

## IgG4関連疾患の腎病変

佐伯敬子

### 【要旨】

IgG4関連疾患の腎病変の代表はサルコイドーシスと同様、間質性腎炎である。全身症状に乏しく、腎外病変の精査中、あるいは偶然に腎機能低下で発見されやすい点も類似する。IgG4関連腎臓病は中高年男性に好発し、血清IgG、IgG4、IgE高値、低補体血症を高頻度に認める。抗核抗体やリウマトイド因子もしばしば陽性となるが、疾患特異抗体は陰性でCRPは低値である。腎画像異常を認めやすく、造影CTでの多発性腎実質造影不良域が代表的病変だが、単発性腫瘤を示すこともある。診断には組織所見が重要で、IgG4関連間質性腎炎はリンパ球とIgG4陽性形質細胞の密な浸潤と花筵様線維化で特徴づけられ、腎サルコイドーシスのような肉芽腫性病変はみられない。多くの症例で中等量ステロイド内服により腎機能はすみやかに回復するが、治療前に腎機能低下が進行している症例では回復は部分的なため、早期発見、早期治療が望ましい。

[日サ会誌 2015; 35: 51-54]

キーワード：間質性腎炎、高IgG血症、低補体血症、腎外病変、ステロイド

## Renal Lesions in IgG4-related Disease

Takako Saeki

Keywords: tubulointerstitial nephritis, hyper-IgG, hypocomplementemia, extra-renal lesions, steroid

### 1. IgG4関連疾患における腎病変

IgG4関連疾患でみられる腎病変の中心は間質性腎炎であり、IgG4関連尿管間質性腎炎 (IgG4-related tubulointerstitial nephritis; IgG4-TIN) と呼称されている<sup>1)</sup>。しかし、時に糸球体病変 (膜性腎症が最も多い) も伴い、また、腎外臓器でIgG4関連疾患と確定診断されていれば腎画像異常だけでもIgG4関連疾患の腎病変と診断できるほど特徴的な腎画像所見 (腎盂病変を含む) をとることから、2011年にIgG4-TIN、それに伴う糸球体病変、腎盂病変を含めた包括的名称としてIgG4関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease) という名前が日本腎臓学会から提唱された<sup>2)</sup>。そのほかIgG4関連後腹膜線維症や尿管病変に伴い水腎症がみられることがある。

### 2. IgG4関連腎臓病の臨床像

IgG4関連疾患は傷害臓器により発症年齢、男女比に多少差がみられるが、IgG4関連腎臓病は中高年男性に好発する (診断時平均年齢は65歳、70-80%が男性)<sup>1, 2)</sup>。ほとんどの症例がIgG4関連の腎外病変を伴っており、唾液腺炎、リンパ節腫脹、自己免疫性睪炎、後腹膜線維症、肺

病変などを伴う症例が多い。発熱などの自覚症状は乏しく、腎外病変の存在に加えて比較的急速に、あるいは慢性に進行する腎機能低下や腎画像異常で発見される過程は腎サルコイドーシスに類似する。自己免疫性睪炎や後腹膜線維症はIgG4関連疾患に特徴的な臓器病変であるため、これらを認める症例では比較的診断が容易であるが、腎外病変がリンパ節腫脹や肺病変 (IgG4関連疾患の肺病変は広義の間質病変) などの場合はサルコイドーシス、膠原病などの鑑別が必要である。

IgG4-TINのみで糸球体病変を伴わない場合は血尿、蛋白尿は軽度である。血液検査所見では血清IgGが著増し、診断のきっかけとなりやすい。多くはIgG4値も著増しており、さらに低補体血症や高IgE血症も高頻度 (50-70%) に認められる<sup>1)</sup>。抗核抗体やリウマトイド因子もしばしば陽性となるため、全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群、血管炎などの膠原病が疑われる場合もあるが、抗DNA抗体、抗SS-A/SS-B抗体といった疾患特異抗体は通常陰性で、CRPは低値、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) も陰性である。血清IgGが非常に高い例では骨髓腫などが疑われる場合も

長岡赤十字病院 内科

Department of Internal Medicine, Nagaoka Red Cross Hospital

著者連絡先：佐伯敬子 (さえき たかこ)  
〒940-2085 新潟県長岡市千秋2丁目297-1  
長岡赤十字病院 内科  
E-mail: saekit@nagaoka.jrc.or.jp

\*掲載画像の原図がカラーの場合、HP上ではカラーで閲覧できます。

あるがM蛋白は陰性で、IgA、IgMは正常である。またサルコイドーシスで見られる高Ca血症や血清ACE高値はみられない。血清IgG4高値は多くの炎症性病態や悪性リンパ腫でもみられることがあるため絶対的なものではないが、IgG4-TINではIgG4は著増していることが多く診断に有用である。

### 3. IgG4関連腎臓病の画像所見

腎画像所見は診断に非常に重要である。一番有用なのは造影CT検査で、多くは両側腎実質に楔状、斑状に多発性の造影不良域を認める (Figure 1a)。これは組織学的に病変部と非病変部の境界が明瞭、というIgG4-TINの特徴的な病変分布によるものである。また稀ではあるが病変が限局性に生じ、乏血性の腎腫瘤像をとることがある (Figure 1b)。腎サルコイドーシスに伴うTINも同様に腎腫瘤としてみられる症例が報告されており<sup>3)</sup>、鑑別が必要となる。このほか腎梗塞、悪性リンパ腫、腎盂腎炎、血管炎なども画像上鑑別が必要である。腎機能低下を認める場合は造影剤が使用できず、単純CTでの撮影となるが、びまん性両腎腫大としてとらえられることがある。腎盂病変は画像上内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚として描出され (Figure 1c)、腎盂癌との鑑別が必要となる。

### 4. IgG4-TINの組織所見

IgG4関連腎臓病の診断に最も重要なのは組織所見であ

る。IgG4-TINは多数のリンパ球、IgG4陽性形質細胞の浸潤と花筵様線維化 (storiform fibrosis)、あるいはbird's eyeとよばれる浸潤細胞を取り囲むような独特の線維化で特徴づけられる<sup>2,4,5)</sup> (Figure 2)。しかし線維化の形態の診断は難しく、またIgG4陽性形質細胞浸潤は好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (旧チャージストラウス症候群) や多発血管炎性肉芽腫症 (旧ウエゲナー肉芽腫症) といったANCA関連血管炎などIgG4-TIN以外の間質性腎炎でもみられることがあるため、それ以外の組織所見も参考にしなければならない。IgG4-TINを支持する (肯定的な) 所見としては、1) 病変部と非病変部の境界が明瞭、2) 腎皮質を越える病変、3) 好酸球浸潤、4) 高度の線維化、がある。一方、壊死性血管炎、肉芽腫性病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎はIgG4-TINではほとんどみられない<sup>2,5)</sup>。したがって腎病理所見ではっきりと肉芽腫性病変を認めた場合、たとえ血清IgG4の上昇がみられたとしてもIgG4-TINは否定的である。また、蛍光抗体法では尿細管基底膜にIgGや補体の沈着がしばしば認められ、これも診断に有用である<sup>4,6)</sup>。

### 5. IgG4関連腎臓病の診断

2011年、日本腎臓学会内ワーキンググループよりIgG4関連腎臓病の診断基準ならびに診断のためのアルゴリズムが提唱された<sup>2)</sup> (Table 1)。前述のようにIgG4-TINは血清学的異常が目立つため、何らかの腎障害を認める症



Figure 1. IgG4関連腎臓病に特徴的な腎画像所見  
 a) 腎実質の多発性造影不良域  
 b) 単発性腎腫瘤  
 c) 内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変

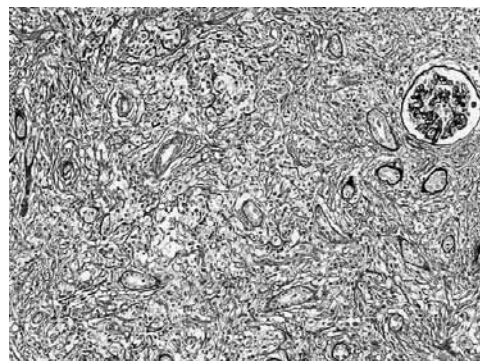


Figure 2. IgG4関連間質性腎炎の組織所見。著明なリンパ球、形質細胞浸潤と、浸潤細胞を取り囲むような特徴的な線維化を認める。

Table 1. IgG4関連腎臓病の診断基準（文献2から引用）

1. 尿所見，腎機能検査に何らかの異常を認め，血液検査にて高IgG血症，低補体血症，高IgE血症のいずれかを認める。
2. 画像上特徴的な異常所見（びまん性腎腫大，腎実質の多発性造影不良域，単発性腎腫瘍（hypovascular），腎盂壁肥厚病変）を認める
3. 血液学的に高IgG血症（135 mg/dL以上）を認める。
4. 腎臓の病理組織学的に以下の2つの所見を認める
  - a 著明なリンパ球，形質細胞の浸潤を認める。ただしIgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上あるいは10 /hpfを超える。
  - b 浸潤細胞を取り囲む特徴的な線維化を認める。
5. 腎臓以外の臓器の病理組織学的に著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める。ただしIgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG陽性細胞比40%以上あるいは10 /hpfを超える。

Definite: 1) + 3) + 4) a,b  
 2) + 3) + 4) a,b  
 2) + 3) + 5)  
 1) + 3) + 4) a + 5)

Probable: 1) + 4) a,b  
 2) + 4) a,b  
 2) + 5)  
 3) + 4) a,b

Possible: 1) + 3)  
 2) + 3)  
 1) + 4) a  
 2) + 4) a

例のうちまず高IgG血症，低補体血症，高IgE血症のいずれかを認める症例を疑い例として拾い上げる。その中で明らかに全身性エリテマトーデスやシェーグレン症候群，血管炎，サルコイドーシスと診断できる症例は除外し，血清IgG4値をチェックする。高IgG4血症が認められれば，特徴的な腎画像，組織所見の有無を検討する。しかしごく稀に血清IgG4が正常のIgG4-TINもみられることから，腎外病変や腎画像所見からIgG4関連疾患が疑われる場合はたとえ血清IgG4が正常値でも組織で評価を行う。

## 6. IgG4-TINの治療と予後

著しい細胞浸潤と高度の線維化を認める間質性腎炎ではあるが，他の臓器と同様，中等量のステロイド（プレドニゾン0.5 mg/Kg/日程度）によりすみやかに血清学的異常，画像異常は改善する。腎機能もほとんどの症例ですみやかに改善するが，治療前にすでに中等度以上腎機能が低下している症例では腎機能の回復は治療1ヵ月で頭打ちとなり，その後多くの症例で画像上腎萎縮が進行していく<sup>7)</sup>。すなわち早期発見，早期治療が重要である。ただ，画像上腎萎縮は進行するものの，少量ステロイド維持療法（プレドニゾン5 mg/日程度）により多くの症例で回復した腎機能は比較的長期間維持される。しかしステロイド減量に伴い再燃が15%程度にみられることからステロイドの中止は困難で，骨粗鬆症や大腿骨頭壊死等，ステロイド長期使用に伴う副作用が問題となってくる。現段階ではIgG4関連疾患に有効性が確立されている免疫抑制剤はないが，最近アメリカからB細胞を枯渇させる作用をもつ抗CD20抗体のリツキシマブがIgG4関連疾患に有用との報告が出され，注目されている<sup>8)</sup>。しかし日本ではIgG4関連疾患に保険適応はなく，また腎病変に対する経験は少ない。リツキシマブはB型肝炎ウイルスの

再活性化や重篤な感染症のリスクもあることから使用については今後慎重に検討していく必要がある。

ステロイド治療が行われれば末期腎不全にいたる症例は極めてまれであるIgG4-TINであるが，悪性腫瘍の合併には注意が必要である。IgG4関連疾患では全体として悪性腫瘍の合併が多いことが報告されているが<sup>9)</sup>，我々のIgG4関連腎臓病の検討でも診断後6例に7つの癌が診断されていた<sup>7)</sup>。またステロイド減量中に腎臓以外の臓器にIgG4関連病変が出現する場合もあるため<sup>7)</sup>，常に全身疾患という意識をもって経過観察を行うことが重要である。

## 7. 終わりに

IgG4関連疾患は最近その疾患概念が確立された疾患のため以前の症例は種々の炎症性疾患と誤診されている可能性がある。実際何年もサルコイドーシスとして経過観察されていたが，実はIgG4関連疾患であった症例も経験する。サルコイドーシスと診断していた症例に腎障害がみられた場合，IgG4関連腎臓病も念頭に鑑別を進めていただければ幸いである。

本報告の要旨は，第34回日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会総会シンポジウム（2014年11月2日，新潟市）で発表した。

## 引用文献

- 1) Saeki T, Nishi S, Imai N, et al. Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 2010; 78: 1016-23.
- 2) 川野充弘，佐伯敬子，中島衛，他. IgG4関連腎臓病診療指針. *日腎会誌.* 2011; 53: 1062-73.
- 3) Goldsmith S, Harris M, Scherer K, et al. Sarcoidosis manifest-

- ing as a pseudotumorous renal mass. *J Radiol Case Rep.* 2013; 7: 23-34.
- 4) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al. Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol.* 2012; 43: 536-49.
- 5) Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, et al. Light-microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012; 27(7): 2755-61.
- 6) Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al. Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 2011; 22: 1343-52.
- 7) Saeki T, Kawano M, Mizushima I, et al. The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. *Kidney Int.* 2013; 84(4): 826-33.
- 8) Carruthers MN, Topazian MD, Khosroshahi A, et al. Rituximab for IgG4-related disease: a prospective, open-label trial. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74: 1171-7.
- 9) Yamamoto M, Takahashi H, Tabeya T, et al. Risk of malignancies in IgG4-related disease. *Mod Rheumatol.* 2012; 22: 414-8.