

## Case 34-2015:

## A 36-Year-Old Woman with a Lung Mass, Pleural Effusion, and Hip Pain

*(N Engl J Med 2015;373(18):1762-72)*

## 【鑑別疾患】

36 歳の女性の進行性の胸膜肺疾患で、複数回の生検で感染や悪性腫瘍の証拠がなかった。

リポイド肺炎の存在→呼吸に伴う外因性 or 気管支閉塞などの内因性

抗菌薬、手術にも関わらず進行した。

最終的に臀部痛が出現。MRI では後腹膜の炎症性変化が見られた。鑑別を絞り込む上で胸膜肺疾患と後腹膜の炎症を引き起こす病気にフォーカスをあてることになる。

## ・感染

結核とアクチノマイセス感染症が肺炎と後腹膜の炎症の原因として考えやすい。

TB で後腹膜に結核性偽腫瘍、リンパ節腫脹、膿瘍をきたすのはまれである。稀なケースでも尿管閉塞を伴う後腹膜の線維化や脊柱、腹膜、TB 感染の血行性播種に関連する慢性動脈周囲炎が多いが、今回の症例ではその様ではないし、発熱などの全身症状もない。

アクチノマイセス感染症は肺と後腹膜の慢性炎症を起こす感染症で、しばしば膿瘍形成、高濃度線維化(dense fibrosis)、瘻孔形成をきたす。骨盤部のアクチノマイセス感染では後腹膜に存在する回盲部、卵巣、卵管が感染しやすい。これらの特徴は今回の症例に当てはまる。しかし、気管支肺胞洗浄液、胸水、生検組織の培養で陰性だったため、可能性は低い。

## ・悪性腫瘍

症状の現れ方と CT での像は悪性腫瘍(中皮腫、癌腫)が考えられるため、右肺 2 葉の切除が施行されたが、悪性腫瘍はなかった。リンパ節腫脹と後の後腹膜炎症がリンパ増殖性疾患(びまん性 B 細胞リンパ腫や肺の MALT リンパ腫など)が示唆されるが、組織診などで見つからなかった。

肺リンパ腫様肉芽腫症(EB ウイルスに関連する希な B 細胞リンパ腫)は臨床的および画像的特徴が類似しているが、通常全身症状と皮膚や中枢神経系などの病変を持つ。この病気は明らかなリンパ腫に進展するため、この症例での後腹膜の変化を説明できる。診断には生検による EBV 陽性の異型 B リンパ球の存在と、多型のリンパ球の浸潤、血管中心性、巣状壊死が必須である。これらの病理学的特徴はこの診断が考慮されていない時や患者が EBV の評価をされていない時に見逃される。しかしながら、これらの特徴は今回の症例では報告されなかった。加えて、広範囲の胸膜病変と皮膚および CNS に症状がないことがこの疾患に合わない。

## ・炎症性筋線維芽細胞性腫瘍

炎症性筋線維芽細胞性腫瘍は間葉系由来の悪性新生物で小児の肺で好発するが成人でも見られる疾患である。肺外病変は心臓や消化器系、泌尿生殖器系を含む軟部組織によく見られる。稀ではあるが、腸間膜や後腹膜に腫瘤を形成したという報告もある。ほとんどの炎症性筋線維芽細胞性腫瘍

はチロシンキナーゼ型受容体の ALK が過剰発現している。炎症性筋線維芽細胞性腫瘍は ALK 過剰発現、IgG4 陽性形質細胞の少なさ、閉塞性静脈炎の欠如を元に IgG4 関連疾患などのその他の線維炎症状態と鑑別できる。後腹膜の腫瘍は炎症性筋線維芽細胞性腫瘍でも見られるが、この症例で見られた血管周囲の炎症はこの疾患に特徴的ではない。

#### ・ Erdheim-Chester 病

Erdheim-Chester 病は稀な非ランゲルハンス細胞性組織球症である。長管骨の多巣性骨硬化性病変を特徴とする疾患で、発症した患者の 96%に骨痛が認められる。骨外性病変の好発部位は腎臓と後腹膜である。後腹膜病変は通常広範囲で、腎臓周囲、腎盤、大動脈周囲に広がる傾向がある。肺実質と胸膜は 40-50%の症例で病変がある。臨床的特徴は胸膜と葉間裂の滑らかな肥厚、小結節や GGO などで肺のランゲルハンス細胞性組織球症ととても類似している。しかし、大きな肺腫瘍はこの病気では通常見られない。診断は長管骨の骨硬化を元に、びまん性黄色肉芽腫性浸潤、泡沫状組織球、周囲に線維化を伴うマクロファージによりなされるがその様な所見はなかった。

#### ・ 免疫介在性疾患

肺と胸膜の病変は SLE、関節リウマチ、炎症性筋炎など多くの自己免疫性疾患でよく見られる。しかし、炎症性関節炎、発疹、筋力低下、腎炎などこれらの疾患で典型的なその他の全身性の症状が見られず、血液検査でも 自己抗体が陰性のためこの症例に合わない。

#### ・ 多発血管炎性肉芽腫症(GPA)

GPA は全身性炎症、間質性肺病変、副鼻腔症状からこの症例で鑑別にいられる疾患である。この病気の肺病変は 気管気管支病変、実質結節、肺胞出血が一般的である。肺結節は 1mm から 12cm までと様々で、中心に壊死や空洞を伴っていても良い。空洞の崩壊による胸膜炎と胸水は GPA の現れ方として有名であるが、広範囲の結節性の胸膜肥厚や線維性胸膜炎はこの病気と合致しない。ANCA は GPA 患者の 80%から 93%で陽性である。もし ANCA が陽性であったり肉芽腫性炎症、小血管炎、血管壁のフィブリノイド壊死などの組織像があればこの患者の副鼻腔痛の病歴や白血球と血小板の増加を伴う呼吸器症状は GPA の診断に合致する。GPA 患者の肺生検標本ではよく地図状壊死が見られるが、この症例では確認できなかった。

#### ・ サルコイドーシス

肺サルコイドーシスの患者ではしばしば腫瘍性病変が認められる。しかしながら、胸膜病変は非典型的であり、1~4%の患者に少量胸水、胸膜肥厚、稀に胸膜石灰化として見られる。尿管閉塞を伴うサルコイドーシス関連の後腹膜の線維化が数例報告されているが、頻度や臨床的/画像的特徴はよくわかっていない。サルコイドーシスの確定的な特徴は非乾酪性肉芽腫であるが、今回の症例では肺にその組織像は見られなかった。

#### ・ IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患は全身性の線維炎症性疾患で、ほとんどすべての器官に病変が起き、今回の症例の

肺実質、胸膜、リンパ節、後腹膜組織を含めほとんどの特徴と一致する疾患である。複数器官の変化は初診時に起こっている可能性もあればのちに出現する場合もあり、今回の患者では後者だったため肺疾患の数ヶ月後に後腹膜の炎症が覆っている。特発性線維化の病気として以前は考えられていた多くの疾患がIgG4関連疾患であると考えられており、腫瘍性病変を作るためよく悪性腫瘍と間違えられる。この患者では最初、肺と胸膜に病変があったが、これはIgG4関連疾患の15～54%の患者で見られると報告されている。肺実質、気道、胸膜、リンパ節が変化しうる。画像上異常がある患者では無症状または咳嗽、呼吸困難、胸痛などの呼吸器症状が現れる。全身症状として発熱、体重減少、疲労感は一般的ではないが報告がある。

IgG4関連疾患の胸膜病変は大量胸水から広範囲の接着性線維性胸膜肥厚まで幅広い。生検では特徴的な所見(不規則なパターンのある線維化などの紡錘形線維症、リンパ形質細胞浸潤,閉塞性静脈炎)が見られる。後腹膜病変は20%の患者に認められ、通常背中や側腹部の痛み、足の腫脹、閉塞性尿路障害を呈する。このような病変は通常後腹膜腫瘍、リンパ節腫脹、血管周囲の炎症として特徴付けられる。さらに特発性の後腹膜腫瘍を持つ55-57%の患者がIgG4関連疾患であった。筋病変は眼窩炎症性疾患の眼窩筋炎を除き報告がなく、腸腰筋の異常は炎症の波及と考えられる。

この症例は胸膜肺疾患と後腹膜炎の双方でIgG4関連疾患が最も合致する。IgGとIgG4の免疫染色より顕著な組織所見の方が重要であるが、免疫染色でIgG4陽性形質細胞の増加がわかる。この患者はリポイド肺炎の診断を受けて肺切除が施行されたあとに当院に紹介されてきた。外因性リポイド肺炎は通常高齢者、小児などが動物の脂肪やミネラルや植物油を吸引して起こる。この患者にはそのようなエピソードがなく内因性リポイド肺炎が考えられる。

内因性リポイド肺炎は通常異物、外からの圧迫、粘液側線による気管支閉塞に関連する閉塞性肺炎であるがこの症例ではなかった。閉塞によるものではない内因性リポイド肺炎は真菌感染症や肺胞蛋白症、ニーマン・ピック病など特定の病気と関連する。今回の症例では感染がなく、病理・画像・電顕の所見もニーマン・ピック病と一致しなかった。

**【臨床診断】** 内因性リポイド肺炎

### **【病理学的考察】**

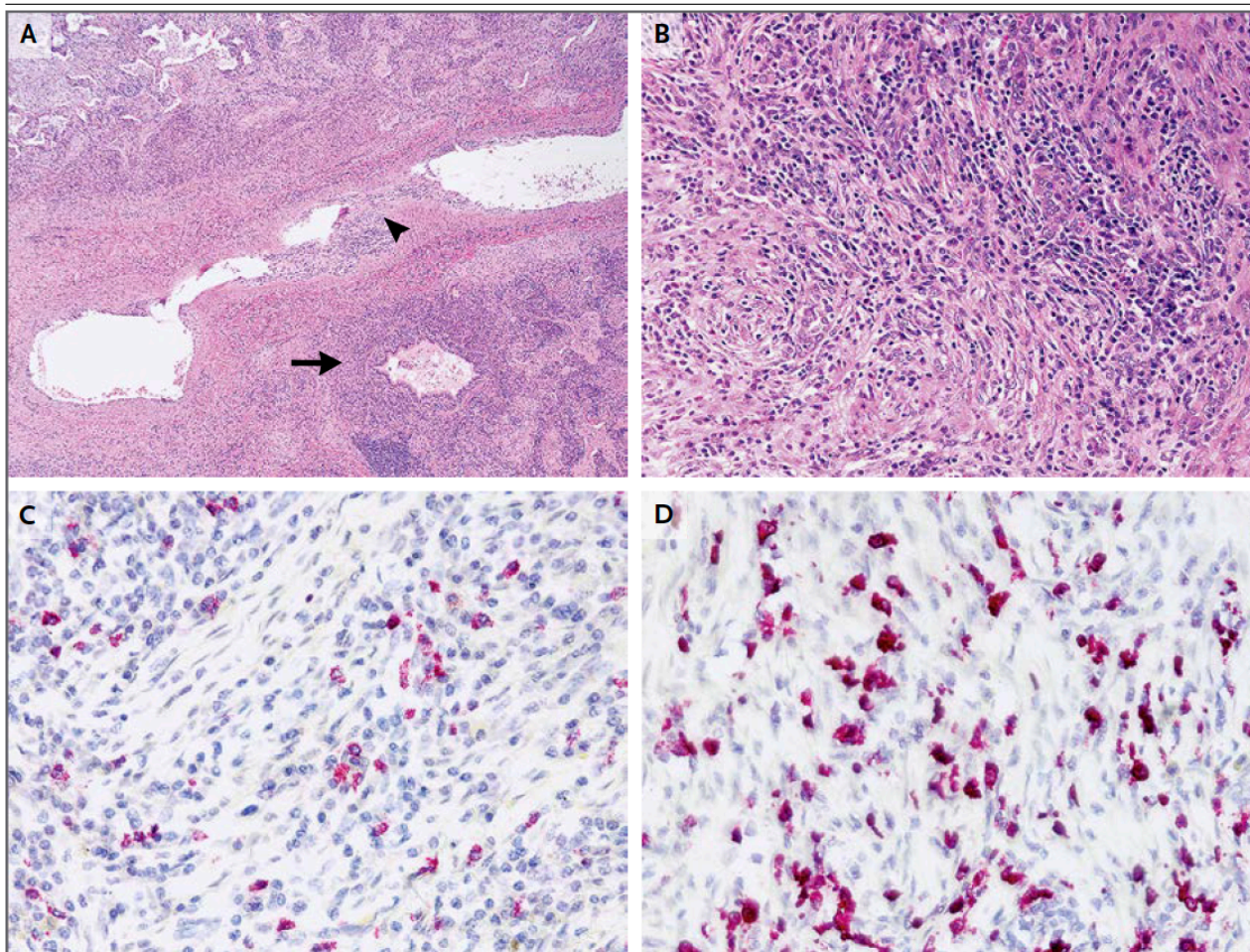
肉眼的に切除された腫瘍は直径5.1cmで、充実性であり、黄色からオレンジ色だった。この腫瘍は、悪性の細胞は見られず、代わりに高密度の線維素炎症性浸潤からなっていた(図3A)。

リンパ球および形質細胞が優勢であり、時折好酸球が存在した。パターンのない線維化に加えて、線維症の領域が同定された(図3B)。閉塞性動静脈炎も観察された。炎症が細気管支周囲に浸潤していた。IgGのペルオキシダーゼ染色は、強い非特異的シグナルを示した。

免疫組織化学染色により、IgG4陽性形質細胞がびまん性に見られた。IgG4のin situハイブリダイゼーション染色では、高倍率視野あたり94個のIgG4陽性形質細胞を示し(図3C)、IgG4:IgG比は0.32であった(図3Cおよび3D)。

これらは全てIgG4関連疾患の存在を支持する所見である。





**Figure 3. Resection Specimens.**

Hematoxylin and eosin staining shows a dense pulmonary fibroinflammatory infiltrate (Panels A and B). A partially obliterated arterial channel is visible (Panel A, arrowhead), a collar of inflammation is seen around the airway (Panel A, arrow), and the bronchial epithelium is preserved. At higher magnification, the dense inflammatory infiltrate is seen to be composed of lymphocytes and plasma cells, with areas of storiform fibrosis (Panel B). In situ hybridization staining for IgG4 shows numerous IgG4-positive plasma cells (Panel C); in situ hybridization for IgG was also performed on the same region of tissue (Panel D).

ALK の免疫組織化学染色、EBV-RNA の in situ ハイブリダイゼーションアッセイは陰性だった。腫瘍の周辺では、肺胞空間が泡状の組織球で満たされ、リポイド性肺炎と一致する外観を生じた。周辺部の肺胞はまた、リンパ球および IgG4 陽性形質細胞が浸潤し浸潤肺胞中隔が肥厚していた。

IgG4 関連疾患の認識により、以前は炎症性偽腫瘍として分類されていた多くの炎症性病変が IgG4 関連疾患として再分類されている。

症状の重篤度および疾患の負担を考慮して、リツキシマブによる治療を開始し、グルココルチコイドの用量を増加させることを選択した。呼吸器症状が大幅に改善され、胸部不快感と股関節痛の両方が解決した。炎症マーカーおよびヘモグロビンが正常化した。

その後の画像検査では、肺の病変が縮小し、炎症を起こした腸骨血管が正常化した。肺機能検査でも改善が見られた。

**【最終診断】**

IgG4 関連肺疾患