非典型的な臨床経過をたどり、 心膜液貯留を契機に診断に至った IgG4 関連疾患の1例

土方 奈奈子
吉永 綾

山本 哲平
岩崎 雄樹

菅原 一樹
塚田 弥生

西 祐吾
浅井 邦也

野間 さつき
清水 渉

要 旨

79歳、男性。皮膚掻痒や腹水が出現し前医を受診した。好酸球増多症候群が疑われ、ステロイド全身投与で症状は改善した。5年後に大量心膜液貯留を指摘され、当院に入院した。末梢血好酸球増加、血清IgE、IgG4高値を認めるも、心膜液中に形質細胞や好酸球の増加はなし。尿閉と性腺機能低下所見から、肥大を伴わない非特異的前立腺炎を同定。同部組織診でIgG4陽性形質細胞浸潤があり、IgG4関連疾患と診断した。IgG4関連心膜炎は慢性の経過をとるが、診断時、既に収縮性心膜炎に至り、予後不良であることが多く、注意を要する。

〔日内会誌 107: 1357~1364, 2018〕

ポイント

- ・心膜はIgG4関連疾患の標的臓器であり、心膜炎や心膜液貯留を呈する。
- ・IgG4関連疾患の30%に末梢好酸球増加や高IgE血症が合併し、好酸球増多症候群との鑑別を要する。
- ・IgG4関連心膜炎の半数以上が収縮性心膜炎に至っており、心膜開窓術を要する。
- ・ステロイドに対する反応は良好だが、漸減中止により再発する例が多い。

Key words IgG4関連疾患，心膜炎，前立腺炎，心膜液貯留，末梢血好酸球増加

はじめに

IgG4関連疾患は、本邦における硬化性膵炎における高IgG4血症についての報告から始まった概念であり、血中IgG4高値に加え、IgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、全身諸臓器に腫大、腫瘍、肥厚性病変を認める原因不明の疾患である。罹患臓器は膵臓、胆管、涙腺・唾液腺、腎臓、肺、リンパ節、髄膜、動脈、乳腺、前立腺、甲状腺、心膜、皮膚等多岐にわた

る¹⁾。自己免疫性機序が想定されており、ステロイド全身投与が第一選択となるが、中止によって約半数で再発が見られる難治性疾患である²⁾。今回、我々は、心膜液貯留を契機に診断に至ったIgG4関連疾患の1例を経験した。

症例

患者：79歳、男性。主訴：皮膚掻痒，下腿浮腫。現病歴：2011年、皮膚掻痒と四肢浮腫を主

〔第631回関東地方会（2017/03/11）推薦〕〔受稿2017/09/04，採用2018/03/09〕

日本医科大学循環器内科

Case Report：An atypical case of IgG4-related disease diagnosed by massive pericardial effusion.

Nanako Hijikata, Teppei Yamamoto, Kazuki Sugawara, Yugo Nishi, Satsuki Noma, Aya Yoshinaga, Yu-ki Iwasaki, Yayoi Tsukada, Kuniya Asai and Wataru Shimizu：Department of Cardiovascular Medicine, Nippon Medical School, Japan.

訴に前医を受診した。末梢血好酸球増加から好酸球性血管性浮腫が疑われ、皮膚生検を施行されたが、確定診断には至らなかった。同時期に腹水貯留と腸管壁浮腫を認め、上下部消化管内視鏡・生検やカプセル内視鏡も施行されたが、疾患特異的な所見は認められず、確定診断には至っていない。臨床経過から好酸球増多症候群が強く疑われ、診断的治療としてプレドニゾロン（prednisolone：PSL：0.5 mg/kg）内服が開始され、腹水は消失した。PSLは2015年に漸減中止されたが、2016年、皮膚掻痒と下腿浮腫が再発し、腹部CT（computed tomography）で心膜液貯留を偶発的に指摘され、当院に精査目的に入院した。

一〇メモ PSL中止から1年後に症状が再燃した。

既往歴：胃潰瘍、橋本病。内服薬：なし。アレルギー歴：なし。家族歴：母 肺癌、兄 胃癌。生活歴：夫婦2人暮らしで子どもなし。身体所見：身長163 cm、体重52 kg、体温36.5℃。脈拍86/分、血圧136/78 mmHg。不整。心雑音・心膜摩擦音なし、下腿浮腫あり、全身に掻破痕あり。その他特記事項なし。心電図：心房細動、心拍数94/分、肢誘導低電位、ST-T変化なし。胸部X線：心胸郭比62%、その他特記事項なし。心エコー：300～500 mlの心膜液貯留、EF 74%、左室壁運動低下なし。血液検査所見：赤血球296万/ μ l、Hb 9.9 g/dl、Ht 28.9%、白血球6,100/ μ l（分画：Neutro 40.6%、Lymph 25.3%、Eosino 25.6%：1,561/ μ l）、血小板12.3万/ μ l、TP 8.0 g/dl、Alb 2.5 g/dl、IgG 3,692 mg/dl、IgA 296 mg/dl、IgM 22 mg/dl、IgG4 1,420 mg/dl（IgG4/IgG比38.5%）、非特異的IgE 18,697 IU/ml。BUN 9.0 mg/dl、Cr 0.86 mg/dl、総ビリルビン0.7 mg/dl、AST 34 U/l、ALT 18 U/l、Na 135 mmol/l、Cl 104 mmol/l、K 3.8 mmol/l、CRP 0.50 mg/dl、BNP 209.3 pg/ml、TSH 13.170 μ U/ml、FT₃ 1.96 pg/ml、FT₄ 0.98 ng/dl。ANA、MPO-ANCA、PR3-ANCAいずれも陰性。T-SPOT陰性。電気泳動：多クローン性IgG増加、M蛋白認め

ず。免疫グロブリン遊離L鎖 κ / λ 比1.14。尿定性：尿蛋白陰性、尿中BJP陰性。

一〇メモ 末梢血好酸球増多を認めた。高TP血症・低Alb血症から高 γ グロブリン血症が示唆され、血清IgE、IgG4が異常高値を示した。

胸腹部骨盤造影CT：悪性所見なし、腫瘍・結節病変なし。心臓MRI（magnetic resonance imaging、**図1**）：壁肥厚・菲薄化なし。弁膜症等の器質的異常なし。T2強調画像や遅延造影所見で心筋に高信号域は認めず、心筋の炎症や線維化は否定的であった。心膜は全体的にやや肥厚し、弱い遅延造影効果を伴っていた。

一〇メモ 心臓MRI所見は慢性心膜炎が疑われる所見で、過去1年間の心胸郭比が緩徐に増大する所見と一致した。炎症の再燃はステロイド中止直後から生じていた可能性もある。

臨床経過

心膜穿刺を施行し、色調は淡黄色透明で、細胞数は白血球3万/ μ l、赤血球<1万/ μ l、生化学はTP 6.3 g/dl、Alb 2 g/dl、LD 209 U/l、糖103 mg/dlであり、滲出性と判断した。心膜液中の免疫グロブリンはIgG 3,207 mg/dl、IgG4 1,290 mg/dl、非特異的IgE 3,627 IU/ml（10倍希釈）と高値を認めた。細胞診で好酸球や形質細胞の増加は認めなかった。悪性所見はなく、培養検査は一般細菌・抗酸菌共に複数回陰性だった。持続ドレーンで排水量は徐々に減少し、3日後ドレーンを抜去した。

経過中に突然尿閉と発熱を来とし、尿閉出現時には、一過性に心膜ドレーン量の増加を認めた。前立腺腫大は認めなかったが、PSA 0.014 ng/mlと異常低値から性腺機能低下症が疑われ、testosterone 0.53 ng/ml（基準値1.31～8.71）、LH 20.7 mIU/ml（基準値1.7～11.7）、FSH 36.4 mIU/ml（基準値2.1～18.6）と原発性性腺機能低下症であった。Gaシンチグラフィ

図1 経胸壁心臓超音波検査 (A, B) と心臓 MRI 所見 (C, D)
A: 長軸像, B: 短軸像, C: T2 強調画像, D: 遅延造影
心膜液貯留 (黄矢印) と心膜肥厚・線維化 (白矢印) 所見あり。

図2 ガリウムシンチグラフィ (CT フュージョン画像)
前立腺での高信号を認める (黄矢印)

(図2) で前立腺に高度集積を認め、単に前立腺腫大がないことやPSA低値からでは前立腺炎の可能性は否定できないと考えられた。前立腺組織診 (図3) では線維化を伴う慢性炎症があり、IgG4/IgG形質細胞比 $>40\%$ と病理診断基準を

満たし、臨床所見と併せてIgG4関連疾患の診断に至った。

ローメモ IgG4関連疾患の確定診断には組織診断が必須。前立腺炎は腫大がなくても存在し得る。

本症例では、診断時に諸症状が軽快し、ステロイド性骨粗鬆症に起因する大腿骨頸部骨折が続発したことから、ステロイドによる治療は開始せず、胸部X線の心胸郭比や心エコー検査を定期的に行う方針として退院とした。

考察

心膜炎は、臨床経過あるいは病因によって分類される。本症例では、PSL中止後1年の経過中、胸部X線の心胸郭比に緩徐に拡大所見があり、心臓MRIでの心膜肥厚・線維化所見から慢性心膜炎と考えられた。病因による分類では、

図3 前立腺生検所見

A: HE 染色, B: 免疫染色 (IgG), C: 免疫染色 (IgG4)

感染症, 非感染症, 過敏症・自己免疫性に大分されるが, 慢性心膜炎の原因としては結核の頻度が最も高い。他に悪性腫瘍, 全身性エリテマトーデス, 関節リウマチ, 真菌感染, 放射線照射, 細菌感染, 乳糜心膜炎等が知られている³⁾が, 本症例ではいずれの疾患も否定的であった。粘液水腫を代表とする重度甲状腺機能低下症でも慢性心膜液貯留の原因となるが, 本例では潜在性甲状腺機能低下にとどまり, 検査所見からは血清IgG4とIgEの異常高値が際立っており, 鑑別を進める手掛かりとなった。

IgG4関連疾患は中高年男性に好発し, 本邦での患者数は約8,000人とされる²⁾。緩徐進行性で, 典型的には高熱等全身炎症反応の所見を認めることは少ない。約30~40%にアトピー性皮膚炎や気管支喘息, 慢性鼻炎や湿疹等のアレルギー性疾患の既往を認める。また, 患者の約30%に末梢血好酸球増加や高IgE血症を認める⁴⁾。IgG4関連疾患では, 2型ヘルパーT (type 2 helper : Th2) 細胞や制御性T細胞を介してインターロイキン (interleukin : IL)-4, 5, 10, 13やトランスフォーミング増殖因子 (transforming growth factor : TGF)- β 等のサイトカインが放出され, これらサイトカインが末梢血好酸球増加, 高IgE血症や高IgG4血症を来とし, IgG4関連疾患に特徴的な線維化を促進するといった機序が想定されている。

近年, IgG4関連疾患で心膜が標的臓器となることが認知されるようになったが, 依然として症例報告は少ない。今回, 我々は文献検索で得られた症例報告全14例を比較検討した (表)⁵⁾。その結果, 半数 (7/14例) で収縮性心膜炎を来し, 心膜開窓術を要していた。ステロイドは, 心膜開窓術に追加して, または収縮性心膜炎を呈さなかった症例に対して使用され (PSL 0.5~0.6 mg/kg), 治療反応 (心膜液減少) は良好であった。一方, 14例中4例は心タンポナーデを来すなど急性の経過をたどり, うち2例は死亡症例であり, 病理解剖によって診断された。一般的に, IgG4関連疾患は緩徐進行性であり, 無症候性であれば, 治療をせず経過観察が選択されることもあるが, 心膜が標的臓器の場合には, このように予後が悪く, 注意深く臨床経過を観察する必要があると考えられた。

IgG4関連疾患では, ステロイドの漸減や中止により, 他臓器も含めた再燃/再発例が多く報告されている。本症例の場合は, 腹水に対しステロイド治療が開始され, 4年間にわたる投与期間で漸減中止されたが, 1年後に再発が明らかとなった。尿閉と心膜液貯留量の病勢はほぼ一致しており, 前立腺炎と心膜炎の機序は同一と考えた。ドレナージ後に症状が軽快したこと, また, 今回, ステロイド治療の再開は選択しなかったが, 以上のような知見を踏まえると, 今

表 過去の症例報告における心膜炎を伴う IgG4 関連疾患

症例 年齢/性	経過	タンポ ナーデ	収縮性 心膜炎	血清 IgG4 (mg/dl)	診断	治療	予後
68/M	慢性		(+)	206	心膜生検	心膜開窓術	
63/F	慢性			420	記載なし	ステロイド	
69/M	慢性			408	心膜液 細胞診	ステロイド	
76/M	慢性		(+)	(-)	心膜生検	心膜開窓術	
29/F	慢性		(+)	136	記載なし	ステロイド	
69/M	急性	(+)		25	剖検解剖	(-)	死亡
83/M	急性	(+)		812	剖検解剖	(-)	死亡
81/M	慢性		(+)	196	心膜生検	心膜開窓術+ステロイド	
75/M	慢性		(+)	(-)	心膜生検	ドレナージ+心膜開窓術	
60/F	急性	(+)		1,800	心膜生検	ドレナージ+ステロイド	
50/F	急性			428	記載なし	ステロイド	
58/M	慢性		(+)	1,513	心膜生検	ドレナージ+心膜開窓術+ステロイド	
47/M	慢性		(+)	668	心膜生検	心膜開窓術	
65/M	慢性			637	記載なし	ステロイド	

後、長期にわたって全身の注意深い経過観察を行い、特に心膜病変の進行に対しては、遅滞することなく、ステロイド療法を再開することが必要であると考えられた。

最終診断

→ IgG4 関連疾患（心膜炎，前立腺炎），原発性性腺機能低下症，潜在性甲状腺機能低下症，薬剤性骨粗鬆症

おわりに

心膜液貯留と前立腺炎による尿閉を合併し、前立腺生検からIgG4 関連疾患と診断された1例を経験した。

謝辞 前立腺生検及び病理組織解析は、日本医科大学泌尿器科学 木村剛准教授，赤塚純助教に施行いただいた。この場をお借りして御礼申し上げます。

著者のCOI（conflicts of Interest）開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) Stone JH, et al : IgG4-related disease. N Engl J Med 366 : 539-551, 2012.
- 2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業「IgG4関連疾患」に関する調査研究 平成24年度総括・分担研究報告書（研究代表者：千葉勉）.
- 3) Yamamoto M, et al : Mechanisms and assessment of IgG4-related disease : lessons for the rheumatologist. Nat Rev Rheumatol 10 : 148-159, 2014.
- 4) Della-Torre E, et al : Immunology of IgG4-related disease. Clin Exp Immunol 181 : 191-206, 2015.
- 5) Matsumiya R, et al : Elevated serum IgG4 complicated by pericardial involvement with a patchy ^{18}F -FDG uptake in PET/CT : atypical presentation of IgG4-related Disease. Intern Med 54 : 2337-2341, 2015.

症例掲載施設紹介

日本医科大学付属病院 循環器内科

(日本医科大学 循環器内科学)

【概要】

不整脈、虚血性心疾患、心不全、大動脈疾患、糖尿病/末梢血管疾患、心臓リハビリテーション、心エコー、集中治療の8つのグループがあり、互いに連携をとりながら診断・治療にあたる傍ら、臨床・基礎研究、卒前・卒後教育にも注力しています。

【病棟】

病床数 60

常勤医師 28 名（助教 13 名，大学院生 5 名，後期研修医 10 名）

指導教官 8 名（教授 2 名，准教授 2 名，講師 4 名）

【外来】

月曜日から土曜日まで毎日、疾患・グループ毎にそれぞれの専門担当医が対応しています。

【対象疾患】

虚血性心疾患，各種不整脈，肥大型心筋症をはじめ，あらゆる循環器疾患に対応できる体制を整えています。重症例や急性期で全身管理を

要する症例は，心臓血管集中治療科（上記以外に定床 12，常勤医師 11 名）と協力して診療しています。

【不整脈グループ】

薬物治療及び年間約 450 例のカテーテルアブレーション，年間約 120 例のデバイス治療実績があります。また，清水主任教授の専門分野である遺伝性致死性不整脈の診断・治療・研究にも積極的に取り組んでいます。

【虚血性心疾患グループと心臓リハビリテーショングループ】

年間約 1,400 例のカテーテル検査と約 550 例の血管内治療を行っています。特に，閉塞性肥大型心筋症に対する経皮的の中隔心筋焼灼術（percutaneous transluminal septal myocardial ablation：PTSMA）では豊富な経験があります。また，包括的な虚血性心疾患治療構築を目指し，心臓リハビリテーションを積極的に行っています。

【心不全グループ】

年間約350例の急性心不全入院があります。心不全の原因は多岐にわたるため、他科とも連携して診断・治療にあたっています。虚血性心疾患、心筋症、弁膜症等の対象疾患を心筋シンチグラフィ、心臓MRI、PET検査を駆使して病態把握し、診断精度の向上を目指しています。

【心エコーグループ】

経胸壁、経食道、負荷心エコー併せて年間約10,000件行っています。超音波研修施設であり、超音波専門医・指導医資格取得に向けた指導プログラムを作成しています。

【末梢動脈疾患グループ】

末梢動脈疾患であるBuerger病、閉塞性動脈硬化症等を対象として、血管内治療や血管再生治療による血行再建のほか、昆虫を使用して薬剤を極力使用しない創傷治療法等、患者自身や生物のもつ再生能力を最大限活用した治療法を確

立することを目指しています。

【研修内容と到達目標】

後期研修医は日本医科大学付属4病院内で各グループローテーション研修をします。2年間の後期研修が終わると、大学院入学か、関連病院も含めた臨床研修継続かを選択します。研修修了後、新内科専門医をはじめ循環器専門医等各種資格取得を目指します。内科医として広範な医学知識を有し、高度な専門的技量を兼ね備えた循環器専門医である一方で、人間性豊かで独創性があり、国際的にも通用する臨床医、研究者、教育者の育成を目指しています。

ホームページ

<https://www.nms.ac.jp/college/schoolroom/rinshouigaku/jyunkankinaika.html>

文責：日本医科大学循環器内科

助教 山本 哲平