●症 例

IgG4関連疾患と多中心性Castleman病の鑑別を要しステロイドが奏効した胸膜・リンパ節炎の1例

原 悠[a,b] 新海 正晴[a,b] 山口 展弘[a] 戸田万理子[a]
川名 明彦[b] 石ヶ坪良明[c] 金子 猛[a]

要旨：症例は69歳，男性．主訴は右胸痛．近医で右胸水，縦隔・肺門リンパ節腫大を指摘され，横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センターに紹介受診となった．血清IgG4，インターロイキン（interleukin：IL)-6ともに上昇を認め，IgG4関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）と多中心性Castleman病（multicentric Castleman's disease：MCD）が疑われた．胸水中IgG4陽性形質細胞と好酸球の増加に加え，右胸膜・縦隔リンパ節へのIgG4陽性形質細胞浸潤を認め，さらに，明らかな貧血・血小板増多・低アルブミン血症は認めなかったため，本病態はIgG4-RDに近いものと考えられた．一般的に，両疾患の組織所見は類似するため，臨床所見を考慮する必要があり，また，MCDの可能性を常に念頭に置き，慎重に経過観察する必要がある．

キーワード：IgG4関連疾患，インターロイキン-6，リンパ節腫大，多中心性Castleman病，胸水
IgG4-related disease, Interleukin-6, Lymphadenopathy, Multicentric Castleman's disease, Pleural effusion

緒 言

IgG4関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）は，高IgG4血症とIgG4産生形質細胞の組織浸潤を特徴とし，インターロイキン（interleukin：IL)-4・IL-5・IL-13などのTh2 cytokineが関与しており[1]，2011年にはAll Japan IgG4 teamから診断基準が提唱された[2]．一方，多中心性Castleman病（multicentric Castleman's disease：MCD）は腫大リンパ節からのIL-6過剰産生による多クローン性高γグロブリン血症を特徴とし，1956年にCastlemanらにより最初に報告された[3]．2001年Hamanoらが IgG4-RDの概念を提唱して以来[4]，MCDとIgG4-RDの鑑別が問題となる症例が報告されるようになり[5)~9)]，本症例も，血清IgG4・IL-6ともに上昇し両疾患の鑑別を要したが，明らかな貧血・血小板増多・低アルブミン血症は認めず，IgG4-RDに近い病態が考えられた1例であり，両疾患の病態を考えるうえで示唆に富む症例と考えられたため，若干の文献的考察を加えて報告する．

症 例

患者：69歳，男性．

主訴：右胸痛．

現病歴：2010年8月主訴を自覚し，近医を受診．胸部CT上右胸水・縦隔リンパ節腫大を認め，横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センターへ紹介となった．胸水中アデノシンデアミナーゼ（adenosine deaminase：ADA)・IgGの上昇に加え，血清IL-6・IgG4の上昇を認めたため，確定診断・加療目的で，2011年4月精査加療目的で入院となった．

既往歴：2009年から糖尿病で内服加療中．

喫煙歴：20本/日×48年（現喫煙者）．

入院時現症：身長168.4 cm，体重63.2 kg，血圧100/62 mmHg，脈拍74回/min，呼吸数18回/min，体温36.8℃，胸部聴診で右下胸部呼吸音の減弱を認めた．体表リンパ節触知はできなかった．

検査所見（Table 1)：白血球数5,010/μl（好酸球比率8.8%），CRP 0.14 mg/dlであったが，血沈は81 mm/hと亢進を認めた．γグロブリン分画は45.3%と上昇し，IgG 3,570 mg/dl，IgG4 2,380 mg/dl，IL-6 6.7 pg/ml,

連絡先：新海 正晴
〒232-0024 神奈川県横浜市南区浦舟4-57
[a]横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター
[b]防衛医科大学校内科学講座感染症・呼吸器
[c]横浜市立大学大学院病態免疫制御内科学
(E-mail: shinkai@yokohama-cu.ac.jp)
(Received 12 Sep 2012/Accepted 4 Apr 2013)

Table 1　Laboratory findings on admission

Peripheral blood		Cl	105 mEq/L	KL-6	434 U/ml
WBC	5,010 /μl	T-cho	130 mg/dl	CEA	1.8 ng/ml
Eosino	8.80%	TG	77 mg/dl	CYFRA	1.3 ng/dl
Hb	12.9 g/dl	ESR	81 mm/h	Pro-GRP	21.9 mg/dl
Hct	38.70%				
Plt	17.2×10^4/μl	Serology		Blood gas analysis	
		CRP	0.14 mg/dl	pH	7.451
Biochemistry		ANA	×40＞	$PaCO_2$	35.1 Torr
ALT	22 IU/L	RF	（−）	PaO_2	65.5 Torr
LDH	147 IU/L	IgG	3,570 mg/dl	HCO_3^-	24.1 mmol/L
ALP	179 IU/L	IgG4	2,380 mg/dl		
TP	8.6 g/dl	IL-6	6.7 pg/ml	Pulmonary function test	
Alb	3.4 g/dl	IgA	282 mg/dl	VC	1.78 L
γ-Glb	45.30%	IgM	29 mg/dl	%VC	52.81%
BUN	12 mg/dl	IgE	326 IU/ml	$FEV_{1.0}$	1.27 L
Cr	0.62 mg/dl	ACE	9.6 mg/dl	$FEV_{1.0}$%	64.50%
Na	137 mEq/L	IL-2R	1,403 U/ml		
K	3.8 mEq/L	SP-D	26.4 ng/ml		

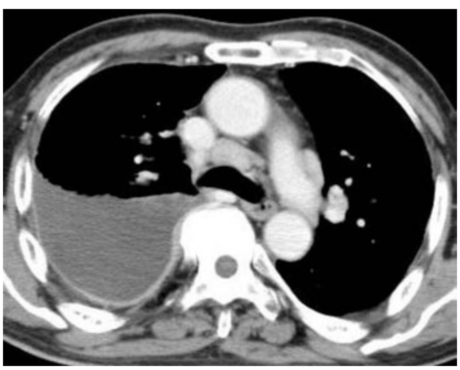

Fig. 1　Chest CT revealed right pleural effusion, right pleural thickening, and hilar and mediastinal lymphadenopathy.

IgE 326 IU/ml といずれも上昇を認めた．また，総コレステロール値はやや低い傾向にあるものの，明らかな貧血・血小板増多・低アルブミン血症は認めなかった．なお，明らかな自己抗体の検出や腫瘍マーカーの上昇は認めなかった．動脈血液ガス分析では，pH 7.451，$PaCO_2$ 35.1 Torr，PaO_2 65.5 Torr と低酸素血症を認め，呼吸機能検査上，%VC 52.8%，$FEV_{1.0}$% 64.5% と混合性障害を認めた．

画像所見：初診時胸部 X 線では，右下肺野の透過性低下を認め，胸部 CT では，右胸水貯留，胸膜肥厚と肺門・縦隔リンパ節腫大を認めた（Fig. 1）．さらに，fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査での，肺門・縦隔リンパ節への FDG 集積像に加え，両側鎖骨上リンパ節領域への軽度集積も認めた．

胸水所見（Table 2）：淡黄色透明で，悪性細胞は認めず，リンパ球を主体に，形質細胞・好酸球を認め，ADA 70.6 IU/L，IgG 4,276 mg/dl と上昇を認めた．ADA 高値から，結核性胸膜炎が疑われたが，クォンティフェロン（QFT）検査や胸水の抗酸菌検査（塗抹・PCR）は陰性であった．また，血清の蛋白分画や免疫電気泳動検査では M 蛋白は認めず，尿中ベンスジョーンズ蛋白も検出されなかったことと，胸水中の細胞表面マーカー解析（CD38 ゲーティング）では，CD19 陽性 CD20 陰性 CD33 陰性形質細胞や CD138 陽性形質細胞が主であったことから，多発性骨髄腫も否定的であった．一方で，胸水中に認めた IgG 陽性形質細胞の多くは IgG4 陽性であった．

臨床経過：検査・画像所見から，IgG4-RD と MCD が疑われ，確定診断目的で胸腔鏡補助下胸膜生検（Fig. 2）・縦隔リンパ節（#4R）生検（Fig. 3）を施行した．胸膜組織では，肉芽種病変はなく，形質細胞・リンパ球浸潤と線維化，一部にリンパ濾胞を認めた．さらに，IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比率は約 50% であり，閉塞性静脈炎も伴っていた．リンパ節組織では，胚中心への血管侵入を欠き，正〜過形成主体の胚中心と濾胞間への形質細胞・リンパ球浸潤を認めた．IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比率は約 40% であり，IgG4 陽性形質細胞は，主に濾胞間に認めた．本症例は，血清 IL-6 の上昇を認めたため MCD との鑑別を要したが，明らかな貧血・血小板増多・低アルブミン血症は認めず，IgG4-RD に近い病態が考えられた．プレドニゾロン（PSL）0.5 mg/kg/day で治療開始・漸減し，1 年以上経過し（PSL 8 mg/日で維持中），胸水の再貯留はなく，縦隔リンパ節腫大も縮小しており，ステロイド反応性も良好で，現在外来経過観察中である．

Table 2 Examination of pleural effusion

Biochemistry		Cytological examination	
Protein	7.4 g/ml	Class II	
LDH	176 U/L	IgG4 positive plasma cell	（+）
ADA	70.6 IU/L	Eosinophils	（+）
Glu	130 mg/dl		
CEA	0.7 ng/ml	Cell surface markers（CD38 gating）	
		CD19	89.30%
Immunoglobulins		CD20	3.00%
IgG	4,276 mg/dl	CD33	1.30%
IgA	99 mg/dl	CD56	1.30%
IgM	7.0 mg/dl	CD138	67.50%
		MPC-1	19.50%
Microbiological examination		κ-Chain	58.90%
Bacteria	（−）	λ-Chain	36.00%
M. tuberculosis-PCR	（−）		
M. avium-PCR	（−）		
M. intracellulare-PCR	（−）		

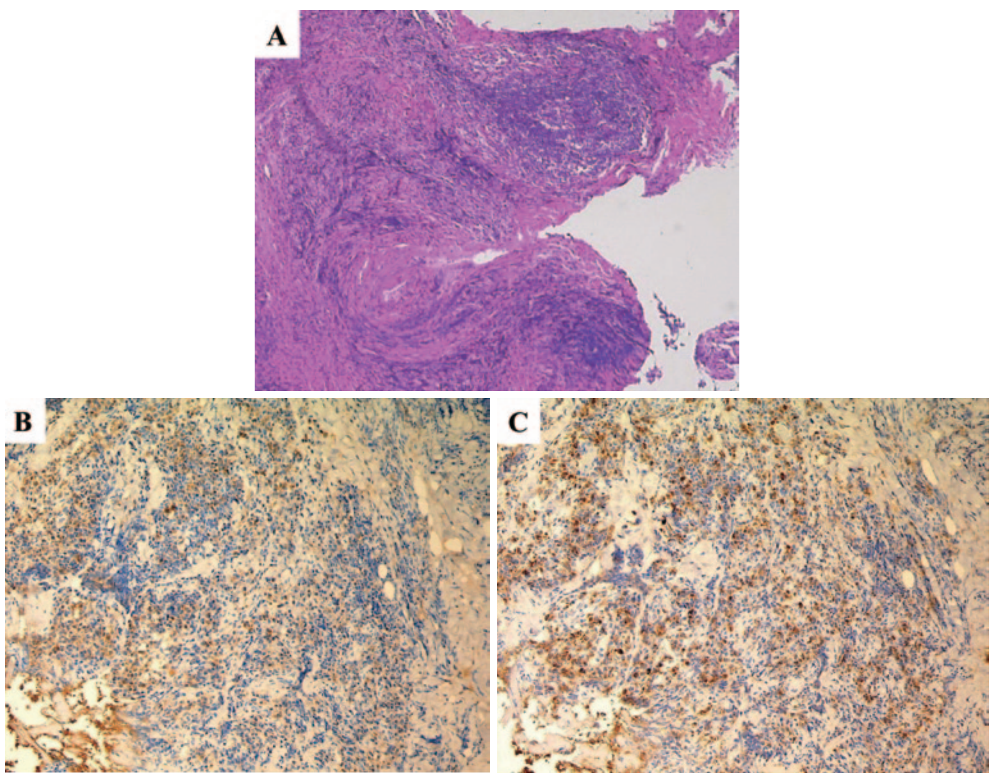

Fig. 2 （A）The right pleural biopsy specimens revealed plasmacytic and lymphocytic infiltrations and fibrosis［hematoxylin-eosin（HE）stain, ×40］.（B）Immunohistochemical staining of IgG（×100）.（C）Immunohistochemical staining of IgG4（×100）. The IgG4-/IgG-positive cells ratio was about 50%.

考　察

本症例は，IgG4-RD と MCD との鑑別を要しステロイドが奏効した胸膜・リンパ節炎であった．

2001 年 Hamano らが IgG4-RD の概念を提唱して以来[4]，IgG4 関連胸膜炎の報告が散見される[10][11]．Zen らも，IgG4 関連肺胸膜疾患 21 例中 5 例（24%）で，臓側ならびに壁側胸膜への形質細胞・リンパ球浸潤ならびに線維化を認めたと報告しており[12]，胸膜病変は，IgG4-RD において比較的頻度の高い病態と考えられる．さらに，IgG4-RD に伴う胸水では，リンパ球の活性化が ADA 上昇に関連することが指摘されており[10][11]，結核性胸膜炎との鑑別が重要になる．本症例でも，ADA は上昇していたが，QFT や胸水抗酸菌培養は陰性で，さらに，胸

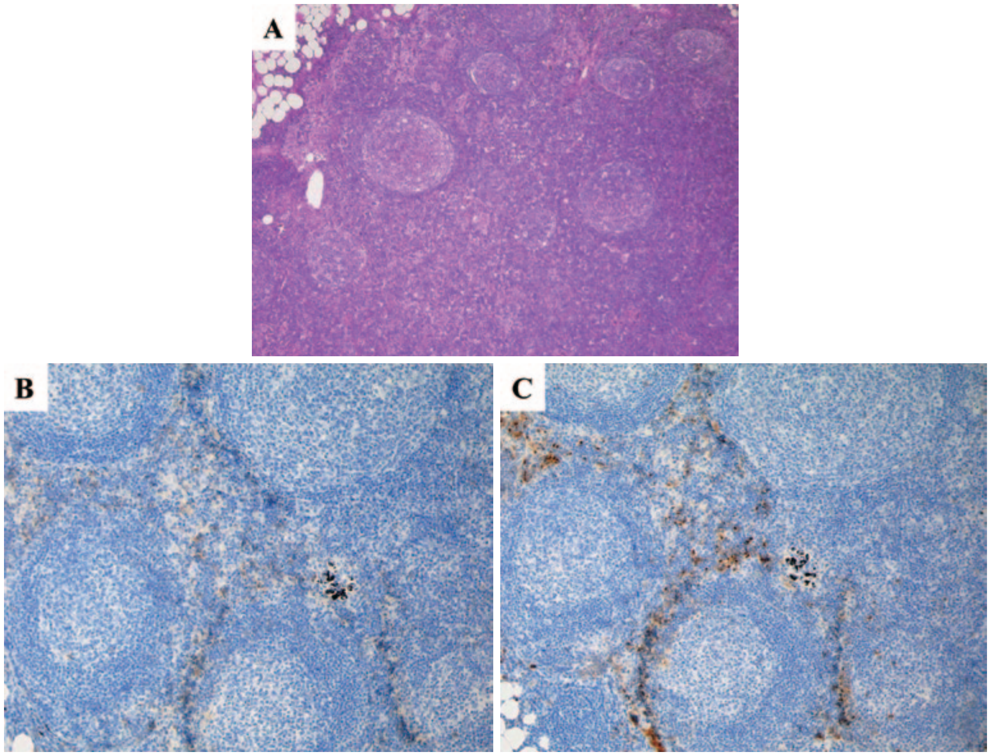

Fig. 3 (A) The mediastinal lymph node biopsy specimens revealed the preserved structures of lymph nodes, normal-hyperplastic germinal centers, and plasmacytic and lymphocytic infiltrations in the interfollicular spaces without hyalinized blood vessels (HE×40). (B) Immunohistochemical staining of IgG (×100). (C) Immunohistochemical staining of IgG4 (×100). The IgG4-/IgG-positive cells ratio was about 40%.

膜組織でも，肉芽腫は認めなかったため，結核性胸膜炎は否定的であり，IgG4-RD に伴う胸水として矛盾はなかった．

一般的に，リンパ節病変を認める IgG4-RD では，MCD との鑑別が必要である[2)13)~16)]．Cheuk らは，IgG4 関連リンパ節症では，IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比率は 40% 以上であるとしており，組織型を，① Castleman 病類似病変，②反応性濾胞過形成，③免疫芽球と形質細胞増生による濾胞間拡張の 3 パターンに分類している[17)]．さらに小島らは，このほかに④progressive transformation of germinal center 類似例，⑤リンパ節の炎症性偽腫瘍類似例の 2 パターンが存在するとしている[1)18)]．一方，MCD は腫大リンパ節からの IL-6 過剰産生により病態形成される hyper-IL-6 syndrome であり，IL-6 は B 細胞を形質細胞に分化させ，多クローン性に免疫グロブリンを産生させる作用があるため，病変部への IgG4 形質細胞浸潤や血清 IgG4 の上昇を起こす[14)]．実際，Sato らは，IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞比率が高い MCD の存在も報告しており[13)]，その比率のみでの両疾患の鑑別は困難とし，血清 IL-6 値・ヘモグロビン値・血小板数・アルブミン値・総コレステロール値・CRP値などが鑑別に有用であるとしている．さらに，両疾患の治療反応性は異なり，IgG4-RD では，ステロイド反応性が良好で，自然軽快例も散見される[19)]一方で，MCD では，ステロイド反応性は限定的で，抗 IL-6 レセプター抗体も考慮される．

IgG4-RD 診断基準では，その診断基準を満たした場合でも，高 IL-6 血症が存在する症例は，IgG4-RD には含めるべきではないとしており[2)]，可能な限り，両疾患を鑑別することが必要と思われる．一方で，症例報告レベルであるが，Castleman 病の診断後経過観察中に IgG4-RD の関与が疑われた症例や IgG4-RD と MCD の合併が疑われた症例などが散見され[5)~9)]，必ずしも鑑別が容易ではない場合も存在する．本症例は，組織学的には，両疾患の鑑別が困難であったものの，明らかな貧血・血小板増多・低アルブミン血症は認めず，かつ，診断基準に記載されているとおり，悪性リンパ腫や自己免疫疾患などの可能性を十分検討したうえで，ステロイド治療を開始し，良好な治療効果を得ている．以上から，本症例は，IgG4-RD に近い病態と考えられたが，今後，MCD の病態が出現ないしは合併する可能性を考慮し，慎重に経過観察することが必要と考えられた．

本症例は，第 197 回日本呼吸器学会関東地方会にて発表した．

謝辞：病理組織学的検討を担当いただいた横浜市立大学附属市民総合医療センター　野沢昭典先生，英語編集に協力いただいた井上依子女史に深謝いたします．

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）Sato Y, Notohara K, Kojima M, et al. IgG4-related disease: historical overview and pathology of hematological disorders. Pathol Int 2010; 60: 247–58.
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）Castleman B, Iverson L, Menendez VP, et al. Localized mediastinal lymphnode hyperplasia resembling thymoma. Cancer 1956; 9: 822–30.
4）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.
5）Ishida F, Kitano K, Kobayashi H, et al. Elevated IgG4 levels in a case with multicentric Castleman's disease. Br J Haematol 1997; 99: 981–2.
6）三輪一太，渡辺文利，甲田賢治，他．Castleman病（形質細胞型）と診断され6年後自己免疫性膵炎を発症した1例．日消誌 2007; 104: 239–44.
7）三輪一太，丸山保彦，景岡正信，他．高IgG4血症を認めたCastleman病，後腹膜線維症の2例．日消誌 2008; 105: 1087–92.
8）Ikari J, Kojima M, Tomita K, et al. A case of IgG4-related lung disease associated with multicentric Castleman's disease and lung cancer. Intern Med 2010; 49: 1287–91.
9）生越貴明，矢寺和博，長田周也，他．IgG4陽性形質細胞の浸潤を認めたmulticentric Castleman病の1例．日呼吸会誌 2011; 49: 437–42.
10）田中秀幸，一安秀範，野津手大輔，他．胸水貯留を契機に診断された全身性IgG4関連疾患の1例．日呼吸会誌 2011; 49: 214–20.
11）鈴木信明，佐伯敬子，島岡雄一，他．IgG4関連疾患に胸膜炎を合併した2症例の検討．日呼吸会誌 2011; 49: 97–102.
12）Zen Y, Inoue D, Kitano A, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathological study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1886–93.
13）Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells: a clinical and pathological analysis of six cases. J Clin Pathol 2010; 63: 1084–9.
14）Sato Y, Kojima M, Takata K, et al. Systemic IgG4-related lymphadenopathy: a clinical and pathologic comparison to multicentric Castleman's disease. Mod Pathol 2009; 22: 589–99.
15）正木康史，梅原久範．Castleman病とIgG4関連疾患—多クローン性高γ-グロブリン血症からの鑑別—．医学のあゆみ 2010; 235: 443–8.
16）Yamamoto M, Takahashi H, Hasebe K, et al. The analysis of interleukin-6 in patients with systemic IgG4-related plasmacytic syndrome-expansion of SIPS to the territory of Castleman's disease. Rheumatology 2009; 48: 860–2.
17）Cheuk W, Yuen HK, Chu SY, et al. Lymphadenopathy of IgG4-related sclerosing disease. Am J Surg Pathol 2008; 32: 671–81.
18）小島　勝，佐藤康晴，大月寛郎，他．IgG4関連硬化性疾患でのリンパ節病変．病理と臨床 2009; 27: 67–72.
19）阪下健太郎，高森幹雄，村田研吾．速やかに自然消退を認めたIgG4陽性の肺炎症性偽腫瘍の1例．日呼吸会誌 2011; 49: 172–7.

Abstract

A case of steroid effective pleuritis and lymphadenopathy needed to distinguish IgG4-related disease from multicentric Castleman's disease

Yu Hara[a,b], Masaharu Shinkai[a,b], Nobuhiro Yamaguchi[a], Mariko Toda[a], Akihiko Kawana[b], Yoshiaki Ishigatsubo[c] and Takeshi Kaneko[a]

[a] Respiratory Disease Center, Yokohama City University Medical Center
[b] Division of Infectious Diseases and Pulmonary Medicine, Department of Internal Medicine, National Defense Medical College
[c] Department of Internal Medicine and Clinical Immunology, Yokohama City University Graduate School of Medicine

This case involves a 69-year-old man whose main complaint was a right chest pain. Indicated with right pleural effusion and mediastinal and hilar lymphadenopathy by a neighboring doctor, he was admitted to our hospital. From elevated serum IgG4, interleukin (IL)-6 levels, IgG4-related disease (IgG4-RD), or multicentric Castleman's disease (MCD) were suspected. The examination of pleural effusion revealed IgG4 positive plasma cells and eosinophils. The right pleural and the mediastinal lymph node biopsy specimens revealed IgG4 positive plasma cell infiltrations. Because of the lack of anemia, thrombocytosis, and hypoalbuminemia, we concluded that the case was IgG4-RD. Generally, the histological findings of IgG4-RD and MCD were similar, and it is necessary to take these clinical findings into account. We should keep in mind the possibility of MCD in an out-patient clinic.