

腎細胞癌と IgG4 関連疾患を合併した両側腎腫瘍の 1 例

山本 顕生, 金城 友紘, 山中 庸平, 金城 孝則
 惣田 哲次, 本郷 祥子, 吉岡 巖, 高田 晋吾
 大阪警察病院泌尿器科

A CASE OF BILATERAL RENAL TUMORS, RENAL CELL CARCINOMA AND IgG4-RELATED RETROPERITONEAL FIBROSIS

Akinaru YAMAMOTO, Tomohiro KANAKI, Yohei YAMANAKA, Takanori KINJO,
 Tetsuji SODA, Sachiko HONGO, Iwao YOSHIOKA and Shingo TAKADA
 The Department of Urology, Osaka Police Hospital

A 69-year-old man was referred to our hospital for a right renal pelvic tumor noted on a computed tomography (CT) scan at another hospital. Urine cytology was negative. Dynamic CT revealed a right renal pelvic tumor and, accidentally, a small left renal tumor enhanced in the arterial phase and washed out in the venous phase. No defect in the urinary tract was found on retrograde urography, and upper urinary cytology was negative. The patient's level of IgG4 was high, but other tumor markers were negative. We judged the right renal pelvic tumor to be an extrapelvic lesion, probably IgG4-related disease. We temporarily followed up the right renal pelvic tumor but performed retroperitoneal left partial nephrectomy for the small left renal tumor. Histopathology led to a diagnosis of clear cell renal cell carcinoma. Follow-up CT showed no change in the right renal pelvic tumor. We diagnosed the right renal tumor as IgG4-related disease and began steroid administration. After one month of administration, the IgG4 value and the size of the tumor were reduced.

(Hinyokika Kyo 65 : 407-411, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_10_407)

Key words : IgG4-related disease, Retroperitoneal fibrosis, Renal pelvis, Renal cell carcinoma

緒 言

IgG4 関連疾患とは IgG4 が病変と関連し、全身性疾患を引き起こす疾患である¹⁾。IgG4 関連後腹膜線維症は IgG4 関連疾患の中でも比較的高頻度に認められる病態の 1 つである²⁾。今回われわれは腎細胞癌と IgG4 関連疾患を合併した両側腎腫瘍の 1 例を経験したので若干の文献的考察を加え報告する。

症 例

患者 : 69歳, 男性

主 訴 : 特になし

既往歴 : 高血圧, 腹部大動脈瘤

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 腹部大動脈瘤のフォロー目的に近医で撮影された腹部単純 CT 検査にて右腎盂腫瘍を指摘された。右腎盂癌疑いに対する精査・加療目的に当科紹介受診。

現 症 :

血液検査 : WBC 4,400/ μ l, RBC 4.43×10^6 / μ l, Hb 14.2 g/dl, Plt 2.28×10^5 / μ l, BUN 16.5 mg/dl, Cr 0.64 mg/dl, CRP 0.04 mg/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, ALP 105 U/l, γ -GTP 56 U/l, AMY 37 IU/l, IgG4 360 mg/

dl (基準値 4.5~117 mg/dl), sIL-2r 299 U/ml (基準値 122~496 U/ml)

尿検査 : 尿潜血 (-), 尿 RBC <1HPF, 尿 WBC <1 HPF, 尿細胞診 class II.

画像検査 :

腹部造影 CT : 右腎盂腫瘍は造影効果に乏しく (Fig. 1A, B), 排泄相で右腎盂の腫瘍内を造影剤が辺縁整で通過していた (Fig. 1C)。偶発的に, 左腎に動脈相で早期濃染し (Fig. 2A), 静脈相・排泄相で wash out する 20 mm 大の腫瘍を認めた (Fig. 2B, C)。

逆行性尿路造影 : 右腎盂には明らかな充影欠損は認めず, 分腎尿細胞診は class II であった (Fig. 3)。

治療方針 : 右腎盂腫瘍に関しては, 血尿を認めず, 造影 CT 検査や逆行性尿路造影検査により尿路外の腫瘍であると考え, IgG4 が高値であることから IgG4 関連疾患の可能性を考えた。腫瘍は腎門部に近接していたため組織採取は困難を要することが予想されたため一旦は経過観察の方針とした。左腎腫瘍に関しては, 造影 CT 検査により多血性の小径腫瘍を認め, 腎細胞癌と診断した。今後右腎摘除となる可能性も考えられたため, 腎機能温存の観点から後腹膜鏡下左腎部分切除術の方針とした。

摘出標本 : 腫瘍径 18×16 mm。剖面茶褐色の腫瘍

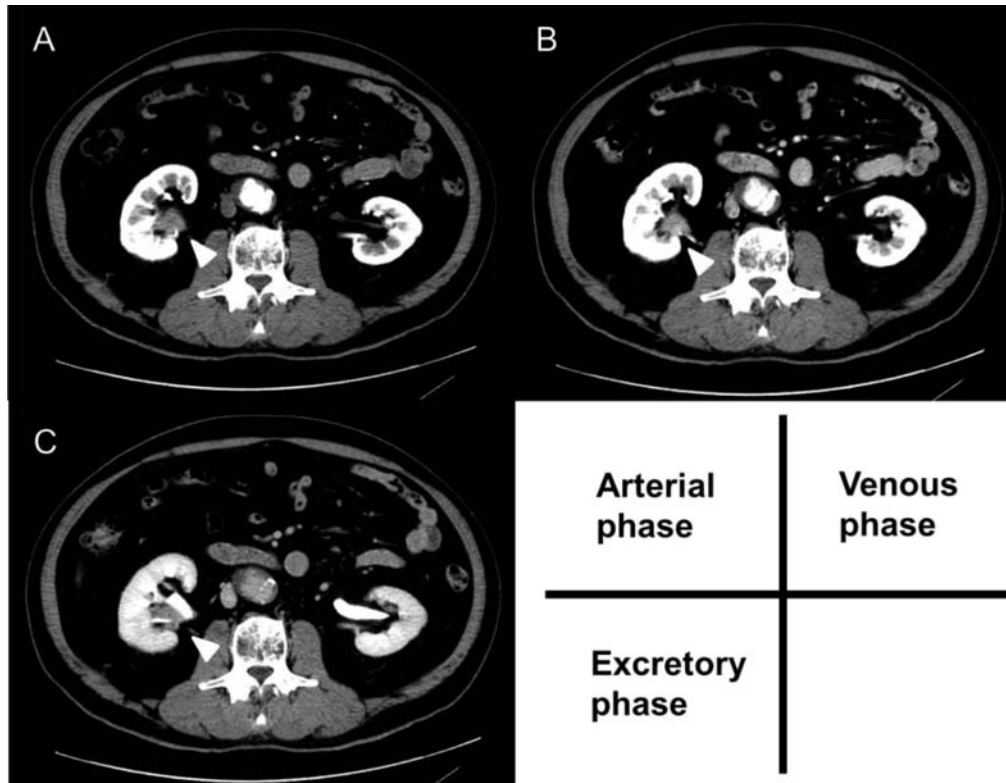


Fig. 1. Dynamic computed tomography of the right renal pelvic tumor. A: Arterial phase showed a poorly enhanced mass in the right renal pelvis (white arrowhead). B: Venous phase showed the same (white arrowhead). C: Excretory phase showed the right renal pelvic tumor with contrast agent freely passing through it (white arrowhead).

を認めた (Fig. 4A).

病理組織学的所見：出血を伴う剖面茶褐色の腫瘍を認めた。類円形の核と淡明な細胞質を有する腫瘍細胞が線維血管性の間質を伴いながら充実性増殖する像を認め、周囲との境界は不明瞭であった。病変は腎臓内に留まり、被膜への浸潤や尿管侵襲像は認めず断端は陰性であった (Fig. 4B)。

経過：術後経過は良好であり術後7日目に退院となった。初診時より3カ月時点でのフォローCT検査にて右腎盂腫瘍の大きさに変化はなく、血清IgG4値は464 mg/dlと上昇、全尿細胞診はclass IIであった。組織採取にはリスクを伴い右腎摘除となる可能性も説明したところ、組織採取は希望されなかった。IgG4関連疾患と臨床診断しステロイド30 mg内服にて加療を開始した。ステロイド投与開始1カ月時点での血清IgG4値は284 mg/dlと低下しており、CT検査にて腫瘍の縮小を認めた (Fig. 5)。現在、ステロイド10 mg内服にまで減量し外来フォロー中だが、腫瘍の再増大などを認めることなく経過している。

考 察

IgG4関連疾患は自己免疫性膵炎の症例経験の蓄積により、本邦より発信された新しい疾患概念である³⁾。膵、胆管、動脈周囲、涙腺・唾液腺、肺、甲状

腺、腎などの多臓器に炎症性の腫大、肥厚や結節性病変を呈するが、腎盂・尿管周囲、骨盤内軟部組織にも同様の病変を呈することが明らかにされている^{2,4,5)}。本邦における罹患率は人口10万人あたり年間0.28～1.08人と推定されている。また、50～70歳の中老年男性に好発する⁶⁾。腎臓、後腹膜を病変とするIgG4関連疾患については約90%が男性であるとの報告がある^{2,7)}。後腹膜線維症の30%は炎症、感染、薬剤性などの二次性後腹膜線維症であるが⁸⁾、残り70%の特発性後腹膜線維症の中の20～56%がIgG4関連疾患によるものであると近年報告されている^{2,9)}。

2011年に報告されたIgG4関連腎臓病診療指針¹⁰⁾によれば、IgG4関連腎臓病診断基準2.の画像上特徴的な異常所見として、①びまん性腎腫大、②腎実質の多発性造影不領域、③単発性腎腫瘍 (hypovascular)、④腎盂壁肥厚病変を認めることが挙げられている。自験例の右腎腫瘍に関してはこれらの特徴的な所見を認めず、腎細胞癌に特徴的なhypervascularな造影効果を認めたため、右腎腫瘍はIgG4関連腎臓病ではなく腎細胞癌と診断した。

2018年には水島らエキスパートによりIgG4関連動脈周囲炎/後腹膜線維症診断基準が報告されており、以下に示す¹¹⁾。1. CTによる画像診断において、以下のような所見を認める。a. 動脈壁 (外膜側) の肥

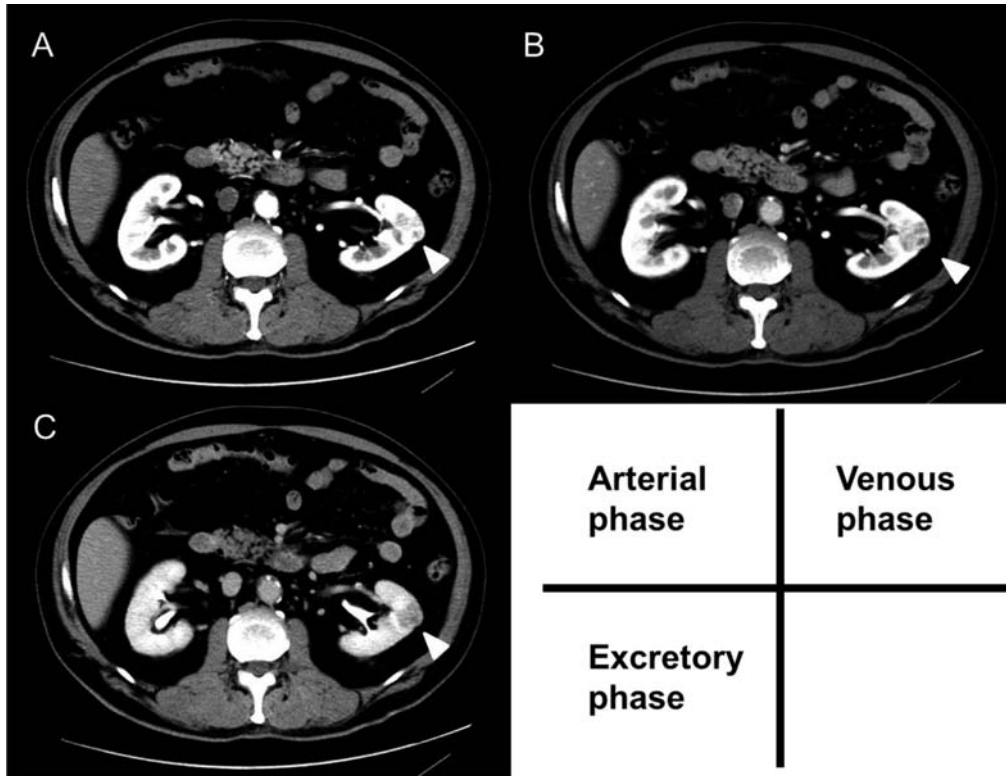


Fig. 2. Dynamic computed tomography accidentally showed a left renal tumor. A: Arterial phase showed an enhanced small renal mass in the left kidney (white arrowhead). B: Venous phase showed the washed out small renal mass in the left kidney (white arrowhead). C: Excretory phase showed further washout of the small renal mass in the left kidney (white arrowhead).



Fig. 3. Retrograde urography showed no defect in the right urinary tract.

厚性病変 (多くは全周性), もしくは周囲軟部濃度腫瘍. b. 腎盂から尿管壁にかけての肥厚性病変. c. 骨盤内後腹膜の板状軟部影 (主に両側性). 2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認める. 3. 病理組織学的に, 以下の①~④の組織所見のうち, a. ①②③もしくは①②④を認める. b. ①②のみを認める. ①著明なリンパ球・形質細胞浸潤を線維化. ② IgG4 陽性形質細胞の著明な浸潤. 生検検体: IgG4 陽性形質細胞数 > 10個/hpf かつ IgG4/IgG 比 > 40%. 切

除検体: 陽性細胞数 > 30個/hpf, IgG4/IgG 比 > 40% かつ陽性細胞のびまん性分布. ③花筵状線維化 (storiform fibrosis). ④閉塞性静脈炎 (obliterate phlebitis). 4. 他臓器 (涙腺・眼病変, 唾液腺, 脾臓, 胆管, 腎臓, もしくは肺) に包括診断基準, あるいは, 各臓器の特異的診断基準の確診に合致する所見を認める. 上記のうち, 1(a/b/c) + 3a または 1(a/b/c) + 2 + 4 を満たすものを確診群, 1(a/b/c) + 3b または 1(a/b/c) + 4 または 3a を満たすものを準確診群, 1(a/b/c) + 2 または 3b を満たすものを疑診群とする.

確診群・準確診群に属するものに関しては, 基本的には局在腫瘍組織の採取による証明が必要であり, 多臓器に病変を認める場合に限り局在腫瘍組織の採取がなくとも確診群・準確診群と診断することが可能である.

自験例に関しては, 腎盂腫瘍以外の明らかな病変を認めなかった. 確診群・準確診群と診断するには右腎盂腫瘍の組織採取が必須であったが, 組織採取するにあたっての問題点として, ①腫瘍が腎門部に存在していた点, ②尿路は異常を認めなかった点, ③左腎に悪性腫瘍を合併していた点が挙げられた. つまり, 開腹生検や経皮的生検は①より組織採取の際に腎動静脈の損傷, 腎摘除となるリスクが高いと判断され, 尿管鏡下生検は②より target を定めることが困難であると考え

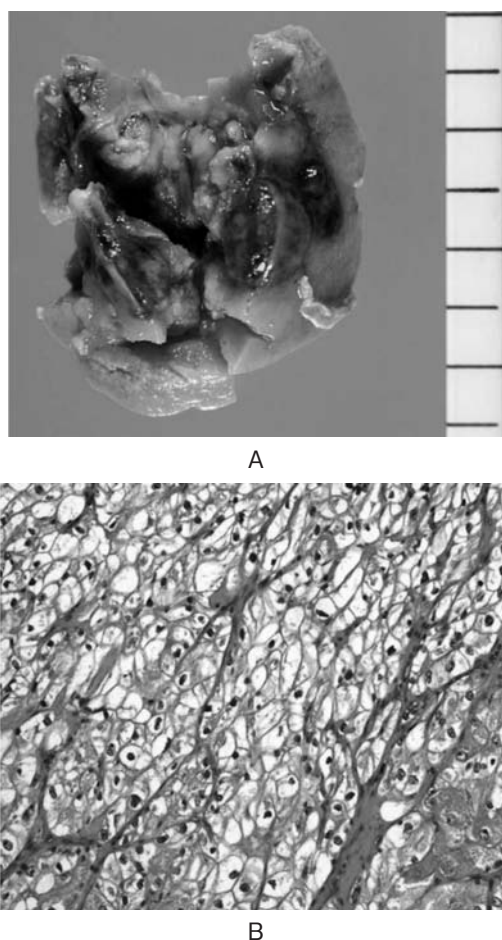


Fig. 4. A: Macroscopic appearance of the resected left renal tumor. B: Microscopic appearance of the resected left renal tumor.

られた。③については、今回は腎部分切除術により左腎の温存に成功していたが、腎細胞癌再発の可能性を考慮すると右腎を温存すべきと考えられた。以上より、CT検査・尿細胞診・検尿によるフォローから右腎盂腫瘍は悪性の可能性は低いと判断し、IgG4関連疾患としては疑診群ではあったが、診断的治療目的にステロイド加療を開始した。2017年の伊與木らの報告によると¹²⁾、ステロイド導入は0.6 mg/kg/dayで4週間。その後2週ごとに10%ずつの減量とIgG4のモニタリング。IgG4の再上昇が見られたら減量を中止し、維持量とすることが推奨されている。われわれの、今後の症例へのステロイド導入・漸減・維持に参考としたい。

「医学中央雑誌」で「IgG4関連疾患」、「後腹膜線維症」をキーワードに検索し、腎盂病変の症例のみを抽出した。われわれが調べた限り、自験例を含めて本邦では5例の報告があった (Table 1)¹³⁻¹⁶⁾。経皮的生検を施行されている症例はなく、尿管鏡下生検されている症例は1例報告されていたが、診断には至っていなかった。3例は腎尿管摘除をされていた。組織を採取せず疑診群でステロイド加療している症例は自験例を含めて2例であった。ステロイド加療されている症例は4例であり、4例ともに腫瘍の縮小効果を認めていた。確診群・準確診群と診断するには組織採取が必要であるが、腎盂病変の場合は組織採取が困難である。悪性疾患の可能性が低いと判断された際には腎機能温存などの観点から診断的ステロイド加療も有用であると考えられた。

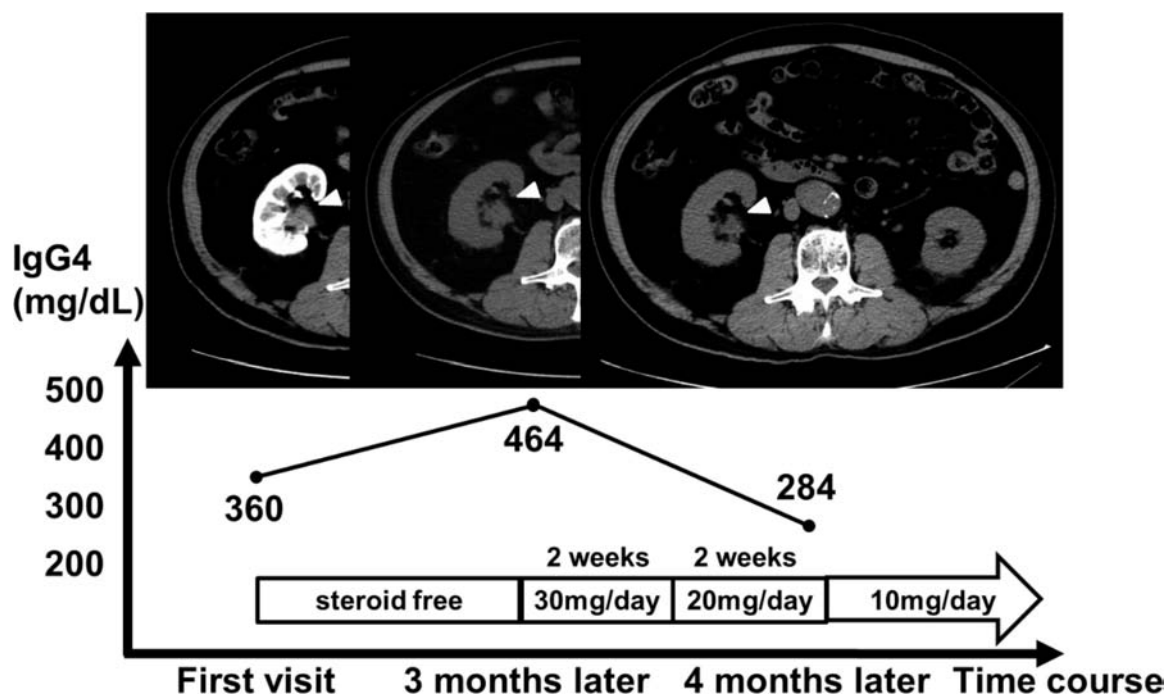


Fig. 5. Line graph of the IgG4 value and size of right renal pelvic tumor (white arrowhead) at the first visit and 3 and 4 months later along with the change in the steroid dose over time.

Table 1. Five cases of renal pelvic tumor associated with IgG4-related disease in Japan

報告者	報告年	年齢	性別	血清 IgG4 値 (mg/dl)	病変部位	経皮的生検	尿管鏡生検	腎尿管摘除	ステロイド加療	治療効果
1 小口	2009	74	男	2,710	両側腎盂	なし	なし	なし	あり	縮小
2 湊	2010	67	男	936	両側腎盂	なし	なし	あり	あり	縮小
3 高田	2012	80	男	220	右腎盂	なし	なし	あり	なし	再発なし
4 津坂	2014	69	男	874	両側腎盂	なし	あり	あり	あり	縮小
5 自験例	2019	69	男	464	右腎盂	なし	なし	なし	あり	縮小

結 語

対側腎に腎細胞癌を合併し、尿路造影検査・尿細胞診検査などにより臨床的に腎盂腫瘍との鑑別をし得た IgG4 関連疾患の 1 例を経験した。本疾患の診断には組織採取が原則であるが、組織採取が困難な場合もあるため総合的な臨床診断、および診断的ステロイド加療も有用であると考えられた。

文 献

- 1) Stone JH, Zen Y and Deshpande V: IgG4-related disease. *N Engl J Med* **366**: 539-551, 2012
- 2) Zen Y, Onodera M, Inoue D, et al.: Retroperitoneal fibrosis: a clinicopathologic study with respect to immunoglobulin G4. *Am J Surg Pathol* **33**: 1833-1839, 2009
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al.: High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* **344**: 732-738, 2001
- 4) Lian L, Wang C and Tian JL: IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis* **19**: 1049-1055, 2016
- 5) Kasashima S, Zen Y, Kawashima A, et al.: A new clinicopathologic entity of IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm. *J Vasc Surg* **49**: 1264-1271, 2009
- 6) Uchida K, Masamune A, Shimosegawa T, et al.: Prevalence of IgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *Int J Rheumatol* **2012**: 358371, 2012
- 7) Raissian Y, Nasr SH, Larsen CP, et al.: Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *J Am Soc Nep* **22**: 1343-1352, 2011
- 8) 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. (eds), Elsevier, pp 1143-1147, 2016
- 9) Khosroshahi A, Carruthers MN, Stone JH, et al.: Rethinking Ormond's disease: "idiopathic" retroperitoneal fibrosis in the era of IgG4-related disease. *Medicine* **92**: 82-91, 2013
- 10) 川野充弘, 佐伯敬子, 中島 衡, ほか: IgG4 関連腎臓病診療指針. *日腎会誌* **53**: 1062-1073, 2011
- 11) Mizushima I, Kasashima S, Fujinaga Y, et al.: Clinical and pathological characteristics of IgG4-related periarteritis/periarteritis and retroperitoneal fibrosis diagnosed based on experts' diagnosis. *J Jpn Coll Angiol* **58**: 117-129, 2018
- 12) 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
- 13) 小口智彦, 岡田正人, 遠藤文康, ほか: IgG4 関連硬化性疾患による後腹膜線維症の 1 例. *泌尿紀要* **55**: 745-748, 2009
- 14) 湊 のりこ, 高山仁志, 向井雅俊, ほか: IgG4 関連硬化性疾患と考えられた後腹膜線維症の 1 例. *泌尿紀要* **56**: 371-375, 2010
- 15) 高田昌幸, 三好 満, 河野真範, ほか: 尿路に発生した IgG4 関連硬化性疾患の 2 例. *泌尿紀要* **58**: 613-616, 2012
- 16) Tsuzaka Y, Ookubo K, Sugiyama K, et al.: IgG4-related kidney disease: a long-term follow up case of pseudotumor of the renal pelvis. *Jpn J Urol* **105**: 51-55, 2014

(Received on April 23, 2019)
(Accepted on June 4, 2019)