

特集：尿細管間質性腎障害

各論：尿細管間質性腎障害の最近の話題

IgG4 関連疾患

佐伯敬子

はじめに

2001年 Hamano ら¹⁾が硬化性膵炎(自己免疫性膵炎 Type 1²⁾)で血清 IgG4 が特異的に上昇していることを報告して以来、血清 IgG4 上昇と標的臓器に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める病態は、膵臓以外にも全身諸臓器で認められることが明らかとなり^{3~5)}、現在、IgG4 関連疾患として世界的に注目されている⁶⁾。IgG4 関連疾患に伴う病変は自己免疫性膵炎、ミクリッツ病、硬化性胆管炎、後腹膜線維症、炎症性偽腫瘍、間質性肺炎、前立腺炎、甲状腺炎など多岐にわたるが、腎臓では腎盂、尿管の肥厚や腫瘍性病変⁷⁾と間質性腎炎(IgG4 関連間質性腎炎)⁸⁾が主な病変である。

本稿では IgG4 関連疾患全体の概要と IgG4 関連間質性腎炎の診断、治療、予後について概説する。

IgG4 関連疾患

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値と罹患臓器におけるリンパ球と IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤、線維化を特徴とする原因不明の疾患である。全身症状には乏しく、罹患臓器の腫大、肥厚による閉塞、圧迫症状、あるいは画像異常により発見される場合が多い。多くの場合、病変は多臓器に及び、それらは同時あるいは異時性に認められる。中高年男性に好発し、アレルギー歴をしばしば有する。血液検査では血清 IgG、IgE 高値を認めやすく、高 IgG4 血症(IgG4 > 135 mg/dL)が特徴的である。低補体血症をしばしば伴い、抗核抗体、リウマトイド因子も陽性例が多いが、通常、疾患特異抗体は陰性で、CRP は低値である。

治療としてはステロイド著効例が多いが、画像上癌や悪性リンパ腫などと鑑別困難な場合も多く、また、IgG4 関連

疾患と悪性腫瘍との合併例も存在するため⁹⁾、できる限り組織学的検査を行って診断した後にステロイド治療を行うことが推奨されている。

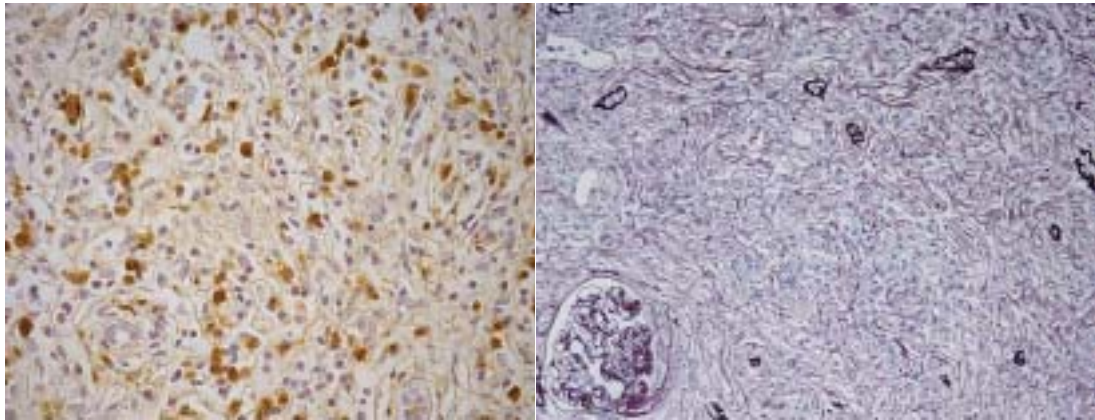
IgG4 関連間質性腎炎

1. 診断

IgG4 関連間質性腎炎の発見過程は、主に A) 自己免疫性膵炎や後腹膜線維症などの腎外病変が先に見つかり、その精査過程で腎画像異常、腎機能異常として気づかれる場合と、B) 尿異常、腎機能異常などで発見され、血清学的検査や組織所見から気づかれる場合に分かれる。従来はほとんど A) で発見されていたが、IgG4 関連疾患の認知度が上がるにつれ B) の頻度が増加し、さらに学会などでは腎病変単独例の報告も増加してきた。しかし多くの場合病変は多臓器に及ぶことから、腎病変単独の場合診断は慎重に行う必要がある。いずれにしても診断は、1) 臨床・検査所見、2) 画像所見、3) 組織所見、を総合して行うことが重要である。

1) 臨床・検査所見

中高年男性に好発する。自覚症状に乏しく、腎画像、腎機能異常で偶然見つかることが多いが、糸球体病変や水腎症合併例では浮腫を伴うことがある。多くの例で腎外病変を合併し、その検索には涙腺、唾液腺、リンパ節についての触診ならびに全身 CT(可能な限り造影剤使用)や Ga シンチグラフィ、MRI、FDG-PET などが有用である。なお、腎病変発見時すでに腎外病変が軽快、消失している場合もあるため、詳細な病歴聴取(特に糖尿病、肝胆道系、前立腺、甲状腺疾患の有無)も必要である。蛋白尿、血尿は糸球体病変非合併例では軽度で、腎機能は正常から高度腎不全までさまざまである。血清 IgG、IgG4 は高値を示し(ほぼ 100%)、低補体血症が腎病変非合併例に比し高頻度に見られる(70%)⁸⁾。末梢血好酸球増多(48%)、高 IgE 血症(70%)



a|b

図 IgG4 関連間質性腎炎の組織所見

a : 間質に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤を認める (IgG4 免疫染色, ×400)

b : 浸潤細胞を取り囲むような特徴的な線維化 (PAM 染色, ×300)

(新潟大学腎膠原病内科 吉田一浩先生撮影)

もしばしば認められ⁸⁾, 高 IgG 血症, 低補体血症と並んで IgG4 関連間質性腎炎を疑う所見として有用である。

2) 画像所見

他の間質性腎炎と異なり画像異常を伴いやすく, 特に前述の A) の過程で発見される場合は画像異常がそのきっかけとなりやすい⁸⁾。腎実質病変としては, 造影 CT で認識される腎実質の多発性造影不良域, 単発性腎腫瘍やびまん性腎腫大, 腎盂病変としては内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚などが特徴的所見としてあげられている¹⁰⁾。一方 B) で発見される場合は, 画像異常を認めないことも多いが, 高度腎不全でも通常腎萎縮は認められず, 検尿異常に乏しく腎萎縮を伴わない原因不明の腎不全では IgG4 関連間質性腎炎も考慮する必要がある。

3) 組織所見

多数のリンパ球, IgG4 陽性形質細胞浸潤, 線維化を伴った間質性腎炎が主体である⁸⁾(図)。(なお IgG4 陽性形質細胞については IgG4 関連疾患診断基準案で IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 > 40% が検討されている⁶⁾。) IgG4 関連疾患では罹患臓器の多くに炎症細胞と線維成分から成る独特の花筵あるいは渦巻き様パターン (自己免疫性膵炎では storiform fibrosis と呼称されている) が認められるが^{9,11)}, IgG4 関連間質性腎炎でも類似の特徴的な線維化所見 (図 b) を高率に認め, 診断に有用である^{8,12)}。その他病変部と非病変部に明瞭な境界を認める例や病変が腎被膜を越える例が存在する, 好酸球浸潤をしばしば伴う, 尿細管炎は軽度, といった所見も腎外臓器と共通している^{8,9,11,12)}。一方, 腎外臓器で特徴的所見とされる閉塞性静脈炎^{9,11)}は腎ではほとんどみられない¹²⁾。蛍光抗体法では尿細管基底膜

に IgG, IgG4 や補体の沈着がみられる症例があり^{8,13)}, 電子顕微鏡でも尿細管基底膜やボウマン嚢などに dense deposit の沈着が報告されている^{12,13)}。

間質性腎炎が主体ではあるが糸球体病変合併例もあり, 膜性腎症, 管内増殖性変化, メサンギウム増殖性腎炎などが報告されているが⁸⁾, これら糸球体病変と IgG4 関連疾患との関連ははまだ不明である。

4) 鑑別診断

唾液腺やリンパ節腫脹, 高 IgG 血症, 低補体血症, 抗核抗体陽性を認めやすいため, 全身性エリテマトーデス (SLE) や Sjögren 症候群との鑑別が必要である。IgG4 関連疾患では顔面紅斑や白血球減少, 疾患特異的の自己抗体はほとんどみられないため, 典型的 SLE や Sjögren 症候群との鑑別は容易であるが, 男性例や特異抗体陰性例など非典型例では IgG4 関連疾患も念頭に置く必要がある。一方, 血清 IgG4 高値と腎間質の IgG4 陽性形質細胞浸潤という所見は血管炎症候群である Churg-Strauss 症候群でも認められ¹⁴⁾, 決して IgG4 関連間質性腎炎に特異的な所見ではない。この病態における IgG4 の意義は不明であり, 単なる一つの現象にすぎない可能性もあるため, 腎病変単独例や腎生検で特徴的な線維化を認めないなど, 臨床・組織所見が典型的でない場合は安易に IgG4 関連間質性腎炎と診断せず, 疑問が残る場合はむしろ疑いにとどめておくべきと筆者は考えている。日本腎臓学会では, 現在, IgG4 関連腎症ワーキンググループを中心に, IgG4 関連腎症臨床研究 (IgGRN study) を行っている。典型例だけでなく非典型例の解析を行うことが IgG4 関連疾患の病態解明には欠かせないため, 非典型例も積極的に症例登録をお願いしたい (日本腎臓

学会 HP 内臨床研究 http://www.jsn.or.jp/member/registry/igg4rn_study.php 参照)。

画像所見では、悪性リンパ腫、腎盂腎炎、腎梗塞、サルコイドーシス、腎癌、腎盂癌などが鑑別としてあげられている¹⁰⁾。IgG4 関連疾患はステロイド治療が有効なことから、中高年(特に男性)の原因不明の腎機能低下を認めた場合、一度は疑って鑑別を勧めてみていただきたい。

2. 治療、予後

IgG4 関連疾患は全体的にステロイドが著効し、IgG4 関連間質性腎炎も腎機能、画像異常とも改善する例が多い⁸⁾。しかし、高度腎不全で発見されステロイド無効で透析に至った例や自然軽快例も存在する⁸⁾。ステロイド初期投与量については、自己免疫性膵炎では prednisolone 30~40 mg/day (0.6 mg/kg/day) が推奨されている¹⁵⁾。腎病変ではそれより多い量を使用されている場合が多いが⁸⁾、その妥当性は検証されていない。

予後については、自己免疫性膵炎でステロイド減量、中止に伴う再燃が報告されているが、膵外臓器についての検討はほとんどない。IgG4 関連疾患におけるステロイド治療の初期投与量、減量法、維持量については、現在、厚生労働省研究班で、「IgG4 関連疾患治療ガイドライン作成のための前方視的研究」が進行中であり⁶⁾、その解析結果が待たれる。

おわりに

特徴的な臨床・画像・病理所見を示す IgG4 関連疾患であるが、その病態はいまだ不明である。ただサイトカインバランスの観点から、罹患臓器にかかわらず病変局所における制御性 T 細胞浸潤と、Th2 サイトカイン(IL-4 など)や制御性サイトカイン(IL-10, TGF- β)の発現亢進が確認され注目されている^{16,17)}。これらは IgE 上昇、IgG4 産生、線維化に関係するサイトカインであり、IgG4 関連疾患の臨床、組織像に合致する。しかし何がこれらを誘導するのかは不明であり、今後の更なる病態解明が望まれる。

利益相反自己申告：申告すべきものなし

文 献

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, Unno H, Furuya N, Akamatsu T, Fukushima M, Nakaido T, Nakayama K, Usuda N, Kiyosawa K. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001 ; 344 : 732-738.

- Park DH, Kim HM, Chari ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut* 2009 ; 58 : 1680-1689.
- Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, Eishi Y, Koike M, Tsuruta K, Okamoto A, Egawa N, Nakajima H. A new clinicopathological entity of IgG4-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003 ; 38 : 982-984.
- Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, Suzuki C, Naishiro Y, Yamamoto H, Shinomura Y, Imai K. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16 : 335-340.
- Masaki Y, Dong L, Kurose N, Kitagawa K, Morikawa Y, Yamamoto M, Takahashi H, Shinomura Y, Imai K, Saeki T, Azumi A, Nakada S, Sugiyama E, Matsui S, Origuchi T, Nishiyama S, Nishimori I, Nojima T, Yamada K, Kawano M, Zen Y, Kaneko M, Miyazaki K, Tsubota K, Eguchi K, Tomoda K, Sawaki T, Kawanami T, Tanaka M, Fukushima T, Sugai S, Umehara H. Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multi-organ lymphoproliferative syndrome : Analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009 ; 68 : 1310-1315.
- 梅原久範. 日本からの発信：新たな疾患概念, IgG4 関連疾患(IgG4-related disease). *日内会誌* 2010 ; 99 : 2257-2265.
- 全 陽, 中沼安二. IgG4 関連硬化性疾患：腎病変, 病理と臨床 2009 ; 27 : 50-56.
- Saeki T, Nishi S, Imai N, Ito T, Yamazaki H, Kawano M, Yamamoto M, Takahashi H, Matsui S, Nakada S, Origuchi T, Hirabayashi A, Homma N, Tsubata Y, Takata T, Wada Y, Saito A, Fukase S, Ishioka K, Miyazaki K, Masaki Y, Umehara H, Sugai S, Narita I. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int* 2010 ; 78 : 1016-1023.
- Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease. A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol* 2010 ; 34 : 1812-1819.
- 井上 大, 松井 修, 全 陽. IgG4 関連疾患の画像所見. *医学のあゆみ* 2011 ; 236 : 205-212.
- Notohara K, Wani Y, Fujisawa M. Pathologic findings of autoimmune pancreatitis and IgG4-related disease. *Current Immunol Rev* 2011 (in press, E-pub ahead of schedule)
- 山口 裕, 川野充弘, 山中宣昭. IgG4 関連腎症の病理学的研究. 川茂 幸, 川野充弘(編)IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ—. 金沢：前田書店, 2010 : 85-92.
- Cornell LD, Chicano SL, Deshpande V, Collins AB, Selig MK, Lauwers GY, Barisoni L, Colvin RB. Pseudotumors due to IgG4 immune-complex tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune pancreatocentric disease. *Am J Surg Pathol* 2007 ; 31 : 1586-1598.
- Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, Tabeya T, Ohara M, Naishiro K, Yamamoto H, Imai K, Shinomura Y. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010 ; 49 : 1365-1370.
- Kamisawa T, Okazaki K, Kawa S, Shimosegawa T, Tanaka

- M ; Research Committee for Intractable Pancreatic Disease and Japan Pancreas Society. Japanese consensus guidelines for management of autoimmune pancreatitis : III. Treatment and prognosis of AIP. *J Gastroenterol* 2010 ; 45 : 471-477.
16. Zen Y, Fujii T, Harada K, Kawano M, Yamada K, Takahira M, Nakanuma Y. Th2 and regulatory immune reactions are increased in immunoglobulin G4-related sclerosing pancreatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007 ; 45 : 1538-1546.
17. Nakashima H, Miyake K, Moriyama M, Tanaka A, Watanabe M, Abe Y, Sato H, Nakamura S, Saito T. An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Clin Nephrol* 2010 ; 73 : 385-391.