

●症 例

IgG4 関連疾患と診断した胸膜炎の 1 例

生山 裕一^a 蜂谷 勤^a 小松 雅宙^a
 中村 智次^b 山本 洋^c 花岡 正幸^c

要旨：症例は 70 歳，男性，咳嗽と労作時息切れが出現し，近医で右胸水を指摘された。胸水はリンパ球優位，アデノシンデアミナーゼ (ADA) 高値，滲出性で結核性胸膜炎が疑われたが確定診断に至らず，当科を紹介受診した。右胸膜生検にて IgG4 陽性形質細胞を多数認め IgG4 関連呼吸器疾患と診断した。FDG-PET 検査では胸膜以外の多臓器病変は認めなかった。副腎皮質ステロイド剤による治療を開始し改善を認めた。リンパ球優位，ADA 高値の胸水を認めた場合，結核性胸膜炎とともに IgG4 関連疾患は鑑別疾患として重要と考え報告する。

キーワード：IgG4 関連疾患，結核性胸膜炎，胸水，アデノシンデアミナーゼ (ADA)

IgG4-related disease, Pleural tuberculosis, Pleural effusion, Adenosine deaminase (ADA)

緒 言

IgG4 関連疾患は我が国より提唱された疾患概念で，脾，肝胆，涙腺・唾液腺，後腹膜腔など全身臓器の腫大，肥厚と血中 IgG4 高値に加え，病変部への IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める。肺病変については炎症性偽腫瘍や間質性肺炎が知られるが，胸膜病変を認めた症例も近年報告されている。今回リンパ球優位，アデノシンデアミナーゼ (ADA) 高値の胸水貯留以外全身の病変がなく，当初結核性胸膜炎を疑ったが，胸膜生検にて IgG4 関連疾患と診断されステロイド剤治療が奏効した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：70 歳，男性。

主訴：労作時息切れ，咳嗽。

既往歴：前立腺肥大症。

内服：タムスロシン (tamsulosin) 0.2 mg, 1 錠，朝食後。

職業：元バス運転手。粉塵吸入歴なし。

生活歴：飲酒なし。喫煙 20 本/日，20 歳から初診時まで。

アレルギー歴：なし。

現病歴：2014 年 6 月より咳嗽，労作時息切れが出現したため近医を受診した。胸部 X 線写真にて右胸水を指摘され，胸水検査にてリンパ球優位，ADA 高値の滲出性胸水を認めた。結核性胸膜炎が疑われたが確定診断に至らず，8 月当科を紹介受診した。

初診時現症：身長 165.7 cm, 体重 69.3 kg, 体温 36.5°C, 脈拍 84 回/min, 整。血圧 135/79 mmHg, 呼吸数 20 回/min, 経皮的動脈血酸素飽和度 (SpO₂) 97% (室内気)。

身体所見：眼球黄染なし。眼瞼結膜貧血なし。顎下腺，唾液腺腫脹なし。表在リンパ節触知しない。胸部聴診：呼吸音左右差なし。ラ音なし。心雑音なし。腹部所見：平坦軟，圧痛なし。皮疹なし。ばち指なし。下肢浮腫なし。

血液検査所見 (表 1)：白血球 6,190/μl, CRP 0.62 mg/dl, Alb 2.9 g/dl であった。Interferon-gamma release assay (IGRA T-SPOT) は陰性であった。

胸水検査 (表 2)：胸水は黄褐色でリンパ球 93.8% と高値であり，胸水 ADA も 75.6 U/L と高値であった。一般細菌検査，抗酸菌検査とも塗抹，培養は陰性で，結核菌ポリメラーゼ連鎖反応 (PCR) も陰性であった。IFN-γ は 0.3 IU/ml と上昇を認めなかった。

胸部 X 線写真 (図 1)：初診時胸部 X 線写真にて右側胸水を認める。胸部造影 CT (図 2)：右側優位の胸水貯留を認めるが，肺野に明らかな肺病変は認めなかった。縦隔肺門リンパ節に有意な腫大を認めなかった。

連絡先：蜂谷 勤

〒392-8510 長野県諏訪市湖岸通り 5-11-50

^a 諏訪赤十字病院呼吸器科

^b 同 病理診断科

^c 信州大学医学部内科学第一講座

(E-mail: t-hachiya@suwa.jrc.or.jp)

(Received 4 Jul 2016/ Accepted 9 Nov 2016)

表1 初診時および追加血液検査

血算		生化学		追加血清	
WBC	61.9×10 ³ /μl	TP	6.7 g/dl	IgG (N : 870~1,700 mg/dl)	2,518 mg/dl
Stab	1%	Alb	2.9 g/dl	IgG4 (N : 4~108 mg/dl)	1,030 mg/dl
Seg	66%	AST	13 IU/L	IgM	45 mg/dl
Lym	25%	ALT	10 IU/L	IgA	165 mg/dl
Mon	6%	LDH	125 IU/L	IgE	1,640 IU/ml
Eos	2%	ALP	279 IU/L	FANA	40倍
Bas	0%	γ-GTP	18 IU/L	RF	69 U/ml
RBC	451×10 ³ /μl	T-Bil	0.42 IU/L	抗 CCP 抗体	<0.6 U/ml
Hb	14.3 g/dl	CK	21 IU/L	抗 SSA 抗体	<7.0 U/ml
Plt	23.3×10 ³ /μl	AMY	69 IU/L	抗 SSB 抗体	<7.0 U/ml
		BUN	8.9 IU/L	C3	51 mg/dl
		Cr	0.73 IU/L	C4	10 mg/dl
		BNP	25.7 IU/L	KL-6	146 U/ml
Arterial blood gas	room air	Na	142 IU/L	CEA	1.5 ng/ml
pH	7.414	K	4.1 IU/L	s-IL2R	1,340 U/ml
pCO ₂	34.5 Torr	Cl	108 IU/L	ACE	13.1 U/L
pO ₂	72.8 Torr	Ca	8.3 IU/L	C-ANCA	-
HCO ₃ ⁻	22.8 mmol/L			P-ANCA	-
A-aDO ₂	24.6 Torr	血清		β-D グルカン	9.4 pg/ml
		CRP	0.62 mg/dl	T-SPOT	陰性

表2 右胸水および追加左胸水検査

a. 右胸水			b. 追加左胸水		
WBC	5.4×10 ³ /μl	pH	7.5	IFN-γ	0.3 IU/ml
Seg	0.8%	Alb	1,500 mg/dl	IgG	4,409 mg/dl
Lym	93.8%	ADA	75.6 U/L	IgG4	2,070 mg/dl
Eos	1.0%	ヒアルロン酸	19,100 ng/ml	C3	8 ng/dl
異型 Lym	1.4%	一般細菌	塗抹 陰性	C4	0.8 ng/dl
マクロファージ	3.0%		培養 陰性	RF	6 U/ml
Hb	感度以下	抗酸菌	塗抹 陰性		
Plt	0.1×10 ³ /μl		PCR (MAC TB) 陰性		
TP	5,500 mg/dl		培養 陰性		
Glu	60 mg/dl	細胞診	Class III		
AMY	25 IU/L		大部分リンパ球		
LDH	163 IU/L		形質細胞散見		



図1 胸部 X 線写真 (初診時). 右側優位に胸水を認める.

経過：結核性胸膜炎が疑われたが確定診断には至らず、9月胸腔鏡下胸膜生検を施行した。胸膜は固く肥厚し、肉眼的にはびまん性胸膜肥厚を認めた。結核性胸膜炎に特徴的な小結節や悪性疾患を疑わせる不整な隆起性病変は認めなかった。病理組織では、胸膜に著明なリンパ球、形質細胞浸潤を認め、その周囲には膠原線維増生および線維芽細胞増生とともに、花むしろ状線維化の所見を認めた。肉芽腫性病変は認めなかった。採取組織に血管を認めず、静脈炎や動脈炎の評価は困難であったが、免疫染色ではIgG4陽性形質細胞を多数(>10/HPF)認め、IgG4/IgG>40%であった(図3)。悪性疾患の合併や病変の局在評価のため、fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) 検査を施行した(図

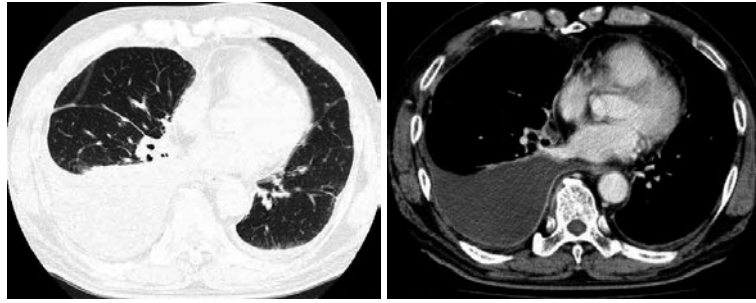


図2 胸部造影CT. 右側優位に胸水を認める. 肺野に明らかな肺病変を認めない.

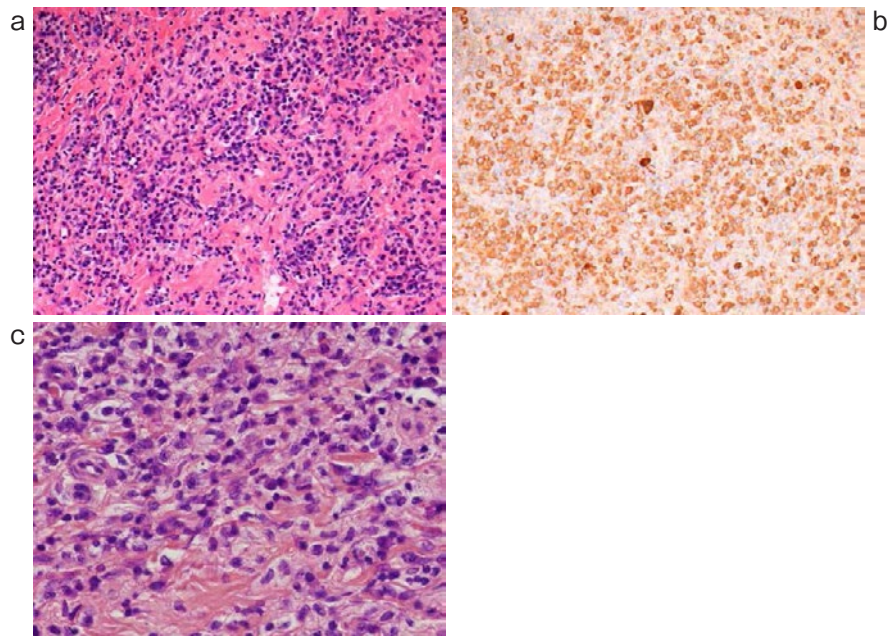


図3 胸膜組織所見. 胸膜に著明なリンパ球, 形質細胞浸潤を認めた [a: hematoxylin-eosin (HE) 染色]. 免疫染色ではIgG4陽性形質細胞を多数 (>10/HPF) 認め, IgG4/IgG >40%であった (b: IgG4免疫染色). また紡錘形細胞が流れるように配列する花むしろ状線維化の所見を認めた (c: HE 染色).

4). 両側胸膜にびまん性肥厚, 中等度集積を認めた. 咽頭の集積は, MRI検査では明らかな腫瘤は認めず, 咽頭の嚢胞と判断した. また両肩, 肘, 手関節に非特異的な集積を認めたが, 臨床的に関節リウマチを示唆する所見はなかった. 胸膜以外にFDGの異常集積は認めなかった. 血液検査を追加し, IgG 2,518 mg/dl, IgG4 1,030 mg/dlと高値であった (表1, 追加血清). 左胸水も増悪傾向であり, 同部位より胸水検査を施行しIgG 4,409 mg/dl, IgG4 2,070 mg/dlと高値であった. またリウマチ因子 (RF) 値は6 U/mlと血清69 U/mlより低値であった (表2, 追加血清). IgG4関連疾患包括診断基準2011, およびIgG4関連呼吸器疾患診断基準よりIgG4関連疾患に伴う胸膜炎と診断した.

胸水は増悪傾向であり, 副腎皮質ステロイド [プレドニゾロン (prednisolone: PSL) 40 mg] で治療開始した. 自覚症状は改善し, 胸水も減少した. 血清中のIgG, IgG4はともに低下し, PSLを漸減し5.0 mgで維持している.

考 察

2011年厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班 (厚労班) IgG4関連疾患包括診断基準が, 次のように示されている¹⁾. すなわち, 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. 病理組織学的に以下の2つを認

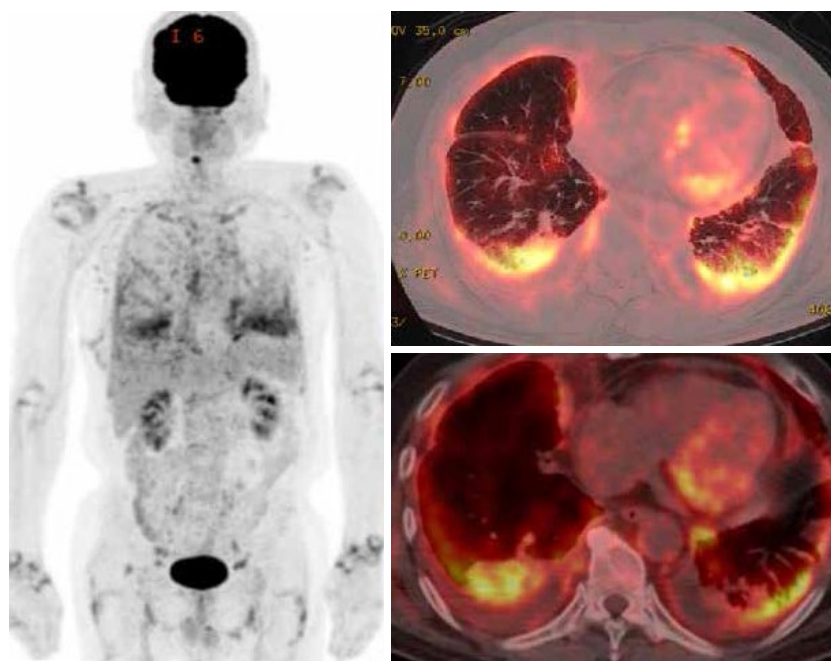


図4 FDG-PET所見. 両側胸膜にびまん性肥厚, 中等度集積を認める. 胸膜以外にFDGの明らかな異常集積は認めなかった.

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. ②IgG4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/HPFを超える. 上記のうち, 1+2+3を満たすものを確定診断群 (definite), 1+3を満たすものを準確定診断群 (probable), 1+2のみを満たすものを疑診断群 (possible) としている. また2015年第54回日本呼吸器学会学術講演会で提案されたIgG4関連呼吸器疾患診断基準では²⁾, 診断基準として以下が示された. 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の所見を認める. 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. ②IgG4/IgG陽性細胞比>40%, かつIgG4陽性細胞>10 cells/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. a: 3項目以上, b: 2項目. 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. 上記のうち確定診断群は (definite): 1+2+3aまたは1+2+3b+4を満たすものである. 本例はIgG4関連疾患包括診断基準で1+2+3を満たした. またFDG-PET検査ではIgG4関連疾患を疑う多臓器病変を認めなかったが, IgG4関連呼吸器疾患診断基準でも1+2+3aが該当し, いずれも確定診断群であった. 以上から, 本症例はIgG4関連疾患による胸膜

炎と診断した.

本症例は胸水中リンパ球優位, ADA高値を認め, 当初関節リウマチや結核性胸膜炎が疑われた. 初診時造影CT上左側にもわずかに胸水を認めること, 経過で増加してきていること, 胸水は両側ともに滲出性でリンパ球優位, ADA高値であることから, 左右は同様の病態であると考えた. 臨床的に関節リウマチの症状を認めず, 胸水中血糖値が低値でないこと, 左胸水のRF値は血清RF値より低値であり, 関節リウマチ関連の胸膜炎は否定的と考えた. 結核性胸膜炎の診断は喀痰, 胸膜生検材料, 胸水から結核菌を証明することなどよりなされる. しかし, 胸水検査による胸水培養にて結核菌が証明できるのは40%未満と少ないことが報告されている³⁾. そのため, 胸水ADAを結核性胸膜炎の補助診断に用いることが多い. 胸水ADA値は43~50 U/Lをカットオフ値とすると, 感度95%に達するとされている⁴⁾. また胸水中IFN- γ はカットオフ値を3.7 IU/mlとすると, 結核性胸膜炎の診断の感度は98%, 特異度は98%であったとする報告もある⁵⁾. 本例はT-SPOTや胸水の抗酸菌検査 (塗抹, PCR, 培養) はいずれも陰性であり, 胸水IFN- γ 値も0.3 IU/mlと上昇を認めず, 結核性胸膜炎の確定診断には至らなかった. IgG4関連疾患と胸水中のADA高値の関連は不明であるが, IgG4関連疾患の胸水貯留例ではIgG4陽性細胞増加を反映し胸水中においてリンパ球, 形質細胞の増加とともに, ADAに関しても高値であった報告もある⁶⁾⁻⁸⁾. しかし結核感染がIgG4関連疾患発症に関与

している可能性を示唆した症例も報告されており⁹⁾、今後の蓄積が必要である。

IgG4 関連疾患は病変が涙腺、唾液腺、肺、睪、後腹膜、腎など多臓器に及ぶ全身性疾患である。PET-CT 検査では主に臓器の腫大と同部への FDG 高集積を認めるといわれ、病変の局在を評価できる有用な検査とされている⁸⁾。また IgG4 関連疾患の診断には病理組織が重要であるが、FDG-PET 検査は生検部位の選択にも有用であり、FDG 高集積を認める部位や、合併症の危険が少ない部位が生検の対象となる¹⁰⁾。ただし胸膜生検にて診断された IgG4 関連疾患の胸水貯留例で胸膜に集積を認めなかった症例も報告されており⁶⁾、集積の有無にかかわらず胸膜生検は考慮する必要があると思われる。

IgG4 関連疾患に伴う胸膜炎例は近年少数ながら報告されている^{6)-8), 11), 12)}。IgG4 関連疾患に伴う肺、胸膜病変 21 例をまとめた報告によると、胸膜病変を有した患者は 5 例であり、その平均年齢は 62 歳、全員男性で、本症例のように胸膜病変のみ認めた患者は 2 例であったとされている¹³⁾。また、ADA 高値の胸水を認め IgG4 関連疾患と診断された他の症例報告では、いずれも IgG4 関連疾患を疑う胸郭以外の多臓器病変を認めている。本症例は、胸膜炎で発症した IgG4 関連疾患とも考えられる。右側胸膜病変だけでなく、左側胸膜炎も認めており、今後多臓器に異時的に病変が出現する可能性も考えられるため注意深い経過観察が必要と考えられる。

IgG4 関連疾患と診断した胸膜炎症例を経験した。リンパ球優位、ADA 高値の胸水症例では、結核性胸膜炎を疑い診断的治療として抗結核薬治療をすることもある。しかし、今後は IgG4 関連疾患の可能性も考慮し、血清 IgG4 の測定や積極的な胸膜生検などを行う必要があると思われた。

本論文の要旨は第 211 回日本呼吸器学会関東地方会 (2015 年 9 月、前橋) で発表した。

謝辞：本症例における診断過程、治療にアドバイスとご協力をいただいた諏訪赤十字病院外科 濱中一敏先生、呼吸器科 吉川佐和子先生、本田孝行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) 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.
- 2) 松井祥子, 他. IgG4 関連呼吸器疾患の診断基準. 日呼吸会誌 2015; 4: 129-32.
- 3) Valdes L, et al. Tuberculous pleurisy: study of 254 patients. Arch Intern Med 1998; 158: 2017-21.
- 4) Diacon AH, et al. Diagnostic tools in tuberculous pleurisy: a direct comparative study. Eur Respir J 2003; 22: 589-91.
- 5) Villena V, et al. Interferon gamma levers in pleural fluid for the diagnosis of tuberculosis. Am J Med 2003; 115: 365-70.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 正木康晶, 他. 胸膜生検にて診断した胸膜炎合併 IgG4 関連疾患の 1 例. 日呼吸会誌 2015; 4: 473-7.
- 9) Kawano M, et al. A case of immunoglobulin G4-related chronic sclerosing sialadenitis and dacryoadenitis associated with tuberculosis. Mod Rheumatol 2009; 19: 87-90.
- 10) 徳江 梓, 他. 核医学所見一特に FDGPET の有用性一. 臨画像 201; 30: 65-74.
- 11) 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.
- 12) Yamamoto H, et al. IgG4-related pleural disease diagnosed by a re-evaluation of chronic bilateral pleuritic in a patient who experienced occasional acute left bacterial pleuritis. Intern Med 2011; 50: 893-7.
- 13) Zen Y, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. Am J Surg Pathol 2009; 33: 1886-93.

Abstract**A case of pleurites diagnosed with IgG4-related disease**

Yuichi Ikuyama^a, Tsutomu Hachiya^a, Masamichi Komatsu^a,
Toshitsugu Nakamura^b, Hiroshi Yamamoto^c and Masayuki Hanaoka^c

^aDepartment of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Society Suwa Hospital

^bDepartment of Pathology, Japanese Red Cross Society Suwa Hospital

^cFirst Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

A 70-year-old man was referred to our hospital for right pleural effusion. It was exudative and lymphocytic with an elevation of adenosine deaminase (ADA). We suspected tuberculous pleurisy; however, pleural fluid was not diagnosable, so we performed video-assisted thoracic surgical (VATS) pleural biopsy. Histological examination of the right pleura showed numerous IgG4-positive plasma cell infiltrations, and we diagnosed him as IgG4-related respiratory disease. A fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) scan showed an uptake of FDG only in bilateral pleura, but not in other organs. We started corticosteroid therapy, and the volume of bilateral pleural effusion remarkably declined. It is important to consider that IgG4-related disease is one of the differential diagnoses when we see patients with lymphocytic pleural effusion with elevation of ADA in addition to considering the possibilities of tuberculous pleurisy.