

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業
IgG4 関連疾患の診断基準並びに治療指針の確立を目指した研究
総合研究報告書（分担研究）

IgG4 関連腎臓病に類似した尿細管間質性腎炎を伴う多中心性キャスルマン病 3 例の検討

研究分担者 氏名川野充弘 所属施設 金沢大学附属病院 役職 講師

研究要旨：多中心性キャスルマン病（MCD）はまれな良性リンパ増殖性疾患であるが、高 IgG4 血症と、リンパ節などの組織中に IgG4 陽性形質細胞（IgG4+PC）浸潤を認める例があり、組織学的所見のみでは IgG4 関連疾患（IgG4-RD）との鑑別が困難な例がある。MCD の腎組織所見はアミロイドーシスが最多で、尿細管間質性腎炎（TIN）も 6.3%程度に報告されているが、腎組織への IgG4+PC 浸潤はこれまでに検討されていない。我々は、TIN を伴う、リンパ節生検で診断された MCD 3 例について検討した。3 例とも高 IgG4 血症、腎機能障害、検尿異常を呈し、腎生検で多数の IgG4+PC (>50/HPF) を伴う TIN を認めた。3 例とも線維化に乏しく、間質に境界明瞭な炎症細胞浸潤を認め、2 例は被膜を超え、1 例は髄質に浸潤を認めた。好酸球は認めなかった。1 例はメサンギウム増殖を認めたが、2 例は糸球体に大きな異常を認めなかった。線維化を除くと IgG4 関連腎臓病（IgG4-RKD）の基準を満たした。3 例ともステロイドに抵抗性で、2 例はトシリズマブ、そのうち 1 例はさらにシクロホスファミドやリツキシマブを併用し、炎症反応や腎機能の改善を認めた。IgG4-RKD は多数の IgG4+PC 浸潤を伴う TIN が典型的であるが、MCD は IgG4-RKD に類似した腎病変を呈しうる。IgG4-RD に類似した組織所見を有しても、炎症反応上昇やステロイド抵抗性の場合、組織学的所見と臨床所見を合わせて MCD を鑑別する必要性が示唆された。

A．研究目的

多中心性キャスルマン病（MCD）の腎病変と IgG4 関連腎臓病（IgG4-RKD）との類似性とその鑑別に関して、当院での症例データを用いて検討する。

B．研究方法

当院で診断された MCD 3 例の臨床データ、腎生検で得られた組織の光顕（HE、PAS、PAM、マッソントリクローム染色）、免疫染色（IgG4、CD138 染色）所見を後方視的に解析した。
（倫理面への配慮）

今回の研究を行うにあたり、厚生労働省の策定した「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」を厳格に遵守し、以下のごとく倫理的配慮を行った。

- 1) 患者の個人情報・機密の保護と管理
研究の実施においては患者氏名を研究症例番号により匿名化し、患者個人情報の機密保護について十分な配慮を行った
- 2) インフォームド・コンセントの手順
本研究は通常の保険診療において得られるカルテ情報による既存資料を用いた後方視的調査であるため、必ずしも文書による同意が必要ではない。そのため研究概要

をウェブサイト上で公開し、不参加の申し出を受け付け参加・不参加の自由をはかった。

C . 研究結果

症例は男性 1 例、女性 2 例で、平均年齢は 61.0 歳 (53-66 歳) であった。3 例とも頸部リンパ節生検で形質細胞型キャスルマン病と診断された。PET-CT 検査で FDG の集積を有する多発リンパ節腫脹を認め、MCD と診断された。3 例とも血清 CRP と IL-6 の上昇を認め { 各平均 9.8 mg/dl (5.4-16.9 mg/dl) 47.3 pg/ml (13-113 pg/ml) } 高 IgG4 血症を随伴した { 平均 IgG4 615 mg/dl (235-987 mg/dl) 平均 IgG4/IgG 11.6% (4.9-22.4%) } 低補体血症は認めなかった。腎機能障害 { 平均血清 Cr 1.33 mg/dl (0.99-1.96 mg/dl) 平均 eGFR 38.3 ml/min/1.73m² (28-44 ml/min/1.73 m²) } と尿検査異常 { 平均尿蛋白 2.3 g/gCr (0.76-5.1 g/gCr) 血尿あり、平均尿中 2MG 41143 ng/ml (18358-69077 ng/ml) 平均尿中 NAG 35.1 IU/l (16.3-52.4 IU/l) } を認めた。腎生検では 3 例とも線維化に乏しく、間質に境界明瞭な炎症細胞浸潤を認めた。2 例は被膜を超え、1 例は髄質に浸潤を認めた。IgG4+PC 浸潤は平均 88.3/HPF (50-161 /HPF) で、平均 IgG4/CD138 は 39.8% (32.0-55.2%) だった。好酸球は認めなかった。1 例はメサングウム増殖を認めたが、2 例は糸球体に大きな異常を認めなかった。蛍光抗体法では免疫グロブリンや補体の沈着は認めなかった。治療は 3 例ともステロイドに抵抗性で、トシリズマブを併用した。1 例はさらにシクロホスファミドやリツキシマブを併用し、炎症反応や腎機能の改善を認めた。

D . 考察

MCD の腎病変は IgG4+PC 浸潤を伴う plasma cell-rich な TIN を呈しうることを示した。高 IgG4 血症を随伴し、組織学的には線維化以外は IgG4-RKD の診断基準を満たした。IgG4+PC 浸潤を伴う plasma cell-rich な TIN は ANCA 関連血管炎などでも報告され、IgG4-RKD に特異的な所見ではないが、被膜を超えた炎症細胞浸潤という IgG4-RKD の特徴的所見を併せ持った腎組織の報告は乏しい。組織学的には線維化が MCD における plasma cell-rich TIN と IgG4-RKD との鑑別に有用であった。これまで MCD では高 IgG4 血症を随伴し、リンパ節、肺、皮膚に IgG4+PC 浸潤を認める例が報告され、組織学的所見のみでは IgG4-RD との鑑別が困難であるとされている。今回の検討で、MCD は腎臓でも IgG4-RD に非常に類似した組織所見を呈することが明らかとなった。

一方、炎症反応の上昇や、ステロイド抵抗性の経過といった臨床所見は IgG4-RD よりも MCD を強く支持した。IgG4-RD と MCD の鑑別には組織学的所見と臨床所見とを合わせて検討する必要があると考えられた。

E . 結論

MCD の腎病変は IgG4-RKD に類似した組織所見を呈しうる。炎症反応上昇やステロイド抵抗性といった臨床所見と組織学的所見を合わせて MCD を鑑別する必要がある。

F . 研究発表

1. 論文発表

Zoshima T, Yamada K, Hara S, Mizushima I, Yamagishi M, Harada K, Sato Y, Kawano M. Multicentric Castleman Disease With Tubulointerstitial Nephritis Mimicking IgG4-related Disease: Two Case Reports. Am J Surg Pathol. 2016 Apr;40(4):495-501.

2. 学会発表

Takeshi Zoshima, Kazunori Yamada, Mitsuhiro Kawano. A Case of Multicentric Castleman's Disease with IgG4 Related Disease Like Multiorgan Lesions Including Tubulointerstitial Nephritis. ASN 2014. Philadelphia. Nov.11-16, 2014

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし