

●症 例

IgG4関連疾患と Rosai-Dorfman 病の鑑別を要した胸膜炎の1例

片桐 祐司^a 矢作 友保^b 刑部 光正^c
柳川 直樹^d 日野 俊彦^a 鈴木 博貴^a

要旨：症例は76歳男性。全身倦怠感と前胸部不快感を主訴に受診し、心嚢液貯留と胸水貯留を認めた。胸水中にはリンパ球と組織球が多く、リンパ球はCD4陽性Tリンパ球が多かった。またemperipolesisを示すS-100蛋白陽性細胞を認めた。その2ヶ月後の胸膜生検時には胸水中に好酸球の割合が上昇、胸膜生検では著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化を認め、血清IgG4も高値でIgG4関連胸膜炎と診断したが、Rosai-Dorfman病との鑑別を要し、疾患病態を考えるうえで示唆に富む症例と考えられたため報告する。

キーワード：IgG4関連胸膜炎、Rosai-Dorfman病、エムペリポレシス、組織球、Tリンパ球

IgG4-related pleuritis, Rosai-Dorfman disease (RDD), Emperipolesis, Histiocyte, T-lymphocyte

緒 言

IgG4関連疾患は血清のIgG4高値と病変部へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である¹⁾²⁾。IgG4関連疾患における胸膜炎は稀ではあるが、胸水貯留を契機に診断された本疾患の報告は散見され³⁾⁴⁾、その多くは胸水中のリンパ球や形質細胞が多いとする報告である。本症例は胸水中にemperipolesisを示す細胞を認め、その細胞はS-100蛋白陽性であり樹状細胞と考えられた。S-100蛋白陽性の組織球の浸潤と組織球にemperipolesisを認めることが特徴とされるRosai-Dorfman病(Rosai-Dorfman disease: RDD)は組織球増殖性疾患であるが、IgG4陽性細胞の浸潤を示すことからIgG4関連疾患の鑑別疾患として挙げられている⁵⁾。本症例はRDDとの鑑別を要したIgG4関連胸膜炎の症例であり、疾患病態を考えるうえで示唆に富む症例と考えられたため報告する。

症 例

患者：76歳、男性。

主訴：全身倦怠感と前胸部不快感。

既往歴：30歳 出血性胃潰瘍、70歳から高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

職業：木材加工業をしていた。粉塵曝露歴はなし。

喫煙歴：20歳から40歳まで10本/日。

現病歴：1ヶ月ほど前からの全身倦怠感と前胸部不快感を主訴に20XX年7月に山形県立中央病院を受診した。心不全が疑われて利尿剤が追加されたが改善せず、8月の胸部X線写真(図1A)では心拡大と右胸水貯留を認め、心エコーで全周性に心嚢液貯留、胸部造影CT(図1D)で右優位の両側胸水貯留を認めた。肺野の異常所見や縦隔リンパ節腫大は認めなかった。血液検査では白血球6,950/ μ L, CRP 1.17 mg/dL, BNP 164.0 pg/mL, 可溶性IL-2レセプター(sIL-2R) 1,160 U/mLであった。腫瘍マーカーの上昇はなく、interferon-gamma release assayは陰性であった。9月に胸腔穿刺を行ったところ、胸水検査で蛋白3.1 g/dL, LDH 118 U/L, ADA 29.9 IU/Lであり、細胞分画はリンパ球71%, 組織球27%, 好中球2%であった(図2A)。胸水細胞診で癌細胞は認めなかったが、emperipolesisを認める細胞を認め、免疫染色を行ったところその細胞はS-100蛋白陽性で樹状細胞と考えられた(図2B~D)。悪性リンパ腫を鑑別するために胸水のフローサイトメトリー検査をしたところ、CD3, CD4, CD8陽性細胞がそれぞれ86.6%, 67.7%, 21.6%であった。胸水のT細胞受容体遺伝子再構成検査でピークバンドを認めず、T細胞性悪性リンパ腫は否定的だった。無治療で経過観察したところ10月の胸部X線写真・造影CTで右胸水や心嚢液は減少したものの右胸膜・心外膜の肥厚を認め(図1B, E)、11月に外科的胸膜生検を行った。

連絡先：片桐 祐司

〒990-2292 山形県山形市大字青柳1800

^a 山形県立中央病院呼吸器内科

^b 同 循環器内科

^c 岩手医科大学医学部病理診断学講座

^d 山形県立中央病院病理診断科

(E-mail: katagiri@ypch.gr.jp)

(Received 10 Nov 2018/Accepted 1 Mar 2019)

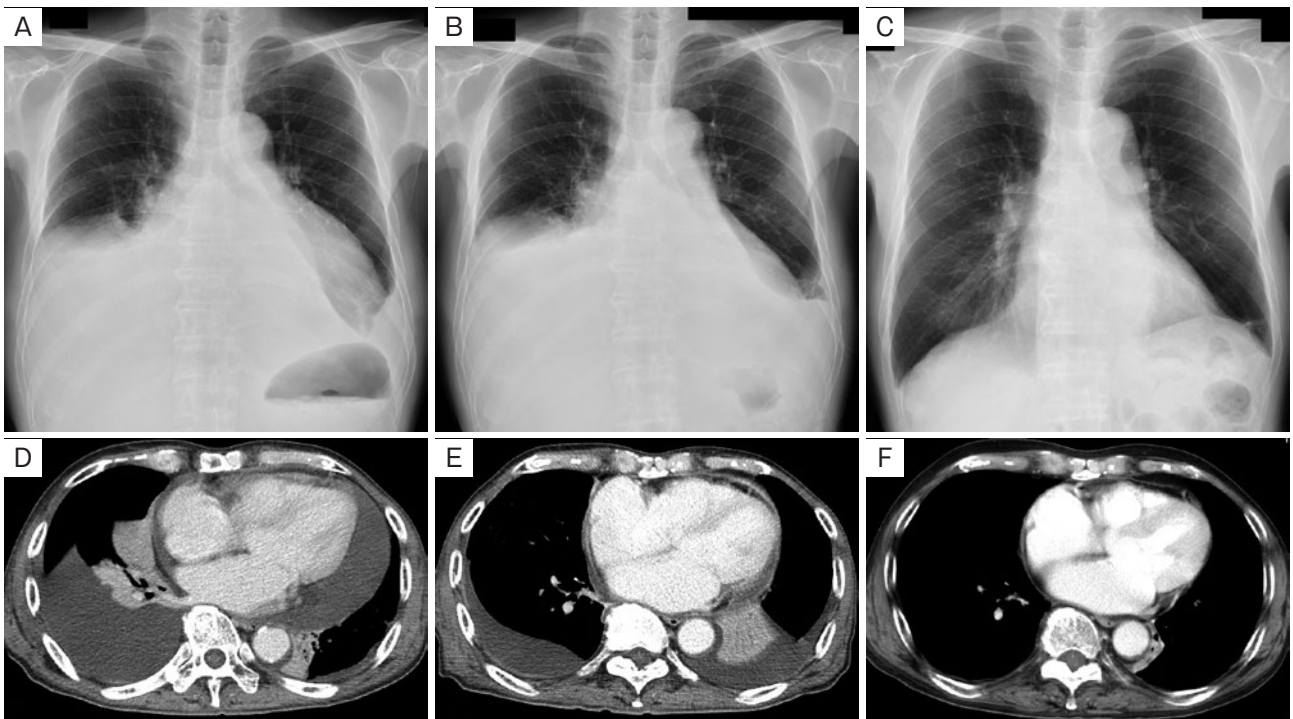


図1 胸部画像所見. 胸部X線写真: (A) 20XX年8月. (B) 10月. (C) 20XX+1年5月. 胸部造影CT: (D) 20XX年8月. 胸水貯留と心嚢液貯留を認めた. (E) 10月. 右胸膜肥厚と心外膜肥厚が目立った. (F) 20XX+1年5月. ステロイド治療開始6ヶ月後には心嚢液・胸水貯留, 心外膜・右胸膜肥厚は改善した.

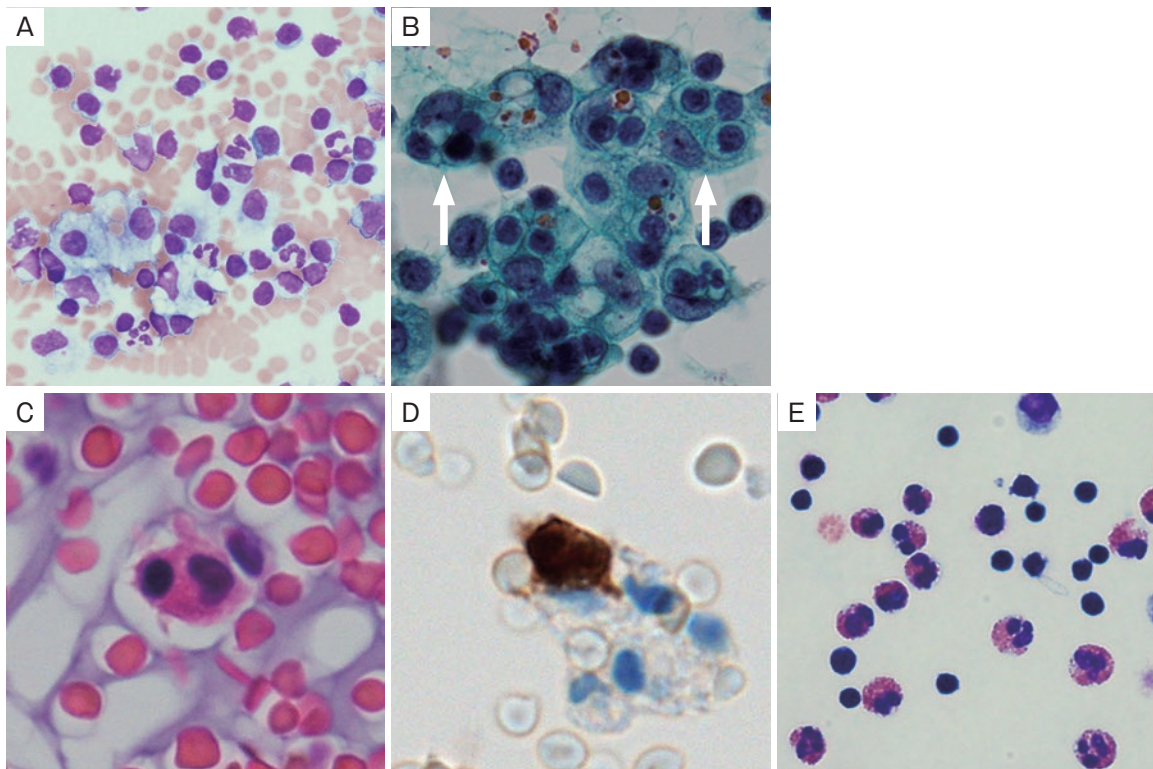


図2 胸水検査所見. (A) 9月. リンパ球優位で組織球も認めた. (B~D) Emperipolesisを認める細胞を認め (B: 矢印), 免疫染色でS-100蛋白陽性であった. (E) 11月. 好酸球を認めた. (A, E) Giemsa 染色. (B) Papanicolaou 染色. (C) Hematoxylin-eosin (HE) 染色. (D) S-100免疫染色.

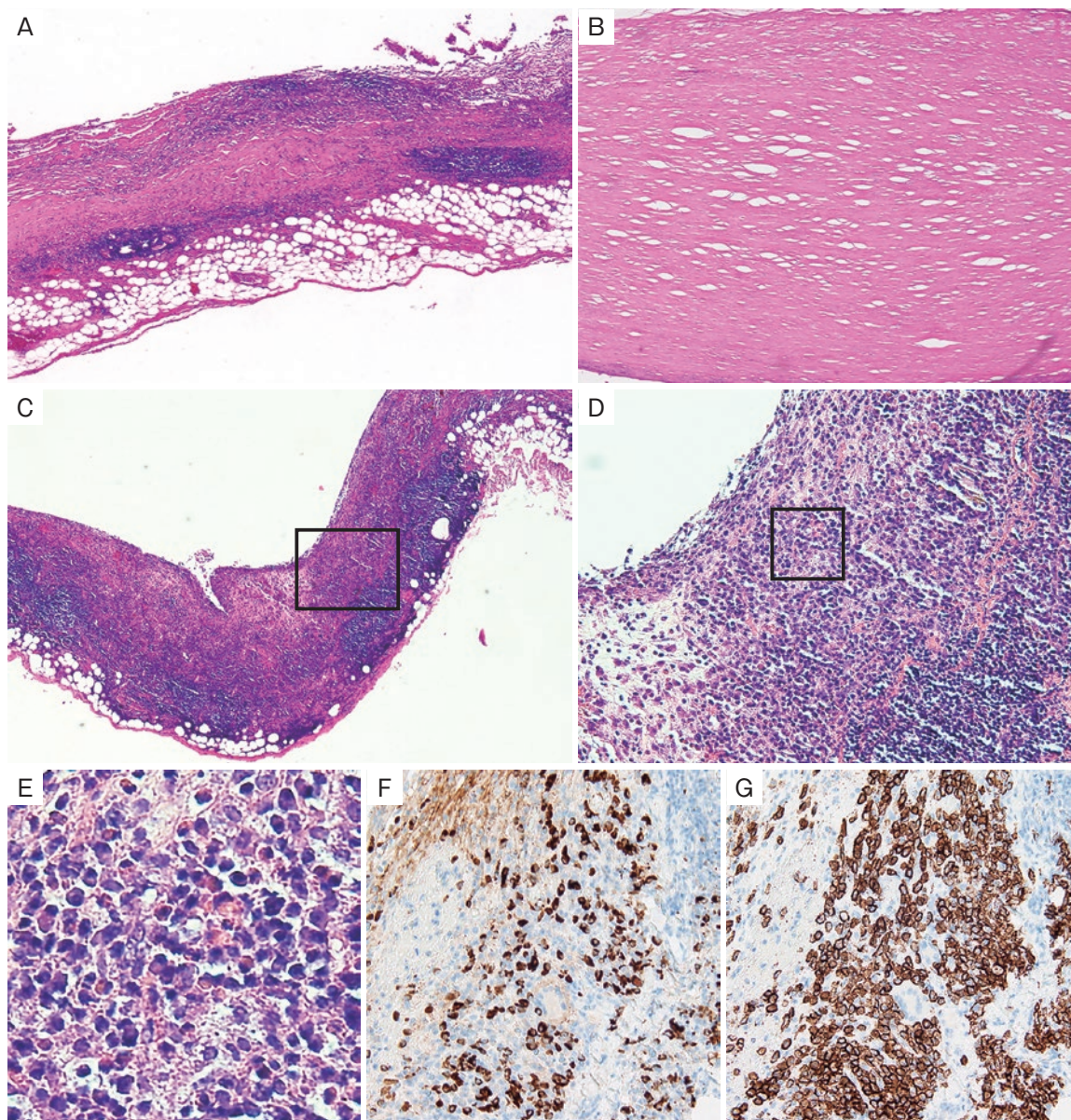


図3 胸膜の病理所見. (A, B) 胸膜は高度に線維化していた. (C~E) 胸膜の周囲に形質細胞を中心とする炎症性細胞の浸潤を認め、小型のリンパ濾胞形成も認めた. D=Cの囲み部分, E=Dの囲み部分を示す. (A~E) HE染色. (F) IgG4免疫染色. (G) CD138免疫染色. CD138陽性細胞を形質細胞として評価した. IgG4陽性形質細胞/CD138陽性細胞比は55.6%であった.

手術時の胸水では、リンパ球57%、組織球3%、好中球1%、好酸球38%、その他1%と、好酸球の割合が上昇していた(図2E). 病理所見では胸膜は高度の線維化(図3A, B)と周囲に形質細胞を中心とする炎症性細胞の浸潤と小型のリンパ濾胞形成を認めた(図3C~E). 免疫染色では、IgG4陽性形質細胞75個/HPF、CD138陽性細胞135個/HPFでIgG4陽性形質細胞/CD138陽性細胞比は55.6%であった(図3F, G: IgGはバックグラウンドが強いため、CD138陽性細胞を形質細胞として評価した). 胸水中のemperipolesisを示すS-100蛋白陽性細胞の存在からRDD

との鑑別を要したが、胸膜にはCD68陽性細胞である組織球は認めるものの、S-100蛋白陽性細胞はごく少数でCD1a陽性細胞は認めなかった. 血清のIgG4は212mg/dL(正常: 48~105mg/dL)と高値であり、造影CTやガリウムシンチグラフィでも他部位に明らかな異常所見を認めなかった. 以上より、IgG4関連疾患包括診断基準⁶⁾ならびにIgG4関連呼吸器疾患診断基準⁷⁾を満たし、また経過中にRDDを示唆する皮膚・頭頸部などの病変を認めず、胸膜の病理所見からもRDDは否定的であることから、IgG4関連胸膜炎と考えられた. なお、9月に心嚢穿

刺を施行し、心嚢液は胸水同様のリンパ球優位であり、生検はしていないものの胸膜と同様の病態であると推測された。11月からプレドニゾロン (prednisolone) 30mg/日で治療を開始したところ、心嚢液・胸水貯留、心外膜・右胸膜肥厚は改善し (図1C, F)、血清IgG4値も速やかに低下した。

考 察

IgG4関連疾患は血清のIgG4高値と病変部へのIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする疾患である¹⁾²⁾。IgG4関連胸膜炎は稀ではあるが、胸水貯留を契機に診断された本疾患の報告が散見される³⁾⁴⁾。IgG4関連胸膜炎の報告は多くは胸水中のリンパ球や形質細胞が多いとする報告であるが、本症例は胸水中にいくつかの特徴的な所見を認めた。

その一つとしてemperipolesisを示す細胞を認めたが、その細胞はS-100蛋白陽性であり樹状細胞と考えられた。Emperipolesisとは、ある細胞が別な細胞の胞体内に能動的に進入して、その内部で動き回り、やがては細胞外に出ていくこともあり得る現象とされており、両細胞とも傷害や細胞形態学的変化は生じない⁸⁾。Emperipolesisの臨床的・生物学的意義はよくわかっていないものの、免疫学的に重要な情報交換の形態的表現の一つである可能性が示唆されている⁸⁾。この現象がS-100蛋白陽性細胞でみられることはRDDに特徴的な所見とされる⁸⁾ことから、本症例もRDDが鑑別疾患と考えられた。RDDは自然消退することも多い良性反応性の組織球増殖性疾患であり、その病因は特定されておらず、明確な診断基準はない。リンパ節の他に皮膚、頭頸部、軟部組織などの節外臓器にも病変を認めることがあるとされるが、肺や胸膜に病変を認めることは稀である^{9)~12)}。RDDではIgG4陽性細胞の浸潤を示すことから2011年の第1回IgG4関連疾患国際シンポジウムでのコンセンサスにおいて鑑別疾患として追加されている⁵⁾。Hasegawaらはびまん性間質性肺炎においてRDDとIgG4関連疾患とがオーバーラップしたとする症例を報告¹⁰⁾し、両者は鑑別が難しいとしている一方で、LiuらはRDDではIgG4関連疾患よりもIgG4陽性形質細胞数やIgG4/IgG陽性細胞比が低く、疾患のスペクトラムが異なると報告¹¹⁾しており、RDDとIgG4関連疾患との関係については未解明の部分が多い。本症例は皮膚、頭頸部に病変を認めず、胸膜生検組織ではCD68陽性細胞である組織球は認められるものの、RDDに特徴的なS-100蛋白陽性細胞はごく少数であったことから、組織球増殖性疾患であるRDDは否定的と考えられた。しかし、RDDは自然消退することも多く、RDDの胸膜病変の報告¹²⁾もあり、IgG4関連疾患とRDDがオーバーラップしたとする報告¹⁰⁾もあることから、本症

例はRDD単独、あるいはRDDがIgG4関連胸膜炎に合併してRDDが自然治癒した経過をみている可能性も否定はできない。また別な観点として、emperipolesisはRDDだけにみられる所見ではなく、胸水におけるemperipolesisは悪性リンパ腫¹³⁾、慢性リンパ性白血病¹⁴⁾でも報告されている。IgG4関連疾患での報告はないが、KojimaらはIgG4関連胸膜炎の胸水中にhemophagocytic histiocyteを認めたと報告しており³⁾、IgG4関連胸膜炎の胸水中にemperipolesisが存在する可能性もあると考えられた。

IgG4関連疾患では、Th2細胞が優位な免疫反応を通じてIL-4, 5, 10, 13, TGF- β (transforming growth factor beta) が過剰発現をしており、引き続いて制御性T細胞が活性化することが知られている¹⁾。本症例での初回検査時の胸水中には、CD4陽性細胞 (ヘルパーT細胞)、CD3陽性細胞 (Tリンパ球) の増加を認めたが、その時点で組織球が増加し、emperipolesisを認めるS-100蛋白陽性細胞が確認されたことは、胸膜での抗原提示細胞とT細胞との免疫応答を示唆するものと考えられた。また、本症例の胸膜生検時の胸水中には好酸球の割合が上昇していたが、胸水中の好酸球増加は胸腔内の空気との接触によっても生じるためその影響も否定できないものの、初回の胸腔穿刺から2ヶ月経過しており、造影CT上気胸もないため初回穿刺の影響は考えにくい。IgG4関連疾患ではCD4陽性リンパ球から放出されるIL-5により組織への好酸球浸潤や末梢血の好酸球増加を示すことがあり、IgG4関連胸膜炎において胸水中の好酸球の割合の上昇を示した報告¹⁵⁾もあるため、IgG4関連胸膜炎の胸水では、経過中にサイトカインの量に変化し、それに伴い活性化されて胸水中に出現する細胞も変化している可能性があると考えられた。

結論として、本症例は胸水中にemperipolesisを示すS-100蛋白陽性細胞を認め、IgG4関連疾患の診断基準を満たすもののRDDとの鑑別が問題となった。また胸膜生検時の胸水では好酸球増多を認めた。本症例からはemperipolesisや好酸球増多を認める胸水所見を認めた際もIgG4関連胸膜炎を鑑別に挙げて精査する必要があると考えられ、また診断基準を満たしてIgG4関連胸膜炎と診断された症例のなかに本症例のような病態が含まれる可能性もあり、RDDを鑑別することが重要だと考えられた。

謝辞：本症例の診断に貴重なご示唆をいただいた山形県立中央病院血液内科の大本英次郎先生、呼吸器外科の塩野知志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申告なし。

引用文献

- 1) Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011 Mod Rheumatol 2012; 22: 21-30.
- 2) Stone JH, et al. IgG4-related disease. N Engl J Med 2012; 366: 539-51.
- 3) Kojima M, et al. Cytological findings of IgG4-related pleural effusion: a case report. Cytopathology 2013; 24: 338-40.
- 4) 生山裕一, 他. IgG4関連疾患と診断した胸膜炎の1例. 日呼吸会誌 2017; 6: 78-83.
- 5) Deshpande V, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. Mod Pathol 2012; 25: 1181-92.
- 6) 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, 他. IgG4関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌 2012; 101: 795-804.
- 7) 松井祥子, 他. 第54回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウム報告 IgG4関連呼吸器疾患の診断基準. 日呼吸会誌 2015; 4: 129-32.
- 8) 山元 修. 細胞内に他の細胞が入っていた場合の考え方. 山元 修, 他編. エキスパートに学ぶ 皮膚病理診断学. 東京: 中山書店. 2012; 321-24.
- 9) Zhang X, et al. A subset of Rosai-Dorfman disease exhibits features of IgG4-related disease. Am J Clin Pathol 2013; 139: 622-32.
- 10) Hasegawa M, et al. Rosai-Dorfman disease of the lung overlapping with IgG4-related disease: the difficulty in its differential diagnosis. Intern Med 2017; 56: 937-41.
- 11) Liu L, et al. Relationship between Rosai-Dorfman disease and IgG4-related disease: study of 32 cases. Am J Clin Pathol 2013; 140: 395-402.
- 12) Ohori NP, et al. Rosai-Dorfman disease of the pleura: a rare extranodal presentation. Hum Pathol 2003; 34: 1210-1.
- 13) 徳永英博, 他. 胸水中に著明なemperipolesisがみられた悪性リンパ腫の1症例. 日臨細胞会誌 1995; 34: 675-9.
- 14) Wu M, et al. Emperipolesis in pleural mesothelial cells in a patient with chronic lymphocytic leukemia. Acta Cytol 2005; 49: 692-4.
- 15) 原 悠, 他. 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. 日呼吸会誌 2013; 2: 544-9.

Abstract

A case of pleuritis in which it was necessary to distinguish immunoglobulin G4-related disease from Rosai-Dorfman disease

Yuji Katagiri^a, Tomoyasu Yahagi^b, Mitsumasa Osakabe^c,
Naoki Yanagawa^d, Toshihiko Hino^a and Hiroki Suzuki^a

^aDepartment of Respiratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

^bDepartment of Cardiology, Yamagata Prefectural Central Hospital

^cDepartment of Molecular Diagnostic Pathology, Iwate Medical University School of Medicine

^dDepartment of Pathology and Laboratory Medicine, Yamagata Prefectural Central Hospital

A 76-year-old man presented with the chief complaints of generalized malaise and precordial discomfort. Clinical examination revealed evidence of pericardial and pleural effusions. Under microscopic examination, the pleural fluid was shown to contain abundant lymphocytes and histiocytes, including many clusters of differentiated CD4-positive T-lymphocytes. Cells with emperipolesis that appeared to be positive for S-100 protein expression were also detected. A pleural biopsy performed two months later revealed proliferating eosinophils. There was also marked lymphocyte and plasma cell infiltration and fibrosis, and based on elevation of the serum IgG4 levels, the diagnosis of IgG4-related pleuritis was made. This condition needed to be differentiated from Rosai-Dorfman disease (RDD) in the patient. Accordingly, this case study provides valuable insights into the pathology of IgG4-related diseases and Rosai-Dorfman disease.