

ステロイド漸減中に眼窩先端症候群が再燃した MPO-ANCA 陽性の IgG4 関連肥厚性硬膜炎の 1 例

岩波 正興¹⁾ 小川 知宏¹⁾ 田中 喜展²⁾
兵頭 明夫²⁾ 上田 善彦³⁾ 宮本 智之^{1)*}

要旨：症例は 75 歳の男性である。難聴、嘔声が出現し、5 ヶ月後に頭痛、食欲低下が出現した。炎症反応、血清 IgG4 高値、MPO-ANCA 陽性で、頭部 MRI 造影 T₁ 強調像で造影されるびまん性硬膜肥厚をみとめた。硬膜生検組織では多数の IgG4 陽性形質細胞が存在し、MPO-ANCA 陽性の IgG4 関連肥厚性硬膜炎と診断、初期治療は大量ステロイド療法にて臨床症状、血清学的・画像所見は改善した。しかしステロイド減量中に再燃し右眼窩先端症候群と漿液性網膜剥離を呈し免疫抑制薬を追加した。本例はステロイド単独療法による減量が困難で、免疫抑制薬の併用が必要であった。

(臨床神経 2014;54:52-55)

Key words：肥厚性硬膜炎，眼窩先端症候群，IgG4 関連疾患，MPO-ANCA，免疫抑制薬

はじめに

肥厚性硬膜炎は脳あるいは脊髄硬膜に線維性肥厚を呈する慢性炎症性疾患であるが、近年、睪腺、涙腺・唾液腺、胆管、肺、腎臓、漏斗下垂体など多臓器にわたる IgG4 関連疾患に属する肥厚性硬膜炎の症例が報告されている¹⁾²⁾。しかし、その診断基準と治療指針は確立されておらず、長期予後不明である¹⁾²⁾。本例は血清 IgG4 高値、MPO-ANCA 陽性、びまん性に肥厚した硬膜生検の病理所見から IgG4 関連肥厚性硬膜炎と診断し、その病態と治療に示唆を与えてくれた貴重な症例と考え報告する。

症 例

症例：75 歳、男性

主訴：嘔声、聴力低下、頭痛、食欲低下

既往歴：49 歳 脳梗塞、55 歳 脂質異常症 糖尿病、65 歳 肺気腫。

現病歴：2010 年 3 月両側難聴、嘔声が出現し近医耳鼻科を受診し、7 月に両側中耳炎の診断で鼓膜切開術を施行された。9 月中旬頭痛から食欲低下になり近医で入院加療したが症状の改善がなく当科を紹介受診した。

入院時現症：身長 160 cm、体重 40 kg、体温 37.4℃、血圧

143/76 mmHg、脈拍 78 回/分・整。眼瞼結膜に貧血・黄疸みとめず、表在リンパ節腫脹なし、呼吸音正常、心雑音なし、下腿浮腫なし。神経学的所見上、意識清明、視力と対光反射は正常、眼球運動の制限なく、両側感音性難聴をみとめた。咽頭反射、嚥下機能は正常であった。右不全片麻痺、同肢の腱反射は亢進していた。小脳系、感覚系、自律神経系に異常所見はなかった。

検査所見：WBC 9,100/μl、CRP 12.04 mg/dl と上昇。肝酵素、電解質、腎機能に異常なし。P-Amylase 80 U/l、FT4 2.94 ng/dl、FT3 4.26 pg/dl、TSH 0.005 μU/ml、IgG 2,453.0 mg/dl、IgG4 254.0 mg/dl、IgA 41.0 mg/dl、IgM 320.0 mg/dl、MPO-ANCA 181 EU、PR3-ANCA < 10 EU、抗 SS-A < 7.0 U/ml、抗 SS-B 抗体 < 7.0 U/ml、抗 DNA 抗体 < 2.0 IU/ml、CH-50 57.1 U/ml、C3 128.0 mg/dl、C4 44.2 mg/dl であった。尿所見は蛋白・潜血陰性、β2-ミクログロブリン 91.3 ng/ml、脳脊髄液検査では初圧 70 mmH₂O、無色透明、細胞数 8/mm³（多核球：単核球 = 5 : 3）、蛋白 39.5 mg/dl、糖 72.0 mg/dl で、細菌、真菌、結核菌培養は陰性であった。頭部 MRI T₁ 強調像・造影（2011 年 10 月中旬）ではびまん性の硬膜肥厚（Fig. 1A～C）と左内包後脚周囲に T₁ 低信号、T₂ 高信号をみとめた。硬膜生検（2011 年 10 月中旬）の組織検査では IgG4 陽性形質細胞が強拡大視野で 10 個以上みられた（Fig. 2）。

入院後経過：血清 IgG4 254.0 mg/dl（135 mg/dl 以上）、硬膜組織に多数の IgG4 陽性形質細胞浸潤と線維性変化があり、

*Corresponding author: 獨協医科大学越谷病院神経内科〔〒 343-8555 埼玉県越谷市南越谷 2-1-50〕

¹⁾ 獨協医科大学越谷病院神経内科

²⁾ 獨協医科大学越谷病院脳神経外科

³⁾ 獨協医科大学越谷病院病理部

（受付日：2013 年 1 月 23 日）

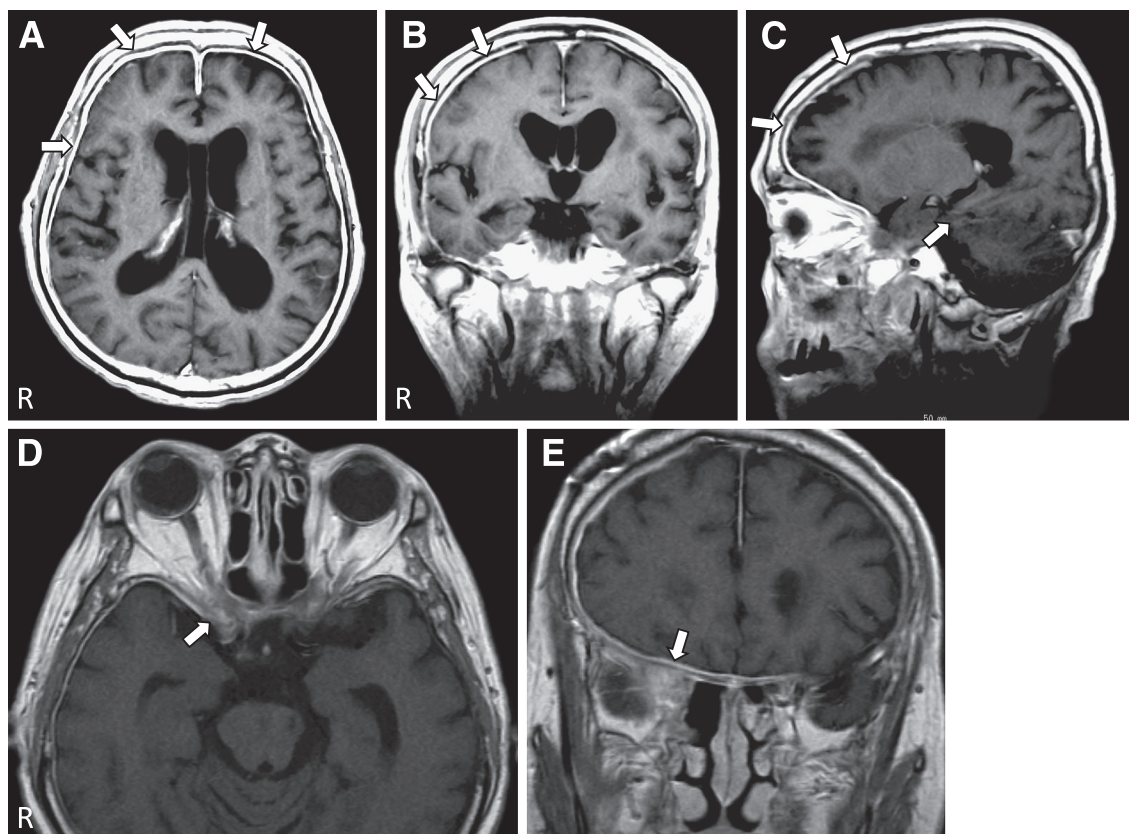


Fig. 1 Brain magnetic resonance imaging.

Gadolinium enhanced T₁ weighted imaging (A: Axial, 1.5 T; TR 457.0 ms, TE 15.0 ms, B: Coronal, 1.5 T; TR 420.0 ms, TE 10.0 ms, C: Sagittal, 1.5 T; TR 420.0 ms, TE 10.0 ms, D: Axial, 1.5T; TR 420.0 ms, TE 15.0 ms, E: Coronal, 1.5 T; TR 420.0 ms, TE 15.0 ms). MRI revealed dural thickening with marked enhancement (A, B, C: October, 2011). Right orbit and frontal dura matter thickening with enhancement were observed (D, E: May, 2012).

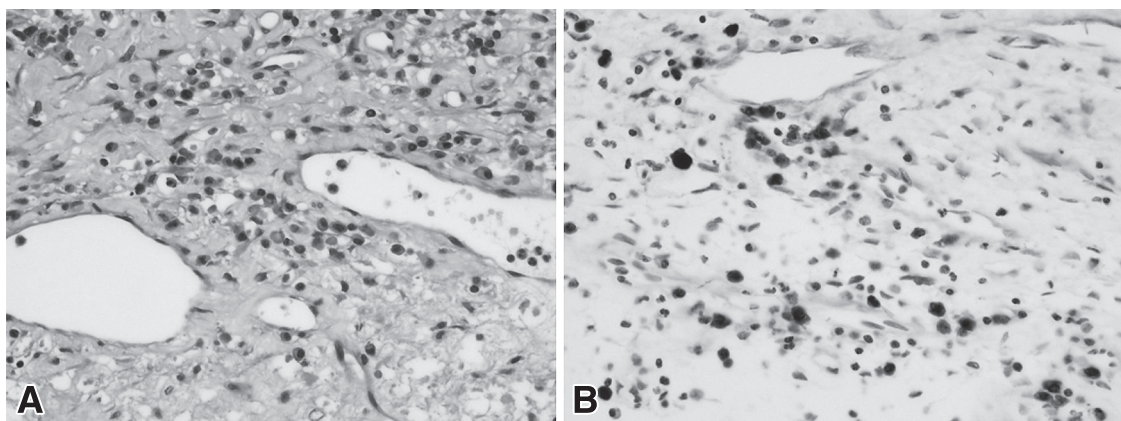


Fig. 2 Meningeal biopsy specimen.

(A) Hematoxylin-eosin staining of the dura mater. Fibrous dural hyperplasia with lymphocytes and plasma cells infiltration is detected. (B) Immunohistochemistry of the dura mater using anti-immunoglobulin G (IgG) 4 antibody. Immunohistochemistry demonstrates an increased percentage of IgG4-positive plasma cells. There was no caseation necrosis, vasculitis or malignancy (magnification $\times 400$).

サルコイドーシス、血管炎の所見はなく IgG4 関連肥厚性硬膜炎と診断した³⁾。診断確定後にメチルプレドニゾン (mPSL) 1 g/日、3 日間施行 (1 クール) し、後療法は経口プレドニゾン (PSL) 60 mg/日から 5 mg/週毎に漸減した。頭痛、食欲低下はすみやかに改善したが、嗄声と難聴は残存した。PSL 30 mg/日に減量した時点でふたたび食欲低下が出現し、mPSL 1 クール追加後に改善した。PSL 減量中に β -D グルカンが上昇し、フルコナゾール (FCZ) 100 mg を開始した。

2011 年 11 月下旬から右視力低下 (0.01)、2012 年 2 月、漿液性網膜剥離が明らかになった。4 月 (PSL 20 mg/日服用時)、右眼瞼下垂、右外眼筋の全方向の運動制限、視力低下 (光覚弁) を呈した。頭部 MRI 所見 (2012 年 5 月上旬) で、頭蓋底部から眼窩先端付近に硬膜肥厚が増悪 (Fig. 1D, E) と右上鼻甲介上縁に T₂ 高信号の貯留をみとめた。経鼻的切開排膿術を施行し、FCZ 100 mg をボリコナゾール 300 mg に変更した。血清アスペルギルス、カンジダ抗原陰性、排膿液の細菌と真菌培養は陰性であった。硬膜肥厚に対して mPSL 1 g/日、5 日間施行後 PSL 60 mg/日から漸減し、50 mg/日の時点でタクロリムス (TCL) 3 mg を追加した。その 2 週間後から右眼瞼下垂・眼球運動制限は改善し、視力は指数弁程度に回復した。

考 察

本例はび慢性に硬膜肥厚をきたし MPO-ANCA 陽性、血清 IgG4 高値、組織学的に線維化形成と IgG4 陽性形質細胞とリンパ球の浸潤が多数みとめられたが、血管およびその周囲には巨細胞を有する肉芽腫性変化、フィブリノイド壊死などはみとめられなかったことから IgG4 関連肥厚性硬膜炎と診断した。初期はステロイド療法の反応が良好であったが、PSL 20 mg/日の減量時点で病態が再燃した。再発時において血清 IgG4 は正常範囲内、MPO-ANCA 陰性のままで、血清 CRP のみが増加した。致死的な経過をとる真菌性の眼窩先端症候群⁴⁾を念頭に抗真菌薬を開始したが改善の兆しがなく、免疫療法を強化したところ眼球運動がすみやかに改善した。しかし、視力低下の回復は不良であった。血清 IgG4 と MPO-ANCA は病勢の指標にはならなかった。

両側視力障害で発症した MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎の症例では、視力障害の原因として虚血性病変によるものと、肥厚した硬膜腫瘍の圧迫による二つの機序を推察され、症状出現時の治療は PSL 10 mg/日隔日とシクロホスファミド (CP) 50 mg/日隔日であった⁵⁾。IgG4 高値で MPO-ANCA と PR3-ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の報告例ではステロイド抵抗性で CP の追加投与が必要で、組織所見から IgG4 関連の病態よりも ANCA 関連の病態が強く影響していると推察している⁶⁾。一方、IgG4 関連肥厚性硬膜炎においても PSL 10 mg/日の維持 3 年目で再発し、CP 100 mg/日が追加使用された⁷⁾。肥厚

性硬膜炎における免疫抑制薬の選択は CP 以外に、アザチオプリン、メトトレキサート、TCL を使用した報告例がある⁸⁾⁹⁾。本例において視力回復が悪かった理由は、視神経圧迫の機序に加えて漿液性網膜剥離¹⁰⁾を合併していたためと考えられる。さらに、痛みをとめない両側中耳炎と感音性難聴が病初期の症状であったこと、PSL 20 mg/日以下の減量が困難で⁸⁾、早期に免疫抑制薬の併用が必要であったことから、IgG4 関連病態と合わせて ANCA 関連血管炎の病態が関与し予後不良になった可能性が考えられる。今後、IgG4 関連肥厚性硬膜炎における長期維持療法の指針の確立と ANCA 関連病態との関連についての解明が必要であろう。

謝辞：貴重なご意見をいただきました鈴木利根先生 (眼科) と滝口義晃先生に感謝いたします。

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

文 献

- 1) Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765-776.
- 2) Kosakai A, Ito D, Yamada S, et al. A case of definite IgG4-related pachymeningitis. *Neurology* 2010;75:1390-1392.
- 3) 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。新規疾患、IgG4 関連多臓器リンパ増殖性疾患 (IgG4+MOLPS) の確立のための研究班。IgG4 関連疾患包括診断基準 2011. 日内会誌 2012;101:795-804.
- 4) 田中章浩, 吉田誠克, 諫山玲名ら。眼窩先端症候群を呈した非浸潤型副鼻腔アスペルギルス感染症の 1 例。臨床神経 2011;51:219-222.
- 5) 林 聖也, 菅野直人, 西山修平ら。両眼性の視力障害をきたした MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎の 1 例。臨床神経 2012;52:152-155.
- 6) Iguchi A, Wada Y, Kobayashi D, et al. A case of MPO- and PR3-ANCA-positive hypertrophic cranial pachymeningitis with elevated serum IgG4. *Mod Rheumatol* 2012;23:151-155.
- 7) Nishijima H, Arai A, Kon T, et al. Intracranial immunoglobulin G4-related disease successfully treated by steroid and oral cyclophosphamide: A case report. *Neurol Clin Neurosci* 2013; 1:38-40.
- 8) 植田晃広, 上田真努香, 三原貴照ら。肥厚性硬膜炎の臨床像とステロイド治療法に関する 1 考察：自験 3 症例と文献例 66 例からの検討。臨床神経 2011;51:243-247.
- 9) 亀田知明, 土井 宏, 富田敦子ら。タクロリムスが奏功した肥厚性硬膜炎の 41 歳男性例。神経内科 2009;71:203-206.
- 10) Ferencz JR, Rosen E, Tam G, et al. Treatment of total exudative retinal detachment due to central retinal vein occlusion by intravitreal bevacizumab in a patient with p-ANCA vasculitis. *Clin Ophthalmol* 2007;1:347-351.

Abstract

Orbital apex syndrome due to relapse during steroid tapering in a patient with MPO-ANCA-positive IgG4-related hypertrophic pachymeningitis

Masaoki Iwanami, M.D.¹⁾, Tomohiro Ogawa, M.D.¹⁾, Yoshinori Tanaka, M.D.²⁾,
Akio Hyoudo, M.D.²⁾, Yoshihiko Ueda, M.D.³⁾ and Tomoyuki Miyamoto, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

²⁾Department of Neurosurgery, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

³⁾Department of Pathology, Dokkyo Medical University Koshigaya Hospital

A 75-year-old man developed hearing loss and hoarseness; 5 months later, he suffered from headache and loss of appetite. A blood test showed an inflammatory reaction, a high level of serum IgG4 (254.0 mg/dl), and positive reaction for MPO-ANCA. Gadolinium enhanced T₁ weighted head magnetic resonance imaging (MRI) revealed dural thickening with marked enhancement. Infiltration of lymphocytes and anti-IgG4-positive plasma cells were detected in the dura mater by meningeal biopsy; thus, he was diagnosed with MPO-ANCA-positive IgG4-related hypertrophic pachymeningitis. His clinical manifestations, and serologic and MRI findings improved with steroid treatment; however, they recurred during steroid tapering and he presented with right orbital apex syndrome. We then added an immunosuppressive drug to his regimen. It was difficult to reduce the symptoms of this case, with oral steroid monotherapy, and its combination with an immunosuppressive drug was necessary.

(Clin Neurol 2014;54:52-55)

Key words: hypertrophic pachymeningitis, orbital apex syndrome, IgG4-related disorder, MPO-ANCA, immunosuppressive drug
