

## 微小変化型ネフローゼ症候群を合併した IgG 4 関連疾患の一例

内科 塚本 真弓、井上 達之、直井 勇人、綱島 陽子  
山中龍太郎、織田 崇志、高谷 昌宏、廣政 敏  
香川 英俊、奥新 浩晃

**Key Words：**微小変化型ネフローゼ症候群、  
IgG 4 関連疾患、自己免疫性腎  
炎

### 論文要旨：

67才男性。201X年8月、顔面と下肢浮腫を自覚し近医で尿蛋白（3+）と気管支喘息を指摘された。尿蛋白6.84g/gCrであり、ネフローゼ症候群を疑われ当院当科紹介となった。尿蛋白6.43g/gCr、Cr 0.68mg/dl、Alb 2.4g/dl、IgG 2174mg/dl、IgG 4 917mg/dlであった。腹部超音波で脾内に多発腫瘤を認め、脾組織診で自己免疫性脾炎が疑われた。腎生検では一部の間質に形質細胞浸潤を認めたが、糸球体の異常所見や蛍光抗体法での免疫複合体の沈着を認めなかった。IgG 4 染色では、腎間質と脾に優位なIgG 4 陽性細胞の浸潤を認めた。両側顎下腺腫脹もあり、IgG 4 関連疾患と考えられた。腎病変はIgG 4 関連尿細管間質性腎炎に微小変化型ネフローゼ症候群が合併したと考えられた。プレドニゾロン40mg/日で治療開始すると脾腫瘤、顎下腺炎は著明に改善し、ネフローゼ症候群もシクロスポリンA100mg/日併用で寛解に至った。微小変化型ネフローゼA症候群を合併したIgG 4 関連疾患の一例を報告する。

### 本文

#### I. 緒言

IgG 4 関連疾患は我が国で同定された症候群で有り、標的臓器における線維化を主体とした慢性炎症と共に、IgG 4 陽性細胞の優位な浸潤

を特徴とする。主な標的臓器の一つである腎臓においては、尿細管間質性腎炎が最も多く、続いて糸球体病変である膜性腎症やIgA腎症、半月体形成性糸球体腎炎、膜性増殖性糸球体腎炎などがみられる。微小変化型ネフローゼ症候群を合併したIgG 4 関連疾患の報告はこれまでにほとんどなく、今回、微小変化型ネフローゼ症候群を合併したIgG 4 関連疾患の一例を経験したので報告する。

#### II. 症例

症例：65才男性

主訴：顔面、下肢の浮腫

既往歴：肺気腫合併気管支喘息、慢性鼻炎、前立腺肥大症、過活動膀胱、加齢黄斑変性

飲酒歴：なし

喫煙歴：40-50本（20-60歳）

家族歴：自己免疫疾患や腎疾患の家族歴なし

現病歴：201X年8月、顔面と下肢浮腫を自覚し、近医で尿蛋白（3+）と気管支喘息を指摘された。前医に紹介となり尿蛋白6.84g/gCrを認めたため、ネフローゼ症候群を疑われ、同年11月8日に精査加療目的で当院当科紹介となった。身体所見：身長164cm、体重47kg、体温36.1℃、血圧132/70mmHg、脈拍64回/分、SpO<sub>2</sub> 100 %（室内気）

眼瞼結膜貧血なし、心雑音なし、呼吸音 清、ラ音なし、腹部 平坦、軟 圧痛なし、下腿浮腫あり

## 血液検査

WBC 4900/ $\mu$ L、Neu 50%、Eos 14%、Bas 1%、Mon 14%、Lym 21%、Hgb 14.4g/dL、PLT 21.3万/ $\mu$ L、TP 6.1g/dL、Alb 2.0g/dL、T-Bil 0.5mg/dL、AST 23IU/L、ALT 18IU/L、ALP 178U/L、LDH 410U/L、UN 9.3mg/dL、Cr 0.68mg/dL、eGFR 88.5ml/min/1.73m<sup>2</sup>、TG 183mg/dL、HDL-C 72mg/dL、LDL-C 254mg/dL、AMY 128IU/L、Na 137mEq/L、K 4.1mEq/L、Ca 8.4mg/dL、I-P 4.3mg/dL、CRP 0.0mg/dL、Tf 188mg/dL、Glu 122mg/dL、HbA1c 5.7%、IgG 2196mg/dL、IgG4 917mg/dL、IgA 161mg/dL、IgM 55mg/dL、IgE 420 IU/mL、C3 111mg/dL、C4 21mg/dL、CH50 30U/mL、sIL2 R 1327U/mL、ANA 40倍未満、RF 5 U/mL、CEA 1.5ng/mL、CA19-9 25.3 U/mL、NSE 8.4ng/mL、DUPAN-2 26U/mL、PSA 0.35ng/mL

## 尿検査

pH 6.0、尿蛋白 (4+)、尿潜血 (1+)  
尿沈渣：赤血球 5～9 個/HPF、白血球 1～4 個/HPF、硝子円柱 (1+)、顆粒円柱 (1+)  
尿蛋白・クレアチニン比 8.30g/gCr、 $\beta$  2 MG 269  $\mu$ g/L、NAG 74.1U/L、U-IgG 68.8mg/dL、Tf 51000  $\mu$ g/dL、尿中BJ蛋白 (-)、尿蛋白選択性 0.12

## 腹部超音波 (図1)

脾臓：境界明瞭な低エコー腫瘤を多数みとめる

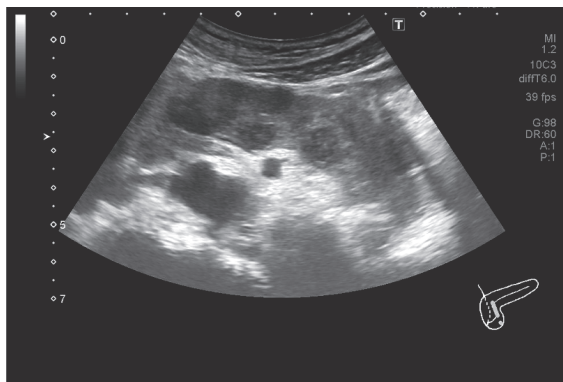


図1：腹部超音波検査

脾臓内に低エコー領域を多数認めた。

(最大43×30mm)。

腎臓：長径右11.2cm、左11.3cm、萎縮なし

## 脾腫瘍組織診 (図2)

脾組織は萎縮し、リンパ球と形質細胞優位の炎症細胞浸潤をみとめた。花筵状のパターンを示す線維化がみられた。浸潤細胞の多くはIgG4陽性で、68個/高倍率視野であった。

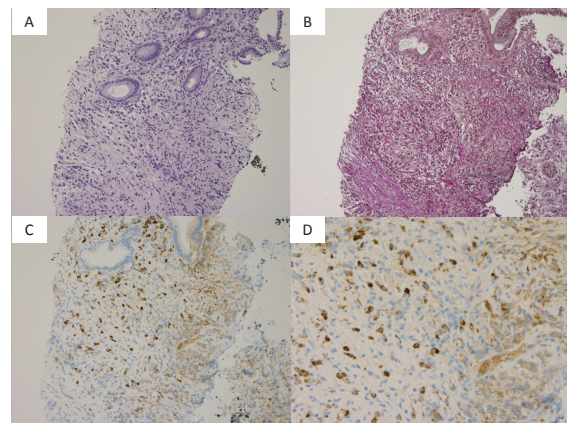


図2：脾生検組織

- A) HE染色。腺管構造が失われ、線維成分と浸潤細胞を認めた。(100倍)  
B) コラーゲン染色。線維化を主体とした炎症を認めた。(100倍)  
C、D) IgG4免疫染色。多数のIgG4陽性細胞を認めた。(C、100倍D、400倍)

## 腎生検

蛍光抗体法では、免疫複合体の沈着を認めなかった (図3)。光学顕微鏡所見では間質の一部に小リンパ球や形質細胞浸潤を認めた。糸球体には異常所見を認めなかった。IgG4染色では、腎間質にIgG4陽性細胞の浸潤を認め、

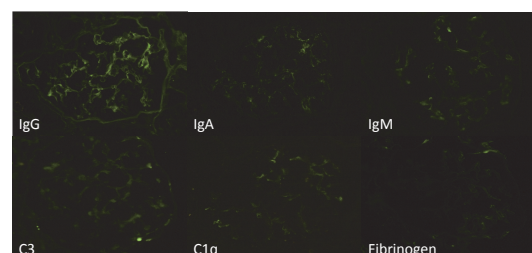


図3：腎生検 (蛍光抗体法)

免疫グロブリンの特異的沈着は認めなかった。

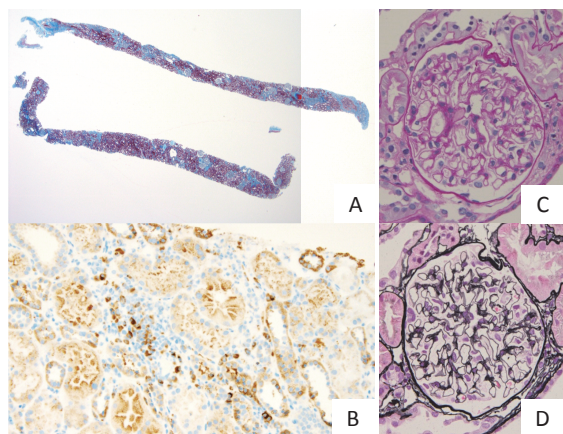


図4：腎生検（光学顕微鏡）

- A) マッソントリクローム染色。軽度の間質線維化を認めた。（2倍）  
 B) IgG4免疫染色。軽度間質線維化部位にIgG4陽性細胞の優位な浸潤を認めた。  
 C) PAS染色、D) PAM染色。糸球体には優位な変化は認めなかった。

IgG4/IgG > 0.4であった（図4）。電子顕微鏡でも沈着物は認めなかった。上皮細胞の足突起融合、微絨毛形成を軽度認めた。内皮細胞の腫大を認めた。

#### 頸部超音波

両側顎下腺の腫大を認めた。右46×24mm、左34×18mm

#### 臨床経過

採血および尿所見からネフローゼ症候群と診断した。スクリーニング目的で施行した腹部超音波で、脾内に多発する腫瘤を認めた。造影CT、MRIを施行するも良悪の判断は困難であったため、ERCPおよびEUS-FENAを施行した。明らかな悪性所見は認められず、組織診にてIgG4関連自己免疫性膵炎と診断された。腎生検では間質の一部にIgG4陽性の形質細胞浸潤をみとめたこと、また顎下腺炎の腫脹、血清IgG4高値であることも同様にIgG4関連疾患の病態と考えられた。

腎生検病理組織において、ネフローゼ症候群の原因となる明らかな糸球体病変は認めず、微小変化型ネフローゼ症候群と診断した。

プレドニゾロン40mg/日内服で治療開始したところ、2週間後、脾腫瘤および顎下腺炎は著明に改善をみとめた。蛋白尿は徐々に減少傾向であったが完全寛解に至らず、プレドニゾロンを30mg/日に減量しシクロスポリン100mg/日併用で尿タンパクは1g/gCrまで改善し、血中Albも3.4g/dlまで上昇をみとめ、不完全寛解II型となり退院となった（図5）。通常微小変化型ネフローゼ症候群は90%以上の初期治療に対する寛解率を示すが、50歳以上になると寛解までの期間が遷延することが知られている<sup>1)</sup>。また寛解に至らない場合には、巣状糸球体硬化症の合併を考える必要があるため、再生検も視野に入れながら慎重に経過観察の予定である。なお、退院後2ヶ月で蛋白尿は0.39g/gCrと不完全寛解I型にまで改善しており経過は良好である。

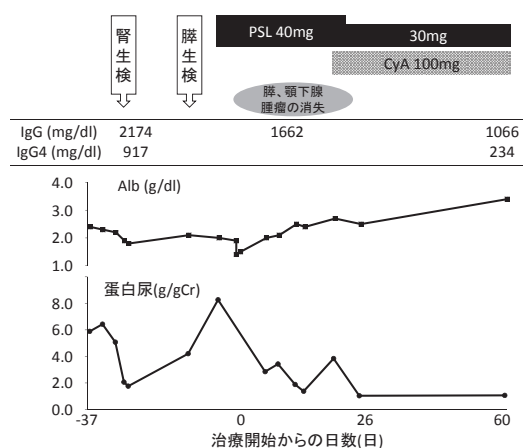


図5：治療経過

#### Ⅲ. 考察

IgG4関連腎臓病の代表的な病変は尿細管間質性腎炎であるが、糸球体疾患の合併も散見される。その多くの報告は膜性腎症であり、糸球体基底膜の上皮下にIgG4優位のIgGを中心とした免疫複合体が沈着する<sup>2,3)</sup>。本症例では糸球体への免疫複合体の沈着は認めず、微小変化型ネフローゼ症候群の原因としては微小変化型ネフローゼ症候群の合併と考えられた。過去に2例の報告<sup>4,5)</sup>があるがいずれもIgG4関



連疾患と診断されステロイド治療中に発症した微小変化型ネフローゼ症候群であり、同時に発見された例は初めてである。一方で間質ではIgG 4陽性細胞が線維化部位に浸潤していたが、造影CTでの造影不良域、間質マーカーの上昇や腎機能低下は認めず、間質性腎炎としての活動性は弱いと考えられた。IgG 4関連疾患も微小変化型ネフローゼ症候群も比較的ステロイド反応性が良好な疾患であり、微小変化型ネフローゼ症候群に準じてステロイド治療を開始した(PSL 0.8g/kg/日)。腓腫瘤、顎下腺腫瘤は治療開始2週間後には改善したが、蛋白尿については改善を認めるものの完全寛解には至っておらず、シクロスポリン併用のもと今後も慎重に経過を見ていきたいと考える。

一般に微小変化型ネフローゼ症候群の原因は明らかではない。液性因子、特にT細胞由来因子の関与が示唆されている。これはシクロスポリンをはじめとするカルシニューリン阻害薬が治療薬として使用されることから支持されている。一方でIgEの上昇、アレルギー素因の存在や成熟B細胞を選択的に抑制するリツキシマブが難治性ネフローゼ症候群に効果を有する点は液性免疫を制御機構の異常を支持する。これらの異常はIgG 4関連疾患でも報告があり、ヘルパーT細胞のうちTh 2サブセットの異常が示唆されている。また近年T細胞ネットワークを制御するサブセットとして制御性T細胞の存在が明らかとなっており、本疾患でもその関連が示唆されている<sup>6)</sup>。本症例においては内皮細胞障害の所見も認めており、こうした液性免疫異常による何らかの因子が関与している可能性がある。免疫異常の合併による症例の蓄積が病態の解明につながると考えられる。

#### IV. 結語

微小変化型ネフローゼ症候群を合併したIgG 4関連疾患の症例を経験した。微小変化型ネフローゼ症候群とIgG 4関連疾患の病態には、共通の免疫機構を介している可能性があり、症

例の蓄積と病態の解明が今後望まれる。

#### 参考文献

- 1) 厚生労働省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. エビデンスに基づくネフローゼ症候群診療ガイドライン 2014. 東京:東京医学社; 2014.
- 2) Mann S, Seidman MA, Barbour SJ, et al. Recognizing IgG4-related tubulointerstitial Nephritis. Can J Kidney Health Dis. 2016;Jul 17;3:34.
- 3) Kawano M, Saeki T. IgG4-related kidney disease – an update. Curr Opin Nephrol Hypertens 2015;24:193–201.
- 4) Okuyama Y, Uchida HA, Tenta M, et al. Autoimmune pancreatitis and minimal change nephrotic syndrome: an unusual association? Nephrology (Carlton) . 2015;Mar;20 (3) :225-6.
- 5) Yamada K, Zoshima T, Ito K, et al. A case developing minimal change disease during the course of IgG4-related disease. Mod Rheumatol. 2015;Mar 24:1-4.
- 6) Bertelli R, Bonanni A, Di Donato A, et al. Regulatory T cells and minimal change nephropathy: in the midst of a complex network. Clin Exp Immunol. 2016;Feb;183 (2) :166-74.