

IgG4 関連硬化性疾患と考えられた 後腹膜線維症の 1 例

湊 のり子, 高山 仁志, 向井 雅俊, 宮川 康
辻畑 正雄, 野々村祝夫, 奥山 明彦
大阪大学大学院医学系研究科器官制御外科学教室

A CASE REPORT OF RETROPERITONEAL FIBROSIS ASSOCIATED WITH IgG4-RELATED SCLEROSING DISEASE

Noriko MINATO, Hitoshi TAKAYAMA, Masatoshi MUKAI, Yasushi MIYAGAWA,
Masao TSUJIHATA, Norio NONOMURA and Akihiko OKUYAMA
The Department of Urology, Osaka University Graduate School of Medicine

A 67-year-old man had undergone a right ureteronephrectomy because of a right ureter tumor, but the pathological diagnosis was inflammatory tissue with plasma cells, lymphocytes, and fibrosis. About 3 years later, abdominal computed tomography (CT) revealed a solid tumor at the left renal hilus. We resected the tumor and the pathological diagnosis was the same as before. More than 2 years later, because of elevated pancreatic enzymes, immunoglobulin G (IgG) and IgG4, more detailed examinations were done, and he was diagnosed with IgG4-related autoimmune pancreatitis. We believe that the retroperitoneal tumor was retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-related sclerosing disease. Now, he is being treated with steroid therapy. IgG4-related sclerosing disease is a systemic disease whose concept is now being established. Much more work is needed to understand this disease.

(Hinyokika Kyo 56 : 371-375, 2010)

Key words : Retroperitoneal fibrosis, IgG4-related sclerosing disease

緒 言

後腹膜線維症は、その約70%が原因不明と言われており、10万人に0.1~1人/年発症の稀な疾患である。リンパ球、形質細胞主体の炎症細胞浸潤と線維性結合組織の増生とを特徴とし、ステロイド治療に反応することが知られている。一方、IgG4 関連硬化性疾患は、近年提唱され、現在その概念が確立しつつある新しい全身疾患であり、さまざまな臓器に IgG4 陽性の形質細胞と Tリンパ球の浸潤、閉塞性静脈炎を伴う著明な線維化が見られ、後腹膜線維症と同様にステロイド治療に反応することが判明している。今回われわれは、IgG4 関連硬化性疾患と考えられた後腹膜線維症の 1 例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：71歳，男性
主訴：左腎門部腫瘍の出現
既往歴：2004年，68歳より慢性膵炎に対して消化酵素内服中，慢性唾液腺炎にて経過観察中。
家族歴：特記事項なし
現病歴：2002年12月，他院にて BPH 加療中に施行

した腹部 CT で右腎盂尿管移行部の腫瘍性病変と右水腎症を認め (Fig. 1)，当科紹介受診。2003年 2 月，右尿管腫瘍の診断のもと，右腎尿管全摘術を施行した。しかし病理組織は，形質細胞とリンパの浸潤，著明な線維化とを認める炎症性組織であり，炎症性偽腫瘍と診断した。術後経過観察中，2006年11月に施行した腹部 CT で直径 3 cm 大の左腎門部腫瘍を指摘された。前回同様，炎症性偽腫瘍である可能性を考え経過観察としたが，2007年 3 月の腹部 CT で腫瘍の増大を認めたため，精査加療目的に当科入院となった。

入院時現症：身長 169 cm，体重 69 kg。

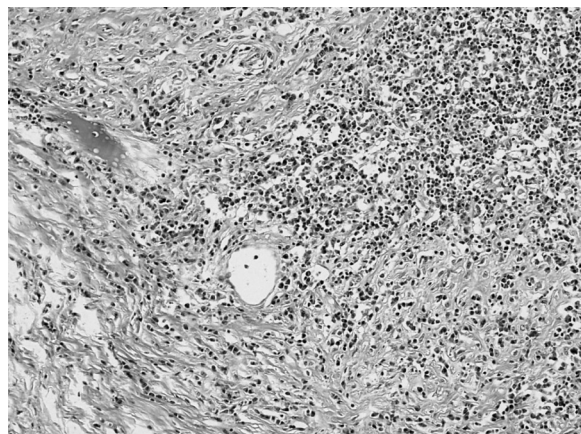
入院時検査所見：軽度の Cr 上昇 (Cr 1.35) を認める他は，一般血液検査，尿検査結果に異常を認めなかった。膵酵素・血糖とも正常であった。しかし，IgG 2,390 mg/dl (正常870~1,700) と高値であった。

画像検査所見：2007年 3 月の腹部単純 CT では，左腎門部に長径約 33 mm 大の充実性腫瘍を認めた (Fig. 2)。水腎症は認めなかった。

治療経過：悪性腫瘍を否定するため，2007年 5 月に後腹膜鏡下に腫瘍生検術を施行した。病理結果は炎症性組織のみで，悪性所見はみられなかった。しかし，2007年 8 月の腹部 CT では腫瘍のさらなる増大を認めた。すでに単腎であり，今後腫瘍の増大により腎後性



a



b

Fig. 1. (a) CT scan showed a solid mass around PUJ of the right kidney. (b) Histopathology of the tumor was inflammatory tissue with plasma cells, lymphocytes, and fibrosis (H & E staining $\times 100$).



Fig. 2. CT scan showed a solid mass at the left hilum.

腎不全となる危険性があるため、2007年9月、左腎門部腫瘍切除術を施行した。

手術所見：腫瘍は辺縁が明らかな硬結として触知され、周囲の組織との癒着は比較的軽度であった。

病理組織所見：2003年の病理組織同様、形質細胞とリンパ球浸潤、そして著明な線維化を認めたが、悪性所見を認めなかった (Fig. 3)。

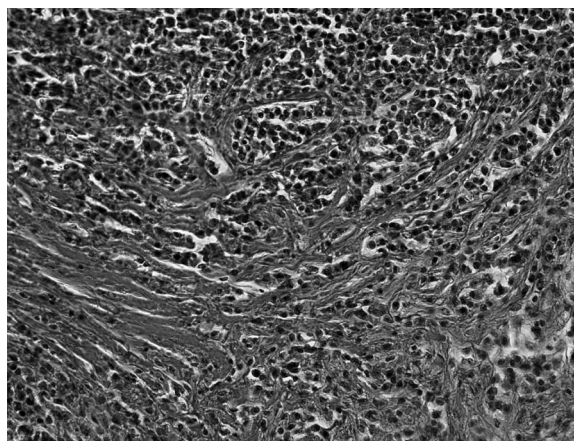


Fig. 3. Histopathology of the left hilum tumor was inflammatory tissue with plasma cells, lymphocytes, and fibrosis (H & E staining $\times 100$).

以上より、再度経過観察となった。

術後経過：2008年9月、慢性膵炎の加療のための定期受診の際に LIP 378 (9~52) IU/l, P-AMY 221 IU/l, S-AMY 57 (17~54) IU/l, TRI 1,780 (100~550) ng/ml, EL-1 2,677 (0~400) ng/dl と膵酵素の上昇を認め、さらに IgG 2,965 (870~1,700) mg/dl, IgG4 936 (0~135) mg/dl と異常高値を認めたため、自己免疫性膵炎疑いで消化器内科入院となった。腹部造影 CT では、膵臓のびまん性腫大・下部総胆管壁の肥厚を、ERCP では主膵管のびまん性狭細と下部胆管の圧排様の狭窄像を認めた。エコーガイド下穿刺吸引にて膵組織を採取したところ、後腹膜腫瘍の病理組織と同様に、リンパ球と形質細胞を主体とした炎症細胞と線維性組織を認めた。以上の結果より、IgG4 関連自己免疫性膵炎・その膵外病変としての硬化性胆管炎と診断した。この診断を受け、後腹膜腫瘍の組織については、IgG4 関連後腹膜線維症と診断した。さらに、唾液腺炎に関しても、同様に IgG4 関連の唾液腺炎であると考えられた。以上の結果より、2008年11月より、ステロイド療法を開始した。ソル・メドロール 250 mg/day 点滴静注を3日間行い、その後プレドニン 20 mg/day 内服を4週間継続した。現在、ステロイド漸減し、経過観察中である。

考 察

IgG4 関連硬化性疾患は、近年提唱され、現在その概念が確立しつつある新しい全身疾患である。さまざまな臓器に IgG4 陽性の形質細胞と T リンパ球の浸潤、閉塞性静脈炎を伴う著明な線維化が見られることが特徴とされている。主な病変部位は膵臓・胆管・唾液腺・後腹膜・腎・肺・前立腺などと言われている。高齢の男性に多く、しばしば血清 IgG4 の上昇を伴う。また、リンパ節の腫大を伴うことも多いとされて

Table 1. Summary of 20 cases of retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-related sclerosing disease

No.	性別	年齢	血清 IgG4 (mg/ml)	後腹膜線維症の部位	自己免疫性膵炎の合併	ステロイド治療の初期量 (プレドニゾロン換算)
1 ¹⁾	男	74	2,710	両側腎盂・腹部大動脈周囲	－	60 mg 内服*
2 ²⁾	男	72	63.3 (正常)	腹部大動脈周囲	＋	30 mg 内服
3 ³⁾	男	80	652	腹部大動脈周囲	－	25 mg 内服
4 ⁴⁾	男	77	571	腹部大動脈周囲	＋	記載なし
5 ⁵⁾	男	55	1,860	腹部大動脈周囲	－	50 mg 内服
6 ⁶⁾	男	77	286	腹部大動脈周囲	－	30 mg 内服
7 ⁷⁾	男	72	248	腹部大動脈周囲	－	30 mg 内服
8 ⁸⁾	男	64	337	記載なし	＋	30 mg 内服
9 ⁹⁾	男	58	1,610	腹部大動脈周囲	＋	30 mg 内服
10 ¹⁰⁾	女	68	372	腹部大動脈周囲	－	40 mg 内服
11 ¹¹⁾	男	77	348	腹部大動脈周囲	＋	30 mg 内服
12 ¹²⁾	男	52	392	腹部大動脈周囲	－	30 mg 内服
13 ¹³⁾	男	71	405	腹部大動脈周囲	－	7.5 mg 内服
14 ¹⁴⁾	男	70	619	両側腎周囲	＋	37.5 mg 内服
15 ¹⁵⁾	男	69	195	腹部大動脈周囲	＋	40 mg 内服
16 ¹⁶⁾	男	68	540	腎周囲	＋	30 mg 内服
17 ¹⁷⁾	男	60	265	尿管周囲	＋	40 mg 内服
18 ¹⁷⁾	男	74	965	尿管周囲	＋	40 mg 内服
19 ¹⁷⁾	男	63	265	尿管周囲	＋	本人拒否のため治療せず
20 (自験例)	男	67	936	両側腎門部	＋	メチルプレドニゾロン 250 mg 静注×3日間

(* 症例 1 の治療はアザチオプリン・メソトレキセート・ミゾリビン併用)

いる。本邦における、IgG4 関連後腹膜線維症の症例はわれわれが集めた限りでは自験例を含め20例¹⁻¹⁷⁾であり、その臨床的特徴を表に示した (Table 1)。発症例は1人を除きすべて男性で、平均年齢は68.4歳と高齢であった。症例1を除いて血清 IgG4 はすべて高値であり、症例1では合併した自己免疫性膵炎の膵組織内に IgG4 陽性細胞の浸潤が証明されている。後腹膜線維症の発症部位は大動脈周囲が多い傾向にあった。自己免疫性膵炎の合併については、20例中12例に認めている。治療は患者の拒否による1例を除きすべてステロイド製剤が用いられており、自験例を除いてはすべてプレドニゾロン換算して7.5～60 mg の内服治療から開始している。症例7のみ、自己免疫性膵炎に対するステロイド治療後1年程度で後腹膜線維症を発症したが、その他の症例では治療後の再発に関する記載はなかった。

本症例では、右腎尿管全摘施行した当初、まだ IgG4 関連硬化性疾患の膵外病変との鑑別は挙がらず、組織の結果から inflammatory pseudotumor の診断となっていた。Inflammatory pseudotumor は様々な組織に発生し、炎症細胞・膠原線維および間葉細胞から構成される腫瘍性の病変であり、幅広い疾患を同時に含んでいる。その中には inflammatory myofibroblastic tumor (IMT) と IgG4 関連硬化性疾患も含まれてお

り、Yamamoto¹⁸⁾ らの報告によると、IgG4 関連硬化性疾患は、①組織中の ALK 遺伝子の発現のないこと、②組織中の IgG4 陽性形質細胞の出現、③閉塞性静脈炎の存在の3つによって IMT と鑑別される。治療に関しては、ステロイドによく反応する事が報告されている¹⁹⁾。しかしステロイド治療の投与量、投与期間などについては現在のところ確立されたものはない。Kuwatani⁹⁾ らの報告によると、ステロイド少量維持療法を行わなかった場合、再発の可能性が高いとされている。プレドニゾロン換算して、ステロイド30～40 mg/day を初期量とし、投与量を漸減し、維持量を2.5～5 mg/day とする方法が現在では一般的であるが、ステロイド投与方法の確立は、本疾患における今後の課題と考えられる。免疫組織学的には、ステロイド投与後に患者血清中にある IgG4 に属する抗臓器抗体の力価が低下するという報告があるが²⁰⁾、現在のところ、IgG4 の役割を含め、病因・病態生理は不明である。自験例では、慢性膵炎の診断当初から自己免疫性膵炎が疑われ、IgG の測定がされていたが、膵酵素の値には正常～異常高値の変動があるにもかかわらず、IgG に関しては診断後からは常にほぼ一定して高値であった。後腹膜病変の存在・大きさに関しても、術前術後の IgG の値には相関した動きは見られていない。ステロイド投与後の後腹膜線維症の生検で

は IgG4 陽性細胞が減少するとの報告もあり¹¹⁾, IgG4 はステロイド治療に対する効果判定の指標として用いることは可能であると考えが, 疾患活動性とは関係しないと思われる.

後腹膜線維症はその約 7 割が特発性であると言われてきた. 中年の男性に多く, 治療にステロイドが有効である場合があることから, 従来, 特発性後腹膜線維症と診断されてきた疾患の中には, IgG4 関連の後腹膜線維症が含まれていたものと考えられる. IgG4 関連硬化性疾患の概念は IgG4 関連自己免疫性肺炎がその発端であり, IgG4 関連硬化性疾患の腓外病変としての後腹膜線維症の報告例が最近見られるようになった. しかし, 腓病変を伴わない, もしくは自験例のように腓病変に多臓器の病変が先行する IgG4 関連硬化性疾患も存在するため, 今後, 腓病変の有無にかかわらず, 後腹膜線維症に関しては全身性疾患の一病変である可能性を視野にいれ, 血清 IgG4 の計測や組織の IgG4 免疫染色などを検討する必要があると考えられる. 本症例では, 2003年の右腎尿管全摘と, 2007年の左腎門部腫瘍切除術の2度の手術を施行したが, どちらも悪性が完全には否定できず, 手術に踏み切らざるを得なかった症例であった. 特に2003年の右腎門部腫瘍に関しては, 発見時すでに著明な水腎症が見られ, 手術の適応であったと考えられる. しかし, 本疾患概念が広まるにつれ, ステロイド治療が施行されるようになり, 新たな病変を回避または早期発見, 早期治療することが可能になり, さらに無為な手術侵襲も減らすことが可能となると考えられ, 今後の症例の蓄積と検討が待たれる.

結 語

IgG4 関連硬化性疾患と考えられた後腹膜線維症の 1 例について, 若干の文献的考察を加えて報告した.

文 献

- 小口智彦, 岡田正人, 遠藤文康, ほか: IgG4 関連硬化性疾患による後腹膜線維症の 1 例. 泌尿紀要 **55**: 745-748, 2009
- 大西哲郎, 五十嵐辰男, 市川智彦: 自己免疫性膵炎術後後腹膜線維症を認めた 1 症例. 泌尿紀要 **55**: 551-554, 2009
- Miura H, Miyachi Y: IgG4-related retroperitoneal fibrosis and sclerosing cholangitis independent of autoimmune pancreatitis: a recurrent case after a 5-year history of spontaneous remission. JOP **10**: 432-437, 2009
- Ito H, Kaizaki Y, Noda Y, et al.: IgG4-related inflammatory abdominal aortic aneurysm associated with autoimmune pancreatitis. Pathol Int **58**: 421-426, 2008
- Isaka Y, Yoshioka K, Nishio M, et al.: A case of IgG4-related multifocal fibrosclerosis complicated by central diabetes insipidus. Endocr J **55**: 723-728, 2008
- 井口 昭, 蓮本祐史, 月城孝志, ほか: 後腹膜線維症の 2 症例. 内科 **102**: 623-626, 2008
- 三輪一太, 丸山保彦, 景岡正信, ほか: 高 IgG4 血漿を認めた Castleman 病, 後腹膜線維症の 2 例. 日消誌 **105**: 1087-1092, 2008
- Miyatani H, Yoshida Y, Ikeda M, et al.: Improvement of thrombocytopenia in a patient with autoimmune pancreatitis after helicobacter pylori eradication. Intern Med **47**: 321-322, 2008
- Masaki K, Hiroshi K, Hiroaki M, et al.: Autoimmune pancreatitis with retroperitoneal fibrosis which responded to steroid therapy but was complicated with refractory renal dysfunction. Intern Med **46**: 1557-1564, 2007
- Katano K, Hayatsu Y, Matsuda T, et al.: Endocapillary proliferative glomerulonephritis with crescent formation and concurrent tubulointerstitial nephritis complicating retroperitoneal fibrosis with a high serum level of IgG4. Clin Nephrol **68**: 308-314, 2007
- Ohtsubo K, Watanabe H, Tsuchiyama T, et al.: A case of autoimmune pancreatitis associated with retroperitoneal fibrosis. JOP **8**: 320-325, 2007
- Zen Y, Sawazaki A, Miyayama S, et al.: A case of retroperitoneal and mediastinal fibrosis exhibiting elevated levels of IgG4 in the absence of sclerosing pancreatitis (autoimmune pancreatitis). Hum Pathol **37**: 239-243, 2006
- Tanabe T, Tsushima K, Yasuo M, et al.: IgG4-associated multifocal systemic fibrosis complicating sclerosing sialadenitis, hypophysitis, and retroperitoneal fibrosis, but lacking pancreatic involvement. Intern Med **45**: 1243-1247, 2006
- Miyajima N, Koike H, Kawaguchi M, et al.: Idiopathic retroperitoneal fibrosis associated with IgG4-positive-plasmacyte infiltrations and idiopathic chronic pancreatitis. Int J Urol **13**: 1442-1444, 2006
- Aimoto T, Uchida E, Nakamura Y, et al.: Autoimmune pancreatitis associated with idiopathic retroperitoneal fibrosis: a case report. J Nippon Med Sch **73**: 235-239, 2006
- Fukui T, Okazaki K, Yoshizawa H, et al.: A case of autoimmune pancreatitis associated with sclerosing cholangitis, retroperitoneal fibrosis and sjogren's syndrome. Pancreatolgy **5**: 86-91, 2005
- Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al.: Hydronephrosis associated with retroperitoneal fibrosis and sclerosing pancreatitis. Lancet **359**: 1403-1404, 2002
- Yamamoto H, Yamaguchi H, Shinichi A, et al.: Inflammatory myofibroblastic tumor versus IgG4-related sclerosing disease and inflammatory pseudotumor. Am J Surg Pathol **33**: 1330-1340, 2009
- Kamisawa T and Okamoto A: IgG4-related sclerosing disease. World J Gastroentero **14**: 3948-3955, 2008

- 20) Aoki S, Nakazawa T, Ohara H, et al.: Histopathology **47**: 147-158, 2005
Immunohistochemical study of autoimmune pancreatitis using anti-IgG4 antibody and patients' sera.
(Received on November 24, 2009)
(Accepted on March 15, 2010)