

症例

特発性後腹膜線維症の1例

石垣賢人¹⁾、高橋広喜¹⁾、白井剛志²⁾、森俊一¹⁾、鈴木森香¹⁾、鶴飼克明¹⁾

1) 国立病院機構仙台医療センター 総合診療科

2) 東北大学病院 血液・免疫科

抄録

症例は、55歳女性。20XX年12月頃より腰背部痛を自覚するようになり、近医を受診した。鎮痛剤を処方されたが効果なく、痛みが徐々に悪化したため当科へ紹介となった。腹部CT検査で後腹膜に軟部組織濃度の腫瘤により、下大静脈は閉塞していた。画像所見からIgG4関連疾患である特発性後腹膜線維症を疑ったが、血清IgG4値は正常範囲内であった。1か月間の精査中に両側水腎症を認めたため、右側尿管にステントを留置した。診断確定を目的に開腹生検を施行した結果、腫瘍組織に悪性所見は認めず、リンパ球や形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤であり、IgG4陽性細胞は軽度認めるのみであった。臨床経過や画像所見、生検組織での悪性細胞の除外をもとに、特発性後腹膜線維症と診断した。プレドニゾロン40mg/dayによる治療を開始したところ、数日で疼痛は軽減した。治療開始1か月目の腹部CT検査では、腫瘤陰影は縮小し両側水腎症の改善を認めたため、尿管ステントを抜去した。プレドニゾロンは治療開始から3か月経過し、17.5mg/dayまで減量後も再燃なく経過している。下大静脈閉塞と両側水腎症を呈した特発性後腹膜線維症に対し、病理組織学検査による悪性腫瘍の除外診断を行い、ステロイド治療を開始し奏効した1例を経験したので文献的考察を加え報告する。

キーワード：後腹膜線維症， IgG4 関連疾患， 水腎症 下大静脈閉塞

1. はじめに

後腹膜線維症は後腹膜に進行性の非特異的炎症細胞浸潤や線維組織の増殖が生じる疾患であり、次第に周辺臓器への圧迫症状を呈する。近年全身の各臓器に線維化を生ずる疾患は、IgG4関連疾患として認識され、後腹膜線維症はその一形態として報告されるようになった¹⁾。今回われわれは、血清IgG4値の上昇を認めなかった特発性後腹膜線維症に対し、ステロイド治療が奏効した1例を経験したので報告する。

2. 症例

症例：55歳、女性。

主訴：腰背部痛

家族歴：特記事項なし

既往歴：50歳 脂質異常症

現病歴：20XX年12月頃から腰背部痛を自覚し、近医を受診した。鎮痛剤を処方されたが、症状は改善せず、痛みは徐々に悪化したため、精査加療目的に当科紹介となった。

初診時現症：身長155cm、体重57kg、体温36.1℃、血圧120/77 mmHg、心拍数75回/分 SpO₂ 98% (room air)であった。眼瞼結膜：貧血なし、眼球結膜：黄染なし。頸部リンパ節：触知せず。呼吸音：清、左右差なし。心音：整、雑音なし。腹部：平坦、軟。腸蠕動音正常。背部：L2-L4領域にかけて叩打痛を認めた。筋力低下や感覚障害、膀胱直腸障害は認めなかった。四肢：下腿浮腫なし。

血液検査：血液検査では CRP 0.6mg/dl と軽度の炎症反応上昇を認めた。抗核抗体は Centromere 型が高値を呈した。腫瘍マーカーおよび血清 IgG4 値は正常範囲であった (Table 1)。

WBC	7900 / μ l	Na	145 mEq/l	抗核抗体価	640
RBC	437 \times 10 ⁴ / μ l	K	3.9 mEq/l	Homogenous型	<40
Hb	12.3 g/dl	Cl	107 mEq/l	Speckled型	<40
Plt	28.6 \times 10 ⁴ / μ l	Ca	8.8 mg/dl	Nucleolar型	<40
PT-INR	0.93	P	3.6 mg/dl	Centromere型	640
APTT	32.0 sec	CRP	0.6 mg/dl	Peripheral型	<40
D-dimer	1.2 μ g/ml	血糖	97 mg/dl	抗Centromere抗体(+)	
赤沈	70 mm/h	HbA1c	6.2 %	PR3-ANCA	<0.5
				MPO-ANCA	<1.0
TP	6.5 mg/dl			T.SPOT	(-)
Alb	3.4 mg/dl	sIL-2R	399.1 U/ml		
T.bil	0.3 IU/l	CEA	2.6 ng/ml	IgG	1252 mg/dl
AST	12 IU/l	AFP	3.0 ng/ml	IgA	175 mg/dl
ALT	12 IU/l	CA19-9	3.4 U/ml	IgM	141 mg/dl
LDH	191 IU/l	CA125	4.0 U/ml	IgG4	66.2 mg/dl
ALP	291 IU/l	CA15-3	7.2 U/ml		
γ -GT	16 IU/l	SCC	1.7 U/ml		
BUN	8 mg/dl	NSE	10.1 ng/ml		
Cre	0.60 mg/dl	CYFRA	1.9 ng/ml		

Table1 入院時血液検査

入院時画像所見：腹部 CT 検査では腎動脈分岐部レベルから遠位の腹部大動脈、両側腸骨動脈の周囲に軟部組織の肥厚を認め、同部位の下大静脈は閉塞していた (Figure 1)。単純 MRI 検査では、肥厚した腫瘍は T1、T2 とともに低信号を呈し、ガドリウム造影にて造影効果を認めた (Figure 2)。ガリウムシンチグラムでは腹部大動脈の周囲に集積を認めた (Figure 3)。

治療経過：初診時の画像所見から IgG4 関連の後腹膜線維症を疑ったが、血清 IgG4 値は正常範囲であり、悪性腫瘍を除外できなかった。確定診断のために CT ガイド下生検を検討したが、軟部組織が血管周囲に取り囲むように存在していたため、リスクが高いと判断し、当科初診 1 か月後に開腹生検を施行した。この時点で左尿管閉塞による水腎症を呈していたが、症状を認めず経過観察とした。開腹生検から 1 週間後に鎮痛剤で治まらない右背部痛が出現した。腹部 CT 検査を施行し、右側にも水腎症を認め、軽度腎機能障害 (クレアチニン 1.12mg/dl) を呈していたため、右尿管ステント留置術を行った。その際行った逆行性腎盂造影検査では、右尿管の狭窄を認めたが、狭窄部の内腔面に不整像は認めなかった (Figure 4)。分腎尿細胞診検査の結果、悪性細胞は認めなかった。病理組織検査の結果、腫瘍組織は線維性結合織と脂肪織からなり、リンパ球・



Figure1 : 腹部造影 CT 所見

a. 水平断 (腹部大動脈レベル) b. 水平断 (総腸骨動脈分岐部レベル) c. 冠状断

腎動脈分岐部レベルから遠位の腹部大動脈、両側腸骨動脈の周囲に肥厚した軟部陰影 (矢印) を認め、同部位の下大静脈は閉塞 (矢頭) していた。

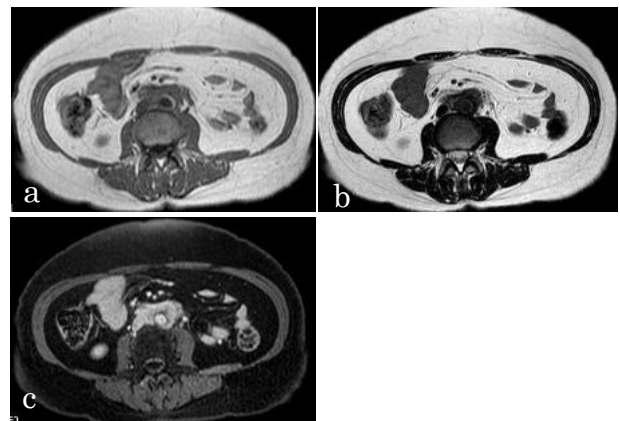


Figure2 : 腹部単純 MRI 所見

a.T1強調像 b.T2強調像 c. ガドリニウム造影

腹部大動脈周囲の軟部組織は T1、T2 とともに低信号を示し、ガドリウム造影にて造影効果を認めた。

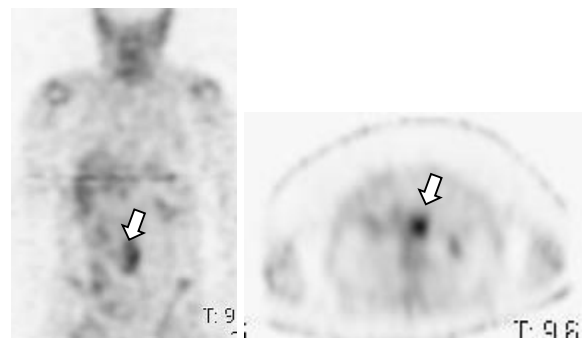


Figure3 : ガリウムシンチ

腹部大動脈周囲の軟部組織に一致した高集積を認めた (矢印)。

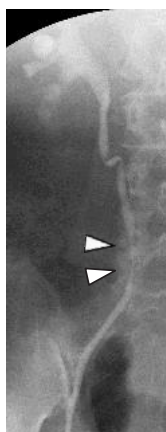


Figure4 :
逆行性腎盂尿管造影
第3から5腰椎レベルで、右側尿管の辺縁平滑な狭窄と内方への偏位を認めた(矢頭)。

形質細胞主体を主体とした炎症細胞浸潤であり、上皮性悪性腫瘍や中皮種は否定的であった。IgG4 陽性細胞は 5-10 個 /HPF 程度であり、免疫組織学的には弱陽性であった (Figure 5)。特発性後腹膜線維症と診断し、外来にてプレドニゾロン 40mg/day 内服を開始した。プレドニゾロン治療後、数日で疼痛は軽減し、治療開始 1 か月目の腹部 CT 検査で病変部の縮小を認めた。プレドニゾロンは、28 日間 40mg/day 内服後、症状を見ながら 2 週間ごとに 5 mg /day 漸減し、さらに 1 か月経過後は 2 週間ごとに 2.5 mg /day 漸減した。この間、病変部の縮小に伴い、両側水腎症は改善し、腎機能も正常化したため治療開始 2 か月後、プレドニゾロン内服 22.5 mg /day の時点で尿管ステントを抜去した。プレドニゾロンは治療開始から 3 か月経過した現在、17.5mg/day まで減量し、加療を継続しているが、疼痛の再燃なく経過している。

3. 考察

後腹膜線維症は後腹膜に線維組織の慢性炎症性増殖をきたし、次第に周囲臓器への圧迫症状が出現する疾患である。1948 年 Ormond²⁾ は、後腹膜の炎症により両側の尿管閉塞を認めた症例を報告し、その疾患概念が確立された。中高年の男性に多く好発し、30%は薬剤、放射線、感染、出血、腫瘍などが原因で発症する二次性の後腹膜線維症であるが、二次性の原因が否定された場合、特発性後腹膜線維症と診断される³⁾。近年、特発性後腹膜線維症は自己免疫の関与が示唆され、自己抗体、高ガンマグロブリン血症、免疫複合体の検出、Sjögren 症候群、

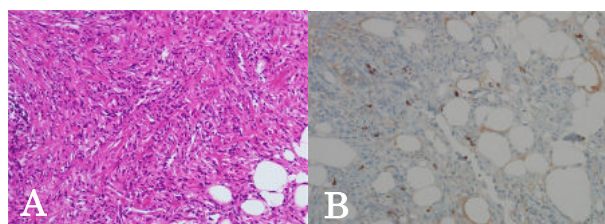


Figure5 : 病理組織学的所見
A : 膠原線維・線維芽細胞の増生とともにリンパ球・形質細胞主体の炎症細胞浸潤を認めた。(HE、×200)
B : IgG4陽性細胞は5・10個 /HPF 程度認めた。(免疫染色、×100)

SLE や関節リウマチの併発により全身性の膠原病ではないかと考えられている^{4,5,6)}。自験例においては、抗核抗体 640 倍 (Centromere 型) で陽性を呈しているが、現時点で限局型の全身性強皮症や原発性硬化性胆管炎の症状は認めていない。

2001 年に Hamano ら⁷⁾ は自己免疫性膵炎と IgG4 の関連を報告して以来、全身性にさまざまな病変を有する IgG4 関連疾患の 1 つとして後腹膜線維症も報告されるようになった^{1,8)}。これまで報告されてきた特発性後腹膜線維症において全例に IgG4 を検討されてはいないが、IgG4 高値を伴う自己免疫性膵炎 22 例のうち、3 例において水腎症を伴う後腹膜線維症の存在が確認されている⁹⁾。後腹膜線維症に IgG4 が上昇するものはおよそ半数とされる一方で、IgG4 関連後腹膜線維症 10 例中 9 例に他の IgG4 関連疾患の併発を認めたとの報告もあり強い関与が推察される^{10,11)}。発生部位は、腹部大動脈周囲 (90%)、次いで腸骨動脈周囲、尿管や腎動脈周囲に好発する¹²⁾。主な症状は疼痛が最も多く、背部痛、側腹部痛、腹痛などが 90%程度に認められる。発症は緩徐のことが多いが、無尿などで急激に発症する例もある。多くの場合、尿管の閉塞をきたし、水腎症や腎機能障害を呈し腎不全にいたる。下大静脈や腸骨静脈にまで病変が進展すると圧迫、狭窄、血栓形成により、下肢の浮腫や間欠性跛行を呈することがある¹³⁾。

後腹膜線維症の診断は、CT では、大動脈周囲に筋肉と同程度の吸収値を示す軟部組織の腫瘤として認められ、尿管の閉塞による水腎症を伴うことが多い³⁾。まれに著明な腫瘤形成をする場合があり、尿

管癌や悪性リンパ腫と鑑別が困難となることがある¹³⁾。MRI では T1 強調画像では低信号を、T2 強調画像では炎症の程度により違い、活動性の炎症時にはやや高信号を呈し、慢性期にはやや低信号を示すとされ、質的な診断も可能とされる¹⁴⁾。活動性炎症を伴う場合にはガリウムシンチグラムで病変部に集積を認めることから有用性が報告されている¹⁵⁾。

2011 年の IgG4 関連疾患包括診断基準に基づいて、以下の診断項目が提案されている¹⁶⁾。(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、腫瘤、結節、肥厚性病変を認めること、(2) 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) を認めること、(3) 病理組織学的に、①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化を認めること、② 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 を超えること。これらの項目のうち、(1) (2) (3) を満たすものを確定診断群 (definite)、(1) (3) を満たすものを準確診断群 (probable)、(1) (2) のみを満たすものを疑診群 (possible) とされる。自験例においては、生検組織での IgG4 陽性細胞が 5 ~ 10/HPF にとどまり、該当したのは上記基準の(1) と(3) の①のみで、診断基準を満たさなかったため、臨床経過、画像所見、生検組織での悪性細胞の除外をもとに特発性後腹膜線維症と診断した。

特発性後腹膜線維症の治療法としては、ステロイドが第一選択薬であり、30 ~ 60mg/day を 4 から 8 週間投与し、数カ月以内に 5 ~ 10 mg /day へ減量し、1 年から 3 年続けることが一般的であるとされる¹⁰⁾。効果不十分の場合は免疫調整剤による治療や内因性のステロイド作用を有する柴苓湯にて症状が経過した報告もある¹⁰⁾。尿管閉塞による水腎症を認めた場合には、尿管ステント留置術や腎瘻増設術を行い、難治例や再発例では尿管剥離術が行われることもある¹¹⁾。

自験例でも臨床所見、画像の特徴、生検組織での悪性細胞の除外をもとに特発性後腹膜線維症と診断し、ステロイド治療を開始したところ奏功している。精査中に両側水腎症による腎機能障害を認めたため、尿管ステントを留置したが、ステロイド治療後に症状は改善し、ステントを抜去した。ステロイド

治療はその有効性から、まず試みるべき治療法であるが、安易な治療診断目的の投与は、悪性リンパ腫や感染症、悪性腫瘍随伴症状であった場合に病状を悪化させる可能性もある¹⁶⁾。自験例のように、特発性後腹膜線維症が疑われる症例で、血清 IgG4 が正常範囲であった場合は、病理学的な悪性腫瘍の除外診断を行ってからステロイド投与を開始すべきである。

4. 結語

下大静脈閉塞と両側水腎症を合併した特発性後腹膜線維症の 1 例を経験した。血清 IgG4 値は正常範囲で、病理組織所見も IgG4 関連疾患の診断基準は満たさなかったが、悪性疾患を否定した上で、ステロイド治療を開始し、良好な経過が得られた。

5. 文献

- 1) 高柳典弘、佐川保、平山泰生、他：腹膜線維症と自己免疫性膵炎が合併したと考えられた 1 例：胆と膵 2003;24:211-215
- 2) Ormond JK. Bilateral ureteral obstruction due to envelopment and compression by an inflammatory retroperitoneal process. J Urol. 1948;59:1072-9
- 3) 當麻武信、太田章三：IgG4 関連後腹膜線維症の 1 例：仙台赤十字病院医学雑誌 2015;24:71-76
- 4) 阪本勝彦、上田季穂、川端 徹、他：多彩な自己抗体を認め、Sjögren 症候群を合併した後腹膜線維症の 1 症例：日本内科学会雑誌 1998;87:2319-2321
- 5) 塚田敏昭、藤川敬太、長郷国彦、他：骨盤腔内の後腹膜線維症を合併した SLE の一例：九州リウマチ 2010;30:38-42
- 6) 塚田敏昭、藤川敬太、野元健之、他：関節リウマチを合併した IgG4 関連疾患の一例：九州リウマチ 2011;31:41-46
- 7) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Engl J Med. 2001;344:732-738

- 8) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol.* 2012;22:1-14
- 9) Hamano H, Kawa S, Ochi Y, et al. *Lancet* 2002;359,1403-1404
- 10) 光岡明人、鈴木理仁、笹栗志朗：後腹膜線維症による下腿浮腫に対し、柴苓湯にて症状が軽快した1例：静脈学 2017;28:35-38
- 11) Chiba K, Kamisawa T, Tabata T, et al: Clinical features of 10 patients with IgG4-related retroperitoneal fibrosis. *Intern Med.* 2013;52:1545-1551
- 12) Vaglio A, Salvarani C, Buzio C. Retroperitoneal fibrosis. *Lancet.* 2006;21:241-251.
- 13) 多田 芳史、長澤 浩平：後腹膜線維症：日本内科学会雑誌 2001 ; 90 : 1476-1481
- 14) 浅山良樹、田嶋強、吉満研吾、他：副腎・後腹膜：後腹膜疾患 後腹膜腫瘍、後腹膜線維症など：腎と透析 2005 ; 59 : 366-372
- 15) 田嶋強、本田浩、吉満研吾、他：泌尿器画像診断の全て、後腹膜後腹膜疾患後腹膜腫瘍、後腹膜線維症など 臨床放射線 2002;47:1429-1450
- 16) 岡崎和一、川茂幸、神澤輝実、他：IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 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：日本内科学会雑誌 2012;101:795-804