

## IgG4関連肺疾患の病態と診断

著者	全陽 ， 井上大 ， 北尾梓 ， 松井修 ， 宮山 士郎 ， 中沼 安二
雑誌名	日本胸部臨床
巻	67
号	増刊
ページ	S250-S249
発行年	2008-11-01
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/29643">http://hdl.handle.net/2297/29643</a>

## VI 肺の病理診断

## 6. IgG4 関連肺疾患の病態と診断

Key words：間質性肺炎，自己免疫性膵炎，炎症性偽腫瘍，肺病変/IgG4，autoimmune pancreatitis，inflammatory pseudotumor

全 陽\*1 井上 大\*2 北尾 梓\*2  
松井 修\*2 宮山士朗\*3 中沼安二\*4

## 要 旨

IgG4 関連肺疾患として、間質性肺炎と炎症性偽腫瘍がよく知られているが、IgG4 関連肺疾患の全貌は明らかにされていない。組織学的にリンパ球と形質細胞の密な浸潤、IgG4 陽性細胞のびまん性浸潤を特徴とし、動静脈の閉塞像をしばしば伴う。おそらく、IgG4 関連肺疾患はわれわれが考えている以上に多彩な病態を起こし、非腫瘍性肺疾患の重要な鑑別疾患になると思われる。症例を蓄積して、IgG4 関連肺疾患がどのような病態を起こすか、早急に解明する必要があるだろう。

## はじめに

近年、IgG4 関連疾患が各臓器で注目されている。IgG4 関連疾患は自己免疫性膵炎からその疾患概念が提唱され、その後、膵外臓器にも類似の病態が発生することが明らかとなり、IgG4 関連疾患と総称されている<sup>1)2)</sup>。IgG4 関連疾患は発生臓器にかかわらず、多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う硬化性病変と定義される。全身諸臓器に IgG4 関連疾患が発生することが認知されてから、各臓器で既知の疾患との異同に関して多くの議論がな

されている<sup>3)~7)</sup>。肝胆膵領域や、涙腺・唾液腺領域では、IgG4 関連疾患の病態の解析が進み、その疾患スペクトラムがほぼ明らかになりつつあるが、呼吸器領域では、IgG4 関連疾患がどのような病態を起こしうるか、その全貌は明らかにされていない。

本項では、これまでの報告例と、われわれの経験例をまじえて、IgG4 関連疾患が肺にどのような病態を起こしうるのか解説する。特に、この疾患の診断には病理診断が必須であり、病理学的特徴とその鑑別疾患にも言及する。IgG4 関連肺疾患を理解するには、IgG4 関連疾患がどのような病態を起こしうるのか理解すると同時に、IgG4 関連疾患がこれまでどのように診断されていたかを考える必要がある。

## IgG4 関連肺疾患の報告例

現在まで、IgG4 関連肺疾患として広く認知されているのは、間質性肺炎と炎症性偽腫瘍である。2004年に、多数の IgG4 陽性細胞の浸潤を伴う間質性肺炎を合併した自己免疫性膵炎の症例が報告された<sup>8)</sup>。ステロイド治療により間質性肺炎が改善したと報告されている。その後、膵炎合併のない間質性肺炎の報告もされている<sup>9)</sup>。IgG4 との関連性は証明されていないが、膵炎、胆管炎、唾液腺炎に合併した間質性肺病変など、IgG4 関連疾患と類似の症例報告は以前からなされている<sup>10)</sup>。

われわれは 2005 年に肺炎炎症性偽腫瘍と診断されている症例の一部に、IgG4 関連疾患が含まれていることを報告した<sup>11)</sup>。膵炎や胆管炎でも IgG4 関連疾患は腫瘍性病変を呈し、しばしば炎症性偽腫瘍と診断されていたので、肺の炎症性偽腫瘍の一部が IgG4 関連疾患であることは、容易に理解できる。その後、間質性肺炎や炎症性偽腫瘍以外の IgG4 関連肺疾患の報告があるが、多くはな

## Pathological Features of IgG4-Related Lung Disease

Yoh ZEN\*1, Dai INOUE\*2, Azusa KITAO\*2, Osamu MATSUI\*2, Shiro MIYAYAMA\*3, Yasuni NAKANUMA\*4

\*1 Division of Pathology, Kanazawa University Hospital, Kanazawa

\*2 Department of Radiology and \*4 Department of Human Pathology, Kanazawa University Graduate School of Medicine, Kanazawa

\*3 Department of Radiology, Fukui Saiseikai Hospital, Fukui

\*1 金沢大学附属病院病理部 (〒920-8641 石川県金沢市室町 13-1)

\*2 金沢大学大学院放射線科

\*3 福井県済生会病院放射線科

\*4 金沢大学大学院形態機能病理学

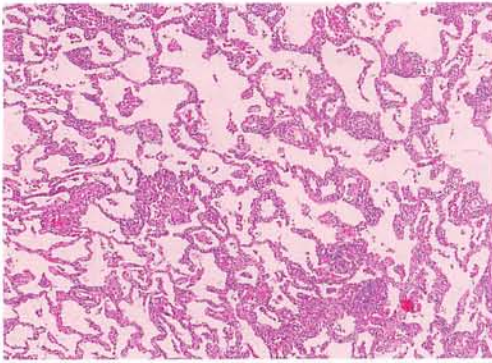


図 1 IgG4 関連間質性肺炎の組織像  
肺胞隔壁はびまん性に肥厚する。炎症の分布は時間的にも空間的にも均一である (HE 染色, 40 倍)。

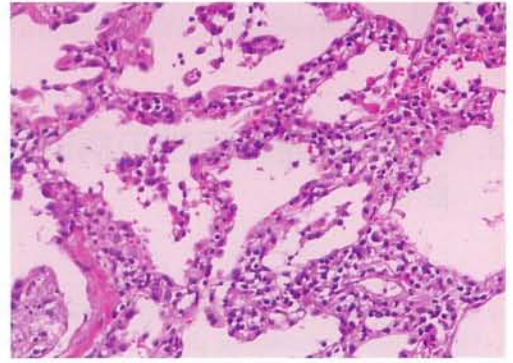


図 2 IgG4 関連間質性肺炎の組織像  
肺胞隔壁には比較的多くのリンパ球・形質細胞浸潤が見られる (HE 染色, 200 倍)。

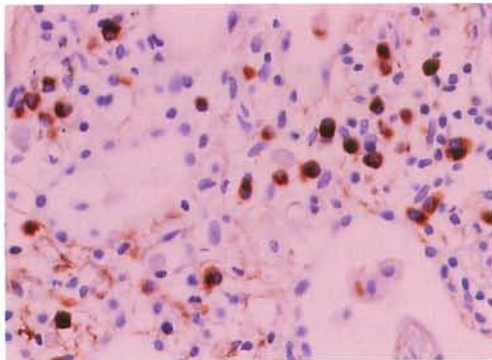


図 3 IgG4 関連間質性肺炎の組織像  
IgG4 陽性細胞の浸潤が見られる (IgG4 免疫染色, 400 倍)。

い<sup>12)~14)</sup>。

このように、IgG4 関連肺疾患の報告は少なく、そのほとんどは症例報告である。また、IgG4 関連肺疾患の報告例のうち、病理学的に IgG4 陽性細胞の浸潤が確認された症例はさらに少なくなる。おそらく、IgG4 関連肺疾患の病態研究が進まない大きな理由は、病理学的解析が十分に行われていないことによると思われる。他臓器の IgG4 関連疾患は病理学的特徴に基づいて同定・解析されてきたが、肺病変は十分なサンプルを得ることが困難な解剖学的な制約のために、その病態の把握が遅れていると思われる。

### IgG4 関連間質性肺炎

IgG4 関連の間質性肺炎として報告されている症例には、両側下肺野のびまん性網状影を呈した

症例と、限局的な網状影を呈した症例が含まれる。両側下肺野のびまん性網状影を呈した症例では、肺胞隔壁の肥厚と炎症細胞浸潤がみられ、間質の変化は時間的にも空間的にも一様で、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) pattern に相当する病理所見であった (図 1, 2)。リンパ濾胞の形成や、密なリンパ球・形質細胞浸潤が見られ、自己免疫異常に関連した間質性肺炎が疑われた。また、好酸球浸潤も散見された。IgG4 の免疫染色では、隔壁内に浸潤する多くの形質細胞に陽性像が認められた (図 3)。われわれが経験した間質性肺炎型の IgG4 関連疾患の症例は、いずれも血中 IgG4 値の上昇を伴っていた。また、これまでに間質性肺炎症例の組織標本を用いて IgG4 の免疫染色を行ったが、びまん性に陽性細胞の浸潤がみられることは極めてまれな現象であり、IgG4 関連疾患に特異性が高いと考えられる。

では、原因不明の間質性肺炎の中に IgG4 関連疾患が含まれているのだろうか。もし含まれているのであればその頻度は高いのか。これは非常に重要な問題であるが、まだ明確な結論は出ていない。われわれの経験では両側下肺野のびまん性網状影を呈し、特発性間質性肺炎との区別が問題となる症例はそれほど多くないという印象を持っている。それよりも、結節性病変や、後で述べる気管支血管束を中心とした病態の方が頻度は高いと感じている。

### IgG4 関連炎症性偽腫瘍

肺の炎症性偽腫瘍の定義は難しく、臨床的に腫

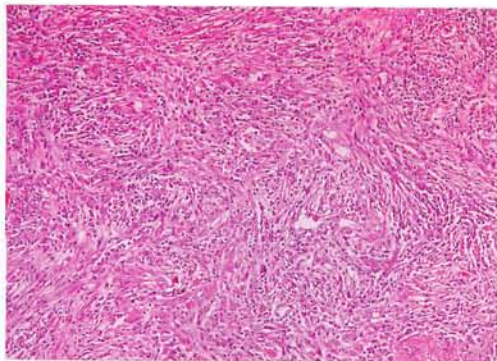


図 4 IgG4 関連炎症性偽腫瘍の組織像  
密なリンパ球・形質細胞浸潤と不規則な線維化が見られる (HE 染色, 100 倍)。

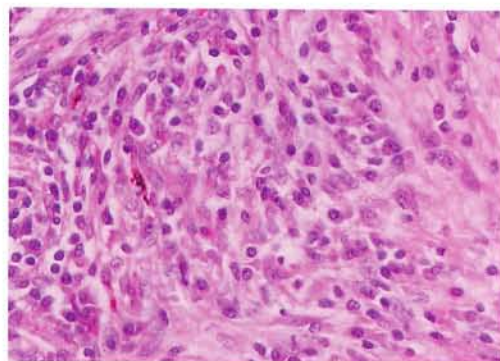


図 5 IgG4 関連炎症性偽腫瘍の組織像  
浸潤細胞には多数の形質細胞が含まれる (HE 染色, 400 倍)。

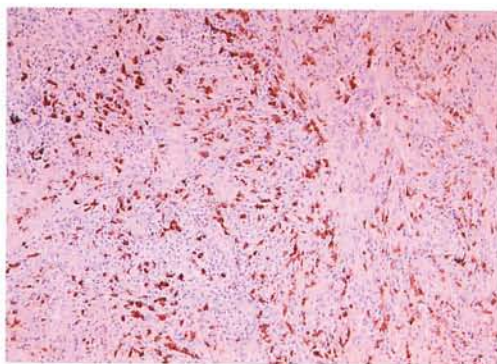


図 6 IgG4 関連炎症性偽腫瘍の組織像  
IgG4 陽性細胞の浸潤が病変内にびまん性かつ多数認められる (IgG4 免疫染色, 100 倍)。

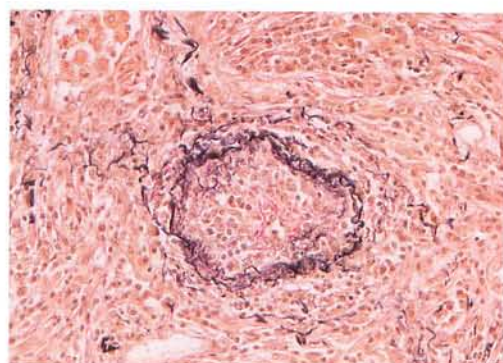


図 7 IgG4 関連炎症性偽腫瘍の組織像  
炎症細胞浸潤と線維化による静脈の閉塞像が見られ、閉塞性静脈炎の所見である (EVG 染色, 100 倍)。

瘤性病変を呈し、病理学的には密な炎症細胞浸潤と線維化からなる病変を炎症性偽腫瘍と呼称することが多い。炎症性偽腫瘍は heterogeneous な疾患単位と考えられている。われわれは、肺炎症性偽腫瘍と診断された過去の症例をレビューし、膿瘍など明らかに感染によると考えられる症例を除外すると、炎症性偽腫瘍と IgG4 関連疾患は密接に関連していることを明らかにした<sup>11)</sup>。

画像的には境界明瞭な腫瘍性病変を呈し、周囲に軽いすりガラス状変化やスピキュラを伴うことがある。組織学的に病変内にはびまん性に多数のリンパ球・形質細胞浸潤が見られ、不規則な線維化を伴う (図 4, 5)。症例によっては、好酸球浸潤が目立つ。病変内や周囲の気管支血管束に炎症が広がる症例や、肺泡隔壁に沿って炎症が進展する症例もある。IgG4 の免疫染色を行うと、病変内に多数の IgG4 陽性細胞の浸潤が確認できる (図

6)。また、他臓器の IgG4 関連疾患と同様に閉塞性静脈炎も全例で見られる所見である (図 7)。さらに興味深いことに、肺動脈にも閉塞像が見られる (図 8)。この閉塞性動脈炎とでもいふべき病態は他臓器の IgG4 関連疾患では見られず、肺病変に特異的な所見である<sup>11)</sup>。

炎症性偽腫瘍と IgG4 関連疾患の関連性はよく知られているが、炎症性偽腫瘍のすべてが IgG4 関連疾患ではない。炎症性偽腫瘍はその病理学的特徴により、組織球浸潤が目立つ fibrohistiocytic type、形質細胞浸潤が目立つ plasma cell granuloma (lymphoplasmacytic type と呼ばれる)、紡錘形細胞の増生が目立つ inflammatory myofibroblastic tumor に分類するのが一般的である。IgG4 関連疾患はリンパ球・形質細胞浸潤が目立ち、紡錘形細胞の増生が目立たない症例 (lymphoplasmacytic

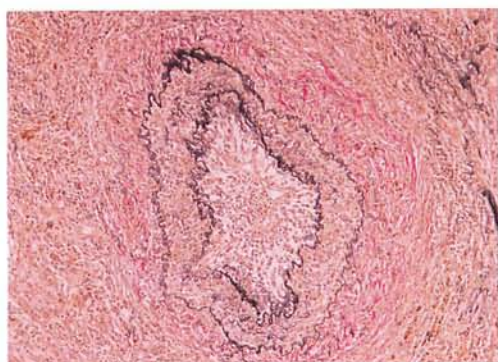


図 8 IgG4 関連炎症性偽腫瘍の組織像  
閉塞性静脈炎と同様の閉塞所見が、肺動脈の分枝にも見られる (EVG 染色, 100 倍)。



図 9 IgG4 関連肺疾患の画像所見  
気管支血管束の肥厚と小葉間隔壁の肥厚が見られる。

type, plasma cell granuloma に相当) が IgG4 関連疾患に相当すると考えている<sup>15)</sup>。われわれがこれまでに経験した lymphoplasmacytic type の炎症性偽腫瘍 (plasma cell granuloma) は発生臓器にかかわらずすべて IgG4 関連疾患であった。

### その他の IgG4 関連肺疾患

炎症性偽腫瘍と間質性肺炎以外の IgG4 関連肺疾患の報告は少なく、その詳細は分かっていないが、われわれはかなり多彩な病態が発生するとのデータを得ている<sup>16)</sup>。IgG4 関連疾患では、気管支血管束、小葉間隔壁、肺胞隔壁に沿った炎症を示すことがある (図 9)。いわゆる広義間質に沿った病変である。特に、気管支血管束の炎症の分布は、導管構造のびまん性壁肥厚と理解でき、その病理学的特徴と画像所見は IgG4 関連硬化性胆管炎と非常によく似ている。また、胸膜の肥厚性病変を呈した症例も経験している。いずれの病態においても、病理組織像の基本的特徴は同じであり、IgG4 陽性細胞を含むびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤、線維化、動静脈の閉塞像である。

### IgG4 関連肺疾患の病理診断と鑑別疾患

われわれは、原因不明の慢性硬化性病変を見たときに IgG4 関連疾患を疑っている。組織学的に、びまん性のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化が見られ、IgG4 の免疫染色でびまん性に陽性細胞の浸潤が確認できれば、IgG4 関連疾患と診断している。しかしながら、密なりんぱ球・形質細胞浸潤や線維化は非特異的な組織所見であり、IgG4 関連

疾患に特異的なものではない。そのため、好酸球浸潤や動静脈の閉塞像など他の組織所見も加えて、診断していく必要がある。逆に、IgG4 関連疾患では通常見られない組織所見もいくつかある。肉芽腫はごくまれに見られることがあるが、サルコイドーシスで見られるような明確な肉芽腫形成は IgG4 関連疾患では見られない。気管支血管束の肥厚を示す IgG4 関連疾患では画像的にサルコイドーシスとの鑑別が問題となる症例があり、肉芽腫の有無は重要な鑑別点となる。また、IgG4 関連疾患では、好中球浸潤は目立たないとされている。肺病変では、まれに部分的に好中球が集簇することがあるが、感染を疑わせるような abscess 状の炎症は通常伴わない。また、リンパ球・形質細胞が密に増生するため、B 細胞性リンパ腫との鑑別が問題となることがあり、免疫染色で  $\kappa$  鎖と  $\lambda$  鎖に偏りが無いことは確認する必要がある。

### IgG4 関連肺疾患の臨床的特徴

われわれがこれまでに経験した IgG4 関連肺疾患の臨床的特徴をまとめると、年齢は 43 歳から 75 歳 (平均 60 歳)、男女比は 2 : 1 で、男性優位であった。90% の症例では、咳、発熱、痰、血痰、胸痛などの自覚症状で発症し、10% の症例は画像的に偶然指摘された。主な肺病変の形態で分類すると、約半数の症例が腫瘍性病変を呈し、残りの症例は非腫瘍性病変であった。しかしながら、われわれは外科的切除例を対象に症例を収集したため、実際よりも腫瘍性病変の頻度が高くなっている可能性がある。血液検査データでは、血中 IgG4

値は測定された全例で高値を示した。抗核抗体は約50%の症例で認められ、好酸球増多やIgEの上昇が約20%の症例でみられた。興味深いことに40%の症例で、副鼻腔炎、アレルギー性鼻炎、喘息、薬剤アレルギーなど、アレルギー素因があった。

また、50%以上の症例で肺外臓器にIgG4関連疾患を有していた。われわれがこれまでに経験した全身のIgG4関連疾患106例を解析すると、他臓器病変を有する症例は30%であり、肺疾患の症例では他臓器病変を有する率が高いという結果になった。これはおそらく、われわれが他臓器病変を有する症例では、IgG4関連肺疾患を診断しているが、肺病変のみの症例を正しく診断できていないことを反映していると推察している。今後は、肺病変単独の症例をいかに適切に診断するかが課題と思われる。

### おわりに

IgG4関連肺疾患の研究は始まったばかりで、明らかにしなければならないことが多く残されている。本邦がこの疾患の病態解析をリードすることを期待したい。

### 文 献

- 1) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-8.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002 ; 359 : 1403-4.
- 3) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. Close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. *Gut* 2003 ; 52 : 683-7.
- 4) Kitagawa S, Zen Y, Harada K, et al. Abundant IgG4-positive plasma cell infiltration characterizes chronic sclerosing sialadenitis (Küttner's tumor). *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 783-91.
- 5) Zen Y, Harada K, Sasaki M, et al. IgG4-related sclerosing cholangitis with and without hepatic inflammatory pseudotumor, and sclerosing pancreatitis-associated sclerosing cholangitis : do they belong to a spectrum of sclerosing pancreatitis? *Am J Surg Pathol* 2004 ; 28 : 1193-203.
- 6) Zen Y, Kasahara Y, Horita K, et al. Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum IgG4 level : histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *Am J Surg Pathol* 2005 ; 29 : 275-8.
- 7) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al. Inflammatory abdominal aortic aneurysm : close relationship to IgG4-related periaortitis. *Am J Surg Pathol* 2008 ; 32 : 197-204.
- 8) Taniguchi T, Ko M, Seko S, et al. Interstitial pneumonia associated with autoimmune pancreatitis. *Gut* 2004 ; 53 : 770.
- 9) Takato H, Yasui M, Ichikawa Y, et al. Nonspecific interstitial pneumonia with abundant IgG4-positive cells infiltration, which was thought as pulmonary involvement of IgG4-related autoimmune disease. *Intern Med* 2008 ; 47 : 291-4.
- 10) Nieminen U, Koivisto T, Kahri A, et al. Sjögren's syndrome with chronic pancreatitis, sclerosing cholangitis, and pulmonary infiltrations. *Am J Gastroenterol* 1997 ; 92 : 139-42.
- 11) Zen Y, Kitagawa S, Minato H, et al. IgG4-positive plasma cells in inflammatory pseudotumor (plasma cell granuloma) of the lung. *Hum Pathol* 2005 ; 36 : 710-7.
- 12) Hamed G, Tsushima K, Yasuo M, et al. Inflammatory lesions of the lung, submandibular gland, bile duct and prostate in a patient with IgG4-associated multifocal systemic fibrosclerosis. *Respirology* 2007 ; 12 : 455-7.
- 13) Taniguchi T, Hamasaki A, Okamoto M. A case of suspected lymphocytic hypophysitis and organizing pneumonia during maintenance therapy for autoimmune pancreatitis associated with autoimmune thrombocytopenia. *Endocr J* 2006 ; 53 : 563-6.
- 14) Kobayashi H, Shimokawaji T, Kanoh S, et al. IgG4-positive pulmonary disease. *J Thorac Imaging* 2007 ; 22 : 360-2.
- 15) Zen Y, Fujii T, Sato Y, et al. Pathological classification of hepatic inflammatory pseudotumor with respect to IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2007 ; 20 : 884-94.
- 16) 全 陽, 井上 大, 北尾 梓, ほか. IgG4関連肺疾患. *臨放* 2008 ; 53 : 26-36.