

●症 例

高 IgG4 血症を認めた Churg-Strauss 症候群の 1 例
—好酸球浸潤と IgG4 陽性細胞浸潤の分布—

土谷美知子 南 卓馬 長坂 行雄

要旨：73 歳の男性が下肢の紫斑と労作時呼吸困難を主訴に来診した。低酸素血症があり，胸部 X 線写真，CT ではびまん性の浸潤影を認めた。気管支鏡では気道粘膜に白苔を認めた。好酸球増多，気道閉塞の可逆性を認め，Churg-Strauss syndrome (CSS) の診断基準を満たしたが，高 IgG4 血症など IgG4 関連疾患の診断基準にもほぼ合致した。気道の白苔と下肢の皮疹からの組織像では好酸球の浸潤が著しいが，IgG4 陽性細胞は認めず，CSS の所見と合致した。肺組織は IgG4 関連肺疾患の組織像を呈し，好酸球はほとんど認めなかった。ステロイド投与により速やかに低酸素血症，画像など臨床所見の改善を認めた。

キーワード：IgG4 関連疾患，IgG4 関連肺疾患，Churg-Strauss 症候群，IgG4 陽性形質細胞，好酸球増多症
IgG4-related disease, IgG4-related lung disease, Churg-Strauss syndrome,
IgG4 positive plasma cell, Eosinophilia

緒 言

Churg-Strauss 症候群¹⁾(CSS) は，気管支喘息やアレルギー性鼻炎などが先行し，末梢血好酸球増多や臓器への好酸球浸潤を経て，中小血管をターゲットとする全身の血管炎や血管外肉芽腫症を生じる疾患群である。最近，血清中 IgG4 高値と病変臓器への IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする IgG4 関連疾患という新たな疾患概念が提唱されている²⁾。CSS は高 IgG4 血症を合併することが報告され³⁾，IgG4 関連疾患の類似疾患と位置づけられている²⁾。

今回我々は，高 IgG4 血症を示した CSS の 1 例を経験し，IgG4 関連疾患の定義にも合致する病像を認めた。皮膚，気管粘膜，肺から得られた生検組織において好酸球浸潤と IgG4 陽性形質細胞浸潤の程度は，組織ごとに大きく異なっていた。このような組織ごとの好酸球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤の差異が，高 IgG4 血症を伴う CSS の病像に関与している可能性がある。

症 例

患者：73 歳，男性。

連絡先：土谷 美知子
〒607-8062 京都市山科区音羽珍事町 2
洛和会音羽病院呼吸器内科
(E-mail: rakuwadr015@rakuwadr.com)
(Received 20 Nov 2012/Accepted 15 Mar 2013)



Fig. 1 A chest X-ray on admission showed bilateral diffuse pulmonary infiltrate, prominent hilar shadow, and bilateral pleural fluid accumulation.

主訴：労作時呼吸困難，皮疹。

家族歴：母親が高血圧。

社会歴：喫煙歴 28 歳から 50 歳まで 10 本/日。職業歴 68 歳まで工業用機械の設計加工。鋳物の研磨作業に伴う金属粉の吸入歴が 2 年ある。

既往歴：12 年前に左網膜剥離にてレーザー治療。10 年前から検診にてしばしば発作性心房細動を指摘されるも経過観察のみ。気管支喘息やアレルギー性鼻炎の既往なし。

現病歴：10 年以上前から高血圧にて他院通院中であった。3ヶ月前より労作時呼吸困難，夜間の咳嗽を自覚した。

Table 1 Laboratory findings

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	8,700/ μ l	TP	7.5 g/dl	CRP	6.33 mg/dl
Neutro	39.8%	Alb	2.9 g/dl	KL-6	153 U/ml
Eos	48.9%	BUN	15.5 mg/dl	ANA	< \times 40
Lymph	9.4%	Cr	1.0 mg/dl	PR3-ANCA	< 10 EU
Mono	1.9%	AST	26 IU/L	MPO-ANCA	< 10 EU
RBC	394×10^3 / μ l	ALT	21 IU/L	RF	117 U/ml
Hb	11.1 g/dl	ALP	176 IU/L	IgG	3,013 mg/dl
Ht	33.8%	LDH	328 IU/L	IgA	117 mg/dl
Plt	22.0×10^3 / μ l	T-Bil	0.7 mg/dl	IgM	21 mg/dl
		Na	134 mEq/L	IgE	544 IU/ml
Urinalysis		K	4.0 mEq/L	IgG4	966 mg/dl
Occult blood	(-)	Cl	99 mEq/L	C3	89 mg/dl
Protein	(1+)	BS	96 mg/dl	C4	14 mg/dl
Cast	(-)	BNP	33.4 pg/ml	CH50	< 12.0 U/ml

2ヶ月前より胸部異常陰影を指摘され肺炎として抗菌薬などを投与されるも改善を認めなかった。1ヶ月前より下肢の皮疹が出現し拡大したために洛和会音羽病院の救命救急センターを受診し、末梢血の好酸球増多と胸部異常陰影 (Fig. 1) を指摘されて入院となった。この間、末梢神経障害を疑わせるような自覚症状はなかった。

入院時現症：意識清明，身長 180 cm，体重 91.7 kg (3ヶ月でプラス 4 kg)，脈拍 124/min・しばしば不整，呼吸数 24 回/min，体温 36.5°C，SpO₂ 94% (室内気)，6 分間歩行テストにて歩行開始後 4 min で SpO₂ は 78% まで低下した。

結膜の貧血や黄疸なし。口腔内異常なし。頸部リンパ節触知せず。甲状腺腫大なし。両側肺底部にて吸気時 fine crackles を軽度聴取した。強制呼気時にも喘鳴は聴取しなかった。心雑音なし，脈はしばしば不整。腹部に特記すべき所見なし。手指のチアノーゼなし。ばち状指なし。表在リンパ節触知せず。両側下腿は指圧痕は明らかではなかったが浮腫状で，一部に水泡形成を伴い融合する紫斑を認めた。

入院時検査所見 (Table 1)：CRP 上昇，貧血と低アルブミン血症を認めた。尿中蛋白 1+ だが潜血や円柱を認めなかった。リウマチ因子は陽性で低補体血症を認めた。抗核抗体，antineutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) は myeloperoxidase (MPO) ANCA も proteinase-3 (PR-3) ANCA も陰性であった。高 IgE 血症，高 IgG 血症と高 IgG4 血症を認めた。

末梢血好酸球増多をきたす各種感染症について寄生虫も含めてスクリーニングを行ったが，いずれも陰性であった。喀痰培養結果は正常細菌叢のみ。抗酸菌は塗抹培養とも陰性であった。喀痰細胞診では好酸球を多数認めたが異型細胞は認めなかった。胸水中にも好酸球を多数認めたが異型細胞は認めず，培養は一般細菌，抗酸菌

ともに陰性であった。

入院時胸部 X 線写真では両肺のびまん性の浸潤影と，肺門陰影の拡大，両側胸水を認めた (Fig. 1)。胸部 CT では左上葉の浸潤影とすりガラス状陰影，両側肺底部の小葉間隔壁の肥厚，両側胸水貯留と縦隔肺門部リンパ節腫大を認めた (Fig. 2)。副鼻腔 CT にて，篩骨洞，蝶形骨洞，上顎洞の粘膜肥厚を認めた。気管支拡張薬吸入前後でのスパイロメトリーでは FVC は 2.56 L から 2.83 L に増加し，FEV_{1.0} は 1.96 L から 2.19 L へと 0.23 L (12%) 増加した。オッシレーション法による呼吸インピーダンス測定 [Impulse Oscillometry System (IOS), Mostgraph-01[®], チェスト社] では気管支拡張薬吸入前後で呼吸インピーダンスの改善を認めた。R5 は 2.89 (cmH₂O/L/s) から 2.18 へ 25% 低下し，R5-R20 は 0.59 から 0.37 へと 37% 低下した。心電図では，発作性心房細動が多発していた。

気管支鏡検査では，気管・気管支粘膜に周囲の発赤を伴う白苔を散在性に認めた。気管の白苔からの生検ではびらんを伴う著明な好酸球浸潤の所見を認めたが，肉芽腫や血管炎は認めなかった。IgG4 染色では，IgG4 陽性形質細胞浸潤はほとんど認めなかった (Fig. 3)。左舌区からの気管支肺胞洗浄では，総細胞数が 7.8×10^5 /ml と増加し，細胞分画では，マクロファージ 24.0%，リンパ球 1.0%，好酸球 75.0% と好酸球分画の増加を認めた。左上葉および下葉から行った経気管支肺生検では器質化肺炎の所見を得たが，好酸球浸潤はわずかで肉芽腫や血管炎の所見は認めなかった。免疫染色では肺胞壁に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた (Fig. 3)。IgG4/IgG 陽性形質細胞比は 50% 以上であった。

下腿の皮疹の皮膚生検では，皮下組織に好中球，組織球，好酸球の著明な浸潤を伴う白血球破砕性血管炎の所見を認めた。明らかな肉芽腫形成やフィブリノイド壊死

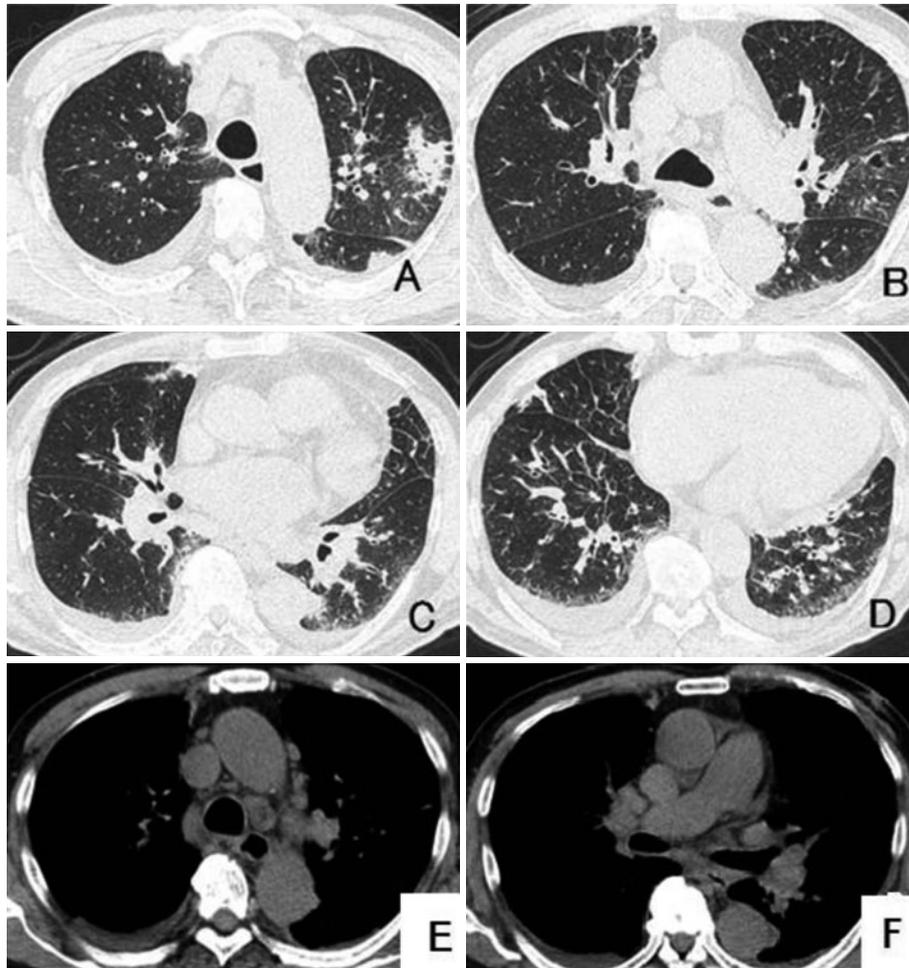


Fig. 2 Chest CT on admission showed bilateral ground-glass attenuation (GGA) and a small amount of bilateral pleural effusion in all slices of lung-window display. In addition to these findings, the following was noted in each slice. (A) Patchy pulmonary infiltrates at the aortic arch level in the left upper lobe. (B, C) Prominent bronchovascular bundle with modest bronchial wall thickening in the perihilar region. (C, D) Interlobular septal thickening and a marked GGA in subpleural lung regions. (E, F) Mediastinal and hilar lymph-node swelling and pleural effusion were clearly seen on the mediastinal window display.

は認めなかったが、一部の小血管壁に fibrinoid substance の沈着を認め CSS の組織所見と合致した (Fig. 4)。皮膚組織では IgG4 陽性形質細胞浸潤はほとんど認めなかった (Fig. 3)。

臨床的には明らかな喘息症状は認めないものの気道可逆性があり、好酸球増多症を認め、肺浸潤影や副鼻腔炎を認めたこと、さらに組織所見で血管外組織への好酸球浸潤を認めたことから、高 IgG4 血症を伴う CSS と診断した。プレドニゾン (prednisolone : PSL) の投与を開始し、皮疹、労作時呼吸困難の改善とともに下腿浮腫の軽減と体重減少を認めた。胸部異常陰影は PSL 投与開始後約 2 週間ではほぼ消失し胸水も消失した。利尿薬を使用せず、PSL が著効したことから、下腿浮腫や両側性胸水は CSS に関連した病変と判断した。PSL の減量

に伴い末梢血好酸球数は速やかに減少した。一方、IgG や IgG4 は月単位で緩徐に低下した (Fig. 5)。PSL 開始後約 6 ヶ月で PSL を 10 mg/日まで減量し、同量を維持しながら外来にて経過観察中であるが、治療開始後 1 年経過した現在も病状は安定している。

考 察

CSS は気管支喘息またはアレルギー性鼻炎を有する患者において、末梢血好酸球の著明な増多や組織への好酸球浸潤を経て、発熱や体重減少、末梢神経障害などの多彩な血管炎症状が出現する疾患である。肺病変としては好酸球性肺炎や胸膜炎、縦隔リンパ節腫大などが代表的である。

CSS の診断基準には 1990 年の米国リウマチ学会

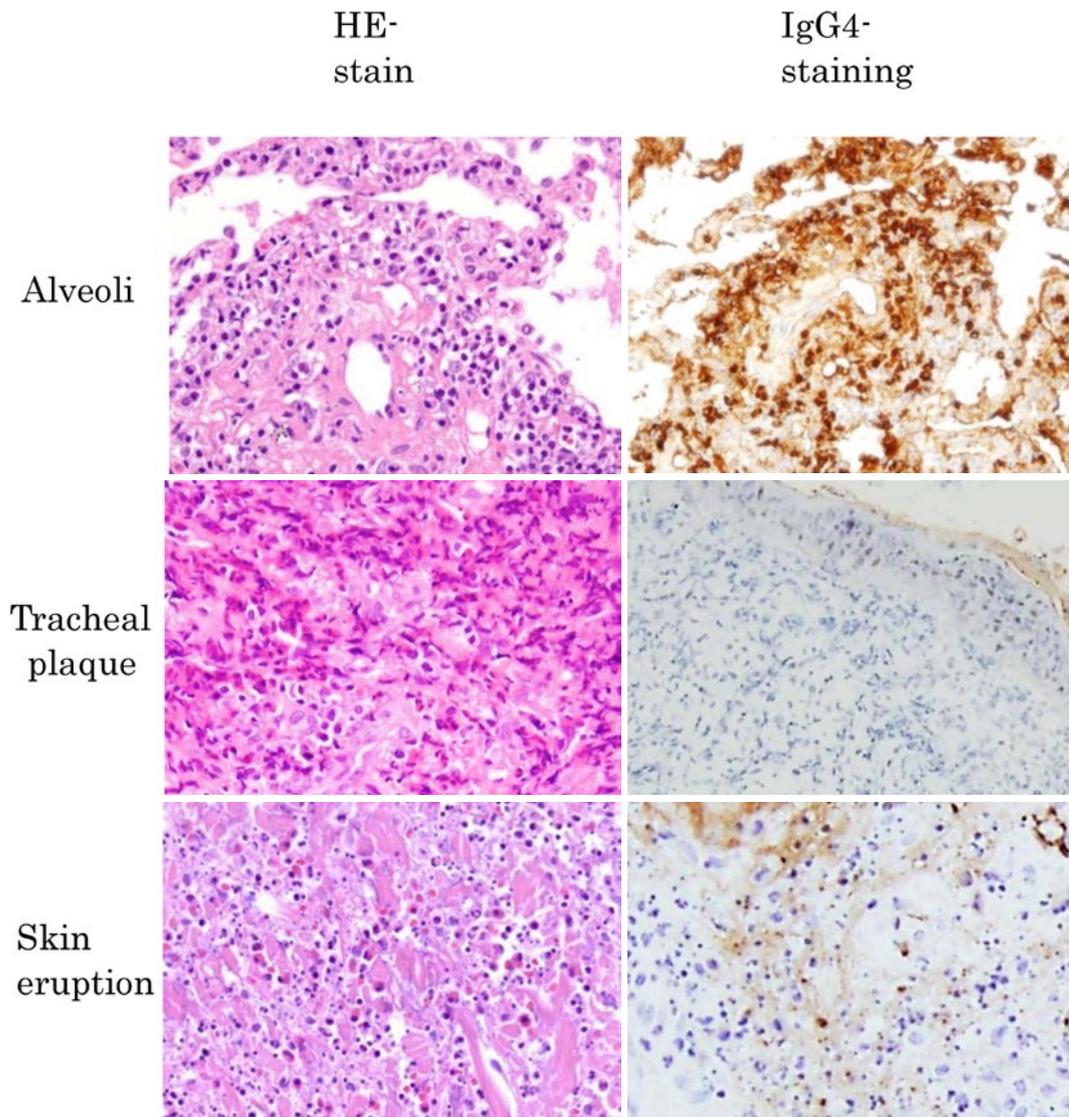


Fig. 3 On histological examination, tissues from the tracheal plaque and skin lesions revealed a dense infiltration of eosinophils, but only a few were observed in the alveoli (hematoxylin-eosin [HE] stain, left side of the panel). IgG4 staining revealed abundant IgG4-positive plasma cells in the alveoli, and a few IgG4-positive plasma cells were observed in the tracheal plaque and skin lesions (IgG4 immunohistochemistry staining, right side of the panel).

(American College of Rheumatology : ACR) の「Churg-Strauss 症候群分類基準」⁴⁾と、我が国の 1999 年厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会の診断基準⁵⁾がある。ACR の診断基準においては、①喘息、②好酸球増多症、③単神経障害あるいは多発神経炎、④肺浸潤 (非固定性)、⑤副鼻腔異常、⑥血管外組織への好酸球浸潤の 6 項目のうち、少なくとも 4 項目以上が認められる場合に CSS と判定している。本例は、好酸球増多と肺浸潤、副鼻腔異常、血管外組織への好酸球浸潤を認め、診断基準となる 6 項目中 4 項目が該当し、CSS と診断した。

我が国の診断基準では、最小血管の肉芽腫性または

フィブリノイド壊死性血管炎もしくは血管外肉芽腫などの組織学的所見を満たすものをアレルギー性肉芽腫性血管炎と診断し、組織学的所見が得られず臨床症状で診断する場合に CSS と診断しており、本例も合致する。

一般に CSS では約 60% の例で ANCA が陰性で、ANCA 陰性例では肺病変や心病変が多く、ANCA 陽性例では、腎病変、末梢神経病変が多いと報告されている⁶⁾⁷⁾。本例は ANCA が陰性で気管支喘息症状も伴っていないが、肺機能検査では可逆性を認めており、気管支喘息に近い状態であろうと考えられた。ANCA 陰性で、気管支喘息症状もない例は非定型例と考えられるが、Shimoi らの 18 例の CSS の報告⁸⁾では、2 例が該当した。

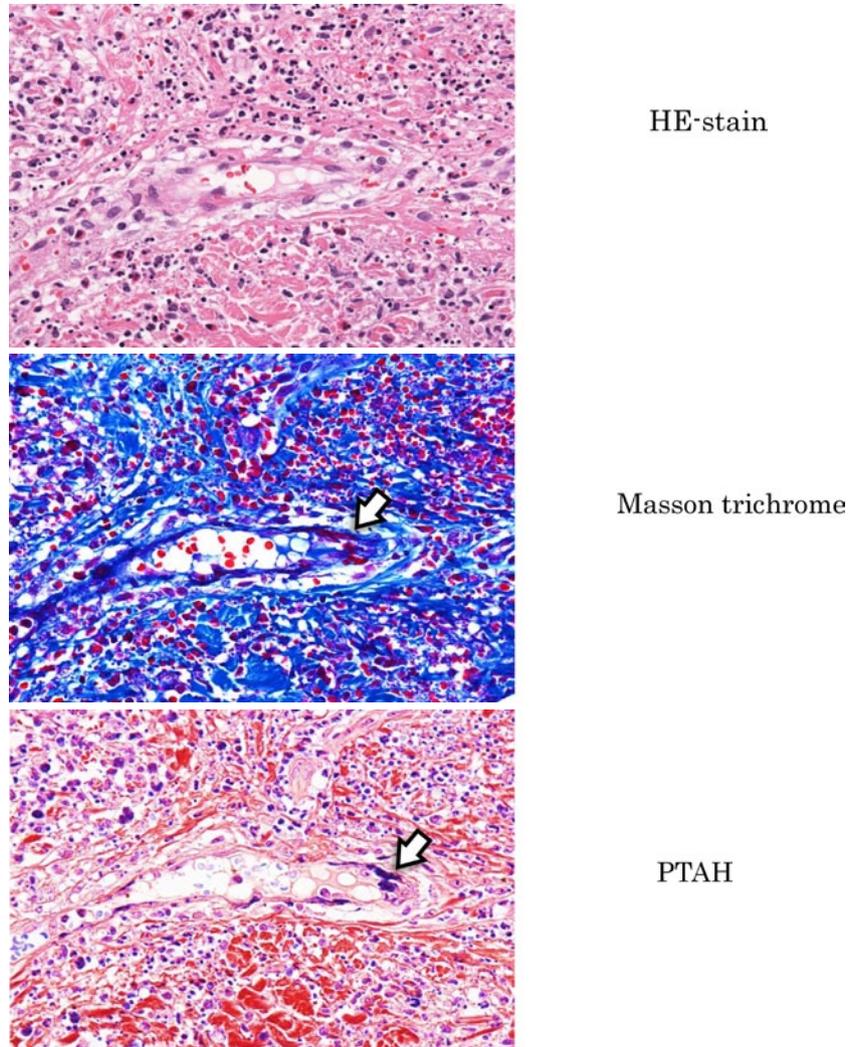


Fig. 4 Histopathological findings of the skin lesion revealed intra/subepidermal vesicular dermatitis and leukocytoclastic vasculitis with prominent infiltration of eosinophils (hematoxylin-eosin [HE] stain, upper panel). A deposition of fibrinoid substance was noted in the vascular wall of small vessel (Masson trichrome stain, arrow in middle panel; and phosphotungstic acid hematoxylin (PTAH) stain, arrow in lower panel).

IgG4 関連疾患は、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節、肥厚などを認める原因不明の疾患である。2011年に公表された「Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease」では、IgG4 関連疾患は以下のように定義づけられている²⁾。①臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認めること、②血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認めること、③病理組織学的に (a) 組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認め、(b) IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上かつ IgG4 陽性形質細胞が 10 個/HPF を超えること、の 3 項目よりなり、

これらの診断項目の満足度により、確定診断群 (definite)、準確定診断群 (probable)、疑診群 (possible) とする。

本例は、組織所見のうち線維化を認めなかった以外、これらすべての項目を満たし、IgG4 関連疾患の診断基準にもほぼ該当する。ただし、IgG4 関連疾患包括診断基準では IgG4 関連疾患の類似疾患はそれぞれの診断法や診断基準に基づいて診断することとしている。なお、IgG4 関連疾患と類似の病像、検査所見を示す疾患として Castleman 病が挙げられるが、生検所見および治療経過から否定的であった。また、入院時の検査所見で sIL-2R の上昇を認めたが経過とともに改善した。

CSS と IgG4 関連疾患との関連については Yamamoto ら³⁾、Vaglio ら⁹⁾、Ryu ら¹⁰⁾ などの報告でも示されている

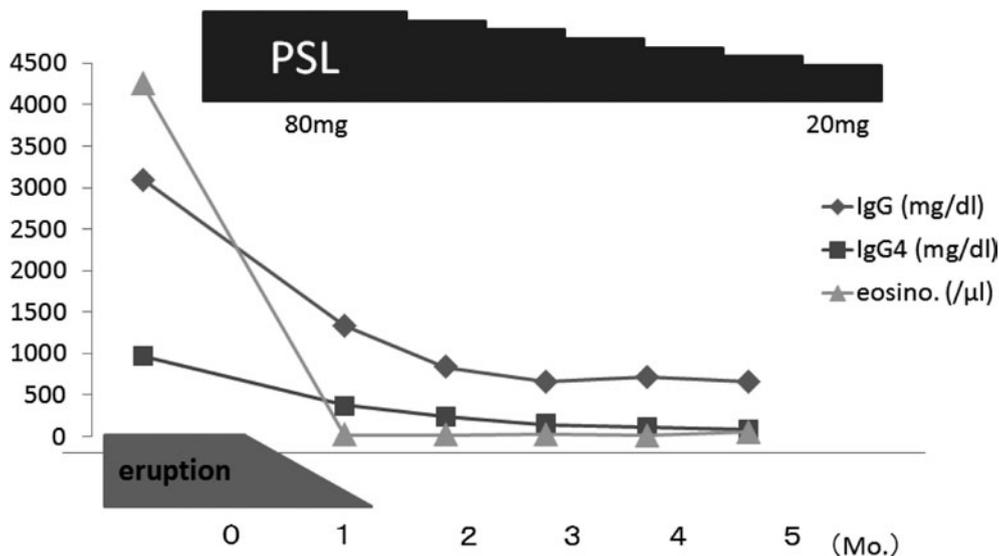


Fig. 5 Clinical course

ように、CSSはIgG4関連疾患の類似疾患とされる。本例はCSSとIgG4関連疾患のいずれの診断基準もほぼ満たしたが、包括診断基準に従い主診断をCSSとした。

IgG4関連疾患では、血清IgG4高値以外にポリクローナルな血清γグロブリンの上昇や高IgG血症、高IgE血症を認めることが多く、通常CSSでは認められない低補体血症を認めることもある²⁾。本例でもこれらの所見を認めていることは、CSSのみでなくIgG4関連疾患の要素も併せ持つことによる、と考えられた (Table 1)。

IgG4関連疾患の画像所見は、気管血管束や小葉間隔壁、肺胞隔壁といった間質の病変が目立ち、肺門や縦隔リンパ節腫大を伴うことが多い¹¹⁾。本例でもこれらの所見を認めている (Fig. 1)。

CSSにおける肺の組織学的所見は、好酸球性肺炎や血管外肉芽腫、血管炎が代表的で、多核巨細胞や好酸球浸潤のほか、慢性炎症細胞の浸潤が合併することが多い。IgG4関連疾患の組織所見の大きな特徴は、診断基準でも述べられているようにIgG4陽性細胞の浸潤である。

本例の経気管支肺生検で得られた肺胞組織においては、線維化は認められず、好酸球性肺炎の所見も認めなかった。主な所見はIgG4陽性細胞浸潤で、IgG4関連疾患の組織に合致した。一方、気管粘膜病変の生検では好酸球主体の炎症所見を示し、IgG4陽性細胞はみられず、CSSの組織像と一致していた¹²⁾。

本例の気管支肺胞洗浄液中では多数の好酸球を認めたが、経気管支肺生検で得られた組織では好酸球をほとんど認めず、気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多は気道の好酸球浸潤を反映したと考えられた。しかし、経気管支肺生検としては比較的大きな組織が得られたが、肺胞病変

の全体像を反映しない可能性も否定はできない。IgG4関連疾患の気管支肺胞洗浄液中での好酸球増多は検索した範囲では報告されておらず、気管支喘息を合併し、細気管支炎を伴った例でも同様であった¹³⁾。本例での気管支肺胞洗浄液中の好酸球増多はCSSの病像を反映するものと考えられた。

本例の皮疹の組織像はCSSに特徴的な好酸球浸潤と血管炎を示した。IgG4関連疾患に合併した皮膚病変は、他臓器と同様に高度なリンパ球と形質細胞の浸潤、リンパ濾胞形成、好酸球浸潤、線維化である¹⁴⁾が、本例では好酸球浸潤のみを認めた。

本例と検討された組織は異なるが、AyuzawaらはIgG4関連腎疾患に類似した臨床所見を認めたCSSの1例を報告している¹⁵⁾。この例では、腎組織においてIgG4陽性形質細胞と好酸球の浸潤を伴う尿細管間質性腎炎が認められ、皮疹では今回の報告例と同様に好酸球浸潤を伴う白血球破碎性血管炎の所見でありIgG4陽性形質細胞をほとんど認めなかった。このように好酸球、IgG4陽性細胞の組織における分布は症例ごとに異なる可能性がある。

本例では著しい好酸球浸潤を気管壁、皮膚で認め、肺胞では好酸球が乏しく、IgG4が目立つという、組織ごとに異なる細胞の浸潤パターンを認めた。このような組織所見の違いはまだ十分には検討されておらず、臨床像と関連するかは今後の検討を待つ必要がある。このような組織ごとの浸潤細胞に関する検討がCSSとIgG4関連疾患との類似性と差異を明らかにする可能性も期待される。

謝辞：本例の病理組織所見についてご教示いただきました

洛和会音羽病院病理診断科の安井 寛先生に心よりお礼申し上げます。

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) Churg A, Strauss L. Allergic granulomatosis, allergic angiitis, and periarteritis nodosa. *Am J Pathol* 1951; 27: 277-301.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 21-30.
- 3) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010; 49: 1365-70.
- 4) Masi AT, Hunder CG, Lie JT, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg- Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angitis). *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1094-100.
- 5) 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告, 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会平成 10 年度研究報告書. 1999; 239-46.
- 6) Pagnoux C, Gullivain L. Churg-Strauss syndrome: evidence for disease subtypes? *Curr Opin Rheumatol* 2010; 22: 21-8.
- 7) Healy B, Bibby S, Steele R, et al. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies and myeloperoxidase autoantibodies in clinical expression of Churg-Strauss syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130: 1440-5.
- 8) Shimoi T, Shojima K, Murota A, et al. Clinical and pathological features of Churg Strauss syndrome among a Japanese population: a case series of 18 patients. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2012; 30: 61-70.
- 9) Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 390-3.
- 10) Ryu JH, Horie R, Sekiguchi H, et al. Spectrum of disorders associated with elevated serum IgG4 levels encountered in clinical practice. *Int J Rheumatol* 2012; article ID 232960, 6 pages.
- 11) Inoue D, Zen Y, Abo H, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
- 12) Matsushima H, Takayanagi N, Kurashima K, et al. Multiple tracheobronchial mucosal lesions in two cases of Churg-Strauss syndrome. *Respirology* 2006; 11: 109-12.
- 13) 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: 317-21.
- 14) 濱口儒人, 山田和徳, 佐伯敬子, 他. 皮膚病変. 梅原久範, 岡崎和一編. *IgG4 関連疾患アトラス*. 金沢: 前田書店. 2012; 173-9.
- 15) Ayuzawa N, Ubara Y, Keiichi S, et al. Churg-Strauss syndrome with a clinical condition similar to IgG4-related kidney disease: a case report. *Intern Med* 2012; 51: 1233-8.

Abstract**A case of Churg-Strauss syndrome with increased serum IgG4: A difference of eosinophils and IgG4-positive cell infiltration in involved tissues**

Michiko Tsuchiya, Takuma Minami and Yukio Nagasaka
Department of Respiratory Medicine, Rakuwakai Otowa Hospital

A 73-year-old male was admitted to Rakuwakai Otowa Hospital because of increasing dyspnea on exertion and skin eruption. His past history was unremarkable except for hypertension. Through radiographic examination revealed diffused and patchy ground-glass opacity, prominent hilar shadow, a small amount of bilateral pleural effusion in the chest, and mucosal thickening in the paranasal sinuses. A laboratory examination showed eosinophilia (4,260/ μ l, 49% leucocytes), positive CRP (6.3 mg/ml), hypoalbuminemia (2.9 g/dl), and elevated serum IgG (3,013 mg/ml), IgG4 (966 mg/ml), and IgE (544 IU/ml). Autoantibodies were negative. A 12% (230 ml) increase of FEV_{1.0} and a decrease of respiratory system impedance (Zrs) were observed after use of a bronchodilator. A fiberoptic bronchoscopy revealed white-yellow plaque on the tracheal and bronchial walls. Biopsies of the lung and tracheal lesion showed IgG4-positive plasma cell infiltration with a few eosinophils in the alveoli and eosinophil infiltration with a few IgG4-positive plasma cells in the tracheal plaque. A biopsy of the skin eruption showed an infiltration of eosinophils, neutrophils, and histiocytes and a few IgG4-positive plasma cells. A diagnosis of Churg-Strauss syndrome (CSS) was made. This case also fulfilled the criteria of IgG4-related diseases. Corticosteroid therapy was started, and the skin eruption subsided rapidly and almost disappeared. The eosinophil count in peripheral blood was normalized within a month, and it took a few more months for serum IgG4 to do the same. The observed difference in the infiltration of IgG4-positive plasma cells and eosinophils in the involved tissues may influence the clinical symptoms of CSS and coexisting IgG4-related lung diseases.