

## ●症 例

## 胸膜病変のみを有したIgG4関連胸膜炎の1例

田口 禎浩 梶原浩太郎 兼定 晴香  
甲田 拓之 牧野 英記 兼松 貴則

要旨：症例は80歳男性。73歳で右結核性胸膜炎の加療歴あり。3ヶ月前から労作時呼吸困難が出現し近医で右被包化胸水と左胸水を指摘され、当院を紹介受診した。左胸水はリンパ球優位の滲出性胸水で、血清IgG4が上昇しておりIgG4関連疾患による胸膜炎が疑われた。胸腔鏡下左胸膜生検を施行したところ、IgG4陽性形質細胞を多数認めた。その他の臓器病変はなく、胸膜病変のみを有するIgG4関連疾患と診断した。原因不明の胸水は他臓器病変がなくともIgG4関連疾患を鑑別として考慮する必要がある。

キーワード：IgG4関連疾患、胸膜炎、胸膜生検、結核性胸膜炎、Adenosine deaminase (ADA)  
IgG4 related diseases, Pleuritis, Pleural biopsy, Tuberculous pleuritis

## 緒 言

IgG4関連疾患は近年提唱された疾患概念で、腫瘍性病変があり、IgG4陽性形質細胞に富み、血清IgG4高値を呈する全身性の線維炎症性の疾患である<sup>1)</sup>。IgG4関連疾患のうち、胸腔内病変を有するものは35.1%で<sup>2)</sup>、そのうち胸膜肥厚をきたすものは16.1%、胸水を認めるものは4.6%程度である。さらに、胸腔内のみで病変を有するIgG4関連疾患は非常に稀である<sup>3)</sup>。今回、胸膜生検を含む全身精査を行い、胸膜病変のみを有するIgG4関連疾患の1例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：80歳男性。

主訴：労作時呼吸困難。

現病歴：20XX年6月より労作時呼吸困難（mMRC Grade 3）が出現、9月に近医を受診した。胸部CTで右被包化胸水と左胸水を指摘され、精査加療目的に同月当科を紹介受診した。

既往歴：右結核性胸膜炎；73歳、インターフェロン $\gamma$ 遊離試験未実施。胸水（表1A）は淡血性・滲出性・リンパ球優位、ADA 50.1U/mL。抗酸菌塗抹・培養陰性、TRC-TB・MAC陰性。他院で6ヶ月間抗結核薬加療。

喫煙歴：Ex-smoker, 30本/日×40年, 25～65歳。

飲酒歴：焼酎半合/日。

職業歴：事務（20～64歳）、アスベスト・粉塵吸入なし。

初診時現症：身長166.7cm, 体重63.9kg, 血圧150/84mmHg, 脈拍74回/min, 体温36.7℃, 経皮的動脈血酸素飽和度（SpO<sub>2</sub>）95%（室内気）。

身体所見：眼球結膜黄染なし、眼瞼結膜貧血なし、眼・口腔乾燥なし、表在リンパ節触知なし、顎下腺・耳下腺腫脹なし、左呼吸音減弱、ラ音なし、腹部：平坦、軟、四肢；腱反射・協調運動異常なし、関節変形・腫脹なし、感覚異常なし。

血液所見（表2）：白血球7,090/ $\mu$ L, CRP 0.92mg/dLであった。IgGは1,425mg/dL, IL-6は11pg/mLと上昇はないが、IgG4は261mg/dL, CEAも6.2ng/mLと上昇していた。その他腫瘍マーカー、自己抗体、T-SPOTは陰性であった。

尿所見：蛋白潜血なし。

胸水所見（表1B）：細胞数正常、淡血性、リンパ球優位（64%）の滲出性胸水を認めた。ADAは上昇なく、ヒアルロン酸は49 $\mu$ g/mLと軽度上昇していた。一般細菌・抗酸菌とも塗抹・培養陰性で、細胞診も悪性所見はみられなかった。

呼吸機能検査：VC 1.49L, %VC 42.9%と拘束性換気障害あり。

画像所見：胸部単純X線写真（図1）では両側胸水貯留あり。胸部造影CT（図2）では左優位の両側胸水貯留あり、右胸水は被包化され胸膜石灰化も伴っていた。縦隔・肺門部リンパ節に有意な腫大なし。肺野に異常影なし。他の全身臓器に特記所見なし。

連絡先：田口 禎浩

〒790-8524 愛媛県松山市文京町1

松山赤十字病院呼吸器内科

(E-mail: y-taguchi@matsuyama.jrc.or.jp)

(Received 4 Jun 2019/ Accepted 2 Dec 2019)

表1 胸水検査

A. 右胸水検査 (前医：7年前)		B. 左胸水検査 (入院時)	
		pH	7.393
Cell count	3,800/μL	Cell count	541/μL
Seg	1%	Seg	1%
Eos	5%	Eos	10%
Bas	0%	Bas	0%
Lym	85%	Lym	64%
組織球	9%	組織球	24%
中皮細胞	1%	中皮細胞	1%
TP	3.6 g/dL	TP	4.7 g/dL
		LDH	402 U/L
Glu	88 mg/dL	Glu	126 mg/dL
ADA	50.1 U/mL	ADA	34.9 U/mL
ヒアルロン酸	19.9 μg/mL	ヒアルロン酸	49.0 μg/mL
一般細菌 塗抹	陰性	一般細菌 塗抹	陰性
培養	陰性	培養	陰性
抗酸菌 塗抹	陰性	抗酸菌 塗抹	陰性
培養	陰性	培養	陰性
細胞診	悪性所見なし	細胞診	悪性所見なし

表2 血液検査

血算		血清			
WBC	7,090/μL	CRP	0.92 mg/dL	ANA	陰性
Seg	81%	Procalcitonin	0.05 ng/mL	抗 ds-DNA 抗体	陰性
Eos	4%	RF	22 U/mL	抗 CCP 抗体	陰性
Bas	1%	MMP-3	160 ng/mL	MPO-ANCA	陰性
Lym	9%	C <sub>3e</sub>	84.2 mg/dL	PR3-ANCA	陰性
Mon	5%	C <sub>4</sub>	26.2 mg/dL	抗 GBM 抗体	陰性
RBC	487 × 10 <sup>4</sup> /μL	CH <sub>50</sub>	39.7 U/mL	抗 U1-RNP 抗体	陰性
Hb	16 g/dL	IgG	1,425 mg/dL	抗 ARS 抗体	陰性
Plt	17.4 × 10 <sup>4</sup> /μL	IgG4	261 mg/dL	抗 SS-A 抗体	陰性
		IgA	200 mg/dL	抗 SS-B 抗体	陰性
生化学		IgM	73 mg/dL	抗 Scl-70 抗体	陰性
TP	7 g/dL	IgE	249 U/mL	T-SPOT	陰性
Alb	3.9 g/dL	CEA	6.2 ng/mL	抗 MAC 抗体	陰性
T-bil	0.2 mg/dL	CYFRA	0.8 ng/mL		
AST	26 U/L	ProGRP	50 pg/mL		
ALT	21 U/L	SMRP	0.4 nmol/L		
LDH	204 U/L	IL-2R	493 U/mL		
ALP	292 U/L	IL-6	11 pg/mL		
CK	58 U/L	KL-6	173 U/mL		
Amy	48 U/L	BNP	7.6 pg/mL		
BUN	16.1 mg/dL	ACE	9.7 U/L		
Cre	0.9 mg/dL	HbA1c	6.1%		
Na	137 mmol/L				
K	4.3 mmol/L				
Cl	103 mmol/L				
Ca	9.4 mg/dL				
ESR	23 mm/h				

神経伝導検査：正中・尺骨・脛骨・腓腹神経に異常所見なし。

ガリウムシンチグラフィ：膵臓，胆管，唾液腺含め全

身臓器に異常集積なし。

入院後の臨床経過：既往歴や胸水性状から結核性や悪性の胸水を疑ったが培養・細胞診とも陰性であった。追



図1 胸部単純X線写真. 左側優位に両側の胸水貯留を認める.

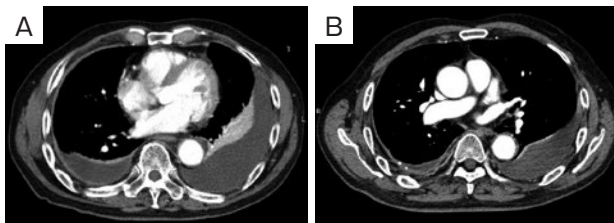


図2 胸部造影CT. (A) 左側優位に両側の胸水貯留・壁肥厚を認める. (B) 右側では一部石灰化を認める.

加検査で血清IgG4高値を認め、IgG4関連胸膜炎を疑い、全身麻酔下胸腔鏡下左胸膜生検を施行、胸膜はびまん性に発赤・肥厚していた(図3)。病理組織検査(図4)では多数の形質細胞の浸潤あり、免疫染色でIgG4陽性形質細胞を多数(70~80個/HPF)認め、IgG4/IgG陽性細胞比>40%であった。ガリウムシンチグラフィでは胸膜を含めて全身の異常集積は認めなかった。以上より胸膜病変のみを有するIgG4関連疾患と診断した。年齢も考慮しステロイドは導入せず経過観察中だが、10ヶ月間労作時呼吸困難・胸水量とも著変なく他臓器病変も出現していない。

## 考 察

IgG4関連疾患は全身性の線維炎症性の疾患で臓器ごとに診断基準が示されており、2015年に「IgG4関連呼吸器疾患の診断基準」が作成された<sup>4)</sup>。「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(135mg/dL以上)を認める。3. 病理所見上①気管支血管束周囲、

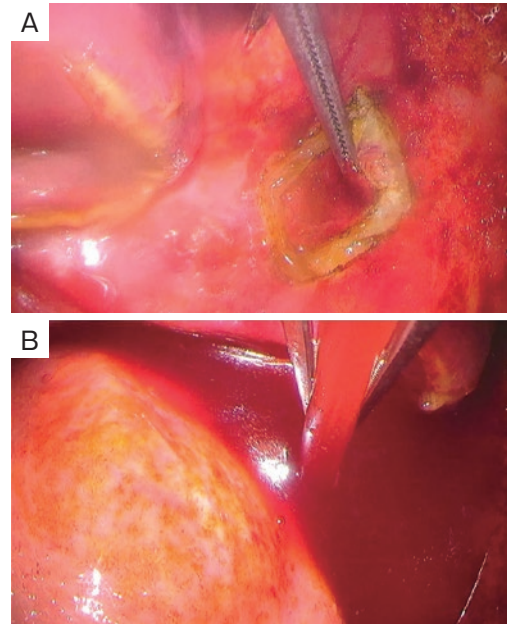


図3 胸腔鏡下左胸膜生検術中所見. 腹側・背側より壁側胸膜生検を行った。(A) 胸膜はびまん性に発赤・肥厚している。(B) 淡血性の胸水を認める.

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個/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」の4項目である。本症例では1,2の2項目と3の2項目を満たし、準確定診断とした。また、ガリウムシンチグラフィなど全身精査を行うも胸膜以外に病変はなく、胸膜病変のみのIgG4関連疾患と診断した。また、IgG4関連胸膜炎における特異的所見は検索しえた限りでは見受けられず、胸水の色調に関しても報告により黄色から血性とさまざまで、胸膜石灰化に関する報告も認めなかった。

IgG4関連胸膜炎は結核性胸膜炎やリウマチ性胸膜炎との鑑別が重要である。結核性胸膜炎として加療開始するも、治療効果が不良であることを契機にIgG4関連疾患と診断された報告もあり<sup>5)</sup>、鑑別はしばしば困難である。結核性胸膜炎において胸水ADAは>40U/Lをカットオフとすると、感度は0.92、特異度は0.90で<sup>6)</sup>診断に有用な指標とされてきた。しかし、近年では胸水ADAは結核性胸膜炎だけでなくIgG4関連疾患でも上昇することが報告されている<sup>7)</sup>。ADAには2つのアイソザイムが存在し、ADA<sub>1</sub>は甲状腺、卵管、脾臓など全身組織に幅広く分布、ADA<sub>2</sub>はリンパ球・単球によってのみ産生される。結核性胸膜炎における胸水ADAの上昇は主にADA<sub>2</sub>によるものである。IgG4関連疾患による胸膜炎での胸水ADA

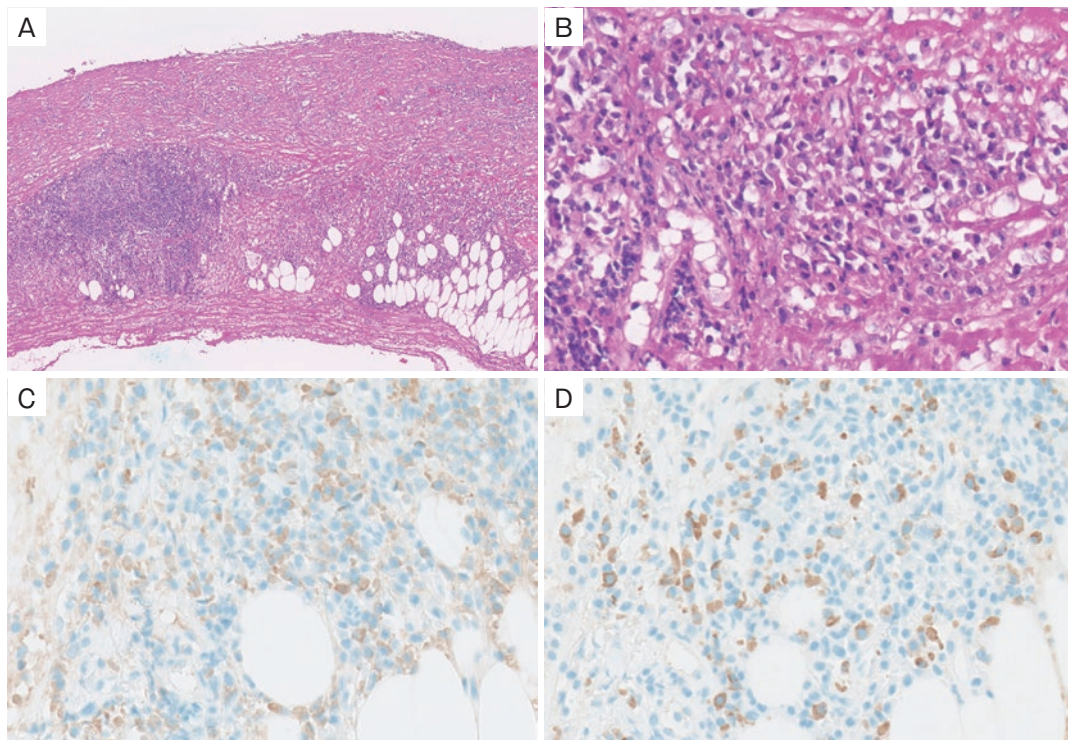


図4 病理画像。(A) Hematoxylin-eosin (HE) 染色, 弱拡大. 肥厚・線維化を認める. 典型的な花筵状線維化や閉塞性静脈炎は指摘できず。(B) HE 染色, 強拡大. 多数の形質細胞の浸潤を認める. 肉芽腫やアスベスト小体は指摘できず。(C) IgG免疫染色。(D) IgG4免疫染色. IgG4陽性形質細胞の多数の浸潤を認める. IgG4/IgG陽性細胞比は40%超であった.

アイソザイムや上昇する機序は明らかになっていないが<sup>8)9)</sup>, 胸水ADAのみでの鑑別は困難である. 本症例の左胸水では胸水ADAの上昇はなく, 培養・病理所見からも結核性胸膜炎は否定的であった. 既往の右結核性胸膜炎は, 胸水ADA高値から診断されたが, 胸膜生検は行われておらずIgG4関連胸膜炎を否定することはできない. しかし, 7年前の診断時にはなかった右胸膜石灰化が今回出現しており, IgG4関連疾患で石灰化をきたす報告がみられないことから, 結核性胸膜炎であった可能性が高いと推測される.

リウマチ性胸膜炎でも胸水ADAや血清IgG4が高値をとりうるため<sup>10)11)</sup>, IgG4関連疾患とリウマチ性胸膜炎との鑑別も重要である. 本症例では関節炎などの所見もなく, 関節リウマチの診断基準は満たさず否定的であった.

また, IgG4関連胸膜炎と結核性胸膜炎の鑑別や, 原因不明の胸水の診断に胸膜生検が有用であったとの報告があり<sup>7)12)</sup>, 本症例においても胸膜生検を施行し診断に至ることができた.

IgG4関連疾患は全身性の疾患だが, 胸膜病変のみを有するIgG4関連疾患も稀に発症する<sup>3)</sup>. 結核性胸膜炎との鑑別はしばしば困難であり, 本症例のように過去に結核性胸膜炎の既往があり新たに胸水が出現した場合や, 結

核性胸膜炎として加療を行っても治療経過が合わない場合など鑑別に難渋した際は, 胸腔鏡下胸膜生検が診断の一助となる可能性がある.

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) Stone JH, et al. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 2) Fei Y, et al. Intrathoracic involvements of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2150.
- 3) Kita T, et al. IgG4-related pleuritis with no other organ involvement. *Am J Med Sci* 2018; 356: 487-91.
- 4) 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.
- 5) Tan H, et al. A case of solely lung-involved IgG4-related disease mimicking tuberculosis. *Heart Lung* 2015; 44: 161-4.
- 6) Liang QL, et al. Diagnostic accuracy of adenosine

- deaminase in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. *Respir Med* 2008; 102: 744-54.
- 7) Nagayasu A, et al. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion. *Intern Med* 2018; 57: 2251-7.
- 8) Valdés L, et al. Adenosine deaminase (ADA) isoenzyme analysis in pleural effusions: diagnostic role, and relevance to the origin of increased ADA in tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 1996; 9: 747-51.
- 9) 稲瀬直彦, 他. 結核性胸膜炎における胸水アデノシンデアミナーゼ2. *結核* 2005; 80: 731-4.
- 10) 和田 広, 他. 胸膜炎が関節症状に先行し, 胸水中のADA高値が見られた両側リウマチ性胸膜炎の1例. *気管支学* 2014; 36: 147-52.
- 11) Chen LF, et al. Elevated serum IgG4 defines specific clinical phenotype of rheumatoid arthritis. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 635293.
- 12) Ishida A, et al. IgG4-related pleural disease presenting as a massive bilateral effusion. *J Bronchology Interv Pulmonol* 2014; 21: 237-41.

### Abstract

#### A case of IgG4-related pleuritis with no other lesions

Yoshihiro Taguchi, Kotaro Kajiwara, Haruka Kanesada,  
Takuyuki Koda, Hideki Makino and Takanori Kanematsu  
Department of Respiratory Medicine, Matsuyama Red Cross Hospital

An 80-year-old man was referred to our hospital due to exertional dyspnea which had persisted for 3 months and left pleural effusion. He had been diagnosed with right tuberculous pleurisy at 73 years of age. We suspected IgG4-related pleuritis because the left pleural effusion was exudative and lymphocyte-dominant, and his serum IgG4 level was elevated. We performed a left pleural biopsy by thoracoscopy and observed numerous IgG4-positive plasma cells. Apart from the pleural lesion, no lesions were detected in the patient's body. We diagnosed the patient with IgG4-related pleuritis with no other organ involvement. It is necessary to consider IgG4-related disease in the differential diagnosis of unexplained pleural effusion in patients without other organ lesions.