

## ●症 例

慢性気道感染症と鑑別を要し、クライオ肺生検で診断した  
IgG4関連呼吸器疾患の1例

松岡 涼果 藤原 慶一 市川 健  
大森 洋樹 中村 愛理 藤原 美穂

要旨：症例は78歳男性。以前より慢性気道感染症を指摘されていたが、喀痰検査や血液検査で原因は明らかでなく、陰影は自然に消退傾向となっていた。2年の経過で異常陰影の増悪を認め、経気管支クライオ肺生検によりIgG4関連呼吸器疾患と診断した。IgG4関連呼吸器疾患はさまざまな画像所見を呈するため診断が困難なことが多い。臨床所見、画像所見から慢性気道感染症を疑う場合にも、本疾患を考慮する必要がある。

キーワード：IgG4関連呼吸器疾患、慢性気道感染症、細気管支炎、経気管支クライオ肺生検

IgG4-related respiratory disease (IgG4-RRD), Chronic lower respiratory tract infection, Bronchiolitis, Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC)

## 緒 言

IgG4関連疾患 (IgG4-related disease : IgG4-RD) は、全身臓器にリンパ球、IgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化を認め、血清IgG4が高値を示す疾患であり<sup>1)</sup>、17～23%に胸腔内病変を認め<sup>2)3)</sup>、多彩な画像所見を呈する。

今回、湿性咳嗽を伴う多発粒状影、小結節影、気管支壁肥厚を認めていたことから当初は慢性気道感染症が疑われたが、経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy : TBLC) によりIgG4関連呼吸器疾患 (IgG4-related respiratory disease : IgG4-RRD) と診断しえた症例を経験したため報告する。

## 症 例

患者：78歳、男性。

主訴：湿性咳嗽。

既往歴：糖尿病、脊柱管狭窄症、虫垂炎術後。

喫煙歴：20本/日 (20～53歳)。

アレルギー歴：なし。

現病歴：2019年1月に食欲不振、体重減少を認め、精査目的で近医に入院した。上下部消化管内視鏡検査では特記事項なく、経過とともに症状の改善を認め退院と

なった。入院時の胸部CTで右上葉に軽微な粒状影、小結節影を認めていた (Fig. 1A) ため、後日同院呼吸器内科へ紹介となった。非結核性抗酸菌症などの慢性気道感染症を疑い、喀痰検査、血液検査を施行されたが診断に至らなかった。呼吸器症状はなく、定期的な画像検査で陰影は消退傾向となった。

その後、湿性咳嗽を自覚するようになり、2021年9月に前医を受診した際の胸部CTで、右上葉に加え左上葉、右下葉に広範に陰影の増悪を認めた。その後定期的に施行した胸部CTで陰影は増悪傾向であり、精査加療目的に2022年3月に当科紹介となった。

初診時身体所見：身長168.3cm、体重67.0kg、血圧114/71mmHg、脈拍60回/min・整、体温36.5℃、SpO<sub>2</sub>97% (室内気)、涙腺の腫脹なし、両側顎下腺の腫脹あり、表リンパ節触知せず、呼吸音左右差なし、ラ音なし、心雑音なし、腹部平坦・軟、圧痛なし、下腿浮腫なし。

血液検査所見 (Table 1)：CRPは陰性であったが、血沈の亢進を認めた。また、血清IgGは上昇し、IgG4が765mg/dLであった。HbA1cは8.3%と高値であった。

胸部単純X線写真：右上・中肺野を中心とした線状影、すりガラス陰影を認めた。

頭部～骨盤部単純・造影CT：両側上葉を主体にすりガラス陰影、気管支血管束に沿った浸潤影、多発する粒状影、気管支壁肥厚、小葉間隔壁肥厚を認め (Fig. 1B)、縦隔リンパ節・両側肺門リンパ節の腫大を認めた (Fig. 2A)。脾臓は分葉構造が消失し、ソーセージ様の形態を呈しており、糖尿病コントロール不良で萎縮傾向であった (Fig. 2B)。腹部大動脈下部では右縁に沿って造影さ

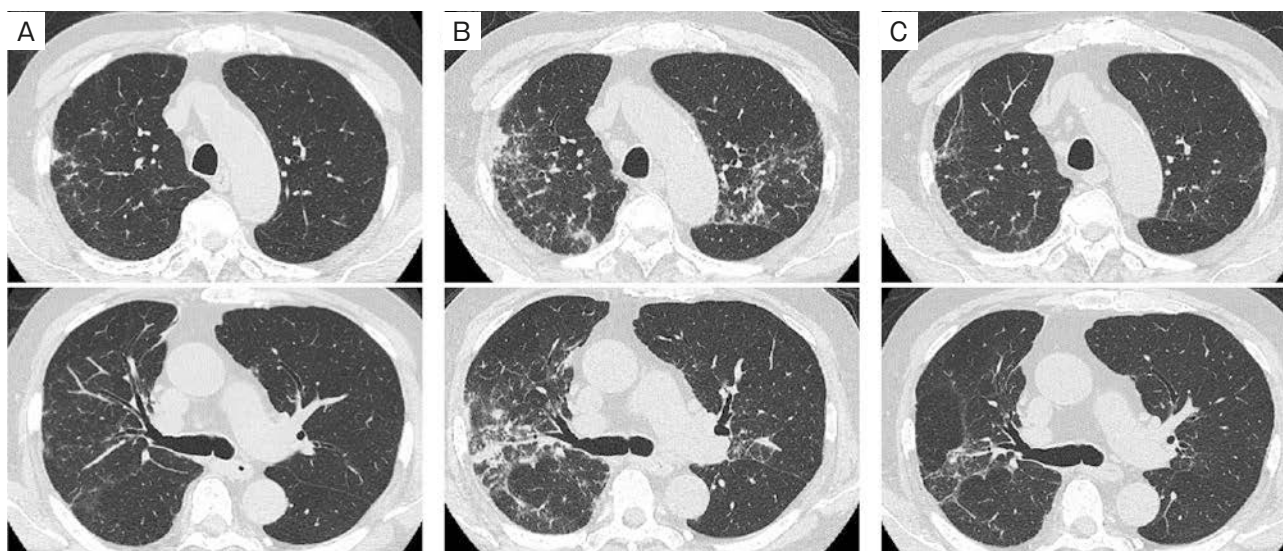
連絡先：松岡 涼果

〒701-1192 岡山県岡山市北区田益1711-1

独立行政法人国立病院機構岡山医療センター呼吸器内科

(E-mail: t.suzuka.eum@gmail.com)

(Received 29 Oct 2022/ Accepted 17 Jan 2023)



**Fig. 1** Chest computed tomography (CT) findings. (A) Chest CT scans in 2019 showed a light pattern of centrilobular nodules and small nodules in the right upper lobe. (B) Chest CT scans on admission to our hospital showed ground glass opacity, consolidation along the bronchovascular bundles, centrilobular nodules, bronchial wall thickening, and interlobular septal thickening in both lung fields. (C) Chest CT scans five months after the initiation of oral corticosteroid showed improvement in the radiological abnormalities.

**Table 1** Laboratory data on admission

Hematology		AST	24 U/L	Serology	
WBC	5,800/ $\mu$ L	ALT	22 U/L	CRP	(<0.14) 0.08 mg/dL
Neu	58.6%	ALP	69 U/L	IgG	(861-1,747) 2,833 mg/dL
Mon	8.6%	$\gamma$ -GTP	10 U/L	IgG4	(4.5-117) 765 mg/dL
Lym	28.5%	P-amy	109 U/L	IgA	(93-393) 242 mg/dL
Eos	3.6%	Lipase	114 U/L	IgM	(33-183) 65 mg/dL
Bas	0.7%	LDH	183 U/L	IgE	(<361) 14 U/mL
RBC	$401 \times 10^4$ / $\mu$ L	CPK	134 U/L	sIL-2R	(204-587) 1,541 U/mL
Hb	11.5 g/dL	UA	22 mg/dL	KL-6	(<500) 451 U/mL
Ht	35.9%	BUN	21 mg/dL	ANA	$\times 40$
Plt	$27.1 \times 10^4$ / $\mu$ L	Cre	1.15 mg/dL	RF	0 U/mL
ESR	51 mm/1 hr	Na	136 mmol/L	Anti SS-A ab	(-)
Biochemistry		K	4.4 mmol/L	Anti SS-B ab	(-)
TP	7.7 g/dL	Cl	103 mmol/L	MPO-ANCA	(-)
Alb	3.5 g/dL	Ca	9.4 mg/dL	PR3-ANCA	(-)
T-bil	0.4 mg/dL	CBG	329 mg/dL	ACE	(8.3-21.4) 15.3 U/L
		HbA1c	8.3%		

Parentheses indicate normal ranges.

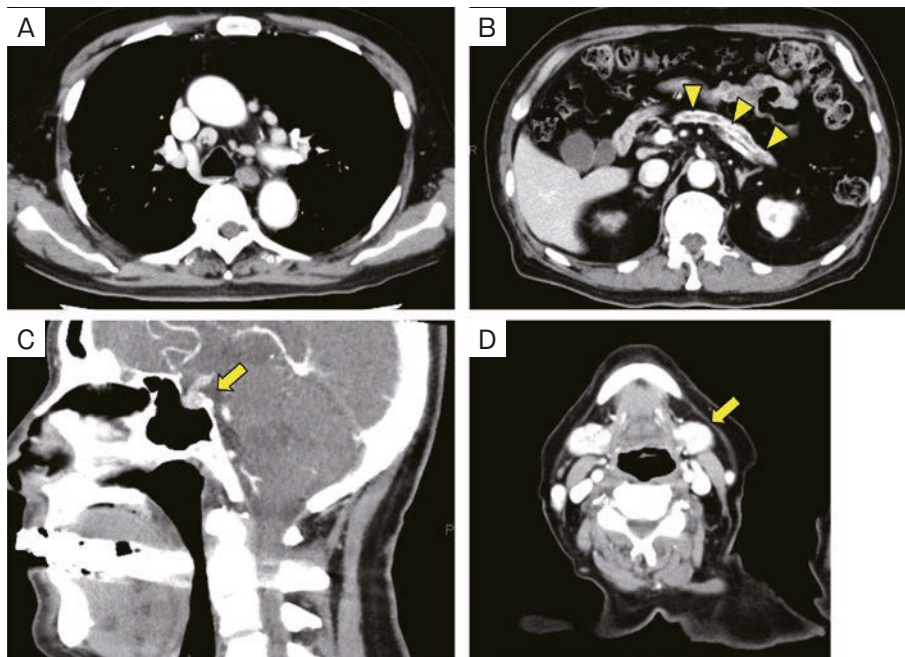
れる軟部影を認めた。また、下垂体柄の腫大 (Fig. 2C)、両側耳下腺、両側顎下腺の腫大 (Fig. 2D) がみられた。

$^{67}\text{Ga}$  シンチグラフィ：両側肺門や縦隔リンパ節、腹部大動脈下部右縁に集積を認めた。

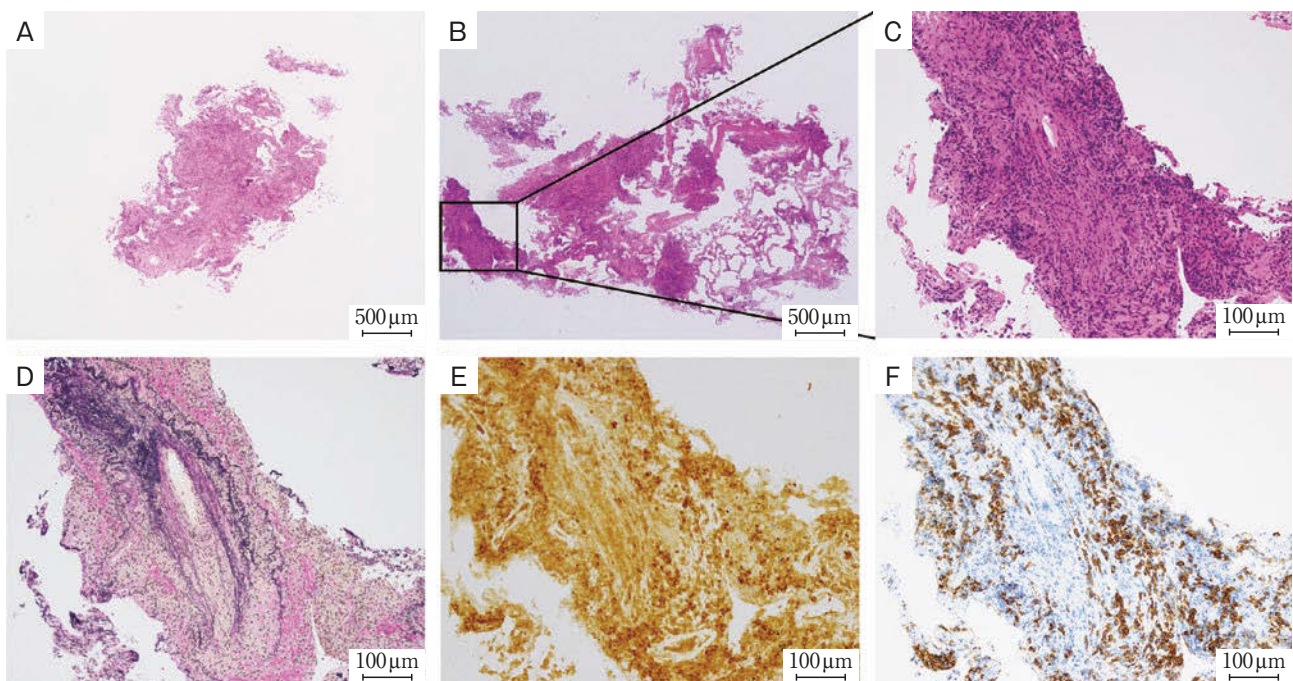
臨床経過：2022年4月に経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) を施行し (Fig. 3A)、間質の線維増生とリンパ球、形質細胞浸潤がみられたが、IgG4/IgG ratioは40%未満であった。血清IgG4が異常高値で、造影CTで肺病変以外に下垂体炎、唾液腺炎、睪炎、大

動脈炎を示唆する所見を認めることからIgG4-RDが疑われ、5月にTBLCを行った。右B<sup>9a</sup>、右B<sup>3a</sup>、右B<sup>2b</sup>より生検を行い、リンパ球、形質細胞の浸潤による広義間質の肥厚だけでなく、静脈壁の構築も破壊され、静脈内腔が狭窄し、閉塞性静脈炎を認めた (Fig. 3B~D)。免疫染色ではIgG4陽性形質細胞を高倍率1視野で10個以上認め、IgG4/IgG ratio 40%以上であった (Fig. 3E, F)。また、耳下腺の生検でも間質に密なリンパ球、形質細胞浸潤がみられ、IgG4/IgG ratio 40%以上であった。IgG4-





**Fig. 2** Contrast-enhanced CT findings. (A) Chest CT scan showed bilateral hilar and mediastinal lymphadenopathy. (B) Abdominal CT scan showed pancreatic atrophy with a sausage-shaped appearance (arrowheads). (C, D) Head and cervical CT scans showed enlargement of the pituitary and swelling of bilateral submandibular glands (arrows).



**Fig. 3** Pathological findings. Pathological examination of specimens obtained by a transbronchial lung biopsy from right bronchus B<sup>2</sup>b (A), and a transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) from right bronchus B<sup>3</sup>a (B-F). (B, C) Thickening of alveolar septum with infiltration of lymphocytes and plasma cells was observed [hematoxylin-eosin (HE) stain]. (D) The venous wall was destroyed, its lumen was narrowed, and obliterative phlebitis was observed [Elastica van Gieson (EVG) stain]. (E, F) Infiltration of abundant IgG4-positive plasma cells in the interstitium was detected in the TBLC specimen, and the IgG4/IgG ratio exceeded 40% (IgG and IgG4 immunostain).

RRDの組織学的な基準を満たす場合がある多中心性キャッスルマン病<sup>4)</sup>については、発熱や浮腫、CRP高値、低アルブミン血症などを認めなかったことから考えにくかった。IgG4-RRDの診断基準<sup>5)</sup>の画像所見、血清IgG4値、病理組織所見にすべて該当することからIgG4-RRDと確定診断 (definite) し、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 40mg/日の投与を開始した。その後、湿性咳嗽、陰影は改善傾向 (Fig. 1C) で、血清IgG、IgG4はともに低下し、PSLは外来で漸減中である。

## 考 察

IgG4-RDの罹患病変は多岐にわたるが、肺病変が唯一の症状である場合と、多臓器病変の一部である場合がある。IgG4-RRDは病変の主座の違いによりさまざまな画像所見を呈するため、診断が困難となることが多い。本症例は、数年前の前医での入院時に胸部異常陰影を認めており、自然に軽快する経過をたどった。その後、湿性咳嗽が出現し、陰影が再増悪、胸部CTで多発する粒状影、気管支壁肥厚を認めていたことから慢性気道感染症の疑いでフォローされていたが、当院で精査を行いIgG4-RRDと診断した。IgG4-RRDは鑑別診断が重要であるが、本症例は慢性気道感染症と鑑別を要した点で興味深い。

Inoueらは、13症例の胸部CTおよび病理学的特徴から、IgG4-RRDを4つの病型、すなわち①solid nodular type、②bronchovascular type、③alveolar interstitial type、④round-shaped ground-glass opacity typeに分類した<sup>6)</sup>。これらに加え、alveolar consolidative typeも画像所見の一つとして提唱されている<sup>7)</sup>。また、これら複数の所見が混在している症例も多い。さらに、その後の報告で、Sarayaらは19%で気管支壁の肥厚を認めたと報告している<sup>8)</sup>。既存の分類では、気道病変、細気管支病変は挙げられていないものの、近年、気管支壁肥厚、細気管支炎といった気道病変を呈したIgG4-RRDの症例が複数報告されている<sup>9)~12)</sup>。

一方でIgG4-RDの診断時に胸部CTを施行していた76%の患者で胸部異常陰影を認めていたにもかかわらず、IgG4-RRDとは診断されていなかった。それらの異常陰影が主に気管支血管束の肥厚、気道病変であったことから、気道病変を有する症例は過小評価されている可能性がある<sup>13)</sup>。本症例は小葉間隔壁の肥厚などを認めていたことから、広義間質にリンパ球の浸潤を認める病型である②bronchovascular typeと考えられるが、多発する粒状影、気管支壁肥厚を認めていた点から気道病変も合併していたと考えられた。林ら、片山らの報告した症例でも本症例と同様に気道病変だけでなく、小葉間隔壁肥厚を伴っていた<sup>11) 12)</sup>。

治療には一般的にステロイドが用いられるが、IgG4-

RRDの長期的な臨床経過についてまとめた報告は少なく、一部に自然軽快を示す症例もあり<sup>7)</sup>、本症例のように自然消退・増悪を繰り返す場合、治療の適否について慎重に検討する必要がある。Kangらは病型別に治療奏効率を報告している。Alveolar interstitial typeは治療反応性に乏しかったが、その他の病型は同等であり、bronchovascular typeは部分的寛解率が87.5%とステロイドが奏効すると考えられる<sup>7)</sup>。また、気道病変を伴う症例については、いずれの報告でもステロイドが奏効していた<sup>9) 10)</sup>。本症例は、肺病変については一時自然軽快していたが、その際の画像所見と比較し、陰影は広範囲で経時的に増悪傾向で咳嗽を認めていたこと、肺炎、大動脈炎など胸郭外病変を伴い、線維化の進行による不可逆的な機能障害を生じうる可能性があったことから、ステロイドの導入を行った。

本症例はTBLBでは組織学的診断に至らなかったが、TBLCにより大きな検体の採取が可能となり、閉塞性静脈炎などの病理所見が得られた。OtaniらによるとTBLBによりIgG4-RRDと組織学的に診断できた症例は47%<sup>14)</sup>で、気道病変主体の症例をまとめた田熊らの報告でも気管支鏡検査で診断できた症例は7例中3例<sup>10)</sup>と、決して高い診断率とはいえなかった。YamakawaらはTBLCにより診断しえた気道病変を有するIgG4-RRDの1例を報告しており<sup>15)</sup>、TBLCでは肺実質だけでなく気管支病変を含む大きな検体を採取することが可能であった。TBLCは気道病変主体のIgG4-RRDの診断に有用であると考えられた。

謝辞：病理組織診断につきご指導いただきました当院病理診断科 磯田哲也先生、神農陽子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) Stone JH, et al. IgG4-related disease. *N Engl Med* 2012; 366: 539-51.
- 2) Wallace ZS, et al. IgG4-related disease: clinical and laboratory features in one hundred twenty-five patients. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 2466-75.
- 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) Nishimura MF, et al. Pulmonary manifestations of plasma cell type idiopathic multicentric Castleman disease: a clinicopathological study in comparison with IgG4-related disease. *J Pers Med* 2020; 10: 269.

- 5) 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.
- 6) Inoue D, et al. Immunoglobulin G4-related lung disease: CT findings with pathologic correlations. *Radiology* 2009; 251: 260-70.
- 7) Kang J, et al. Long-term clinical course and outcomes of immunoglobulin G4-related lung disease. *Respir Res* 2020; 21: 273.
- 8) Saraya T, et al. Clinical characterization of 52 patients with immunoglobulin G4-related disease in a single tertiary center in Japan: special reference to lung disease in thoracic high-resolution computed tomography. *Respir Med* 2017; 132: 62-7.
- 9) Chen CF, et al. IgG4-related lung disease presenting as interstitial lung disease with bronchiolitis. *Medicine* 2017; 96: e9140.
- 10) 田熊 翔, 他. 鼻中隔生検により診断に至った気管支壁肥厚を呈するIgG4関連疾患の1例. 気管支学 2020 ; 42 : 21-7.
- 11) 林 正周, 他. 気管支壁肥厚が顕著であったIgG4関連疾患の1例. 日呼吸会誌 2011 ; 49 : 936-41.
- 12) 片山優子, 他. 気管支内に多発結節病変を認めたIgG4関連疾患の1例. 日呼吸会誌 2012 ; 1 : 614-7.
- 13) Muller R, et al. Thoracic involvement and imaging patterns in IgG4-related disease. *Eur Respir Rev* 2021; 30: 210078.
- 14) Otani K, et al. Transbronchial lung biopsy for the diagnosis of IgG4-related lung disease. *Histopathology* 2018; 73: 49-58.
- 15) Yamakawa H, et al. IgG4-related bronchial gland inflammation proved by transbronchial cryobiopsy. *Am J Respir Crit Care Med* 2020; 201: 1554-6.

#### Abstract

### A case of IgG4-related respiratory disease radiologically mimicking chronic lower respiratory tract infection diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy

Suzuka Matsuoka, Keiichi Fujiwara, Takeru Ichikawa,  
Hiroki Omori, Eri Nakamura and Miho Fujiwara

Department of Respiratory Medicine, National Hospital Organization Okayama Medical Center

A 78-year-old man visited a nearby hospital in January 2019 because of anorexia and weight loss. Chest computed tomography (CT) scan showed ground glass opacity and centrilobular nodules; chronic lower respiratory tract infection was therefore considered. However, sputum examination and blood chemistry did not reveal a specific cause. Half a year later, chest CT scan showed spontaneous regression of lung abnormalities. Two years later, he noted a productive cough, and radiological findings on chest CT scan showed worsening of the shadow. A specimen obtained by transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) revealed IgG4-related respiratory disease (IgG4-RRD) on pathological examination. IgG4-RRD has various radiological manifestations and as a result, diagnosis can be challenging. We should consider IgG4-RRD as a differential diagnosis when chronic lower respiratory tract infection is suspected based on clinical and imaging findings. In addition, TBLC may be a useful diagnostic approach for IgG4-RRD.