

## 綜 説

## IgG4関連呼吸器疾患

山 本 洋

信州大学医学部内科学第一教室

## IgG4-Related Respiratory Disease (IgG4-RRD)

Hiroshi YAMAMOTO

First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

**Key words :** IgG4-related respiratory disease (IgG4-RRD), lymphatic routes, sarcoidosis, lung cancer, interstitial pneumonia

IgG4関連呼吸器疾患, リンパ路, サルコイドーシス, 肺癌, 間質性肺炎

## I はじめに

本学のHamano, Kawaら<sup>1)</sup>によるsclerosing pancreatitis 硬化性膵炎(自己免疫性膵炎)とIgG4との関連に関する論文が2001年にNew England Journal of Medicine 誌に初めて掲載され, そこからIgG4関連疾患(IgG4-related disease : IgG4-RD)の研究が始まった。さらに, 彼らは硬化性胆管炎で後腹膜線維症を合併することをLancet 誌に報告し<sup>2)</sup>, IgG4-RDが多臓器に病変をきたす疾患であることを示した。

当科が初めて経験したIgG4-RDの呼吸器病変は, 2004年に偶然にも筆者が外勤先の病院から当科へ紹介した症例のものであった。右肺の腫瘍と片側性の肺門～縦隔リンパ節腫脹, 膵尾部腫瘍があり, 当初は肺癌を疑った。当科へ入院後は全身の画像診断が行われ, 膵, 胆管病変は消化器内科の, 顎下腺は耳鼻科の, 前立腺は泌尿器科の診察を受け, 各臓器の生検検体で病理診断が行われた。胸部病変は肺癌との鑑別が最後まで問題になり, 呼吸器外科にて全麻下外科的肺生検が施行され, 病理診断が行われた。診断基準がなかった当時は, IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis として報告されたが<sup>3)</sup>, 今みれば多臓器病変を呈した典型的なIgG4-RDである。本例に限らず, 本学においては消化器内科, 放射線科, 病理診断科, 眼科, 耳鼻科, 泌尿器科, 呼吸器内科, 呼吸器外科,

血管外科など各科が協力して診療, および研究を行ってきた。

やがて, IgG4-RDが全身性疾患であることが広く認知されるようになり, 2011年になって包括診断基準2011が発表された<sup>4)</sup>。より専門的な臓器別診断基準が求められるようになり, 2015年には当科の久保恵嗣前教授主導によるIgG4関連呼吸器疾患(IgG4-related respiratory disease : IgG4-RRD)の診断基準が, 呼吸器学会総会シンポジウムを経て提案された<sup>5)6)</sup>。本稿ではIgG4-RRDの診断基準が策定された経緯と, IgG4-RRDと鑑別すべき疾患について自験例を交えて概説する。

## II IgG4関連呼吸器疾患(IgG4-RRD)の胸部画像所見

2010年に本学放射線科のFujinagaら<sup>7)</sup>が, 自己免疫性膵炎症例の画像所見について報告している。Ga-67シンチでは両側肺門～縦隔リンパ節腫脹(bilateral hilar lymphadenopathy : BHL)が80例中60例(75%)に, 胸部CTではBHLが69例中54例(78%)に認められた。さらに肺病変は46例中25例(54%)にあり, 結節影(3-26 mm)が18例(39%)に, 気管支壁の肥厚像が14例(30%)に, 小葉間隔壁の肥厚が7例(15%)に, 浸潤影(consolidation)が2例(4%)に認められた。彼らの報告は肺組織の病理診断には言及されていないが, IgG4-RDの膵病変を持つ症例に限定した報告であり, IgG4-RDの呼吸器病変以外の疾患が紛れ込んでいる可能性が極めて低い優れた論文

別刷請求先 : 山本 洋 〒390-8621  
松本市旭3-1-1 信州大学医学部内科学第一教室  
E-mail : yama5252@shinshu-u.ac.jp

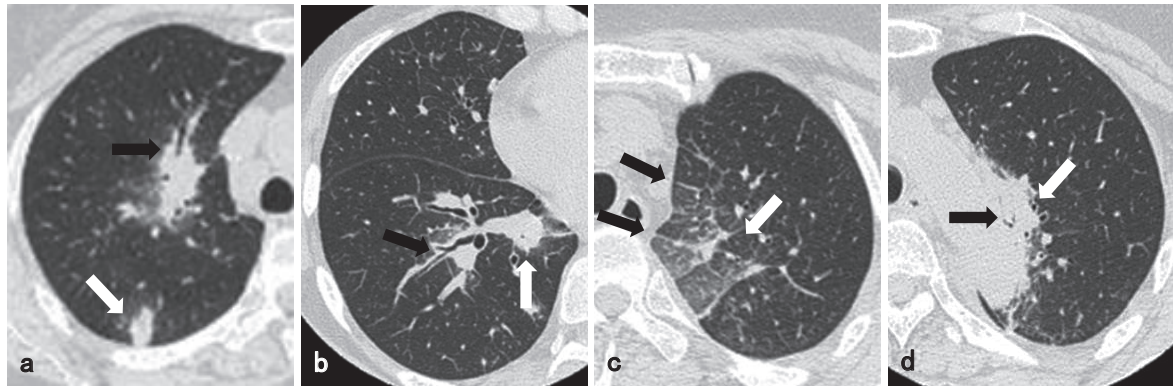


図1 多彩な所見を呈した自己免疫性肺炎症例の胸部CT (自験例)

- a : 気管支透亮像を伴った浸潤影 (黒矢印) と結節影 (白矢印)。  
 b : 気管支/気管支血管束の肥厚 (黒矢印) と結節影 (白矢印)。  
 c : 小葉間隔壁の肥厚 (黒矢印) を伴ったすりガラス様陰影 (白矢印)。  
 d : 気管支透亮像 (黒矢印) を伴った浸潤影 (白矢印)。

と考えられる。多彩な画像所見を呈した自己免疫性肺炎症例 (自験例) の胸部CT示す (図1)。

### Ⅲ IgG4関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準

2013年のMatsuiら<sup>8)</sup>による報告は、東京びまん性肺疾患研究会が中心になって、呼吸器を専門とする内科医、放射線科医、病理医が合同カンファレンスを何度も行って厳格に評価を行ったものである。本学からも筆者、放射線科の川上、臨床検査部の吉澤らが参加した。まず、血清IgG4が高値でIgG4陽性形質細胞の胸郭内臓器への浸潤があり、IgG4-RRDが疑われた症例を全国から募った。集積された48症例のうち、他疾患が混入するリスクを回避するため胸郭外にもIgG4-RDの病変がある症例を対象を限定し、その共通項を探った。最終的に臨床、画像、病理学的にコンセンサスが得られた18例をIgG4-RRDと診断した。多くは中高年の男性 (平均年齢: 62.0歳, 男性: 14人 (78%)) で、呼吸器症状を認めたのは5例 (28%) と比較的症候に乏しいのが特徴であった。胸郭外病変1臓器が7例 (39%), 2臓器が5例 (28%), 3臓器以上が6例 (33%) で、肺病変が12例 (67%) と最も多かった。血液検査ではIgG, IgG4, IgEが高値だったが、CRPは多くの症例が正常範囲で、低補体と自己抗体を半数程度に認めた。気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL) 液ではリンパ球分画が増加している症例が多かったが、CD4/8に関しては一定の傾向がみられなかった。外科的肺生検が施行された9例では、全例に胸膜、小葉間隔壁、気管支血管束へのリンパ形質細胞の浸潤、閉塞性静脈炎、(花

筈様) 線維化があり、6例 (67%) に閉塞性動脈炎が認められた。また、病変組織におけるIgG4陽性細胞数の中央値は33/high power field (HPF)、IgG4陽性細胞数/IgG陽性細胞数の中央値は67%であった。胸部CTではBHLが18例 (100%)、気管支壁/気管支血管束の肥厚が16例 (89%)、小葉間隔壁の肥厚が10例 (56%)、結節影が10例 (56%)、胸膜下の浸潤影が6例 (33%)。気管支周囲の浸潤影が4例 (22%) に認められた。以上から、IgG4-RRDはリンパ路沿い (いわゆる広義間質) に病変を呈する疾患であると判断された。ステロイド治療が行われた15例 (83%) は治療への反応性良好で、ステロイド治療を行われなかった症例のうち1例では自然軽快がみられた。

この検討に基づいてIgG4-RRDの診断基準が作成され、第54回日本呼吸器学会学術講演会 (2014年4月、河野修興会長) のシンポジウムにおいて、出席者との議論、意見交換を経て出席者全員の承認を得て提案された<sup>5)</sup> (表1)。包括診断基準<sup>4)</sup>と比較して、同診断基準では胸部CTの所見が詳細に記載された。また、病理所見で、①広義間質へのリンパ球・形質細胞の浸潤、②IgG4陽性細胞>10/HPFかつIgG4陽性細胞数/IgG陽性細胞数>40%に加えて、③閉塞性静脈炎もしくは閉塞性動脈炎と④花筈様線維化がIgG4-RRDに特徴的な所見として、診断項目に明記された。胸郭外病変のない症例においては、この4項目の病理所見のうち3項目以上満たさないと確定診断に至らないことになる。また、参考所見として低補体血症が追加された。さらに、この診断基準は英文誌へも発表された<sup>6)</sup>。

表1 IgG4関連呼吸器疾患 (IgG4-RRD) の診断基準 (文献5より)

<p>A. 診断基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>画像所見上, 下記の所見のいずれかを含む胸郭内病変を認める 肺門縦隔リンパ節腫大, 気管支壁/気管支血管束の肥厚 小葉間隔壁の肥厚, 結節影, 浸潤影, 胸膜病変</li> <li>血清 IgG4高値 (135 mg/dl 以上) を認める</li> <li>病理所見上, 呼吸器の組織において以下の①~④の所見を認める a : 3項目以上, b : 2項目 ①気管支血管束周囲, 小葉間隔壁, 胸膜などの広義間質への著明なリンパ球, 形質細胞の浸潤 ② IgG4/IgG 陽性細胞比 &gt;40 %, かつ IgG4陽性細胞 &gt;10 cells/HPF ③閉塞性静脈炎, もしくは閉塞性動脈炎 ④浸潤細胞周囲の特徴的な線維化*</li> <li>胸郭外臓器にて, IgG4関連疾患の診断基準を満たす病変*がある</li> </ol> <p>&lt;参考所見&gt;低補体血症 *自己免疫性腭炎診断基準の花筈状線維化に準ずる線維化所見 *硬化性涎腺炎・唾液腺炎, 自己免疫性腭炎, IgG4関連硬化性胆管炎, IgG4関連腎臓病, 後腹膜線維症</p>
<p>B. 診断</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>確定診断 (definite) : 1 + 2 + 3 a, 1 + 2 + 3 b + 4 組織学的確定診断 [definite (histological)] : 1 + 3 - ①~④すべて</li> <li>準確診 (probable) : 1 + 2 + 4, 1 + 2 + 3 b + 参考所見</li> <li>疑診 (possible) : 1 + 2 + 3 b</li> </ol>
<p>C. 鑑別診断</p> <p>Castleman 病 (plasma cell type), 膠原病関連肺疾患, granulomatosis with polyangiitis (Wegener 肉芽腫症), eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg-Strauss 症候群), サルコイドーシス, 呼吸器感染症, Rosai-Dorfman 病, inflammatory myofibroblastic tumor, 悪性リンパ腫, 肺癌 など</p>

ここで最も問題になるのが, 診断基準<sup>5)</sup>にも記載があるように除外すべき疾患である。臨床, 画像所見が類似する疾患はもとより, 血清 IgG4が高値でかつ IgG4陽性細胞の浸潤が病変組織で見られるにもかかわらず, IgG4-RRD ではない疾患など, IgG4-RRD と鑑別が必要な疾患を提示する。

#### A サルコイドーシス

当科で初めて経験した IgG4-RRD の気道病変症例は BHL を伴っており, 胸部 X 線写真はあたかもサルコイドーシスの様であった。その特徴的な気管支内腔所見に驚いてヨーロッパ呼吸器学会雑誌に投稿したところ, 論文掲載号の表紙を同例の気管支内腔写真が飾ることになった<sup>9)</sup>(図2)。

サルコイドーシスは原因不明の肉芽腫性疾患で, 肺, リンパ節, 眼, 皮膚, 心臓, 神経, 筋, 肝など全身の臓器に病変をきたし, その臨床像は多彩である<sup>10)</sup>。若年成人の発症が多く 25~45歳の男女が 70% を占めるが, 欧州と日本では 50歳以上の女性に第 2 のピークがある。また, 男性よりわずかに女性が多く, 比較的高齢者で男性に多い IgG4-RRD と異なる<sup>8)</sup>。サルコイドーシスでは 1/3~1/2 の症例に咳嗽, 呼吸困難, 胸痛

などがみられるが呼吸器症状の乏しい症例も多く<sup>11)</sup>, 呼吸器症状が比較的乏しい IgG4-RRD と同様である。血液検査では, 両疾患とも炎症反応は正常範囲~軽度高値, 可溶性 IL-2R が軽度高値を示すが, サルコイドーシスでは ACE が, IgG4-RRD では IgG4 と IgG が高値である<sup>12)</sup>。胸部 CT では, サルコイドーシスの 25~65% に BHL が, びまん性の浸潤影が 40% に, 肺線維症が 5% に認められ<sup>10)</sup>, 主にリンパ路沿いで BHL を高率に呈す<sup>8)</sup>ため, 冒頭で提示した症例のように両疾患を画像所見から鑑別するのは困難な場合が多い。

気管支肺胞洗浄 (bronchoalveolar lavage : BAL) 液では両疾患ともリンパ球分画の増加があり, IgG4-RRD で好酸球が多い傾向がある<sup>8)12)13)</sup>。サルコイドーシスでリンパ球の CD4/8 は上昇するが<sup>10)</sup>, IgG4-RRD の CD4/8 については一定の見解がない<sup>8)12)13)</sup>。サルコイドーシスの診断には経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy : TBLB) や縦隔リンパ節に対する超音波気管支鏡下針生検 (endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration : EBUS-

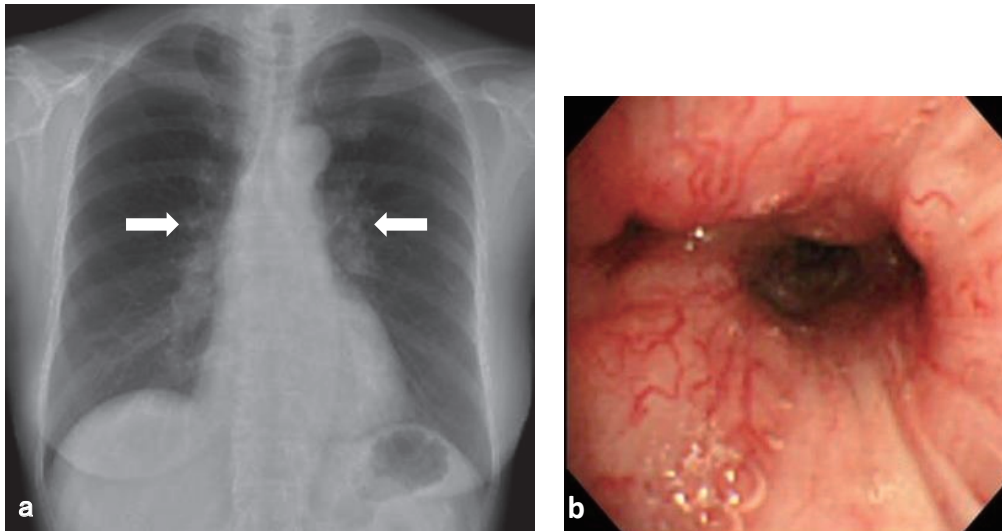


図2 BHLを呈したIgG4-RRD症例の胸部X線写真(文献9より一部改変)

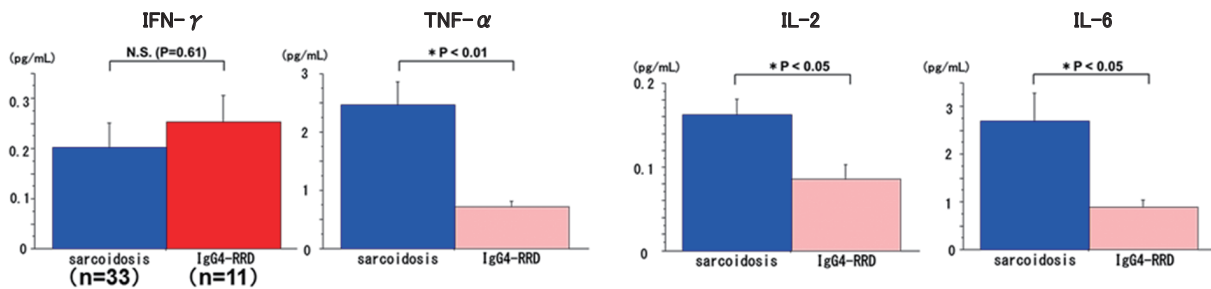
a: 胸部X線写真

サルコイドーシスに類似した両側肺門リンパ節腫脹(BHL)(白矢印)を認める。

b: 気管下部内腔所見

上皮下の血管怒張と浮腫を伴った気道狭窄を認める。

Th1サイトカイン



Th2サイトカイン

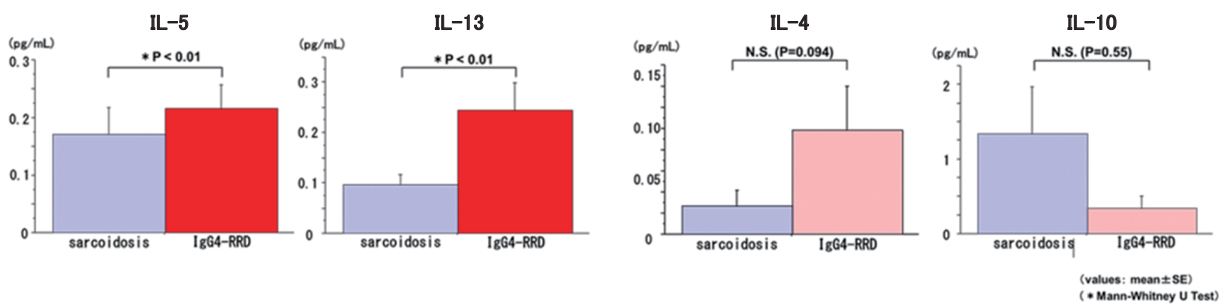


図3 BAL液中サイトカイン濃度—IgG4-RRDとサルコイドーシスの比較—

(文献14より改変, 筆者作成)

TBNA)が行われ、類上皮肉芽腫が得られれば診断が確定する<sup>10)11)</sup>。同様に画像所見からサルコイドーシスが鑑別になるようなIgG4-RRD症例に外科的肺生検が行われることは稀で、気管支鏡によるTBLBや気管支生検でIgG4陽性細胞の浸潤が気道や肺に認めら

れれば診断が可能である<sup>8)12)13)</sup>。IgG4-RRDで肉芽腫が得られることは稀であり<sup>8)12)13)</sup>、サルコイドーシスではIgG4陽性細胞浸潤がほとんどみられないことから、十分な検体が採取されれば両疾患の組織学的な鑑別はそれほど難しくない。

軽微な病変では治療を必要としない症例もあるが、ステロイド治療に対する反応性は両疾患とも良好である<sup>8)12)13)</sup>。呼吸器病変は自覚症状に応じた対応で問題ないが、サルコイドーシスにはIgG4-RRDで稀な心病変があり、気付かずに進行すると致死的不整脈の原因になることがある<sup>10)11)</sup>ということは忘れないようにしたい。

最近、我々はTh1優位の全身性疾患であるサルコイドーシスとBHLを呈したIgG4-RRDのBAL液中サイトカイン濃度を測定し、比較検討を行った。サルコイドーシスのBAL液はTh1優位でIgG4-RRDはTh2優位であったが、IFN- $\gamma$ 濃度は両群で差がなく、これまでIgG4-RDの胆管、唾液腺病変などで報告されてきた結果と同様であった(図3)<sup>14)</sup>。呼吸器症状が比較的乏しく画像所見も類似する両疾患であるが、病変組織での病態が全く異なるということは非常に興味深い。

## B リンパ腫様肉芽腫症

### (Lymphomatoid granulomatosis : LYG)

Lymphomatoid granulomatosis (LYG)は1972年にLiebowら<sup>15)</sup>によって提唱された疾患概念で、組織学的に壊死を伴った血管中心性の多彩な細胞浸潤を呈するリンパ増殖性疾患である。LYGは中高年の男性に多く、IgG4-RRDと同様である。IgG4-RRDのように症状の乏しい症例は少なく、咳嗽、胸痛、呼吸困難、発熱などの症状がみられることが多い<sup>16)</sup>。好発臓器は肺で、肺外病変(中枢神経、肝、皮膚、腎など)も認められるが、リンパ節や骨髄、脾病変は稀である<sup>16)17)</sup>。罹患臓器の分布はIgG4-RRDと少し異なる。胸部CTでは約80%の症例で肺底部優位に5~80mm大の多発性結節~腫瘍がみられ<sup>18)19)</sup>、気管支血管束や小葉間隔壁に沿って分布する。リンパ路沿い主体の分布はIgG4-RRDと同様であるが、結節~腫瘍の中心部に低濃度域(壊死に相当する)が認められることが多く<sup>19)</sup>、この所見はIgG4-RRDで通常はみられない。縦隔、肺門リンパ節腫大がみられるのはIgG4-RRDと同様であるが、頻度は報告によって異なる<sup>15)19)</sup>。急速に増大したり癒合や空洞を伴う症例では、転移性肺腫瘍や多発血管炎性肉芽腫症(Granulomatosis with Polyangiitis : GPA)との鑑別が必要になるが、線状影や薄壁空洞は稀である<sup>20)</sup>。また、結節は自然消退や移動がみられ<sup>21)</sup>、特発性器質性肺炎(cryptogenic organizing pneumonia : COP)でみられるような中心部がすりガラス濃度で周囲に濃い浸潤影を伴った

reversed halo signを呈することもある<sup>22)</sup>。LYGでFDG-PETが有効であるという報告もあり<sup>23)</sup>、他のモダリティの所見も含めてその病変分布を評価することがIgG4-RRDとの鑑別に有用と考えられる。

LYGの病変組織の主体をなす小リンパ球は非腫瘍性のT細胞で、その中に混在する大型のB細胞が腫瘍の本体である<sup>16)17)</sup>。2008年のWHO分類では悪性度の低い順にgrade 1~3に分類され、形態異常の程度や壊死の分布はgradeが高くなるにつれて顕著になる<sup>17)24)</sup>。腫瘍細胞はEpstein Barr virus (EBV)に感染しているため、in situ hybridization法によるEBV-encoded small RNA (EBER)の染色が診断に有用である。EBV陽性細胞数はgrade 1 : <5/HPF, grade 2 : 5-50/HPF, grade 3 : >50/HPFであり<sup>24)25)</sup>、grade 1では陽性率が50%程度である<sup>17)</sup>。形態異常が少なく、EBER陰性のgrade 1症例では、診断が困難になる。さらに、LYGの低悪性度病変は組織学的にIgG4-RRDに類似しており<sup>26)</sup>、KatzensteinやColbyらもこれまでLYGとして報告されてきた症例のなかにIgG4-RRDを含めたLYG以外の疾患が含まれている可能性があることを述べている<sup>24)25)</sup>。IgG4-RRDとの鑑別点は、病変部においてangiocentricityが目立つことと、EBER陽性の大型B細胞が同定されることである。LYGではgrade 1でも30%程度に壊死が認められること<sup>17)</sup>、好酸球浸潤がほとんどないこと<sup>17)24)</sup>も参考になる。しかし、LYGでIgG4陽性細胞の浸潤が認められる症例もあり、特に大型B細胞が少なくEBER陽性細胞のないgrade 1の症例では、病理学的にIgG4-RDとの鑑別が困難である。病理所見だけでなく、画像所見、臨床経過と併せた総合的な判断が必要である。

治療は悪性度の高いgrade 3では多剤併用化学療法が一般的であり、grade 1, 2ではinterferon- $\alpha$ 2bが使用されることもある<sup>17)</sup>が、標準療法は定まっていない。rituximabが有効であったという報告もある<sup>27)</sup>。

自験例の胸部CTを提示する(図4)。気管支鏡検査のみでは診断が確定せず、外科的肺生検を行われてLYG (grade 1)と診断された。腫瘍内科にて化学療法を施行された。

## C 多中心性キャッスルマン病

### (Multicentric Castleman disease : MCD)

Multicentric Castleman disease (MCD)の平均年齢はIgG4-RRDよりもやや若く、男女比はほぼ同等である。発熱や炎症所見が乏しいIgG4-RRDと異なり、MCDでは発熱、CRP高値、血小板増多、貧血な

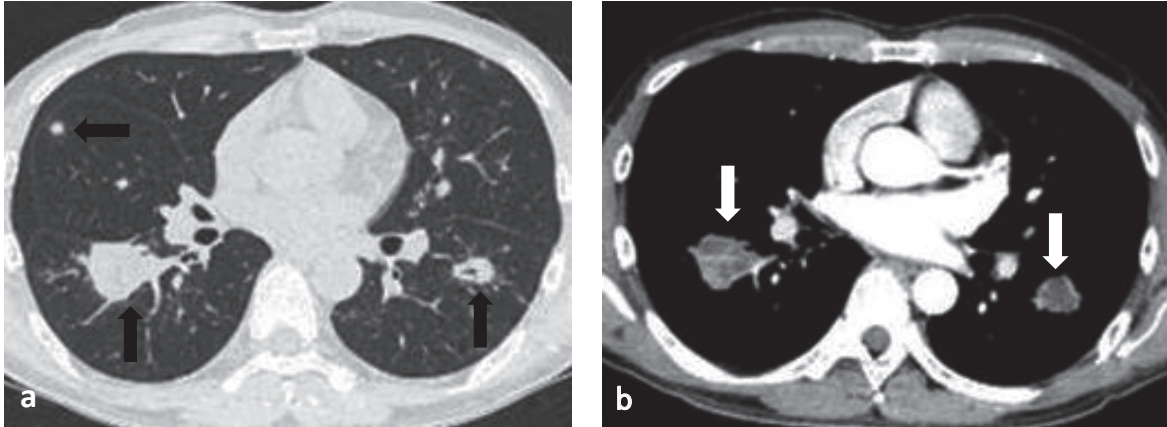


図4 LYG 症例の胸部 CT (自験例)

- a : 胸部 CT (肺野条件)  
両側下葉を中心に多発性結節～腫瘤 (黒矢印) がみられる。
- b : 胸部造影 CT  
結節～腫瘤の中心部に低濃度域 (壊死に相当する) (白矢印) が認められる。

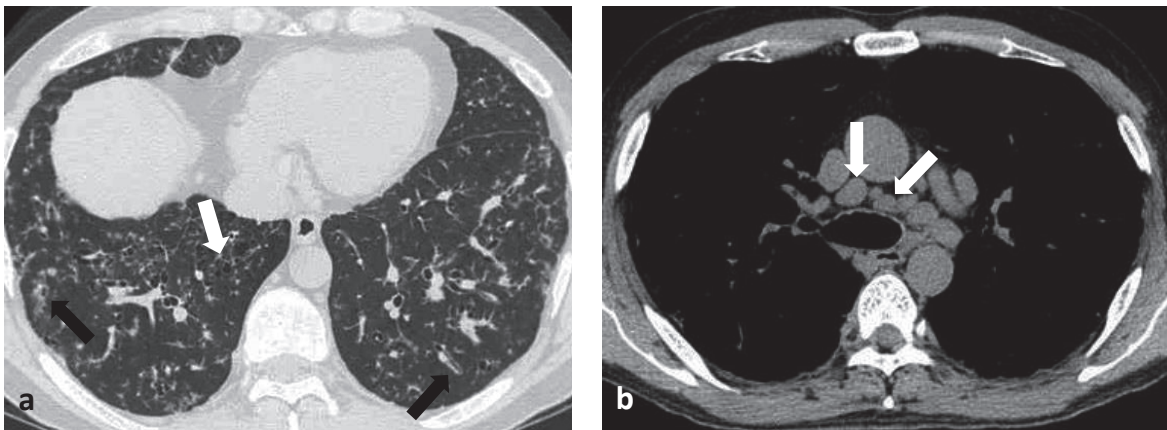


図5 MCD 症例の胸部 CT (自験例)

- a : 胸部 CT  
気管支/気管支血管束の肥厚 (黒矢印) とびまん性の粒状影があり、一部に嚢胞性病変 (白矢印) を認める。
- b : 胸部造影 CT  
縦隔リンパ節腫脹 (白矢印) を認める。

どの高 IL-6血症による全身的な炎症所見を認めることが多い。MCD では IgG4-RRD と同様に高 IgG4血症がみられるが、血清 IgM や IgA などの上昇も認められ、ポリクローナルな高  $\gamma$  グロブリン血症を伴うことが多い。画像所見では IgG4-RRD と同様に BHL をしばしば認め、気管支血管束などリンパ路に沿った病変を呈する。画像所見のみによる鑑別は困難であるが、MCD では嚢胞性病変を伴うことが多い<sup>28)</sup>。病理学的に IgG4-RRD のリンパ節病変は plasma cell type の MCD に類似する。また、MCD において多数の IgG4 陽性細胞の浸潤が認められることがある<sup>29)</sup>。MCD と

IgG4-RRD の肺病変組織では、気管支血管束、肺胞隔壁、小葉間隔壁、胸膜における高度のリンパ球、形質細胞の浸潤、リンパ濾胞の形成は共通してみられるが、MCD では周囲に硝子様線維化がみられるのに対し、IgG4-RRD では花筵状線維化がみられる。

MCD のステロイド治療に対する反応は IgG4-RRD よりも不良で、進行性に増悪する症例もあり、抗 IL-6 レセプター抗体 (tocilizumab, アクテムラ<sup>®</sup>) が使用される<sup>30)</sup>。

血清 IgG4が高値であったが、血清 IL-6も高値で、リンパ節生検によって MCD と診断が確定した自験例

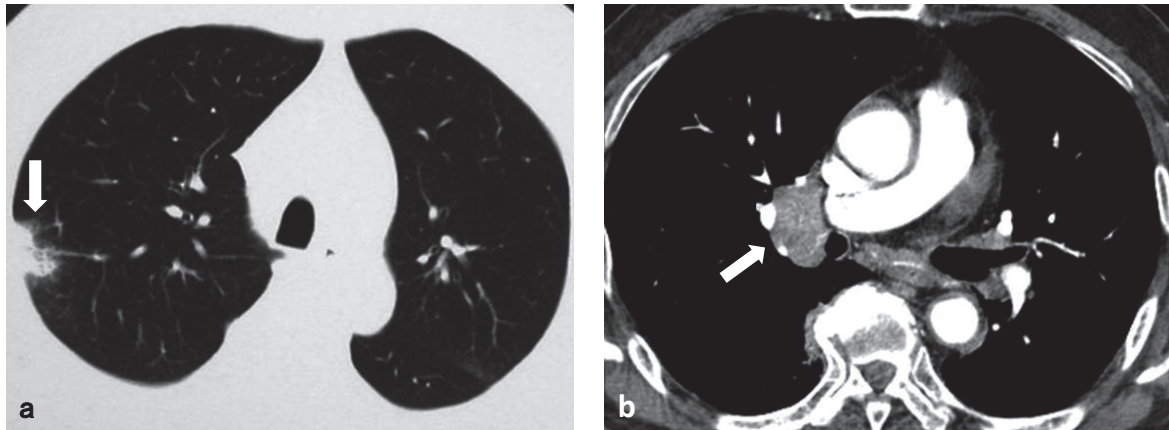


図6 偽腫瘍 type の IgG4-RRD 症例 (文献3より一部改変)

- a : 胸部 CT  
 右上葉に不整形腫瘍 (白矢印) を認める。
- b : 胸部造影 CT  
 右肺門部優位のリンパ節腫脹 (白矢印) を認める。

の胸部 CT を示す (図5)。

#### D 肺癌

IgG4-RRD の結節影や腫瘍影は肺癌との鑑別が重要になるため、診断確定目的で外科的切除が行われることが多い。前述の、当科で初めて経験した IgG4-RRD 症例の胸部 CT を提示する (図6)。右肺の結節影と片側性縦隔リンパ節腫脹を呈し、血清 IgG4 高値ではあったが悪性腫瘍が否定できなかったため、外科的肺生検が施行された<sup>3)</sup>。病理学的にリンパ形質細胞の浸潤と閉塞性静脈炎、花筵様線維化がみられ、免疫染色で IgG4 陽性細胞の浸潤が認められた。多臓器病変を伴った、炎症性偽腫瘍タイプの典型的な IgG4-RRD 症例である。

Fujimoto らによる肺癌手術症例の後ろ向き検討<sup>31)</sup>では、非小細胞肺癌の手術組織を tissue microarray (TMA) 法を用いて後方視的に検討すると IgG4 陽性細胞の浸潤 (>20/HPF) が294例中35例 (12%) に認められた。さらに、35例中6例 (2%) では切除標本で IgG4 陽性細胞数 >50/HPF、かつ、IgG4 陽性細胞数/IgG 陽性細胞数 >40% であった。その内5例では、IgG4-RRD に特徴的とされる閉塞性静脈炎も認められた。しかし、その5例は臨床的に全く IgG4-RD ではなかったと報告している。さらに興味深いのは、肺扁平上皮癌 (stage I) に限定すると、IgG4 陽性細胞の浸潤が癌周囲みられた症例の方が予後良好であったことである。肺癌周囲に IgG4 陽性細胞の浸潤がみられる症例が一定の割合で存在しているという事実から、仮に気管支鏡検査で IgG4 陽性細胞が得られても、臨

床的に悪性腫瘍を否定できない場合は手術切除を検討すべきであろう。

本学消化器内科の Asano ら<sup>32)</sup>による報告では、158例の IgG4-RD 症例を平均5.95 (±4.48) 年間経過観察したところ36の悪性疾患が、34例 (21.5%) に認められた。その内5例は肺癌で、大腸癌、前立腺癌と並んで最多であった。一般人口と比較して、IgG4-RD では悪性腫瘍の合併が多いことが示された。さらに、IgG4-RD と診断されてから1年以内に悪性腫瘍を合併する症例が最も多かった。本学消化器内科で、自己免疫性瘰癧の全身評価のために撮影された CT で肺癌が発見された症例を提示する (図7)。本例の肺癌組織周囲には、多くの IgG4 陽性細胞浸潤が認められた。

#### E 間質性肺炎

IgG4-RD の多臓器病変例では、肺に浸潤影を呈することがある<sup>7)8)</sup>。IgG4-RD は時間的・空間的に多様性がある疾患であり、呼吸器病変が先行し、その後で他臓器に病変が出現する可能性はある。一方、Mayo Clinic から、特発性間質性肺炎症例の肺組織に IgG4 陽性細胞の浸潤がみられることがあり、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) の8例中2例 (25%)、非特異性間質性肺炎 (Non-specific interstitial pneumonia : NSIP) の29例中3例 (10%) に IgG4 陽性細胞 (>10/HPF) の浸潤が認められたという報告がある<sup>33)</sup>。当科で外科的肺生検を施行したびまん性肺疾患の連続した31例の肺病理組織を検討したところ、IgG4 陽性細胞数 >10/HPF が8例 (25%)

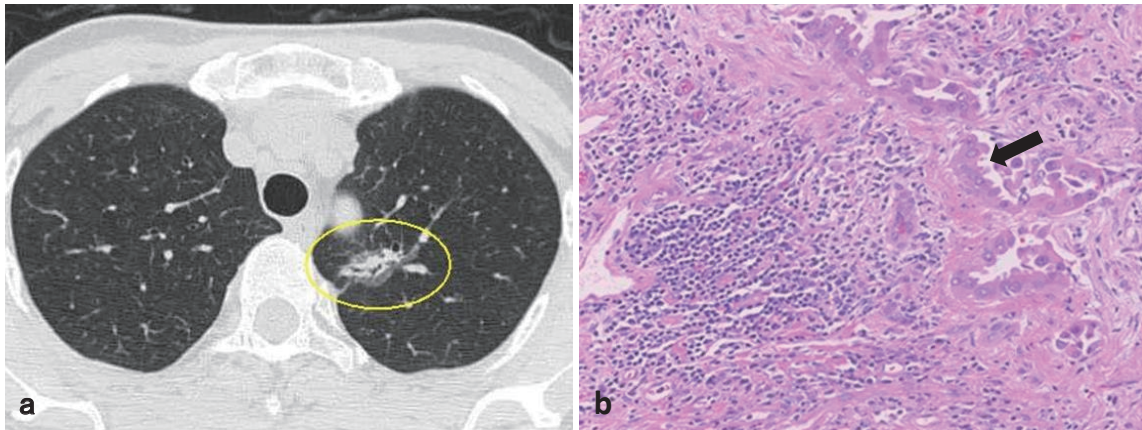


図7 肺癌症例の胸部CTと切除標本（H-E染色とIgG4染色）（自験例）

- a：胸部CT  
左肺上葉の周囲にすりガラス濃度を伴う不整形陰影（楕円）認める。
- b：切除組織のH.E.染色  
細胞異型を伴った肺腺癌（黒矢印）を認める。
- c：切除組織のIgG4染色  
腺癌組織（黒矢印）の周囲にIgG4陽性細胞の浸潤（ $>10/HPF$ ）（白矢印）が認められる。

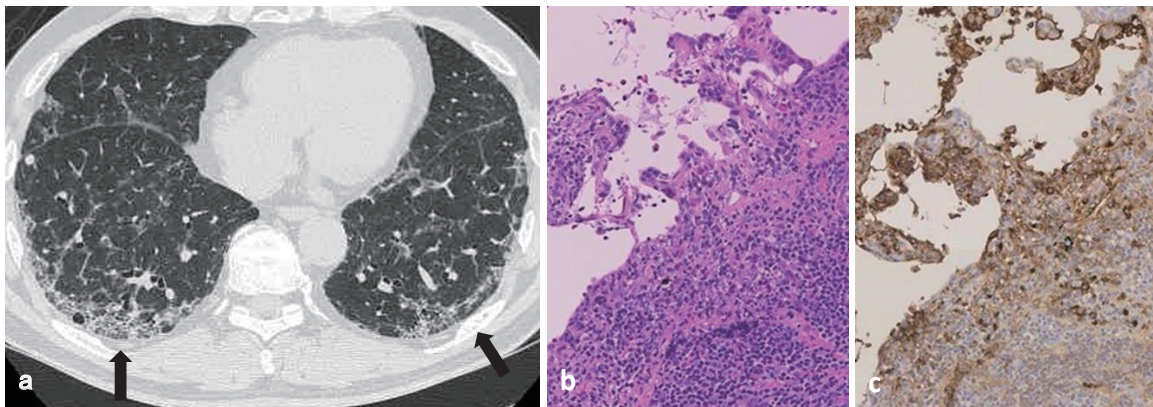


図8 間質性肺炎症例の胸部CTと外科的肺生検（H-E染色とIgG4染色）（自験例）

- a：胸部CT  
両側下葉背側主体に網状影（黒矢印）を認める。
- b：外科的肺生検組織（H-E染色）  
著明なリンパ形質細胞浸潤がみられる。胸膜直下や小葉間間質周囲にある複数の肺胞を巻き込む線維化を認める（IgG4-RRDとしては稀な所見である）。閉塞性動脈炎／静脈炎や花筵様線維化は認められない。
- c：外科的肺生検組織（IgG4染色）  
IgG4陽性形質細胞（IgG4陽性細胞数 $>10/HPF$ ，IgG4陽性細胞数/IgG陽性細胞数 $>40\%$ ）の浸潤を認める。

に、IgG4陽性細胞数 $>10/HPF$ かつIgG4陽性細胞数/IgG陽性細胞数 $>40\%$ が3例（10%）に認められた。

3例の内2例がNSIP，1例がIPFであった。自験例を示す（図8）。本例は血清IgG4が高値で、外科的肺



生検の病理組織でIgG4陽性細胞浸潤が多数みられたが、閉塞性動脈炎／静脈炎や花筵様線維化の所見はなく、胸郭外の臓器に病変はみられなかった。臨床、画像、病理学的に検討を行い、IgG4陽性細胞浸潤を伴うNSIPと診断した。

びまん性肺疾患、特にUIPやNSIPが疑われるような症例では胸郭外にIgG4-RDを示唆する病変がない場合、肺組織にIgG4陽性細胞の浸潤があるだけで閉塞性動脈炎／静脈炎や花筵様線維化を認めなければ、現段階ではIgG4-RRDではないとして扱うのが適切と思われる。最近、神奈川県立循環器呼吸器病センターからも同意見の論文があり、彼らはIgG4陽性細胞浸潤のみられた間質性肺炎ではステロイド単剤に対する治療反応性が良好であったとも報告している<sup>34)</sup>。

肺のみに病変を呈する症例に関しては慎重に対処し、さらに症例を蓄積して検討する必要がある。

#### IV おわりに

最近、Shiokawaら<sup>35)</sup>が非常に興味深い報告をしている。彼らはIgG4-RD患者由来のIgGを新生児マウスに投与すると、患者の罹患臓器（膵・唾液腺）と同一の臓器のみに病変が誘導されることをみいだした。

また、サブクラス解析では、患者IgG1およびIgG4投与群のマウスに同様の病変が認められたが、IgG1投与群の方がより強い誘導性があることを示した。さらに、患者IgG1とIgG4を同時に投与すると、IgG1のみ投与した場合より病変の誘導が軽減する傾向にあることを明らかにした。これらの結果から彼らは、“IgG4-RD患者のIgG4は弱い病原性を有する一方で、IgG1のもつ強い病原性を抑制している可能性がある。”と、結論づけている。

間質性肺炎にしても肺癌にしても、IgG4陽性細胞が生体内で何らかの防御的な働きをしている可能性が考えられるが、現在のところコンセンサスは得られていない。今後の病態解明にさらなる研究が期待される。

#### 謝 辞

本症の診療および研究を一緒に行ってくださった、川 茂幸先生、浜野英明先生をはじめとする消化器内科の先生方、放射線科、病理診断科など各科の先生方、富山大学保健管理センターの松井祥子先生、倉敷中央病院病理検査科の能登原憲司先生、当科前教授の久保恵嗣先生、そして当科医局の先生、技術補佐、事務の方々に深謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nikaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 344: 732-738, 2001
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, Unno H, Shiba N, Wajiki M, Nakazawa K, Shimojo H, Kiyosawa K: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 359: 1403-1404, 2002
- 3) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, Kubo K, Yamazaki S, Kawa S, Hamano H, Yamamoto H: Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 12: 455-457, 2007
- 4) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, Kawano M, Yamamoto M, Saeki T, Matsui S, Yoshino T, Nakamura S, Kawa S, Hamano H, Kamisawa T, Shimosegawa T, Shimatsu A, Nakamura S, Ito T, Notohara K, Sumida T, Tanaka Y, Mimori T, Chiba T, Mishima M, Hibi T, Tsubouchi H, Inui K, Ohara H: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22: 21-30, 2012
- 5) 松井祥子, 山本 洋, 源誠二郎, 早稲田優子, 三嶋理晃, 久保恵嗣: 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. *日呼吸誌* 4: 129-132, 2015
- 6) Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K: Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig* 54: 130-132, 2016
- 7) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, Hamano H, Ueda K, Momose M, Kawakami S, Yamazaki S, Hatta T, Sugiyama Y: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 76: 228-238, 2010
- 8) Matsui S, Hebisawa A, Sakai F, Yamamoto H, Terasaki Y, Kurihara Y, Waseda Y, Kawamura T, Miyashita T, Inoue H,

- Hata N, Masubuchi H, Sugino K, Kishi J, Kobayashi H, Usui Y, Komazaki Y, Kawabata Y, Ogura T : Immunoglobulin G4-related lung disease : clinicoradiological and pathological features. *Respirology* 18 : 480-487, 2013
- 9) Ito M, Yasuo M, Yamamoto H, Tsushima K, Tanabe T, Yokoyama T, Hamano H, Kawa S, Uehara T, Honda T, Kawakami S, Kubo K : Central airway stenosis in a patient with autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 33 : 680-683, 2009
  - 10) Valeyre D, Prasse A, Nunes H, Uzunhan Y, Brillet PY, Müller-Quernheim J : Sarcoidosis. *Lancet* 383 : 1155-1167, 2014
  - 11) ATS/ERS/WASOGによるステートメント. *日サ会誌* 21 : 97-124, 2001
  - 12) Tsushima K, Tanabe T, Yamamoto H, Koizumi T, Kawa S, Hamano H, Honda T, Uehara T, Kawakami S, Kubo K : Pulmonary involvement of autoimmune pancreatitis. *Eur J Clin Invest* 39 : 714-722, 2009
  - 13) Yamamoto H, Yasuo M, Ito M, Yokoyama T, Hamano H, Uehara T, Kawakami S, Kubo K : Clinical features of central airway involvement in autoimmune pancreatitis. *Eur Respir J* 38 : 1233-1236, 2011
  - 14) Yamamoto H, Yasuo M, Ichiyama T, Ushiki A, Hanaoka M, Hamano H, Uehara T, Kawakami S, Matsui S, Kubo K : Cytokine profiles in the BAL fluid of IgG4-related respiratory disease compared with sarcoidosis. *ERJ Open Res* 1 : 00009-2015, 2015
  - 15) Liebow AA, Carrington CR, Friedman PJ : Lymphomatoid granulomatosis. *Hum Pathol* 3 : 457-558, 1972
  - 16) Katzenstein AL, Carrington CB, Liebow AA : Lymphomatoid granulomatosis : a clinicopathologic study of 152 cases. *Cancer* 43 : 360-373, 1979
  - 17) Song JY, Pittaluga S, Dunleavy K, Grant N, White T, Jiang L, Davies-Hill T, Raffeld M, Wilson WH, Jaffe ES : Lymphomatoid granulomatosis--a single institute experience : pathologic findings and clinical correlations. *Am J Surg Pathol* 39 : 141-156, 2015
  - 18) Hicken P, Dobie JC, Frew E : The radiology of lymphomatoid granulomatosis in the lung. *Clin Radiol* 30 : 661-664, 1979
  - 19) Lee JS, Tuder R, Lynch DA : Lymphomatoid granulomatosis : radiologic features and pathologic correlations. *Am J Roentgenol* 175 : 1335-1339, 2000
  - 20) Hare SS, Souza CA, Bain G, Seely JM, Frpc, Gomes MM, Quigley M : The radiological spectrum of pulmonary lymphoproliferative disease. *Br J Radiol* 85 : 848-864, 2012
  - 21) Sheehy N, Bird B, O'Briain DS, Daly P, Wilson G : Synchronous regression and progression of pulmonary nodules on chest CT in untreated Lymphomatoid granulomatosis. *Clin Radiol* 59 : 451-454, 2004
  - 22) Benamore RE, Weisbrod GL, Hwang DM, Bailey DJ, Pierre AF, Lazar NM, Maimon N : Reversed halo sign in lymphomatoid granulomatosis. *Br J Radiol* 80 : e162-166, 2007
  - 23) Arai H, Oshiro H, Yamanaka S, Yukawa N, Wada N, Rino Y, Watanuki Y, Yamanaka S, Inayama Y, Lee J, Nakayama H, Masuda M : Grade I lymphomatoid granulomatosis with increased uptake of [18F] fluorodeoxyglucose in positron emission tomography : a case report. *J Clin Exp Hematop* 49 : 39-44, 2009
  - 24) Katzenstein AL, Doxtader E, Narendra S : Lymphomatoid granulomatosis : insights gained over 4 decades. *Am J Surg Pathol* 34 : e35-48, 2010
  - 25) Colby TV : Current histological diagnosis of lymphomatoid granulomatosis. *Mod Pathol* 25 Suppl 1 : S39-S42, 2012
  - 26) Yamashita K, Haga H, Kobashi Y, Miyagawa-Hayashino A, Yoshizawa A, Manabe T : Lung involvement in IgG4-related lymphoplasmacytic vasculitis and interstitial fibrosis : report of 3 cases and review of the literature. *Am J Surg Pathol* 32 : 1620-1626, 2008
  - 27) Jordan K, Grothey A, Grothe W, Kegel T, Wolf HH, Schmoll HJ : Successful treatment of mediastinal Lymphomatoid granulomatosis with rituximab monotherapy. *Eur J Haematol* 74 : 263-266, 2005
  - 28) Johkoh T, Müller NL, Ichikado K, Nishimoto N, Yoshizaki K, Honda O, Tomiyama N, Naitoh H, Nakamura H, Yamamoto S : Intrathoracic multicentric Castleman disease : CT findings in 12 patients. *Radiology* 209 : 477-481, 1998

- 29) Sato Y, Kojima M, Takata K, Morito T, Mizobuchi K, Tanaka T, Inoue D, Shiomi H, Iwao H, Yoshino T : Multicentric Castleman's disease with abundant IgG4-positive cells : a clinical and pathological analysis of six cases. *J Clin Pathol* 63 : 1084-1089, 2010
- 30) Nishimoto N : Clinical studies in patients with Castleman's disease, Crohn's disease, and rheumatoid arthritis in Japan. *Clin Rev Allergy Immunol* 28 : 221-230, 2005
- 31) Fujimoto M, Yoshizawa A, Sumiyoshi S, Sonobe M, Kobayashi M, Koyanagi I, Aini W, Tsuruyama T, Date H, Haga H : Stromal plasma cells expressing immunoglobulin G4 subclass in non-small cell lung cancer. *Hum Pathol* 44 : 1569-1576, 2013
- 32) Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, Muraki T, Hamano H, Arakura N, Matsumoto A, Kawa S : Association Between Immunoglobulin G4-related Disease and Malignancy within 12 Years after Diagnosis : An Analysis after Longterm Followup. *J Rheumatol* 42 : 2135-2142, 2015
- 33) Shrestha B, Sekiguchi H, Colby TV, Graziano P, Aubry MC, Smyrk TC, Feldman AL, Cornell LD, Ryu JH, Chari ST, Dueck AC, Yi ES : Distinctive pulmonary histopathology with increased IgG4-positive plasma cells in patients with autoimmune pancreatitis : report of 6 and 12 cases with similar histopathology. *Am J Surg Pathol* 33 : 1450-1462, 2009
- 34) Ikeda S, Sekine A, Baba T, Okudela K, Iwasawa T, Sakai F, Notohara K, Ohashi K, Takemura T, Ogura T : Abundant immunoglobulin (Ig) G4-positive plasma cells in interstitial pneumonia without extrathoracic lesions of IgG4-related disease : is this finding specific to IgG4-related lung disease ? *Histopathology* 2016 [Epub ahead of print]
- 35) Shiokawa M, Kodama Y, Kuriyama K, Yoshimura K, Tomono T, Morita T, Kakiuchi N, Matsumori T, Mima A, Nishikawa Y, Ueda T, Tsuda M, Yamauchi Y, Minami R, Sakuma Y, Ota Y, Maruno T, Kurita A, Sawai Y, Tsuji Y, Uza N, Matsumura K, Watanabe T, Notohara K, Tsuruyama T, Seno H, Chiba T : Pathogenicity of IgG in patients with IgG4-related disease. *Gut* 65 : 1322-1332, 2016

(H 28. 12. 1 受稿)