

肥厚性硬膜炎は「IgG4 関連疾患」か？

陸 重雄^{1)*} 橋詰 良夫²⁾ 吉田 眞理²⁾ 陸 雄一³⁾

要旨：肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymenigitis ; HP) は multifocal fibrosclerosis (MFS) の部分症状であるという考えがある。自己免疫性膵炎は、MFS の一病変と捉えられるようになり、これら全身の線維化をきたす疾患で、病巣に多数の IgG4 陽性形質細胞が出現し、IgG4 の関連する全身疾患という概念が提唱されている。これまで、HP で IgG4 陽性形質細胞が出現するか否か不明であったが、自験例の硬膜病変に IgG4 陽性形質細胞の出現をみとめた。HP は IgG4 関連疾患の可能性がある。

(臨床神経, 49 : 594—596, 2009)

Key words : 肥厚性硬膜炎, multifocal fibrosclerosis, IgG4, IgG4関連疾患

はじめに

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymenigitis ; HP) は、脳や脊髄硬膜が線維性に肥厚し、臨床的に頭痛、多発脳神経麻痺などをきたす比較的新な疾患で、自己免疫などの関与が推測されている¹⁾。1967年 Comings ら²⁾は multifocal fibrosclerosis (MFS) という、全身の結合組織に線維性慢性炎症をきたす疾患概念を提唱し、1989年 Berger ら³⁾が MFS と HP の合併例を報告して以来、両者の合併が目され、HP が MFS のひとつの病変である可能性が指摘された^{4)~6)}。

一方、自己免疫性膵炎の研究過程で、自己免疫性膵炎と MFS は密接な関係にあり、病変部に多数の IgG4 陽性形質細胞が出現することが明らかとなった。その後、膵臓以外の様々な組織・臓器で IgG4 陽性形質細胞の浸潤する疾患が相次いで報告され、新たな疾患概念が提唱されるにいたった⁷⁾⁸⁾。

しかし、現在にいたるまで HP と IgG4 の関係は不明であり、著者らがしらべた範囲では、IgG4 陽性形質細胞の浸潤について検討した報告はない。HP の 1 例で、硬膜病変に IgG4 陽性形質細胞の浸潤をみとめたので報告する。

症 例

患者：75歳、男性。

主訴：食思不振。

既往歴：狭心症、甲状腺機能低下症、痛風腎による間質性腎炎。

現病歴：2001年11月初旬、食思不振の精査のため消化器

科へ入院。その後体動時のふらつき、さらに軽度の意識障害をきたしたため神経内科に転科した。体温 37.0℃、血圧 146/70 mmHg、食欲不振、嘔気・嘔吐はあったが頭痛はなく、意識はやや傾眠傾向で臥床状態。髄膜刺激症状や脳神経系の異常はみられず、左腱反射亢進と Babinski 徴候をみとめた。

主要検査所見：RBC 238×10⁴/ul、Hb 7.7g/dl、Ht 22.4% (腎性貧血による)、WBC 5,000/ul、Plt 15.7×10⁴/ul、CRP 1.48mg/dl、ESR 90mm(1時間値)。梅毒反応、ACE、ツベルクリン反応、各種自己抗体、PR3-ANCA、MPO-ANCAなどはすべて陰性、血清 IgG4 は未検。

髄液検査：初圧 60mmH₂O、細胞数 1/mm³、蛋白 17mg/dl、糖 73mg/dl、Cl100mg/dl、細胞診 class II。頭部 MRI で広範な硬膜肥厚をみとめた。

肥厚性硬膜炎を考え、2001年11月下旬から5日間ソルメドロール 250mg/日の静注を行ったところ奏効した。診断確定のため穿頭硬膜生検(右前頭部)を実施。組織学的には軽度ながら線維化とリンパ球、線維芽細胞などの浸潤がみられ、HF と考えられた(免疫染色は未実施)。12月になると拒食症状が強くなり、易怒性、多弁など精神症状が出現、入院後約40日で、急に心肺停止状態となり死亡した。

脳硬膜病理所見(剖検)：硬膜は広範に肥厚し、とくに背側部分の大脳鎌、小脳テントで強く、褐色調であった。組織学的には、線維性肥厚と炎症細胞浸潤がみられ (Fig. 1, A)、浸潤細胞はリンパ球がほとんどの所が多いが、形質細胞が多く混在する部分もあり、硬膜の病変部位によって差があった。免疫組織学的には、浸潤したリンパ球は、T細胞マーカー(UCHL-1)、B細胞マーカー(L-26)にそれぞれ陽性を示す細胞が同程度であった。IgG4のモノクローナル抗体で染めると、多くを

*Corresponding author: 社会保険中京病院神経内科 [〒457-8510 名古屋市南区三条 1-1-10]

¹⁾社会保険中京病院神経内科

²⁾愛知医科大学加齢医学研究所神経病理部門

³⁾名古屋第1赤十字病院神経内科

(受付日：2009年6月30日)

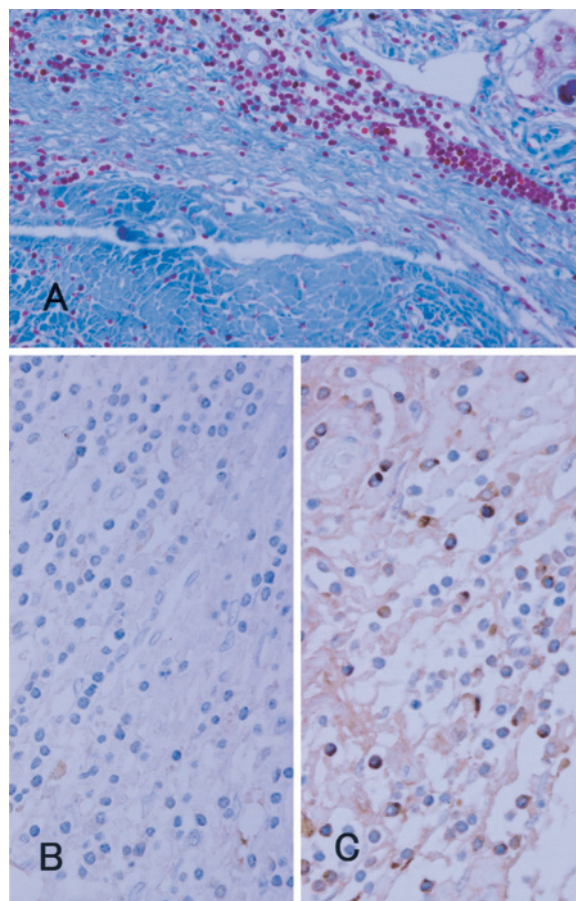


Fig. 1 Pathological findings of the thickened dura.

A (Azan staining, original magnification $\times 200$): Dens fibrosis with abundant inflammatory cells infiltration. B, C (anti-IgG4 monoclonal antibody staining, original magnification $\times 400$): Diffuse infiltrates consisted of lymphocytes are IgG4 negative (B). Many IgG4 positive plasmacytes are also found in other lesions of the dura (C).

占めるリンパ球はIgG4陰性であったが、部位によっては多数のIgG4陽性形質細胞浸潤がみられた (Fig. 1, B, C)。

なお、全身解剖では、死因を特定できる器質的異常は無く、致死的不整脈などの心臓死が推測された。また膵臓他全身諸臓器にMFSに一致する明らかな病変はなかった。

考 察

2001年Hamano⁹⁾が自己免疫性膵炎で血清IgG4gが上昇していることを報告して以来、MFSにふくまれるとしてとりあげられた疾患をはじめ、身体各部に線維性病変をきたす病態で、組織にリンパ球と形質細胞が浸潤し、この形質細胞はIgG4陽性であり、しばしば血清IgG4が上昇することが相次いで報じられた。

自己免疫性膵炎は、病理組織学的特長からlymphoplasmacytic sclerosing pancreatitisと呼ばれ、病理所見はMFSに類似している。さらに、本症では膵とその膵外病変にIgG4陽性

形質細胞が多数浸潤していることが明らかになり、MFSとの合併例があることなどから、全身性の病態であると考えられ、「IgG4関連硬化性疾患」(IgG4-relating sclerosing disease)という新しい疾患概念が提唱されるにいたった⁷⁾。Mikulicz病は涙腺、唾液腺腫脹をきたす原因不明の疾患であるが、自己免疫性膵炎はじめ、様々な炎症性疾患を合併し、高IgG4血症が存在し、病変部位に著明なIgG4陽性形質細胞浸潤がみられることから、Mikulicz病も全身性の病態(systemic IgG4-related plasmacytic syndrome)であるとする考え方が提唱された⁸⁾。これら以外にも、Hyper-IgG4 disease¹⁰⁾など、IgG4をひとつの疾患マーカーとしていくつかの名称があげられているが、いずれも同じ病態を示しており、「IgG4関連疾患」という一つで包括されると思われる。

Berger³⁾の報告以来、HPはMFSの部分症ではないかとする考えはあったが、IgG4との関係は依然不明である。しかし、今回の検討から、HPでは、①MFSとの合併例があり、病理学的にも共に線維化をともなう肥厚性、腫瘍性病変であり、②細胞浸潤の主体はリンパ球であるが、部位によって多数のIgG4陽性形質細胞の浸潤がみられることが示された。この事実は、HPがIgG4関連疾患、ひいては、これと密接な関連が指摘されるMFSの一病変である可能性を示唆している。今回の結果が普遍的な所見であるのか、症例が限られており、今後多くの例で免疫組織化学を加えた検討が必要である。

文 献

- 1) Riku S, Kato S: Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology* 2003; 23: 335—344
- 2) Comings DE, Skubi KB, Van Eyes J, et al: Familial multifocal fibrosclerosis. Findings suggesting that retroperitoneal fibrosis, mediastinal fibrosis, sclerosing cholangitis, Riedel's thyrositis, and pseudotumor of the orbit may be different manifestations of a single disease. *Ann Intern Med* 1967; 66: 884—892
- 3) Berger JR, Snodgrass S, Glaser J, et al: Multifocal fibrosclerosis with hypertrophic intracranial pachymeningitis. *Neurology* 1989; 39: 1345—1349
- 4) Kitano A, Shimomura T, Okada A, et al: Multifocal fibrosclerosis with intracranial pachymeningitis. *Intern Med* 1995; 34: 267—271
- 5) Fukuda W, Kimura M, Akagoi T, et al: Multifocal fibrosclerosis: retroperitoneal fibrosis associated with suprasellar tumor and pachymeningitis. *Intern Med* 2003; 42: 1006—1110
- 6) 他田正義, 小野寺理, 原 賢寿ら: Predonisolone・cyclophosphamide内服併用療法が奏効した、肥厚性硬膜炎をともなうmultifocal fibrosclerosisの1例. *臨床神経* 2006; 46: 128—133
- 7) Kamisawa T, Nakajima H, Egawa N, et al: IgG4-related sclerosing disease incorporating sclerosing pancreatitis, cholangitis, sialadenitis and retroperitoneal fibrosis with

- lymphadenopathy. *Pancreatology* 2006; 6: 132—137
- 8) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al: A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG4-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006; 16: 335—340
- 9) 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
- 10) Neild GH, Rodriguez-Justo M, Wall C, et al: Hyper-IgG4 disease: report and characterization of a new disease. *BMC Medicine* 2006; 4: 23 doi: 10.1186/1741-7015/4/23

Abstract

Is hypertrophic pachymeningitis a dural lesion of IgG4-related systemic disease?

Shigeo Riku, M.D.¹⁾, Yoshio Hashizume, M.D.²⁾, Mari Yoshida, M.D.²⁾ and Yuichi Riku, M.D.³⁾

¹⁾Department of Neurology, Social Insurance Chukyo Hospital

²⁾Department of Neuropathology, Institute for Medical Science of Aging, Aichi Medical University

³⁾Department of Neurology, Japan Red Cross Nagoya Daiichi Hospital

Both multifocal fibrosclerosis and hypertrophic pachymeningitis are rare disorders of unknown etiology, characterised by chronic inflammation leading to dense fibrosis. There have been several reports of multifocal fibrosclerosis with hypertrophic pachymeningitis. Autoimmune pancreatitis is frequently associated with various extrapancreatic lesions, their pathological similarities such as dense inflammatory fibrosis with lymphoplasmacytic infiltration strongly suggests a close relationship between autoimmune pancreatitis and multifocal fibrosclerosis. Recently, autoimmune pancreatitis including these systemic fibrosing disorders may be classified as IgG4-related systemic disease. However, the relationship between HP and IgG4-related systemic disease is still uncertain. We performed immunohistochemical examinations in autopsy specimens from a patients with HP. Histological findings can be summarized as follows: sever interstitial fibrosis and diffuse inflammatory cells infiltration, presenting nonspecific inflammatory changes. Immunohistochemically, diffuse infiltrates in the dura consisted predominantly of UCHL-1 positive T or L-26 positive B lymphocytes. Many IgG4 positive plasma cells were also infiltrated.

To our knowledge, this may be the first report which showed IgG4 positive plasma cells infiltration in the dura in a patient with HP. It is postulated that HP may be a dural lesion of IgG4-related systemic disease.

(*Clin Neurol*, 49: 594—596, 2009)

Key words: multifocal fibrosclerosis, hypertrophic pachymeningitis, IgG4, IgG4-related systemic disease