

IgG4

関連疾患 アトラス

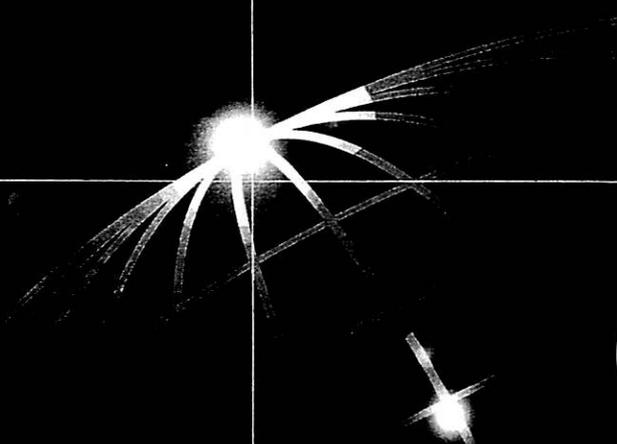
— IgG4研究会モノグラフ —

監 修 **梅原 久範**
金沢医科大学 血液免疫内科学

岡崎 和一
関西医科大学 内科学第三講座

編 纂 **川 茂幸**
信州大学 総合健康安全センター

川野 充弘
金沢大学 リウマチ・膠原病内科



IgG4 関連疾患アトラス

2012年3月3日 初版第1刷発行

ISBN 978-4-944121-23-6 C3047

監修 梅原久範、岡崎和一
編集 川 茂幸、川野充弘
著者 IgG4 研究会
発行者 前田秀典
発行所 株式会社前田書店 〒920-0935 金沢市石引 1-5-21
TEL 076-261-0055 FAX 076-261-0063
URL <http://www.maeda-shoten.com>
印刷製本 株式会社山越

腎臓病の尿細管間質病変の光学顕微鏡所見

上野光博¹ 吉田一浩² 今井直史² 佐伯敬子³

¹上越教育大学保健管理センター ²新潟大学腎膠原病内科 ³長岡赤十字病院内科

要旨

IgG4 関連腎臓病では尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis、以下 TIN)、硬化性腎盂炎などが観察される。腎実質病変の主体は TIN であり、①間質への著明なリンパ球、形質細胞浸潤、② IgG4 陽性形質細胞の高比率の浸潤を基本とし、③ storiform fibrosis (花筵状線維化) を高頻度に認める。ほか、④病変部と非病変部の境界が明瞭、⑤腎被膜を越える炎症性細胞浸潤、⑥高度の線維化、⑦好酸球浸潤、⑧リンパ濾胞、も IgG4 関連 TIN を支持する所見である。

一方⑨好中球浸潤、高度の尿細管炎、壊死性動脈炎、肉芽腫性病変はほとんど観察されない。また他臓器で特徴的な閉塞性静脈炎 (obliterative phlebitis) も、腎生検標本で観察されることは少ない。IgG4 陽性形質細胞は本疾患に特異的に認めるわけではなく pauci-immune 型の壊死性・半月体形成性糸球体腎炎でみられる TIN など他疾患との鑑別が必要である。

はじめに

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値と標的臓器への多数のリンパ球、IgG4 陽性形質細胞の浸潤を特徴とする新たな疾患概念である¹⁾。IgG4 関連腎臓病 (IgG4-related kidney disease、以下 IgG4-RKD) は IgG4 関連疾患の腎実質及び腎盂病変と定義され²⁾、腎臓以外の臓器障害の経過観察中または初発症状として観察される。IgG4-RKD の病変として、尿細管間質性腎炎 (tubulointerstitial nephritis、以下 TIN)³⁾、硬化性腎盂炎⁴⁾、および種々の糸球体病変が報告されているが^{2,3)}、今まで報告されている IgG4-RKD の腎病理所見ではほぼ全例に TIN が認められており、本疾患の主病変であることに異論はないと思われる。最近、米国から⁵⁾ IgG4 関連 TIN の、日本腎臓学会の研究グループから²⁾ IgG4-

RKD の診断基準が提案されたが、いずれも特徴的な尿細管間質病変が本疾患の診断においてきわめて重要な鍵となっている。

私たちは最近 IgG4-RKD の TIN と他の TIN の光学顕微鏡所見を比較検討した⁶⁾。本稿ではその結果も含めて、IgG4-RKD の尿細管間質病変の光学顕微鏡的特徴を概説し (表)、その典型像を提示する。合併する糸球体病変、蛍光抗体法および電顕は他稿を参照していただきたい。

1. 尿細管間質における細胞浸潤

1) 浸潤細胞の種類

腎以外の臓器障害と最も共通している病理所見は、間質への密なリンパ球および形質細胞の浸潤 (dense lymphoplasmacytic infiltrate) (図 1) である^{3,5,7)}。リンパ球は T

表 IgG4 関連腎臓病の尿細管間質病変の
光学顕微鏡的特徴

- ① 間質への著明なリンパ球、形質細胞浸潤
- ② IgG4 陽性形質細胞の高比率の浸潤
- ③ storiform fibrosis (花筵状線維化)
- ④ 病変部と非病変部の境界が明瞭
- ⑤ 腎被膜を越える炎症性細胞浸潤
- ⑥ 高度の線維化
- ⑦ 好酸球浸潤
- ⑧ 時にリンパ濾胞形成
- ⑨ 好中球浸潤、高度の尿細管炎、壊死性動脈炎、肉芽腫性病変はほとんど認めない

リンパ球が主で、Bリンパ球が散在する。形質細胞は重要な構成成分で、こちらが優位なこともある。浸潤細胞が集簇する箇所ではリンパ濾胞様の構造が形成されることも報告されているが⁷⁾、肉芽腫性変化はみられない⁶⁾。好酸球浸潤(図2)が目立つ症例も多い^{5,7)}。好中球浸潤はまれで、私たちの検討では認めなかった⁶⁾。進行とともに浸潤細胞は膠原線維によって囲まれ、最終的に線維に置き換わる。

2) IgG4 陽性形質細胞の比率

間質への多数のIgG4陽性形質細胞浸潤(図3)は本疾患の最も特徴的な所見の1つである¹⁾。Raissianらは、形質細胞浸潤に富むTINにおいて免疫染色で多数のIgG4陽性形質細胞を認めた場合はpauci-immune型の壊死性・半月体形成性糸球体腎炎を除くと、100%の感度、92%の特異度でIgG4関連TINであると報告している⁵⁾。しかしIgG4陽性形質細胞浸潤はChurg-Strauss症候群などの非IgG4関連疾患でも認めることが報告されているため⁸⁻¹⁰⁾注意が必要である。これまで浸潤するIgG4陽性形質細胞の比率についてはさまざまに報告されてきたが、日本腎臓学会のIgG4-RKDの診断基準では、

- ① IgG4/IgG 陽性形質細胞比が40%以上、あるいは、②高倍率視野(400倍)で観察し、1視野当たり10個以上のIgG4陽性形質細胞

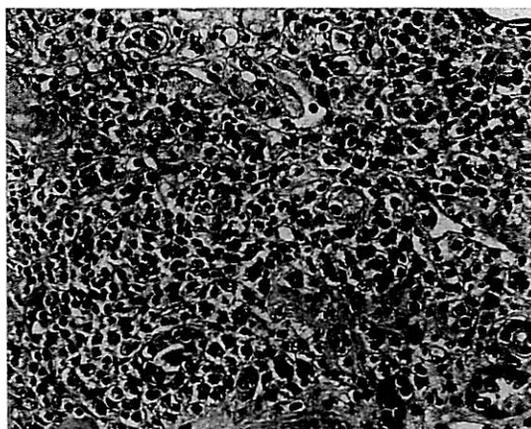


図1 間質へのリンパ球と形質細胞の浸潤
HE染色 x400

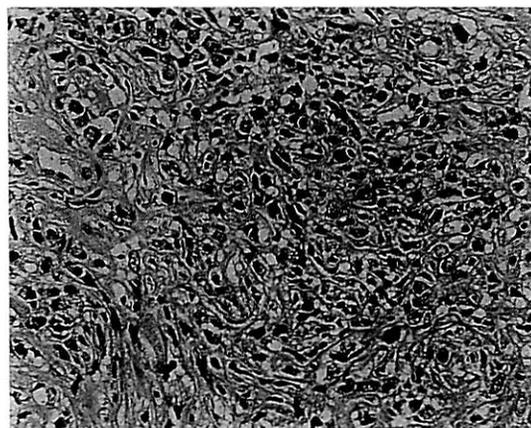


図2 間質への著しい好酸球の浸潤
HE染色 x400

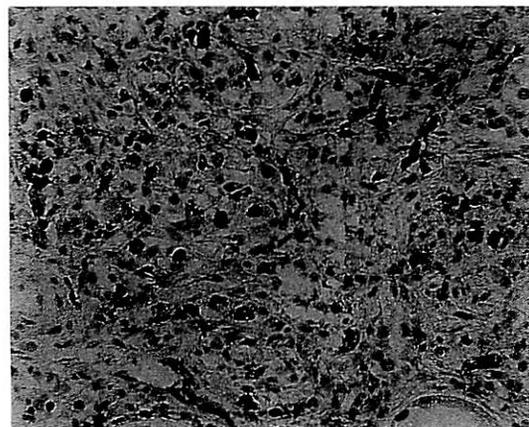


図3 抗IgG4抗体による免疫染色像
間質に浸潤した形質細胞の多くがIgG4陽性である x400

を認める場合とされている²⁾。

2. 尿細管と尿管管炎

非病変部の尿細管はほぼ正常である一方、病変部の尿細管は上述した細胞浸潤によって取り囲まれ、次第に尿管管は萎縮・消失して線維に置き換わる。特発性急性 TIN ではしばしば高度の尿管管炎を認めるが、IgG4-RKD においては間質の細胞浸潤の程度によらず、尿管管炎を認めないか、認めても軽度のことがほとんどである^{6,7)} (図4)。

Yamaguchi らは、萎縮した尿管管壁上皮下に小結節状の硝子様沈着がみられることもであると報告している⁷⁾。

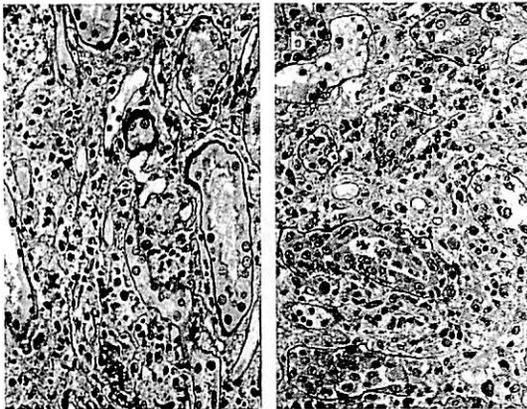


図4 尿管管炎

IgG4 関連腎臓病 (a) は特発性急性尿管管間質性腎炎 (b) に比べ、軽度である。PAS 染色 x400

3. 間質の線維化とステージ

国際コンセンサス¹¹⁾ による 1 型自己免疫性膵炎 autoimmune pancreatitis の診断項目において、膵の病理組織変化の 1 つとして storiform fibrosis (花筵状線維化) がある。これは“炎症細胞浸潤と小型紡錘形細胞からなり、花筵状の錯綜配列を示し、さまざまな程度の線維化をきたす病変”で¹²⁾、IgG4 関連疾患の多くに共通する病理所見として重要視されている¹³⁾。IgG4-RKD においてみられる間質の線維化もこの線維化と類似して

おり、最も特徴的な組織病変である (図5)。私たちの検討でもこの線維化はその他の TIN との重要な鑑別所見であった⁶⁾。なおこの独特な様相の線維化は観察者によってさまざまに表現され、swirling pattern or arabesque outline³⁾、irregular fibrosis¹³⁾、また PAM 染色では浸潤細胞巢を取り囲むような線維化として認められ、その様子が鳥眼空ちようがんもくに類似することから bird's-eye pattern⁷⁾ とも呼称されている。

Yamaguchi ら⁷⁾ は IgG4-RKD の線維化の程度は病期の進行とともに進行すると考え、早期から順に stage A ~ D (stage A: 浸潤細胞のみ、stage B: 浸潤細胞が多く、線維化が少なく、stage C: 硬化性線維化が優位に目立つ、stage D: 浸潤細胞がほとんどなく、線維化巢のみ) の 4 段階に分類した。私たちも同様に stage 0 ~ 4 (線維化なし、軽度、中等度、高度、線維化のみ) の 5 段階 (図6) に分類し、評価した (stage 4 は該当症例なし)。いずれの検討でも stage は同一症例の組織内で決して均一ではなく、部位によって異なり、混在していた。(我々の検討では IgG4-RKD の 13 例すべてに stage の混在がみられ、8 例は stage 1+2+3 であった⁶⁾)。したがって、間質の線維化の stage の評価については、得られた標本が小さな 1 本のように、本数が少ない場合や幅広く得られていない場合、慎重に行う必要がある。

なお線維化の程度について他の TIN と比較したところ IgG4-RKD の TIN は他の TIN に比べ有意に高度の線維化を認めた⁶⁾。

4. 病変の分布

IgG4-RKD は、腎画像異常として発見されることがあり、腎のびまん性腫大のほか造影 CT スキャンでの腎実質内の多発性造影不良域の存在、単発性の腫瘤形成などが特徴的

とされているが²⁾、こうした所見はまさに腎実質内での組織所見を反映したものである。Yamaguchi ら⁷⁾は、IgG4-RKD の TIN と他の TIN の異なる点として、病変の分布に言及している。①病変部と非病変部の境界が症例によっては非常にはっきりしていること(図7)、②腎被膜を越えて炎症が被膜外へも波及している症例が認められること(図8)、③深部髓質へも炎症が波及する例があることの3点である。私たちの検討では①と②について確認しているが、③については他の TIN と有意差を認めなかった⁶⁾。しかしこれはサンプリングの問題の可能性もあり、今後さらに検討が必要である。

5. その他の病変

病巣内の小・細動脈では、内腔の狭小化がみられることがあるが、壊死性動脈炎は通常みられない⁶⁾。Yamaguchi ら⁷⁾は、小葉間静脈炎あるいは硬化は16例中5例にみられ、小葉間動脈や細動脈には動脈周囲炎を示唆する細胞浸潤や外膜の弾性線維断裂や線維化を認め、間質の硬化巣内では中膜筋層の消失、線維化や内腔の狭小化を伴っていたと報告している。他臓器で特徴的な閉塞性静脈炎(obliterative phlebitis)は、腎生検標本では明らかではない¹⁴⁾。

6. 鑑別診断と染色法

特発性 TIN、薬剤性 TIN、ANCA 関連血管炎、シェーグレン症候群など TIN を呈す

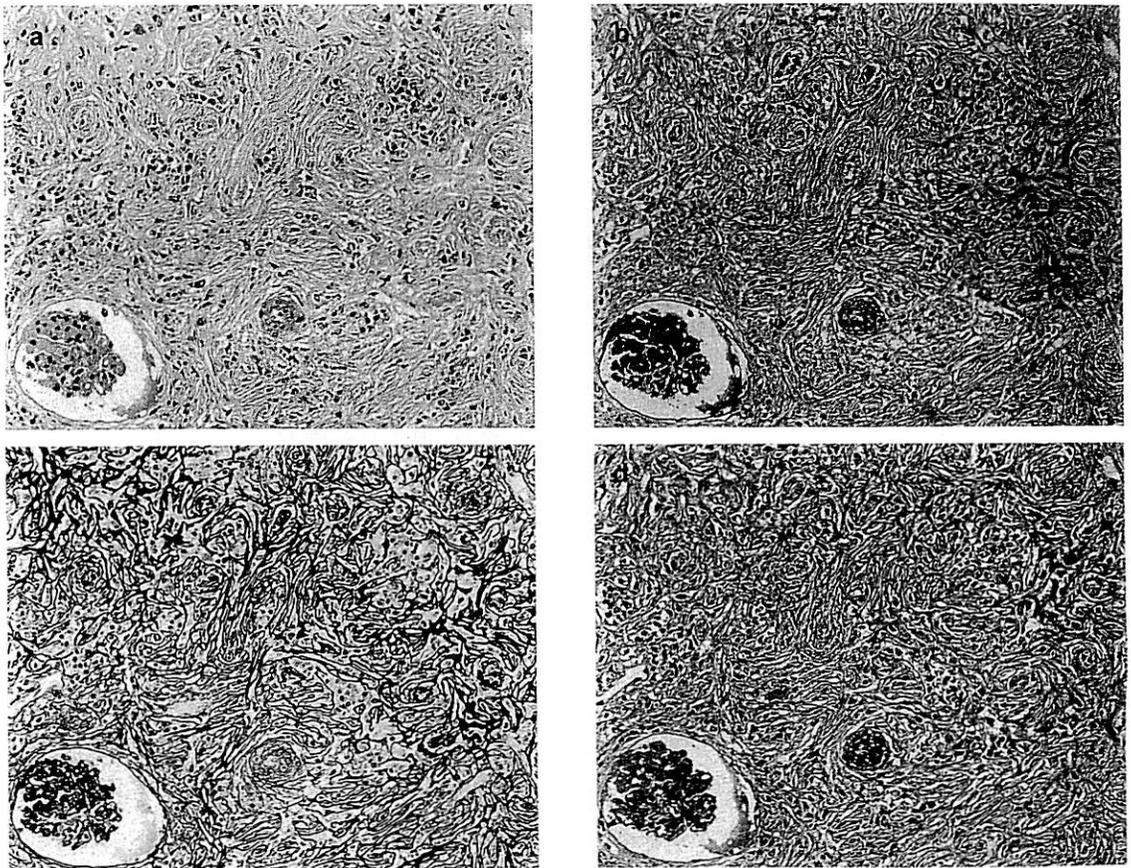


図5 storiform fibrosis

a: HE 染色 b: PAS 染色 c: PAM 染色 d: Elastica-Masson trichrome (Goldner 変法) 染色 x200

る多くの疾患が鑑別にあげられる¹⁵⁾。IgG4陽性形質細胞は本疾患にのみみられるものではないため、上に述べたIgG4-RKDの尿管間質病変の特徴を含めて総合的に鑑別す

る。さらに、染色法によって見える病変が異なる点にも注意が必要である。腎生検標本の染色の基本はHE染色、PAS染色、PAM染色の3種である。HE染色は浸潤している細

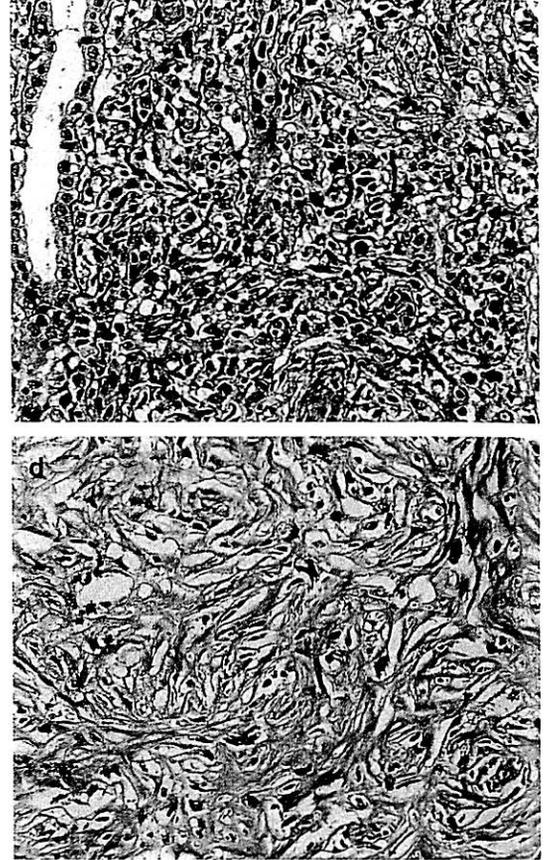
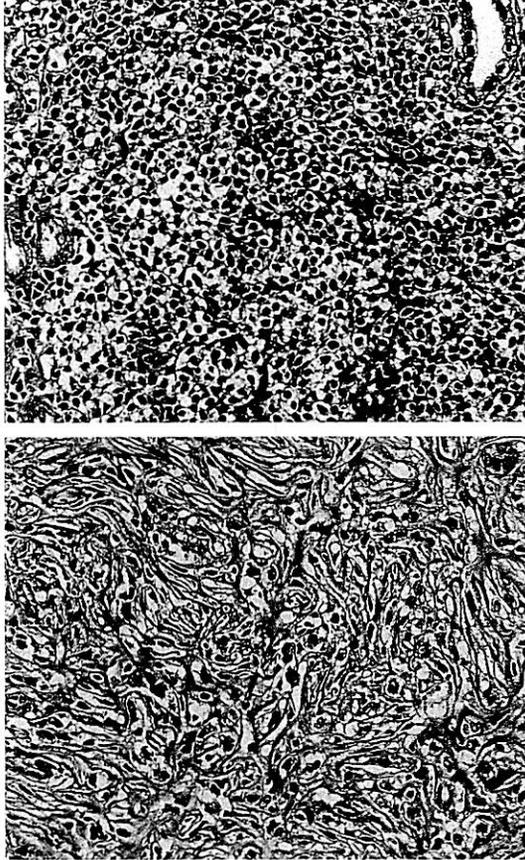


図6 間質の線維化の stage

a : stage 0 (線維化なし) b : stage 1 (線維化軽度) c : stage 2 (線維化中程度) d : stage 3 (線維化高度)
Elastica-Masson trichrome (Goldner 変法) 染色 x400



図7 病変部(左)と非病変部(右)の境界が明瞭である。HE染色 x50

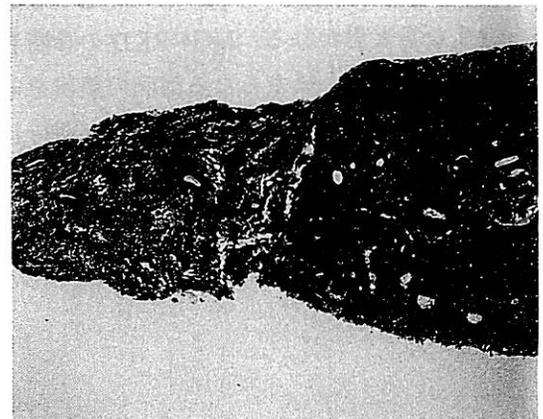


図8 腎被膜を越えて炎症が被膜外へも波及している。(金沢大学 川野充弘先生のご厚意による)
Azan染色 x100

胞の鑑別に有用である。PAS 染色は基底膜を染めるため尿細管上皮細胞や尿細管周囲の毛細血管の同定に優れ、各種の尿細管間質病変（尿細管上皮の変性、尿細管炎、基底膜変化、細胞浸潤、線維化など）を正確に理解する上で最も有用である。PAM 染色も同様に基底膜を黒褐色に染めるため有用であるが、膠原線維も褐色に染めるため線維化が進むと尿細管が判別しにくくなる。本疾患に特徴的な線維化を見る点では Masson-trichrome 染色や Azan 染色も欠かせないと思われる。この2つの染色法は膠原線維や沈着物が染まるため、線維化の程度や走行の様子、尿細管基底膜への沈着物を把握しやすいという利点があるが、尿細管基底膜が判別しにくくなるため、私たちは PAM-Masson trichrome 染色や、さらに血管病変の理解のため、内弾性板も染まる Elastica-Masson trichrome 染色も行っている。（storiform fibrosis の各々の染色法による見え方の違いは図5を参照されたい）。

おわりに

IgG4-RKD の尿細管間質病変の特徴的な光顕所見について総括した。腎生検標本では一般に IgG サブクラスの特異染色はなされないが、ここに述べた所見を念頭に入れながら観察することによって本疾患の見落としが少なくなると思われる。IgG4-RKD の診断基準も提案され、今後さらなる症例の集積を通じて本疾患の病態が解明されることを期待したい。

参考文献

1. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, *et al.* A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 22:1-14, 2012
2. Kawano M, Saeki T, Nakashima H, *et al.* Proposal for diagnostic criteria for IgG4-related kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 15: 615-626, 2011
3. Saeki T, Nishi S, Imai N, *et al.* Clinicopathological characteristics of patients with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Kidney Int.* 78: 1016-1023, 2010
4. Kuroda N, Nakamura S, Miyazaki K, *et al.* Chronic sclerosing pyelitis with an increased number of IgG4-positive plasma cells. *Med Mol Morphol.* 42: 236-238, 2009
5. Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, *et al.* Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nephrol.* 22: 1343-1352, 2011
6. Yoshita K, Kawano M, Mizushima I, *et al.* Light microscopic characteristics of IgG4-related tubulointerstitial nephritis: distinction from non-IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Nephrol Dial Transplant.* 2012. Jan 6 [Epub ahead of print].
7. Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, *et al.* Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. *Hum Pathol.* 2011, Aug 31 [Epub ahead of print].
8. Houghton DC, Troxell ML: An abundance of IgG4+ plasma cells is not specific for IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Mod Pathol.* 24: 1480-1487, 2011
9. Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, *et al.* Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med.* 49: 1365-1370, 2010
10. Strehl JD, Hartmann A, Agaimy A, *et al.* Numerous IgG4-positive plasma cells are ubiquitous in diverse localized non-specific chronic inflammatory conditions and need to be distinguished from IgG4-related systemic disorders. *J Clin Pathol.* 64:237-243, 2011

11. Shimosegawa T, Chari ST, Frulloni L, *et al.* International Consensus Diagnostic Criteria for autoimmune pancreatitis: Guideline of the international Association of Pancreatology. *Pancreas* 40: 352-358, 2011
12. 能登原憲司: 自己免疫性膵炎. 病理. 臨床消化器内科 25: 1225-1231, 2010
13. Zen Y, Nakanuma Y. IgG4-related disease. A cross-sectional study of 114 cases. *Am J Surg Pathol.* 34: 1812-9, 2010
14. 山口裕、川野充弘、山中宣昭、他: IgG4 関連腎症の病理学的研究. IgG4 関連疾患への誘い — IgG4 関連疾患モノグラフ — (川茂幸、川野充弘編)、前田書店、pp85-92、2010
15. 西慎一: IgG4 関連疾患の腎病変. 総合臨床 60: 1332-1336, 2011