

## ●症 例

## 外科的肺生検で診断が確定したIgG4関連呼吸器疾患の1例

渡邊 菜摘<sup>a</sup> 杉野 圭史<sup>a</sup> 小野 紘貴<sup>a</sup>  
安藤 真弘<sup>a</sup> 五十嵐誠治<sup>b</sup> 坪井 永保<sup>a</sup>

要旨：69歳，男性．乾性咳嗽と胸部異常陰影で紹介受診した．3ヶ月後より両肺の網状陰影に加え胸水貯留，縦隔リンパ節腫大などの多彩な病変が出現し，血清IgG4 475mg/dLと上昇していた．胸腔鏡下肺生検を施行し，胸膜，小葉間および気管支血管束周囲間質，肺胞壁内，リンパ節内に多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤，閉塞性血管炎の所見を認めた．以上よりIgG4関連呼吸器疾患と診断し，プレドニゾロン（prednisolone：PSL）30mg/日を開始したところ，胸水は減少し，肺内病変は著明に改善した．

キーワード：IgG4関連呼吸器疾患，特発性間質性肺炎

IgG4-related respiratory disease, Idiopathic interstitial pneumonia

## 緒 言

IgG4関連疾患の肺病変は，腫瘤影や浸潤影などさまざまな陰影を呈するが，今回，胸部CTで間質性病変を示し，かつ縦隔リンパ節腫大と胸水など，多彩な肺病変を呈したIgG4関連疾患を経験したので報告する．

## 症 例

患者：69歳，男性．

主訴：乾性咳嗽．

既往歴：特になし．

職業歴：大工（アスベスト曝露歴あり）．

喫煙歴：20本/日，47年間（20～67歳）．

現病歴：20XX-2年頃より乾性咳嗽が出現した．20XX年2月の検診で施行された胸部単純X線写真で異常陰影を指摘され，当院を受診した．胸部CTで，両側下葉胸膜直下に網状陰影と，わずかな左胸水，縦隔リンパ節腫大を認めた（Fig. 2A）．初診から3ヶ月間，無治療で経過観察していたところ，新たに右胸水が出現したため，精査目的で当科に入院となった．

入院時現症：明らかな異常所見は認めず．

入院時検査所見（Table 1）：血液検査ではCRP 2.81mg/

dLと軽度上昇していた．KL-6 504U/mL，SP-D 197.4ng/mL，SP-A 66.1ng/mL，抗核抗体160倍（homogeneous），IgG 2,885mg/dLと上昇していた．動脈血液ガス分析は室内気でpH 7.44，PaO<sub>2</sub> 75.8Torr，PaCO<sub>2</sub> 34.3Torr，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22.9mmol/L，A-aDO<sub>2</sub> 31.3Torrであった．呼吸機能検査では%VC 76.6%，FEV<sub>1</sub>/FVC 79.1%，%DLco 120.9%と拘束性換気障害を認めた．

胸部単純X線写真：両側上肺野から下肺野にかけて網状陰影を認める．

胸部HRCT（Fig. 2B）：肺野条件；両側上葉に傍隔壁型の気腫性病変を認める．右下葉は胸水で圧排されており，左下葉胸膜直下に小葉辺縁性網状陰影を認める．縦隔条件；両側胸膜肥厚と両側胸水を認める（右>左）．縦隔リンパ節の腫大を認める．

入院後経過：胸腹骨盤造影CTでは横隔膜以下の臓器異常は認めなかった．右胸腔穿刺による胸水検査では滲出性胸水であり，細胞分画は組織球6.5%，リンパ球92.4%，好中球1.2%と，リンパ球優位であった．胸水adenosine deaminase（ADA）51.6U/Lと高値であり，胸水ヒアルロン酸も100,300ng/mLと高値であった．胸水細胞診はClass I，細菌培養，抗酸菌塗抹・培養，核酸検査（PCR-TB，PCR-MAC）は陰性であった．右胸水排液後の胸部CTでは，右下葉にも左下葉と同様に，胸膜直下を中心に小葉辺縁優位の網状陰影を認めた．全身検査目的に<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography（FDG-PET）検査を施行したところ，両肺の網状陰影内に異常なFDG集積（SUVmax=4.2）を認め，さらに両側耳下部・頸部・腋窩・縦隔・腹部傍大動脈・骨盤・鼠径部のリンパ節腫大とFDG集積（SUVmax=

連絡先：杉野 圭史

〒963-0197 福島県郡山市安積町長久保1-10-13

<sup>a</sup> 慈山会医学研究所附属坪井病院呼吸器内科

<sup>b</sup> 同 病理診断科

（E-mail: ks115108@tsuboi-hp.or.jp）

（Received 29 Mar 2021/Accepted 16 Jul 2021）

Table 1 Laboratory data on admission

Complete blood cell count		Biochemical examination			
WBC	63.0 × 10 <sup>9</sup> /μL	TP	8.5 g/dL	CRP	2.81 mg/dL
Neu	65.1 %	Alb	3.9 g/dL	IgG	2,885 mg/dL
Lym	28.1 %	AST	20 U/L	IgG4	475 mg/dL
Mon	5.7 %	ALT	19 U/L	IgM	66 mg/dL
Eos	0.8 %	LDH	174 U/L	IgA	168 mg/dL
Bas	0.3 %	ALP	350 U/L	IgE	22 IU/mL
RBC	488 × 10 <sup>4</sup> /μL	γ-GTP	18 U/L	ANA	160 times
Hb	13.8 g/dL	T-bil	0.5 mg/dL	RF	26 U/mL
Plt	20.0 × 10 <sup>4</sup> /μL	CK	31 U/L	Anti-CCP ab	0.5 U/mL
		Amy	86 U/L	Anti-SS-A ab	<0.5 U/mL
Arterial blood gas (room air)		BUN	7.3 mg/dL	Anti-SS-B ab	<0.5 U/mL
pH	7.44	Cr	0.69 mg/dL	C <sub>3</sub>	53 mg/dL
PaCO <sub>2</sub>	34.3 Torr	Na	137 mmol/L	C <sub>4</sub>	2.4 mg/dL
PaO <sub>2</sub>	75.8 Torr	K	4.0 mmol/L	KL-6	504 U/mL
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	22.9 mmol/L	Cl	104 mmol/L	CEA	4.3 ng/mL
A-aDO <sub>2</sub>	31.3 Torr	Ca	8.4 mg/dL	sIL-2R	1,238 U/mL
		IL-6	<8 pg/mL	ACE	16 U/L
				MPO-ANCA	negative
				PR3-ANCA	negative
				T-SPOT:TB	negative

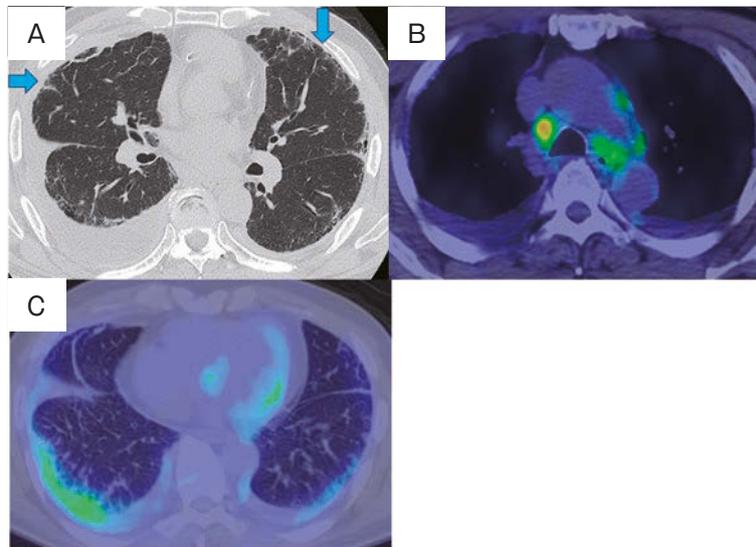
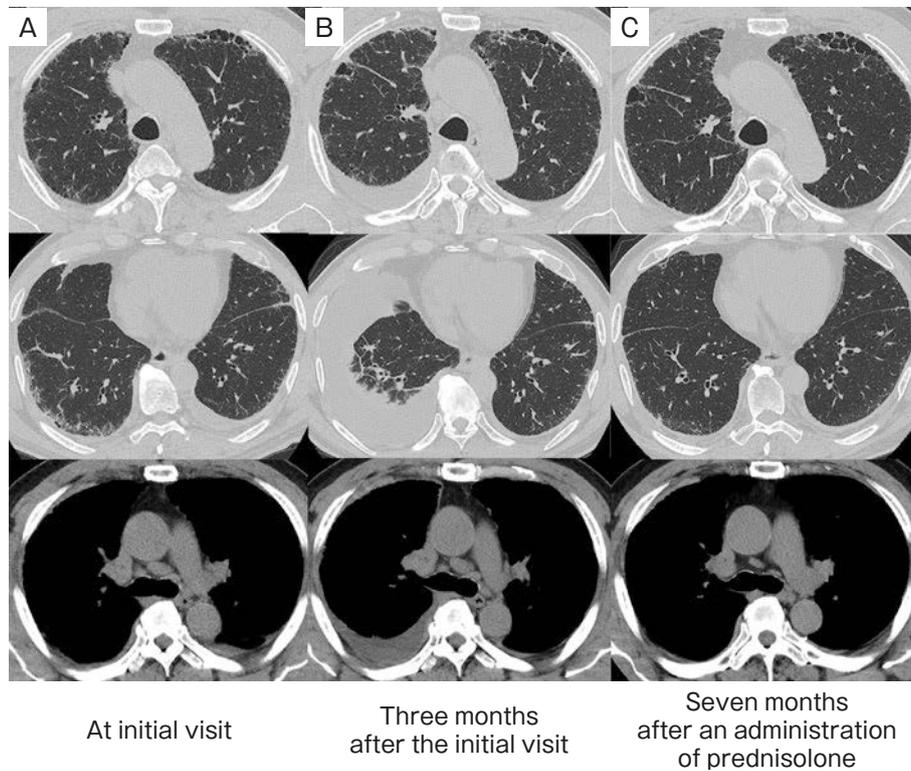


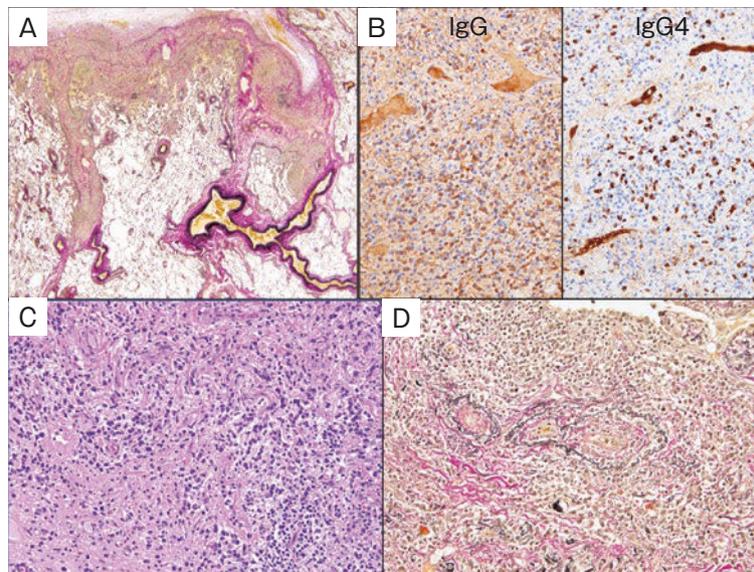
Fig. 1 CT and FDG-PET findings. (A) CT scan shows reticulation and right pleural effusion, 3 months after the initial visit. The blue arrows indicate thickening of the interlobular septum. (B) FDG-PET images demonstrate abnormal FDG accumulation in the orbital region, bilateral parotid glands, supraclavicular lymph nodes, axillary lymph nodes, mediastinal lymph nodes, (C) subpleural interstitial changes, abdominal para-aortic lymph nodes, and inguinal lymph nodes.

7.1) を認めた (Fig. 1). 追加した血液検査では血清可溶性 IL-2R 1,238 U/mL, 血清 IgG4 475 mg/dL と高値であり, IL-6 8 pg/mL 未満であった. IgG4 関連疾患, サルコイドーシス, 悪性リンパ腫, 悪性胸膜中皮腫, 結核性胸膜炎の鑑別のために, 胸腔鏡下右下葉, 壁側胸膜・縦隔リンパ節生検を施行した (Fig. 3). 右肺下葉の病理組織

学的所見では, 胸膜が線維性に肥厚し, 周辺の肺胞壁や小葉間の結合織の線維化を認めた. 線維化のなかに小円形炎症細胞浸潤を認め, 形質細胞が目立った. (右下葉) 肺組織の IgG4 陽性形質細胞は 90/high power field (HPF), IgG4 陽性細胞数 (IgG4<sup>+</sup>)/IgG 陽性細胞数 (IgG<sup>+</sup>) = 49% であった. 一部には花筵様の線維化を認め, 線維化の内



**Fig. 2** Chest HRCT findings. (A) Chest CT scan shows reticulation and interlobular septal thickening in both lower lobes and emphysematous change in the bilateral upper lobes, at initial visit. (B) Three months after the initial visit, right pleural effusion and mediastinal lymph node enlargement are evident on the chest CT scan. (C) After administration of prednisolone, chest CT image abnormalities had gradually ameliorated.



**Fig. 3** Pathological findings. (A) The lung biopsy specimens obtained by video assisted thoracic surgery show marked lymphoplasmacytic infiltration in the pleura, interlobular and peribronchial interstitium, and alveolar walls (Elastica van Gieson stain). (B) Immunohistochemical staining of IgG4 shows numerous IgG4-positive plasma cells with an increased IgG4-positive/IgG-positive cell ratio of about 50%. (C) Higher-power view of storiform fibrosis amid a lymphoplasmacytic infiltrate (hematoxylin-eosin stain). (D) Higher-power view of obliterative phlebitis accompanied by intimal and mural inflammatory cell infiltration (Elastica van Gieson stain).

部に閉塞性血管炎の像も散見された。壁側胸膜には線維化が目立ち、多数の形質細胞の集簇を認めた。縦隔リンパ節は濾胞過形成を生じており、濾胞間には形質細胞浸潤を認めた。縦隔リンパ節のIgG4陽性形質細胞は163/HPF, IgG4<sup>+</sup>/IgG<sup>+</sup> = 57%であった。肺内にアスベスト小体は認めなかった。以上の結果より、IgG4関連疾患包括診断基準<sup>1)</sup>でdefinite (histological)と診断した。有症状であるため治療適応と判断し、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日内服を開始した。以後は4週間ごとに5mg/日ずつ漸減した。治療開始から7ヶ月後の胸部CTでは両側胸水の減少、縦隔リンパ節の縮小に加え、網状陰影の改善を認めた (Fig. 2C)。現在、PSL 10mg/日まで漸減した時点でも画像上再増悪なく経過し、呼吸機能検査では%VC 83.3%と改善を認めている。

## 考 察

IgG4関連疾患の診断基準としては、2011年にわが国で発表されたIgG4関連疾患包括診断基準<sup>1)</sup>が広く浸透しているが、生検が不可能な症例では疑診にとどまること、組織所見が典型的なIgG4関連疾患と異なるにもかかわらず組織中のIgG4陽性形質細胞の数のみにより確定診断例とされてしまうケースが存在する等の問題があり、2020年には新規の診断基準であるIgG4-related disease classification criteria<sup>2)</sup>が発表され、American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism (ACR/EULAR)より承認を受けた。松井らによるIgG4関連呼吸器疾患の診断基準<sup>3)</sup>によれば、本症例は組織学的確定診断を満たしていた。また、病変の局在評価にはFDG-PETが有用であり<sup>4)5)</sup>、本症例でFDG集積を認めた病変についても、IgG4関連疾患の胸郭外病変と判断した。

MatsuiらはIgG4関連呼吸器疾患の18人の画像所見について、肺門・縦隔リンパ節腫大、気管支壁・気管支血管束・小葉間隔壁の肥厚、結節、胸膜下の浸潤影、気管支血管束周囲の浸潤影を認めたと報告している<sup>6)</sup>。また、胸水貯留と胸膜肥厚も認められると報告していた<sup>7)</sup>。胸膜病変と間質性変化を合併した症例の報告もあり、肺内病変は、それぞれ気管支血管束の肥厚と末梢優位網状陰影<sup>8)</sup>、結節とすりガラス影および小葉間隔壁肥厚<sup>9)</sup>であった。間質性変化と胸水を伴う本症例の画像所見は、IgG4関連呼吸器疾患として妥当であるといえる。

IgG4関連疾患の病理所見は、小葉間間質や気管支血管束、胸膜へのIgG4陽性形質細胞浸潤と線維化を伴い、時に好酸球浸潤もきたす。閉塞性動脈炎、花筵状線維化も特徴とされる<sup>6)</sup>。本症例の肺病理所見では、胸膜から小葉間隔壁を含む間質に、線維化とIgG4陽性形質細胞の浸潤による炎症が波及しており、この所見は胸部CTにおける胸膜直下の小葉辺縁性網状陰影、小葉間隔壁の肥厚に

一致すると考えられる。病理所見においても、胸膜、小葉間隔壁への形質細胞浸潤、閉塞性静脈炎を認め、IgG4関連呼吸器疾患の診断基準に挙げられている典型的な病理所見と一致していた。

前述したように、IgG4関連呼吸器疾患は多彩な胸部画像所見を呈するため、他疾患との鑑別が重要である。サルコイドーシス、多中心性キャスルマン病を含むリンパ増殖性疾患もまた、多彩な肺病変を呈する。サルコイドーシスの典型的な画像所見は、両側縦隔・肺門リンパ節腫脹、小葉中心性粒状影、リンパ路に沿った陰影の分布、両側上葉優位の線状影などであるが、下葉優位の病変や胸水貯留を認める場合もあり<sup>10)</sup>、IgG4関連肺疾患の画像所見と類似している。多中心性キャスルマン病においても、縦隔・肺門リンパ節腫大、小葉中心性結節、嚢胞性病変、気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚を認める<sup>11)</sup>。血清IgG4値の上昇はIgG4関連疾患に特異的な所見ではなく、Otaniらは特発性多中心性キャスルマン病の患者22人 (うち有効データは16人)のうち14人 (88%)で血清IgG4値の上昇を認めたと報告している<sup>12)</sup>。また、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)に原発性肺癌や悪性胸膜中皮腫を合併した場合には、本症例のように縦隔リンパ節腫大や胸水貯留を認めるケースも存在する。これらの鑑別には病理組織所見が重要であり、ビデオ下胸腔鏡手術による肺生検は、病理診断のために十分な検体を採取することができるため非常に有用であった。画像所見だけでは他疾患との鑑別が困難な場合には、本症例のように積極的に外科的肺生検を行って診断を確定し、適切な治療を早期から行うことが重要である。

IgG4関連疾患はステロイド治療への反応が良好であるが、正木らは前向き試験のなかでIgG4関連疾患の治療として中等度ステロイドPSL 0.6mg/kg/日を初期投与量とし、中央値7mg/日で維持したなかで、ステロイド漸減中に14.6%が再燃したと報告していた<sup>13)</sup>。自己免疫肺炎により発症したIgG4関連疾患に対して、ステロイドで治療導入した後、維持投与中に胸膜病変により再燃した報告<sup>14)</sup>もある。本症例でも、ステロイドにより肺野病変は著明に改善を認めているが、ステロイドを漸減した際に、肺野での再発または胸郭外病変での再発がないかどうか注意深く観察する必要がある。

謝辞：病理診断にご協力いただきました。地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院臨床病理科 蛇澤 晶先生に深甚なる謝意を表します。

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) Wallace ZS, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 77-87.
- 3) 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.
- 4) Zhang J, et al. Characterizing IgG4-related disease with <sup>18</sup>F-FDG PET/CT: a prospective cohort study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 1624-34.
- 5) Mitamura K, et al. Disease activity and response to therapy monitored by [<sup>18</sup>F] FDG PET/CT using volume-based indices in IgG4-related disease. *EJNMMI Res* 2020; 10: 153.
- 6) Matsui S, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: clinicoradiological and pathological features. *Respirology* 2013; 18: 480-7.
- 7) Matsui S. IgG4-related respiratory disease. *Mod Rheumatol* 2019, 29: 251-6.
- 8) 宮本武明, 他. 胸水貯留を呈したIgG4関連疾患の1例. *呼吸* 2015 ; 34 : 614-8.
- 9) 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.
- 10) Ramachandriah V, et al. Pulmonary sarcoidosis: an update. *Postgrad Med* 2017; 129: 149-58.
- 11) Johkoh T, et al. Intrathoracic multicentric Castleman disease: CT findings in 12 patients. *Radiology* 1998; 209: 477-81.
- 12) Otani K, et al. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a clinicopathologic study in comparison with IgG4-related disease. *Oncotarget* 2018; 9: 6691-706.
- 13) 正木康史, 他. IgG4関連疾患に対する治療：前方視的臨床研究を中心に. *臨リウマチ* 2017 ; 29 : 140-6.
- 14) 尾下豪人, 他. 悪性胸膜中皮腫との鑑別を要したIgG4関連胸膜炎の1例. *日呼吸会誌* 2020 ; 9 : 360-4.

## Abstract

## A case of IgG4-related respiratory disease diagnosed by surgical lung biopsy

Natsumi Watanabe<sup>a</sup>, Keishi Sugino<sup>a</sup>, Hirotaka Ono<sup>a</sup>,  
Masahiro Ando<sup>a</sup>, Seiji Igarashi<sup>b</sup> and Eiyasu Tsuboi<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Department of Respiratory Medicine, Tsuboi Hospital

<sup>b</sup>Department of Diagnostic Pathology, Tsuboi Hospital

A 69-year-old male was referred to our hospital due to a history of dry cough and abnormalities on chest X-ray. Three months after the initial visit, chest computed tomography revealed pleural effusion and mediastinal lymph node enlargement, in addition to bilateral subpleural reticulation. Serum IgG4 was elevated (475 mg/dL). Lung biopsy specimens obtained by video-assisted surgery revealed marked lymphoplasmacytic infiltration in the pleura, interlobular and peribronchial interstitium, and alveolar walls, and obliterative phlebitis and arteritis accompanied by intimal and mural inflammatory cell infiltration. In addition, immunohistochemical staining of IgG4 showed numerous IgG4-positive plasma cells. Consequently, he was diagnosed with IgG4-related respiratory disease and treated with prednisolone (30 mg/day). As a result, his clinical condition and chest imaging abnormalities markedly improved.