久, 他. IgG4 関連疾患の診断マーカーと治療マーカーとしての血清 IgG4 値測定の有効性. *日臨免疫会誌* 2012; 35: 30-7.

### Abstract

#### **A case of IgG4-related pulmonary disease heterochronically showing pulmonary inflammatory pseudotumor and interstitial pneumonia**

Yuriko Tokuda<sup>a</sup>, Sadatomo Tasaka<sup>a</sup>, Katsuhiko Naoki<sup>a</sup>, Yuichiro Hayashi<sup>b</sup>,  
Koichiro Asano<sup>c</sup> and Tomoko Betsuyaku<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Keio University School of Medicine

<sup>b</sup>Division of Diagnostic Pathology, Keio University School of Medicine

<sup>c</sup>Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Tokai University School of Medicine

A 68-year old man was referred for the evaluation of pulmonary nodules. Histological examination of the nodules showed granuloma with lymphocytic infiltration. Three months later, the nodules spontaneously disappeared; however, within one month he developed shortness of breath, dry cough, and hypoxemia. Ground-glass opacities in both lower-lung fields emerged on chest radiograph, and serum IgG4 levels were notably increased. He was diagnosed as having IgG4-related (sclerosing) disease because of the infiltration of IgG4 positive plasma cells in the inguinal lymph node. The patient was treated with systemic prednisolone, showing rapid improvement. The IgG4-related disease can present heterochronic appearance of pulmonary nodules (inflammatory pseudotumor) and interstitial pneumonia.