

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—

伊與木貴也¹, 前鼻 健志¹, 田中 俊明¹山本 元久², 高橋 裕樹², 舩森 直哉¹¹札幌医科大学医学部泌尿器科学講座²札幌医科大学医学部臨床免疫・リウマチ内科学講座

CLINICAL EVALUATION OF DIAGNOSTIC AND TREATMENT PROTOCOL OF IDIOPATHIC RETROPERITONEAL FIBROSIS INCORPORATING CONSIDERATION OF POSSIBLE IgG4-RELATED DISEASE

Takaya IYOKI¹, Takeshi MAEHANA¹, Toshiaki TANAKA¹,
Motohisa YAMAMOTO², Hiroki TAKAHASHI² and Naoya MASUMORI¹¹The Department of Urology, Sapporo Medical University School of Medicine²The Department of Clinical Immunology and Rheumatology,
Sapporo Medical University School of Medicine

About half of idiopathic retroperitoneal fibrosis might be classified as a IgG4-related disease, a newly characterized disease that is especially known to be sensitive to steroid therapy. We developed a new protocol for diagnosis and treatment of retroperitoneal fibrosis, which included aggressive diagnosis of IgG4-related disease. We retrospectively reviewed 22 cases with idiopathic retroperitoneal fibrosis that were diagnosed and treated according to our protocol. Of them, 10 patients (45.5%) had no evidence of IgG4-related disease (non-IgG4RD group), whereas 12 patients (54.5%) were diagnosed with IgG4-related disease (IgG4RD group). All patients received steroid therapy, and 13 patients (59.1%) underwent ureteral stenting or received prednisolone (PNS). There was no severe adverse event and planned steroid therapy was completed in all patients. In principle, maintenance steroid therapy was continued after induction therapy in the IgG4RD group, whereas steroid therapy was discontinued in the non-IgG4RD group. Regression of retroperitoneal plaque was achieved in all 22 patients. Four (57.1%) out of 7 patients and 3 (50.0%) out of 6 patients achieved freedom from ureteral stent or PNS in the non-IgG4RD group and IgG4RD group, respectively. All 3 patients with PNS became catheter-free after treatment, whereas only 4 (40.0%) of the 10 patients with ureteral stent could become stent-free. Steroid therapy could be discontinued in 7 patients (70.0%) in the non-IgG4RD group. The results of this study suggest that similar efficacy of steroid therapy can be expected in the non-IgG4RD group and IgG4RD group.

(Hinyokika Kiyo 63 : 449-454, 2017 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_63_11_449)

Key words : Idiopathic 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著明な線維化病変を呈する比較的稀な疾患であり、尿管狭窄、水腎症を引き起こす¹⁾。悪性腫瘍、薬剤性、感染症などに起因する二次性後腹膜線維症に対し、明らかな原因がなく同様の病変を呈するものが特発性後腹膜線維症であり、ステロイド治療に反応することが知られている。発生の機序は不明であるとされていたが、近年疾患概念が確立されたIgG4 関連疾患が、特発性後腹膜線維症のうち相当数を占めることが指摘されている^{2,3)}。

当科では、二次性後腹膜線維症の除外に加え、積極

的に IgG4 関連疾患を診断するために血清学的検査および組織学的検査を行う診断プロトコルを作成した。またこれらが除外された症例に対するステロイド投与および尿路管理のプロトコルを作成した。本研究では当科における新規プロトコルによる特発性後腹膜線維症の治療成績を検討した。

対 象 と 方 法

2010年1月より Table 1 に示す手順により後腹膜線維症を診断している。全症例で二次性後腹膜線維症を除外するため、血清腫瘍マーカー、消化管内視鏡を含めた悪性腫瘍のスクリーニングを行っている。これらが否定された症例では血清 IgG4 の測定に加え、生検

Table 1. Strategy for diagnosis and management of retroperitoneal fibrosis

1. 水腎症がある場合、逆行性腎盂尿管造影を行う。
必要があれば尿管ステント留置を試み、これが不可能であれば経皮的腎瘻を留置する。
2. 悪性腫瘍のスクリーニング（血清腫瘍マーカー、上・下部消化管内視鏡）を行う。
悪性腫瘍があった場合は二次性後腹膜線維症として扱う。
3. 血清 IgG4 値を測定し、可能な限り組織生検を行う。
IgG4 関連疾患を積極的に診断する。全身状態、病変の状況により開腹生検、腹腔鏡下生検、CT ガイド下を考慮する。
4. 薬剤性後腹膜線維症の除外を行う。
内服薬剤を精査する。
5. PET-CT にて全身検索を行う。症例によっては MRI を撮影する。

IgG4 関連疾患と診断した場合は内科にてステロイド治療を行う。

その他の特発性後腹膜線維症は当科プロトコルに従いステロイド治療を行う。

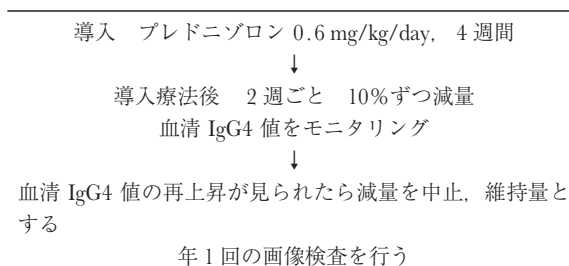
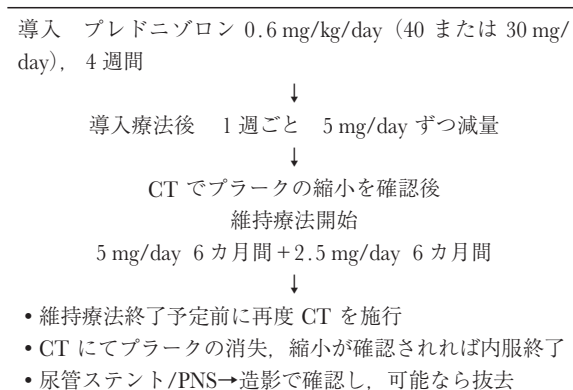
Table 2. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease³⁾

- (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所見をいずれも認める。
 - ① 著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認める。
 - ② IgG4 陽性形質細胞浸潤が 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。

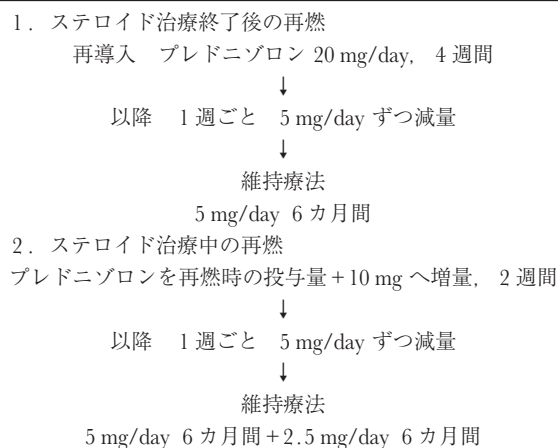
(1)-(3) のうち、3 つすべてを満たすものを確定診断群 (definite)、(1) と (3) を満たすものを準確定診断群 (probable)、(1) と (2) のみを満たすものを疑診断群 (possible) と分類する。

可能な腫瘍性病変があれば積極的に組織学的診断を考慮する。今回の検討では2010年1月より2015年12月の間に当科で特発性後腹膜線維症と診断された22例を対象とした。

これらの症例について、IgG4 関連疾患の診断は Table 2 に示す厚生労働省研究班が提唱する診断基準に基づき行われた⁴⁾。確定診断群、準確定診断群、疑診断群いずれも IgG4 関連疾患として治療されたが、後腹膜以外の病変がなく、組織学的診断が得られない症例は非 IgG4 関連疾患として扱った。IgG4 関連疾患と診断された症例は当院内科でステロイド治療が行われた。内科での治療プロトコルを Fig. 1 に示す⁵⁾。これ以外の症例（非 IgG4 関連疾患群）では当科プロトコルによるステロイド治療を行った (Fig. 2)。ステロイド治療導入に当たっては、B型肝炎、結核、耐糖能異常、骨粗鬆症、消化管出血、白内障、齲歯のスクリーニングを行った。治療中は原則としてニューモ

**Fig. 1.** Protocol of steroid therapy for IgG4-related disease⁵⁾.**Fig. 2.** Protocol of steroid therapy for idiopathic retroperitoneal fibrosis with no finding suggestive of IgG4-related disease.

シス肺炎の予防を目的として ST 合剤を投与した。また血糖、ヘモグロビン A1c、便潜血を3カ月ごと、骨密度を6カ月ごとに検査した。IgG4 関連疾患は全身性疾患であり多臓器障害を及ぼすことから、ステロイド維持療法は基本的に永続的に行われる。一方、非 IgG4 関連疾患群の病変は後腹膜に基本的に局限していることから、当科の治療プロトコルでは、予定の維持療法終了時点で CT にて評価し、プラーク

**Fig. 3.** Protocol of steroid therapy for relapsed idiopathic retroperitoneal fibrosis. 1) Relapse after completion of initial steroid therapy and 2) relapse during initial steroid therapy.

の縮小が確認されればステロイド投与を終了することとした。ステロイド投与終了後に再燃を示した場合、およびステロイド治療中にプラークの再増大を認めた場合は、Fig. 3 に示すようにステロイド治療の再導入および増量を行った。これらの症例では再度維持療法終了前に CT にて評価し、ステロイド投与終了の可否を判断した。また、腎盂尿管造影にて尿管閉塞の改善を認めた場合は PNS または尿管ステントの抜去を試みた。ステロイド治療中は尿管ステントについては 8~12 週ごと、PNS は 4 週ごとに交換した。

2 群間の比較には Fisher's exact test, Mann-Whitney U test を用い、p 値 0.05 未満を統計学的有意差ありとした。

結 果

非 IgG4 関連疾患および IgG4 関連疾患両群の患者背景、および治療成績を Table 2 に示す。診断時年齢、男女比に両群間で有意な差はなかった。尿管ステントあるいは PNS の留置を非 IgG4 関連疾患群で 7 例、IgG4 関連疾患群で 6 例に施行した。ステロイド治療後に CT 上のプラークの縮小を両群とも全例で認め、両群合わせて全体の 53.8% で尿管ステントあるいは PNS の抜去を達成できた。尚、尿管閉塞の改善のない症例においては尿管ステントまたは PNS による管理を継続した。尿管剥離術が行われた症例はなかった。

非 IgG4 関連疾患群の治療経過の詳細を Table 3 に示す。病変は大動脈や総腸骨動脈の周囲、仙骨前面などであり、板状の病変であった。生検は侵襲が大きくまた危険性が高くなるものと考えられ、組織学的検査は行われていなかった。症例 1, 3, 7 では水腎症は軽度であり、腎機能も保たれていたため水腎症に対する処置は行わなかった。症例 4 および 5 では IgG4 値

Table 3. Patient characteristics and treatment outcomes

	非 IgG4 関連疾患	IgG4 関連疾患	P 値
症例数	10	12	
診断時年齢, 中央 値 (範囲)	65 (53-79)	60 (40-80)	0.248
性別, 男: 女	7: 3	8: 4	1
尿管周囲最大プラーク厚 (mm), 中央値 (範囲)	11.5 (5-100)	12 (6-20)	0.947
組織学的検査の施行, n (%)	0 (0%)	9 (75.0%)	<0.001
水腎症, n (%)	10 (100%)	9 (75.0%)	0.221
右	3	3	
左	5	4	
両側	2	2	
水腎症に対する処置, n (%)	7 (70%)	6 (66.7%)	1
尿管ステント	5	5	
経皮的腎瘻	2	1	
なし	3	6	
経過観察月数, 中央 値 (範囲)	29.5 (1-53)	48 (8-73)	0.21
プラークの縮小, n (%)	10 (100%)	12 (100%)	1
尿管ステント/PNS 抜去の達成, n (%)	4 (57.1%)	3 (50.0%)	1
初回治療後の再燃, n (%)	2 (20.0%)	0 (0%)	0.128

が高値であったが、PET-CT 検査で後腹膜以外の病変を認めず、また生検可能病変がなかったことから、IgG4 関連疾患の診断は得られなかった。1 例で治療に伴う合併症を生じたが、薬物療法にて対処可能であった。ステロイド離脱が可能であった 8 例のうち 2 例でプラークの再増大を認めたが、1 例では再度離脱が可能であった。PNS を留置した 2 例では治療後に抜去が可能であったが、尿管ステントを留置した 5 例

Table 4. Details of patients without diagnosis of IgG4-related disease

No	年齢	性別	血清 IgG4 値 (mg/dl)	水腎症	水腎症に 対する処置	ステロイド療法		腎瘻/ステント 抜去の可否	合併症
						期間 (月)	転帰		
1	67	女	NA	左	—	13	離脱	—	
2	62	男	94.5	右	経皮的腎瘻	13	離脱	可	
3	79	男	92.6	右	—	12	離脱	—	
4	62	男	153	左	経皮的腎瘻	14+ 6 (再燃後)	再燃 再治療後離脱	可	CMV 感染症, 骨粗鬆症
5	71	男	176	右	尿管ステント	14	離脱	可	
6	55	男	30.6	左	尿管ステント	16	離脱	可	
7	53	女	NA	左	—	12	離脱	—	
8	78	男	114	両側	尿管ステント	12+ 6 (再燃後)	再燃 再治療終了	不可	
9	63	女	NA	左	尿管ステント	12	終了	不可	
10	76	男	NA	両側	尿管ステント	12	終了	不可	

NA, not assessed; CMV, cytomegalovirus.

Table 5. Details of patients with confirmed IgG4-related disease

No	年齢	性別	血清 IgG4 値 (mg/dl)	後腹膜以外の病変	組織学的検査 施行部位	水腎症	水腎症に 対する処置	プレドニゾロン導入量 (mg/日)	プレドニゾロン維持量 (mg/日)	腎臓/ステント 抜去の可否
1	54	女	252	なし	—	右	—	10	5	—
2	73	男	140	脾	—	左	—	20	4	—
3	60	女	398	顎下腺	顎下腺、後腹膜	両側	尿管ステント	40	8	不可
4	58	男	167	唾液腺、脾	後腹膜	なし	—	40	6	—
5	64	男	83	唾液腺、腎	顎下腺、腎生検	左	尿管ステント	40	6	不可
6	70	男	256	脾	—	左	尿管ステント	30	7	不可
7	65	男	>1,500	鼠径リンパ節	脾臓、肝臓	右	尿管ステント	50	5	可
8	60	男	>1,500	頸部リンパ節、唾液腺	舌下腺	両側	尿管ステント	40	10	可
9	40	男	844	眼窩、三叉神経周囲	後腹膜	なし	—	40	8	—
10	80	女	NA	顎下腺、涙腺	涙腺	左	経皮的腎臓	40	10	可
11	40	女	NA	顎下腺	顎下腺	なし	—	10	2	—
12	59	男	874	なし	後腹膜	右	—	40	5	—

NA, not assessed.

のうち、抜去が可能であったのは2例のみであった。

IgG4 関連疾患群の詳細を Table 4 に示す。10例では後腹膜以外に病変を有していた。後腹膜病変の組織学的検査が行われたのは4例であった。症例1では病変が後腹膜に局限していたものの血清 IgG4 値が著明に高値を示していたため、IgG4 関連疾患と診断された。症例4, 9, 11では後腹膜病変を有するものの、水腎症は呈していなかった。また症例1ではすでに患側腎の萎縮が進行しており、水腎症に対する処置は行わなかった。症例2, 12では水腎症は軽度であり腎機能も保たれていたため、水腎症に対する処置を行わずステロイド治療を導入した。全症例でステロイドは維持療法を継続していた。PNS を留置した1例では治療経過中に抜去が可能であった。尿管ステントを留置した5例のうち、抜去が可能であったのは2例であった。

考 察

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り⁶⁾、これらを除いた特発性後腹膜線維症についても、近年この20~56%が IgG4 関連疾患によるものであると報告されている^{2,7)}。IgG4 関連疾患はわが国より発信された新しい疾患概念で、IgG4 の沈着により後腹膜線維症のほか、脾、胆管、涙腺・唾液腺、甲状腺、肺、腎などの多臓器に障害を来すとされている⁸⁾。

IgG4 関連疾患はステロイド治療が奏効するとされている⁸⁾。従来、特発性後腹膜線維症はステロイド治療に反応するとされてきたが、これまでに診断、治療されてきた症例の少なくとも半数程度は IgG4 関連疾患であった可能性があり、これらがステロイドによく反応していた可能性がある²⁾。一方、特発性後腹膜線維症のうち IgG4 関連疾患が除外された症例においてどの程度ステロイド治療が奏効するのかについて検討した報告は本研究が初めてである。本研究の結果からは IgG4 関連疾患と診断されなかった特発性後腹膜線維症でも、ステロイド治療に対して同程度の奏効率を期待できることが示唆された。ただし今回の症例では、後腹膜以外に病変がなく、かつ後腹膜にも生検が可能な腫瘍性病変がない症例はすべて非 IgG4 関連疾患として治療されたが、これらの中にも IgG4 関連疾患が含まれていた可能性は否定できない。特に症例4, 5では IgG4 値が高値であり、ステロイド治療によく反応し、PNS あるいは尿管ステントの抜去が可能となっていた。IgG4 関連疾患であった可能性が強く示唆される経過である。当科プロトコルでも後腹膜病変に対して積極的に生検を行う方針としていたものの、尿管壁や大血管周囲組織の生検は現実的に困難であり、後腹膜以外に病変がない症例での現時点にお

ける診断の限界である。

IgG4 関連疾患の典型例では、病変は多臓器におよび臓器障害を伴うため、基本的にステロイドは維持療法を継続するのが原則である⁹⁾。このため、今回検討した症例でもステロイド治療を離脱した症例はなかった。一方、非 IgG4 関連疾患では実質臓器障害を伴わないため、ステロイド維持療法の継続は必須ではなく、ステロイド治療の中止が可能であると考えられる。治療の最終的な目標は、プラークの縮小による尿管ステントまたは PNS の抜去、およびステロイド治療の離脱とすべきであろう。Fry ら¹⁰⁾の検討では95%の症例でカテーテルフリーおよびステロイド治療の離脱が得られていた。今回の症例では非 IgG4 関連疾患群の80%でステロイド離脱が可能であったが、カテーテルフリーが得られた症例は全体の57%に止まり、特に尿管ステントの抜去到った症例はより低い割合であった。初発時にはより狭窄の強い症例で PNS が選択されていた可能性があり、これらでは全例で抜去できていることを考慮すると、治療前の狭窄の程度はその後の転帰と必ずしも相関しないものと考えられる。尿管ステント留置症例では、ステントの摩擦による尿管粘膜の損傷¹¹⁾や、尿管のびらんが起こる可能性があり¹²⁾、ステント自体も一過性の尿管狭窄の原因となりうる。ステント抜去直後の尿路造影ではこれらが影響し尿管狭窄の状態が正しく判断できず、結果的に抜去到らなかった症例があった可能性がある。CT 上プラークの縮小が見られていれば、プロトコル治療の終了後は積極的にカテーテル抜去を試みるべきであると考えられた。

ステロイド治療に反応するものの、その後再燃する症例が見られることが知られている^{10,13)}。これらについてはステロイド維持療法を継続することも考慮される。また、ステロイド治療に対しある程度反応するものの、臨床所見に明らかな改善が得られない症例もある。ステロイド抵抗例に対して、海外ではアザチオプリン、ミコフェノール酸などの免疫抑制剤や、タモキシフェンの有効性についての報告が散見されるが¹³⁾、わが国での使用は保険適用の問題などで現実的には難しい。一方、今回の対象症例では行われていなかったが、後腹膜線維症に対する外科的治療として尿管剥離術が行われる場合がある。尿管損傷のほか、血管損傷などの多臓器損傷の危険性もあるが、Cristian ら¹³⁾の報告ではおおむね90%以上の成功率が報告されており、ステロイド離脱およびカテーテルフリーが期待できることから、ステロイド治療後再燃例や不応例など症例を選んで尿管剥離術を考慮すべきかもしれない。

結 語

当科プロトコルは大きな合併症もなく、いずれの症例も治療効果が得られており、特発性後腹膜線維症の診断・治療方法として妥当なものと考えられた。非 IgG4 関連疾患におけるステロイド治療の効果は IgG4 関連疾患と同等であった。一方で、ステロイドの離脱かつカテーテルフリーが得られた症例は約半数程度にとどまる結果であり、治療効果の評価方法およびその後の対処方法については今後再考すべき課題である。

文 献

- 1) Vaglio A, Salvarani C and Buzio C: Retroperitoneal fibrosis. *Lancet* **367**: 241-251, 2006
- 2) 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
- 3) Runowska M, Majewski D and Puszczewicz M: Retroperitoneal fibrosis-the state-of-the-art. *Rheumatologia* **54**: 256-263, 2016
- 4) 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, 新規疾患・IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4 + MOLPS) の確立のための研究班: IgG4 関連疾患包括診断基準2011. 日内会誌 **101**: 795-804, 2012
- 5) 山本元久: IgG4 関連疾患に対する新たな治療戦略. 日臨免疫会誌 **39**: 485-490, 2016
- 6) 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
- 7) 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
- 8) Lian L, Wang C and Tian JL: IgG4-related retroperitoneal fibrosis: a newly characterized disease. *Int J Rheum Dis* **19**: 1049-1055, 2016
- 9) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al.: International consensus guidance statement on the management and treatment of IgG4-related disease. *Arthritis Rheum* **67**: 1688-1699, 2015
- 10) Fry AC, Singh S, Gunda SS, et al.: Successful use of steroids and ureteric stents in 24 patients with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a retrospective study. *Nephron Clin Pract* **108**: c213-220, 2008
- 11) Laube N, Desai C, Bernsmann F, et al.: Ureteral stents should be soaked for several minutes before placement. *Springerplus* **4**: 247, 2015
- 12) Dyer RB, Chen MY, Zagoria RF, et al.: Compli-

- cations of ureteral stent placement. Radiographics **22**: 1005-1022, 2002
- 13) Cristian S, Cristian M, Cristian P, et al.: Management of idiopathic retroperitoneal fibrosis from the urologist's perspective. Ther Adv Urol **7**: 85-99, 2015
(Received on May 11, 2017)
(Accepted on July 18, 2017)