IgG4 関連の難治性慢性鼻副鼻腔炎

太田 康

東邦大学医学部耳鼻咽喉科学講座 (佐倉)

Refractory chronic rhinosinusitis of IgG4-related disease

Yasushi Ota

Toho University Medical Center Sakura Hospital

キーワード: 慢性鼻副鼻腔炎, IgG4 関連疾患, ミクリッツ病, 自己抗体, デスモグレイン 3

Key words: chronic rhinosinusitis, IgG4 related disease, Mikulicz disease, autoantibody, desmogleins 3

1. はじめに

IgG4 関連疾患とは、血清 IgG4 高値と罹患臓器への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴とする原因不明の慢性炎症性疾患である。頭頸部領域の IgG4 関連疾患としては、両側の涙腺、顎下腺の炎症性腫脹をきたすミクリッツ病が知られている¹⁾が、その病態に関しては不明な点が多く、その治療方法は未だ確立されていない²⁾。近年 IgG4 関連疾患に合併した慢性鼻副鼻腔炎の報告が散見される³⁻⁵⁾。今回、IgG4 の関与が示唆された難治性の慢性鼻副鼻腔炎の 2 症例を経験したので、ここに報告する。

2. 症例提示

症例 1 は 47 歳男性である。2 年前より慢性的に鼻閉、鼻漏、咳嗽症状を認めた。1 年ほど保存的に加療したが症状改善を認めず、当科紹介受診となった。気管支喘息の既往は無い。初診時鼻内視鏡所見では、両側下鼻甲介粘膜蒼白であったが、鼻茸などは認められず、中等度の鼻漏、後鼻漏を認めた。副鼻腔 Computed Tomography (CT) では、両上顎洞の軟部陰影、両篩骨洞の軟部組織陰影を認めた (図 1)。血液検査所見では、IgE 100 IU/ml と正常であり、

血中好酸球は 3.7% と正常範囲であった。鼻症状の改善をなかなか認めないため、IgG4 を測定したところ、血清 IgG 1473 mg/dl, IgG4 306 mg/dl と、IgG4 高値を示していた。

診断および治療目的に全身麻酔下に両側鼻内視鏡下鼻副鼻腔手術を施行したところ、左上顎洞には膿汁の貯留を認めたが、篩骨洞上顎洞の粘膜腫脹は両側とも軽度であった。手術検体による病理組織検査では、Hematoxylin Eosin (HE) 染色でリンパ球、形質細胞や繊維化病変を認め、好酸球浸潤は少数のみであった。免疫組織染色では IgG/IgG4 比 40% 以上、強拡大で 10 個以上の IgG および IgG4 陽性形質細胞を認め (図 2: 1-3)、IgG4 関連疾患の包括的診断基準を満たした。IgG4 関連疾患が考えられたため、全身検索を行ったが、眼窩外側部の腫脹や唾液腺腫脹の出現はなく、全身 CT でも他臓器に IgG4 関連疾患を示唆する所見もなく、病変は鼻副鼻腔だけであった。手術後鼻閉症状は軽快したが、鼻腔分泌物の多さは遷延し、後鼻漏、咳嗽症状が継続した。現在鼻洗浄や鼻噴霧型ステロイド、吸入ステロイド/長時間作用型 β 刺激薬 (ICS/LABA) 配合剤、CAM の少量長期投与などで外来経過観察中である。

症例 2 は 42 歳男性。両側鼻閉、嗅覚消失、両側顎下部の腫脹で当科を受診した。初診時両側鼻腔に鼻茸が認められ (図 3)、両側の顎下部、眼窩外側部の腫脹も認められた。CT では両側の汎副鼻腔炎、両側顎下腺、涙腺の腫脹が認められた (図 4)。血液検査では、血清総 IgE 380 IU/mL, IgG4 383 mg/dL と高値を示し、血中好酸球は 6.3% と正常範囲内であった。血清抗デスモグレイン 3 抗体は 4390 U/ml と高値を示した。

2020 年 10 月 18 日受稿
別冊請求先: 太田 康
〒285-8741 千葉県佐倉市下志津 564-1
東邦大学医学部耳鼻咽喉科学講座 (佐倉)
TEL: 043-462-8811
E-mail: Yasushiota5610@yahoo.co.jp

図1 症例1 副鼻腔 CT：両上顎洞の軟部陰影，両篩骨洞の軟部組織陰影を認める（白矢印）。(文献 11 より)

図2 症例1 副鼻腔粘膜病理組織写真。1：HE 染色。2：免疫染色（抗IgG抗体）。3：免疫染色（抗IgG4抗体）。IgG/IgG4比40%以上，強拡大で10個以上のIgGおよびIgG4陽性形質細胞を認める（矢印）。(文献 11 より)

全身麻酔下で鼻内視鏡下鼻副鼻腔手術，左顎下腺生検術を施行した。病理組織標本において，鼻副鼻腔粘膜固有層には多数のIgG4陽性細胞の浸潤が認められた。顎下腺にも多数のIgG4陽性細胞の浸潤が認められ，どちらもIgG4陽性細胞数/IgG陽性細胞数 $>50\%$ であり（図5），IgG4関連疾患の診断基準は満たしていたため，IgG4関連ミクリッツ病とそれに合併するIgG4関連の鼻副鼻腔炎と診断した。好酸球浸潤はわずかであった。術後は，抗ロイコトリエン薬，ステロイド鼻噴霧薬で経過をみているが，手術後3年現在，鼻粘膜に癒着性腫脹が認められ，嗅覚脱失は持続している。

デスマグレイン3とIgG4との関係を調べる為にエライザーを施行した。コントロールとして血清IgG4正常な慢性副鼻腔炎症例，血清IgG4高値の慢性副鼻腔炎症例の血清を用いて，同様な測定を行った。その結果，本症例の血清のみ反応が認められ，コントロール症例は反応が認められなかった（図6）。以上から，当症例におけるIgG4はデスマグレイン3に対する自己抗体である，と判断した。

同症例のIgG4染色病理組織標本において，副鼻腔粘膜上皮細胞の細胞間隙に沿ってIgG4の染色が認められた。デスマグレイン3で染色してみると，やはり同様に上皮細胞の細胞間隙に沿って抗デスマグレイン3抗体陽性細胞が存在していた。このことから，IgG4が副鼻腔粘膜上皮間隙に存在するデスマグレイン3に自己抗体として反応していると推測した。この症例においては，慢性副鼻腔炎における難治性の炎症性病変の原因にデスマグレイン3に対する自己抗体IgG4が関与していると考えられた（図7）。

3. 考 察

2症例とも鼻副鼻腔手術後も鼻症状が持続する難治性の鼻副鼻腔炎であるが，喘息を合併せず，血中，副鼻腔粘膜に好酸球浸潤を伴わない非好酸球性鼻副鼻腔炎である。原

図3 症例2 初診時鼻腔ファイバー所見。両側鼻腔に中程度の鼻茸が認められる。(文献12より)

図4 症例2 副鼻腔CT：上顎洞，篩骨洞，前頭洞と各副鼻腔に軟部組織陰影を認めた（白矢印）。両側涙腺の腫脹が認められた（白矢尻）。（文献12より）

図5 症例2 免疫染色（抗IgG4抗体）副鼻腔粘膜組織，顎下腺組織に多数のIgG4陽性形質細胞を認める（矢印）。（文献12より）

図6 症例2 エライザー結果。(文献12より)

図7 症例2副鼻腔粘膜免疫組織染色写真。抗IgG4抗体も抗デスモグレイン3抗体も粘膜上皮の細胞間隙を中心に染色が認められた(矢印)。(文献12より)

因も好酸球ではなく、IgG、IgG4が関与していると考えられ、好酸球性鼻副鼻腔炎とはまた別の病態であると考えられる。

IgG4関連慢性鼻副鼻腔炎についての個別の診断基準はなく、症例1においてはOkazakiらが報告した包括的診断基準(図8)に基づいて検討した⁶⁾。今回鼻腔という単一臓器に粘膜肥厚が続き、血液検査ではIgG4高値を認め、病理検査ではリンパ球や形質細胞の浸潤や繊維化、IgG、IgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、包括的な診断基準を満たした。今後は症例の積み重ねによりIgG4関連慢性鼻副鼻腔炎の診断基準をより明確にしていくことが必要である。また、慢性副鼻腔炎症例全てにIgG4に対する検査を行うことは現実的ではないが、手術や長期に及ぶ保存的治療に抵抗する副鼻腔炎症例においては、血清、あるいは組織中のIgG4の検査を行うことは意味のあることであると思われる。

Takanoらは、IgG4関連疾患の51.9%に副鼻腔炎を合併し

- (1)臨床所見: 単一または複数臓器に、びまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認めること。
- (2)血液所見: 高IgG4血症(135mg/dl以上)を認めること。
- (3)病理学的所見
 - a. 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と繊維化。
 - b. IgG4/IgG陽性細胞比40%以上かつIgG4陽性形質細胞が10/HPFを超えること。

1+2+3=確定群(definite), 1+3=準確定群(probable), 1+2=疑診群(possible)

図8 IgG4関連疾患の包括的診断基準。(文献6より)

ていたと報告している⁷⁾。また、好酸球性鼻副鼻腔炎症例において、IgG4浸潤が術後の予後と相関すると報告されている⁸⁾。今後、IgG4関連慢性鼻副鼻腔炎と好酸球性鼻副鼻腔炎との関係、あるいは非好酸球性鼻副鼻腔炎との関係も明確にしていく必要がある。

IgG4関連ミクリッツ病、あるいはIgG4関連の慢性鼻副

鼻腔炎において、その自己免疫性、自己抗原を同定した報告は他にみられないが、他領域におけるIgG4関連疾患においては散見される^{9,10)}。今回症例2でデスマグレイン3に対する自己抗体IgG4が同定されたことから、IgG4関連ミクリッツ病、IgG4関連の慢性鼻副鼻腔炎においても自己免疫疾患が関与していると思われる。同時自己抗体IgG4による自己免疫病態が慢性鼻副鼻腔炎の難治化に関与している可能性が考えられる。

本論文に関して、開示すべき利益相反状態は存在しない。

文 献

- 1) Yamamoto M, Ohara M, et al. Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 432-3.
- 2) Takano K, Yamamoto M, et al. Recent advances in knowledge regarding the head and neck manifestations of IgG4-related disease. *Auris Nasus Larynx*. 2017; 44: 7-17.
- 3) Moteki H, Yasuo M, et al. IgG4-related chronic rhinosinusitis: A new clinical entity of nasal disease. *Acta Oto-Laryngologica*. 2011; 131: 518-26.
- 4) Ohno K, Matsuda Y, et al. Nasal manifestations of IgG4-related disease: a report of two cases. *Auris Nasus Larynx*. 2015; 42: 483-7.
- 5) Piao Y, Wang C, et al. Concomitant occurrence of Mikulicz's disease and immunoglobulin G4-related chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study of 12 cases. *Histopathology*. 2016; 68: 502-12.
- 6) Okazaki K, Umehara H. Are Classification Criteria for IgG4-RD Now Possible? The Concept of IgG4-Related Disease and Proposal of Comprehensive Diagnostic Criteria in Japan. *Int J Rheumatol*. 2012; 2012: 357071.
- 7) Takano K, Abe A, et al. Clinical Evaluation of Sinonasal Lesions in Patients With Immunoglobulin G4-Related Disease. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2015; 124: 965-71.
- 8) Koyama T, Kariya S, et al. Significance of IgG4-positive cells in severe eosinophilic chronic Rhinosinusitis. *Allergol Int*. 2019; 68: 216-24.
- 9) 塩川雅広, 児玉裕三. 【IgG4関連疾患 - 診断と治療の最新動向】 IgG4関連疾患の自己抗原. *カレントセラピー* 2020; 58: 716-9.
- 10) 猪俣啓子, 永淵正法, 他. 【甲状腺疾患とIgG4関連疾患】 IgG4甲状腺炎におけるIgG4自己抗体の標的抗原の同定. *日本甲状腺学会雑誌* 2019; 10: 40-6.
- 11) 谷口賢新, 太田 康, 他. IgG4関連疾患と思われた難治性慢性副鼻腔炎の2症例. *日鼻科* 2019; 58: 719-24.
- 12) Ota Y, Ishikawa F, et al. A case of refractory chronic rhinosinusitis with anti-desmoglein 3 IgG4 autoantibody. *Allergol Int*. 2017; 66: 634-6.