症例報告

IgG4 高値のチャーグ・ストラウス症候群の1例―治療と IgG4 の関連

秋山 拓也1) 田代 研之1) 山本 明史1)*

要旨:症例は57歳女性である. アレルギー性鼻炎, 喘息の既往があり, ロイコトリエン受容体拮抗薬投与開始約1ヵ月後から両下肢脱力, 両下肢疼痛を自覚した. 好酸球上昇, 神経伝導検査で多発単神経炎をみとめチャーグ・ストラウス症候群(CSS)と診断した. IgG4 594 mg/d/, 胆道系酵素上昇をみとめた. ステロイドパルス療法, 免疫グロブリン大量療法により CSS の病勢を抑制し, 症候, 好酸球, 胆道系酵素, IgG4 の改善をみとめた. CSS に合併する胆道系酵素上昇は従来胆管の好酸球性肉芽腫由来と考えられていたが IgG4 関連硬化性胆管炎の可能性もあると考えられた.

(臨床神経 2013;53:131-135)

Key words: チャーグ・ストラウス症候群, IgG4, アレルギー, 好酸球, 末梢性ニューロパチー

はじめに

チャーグ・ストラウス症候群 (CSS) は気管支喘息, 著明 な好酸球増多をともない、末梢神経障害を合併する全身性血 管炎症候群で、年間発症率 100 万人中 2.7 ~ 3.4 人と比較的 まれな疾患である¹⁾. 重症アレルギー性疾患である CSS で IgG4 が上昇し、病勢抑制により IgG4 の減少をみとめるこ とが 2012 年報告された²⁾. IgG4 は IgG サブクラスのうち 約 35 ~ 51 mg/dl ともっとも少ないが ³), IgG4 が上昇するこ とにより様々な疾患をきたすことが知られており、これら IgG4 関連疾患が 2001 年本邦よりはじめて報告され注目を集 めている⁴⁾. IgG4 関連疾患は血清 IgG4 高値,病変部への著 明な IgG4 陽性形質細胞浸潤、ステロイドへ良好に反応する 特徴をもつ疾患概念である。罹患臓器は涙腺、唾液腺、肺、 胆道, 膵臓, 腎臓, 後腹膜など多岐にわたり, 肥厚性硬膜炎 や下垂体炎が中枢神経領域で報告されている. ロイコトリエ ン受容体拮抗薬投与後に発症した IgG4 上昇をともなった CSS について、その臨床経過、好酸球、IgG4、肝胆道系酵 素の関係推移をふくめ文献的考察を加えて報告する.

症 例

患者:57歳,女性

主訴:両下肢痛,両下肢脱力

既往歴:2008年, 頸椎ヘルニア指摘. 2010年, 副鼻腔炎 に対し内視鏡下副鼻腔手術.

家族歴:特記事項なし.

現病歴:幼少時からアレルギー性鼻炎に罹患していた.

1998年気管支喘息発作あり、その後からテオフィリン、シクレソニド吸入で管理中だった。2011年3月中旬湿性咳嗽悪化にともないモンテルカストナトリウム10 mg/日を開始した。この頃時々心窩部痛を自覚していた。2011年4月中旬感冒症状後疼痛が左側優位足底および足外側に出現してきた。ロキソプロフェン無効のそれら疼痛は時間経過とともに上行してきた。5月上旬から両下肢に脱力が出現し、歩行困難となった。5月中旬 近医から紹介され入院となった。

入院時現症:身長 149 cm, 体重 44 kg, 体温 36.2°C, 血圧 95/66 mmHg, 脈拍 79/分,整. 結膜に貧血,黄疸はなかった. ラ音なく心音に異常をみとめなかった. 皮疹はなかった.神経学的所見で高次脳機能,脳神経および頸部に明らかな異常をみとめなかった. 両上肢筋力低下と感覚障害ないが,両下肢遠位左側優位の軽度から中等度の脱力をみとめた. とくに右足底屈軽度低下し,左足底屈中等度低下しているなど左右差をみとめた. 両下肢遠位左側優位の中等度表在覚,深部覚の低下をみとめた. それら感覚障害は左足外側でとくに顕著だった.両側アキレス腱反射低下し,病的反射はみとめなかった. つかまり立ちがかろうじて可能だった. 自律神経系には明らかな異常をみとめなかった.

検査所見:血算で WBC 28,100/ μ l, 好酸球数 23,357/ μ l と著明な上昇をみとめたが、貧血、血小板減少はみとめなかった。血液生化学で AST 125 IU/l, ALT 141 IU/l, ALP 1,261 IU/l, γ -GTP 116 IU/l と胆道系酵素優位の肝胆道系酵素上昇をみとめた。 腎機能異常なく、電解質異常もみとめなかった。 RF 56 IU/ml と高値だったが、その他 ANCA、抗 M2 抗体などの自己抗体は陰性だった。血清免疫グロブリンは IgE 2,194 IU/ml, IgG 1,895 mg/dl, IgG4 594 mg/dl (<135 mg/dl) と上昇をみとめた。 CRP 1,21 mg/dl と上昇し、 ESR 23 mm/hr、80 mm/2 hr

(受付日:2012年5月23日)

^{*}Corresponding author: 九州厚生年金病院〔〒 806-8501 福岡県北九州市八幡西区岸の浦 1-8-1〕

¹⁾ 九州厚生年金病院

		DL (ms)	CMAP amplitude (mV)	MCV (m/s)	SCV (m/s)	SNAP amplitude (µV)
Median	R	4.1	15.4	53	50	18
	L	3.9	15.7	59	50	16
Ulnar	R	2.5	7.3	64	58	35
	L	2.6	9.2	67	52	19
Tibial	R	4.1	2.2	49		
	L	4.1	1.3	50		
Sural	R				58	2
	L				NE	NE

Table 1 Nerve conducion study on admission.

R: right. L: left. DL: distal latency, CMAP: compound muscle action potential, MCV: motor conduction velocity, SCV: sensory conduction velocity, SNAP: sensory nerve action potential, NE: not evoked. Bold-faced values are abnormal. The CMAP amplitude was measured from peak to peak.



Fig. 1 Plain abdominal CT scan.
The arrow indicates gallbladder wall thickening.

と延長をみとめた. 髄液検査は蛋白 23 mg/d/, 細胞数 1/μ/ と正常だった. 神経伝導検査で (Table 1), 両側脛骨神経振幅低下し, 左側腓腹神経感覚電位は誘発されず, 左右差のはっきりとした身体所見と併せて多発単神経炎が考えられた. 呼吸機能検査で FEV 1.0% 57%と低下し, 胸部単純 CTで両側下葉気管支壁の肥厚をみとめた. 腹部超音波, 腹部単純 CTで胆囊壁の肥厚をみとめた (Fig. 1). 頭部および全脊椎単純MRI は軽度頸椎症をみとめるのみだった.

入院後経過(Fig. 2): アレルギー性副鼻腔炎, 気管支喘息の既往に加え, 好酸球増多と多発単神経炎をみとめたため CSS の診断基準を満たし $^{5/6}$), 第 3 病日ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン(mPSL)1 g/日×3 日間)を開始した. 当時に疼痛に対しプレガバリン 150 mg/日,クロナゼパム 1 mg/日を開始した. 好酸球数は第 5 病日にほぼ正常化した. 症候の改善がほとんどみとめられなかったため第 14 病日再度ステロイドパルス療法(mSPL 1 g/日×3 日間)を

投与したが効果に乏しく、プレガバリンを 375 mg/日へ増量したところ疼痛を半減させた。後療法として 2 回のステロイドパルス療法後、経口プレドニゾロン 40 mg/日を開始した。第 20 病日頃に肝胆道系酵素も正常化した。血液検査上の炎症反応所見の改善後も残存する神経症状に対し、第 46 病日免疫グロブリン大量療法(IVIg 16 g/日×5 日間)を施行し、明らかな疼痛の軽減をえた。全経過を通じ、脱力の改善は軽度だったが疼痛の大幅な改善をみとめた。同時に IgG4 が緩徐に正常化した。

老 察

本例はロイコトリエン受容体拮抗薬開始後に多発単神経炎、IgG4と肝胆道系酵素上昇をともなった CSS の一例である。ロイコトリエン受容体拮抗薬 (LTA) による CSS 発病がうたがわれているが否定的な意見も多い。たとえば喘息治療で LTA を開始すると同時に経口ステロイドを減量したために CSS を発病したり、CSS 発病初期症状を元来から存在する症状の悪化としてとらえ、LTA を開始するも症状を抑制できず CSS と診断されるなど、LTA が CSS 発病の引き金と考えにくいとする意見がある 7^{-9} . しかしながら LTA が CSS 発病に関係していることを完全には否定されておらず、本例も病歴から LTA が CSS の誘引である可能性は否定できない。LTA 以外に吸入ステロイド、オマリズマブ、コカインの使用と CSS 発病の関係がうたがわれる例が報告されている 10^{10-12} .

IgG4 関連疾患をふくめ IgG4 の詳細な役割は不明な部分も多いが、IgG4 は Th2 により産生促進され、補体系を活性化せず $^{13)}$ 、抗原と結合してアレルゲン活性を失わせる blocking antibody として働くなどアレルギー反応を抑制する機序が報告されている $^{14)-16}$. 喘息でいえば軽症例、中等症例で IgG4 の上昇はほとんどみとめないが 17 、重症例の一部で IgG4 の上昇をみとめる 18 、 膠原病領域の中で CSS の IgG4 上昇率はもっとも高く 19 、IgG4 135 mg/d l をカットオフとしたばあい、活動性ある CSS の IgG4 異常率は二つの報告で 5 例中 4 例

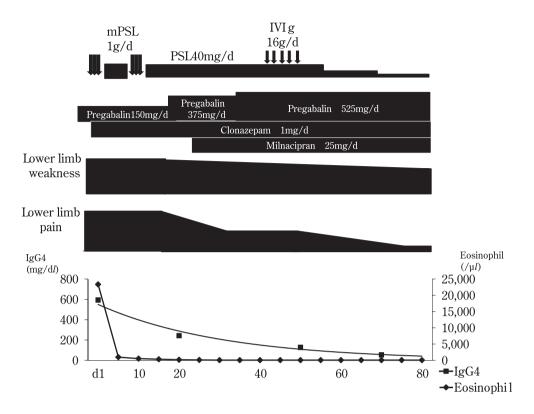


Fig. 2 Clinical course of this case. This figure shows the clinical course of this case. d: day.

(80%), 24 例中 18 例 (75%) だった ²⁾²⁰⁾. CSS が Th2 を介し た好酸球や IgE が上昇する重症アレルギー性疾患であり 21 . それに対する上記のようなアレルギー抑制反応のため IgG4 が上昇したと推察することもできる. しかし IgG4 は自己免 疫性膵炎などアレルギー性素因のない病態でも上昇するた め、IgG4上昇にはアレルギー要素以外の要因の関与も十分 に考えられる. IgG4 が直接的に CSS の病態過程にかかわっ ているのか、また非炎症性サイトカインによる防御的反応と して上昇しているのか、現在まだ解明されていない、また CSS の中で IgG4 異常群と IgG4 正常群で臨床的特徴に大き な差異はなく、ANCA 陽性陰性の有無と IgG4 の相関関係は なかったとされている²⁾. 本例で好酸球数が急激に改善した 一方, IgG4 は緩やかに改善した. これは好酸球の半減期が 数時間であることに対し、IgG4 の半減期は約21日であるこ とから半減期の差によると考えられた¹³⁾. また IVIg により 免疫グロブリン中の IgG4 が血清 IgG4 を上昇させることも 懸念されるが、本例で使用した乾燥スルホ化人免疫グロブリ ン中の IgG4 は IgG サブクラスの中で 0.6% をしめており, 約 400 mg/kg×5 日間の投与で計算上 IgG4 はわずか 31 mg/dl しか上昇しない²²⁾. この結果から本例の IgG4 推移に IVIg は 大きな影響を示さなかったと考えられる.

本例で胆道系酵素優位の肝胆道系酵素上昇を呈していたが、一日の加療の遅れが重篤な神経障害をひきおこす CSS に対しステロイドパルス療法を可及的におこなったため、

MRCP、EPCP などによる画像や病理所見で証明されていな いが、胆道系酵素が上昇し、ステロイドパルス療法でそれら が正常化したことから胆管炎の可能性が示唆された. CSS に胆道系病変を合併する頻度は96例中1例(1.04%)と少 なく²³⁾、従来 CSS に合併する胆管炎は好酸球性胆管炎と考 えられていたが、近年 CSS に IgG4、胆道系酵素上昇をとも なっている例が報告され、この中で IgG4 関連硬化性胆管炎 が CSS に合併したうたがいがもたれている²⁴⁾. IgG4 関連硬 化性胆管炎とは血清 IgG4 上昇、病変局所の線維化と IgG4 陽 性形質細胞のいちじるしい浸潤などを特徴とする硬化性胆管 炎であるが、その病態生理は他の IgG4 関連疾患同様まだ解 明されていないものが多い. IgG4 の病態生理が解明されて いるものとして落葉状天疱瘡があげられるが、抗体を媒介し たエフェクター機能や補体活性をともなわず IgG4 が上皮抗 原であるデスモグレインに結合し, 直接的に上皮層の破壊, 水疱形成をひきおこすという機序が考えられている²⁵⁾. こ のように IgG4 自体に病態に直接関与する可能性があり、好 酸球性胆管炎と IgG4 関連硬化性胆管炎はどちらも頻度が少 なく、また確立した診断基準はないため、本例でIgG4 関連 硬化性胆管炎の合併も否定できないと考えられた.

最後に本例の多発単神経炎について考察する. CSS に多 発単神経炎を合併する頻度は 58%~71.8%と高値であり、神 経症状が機能予後を左右する ²⁾²³⁾. 本患者のもっとも苦痛で あった疼痛にもっとも効果があったものが IVIg と考えられ た. CSS に対する乾燥スルホ化人免疫グロブリンの保険適応はステロイド剤による適切な治療(原則として、プレドニゾロン換算で 40 mg/日を 4 週間以上投与)によっても十分な効果のえられない患者が対象である。本例はステロイドパルス療法および後療法で症候の改善が思わしくなく上記適応を満たしていたため、末梢神経障害に対し IVIg を使用した. IVIg の作用機序について不明な部分も多いが、末梢神経障害改善過程で再髄鞘化をうながすことも考えられている 260271. しかしながら本症例は神経伝導検査上軸素障害を呈していた. 疼痛に IVIg の効果があった理由は、神経生検を施行していないため明確に断定できないが、血液検査上炎症は終息していたが末梢神経自体の炎症が残存していた可能性も考えられた.

本報告の要旨は,第196回日本神経学会九州地方会で発表し,会 長推薦演題に選ばれた.

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- Watts RA, Lane SE, Bentham G, et al. Epidemiology of systemic vasculitis: a ten-year study in the United Kingdom. Arthritis Rheum 2000;43:414-419.
- Vaglio A, Strehl JD, Manger B, et al. IgG4 immune response in Churg-Strauss syndrome. Ann Rheum Dis 2012;71:390-393.
- Aucouturier P, Danon F, Daveau M, et al. Measurement of serum IgG4 levels by a competitive immunoenzymatic assay with monoclonal antibodies. J Immunol Methods 1984;74:151-162.
- 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.
- Fries JF, Hunder GG, Bloch DA, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of vasculitis. Summary. Arthritis Rheum 1990;33:1135-1136.
- 6) Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCAassociated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. Ann Rheum Dis 2007;66:222-227.
- Nathani N, Little MA, Kunst H, et al. Churg-Strauss syndrome and leukotriene antagonist use: a respiratory perspective. Thorax 2008;63:883-888.
- 8) Bibby S, Healy B, Steele R, et al. Association between leukotriene receptor antagonist therapy and Churg-Strauss syndrome: an analysis of the FDA AERS database. Thorax 2010;65:132-138.
- Keogh KA. Leukotriene receptor antagonists and Churg-Strauss syndrome: cause, trigger or merely an association? Drug Saf 2007;30:837-843.
- 10) Le Gall C, Pham S, Vignes S, et al. Inhaled corticosteroids and Churg-Strauss syndrome: a report of five cases. Eur Respir J

- 2000:15:978-981.
- 11) Wechsler ME, Wong DA, Miller MK, et al. Churg-strauss syndrome in patients treated with omalizumab. Chest 2009;136: 507-518.
- Orriols R, Muñoz X, Ferrer J, et al. Cocaine-induced Churg-Strauss vasculitis. Eur Respir J 1996;9:175-177.
- 13) Nirula A, Glaser SM, Kalled SL, et al. What is IgG4? A review of the biology of a unique immunoglobulin subtype. Curr Opin Rheumatol 2011;23:119-124.
- 14) Nakagawa T, Miyamoto T. The role of IgG4 as blocking antibodies in asthmatics and in bee keepers. Int Arch Allergy Appl Immunol 1985;77:204-205.
- 15) Panzani RC, Ariano R, Augeri G. Monitoring of specific IgG4 antibodies in respiratory allergy due to the pollen of Parietaria judaica. Evidence for a protective role. Allergol Immunopathol (Madr) 1996;24:263-268.
- 16) Hussain R, Poindexter RW, Ottesen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis. Predominant localization of blocking antibody to the IgG4 subclass. J Immunol 1992;148: 2731-2737.
- 17) Hoeger PH, Niggemann B, Haeuser G. Age related IgG subclass concentrations in asthma. Arch Dis Child 1994;70:179-182
- 18) de Moraes Lui C, Oliveira LC, Diogo CL, et al. Immunoglobulin G subclass concentrations and infections in children and adolescents with severe asthma. Pediatr Allergy Immunol 2002;13:195-202.
- 19) 山本元久, 西本憲弘, 田邉谷徹也ら. IgG4 関連疾患の診断マーカーと治療マーカーとしての血清 IgG4 値測定の有用性. 日臨免疫会誌 2012:35:30-37.
- 20) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. Intern Med 2010;49:1365-1370.
- 21) Dallos T, Heiland GR, Strehl J, et al. CCL17/thymus and activation-related chemokine in Churg-Strauss syndrome. Arthritis Rheum 2010;62:3496-3503.
- 22) 比留間潔. 国内および国外静注用免疫グロブリン製剤の性状の比較研究. Prog Med 2010;30:2425-2429.
- 23) Guillevin L, Cohen P, Gayraud M, et al. Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. Medicine (Baltimore) 1999;78:26-37.
- 24) 岩室雅也,河本博文,平尾 謙ら.アレルギー性肉芽腫性血管炎に硬化性胆管炎を併発した一例. モダンフィジシャン2010;30:1233-1236.
- 25) Rock B, Martins CR, Theofilopoulos AN, et al. The pathogenic effect of IgG4 autoantibodies in endemic pemphigus foliaceus (fogo selvagem). N Engl J Med 1989;320:1463-1469.
- 26) Stangel M, Toyka KV, Gold R. Mechanisms of high-dose intravenous immunoglobulins in demyelinating diseases. Arch Neurol 1999;56:661-663.
- 27) Dalakas MC. Mechanism of action of intravenous immunoglobulin and therapeutic considerations in the treatment of autoimmune neurologic diseases. Neurology 1998;51:2-8.

Abstract

A case of Churg-Strauss syndrome with elevated IgG4 —the association between treatment and IgG4

Takuya Akiyama, M.D.¹⁾, Kenshi Tashiro, M.D.¹⁾ and Akihumi Yamamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Kyushu Kosei Nenkin Hospital

We report the case of a 57-year-old woman, known to have had allergic sinusitis and bronchial asthma, and had been treated with leukotriene receptor antagonist for one month, at the time of presentation. She complained of bilateral weakness and pain in her lower extremities and her laboratory investigations revealed an elevated absolute eosinophil count of 23,357/µl, elevated biliary enzymes and an IgG4 level of 594 mg/dl. Nerve conduction study revealed mononeuritis multiplex. She was therefore diagnosed with Churg-Strauss syndrome and started on pulse steroids and intravenous immunoglobulins. Her symptoms were alleviated, her absolute eosinophil count and biliary enzymes both improved at the same time and her IgG4 level also decreased. Although elevated biliary enzymes occurring with CSS was thought to be due to a bile duct eosinophilic granuloma, we cannot rule out the possibility of IgG4-related sclerosing cholangitis, because of her elevated IgG4.

(Clin Neurol 2013;53:131-135)

Key words: Churg-Strauss syndrome, IgG4, allergy, eosinophil, peripheral neuropathy