

36歳女性が右肺中葉の陰影で入院しました。

患者は入院1ヶ月前まで健康で、その時右肩の痛み、左下腹部の不快感を伴っていました。突然の痛みはどんどん悪化し、咳、間欠的な発熱（38.1℃まで上昇）、副鼻腔痛、鼻汁、眼周囲の紅斑、呼吸困難感を伴っていました。入院11日前、前医を受診、心雑音を指摘され、胸部レントゲンでは右中肺野に陰影、右胸水を指摘されました。

入院6日前、前医で取られた胸部CT横断面では陰影が胸膜から縦隔部分まで広がり5.8cm×4.9cmであった。同様に小葉間隔壁の肥厚が右中葉に見られ、縦隔と右肺門リンパ節腫脹、右胸水も見られた。患者はこの病院に入院し胸腔穿刺を受けた。結果120mLの漿液性胸水が採取できそれはTable1に示されています。*Staphylococcus lugdunensis*がみられました。患者は翌朝に退院し5日間のアジスロマイシン、セフトロキムが処方され、彼女は当院での外科的検査、気管支鏡の検査を勧められました。

その5日後に気管支鏡的評価が行われたが特徴的な所見や分泌物は見られなかった。気管支肺泡洗浄液で微生物学検査、細部学的検査が行われましたが診断には至らなかった。彼女は当院に入院しました。

患者は頭痛や疼痛を訴えています。17歳の時彼女はシルビウスの排出以上により水頭症になりました。その時一時的に脳室腹腔シャント術を行いました。その後側頭葉てんかんがおきその原因は側頭葉近傍の空洞奇形によるものであった。幸運にもそれは上手く除去され、小脳の二個目の空洞奇形はMRIではずっと変化なかった。患者は欧州生まれで8年前にアメリカに移り住んだ。スイス、カルフォルニア、ミシガンと移住してきた。また彼女はキューバにも訪れたことが10年前にあります。彼女は結婚しており研究分野の仕事をしています。その仕事は2年前から酵母菌とネズミを相手にするものでした。喫煙、飲酒、不正薬物の使用は見られなかった。家族歴は関節リウマチ、冠動脈疾患、高血圧、喘息であった。

BT: 37.5℃、HR: 101 以外バイタルは正常であった。右肺の呼吸音の低下、軽い心雑音が見られた。その他の身体所見は正常であった。

造影剤使用のないCT横断面では陰影が胸膜から縦隔部分まで広がり5.8cm×4.9cmであった。同様に小葉間隔壁の肥厚、右上葉に3mmの結節影、無気肺が両下葉で見られ、6日前と比べ右胸水の増大が見られた。

採血上Ca、Mg、Pは正常で腎機能も同様に正常であった。残りの検査はTable2に示してあります。バンコマイシン、セフェピム、メトロニダゾールは気管支鏡後翌日まで処方された。

翌日胸腔ドレーンが右胸腔に挿入され黄色の胸水が1600mL抜かれた。胸水検査の結果はTable1に示されています。胸水の細胞学的な検査では中皮細胞、組

織球、好中球が見られたが悪性所見はなかった。

4 日後ドレーンは抜去されその翌日には退院し 3 週間のセフトリアキソンが処方された。

翌月フォローのための画像検査では右大葉間裂の結節肥厚の増大と左胸水の増加、右胸水の減少が示された。穿刺吸引細胞診、右中葉での巨大陰影に対する生検の病理学的検査はリンパ球、形質細胞と好中球の炎症細胞浸潤が見られた。微生物学的検査、細菌培養、真菌などは全て陰性でした。

当院入院 1 ヶ月後も症状が持続しており、さらなる精査のために再入院となった。乾性咳嗽、呼吸困難、倦怠感、虚弱、肩、首、そして下背部の疼痛が見られた。治療として麻薬鎮痛薬、ラニチジン、炭酸カルシウム、アセトアミノフェンが処方された。

バイタル正常、SpO₂ : 95% (ambient air) 呼吸音は両側性に低下しており、左側のほうが著明に低下していた。呼吸機能検査では 1 秒間の努力呼気量は 1.18L (予想値の 37%)、努力性肺活量は 1.40L (予想値の 36%)、最大呼気流量は 4.25L/分 (予想値の 65%)、DLCO は 3.47 (((ml / minute) / millimeter of mercury) / liter) (予想値の 62%) であった。血液検査は Table2 に示してあります。検尿も正常。胸部レントゲンでは右中肺野に陰影が有り、左下肺野では透過性の低下した部分があり無気肺に矛盾しなかった。右胸水は著変なく中等度の胸水貯留が見られた。ピッグテールカテーテルを左胸腔に挿入され、漿液性胸水 (75 mL) の組織学的検査は中皮細胞、組織球、リンパ球、好中球からなっており、残りの検査は Table1 に示されています。

次の日、右肺の中葉下葉切除、全肺胸膜切除、縦隔リンパ節廓清が胸腔鏡下で行われました。病理検査では脂質性の広範な肺炎（つまり肺胞内への脂質の蓄積）と線維性の胸膜炎が明らかになりました。患者は経過良好で5日後には退院となりました。

次の5か月の間、患者はしつこい呼吸困難と筋骨格性と思われる上胸部の痛みを抱えていました。胸部レントゲン写真では非炎症性の胸水と手術後の変化が見られました。

最初の病院への6か月後 crackle が出現し抗生剤により症状は改善しました。3週間後新ブルースプロトコルを用いた心肺機能テストが行われ、12分の運動時は心拍数151、SpO₂は88%で安静時はHR96、SpO₂99%でした。

2週間後患者は外来にて盗汗、しつこい咳嗽、倦怠感とむくみを訴えました。採決結果はtable 2に示します。

Dr.digumurthy:胸のCTでは新たに両側の胸膜下の groundglass 病変と網状陰影を認めました。左下葉の胸膜下の浸潤影と右中葉の気管支周囲の浸潤影が明らかになりました。

Dr.dezube:気管支鏡検査が施行されBALの細胞診と微生物学的検査が行われましたがどちらも非診断的でした。フローサイトメトリーでは34%の顆粒球を認めました。患者の胸痛はアモキシシリン/クラブマン酸、グルココルチコイド療法、麻薬による疼痛管理にも関わらず安静時で5/10、深呼吸と咳で8/10の痛みが残存していました。

1週間後、明らかな外傷なく右臀部の痛みが出現し、次の週には右臀部に可動痛が出現しました。

Dr.digumarthy:臀部の単純MRIでは右の腸腰筋に沿って炎症性変化が広がっており(2.0cm×1.7cm)左の付属器にも炎症が見られました。(4.0×2.5cm)骨壊死や骨折の像は認めませんでした。T2強調像では右の腸骨窩?と隣接する腸骨筋と腰筋の入り組んだ洞に認め、そこには液体貯留は認めませんでした。左卵巣の出血性嚢胞、L4/L5の椎間板の右側での突出も認められそれにより下降していくのL4神経の根本が圧迫されていました。

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr.Arezou Khosroshahi:この36歳の女性には多数の生検標本でも感染や腫瘍が証明されない肺・胸膜の進行性の病変が認められます。脂質性の肺炎があることは呼吸によって引き起こされる外因性の要因もしくは気管支の傷害のような内因性の機序の存在を示唆します。彼女の呼吸器疾患は抗生剤や手術療法にもよらず進行しました。最終的には8か月後に腰部の痛みが出現し、画像検査にて後腹膜に炎症の波及を認めました。これは我々が診断を一つに絞る大きな手掛かりとなりました。鑑別診断を挙げるうえで私は胸膜疾患と後腹膜の炎症を引き起こす疾患を考えます。

Infection

結核やアクチノミオーシスは肺炎と後腹膜の炎症を引き起こす可能性が最も高い。結核菌が後腹膜の偽腫瘍・後腹膜のリンパ節腫脹・膿瘍の原因として明らかになることはほとん

どないが、結核菌の脊椎感染、腹腔感染、血行性感染を伴う尿肝障害を伴う後腹膜線維症、慢性の大動脈周囲炎がいくつか報告されている。しかし熱などの典型的な症状が無いためこの症例では否定的である。

アクチノマイオーシスは慢性的な肺と後腹膜に感染を引き起こし膿瘍・高度な線維化を引き起こします。骨盤部のアクチノマイオーシスは回盲部・卵巣・後腹膜の fallopian tube に病変ができやすくこれらの特徴はこの患者のプレゼンテーションに矛盾しないが BAL 液・胸水・組織の複数の微生物学的培養は陰性でありこの症例では否定的です。

Cancer

この患者のプレゼンテーションと放射線学的特徴は中皮腫や癌などの悪性腫瘍の可能性を上げる。右肺の 2 葉切除の結果幸運にも癌は発見されなかった。リンパ節腫脹や後腹膜の炎症はびまん性 B 細胞リンパ腫や粘液関連粘液リンパ組織性リンパ腫の可能性を上げるがこれらの存在は組織学的検査やフローサイトメトリーにて証明されなかった。

EBV 関連 Bcell リンパ腫のような肺のリンパ腫様の肉下腫症はこの患者と同様の臨床経過と放射線学的特徴を示すが、リンパ腫様肉下種の患者は生まれつきの症状や肌、中枢神経学的特徴を持っている。この病気は明らかなリンパ腫に移行するため後腹膜の病変を説明することができる。この疾患の診断には多形性のリンパ球の浸潤、血管新生、壊死像などこの疾患に特徴的な結果を得るために多量の生検像と慎重な組織学的な検査を必要とします。しかしこの患者の組織学的検査ではこれらのような特徴は報告されず、加えて広範な胸膜疾患の存在や、皮膚疾患、中枢神経症状の欠落はこの診断を論じるには否定的でした。

Inflammatory Myofibroblastic Tumor

炎症性筋線維芽細胞腫は間葉系腫瘍のなかでは珍しく、小児の肺に最も生じるが今回の症例は成人である。最近では心臓、消化管、泌尿生殖器を含むすべての軟部組織において発症例の報告がある。珍しい症例では、腸間膜や後腹膜軟部組織における発症の報告だ。多くの筋線維芽細胞腫は ALK の過剰発現が原因と言われている。筋線維芽細胞腫は ALK の発現が原因である他の IgG4 関連疾患とは異なり、IgG4 陽性の形質細胞は少なく静脈炎の所見もない。この患者はこれらの疾患には当てはまらない。

ERDHEIM-CHESTER DISEASE

Erdheim-Chester 病は非ランゲルハンス細胞組織球症で、長管骨の骨硬化と患者の 90%に認める骨痛が特徴的である。骨以外でもっとも生じやすい部位は腎臓と後腹膜である。この疾患は 40-50%で肺実質や胸膜を巻きこむ。Erdheim-Chester 病の臨床的特徴は肺ランゲルハンス細胞組織球症ととても似ている。肺野に小結節とすりガラス陰影が見られ、胸膜が薄くなる。診断は長管骨の骨硬化像と病理学的にびまん性黄色肉芽種、泡沫細胞やマクロファージが線維芽細胞によって取り囲まれている。しかしこのような所見はこの患者には見られない

IMMUNE-MEDIATED CONDITION

肺や胸膜関連疾患は多くの自己免疫疾患 (SLE、リウマチ、炎症性筋炎) で見られる。しかしながら炎症性関節炎、蕁麻疹、筋力低下、腎炎などの所見が欠けており、この症例には当てはまらない。

GRANULOMATOSIS WITH POLYANGITIS

肉芽種性多発血管炎は全身の炎症を伴ったこの患者では最も考えられる。最も一般的な肺病変は気管支、肺実質や肺動脈出血などである。肺病変は 1mm から 12cm と幅があり中心部に壊死を伴っており空洞形成も認められた。胸膜炎、胸膜浸潤は病変の破綻によるもので、肉芽種性血管炎ではしばしば見られるが、胸膜の非薄化や線維性胸膜炎は珍しい。肉芽種性血管炎の患者の 80-95%の患者は ANCA が陽性になる。この患者は副鼻腔の疼痛、白血球上昇を伴う肺疾患、血小板上昇は肉芽種性血管炎に合う所見だ。彼女は ANCA 陽性であり、病理学的に肉芽種性変化があり、微小血管のフィブリノイド壊死があるのだろうか。今回の症例では肉芽種性血管炎の患者に特徴的な肺生検での geographic necrosis を認めなかった。

SARCOIDOSIS

肺サルコイドーシスの患者はしばしば結節病変を形成する。しかし、胸膜病変は非典型的であ

り 1-4%しか起こらない。サルコイドーシス関連の後腹膜線維症がいくつかの症例で報告されているが、この症例の臨床的、放射線学的特徴は合わない。また、サルコイドーシスの特徴である非乾酪性肉芽種がこの症例ではなかった。

IgG-4 RELATED DISEASE

IgG4 関連疾患は全身性の繊維性炎症で肺実質、胸膜、リンパ節、後腹膜病変が同時に起こる。多臓器に渡り病変が存在する。以前は特発性の線維症と言われており、腫瘍と勘違いされたが現在は IgG-4 関連疾患として扱われている。

この患者は肺と胸膜の病変を訴えていたが、IgG-4 関連疾患の患者の 15-54%がこれらの病変の報告がある。患者は非典型的な画像所見や咳嗽、呼吸困難、胸痛などの呼吸器症状を呈していた。発熱や体重減少、倦怠感は一般的ではないが、症状としては報告されている。

IgG-4 関連疾患の胸膜病変は胸膜浸潤や胸膜の非薄化など幅広い臨床像を持っている。胸膜生検でもと口調的な所見がある。

後腹膜病変は患者の 20%に見られ、背部痛、浮腫、尿路疾患などがある。これらは後腹膜病変、リンパ節腫脹や血管周囲炎などによって起きる。さらに特発性後腹膜線維症の 55-57%は IgG-4 関連疾患と言われている。

IgG-4 関連疾患のエビデンスが集まってきて、この疾患は非感染性大動脈炎を引き起こす事が判明していて MRI で病変を明らかにする事ができる。IgG-4 関連疾患においてが外眼筋以外の筋疾患は報告されていない。

この患者の症状は IgG4 関連疾患と診断して矛盾ないものであり、胸膜肺疾患と後腹膜の炎症が説明できる。IgG4 関連疾患は組織のサンプル、臨床データ、病理学的所見から診断に至る。IgG と IgG4 の免疫染色は組織学的特徴ほど重要ではないが、組織の IgG4 陽性形質細胞の増加が明らかとなり得る。私はこのケースでは肺生検の検体に加えて追加の IgG と IgG4 の染色、臨床病理学的相関とで診断に至ったと信じている。

Dr. Eric S. Rosenberg (Pathology): Dr. Gibbons、あなたがこの患者を診察したときの印象はどうでしたか。

Dr. Fiona K. Gibbons: その患者は私にリポイド肺炎のために肺切除術を受けたことを話した。外因性のリポイド肺炎は通常年配の患者、子供、または異常な精神状態の患者に起こり、動物性脂肪やミネラル、植物油の摂取で引き起こされる。このケースでは外的要因がなく、それゆえ内的要因によるリポイド肺炎が考えられた。

内因性リポイド肺炎は異物や外因性圧迫、粘液栓によって引き起こされる気管支の閉塞と関連する閉塞性肺炎である。気管支鏡または病理学的検査において近位気管支閉塞の evidence はなかった。気管支閉塞を伴わない内因性リポイド肺炎は真菌感染や肺胞蛋白症や Niemann-Pick 病のような病気に関連している。このケースでは組織培養や特殊染色は陰性であった。病理学的、放射線学的な evidence は肺胞蛋白症の所見とは異なっており、電子顕微鏡の結果も Niemann-Pick 病の所見とは異なっていた。

患者は 6 ヶ月後息切れ、低酸素血症が増悪し、CT が撮像された。鑑別診断としてリポイド肺炎、潜在的な免疫抑制による感染、BOOP (閉塞性細気管支炎性器質化肺炎)、血管炎、リンパ腫などが考えられた。患者は追加の組織生検を断り、BAL が施行され気管支肺胞洗浄液を採取したが、肺胞蛋白症の所見は得られなかった。診断がつけられず、追加の組織生検が施行できなかったため、肺組織を再検査した。

Clinical diagnosis

内因性リポイド肺炎

Dr. Arezou Khosroshahi's Diagnosis

IgG4 関連肺疾患

Pathological Discussion

Dr. Vikram Deshpande: このケースは診断には至っていないので、私たちは肺腫瘍切除の際に得られた検体に対して病理学的再検討を行った。切除された腫瘍は直径 5.1cm で充実性で硬く、黄色みを帯びたオレンジ色をしていた。腫瘍は組織学的に癌の所見はなく、そのかわり密集した炎症と硬化を伴った浸潤物 (fibroinflammatory infiltrate) を認めた。(Figure 3A) リンパ球と形質細胞が目立っており、時々好酸球を認めた。特徴のない線維化 (patternless fibrosis) に加えて、花むしろ様構造 (storiform pattern) が認められた。

(Figure3B) 閉塞性静脈炎、動脈炎の所見も観察された。炎症浸潤は細気管支まで及んでいた。IgGの免疫ペルオキシダーゼ染色は強陽性で、非特異的な background signal も認められた。免疫組織化学的染色ではびまん性に IgG4 陽性形質細胞の増加がみられた。IgG4 の In situ ハイブリダイゼーション染色では高倍率で 94 の IgG4 陽性形質細胞が認められ (Figure3C)、IgG4/IgG 比は 0.32 (Figure3C and 3D) であった。ALK の免疫組織化学的染色は陰性で、EBV ウイルス小分子 RNA の In situ ハイブリダイゼーション定量も同様であった。

IgG4 関連疾患の診断は IgG4 陽性形質細胞の増加 (肺組織の高倍率視野で >50)、そして IgG4/IgG 比 >0.4 (in situ ハイブリダイゼーション染色で >0.3) などの特徴的な組織学的特徴が必要である。IgG4 関連疾患の組織学的特徴はリンパ形質細胞の密な浸潤、花むしろ状の線維化、閉塞性静脈炎を含む。この 3 つ全ての組織学的特徴、IgG4 陽性細胞の増加、IgG4/IgG 比の増加のこれら全ては IgG4 関連肺疾患の診断を支持するものである。

腫瘍の周辺部分の肺胞腔は泡沫細胞で占められており、リポイド肺炎の所見として矛盾ないものであった。周辺部分の肺胞中隔は肥厚しており、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤を認めた。

鑑別診断として炎症性偽腫瘍、炎症性筋線維芽細胞性腫瘍、多発血管炎性肉芽腫症、リンパ腫様肉芽腫症が挙げられた。臨床病理学に IgG4 関連疾患が再考され、以前まで炎症性偽腫瘍として分類されてきた多くの炎症性疾患を今日では IgG4 関連疾患として再分類されている。

Dr.Rosenberg: Dr.Wallace, 私たちに患者に何が起こったか話してもらえますか。

Dr.Zachary S.Wallace(Medicine): 患者の症状の激しさ、負担を考え、私たちはリツキシマブによる治療と、糖質コルチコイドの増量を始めた。彼女は呼吸症状の劇的な改善と胸部不快感、殿部痛も改善した。炎症のマーカーやヘモグロビン値も正常に戻った。次に行った画像検査では肺の浸潤影のサイズは縮小し、以前の腸骨動静脈の炎症も改善を認めた。肺機能検査も改善を認めた。

Anatomical diagnosis

IgG4 関連肺疾患