

●症 例

新型コロナウイルスワクチン接種後に発症したIgG4関連疾患による胸膜炎

矢田 吉城^a 伊藤 雄二^a 秋山 崇^b
 山地 雅之^b 沼波 宏樹^b 加藤 俊男^c

要旨：症例は79歳、男性。4回目の新型コロナウイルスワクチンを接種後、咳嗽が出現し、右胸水を認めたため胸腔穿刺を施行した。胸水は滲出性で、アデノシンデアミナーゼ (adenosine deaminase : ADA) 高値を認めたが、診断には至らず、追加で胸膜生検を施行した。病理組織はIgG4陽性形質細胞やリンパ球浸潤を認め、IgG4関連疾患による胸膜炎と診断した。ステロイド治療を開始後、胸水と自覚症状は改善した。ADA高値の胸水の原因として、結核性胸膜炎以外にも、IgG4関連疾患による胸膜炎は鑑別に挙げるべき疾患と考え報告する。

キーワード：IgG4関連疾患、胸水、アデノシンデアミナーゼ、新型コロナウイルス感染症ワクチン、好酸球増加

IgG4-related disease, Pleural effusion, Adenosine deaminase (ADA),
 Coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccination, Eosinophilia

緒 言

IgG4関連疾患はわが国で提唱された疾患概念で、肺以外にも涙腺・唾液腺、脾臓、胆管、後腹膜等の多臓器に限局性の腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変と高IgG4血症を認め、リンパ球浸潤、形質細胞の浸潤を認める疾患である。今回、我々は新型コロナウイルスワクチン接種後に胸水貯留をきたし、診断に難渋したが、胸膜生検でIgG4関連疾患による胸膜炎と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：79歳、男性。

主訴：呼吸困難。

既往歴：糖尿病、高血圧。

喫煙歴：10本/日×38年間。

現病歴：4回目の新型コロナウイルスワクチンを接種した約2週間後、咳嗽が出現した。近医を受診し、胸部X線で右胸水が疑われたため当科初診し、胸部CTで右胸水を認めたため、胸腔穿刺を施行した。胸水は滲出性で、アデノ

シンデアミナーゼ (adenosine deaminase : ADA) 高値を認めたが、検査結果からは診断には至らなかった。検査後、外来で経過観察をしていたが、呼吸困難が出現したため、当院を受診され、検査で右胸水の増加を認めたため、当科入院となった。

来院時現症：身長159.0cm、体重51.3kg、体温36.8℃、脈拍82回/分・整、血圧132/92mmHg、呼吸回数22回/分、SpO₂ 96% (酸素6L/分)、眼球結膜の黄染なし、表在リンパ節を触知せず、呼吸音左右差なし、ラ音なし、腹部平坦・軟、圧痛なし、ドライアイ・ドライマウスの訴えはなく、関節リウマチを疑う関節症状を認めない。

検査所見 (Table 1)：白血球は6,570/μLと正常範囲内であったが、好酸球分画は650/μLと上昇を認めた。腎機能、肝胆道系酵素、電解質は正常範囲内であったが、IgG 2,686 mg/dL、IgG4 252 mg/dLと上昇を認めた。胸水は滲出性であり、細胞数4,400/μLで、そのうちリンパ球3,300/μLとリンパ球優位の細胞数の上昇とADA 44.1 U/Lの上昇を認めた。細胞診はclass IIで、抗酸菌の塗抹・培養は陰性で、結核菌のPCRも陰性であった。

胸部CT (Fig. 1A)：右側胸膜の肥厚、右側優位の胸水、中葉と右下葉の無気肺を認めたが、その他、肺野に明らかな病変は認めなかった。

入院後経過：入院後、呼吸器外科に胸膜生検を依頼した。胸膜生検の術中所見では、胸膜の肥厚とところどころ白色ではない褐色の病変を認めたため、病変部位から生検を施行したが、その他に胸膜表面に明らかな病変は

連絡先：矢田 吉城

〒491-8551 愛知県一宮市桜1-9-9

^a 社会医療法人大雄会総合大雄会病院呼吸器内科

^b 同 呼吸器外科

^c 同 病理診断科

(E-mail: yyatayyata@gmail.com)

(Received 28 Nov 2023 / Accepted 5 Mar 2024)

Table 1 Laboratory findings

Findings in peripheral blood				Findings in pleural effusion					
Biochemistry		Hematology		Serology		Biochemistry		Microbiological examination	
TP	8.0 g/dL	WBC	6,570 / μ L	CRP	0.39 mg/dL	Density	1.036	Bacteria	
Alb	2.7 g/dL	Neut	57.1 %	IgG	2,686 mg/dL	pH	8.0	Smear	(-)
T-bil	0.3 mg/dL	Lymph	24.4 %	IgA	427 mg/dL	TP	5.4 g/dL	Culture	(-)
AST	22 U/L	Mono	8.0 %	IgM	79 mg/dL	BS	230 mg/dL	Mycobacteria	
ALT	16 U/L	Eos	9.9 %	IgE	1,877 IU/mL	LDH	185 U/L	Smear	(-)
ALP	71 U/L	Baso	0.6 %	IgG4	252 mg/dL	ADA	44.1 U/L	Culture	(-)
γ -GTP	36 U/L	RBC	478×10^4 / μ L	RF	1 IU/mL	CEA	1.8 ng/mL	Others	
Amy	69 U/L	Hb	14.8 g/dL	PR3-ANCA	<1.0 U/mL	Cell analyses		Cytology	class II
BUN	13.3 mg/dL	Ht	42.2 %	MPO-ANCA	<1.0 U/mL	Total cells	4,400 / μ L	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> -PCR	(-)
Cre	0.97 mg/dL	Plt	33×10^4 / μ L	Others		Neut	5.0 %	<i>Mycobacterium avium</i> -PCR	(-)
HbA1c	6.7 %			CEA	2.8 ng/mL	Lymph	75 %		
ACE	6.5 U/L			CYFRA	2.4 ng/mL	Histiocytes	20 %		
Na	136 mmol/L			ProGRP	41.3 pg/mL	Eos	0 %		
K	3.9 mmol/L			sIL-2R	447 U/mL	Baso	0 %		
Cl	101 mmol/L			T-SPOT [®] .TB	(-)				
Ca	8.6 mg/dL								

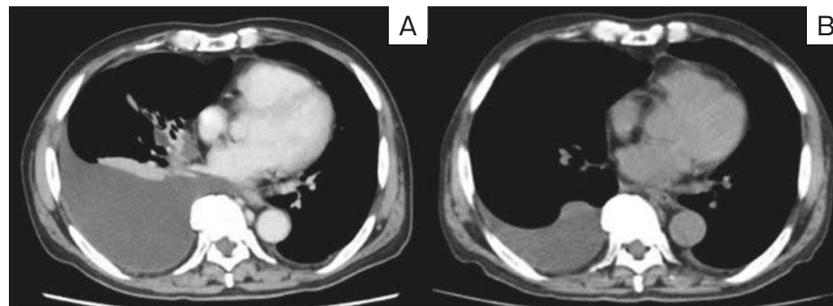


Fig. 1 Chest computed tomography (CT) findings. (A) CT revealed a predominantly right-sided pleural effusion, thickening of the right pleura, and atelectasis exclusively in the middle and right lower lobes. No obvious chest abnormalities were observed in the lung fields. (B) After treatment with prednisolone, the pleural effusion improved.

認めなかった。病理所見では結核性胸膜炎を疑う乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫やランゲハンス巨細胞を認めず、また悪性を示唆する異型細胞は認めなかったが、hematoxylin-eosin染色 (Fig. 2A) で著明なリンパ球と形質細胞の浸潤と線維化を認め、免疫組織化学染色では、IgG4免疫染色 (Fig. 2B, 2C) で多数のIgG4陽性形質細胞を認め、IgG4陽性形質細胞>10/HPFであったことと、IgG免疫染色 (Fig. 2D, 2E) と併せて、IgG4/IgG陽性細胞比>40%であったことから、IgG4関連疾患による胸膜炎と診断した。なお組織の花筈様線維化や閉塞性静脈炎は認めなかった。診断後、プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 30mg/日で治療を開始したところ、自覚症状と胸水は改善傾向を認め、外来でPSLを4週間ごとに5mg/日ずつ漸減する方針となり退院した。現在PSL 5mg/日で治療中であり、胸水は改善傾向 (Fig. 1B) である。

考 察

IgG4関連疾患とはわが国で提唱された新しい疾患概念で、血清IgG4高値と病変臓器に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤を認める全身の慢性炎症性疾患である。現在、2020改定IgG4関連疾患包括診断基準が提示されており¹⁾、また2015年に第54回日本呼吸器学会学術講演会シンポジウムで、IgG4関連呼吸器疾患の診断基準も提案されている²⁾。なお自験例は、IgG4関連呼吸器疾患診断基準では画像上、胸膜病変と血清IgG4高値を認め、病理組織で著明なリンパ球、形質細胞の浸潤とIgG4/IgG陽性細胞比>40%、かつIgG4陽性細胞>10cells/HPFを認めたものの、組織の花筈様線維化や閉塞性静脈炎、もしくは閉塞性動脈炎を認めなかったことから疑診群となったが、IgG4関連疾患包括診断基準は満たしたため、IgG4関連疾患による胸膜炎と診断した。またIgG4関連疾患は類似

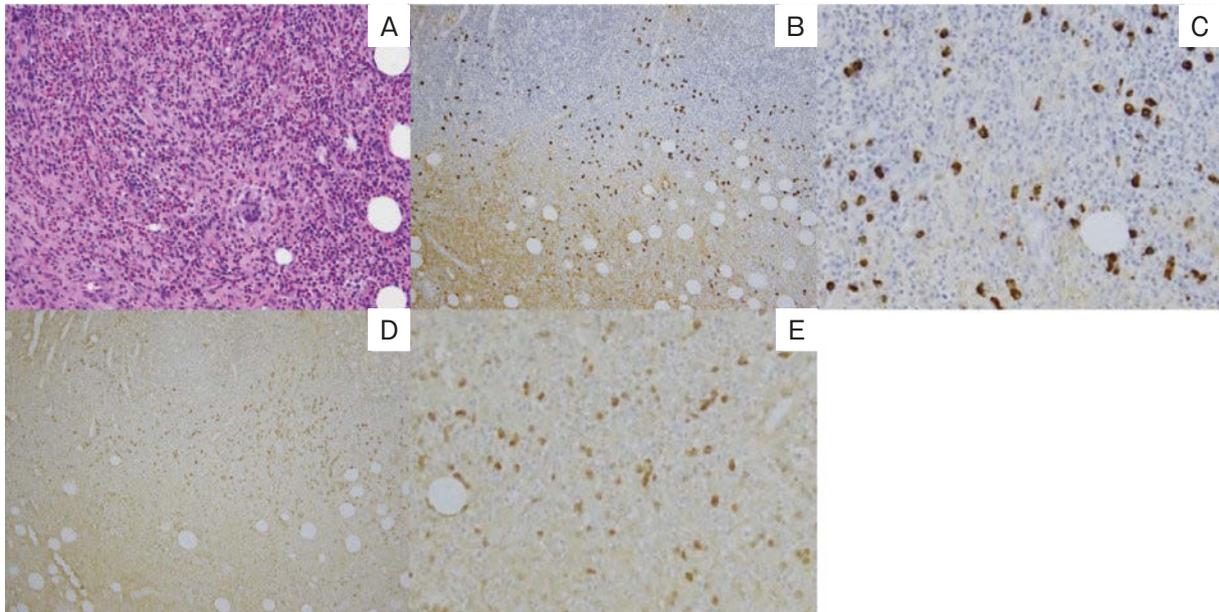


Fig. 2 Pleural pathological findings. (A) Hematoxylin-eosin staining showed a significant infiltration of lymphocytes and plasma cells (A, $\times 100$). (B, C) Many IgG4-positive plasma cells and IgG4>10/high power field were observed in IgG4 immunostaining (B and C, $\times 40$ and $\times 200$, respectively). (D, E) Infiltration of IgG-positive cells and IgG4/IgG>40% were also demonstrated in IgG immunostaining (D and E, $\times 40$ and $\times 200$, respectively).

疾患を除外することが必要とされ、鑑別疾患には癌や悪性リンパ腫、キャッスルマン病、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、シェーグレン症候群、原発性硬化性胆管炎、二次性後腹膜線維症、サルコイドーシス等が挙げられるが、いずれも臨床症状、検査所見からは否定的であった。またPET-CTはIgG4関連疾患の活動性病変にFDGが集積し、多臓器を評価できる有用な検査であると報告されており³⁾、多臓器のIgG4関連疾患の合併を確認できると考えたが、保険適用はなく、患者の同意が得られなかったため、施行できなかった。

ADAはリンパ球の関与で増加する⁴⁾ため、リンパ球優位の胸水をきたす疾患としてIgG4関連疾患を認識する必要がある。その他に胸水中リンパ球優位かつADA高値を認める疾患として結核性胸膜炎、関節リウマチ、悪性リンパ腫等が挙げられるが、本事例は臨床症状、検査所見からいずれも該当しないと考えた。ただし結核性胸膜炎の場合、胸水培養で結核菌が証明できるのは40%未満と報告されている⁵⁾。そのため胸水検査のみで結核性胸膜炎を確実に除外できるとは言えず、IgG4関連疾患の第一治療薬はステロイドであることから、結核性胸膜炎の否定が必要であり、結核性胸膜炎の可能性を考える事例は、確定診断のための一助になりうる胸膜生検を検討すべきと考える。Shimodaら⁶⁾は胸水ADA高値の疾患のうち、結核性胸膜炎を診断するための有用なアルゴリズムを開発した。自験例では結核性胸膜炎に該当したものの、胸

水の抗酸菌塗抹と培養検査、T-SPOT[®].TBとTB-PCRはいずれも陰性であり、さらに胸膜生検の結果、IgG4関連疾患の基準を満たすと同時に、胸膜の肉眼所見で、結核性胸膜炎に特徴的とされる白色の結節病変を認めなかったこと、病理組織で結核性胸膜炎を疑う乾酪壊死を伴う類上皮細胞肉芽腫やラングハンス巨細胞を認めなかったことから、総合的に結核性胸膜炎ではなくIgG4関連疾患による胸膜炎と判断し、ステロイドに対する反応性が良好であったことから確定診断に至った。本症例は上記の理由でIgG4関連疾患と診断はしたが、結核性胸膜炎は複数の検査結果等を考慮して診断する必要があるため、今後確定診断につながるさらなる情報の蓄積が待たれる。

新型コロナワクチン接種後にIgG4関連疾患が出現する報告は複数報告されているため、本症例は新型コロナワクチンが影響したと考えた。ただしそのうち胸膜炎による胸水を伴った例は検索した限りでは1例だけであり⁷⁾、稀と言える。新型コロナワクチンがIgG4関連疾患を誘発する機序は明らかにされていないが、mRNAワクチンの複数回接種によってIgG4を発現するメモリーB細胞が増殖し、IgG4が増加することが機序として示唆されている⁸⁾。また末梢血好酸球数は血清IgG4、IgG4関連疾患および関与する臓器数と正の相関関係にあり⁹⁾、好酸球がIgG4関連疾患の発症や活動性に関連している¹⁰⁾という報告もされるが、本症例でも軽微な好酸球増多を認めた。自験例は、好酸球増多症が新型コロナワクチン接種後の

副反応の原因になる可能性が指摘されている¹¹⁾ ことと、さまざまなワクチン誘発性の好酸球性疾患が報告されていることから、ワクチン接種が好酸球増多に関連したと考えられた。

これからも新型コロナワクチン接種は推奨されるが、末梢血好酸球増加等のIgG4関連疾患に多い背景を持つ患者は、新型コロナワクチン接種後にIgG4関連疾患を発症する可能性があることを念頭に置くことは大切である。今後、自験例の患者の新型コロナワクチン接種に関して、ワクチンがIgG4関連疾患の発症に関与したと考えることを伝えたい。患者背景やIgG4関連疾患が悪化するリスクを考慮して、適宜インフォームド・コンセントを行い、ワクチン接種の判断をすべきであること、ワクチン接種後は定期フォローを行い、何かあれば、すぐ受診するように説明することが大切である。また何よりも、ワクチン接種のIgG4関連疾患に関する影響について、常に情報の蓄積・更新が必要と考える。

IgG4関連疾患の治療として副腎皮質ステロイドがあり、Sakataら¹²⁾によるIgG4関連疾患による胸膜炎の38症例の検討によると、投与量はPSL 30mg/日から40mg/日あるいはPSL 0.5mg/kg/日から1mg/kg/日で治療開始をされており、ほとんどの症例で奏効している。ただし現時点でPSLの初回投与量、減量速度、投与期間に関しては確立されていない。またIgG4関連疾患はPSLの漸減中や終了後に再発することがあり、耐糖能異常等のため長期ステロイド治療を控えた方が良い症例もある。現在、副腎皮質ステロイド以外の治療としてリツキシマブ(rituximab)による治療が報告されており、IgG4関連疾患の効果的な治療である可能性が示唆されている¹³⁾。その機序はB細胞を枯渇させることとされているが、リツキシマブはIgG4関連疾患の長期的な寛解を維持することが難しく、治療効果が減弱するという報告もある¹⁴⁾。また副腎皮質ステロイドの寛解維持をするために、メトトレキサート(methotrexate)が有効で安全かつ費用対効果に優れた代替治療になる可能性を示唆した報告もある¹⁵⁾。いずれにしても今後、副腎皮質ステロイドの確立された治療法および副腎皮質ステロイド以外の有効な治療を示した症例の蓄積・検討が求められる。

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) Umehara H, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021; 31: 529-33.
- 2) 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.
- 3) Tang CYL, et al. ¹⁸F-FDG PET/CT manifestations of IgG4-related disease. *Br J Radiol* 2021; 94: 20210105.
- 4) Aggarwal AN, et al. Adenosine deaminase for diagnosis of tuberculous pleural effusion: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14: e0213728.
- 5) Valdés L, et al. Tuberculous pleurisy: a study of 254 patients. *Arch Intern Med* 1998; 158: 2017-21.
- 6) Shimoda M, et al. Characteristics of pleural effusion with a high adenosine deaminase level: a case-control study. *BMC Pulm Med* 2022; 22: 359.
- 7) Tasnim S, et al. IgG4 related pleural disease: recurrent pleural effusion after COVID-19 vaccination. *Respirol Case Rep* 2022; 10: e01026.
- 8) Irrgang P, et al. Class switch toward noninflammatory, spike-specific IgG4 antibodies after repeated SARS-CoV-2 mRNA vaccination. *Sci Immunol* 2023; 8: eade2798.
- 9) Zhang X, et al. Different clinical patterns of IgG4-RD patients with and without eosinophilia. *Sci Rep* 2019; 9: 16483.
- 10) Ming B, et al. Role of eosinophilia in IgG4-related disease. *Clin Exp Rheumatol* 2022; 40: 1038-44.
- 11) Awaya T, et al. What should we do after the COVID-19 vaccination? Vaccine-associated diseases and precautionary measures against adverse reactions. *Vaccines* 2022; 10: 866.
- 12) Sakata K, et al. Refractory IgG4-related pleural disease with chylothorax: a case report and literature review. *Intern Med* 2021; 60: 2135-43.
- 13) Carruthers MN, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1171-7.
- 14) Yamamoto M, et al. Is rituximab effective for IgG4-related disease in the long term? Experience of cases treated with rituximab for 4 years. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: e46.
- 15) Della-Torre E, et al. Methotrexate for maintenance of remission in IgG4-related disease. *Rheumatology* 2015; 54: 1934-6.

Abstract**A case of IgG4-related disease with pleuritis after receiving the COVID-19 vaccination**Yoshiki Yata^a, Yuji Ito^a, Takashi Akiyama^b, Masayuki Yamaji^b,Hiroki Numanami^b and Toshio Kato^c^aDepartment of Respiratory Medicine, Daiyukai General Hospital^bDepartment of Respiratory Surgery, Daiyukai General Hospital^cDepartment of Pathology, Daiyukai General Hospital

A 79-year-old man developed a cough and a right-sided pleural effusion after receiving the fourth COVID-19 vaccination; therefore, thoracentesis was performed. The pleural effusion was exudative and had a high adenosine deaminase (ADA) level. A diagnosis could not be reached, and a pleural biopsy was performed. Histopathology showed IgG4-positive plasma cells and lymphocytic infiltration, and a diagnosis of pleurisy caused by an IgG4-related disease was made. After starting steroid treatment, the pleural effusion and subjective symptoms improved. In addition to tuberculous pleurisy, we believe that pleurisy caused by IgG4-related diseases should be considered in cases of pleural effusion with high ADA levels.