

多臓器浸潤を認めた IgG4 関連疾患の一例

東岡 和彦* 吉田 健志 押領司健介
鎌田 一億 水木 伸一 横田 英介

要 旨

多臓器浸潤を認めた IgG4 関連疾患の 1 例を経験した。両側唾液腺・涙腺腫脹，間質性腎炎や後腹膜線維症，自己免疫性膵炎・全身リンパ節腫脹と典型的な症状を有しており，高 IgG4 血症および腎・リンパ節の生検にて著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤を認め IgG4 関連疾患と確定診断した。PSL 0.6 mg/kg/day より治療開始し，各臓器にて著明な改善を得た。本症例ほどの多臓器浸潤をきたす IgG4 関連疾患の報告は少ない。本症例のように全身の各組織に浸潤する症例では常に考慮しなければならない疾患である。

はじめに

IgG4 関連疾患は 2001 年に Hamano らが自己免疫性膵炎・硬化性胆管炎における高 IgG4 血症の報告¹⁾にはじまった。IgG4 陽性形質細胞の著明な臓器浸潤と組織繊維化を特徴とする疾患である。ミクリッツ病・間質性腎炎・炎症性偽腫瘍・後腹膜線維症などでも高 IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞の浸潤が報告され，全身疾患として近年認識され始めた。今回，両側唾液腺・涙腺腫脹や間質性腎炎・自己免疫性膵炎・後腹膜線維症など多くの臓器浸潤をきたした IgG4 関連疾患の 1 例を経験した。IgG4 関連疾患は PSL 治療反応性良好であることが知られているが，多臓器浸潤をきたした本例においても各臓器で奏功した。多臓器浸潤をきたす IgG4 関連

疾患の症例報告は少ないため，ここに報告する。

症 例

症 例：64 歳，男性

主 訴：顎下部腫脹・全身倦怠感

既往歴：55 歳両眼白内障にて手術 右変形性膝関節症で保存的加療

生活歴：喫煙なし，飲酒 2～3 合/日×30 年間

アレルギー：なし

現病歴：2013 年 11 月頃より顎下腺腫脹自覚し，同時期に近医で CT 撮影したが異常指摘されず経過観察されていた。顎下部腫脹改善せず，2014 年 4 月近医で血液検査を施行。抗核抗体強陽性・血球減少を指摘され，SLE などの膠原病疑いで 2014 年 4 月 28 日当科紹介受診し，精査加療目的で同日入院した。

身体所見：意識清明，血圧 109/67 mmHg，脈拍数 89 回/分（整），体温 36.1 度，SpO2 99%（room air）。眼瞼結膜：蒼白なし，咽頭：硬口蓋潰瘍なし，両側顎下腺・耳下腺腫脹あり，圧通なく弾性，軟，呼吸音清明ラ音聴取せず，心雑音なし，腹部所見に特記所見なし，両側鼠径リンパ節腫脹あり

入院時検査所見

血液・尿検査所見（Table 1）：IgG・IgG4 の著明な上昇，それによる総蛋白上昇や低補体血症を認め IgG4 関連疾患が疑われる。腎機能低下や尿所見より間質性腎炎，血球減少や抗核抗体強陽性から SLE も疑われる。

画像所見（Fig. 1）：両側下肺野中心に網状粒状

*松山赤十字病院 リウマチ膠原病センター

Table 1

<血算>		<生化学>		BUN	21.6	mg/dl
WBC	3200 / μ l	TP	11.1	g/dl	Cr	1.27
Seg	43.0 %	Albmin	23.0	%	UA	7.1
Lym	38.0 %	α 1	2.4	%	AMY	103
Mono	18.0 %	α 2	4.5	%	Na	133
Eos	1.0 %	β	3.0	%	K	4.5
RBC	393 万/ μ l	γ	67.1	%	Cl	102
Hb	11.9 g/dl	M蛋白	(-)		Ca	8.4
Ht	34.7 %	T.Bil	0.3	mg/dl	P	3.9
Plt	12.5 万/ μ l	AST	19	U/l	<凝固>	
<尿所見>		ALT	9	U/l	PT-INR	1.10
糖	(-)	LDH	146	U/l	INR	
蛋白質	(土)	ALP	194	U/l	APTT	27.2
1日量	0.56 g/day	γ -GTP	14	U/l	Fib	317.0
潜血	(2+)	ChE	162	U/l	D-dimer	0.86
白血球	(-)	KL-6	117	U/ml		
		CK	12	U/l		
<免疫>						
CRP	0.65	mg/dl	抗dsDNA Ab	(-)		
ESR(1h)	74	mm	抗U1-RNP Ab	(-)		
抗CCP	1.8	>	抗Sm Ab	(-)		
RF	1	IU/ml	抗核抗体	1280	倍	
C3	18.7	mg/dl	homogeneous	1280	倍	
C4	0.9	mg/dl	speckled	40	>	
CH50	4.7	>	Nucleolar	40	>	
IgG	7838.1	mg/dl	Centromere	40	>	
IgG4	2750	mg/dl	Peripheral	40	>	
IgA	108.6	mg/dl	細胞質型	(-)		
IgM	193.3	mg/dl	β 2-GPIAb	1.3	>	U/ml
sIL-2R	3562	U/ml	LAC	1.0		
HBsAg	(-)		抗カルジオリピンIgG	7	U/ml	
HBcAb	0.16	S/CO				
HCVAb	(-)					



Fig. 1 肺門部陰影拡大・両側下肺野中心に網状粒状影あり

影あり，肺門部陰影拡大あり

臨床経過 (Table 2)

第3病日に腎生検を施行した。糸球体では半月体形成や癒着，細胞増殖などみられずメサンギウム領域の拡大もわずかだった。間質では軽度の間質浮腫

のみ認める正常領域もみられるが，尿細管間質の構造が不明瞭になるほどIgG4陽性形質細胞が浸潤しておりその部位ではIgG4/IgG>90%と著明だった (Fig. 2)。第5病日に頸部～骨盤底造影CTを撮影したところ，様々な臓器で所見を認めた (Fig. 3)。両側顎下腺・耳下腺腫大，涙腺腫大，縦隔・肺門・鼠径リンパ節腫大あり，脾臓はびまん性に腫大し早期相では体尾部辺縁に被膜様の造影不良域を有し後期相で造影効果を認め自己免疫性脾炎に矛盾しない所見だった。また両腎はびまん性に腫大し，腎実質には造影不良域が多発していた。腹部大動脈～右総腸骨動脈周囲に軟部陰影があり，後腹膜線維症の可能性が示唆された。肺野でも両側下葉に小葉中心性陰影が散見され，空腸に浮腫性病変も認め呼吸器・消化器病変合併も考えられた。心電図や心臓超音波検査では異常所見認めなかった。

以上より臨床所見・高IgG4血症・病理組織学的所見からIgG4関連疾患の確定診断が得られた。

IgG著明高値であったため，M蛋白陰性だったが多発性骨髄腫合併を否定する目的で骨髄穿刺を施行した。形質細胞：3.8%のみで各系統に異形成や芽球増加認めず，多発性骨髄腫合併は否定的だった。また可溶性IL-2受容体が3562 U/mlと著明高

Table 2

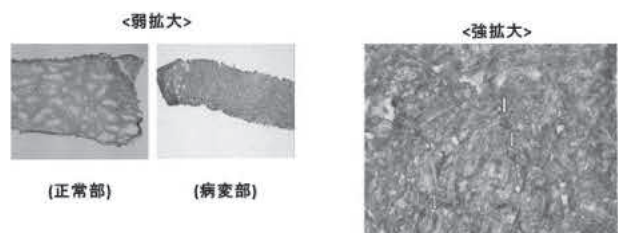
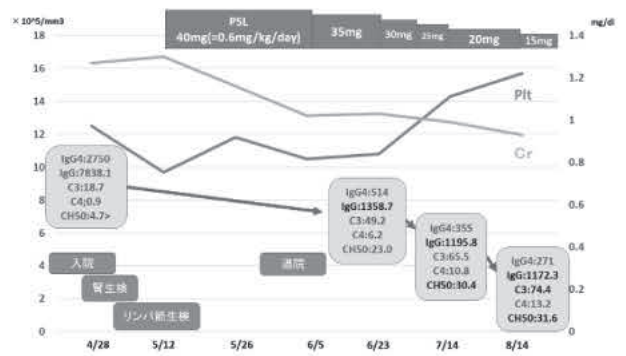


Fig. 2 IgG4染色

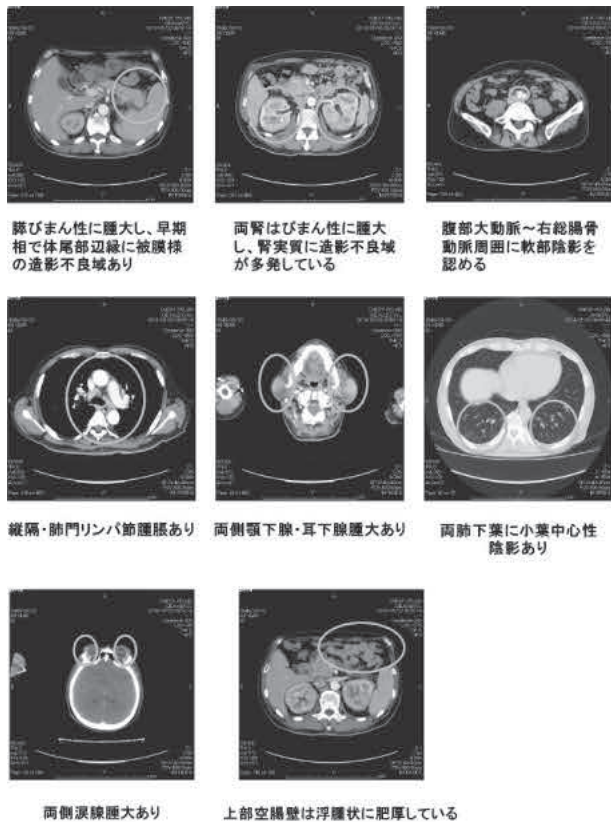


Fig. 3

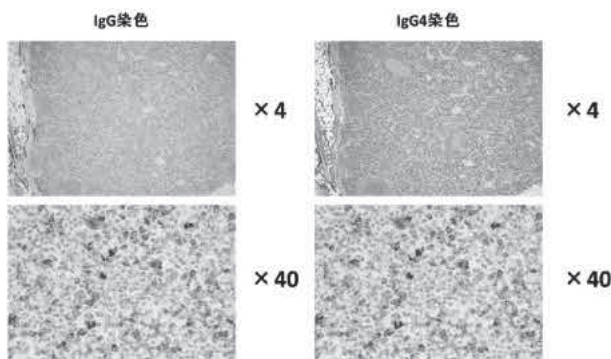


Fig. 4

値であり、悪性リンパ腫の合併も除外すべく第11病日に右鼠径リンパ節生検を施行した。ごく軽度の核異型を有する細胞を認めるが、リンパ節構造を破壊するような増殖性もなく悪性リンパ腫合併も否定的と考えた。濾胞間にIgG4陽性形質細胞浸潤著明であり、リンパ節でもIgG4/IgG>90% IgG4陽性細胞数>300個/HPFとIgG4陽性形質細胞が大多数を占めた (Fig. 4)。リンパ節病変でもIgG4関連疾患に矛盾しない病理組織学的所見を得た。

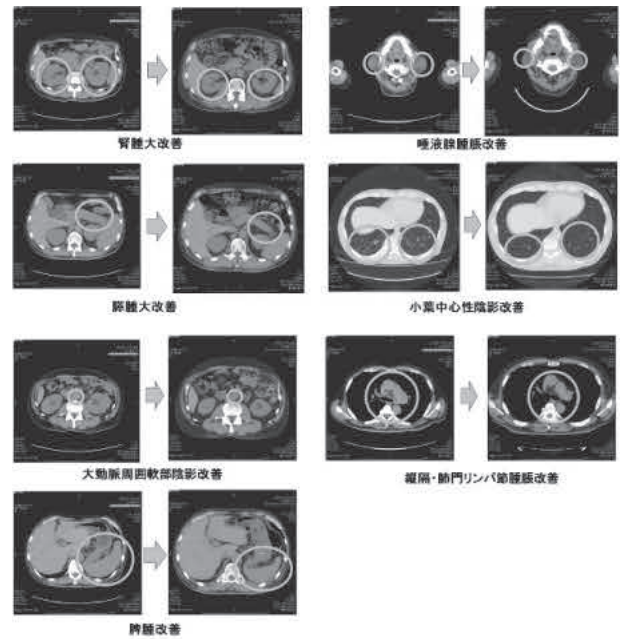


Fig. 5

2012年SLE分類基準を満たすものの、臨床所見・血液検査・画像検査・病理組織学的所見より主病態はSLEではなくIgG4関連疾患と考えて第18病日よりPSL 0.6 mg/kg/day (=40 mg/day)で治療開始した。治療開始後速やかに顎下腺・耳下腺腫脹著明に改善し、血球減少や腎機能障害も改善を得た。治療効果ありと考え第32病日退院とした。以後外来にてPSL漸減を行っており、2か月後の血液検査では高IgG血症・高IgG4血症・補体低下がそれぞれ著明に改善し、尿潜血消失・蛋白尿も改善した。評価判定のために3か月後CT撮影を行った。前回入院時に造影CTを撮影した際に四肢に皮疹出現したため、単純のみの評価にとどまったが唾液腺・リンパ節・涙腺・自己免疫性膀胱炎・間質性腎炎・肺小葉中心性粒状影・後腹膜線維症は改善を認めた (Fig. 5)。便塊多く正確な評価はできないものの、空腸の浮腫性変化も認めなかった。脾腫改善しており、血球減少は網内系活性化によるものだったことが示唆される。2014年8月下旬現在PSL 15 mg/dayにて再燃を認めておらず経過良好である。

考 察

IgG4関連疾患は2001年にHamanoらが自己免疫性膀胱炎・硬化性胆管炎における高IgG4血症の報

告¹⁾にはじまった、IgG4陽性形質細胞の著明な臓器浸潤と組織繊維化を特徴とする疾患である。ミクリッツ病・間質性腎炎・炎症性偽腫瘍・後腹膜線維症などでも高IgG4血症とIgG4陽性形質細胞の浸潤が報告され、全身疾患として認識される。IgG4陽性形質細胞が疾患自体の原因か二次的な結果なのかどうかは、現時点では不明である。

IgG4関連疾患ではIgG4陽性細胞が唾液腺、涙腺、肺、甲状腺、リンパ節、中枢神経系、下垂体、大動脈、脾臓、肝臓、胆嚢、胆管、後腹膜、腎臓、前立腺などの多臓器に病変が及ぶ。診断に苦慮する場合本疾患を考慮する必要がある。自己免疫性脾炎を罹患したIgG4関連疾患の90症例のうち、92.2%で脾外病変を認め涙腺・唾液腺病変：47.5%、肺門リンパ節腫大：78.3%、肺病変：51.2%、胆管壁肥厚：77.8%、後腹膜線維症：19.8%、腎病変：14.4%という報告がある²⁾。またIgG4関連腎疾患を罹患した41人を検討したところ、平均浸潤臓器数(腎臓含む)は3.4個で1個～8個まで認められた。唾液腺病変：70.7%、リンパ節病変：42.5%、自己免疫性脾炎：31.7%、涙腺病変と肺病変：29.3%、後腹膜線維症：9.8%合併しており、他に前立腺・大動脈周囲・乳腺・肝臓・神経・甲状腺・胆管・腹膜・関節合併例を少数例認めた³⁾。この報告では8臓器浸潤例は41人中1人のみで、また多臓器浸潤をきたしたIgG4関連疾患で8臓器以上の浸潤をきたした報告は我々が知る限りでは10臓器(眼窩周囲・唾液腺・リンパ節・脾・腎・胆管・大動脈壁・前立腺・後腹膜・胆嚢)合併した症例⁴⁾の1例のみであり、本症例ほどの多臓器浸潤をきたしたIgG4関連疾患は稀と考えられる。他には心臓病変により3度房室ブロックを生じた例⁵⁾をはじめとして皮膚⁶⁾、上大静脈周囲⁷⁾、硬口蓋⁸⁾、小腸⁹⁾、食道¹⁰⁾、大腸¹¹⁾など典型的な場所でない部位でも報告を認めている。臓器別罹患率の差を認めるものの、全身疾患として様々な臓器に発症しうる疾患であり、診断に苦慮する場合には本疾患を考慮する必要がある。

本症例では抗核抗体強陽性・補体低下によりSLEがまず疑われたが、IgG4関連疾患でも抗核抗体陽性出現例を23.4%、低補体血症を約1/3で認

めるとされる¹²⁾。ds-DNA抗体陰性であることやSLEは男女比1:10の割合で発症し20~40歳代で好発すること、およびIgG4関連疾患の臨床的・血清学的・組織学的所見を全て満たしていることからIgG4関連疾患が主病態と考えられた。

鑑別疾患としては、全身性疾患として多中心性キャッスルマン病や多発血管炎性肉芽腫があげられる。これらは高IgG4血症および組織中にIgG4陽性形質細胞浸潤がみられ、IgG4関連疾患と鑑別を苦慮する場合がある。組織中のIgG4/IgG比>50%・PSLでの治療反応性良好・病理組織で閉塞性静脈炎や花筵状繊維化の所見がIgG4関連疾患を示唆する¹³⁾。

IgG4関連疾患の治療はPSL内服が第1選択で、大部分の症例は治療反応性良好であり数週間以内に改善を認める¹⁴⁾。罹患臓器数が多い報告でもPSL治療反応性は良好であり、罹患全臓器において病変改善・消失を認めている^{4), 15), 16)}。本症例でも同様に著明な改善を認めた。PSL治療抵抗性の場合免疫抑制剤の併用が考慮され、かつIgG4関連疾患の診断かどうか再考する必要がある。免疫抑制剤使用に関して現時点では確立されておらず、アザチオプリンやカルシニューリン阻害薬、MMFなどが選択される。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブが有用かつPSL減量効果が他の免疫抑制剤に比べ大きいという報告¹⁷⁾もあり、症例の蓄積が必要である。

また本症例では悪性リンパ腫除外目的にリンパ節生検を行った。診断時悪性リンパ腫合併は否定的だったが、IgG4関連疾患患者における非ホジキンリンパ腫の標準化罹患比は16.0と高く¹⁸⁾、またIgG4関連疾患患者の経過フォロー中にびまん性大細胞型B細胞性リンパ腫¹⁹⁾やmarginal zoneリンパ腫・濾胞性リンパ腫¹⁹⁾、未分化大細胞型B細胞性リンパ腫²⁰⁾を発症した報告もあり、今後も注意深く経過観察していく必要がある。

結 語

多臓器浸潤をきたしたIgG4関連疾患の一例を経験した。本症例ほど多臓器浸潤をきたした報告は少なく、各臓器でステロイド治療反応性

良好であった。IgG4関連疾患では悪性リンパ腫の合併率は高く、常に考慮しておく必要がある。また本症例のように全身の臓器浸潤をきたす症例では、常にIgG4関連疾患を考慮しなければならない。

文 献

- 1) Hamano H. *et al.* : High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* **344**: 732-738, 2001.
- 2) Fujinaga Y. *et al.* : Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* **76**: 228-238, 2010.
- 3) Kawano M. *et al.* : Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol* **15**: 615-626, 2011.
- 4) Sakamaki A. *et al.* : Immunoglobulin G4-related disease with several inflammatory foci. *Intern Med* **52**: 457-462, 2013.
- 5) Carbajal H. *et al.* : IgG4 related cardiac disease. *Methodist Debaque Cardiovasc J.*, **9**: 230-232, 2013.
- 6) Ise M. *et al.* : Skin lesions in a patient with IgG4-related disease. *Clin Exp Dermatol* **39**: 713-716, 2014.
- 7) Changho Song. *et al.* : IgG4-related sclerosing disease involving the superior vena cava and the atrial septum of the heart. *Yonsei Med J.*, **54**: 1285-1288, 2013.
- 8) Andrew N. *et al.* : Immunoglobulin G4-related disease of the hard palate. *J Oral Maxillofac Surg.*, **72**: 717-723, 2014.
- 9) Ko Y. *et al.* : An immunoglobulin G4-related sclerosing disease of the small bowel: CT and small bowel series findings. *Korean J Radiol.*, **14**: 776-780, 2013.
- 10) Dumas-Campagna M. *et al.* : IgG4-related esophageal disease presenting as esophagitis dissecans superficialis with chronic strictures. *J Clin Med Res.*, **6**: 295-298, 2014.
- 11) Wimmer DB. *et al.* : Extranodal rosai-dorfman disease associated with increased numbers of immunoglobulin g4 plasma cells involving the colon. *Arch Pathol Lab Med.*, **137**: 999-1004, 2013.
- 12) Zen Y. *et al.* : Pathogenesis of IgG4-related disease. *Curr Opin Rheumatol.*, **23**: 114-118, 2011.
- 13) Masaki Y. *et al.* : Proposal for a new clinical entity, IgG4-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome. : analysis of 64 cases of IgG4-related disorders. *Ann Rheum Dis* **68**: 1310-1315, 2009.
- 14) Khosroshahi A. *et al.* : Rituximab therapy leads to rapid decline of serum IgG4 levels and prompt clinical improvement in IgG4-related systemic disease. *Arthritis Rheum.*, **62**: 1755-1762, 2010.
- 15) Dhobale S. *et al.* : IgG4 related sclerosing disease with multiple organ involvements and response to corticosteroid treatment: *J Clin Rheumatol* **15**: 354-357, 2009.
- 16) Maida M. *et al.* : Progressive multi-organ expression of immunoglobulin G4-related disease: A case report *World J Hepatol* **5**: 336-339, 2013.
- 17) Yamamoto M. *et al.* : Efficacy of rituximab and other immunosuppressants for IgG4-related disease: *Ann Rheum Dis* 71 Supple **3**: 290, 2012.
- 18) Takahashi N. *et al.* : Possible association between IgG4-associated systemic disease with or without autoimmune pancreatitis and non-Hodgkin lymphoma. *Pancreas* **38**: 523-526, 2009.
- 19) Cheuk W. *et al.* : Ocular adnexal lymphoma associated with IgG4+ chronic sclerosing dacryoadenitis: a previously undescribed complication of IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* **32**: 1159-1167, 2008.
- 20) Ishida M. *et al.* : Occurrence of anaplastic large cell lymphoma following IgG4-related autoimmune pancreatitis and cholecystitis and diffuse large B-cell lymphoma. *Int J Clin Exp Pathol* **6**: 2560-2568, 2013.

IgG4-related disease with multi-organ disorders

Kazuhiko HIGASHIOKA*, Kenji YOSHIDA, Kensuke ORYOJI, Kazuo KAMADA,
Shin-ichi MIZUKI and Eisuke YOKOTA

*Division of Rheumatology, Matsuyama Red Cross Hospital

IgG4-related disease is a recently recognized autoimmune systemic disorder that has been described in various organs. The disease is characterized histologically by dense infiltration of IgG4-positive cells and fibrosis. A 64-year-old man presented at our hospital with fatigue and swelling of the submandibular glands. He was suspected of having SLE by the presence of strongly positive antinuclear antibody, bicytopenia and hypocomplementemia in his laboratory data. However, the laboratory data also showed high levels of serum IgG4. Imaging studies revealed multiple organ involvements, consistent with IgG4-related disease. Immunohistochemical staining revealed numerous IgG4 positive cells in the kidney and inguinal lymph node. We diagnosed the patient with IgG4-related disease and started his therapy by administering prednisolone. He responded promptly to prednisolone therapy. His clinical, serological and imaging findings showed marked improvements in each organ. This case was a rare and unique one showing involvement of as much as 8 organs. To our knowledge, few cases have multi-organ involvements to the degree which this case reported. Therefore, we should consider IgG4-related disease as differential diagnosis when we see systemic diseases like this case.