

COVID-19 ワクチン接種後の免疫グロブリン G4 関連肝障害

久野真弘、澤直樹、水野裕基、大庭悠貴、井熊大輔、関根章成、山内真之、長谷川詠子、諏訪部達也、齊藤聡、河野圭、木脇圭一、能登原憲司、乳原善文

概要:

IgG4 関連疾患を患う 84 歳の女性が、コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)ワクチン接種後に、黄疸と肝機能障害を呈した。血清 IgG4 レベルが上昇した。診断画像では胆管に狭窄性病変は認められなかった。肝肥大のため肝生検を行った。総形質細胞の約 74%を占める IgG4 陽性形質細胞の浸潤が門脈域で認められたが、門脈周囲肝炎の証拠はなく、小葉間腔への炎症性細胞の浸潤も最小限だった。IgG4 関連肝障害と診断された。この患者は、治療なし、経過観察のみで自然寛解を達成し、執筆時点でも観察を継続している。

導入

IgG4 関連疾患は、血清中の IgG4 レベルが高いこと、IgG4 陽性形質細胞の増殖、2 つ以上の臓器における特徴的な線維症を特徴とする、確立された疾患となっている。肝病変に関しては、以下の疾患概念 —IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連自己免疫性肝炎(AIH)、IgG4 関連肝障害— が提案されている。

最近では、コロナウイルス感染症 2019(COVID-19)ワクチン接種後に様々な自己免疫疾患の活性化が報告されている。ここで私たちは、肝生検で IgG4 関連肝障害と判明した、COVID-19 ワクチン接種後の肝機能障害の症例を報告する。

症例報告

75 歳のとき左腎臓癌で左腎摘出した病歴を持ち、肺に複数の結節がある 80 歳の女性が当院に来院し、コンピュータ断層撮影で全身性リンパ節腫大と軽度の下顎腺腫大が認められた(図 1a、d、g、h)。血清 IgG4 レベルは 2,540mg/dL と高かった。唇生検では、IgG4:CD138 の陽性比率が 70%以上を示した(図 2a、b)。IgG4 関連疾患と診断された。しかし、この患者の症状は軽度だったため、彼女は治療なしで経過観察とした。

84 歳のとき、この患者は COVID-19 ワクチンの初回接種から 1 日目で全身のかゆみ、食欲不振、吐き気を発症した。彼女の症状は悪化し、ワクチン接種後 7 日目に入院した。

入院時、この患者の身長は 154cm、体重は 50kg だった。彼女の血圧は 126/68mmHg、脈拍数は 75 拍/分、体温は 36.5°C だった。両側の下顎リンパ節が腫れていた。肝臓は、肋骨縁から指 2 本分の深さで触覚できた。両側の腋窩リンパ節腫大が観察された。全身に黄疸が見られた。心臓、肺、四肢に異常は認められなかった。気管支喘息、鼻炎、薬物アレルギーの病歴はなかった。

検査結果は以下のとおりだった。白血球:5,300/ μ L、好酸球:1,272/ μ L、ヘモグロビン:11.2g/dL、

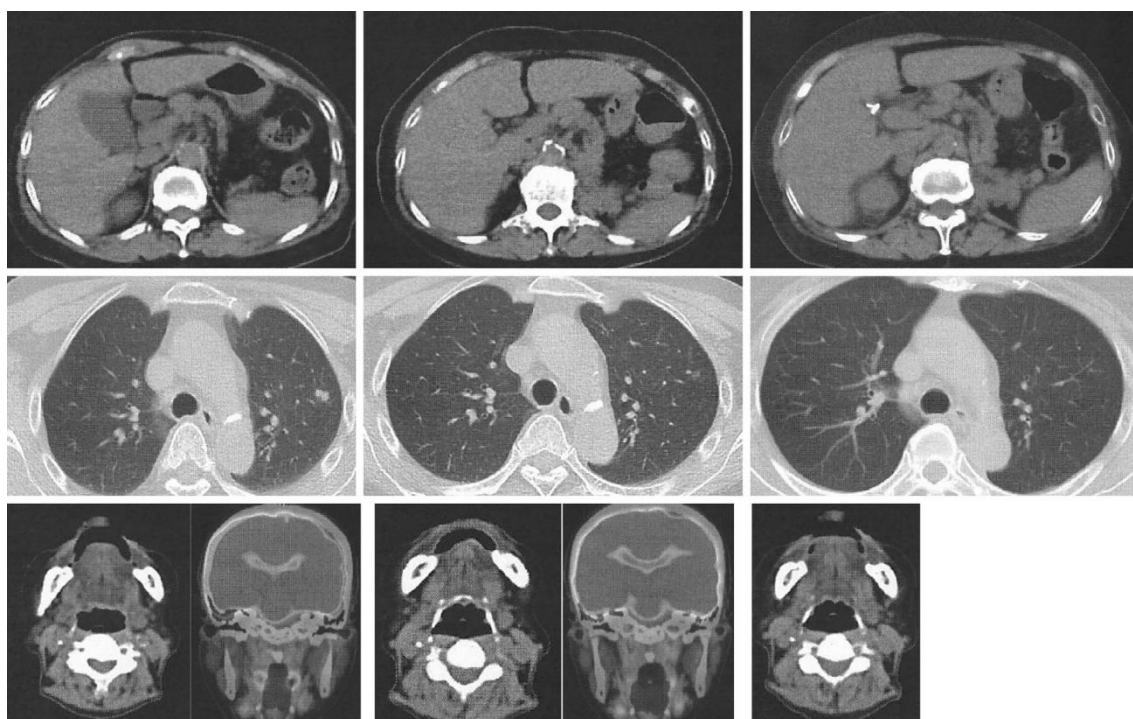


図 1. コンピュータ断層撮影

80 歳のとき:(a)矢印は、肺門リンパ節を示す。(d)矢印は、肺の結節を示す。(g)矢印は、軽度の下顎腺腫大を示す。

発症時:(b)矢印は、肺門リンパ節を示す。(e)矢印は、肺の結節の縮小を示す。(i)矢印は、軽度の下顎腺腫大を示す。

発症から 1 年後:(c)矢印は、肺門リンパ節を示す。(f)矢印は、肺の結節の消失を示す。

(k)矢印は、軽度の下顎腺腫大を示す。

80 歳での PET-CT 所見:(h)矢印は、軽度の下顎腺腫大を示す。

発症時:(j)矢印は、軽度の下顎腺腫大を示す。

血小板:106,000/ μ L、総タンパク質:10.1g/dL、アルブミン:2.1g/dL、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST):113U/L(正常値:3~38U/mL)、アラニン・アミノトランスフェラーゼ(ALT):110U/L(正常値:4~44U/mL)、 γ グルタミル・トランスペプチダーゼ(GTP):107IU/L(正常値:<30IU/L)、総ビリルビン:5.0mg/dL、クレアチニン:0.85mg/dL、推定糸球体濾過量:38.1mL/min/1.73m²、C 反応性タンパク質:5.16mg/dL、総補体活性(CH50 として評価):15U/mL(正常値:>30U/mL)、補体 3:57mg/dL(基準範囲:86~160mg/dL)、補体 4:2mg/dL(基準範囲:17~45mg/dL)、IgG:6,032mg/dL(基準範囲:861~1,747mg/dL)、IgG4:2,934mg/dL(基準範囲: \leq 118mg/dL)、IgE:340mg/dL(基準範囲: \leq 170IU/ML)。免疫学的検査では抗核抗体は陰性だった。抗 SS-A/Ro 抗体、抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体を

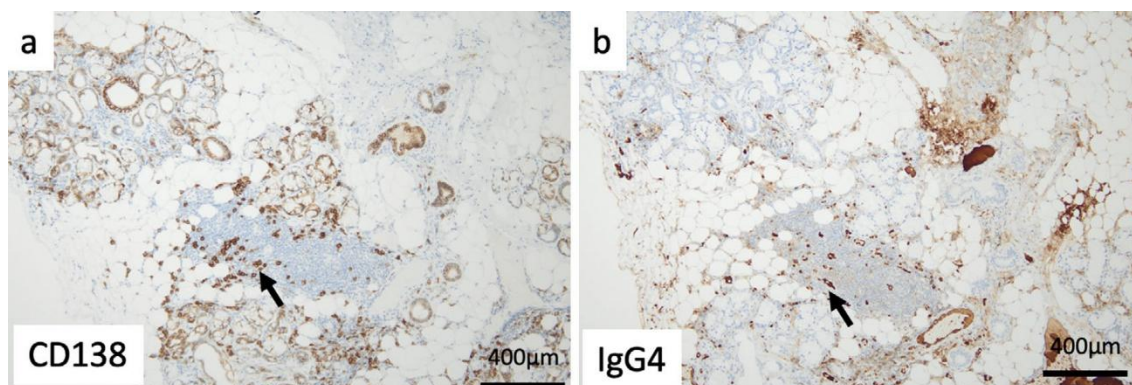


図 2. 唇生検では、CD138(a)に対する IgG4(b)の陽性比率>70%以上(原倍率×400)が示された。

a: 矢印は、CD138 陽性の形質細胞を示す。

b: 矢印は、IgG4 陽性の形質細胞を示す。

含む様々な自己抗体の検査はすべて陰性で、B 型および C 型肝炎の検査も陰性だった。尿タンパク排泄量は 1 日あたり 0.3g で、尿沈渣には高拡大あたり <1 個の赤血球が含まれていた。尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼのレベルは 11.8IU/gCr、尿中 β2 マイクログロブリンのレベルは 0.3mg/gCr だった(図 3a)。

コンピュータ断層撮影では、肝腫大と脾腫大、そして両側の腋窩、縦隔、肝門、大動脈周囲、腸間膜のリンパ節腫大が認められた(図 1b、e、i、j)。膵腫大は認められなかった。磁気共鳴胆道膵管造影法では胆管系に異常は認められなかった。

超音波ガイド付き肝生検が実施された。

肝生検所見

門脈域が肥大しており、多数のリンパ球や形質細胞、そして少数の好酸球が示された。門脈域は明確に区分されており、門脈周囲肝炎の明らかな証拠はなかった。胆管は正常で炎症がなく、IgG4 関連硬化性胆管炎を示唆する胆管病変は特定されなかった(図 4a、b)。免疫染色により、門脈域に IgG4 陽性細胞の顕著な浸潤が判明し、CD38 陽性細胞に対する IgG4 陽性細胞の比率(形質細胞比を示す)が 74%と上昇し(図 4c、d)、これは IgG4 関連肝障害と一致した。全体的に炎症応答が悪く、小葉には壊死も認められた(図 4e)。洞様毛細血管内でリンパ球はわずかに増加し、ジアスターゼ染色を伴う過ヨウ素酸シッフ陽性のマクロファージ集積が認められ(図 4f)、局所壊死を示唆した。この病変部分は、軽度急性肝炎の回復に関連していると考えられた。特徴的な中心性肝炎の欠如は、自己免疫性肝炎の診断を支持しなかった。

a

	80歳のとき	発症の1ヶ月前	発症時(84歳のとき)	発症の3ヶ月後	通常の範囲
IgG(mg/dL)	3,681	5,043	6,032	3,640	860~1,747
IgG4(mg/dL)	3,160	2,808	2,934	2,004	<118
好酸球数(%)	13.5	22.5	17	19.5	0~8.5
CRP(mg/dL)	0.2	0.4	5.19	0.6	<0.1
T.Bil(mg/dL)	0.5	0.6	5	0.6	0.4~1.5
AST(U/L)	13	25	113	22	13~30
ALT(U/L)	6	17	85	15	7~23
γGTP(U/L)	20	26	107	20	9~32
CH50(U/mL)	38	21	15	49	31~58
C3(mg/dL)	59	61	57	90	73~138
C4(mg/dL)	8	3	2	12	11~31

b

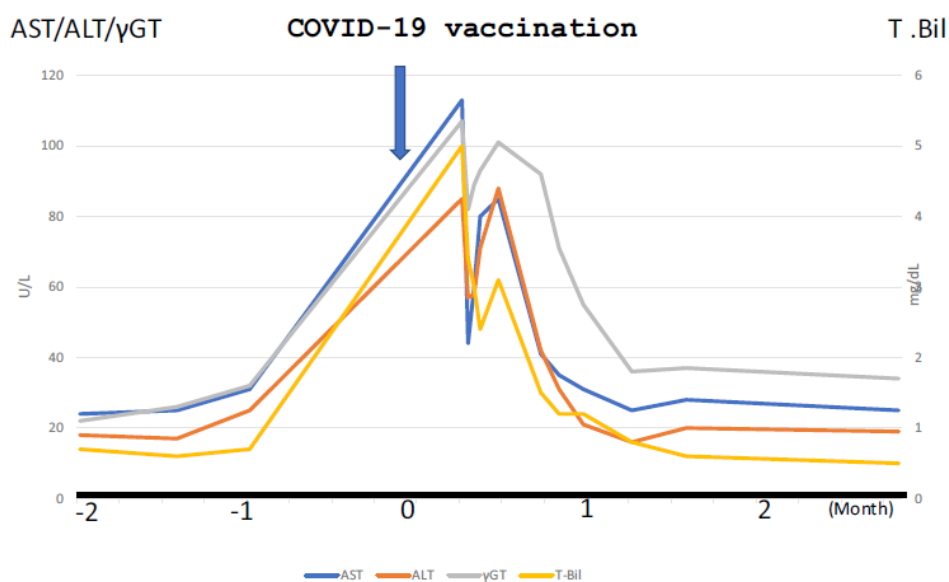


図 3. (a)4回の検査結果:80歳のとき、発症の1ヶ月前、発症時(84歳のとき)、発症の3ヶ月後。(b)臨床経過:COVID-19 ワクチン接種日(矢印)は、横軸上の0で示されている。

診断

この所見は、梅村らが提案した IgG4 関連自己免疫性肝炎の基準や、画像による IgG4 関連硬化性胆管炎の基準を満たさなかった。従って、IgG4 関連肝障害と診断した。

臨床経過

入院後、黄疸は治療なしで治癒し、肝機能検査は4週間後に正常になった(図 3b)。1年6ヶ

月後、肝機能異常の再発はなく、IgG4 関連疾患の再発もなかった(図 1c、f、k)。

考察

世界中で多くの人が COVID-19 ワクチンを接種しているため、私たちは、COVID-19 ワクチン接種後に診断された IgG4 関連疾患が多く報告されるだろう、と想像した。しかし、PubMed で検索したところ、報告された症例は非常に少なかった。特定された症例を以下に説明する。

マッセらは、腎生検で IgG4 関連尿細管間質性腎炎と診断され、ステロイド療法で寛解状態にあった患者を報告した。しかし、COVID-19 ワクチン接種後、この患者の腎機能は再び悪化し、IgG4 関連腎疾患の再発を経験した。

タスニムらは、血清 IgG4 レベルが高く、胸膜生検で IgG4 陽性形質細胞の増加を伴う、COVID-19 ワクチン接種後の左胸水の症例を示した。彼らは、この患者を IgG4 関連胸膜疾患と診断した。

パテルらは、COVID-19 ワクチン接種後の IgG4 関連自己免疫性膵炎の症例を発表した。彼らは、この疾患を高血糖、肝機能異常、膵頭部腫瘤、高血清 IgG4 レベルを特徴とするものとして説明した。

エフェらは、COVID-19 ワクチン接種後に肝損傷を患った 87 人の患者をレビューし、そのうち 53% にステロイドを投与した。予後は概ね良好だったが、1 人の患者が劇症型肝不全を発症し、肝移植を受けた。しかし、この症例には、IgG4 関連肝障害の明らかな報告が含まれていなかった。

COVID-19 ワクチン接種による免疫原性の増加は、自己免疫疾患の患者において予期せぬ、おそらく特異的な免疫活性化を引き起こす、と仮定されている。この文脈で興味深いのは、IgG4 関連疾患は、他の自己免疫疾患と同じメカニズムで現れたり再発したりするかもしれない点である。また興味深いことに、IgG4 関連疾患は多臓器障害だが、上記の症例の場合、本症例も含めて、一つの臓器のみが関与していた。

IgG 関連疾患の中で、肝病変は 3 つのカテゴリー — IgG4 関連硬化性胆管炎、IgG4 関連自己免疫性肝炎、IgG4 関連肝障害 — に分類される。これら 3 つの疾患の一般的な所見は、血清 IgG4 レベルが高いこと、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う特徴的な組織学的所見、ステロイド治療への高い奏効、である。IgG4 関連硬化性胆管炎の臨床的な特徴は、自己免疫性膵炎を含む胆管壁肥厚や胆管閉塞の画像所見に加え、閉塞性黄疸である。胆管病変の組織学的診断は通常、外科的検体を用いる以外に困難であるため、組織学的診断はしばしば、同時に起こる胆外病変によって確認される。IgG4 関連 AIH は、特徴的な中心性肝炎、門脈周囲肝炎、界面性肝炎を含む古典的な診断基準、並びに、肝臓内の IgG4+ 形質細胞の重度浸潤を示す組織学的所見、によって分類される。IgG4 関連肝障害は、IgG4 関連硬化性胆管炎と IgG4 関連 AIH を除外した後に診断される。IgG4 関連肝障害は通常、IgG4 陽性形質細胞浸潤を伴う特徴的な組織学的所見が、門脈周囲域にのみ見られる場合に診断される。中心性肝

炎、門脈周囲肝炎、界面性肝炎は観察されない。

IgG4 関連硬化性胆管炎と IgG4 関連肝疾患の、副腎皮質ステロイド、ステロイド・フリー免疫抑制薬(例えば、マイコフェノール酸モフェチル、アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、シクロホスファミド)、リツキサンのような免疫抑制剤、を用いた治療が報告されている。IgG4 関連肝障害に対する具体的な治療法の報告は殆どない。

当初は副腎皮質ステロイド療法がこの患者に対して検討されたが、入院後および経過観察後に肝機能が自然に改善したため、結局、積極的な治療は行わなかった。もし、この疾患が薬物によって誘発されていたなら、この薬物を中止し、再び投与しないことで、自然に治癒したかもしれない。この考えに基づき、この症例では、COVID-19 ワクチンの 2 回目の接種は行わなかった。もちろん、治療なしで治癒した IgG4 関連肝障害の報告はなかった。

結論として、私たちは、COVID-19 ワクチン接種後に黄疸を伴う肝機能障害が発症した後、肝生検により診断された IgG4 関連肝障害の症例を経験した。私たちの症例は、COVID-19 ワクチン接種後に実証された IgG4 関連肝障害の最初の症例を示している。