

# 両側多発結節型の腎病変を呈した IgG4 関連硬化性疾患の 1 例

西田知夏\* 大納伸人\* 徳永公紀\* 曾我部篤史\*  
 田ノ上史郎\* 今給黎和幸\* 山元隆文\* 山田保俊\*\*  
 野崎 剛\* 坪内博仁\*

A case of multiple nodular lesions of bilateral kidneys with IgG4-related systemic disease

Chika NISHIDA\*, Nobuhito OHNO\*, Koki TOKUNAGA\*, Atsushi SOGABE\*, Shiro TANOUE\*,  
 Kazuyuki IMAKIIRE\*, Takafumi YAMAMOTO\*, Yasutoshi YAMADA\*\*,  
 Tsuyoshi NOSAKI\*, and Hirohito TSUBOUCHI\*

\*Department of Digestive and Life-style Related Disease,

\*\*Department of Urology, Kagoshima University, Kagoshima, Japan

## 要 旨

症例は 59 歳の女性，検診の腹部エコー検査で膵に腫瘤を指摘され，当科へ入院した。血液検査ではポリクローナルな  $\gamma$ -glob の上昇と IgG4 の高値(1,310 mg/dL)がみられ，内視鏡的逆行性胆管膵管造影(ERCP)では体尾部に主膵管の狭細像が認められた。CT では膵と両側腎に造影効果のない多発性の低吸収域が存在し，PET では同部位の集積亢進が認められた。著しい IgG4 の上昇と ERCP 上の特徴的な膵管所見より，膵病変は自己免疫性膵炎と診断した。また，腎の結節性病変の生検組織には IgG4 陽性の形質細胞の浸潤と線維化がみられたことより，腎病変は IgG4 関連硬化性疾患の一病変と診断した。また，結節性病変部位以外の腎組織にも IgG4 陽性細胞の浸潤がみられた。プレドニゾロン 30 mg/日の内服治療を開始し，4 週後には膵・腎病変ともに縮小した。IgG4 関連硬化性疾患患者では画像所見で異常のない腎病変が存在する可能性があり，注意深い観察が必要であると思われた。

A 59-year-old woman was admitted to our hospital because of a pancreatic mass lesion. Serum gamma-globulin and IgG4 levels were elevated to 2.2 g/dL and 1,310 mg/dL, respectively. Computed tomography examination revealed multiple low-density areas without enhancement by contrast in the pancreatic body and bilateral kidneys. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography images demonstrated diffuse narrowing of the main pancreatic duct with an irregular wall from the body to the tail of the pancreas. Positron emission tomography examination revealed intense 18F-fluorodeoxyglucose uptake by the pancreas and kidneys. Accordingly, the patient was diagnosed as having IgG4-related autoimmune pancreatitis. In addition, the findings of a renal tissue specimen obtained by biopsy demonstrated IgG4-positive plasma cell infiltration in both abnormal mass lesions and normal regions by imaging, leading to the final diagnosis of IgG4-related sclerotic disease. The patient was treated with prednisolone (30 mg/day), and the size of the pancreatic and renal lesions markedly decreased four weeks later. We report here a rare case of IgG4-related autoimmune pancreatitis with multiple renal lesions, which were confirmed by renal biopsy.

Jpn J Nephrol 2008 ; 50 : 1030-1035.

**Key words** : autoimmune pancreatitis, IgG4-related sclerotic disease, kidney, renal involvement

## はじめに

自己免疫性膵炎に代表される、組織学的に高度の IgG4 陽性の形質細胞浸潤を伴う病変は全身性に分布していることが明らかとなり、いわゆる IgG4 関連硬化性疾患と総称されるようになった<sup>1,2)</sup>。膵病変以外には硬化性胆管炎、後腹膜線維症や慢性硬化性唾液腺炎などが代表的な病変であるが、腎病変の合併は稀である<sup>3)</sup>。特に、腎組織における IgG4 陽性細胞の浸潤が確認されているものは少ない。また、ときに腎病変が画像検査で確認されたものではびまん性腫大や単結節性病変であることが報告されている。

今回、われわれは IgG4 関連硬化性疾患で多発結節の腎病変を形成し、結節性病変に加えて、それ以外の部位にも腎組織検査で IgG4 陽性細胞の浸潤を確認した症例を経験したので報告する。

## 症 例

患 者：59 歳，女性

入院目的：膵腫瘍精査

既往歴：20 歳，虫垂切除術

家族歴：父；若年性 Parkinson 病，母；胃癌

生活歴：飲酒ビール 1 缶/日，喫煙はなし

現病歴：昭和 61 年頃から毎年健診を受けていたが、特に異常を指摘されたことはなかった。平成 18 年 7 月頃よ

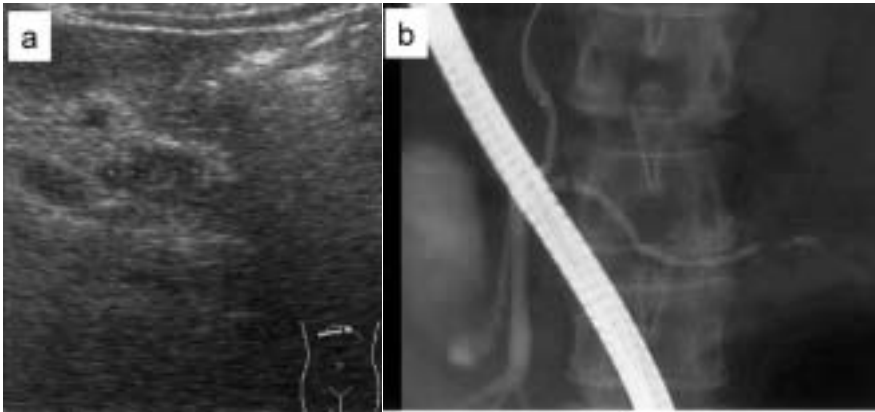
り口渇感を自覚し、徐々に増悪傾向であった。同年 9 月に健診時の腹部エコー検査で膵に腫瘍性病変を指摘され、その精査治療目的で 11 月 8 日当科に入院した。

現 症：意識清明，身長 151.4 cm，体重 57.0 kg，血圧 114/76 mmHg，脈拍 57/min 整，胸部・腹部所見に異常はなく，神経学的所見にも異常を認めなかった。左顎下に径 2 cm 大の軟らかく可動性のある腫瘤を触知した。

入院時の検査成績と経過：血液生化学検査では末梢血に異常なく，肝酵素，膵酵素，膵腫瘍マーカーはいずれも正常範囲内であったが， $\gamma$ -Glb，IgG，IgG4 が高値であった (Table 1)。また，BUN およびクレアチニンは正常範囲内であった。腹部エコー検査では膵に径 2.5 cm の低エコーの腫瘍性病変を認め (Fig. 1a)，CT (computed tomography) では膵体尾部に径 1~2 cm 大の造影効果のない腫瘍性病変が多発していた (Fig. 2a)。内視鏡的逆行性胆管膵管造影 (ERCP) では膵体尾部に主膵管の狭細化を認めた (Fig. 1b)。PET (positron emission tomography) では膵，腎に集積亢進があり<sup>4)</sup>，両側肺門・縦隔リンパ節，両側耳下腺，および顎下腺にも集積亢進を認めた (Fig. 3a)。膵病変は，特徴的な ERCP 所見と IgG4 高値より自己免疫性膵炎と診断した。12 月 1 日，腎病変に対して確定診断を得るために開腹下生検を行った。CT で認められた腫瘍性病変は肉眼的には白色弾性硬で，腫瘍様結節を形成していた (Fig. 4)。その組織像では尿細管の構造は消失し，間質は好酸球，小型リンパ球，形質細胞の浸潤を伴う弾性線維で充満していた (Fig.

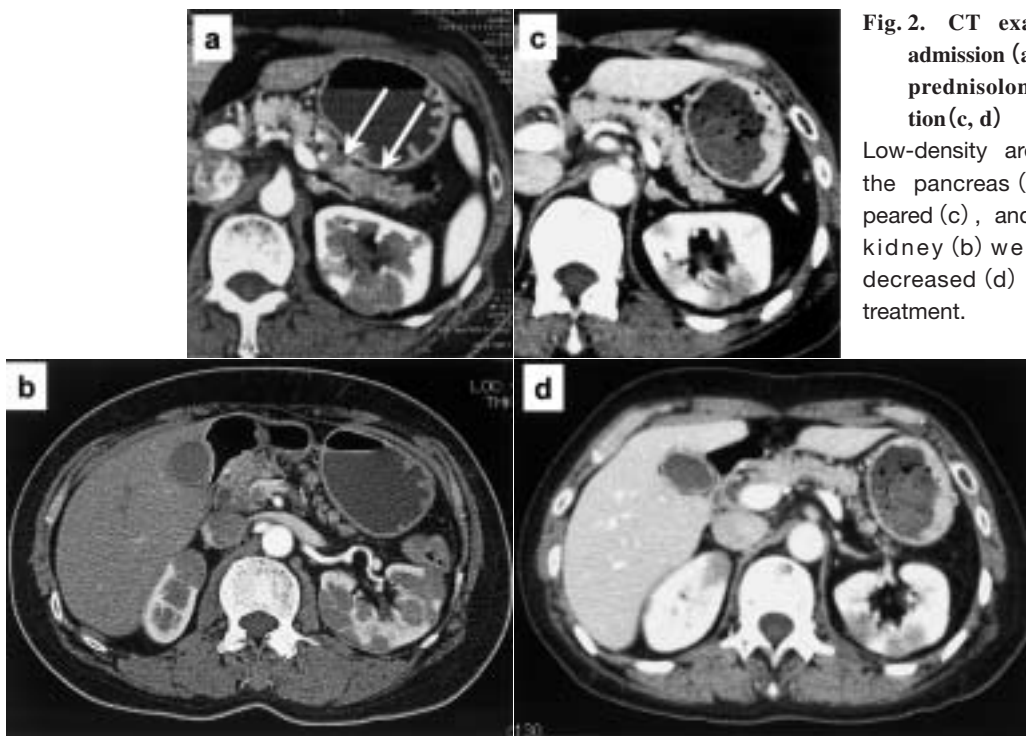
Table 1. Laboratory findings

Urinalysis		Biochemistry			
Protein	(-)	TP	8.3 g/dL	FBS	113 g/mL
Occult blood	(-)	Alb	4.1 g/dL		
Glucose	(-)	$\gamma$ -glb	27.1 %	IgG	2,657 mg/dL
Sediment		AST	16 IU/L	IgG4	1,310 mg/dL
RBC	1~5/HPF	ALT	16 IU/L	IgA	136.7 mg/dL
WBC	0~1/HPF	LDH	168 IU/L	IgM	101.7 mg/dL
Cast	(-)	T-B	0.6 mg/dL		
NAG	2.4 IU/L	ALP	209 IU/L	ANA	(-)
NAG index	4.98 U/g cr	AMY	123 IU/L	RF	(+)
$\beta_2$ MG	11.1 $\mu$ g/day				
Cytology	Class I	BUN	17.7 mg/dL	C3	92.4 mg/dL
		Cr	0.7 mg/dL	C4	33.0 mg/dL
		Na	141 mEq/L		
Blood cell count		K	4.3 mEq/L	CEA	2.9 ng/mL
WBC	7,000/ $\mu$ L	Cl	103 mEq/L	CA19-9	22.6 U/mL
RBC	$428 \times 10^4$ / $\mu$ L	Ca	9.2 mEq/L		
Hb	12.3 g/dL				
PLT	$19.8 \times 10^4$ / $\mu$ L	CRP	0.05 mg/dL		



**Fig. 1. Imaging findings on admission**

a : Ultrasonography showing low echoic mass lesions in the pancreas ; a diameter of 25 mm (marked)  
b : ERCP image demonstrating the irregular narrowing of the main pancreatic duct



**Fig. 2. CT examinations on admission (a, b) and after prednisolone administration (c, d)**

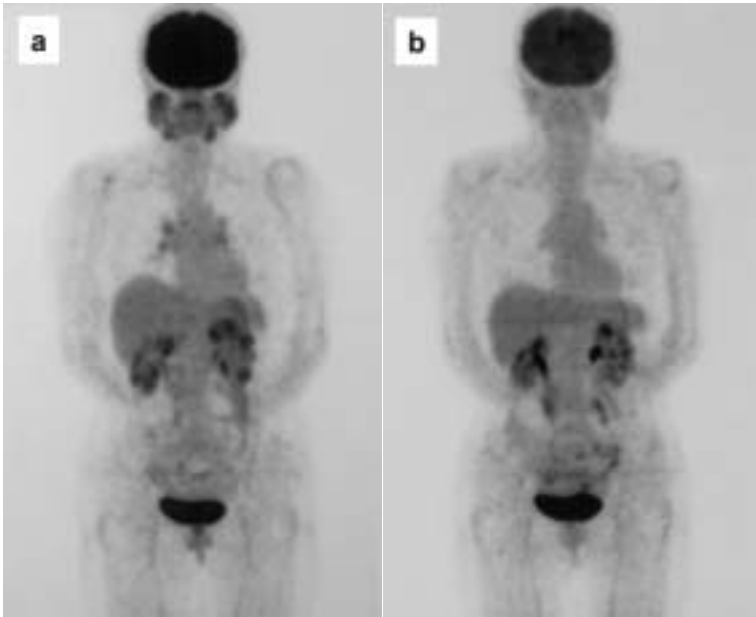
Low-density areas (arrows) in the pancreas (a) had disappeared (c), and those in the kidney (b) were markedly decreased (d) after 4-week treatment.

5a, b)。また、間質の一部にリンパ濾胞も見られた。非結節部では上皮の脱落を伴った尿細管が軽度萎縮しており、結節部と同様に間質への細胞浸潤と、線維化が見られた (Fig. 5c)。抗 IgG4 抗体を用いた免疫染色では、結節部と非結節部のいずれの組織においても間質に浸潤していた形質細胞の一部が陽性であった (Fig. 5d)。 $\gamma$ -glb, IgG, IgG4 の著明な増加と腫瘤部への IgG4 陽性形質細胞浸潤より腎病変を合併した IgG4 関連硬化性疾患と診断し、12 月 21 日からプレドニゾロン (PSL) 30 mg/day により治療を開始した。治療開始後、血清の  $\gamma$ -glb, IgG, IgG4 は速やかに低下し、6 週目には正常範囲内となった。また 4 週目の CT

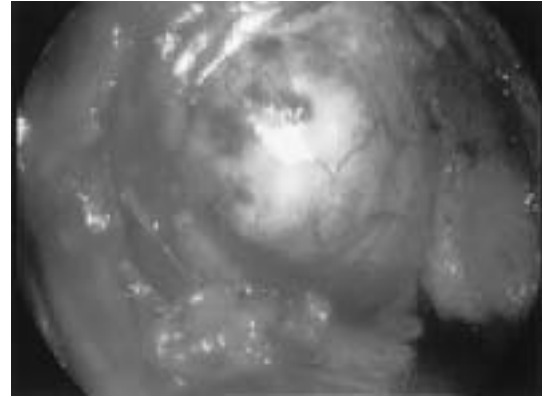
では腎、膵、耳下腺、顎下腺の腫瘤性病変は著明に縮小し (Fig. 2b)、PET でも両側の腎臓以外の集積は消失した (Fig. 3b)。8 週目の CT では腎臓以外の病変は消失したが、腎病変は 4 週目と著変はなかった。その後 PSL を漸減したが、 $\gamma$ -glb, IgG, IgG4 の増加はなく、また腎病変のみは残存していたが増悪はなく、腎以外の再発もなかったため、平成 20 年 3 月より中止とした。

## 考 察

自己免疫性膵炎は、画像上特徴的な膵の腫大と膵管狭細



▲Fig. 3. PET examination on admission (a) showing accumulation of FDG in the bilateral parotid glands and salivary glands, lymph nodes of the hilum of the lung and mediastinum, pancreas, and bilateral kidneys and after prednisolone treatment (b) showing decrease in FDG accumulation in the kidneys and disappearance in other organs.



▲Fig. 4. Macroscopic findings of the nodular lesion in the right kidney

▼Fig. 5. Light microscopic findings of the nodule of the kidney (a ; HE stain, b ; Masson Trichrome stain). Light microscopic findings of the other region, except for the nodule of the kidney (c ; HE stain, d ; immunohistochemical staining using anti-IgG4).

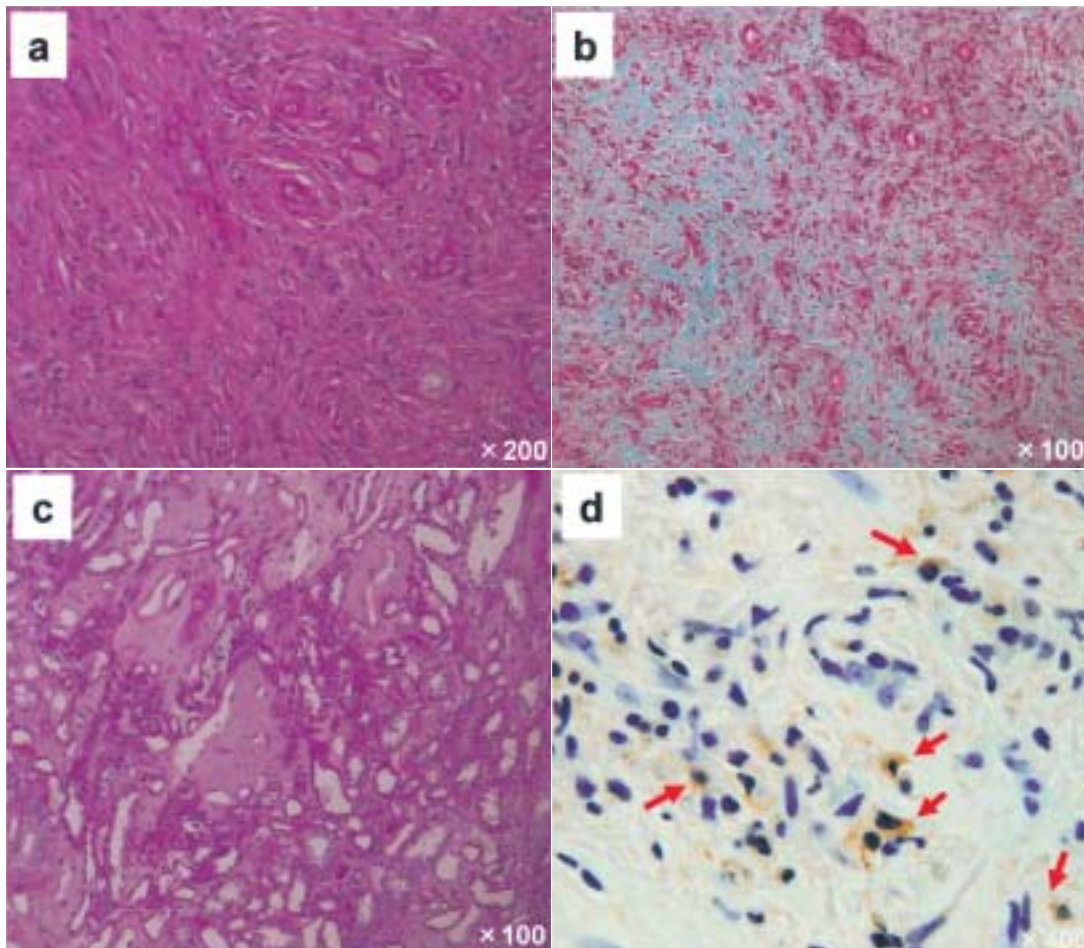


Table 2. Renal involvement of IgG4-related systemic sclerotic disease

	Case (n)	Renal involvement	Pathological diagnosis	IgG4 staining	serum IgG, IgG4	Other organ involvement	Treatment
Murashima M <sup>6)</sup>	1	multiple lesion	TIN	NE	IgG4 ↑	pancreas, bile duct	steroid effective
Nakamura H <sup>7)</sup>	1	multiple lesion	TIN	positive	IgG ↑	pancreas, salivary gland	steroid effective
Rudmik L <sup>8)</sup>	1	multiple lesion	TIN	positive		pancreas, bile duct, lung, digestive tract	steroid effective
Saeki T <sup>9)</sup>	1	1 lesion	TIN	NE	IgG ↑ IgG4 ↑	pancreas, salivary gland, lymph node	steroid effective
	1	swelling	TIN	NE	IgG ↑ IgG4 ↑	lymph node	steroid effective
	1	no involvement	NE	NR	IgG ↑ IgG4 ↑	pancreas, salivary gland	diminished naturally
Sahani DV <sup>10)</sup>	1	2 lesion	NE	NR	NR	pancreas, bile duct, digestive tract, retro-peritoneum, lymph node	NR
Deheragoda MG <sup>11)</sup>	1	NR	TIN	NE	IgG ↑	pancreas, bile duct	steroid effective
Takeda S <sup>12)</sup>	1	NR	TIN	positive	IgG ↑	pancreas, bile duct	steroid effective

NE : not examined, NR : not reported, TIN : tubulointerstitial nephropathy

像を認め、血液検査では高 $\gamma$ グロブリン血症、高 IgG 血症、高 IgG4 血症ないし抗核抗体などの自己抗体が陽性であり、病理組織学的に腓にリンパ球と形質細胞を主とする細胞浸潤と線維化を認める疾患である<sup>5)</sup>。胆管病変、唾液腺病変や後腹膜病変などの多彩な腓外病変が認められる。その発症機序は不明であるが、近年 IgG4 が関連した全身性硬化性疾患の一病型と考えられつつある<sup>2)</sup>。神澤らによる本疾患患者の全身諸臓器の免疫組織学的検索では、腓に浸潤する多数の炎症細胞は CD4 ないし CD8 陽性の T リンパ球と IgG4 陽性の形質細胞であり、これらの密な浸潤は腓周囲後腹膜組織、胆管壁、胆嚢壁、肝内門脈域、胃、大腸、十二指腸乳頭部、唾液腺、皮膚、リンパ節、骨髄などにも認められている。本症例では、腎生検組織によりリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化が確認されたことから、腎病変は全身性硬化性疾患の一連の病変と考えた。また、両側肺門・縦隔リンパ節、耳下腺、顎下腺にも腓、腎と同様の病変を認め、IgG4 関連硬化性疾患と診断した。

詳細に解析された IgG4 関連硬化性疾患における腎病変の報告はこれまで僅か 8 例で、そのうち多発結節を呈していたものは 3 例であった (Table 2)。これら画像検査上腎病変を認めた 8 例のうち、血清クレアチニン値の上昇を認めたものは 1 例のみであった。Sahani らは、自己免疫性腓炎 29 例中腎病変を認めたものは 1 例のみであり、腎病変の合併は稀であると報告している<sup>10)</sup>。しかしながら、最近 Takahashi らは、画像所見のみで詳細は検討されていないものの、CT、MRI で自己免疫性腓炎 45 例中 14 例に腎病変を

認めている<sup>13)</sup>。したがって、IgG4 関連硬化性疾患における腎病変は、クレアチニン値が正常であると注目されにくいですが、必ずしも稀ではない可能性がある。Saeki らは、画像検査で腓病変のない症例や腓病変が消失した後に腎病変が出現した症例を報告しており<sup>14)</sup>、今後、腎病変について積極的に評価する必要があると思われる。

神澤らは、血中 IgG4 値を 135 mg/dL で高値群と低値群に分け、低値群では病変が腓臓に局限する傾向にあると報告している<sup>15)</sup>。血清 IgG4 値は全身における IgG4 陽性細胞を反映していると考えられ<sup>15)</sup>、本症例も IgG4 は 1,310 mg/dL と著しく高く、CT、MRI、PET で病変が唾液腺、甲状腺、胸腹部リンパ節、腓臓、腎臓の多臓器にわたってみられた。また、画像検査で異常のない結節性病変以外の腎組織にも IgG4 陽性形質細胞の浸潤がみられたことより、画像検査では異常がない他臓器においても IgG4 陽性細胞が浸潤している可能性がある。IgG4 高値例においては多臓器病変の合併の有無について、より厳重な精査や観察が必要であると思われる。

自己免疫性腓炎はステロイドが奏効するとされている<sup>1)</sup>。Chari ら<sup>16)</sup>は、自己免疫性腓炎 49 例を組織所見、臨床所見、ステロイド反応性で 3 つのグループに分け、ステロイドに対する良好な反応性が得られた群では多臓器の障害程度が有意に高かったと報告している。本症例もステロイド治療に対する反応は良好であったが、腎病変のみは縮小してはいるものなお残存している。これまでステロイド治療に対して各臓器の反応を比較した報告はなく、今後

も残存病変についての経過観察が必要であり、各臓器の治療効果の相違に注意する必要がある。

## 結 語

両側に多発結節型の腎病変を呈した IgG4 関連全身性硬化性疾患の 1 例を経験した。自己免疫性膵炎の症例では、腎を含めた注意深い全身精査が必要である。IgG4 関連硬化性疾患における腎病変の合併例は稀とされてきたが、特に血清 IgG4 が高値の症例では、画像検査で異常がなくても、腎臓の間質内に IgG4 陽性の形質細胞の浸潤がある可能性があり、今後更なる症例の蓄積と検討が必要であると思われる。

## 文 献

1. Yoshida K, Toki F, Takeuchi T, Watanabe S, Shiratori K, Hayashi N. Chronic pancreatitis caused by an autoimmune abnormality. Proposal of the concept of autoimmune pancreatitis. *Dig Dis Sci* 1995 ; 40 : 1561-1568.
2. Saeki T, Nishi S, Ito T, Yamazaki H, Miyamura S, Emura I, Imai N, Ueno M, Saito A, Gejyo F. Renal lesions in IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2007 ; 46 : 1365-1371.
3. Kamisawa T. Is it time to reconsider autoimmune pancreatitis? *J Gastroenterol* 2006 ; 41 : 1240-1241.
4. Hayashi T, Saga T, Nakamoto Y, Ishimori T, Fujimoto K, Doi R, Imamura M, Konishi J. Diagnosis of pancreatic cancer using fluorine-18 FDG PET—usefulness and limitation in “clinical reality”. *Ann Nucl Med* 2003 ; 17 : 261-279.
5. 厚生労働省難治性膵疾患調査研究班・日本膵臓学会. 自己免疫性膵炎臨床診断基準 2006. *膵臓* 2006 ; 21 : 395-397.
6. Murashima M, Tomaszewski J, Glickman JD. Chronic tubulointerstitial nephritis presenting as multiple renal nodules and pancreatic insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2007 ; 49 : E7-10.
7. Nakamura H, Wada H, Origuchi T, Kawakami A, Taura N, Aramaki T, Fujikawa K, Iwanaga N, Izumi Y, Aratake K, Ida H, Taguchi T, Irie J, Akiyama M, Mizokami A, Tsutsumi T, Eguchi K. A case of IgG4-related disease with multiple organ involvement. *Scand J Rheumatol* 2006 ; 35 : 69-71.
8. Rudmik L, Trpkov K, Nash C, Kinnear S, Falck V, Dushinski J, Dixon E. Autoimmune pancreatitis associated with renal lesions mimicking metastatic tumors. *Can Med Assoc J* 2006 ; 175 : 367-369.
9. Saeki T, Saito A, Hiura T, Yamazaki H, Emura I, Ueno M, Miyamura S, Gejyo F. Lymphoplasmacytic infiltration of multiple organs with immunoreactivity for IgG4 : IgG4-related systemic disease. *Intern Med* 2006 ; 45 : 163-167.
10. Sahani DV, Kalva SP, Farrell J, Maher MM, Saini S, Mueller PR, Lauwers GY, Fernandez CD, Warshaw AL, Simeone JF. Autoimmune pancreatitis : imaging features. *Radiology* 2004 ; 233 : 345-352.
11. Deheragoda MG, Church NI, Rodriguez-Justo M, Munson P, Sandanayake N, Seward EW, Miller K, Novelli M, Hatfield AR, Pereira SP, Webster GJ. The use of immunoglobulin g4 immunostaining in diagnosing pancreatic and extrapancreatic involvement in autoimmune pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007 ; 5 : 1229-1234.
12. Takeda S, Haratake J, Kasai T, Takaeda C, Takazakura E. IgG4-associated idiopathic tubulointerstitial nephritis complicating autoimmune pancreatitis. *Nephrol Dial Transplant* 2004 ; 19 : 474-476.
13. Takahashi N, Kawashima A, Fletcher JG, Chari ST. Renal involvement in patients with autoimmune pancreatitis : CT and MRI imaging findings. *Radiology* 2007 ; 242 : 791-801.
14. Saeki T, Saito A, Yamazaki H, Emura I, Imai N, Ueno M, Nishi S, Miyamura S, Gejyo F. Tubulointerstitial nephritis associated with IgG4-related systemic disease. *Clin Exp Nephrol* 2007 ; 11 : 168-173.
15. 神澤輝実, 岡本篤武, 船田信顕. 自己免疫性膵炎における血中 IgG4 高値例と低値例との臨床病理学的差異についての検討. *膵臓* 2006 ; 21 : 28-29.
16. Chari ST, Smyrk TC, Levy MJ, Topazian MD, Takahashi N, Zhang L, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Farnell MB. Diagnosis of autoimmune pancreatitis : the Mayo Clinic experience. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006 ; 4 : 1010-1016.