

●症 例

自己免疫性膵炎へのステロイド維持療法後にIgG4関連呼吸器疾患で再燃した1例

山形 祥世^a 徳安 宏和^a 大村那津美^a
 酒井 浩光^a 石川総一郎^a 山崎 章^b

要旨：症例は54歳男性。自己免疫性膵炎のためプレドニゾロン（prednisolone：PSL）40mg/日が開始された。PSLは5mg/日へ漸減され、治療開始より3年2ヶ月間で中止となった。その頃より乾性咳嗽が出現し、胸部CTで気管支壁肥厚、すりガラス陰影、右下葉の多発不整形陰影を認めた。血液検査で高IgG4血症を認め、経気管支肺生検によりIgG4関連呼吸器疾患と診断した。PSL 30mg/日で治療を開始し、咳症状、肺病変の改善を認め、PSL漸減中である。自己免疫性膵炎でステロイド維持療法後の肺病変でのIgG4関連疾患の再燃は稀である。

キーワード：IgG4関連呼吸器疾患、IgG4関連疾患、自己免疫性膵炎、プレドニゾロン
 IgG4-related respiratory disease (IgG4-RRD), IgG4-related disease (IgG4-RD),
 Autoimmune pancreatitis (AIP), Prednisolone

緒 言

症 例

IgG4関連疾患（IgG4-related disease：IgG4-RD）は、病変部へのリンパ球、IgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化による臓器の腫大や結節性病変を認め、血清IgG4が高値を呈し、罹患臓器は多岐にわたり、また時間的にも多臓器病変が生じる疾患である。IgG4関連呼吸器疾患（IgG4-related respiratory disease：IgG4-RRD）は、2015年に診断基準が示され¹⁾、IgG4-RDの13～23%にみられると報告されている²⁾³⁾。

わが国においては、IgG4-RDの膵病変と位置づけられる自己免疫性膵炎（autoimmune pancreatitis：AIP）の治療では、ステロイドにて初期治療を行い、漸減を経て約3年間の維持療法が推奨される⁴⁾。維持療法中あるいは中止後における膵臓・胆管での再燃例は少なくないが、肺病変での再燃は稀である^{5)~7)}。今回我々は、AIPのステロイド維持療法終了後に、IgG4-RRDで再燃した1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

患者：54歳、男性。

主訴：乾性咳嗽。

既往歴：20XX-5年6月に病理組織診にてIgG4関連唾液腺炎の確定診断となり、プレドニゾロン（prednisolone：PSL）で治療が行われ、20XX-4年8月にPSLを終了した。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙・飲酒歴なし。

現病歴：20XX-4年9月に肝酵素の上昇、膵臓腫大のため当院消化器内科へ受診となった。アミラーゼの上昇を認め、IgG4値は1,060mg/dLと異常高値を認め、画像所見で膵全体の腫大、主膵管のびまん性狭窄を認め、AIPの診断となった。10月よりPSL 40mg/日（0.6mg/kg/日）で治療が開始され、AIP軽快のためPSLは漸減された。20XX-3年1月よりPSL 5mg/日での維持療法が行われた。9月に腹部CTが施行され、寛解が確認された。AIP寛解維持のため、20XX-1年11月よりPSLを1週ごとで1mgずつ減量され、12月で終了となった。その頃より乾性咳嗽の出現を認め、増悪傾向であったため、20XX年1月中旬に当科受診となった。胸部CTでは気管支壁肥厚を認めた（Fig. 1）。

初診時現症：身長169cm。体重65kg。体温36.0℃。血圧131/74mmHg。脈拍77回/分・整。呼吸数14回/分。SpO₂（室内気）98%。意識清明。眼瞼結膜貧血・黄疸なし。表在リンパ節触知せず。呼吸音は清、心雑音な

連絡先：徳安 宏和

〒690-8506 鳥根県松江市母衣町200

^a松江赤十字病院呼吸器内科

^b鳥取大学医学部医学科統合内科医学講座呼吸器・膠原病内科学分野

(E-mail: tokuun3200@yahoo.co.jp)

(Received 14 Sep 2021/ Accepted 5 Nov 2021)

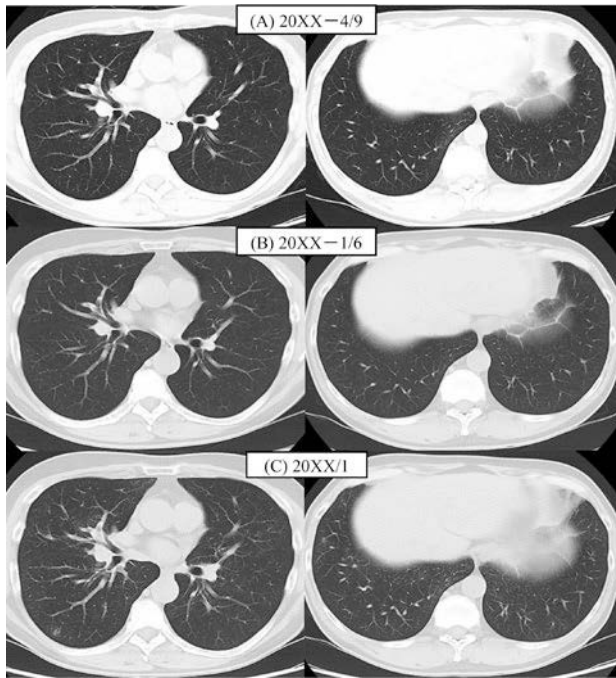


Fig. 1 Chest computed tomography images showing normal findings at the outset of autoimmune pancreatitis (A) and at half a year before the onset of cough (B), and thickening of the bronchial wall at the first visit (C).

し。腹部異常なし。下腿に浮腫なし。

初診時検査所見 (Table 1) : IgGは3,593 mg/dL, IgG4は2,140 mg/dL, IgEが977 IU/mL, 可溶性IL-2レセプターが1,429 U/mLと上昇を認めた。アミラーゼ, リパーゼ, IL-6の上昇は認めなかった。

臨床経過 : 鎮咳薬で1ヶ月经過をみたが, 20XX年2月, 胸部CTですりガラス陰影の増強, 右肺野の多発不整形陰影出現を認めた (Fig. 2)。膵臓病変の悪化は認めなかった。右下葉S⁸の肺結節より経気管支肺生検を行い, 気管支, 細気管支壁, 肺胞中隔への形質細胞を主体としたリンパ球, 好酸球が混在する細胞浸潤を認めた。免疫染色ではIgG4陽性形質細胞は400倍拡大の視野に約40個を認め, IgG4/IgG陽性形質細胞比は約60%であった (Fig. 3)。経気管支肺生検による組織所見, および諸検査でIgG4関連呼吸器疾患の診断とし, PSL 30 mg/日で治療を開始した。1ヶ月後に症状, 画像の改善を認めたため20 mg/日へ減量した。さらに1ヶ月後に15 mg/日へ減量したが, 1ヶ月間投与した後の胸部画像で肺不整形陰影の悪化を認めたため, 20 mg/日へ増量した。その後は画像の改善傾向を認めた (Fig. 4)。

考 察

わが国におけるIgG4-RD症例の多施設後方視的研究

Table 1 Laboratory data

Hematology		Serology	
WBC	6,500 / μ L	CRP	0.12 mg/dL
Neut	71.5%	IgG	<u>3,593 mg/dL</u>
Eosino	2%	IgG4	<u>2,140 mg/dL</u>
Mono	10%	IgA	151 mg/dL
Lymph	16.5%	IgM	47 mg/dL
RBC	$498 \times 10^4 / \mu$ L	IgE	<u>977 IU/mL</u>
Hb	14.8 g/dL	KL-6	280 U/mL
Ht	43.4%	SP-D	53.9 ng/mL
Plt	$21.7 \times 10^4 / \mu$ L	sIL-2R	<u>1,429 U/mL</u>
		IL-6	1.5 pg/mL
Biochemistry		CEA	2.5 ng/mL
TP	8.4 g/dL	CYFRA	1.8 ng/mL
Alb	3.5 g/dL	ProGRP	48.1 pg/mL
AST	26 U/L		
ALT	25 U/L	Pulmonary function test	
Amy	79 U/L	VC	5.25 L
Lipase	36 U/L	%VC	126.5%
LDH	139 U/L	FEV ₁	3.83 L
ALP	56 U/L	FEV ₁ /FVC	70.4%
BUN	11.8 mg/dL		
Cr	0.84 mg/dL	FeNO	<u>131 ppb</u>
Na	141 mmol/L		
K	3.9 mmol/L	Bronchial provocation test	
Cl	104 mmol/L	Dmin	23.49 Unit
BS	105 mg/dL		
HbA1c	5.5%		

The bronchial provocation test was performed through a continuous inhalation method using an Astograph® device. When Dmin (1 unit = 1 min inhalation of 1 mg/mL of methacholine) is determined to be >10 units, the patient probably does not have asthma. Abnormal values are underlined.

で, Inoueらは235例を調査し, 病変臓器では膵臓が60%と最も多く, 次いで唾液腺が34%で, 肺は13%であったと報告した²⁾. Yamadaらは334例を調査し, 唾液腺が72.7%と最も多く, リンパ節は56.5%, 膵臓は25.5%, 肺は23.4%であり, また88.6%が複数臓器に病変を認めたと報告した³⁾. IgG4-RDは全身疾患と考えられ, 多臓器にわたり病変が及ぶ疾患である。

AIPはIgG4-RDの膵病変と位置づけられるが, わが国におけるAIPとIgG4-RRDの合併頻度においては, Ogoshiらは, AIP患者35例中14例(40%)に肺病変を認めたと報告した⁸⁾. またFujinagaらは, 胸部CTを行ったAIP患者で69例中54例(78.3%)に両側肺門リンパ節腫大を認め, 46例中25例(54.3%)に肺病変を合併したと報告した⁹⁾. 肺病変の内訳は, 結節影が18例, 気管支壁肥厚が14例, 小葉間隔壁肥厚が7例, 浸潤影が2例であった⁹⁾. AIPとIgG4-RRDは同一時期には比較的合併しやすいと考えられる. IgG4-RRDの画像所見では, 肺門・縦隔リンパ節腫大, 気管支壁や気管支血管束の肥厚, 小

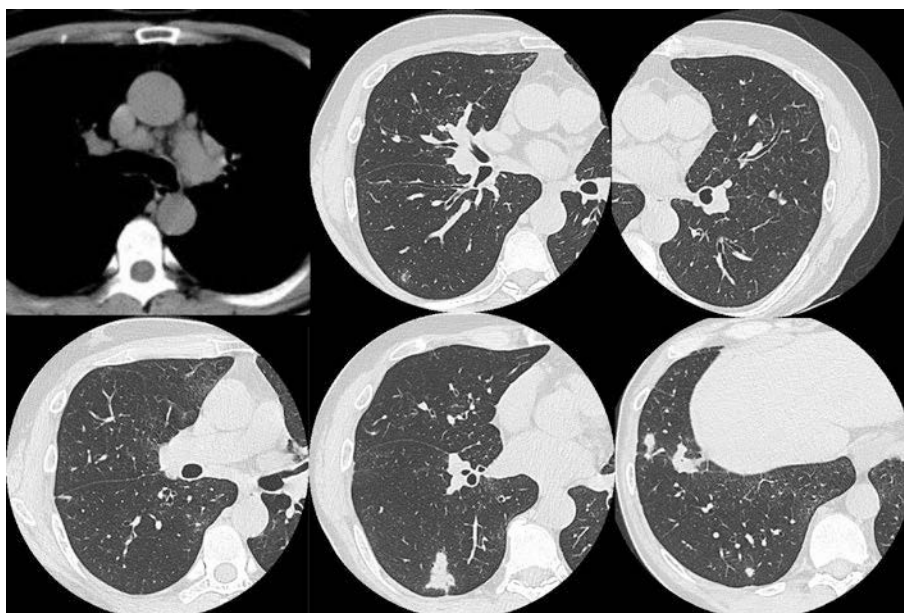


Fig. 2 Chest computed tomography images showing mediastinal lymphadenopathy, thickening of the bronchial wall, and ground-glass opacification in both lungs, with multiple nodules in the right lower lobe.

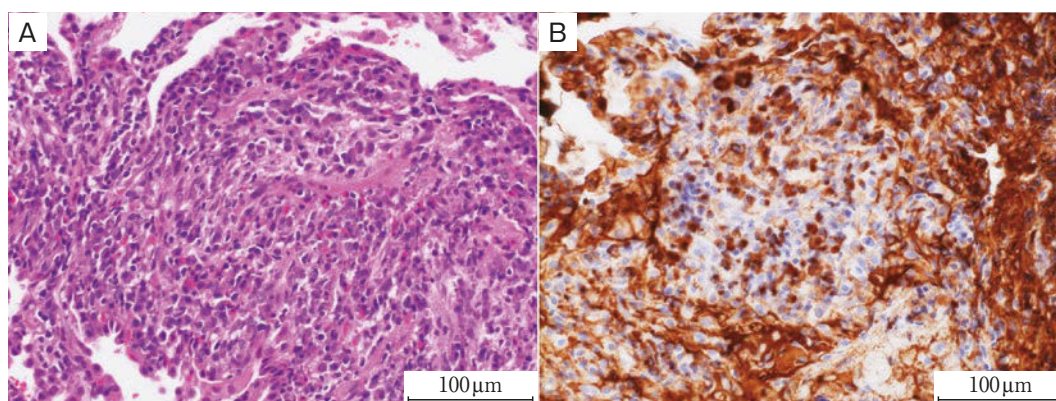


Fig. 3 Pathological findings (scale bar = 100 μm). (A) Hematoxylin-eosin staining image showing diffuse airway inflammatory infiltrates, consisting of plasma cells, lymphocytes, and scattered eosinophils. (B) Immunohistological image demonstrating IgG4-positive plasma cell infiltration within the lesion.

葉間隔壁の肥厚，結節影，浸潤影，胸膜病変を認めるが，IgG4-RRDの病理組織では，広義間質に沿ってリンパ球およびIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め，画像所見と同じ分布を呈する¹⁰⁾．本症例の画像所見では胸膜病変以外を認め，また1ヶ月という短い期間で急速に多発不整形陰影の出現を認めた．

IgG4-RRDの診断には外科的肺生検が望ましいとされる¹⁾が，経気管支肺生検での診断は特異度98%と高く¹¹⁾，本症例では経気管支肺生検での病理所見で診断を行った．本症例における病理組織では軽度の好酸球浸潤を認めたが，IgG4-RDにおいては罹患臓器に好酸球浸潤を認める症例もある¹²⁾．また本症例は乾性咳嗽を認め，呼気

一酸化窒素濃度 (fractional exhaled nitric oxide : FeNO) が高値であったが，気道過敏性亢進を認めなかったため気管支喘息は否定的と考え，気管支壁や気管支血管束の肥厚による症状であったと考えた．

AIPに対するガイドラインでは，経口PSL 0.6mg/kg/日から投与を開始し，2～4週ごとに漸減してゆき，画像や血液検査で寛解が得られた症例では，5～10mg/日を，約3年間を目安に継続する維持療法を勧めている⁴⁾．本症例もガイドラインに従って3年2ヶ月のステロイド治療が行われた．わが国の多施設共同研究によると，AIPに対してステロイド初期治療により寛解を得た症例で，ステロイド維持療法を行わなかった群での再燃率は45.2%で，

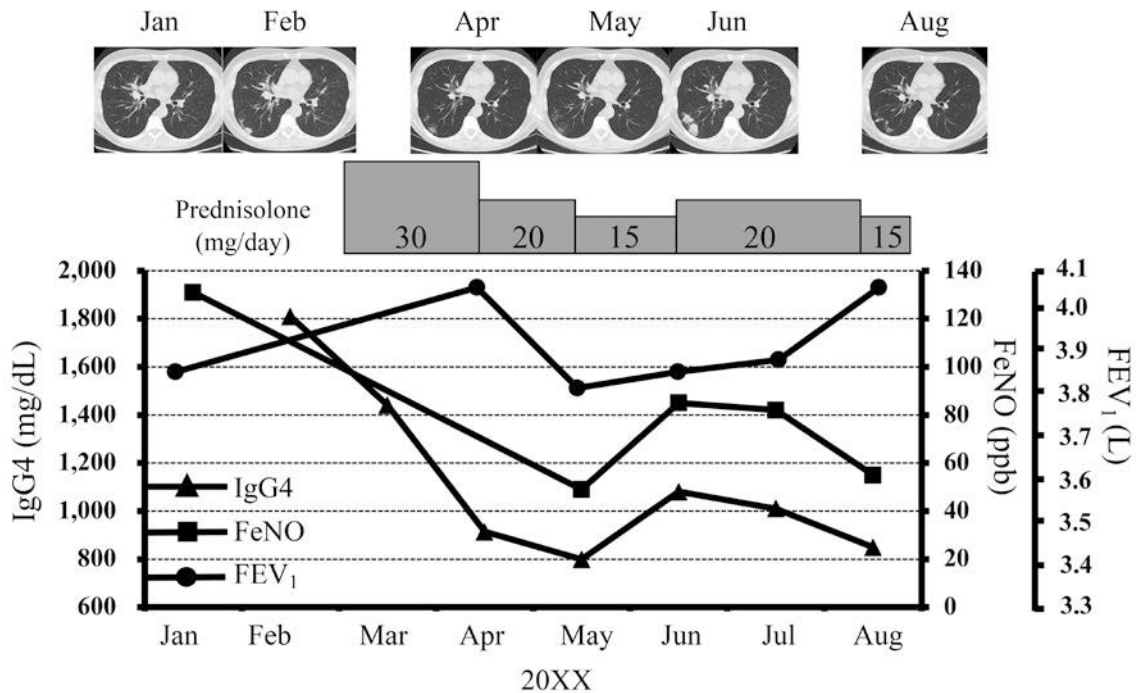


Fig. 4 Clinical course.

Table 2 Reported cases of recurrence of IgG4-RRD after steroid maintenance treatment for AIP

No.	Sex/Age	Duration of steroid therapy for AIP	PSL maintenance therapy at the onset	Respiratory symptom	IgG4-RRD	Treatment (initial dose of PSL)	Reference
1	75/male	4 years	1 mg	dry cough	infiltrating shadows, nodules, thickening of the bronchial wall	40 mg/day	13*
2	78/male	2 years 8 months	2.5 mg	dyspnea on exertion	nodules, thickening of the bronchial wall, central airway lesions	35 mg/day	14*
3	79/male	1 year 7 months	5 mg	dyspnea on exertion	mediastinal lymphadenopathy, pleural thickening	20 mg/day	15*
4	66/male	1 year 8 months	5 mg	cough	thickening of the bronchial wall	ICS/LABA	16
5	54/male	3 years 2 months	off	dry cough	infiltrating shadows, ground-glass opacity, mediastinal lymphadenopathy, nodules, thickening of the bronchial wall	30 mg/day	this case

*: In Japanese.

AIP: autoimmune pancreatitis, IgG4-RRD: IgG4-related respiratory disease, PSL: prednisolone, ICS/LABA: inhaled corticosteroid/long acting beta agonist.

PSL 5mg/日で維持療法を行った群では26.1%と有意に低かった⁵⁾。Hiranoらは、ステロイド維持療法を含めて3年以上の治療期間のあるAIP患者21例に対して、前向きに43ヶ月の経過観察を行った。10例(48%)の再燃を認め、腭臓での再燃が4例(19%)で一番多く、肺病変での再燃は2例(10%)であった。そのうち1例は、後腹膜線維症、唾液腺炎、間質性肺炎を認め、もう1例は腎臓病変および間質性肺炎を認めた⁶⁾。Kamisawaらは、

AIPでステロイド治療を受け再燃した110例のうち、4例が間質性肺炎で再燃したと報告した⁷⁾。AIPに対してステロイド維持療法を行い、肺病変で再燃したわが国における症例報告は、本症例も含めて5例であり稀であった(Table 2)^{13)~16)}。全例男性で、平均年齢は70.4歳で、全例で気管支喘息の既往歴を認めなかった。自覚症状は3例が咳嗽で、2例が労作時呼吸困難であった。画像所見では気管支壁肥厚を4例と高率に認め、肺結節での再燃

は3例であった。咳嗽を認めた症例では全例に気管支壁肥厚を認めた。

AIPのステロイド治療後の再燃例には、ステロイド再投与が97%で有効であったとする報告がある⁷⁾。またAIPガイドラインでは初回投与量への増量を勧めている⁴⁾。本症例では外来での治療を希望したため、初回投与量より少ないPSL 30mg/日で治療を開始した。海外の臨床試験におけるIgG4-RDの治療症例を対象にして、ステロイド、免疫抑制剤の有効性がメタ解析され、寛解導入に関してステロイドと免疫抑制剤の併用が最も有効とされたが、特定の免疫抑制剤は明らかにされていない¹⁷⁾。わが国でIgG4-RDに対して保険適用内で使用できる免疫抑制剤は未だなく、今後の検討が必要と考えられた。

PSL投与後は肺陰影の改善を認めるとともに、乾性咳嗽は速やかに軽快した。PSL 15mg/日へと漸減したとき、咳症状の悪化は認めなかったが、肺不整形陰影の悪化を認めた。Feiらは、IgG4-RDに合併する胸郭内病変に対するステロイドや免疫抑制剤による治療効果を調べ、肺門・縦隔リンパ節腫大、間質影、気管支壁肥厚には80%以上で改善を認めたが、結節影では63.6%しか改善せず、4.5%で悪化したと報告した¹⁸⁾。本症例ではPSLの漸減中に一時的な肺不整形陰影の悪化を認めたが、PSLを増量して再度胸部画像の改善を認めた。

ステロイド治療によりAIPが寛解となり、ステロイド治療を中止後にIgG4-RRDで再燃した1例を経験した。AIPに対するステロイド漸減中や中止後に肺病変で再燃する可能性も念頭において診療する必要があると考えられた。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：山崎 章：講演料 (アストラゼネカ株式会社)。他は本論文発表内容に関して申告なし。

引用文献

- 1) 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.
- 2) Inoue D, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e680.
- 3) Yamada K, et al. New clues to the nature of immunoglobulin G4-related disease: a retrospective Japanese multicenter study of baseline clinical features of 334 cases. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 262.
- 4) 日本膵臓学会・厚生労働省IgG4関連疾患の診断基準並びに治療指針を目指す研究班. 自己免疫性膵炎診療ガイドライン2020. 膵臓 2020; 35: 465-550.
- 5) Kubota K, et al. Low-dose maintenance steroid treatment could reduce the relapse rate in patients with type 1 autoimmune pancreatitis: a long-term Japanese multicenter analysis of 510 patients. *J Gastroenterol* 2017; 52: 955-64.
- 6) Hirano K, et al. Outcome of long-term maintenance steroid therapy cessation in patients with autoimmune pancreatitis: a prospective study. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50: 331-7.
- 7) Kamisawa T, et al. Standard steroid treatment for autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009; 58: 1504-7.
- 8) Ogoshi T, et al. Incidence and outcome of lung involvement in IgG4-related autoimmune pancreatitis. *Respirology* 2015; 20: 1142-4.
- 9) Fujinaga Y, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2010; 76: 228-38.
- 10) Inoue D, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
- 11) Otani K, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology* 2018; 73: 49-58.
- 12) Zen Y, et al. IgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010; 34: 1812-9.
- 13) 梅田隆志, 他. 自己免疫性膵炎の寛解中に口喝, 多尿とともに肺病変が出現したIgG4関連疾患の1例. 日呼吸会誌 2019; 8: 288-92.
- 14) 泉 源浩, 他. 多彩な中枢気道病変と閉塞性換気障害を呈したIgG4関連呼吸器疾患の臨床診断例. 気管支学 2018; 40: 262-7.
- 15) 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.
- 16) Yamamoto H, et al. IgG4-related airway involvement which developed in a patient receiving corticosteroid therapy for autoimmune pancreatitis. *Intern Med* 2011; 50: 3023-6.
- 17) Omar D, et al. Glucocorticoids and steroid sparing medications monotherapies or in combination for IgG4-RD: a systematic review and network meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 718-26.
- 18) Fei Y, et al. Intrathoracic involvements of immunoglobulin G4-related sclerosing disease. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e2150.

Abstract**A case of recurrence of IgG4-related respiratory disease after steroid maintenance treatment for autoimmune pancreatitis**

Sachiyo Yamagata^a, Hirokazu Tokuyasu^a, Natsumi Omura-Tanaka^a,
Hiromitsu Sakai^a, Soichiro Ishikawa^a and Akira Yamasaki^b

^aDivision of Respiratory Medicine, Matsue Red Cross Hospital

^bDivision of Respiratory Medicine and Rheumatology,
Department of Multidisciplinary Internal Medicine,
School of Medicine, Faculty of Medicine, Tottori University

A 54-year-old man was diagnosed with autoimmune pancreatitis, and treatment was initiated with 40 mg/day prednisolone. Prednisolone was tapered to 5 mg/day, and the treatment was terminated at 3 years and 2 months from initiation. Thereafter, a dry cough started. Chest computed tomography revealed thickening of the bronchial wall and ground-glass opacification in both lungs, with multiple nodules in the right lower lobe. Elevated serum IgG4 levels were detected, and transbronchial lung biopsy revealed IgG4-related respiratory disease. The administration of 30 mg/day prednisolone relieved the cough and improved the lung manifestations, and prednisolone was reduced gradually. Although rare, the recurrence of IgG4-related respiratory disease can occur after steroid maintenance treatment for autoimmune pancreatitis.