

IgG4 関連硬化性疾患による後腹膜線維症の 1 例

小口 智彦^{1,3}, 岡田 正人², 遠藤 文康¹
服部 一紀¹, 藤崎 章子¹, 池田 勝臣¹
志賀 淑之¹, 安士 正裕¹, 村石 修¹

¹聖路加国際病院泌尿器科, ²聖路加国際病院アレルギー膠原病科 (成人, 小児)

³信州大学医学部泌尿器科教室

IgG4-RELATED IDIOPATHIC RETROPERITONEAL FIBROSIS :
A CASE REPORT

Tomohiko OGUCHI^{1,3}, Masato OKADA², Fumiyasu ENDO¹,
Kazunori HATTORI¹, Akiko FUJISAKI¹, Masaomi IKEDA¹,
Yoshiyuki SHIGA¹, Masahiro YASHI¹ and Osamu MURAISHI¹

¹The Department of Urology, St. Luke's International Hospital

²The Department of Internal Medicine, Section of Allergy and Rheumatology,
St. Luke's International Hospital

³The Department of Urology, Shinshu University of Medicine

A 75-year-old man visited our hospital with the complaint of lumbago due to bilateral hydronephrosis. Computed tomographic (CT) scan revealed a thick and homogeneous retroperitoneal soft-tissue mass with isodensity to the muscle, which extended from around the kidneys to the bladder. His serum IgG4 level was extremely high. He also had proptosis. He was diagnosed as having retroperitoneal fibrosis due to IgG4-related sclerosing disease, and treated with glucocorticoid and azathioprine. After 2 months, partial regression of the mass was observed.

(Hinyokika Kyo 55 : 745-748, 2009)

Key words : Retroperitoneal fibrosis, IgG4

緒 言

後腹膜線維症は比較的稀な疾患であるが、腎機能温存の観点から迅速で的確な診断と治療が求められる疾患である。

近年 IgG4 陽性形質細胞浸潤を特徴として各臓器の線維化を生ずる IgG4 関連硬化性疾患が注目されており、その一部分症状としての後腹膜線維症も報告されている。

今回、われわれは IgG4 関連硬化性疾患による後腹膜線維症の 1 例を経験したので、その診断と治療経過を報告する。

症 例

患者 : 74歳, 男性

主訴 : 排尿困難

家族歴 : 特記すべき事項なし

既往歴 : 高血圧, 気管支喘息, 前立腺肥大症

現病歴 : 2004年 2 月より眼球突出の自覚あり。近医眼科にて Basedow 病と診断されプレドニゾン内服と放射線外照射にて治療されていた。セカンドオピニ

オンにて他院眼科受診した際に抗核抗体の上昇を指摘された。当院膠原病内科を受診し精査したところ、抗核抗体の低下を認めたため経過観察となっていた。

2007年12月腰痛にて近医受診し、単純 CT で両側の水腎症を偶然指摘され精査目的に当科を紹介受診した。

来院時身体所見 : 特記すべき異常所見を認めず。

来院時検査所見

尿検査 : 異常を認めず。尿細胞診 class I

血液検査 : WBC $4.90 \times 10^3 / \mu\text{l}$, Hb 11.0 g/dl, Plt $254 \times 10^3 / \mu\text{l}$, BUN 13.1 mg/dl, Cre 0.78 mg/dl, Na 134 mEq/l, K 4.1 mEq/l, CL 100 mEq/l, CEA 1.0 ng/ml, AFP 3.1 ng/ml, CA19-9 8.2 U/ml, CA125 16.6 U/ml, SCC 1.1 ng/ml, PSA 1.38 ng/ml, ESR 82 mm/hr, CRP 0.04 ng/ml 未満, IgG4 2,710 mg/dl (正常値4.8~105)

画像所見 : 腹部 CT にて両側腎盂周囲と大動脈周囲に軟部陰影があり、両側尿管の壁肥厚を認めた。また、腹腔動脈周囲・膝下面の腸間膜から膀胱周囲にまで脂肪組織の混濁を認めた (Fig. 1a)。

腹部 MRI では、両側腎盂に T1・T2 強調画像にて

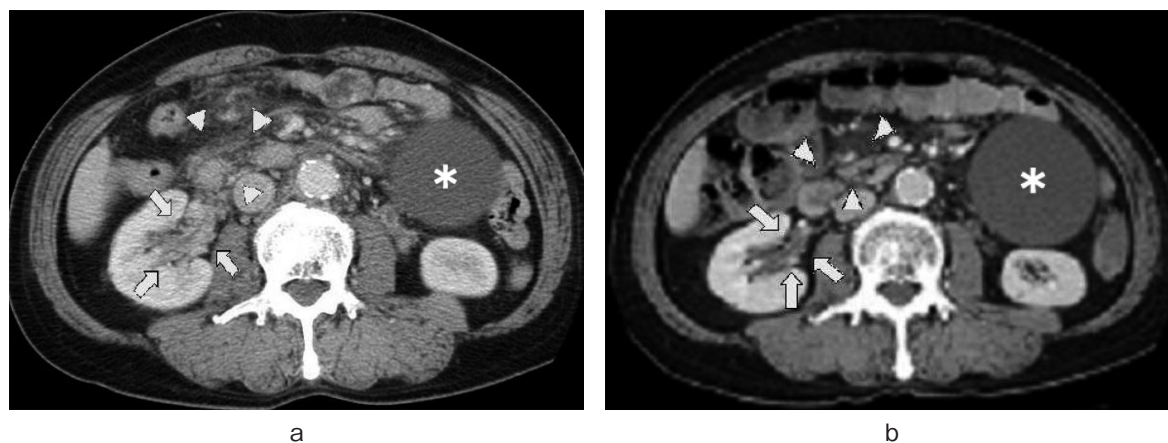


Fig. 1. Abdominal enhanced computed tomography before treatment (a) and two months after treatment (b). There are soft tissues around the right renal pelvis (arrow). The walls of renal pelvis are thickened, and the fat around the pancreas are cloudy (arrow head). There was improvement after treatment (Fig.1b). Note: Left large renal cyst (asterisk).

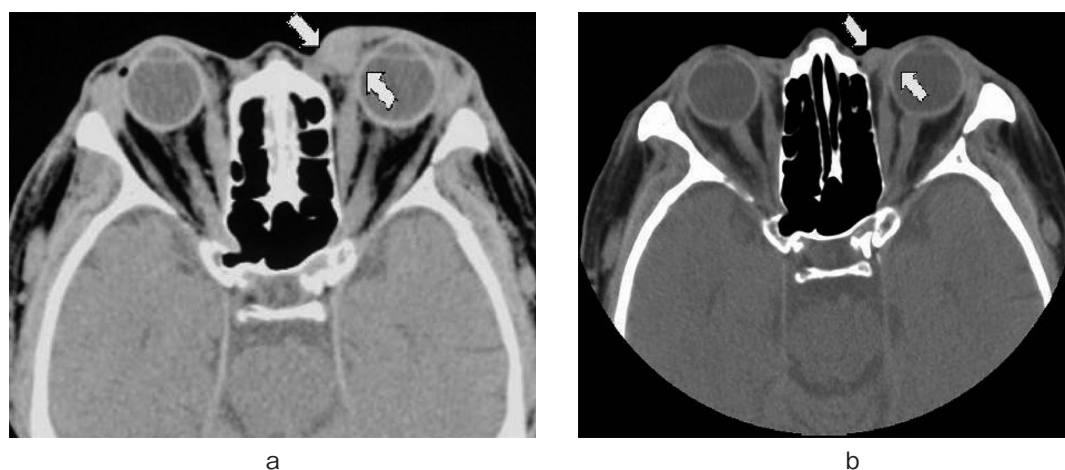


Fig. 2. Head computed tomography before (a) and after treatment (b). There is a pseudo tumor in the left orbit, which was reduced in size after treatment.

低信号の軟部陰影を認めた。

両側逆行性腎盂尿管造影では明らかな陰影欠損を認めず、左尿管細胞診 class IIIa, 右尿管細胞診 class II であった。

治療経過：画像検査所見・IgG4 異常高値より IgG4 関連硬化性疾患を疑い、当院膠原病内科を紹介受診し、IgG4 関連自己免疫症候群と診断された。眼球突出については頭蓋 CT で眼窩に偽腫瘍を認めた (Fig. 2a)。

プレドニン 60 mg/日およびアザチオプリン 100 mg/日の内服を開始し、2 カ月後の腹部 CT にて両側腎盂に拮がる軟部陰影および尿管の壁肥厚は改善した。後腹膜・腸間膜の脂肪濃度上昇・リンパ節腫大も著明な改善を認めた (Fig. 1b)。眼窩の偽腫瘍も著明に縮小した (Fig. 2b)。血清 IgG4 値も減少した (Fig. 3)。その後プレドニンを漸減中止し、アザチオプリン 100 mg のみ内服としたが、治療開始後10カ月の時点で、IgG4 値の上昇傾向および左眼瞼腫脹の悪

化を認めたため、プレドニンを再開し、慢性関節リウマチの治療に準じたメソトレキセート投与 (週 8 mg) を追加した。本来アレルギー性血管炎の治療に準じてメソトレキセートを増量した方が望ましいが、本人がメソトレキセートの増量による副作用を危惧されたた

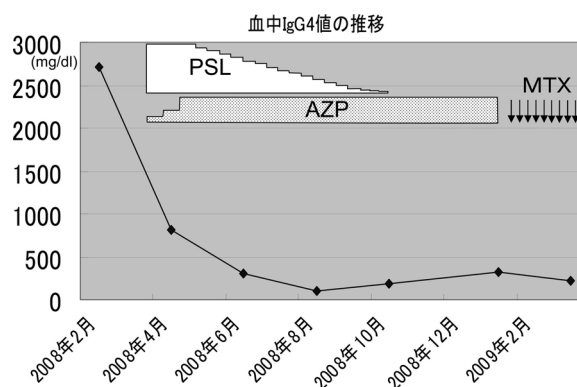


Fig. 3. Serum IgG4 levels. PSL: prednisolone, AZP: azathioprine, MTX: methotrexate

め、治療開始後1年3カ月経過した現在は、プレドニン 10 mg、メソトレキセート週 8 mg に、ミゾリピン 150 mg を追加した治療を、膠原病内科外来にて施行中である。現在も、軽度の眼瞼腫脹は持続しているが、腹部の軟部陰影は改善傾向が続いており、血中 IgG4 値も低値でコントロールされている。

考 察

後腹膜線維症は40～60歳前後に多く好発し、男性に多く、男女比は2～3:1である^{1,2)}。

30%は、薬剤・出血・手術歴・感染など原因がはっきりしている2次性の後腹膜線維症である。これら、2次性のものが否定された場合は、特発性後腹膜線維症と診断される。

特発性後腹膜線維症の成因は明らかではないが、自己免疫の関与が示唆されており¹⁾、近年血中 IgG4 が高値を示した後腹膜線維症の報告が散見されている³⁻⁵⁾。Vaglio らは、リンパ球・形質細胞・マクロファージの増加などの炎症所見に加え自己免疫抗体の高頻度な出現や HLA との関連などの病理学的所見より、特発性後腹膜線維症がいわゆる IgG4 関連硬化性疾患による全身の線維化症の一部分症状であると規定している⁶⁾。

IgG4 関連硬化性疾患では、膵・胆管・胆嚢・唾液腺・後腹膜・腎・肺・前立腺など様々な臓器に繊維化が認められ^{3,7)}、IgG4 陽性形質細胞と CD4 ないし CD8 陽性 T リンパ球の密な浸潤を認める。病変は多臓器におよび、自己免疫性膵炎、尿細管間質性腎炎、縦隔線維症、眼窩の偽腫瘍、Riedel 甲状腺腫、慢性唾液腺、硬化性胆管炎を同時に伴う場合もある⁶⁾。これらのなかでは自己免疫性膵炎を伴うことが最も多いが、他の臓器病変のみで自己免疫性膵炎を伴わない症例も報告されている⁷⁾。その一方で、後腹膜線維症のみを呈する IgG4 関連後腹膜線維症と呼ばれる病態も存在すると報告されている⁷⁾。

IgG4 関連硬化性疾患の確定診断は、一般的には生検などによる組織検査を行い、免疫組織学的に IgG4 陽性形質細胞を証明することである。また、CRP や血沈などの炎症所見や、血中 IgG4 の高値も診断に有用となる。

治療は、後腹膜線維症による高度な腎後性腎不全を認めた場合は、まず閉塞の解除のために腎瘻造設や尿管ステントの留置が行われる。その後に、薬物療法として糖質コルチコイドの投与が行われる^{8,9)}。糖質コルチコイドの効果が不十分な場合や、あるいは最初からアザチオプリン、シクロファスファミド、ミコフェノール酸モフェチル (MMT) などを用いた免疫抑制療法を積極的に併用する場合もあるが、重篤な副作用の発生に注意する必要がある⁷⁾。

自験例では眼窩の偽腫瘍による眼球突出と特徴的な CT 所見、血中 IgG4 高値を認めたため、IgG4 関連硬化性疾患と診断した。本来ならば生検も施行し組織学的な確定診断を得ることが望ましいが、本人の同意が得られず臨床診断で治療を開始した。

本症例では水腎症の早期改善を目指し、まずは効果発現の早い高容量のステロイド投与を開始した。しかし、74歳と高齢のためステロイドによる副作用も危惧されたため、比較的早期にステロイドは減量中止し、症状悪化時に再開の方針として、免疫抑制剤の併用を当初から行った。このような場合、副作用の管理などから入院治療が必要になることも多いと思われるが、この分野に高い専門知識と経験を有する内科医師と共同で治療することにより、重大な副作用をきたすことなく外来通院にて治療することが可能であった。薬剤の副作用の中では、特に消化性潰瘍や糖尿病などのステロイドの副作用や、免疫抑制剤による感染症に注意する必要がある。本症例では、日和見感染の予防に ST 合剤を併用している。薬剤によっては肝障害や間質性肺炎など薬剤特有の副作用を生じる場合があるので適切にモニタリングする必要がある。また、症状の推移に応じて治療内容の変更が必要となるため、この点からも経験のある医師の下で適切に管理が行われることが望ましい。本症例では、膠原病内科外来通院にて、臨床症状ならびに2カ月に一度の血中 IgG4 値の測定と、副作用の有無について注意深く観察を行いながら、治療を継続する予定である。

後腹膜線維症を認めた場合は、まずいわゆる2次性の後腹膜線維症を除外した後に、IgG4 関連硬化性疾患を念頭において全身疾患の検索を行い、血中 IgG4 値を測定し、必要に応じて積極的に内科との併診を考慮すべきである。

結 語

IgG4 関連自己免疫疾患による後腹膜線維症の1例を経験した。典型的な臨床症状、画像所見および血中 IgG4 高値より本症と診断し、外来にてステロイドおよび免疫抑制剤による治療を行い改善した。本症は比較的稀な疾患であるが、他臓器の合併症を有する一方で適切な診断と治療を行うことにより早期に改善させることが可能な疾患であることから、われわれ泌尿器科医も認識すべき疾患と考える。

文 献

- 1) Hsu THS, Strem SB and Nakada SY: Retroperitoneal fibrosis, In: Campbell-Walsh Urology ninth edition: pp 1270-1273, 2008
- 2) 尾木伸輔, 織田英昭, 横山雅好, ほか: 後腹膜線維症の1例. 西日泌尿 **54**: 647-650, 1992

- 3) 寺倉陽一, 福富 尉, 清水省吾, ほか : 特発性後腹膜線維症の 1 例. 内科 **96** : 601-603, 2005
- 4) 野田征宏, 藤井 奨, 新谷佳子, ほか : IgG4 が関与した尿管狭窄を伴う炎症性腹部大動脈瘤の 1 例. 日心臓血管外会誌 **37** : 48-52, 2008
- 5) Saeki T, Nishi S, Ito T, et al. : Renal lesions in IgG4-related systemic disease. Internal Med **46** : 1365-1371, 2007
- 6) Vaglio A, Palmisano A, Corradi D, et al. : Retroperitoneal fibrosis : evolving concepts. Rheum Dis Clin North Am **33** : 803-817, 2007
- 7) Kamisawa T and Okamoto A : IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroenterol **14** : 3948-3955, 2008
- 8) van Bommel EF, Siemes C, Hak LE, et al. : Long-term renal and patient outcome in idiopathic retroperitoneal fibrosis treated with prednisone. Am J Kidney Dis **49** : 615-625, 2007
- 9) Kardar AH, Katan S, Lindstedt E, et al. : Steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis : dose and duration. J Urol **168** : 550-555, 2002

(Received on April 1, 2009)

(Accepted on June 29, 2009)