

前立腺生検で診断した IgG4 関連疾患の 1 例

植木 秀登¹, 仁科 勇佑¹, 角井 健太¹, 奥野 優人¹田口 功¹, 清中さわみ², 川端 岳¹¹関西労災病院泌尿器科, ²関西労災病院麻酔科

A CASE OF IgG4-RELATED DISEASE DIAGNOSED BY PROSTATE BIOPSY

Hideto UEKI¹, Yusuke NISHINA¹, Kenta SUMII¹, Masato OKUNO¹,
Isao TAGUCHI¹, Sawami KIYONAKA² and Gaku KAWABATA¹¹The Division of Urology, Kansai Rosai Hospital²The Division of Anesthesia, Kansai Rosai Hospital

A 74 year-old man presented with complaints of dysuria and miction pain. Since the prostate volume was 43.5 ml, the patient was scheduled for surgical treatment of benign prostatic hyperplasia. However, prostate cancer was suspected from the magnetic resonance imaging findings and a prostate biopsy was performed. No malignant findings were observed in the pathological results, but numerous plasma cells stained positive for IgG4. Abdominal computed tomography showed pancreatic head enlargement with surrounding inflammatory changes and elevated serum IgG4 was also observed. The patient was diagnosed with IgG4-related disease (pancreatitis/prostatitis). Dysuria improved with induction of 30 mg prednisolone. The patient no longer needed to take the $\alpha 1$ blocker and 5 α reductase inhibitor. The international prostate symptom score and urine flow measurement indicated that the patient remained in good condition at 18 months since the start of treatment.

(Hinyokika Kiyo 65 : 381-384, 2019 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_65_9_381)

Key words : IgG4 related disease, IgG4 related prostatitis, Autoimmune pancreatitis

緒 言

IgG4 関連疾患は2001年に提唱された全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患であり、自己免疫性肺炎が代表的な疾患である。今回われわれは、前立腺生検を契機にして発見された IgG4 関連前立腺炎の 1 例を経験したため若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患 者 : 73歳, 男性
主 訴 : 尿勢低下, 排尿時痛
既往歴 : 2 型糖尿病, 高血圧症, 脂質異常症, 気管支喘息, 脊柱管狭窄症
内服歴 : インスリンデグルデク (66歳~), ミグリトール
家族歴 : なし
現病歴 : 20年前から 2 型糖尿病で加療中であり, 7 年前よりインスリン療法が導入されていた。1 年前から排尿時痛, 尿勢低下を自覚したため近医泌尿器科を受診したところ前立腺体積は 43.5 ml で前立腺肥大症と診断され, $\alpha 1$ ブロッカーと 5 α 還元酵素阻害薬を処方された。その後も症状の改善に乏しかったため手術加療目的に当院紹介受診となった。

受診時現症 : 直腸診で前立腺はクルミ大, 圧痛なし, 表面不整を触知した。

初診時検査所見 : 血液一般検査 WBC 7,700/ μ l, RBC 4.69×10^6 / μ l, Hb 14.4 g/dl, Plt 23.9×10^4 / μ l, 32 U/l, AST 47 U/l, ALT 367 U/l, ALP 225 U/l, Cr 0.89 mg/dl, AMY 60 U/l, CRP 0.1 mg/dl, BS 217 mg/dl, HbA1c 11.2%, PSA 0.7 ng/ml, 尿一般検査 : 比重 1.013, pH 6.5, 蛋白 (+-), 糖 (4+), RBC 1~4/HPF, WBC 1~4/HPF, 扁平上皮 <1/HPF, 硝子円柱 1+

腹部エコー : 前立腺体積 36 ml, IPSS : 27点, IPSS-QOL : 6点, ウロフローメトリー : 排尿量 201 ml, 最大尿流量 12.1 ml/s, 残尿量 131 ml

経 過 : 直腸診では前立腺サイズはクルミ大で圧痛は認めなかったが, 表面に不整を触知したため悪性疾患除外目的で MRI を撮影した。MRI では T2 強調画像と拡散協調画像で辺縁域両葉背側に, ADC では右葉に悪性を疑う所見を認めたため (Fig. 1) 精査目的に前立腺生検を行う方針となった。また, 来院時採血で HbA1c : 11.2% と高値であったため血糖コントロール目的に糖尿病内科併診で精査する方針となった。前立腺の病理学的所見は, 悪性所見は認めなかったが組織内にびまん性に高度のリンパ球, 形質細胞浸潤を伴い, 花むしろ状の線維化を認めた (Fig. 2)。

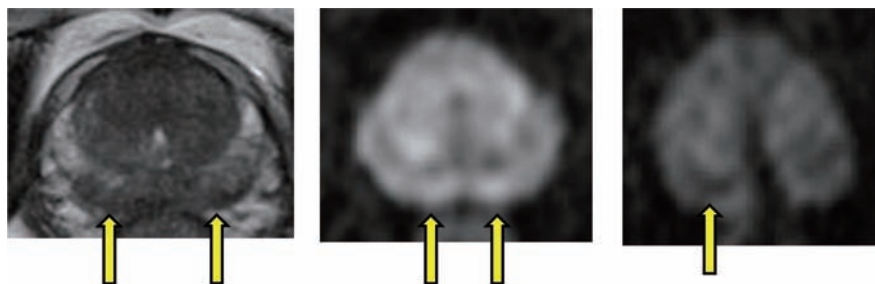


Fig. 1. MRI. (左: T2WI), (中: DWI), (右: ADC) Hyperplasia is found in the TZ region. There are findings suspected of cancer in the PZ region on both sides on T2WI and DWI. The right PZ region showed low signal area on ADC.

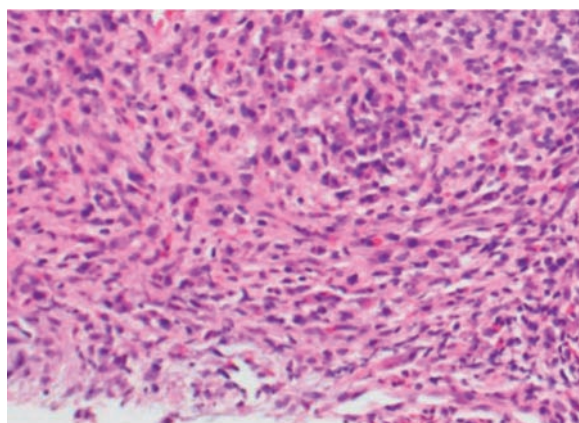
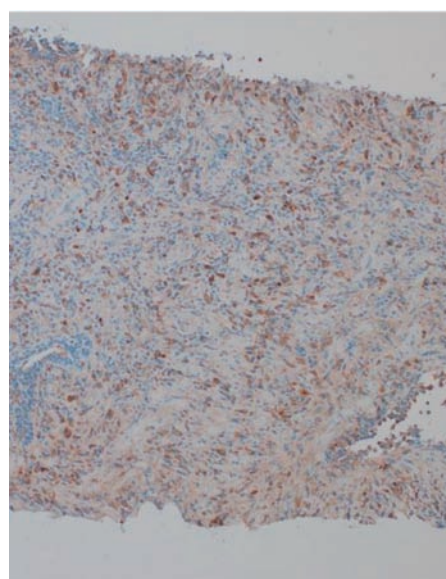


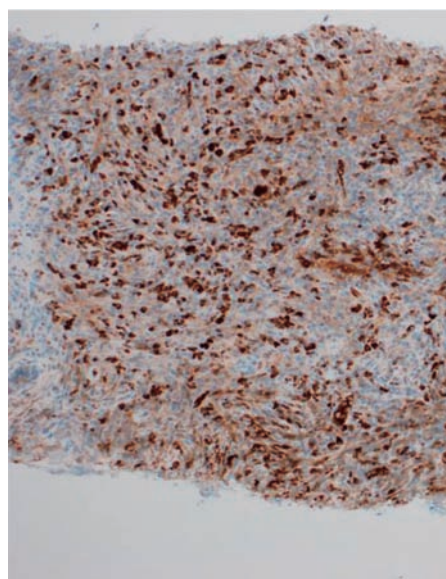
Fig. 2. HE staining. Inflammation and fibrosis in plasma cells.

IgG, IgG4 の免疫染色を実施したところ広範囲で IgG4 陽性形質細胞を認め、IgG4/IgG 比は40%を超えていた (Fig. 3). また糖尿病内科では悪性腫瘍除外目的に造影 CT が施行され、炎症性変化を示唆する膵頭部腫大と胆管狭窄を認めた (Fig. 4). 高 ALT 血症の原因も胆管狭窄によるものと考え消化器内科で MRCP (magnetic resonance cholangiopancreatography) と ERCP (endoscopic retrograde cholangiopancreatography) を施行し胆管の狭窄部には EBD (endoscopic biliary drainage) チューブを留置した. しかし悪性所見に乏しく、膵の炎症性変化を強く疑う所見であった. 画像から自己免疫性膵炎 (AIP: autoimmune pancreatitis) が鑑別に挙がり、血清 IgG, IgG4 を測定したところ IgG4 : 931 mg/dl (基準値 : <105 mg/dl), IgG : 2,323 mg/dl (基準値 <1,800 mg/dl) と高値であった. 前立腺生検の組織から IgG4 陽性細胞を認め、かつ高 IgG4 血症, 高 IgG 血症, 膵頭部腫大を認めたことから、総合して IgG4 関連疾患 (IgG4-RD ; related disease) による AIP および前立腺炎と診断した¹⁾.

治療は PSL 30 mg/day から投与開始し、投与2日目に患者は排尿障害の改善を自覚し始めた. 治療開始後3カ月の時点で、IPSS : 6点, IPSS-QOL : 0点, 前



A



B

Fig. 3. IgG staining (A), IgG4 staining (B) Indirect immunohistochemical findings of IgG4 reveal positive staining in the infiltrating plasma cells of the prostate. IgG4/IgG > 40%.

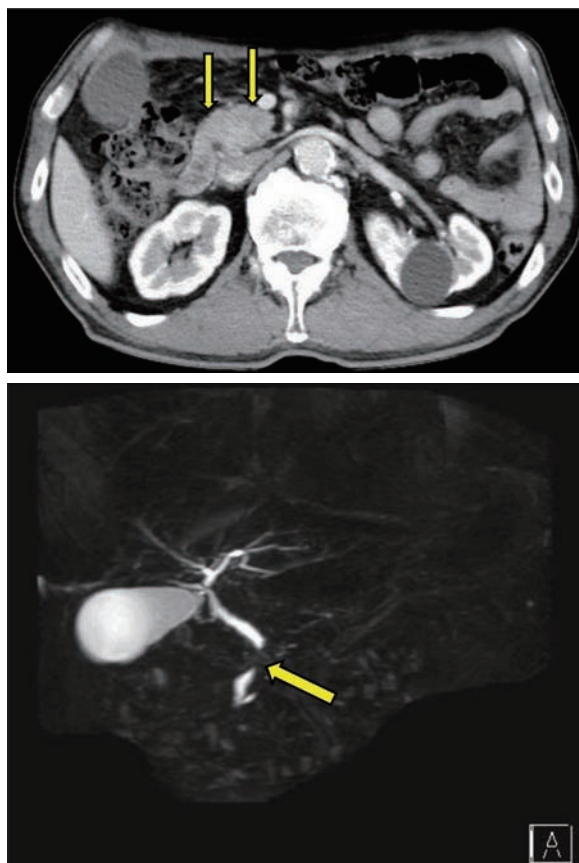


Fig. 4. Abdominal CT showed pancreatic head enlargement. MRCP showed stenosis of bile duct.

立腺体積 20.6 ml, 最大尿流量: 23.9 ml/s, 残尿 45 ml と各検査項目で著明に改善を認めたため, $\alpha 1$ ブロッカーと 5 α 還元酵素阻害薬の内服を中止した。また, 血清 IgG は治療開始に伴い低下し治療開始後 1 カ月で正常範囲内まで低下, 血清 IgG4 も 1/2 以下まで低下した。その後, ステロイド投与量は漸減しており現在も 6 mg/day で加療継続しているが排尿状況は依然良好である。

今後は治療開始から 3 年を目安に同容量を継続する予定だが, 血清 γ グロブリン値や IgG, IgG4 などの生化学的所見や画像所見を参考にして内服量の調整や休薬を検討する方針となっている。

また CT 上膀胱大は改善し総胆管狭窄も改善したため EBD チューブ抜去のまま現在まで経過している。

考 察

IgG4-RD は 2001 年に提唱された疾患概念であり, リンパ球と IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化により, 全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である¹⁾。発症率は 10 万人当たり 0.28~1.08 と推測されており²⁾, 50 歳以上に好発し男性に多いとされている³⁾。臓器別にみると自己免疫性膀胱炎の報告例が最も多いが, 泌尿器科領域では後腹膜

線維症を筆頭に, 他にも腎臓, 精巣, 尿管, 前立腺などの様々な臓器での報告が散見される。IgG4-RD の診断基準 (2011 年) は, 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, 腫瘍, 結節, 肥厚性病変を認める。②血清 IgG4 濃度が 135 mg/dl を超える。③ IgG4 陽性細胞が IgG4 陽性細胞の 40% を超え, かつ, 生検標本の強拡大視野あたり 10 個を超える, の 3 つであり, これら 3 項目をすべて満たす場合を確定群とする¹⁾。

われわれの症例では, 画像上明らかな前立腺腫大, 膀胱部腫大を認め, 血清 IgG4: 931 mg/dl (4.1~105 mg/dl) と高値, 病理学的所見でも IgG4 陽性形質細胞数: 120 個/強拡大視野, IgG4/IgG 比: 約 75% と条件を満たしており確定群と診断した。IgG4-RD 患者の前立腺組織に診断基準に合致した所見を認めたとの報告はこれまでも散見されたが, 今回の症例のように前立腺生検から IgG4-RD を診断した症例は 2013 年に本邦から初めて報告されているものの非常に稀である⁴⁾。一般的に症状は頻尿, 夜間頻尿, 尿勢低下, 排尿開始遅延, 残尿感など前立腺肥大症と類似しており, また PSA 値や前立腺体積は様々であるため前立腺肥大症との鑑別は困難である。絶対数は少ないもののわれわれが前立腺肥大症として治療している症例の中には IgG4 関連前立腺炎の患者も少なからず含まれている可能性があり, 不要な手術加療など不適切な治療をしている場合もあるであろう⁵⁾。2006 年に Yoshimura ら⁶⁾が, 初めて AIP と前立腺炎を合併した IgG4-RD の症例を報告しているが, その報告でも膀胱癌と前立腺肥大症の術前診断で膀胱十二指腸切除術と経尿道的前立腺切除術 (TURP) が施行され診断に至っていた。IgG4-RD による前立腺炎の病理組織学的所見は, AIP など他の IgG4-RD と同様にびまん性に形質細胞主体の炎症と, 花むしろ状の線維化を認め, 免疫染色にて IgG4 陽性形質細胞を広範囲に認める¹⁾。Pubmed では, 2015 年までに IgG4 関連前立腺炎について 19 例の報告があり, このうち 18 例は AIP や IgG4 関連硬化性胆管炎を合併しており, 1 例は慢性甲状腺炎を合併していた⁷⁾。過去の報告からは IgG4 関連前立腺炎のみ独立した報告はなく, 他の臓器疾患も合併していることが多い。

画像上の特徴については, MRI の DWI で高信号を認める症例や FDG-PET で集積を認める症例が多いが, PET ではステロイド治療後に FDG の集積が消失したとの報告もある。また, Fujinaga ら⁸⁾は Ga シンチの前立腺への集積を認めたと報告しているが, いずれも前立腺癌や前立腺炎でも認めえる所見であり IgG4 関連前立腺炎と前立腺癌を画像上鑑別することは困難である⁹⁾。

治療に関しては, 本症例を含めすべての症例につい

てステロイドの治療効果を認めている。容量や投与期間に関するエビデンスはないが、AIPや後腹膜線維症の治療法に準じてPSL 20~30 g/dayから開始し3~6カ月の緩解療法後に2~3年の維持療法を行っている報告が多い。本症例ではステロイド投与により前立腺体積が37→20 mlと急速にサイズが小さくなり、早期に自覚症状の改善も見られたため早期診断が患者さんにとって大きなメリットとなった。

Buijsら¹⁰⁾の報告では117人のIgG4関連膵胆管炎患者の中で下部尿路症状(LUTS: lower urinary tract symptom)を訴えた9人の患者全員の前立腺組織にIgG4陽性細胞を認めた。これはLUTSを呈するIgG4-RDの組織診断に前立腺生検が有用である可能性を示唆しており、生検で診断をつけることができれば不要な手術を回避できる可能性が高い。Bourlonら¹¹⁾は2013年にラテンアメリカ人で初めてIgG4関連前立腺炎を報告しているが、その症例では患者にAIPの既往があったものの血清IgG4が正常範囲内であり、LUTSの原因を前立腺肥大症と診断してTURPを施行した際に「IgG4-related autoimmune prostatitis」の診断に至っている。この症例でもステロイド投与により排尿障害が改善していた可能性が述べられており、IgG4-RDの既往がある患者のLUTSに対する治療前には十分な検討が必要であると考ええる。また、IgG4-RDの診断には病理学的所見が非常に重要であるが、対象臓器によっては後腹膜腫瘍生検や腎生検など高侵襲な処置が必要な場合が多い。そのため、IgG4-RDを疑う患者に対して比較的低侵襲である前立腺生検で診断することができれば患者にとって大きなメリットになりえる。IgG4-RDを疑う患者ではまず排尿障害の有無を調べ、IgG4関連前立腺炎を合併している可能性を検討することで不要な侵襲的検査を省略できるであろう。

以上から、IgG4関連前立腺炎は本邦からの報告が多いものの、全体としての報告数は少なく未知の部分も多い疾患であり、またすべての症例でAIPなどを合併するわけではないため診断も容易ではないことが多い¹²⁾。しかし、疾患概念を知ることで侵襲的な検査や不要な治療を避けられる可能性が高い。ステロイド治療には奏功する例が多いことから、難治性前立腺肥大症患者でIgG4-RDの既往がある場合などでは手術を検討する前に本疾患を念頭にまず採血や画像検査を積極的に行い、IgG4関連前立腺炎が疑われた場合は前立腺生検を検討するべきであろう。

結 語

前立腺生検でIgG4関連疾患を診断し、ステロイド

治療により排尿障害が改善した前立腺炎の1例を経験した。IgG4-RDの既往がある患者では特に本疾患概念を念頭に置く必要がある。

文 献

- 1) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al.: A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4-RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* **22**: 1-14, 2012
- 2) Uchiyama-Tanaka Y, Mori Y, Kimura T, et al.: Acute tubulointerstitial nephritis associated with autoimmune-related pancreatitis. *Am J Kidney Dis* **43**: e18-25, 2004
- 3) Frulloni L, Lunardi C, Simone R, et al.: Identification of a novel antibody associated with autoimmune pancreatitis. *N Engl J Med* **361**: 2135-2142, 2009
- 4) Nakai Y, Kagebayashi Y, Matsumoto Y, et al.: IgG4-related prostatitis associated with retroperitoneal fibrosis: a case report. *Hinyokika Kiyo* **59**: 781-784, 2013
- 5) Hart PA, Smyrk TC and Chari ST: IgG4-related prostatitis: a rare cause of steroid-responsive obstructive urinary symptoms. *Int J Urol* **20**: 132-134, 2013
- 6) Yoshimura Y, Takeda S, Ieki Y, et al.: IgG4-associated prostatitis complicating autoimmune pancreatitis. *Intern Med* **45**: 897-901, 2006
- 7) Li D, Kan Y, Fu F, et al.: IgG4-related prostatitis progressed from localized IgG4-related lymphadenopathy. *Int J Clin Exp Pathol* **8**: 11747-11752, 2015
- 8) Fujinaga Y, Kadoya M, Kawa S, et al.: Characteristic findings in images of extra-pancreatic lesions associated with autoimmune pancreatitis. *Eur J Radiol* **76**: 228-238, 2010
- 9) Zheng K, Teng F and Li XM: Immunoglobulin G4-related kidney disease: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Chronic Dis Transl Med* **3**: 138-147, 2017
- 10) Buijs J, Maillette de Buy Wenniger L, van Leenders G, et al.: Immunoglobulin G4-related prostatitis: a case-control study focusing on clinical and pathologic characteristics. *Urology* **83**: 521-526, 2014
- 11) Uehara T, Hamano H, Kawakami M, et al.: Autoimmune pancreatitis-associated prostatitis: distinct clinicopathological entity. *Pathol Int* **58**: 118-125, 2008
- 12) Bourlon MT, Sanchez-Avila M, Chable-Montero F, et al.: IgG4-related autoimmune prostatitis: is it an unusual or underdiagnosed manifestation of IgG4-related disease? *Case Rep Urol* **2013**: 295472, 2013
- 13) Nishimori I, Kohsaki T, Onishi S, et al.: IgG4-related autoimmune prostatitis: two cases with or without autoimmune prostatitis. *Intern Med* **46**: 1983-1989, 2007

(Received on March 18, 2019)
(Accepted on April 26, 2019)