

IgG4関連腎臓病の関与が疑われた膜性増殖性糸球体腎炎の一例

佐藤侑衣子¹ 濱 悠馬² 大西創平² 西原奈菜子²

北川 聡² 嶋津啓二² 田中敬雄²

大阪府済生会中津病院 初期研修医¹ 腎臓内科²

抄録

【症例】61歳，男性【臨床経過】X-1年より腎障害を認め，X年3月に当院腎臓内科に紹介となった。Cre 2.15mg/dl，TP 5.3g/dl，Alb 1.6g/dl，C3 47mg/dl，C4 3mg/dl，IgG 1719mg/dl，IgG4 717mg/dl，IgE 1577 IU/ml，尿蛋白16.8g/gCr，尿潜血 20-29/HPF，尿中NAG 7.8U/L，尿中B2MG 1598 μ g/l，他膠原病類縁疾患の診断基準を満たす所見は認めなかった。腎生検でメサングウム細胞の嵌入・基底膜の二重化を伴う糸球体壁の肥厚，分葉化がみられ，酵素抗体法でIgG4陽性細胞10個>HPFを認めるも，IgG4-RKDに特徴的な間質線維化は認めなかった。MPGNを呈するprobable IgG4-RKDと診断した。メチルプレドニゾン500mg/日を3日間投与後，プレドニゾン40mg/日の内服に変更した。尿蛋白2.31g/gCrまで減少し，PSL30mg/日で退院となった。【考察】MPGNとIgG4関連腎臓病合併例の報告は少なく，今後の症例の蓄積に期待する。

Key word：膜性増殖性糸球体腎炎 IgG4関連腎臓病 IgG4関連疾患

緒 言

IgG4関連疾患は血中IgG4高値に加え，リンパ球とIgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と著明な線維化により，同時性あるいは異時性に全身諸臓器に腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。罹患臓器も多臓器にわたるが，腎臓は好発罹患臓器の一つである。IgG4関連尿細管間質性腎炎（TIN）が最も代表的な病変であるが，糸球体病変を伴うものも存在し，また特徴的な腎画像異常（腎盂病変含め）も診断に有用であることからIgG4-RDに伴う腎病変の包括的な名称としてIgG4-RKDという言葉が提唱され，2011年にその診断基準が日本腎臓学会IgG4-RKD WGより提唱された。今回，IgG4関連腎臓病の関与が疑われた膜性増殖性糸球体腎炎の一例を経験したため報告する。

症 例 紹 介

【主訴】両側下腿浮腫

【現病歴】

症例は61歳男性。X年2月より下腿浮腫を自覚していたが放置していた。X年3月初旬近医を受診し低アルブミン血症，蛋白尿，下腿浮腫を認めためネフロー

ゼ症候群と診断され同月当院に紹介。精査加療目的に入院となった。

【既往歴】

消化管間質腫瘍＋術後化学療法（イマチニブ），横行結腸部分切除術，胃部分切除術，糖尿病（40歳台～），高血圧症（X年～），両側鼠径ヘルニア，気管支喘息

【入院時内服薬】

- ・エソメプラゾールカプセル 20mg 1C
- ・モンテルカストナトリウム 10mg 1T
- ・ミチグリニドカルシウム 10mg 3T
- ・アログリプチン 25mg 1T
- ・ツロブテロール 2mg
- ・フルニトラゼパム 2mg 2T
- ・クエン酸第一鉄 50mg 2T
- ・アムロジピン5mg 1T

【家族歴】詳細不明

【生活歴】喫煙：なし，飲酒：なし，アレルギー：なし，ADL：自立

【現症】

身長：168cm 体重：54kg

受付け：令和7年3月6日

リンパ節 触知せず 顎下腺・耳下腺 腫大 圧痛なし
肺音：清，左右差なし 心音：整，雑音聴取せず
腹部：平坦，軟 圧痛認めず 下腿 浮腫（+/+）
発赤・腫脹なし

血液検査

（血算）

WBC：3700/ μ L Neut：55% Ly：11% Mo：4.0%
Eo：28% RBC：311万/ μ L Hb：9.3g/dL Ht：28.2%
Plt：32.2万/ μ L

（生化学）

Na：140mEq/L K：4.5mEq/L Ca（補正）：10.1mg/dL
P：3.5mg/dL CK：1268U/L CRP：0.12mg/dL
Alb：1.6g/dL BUN：26.4mg/dL Cre：2.15mg/dL
eGFR：25.8ml/min/1.73m² Tf：153mg/dL
BNP：84.7pg/mL T.Chol：400mg/dL
LDL-C：298mg/dL 血糖：93mg/dL HbA1c：6.3%
TSH：44.0 μ IU/mL F-T4：0.62ng/dL IgG：1719mg/dL
IgG4：717mg/dL IgA：57mg/dL IgM：75mg/dL
IgE：1577IU/mL C3：47mg/dL C4：3mg/dL
Fe：36 μ g/dL TIBC：178 μ g/dL UIBC：142 μ g/dL
TSAT：20.2% フェリチン：61ng/mL

（免疫学的検査）

抗核抗体：40倍 抗SS-A抗体(-) 抗SS-B抗体(-)
MPO-ANCA(-) PR3-ANCA(-) 抗GBM抗体(-)
RF：259U/mL クリオグロブリン(-) 抗TPO抗体(-)
抗サイログロブリン抗体(-) 血清免疫電気泳動：明らかな異常を認めず
尿中ベンスジョーンズ蛋白(-) κ/λ 比：1.34 遊離L型 κ ：177.5mg/L 遊離L型 λ ：132.8mg/L

（感染症検査）

HBs抗原(-) HBs抗体(-) HBe抗体(-) HBc抗体(-)
HCV抗体<10

尿検査

尿pH：7.0 尿蛋白：3+ 定量：17.9g/gCr 尿潜血：3+
RBC：30-49/HPF WBC：10-19/HPF 尿中 β 2-MG：1598 μ g/L
尿中NAG：7.8IU/L 尿IgG：191mg/dL 尿Tf：48600 μ g/dL Selectivity Index：0.35

<入院後経過>

第2病日よりメチルプレドニゾン500mg/日×3日間のステロイドハーフパルスを行い，後療法としてプレドニゾン40mg（0.6-0.8mg/kg）を開始した。

第4病日に腎生検を施行した。主にメサンギウム基質の増加が認められ，管内細胞増殖，基底膜の肥厚及び基底膜の2重化が様々な程度見られており，病理診断では間質への細胞浸潤を伴った（図1）膜性増殖性腎炎と診断した。また，IgG4免疫染色においても間質にHPF 10個以上のIgG4陽性細胞を認めており（図2），IgG4関連腎臓病診断基準2020において1+3+4aを満たしており，IgG4関連腎臓病 Possibleであった（図3）。

PSL 40mgを2週間継続後尿蛋白 3.5g/gCr以下に低下し，血清Creも低下傾向となったためPSLを減量し，PSL 30mgとなったところで退院となった（図4）。

PSL減量にて，尿蛋白は残存し血中蛋白は正常化しないが浮腫は認めない不完全寛解Ⅱ型までにはなった

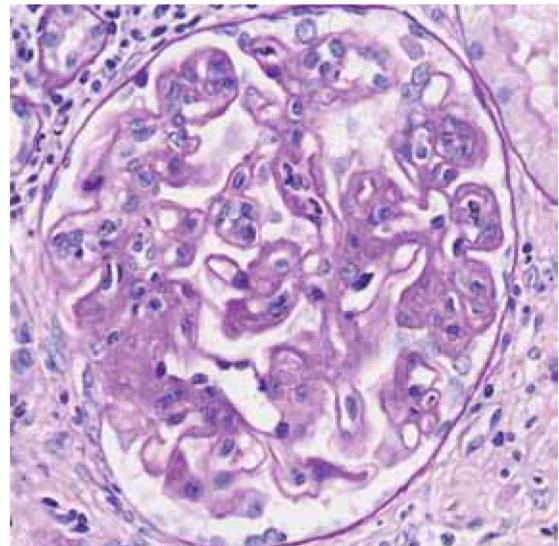


図1：光学顕微鏡 PAS染色

糸球体：主にメサンギウム基質の増加が認められ，管内細胞増殖，基底膜の肥厚及び基底膜の2重化が様々な程度見られた。間質：ところどころに細胞浸潤を認める。尿細管の間を縫うように浸潤している。

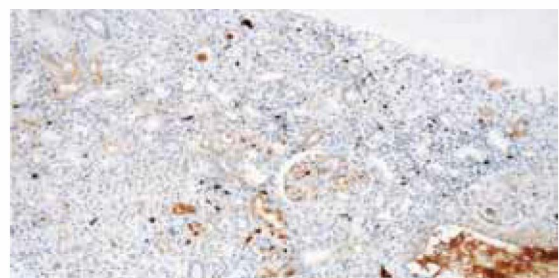


図2：光学顕微鏡 IgG4免疫染色

間質にHPF 10個以上のIgG4陽性細胞を認めた。また糸球体にもIgG4陽性細胞を認めた。

が、難治性の経過であり、ステロイド漸減のみでは今後増悪の可能性も考えられたため退院1ヶ月後よりシクロスポリン併用開始し、尿中蛋白は残存するも血中

蛋白は正常化し、浮腫も消失した状態まで抑えられている。

IgG4 関連腎臓病診断基準 2020

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. 腎外病変
 - a. 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 % 以上かつ 10/HPF を超える。
 - b. 腎臓以外の臓器において以下の臨床・画像所見のいずれかを認める。
 - 1) 両側涙腺腫脹
 - 2) 両側顎下腺あるいは両側耳下腺腫脹
 - 3) 1 型自己免疫性膵炎に合致する画像所見
 - 4) 後腹膜線維症の画像所見

Definite :

- 1+3+4a+4b
- 2+3+4a+4b
- 2+3+5a
- 1+3+4a+5a or 5b
- 2+3+4a+5b

Probable :

- 1+4a+4b
- 2+4a+4b
- 2+5a
- 2+3+5b

Possible :

- 1+3
- 2+3
- 1+4a
- 2+4a
- 2+5b

付記

1. 臨床上鑑別を要する疾患をあげる。ANCA 関連血管炎、多中心性キャスルマン病、悪性リンパ腫、extramedullary plasmacytoma など
2. 画像診断において鑑別を要する疾患をあげる。悪性リンパ腫、腎癌(尿路上皮癌など)、腎梗塞、腎盂腎炎(稀に多発血管炎性肉芽腫、サルコイドーシス、癌の転移など)

図 3 <IgG4 関連腎臓病診断基準 2020>⁵⁾

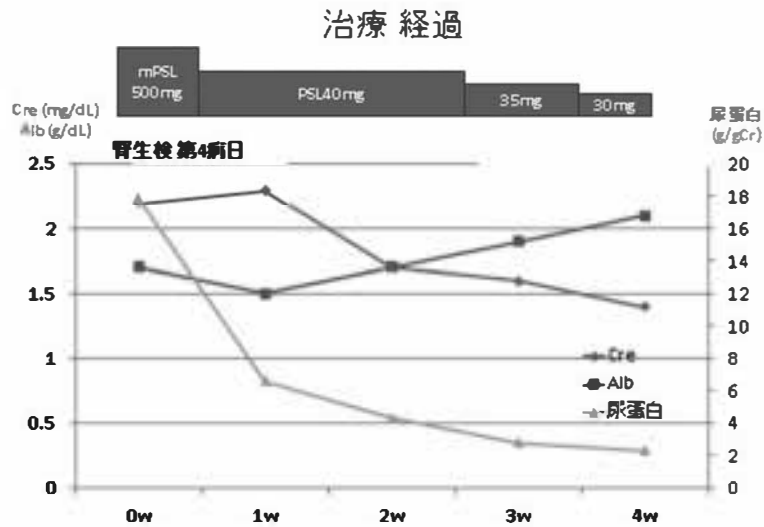


図 4

考 察

IgG4関連疾患において腎病変を認める頻度は、およそ10-25%といわれている¹⁾。その多くは間質性腎炎であるが、糸球体病変が認められたとの報告もある²⁾。また膜性腎症を合併したという報告もあるが、膜性増殖性糸球体腎炎（以下MPGN）の報告は少ない³⁾。

原因不明である特発性 MPGN は8～30歳代の若年層にほぼ限られ、それ以降に発症するものはほとんどが続発性といわれている。続発性MPGNの原因疾患としては下記のものがあるが本邦ではC型肝炎ウイルスとの関連が高いといわれている⁴⁾。

- ・自己免疫性疾患：全身性エリテマトーデス、Sjogren症候群など
- ・感染症：特にC型肝炎ウイルス、B型肝炎ウイルスなどの慢性肝炎
- ・血栓性微小血管障害：血栓性血小板減少性紫斑病、溶血性尿毒症症候群、強皮症など著しい血管内皮障害
- ・異常蛋白血症：単クローン性のIgGまたはIgAの沈着による糸球体病変、クリオグロブリン血症や多発性骨髄腫、アミロイドーシスが存在しない症例も多い。

今回MPGNの原因疾患となりうる疾患は見当たらず、IgG 4 関連腎臓病（Possible）を認めるのみであり、続発性MPGNの原因疾患としてIgG4関連腎臓病が関与している可能性がある。現在のところ2者の関連は不明だが、今後の症例の集積に期待したい。

参 考 文 献

- 1) 川茂幸：IgG4関連疾患，信州医学雑誌，2012. 60(4)：193-2002
- 2) 川野充弘，佐伯敬子，中島衡他：IgG4関連腎臓病ワーキンググループ報告 IgG4関連腎臓病診療指針，日本腎臓学会誌，2011. 53(8)：1062-1073
- 3) Mitsuhiro K, Ichiro M, Kazunori Y, et al: IgG4-related kidney disease. Diagnosis and treatment, Jpn. J. Clin. Immunol., 2015. 38(1)：8-16
- 4) 金子佳賢，成田一衛：【難治性ネフローゼ症候群】膜性増殖性糸球体腎炎，日本腎臓学会誌，2010. 52(7)：899-902.
- 5) IgG4 関連腎臓病診断基準 2020 (IgG4 関連腎臓病診断基準 2011改訂版) 日本腎臓学会誌，2021. 63(2)：187-197