

## ●症 例

## 慢性咳嗽と経年的に進行する閉塞性換気障害を認めた IgG4 関連疾患の 1 例

北島 尚昌<sup>a</sup> 石床 学<sup>a</sup> 丸毛 聡<sup>a</sup>  
 櫻本 稔<sup>a</sup> 弓場 吉哲<sup>b</sup> 福井 基成<sup>a</sup>

要旨：症例は 76 歳，男性，糖尿病，Sjögren 症候群で加療中に，何年も続く難治性咳嗽や経年的に進行する閉塞性換気障害，CT で気管支壁の肥厚を認めた．血清 IgG4 高値と，リンパ球と IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う気管支粘膜，自己免疫性膵炎や Mikulicz 病に矛盾しない既往歴から IgG4 関連肺疾患が強く疑われた．気管支拡張薬の吸入に加えてステロイド内服により咳嗽や閉塞性換気障害，気管支壁肥厚は改善した．原因不明の慢性咳嗽に加えて気管支壁肥厚や閉塞性換気障害を伴う場合は，IgG4 関連疾患も念頭に置くべきである．

キーワード：IgG4 関連疾患，慢性咳嗽，閉塞性換気障害

IgG4-related disease, Chronic cough, Airflow obstruction

## 緒 言

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は，血清 IgG4 高値と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と腫瘍形成を呈する新しい疾患概念で，国内患者数は約 26,000 名と推計される<sup>1)</sup>．自己免疫性膵炎，Mikulicz 病，炎症性偽腫瘍などとされた症例が IgG4-RD であることがわかり，その 10% に肺病変を認める<sup>2)</sup>．胸部 CT 上，肺病変は solid nodular type, round shaped ground glass opacity type, alveolar interstitial type, bronchovascular type に分類され，特に bronchovascular type が典型像とされる<sup>3)</sup>．しかし，これらの肺病変と慢性咳嗽や閉塞性換気障害との関係を考察した報告は少ない．長年，原因不明の慢性咳嗽と閉塞性換気障害で苦しんだ後，IgG4-RD が疑われ，ステロイド治療により改善した症例を経験したので報告する．

## 症 例

患者：76 歳，男性．

主訴：慢性咳嗽．

既往歴：Sjögren 症候群 (SjS)，糖尿病．

生活歴：喫煙は 20～43 歳まで 30 本/日，アレルギーなし．

現病歴：生来健康だったが，2006 年に口唇腺生検とガムテストにより SjS と診断され，同時期に糖尿病を発症した．その頃から慢性咳嗽も認め，さまざまな治療を行うも改善せず，閉塞性換気障害の増悪と労作時呼吸困難が出現し，2012 年 8 月に入院となった．

入院時現症：身長 163 cm，体重 55 kg，血圧 103/57 mmHg，呼吸数 20 回/min，脈拍 78 回/min，体温 36.5℃，SpO<sub>2</sub> 92% (室内気)，口腔粘膜は乾燥し齶歯もあり，唾液腺腫脹なし，呼吸音清で呼気は延長するも連続性ラ音は認めず．

入院時検査所見：血清 IgG 2,400 mg/dl，血清 IgG4 298 mg/dl，血清 IgE 1,560 IU/ml と高値で，抗 SS-A 抗体・SS-B 抗体は陰性だった．呼吸機能検査では，肺活量 2.37 L (対標準肺活量 71.2%)，1 秒量 1.16 L (対標準 1 秒量 49.6%)，1 秒率 45.3% と混合性換気障害を認め， $\dot{V}_{50}/\dot{V}_{25}$  3.72，DLco 13.26 L/min/mmHg (対標準 DLco 102.9%) だった．短時間作用型β<sub>2</sub> 刺激薬 (SABA) の吸入により 1 秒量は 180 ml，15.5% の増加を認めた．2006 年より毎年受診の健康診断では約 160 ml/年の 1 秒量の低下を認めていた．

画像検査：胸部 CT 上，間質影は認めなかったが，2006 年と比較して気管支壁の明らかな肥厚を認めた (図 1)．膵臓は萎縮していたが，2006 年の CT ではびまん性膵腫大を認め，腹部 MRI でも膵は T1 強調画像で低信号，拡散強調画像で高信号を認め，自己免疫性膵炎に矛盾しな

連絡先：北島 尚昌

〒530-8480 大阪市北区扇町 2-4-20

<sup>a</sup> 公益財団法人田附興風会医学研究所北野病院呼吸器センター

<sup>b</sup> 同 病理診断科

(E-mail: m-kitajima@kitano-hp.or.jp)

(Received 24 Mar 2014/Accepted 10 Jul 2014)



図 1 (a) 2006 年の胸部 CT では気管支の壁肥厚は認めなかった. 治療前 (b) には気管支壁の肥厚を認め, 治療後 (c) に改善した.

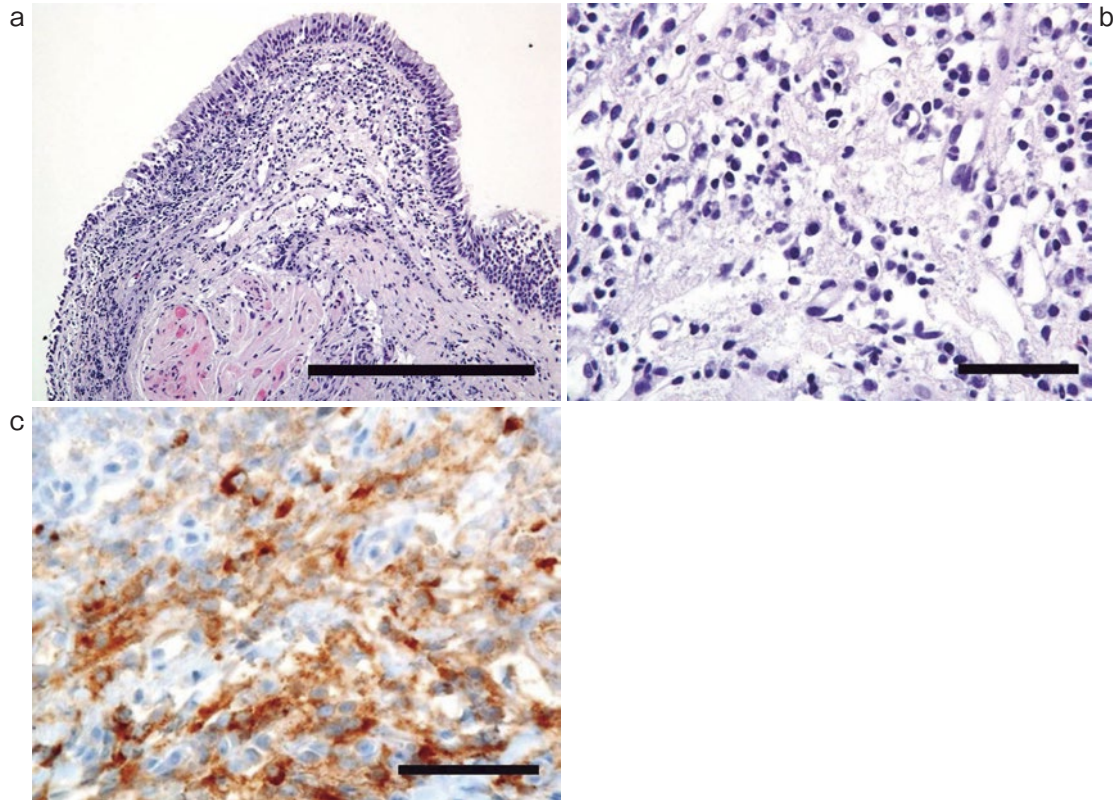


図 2 (a, b) 気管支粘膜生検体の hematoxylin-eosin 染色. 気管支粘膜下層にリンパ球・形質細胞の浸潤を認めた. スケールバー: 200  $\mu$ m (a), 50  $\mu$ m (b). (c) 抗 IgG4 抗体染色. IgG4 陽性細胞の浸潤を認めた. スケールバー: 50  $\mu$ m.

かった<sup>4)</sup>.

臨床経過: 過去の膈画像所見, 血清 IgG4 高値, 気管支壁肥厚より IgG4-RD を疑った. 気管支鏡検査では, 気管支粘膜の著明な発赤と浮腫を認めた. 粘膜生検では, 好中球や好酸球は目立たず, リンパ球と形質細胞の浸潤を認め, IgG4/IgG 陽性細胞比は約 30% だった (図 2). 口唇腺検体も再検討したが, IgG4/IgG 陽性細胞比は約 30% だった.

IgG4-RD の診断基準上は疑診例ではあるが<sup>5)</sup>, 口渴や慢性咳嗽, 閉塞性換気障害, 糖尿病を一元的に説明できたため, プレドニゾロン (prednisolone) を 0.6 mg/kg

で開始した. 気管支拡張薬の吸入も併用し, 咳嗽や呼吸困難は軽減した. 治療開始前 200 L/min だったピークフローは, 1ヶ月後には 310 L/min に改善し, 1秒量も 1.13 L から 1.44 L に改善した. CT でも気管支壁肥厚は改善し (図 1), 血清 IgG4 も 221 mg/dl から 68 mg/dl に低下した. 疾患活動性を反映する sIL-2R は<sup>6)</sup>, 582 U/ml から 273 U/ml に低下した (図 3).

## 考 察

IgG4-RD は, リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と腫瘍形成を認める原因不明の疾患である. 急速に普及し

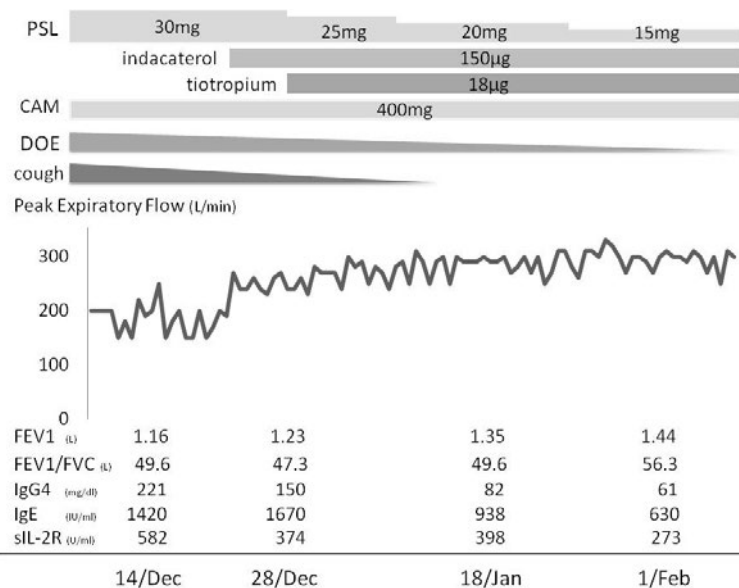


図3 臨床経過. PSL: prednisolone, CAM: clarithromycin, DOE: dyspnea on exertion, FEV1: forced expiratory volume in 1 s.

つつある疾患概念で、過去に他疾患と診断された症例が、新たに IgG4-RD と診断される可能性がある。

IgG4-RD の確定診断には、(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、(2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める、(3) 病理学的に①と②を認める [①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る。② IgG4 陽性細胞浸潤: IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、かつ IgG4 陽性細胞が 10 個/high power field (HPF) を超える] のうち、(1) ~ (3) のすべてを満たす必要がある。(1) と (2) のみを満たすものは疑診群となる<sup>5)</sup>。

本症例は、過去の画像所見から自己免疫性膵炎であった可能性が高い。糖尿病も発症しているが、自己免疫性膵炎では 2/3 に糖尿病を合併する。一方、ガムテストと口唇腺生検より SjS の診断基準を満たした<sup>7)</sup>。しかし、SjS と Mikulicz 病の比較では、SjS は抗 SS-A 抗体・SS-B 抗体が陽性で、IgG4 陽性細胞の浸潤を認めないとされる<sup>8)</sup>。本症例は、ドライアイは認めず、抗 SS-A 抗体・SS-B 抗体も陰性であり、口唇腺で IgG4 陽性細胞を認めたことから、Mikulicz 病であった可能性が高い。以上から、本症例の既往歴は IgG4-RD で説明しうる。また、血清 IgG4 は 221 mg/dl と高値で、診断基準の (1) と (2) を満たす。

一方、気管支粘膜では IgG4 陽性細胞が約 30 個/HPF だったが、IgG4/IgG 陽性細胞比は約 30% にとどまった。IgG4 関連病変は管状構造の周囲間質に認め、気管支血管束の広義間質がそれに相当するため<sup>9)</sup>、粘膜生検では適

切な検体が得がたい。また、呼吸器は充実性臓器でないため、IgG4/IgG 陽性細胞比 >30% や IgG4 陽性細胞 >10 個/HPF など他臓器より低い基準が検討されている<sup>10)</sup>。口唇腺でも IgG4/IgG 陽性細胞比は約 30% だったが、Mikulicz 病としては腺房の破壊が進行しており、すでに炎症の極期を過ぎていた可能性がある。以上より、bronchovascular type の IgG4 関連肺疾患が強く疑われる。

本症例は、年余にわたる咳嗽を認めた。我が国における慢性咳嗽の原因は、好酸球性気道炎症が最も多く、副鼻腔気管支症候群、胃食道逆流症などが続く<sup>11)</sup>。本症例は、SABA 吸入によるある程度の気道可逆性を示し、ピークフローで 20% 以上の日内変動と血清 IgE 高値を認めた。一方で、喫煙歴と SABA 吸入後も残る閉塞性換気障害から、気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の overlap syndrome などが疑われた。しかし、咳嗽は吸入ステロイド薬や気管支拡張薬で消失せず、ステロイド内服で改善した。また、気管支粘膜の著しい発赤・浮腫がみられたが、好酸球や好中球の浸潤は目立たず、リンパ球と IgG4 陽性細胞の浸潤を認めた。IgG4-RD は 20% に咳嗽を認め、気管支粘膜の発赤・浮腫や気管支壁肥厚など強い気道炎症が示唆されている<sup>6)</sup>。以上より、本症例の慢性咳嗽は IgG4-RD によるものが最も考えやすい。今後、難治性の慢性咳嗽の原因として、IgG4-RD も念頭に置くべきである。

なお、本症例では上述のように血清 IgE 高値とある程度の気道可逆性を認めており、気管支喘息の合併は否定できない。IgG4 関連病変では、Th2 関連サイトカイン (IL-4, IL-5) と制御性 T 細胞 (Treg) が増加するが<sup>12)</sup>、

まず何らかの原因で Th2 優位となり、好酸球、IgE が誘導され、その Th2 免疫応答を制御するために Treg が IL-10 を産生して IgG4 へのクラススイッチを引き起こすと考えられる<sup>13)</sup>。血清 IgG4 の高値は他疾患でも認められ、アレレルゲンの作用を妨げると考えられている<sup>14)</sup>。また、IgG4-RD の 92% で血清 IgE 高値を認め、44% にアレルギー疾患、28% に気管支喘息を合併する<sup>6)</sup>。本症例でも、咳喘息などのアレルギー疾患が存在し、好酸球性炎症を抑制する二次的応答を契機に IgG4-RD を発症した可能性がある。

もう一つの特徴は、禁煙にもかかわらず急速に進行した閉塞性換気障害である。喫煙歴と SABA 吸入後も残存する閉塞性換気障害は COPD の合併を疑う。過去喫煙者の 1 秒量低下は 35 ml/年とされるが<sup>15)</sup>、本症例はその 4.5 倍の速さで進行しており、別の原因を検討すべきである。気管支壁肥厚と閉塞性換気障害は相関するとされ、IgG4-RD による気道炎症・気管支壁肥厚が気流制限をより著しくした可能性がある。ステロイド内服での気管支壁肥厚と閉塞性換気障害の改善は IgG4-RD の関与を支持する。原因不明の閉塞性換気障害では IgG4-RD も鑑別にあげべきである。

慢性咳嗽と急速に進行する閉塞性換気障害を伴う IgG4-RD を経験した。我々が慢性咳嗽や気管支喘息・COPD として治療しているなかに、IgG4 関連肺疾患が潜んでいる可能性がある。他臓器で IgG4-RD が疑われたり、著明な気管支壁肥厚を伴う場合は、血清 IgG4 測定や気管支粘膜生検を行うことが必要である。

謝辞：病理組織所見についてご教示いただいた公益財団法人天理よろづ相談所医学研究所の小橋陽一郎先生に深謝いたします。

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) Umehara H, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 1-14.
- 2) Masaki Y, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syn-

- drome: analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1310-5.
- 3) Inoue D, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
- 4) Irie H, et al. Autoimmune pancreatitis: CT and MR characteristics. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170: 1323-7.
- 5) 厚生労働省難治性疾患対策事業症例研究分野「IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究」班および「新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究」班. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. *日内会誌* 2012; 101: 795-804.
- 6) Matsui S, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 31-9.
- 7) 藤林孝司, 他. シェーグレン症候群改訂診断基準. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 平成 10 年度研究報告書. 1999; 135-8.
- 8) Masaki, et al. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic sight. *J Rheumatol* 2010; 37: 1380-5.
- 9) 井上 大, 他. IgG4 関連疾患の画像診断. *医学のあゆみ* 2011; 236: 205-11.
- 10) Zen Y, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol* 2009; 33: 1886-93.
- 11) Fujimura M, et al. Importance of atopic cough, cough variant asthma and sinobronchial syndrome as causes of chronic cough in Hokuriku area of Japan. *Respirology* 2005; 10: 201-7.
- 12) Tanaka A, et al. Th2 and regulatory immune reactions contribute to IgG4 production and the initiation of Mikulicz disease. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 254-63.
- 13) Meiler F, et al. Distinct regulation of IgE, IgG4 and IgA by T regulatory cells and toll-like receptors. *Allergy* 2008; 63: 1455-63.
- 14) Aalberse RC, et al. Immunoglobulin G4: an odd antibody. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 469-77.
- 15) Viegi G, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30: 993-1013.

**Abstract****A case of IgG4-related disease with chronic cough and yearly progressive airflow obstruction**

Takamasa Kitajima<sup>a</sup>, Manabu Ishitoko<sup>a</sup>, Satoshi Marumo<sup>a</sup>,  
Minoru Sakuramoto<sup>a</sup>, Yoshiaki Yuba<sup>b</sup> and Motonari Fukui<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Disease Center, Kitano-Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute

<sup>b</sup>Department of Diagnostic Pathology, Kitano-Hospital, The Tazuke Kofukai Medical Research Institute

A 76-year-old man with diabetes mellitus and Sjögren's syndrome suffered from refractory cough for years. Annual pulmonary-function tests showed rapidly progressive airflow obstruction. Chest CT scan demonstrated marked thickening of the bronchial wall. IgG4-related disease was suspected because of his elevated serum IgG4 level, bronchial mucosa with infiltration by lymphocytes and IgG4-positive cells, and past history that were consistent with autoimmune pancreatitis and Mikulicz disease. His cough, airflow obstruction, and bronchial wall thickening were subsided by an administration of oral corticosteroid and bronchodilators. When encountering patients with refractory cough and remarkable thickening of the bronchial wall, consideration should be given to involvement with IgG4-related disease.