

IgG4 関連後腹膜線維症と鑑別を要した悪性リンパ腫の1例

今井 一登¹, 坂元 宏匡¹, 中嶋 正和¹, 赤羽 瑞穂¹
井尾 克宏², 河合 潤³, 青山 輝義¹

¹関西電力病院泌尿器科, ²関西電力病院血液内科, ³関西電力病院病理部

A CASE OF MALIGNANT LYMPHOMA WITH AN ELEVATED SERUM IgG4

Kazuto IMAI¹, Hiromasa SAKAMOTO¹, Masakazu NAKASHIMA¹, Mizuho AKAHANE¹,
Katsuhiro IO², Jun KAWAI³ and Teruyoshi AOYAMA¹

¹The Department of Urology, Kansai Electric Power Hospital

²The Department of Hematology, Kansai Electric Power Hospital

³The Department of Pathology, Kansai Electric Power Hospital

A man in his 60s was referred to our hospital for further examination of left hydronephrosis and renal dysfunction. An enhanced abdominal computed tomographic scan showed that the patient had chronic abdominal aortic dissection and a non-enhancing retroperitoneal soft tissue occupying the front of the abdominal aorta as well as the bilateral common iliac arteries. The left ureter was compressed by the soft tissue at the fourth lumbar level. No tumor markers were significantly elevated and idiopathic retroperitoneal fibrosis was suspected to be the cause. Before starting treatment, however, right hydronephrosis was newly observed. We placed bilateral ureteral stents and reviewed our diagnosis. Elevated serum IgG4 and accumulation of ¹⁸F-fluorodeoxyglucose in the soft tissue were the points at issue. To determine the diagnosis, we performed open wedge biopsy. Histopathological findings showed mainly fibrous connective tissue with lymphocytic infiltration, which was positive for CD10, CD20, and bcl-2. These findings indicated follicular lymphoma. Induction chemotherapy was performed with 6 cycles of rituximab/cyclophosphamide/vincristine/prednisolone. The soft tissue tumor shrank markedly and the patient has been free from bilateral ureteral stents.

(Hinyokika Kyo 65 : 323-328, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_8_323)

Key words : Malignant lymphoma, Retroperitoneal fibrosis, IgG4-related disease

緒 言

後腹膜線維症は大動脈周囲や総腸骨動脈周囲に慢性炎症細胞浸潤と線維化を来とし、周囲組織の閉塞を引き起こす比較的稀な疾患である¹⁾。その内30%程度が感染、薬剤性、放射線、悪性腫瘍などによる続発性後腹膜線維症とされる²⁾。続発性を否定された場合には特発性と診断されるが、特発性後腹膜線維症についても近年 IgG4 関連疾患との関与が報告されており、その診断手順が提唱されている。組織診断が得られない症例については画像所見のみで診断せざるを得ないのが現状であるが¹⁾、画像所見から当初後腹膜線維症と診断されたが後に悪性腫瘍と判明する症例が存在する³⁾。

今回われわれは当初 IgG4 関連後腹膜線維症が疑われたが、組織生検により悪性リンパ腫の診断に至った1例を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者 : 60歳代, 男性

主 訴 : 左水腎症, 腎機能低下

既往歴 : 脂質異常症, 陳旧性大動脈解離

内服薬 : ロスバスタチンカルシウム錠, ラベプラゾールナトリウム製剤, プロチゾラム OD 錠

生活歴 : 喫煙歴あり (20本/日, 30年間), 機会飲酒, ハウスダストに対してアレルギーあり

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 検診で左水腎症を指摘され, 腎機能低下を伴ったため, 当科へ紹介受診された。

来院時所見 : 身長 170.5 cm, 体重 67.2 kg, BMI 23.1, バイタルサインに特記すべき異常なし。左CVA 叩打痛なし。四肢に浮腫はなく, 体表からリンパ節腫大は触知されなかった。Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status は0であった。

検査所見 :

血液生化学 : WBC 7,500/ μ l, RBC 551万/ μ l, Hb 16.2 g/dl, Plt 30.4万/ μ l, ALP 277 IU/l, LDH 184 IU/l, BUN 21.5 mg/dl, Cre 1.39 mg/dl, 総タンパク 8.60 g/dl, 血清アルブミン 4.70 g/dl, CRP 1.36 mg/dl, フェリチン 181.6 ng/ml [基準値 : 17.0~291.5

ng/ml], フィブリノーゲン 434 mg/dl [基準値 : 200~400 mg/dl], D-dimer 0.5 μ g/ml

腫瘍マーカー : CEA 1.4 ng/ml [基準値 : 5.0 ng/ml 以下], CA19-9 8.7 U/ml [基準値 : 37 U/ml 以下], 可溶性 IL-2 受容体 451 U/ml [基準値 : 122~496 U/ml], PSA 0.742 ng/ml

尿沈渣 : RBC 1 未満/HPF, WBC 1 未満/HPF, 細菌 -

自然尿細胞診 : 陰性

画像所見 :

胸腹部造影 CT : 腹部大動脈に陳旧性大動脈解離を認めた。同部位前面から両側総腸骨動脈内側前面に沿って、造影効果を伴わない長径 73 mm の軟部陰影を認めた (Fig. 1)。左尿管は第 4 腰椎レベルで同軟部組織による壁外性圧迫を受けて狭窄を来し、左水腎症と腎実質の造影不良を認めた。明らかなリンパ節腫大は認めなかった。

逆行性腎盂尿管造影 : 左尿管は第 4 腰椎レベルで軽度内側に偏位していた。明らかな欠損影は認めなかった。

尿管鏡 : 硬性尿管鏡で観察し、左尿管および腎盂内

に腫瘍は認めなかった。

臨床経過 : 以上より特発性後腹膜線維症が疑われた。腎機能保護を目的に左尿管ステント留置を行ったが、留置後も血清 Cre 1.19 mg/dl と改善は乏しかった。また診断後 2 週間程度で右腎にも水腎症が出現したため、右尿管ステントを留置した。血液検査にて IgG 1,027 mg/dl [基準値 : 870~1,700 mg/dl], IgG4 144 mg/dl [基準値 : 4.8~105 mg/dl] と軽度高値であった。¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (以下 ¹⁸F-FDG PET) では上記の軟部組織に集積を認め (Fig. 2), standardized uptake value (以下 SUV) max は 4.1 であった。軟部組織の明らかな増大は認めなかった。以上より IgG4 関連疾患や悪性腫瘍を鑑別に挙げ、確定診断を目的に開腹生検を施行した。

手術所見 : 左傍腹直筋切開、後腹膜アプローチにて後腹膜軟部組織生検を施行した。手術時間は 1 時間 46 分、出血量は少量であった。左外腸骨動脈前面から左総腸骨動脈内側前面に既知の軟部組織を認めた。左尿管は同軟部組織に圧排され、左総腸骨動脈と腹部大動脈に癒着していた。左外腸骨動脈前面から中枢へ軟部

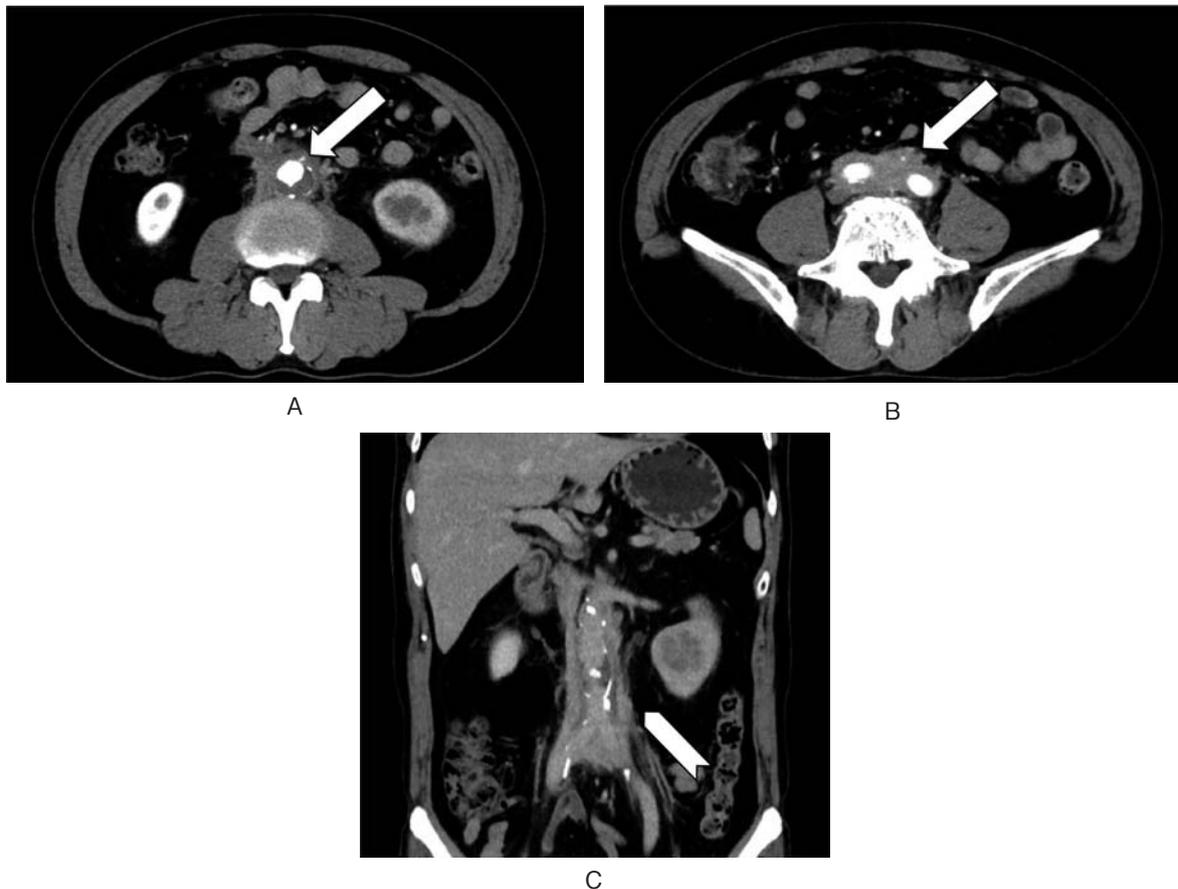


Fig. 1. An enhanced abdominal CT (A), (B) A non-enhancing retroperitoneal soft tissue tumor which occupied from the anterior part of the abdominal aortic dissection to the bilateral common iliac arteries (34 × 27 × 73 mm, white arrows). (C) The left ureter was compressed by the soft tissue tumor at the fourth lumbar level (white arrow head).

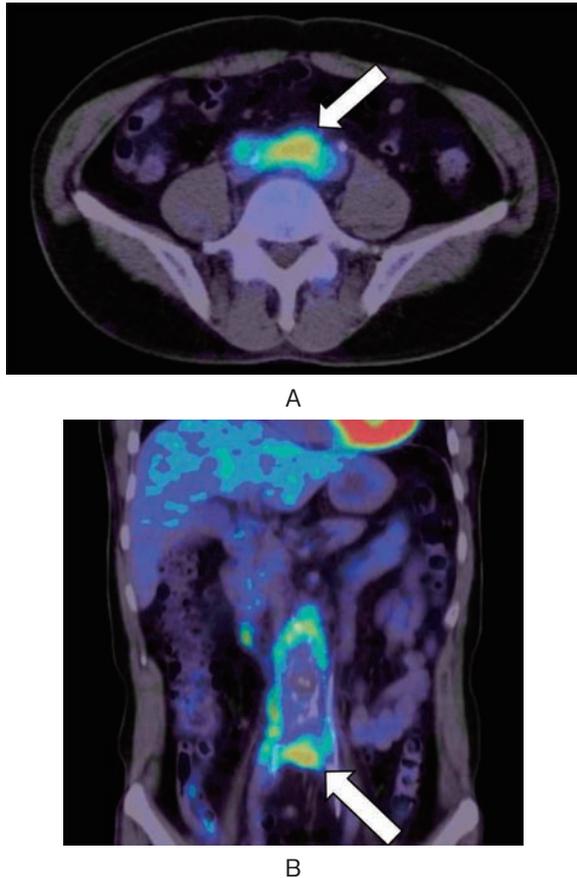


Fig. 2. (A), (B) A ^{18}F -fluorodeoxyglucose positron emission tomography showed FDG accumulation in the soft tissue tumor (white arrows), its maximum standardized uptake value was 4.1.

組織を剥離し、1 cm 程度のブロックで4個摘出した。術中迅速病理診断ではリンパ組織の増殖を認めたが、濾胞構造はみられず、良悪性の判別は困難であった。また左尿管を可能な範囲で左総腸骨動脈から剥離し、手術を終了した。

病理組織学的所見：挫滅した組織が主体であるが、線維性結合組織を背景にリンパ球の浸潤を認めた (Fig. 3A)。CD20 陽性 B 細胞がリンパ濾胞を形成し (Fig. 3B)、CD10, bcl-2, bcl-6 陽性 (Fig. 3C, D)、Ki-67 50% 程度陽性、MUM1 陰性であった。IgG4/IgG 陽性細胞比は28%と有意な上昇は認めなかった。

フローサイトメトリー所見：細胞数が少なく検査不能であった。

染色体分析所見：Fluorescence in situ hybridization (以下 FISH) 法では細胞数が少なく検査不能であった。

遺伝子解析所見：サザン法で IGH 遺伝子再構成バンドは確認されなかった。

術後経過：病理結果から軟部組織は線維性結合組織を有するものの著明な炎症細胞や形質細胞の浸潤を認めず、IgG4/IgG 陽性細胞比の有意な上昇も認めなかつ

たことから、IgG4 関連疾患は否定的と判断した。B 細胞による濾胞形成を認め、濾胞に対する免疫染色結果から低悪性度 B 細胞リンパ腫である濾胞性リンパ腫と診断した。術後経過は良好で術後7日目に退院された。術後約1カ月で R-CVP 療法 (リツキシマブ 375 mg/m² (day1)), シクロフォスファミド 750 mg/m² (day 2)), ビンクリスチン 1.4 mg/m² (day 2), プレドニゾロン 40 mg/m² (days 2~6) を開始した。R-CVP 療法 6 コース終了時点で約90%の腫瘍縮小効果を認め (Fig. 4), 両側尿管ステントを抜去したところ、水腎症の再燃なく経過したため、R-CVP 療法を6コースで終了した。化学療法終了後3カ月現在明らかな症状の再燃なく経過している。

考 察

後腹膜線維症は大動脈周囲や総腸骨動脈周囲に慢性炎症細胞浸潤と線維化病変を認め、周囲組織の閉塞を引き起こす比較的稀な疾患である¹⁾。中高年男性に好発し、約30%が感染、薬剤性、放射線、悪性腫瘍などを原因とした続発性である²⁾。近年では IgG4 関連疾患の一形態として後腹膜線維症があるという認識が広まったことや¹⁾、後腹膜線維症に類似した悪性腫瘍の症例の報告が蓄積されてきたことで³⁻⁵⁾、その鑑別や診断手順が提唱されている。

IgG4 関連疾患は2011年に包括診断基準を基にした診断項目が提案された⁶⁾。(1) 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変を認めること、(2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認めること、(3) 病理組織学的に、①著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認めること、② IgG4/IgG 陽性細胞比40%以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超えること、の合致項目に応じて確定診断群、準確定群、疑診群に分類される。本症例では (1)、(2) を満たし、開腹生検施行前は IgG4 関連後腹膜線維症が疑われた。

後腹膜線維症と悪性リンパ腫の鑑別には頸胸腹部 CT や腹部 MRI、 ^{18}F -FDG PET などが有用とされる。各画像所見として好発部位は後腹膜線維症では骨盤内が多く、悪性リンパ腫では骨盤内に加えて、腎周囲や副腎周囲などが多いとされる⁷⁾。また造影パターンとして後腹膜線維症では均一であることが多いのに対し、悪性リンパ腫では均一、不均一いずれのパターンも示しうる⁸⁾。尿管の内側への偏位は後腹膜線維症を示唆するとされるが、複数のリンパ節腫大を認める場合や腫瘤の頭尾側長が 150 mm を超える場合には悪性リンパ腫の可能性が高いとされる^{7,8)}。

CT 所見として後腹膜線維症では大動脈周囲に筋肉と同程度の吸収値で、辺縁明瞭かつ内部均一な軟部組織を形成することが多いとされる⁹⁾。

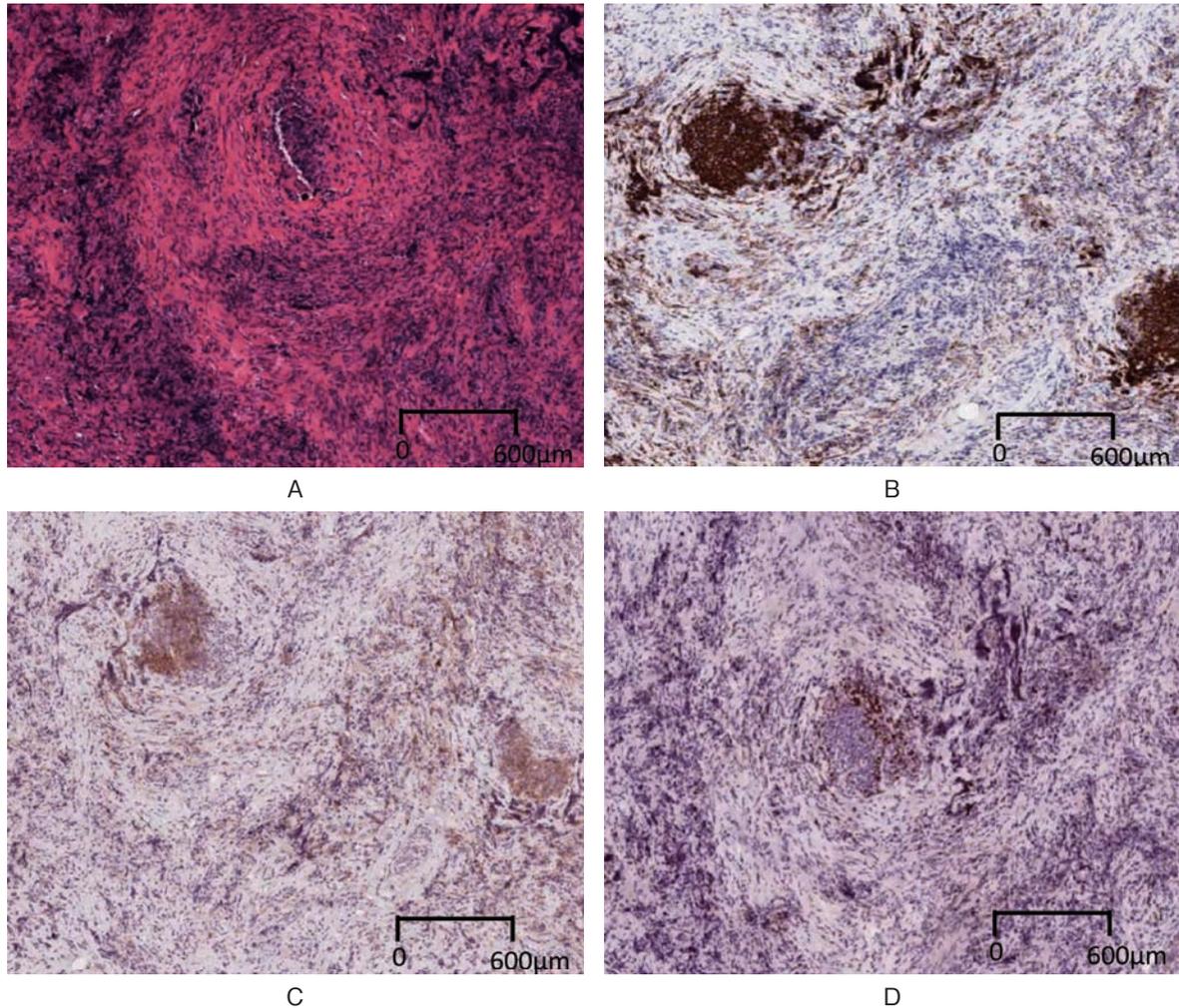


Fig. 3. Histopathological findings (A) Hematoxylin-eosin staining showed mainly fibrous connective tissue with lymphocytic infiltration. (B) CD 20 staining was positive and some lymphoid follicles were identified. (C), (D) CD10 and bcl-2 staining were also positive. (A)-(D) $\times 40$.

MRI 所見として後腹膜線維症では T1 強調画像で低信号, T2 強調画像では活動性炎症時にはやや高信号, 慢性期にはやや低信号を示す。一方悪性リンパ腫では T2 強調画像および造影で内部不均一な信号を呈し, DWI では高信号, ADC では低信号を示す⁷⁾。

¹⁸F-FDG PET は後腹膜線維症診療において疾患の活動性や治療効果判定を目的に使用されてきた¹⁰⁾。しかし Yiwen らの後ろ向き研究³⁾によれば, 後腹膜線維症と悪性リンパ腫を含めた後腹膜悪性腫瘍の ¹⁸F-FDG PET 所見を比較すると, 後腹膜悪性腫瘍では cut-off 値 6.23 の SUV max 高値, 腋窩・後腹膜・鎖骨上窩・鼠径・腹膜といった特定のリンパ節への集積, 病変が腎門部よりも頭側にあることが特徴的であり, 両者の鑑別に有用であるとされている。また後腹膜線維症で SUV max 高値の場合は疾患の活動性を反映しており, 赤沈や CRP 高値を示すことが多いとされる。

本症例は上記より画像所見を含めても IgG4 関連後腹膜線維症がより疑われたが (Table 1)^{1-3,7,8,11,16)},

生検により濾胞性リンパ腫の診断に至った。

後腹膜線維症に対する生検方法としては CT ガイド下針生検や開腹生検, 腹腔鏡下生検などが一般的に行われる^{12,13)}。本症例では腹部大動脈前面から両側総腸骨動脈内側前面に沿って軟部組織が存在し, CT ガイド下針生検は血管損傷の危険性が高いと判断した。また悪性腫瘍の可能性も考慮していたため, 十分量の組織採取を目的に外科的生検が望ましいと考えた。以上より左総腸骨動脈内側前面での生検が安全かつ十分量組織採取可能と判断し, 開腹生検を選択した。画像診断の向上や生検による侵襲を考慮し, 試験的にステロイドを 2~3 週間投与し, 腫瘍の縮小が得られなければ開腹生検を考慮すればよいという意見もある¹⁴⁾。しかし安易な治療診断目的のステロイド投与は本症例のように悪性リンパ腫であった場合や感染症, 悪性腫瘍に伴う続発性後腹膜線維症などの病状を悪化させる可能性があるため, 慎重にその対象を選択するべきである。

濾胞性リンパ腫は代表的な低悪性度 B 細胞リンパ腫

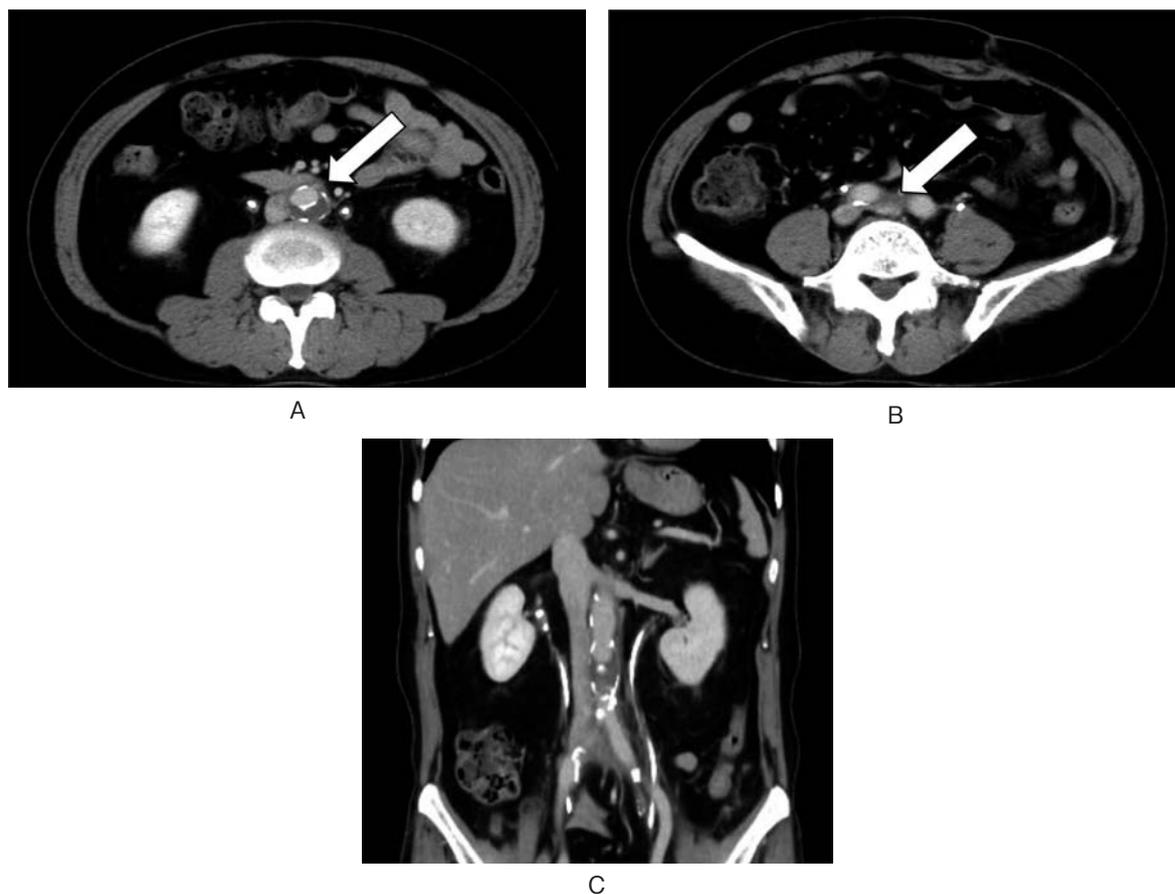


Fig. 4. An enhanced abdominal CT after 6 courses of R-CVP therapy. (A), (B) The soft tissue tumor diminished about 90% in size (9×18×43 mm, white arrows). (C) The left ureter was free from involvement by the tumor.

Table 1. Comparison of clinical features between retroperitoneal fibrosis and malignant lymphoma

	Retroperitoneal fibrosis	Malignant lymphoma	Present case
Epidemiology			
Common age	50s-60s	Over 60	60s
Sex difference	Male	Male	Male
Image features			
Common site	Pelvis	Pelvis-Suprarenal	Pelvis
Enlarged lymph nodes	Negative	Positive	Negative
Medial ureteral bowing	Positive	Negative	Positive
Craniocaudal length	About 100 mm	About 150 mm	73 mm
Enhancement pattern	Homogeneous	Homogeneous-Heterogeneous	Little enhanced
MRI	T1 low, T2 low-high	T2 mixed, DWI high, ADC high	Not taken
SUV max	Under 6.23	Over 6.23	4.1
Laboratory data			
CRP, ESR	Normal-High	Normal	CRP slightly high, ESR not taken
LDH, sIL-2R	Normal	High	Normal
IgG4	Normal-High	Normal	High

DWI: Diffusion Weighted Image, ADC: Apparent Diffusion Coefficient, SUV: Standardized Uptake Value, sIL-2R: soluble Interleukin-2 Receptor.

であり、非ホジキンリンパ腫の7~15%を占める¹⁵⁾。病理組織学的所見としてHE染色では幅の狭い暗調なマントル層により縁取られた明調な腫瘍性濾胞がリン

パ節全体にわたり増生する。免疫染色が診断に有用とされ、細胞表面でCD10, 19, 20陽性、細胞質内でbcl-2蛋白の発現を認める。またIgH/bcl-2遺伝子の

発現に関わるとされる14:18転座を多くの症例で認める¹⁶⁾。臨床病期Ⅰ, Ⅱ期の限局期には放射線治療が, 臨床病期Ⅲ, Ⅳ期の進行期には抗 CD20 モノクローナル抗体であるリツキシマブを化学療法に併用する R-CVP 療法 (リツキシマブ, シクロフォスファミド, ビンクリスチン, プレドニゾロン) や R-CHOP 療法 (リツキシマブ, シクロフォスファミド, ドキソルビシン, ビンクリスチン, プレドニゾロン) が標準治療である¹⁵⁾。標準治療で寛解は得やすいものの, ほとんどの進行期症例では組織外進展などのため化学療法抵抗性となり, 長期にわたる再発や再燃が報告される。近年糖鎖改変型タイプ2抗 CD20 モノクローナル抗体であるオビヌツズマブがリツキシマブよりも長期の無増悪生存期間を示したという報告があり¹⁷⁾, 新規治療法の開発が進んでいる。本症例は検体不足のため FISH 検査ができなかったが, CD10, 20, bcl-2 が陽性であり, HE 染色でも矛盾しなかったため, 濾胞性リンパ腫と診断した。臨床病期はⅠ期であり放射線治療が標準治療となるが, 線維性結合組織がさらに増生することが懸念され, R-CVP 療法を選択し, 良好な治療効果を得た。

結 語

IgG4 関連後腹膜線維症と鑑別を要した悪性リンパ腫の1例を経験した。血清学的所見や画像所見から安易に後腹膜線維症として治療を開始せず, 悪性疾患の可能性を考慮したことで適切な診断に至った。

この論文の要旨は第240回日本泌尿器科学会関西地方会で報告した。

文 献

- 伊與木貴也, 前鼻健志, 田中俊明, ほか: 特発性後腹膜線維症に対する治療成績の検討—IgG4 関連疾患の積極的診断を考慮した診断・治療プロトコルの検証—。泌尿紀要 **63**: 449-454, 2017
- Nakada SY and Best SL: Retroperitoneal fibrosis, in chapter 49. Management of Upper Urinary Tract Obstruction Campbell-Walsh Urology 11th ed, Wein AJ, Kaboussi LR, Novic AC, et al. Elsevier, pp 1143-1187, 2016
- Wang Y, Guan Z, Gao D, et al.: The value of ¹⁸F-FDG PET/CT in the distinction between retroperitoneal fibrosis and its malignant mimics. Semin Arthritis Rheum **47**: 593-600, 2018
- Wan N and Jiao Y: Non-Hodgkin lymphoma mimics retroperitoneal fibrosis. BMJ Case Rep **10**: 1136, 2013
- Lipton S and Schwab P: Neoplasm mimics of rheumatologic presentations: sialadenitis, ocular masquerade syndromes, retroperitoneal fibrosis, and regional pain syndromes. Rheum Dis Clin North Am **37**: 623-637, 2011
- 岡崎和一, 川茂 幸, 神澤輝実, ほか: IgG4 関連疾患包括診断基準2011 厚生労働省難治性疾患克服研究事業奨励研究分野 IgG4 関連全身硬化性疾患の診断法の確立と治療方法の開発に関する研究班。日内会誌 **101**: 795-804, 2012
- Rosenkrantz AB, Spieler B, Seuss CR, et al.: Utility of MRI features for differentiation of retroperitoneal fibrosis and lymphoma. AJR **199**: 118-126, 2012
- Zhang S, Chen M, Li CM, et al.: Differentiation of lymphoma presenting as retroperitoneal mass and retroperitoneal fibrosis: evaluation with multidetector-row computed tomography. Chinese Med J **130**: 691-697, 2016
- 當麻武信, 太田章三: IgG4 関連後腹膜線維症の1例。仙台赤十字病医誌 **25**: 71-76, 2015
- Jansen I, Hendriksz TR, Han SH, et al.: ¹⁸F-fluorodeoxyglucose position emission tomography (FDG-PET) for monitoring disease activity and treatment response in idiopathic retroperitoneal fibrosis. Eur J Intern Med **21**: 216-221, 2010
- 浅山良樹, 田嶋 強, 吉満研吾, ほか: 泌尿器画像診断のすべて, 後腹膜後腹膜疾患後腹膜腫瘍, 後腹膜線維症など。臨放 **47**: 1429-1450, 2002
- 三井要造, 長井 潤, 上田康生, ほか: CT ガイド下針生検で診断しえた特発性後腹膜線維症の1例。泌尿紀要 **54**: 497-500, 2008
- 鈴木哲太郎, 早稲田正博, 三浦康誠, ほか: 診断に腹腔鏡下生検が有用であった後腹膜線維症の2例。日臨外会誌 **73**: 2978-2982, 2012
- Higgins PM, Bennett-Jones DN, Naish PF, et al.: Nonoperative management of retroperitoneal fibrosis. Br J Surg **75**: 573-577, 1988
- 日本血液学会: 造血器腫瘍診療ガイドライン2013年版
- Freedman A: Follicular lymphoma: 2018 update on diagnosis and management. Am J Hematol **93**: 296-305, 2018
- Marcus R, Davies A, Ando K, et al.: Obinutuzumab for the first-line treatment of follicular lymphoma. N Engl J Med **377**: 1331-1344, 2017

(Received on January 30, 2019)
(Accepted on March 27, 2019)