

水腎症を解除しても腎機能廃絶を回避できなかった IgG4 関連尿細管間質性腎炎の 1 例

赤井 太郎¹, 川崎 芳英¹, 山下 慎一¹
三塚 浩二¹, 渡辺 みか², 伊藤 明宏¹

¹東北大学大学院医学系研究科泌尿器科学分野, ²東北大学病院病理部

A CASE OF IgG4-ASSOCIATED TUBULOINTERSTITIAL NEPHRITIS DEVELOPING INTO END-STAGE RENAL DYSFUNCTION EVEN AFTER RELEASE OF URINARY OBSTRUCTION BY URETERAL STENTING

Taro AKAI¹, Yoshihide KAWASAKI¹, Shinichi YAMASHITA¹,
Koji MITSUZUKA¹, Mika WATANABE² and Akihiro ITO¹

¹The Department of Urology, Tohoku University Graduate School of Medicine

²The Department of Pathology, Tohoku University Hospital

A 74-year-old woman was transported to an emergency room of a general hospital with sudden left flank pain. After examination, the pain was attributed to left hydronephrosis resulting from left retroperitoneal fibrosis (RF). The pain and renal function improved after left ureteral stenting. Four months after the transportation, she was referred to our hospital for further examination. Her renal function deteriorated again despite successful release of ureteral obstruction. Consequently, the left kidney developed end-stage renal dysfunction at 15 months after symptom onset. Pathological examination of the left dysfunctional kidney removed by laparoscopic surgery to avoid infectious pyelonephritis revealed numerous IgG4-positive plasma cells invading the renal parenchyma. The pathological findings suggested that the renal dysfunction was due to IgG4-related tubulointerstitial nephritis (IgG4-TIN) rather than ureteral obstruction. In the case of RF with decreased renal function, not only retroperitoneal lesion biopsy but also renal biopsy should be considered to diagnose IgG4-TIN and start steroid treatment if necessary.

(Hinyokika Kyo 67 : 17-22, 2021 DOI: 10.14989/ActaUrolJap_67_1_17)

Key words : IgG4, IgG4-TIN, IgG4-RD

緒 言 症 例

後腹膜線維症 (RF) は比較的稀な, 原因不明の大血管周囲を中心とした領域に発生する線維性組織の増殖した病態で, 後腹膜の線維化は血管や尿管を巻き込み閉塞症状を来す。

また, 近年 IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) の一形態として炎症性の後腹膜線維症, 腎症が報告されている。IgG4-RDにおける腎病変として, IgG4 関連尿細管間質性腎炎 (IgG4-TIN) の存在が報告されている¹⁾。IgG4-TIN は日本腎臓病学会より IgG4 関連腎臓病 (IgG4-RKD) が提唱されたことで認知されてきた稀な疾患であり, 未治療では腎機能廃絶に至る可能性がある²⁾。

今回, 後腹膜線維症による尿管閉塞を解除後に一度は腎機能が改善したものの, その後再び低下し, 急速に片腎機能の廃絶に至った症例を経験した。摘出標本による病理組織学的所見より診断された IgG4-TIN に関して, 若干の考察を加えて報告する。

患 者 : 74歳, 女性

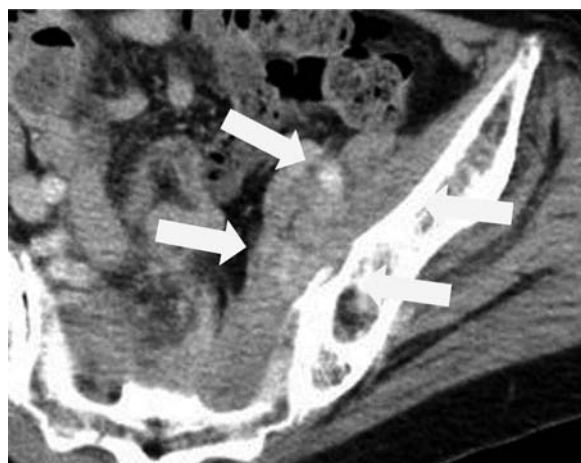
主 訴 : 左腰背部痛

既往歴 : 19歳時虫垂炎手術, 22歳時胎状奇胎, 67歳時左鼓膜再生術, 71歳時左股関節置換術

家族歴 : 特記事項なし

現病歴 : 突然の左腰背部痛出現にて総合病院へ緊急搬送され, エコー検査および CT 画像 (Fig. 1A, B) にて左水腎症とともに, 骨盤腔内左側に造影効果に伴う軟部陰影を認めた。

血液生化学検査では Cr 1.33 mg/dl, eGFR 30.38 ml/min/1.73 m², WBC 4.4 × 10³/μl, CRP 0.09 mg/dl と腎機能の低下を認めたが炎症所見は認められなかった。左腰背部痛は, 後腹膜血腫や膿瘍, 後腹膜線維症, 悪性リンパ腫などの悪性腫瘍に伴う左尿管閉塞によるものと判断され, 同院泌尿器科コンサルトとなった。左尿管ステント留置にて Cr 0.74 mg/dl, eGFR 59.94 ml/min/1.73 m² と腎機能の改善を認めた。その後の血液検査にて IgG4 : 129 mg/dl, IL-2 :



A



B

Fig. 1. Abdominal contrast-enhanced CT shows a pelvic tumor (arrows) with contrast enhancement involving the left ureter (A) and left hydronephrosis (B).

470 U/ml と IgG4 がやや高値のため同院血液免疫科紹介となったが、後腹膜線維症、悪性リンパ腫の鑑別には骨盤内の生検組織診断が必要と判断された。同院では経皮的針生検施行が困難との理由にて、初診時よりおよそ4カ月後に当院へ紹介となった。

初診時よりおよそ6カ月後、IgG4 は基準値まで低下 (87 mg/dl) し、CT にて骨盤内腫瘍の縮小と造影効果の減弱を認め、さらに PET-CT を施行した所、異常集積などを認めなかったことから悪性腫瘍は否定的と思われた。後腹膜腫瘍生検によって十分な検体を得られない可能性もあったことから確定診断は行わず、定期的な血液検査と尿管ステント交換による経過観察の方針となった。尿管ステントは定期的に問題なく交換され、さらなる後腹膜腫瘍の縮小と造影効果の減弱を認め、自覚症状、血液生化学検査上の炎症所見、腎機能の低下もなく経過した。

しかし、初診時よりおよそ11カ月後、造影 CT では左腎実質の造影不良が出現し、さらに初診時よりおよ



A



B

Fig. 2. Images of abdominal contrast-enhanced CT during periodic replacement of the left ureteral stent. The left kidney showed poor contrast enhancement at 11 months after the first visit (A). The left kidney was atrophic at 15 months after the first visit (B).

そ15カ月後には左腎実質造影不良域の拡大と萎縮が認められるようになった (Fig. 2A, B)。MAG3 レノグラフィ施行にて分腎機能100対0と、急速に左腎機能が廃絶していた。Cr 値は経過観察中大きく変動しなかった (Fig. 3)。以上のことから、尿管ステントは効果がなく、抜去後は尿路感染症のリスクが考えられるため、左腎尿管摘除術の適応と判断した。

全身麻酔下に体位を右側臥位とし、後腹膜到達法にて腹腔鏡下左腎尿管摘除術を施行した。後腹膜腫瘍の一塊切除を目的として、腎摘除術ではなく腎尿管摘除術を選択した。外側円錐筋膜、腹膜および腸腰筋筋膜の強固な癒着のため、バルーンダイレイターでの後腹膜腔の展開に苦慮した。トロカー留置後において周囲組織と Gerota 筋膜の肥厚、および腹部大動脈・腎門部血管周囲に線維性組織の著明な増生がみられた。左尿管も周囲との癒着が強く十分に尾側まで追うことが困難であったため、可及的に遠位まで剥離し、総腸骨動脈交差部付近で尿管を切断した。一部腹膜の損傷もあり時間を要したものの、腹腔鏡下に手術時間6時間2分、出血量8mlで手術を完遂した。

摘出標本において一部に腎杯の拡張を認めたもの

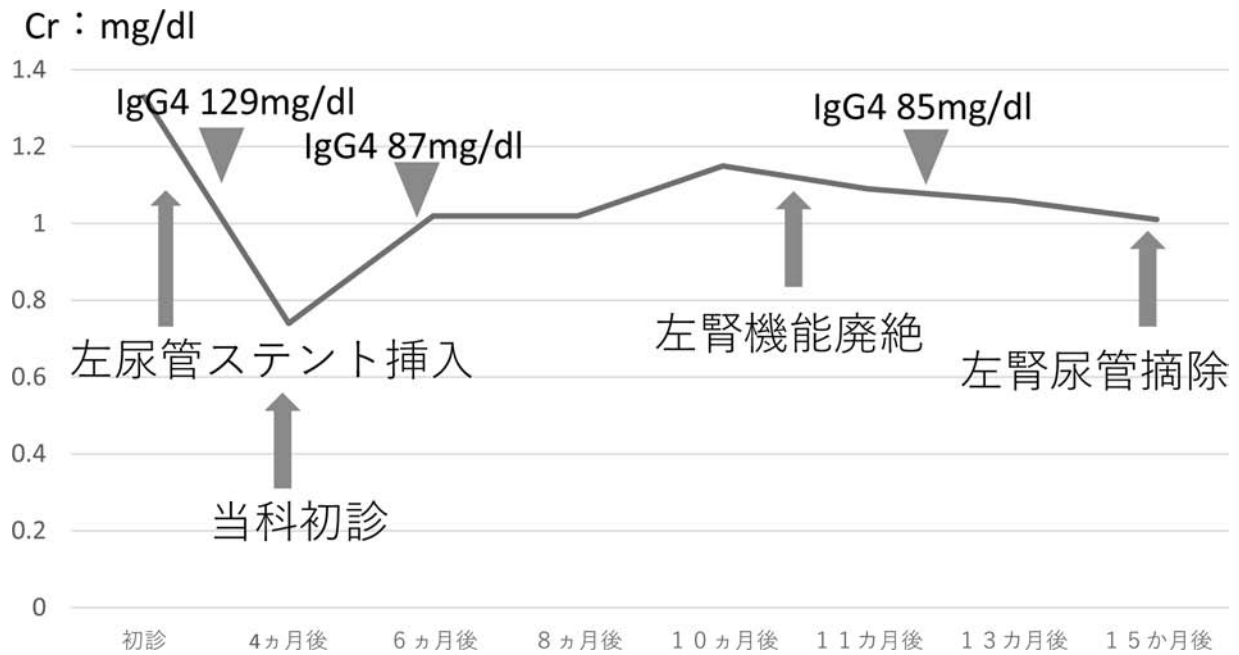


Fig. 3. Creatinine level during follow-up was stable and did not fluctuate significantly.

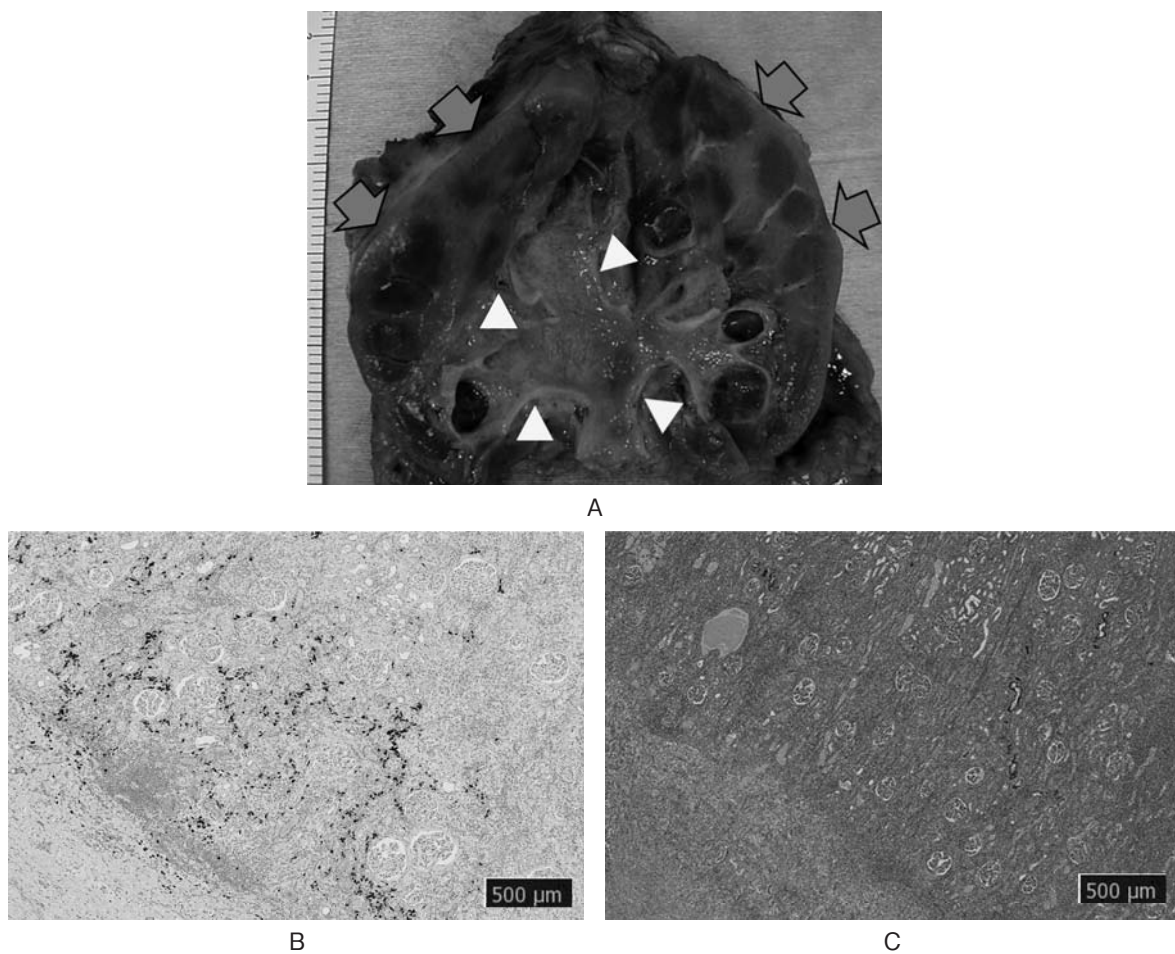


Fig. 4. Macroscopic and histopathological findings of the resected specimen. (A) Although some dilated renal calices were apparent (arrowheads), the renal cortex was not damaged macroscopically (arrows). (B) However, the immunohistochemical study revealed IgG4-positive plasma cells infiltrating the renal cortex. (C) Masson-cytochrome staining demonstrated massive necrosis in a wide area of the renal cortex and inflammatory cells infiltrating the tubulointerstitium.

の、腎皮質は比較的厚く保たれ、菲薄化は認めなかった (Fig. 4A)。腎上極背面に白色調を示す領域を認め、腎周囲は硬く変性していた。病理組織学的には、被膜下に IgG4 陽性形質細胞を認め、IgG4/IgG 比は最も高い部位で38%であったが、局所的には 10/hpf を超えていた (Fig. 4B)。腎背面白色領域では腎被膜が広範に消失し、腎皮質表層の尿細管間質への炎症細胞浸潤を認めた (Fig. 4C)。腎周囲と切除尿管周囲にそれぞれ線維化を認めたが、それらに連続性は認められなかった。被膜側からの破壊と線維化、IgG4 陽性形質細胞の尿細管間質への浸潤による広範囲なネフロン障害が腎機能廃絶をもたらしたと考えられた。これらの所見より、下部尿管閉塞による腎盂腎炎は併存しているものの、尿路感染による病態だけでは説明がつかず、IgG4-TIN の病理診断に至った。

考 察

後腹膜線維症は悪性腫瘍、感染症、動脈瘤、薬剤などによる続発性と、原因を同定しえない特発性に分けられ、特発性のものが約70%存在する。診断は画像診断と後腹膜線維症を来たような原疾患を除外する事による。治療としては、尿管狭窄の程度が強くて水腎症が高度であれば、腎瘻造設術や尿管ステント留置術を行って腎機能を確保しつつ、原因疾患に対する治療が必要である。特発性の場合ステロイドによる保存的治療と手術療法に大別される³⁾。

IgG4 関連疾患は自己免疫性膀胱炎に高 IgG4 血症の報告がみられたことにより認知された疾患概念である。臨床的には高 IgG4 血症、高 IgG 血症、自己抗体などを認めるとともに、同時性あるいは異時性に全身諸臓器に病変を認める。後腹膜線維症に限らず発症機序は不明である⁴⁾。厚生労働省の指定難病情報センターの調査では推定患者数は IgG4 関連疾患として約8,000人とされる⁵⁾。IgG4 関連後腹膜線維症は腹部大動脈や尿管の周囲軟部組織の肥厚が特徴的で水腎症や腫瘤を形成することもあり、動脈周囲炎は大動脈と比較的大きな分枝に病変を生じ、画像上動脈壁の肥厚として認識される⁴⁾。

IgG4-RKD は腎機能障害をもたらす IgG4 関連疾患の総称であり、IgG4-TIN は IgG4-RKD の一亜型と考えられる。IgG4-TIN は、IgG4 陽性形質細胞浸潤に富み、特徴的な線維化を伴う尿細管間質性腎炎である。中高年男性に好発するとされ、平均年齢62歳、75%が男性であるとの報告がある⁶⁾。画像所見として造影 CT にて、①腎実質の多発性造影不良域、②びまん性の腎腫大、③単発性腎腫瘤、④内腔不正を伴わない腎盂壁肥厚などがあげられる⁷⁾。本症例は女性であったが、CT 画像にて造影不良域の出現を認めていた。

本邦で IgG4-TIN の診断に至った件数は2013年では

24例、2014年では23例 (腎臓病総合レジストリーでの年間全腎生検件数は2013年では3,387件、2014年では3,591件) となっており稀な疾患である⁸⁾。

IgG4-TIN は、腎生検にて IgG4 陽性形質細胞 > 10/hpf また IgG4/IgG >40%の所見で診断される。本症例においては、摘出標本の病理所見から診断され、診断アルゴリズムに厳密に適応させることはできないが、病理所見、臨床経過、除外診断より診断に至っている。腎生検の病理所見として、①花筵様・bird's eye と呼ばれる特徴的および高度な線維化、②病変部と非病変部の境界が明瞭、③腎皮質を超える病変、④好酸球浸潤の所見がみられる⁷⁾。本症例の摘出標本の病理所見では病変部と非病変部の境界が明瞭、IgG4 陽性形質細胞の尿細管間質への浸潤、腎皮質を超える病変の存在、高度の線維化所見が認められた。また、腎盂腎炎に特徴的と思われる尿細管の拡張、尿細管への炎症細胞の浸潤などの所見は乏しかったことから、IgG4-TIN の診断となった。したがって、尿管の閉塞なく腎機能廃絶に至った原因は IgG-TIN による直接の腎障害によるものと考えられた。

IgG4-TIN ではリンパ形質細胞浸潤ならびに線維化は不均一に腎の被膜内、被膜下、皮質、血管周囲、神経周囲、など様々な場で確認され特に中型、小型血管周囲により顕著に蓄積する傾向があり、IgG4 関連大動脈周囲炎での大動脈への IgG4 陽性形質細胞の浸潤と酷似していたとする報告もある⁹⁾。また IgG4 関連疾患が全身諸臓器へ同時性、異時性に非連続的に発症することからも、本症例においては当初骨盤内に生じた病変が、腎被膜外から腎皮質へ炎症と線維化が進展した可能性が考えられた。

IgG4-TIN におけるステロイド治療の反応性は良好であり、eGFR 値が 60 ml/min/1.73 m² 以上であれば、腎機能の十分な改善を見込めると報告され¹⁰⁻¹²⁾、加えて血清 IgG4 の値は IgG4-TIN の病勢とは必ずしも相関しないとの報告もある¹³⁾ことから、治療時期を逸しないように注意が必要である。しかし再発率は高く、診断後中央値18カ月で再発した報告や¹³⁾、維持療法中に20%が再燃するという報告もあり、ステロイド治療の継続が推奨されている^{11,13,14)}。なお本症例において、術後12カ月の時点でステロイド治療を施行せずして幸いにも再発なく経過しているが、引き続きの経過観察が肝要と考える。

尿細管間質マーカー (β 2-MG, α 1-MG, NAG) においても IgG4-TIN では必ずしも上昇せず、マーカーの変動なしに10カ月程度での急速な片側腎の萎縮が認められた報告もある¹⁵⁾。前述した IgG4-TIN の浸潤様式からも急速に腎機能障害を来たしうることが伺える。

本症例では経過中 CT にて後腹膜腫瘍は縮小、

Table 1. Summary of previously reported cases of IgG4-TIN

報告者	報告年	年齢	性別	画像所見, 腎機能および尿所見	後腹膜線維症および他の IgG4 関連疾患など	診断方法	治療内容	転帰
Oae ¹⁶⁾	2011	66	男性	両側多発腎腫瘍 (造影 CT) 腎機能低下 (+)	RF (-) 自己免疫性膵炎	腎生検	ステロイド投与	軽快
Kim ¹⁷⁾	2011	58	男性	両腎多発低吸収域, 肝腫瘍 (造影 CT) 腎機能低下 (+)	RF (-)	腎生検 肝生検	ステロイド投与	軽快
Nishio ¹⁸⁾	2012	86	男性	両側腎周囲毛羽立ち, リンパ節腫脹 (CT) 腎機能低下 (+)	RF (-)	リンパ節生検 腎生検	ステロイド投与	軽快
Yoshitake ¹⁹⁾	2012	68	男性	両側多発腎腫瘍, 造影不良域 (造影 CT) 腎機能低下 (-)	RF (-)	腎生検	ステロイド投与	軽快
Oshima ²⁰⁾	2012	41	男性	両側腎腫大, 両側腎辺縁不整, リンパ節腫脹 (CT) 腎機能低下 (+)	RF (-) 悪性リンパ腫寛解後 シェーンラインヘ ンツ紫斑病	リンパ節生検 腎生検 皮膚生検	ステロイド投与	軽快
Arai ²¹⁾	2018	58	男性	リンパ節腫脹, 膵体部腫脹 (造影 CT) 腎機能低下 (-) 尿蛋白症	RF (-) 自己免疫性膵炎	腎生検	ステロイド増量 シクロスポリン追加	軽快

PET-CTにて集積が減少してきたことで、ステント交換での経過観察となっていたため、IgG4 関連後腹膜線維症に対する診断および治療が疎かであったことは否めない。また、開腹生検も考慮し、診断をつけてステロイド治療を行えば、結果的に腎生検を行わずとも、IgG4-TIN を避けられた可能性もあった。本症例やこれまでの報告から、後腹膜線維症の経過中に血中 IgG4 上昇、腎機能障害もしくは腎実質の多発性造影不良域を呈す造影 CT 所見が認めれば IgG4-TIN を疑い、診断と早期治療介入のために腎生検を検討すべきと思われる²⁾。

本邦での過去10年間の IgG4-TIN 症例報告を示す (Table 1)。全例腎生検にて IgG4-TIN の診断をつけ、ステロイド治療での軽快をみており、ステロイド治療の有効性が伺える。また、IgG4-TIN 以外の IgG4 関連疾患の合併に関しては自己免疫膵炎のみであり、RF はみられなかった。本症例では経過中早い段階で腫瘍縮小が認められ、IgG4 関連後腹膜線維症の積極的な診断、ステロイド加療に至らなかったことが、IgG4-TIN 発症の要因とも考えられる。

結 語

後腹膜線維症に伴う尿管の閉塞を解除したにも関わらず片腎機能の廃絶に至った IgG4 関連尿細管間質性腎炎の1例を経験した。

後腹膜線維症の経過中、水腎症の増悪なく腎機能低下がみられた際には、IgG4 関連尿細管間質性腎炎という病態を念頭に置き、場合によっては腎生検を考慮する必要があると考えられた。確定診断による早期治療にて腎機能の維持が期待できる。一方、再発の可能性も少なくないことから、長期的な経過観察も重要であると考えられた。

文 献

- 1) 佐伯敬子: IgG4 関連疾患の腎病変: 日サ会誌 **35**: 51-54, 2015
- 2) 日本腎臓病学会 IgG4 関連腎臓病ワーキンググループ: IgG4 関連腎臓病診療指針. 日腎会誌 **53**: 1062-1073, 2011
- 3) 五十嵐 敦, 笠原敏男, 渡辺賀寿雄, ほか: 自然軽快した後腹膜線維症の1例. 泌尿器外科 **15**: 1137-1140, 2002
- 4) 岡崎和一: IgG4 関連疾患: 第108回日本内科学会講演会
- 5) IgG4 関連疾患: 難病情報センター
- 6) Yamaguchi Y, Kanetsuna Y, Honda K, et al.: Characteristic tubulointerstitial nephritis in IgG4-related disease. Hum Pathol **43**: 536-549, 2012
- 7) 川野充弘, 佐伯敬子, 中島 衡, ほか: IgG4 関連腎臓病関連指針. 日腎会誌 **53**: 1062-1073, 2011
- 8) Nakashima H, Kawano M, Saeki T, et al.: Estimation of the number of histological diagnosis for IgG4-related kidney disease referred to the data obtained from the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR) questionnaire and cases reported in the Japanese Society of Nephrology Meetings. Clin Exp Nephrol **21**: 97-103, 2017
- 9) Hara S, Kawano M, Mizushima I, et al.: Distribution and components of interstitial inflammation and fibrosis in IgG4-related kidney disease: analysis of autopsy specimens. Hum Pathol **55**: 164-173, 2016
- 10) 今井直史, 西 慎一: IgG4 関連疾患の腎病変. 臨検 **55**: 776-782, 2011
- 11) Yassaman R, Samih HN, Christopher PL, et al.: Diagnosis of IgG4-related tubulointerstitial nephritis. J Am Soc Nephrol **22**: 1343-1352, 2011
- 12) 高橋裕樹, 山本元久, 篠原泰久, ほか: IgG4 関連疾患の予後と早期治療の必要性. 日臨免誌

- 36** : 442-451, 2013
- 13) Rhys DRE, Tamsin C, George G, et al.: Clinical manifestations and long-term outcomes of IgG4-related kidney and retroperitoneal involvement in a united kingdom IgG4-related disease cohort. *Kidney Int Rep* **4**: 48-58, 2019
 - 14) Matthai SM, Mohapatra A, Palak R, et al.: Immunoglobulin G4-related tubulointerstitial nephritis: a not to be missed diagnosis. *Indian J Pathol Microbiol* **60**: 577-580, 2017
 - 15) Takeji A, Yamada K, Inoue D, et al.: A case of IgG4-related kidney disease with predominantly unilateral renal atrophy. *CEN Case Rep* **8**: 8-13, 2019
 - 16) 大饗政嗣, 大久保和俊, 植村祐一, ほか: 多発腎腫瘍を呈した IgG4 関連尿細管間質性腎炎の 1 例. *泌尿紀要* **57** : 309-313, 2011
 - 17) Kim F, Yamada K, Inoue D, et al.: IgG4-related tubulointerstitial nephritis and hepatic inflammatory pseudotumor without hypocomplementemia. *Intern Med* **50**: 1239-1244, 2011
 - 18) 西尾恵里子, 山川健次郎, 乗峯京子, ほか: 透析導入後 IgG4 関連尿細管間質性腎炎と診断された 1 例. *日内会誌* **101** : 3516-3518, 2012
 - 19) 吉武真希, 江島和久, 桃園幸介, ほか: IgG4 関連尿細管間質性腎炎の 1 例. *西日泌尿* **74** : 132-136, 2012
 - 20) Oshima Y, Usui R, Manabe S, et al.: IgG4-related tubulointerstitial nephritis and lymphadenopathy after therapy for malignant lymphoma. *Intern Med* **51**: 1221-1226, 2012
 - 21) Arai H, Toda N, Kamimatsuse R, et al.: A refractory case of secondary membranous nephropathy concurrent with IgG4-related tubulointerstitial nephritis. *Intern Med* **57**: 2873-2877, 2018
- (Received on March 16, 2020)
(Accepted on September 26, 2020)