IgG4 関連疾患における最近の進歩

5) IgG4 関連腎臓病・
IgG4 関連後腹膜線維症

中島 衡

Key words IgG4, 間質性腎炎, 花筵様線維化, 炎症性大動脈瘤, 制御性T細胞

はじめに

IgG4 (immunoglobulin G4) 関連疾患は、膵外病変をもつ自己免疫性膵炎 (autoimmune pancreatitis: AIP) の症例経験を積み重ねていく中から誕生した新しい疾患概念である。AIPとして発見された病変は、血清中のIgG4高値と組織中へのIgG4陽性形質細胞浸潤を共通所見とする全身疾患であり、古典的にMikulicz病として知られてきた病態と極めて類似することから、厚生労働省難治性疾患克服研究事業研究班では「IgG4関連疾患」(IgG4-related disease: IgG4-RD) という新しい呼称が提唱され、包括診断基準が作成された。当初AIPに関連していると考えられていた腎病変もIgG4-RDに特異的な病態とされ、「IgG4関連腎臓病」(IgG4-related kidney disease: IgG4-RKD) と呼ばれるに至った。日本腎臓学会では、2010年度から「IgG4関連腎臓病の臨床病理学的特徴を明らかにするための多

施設共同後方視的研究」を実施し、2011年度に診断のためのアルゴリズム (図1) と診断基準を診療指針 (表) として作成した^{1,2)}。

IgG4-RKDの典型的な病理組織像は、IgG4関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-related tubulointerstitial nephritis: IgG4-TIN) と呼ばれる、IgG4陽性形質細胞浸潤に富み、特徴的な線維化を伴う尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis: TIN) である^{3,4)}。しかし、IgG4-TINには糸球体病変を伴う症例も多く存在し、また腎外臓器で組織学的にIgG4-RDと確認されている場合には、特徴的な画像上の異常所見だけでも腎病変の診断ができ得ることから、IgG4-RDに伴う腎病変を総称してIgG4-RKDと呼称することが提案された。ただし、日本腎臓学会で作成したIgG4-RKD診療ガイドラインでは、IgG4-TINを伴わない糸球体単独病変はIgG4-RKDに含めていない。

後腹膜に炎症性腫瘍を形成する自己免疫性膵

福岡大学腎臓・膠原病内科

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 1. Recent progress in IgG4-related disease; 5) IgG4-related kidney disease・IgG4-related retroperitoneal fibrosis.

Hitoshi Nakashima: Division of Nephrology and Rheumatology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Fukuoka University, Japan.
本講演は、平成27年4月10日 (金) 京都市・みやこめっせ (京都市勧業館) にて行われた。

図1 IgG4関連腎臓病診断のためのアルゴリズム (文献1より引用)

丸囲み番号はアルゴリズム (図1) の番号に対応する。

1. IgG4関連腎臓病は、腎実質病変、腎盂病変を対象とする。
2. ①の尿所見には蛋白尿、血尿の他にNAG (N-acetylglucosaminidase) 高値、 β 2ミクログロブリン高値、 α 1ミクログロブリン高値を含む。
3. ②高IgG血症、低補体血症、高IgE血症の少なくともどれか1つを認める。
4. ③の鑑別すべき既知の疾患には全身性エリテマトーデス (SLE)、血管炎 (Churg-Strauss症候群、Wegener肉芽腫症)、クリオグロブリン血症が挙げられる。ただし、診断基準を満たした場合でも完全にIgG4関連疾患が否定されるわけではなく、非典型例では血清IgG4濃度を測定することが望ましい。
5. ④の自己免疫性膵炎は、過去に報告された診断基準に基づいて診断される。
6. ⑥の④以外のIgG4関連疾患を示唆する所見として、胆管病変 (硬化性胆管炎)、肺病変 (間質性肺炎、炎症性偽腫瘍)、後腹膜病変 (後腹膜線維症)、動脈 (周囲) 病変 (炎症性大動脈瘤)、リンパ節病変 (肺門・縦隔リンパ節腫大)、涙腺・唾液腺病変 (慢性硬化性涙腺炎、慢性硬化性唾液腺炎)、肝臓病変 (炎症性偽腫瘍) がある。
7. ⑦腎に特徴的な画像所見がある (原則として造影CTで評価するが、造影剤使用可能かどうかは腎機能を十分に配慮して決める)。a. 腎実質の多発性造影不良域、b. びまん性の腎腫大、c. 単発性腎腫瘍 (hypovascular)、d. 内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変。
8. ⑩類似の画像所見を呈し除外すべき疾患として、悪性リンパ腫、腎癌 (尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎の除外が必要である。特に悪性腫瘍との鑑別には細心の注意を払う。(稀にWegener肉芽腫症、サルコイドーシス、癌の転移などでも類似の画像を呈することがある)
9. ⑫腎尿細管間質に特徴的な組織所見がある。
 - a. 著明なリンパ球と形質細胞の浸潤 (ただし、IgG4陽性形質細胞は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
 - c. その他の役立つ所見:
肯定的な所見: 腎被膜外に及ぶ病変、好酸球浸潤、境界明瞭な病変、高度の線維化
否定的な所見: 壊死性血管炎、肉芽腫性病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎

表 IgG4関連腎臓病 (IgG4-RKD) 診断基準

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IgG4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をこえる.		
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をこえる.		
確定診断 (Definite) : 1)+3)+4) a, b 2)+3)+4) a, b 2)+3)+5) 1)+3)+4) a+5)	準確定診断 (Probable) : 1)+4) a, b 2)+4) a, b 2)+5) 3)+4) a, b	疑診断 (Possible) : 1)+3) 2)+3) 1)+4) a 2)+4) a

付記

1. 臨床上鑑別を要する疾患をあげる. Wegener肉芽腫, Churg-Strauss症候群, extramedullary plasmacytoma など.
2. 画像診断において鑑別を要する疾患を上げる. 悪性リンパ腫, 腎癌 (尿路上皮癌等), 腎梗塞, 腎盂腎炎 (まれにWegener肉芽腫症, サルコイドーシス, 癌の転移など).
3. 診断のためのアルゴリズムで疑いとなる症例は診断基準では, 準確定群もしくは疑診断群に分類される.

炎の報告以来⁵⁾, IgG4-RDは, 大動脈および後腹膜を含むその周囲組織全体をおかすことも指摘されるようになり, 炎症性腹部大動脈瘤および後腹膜線維症 (retroperitoneal fibrosis : RPF) として知られてきた疾患の再検討の引き金となった.

1. IgG4-RKDの臨床所見

IgG4-RKDは中高年男性に好発し, ほとんどの症例がIgG4関連の腎外病変 (唾液腺炎, リンパ節炎, 後腹膜線維症, 自己免疫性膀胱炎) を有している. 全身症状は乏しく, IgG4-RDの精査中, あるいは偶然に腎機能異常, 腎画像異常で気づかれる^{2,3)}.

血液検査では, 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はしばしば陽性になるが, 抗DNA (deoxyribonucleic acid) 抗体, 抗SS-A, 抗SS-B抗体は通常陰性であり, クリオグロブリン, ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic antibody) は陰性で

ある. M蛋白はなく, CRP (C-reactive protein) 値は低値である. 腎生検時の腎機能は, 正常～腎不全まで様々であり, 腎機能低下の進行も急速なものから緩徐に進行するものまで様々である²⁻⁴⁾. 腎画像所見はIgG4-RKDを発見するのに重要である²⁾. よく認められる所見は, 造影CT (computed tomography) 画像での多発性の腎実質造影不良域である²⁾. また稀ではあるが, 単発性腎腫瘍像を呈するものもある. びまん性腎腫大は単純CTでもわかる所見であるが, IgG4-RKDの20～30%にみられる. これら腎実質画像異常のある症例で腎生検を行うと, 腎機能が正常例でもIgG4-TINの所見が認められている. また, 内腔面が保たれた腎盂壁肥厚はIgG4関連腎盂炎に特徴的であり, IgG4-RDの診断に有用である (図2).

図2 IgG4-RKDに特徴的な腎の画像所見 (CT) (文献1から引用)

- A：腎実質の多発性造影不領域
- B：びまん性腎腫大
- C：単発性腎腫瘍 (hypovascular)
- D：内腔不整を伴わない腎盂壁の肥厚性病変

2. IgG4-RKDの組織学的所見

1) 尿細管間質病変 (IgG4-TIN)

IgG4-TINは密なリンパ球、形質細胞浸潤と線維化からなるTINであり、針生検標本ではIgG4陽性形質細胞がIgG4/IgG比40%以上、あるいは10/HPFを超えることが診断の条件となっている^{2,4)}。多くの症例で好酸球浸潤が認められる。腎被膜を越える細胞浸潤が認められることがある。IgG4-RDに特徴的な花筵様線維化 (storiform fibrosis) は、IgG4-TINにおいても認められ、しかも同一症例においても様々な程度のものが混在する^{2,3)}。PAM (periodic acid methenamine silver) 染色では、形質細胞の集簇をPAM陽性の線維が取り囲む像は、バイオリンの木目 (鳥眼空) に類似していることから、“bird’s eye”と呼ばれてい

る⁶⁾。病変部と非病変部の境界が明瞭に分かれていることも大きな特徴である (図3)。

陰性所見としては、壊死性血管炎、肉芽腫病変、好中球浸潤、高度の尿細管炎などが挙げられ、これらの所見はIgG4-TINにはほとんどみられない。1型自己免疫性膵炎に特徴的とされる閉塞性静脈炎も、腎針生検標本内ではほとんど認められない⁶⁾。

蛍光抗体法、電子顕微鏡では傷害間質部位の尿細管基底膜 (tubular basement membrane: TBM) に免疫複合体沈着をしばしば認める^{4,6)}。TBMにIgG4, C3, C1qなどが沈着する (図3)。

2) 糸球体病変

IgG4-RKDの主病変はTINであるが、いくつかの糸球体病変の合併が報告されている^{2,3)}。膜性腎症は其中最も多く、IgG4-TINの7~10%

図3 IgG4-TINの組織学的所見

A：密な細胞浸潤が目立つ症例。病変部と非病変部の境界が明瞭に分かれていることもこの疾患の特徴である。

B：強拡大では、リンパ球と形質細胞の浸潤とともに好酸球が認められる。

C：線維化が顕著な症例。線維化の程度は同一症例においてもさまざまな程度のものが混在する。

D：PAM染色所見。形質細胞の集簇をPAM陽性の線維が取り囲む。“bird's eye”と呼ばれている。

E：蛍光抗体法で傷害間質部位の尿細管基底膜（TBM）に免疫複合体沈着を認めることがある。

に認められている。IgG4-RD症例にIgG4-TINを伴わない膜性腎症単独の合併も報告されている。Henoch-Schönlein紫斑病性腎炎、IgA腎症、管内増殖性糸球体腎炎、メサンギウム増殖性腎炎などの報告もあるが、糸球体病変とIgG4-RDの関連性はいまだ不明な点が多い。

3. IgG4-RKDの診断

2011年に、アメリカMayo ClinicのチームからIgG4-TINの診断基準が⁴⁾、また日本腎臓学会IgG4-RKDワーキンググループからIgG4-RKDの診断基準と診断のためのアルゴリズムがそれぞれ提案された²⁾。鑑別診断としては、自己免疫疾患、感染症、薬剤、悪性腫瘍など、TINを引き起こす種々の病態との鑑別が必要である。高ガンマグロブリン血症、低補体、腎外病変といった特徴は全身性エリテマトーデス、Sjögren症候

群、クリオプロブリン血症、サルコイドーシスなどの疾患との鑑別が必要である。血清IgG4値、組織でのIgG4陽性形質細胞比率は診断に有用であるが、IgG4陽性形質細胞増多はANCA関連疾患、Castleman病、リンパ増殖性疾患や炎症性疾患でも認められることがあり、IgG4-RDに特異的なものではない^{2,7)}。IgG4免疫染色結果を過信することなく、臨床、画像、そして組織学的結果を併せて検討することが重要である。

4. IgG4-RKDの治療と臨床経過

IgG4-RKDにおいては、ステロイド治療は極めて有効である。ステロイド使用1カ月後には腎機能、腎画像、血清学的異常は速やかに改善する⁸⁾。しかし、完全に回復するわけではなく、改善の傾向は1カ月程でなくなり、画像上腎萎縮が進行する。診断時腎機能低下進行例は、治

療により回復できない部分が残る。IgG4-RKDは早期発見，早期治療が重要である。腎萎縮は進行するが，ステロイド少量維持療法による腎機能長期予後は決して不良ではない。治療開始1カ月後のeGFR (estimated glomerular filtration rate) は長期にわたり同レベルで維持される。

5. IgG4-RPF

RPFは大動脈周囲領域を侵す傾向があり，腹部大動脈瘤を背景にしばしば起こる。腎臓，尿管，その他の後腹膜組織も侵されることがあり，水腎症を伴う尿管閉塞はよくみられる症状である。炎症性腫瘍の病理検査では，IgG4-RPF症例では，多数のIgG4陽性形質細胞を伴うリンパ球形質細胞性炎症と線維化が明確となる。IgG4-RPF症例は，IgG4陽性形質細胞の比率によって非IgG4関連症例と区別するのが容易であったとする報告がある⁹⁾。血清IgG4値でも同様にIgG4-RPF症例でより高い。IgG4-RPFは主に男性に起こる。多くの症例で，後腹膜以外にIgG4-RD病変を合併している。RPF症例では，後腹膜組織が強い線維化を来すまで治療対象とならないことがある。そのような症例では，炎症細胞浸潤は少なく，IgG4/IgG陽性形質細胞比の評価が困難である。線維化パターンの観察，閉塞性血管病変の確認，血清IgG4/IgG比の評価とともに他臓器でのIgG4-RD発症の既往歴を調べることが重要である。

おわりに

IgG4-RDでは，様々な臓器に共通した免疫学的機序に関わり，同様の病態を呈していることは推測される。特徴的所見としてIgG4値が増加しているという点から，他の炎症性疾患と比して，制御性T細胞 (Treg) の関与が大きくクローズアップされている。実際に腎病変組織を用いた検討では，対照試料と比較してTh2由来サイトカイン；IL (interleukin)-4, IL-5, IL-13, Treg由来サイトカイン；IL-10, TGF- β (transforming growth factor- β) が有意に増加し，Tregに特異的な転写因子Foxp3の産生も亢進していることが示された¹⁰⁾。つまり，アレルギーに対する減感作療法や蠕虫感染症の時にみられるalternative/modified Th2 response免疫反応が起こっていることが示されている。今後は，IgG4産生亢進の免疫学的機序をさらに明確にしていく努力とともに，病像の特徴である腫瘍を形作っていく要因でもある特徴的な線維化の発症機序を探っていくことで，この病態の本態が明らかになっていくものと思われる。

謝辞 日本腎臓学会・IgG4関連腎臓病ワーキンググループ (川野充弘，佐伯敬子，西慎一，乳原善文，長田道夫，久野敏，柳田素子，全陽，斉藤喬雄，山口裕，山中宣昭) のメンバー，日本腎臓学会・IgG4関連腎症臨床研究に積極的に症例登録をしていただきました全国の腎臓専門医の先生方に心から感謝申し上げます。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文献

- 1) 川野充弘, 他 : IgG4 関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 53 : 1062-1073, 2011.
- 2) Kawano M, et al : Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. Clin Exp Nephrol 15 : 615-626, 2011.
- 3) Saeki T, et al : Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Kidney Int 78 : 1016-1023, 2010.
- 4) Raissian Y, et al : Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol 22 : 1343-1352, 2011.
- 5) Hamano H, et al : Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet 359 : 1403-1404, 2002.
- 6) Yamaguchi Y, et al : Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol 43 : 536-549, 2012.
- 7) Saeki T, Kawano M : IgG4-related kidney disease. Kidney Int 85 : 251-257, 2014.
- 8) Saeki T, et al : The clinical course of patients with IgG4-related kidney disease. Kidney Int 84 : 826-833, 2013.
- 9) Zen Y, et al : Retroperitoneal fibrosis : a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. Am J Surg Pathol 33 : 1833-1839, 2009.
- 10) Nakashima H, et al : An amplification of IL-10 and TGF-beta in patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. Clin Nephrol 73 : 385-391, 2010.