

症例報告

著明な軸索障害を認め治療に抵抗性であった IgG4 関連末梢神経障害の 1 例

鈴木 祐^{1)*} 白石 眞¹⁾ 山田 浩史¹⁾
土居 正知²⁾ 加藤 雅之³⁾ 長谷川泰弘¹⁾

要旨：症例は 78 歳男性。両側膝下以下のしびれと疼痛を自覚し受診。同部位に温痛覚障害及び異常感覚、四肢腱反射の消失を認めた。血清 IgG4 高値、腹部単純 CT ではリンパ節腫大、骨髓生検で IgG4 陽性細胞を認め、IgG4 関連疾患と診断した。Prednisolone 30 mg/日の内服を開始したがしびれは改善しなかった。神経生検では、Masson trichrome 染色で血管閉塞像を、Luxol fast blue bodian 染色で髄鞘を僅かに認めるのみであった。ステロイド抵抗性の IgG4 関連末梢神経障害例は稀であるが、本症例では血管閉塞との関連が示唆され、早期からの治療介入を要するものと思われる。

(臨床神経 2016;56:323-327)

Key words：IgG4 関連疾患、軸索障害、閉塞血管、ステロイド抵抗性

はじめに

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 高値、組織への著明な IgG4 陽性形質細胞の浸潤、ステロイドに対する良好な反応性などを特徴とする全身性疾患であり、わが国では、2010 年 2 月に厚生労働省の研究班により IgG4 関連疾患¹⁾と統一して呼ぶことが提唱されている。罹患臓器は多臓器にわたる全身性疾患であり²⁾、神経系では中枢神経系^{3,4)}のみならず、近年、末梢神経障害⁵⁻⁷⁾の報告も散見される。今回我々はステロイド治療に抵抗性であった難治性 IgG4 関連末梢神経障害を経験したので文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者：78 歳、男性

主訴：足がしびれる

既往歴：膜性腎症、前立腺肥大症。

生活歴：特記事項なし。

現病歴：2011 年より膜性腎症にて当院腎臓高血圧内科を入院しており、2014 年 1 月の血液検査から、総蛋白/アルブミン比の解離、貧血の進行が出現し、経過観察中であった。2014 年 6 月中旬から両側膝下以下のしびれ、びりびりした疼痛を

自覚した。血液検査では IgG4 高値、補体低値、IgE-RIST 高値を認めた。腹部 CT では腸間膜や後腹膜にリンパ節腫大を複数認め (Fig. 1A, B)、肝臓や脾臓の腫大を認めた。多発性骨髄腫を疑い、骨髓生検を施行したところ、10/HPF を超える IgG4 陽性形質細胞を認めた (Fig. 2A)。8 月中旬に紫斑が出現し、皮膚生検でも同様に IgG4 陽性形質細胞を認め (Fig. 2B)、IgG4 関連疾患と診断した。9 月下旬から prednisolone 30 mg/日の内服を開始し、紫斑は消失し、血液検査では IgG、IgG4 は改善した。しかし、両下肢のしびれ、疼痛は改善せず、2014 年 11 月下旬に入院となった。

入院時現症：血圧 98/67 mmHg、脈拍 78/分・整、体温 36.7°C、意識清明、見当識障害なし。頭頸部、胸腹部に異常は認められなかった。神経学的所見では、脳神経に異常所見は認めなかった。運動系は橈骨神経支配の上腕三頭筋、腕橈骨筋、橈側手根伸筋、正中神経支配の橈側手根屈筋、短母指外転筋、尺骨神経支配の母指内転筋の筋力低下は認めなかった。その他の上肢の筋力低下は認めなかった。下肢は脛骨神経支配の、大腿二頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋に筋力低下は認めず、深腓骨神経支配の前脛骨筋、長母趾伸筋、長趾伸筋も筋力低下は認めなかった。その他の下肢の筋力低下は認めなかった。上肢では感覚障害は認めず、左腓骨神経領域に著明で、遠位側優位で左側に温痛覚障害、異常感覚を認めた。同

*Corresponding author: 聖マリアンナ医科大学神経内科 [〒 216-8511 神奈川県川崎市宮前区菅生 2-16-1]

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学神経内科

²⁾ 聖マリアンナ医科大学診断病理学

³⁾ 聖マリアンナ医科大学血液内科

(Received October 29, 2015; Accepted February 24, 2016; Published online in J-STAGE on April 19, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneurology-000835

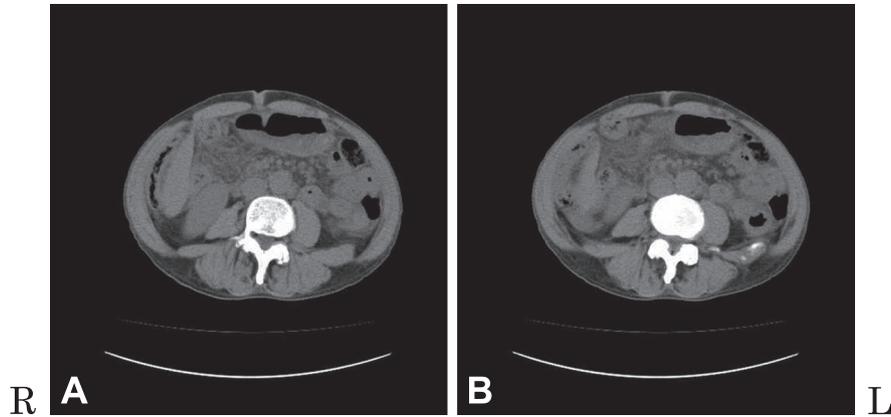


Fig. 1 Abdominal computed tomography scan without contrast.

(A) Mesenteric and intraperitoneal lymph node swelling is seen. (B) Para-aortic lymph node swelling is seen.

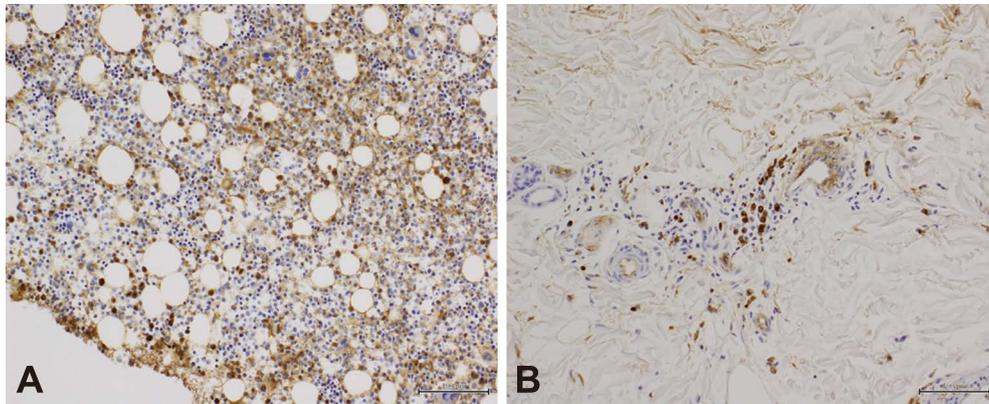


Fig. 2 IgG4 immunohistochemical staining.

(A) Bone marrow biopsy: Specimen shows the occlusion of blood vessels with IgG4-positive plasma cells. Bar = 100 μm.

(B) Skin biopsy: IgG4-positive plasma cells are very conspicuous. Bar = 100 μm.

部位に異常感覚を認めた。異常感覚の部位に一致してビリビリした疼痛を認めた。両下肢振動覚低下を認め、位置覚は異常を認めなかった。腱反射は四肢で消失していた。病的反射は両側陰性であった。協調運動に異常所見は認めなかった。

検査所見

Prednisolone 内服開始前 (2014 年 9 月中旬): IgG1 2,140 mg/dl (基準値: 320~748 mg/dl), IgG2 1,620 mg/dl (基準値: 208~754 mg/dl), IgG3 256 mg/dl (基準値: 6.6~88.3 mg/dl), IgG4 1,290 mg/dl (基準値: 4.8~105 mg/dl) と全てのサブクラスで上昇しており, C3 19 mg/dl (基準値: 65~135 mg/dl), C4 1 mg/dl (基準値: 13~35 mg/dl) と補体の低下, IgE-RIST 620 IU/ml (基準値: 0~170 IU/ml) の上昇を認め, CRP < 0.03 mg/dl (基準値 0~0.30 mg/dl) であった。

入院時 (2015 年 11 月下旬): 一般血液検査は異常所見は認めなかった。生化学検査においては CRP < 0.03 mg/dl であり, その他の検査所見においても異常は認めなかった。免疫

血清学的検査では IgA 111 mg/dl (基準値 95~360 mg/dl), IgM 75 mg/dl (基準値 40~180 mg/dl), IgG 1,279 mg/dl (基準値 760~1,800 mg/dl), IgG4 が 216 mg/dl と高値であった。脳脊髄液検査では, 細胞数 (単核球) 1/μl, 蛋白 56 mg/dl, 糖 55 mg/dl であった。胸部レントゲン, 頭部 MRI 画像では異常所見は認めなかった。2014 年 11 月入院中に行った腹部 CT では, 腸間膜や後腹膜, 傍大動脈周囲のリンパ節, 肝臓や脾臓の腫大は認められなかったが, prednisolone 内服の関与も考えられた。

神経伝導検査 (Table 1)⁸⁾⁹⁾では, 運動神経は左正中神経の振幅は 3.2 mV, 右脛骨神経の振幅は 2.1 mV と低下を認め, 両側腓骨神経の活動電位は導出不能であった。感覚神経では, 両側腓腹神経の感覚神経活動電位が導出不能であった。

入院後経過: 入院 2 か月前より prednisolone 30 mg/日内服による治療を開始するも, 下肢のびりびりした疼痛, 四肢腱反射の消失は改善しなかった。神経症状の改善が乏しく, 他疾患の鑑別や病態の鑑別目的に第 23 病日に神経生検を施行した。

神経生検では prednisolone 12.5 mg/日による内服治療下で

Table 1 Nerve conduction study results.

		DL ⁸⁾ (ms)	MCV ⁸⁾ (m/s)	CMAP Amplitude ⁸⁾ (mV)	SCV (m/s)	SNAP Amplitude (μ v)
Median	R	4.1	56.0	6.0	48.7	13
	L	4.1	54.6	3.2	50.0	10
Normal values		< 4.2	> 48	> 3.5	> 49.8 ⁹⁾	> 10 ⁹⁾
Peroneal	R	NE	NE	NE		
	L	NE	NE	NE		
Normal values		< 5.5	> 40	> 2.5		
Tibial	R	5.5	39.7	2.1		
	L	6.3	39.7	4.3		
Normal values		< 6.0	> 41	> 2.9		
Sural	R				NE	NE
	L				NE	NE
Normal values					> 45.2 ⁸⁾	> 10.5 ⁸⁾

DL, distal latency; CMAP, compound muscle action potential; MCV, motor conduction velocity; SCV, sensory conduction velocity; SNAP, sensory nerve action potential; NE, not evoked; Nomal values of DL, MCV and CMAP amplitude are referred by reference 8. Nomal values of SCV and SNAP amplitude are referred by reference 9.

あるが神経上膜にリンパ球浸潤，線維化がみられ (Fig. 3A)，一部では血管腔の閉塞も認められた (Fig. 3B)。全体的に高度の髄鞘脱落と軸索障害がみられ，残存する神経線維はごく僅かであった (Fig. 3C)。また，神経束による障害の程度の違いは明らかでなかった (Fig. 3D)。神経上膜の炎症細胞は，CD3 陽性 T リンパ球が多く，CD20 陽性 B リンパ球も認めた。T リンパ球の内訳は CD4 が CD8 より多く存在し，CD68 陽性のマクロファージはほとんど認めなかった。その後入院第 26 病日から，ステロイドパルス療法 (methylprednisolone 1,000 mg/日，3 日間静注) を行ったが症状の改善は見られず，更に入院第 29 病日より prednisolone 30 mg/日の内服に増量するもしびれ，疼痛は改善しなかった。以降外来にてトラマドール塩酸塩/アセトアミノフェン，プレガバリン内服にて加療するも疼痛の改善は長期的に得られていない。

考 察

IgG4 関連疾患は，高 IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤，線維化を特徴とする疾患概念であり¹⁾¹⁰⁾，IgG4 関連疾患包括診断基準においては¹⁾，(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。(2) 血液学的に高 IgG4 血症を認める。(135 mg/dl 以上) (3) 病理組織学的に① 著明なリンパ球，形質細胞の浸潤と線維化を認める。② IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上，かつ IgG4 陽性形質細胞数が光学顕微鏡高倍率 10 視野で 10 個以上 (10/HPF) を超えるとされ，上記全てを満たす場合に definite となる。本症例は腹部 CT で肝臓や脾臓の腫大

を認め，血清学的な高 IgG4 血症，骨髄および皮膚組織で IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上の所見が認められ IgG4 関連疾患と診断したが，神経生検では IgG4 陽性細胞はみられなかった。その理由として 1) prednisolone 治療による IgG4 陽性細胞が消失し，腓腹神経生検では不可逆的な軸索障害のみが見られた可能性，2) 神経以外の臓器とは異なり，特に四肢末梢神経レベルにおいては，必ずしも IgG4 陽性細胞そのものによる浸潤とは異なる病態が存在する可能性の 2 点が示唆された。2) に関しては IgG4 陽性末梢神経障害例の中には，IgG4 陽性形質細胞が同定できず，反応性のリンパ球浸潤が著明な症例もあり¹¹⁾，発病からの経過や時期によっては本症例のようにリンパ球浸潤が主体な炎症性変化を生じる可能性もある。IgG4 関連疾患は全身性の臓器障害を呈しうる疾患であり，本例も一元的に IgG4 関連疾患に伴った多発性単ニューロパチーによる病態と考えるべきものと思われる。Inoue ら⁶⁾ は後方視的に 106 例の IgG4 関連疾患患者を検討し，106 例中 7 例で計 21ヶ所の神経障害を認めたと報告している。神経障害の内訳は眼窩内の神経が 9 例，視神経が 4 例，脊髄神経が 7 例，大耳介神経が 1 例であり，四肢末梢の神経障害の報告は認めていない。多臓器障害を呈した IgG4 関連疾患に四肢の末梢神経に病変を認めた例は Ohyama ら⁷⁾ の報告においても本症例 (Fig. 3A) と同様に神経上膜の炎症性変化と線維化が認められた。本症例は Masson trichrome 染色から閉塞血管が認められた。Ohyama¹²⁾ らは 77% のあらゆる血管炎の症例で IgG4 陽性細胞の炎症浸潤が血管壁の閉塞と破壊に関与することを述べており，本例も血管閉塞により末梢神経に虚血性変化が起こる機序が推測された。すなわち IgG4 関連疾患の

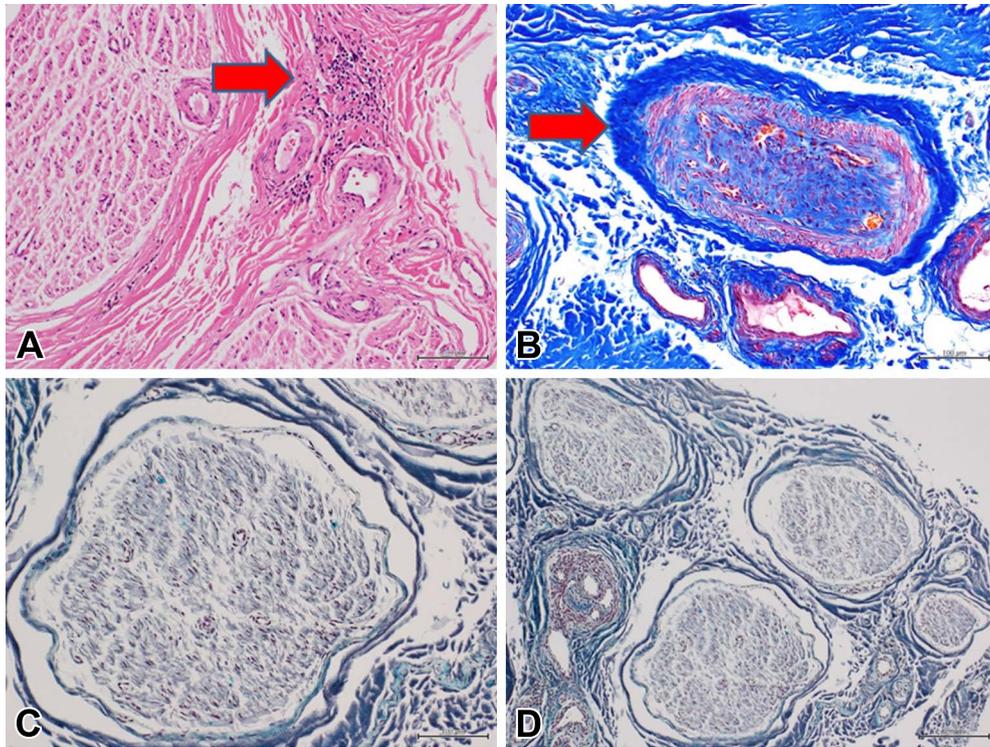


Fig. 3 Sural nerve biopsy.

(A) HE staining: Mild lymphocytic infiltration of small blood vessels along the epineurium. Bar = 100 μ m. (B) Masson trichrome staining: In some vessels, occlusion is observed. Bar = 200 μ m. (C) Luxol fast blue bodian staining: Demyelination and axonal changes of the sural nerve are easily visualized. Bar = 100 μ m. (D) Luxol fast blue bodian staining: Unlike focused areas, the damage and diffuse axonal loss extends into numerous bundles of nerve fibers. Bar = 200 μ m.

国際病理診断基準において、涙腺、小唾液腺、リンパ節では閉塞性血管炎を生じることは少なく¹³⁾、臓器により血管への炎症浸潤が異なるとされる。末梢神経においては小動脈の虚血性機序による不可逆的な軸索障害に留意し、早期診断、早期治療への寄与が重要と思われた。IgG4 関連疾患の神経障害に対する治療については、prednisolone により速やかに改善することが多いと報告されているが⁶⁻⁷⁾、本症例において末梢神経障害が改善しなかった原因として、動脈閉塞によって不可逆的な神経障害が生じていたことや、治療介入が遅くなったことが原因と推測され、神経障害合併症例の病理学的検索の更なる蓄積が求められる。四肢の末梢神経障害を伴う IgG4 関連疾患では、難治となり得る症例の存在を考慮して、早期の治療介入を考慮する必要があると思われた。

本報告の要旨は、第 213 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表した (2015 年 6 月)。

※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

1) 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.

- 2) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol 2012;22:21-30.
- 3) Wallaces ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-Related disease and hypertrophic pachymeningitis. Medicine (Baltimore) 2013;92:206-216.
- 4) Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi A, et al. IgG4-Related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. J Clin Endocrinol Metab 2011;96:1971-1980.
- 5) Katsura M, Morita A, Horiuchi H, et al. IgG4-Related inflammatory pseudotumor of the trigeminal nerve: another component of IgG4-related sclerosing disease? AJNR Am J Neuroradiol 2011;32:E150-152.
- 6) Inoue D, Zen Y, Sato Y, et al. IgG4-Related Perineural Disease. Int J Rheumatol 2012;2012:401890.
- 7) Ohyama K, Koike H, Iijima M, et al. IgG4-related neuropathy: a case report. JAMA Neurol 2013;70:502-505.
- 8) 木村 淳, 幸原伸夫. 神経伝導検査と筋電図を学ぶ人のために. 第 2 版. 東京: 医学書院; 2010. p. 114, 127, 129, 131.
- 9) Rajesh KS, Lowery LT, 白井康正訳. ベッドサイドの筋電図ハンドブック—診断の要点と手技. 第 2 版. 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 1990. p. 44.
- 10) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-Related disease. N Engl J

- Med 2012;366:539-551.
- 11) Yokoi S, Kawagashira Y, Ohyama K, et al. Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells. *Hum Pathol* 2014;45:427-301.
- 12) Ohyama K, Koike H, Takahashi M, et al. Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. *Neurology* 2015;85:1400-1407.
- 13) Deshpande V, Zen Y, Chan JK, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Mod Pathol* 2012;25:1181-1192.

Abstract

A case of refractory IgG4-related peripheral neuropathy with severe axonal damage

Yu Suzuki, M.D.¹⁾, Makoto Shiraishi, M.D.¹⁾, Koji Yamada, M.D.¹⁾,
Masatomo Doi, M.D.²⁾, Masayuki Kato, M.D.³⁾ and Yasuhiro Hasegawa, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Internal Medicine, Division of Neurology, St Marianna University School of Medicine

²⁾Department of Diagnostic pathology, Division of Diagnostic pathology, St Marianna University School of Medicine

³⁾Department of Internal Medicine, Division of Hematology, St Marianna University School of Medicine

A 78-year-old man presented complaining of tingling and pain. Neurological examination revealed dysesthesia and hypothermesthesia below both knees and areflexia in the lower extremities. Laboratory data revealed elevated serum levels of immunoglobulin IgG4 and para-aortic, and mesenteric lymphadenopathy was evident on plain computed tomography of the abdomen. Microscopic findings of a bone marrow biopsy specimen showed occlusion of blood vessels with IgG4-positive plasma cells. IgG4-related disease was diagnosed because the bone marrow biopsy exhibited > 10 IgG4-positive plasma cells per high-power field. Treatment was initiated with prednisolone starting at 30 mg/day, but no improvement in neurological symptoms was achieved. Sural nerve biopsy demonstrated obstructive thromboangiitis with severe loss of myelin and axons. Further investigations are needed to elucidate the relationship between obstructive thromboangiitis and steroid-resistant IgG4-related peripheral neuropathy.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:323-327)

Key words: IgG4-related disease, axonal neuropathy, occlusion of blood vessels, steroid-resistant