

## ●症 例

## 胸膜生検にて診断した胸膜炎合併 IgG4 関連疾患の 1 例

正木 康晶<sup>a</sup> 古瀬 秀明<sup>a</sup> 津田 岳志<sup>a</sup>  
鈴木 健介<sup>a</sup> 阿保 齊<sup>b</sup> 谷口 浩和<sup>a</sup>

要旨：症例は 70 歳，男性。大腸癌を認め FDG-PET-CT を行ったところ，縦隔リンパ節腫脹や後腹膜線維症の所見がみられ IgG4 関連疾患が疑われた。また少量の左胸水を認めた。2ヶ月後の CT で胸水増加を認め胸腔穿刺したところリンパ球優位の滲出性胸水と考えられ，アデノシンデアミナーゼおよび IgG4 の高値を認めた。胸水の抗酸菌塗抹・PCR 検査およびクオンティフェロン検査は陰性であった。胸膜生検を行い胸膜に IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め，胸膜炎合併 IgG4 関連疾患と診断した。IgG4 関連疾患で胸膜炎を認めることはまれであるため報告する。

キーワード：IgG4 関連疾患，胸水，胸膜生検

IgG4-related disease, Pleural effusion, Pleural biopsy

## 緒 言

IgG4 関連疾患は 2001 年に，自己免疫性腭炎における高 IgG4 血症の報告を契機に我が国から発信された新しい疾患概念である<sup>1)</sup>。罹患臓器は腭臓，涙腺・唾液腺，腎臓，後腹膜など多臓器にわたるが，肺病変としては炎症性偽腫瘍や間質性肺炎などが知られている<sup>2)</sup>。IgG4 関連疾患で胸水貯留を認めた報告は少なく，その胸水や胸膜所見に関する知見に乏しい。今回我々は，胸水貯留を認め胸膜生検を行い胸膜炎合併 IgG4 関連疾患と診断した 1 例を経験したので，報告する。

## 症 例

患者：70 歳，男性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：特記事項なし。

家族歴：特記事項なし。

喫煙歴：20 本/日×50 年，現喫煙者。

現病歴：高血圧症のため近医に通院していた。2011 年の大腸癌検診で便潜血陽性を認め 2011 年 9 月に当科紹介となった。下部消化管内視鏡で大腸腺腫を認め内視鏡的

粘膜切除術が行われたが<sup>3)</sup>，病理組織で腺腫の一部に高分化型腺癌を認めた。術後に<sup>18</sup>F-fluorodeoxy glucose positron emission tomography computed tomography (FDG-PET-CT) を行ったところ，縦隔リンパ節腫脹および FDG 集積，腹部大動脈周囲の軟部影に FDG 集積を認め，IgG4 関連疾患が疑われた。また，少量の左胸水も認めた。2ヶ月後に胸腹部造影 CT を撮像したところ，FDG-PET-CT 撮像時と比較して左胸水の増加を認めた。

初診時身体所見：身長 158 cm，体重 70 kg，血圧 130/75 mmHg，脈拍 73 回/min，整，体温 36.7℃，経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO<sub>2</sub>) 97% (室内気)，顎下腺・涙腺腫脹なし，表在リンパ節触知せず，呼吸音は左右差なくラ音聴取せず，心雑音聴取せず，腹部平坦・軟，圧痛なし。

検査所見 (表 1)：IgG 1,878 mg/dl，IgG4 352 mg/dl，IgE 464 IU/ml と高値であった。

画像所見：胸腹部造影 CT (図 1) では左側優位の胸膜肥厚および胸水貯留，縦隔リンパ節腫脹を認めた。また，腹部大動脈から総腸骨動脈周囲にシート状の軟部影を認め後腹膜線維症が疑われた。FDG-PET-CT では縦隔リンパ節および腹部大動脈周囲の軟部影に max standardized uptake value 4~5 の集積を認めた。胸膜には有意な FDG 集積は認めなかった。

経過：左胸腔穿刺による胸水検査 (表 2) ではリンパ球優位の滲出性胸水と考えられ，胸水アデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase: ADA) 56.7 U/L，胸水 IgG4 331 mg/dl と高値を認めた。胸水の抗酸菌塗抹・PCR-TB・MAC 検査は陰性であり，細胞診は Class II で

連絡先：正木 康晶

〒930-8550 富山県富山市西長江 2-2-78

<sup>a</sup>富山県立中央病院内科 (呼吸器)

<sup>b</sup>同 放射線診断科

(E-mail: masaki19820323@yahoo.co.jp)

(Received 4 Jan 2015/Accepted 30 Jun 2015)

表1 血液検査所見

血算		生化学		Cl	103 mEq/L
WBC	5,000/ $\mu$ l	TP	7.5 g/dl	Glu	98 mg/dl
Neut	52.5%	Alb	4.0 g/dl	HbA1c	5.6%
Eos	6.4%	AST	20 IU/L	赤沈	58 mm/h
Baso	0.8%	ALT	14 IU/L		
Mono	6.2%	$\gamma$ -GTP	17 IU/L	血清	
Lymp	34.1%	T-Bil	1.2 mg/dl	CRP	0.26 mg/dl
RBC	$483 \times 10^4$ / $\mu$ l	ALP	182 IU/L	IgG	1,878 mg/dl
Hb	15.4 g/dl	LDH	179 IU/L	IgA	338 mg/dl
Ht	45.4%	CK	139 IU/L	IgM	125 mg/dl
PLT	$19.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	BUN	14 Mg/dl	IgE	464 IU/ml
		Cr	0.8 Mg/dl	IgG4	352 mg/dl
		Na	138 mEq/L	ANA	80倍
		K	4.3 mEq/L	s-IL-2R	676 U/ml

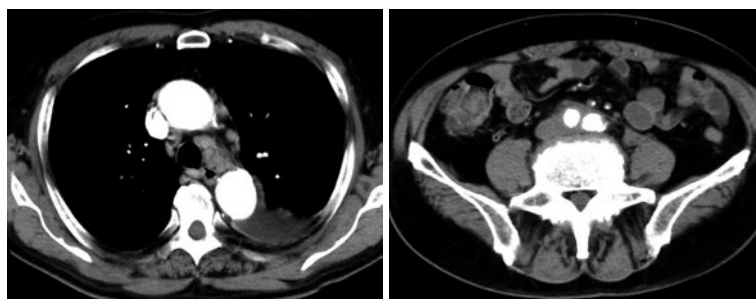


図1 胸腹部造影CT所見。胸水貯留，胸膜肥厚，縦隔リンパ節腫脹を認める。また，腹部大動脈から総腸骨動脈周囲のシート状の軟部影を認める。

表2 胸水検査所見

pH	7.4	T-chol	128 mg/dl
比重	1.023	TG	25 mg/dl
色	黄色	CEA	1.0 ng/ml
WBC	3,800/ $\mu$ l	ADA	56.7 U/L
Neut	19%	IgG4	331 mg/dl
Eos	3%	培養	
Lymp	78%	一般細菌	陰性
TP	5.7 g/dl	抗酸菌	陰性
LDH	390 IU/L	PCR-TB	陰性
Glu	92 mg/dl	PCR-MAC	陰性
AMY	22 IU/L	細胞診	Class II

形質細胞は少量認めるのみであった。当初はリンパ球優位の滲出性胸水でADAが高値であり結核性胸膜炎を疑ったが，画像所見および高IgG4血症からはIgG4関連疾患の存在が疑われ，胸水IgG4も高値であったため胸膜炎を合併したIgG4関連疾患も考えられた。病理学的評価のため左第6肋間中腋窩線でコーブ針による胸膜生検を行った。胸膜病理組織所見(図2)では線維素性胸膜炎を呈し，胸膜下層の血管周囲に，線維増生とともに限局性に形質細胞浸潤を認め，IgG陽性形質細胞38個に

対してIgG4陽性形質細胞は34個でありIgG4/IgG陽性細胞比は89%であった。結核性胸膜炎を疑う肉芽腫形成を認めず，Ziehl-Neelsen染色でも抗酸菌は認めなかった。クオンティフェロン®(QuantiFERON®)TB検査も行ったが陰性で，胸水の抗酸菌塗抹・PCR結果もふまえて結核性胸膜炎は否定的であり胸膜炎合併IgG4関連疾患と診断した。

プレドニゾロン(prednisolone:PSL)30mg/日の投与を開始したところ，胸水・後腹膜線維症の改善(図3)や血清IgG,IgG4の減少を認めた。4週間PSL30mg/日を継続した後に2週ごとに5mgずつPSLを漸減し現在は維持量としてPSL5mg/日を継続しているが胸水の再貯留なく経過している。

## 考 察

IgG4関連疾患は，血清IgG4高値と罹患臓器への著明なIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする，全身性の慢性炎症性疾患である。

2011年にIgG4関連疾患包括診断基準<sup>3)</sup>が提唱され診断基準として，(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，腫瘤，結節，肥厚性病

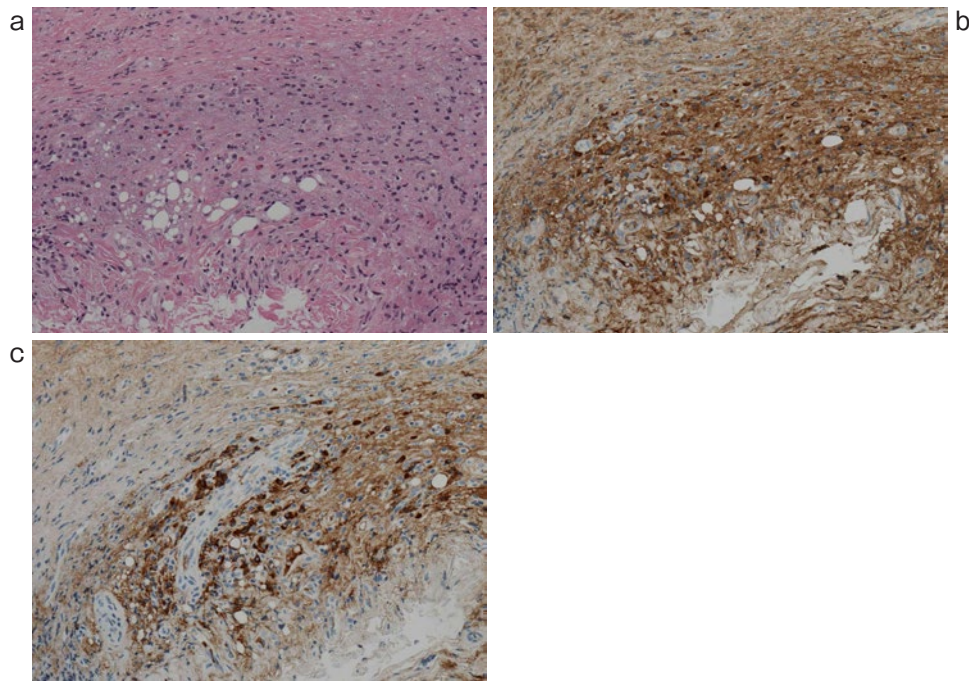


図2 胸膜生検免疫組織学的所見. (a) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, (b) IgG 染色, (c) IgG4 染色. HE 染色上は非特異的な線維素性胸膜炎を呈しているが, 胸膜下層の血管周囲に形質細胞浸潤を認め, 形質細胞の IgG4/IgG 陽性細胞比は 89%であった. 閉塞性血管炎の所見は認めなかった.

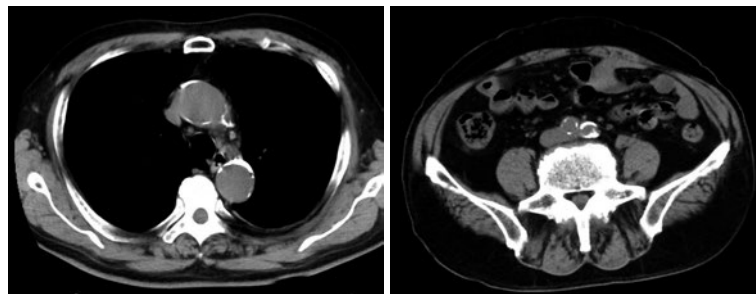


図3 胸腹部単純CT所見 (治療開始 25 日目). 胸水の減少, 縦隔リンパ節および腹部大動脈から総腸骨動脈周囲の軟部影の縮小を認める.

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, 「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/high power field (HPF) を超える」こと, があげられている. また 2015 年に IgG4 関連呼吸器疾患診断基準<sup>4)</sup>が公表され, 診断基準として (1) 画像所見上, 肺門縦隔リンパ節腫大, 気管支壁/気管支血管束の肥厚, 小葉間隔壁の肥厚, 結節影, 浸潤影, 胸膜病変のいずれかを含む胸郭内病変を認める, (2) 血清 IgG4 高値 (135 mg/dl 以上) を認める, (3) 病理所見上, 呼吸器の組織において以下の①~④を認める

[①気管支血管束周囲, 小葉間隔壁, 胸膜などの広義間質への著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤, ② IgG4/IgG 陽性細胞比 >40%, かつ IgG4 陽性形質細胞 >10/HPF, ③ 閉塞性静脈炎, もしくは閉塞性動脈炎, ④浸潤細胞周囲の特徴的な線維化], (4) 胸郭外臓器にて IgG4 関連疾患の診断基準を満たす病変がある, があげられている.

本症例は, 胸膜病変, 後腹膜線維症を認め血清 IgG4 352 mg/dl と高値, 病理所見として胸膜に著明な形質細胞浸潤 (IgG4/IgG 陽性細胞比 89%, IgG4 陽性細胞 38 個/HPF) を認めた. 呼吸器疾患診断基準としては, 病理所見で閉塞性血管炎や花筵状線維化に準ずる線維化を認めず, 胸郭外病変は後腹膜しか認めず生検を行ってい



ないため(4)を満たさず疑診例となるが、包括的診断基準はすべて満たしており包括的診断基準に準じると確定診断例となる。

IgG4関連呼吸器疾患としては間質性肺炎や炎症性偽腫瘍が知られているが、胸膜病変として胸水貯留を呈する症例報告は少ない<sup>5)~7)</sup>。そのなかで、田中ら<sup>5)</sup>と鈴木ら<sup>6)</sup>の報告にも胸水のADA値や白血球分画についての記載があり、両者ともリンパ球優位の滲出性胸水で胸水ADA高値であった。従来、リンパ球優位の滲出性胸水で胸水ADA値の高値は結核性胸膜炎を示唆する所見とされており、胸水ADA値のカットオフ値を45~60U/Lとすると結核性胸膜炎の診断に対する感度は87~100%、特異度は95~97%と報告されている<sup>8)9)</sup>。IgG4関連疾患は現在のところ病因は不明であるが、自己抗原や感染性病原体による抗原刺激がTh2細胞や制御性T細胞を活性化しIL-4, 5, 10, 13が産生されB細胞や形質細胞からIgG4やIgEが産生されるという仮説が報告されている<sup>10)</sup>。IgG4関連疾患により胸水が貯留するとの報告は少ないが、胸水ADA値はリンパ球の活性化により上昇するためIgG4関連疾患で高値を呈しても矛盾しないと考えられる<sup>11)</sup>。

本症例は大腸癌を合併していたが、IgG4関連疾患患者は各種悪性腫瘍の発症率が高いと報告されており<sup>12)</sup>、本症例でも大腸癌とIgG4関連疾患が関係している可能性は否定できない。IgG4関連疾患の診断時やフォローアップ時に悪性腫瘍の発症に注意すべきである。

また、本症例ではFDG-PET-CTがIgG4関連疾患診断の契機となったが、IgG4関連疾患において活動性炎症巣にFDGが集積することは知られている<sup>13)</sup>。FDG-PET-CTはIgG4関連疾患に対して保険適用はないが、IgG4関連疾患は多臓器に及ぶ全身性疾患であり病変の局在を詳細に評価できる有用な検査と思われる。

IgG4関連疾患は新しい疾患概念であるが胸水貯留をきたす鑑別疾患として重要と考えられ、結核性胸膜炎との鑑別が問題となる。両者の鑑別のため、積極的に胸膜生検を行い病理学的な評価を行うことや胸郭外病変の有無を評価することが肝要と思われるが、胸膜炎のみを呈している場合には診断に細心の注意を払うべきと思われる。

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, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 2) Matsui S, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 31-9.
- 3) 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. 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.
- 4) 松井祥子, 他. IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. *日呼吸誌* 2015; 4: 129-32.
- 5) 田中秀幸, 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.
- 6) 鈴木信明, 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.
- 7) Ishida M, et al. Concomitant occurrence of IgG4-related pleuritis and periaortitis: a case report with review of the literature. *Int J Exp Pathol* 2014; 15: 808-14.
- 8) Riantawan P, et al. Diagnostic value of pleural fluid adenosine deaminase in tuberculous pleuritis with reference to HIV coinfection and a bayesian analysis. *Chest* 1999; 116: 97-103.
- 9) Valdés L, et al. Tuberculous pleurisy a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
- 10) Stone JH, et al. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 11) 高橋唯郎. 肺胸膜疾患における Adenosine deaminase 活性測定の臨床的意義に関する検討. *北里医学* 1982; 12: 39-46.
- 12) Yamamoto M, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 414-8.
- 13) 徳江 梓, 他. 核医学所見一特に FDG PET の有用性一. *臨画像* 2014; 30: 65-74.

**Abstract****A case of IgG4-related disease with pleuritis**

Yasuaki Masaki<sup>a</sup>, Hideaki Furuse<sup>a</sup>, Takeshi Tsuda<sup>a</sup>, Kensuke Suzuki<sup>a</sup>,  
Hitoshi Abo<sup>b</sup> and Hirokazu Taniguchi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Division of Respiriology, Department of Internal Medicine, Toyama Prefectural Central Hospital

<sup>b</sup>Department of Diagnostic Radiology, Toyama Prefectural Central Hospital

A 70-year-old man was admitted to our hospital because of having colon cancer. His FDG-PET-CT showed mediastinal lymphadenopathy and retroperitoneal fibrosis, he was suspected of IgG4-related disease. His FDG-PET-CT at first examination showed slight pleural effusion, and his chest CT two months later showed an increase of pleural effusion. His pleural effusion was exudative and showed an increased number of lymphocytes and a high level of adenosine deaminase. Immunological tests showed elevated IgG4 levels in his serum and pleural effusion. Histological examination of a pleural biopsy showed infiltration of numerous IgG4-positive plasma cells, and we diagnosed him as having IgG4-related disease with pleuritis. It is important to consider IgG4-related disease as one of differential diagnoses when we encounter patients with pleural effusion.