

乳癌との鑑別を要した IgG4 関連乳腺腫瘍の 1 例

後藤 麻佑¹⁾ 齊藤 芙美^{1)*} 金地 美和²⁾
 須磨崎 真¹⁾ 黒瀬 泰子³⁾ 栃木 直文³⁾
 緒方 秀昭¹⁾

¹⁾東邦大学医学部外科学講座乳腺・内分泌外科分野

²⁾東邦大学医学部内科学講座膠原病・リウマチ分野

³⁾東邦大学医学部病院病理学講座

要約： IgG4 関連乳腺疾患は稀な疾患であり画像から乳癌との鑑別が必要である。症例は 46 歳女性。顎下腺腫大の精査で施行した CT で脾臓及び乳腺腫瘍を指摘され当科受診。右乳腺に 2 cm 大の腫瘍を認め生検にてリンパ球浸潤と IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めた。複数臓器の腫大・腫瘍性病変，高 IgG4 血症，病理所見から IgG4 関連包括診断基準を満たし確定診断群とされステロイド治療を開始し，投与 6 か月で乳腺腫瘍は消失した。

東邦医学会誌 70 (3) : 122-128, 2023

索引用語：IgG4 関連疾患，乳腺腫瘍，顎下腺腫大，高 IgG4 血症，ステロイド

緒 言

IgG4 関連疾患は IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める腫瘍性病変を様々な臓器に認める病態でありその原因は不明である。乳腺に発症した IgG4 関連疾患は報告が少なく，画像所見からは乳癌との鑑別が必要である。今回，乳腺腫瘍に対して生検を施行し IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め，画像上で他臓器にも腫瘍を認め，更に血清 IgG4 値が高値であったことから IgG4 関連疾患と診断し，ステロイド治療開始後に乳腺腫瘍が消失した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：46 歳女性

主訴：右乳腺腫瘍

既往歴・家族歴・常用薬：特記すべきことなし

現病歴：両側顎下腺腫大と眼瞼浮腫を自覚し当院耳鼻咽喉科を受診した。血液生化学検査にて血清 IgG4 369 mg/dl と高値であったことから全身スクリーニング目的にて造影

CT を施行したところ脾尾部及び右乳腺内側領域に腫瘍性病変を認め精査目的にて当科紹介となった。

視触診：右乳腺 A 領域に 2 cm 大の弾性硬な腫瘍を触知した。

マンモグラフィー (MMG)：右 MLO-M に局所性非対称性陰影 (FAD) を認め，カテゴリー 3 と診断した (Fig. 1-a)。

乳房超音波 (US)：右乳房上内側領域に境界不明瞭・乏血流性の低エコー領域を認めた (Fig. 1-b)。

乳房造影 MRI：右乳腺上内側領域に 15 mm 大の結節性病変を認めた。ダイナミック MRI にて結節は早期濃染を示すが漸増型 (persistent) を示し BI-RADS-MRI カテゴリー 3 であった (Fig. 2-a, b, c)。

血液検査所見：血液生化学検査にて P-AMY, S-AMY は正常でありその他異常値は認められなかった。血清学的検査にて各種抗体は陰性であったが，IgG4 373 mg/dl と上昇を認めた (Table 1)。

造影 CT 検査：両側顎下腺の非対称性腫大を認め，脾体尾部に片縁平滑な腫大病変を認めた (Fig. 3-a, b)。

1, 2, 3) 〒143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1

*Corresponding Author: tel: 03-3762-4151

e-mail: fumi.saitou@med.toho-u.ac.jp

DOI: 10.14994/tohoigaku.2023-025

受付：2023 年 2 月 27 日，受理：2023 年 4 月 8 日

東邦医学会雑誌 第 70 巻第 3 号，2023 年 9 月 1 日

ISSN 0040-8670, CODEN: TOIZAG

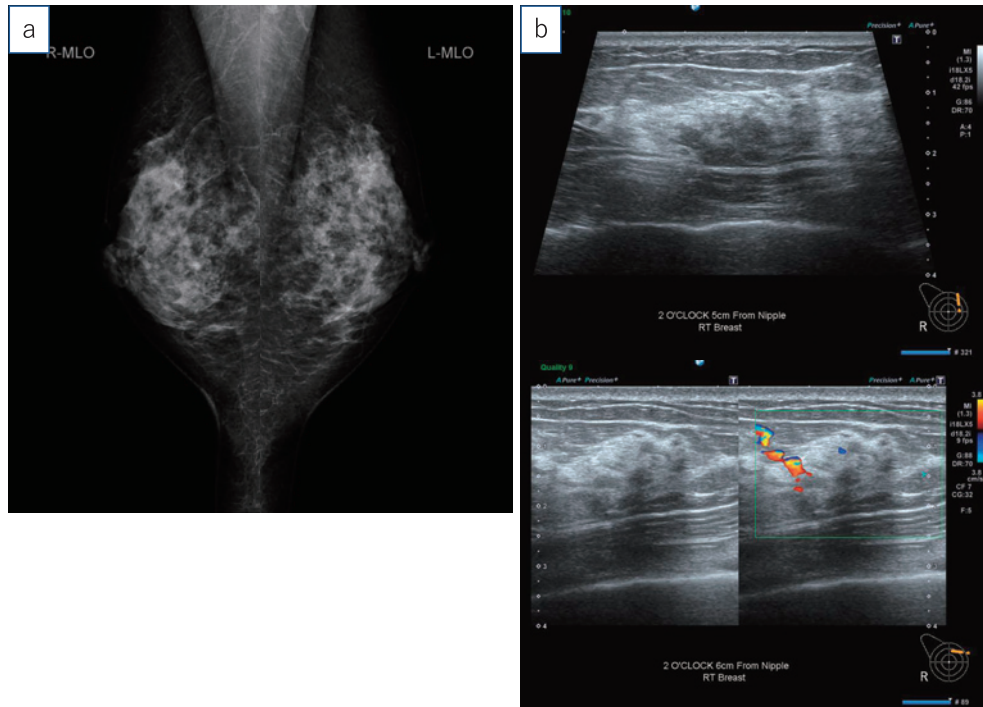


Fig. 1

- a) 初診時 MMG : R-M 領域に局所性非対称性陰影を認める。
 b) 初診時乳腺 US : 右 A 領域に境界不明瞭かつ内部血流に乏しい低エコー領域を認める。

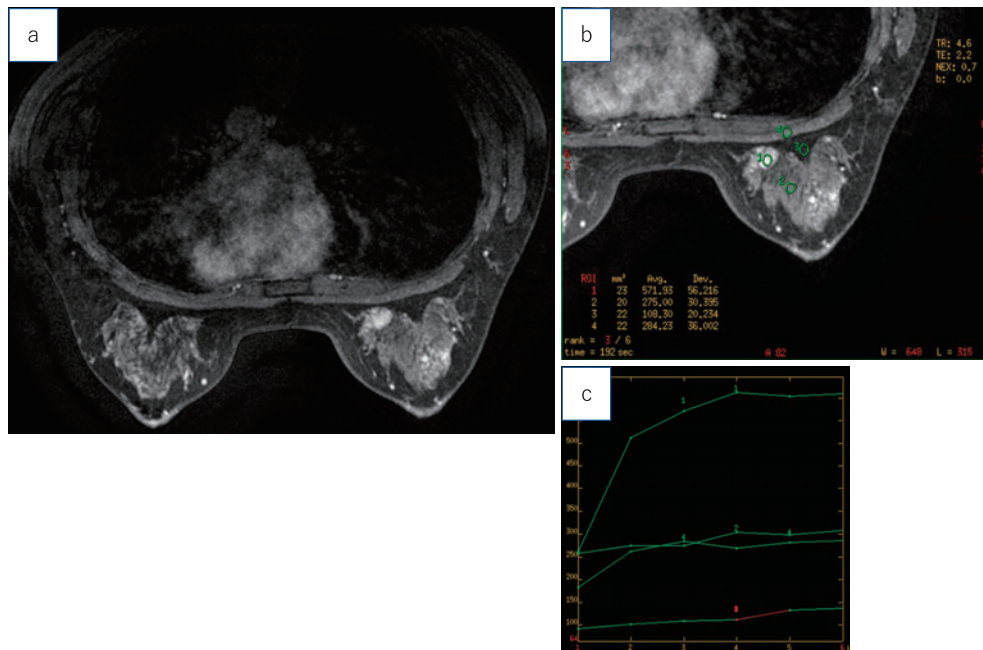


Fig. 2 乳腺造影 MRI :

- a) 右乳腺上内側領域 15 mm 大の結節性病変を認める。
 b, c) ダイナミック MRI にて結節は早期濃染の漸増型 (persistent) を示す。

乳腺針生検病理診断：ヘマトキシリン・エオジン (Hematoxylin-Eosin : HE) 染色では上皮の 2 層性が保た

れており、間質にはリンパ球や形質細胞の浸潤が認められた。免疫染色では IgG4/IgG 比が約 75%, IgG4 陽性細胞

は 22/HPF で認められた (Fig. 4-a, b, c).

MMG, US 及び乳房 MRI からは乳癌を否定できない所見であったが, CT 画像上, 顎下腺・乳腺・脾臓に限局性腫大/腫瘍を認め, 高 IgG4 血症を呈し, 乳腺組織所見 (著明なリンパ球・形質細胞浸潤及び IgG4 陽性形質細胞浸潤) から IgG4 関連疾患と診断した. 経口プレドニゾロン (PSL) 35 mg/日で投与が開始され, 投与開始 14 日目より 30 mg/日に減量し, 以降 2.5 mg ずつ漸減を行っていった (Fig. 5). 治療開始後 2 週目で眼瞼浮腫は改善傾向を認め, 1 か月で施行した頭頸部 CT (Fig. 6-a) では顎下腺の

腫大は改善傾向であった. 3 か月後の触診では乳腺腫瘍は触知しなくなり, 6 か月目で施行したで乳腺 US では乳腺の結節はほぼ消失していた (Fig. 6-b). さらに 9 か月目で施行した乳腺 US でも腫瘍性病変は消失したままであった (Fig. 6-c). 治療後開始後 1 年の段階では PSL は低用量 5 mg/日で維持され, 乳腺腫瘍の再発兆候は認められておらず, 腹部 CT においても脾尾部に認められた腫瘍は著明に縮小した (Fig. 6-d).

考 察

IgG4 関連疾患は IgG4 陽性形質細胞浸潤を様々な臓器で認める病態で 2000 年代に本邦から提唱された新しい疾患概念である¹⁾. 2011 年に『IgG4 関連疾患包括診断基準 (Comprehensive Diagnostic Criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011)』が診断基準として提唱された. この基準では臨床的及び画像的診断・血清学的診断・病理学的診断のいずれも満たすものを確定診断群 (definite) と定めている. 一方で 3 つの診断基準を満たさない疑診断群 (possible) や準確診断群 (probable) が多く存在することから 2019 年に米国リウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会より『The 2019 ARC/EULAR IgG4 Classification criteria』(以下, Classification criteria) が示された^{2,3)}. この基準では『1, entry criteria を満たす 2, exclusion criteria に該当するものを除外する 3, inclusion criteria に該当する項目をスコアリングし, 合計 20 点以上をみたとす』症例を IgG4 関連疾患と診断し, スコアリングにおける疾患感度 85.5%, 特異度 99.2% であった⁴⁾. 自験例は包括診断基準の 3 項目すべてを満たし確定診断群とされる. また, Classification criteria におけるスコアも 47 と診断基準の 20 を大幅に超えており IgG4 関連疾患と診断された.

Table 1 初診時血液生化学検査データ

CRP	0 mg/dl	ESR 30'	1 mm
WBC	$5.7 \times 10^3 / \mu\text{l}$	ESR 60'	5 mm
Hb	14.1 g/dl	ESR120'	20 mm
PLT	$354 \times 10^3 / \mu\text{l}$	Ig-G	1298 mg/dl
T-P	7.7 g/dl	Ig-A	185 mg/dl
Alb	4.6 g/dl	Ig-M	142 mg/dl
AST	27 U/l	IgG4	373 mg/dl
ALT	22 U/l	RF	<5 IU/ml
BUN	14 mg/dl	ANA	(-)
CRE	0.66 mg/dl		
AMY	98 U/l		

CRP ; C-reactive protein, WBC ; White Blood Cell, Hb ; hemoglobin, PLT ; platelet, T-P ; Total Protein, Alb ; albumin, AST ; aspartate aminotransferase, ALT ; alanine aminotransferase, BUN ; blood urea nitrogen, CRE ; creatinine, AMY ; amylase, ESR ; erythrocyte sedimentation rate, Ig-G ; Immunoglobulin-G, Ig-A ; Immunoglobulin-A, Ig-M ; Immunoglobulin-M, IgG4 ; Immunoglobulin-G4, RF ; rheumatoid factor, ANA ; anti-nuclear antibody

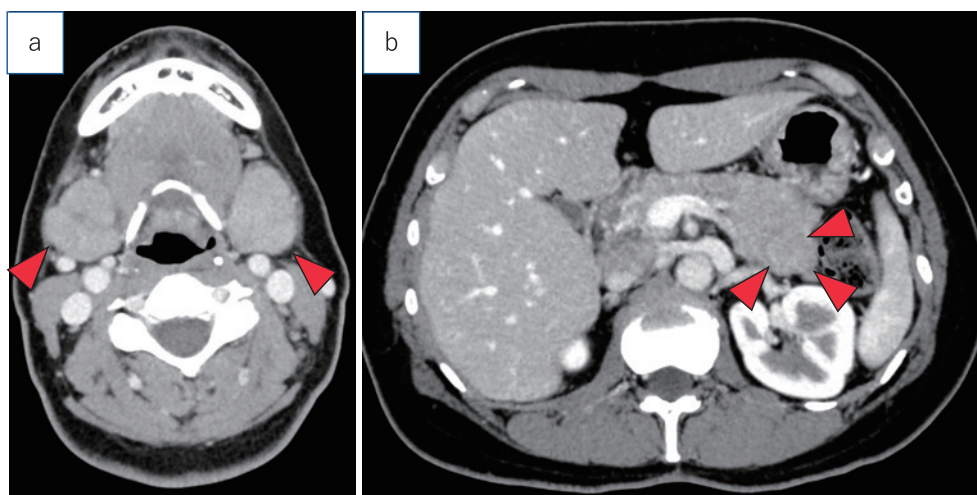


Fig. 3

- a) 頸部造影 CT : 両側顎下腺の対称性の腫大を認める.
b) 腹部造影 CT : 脾体部に辺縁平滑な腫瘍性病変を認める

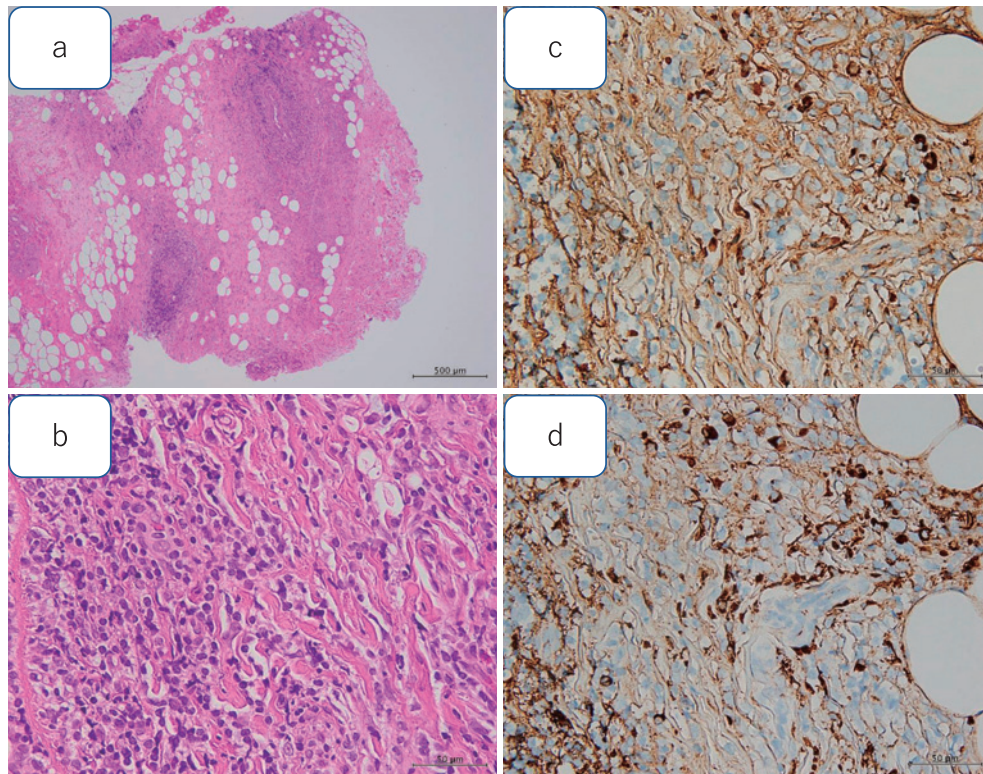


Fig. 4 乳腺組織診

a) HE 染色所見 ×4 倍 b) HE 染色所見 ×40 倍 リンパ球や形質細胞の浸潤を認める
c) 免疫染色 IgG ×40 倍 d) 免疫染色 IgG4 ×40 倍 IgG4/IgG 比が約 75% であり, IgG4 陽性細胞は 22/HPF

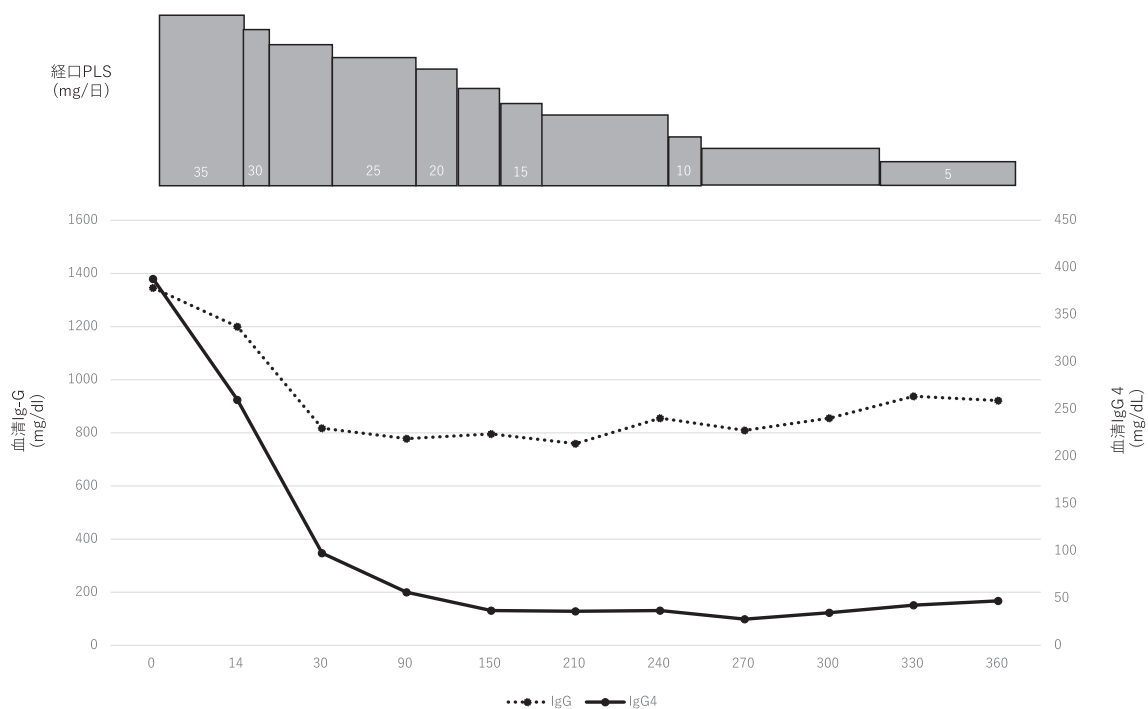


Fig. 5 治療経過

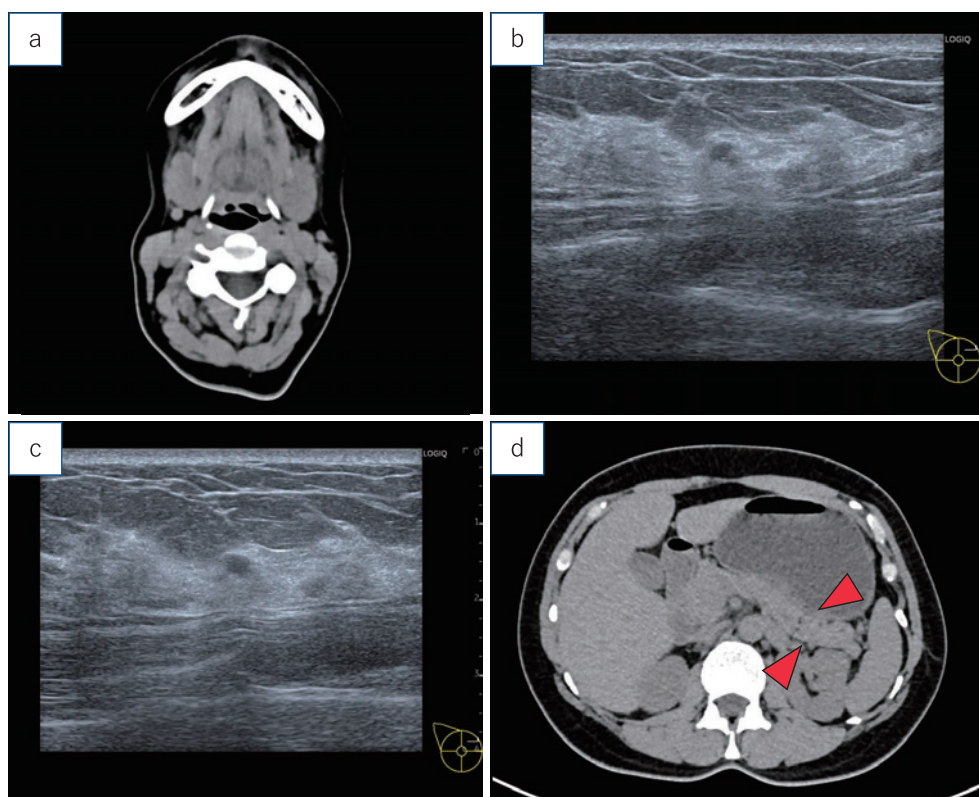


Fig. 6

- a) 治療開始後1か月頸部CT：両側の顎下腺は縮小傾向
 b) 治療開始後6か月乳腺US：辺縁不整な低エコー腫瘍はほぼ消失
 c) 治療開始後9か月乳腺US：腫瘍はほぼ消失し6か月後の所見と大きな変化はない
 d) 治療開始後1年腹部CT：膵尾部腫瘍は著明に縮小

Classification Criteria に示される entry criteria では出現頻度の高い臓器として脾臓、唾液腺、胆管、眼窩が挙げられており乳腺は含まれていない。IgG4 関連乳腺疾患の文献的報告は20例⁵⁾と少なく、男性乳腺への発症もわずかながら報告されている。併存病変を3か所以上認める症例は自験例を含め2例のみであり、乳腺単発で病変を認めた場合には特に乳癌との鑑別が重要である。組織学的検査にて形質細胞及リンパ球浸潤を認めた場合には本疾患を疑い、血清IgG4の測定や全身CTにて腫瘍性病変の検出が必要である。

IgG4 関連疾患の治療にはステロイドが有効であることが知られている⁶⁾。初回治療としてはPSL 30~40 mg/日で開始された報告例が多い⁷⁾が投与量に関しての明確な基準は設けられていない。

また、IgG4 関連疾患は時間的空間的多発性を特徴としており、ステロイド導入後にも複数の臓器病変を生じた報告もある⁸⁾ことから、乳腺疾患のみならず他臓器を含めた長期的な経過観察が必要とされる。

結 語

IgG4 関連乳腺疾患を経験した。MMG・乳房US・乳房MRI 所見からは乳癌との鑑別を要するケースが多く、生検により乳腺組織へのリンパ球・形質細胞浸潤を認めた場合にはIgG4 関連疾患を念頭におき、血清IgG4値の測定や各種画像診断による他臓器腫瘍性病変の確認が必要である。

尚、本症例の概要は第30回日本乳癌学会総会で報告した。

Informed Consent：本掲載に関しては当該患者より許可を得た。

Conflicts of interest：本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 岡崎和一. IgG4 関連疾患. 臨床免疫・アレルギー科 2019; 71: 429-40.
- Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for IgG4-

- related disease. *Arthritis Rheumatol.* 2020; 72: 7-19.
- 3) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, Choi H, Della-Torre E, Dicaire JF, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League against rheumatism classification criteria for IgG4-related disease. *Ann Rheum Dis.* 2020; 79: 77-87.
 - 4) 梅原久範, 佐藤智美, 中村拓路. IgG4 関連疾患の概要 IgG4 関連疾患の診断 総論. *胆と脾* 2022; 43: 1081-5.
 - 5) 浅井はるか, 森菜採子, 大月寛郎, 吉田雅行. 眼瞼腫脹を契機に診断された IgG4 関連疾患による乳腺腫瘍性病変の 1 例. *日本臨床外科学会雑誌* 2022; 83: 821-6.
 - 6) Matsui S, Yamamoto H, Minamoto S, Waseda Y, Mishima M, Kubo K. Proposed diagnostic criteria for IgG4-related respiratory disease. *Respir Investig.* 2016; 54: 130-2.
 - 7) Sakata K, Kikuchi J, Emoto K, Kotaki T, Ota Y, Nishina N, et al. Refractory IgG4-related pleural disease with chylothorax: a case report and literature review. *Intern Med.* 2021; 60: 2135-43.
 - 8) 高橋裕樹, 山本元久, 篠村泰久, 今井浩三. IgG4 関連疾患の予後と早期治療の必要性. *日本臨床免疫学会会誌* 2013; 36: 442-51.

IgG4-related Tumor in the Breast Which Was Difficult to Diagnose from Breast Cancer: A Case Study

Mayu Goto¹⁾ Fumi Saito¹⁾ Miwa Kanaji²⁾
Makoto Sumazaki¹⁾ Yasuko Kurose³⁾ Naofumi Tochigi³⁾
and Hideaki Ogata¹⁾

¹⁾Division of Breast and Endocrine Surgery, Department of Surgery, Faculty of Medicine,
Toho University

²⁾Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine,
Toho University

³⁾Department of Pathology, Faculty of Medicine, Toho University

ABSTRACT: Breast lesions arising from IgG4-related diseases are rare and can be difficult to differentiate from breast cancer based on only imaging findings. A 46 year-old female was referred to our hospital complaining of swelling in her bilateral submandibular gland. Contrast-enhanced CT displayed the bilateral swelling of the submandibular gland, a pancreas mass, and a right breast mass. A needle biopsy of the breast showed a dense infiltration of lymphocytes and plasma cells with accompanying stromal fibrosis, as well as positive immunohistochemical reactions for IgG4 and increased IgG4 serum levels. These findings resulted in a diagnosis of IgG4-related disease, and oral steroid treatment was initiated. The breast tumor disappeared after 6 months.

J Med Soc Toho 70 (3): 122–128, 2023

KEYWORDS: IgG4-related disease, breast lesion, steroid, hyper-IgG4 disease, steroid