

●症 例

左胸水貯留を契機に Sjögren 症候群と診断し IgG4 関連胸膜炎の合併を疑った 1 例

安東 敬大* 清水 郷子 杉浦真貴子 藤江 俊秀

要旨：76歳女性。左胸痛，倦怠感にて受診し左胸水を認めた。胸膜針生検で，線維性に肥厚した胸膜と，局所的に IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた。一方で，眼と口腔の乾燥症状があり血清の抗 SS-A・抗 SS-B 抗体陽性で Sjögren 症候群（Sjögren's syndrome：SS）と診断したが，左胸水中の抗 SS-A・抗 SS-B 抗体も上昇していた。ステロイド投与を開始し，胸痛と倦怠感，胸水は消失した。SS に左胸水貯留を伴うことや IgG4 関連胸膜炎を合併することは稀であり報告する。

キーワード：IgG4 関連疾患，Sjögren 症候群，胸膜炎

IgG4-related disease, Sjögren's syndrome, Pleuritis

緒 言

IgG4 関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）は全身性の疾患とされている¹⁾が，胸腔内のみ病変を有する例も近年報告されている²⁾³⁾。一方で高 IgG4 血症や IgG4 陽性形質細胞の浸潤は，アレルギー性疾患や一部の悪性腫瘍⁴⁾，リウマチ性疾患⁵⁾で認められ，時に判断に苦慮する。

Sjögren 症候群（Sjögren's syndrome：SS）は眼や口腔の乾燥症状を主症状とする自己免疫性疾患で，胸水貯留を伴う報告はわずかである⁶⁾。我々は胸水貯留を契機に SS と診断し，IgG4 関連胸膜炎の合併を疑った 1 例を経験したため報告する。

症 例

患者：76歳，女性。

主訴：左胸痛，倦怠感。

既往歴：20XX-18年にALP， γ -GTP上昇と抗ミトコンドリア抗体陽性で，肝生検にて原発性胆汁性胆管炎と診断。20XX-4年慢性蕁麻疹。20XX-3年より腎機能の低下があり，20XX-1年に高Ca血症と高血圧に伴う慢性腎臓病と診断。副甲状腺腺腫による高Ca血症の診断で副甲状腺切除術を施行，同時に橋本病と診断。

内服薬：ベポタスチン（bepotastine）20mg/日，ウルソデオキシコール酸（ursodeoxycholic acid）600mg/日，ベザフィブラート（bezafibrate）200mg/日，レボチロキシン（levothyroxine）50 μ g/日。

生活歴：喫煙歴なし，アスベスト曝露歴なし。

職業歴：事務職。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：20XX年2月，3週間続く左胸痛を主訴に受診した。胸部単純X線写真で左胸水を認め，CRPは2.3mg/dLで，抗菌薬を2週間内服した。胸痛は軽減したが胸水の減少はなく，CRPは横ばいであった。またこの頃より強い倦怠感が持続していた。20XX年5月，左胸痛の再燃と左胸水の増加を認め，精査目的に入院した。

入院時現症：身長147.0cm，体重37.1kg，体温36.2 $^{\circ}$ C，血圧130/71mmHg，脈拍78回/分・整，SpO₂97%（室内気）。意識清明。眼瞼結膜の貧血あり。眼・口腔の乾燥あり。唾液腺腫脹なし。甲状腺触知せず。表在リンパ節触知せず。左肺呼吸音の低下あり。腹部は平坦・軟，圧痛・波動感なし。皮疹認めず。右手関節に軽度の疼痛と腫脹あり。

入院時検査所見（Table 1）：血液検査でCRP，IgE，IgG，可溶性IL-2Rが上昇していた。血液・胸水いずれも抗SS-A・抗SS-B抗体，IgG4の上昇を認めた。胸水は黄色混濁したリンパ球優位の滲出性胸水であった。

入院時画像所見（Fig. 1）：胸部単純X線写真で左胸水，CTで左胸水，縦隔リンパ節腫大，両肺野の薄壁嚢胞を認めた。気管支血管束や小葉間隔壁の肥厚は認めなかった。腹部で既知の両側尿管結石と左腎の萎縮を認めた。脾臓の腫大や後腹膜の肥厚は認めなかった。ガリウムシンチグラフィで異常集積は認めなかった。

連絡先：安東 敬大

〒170-8476 東京都豊島区南大塚2-8-1

東京都立大塚病院内科

*現所属：東京医科歯科大学呼吸器内科

(E-mail: andopulm@tmd.ac.jp)

(Received 16 Feb 2021/Accepted 12 Jul 2021)

Table 1 Laboratory findings on admission

Hematology		CRP	10.27 mg/dL	Urinalysis	
WBC	3,700 / μ L	Ferritin	4671.9 ng/mL	Protein	(-)
Neut	70.8%	IgG	3,207 mg/dL	Occult blood	(2+)
Lymph	11.3%	IgG4	182 mg/dL	RBC	1-4 /HPF
Mono	11.2%	IgA	722 mg/dL	WBC	0-1 /HPF
Eosino	6.6%	IgM	91 mg/dL	Epithelium	0-1 /HPF
RBC	273×10^4 / μ L	IgE	620 U/mL	Pleural effusion	
Hb	8.0 g/dL	C ₃	97 mg/dL	Cell count	416 / μ L
Ht	23.9%	C ₄	25 mg/dL	Neut	9.4%
Plt	25.0×10^4 / μ L	CH ₅₀	56 U/mL	Lymph	90.6%
Biochemistry and serology		Cryoglobulin	(-)	TP	5.8 g/dL
TP	8.0 g/dL	Antibody		LDH	239 U/L
Alb	2.3 g/dL	ANA (speckled)	$\times 80$	Glu	80 mg/dL
LDH	371 U/L	Anti-CCP ab	0.6 U/mL	Amy	46 U/L
AST	50 U/L	Anti-SS-A ab*	>240 U/mL	ADA	26.2 U/L
ALT	15 U/L	Anti-SS-B ab*	53.9 U/mL	Ferritin	2,739.3 ng/mL
BUN	33.5 mg/dL	MPO-ANCA	<0.5 U/mL	Hyaluronic acid	6,425 ng/mL
Cr	1.63 mg/dL	PR3-ANCA	<0.5 U/mL	ANA (speckled)	$\times 40$
Na	136 mmol/L	Anti-RNP ab	(-)	Anti-SS-A ab*	>240 U/mL
K	3.5 mmol/L	Anti-ds-DNA ab	2.5 IU/mL	Anti-SS-B ab*	63.2 U/mL
Cl	107 mmol/L	RF	1.0 U/mL	IgG4	122 mg/dL
ALP	160 U/L	Tumor markers		Cytology	
γ -GTP	18 U/L	sIL-2R	3,645 U/mL	Class II	
Amy	56 U/L	CEA	1.8 ng/mL	Culture	
T-bil	0.8 mg/dL	CYFRA	2.5 ng/mL	Bacteria	
T-chol	119 mg/dL	ProGRP	72.8 pg/mL	Acid-fast bacilli	
NT-proBNP	2,454 pg/mL	Infection markers		PCR-TB	
Free T ₃	2.18 pg/mL	Procalcitonin	2.26 ng/mL	negative	
Free T ₄	0.87 ng/dL	T-SPOT.TB	(-)		
TSH	9.02 μ U/mL				
ACE	11.2 U/L				

* Fluorescence enzyme immunoassay.

臨床経過：左胸腔ドレナージと経皮的胸膜針生検を行った。胸膜針生検で線維性に肥厚した胸膜と局所的にリンパ球、形質細胞浸潤を認め、形質細胞浸潤の多いところでIgG4陽性細胞数が15~38個/HPF、IgG4/IgG陽性細胞比が50%であった。花筵状線維化や閉塞性静脈炎の所見は認めなかった (Fig. 2)。この結果はIgG4関連疾患包括診断基準で確定診断群、IgG4関連呼吸器疾患診断基準で疑診群に相当した。悪性リンパ腫も鑑別としたが、胸水フローサイトメトリーで κ/λ のrestriction、B細胞のclonalityはなく否定した。

一方6年前から眼と口腔の乾燥症状があり、Schirmer test陽性、Rose Bengal test陽性、唾液腺機能低下 (Gum test陽性) を認め、血清抗SS-A・抗SS-B抗体陽性で厚生労働省研究班の診断基準を満たしSSと診断した。口唇生検は患者の同意が得られず施行できなかった。

以上より胸水貯留の原因はSSまたはIgG4-RDと考えた。入院後発熱があり胸水管理に難渋し、プレドニゾロ

ン (prednisolone) 20mg/日を開始し翌日には解熱、1週間で胸水、胸痛と倦怠感は消失した。現在は5mg/日を内服中で再燃は認めていない。

考 察

IgG4-RDは全身臓器の腫大、高IgG4血症とIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする全身性炎症疾患である¹⁾。Feiらの報告では胸腔内病変は35.1%、このうち肺門・縦隔リンパ節腫大は52.9%、胸膜肥厚は16.1%、胸水は4.6%であった⁷⁾。SakataらのIgG4関連胸膜炎37例の報告では、平均年齢63.5歳、78%が男性で、21例は両側、11例は片側であった。胸水の所見が得られた24例中22例が滲出性、1例が漏出性で、全例でリンパ球優位の増加があり、10例でIgG4の上昇があった。さらに3例の乳び胸が報告されている⁸⁾。また胸水ADAが上昇する症例もみられている⁹⁾。胸腔鏡所見では胸膜に水泡状結節、乳白色の胸膜ブランクを認めたと報告されている¹⁰⁾。

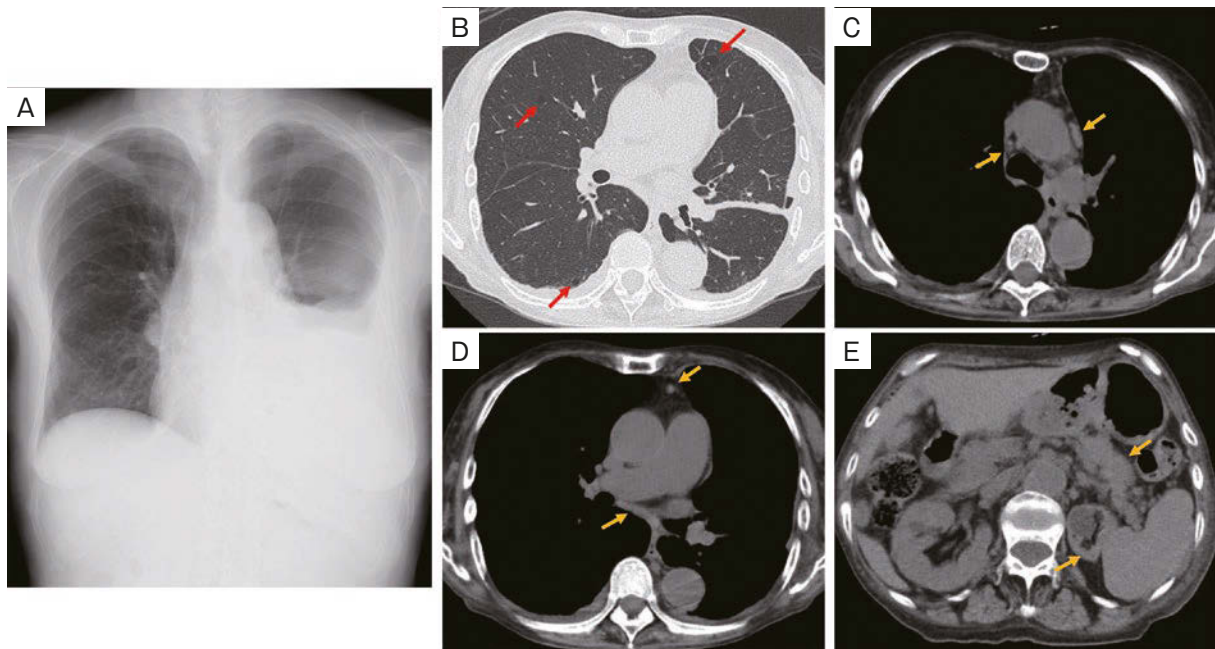


Fig. 1 Imaging findings. (A) Chest radiography shows pleural effusion in the left thoracic cavity. (B-E) Computed tomography (CT) of the chest and abdominal findings. (B) Multiple thin wall cysts and left pleural effusion (red arrows). No thickening of bronchial vascular bundles or interlobular septa. (C, D) Multiple mediastinal lymph nodes (yellow arrows). (E) Normal-sized pancreas and left kidney atrophy (yellow arrows).

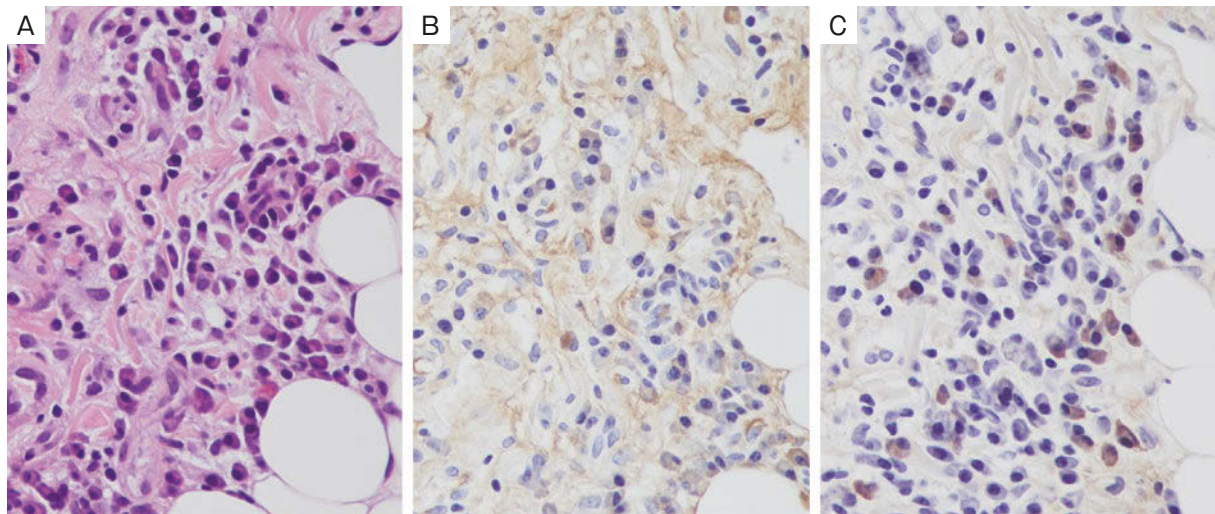


Fig. 2 Pathological tissue. (A) Hematoxylin-eosin (HE) staining: there is fibrous thickening of the pleura and infiltration of lymphocytes and plasma cells. (B) IgG staining. (C) IgG4 staining showing IgG4-positive cells (>10/HPF). The IgG4/IgG-positive cell ratio is 50% locally.

他臓器に病変がなく胸腔内病変のみ認めることは稀だが、近年では国内でも報告されている²⁾³⁾。Murataらは確定診断がつかなかった滲出性胸水35例に対し後方的に胸膜組織の免疫染色を行ったところ、12例でIgG4>10個/HPFかつIgG4/IgG陽性細胞比>40%を満たすと報告した¹¹⁾。さらに原因不明の線維炎症性胸膜病変22例中

8例でIgG4-RDに特有の所見を認めたという報告もある¹²⁾。

一方で、高IgG4血症や病変部位へのIgG4陽性形質細胞の浸潤はアトピー性皮膚炎、天疱瘡、気管支喘息、多中心性Castleman病や一部の悪性腫瘍⁴⁾、リウマチ性疾患⁵⁾で認められ、血清IgG4の上昇はリウマチ性疾患や健常者で見られることもあり総合的な判断を要する。SSの

Table 2 Reported cases of Sjögren's syndrome with pleural effusion

Reported year	Age	Sex	PE	PE cells (/μL)	Pleural biopsy	Serum				PE			Reference**
						ANA	Anti-SS-A	Anti-SS-B	CRP (mg/dL)	ANA	Anti-SS-A	Anti-SS-B	
1989	64	F	bilateral	ND	ND	+	-	+	ND	ND	ND	ND	Alvarez-Sala R, et al. Chest 1989; 96: 1440-1.
1995	40	F	bilateral	2,100	ND	×80	×64*	×8*	15	ND	ND	ND	Kashiwabara K, et al. Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1995; 33: 1325-9.**
1995	62	M	right	2,600	done	×40	×4*	×8*	17.7	ND	×4*	×8*	Ogihara T, et al. Intern Med 1995; 34: 811-4.
1996	53	F	left	ND	ND	×160	+	+	11	×80	ND	ND	Suzuki H, et al. Br J Rheumatol 1996; 35: 72-5.
1996	73	F	bilateral	ND	done	×160	-	-	1.1	×80	-	-	Inoue T, et al. Shikoku Acta Med 1996; 52: 68-74.**
1997	70	M	left	11,000	done	×1,280	+	-	ND	ND	+	-	Kawamata K, et al. Clin Exp Rheumatol 1997; 15: 193-6. ¹⁴⁾
2000	45	F	bilateral	2,600	ND	×320	×16*	×8*	18.3	×320	×16*	×4*	Tanaka A, et al. Nihon Kogyoku Gakkai Zasshi 2000; 38: 628-31.**
2000	73	M	bilateral	2,400	done	×320	+	+	2	ND	+	+	Horita Y, et al. Intern Med 2000; 39: 979-84.
2008	65	M	bilateral	1,520	done	×320	+	+	14	×80	+	+	Teshigawara K, et al. Respiriology 2008; 13: 155-8.
2012	63	M	bilateral	ND	ND	×320	×256*	-	9.7	×320	×256*	ND	Makimoto G, et al. Case Rep Rheumatol 2012; 2012: 640353.
2014	58	F	bilateral	ND	ND	×1,280	+	-	13.9	ND	ND	ND	Ohe M, et al. Eastern J Med 2014; 19: 54-7.
2015	49	F	right	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	Yamasaki Y, et al. Mod Rheumatol 2015; 1-4.
2015	42	F	bilateral	500	done	+	×320*	×320*	ND	+	+	ND	Ma D, et al. Int J Clin Exp Pathol 2015; 8: 15322-7.
2015	69	F	ND	ND	done	ND	+	+	ND	ND	ND	ND	Cruz-Pérez F, et al. Bol Asoc Med P R 2015; 107: 13-6.
2017	40	F	right	5,830	done	×640	+	+	ND	×320	+	+	Ferreiro L, et al. Arch Bronconeumol 2017; 53: 598-600.
2018	71	F	left	1,420	done	×40	-	-	ND	ND	ND	ND	Hosoda C, et al. Respirol Case Rep 2017; 6: e00285.
2020	50	F	right	ND	ND	-	-	-	ND	ND	ND	ND	Baenas DF, et al. Reumatol Clin 2020; 16: 65-8.
2021	76	F	left	416	done	×80	+	+	10.27	×40	+	+	our case

*: Ouchterlony method. **: In Japanese. PE: pleural effusion, F: female, M: male, ND: not described.

血清IgG4値の報告では84例で平均38mg/dLだが、135mg/dL以上の症例も数例みられた⁵⁾。

SSは口唇、耳下腺などの外分泌腺にリンパ球浸潤をきたす自己免疫性疾患だが、胸膜炎合併例は1%未満ときわめて少ない⁶⁾。我々の検索では17例の報告を認めた。SS全体の診断年齢中央値は60歳、男女比は1:17¹³⁾だが、17例の年齢中央値は62歳で、男女比は5:12であった。SSに伴う胸膜炎ではCRPは高い傾向にあり、抗SS-A抗体は12例、抗SS-B抗体は10例で陽性であった。抗SS-B抗体はSSの約3割で陽性とされるが、胸水貯留例は約6割で陽性であった。両側胸水は9例でみられた。胸腔穿刺を行った9例ではリンパ球優位の胸水で、胸膜

生検を行った7例ではリンパ球の浸潤を認めた。IgG4-RDに関して言及した報告はなかった (Table 2)。

KawamataらはSSに伴う胸水貯留では、胸水中蛋白濃度が血清より低いにもかかわらず抗SS-A抗体の値は胸水中の方が高値を示すと報告し¹⁴⁾、本例も該当した。

口腔乾燥症状や涙液低下などSSと似た症状を呈する疾患としてIgG4-RDであるMikulicz病が知られている。本例は口唇生検、唾液腺生検は未施行だが、SSに特異度の高い抗SS-B抗体が陽性で、原発性胆汁性胆管炎の約70%にSSを合併することや、ステロイド導入後も乾燥症状が改善しない点から、SSの診断は妥当と考えた。

本例は胸膜にIgG4陽性形質細胞浸潤を認めたが局所

的で、IgG4関連胸膜炎と確定することは困難であった。他臓器に明らかな病変はなく、腎障害はあったがIgG4関連腎臓病で特徴的とされるびまん性腎腫大、単発性腎腫瘍、腎盂壁肥厚病変⁴⁾は認めなかった。また橋本病と診断されているが、IgG4関連甲状腺疾患で特徴的とされる甲状腺内の低エコー領域拡大はなく⁴⁾、ステロイド治療後も甲状腺機能やサイズの変化は認めなかった。IgG4関連胸膜炎ではCRP 0.8mg/dL程度とされ¹¹⁾¹²⁾、本例のCRP高値はSSによる胸水貯留を支持した。発熱もあり血管炎も鑑別としたが、ANCA陰性で腎機能は悪化なく、皮膚所見や消化器症状など他に血管炎を示唆する所見はなく否定的であった。

一方で血清IgEの上昇を認めたが、SSと比較しIgG4-RDで有意にIgEが上昇するとの報告がある¹⁵⁾。本例のIgG4陽性は疾患特異的なものでない可能性があったが、縦隔リンパ節腫大や血清IgEの上昇はIgG4-RDを後押しするものであった。また胸腔鏡下ではなくランダムな経皮的胸膜針生検であり、病変の主座を捉えられていない可能性もあった。

このように胸水貯留は両疾患いずれの可能性もあり、他臓器を含め慎重に経過を追う必要がある。SSに胸水貯留をきたすことやIgG4-RDを合併することは非常に稀であり、貴重な症例と考え報告する。

本例の要旨は、第237回日本呼吸器学会関東地方会（2019年11月、東京）で発表した。

謝辞：本例の診療にご協力をいただいた当院病理診断科加藤弘之先生に深謝申し上げます。

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) Hamano H, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001; 344: 732-8.
- 2) 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.
- 3) 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.

- 4) 岡崎和一. 全身疾患として診るIgG4 RD. *日内会誌* 2020; 109: 399-411.
- 5) Yamamoto M, et al. Value of serum IgG4 in the diagnosis of IgG4-related disease and in differentiation from rheumatic diseases and other diseases. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 419-25.
- 6) Strimlan CV, et al. Pulmonary manifestations of Sjögren's syndrome. *Chest* 1976; 70: 354-61.
- 7) Fei Y, et al. Intrathoracic involvements of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2150.
- 8) Sakata K, et al. Refractory IgG4-related pleural disease with chylothorax: a case report and literature review. *Intern Med* 2021; 60: 2135-43.
- 9) Nagayasu A, et al. IgG4-related pleuritis with elevated adenosine deaminase in pleural effusion. *Intern Med* 2018; 57: 2251-7.
- 10) Yasokawa N, et al. Thoracoscopic findings in IgG4-related pleuritis. *Intern Med* 2020; 59: 257-60.
- 11) Murata Y, et al. Association of immunoglobulin G4 and free light chain with idiopathic pleural effusion. *Clin Exp Immunol* 2017; 190: 133-42.
- 12) Kasashima S, et al. Clinicopathological features of immunoglobulin G4-related pleural lesions and diagnostic utility of pleural effusion cytology. *Cytopathology* 2019; 30: 285-94.
- 13) Tsuboi H, et al. Primary and secondary surveys on epidemiology of Sjögren's syndrome in Japan. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 464-70.
- 14) Kawamata K, et al. Pleurisy in primary Sjögren's syndrome: T cell receptor beta-chain variable region gene bias and local autoantibody production in the pleural effusion. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15: 193-6.
- 15) Akiyama M, et al. Serum soluble interleukin-2 receptor is a useful biomarker for disease activity but not for differential diagnosis in IgG4-related disease and primary Sjögren's syndrome adults from a defined population. *Clin Exp Rheumatol* 2018; 36 (Suppl 112): S157-64.

Abstract**A case of Sjögren's syndrome with left pleural effusion associated with suspected IgG4-related pleuritis**

Takahiro Ando*, Kyoko Shimizu, Makiko Sugiura and Toshihide Fujie

Department of Internal Medicine, Tokyo Metropolitan Ohtsuka Hospital

* Present address: Department of Respiratory Medicine, Tokyo Medical and Dental University

A 76-year-old woman visited the hospital with left chest pain and malaise, and radiological findings showed left pleural effusion. Histological examination of the pleural biopsy showed fibrous thickening of the pleura and local IgG4-positive cells. On the other hand, she was diagnosed as having Sjögren's syndrome, based on xerostomia, xerophthalmia, and positive results for anti-Sjögren's syndrome (anti-SS-A/SS-B) antibodies. The left pleural effusion also showed an increase in anti-SS-A/SS-B antibodies. Soon after the initiation of corticosteroid administration, the left chest pain, malaise, and pleural effusion disappeared. We report a rare case of Sjögren's syndrome with left pleural effusion associated with suspected IgG4-related pleuritis.