

疲労、発汗、体重減少、頭痛および皮膚病変を持つ 57 歳女性

57 歳女性が疲労、寝汗、体重減少、頭痛、びまん性の腹痛、皮膚病変のためにこの病院のリウマチ外来へ来院した。

患者は、今回の評価の 24 か月前までずっと乾性咳嗽があった。他の病院で行われた臨床検査の結果は表 1 に示す。

今回の評価の 21 か月前に他のクリニックにて診察された際、持続性の咳、食欲低下があったが腹痛所見は乏しかった。体重は 5 か月前に測定した際 122.5kg であったのに対し、108.9kg であった。PPI が処方され、翌月に疲労、倦怠感が出現、さらに足首周りに無痛性の紅斑が出現した。皮膚生検標本は早期の紫斑皮膚病変との一貫性を明らかにし、血液検査により末梢血好酸球増加が明らかになった。

今回の評価の 20 か月前、患者は持続する咳のため、他の病院にかかっていた。検査結果は表 1 に示す。胸写は正常、胸腹部、骨盤の単純 CT では慢性的な炎症所見を示唆する軽度のびまん性気管支壁肥厚があり、心臓周囲、肝門部、腸間膜、後腹膜部に軽度リンパ節腫大があった。

翌年、アレルギー、膠原病、血液、腫瘍、内分泌、消化器など複数のコンサルトによる評価が行われた。

今回の評価の 19 ヶ月前に、食道胃十二指腸内視鏡検査を行い、胃の中膜からの生検標本の病理学的検査により、軽度の慢性活動性胃炎が明らかになった。Helicobacter pylori に対する免疫組織化学的染色は陰性であり、小腸絨毛は正常であった。

Dr. Amita Sharma : 今回の評価の 18 ヶ月前に他の病院で行われた腹部 MRI により、頸部リンパ節が拡大していた。肝臓、膵臓、腎臓、脾臓、または副腎に病巣はみられなかった。軽度の脾腫がみられた。膵臓の腫大はなかった。今回の評価の 16 ヶ月前に行われた胸部、腹部および骨盤の造影 CT は、腋窩における軽度のリンパ節腫脹、気管支壁の肥厚を示した（右腋窩で最大 2.3×1.3cm）、右肝外リンパ節（1.5cm×1.1cm）、および門脈、膵臓周囲および腸間膜領域のリンパ節（肝門部で最大 4.2cm×2.9cm）。

Heaton 博士 : 1 ヶ月後、右腋窩リンパ節の病理検査結果が明らかになりました。濾胞性および皮質性過形成が、多型性形質細胞腫とともに存在した。ヒトヘルペスウイルス 8 (HHV-8) DNA の免疫染色は陰性であった。これは、反応性リンパ節腫脹と一致していた。血液学的に癌の証拠は確認されなかった。経口メトクロプラミド、セチリジン、オメプラゾール、およびブデソニドの治療試験、フルチカゾン鼻スプレー、吸入したフルチカゾン・サルメテロールにて改善はみられなかった。患者は体重を減らし続けた。

シャルマ博士 : この評価の 13 ヶ月前に、他の病院で行われた FDG-PET が、腋窩、心臓領域および右領域の FDG を取り込んだリンパ節を明らかにした。内胸動脈。肝臓および脾臓は拡大し、拡散した FDG 摂取を示した。

Heaton 博士：骨髓生検標本と骨髓吸引標本の検討により、成熟造血細胞、好酸球、巨核球およびポリクローナル形質細胞の増加を伴う増殖骨髓が明らかになり、反応過程と一致する所見が得られた。肝臓の生検を行い、肝脾腫および FDG 摂取を調べた。肝臓の中核針生検標本の病理検査では、時折の好酸球を伴って、主に形質細胞（免疫組織化学染色で κ および λ 軽鎖のポリタイプの発現を伴う）からなる中程度から重度の門脈、門脈周囲および小葉の炎症が明らかになった。胆管上皮細胞増殖、局所損傷、上皮内リンパ球および散在したアポトーシス肝細胞が見られた。鉄沈着のための染色は陰性であった。これは、自己免疫性肝炎および局所硬化性胆管炎のオーバーラップ症候群と一致すると考えられた。プレドニゾンによる治療は開始されたが、不特定の理由により患者により中止された。アザチオプリン療法もこの時点で開始された。腹痛および疲労の減少が報告されている。

シャルマ博士：この評価の 7 ヶ月前に、他の病院で FDG-PET による CT による減量補正の実施が行われた（図 1）。脾腫が存在し、腋窩、内胸動脈領域、右胃前庭部、後腹膜、腸骨、および鼠径部において、拡大した FDG-リンパ節が見られた。肺門リンパ節腫脹はなかった。びまん性の軽度で滑らかな気管支壁の肥厚があった。肺結節または透過性不良像は存在しなかった。

Heaton 博士：1 ヶ月後、鼠径リンパ節を採取した。病理学的検査により、髄質および類洞領域の濾胞過形成および多型性形質細胞腫が明らかになった。IgG および IgG4 の免疫組織化学的研究では、血漿細胞の小部分が IgG4 に対して免疫反応性であった。この評価の 4 ヶ月前に、患者は非生産的な咳、重度の疲労、体重減少、食欲不振、腹痛、吐き気、嘔吐、関節痛、拡散痛、右ひざの腫脹、さらなる体重減少（彼女のベースライン重量 122.5kg から 88.5kg まで）がみられた。追加の実験室試験結果が表 1 に示されている。この評価の 2 ヶ月前に、頻繁な重度両側頭痛が発生した。患者はこの病院のリウマチクリニックに紹介された。

この病院での評価では、患者は食べ物を噛んだときに毎回の頭痛と顎の痛みを報告した。彼女はドライアイや口が乾燥しているとはいわなかった。彼女は 6 年前に起こった傷害後に高血圧、貧血、および慢性左膝痛を有していた。彼女は子宮摘出術とトリガー指の解放術を受けていた。2 年半前に行われたツベルクリン皮膚検査は陰性であった。薬剤には、ブデソニド、アザチオプリン、オメプラゾール、メトクロプラミド、およびロサルタンが含まれた。ナプロキセンは発疹を引き起こした。彼女にはアトピーの他の既知のアレルギーまたは病歴はなかった。彼女はカリブ海出身で、ニューイングランドのある都市に住んでいて、健康関連の分野で働いていた。彼女の嗜好は機会飲酒、喫煙や違法薬物の使用はなかった。彼女の母親は糖尿病と高血圧があり、父親は 70 歳の時に大腸がんがあった。娘には全身性エリテマトーデスがあった。彼女の他の 3 人の子供と 5 人の兄弟は健康だった。

検査上、BT35.1°C、BP178/96mmHg、HR114bpm、呼吸毎分 16 回、酸素飽和度は 95% r/a であった。身長は 165cm、体重は 87.5kg、BMI32.1。上眼瞼は突出、涙腺は両側に腫脹していた（図 2A 臨床写真。）。側頭動脈は、強い脈圧で圧痛はなく、腫脹、硬化し、結節性

に左右対称であった (図 2B)。舌下腺は両側で肥大していた。最大寸法が 1cm の非肥大リンパ節が後頸部鎖に存在した。腹部検査では左下腹部に軽度の圧痛があり、脾臓は触診可能で先端が明らかであった。温かい滑膜滲出液が右膝および左足首に存在した。左足首は軟で、両脚には触診可能または不可能な紫斑領域があった (図 2C)。残りの検査は正常であった。電解質、カルシウム、グルコース、およびアルカリホスファターゼの血中濃度および腎機能検査の結果は正常であった。C 型肝炎ウイルス (HCV) 抗体および B 型肝炎ウイルス抗体の検査は陰性であった。他の試験結果を表 1 に示す。診断試験を行った。

鑑別診断

ポール・A・モナック博士：この患者の症候群を説明するために鑑別診断を行うには、単一の組織が彼女のプレゼンテーションのすべての特徴を説明できることが理想的である。しかしながら、この場合に観察される全ての特徴が典型的であるという診断は容易ではない。したがって、1つまたは2つの非典型的な特徴に基づいて診断が破棄されることを避けることが重要である。このケースをさらに困難にするのは、提示された検査データの一部が誤解を招く可能性があるということだ。この患者のプレゼンテーションの特徴は、涙腺と唾液腺の腫脹、多クローン性高ガンマグロブリン血症、低コンプリメント血症および複数の器官の生検標本における形質細胞症であると考えられる。これらの4つの特徴は、巨細胞性動脈炎、サルコイドーシス、および多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症の3つの診断を直ちに除外する。

巨細胞性動脈炎

50歳以上でみられる頭痛、顎跛行、全身症状、側頭動脈の異常、および赤沈速度の上昇は、側頭動脈生検の結果が陰性であっても巨細胞性動脈炎を強く示唆している。しかし、腹痛、発疹、涙腺および唾液腺の腫脹、高ガンマグロブリン血症、低補体血症、好酸球増加症および特に肝におけるリンパ節の形質細胞症を含む多くの他の特徴がこの診断を否定する。頭痛は非特異的の症状であり、過粘稠症候群はこの患者の症状の代替的な説明を提供し得る。彼女は側頭動脈炎を抱えているかもしれないが、巨細胞性動脈炎に起因するとは考えにくい。

サルコイドーシス

皮膚、肝臓、肺、および涙腺および唾液腺に関与するリンパ節腫脹および多系統疾患は、一般にサルコイドーシスに見られる。関節炎、全身症状、および好酸球増加症もまた適合する特徴である。しかし、高ガンマグロブリン血症および低補体血症は珍しいことであり、リンパ節の複数の切除生検標本における肉芽腫の欠如は、この診断を否定する。

多発性血管炎による好酸球性肉芽腫症

この患者のプレゼンテーションの特徴として、好酸球増多、咳、腹痛、全身症状、関節痛および筋肉痛があり、好酸球性肉芽腫症の多発性血管炎の診断に適合する。IgE および IgG4 のレベルの上昇は一般的であるが、他の IgG アイソタイプ、低補体血症および形質細胞症を伴う高ガンマグロブリン血症は珍しい。この患者は、喘息、胸部造影での肺実質浸潤、鼻

咽頭炎および末梢神経障害のような多脈管炎を伴う好酸球性肉芽腫症の最も一般的な特徴のいくつかを有さない。

リンパ節および肝臓の生検標本における形質細胞の顕著な存在は、巨細胞性動脈炎、サルコイドーシス、または多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症の診断を否定する。これらを説明する他の診断も考慮しなければならない。

自己免疫性肝炎および多中心性キャッスルマン病

この病院での患者の現在の評価の約 1 年前に肝生検が行われ、その結果は自己免疫性肝炎の診断と一致すると考えられた。さらに、リンパ節生検標本における所見は、多中心性キャッスルマン病の形質細胞変異体を示唆していた。ポリクローナル高ガンマグロブリン血症は、双方の共通の特徴である。C3 および C4 のレベルは、過小生産のために重度の肝臓病では低くなる可能性がある。キャッスルマン病の典型である C 反応性タンパク質レベルの上昇は、自己免疫性肝炎の場合には減弱する可能性があり、自己免疫性肝炎の診断だけでは説明できない。さらに、リンパ節を越えた多系統関与のために、形質細胞性多中心性キャッスルマン病を伴うか、または模倣する第 2 の疾患を引き起こすことが必要であろう。

クローン性免疫増殖性疾患

この患者は、巨大リンパ節腫脹および重度の体重減少を有し、リンパ腫に対する懸念を引き起こす 2 つの所見がある。リンパ腫および血漿細胞腫瘍（骨髄腫および形質細胞腫）は、形質細胞性多嚢性キャッスルマン病と関連している可能性がある。この場合、大きなリンパ節の切除生検の結果は、リンパ腫に対して最も強い証拠となる。しかし、いくつかの種類のリ
ンパ腫は診断が困難な場合があり、他の説明がない場合、この可能性を念頭に置く必要がある。

この場合、血漿細胞腫はリンパ腫よりもはるかに低い可能性がある。患者は 2 つの異なるモノクローナル抗体（バンド）を有しており、一緒になって全 IgG のわずかな部分を構成し、遊離軽鎖（ κ および λ の両方）のレベルは全 IgG レベルに比例していない。骨髄生検標本におけるポリクローナル形質細胞症のみの存在もまた、骨髄腫を診断する可能性は低い。高レベルの IgG および遊離軽鎖のために、アミロイドーシスの診断を考慮することは依然として重要である。

シェーグレン症候群

シェーグレン症候群に見られるリンパ節の病理学的特徴は、形質細胞性多嚢性キャッスルマン病に見られるものに似ている可能性がある。涙腺と唾液腺が拡大すると、シェーグレン症候群がこの場合考えられ、単一の診断あるいはリウマチ性関節炎、全身性エリテマトーデスとの重複症候群が挙げられる。自己免疫肝疾患はシェーグレン症候群と関連している。しかし、シェーグレン症候群は、通常、中等度から重度の口腔および眼球の乾燥を特徴とし、中程度の腺拡大のみを特徴とする。この患者は、目や口腔内の乾燥がないが、重度の腺拡大を有する。

クリオグロブリン血症

シェーグレン症候群またはリンパ腫と関連するクリオグロブリン血症は、皮膚および側頭動脈の関与を示す。クリオグロブリン血症は、低補体血症を引き起こすことがあり、血清調製中に関連する抗体の沈降は、抗体検査偽陰性をもたらす。クリオグロブリン血症は、生検標本の検査で脈管炎がないとされた場合、この患者の皮膚疾患を説明することができる。この患者に検出可能なクリオグロブリンが存在する場合、HCVまたはヒト免疫不全ウイルス (HIV) による感染を考慮する必要がある。HCV および HIV はそれぞれ、涙腺および唾液腺の拡大を引き起こし得る。HCV は、クリオグロブリン血症の症例の 70% を占める。HIV は、形質細胞性キャッスルマン病で見られるリンパ節の病理学的特徴と強く関連している。HCV 感染は、自己免疫性肝炎を模倣することもある。

IgG4 関連疾患

この患者の臨床的特徴は IgG4 関連疾患と最も一致していると思われるが、いくつかの特徴は非典型的である。IgG4 関連疾患の組織学的特徴には、形質芽細胞腫および線維症（異なる器官の異なる程度）を含み、IgG4 関連疾患で見られるリンパ節組織学的特徴は、形質細胞性多中心性キャッスルマン病で見られるものと区別することは困難である。この患者の多くの所見は、ポリクローナル高ガンマグロブリン血症、低補体血症、顕著に拡大した涙腺および唾液腺、胆管の関与であり、IgG4 関連疾患の診断で説明することができる。硬化性胆管炎は IgG4 関連疾患の最も一般的な症状ですが、顕微鏡的胆管の関与もこの疾患と一致する。皮膚の関与と動脈炎または動脈周囲炎がよくみられる。皮膚生検標本の所見には顕著な形質細胞が含まれていなかったが、生検標本は非特異的なリンパ形質細胞浸潤を伴う病変部の一部から来た可能性があり、これは色素沈着のある非特異的な紫斑性皮膚症を引き起こす。

IgG4 関連疾患においては珍しいこの患者の症例における特徴は、顕著な全身症状および関節炎である。IgG4 関連疾患の診断を否定しうる可能性があるとするれば、生検検体および血清中の IgG サブクラスの中での IgG4 の優位性の欠如である。しかしながら、報告された IgG4 のレベルは、IgG1 および IgG2 レベルが時間とともに顕著に上昇し、IgG4 レベルが低下したことから、人工的に低い可能性が否定できない。IgG4 関連疾患の 26% において、血清の適切な希釈を行わずに試験を行い誤って低い IgG4 レベルが発生することが報告されている。IgG4 関連疾患に対して高い特異性を有することが提案されている 1 つの所見は、形質細胞中に少なくとも 40% IgG4 が染色されることだが、この発見は、複数のアイソタイプが関与する形質細胞症の背景で隠される可能性がある。

この場合、IgG4 関連疾患の診断を確定するために、希釈後の血清 IgG4 レベルを取得し、側頭動脈の生検を行う。さらに、IgG4 関連疾患の可能性に注意して以前に得られた生検標本を検討する。以前の生検検体の再検査が IgG4 関連疾患の診断ではない場合は、涙腺または唾液腺の生検およびおそらくは皮膚病変の生検が必要になることがある。

Dr. Eric S. Rosenberg (病理学) : Dr. Stone、この患者を評価したときの感想はどうか？

John H. Stone 博士：多中心性キャスルマン病の診断を検討したが、その疾患はインターロイキン 6 に起因することが知られており、極めて高い C 反応性タンパク質レベルに関連しているはず。この患者は、正常な C 反応性タンパク質レベルおよび非常に高い赤沈速度を有し、これは、彼女の血液中の高濃度の免疫グロブリンに起因すると推測した。

私たちは側頭動脈の異常の出現により巨細胞性動脈炎の可能性を懸念したが、巨細胞性動脈炎は紫斑病の原因ではな。私たちは、涙腺と舌下腺の顕著な拡大と低補体血症に悩まされた。これらの特徴は、巨細胞性動脈炎では意味をなさない。我々は、IgG4 関連疾患が統一的な診断であり、正常な血清 IgG4 レベルが、抗原過多の状態において偽陰性の結果であるプロゾーン効果に起因する可能性が最も高いと考えた。この場合、過剰抗原は IgG4 である。可能なプロゾーン効果を除外するために、我々は実験室の職員に元の標本の連続希釈を行うように頼んだ。同時に、側頭動脈生検も行った。

臨床診断

IgG4 関連疾患。

ポール・A・モナハ博士の診断

IgG4 関連疾患。

病理学的考察

Rosalynn M. Nazarian：右側頭動脈の生検標本からの組織学的切片の検査により、主にリンパ球および好酸球と混合された形質細胞からなる外膜および培地を含む強力な炎症性浸潤が明らかになった。CD68 染色は、肉芽腫性浸潤の証拠を示さず、内部弾性板に特定のマクロファージ局在を示さなかった。免疫組織化学的研究により、ほとんどの CD138 + 形質細胞は IgG + であった。IgG + 形質細胞の約 60% が IgG4 を発現し、高倍率野あたり 85 個の IgG4 + 形質細胞を示した (図 3 右側頭動脈の生検標本)。これにより、IgG4 関連血管炎の診断とされた。多発性血管炎を伴う好酸球性肉芽腫症や多腺炎を伴う肉芽腫症などの他の全身性脈管炎症候群は、IgG4 免疫応答の増加と関連している。さらに、抗好中球の陰性検査を含む IgG4 関連血管炎の臨床病理学的診断を確立する助けとなる肉芽腫および壊死性脈管炎の欠如、ならびに高倍率野あたり 50 個を超える IgG4 + 形質細胞の存在、IgG4 + 対 IgG + 形質細胞の比が 0.40 を超えるものが含まれた。

1 ヶ月後、左前脛骨部からパンチ生検標本 (直径 4 mm) を採取し、白血球梗塞性脈管炎を評価した。表皮は正常であり、表面の真皮は疎な慢性炎症においてのみ顕著であった。真皮毛細血管に急性血管炎の徴候はなかった。しかし、深部真皮と皮下部の接合部にある中型細胞動脈は、顕著なリンパ形質細胞および好酸球浸潤が顕著であった。肉芽腫性炎症または血管壁壊死の徴候はなかった。弾性ステインは、内部弾性薄層のほぼ完全な損失を示した。κ および λ 軽鎖のインサイチュハイブリダイゼーション研究により、ポリタイプ血漿細胞が明らかになり、免疫組織化学的研究により、IgG4 + IgG 細胞の比が約 0.60 であることが明らかになった (図 4 左前脛骨部からのパンチ生検標本)。組織病理学的所見は、IgG4 関連疾患における中型血管炎と一致した。以前のリンパ節および肝生検の結果も、IgG4 関連疾患

と一致した。濾胞性過形成によって明らかにされる反応性リンパ節腫脹は、細菌感染、自己免疫疾患、キャッスルマン病または IgG4 関連疾患による可能性がある一般的な組織病理学的パターンであり、拡大したリンパ節における IgG4 + IgG4 関連リンパ節腫脹の診断を確立する。肝臓では、IgG4 関連自己免疫疾患は、典型的に硬化性胆管炎によって現れ、これは、高齢、炎症性の欠如、好酸球および IgG4 + 形質細胞の増加した門脈炎症などの特徴的な特徴に基づいて原発性硬化性胆管炎と区別される。この場合、他の病院から得られた肝生検標本の染色されていないスライド上で行われた IgG4 および IgG の免疫組織化学染色は、多数の IgG + 形質細胞および IgG4 + の IgG + 細胞に対する比率の増加がみられた。

要約すると、IgG4 関連疾患の臨床病理学的診断は、以下の組織学的特徴に基づく：リンパ形質細胞性および好酸球性炎症および多臓器系（リンパ節、肝臓および血管）の関与を伴う線維症、組織中の IgG + 形質細胞に対する IgG4 + の比の上昇した IgG4 + 形質細胞の数、および好中球細胞質抗体の陰性試験を伴う末梢好酸球増加症。我々はこれが、病理学的に確認された側頭動脈および皮膚の中型血管炎の組織病理学的証拠を有する IgG4 関連疾患の文書化された症例であると考え、この疾患のスペクトルを広げると考える。

治療に対する議論

今回のケースでは、巨細胞性動脈炎患者の 15~20% が適切な治療が始まる前に視力喪失がある場合永続的であるため、すぐにプレドニゾン治療を開始した。IgG4 関連疾患の診断を最終的に確認した側頭動脈生検を翌日に実施した。

治療開始後、彼女の全身症状は軽減し、体重は安定した。側頭動脈炎の症状は速やかに軽減され、検査結果は改善され、涙腺および舌下腺のサイズは徐々に減少した。6ヶ月間で、血清粘度は 3.6 から 1.9（正常範囲、1.4 から 1.8）、IgG1 レベルは 4560 から 2027mg/dl（正常範囲、382 から 929）、および IgG4 レベルは 2075 から 636mg/dL（正常範囲、4~86）へ低下した。血清補体レベルも正常化した。患者は紫斑病のエピソードが数週間続いたため、グルココルチコイドの開始から 1 カ月後に皮膚生検が行われた。エピソードは、診断時よりもはるかに顕著であった。紫斑は最終的に沈静化した。診断から 1 年後、彼女は 9 か月間紫斑病変がなかった。

解剖学的診断

IgG4 関連血管炎。