症例報告

維持透析歴 7 年時に IgG4 関連疾患と診断された 多発性嚢胞腎の 1 例

櫻井 仁子^{1,2} 遠藤 彰子¹ 清水 英樹¹ 高橋 孝幸¹
宮澤 さやか¹ 村上 華奈子¹ 小林 昌史¹ 駒形 嘉紀¹
要 伸也¹ 有村 義宏¹ 山田 明¹

¹杏林大学医学部第一内科 ²東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科

キーワード : IgG4 関連疾患, 血液透析, 好酸球増多

〈要旨〉

症例は 61 歳男性。多発性嚢胞腎による慢性腎不全のため 7 年前より維持血液透析を施行している。2 年前から顎下腺腫大を自覚していた。8 か月前より透析時の喘息発作と嘔気が出現し、ダイアライザー変更後も症状は持続した。検査所見上、好酸球増多 (8,000/ μ L)、高 γ グロブリン血症を認め、IgG4 1,540 mg/dL (IgG 5,462 mg/dL) であったため IgG4 関連疾患の精査加療目的に当科入院となった。顎下腺生検組織にて、IgG4 陽性形質細胞を全形質細胞の 50% 以上に認め、IgG4 関連疾患と診断した。その後、プレドニゾロン 30 mg/日で加療を開始し、顎下腺腫大、好酸球増多症、透析中の喘息発作は劇的に改善した。本症例では血液透析時の喘息発作が IgG4 関連疾患を疑う契機となり診断に至った。IgG4 関連疾患と透析時のアレルギー症状の関連について、その病因・病態の文献的考察と合わせて報告する。

A case of IgG4-related disease diagnosed 7 years after the start of hemodialysis

Satoko Sakurai^{1,2}, Akiko Endo¹, Hideki Shimizu¹, Takayuki Takahashi¹, Sayaka Miyazawa¹, Kanako Murakami¹, Masafumi Kobayashi¹, Yoshinori Komagata¹, Shinya Kaname¹, Yoshihiro Arimura¹, Akira Yamada¹

¹First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine

²Department of Nephrology and Endocrinology, Tokyo University School of Medicine

Key words : IgG4-related disease, hemodialysis, eosinophilia

〈Abstract〉

IgG4-related disease (IgG4 RD) has recently been established as a new clinical entity characterized by plasma cell infiltration resulting in sclerosis in various organs, but the pathophysiology and clinical features are not fully understood. Here, we report a rare case of IgG4 RD that developed during chronic hemodialysis. A 61-year-old male with polycystic kidney disease who had been on hemodialysis for seven years was referred to our hospital because of nausea, cough, and asthma that had recently appeared during a hemodialysis session. The symptoms continued even after dialyzers were changed to other types. He had been experiencing submaxillary gland swelling for five years. His blood tests showed eosinophilia (8,000/ μ L), hypergammaglobulinemia (serum IgG 5,462 mg/dL), and a rise in IgG4 concentration (1,540 mg/dL). A biopsy of the gland revealed infiltration of plasma cells, including more than 50% IgG4-positive cells, without evidence of tumor; thus, he was diagnosed with IgG4 RD. No involvement was found in other organs, including pancreas. Oral prednisolone (30 mg/day) was initiated and the symptoms during hemodialysis immediately disappeared, with gradual improvement of eosinophilia and submaxillary gland swelling. We should consider the possibility of IgG4 RD when we see patients with episodic asthma during chronic hemodialysis.

櫻井 仁子 東京大学医学部附属病院腎臓・内分泌内科 〒113-8655 東京都文京区本郷 7-3-1

Satoko Sakurai Tel : 03-5800-9174 Fax : 03-5800-9175

〔受付日 : 2015 年 2 月 13 日, 受理日 : 2015 年 7 月 3 日〕

緒 言

IgG4 関連疾患はリンパ球および IgG4 陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時的あるいは異時的に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変を認める原因不明の疾患である¹⁾。近年 IgG4 関連疾患の疾患概念が確立されているが、維持透析症例での報告は少ない。今回われわれは、維持血液透析導入 7 年後に、透析施行時のアレルギー症状が出現し、IgG4 関連疾患と診断した症例を経験したため報告する。

I. 症 例

症例：61 歳，男性。

主訴：透析時の顔のほてり，嘔気，咳嗽。

既往歴：40 歳台に多発性嚢胞腎を指摘，50 歳台腎嚢胞感染，喘息やアレルギー疾患なし。

家族歴：祖母喘息，ほかの免疫疾患なし，多発性嚢胞腎の家族歴なし。

嗜好：喫煙：なし，飲酒：機会飲酒。

現病歴：2006 年（54 歳時）に多発性嚢胞腎による慢

性腎不全で維持血液透析を開始した。2011 年（59 歳時）ごろより両顎下腺腫大を自覚していたが，そのほかに症状は乏しく経過観察していた。2013 年 2 月，透析時の咳嗽，喘息発作と嘔吐が出現し，アレルギーを疑いダイアライザーをポリエーテルスルホン膜からポリスルホン膜，さらにセルローストリアセテート膜へ変更したが症状は遷延した。血液検査で，好酸球増多（8,000/ μ L），高 γ グロブリン血症（IgG 5,462 mg/dL），および IgG4（IgG4 1,540 mg/dL）の上昇を認め，精査加療目的に 2013 年 9 月中旬当院へ入院となった。

入院時現症：身長 164 cm，体重 54.5 kg，血圧 152/96 mmHg，脈拍 66/min，体温 36.9℃，意識清明，無痛性の両側顎下腺腫大を認めた。胸部聴診で心雑音を認めず，軽度のラ音を聴取した。腹部・四肢関節に明らかな異常所見は認めず，皮疹を認めなかった。神経学的所見に明らかな異常はなかった。

入院時検査所見：入院時検査所見を表 1 に示す。入院時には好酸球 9,728 個/ μ L と上昇，総蛋白 10.3 g/dL と上昇，血清アルブミン 2.5 g/dL と低下していた。Bence Jones 蛋白は陰性であった。CRP 8.9 mg/dL と炎症反応高値を示しており，IgG 5,462 mg/dL，IgG4 1,540 mg/dL と高値がみられた。

表 1 Laboratory findings

【CBC】		【Biochemistry】		【Immunological】	
Hb	11.8 g/dL	TP	10.3 g/dL	CRP	8.9 mg/dL
Ht	36.4%	Alb	2.5 g/dL	ESR (60 min)	105 mm
MCV	96.8 fL	AST	17 IU/L	IgG	5,462 mg/dL
WBC	12.8 $\times 10^3$ / μ L	ALT	11 IU/L	IgG4	1,540 mg/dL
Neu	14%	LDH	264 IU/L	IgM	187 mg/dL
Lym	7%	γ -GTP	18 IU/L	IgA	83 mg/dL
Eos	76%	CK	134 IU/L	IgE	543 IU/mL
	(9,728/ μ L)	Amy	201 IU/L	Cryoglobulin	(-)
Plt	17.8 $\times 10^4$ / μ L	BUN	39.5 mg/dL	CH50	<10 U/mL
		Cr	10.3 mg/dL	C3	38 mg/dL
		Na	136 mEq/L	C4	2 mg/dL
【Coagulation】		K	6 mEq/L	RF	<3 IU/mL
Fib	32.3 mg/dL	Glu	66 mg/dL	ANA	<40×
PT-INR	1.08	T-Chol	133 mg/dL	Clq	6.1 μ g/mL
APTT	31.6 sec			MPO-ANCA	<1.0 U/mL
				PR3-ANCA	4.7 U/mL
【Fractionated protein】		【Endocrine】		Anti-SS-A/B	(-)/(-)
Alb	32.3%	FT4	0.91 ng/dL	【Tumor marker】	
α_1	1.9%	FT3	1.99 pg/dL	CEA	2.9 mg/dL
α_2	5.6%	TSH	3.43 μ IU/mL	CA19-9	12.5 U/mL
β	3.7%	intactPTH	112 pg/dL	AFP	2 ng/mL
γ	56.6%			SLX	24 U/mL
【Immune electrophoresis】		【Infection】		SCC	1.1 ng/mL
M-protein	(-)	HBV	(-)	ProGRP	280 pg/mL
Bence Jones Protein	(-)	HCV	(-)	PSA	0.45 ng/mL
		Syphilis	(-)	sIL2R	2,870 U/mL

画像所見：胸部 CT で気管支拡張像と軽度の肺の間質線維化を認めた。感染症を示唆する所見はなく、頸部～骨盤 CT でリンパ節腫大の所見はなく、腹部に脾腫大・水腎症・後腹膜線維症を認めなかった。頸部 CT で両側顎下腺の腫大を認めた（図 1）。

入院後経過（図 2）：入院前より透析開始前にエピナスチン塩酸塩 20 mg が投与されていた。入院第 2 病日、透析開始 15 分後より顔面の熱感、咳嗽、喘息発作と嘔気が出現し、収縮期血圧が 70 mmHg 台まで低下した。第 4 病日の血液透析施行時にも同様の症状を認めたため、透析開始時にハイドロコルチゾン 200 mg 経静脈投与を開始したところ、速やかにアレルギー症

図 1 Neck image
Neck CT showed swelling of the both submaxillary glands.

状は消失し、透析経過も安定した。著明な好酸球増多症、高 γ グロブリン血症、血清 IgG4 上昇、顎下腺腫大より IgG4 関連疾患のほか、多発性骨髄腫などの血液疾患、悪性腫瘍が鑑別にあがった。第 4 病日に骨髓検査を施行後、好酸球増多症による臓器障害を考慮し、同日よりプレドニゾロン（PSL）30 mg/日の内服を開始した。IgG4 関連疾患の診断目的に、第 10 病日（PSL 内服開始 7 日後）に顎下腺生検を施行し、生検組織で一部胚中心と考えられるリンパ球の集簇を伴う、リンパ球と形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた。形質細胞は多数腺房細胞間に浸潤しており、IgG4/IgG 陽性形質細胞比は 40% 以上であった（図 3）。以上より IgG4 関連疾患と確定診断した。PSL 加療開始後、透析時のアレルギー症状は改善し徐々に好酸球も低下した。透析時のハイドロコルチゾン投与および抗アレルギー薬内服を中止後も症状の再燃なく経過し、第 16 病日に好酸球数は 220/ μ L まで低下した。造影 CT、骨髓検査、上部消化管内視鏡などの全身精査にて、IgG4 関連疾患の顎下腺腫大以外の臓器病変は認めず、悪性腫瘍の合併も明らかとならなかった。PSL 30 mg/日同量を継続し第 25 病日に退院となった。退院以後、外来でステロイドを漸減し、1 年後には PSL 5 mg/日となったが、この間アレルギー症状の再燃はみられず、IgG4 値は 331 mg/dL まで軽快した。好酸球数は 362 個（5.1%）まで低下し、以後同様の数値を維持している。

II. 考 察

2002 年に Hamano ら²⁾は自己免疫性脾炎に後腹膜線維症を合併すること、脾病変組織、後腹膜線維症組織

図 2 Clinical course

図 3 Pathological examination of the submandibular gland

a, b : HE analysis revealed infiltration of the inflammatory cells which mainly consisted of lymphocytes and plasma cells. No malignant cells were found.

c, d : Immunohistochemistry for CD134 and IgG4 showed invasion of plasma cells around the acinar cells. Arrows showed IgG4 positive cell. The rate of IgG4/IgG positive cells was over 40%.

に特異的に IgG4 陽性形質細胞浸潤が認められることを報告した。その後自己免疫性膵炎にさまざまな臓器病変を合併することが報告され、膵病変・膵外病変を包括し、IgG4が関連する全身疾患として広く認知されるようになった。

IgG4 関連疾患はリンパ球および IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化により、全身諸臓器の腫大や結節、肥厚性病変をきたす全身疾患である。血清 IgG4 値の上昇、腫大、腫瘍、壁肥厚などの画像所見、IgG4 陽性形質細胞浸潤を示す病理所見、良好なステロイド反応性を特徴とし^{3,4)}、IgG4 関連疾患包括診断基準では表 2 のように定義されている。本例では透析時のアレルギー症状および好酸球増多症が IgG4 関連疾患を疑う契機となり、血清 IgG4 値の上昇および両顎下腺腫大、その病理所見より診断基準の 1) 2) 3) 項目を満たし確定診断に至った。IgG4 関連疾患では涙腺・唾液腺炎、肺病変、胆道病変、膵炎、腎病変、後腹膜線維症など多彩な臓器病変を合併しうるが、本例では顎下腺炎のほかには明らかな臓器病変を認めなかった。両側の涙腺・唾液腺炎は IgG4 関連疾患の 48% で出現すると報告されている⁵⁾。IgG4 関連疾患の概念ができる以前よりシェーグレン症候群に類似の組織像をとるミクリッツ病として知られており、現在は IgG4 関連ミクリッツ病と称されている。一方、本例で IgG4 関連疾患を疑う契機となったアレルギー、好酸球増多は、IgG4 関連疾患で高頻度にみられ、その病態と関連があることが明らかになっている。IgG4 関連疾患 25 例のうち、

表 2 IgG4 関連疾患包括診断基準 2011

【IgG4 関連疾患診断基準】

- 1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性の腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認める。
 - 2) 血清 IgG4 > 135 mg/dL 以上を認める。
 - 3) 病理組織において以下の 2 つを認める。
 - ①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化
 - ②IgG4 陽性形質細胞/IgG 陽性形質細胞 > 40% 以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10 個/HPF を超える。
- 1) 2) 3) を満たすもの：確定診断群、
 1) 3) を満たすもの：準確定診断群、
 1) 2) を満たすもの：疑診断群とする。

7 例 (28%) がアレルギー症状を契機として診断に至ったとの報告があり⁷⁾、また全患者のうち約 40% にアレルギー症状を、約 20% に好酸球増多を認めたと報告されている^{8~12)}。

IgG4 関連疾患の原因および病態についてはまだ不明な点も多いが、一部解明されており、遺伝的リスクを背景に自己免疫反応や分子擬態、感染が誘因となり発病すると考えられている。IgG4 関連疾患では Th2 優位の免疫反応が活性化していることが明らかになっている。Regulatory T 細胞の活性化を伴い Th2 タイプのサイトカインである IL-4, 5, 10, 13 および TGF- β が過剰に産生され、これらのサイトカインが好酸球増多、IgG4 および IgE 値の上昇をひき起こす。とくに IL-4, 5 は IgE の上昇および好酸球の増加に関与し、アレルギー症状を誘発すること¹³⁾が報告されている。また主に regulatory T 細胞によって産生誘導される TGF- β

は線維化を促進させ、さらに高度の炎症細胞の浸潤は臓器障害および病変部位の腫大をもたらす^{12,14)}。

本症例の特徴は透析時のみにアレルギー症状が出現した点である。その症状経過から I 型（即時型）アレルギーを起こしていたと考えられる。I 型（即時型）アレルギーは透析開始直後から数分以内に起こり、重症例ではアナフィラキシー反応、軽症例では、蕁麻疹、咳嗽、掻痒感、くしゃみ、鼻汁などが出現する。また、腹痛や下痢などの胃腸症状が現れることもある。これらの反応はアトピーや好酸球増多のある患者で出現しやすく¹⁵⁾、好酸球の急速な脱顆粒により気管支収縮作用などを有する因子が放出されて起きる。本症例では、薬剤や透析膜を変えても喘息症状が遷延したが、ステロイド投与後に症状と IgG4 値が劇的に改善したことより、アレルゲンは不明であるものの、IgG4 関連疾患そのものによる著明な好酸球増多が I 型（即時型）アレルギーをひき起こしたと考えられた。一方、維持透析患者の 13～38% で 400/ μ L 以上の好酸球増多を認めること^{16,17)}が報告されており、I 型（即時型）アレルギーはしばしば見受けられ、2011 年に Hanada ら¹⁸⁾は透析開始後の呼吸苦と喘息症状、血圧低下に対し、ステロイドを使用し症状の改善がみられたが、ステロイド減量により増悪したため、再度増量後ゆっくりと漸減することで症状が改善した症例を報告している。明確な原因は不明であるとのことであったが、透析時の喘息症状や血圧低下などの症状も本症例と似ており、原因不明の場合の鑑別として IgG4 関連疾患も考慮する必要があると考えられた。

維持透析施行中の IgG4 関連疾患の発症例の報告はいまだ少ない。しかも、非免疫・アレルギー疾患である多発性嚢胞腎を基礎疾患とした長期の透析症例で、透析時のアレルギー症状で偶発的に IgG4 関連疾患が発症された症例は報告されていない。しかし、IgG4 関連疾患の疾患概念が十分に普及しておらず、診断に至っていない症例がまだ存在するものとも考えられる。アレルギー症状や好酸球増多をきたす症例に対し、IgG4 関連疾患を鑑別にあげるべきと思われた。

結 語

透析中のアレルギー症状を契機に IgG4 関連疾患と診断された維持透析患者の 1 例を経験した。維持透析症例でも、とくに原因不明のアレルギー症状がみられた場合は、IgG4 関連疾患の合併も考慮する必要があると思われた。

文献

- 1) IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班・新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班. IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. 日内会誌 2012; 101: 795-804.
- 2) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. *Lancet* 2002; 359: 1403-4.
- 3) 川茂幸. IgG4 関連疾患. 信州医誌 2012; 60: 193-200.
- 4) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 1-14.
- 5) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al. Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* 2010; 76: 228-38.
- 6) Masaki Y, Sugai S, Umehara H. IgG4-related diseases including Mikulicz's disease and sclerosing pancreatitis: diagnostic insights. *J Rheumatol* 2010; 37: 1380-5.
- 7) Matsui S, Taki H, Shinoda K, et al. Respiratory involvement in IgG4-related Mikulicz's disease. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 31-9.
- 8) Kamisawa T, Anjiki H, Egawa N, Kubota N. Allergic manifestations in autoimmune pancreatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009; 21: 1136-9.
- 9) Abraham SC, Leach S, Yeo CJ, et al. Eosinophilic pancreatitis and increased eosinophils in the pancreas. *Am J Surg Pathol* 2003; 27: 334-42.
- 10) Sah RP, Pannala R, Zhang L, et al. Eosinophilia and allergic disorders in autoimmune pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 2010; 105: 2485-91.
- 11) 西森功, 須田耕一, 大井至, 小川道雄. 自己免疫性膵炎. 日消誌 2000; 97: 1355-63.
- 12) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related Disease. *N Engl J Med* 2012; 366: 539-51.
- 13) Robinson DS, Larché M, Durham SR. Tregs and allergic disease. *J Clin Invest* 2004; 114: 1389-97.
- 14) Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy: multiple suppressor factors at work in immune tolerance to allergens. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 621-31.
- 15) Gwinner W, Menne J, Lonnemann G, et al. Life-threatening complications of extracorporeal treatment in patients with severe eosinophilia. *Int J Artif Organs* 2005; 28: 1224-7.
- 16) Friedberg M, Joffe P, Nielsen B, Nielsen LP. Eosinophilia in hemodialysis patients. *Artif Organs* 1987; 11: 90-2.
- 17) Hoy WE, Cestero RV. Eosinophilia in maintenance hemodialysis patients. *J Dial* 1979; 3: 73-87.

- 18) Hanada K, Shirai S, Shibagaki Y, Kimura K. A case of hemodialysis-associated anaphylaxis or anaphylactoid reaction, which responded successfully to very gradual tapering dose of corticosteroid. Ther Apher Dial 2011; 15: 506-7.