

CASE REPORT

## 傍椎体腫瘍以外に病変を認めず肺腺癌を合併した IgG4 関連疾患の 1 例

小笹 睦<sup>1</sup>・澤井豊光<sup>1</sup>・原田陽介<sup>1</sup>・  
吉岡寿麻子<sup>1</sup>・松尾信子<sup>1</sup>・迎 寛<sup>2</sup>

### A Case of IgG4-related Disease Composed of a Paravertebral Tumor Alone with Multiple Lung Cancers

Mutsumi Ozasa<sup>1</sup>; Toyomitsu Sawai<sup>1</sup>; Yosuke Harada<sup>1</sup>;  
Sumako Yoshioka<sup>1</sup>; Nobuko Matsuo<sup>1</sup>; Hiroshi Mukae<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagasaki Harbor Medical Center, Japan; <sup>2</sup>Department of Respiratory Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Japan.

**ABSTRACT** — **Background.** IgG4-related disease is a fibroinflammatory condition that is capable of affecting multiple organs. There are no previous reports of cases involving a lesion on the paravertebral body alone, and only a few cases involving complication with primary lung cancer have been reported. **Case.** The patient was a 67-year-old man who had been diagnosed with multiple ground glass nodules (GGNs) on chest CT 6 years previously. During follow-up, a GGN in the right upper lobe increased in size, and lung cancer was suspected. Thus, he presented to our department 2 years previously. Soft tissue tumors around the Th10 vertebral body were recognized at the initial visit to our hospital, and showed a tendency toward enlargement. Right upper lobectomy and a biopsy of the tumor on the paravertebral body revealed that the GGNs were lung adenocarcinoma. A histological examination of the paravertebral tumor revealed IgG4-positive plasma cell infiltration and an increased IgG4 concentration, leading to a diagnosis of IgG4-related disease. **Conclusion.** This is a valuable case of IgG4-related disease composed of only a paravertebral lesion that co-existed with multiple lung adenocarcinomas.

(JLCC. 2021;61:213-217)

**KEY WORDS** — IgG4-related disease, Lung cancer, Paravertebral tumor

Corresponding author: Toyomitsu Sawai.

Received July 14, 2020; accepted March 3, 2021.

**要旨** — **背景.** IgG4 関連疾患は全身諸臓器に病変をきたす線維性炎症性疾患であり傍椎体のみに病変を有する症例の報告はなく、原発性肺癌との合併例も少ない。 **症例.** 67 歳男性。6 年前に胸部 CT で多発すりガラス状結節 (ground glass nodules : GGN) を指摘され、経過観察中に右上葉の GGN が増大し 2 年前に当科紹介となった。また、当院初診時に認められた Th10 椎体周囲の軟部

腫瘍も増大傾向であった。右上葉切除術、傍椎体腫瘍の生検を行い GGN は肺腺癌であり、傍椎体腫瘍では IgG4 陽性形質細胞が認められ血清 IgG4 上昇と合わせて IgG4 関連疾患の診断となった。 **結論.** 肺癌に併発し傍椎体腫瘍以外に病変を認めなかった IgG4 関連疾患の貴重な 1 例である。

**索引用語** — IgG4 関連疾患、肺癌、傍椎体腫瘍

<sup>1</sup>長崎みなとメディカルセンター呼吸器内科；<sup>2</sup>長崎大学病院第二内科・呼吸器内科。

論文責任者：澤井豊光。

受付日：2020 年 7 月 14 日，採択日：2021 年 3 月 3 日。

## 緒言

IgG4 関連疾患は、全身諸臓器に病変をきたす原因不明の自己免疫性疾患である。脾臓や腎臓といった臓器病変をきたすことが多く、傍椎体のみに病変を有する症例の報告はない。また、IgG4 関連疾患と悪性腫瘍の合併も報告はあるが、原発性肺癌との合併例の報告は少ない。今回、我々は肺癌に併発した傍椎体腫瘍のみに病変を認める IgG4 関連疾患の症例を経験したので、文献的考察を加えて報告する。

## 症例

症例：67 歳，男性。

主訴：自覚症状なし。

既往歴：65 歳，慢性副鼻腔炎。

アレルギー歴：喘息・アレルギー性鼻炎・アトピー性皮膚炎なし，食事・薬剤アレルギーなし。

家族歴：なし。

生活歴：喫煙：10 本/日，20～40 歳，飲酒：機会飲酒。粉塵曝露歴：なし。

常用薬：アトルバスタチン，フェブキソスタット，アムロジピンベシル酸塩。

現病歴：201X-6 年に近医で右上下葉，左上葉に多発すりガラス状結節 (ground glass nodules: GGN) を指摘され，経過観察されていた。201X-2 年に当院紹介となった時点で Th10 椎体周囲の軟部腫瘍も指摘されたが，無症状であったため経過観察されていた。軟部腫瘍に関しては前医からの画像データの提供がなく，発症時期は不明であった。201X 年 12 月の胸部 CT で右上葉の GGN の増大，傍椎体腫瘍の増大が認められたため，精査加療目的に入院となった。

入院時現症：身長 169.0 cm，体重 71.6 kg，意識レベル JCS 0，体温 36.4℃，脈拍 92 回/分・整，血圧 125/73 mmHg，SpO<sub>2</sub> 98% (室内気)，眼結膜に貧血，黄疸なし，

咽頭，扁桃腺の発赤，腫脹なし，表在リンパ節も触知しなかった。胸部聴診上ラ音は聴取せず，心雑音も聴取されなかった。腹部や神経学的に異常は認めなかった。

入院時検査所見 (Table 1)：IgM 242 mg/dl，IgG4 238 mg/dl と上昇がみられた。その他，生化学・血算ともに異常所見はみられなかった。腫瘍マーカーも CEA 3.8 ng/ml，CYFRA 0.6 ng/ml，ProGRP 40.6 pg/ml と上昇はみられなかった。

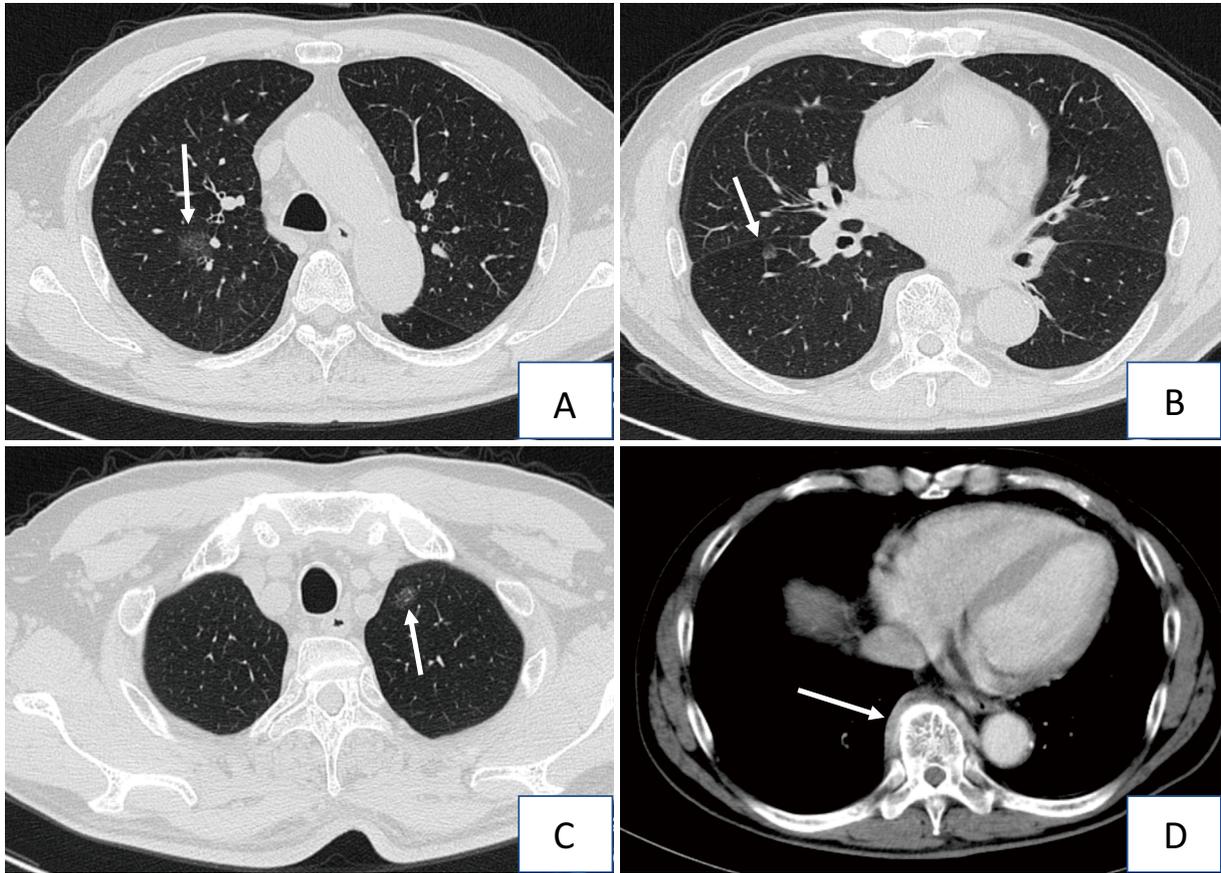
胸部 CT (Figure 1A～1D)：右 S<sup>2</sup> (Figure 1A)，右 S<sup>6</sup> (Figure 1B)，左 S<sup>1+2</sup> (Figure 1C) に多発 GGN が認められた。また，造影 CT で Th10 椎体周囲に均一に造影される腫瘍が認められた (Figure 1D)。

MRI (Figure 2A, 2B)：T1WI (Figure 2A) で低信号，T2WI (Figure 2B) で軽度の低信号，拡散強調画像で明瞭な高信号を呈していた。

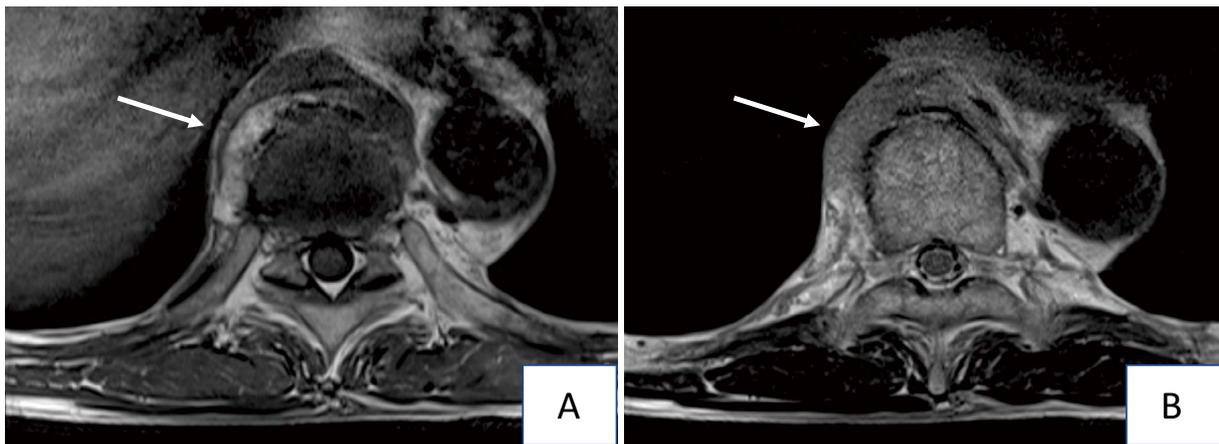
臨床経過：MRI の所見から，Th10 椎体周囲の傍椎体腫瘍に関しては IgG4 関連疾患を含む後腹膜線維症や悪性リンパ腫が疑われた。右上葉の多発 GGN に関しては胸部画像所見と臨床経過より肺癌が疑われたため，右上葉切除術・右下葉 S<sup>8</sup> 部分切除術とともに傍椎体腫瘍の生検も同時に施行した。右上葉切除検体の病理組織像 (Figure 3A) では，右上葉切除検体内にみられた複数の病変全てで異型上皮細胞が肺胞壁に沿って増殖する置換型肺腺癌の所見が認められた。右下葉 S<sup>8</sup> 部分切除検体でも同様の所見がみられた。腫瘍の周囲に IgG4 関連疾患を示唆するような形質細胞浸潤はみられなかった。傍椎体腫瘍の生検病理組織 (Figure 3B～3D) では，胚中心を伴う多数のリンパ濾胞がみられ，濾胞間に好酸性胞体である Russell 小体を有する形質細胞浸潤が認められた。免疫染色では，T 細胞，B 細胞の単クローン性増殖はみられず，悪性リンパ腫は否定的であった。間質に浸潤していた形質細胞の多くが IgG，IgG4 陽性であり，IgG4 陽性細胞/IgG 陽性細胞比は 66.7% であった。これらの病理組織学的所見と血清 IgG4 高値を合わせ，IgG4 関連疾患と

**Table 1.** Examination Findings on Admission

Hematology		Biochemistry		Serology	
WBC	7700/ $\mu$ l	TP	6.9 g/dl	CRP	0.09 mg/dl
Neut.	77%	Alb	4.3 g/dl	CEA	3.8 ng/ml
Eos.	1%	AST	22 U/l	CYFRA	0.6 ng/ml
Lymph.	19%	ALT	18 U/l	ProGRP	40.6 pg/ml
Mono.	3%	$\gamma$ -GTP	18 U/l	IgG	1173 mg/dl
Baso.	0%	LDH	160 U/l	IgA	263 mg/dl
RBC	$48.1 \times 10^4$ / $\mu$ l	Na	139 mEq/l	IgM	242 mg/dl
Hb	15.2 g/dl	K	4.3 mEq/l	IgG4	238 mg/dl
Plt	$24.3 \times 10^4$ / $\mu$ l	Cl	109 mEq/l		
		BUN	17.8 mg/dl		
		Cre	0.99 mg/dl		



**Figure 1.** Chest enhanced computed tomography. **A-C:** Arrows indicate GGNs. **A:** A GGN is observed in the upper right lobe. **B:** A GGN is recognized on the right S<sub>6</sub>. **C:** A GGN is observed in the upper left lobe. **D:** A uniformly stained soft tissue mass adjacent to the Th10 vertebral body is observed (arrow).

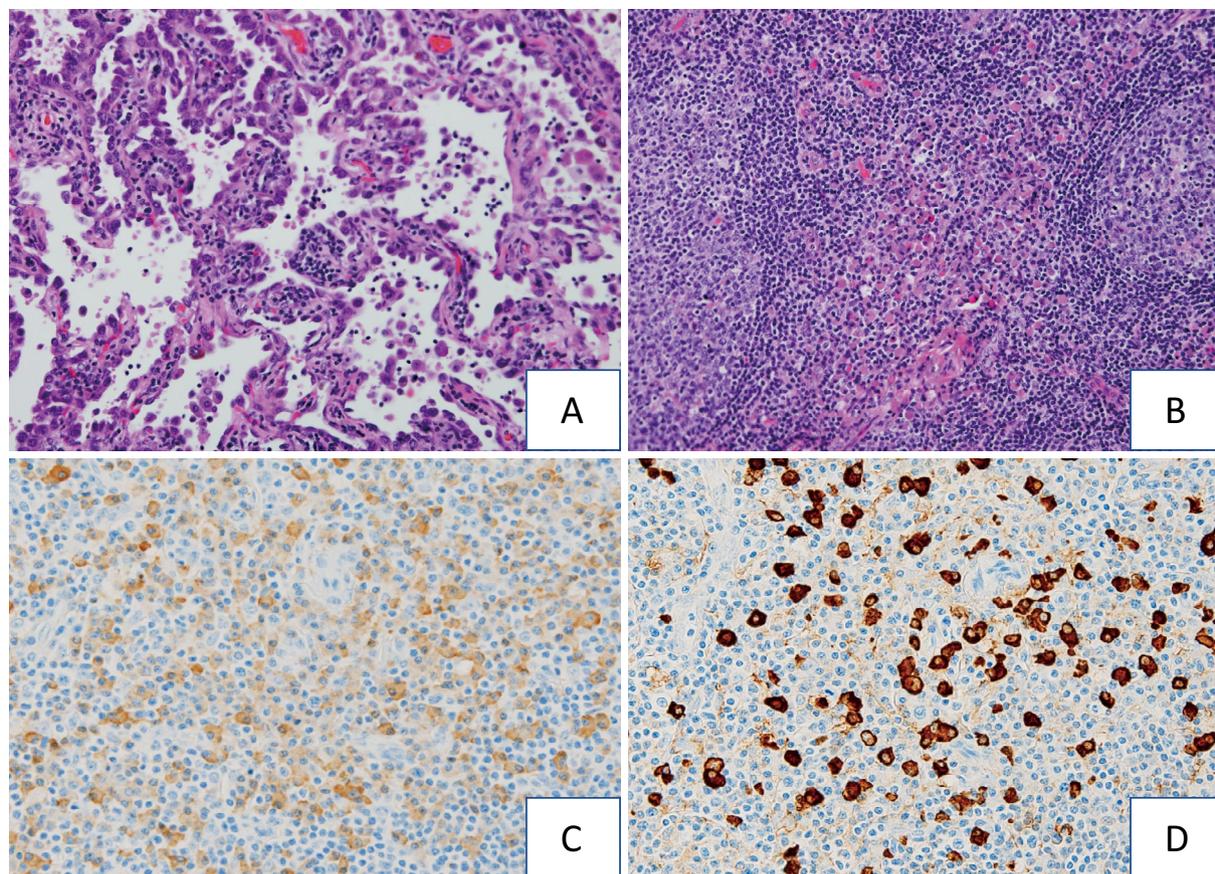


**Figure 2.** Vertebral body MRI. **A:** T1-weighted image. The paravertebral mass shows a low signal intensity and the fat component is not clear (arrow). **B:** A T2-weighted image shows mildly low signal intensity (arrow).

診断した。その後、術後7ヶ月を経過した時点では傍椎体腫瘍のさらなる増大はみられていない。

#### 考 察

IgG4 関連疾患は、リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著



**Figure 3.** The histopathology of the tumor in the resected right upper lobe (A) and biopsy of the paravertebral mass (B-D). **A:** Hematoxylin-eosin (H&E) staining. Atypical columnar cells show lepidic growth without invasion (i.e., adenocarcinoma *in situ*). H&E staining of the paravertebral mass (B) revealed many infiltrating plasma cells, some of which had Russell bodies, between reactive lymphoid follicles. Immunostaining of IgG (C) and IgG4 (D) demonstrated that the ratio of IgG4-positive cells to IgG-positive cells was 66.7%.

しい浸潤と線維化により全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。中でも、膵臓、腎臓、涙腺、唾液腺、動脈周囲に病変が起きやすく、90%以上の患者がこれら5つのうち少なくとも1つの臓器障害を有しているとする報告もある。<sup>1</sup>一方で、本症例のように傍椎体に病変を有する症例の報告は少ない。傍椎体腫瘍のみでは臨床症状を呈さず自覚症状がないこともあり、これまではいずれも腎臓や唾液腺といったその他の臓器障害を契機として、その精査中に傍椎体腫瘍を指摘された症例が報告されている。<sup>2-4</sup>本症例は肺癌を疑う多発GGNの経過観察のため撮影された胸部CTにおいて、傍椎体のみに病変が認められた稀なIgG4関連疾患症例である。

IgG4関連疾患と悪性腫瘍の関連性については、関連がないと結論付けた報告<sup>5</sup>もあれば、悪性腫瘍との合併リスクが高いと結論付けた報告<sup>6</sup>もあり、未だ明らかになっていない。また、IgG4関連疾患と肺癌との合併症例

のみを集積し検討した報告は存在しない。

IgG4関連疾患と悪性腫瘍との因果関係については明らかにされていないが、IgG4関連疾患の確定診断に至った後、1年間の経過で悪性腫瘍との強い関連が推定された報告もあり、<sup>7</sup> IgG4の活動性の高さや持続的な炎症が悪性腫瘍発症の誘因となる可能性が示唆されている。<sup>8</sup>これまで、IgG4関連疾患と肺癌を合併した症例については少ないが報告されている。Inoueらは本邦の8施設で過去8年の間にIgG4関連疾患と診断された235症例について臓器障害や悪性腫瘍との合併などを後方視的に検討している。<sup>1</sup>この報告では、IgG4関連疾患と診断した際にすでに悪性腫瘍との合併がみられた症例は38症例であり、IgG4関連疾患診断後、22年間の経過観察中に新たに悪性腫瘍が出現した症例は15症例であった。興味深い点は、IgG4関連疾患を診断した際に合併していた悪性腫瘍の内訳をみると肺癌は3症例(7.9%)と稀であったが、診断後に新たに出現した悪性腫瘍の中では肺癌が6

症例(40%)と最多であった。統計学的な有意差は示されていないが、悪性腫瘍の中でも肺癌はIgG4関連疾患に罹患した後、長期的な経過の中で発症するリスクが他の腫瘍よりも高くなる可能性が考えられた。また、これらの肺癌合併症例の中には、腫瘍とIgG4肺疾患が同部位に出現した症例が認められた。実際に、IgG4関連疾患と肺腫瘍を合併した症例報告の中には、肺癌切除検体の免疫組織染色でIgG4関連肺疾患の合併を認めた症例や、最初にIgG4関連疾患と診断され、画像フォローを行われていたところ、IgG4関連疾患と診断された肺陰影の周囲や内部に新たな結節影やすりガラス陰影が出現し、肺癌の診断に至った症例の報告がある。<sup>9-12</sup> これらの報告はいずれも病理組織学的に、腫瘍組織の周囲や内部にIgG4陽性形質細胞の浸潤がみられており、IgG4関連疾患による炎症が肺腫瘍の発症に関連している可能性が考えられている。本症例は右上下葉、左上葉の多発GGNの経過観察中、右肺の病変が経時的に増大してきたため肺癌を疑い外科的切除を施行した。病理組織学的に上皮内腺癌の診断となり、腫瘍の周囲にIgG4関連肺疾患の合併を疑うIgG4陽性形質細胞浸潤はみられなかった。また、当院受診時にはすでに肺野の多発GGNもTh10の傍椎体腫瘍も認められていたことから、肺癌とIgG4関連疾患が因果関係なく偶然に合併した可能性も否定はできない。しかし、右上葉の多発GGNの増大が指摘されたと同時に傍椎体腫瘍の増大も認められた点は、肺癌とIgG4関連疾患の因果関係を示唆する所見と考えられた。今後、残存している左上葉のGGNや傍椎体腫瘍周囲に腫瘍の合併を疑う所見が出現しないか、慎重に経過をみていく必要があると考えられた。

今後、傍椎体のみに限局するIgG4関連疾患が存在すること、加えて肺癌を合併する危険性も念頭において、診療にあたっていく必要があるものと考えられた。

本論文内容に関連する著者の利益相反：なし

謝辞：稿を終えるにあたり、病理組織所見のご指導をいただいた本院病理診断科入江準二先生、久留米大学病理診断科大島孝一教授に深く感謝いたします。

本論文の要旨は、第83回日本呼吸器学会九州支部秋季学術講演会(2019年9月6日)において発表した。

## REFERENCES

- Inoue D, Yoshida K, Yoneda N, Ozaki K, Matsubara T, Nagai K, et al. IgG4-related disease: dataset of 235 consecutive patients. *Medicine*. 2015;94:e680.
- Taniguchi T, Kobayashi H, Fukui S, Ogura K, Saiga T, Okamoto M. A case of multifocal fibrosclerosis involving posterior mediastinal fibrosis, retroperitoneal fibrosis, and a left seminal vesicle with elevated serum IgG4. *Hum Pathol*. 2006;37:1237-1239.
- 谷口優子, 森山有紀子, 三ツ村隆弘, 瀧 玲子, 吉澤正文, 高野弥奈. 椎体周囲に後縦隔腫瘍を形成したIgG4関連疾患の1例. *日呼吸誌*. 2012;1:201-206.
- 真木幸代, 高倉 晃, 日吉康弘, 横場正典, 益田典幸, 片桐真人. 中後縦隔に病変を認めた全身性IgG4関連疾患の1例. *日呼吸会誌*. 2011;49:908-912.
- Hirano K, Tada M, Sasahira N, Isayama H, Mizuno S, Takagi K, et al. Incidence of malignancies in patients with IgG4-related disease. *Intern Med*. 2014;53:171-176.
- Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, Suzuki C, Naishiro Y, Ishigami K, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol*. 2012;22:414-418.
- Asano J, Watanabe T, Oguchi T, Kanai K, Maruyama M, Ito T, et al. Association between immunoglobulin G4-related disease and malignancy within 12 years after diagnosis: an analysis after longterm followup. *J Rheumatol*. 2015;42:2135-2142.
- Carruthers MN, Stone JH, Khosroshahi A. The latest on IgG4-RD: a rapidly emerging disease. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24:60-69.
- Inoue T, Hayama M, Kobayashi S, Oyaizu T, Nakazato Y, Honma K, et al. Lung cancer complicated with IgG4-related disease of the lung. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2014;20(Suppl):474-477.
- Zen Y, Inoue D, Kitao A, Onodera M, Abo H, Miyayama S, et al. IgG4-related lung and pleural disease: a clinicopathologic study of 21 cases. *Am J Surg Pathol*. 2009;33:1886-1893.
- Choi S, Park S, Chung MP, Kim TS, Cho JH, Han J. A rare case of adenosquamous carcinoma arising in the background of IgG4-related lung disease. *J Pathol Transl Med*. 2019;53:188-191.
- 徳田皇治, 中屋孝清, 中山雅之, 坂東政司, 杉山幸比古, 萩原弘一. IgG4関連肺疾患の経過中に発症した原発性肺腺癌の1例. *日呼吸誌*. 2018;7:20-24.