

女性尿道周囲に発生した IgG4 関連疾患の 1 例

奥田 洋平¹, 栗林 宗平¹, 大草 卓也¹, 谷川 剛¹
松岡 庸洋¹, 藤田 茂樹², 宮川 康¹¹一般財団法人住友病院泌尿器科, ²一般財団法人住友病院病理診断科

A CASE OF IgG4-RELATED DISEASE ARISING IN FEMALE PERIURETHRA

Yohei OKUDA¹, Sohei KURIBAYASHI¹, Takuya OKUSA¹, Go TANIGAWA¹,
Yasuhiro MATSUOKA¹, Shigeki FUJITA² and Yasushi MIYAGAWA¹¹The Department of Urology, Sumitomo Hospital²The Department of Pathology, Sumitomo Hospital

A 67-year-old female, with a past medical history of IgG4-related Mikulicz disease, was referred to our department for a periurethral mass revealed by contrast-enhanced computed tomography. She presented with weak urine flow a half year before the first consultation. Magnetic resonance imaging (MRI) revealed a periurethral mass, 39 × 39 × 29 mm, extending from the bladder neck to the urethral meatus. Serum IgG4 level was elevated to 580 mg/dl. Histological examination by the transvaginal biopsy revealed a lymphocytic infiltrate with IgG4-positive plasmacytoid predominance, leading to the diagnosis of IgG4-related disease arising in the periurethra. She was treated with prednisolone for 4 months, and urinary disturbance disappeared. MRI showed that the periurethral mass decreased in size.

(Hinyokika Kiyo 67 : 507-510, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_11_507)

Key words : IgG4-related disease, Periurethral mass, Female urethra

緒 言

IgG4 関連疾患は全身に硬化性病変や腫瘍性病変を来すとされるが、尿道周囲に病変が発生することはきわめて稀である¹⁾。今回われわれは尿道周囲に発生した IgG4 関連疾患の 1 例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

症 例

患 者 : 67歳, 女性

主 訴 : 尿勢低下

既往歴 : ミクリッツ病 (60歳時に他院で両側涙腺摘除術), 脂質異常症, 骨粗鬆症

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : ミクリッツ病に対して当院膠原病内科に通院中であった。60歳時に他院で施行された両側涙腺摘除術後は眼瞼腫瘍の再発なく、左顎下腺に 1 cm 大の単発の腫瘍性病変の発生を認めていたが、ステロイドの投薬加療なく経過観察中であった。2019年 1 月頃より尿勢低下を自覚していた。2019年 8 月に撮像された CT 検査において新規発生した尿道周囲の腫瘍性病変を指摘され、精査加療目的に当科紹介受診となった。

現 症 : 身長 158 cm, 体重 50 kg, 血圧 117/65 mmHg, 体温 36.8°C。腹部は平坦, 軟。排尿時痛なし。両側鼠径部リンパ節は触知せず。内診では膣前壁に小鶏卵大の弾性軟な硬結を触知した。

血液検査所見 : WBC 6,900/mm³, Neu 68.6%, Lym 22.1%, RBC 448 × 10⁴/mm³, Hb 13.4 g/dl, Plt 20.6 × 10⁴/mm³, Alb 4.2 g/dl, T-Bil 0.3 mg/dl, AST 30 IU/l, ALT 42 IU/l, CK 65 IU/l, LDH 187 IU/l, BUN 12 mg/dl, Cr 1.07 mg/dl, CRP 0.21 mg/dl, IgG 1,685 mg/dl (施設基準値 : 870~1,700 mg/dl), IgG4 580 mg/dl (施設基準値 : 11~121 mg/dl)

腫瘍マーカー : CA19-9 < 2 IU/ml, SCC : 1.2 ng/ml, CEA < 1.7 ng/ml, NSE : 12.8 ng/ml, 可溶性 IL-2 受容体 651 IU/ml (施設基準値 : 122~456 IU/ml)

尿一般検査 : 尿 pH 5.0, 蛋白 (-), 潜血 (-), RBC < 1/hpf, WBC 1~4/hpf

自然尿細胞診 : 陰性

画像検査所見 : 軟性膀胱鏡検査では膀胱頸部の膀胱内への突出を認めた。膀胱粘膜および尿道粘膜, 外尿道口に異常所見は認めなかった。当科紹介時に撮像された造影 CT 検査では尿道周囲に腫瘍性病変を認めた。MRI 検査では T2 強調像で均一な低信号を示す, 39 × 29 × 29 mm 大の, 膀胱頸部から外尿道口まで尿道全長にわたる境界明瞭な腫瘍性病変が認められた (Fig. 1)。

Fig. 2 に本症例における血清 IgG4 値の推移を示した。血清 IgG4 値は当科受診前より高値で推移していたが、尿勢低下の出現や尿道周囲腫瘍を指摘された時期以降は、さらに上昇した。また、尿勢低下を自覚する 2 か月前より、ミクリッツ病の臨床所見である両側

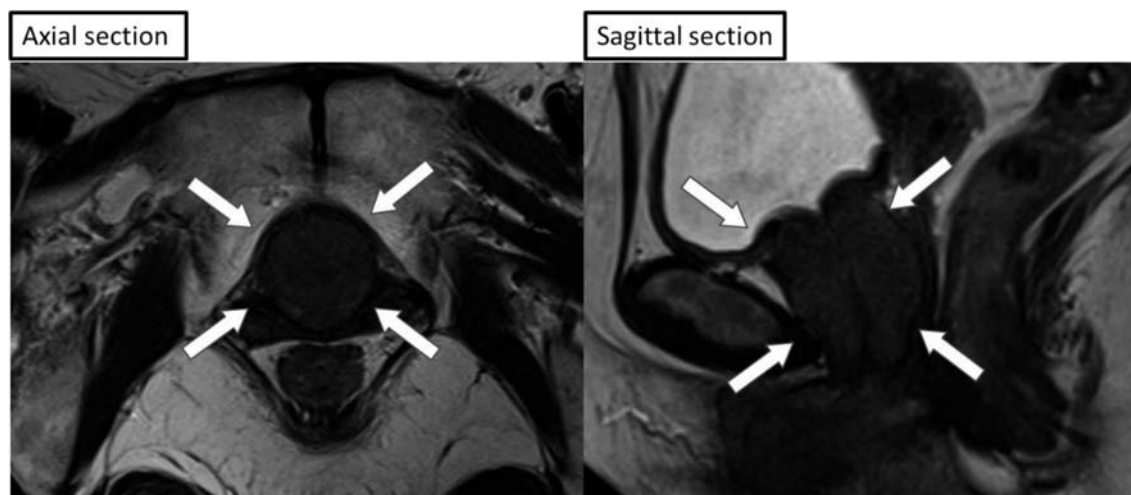


Fig. 1. T2-weighted MRI (sagittal section and axial section) revealed the periurethral mass (arrows).

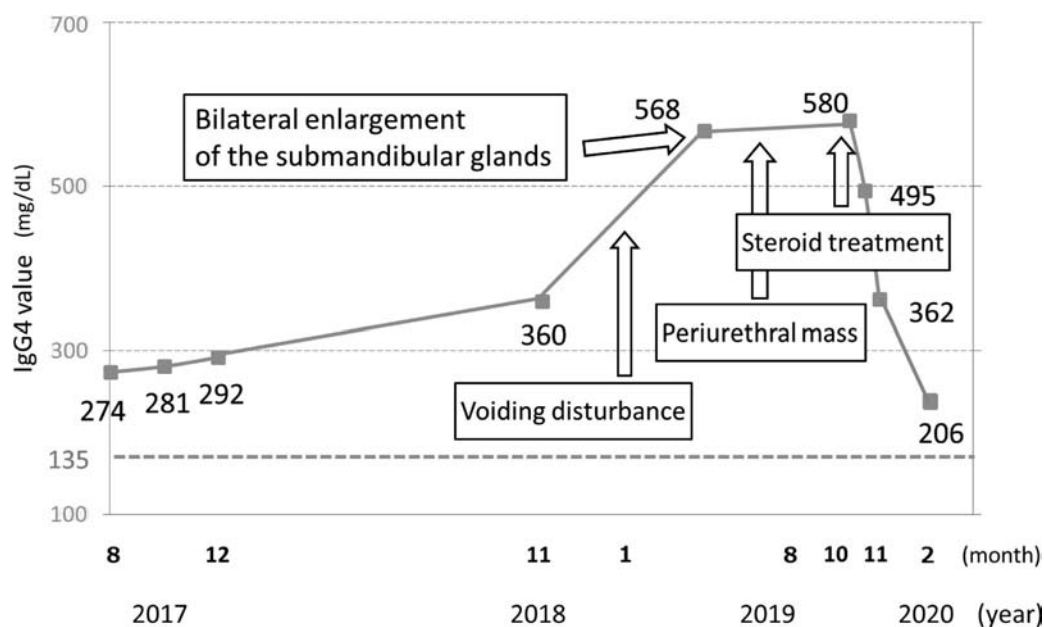


Fig. 2. Clinical course and change in IgG4 value in this case. The thick broken line indicates upper limit value of IgG4.

顎下腺の腫大を認めていたと判明した。これらの経過から尿道周囲腫瘍も IgG4 関連疾患である可能性が示唆されたため確定診断目的に腫瘍性病変の経膣針生検を施行した。

生検病理組織診断：好酸球，形質細胞主体の高度の炎症細胞浸潤と線維化を認めた。IgG4 陽性形質細胞浸潤 (25/hpf 以上) を認め，IgG4/IgG 陽性細胞比は 80% 以上であった。明らかな悪性所見は認めなかった (Fig. 3)。

治療経過：直ちにステロイド内服加療を開始した。プレドニン 15 mg/day から開始し，腫大した両側顎下腺の縮小と排尿状態の改善，血清 IgG4 値の低下を認めた。また，尿道周囲の腫瘍性病変の縮小 (29×29×39 mm→20×21×30 mm) も，プレドニン内服開始後 3 カ月後の MRI で確認された。現在はプレドニン

を 10 mg/day に減量し，経過観察中である。

考 察

IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値と，IgG4 陽性形質細胞の浸潤と線維化による罹患臓器の腫瘍性，結節性，肥厚性病変を呈する慢性リンパ増殖性疾患である²⁾。2001年に Hamano らが自己免疫性膵炎患者での高 IgG4 血症を指摘し³⁾，IgG4 との関連を報告した。さらに，2004年に Yamamoto らが唾液腺（耳下腺，顎下腺，舌下腺）や涙腺の無痛性で対称性の腫脹を来すミクリッツ病も IgG4 が関連する全身疾患であると報告した⁴⁾。これらを機に IgG4 が関連する共通の全身性病態との認識が高まり，2011年に本邦から「IgG4 関連疾患包括診断基準」が提唱された⁵⁾。診断基準は臨床症状/血液所見/病理組織所見の 3 項目か

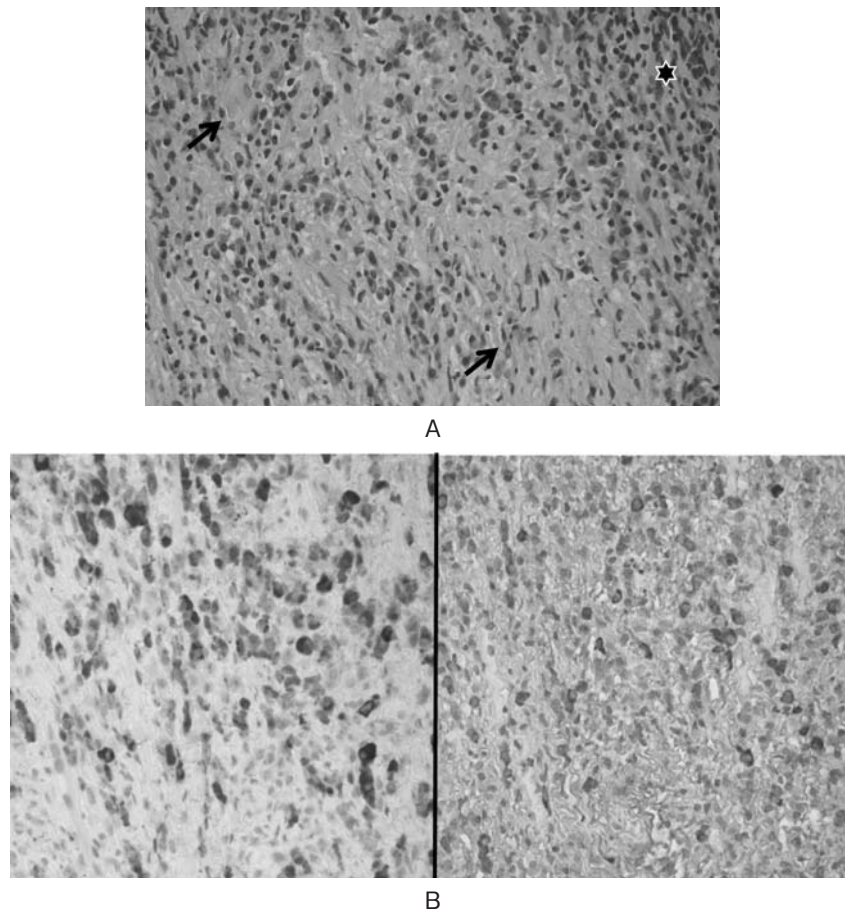


Fig. 3. Histopathological findings of biopsy of the tumor. A: H-E staining shows dense lymphoplasmacytic (asterisk) and eosinophilic infiltration with storiform fibrosis (arrows) in the subepithelial connective tissue. B: Immunohistochemistry for IgG (left) and for IgG4 (right). IgG4+ / IgG+ plasma cell ratio is up to 80%.

ら構成される。(1) 臨床的に単一または複数臓器に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こと, (2) 血清 IgG4 値が 135 mg/dl 以上であること, (3) 著明なリンパ球・形質細胞の浸潤と線維化, ならびに IgG4 陽性形質細胞浸潤 (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) を認めること, の3項目すべてを満たす場合に確定群となる。確定診断目的のみならず, 癌

や悪性リンパ腫などの悪性疾患や類似した炎症性疾患 (Castleman 氏病, サルコイドーシス, 好酸球性肉芽腫性多発血管炎など) との鑑別のためにも, 標的病変の生検検査が重要である。

IgG4 関連疾患の本邦における罹患率は人口10万人あたり年間0.23~1.08人と推定され, 50~70歳の中老年男性に好発するとされている⁶⁾。ミクリッツ病の涙腺・唾液腺病変と自己免疫性膀胱炎は二大好発病変で

Table 1. Summary of reports on the IgG4-related disease involving the female urethra

報告年	性別	年齢	症状	IgG4 関連他臓器疾患	腫瘍のサイズ	診断方法	治療	効果
2011 ⁹⁾	女	79	尿閉	ミクリッツ病 肺門部リンパ節腫脹	詳細不明	経膣生検	ステロイド	あり
2012 ¹⁰⁾	女	72	排尿困難	膀胱炎	詳細不明	経膣生検	ステロイド	あり
2017 ¹¹⁾	女	75	尿勢低下	なし	3.0×2.0×2.0 cm	経膣生検	ステロイド	あり
2019 ¹⁾	女	75	尿閉	膀胱炎 (ステロイド投与中)	6.2×4.4×4.2 cm	経膣生検	高容量ステロイド +アザチオプリン	あり
2020 ¹²⁾	女	66	排尿困難, 外 陰部不快感	なし	詳細不明	経膣生検	ステロイド	あり
2020 ¹²⁾	女	89	なし	不明	詳細不明	経膣生検	不明	不明
2020 (自験例)	女	67	排尿困難	ミクリッツ病	3.9×2.9×2.9 cm	経膣生検	ステロイド	あり

あるが、全身のほぼすべての臓器に時間的・空間的多発性をもって病変が出現しえることが報告されている。泌尿器科領域においては後腹膜線維症や前立腺炎などの IgG4 関連疾患の報告が散見され⁷⁾、前立腺炎は IgG4 関連疾患患者の15%に認めたという報告もある⁸⁾。一方で、尿道周囲に発生したという報告はきわめて稀であり、われわれの調べた限りでは自験例を含め、海外から2例、本邦から5例の併せて7例のみの報告であった (Table 1)^{1,9-12)}。7例は全例女性であり、男性報告例は認めなかった。1例を除いて全例に下部尿路症状が認められ、うち2例においては尿閉に至り、尿道カテーテル留置を余儀なくされた。IgG 関連の他臓器疾患としては膀胱炎やミクリッツ病などが併発しやすい様であった。組織の採取に関しては、他臓器疾患と比較して、低侵襲で簡単のため、全例で経陰針生検が施行され確定診断に至った。

IgG4 関連疾患に対する治療の第一選択はステロイド療法であるが¹³⁾、尿道周囲に発生した症例でも全例にステロイドが投与された。一方で、自己免疫膀胱炎の治療ガイドラインを基とした維持療法を行ったとしても、治療開始後7年以内に約50%の症例が再燃すると言われており¹⁴⁾、厳重な経過観察が必要である。IgG4 関連自己免疫性膀胱炎に対してステロイド投与加療中に尿道周囲病変が発生した症例では、高容量ステロイドにアザチオプリンの併用にて症状の改善が得られたと報告されている¹⁾。

結 語

女性尿道周囲に発生した IgG4 関連疾患を経験した。きわめて稀な病態であるが IgG4 関連疾患の既往のある女性の排尿障害には本疾患も念頭におくべきと考えられた。

本論文の要旨は第243回日本泌尿器科学会関西地方会で発表した。

文 献

- 1) Sangsoad P, Ramart P, Korpraphong P, et al.: Female urinary retention from a huge periurethral mass caused by immunoglobulin G4-related disease (IgG4-RD). *Urol Case Rep* **24**: 100844, 2019
- 2) 千葉 勉, 児玉祐三: 【IgG4 関連疾患の新知見】特定疾患としての IgG4 関連疾患 概念確立から難病指定まで. 医のあゆみ **258**: 197-199, 2016
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al.: High serum IgG4 concentration in patients with sclerosing pancreatitis. *N Eng J Med* **344**: 732-738, 2001
- 4) Yamamoto M, Ohara M, Suzuki C, et al.: Elevated IgG4 concentrations in serum of patients with Mikulicz's disease. *Scand J Rheumatol* **33**: 432-433, 2004
- 5) 「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
- 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) 植木秀登, 仁科勇佑, 角井健太, ほか: 前立腺生検で診断した IgG4 関連疾患の1例. 泌尿紀要 **65**: 381-384, 2019
- 8) Liu H, Wallace ZS, Harvey L, et al.: Prostate and pancreas involvement are linked in IgG4-related disease. *Semin Arthritis Rheum* **50**: 1245-1251, 2020
- 9) 山本 洋, 福嶋敏郎, 横山 仁, ほか: BHL を指摘された1年後に特徴的な尿道周囲病変を呈した IgG4 関連疾患の1女性例 (会議録/症例報告). 日サルコイドーシス/肉芽腫会誌 **32**サプリメント号: 50, 2012
- 10) Choi JW, Kim SY, Moon KC, et al.: Immunoglobulin G4-related sclerosing disease involving the urethra: case report. *Korean J Radiol* **13**: 803-807, 2012
- 11) 齋藤拓郎, 伊藤卓雄, 鈴木丈博, ほか: 尿道周囲に腫瘤性病変を形成した IgG4 関連疾患の1例 (会議録/症例報告). 泌尿器外科 **29**: 1794, 2016
- 12) 村田詩織, 井上幸治, 牧田哲幸, ほか: 経陰尿道針生検によって診断しえた IgG4 関連疾患の2例. 泌尿紀要 **66**: 98, 2020
- 13) Khosroshahi A, Wallace ZS, Crowe JL, et al.: International Consensus Guidance Statement on the Management and Treatment of IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* **67**: 1688-1699, 2015
- 14) Yamamoto M, Yajima H, Takahashi H, et al.: Everyday clinical practice in IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis: results from the SMART database. *Mod Rheumatol* **25**: 199-204, 2015

(Received on April 1, 2021)
(Accepted on July 5, 2021)