IgA腎症に急性の経過で ネフローゼ症候群を発症した 木村氏病の1例

稲永 亮平
福岡 利仁

清水 英樹
軽部 美穂

内田 裕子
駒形 嘉紀

片岡 郁穂
要 伸也

小林 昌史
有村 義宏

要 旨

49歳，男性．外耳道腫瘍摘出術で木村氏病と診断された際，尿蛋白と尿潜血を指摘され，腎生検でIgA腎症と診断した．その後，外耳道腫瘍は悪化し，急性の経過でネフローゼ症候群を発症した．ステロイド投与により病勢は劇的に改善した．Selectivity indexはIgA腎症発症時よりも高選択性であり，IgA腎症に微小変化型ネフローゼ症候群の合併が考えられた．本症例を通し，木村氏病と腎疾患の関連について論ずる．

〔日内会誌 105：881～886，2016〕

ポイント

- ・木村氏病は頭頸部に無痛性腫瘍を伴う良性疾患で，ネフローゼ症候群を合併しやすい．
- ・木村氏病と腎疾患の関連について症例を通して論ずる．
- ・腎疾患の原因・病勢の把握にselectivity indexが非侵襲的な方法として有用である．

Key words

ネフローゼ症候群，IgA腎症，微小変化群，木村氏病（軟部好酸球肉芽腫症）

はじめに

木村氏病（軟部好酸球肉芽腫症）は頭頸部の皮下組織やリンパ節に好発する原因不明の好酸球性肉芽腫症で，約12～16％の症例で蛋白尿やネフローゼ症候群を合併する^{1,2)}．本稿では，我々の経験したネフローゼ症候群を呈した木村氏病合併のIgA腎症の1例を通し，特に木村氏病と腎疾患の関連について論ずる．

症例

患者：49歳，男性．主訴：下腿浮腫，体重増加．既往歴・家族歴：特記すべき事項なし．現病歴：毎年の健康診断が施行されており，尿検査異常を含めた異常を指摘されたことはなかった．1年前から外耳道腫瘍を認めたため，4カ月前に腫瘍摘出術が施行され，木村氏病と診断された（図1）．腫瘍摘出術時のスクリーニングで，白血球6,000/ μ l（好酸球12.6％），尿蛋白（2.9 g/gCr），尿潜血（3+）を指摘されたため，3カ月前に当科紹介となり，腎生検でIgA腎症と

〔第614回関東地方会（2015/05/09）推薦〕〔受稿2015/12/24，採用2016/02/03〕

杏林大学第一内科学教室（腎臓・リウマチ膠原病内科）

Case Report：A case report of a nephrotic syndrome on IgA nephropathy complicated by Kimura's disease.

Ryohei Inanaga, Hideki Shimizu, Hiroko Uchida, Ikuho Kataoka, Masafumi Kobayashi, Kazuhito Fukuoka, Miho Karube, Yoshinori Komagata, Shinya Kaname and Yoshihiro Arimura：Nephrology & Rheumatology, First Department of Internal Medicine, Kyorin University School of Medicine, Japan.

図1 外耳道腫瘍組織所見 (H-E染色)

A: 胚中心を有するリンパ濾胞の形成を認める.

B: 濾胞外に小型リンパ球と多数の好酸球がみられる.

図2 腎組織所見

A, B: PAS染色: メサンギウム細胞の軽度増生, 基質の増加, 半球状沈着物 (hemispheric body) (矢印) を認める.

C: PAM染色: spikeやpin holeの形成なし.

D, E: 蛍光抗体法: メサンギウム領域へのIgAとC3の顆粒状沈着を認める.

F: 電顕所見: メサンギウム領域にelectron dense deposit (矢印) を認める.

診断された. 組織学的重症度³⁾はGrade I, 予後良好群に分類された (図2).

腎生検直後には, 自然経過で蛋白尿が正常化した. このため, RAS阻害薬投与のみで経過観察の方針としたが, 内服されなかった. 2カ月前から外耳道病変が再出現, 同じ頃より体重が

増加傾向となり, 4日前から浮腫が増強したため当科を受診され, ネフローゼ症候群の診断で再入院となった.

一〇メモ 比較的急な経過でネフローゼ症候群を発症していることが示唆される.

身体所見: 身長176.4 cm, 体重103 kg (2カ

月で6 kg増加)。体温36.9℃。脈拍83/分、整。血圧131/91 mmHg。SpO₂ 97% (室内気)。眼瞼結膜貧血なし。頸部リンパ節触知せず、左外耳道に軽度腫脹あり。呼吸音・心音正常、腹部は平坦軟、圧痛なし、両下腿に圧痕を残す浮腫著明、明らかな皮疹なし。検査所見：尿所見；蛋白随時尿10.9 g/gCr、蓄尿13.7 g/日、沈渣RBC 5~9/HPF (糸球体性)、WBC 1~4/HPF、卵円脂肪体30~49/WF、selectivity index 0.18 (前回生検時0.3)。血液所見；Hb 13.8 g/dl、白血球5,800/ μ l (好酸球10.6%)、血小板21.7万/ μ l、Dダイマー0.85 μ g/ml、TP 3.3 g/dl、Alb 1.0 g/dl、IgG 163 mg/dl、IgA 298 mg/dl、IgM 129 mg/dl、IgE 228 IU/ml、BUN 12.3 mg/dl、Cr 0.97 mg/dl、TC 467 mg/dl、LDL 349 mg/dl、CRP 0.1 mg/dl、抗核抗体<40倍、MPO-ANCA陰性、PR3-ANCA陰性、HBs抗原陰性、HCV抗体陰性、血中M蛋白なし、CH₅₀ 38.0 U/ml、C3 138 mg/dl、C4 36 mg/dl。心電図、胸部X線検査は異常なし。

一〇×モ Selectivity index がIgA腎症発症時よりも高選択性に变化した。

臨床経過 (図3)

臨床所見と検査所見から、外耳道腫瘍の病勢と関連してネフローゼ症候群を発症したものと考えられた。再度の腎生検には同意を得られず、治療先行の方針とした。ステロイドパルス療法 (mPSL 500 mg×3日間) とその後の後療法 (PSL 50 mg) によって、速やかに好酸球数は減少した。治療開始12日目には蛋白尿は陰性化し、下腿浮腫の改善がみられ、体重は86 kgまで減少し、外耳道腫瘍も消失した。以後、PSL 5 mgまで漸減中だが、好酸球数やIgEの上昇はなく、ネフローゼ症候群や木村氏病の病態再燃はみられていない。

一〇×モ ステロイド治療への反応性は、頭頸部・腎の両病変に対しても有効であった。

図3 臨床経過

木村氏病の病勢は腎疾患の病勢と関連し、ステロイド治療に奏効した。

考察

木村氏病（軟部好酸球肉芽腫症）は1937年にKimらにより“eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma”として最初に報告⁴⁾されたが、1948年には本邦でも木村らにより報告⁵⁾されている。頭頸部の皮下軟部組織またはリンパ節に好発し、無痛性腫瘍で発症する良性疾病で、若年から壮年期のアジア人男性に好発する。発症原因は未だ不明だが、アレルギー疾患の家族歴、気管支喘息や花粉症などの関与も示唆されており、末梢血好酸球増多や高IgE血症を呈する点からI型アレルギーの関与が疑われる疾患である。組織学的にもリンパ濾胞構造を伴う肉芽腫病変を呈するが、小血管の増生に加え、好酸球や肥満細胞などがみられる点もアレルギー機序を疑いやすい。また、本疾患では約12～16%の症例で尿蛋白陽性となり、そのうち59～78%の割合でネフローゼ症候群を発症する^{1,2)}。木村氏病と腎疾患の関連については、Natovら⁶⁾が腎組織診断された蛋白尿合併木村氏病12例を調べている。12例の組織所見の内訳は膜性腎症5例、微小変化群3例、膜性増殖性糸球体腎炎2例、その他2例であったが、小児から青年期の若年男性を主体とした本邦の症例報告例でもほぼ同様な状況であった。Natovらはまた好酸球増多が12例中11例でみられ、血清IgEを測定された5例中4例で高IgE血症がみられることを報告している。腎疾患の活動性に応じて、好酸球数や血清IgE値が増減する報告例^{6,7)}が多く、木村氏病における腎疾患発症もアレルギー要因が示唆される。

ポイント 木村氏病に合併したネフローゼ症候群では、微小変化型、膜性腎症の組織所見が多く、病態にアレルギーの関与が疑われている。

木村氏病と腎疾患との関連については、特に微小変化型ネフローゼ症候群との関連が知られており、両疾患ともアレルギー機序が発症に関

わっていると考えられている。木村氏病にネフローゼ症候群を合併した症例では、腫瘍全摘出術のみでネフローゼ症候群も完全寛解した報告例⁸⁾や、腫瘍の境界が不明瞭で切除しきれず、両者が再発した例が報告されている⁹⁾。本症例でも、ネフローゼ症候群は外耳道腫脹の出現とともに発症し、木村氏病の活動性と相関しているようにみえる。Selectivity indexはIgA腎症発症時よりも高選択性に変化し、ステロイド投与により速やかに腎症が寛解したことから、IgA腎症に微小変化型ネフローゼ症候群を合併した可能性が考えられた。Selectivity indexが低下していることもこれに合致していた。外耳道腫瘍摘出後に蛋白尿は減少し、好酸球増多も持続したため、この時期から微小変化型の機序が少なくとも一部関与し、外科切除により微小変化型ネフローゼ合併の自然寛解した可能性も推測された。

IgA腎症と木村氏病との関連は、本症例以外に若年のアジア人男性2例の報告^{6,10)}にとどまる。実際、Natovらの報告⁶⁾でもIgA腎症と木村氏病の合併は偶発的で関連性は乏しいと結論づけられている。本例では毎年の検診で検尿異常はなく、木村氏病発症時に初めて血尿と蛋白尿を指摘され、腎生検の結果はGrade I、予後良好群と軽症のIgA腎症であった。経過をみると、蛋白尿だけでなく血尿の程度も木村氏病の病勢と並行しているようにみえる。これらより、木村氏病はIgA腎症とも病態的なつながりがあるのかもしれない。

本例ではステロイド加療で劇的に病勢が改善したが、両疾患ともアレルギー要因が病態に関連するため、病勢寛解後にもステロイドの漸減・中止段階での再発に注意を要する。

ポイント 微小変化型ネフローゼ症候群と木村氏病は、寛解した後も再発する可能性があり、十分な経過観察を必要とする。

最終診断

→ IgA腎症合併木村氏病に合併した ネフローゼ症候群

おわりに

木村氏病にIgA腎症が合併し、後に微小変化型ネフローゼ症候群を発症した1例を経験した。木村氏病と微小変化型ネフローゼ症候群とはア

レルギー機序による病態的関連が考えられ、合併には注意が必要である。

謝辞 本論文作成にあたり、腎生検術を施行していただいた当科の池谷紀子先生、小澤祐子先生にも感謝申し上げます。

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) Yamada A, et al : Membranous glomerulonephritis associated with eosinophilic lymphfolliculosis of the skin (Kimura's disease) : report of a case and review of the literature. Clin Nephrol 18 : 211-215, 1982.
- 2) Matsuda O, et al : Long-term effects of steroid treatment on nephrotic syndrome associated with Kimura's disease and a review of the literature. Clin Nephrol 37 : 119-123, 1992.
- 3) 松尾清一, 他 : IgA腎症診療指針—第3版—, 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 進行性腎障害に関する調査研究班報告 IgA腎症分科会. 日腎会誌 53 : 123-135, 2011.
- 4) Kim H, Szeto C : Eosinophilic hyperplastic lymphogranuloma, comparison with Mikulicz's disease. Chin Med J 23 : 699-700, 1937.
- 5) Kimura T, et al : Unusual granulation combined with hyperplastic changes of lymphatic tissues. Trans Soc Pathol Jpn 37 : 179-180, 1948.
- 6) Natov SN, et al : Relapsing nephrotic syndrome in a patient with Kimura's disease and IgA glomerulonephritis. Nephrol Dial Transplant 13 : 2358-2363, 1998.
- 7) 神田 拓, 他 : 頬部腫脹を契機に診断されたネフローゼ症候群を伴った木村病の1例. 日口科誌 59 : 83-87, 2013.
- 8) 山見 暁, 他 : ネフローゼ症候群を呈した好酸球増多随伴性血管類リンパ組織増殖症の一例. 日腎臓会誌 44 : 635, 2002.
- 9) 小林啓一, 山崎正詞 : 両側耳下腺部に腫脹を認めた木村病の1例. 日口科誌 41 : 122-129, 1992.
- 10) Hu YC, et al : Kimura disease associated with IgA nephropathy. Kaohsiung J Med Sci 30 : 213-214, 2014.

症例掲載施設紹介

杏林大学医学部 第一内科学教室

(腎臓・リウマチ膠原病内科)

杏林大学病院は東京西部の多摩地区吉祥寺駅からほど近い、ジブリの森で有名な三鷹市に位置しています。当科は腎臓病と透析、リウマチ・膠原病を専門とする内科です。当科では教授をはじめ院内医局員24名全てが、この3領域を専門分野としています。このため、内科学会指導医6名、専門医8名、認定医20名に加え、リウマチ専門医16名、腎臓専門医15名、透析専門医13名、全て保有している医員も5名おり、和気あいあいとしながらも熱心に診療・教育・研究に取り組んでいます。

外来は腎臓病と膠原病を合わせて月2,500人、入院患者数は年間約500名です。腎生検も年間60例ほど行っています。糖尿病性腎症や慢性腎炎、腎硬化症のほか、ループス腎炎、ANCA関連血管炎などの先進治療を要する疾患も数多く、腎生検も年間80件程度、新規透析導入症例数は年間100例です。膠原病に関しては、年間1,400人の関節リウマチ患者さん（生物学的製剤治療30%）を筆頭に、多彩な膠原病の患者さんを診察しています。とりわけ、ANCA関連血管

炎の診療では、主任教授の有村が「厚生労働省難治性血管炎に関する調査研究班」班長を務め、また、Chapel Hill分類で知られる国際血管炎・ANCA学会の第18回大会（2017年3月東京で開催）大会長に就任するなど、当科はこの領域に関して日本の中心的役割を担っています。

腎臓病は、電解質異常などのcommon diseaseだけでなく、特殊な病態を呈する多くの全身疾患と関連が強く、膠原病は免疫異常を基盤とした全身性疾患であるため、双方の診療を行う担当医は日頃から全身を隈なく診る診療能力を要求されます。これは時代や医療を取り巻く環境が変わっても、内科医が常に備えておくべき重要な能力です。当科はその能力を磨くためのエッセンスをたっぷり含んでおり、高度な診断学と最先端の診療技術をトレーニングするのに最適です。興味のある方はぜひ三鷹の森へ集ってください。

文責：杏林大学医学部第一内科

腎臓・リウマチ膠原病内科

医局長・講師 福岡 利仁