## 短 報

# 海綿静脈洞から眼窩内の病変を呈し, 鼻粘膜生検が診断に有用であった IgG4 関連疾患の 1 例

中田 る $^{1)* }$  吉村 俊祐 $^{1)}$  本村 政 $^{1)}$  辻野  $^{1)}$  林 徳真吉 $^{2)}$  原  $^{2)}$ 

要旨:症例は70歳男性.右眼痛,複視,視力低下のため入院した. MRI で右海綿静脈洞,外眼筋,視神経が腫大し右視神経周囲にリング状の信号上昇を認めた. 縦隔リンパ節腫大,前立腺腫大もあり,高 IgG4 血症(355 mg/dl)と併せて IgG4 関連疾患を疑ったが,海綿静脈洞は生検困難な部位であり,気管支鏡下肺生検と前立腺針生検を施行したが診断できなかった. IgG4 値上昇が続き,鼻粘膜の軽度肥厚があったことから鼻粘膜生検を行ったところ,IgG4 染色陽性形質細胞浸潤を認め IgG4 関連疾患と診断した. IgG4 関連疾患では海綿静脈洞,外眼筋,視神経の病変を呈することがあり,鼻粘膜生検が有用であったため報告する.

(臨床神経 2016:56:637-640)

Key words: IgG4 関連疾患, 視神経炎, 海綿静脈洞症候群, 鼻粘膜生検

#### 症 例

症例:70歳. 男性

主訴:右眼痛,複視,視力低下

既往歴:高血圧症.

現病歴:2013年2月上旬より右眼の奥が痛くなり、第3病 日に物が二重に見えるようになった. 眼科で右眼の視力・フ リッカー値低下, 外転障害があり神経内科へ紹介された. 診 察では、右眼球に軽度突出があり、瞳孔は両眼とも3mm大、 右眼対光反射の遅延を認めた。右側方視で複視があり、右眼 の外転障害があった. 左側方視. 上下注視時に複視はなく. 眼球運動障害はなかった. 輻輳は明らかな異常はなかった. その他の脳神経に異常は認めなかった. 四肢筋力低下はなく. 四肢腱反射正常、Babinski 徴候は陰性であった、感覚障害は 認めなかった. 右眼の矯正視力は0.15(左は1.2), フリッカー 値は中間値 14.5 Hz (左は 27.8 Hz) であった. 血液検査では. WBC 9,000/µl, CRP 1.58 mg/dl, sIL-2R 536 U/ml, IgG 2,440 mg/dl, IgG4 355 mg/dl, IgM 128 mg/dl, IgE 2,821 mg/dl, IL-6 10.5 pg/ml, 抗核抗体 80 倍 (speckled), カルジオリピン抗体 15.3 U/ml と 上昇していた. ACE 17.1 IU/l, PSA 2.480 ng/ml, FT3 2.61 pg/ml, FT4 0.96 ng/ml, TSH 1.710 uIU/ml は正常, MPO-ANCA, PR3-ANCA は陰性であった. 血清補体価は 4.3 U/ml, C3 52.3, C4 1.8 以下と低下していた.蛋白分画検査ではポリクローナル $\gamma$  増加型を呈していた.髄液検査では初圧 113 mm $H_2O$ ,細胞数  $1/\mu l$  (単核球),蛋白 40 mg/dl であった.Ga シンチ検査で異常集積はなかった.頭部造影 MRI では,右眼球突出があり (Fig. 1A),右海綿静脈洞が対側より腫大し造影にて境界不明瞭に増強された (Fig. 1B, C).また,前頭蓋底の硬膜が肥厚していた (Fig. 1C).両側外眼筋も右優位に腫大し (Fig. 1D),右視神経腫大,右視神経周囲のリング状の信号上昇を認めた (Fig. 1E).CT では縦隔内の多数のリンパ節が腫脹し,両側肺門リンパ節腫脹もあり,前立腺腫大と膀胱壁の軽度肥厚を認めた.涙腺や唾液腺の腫大は認めなかった.

Tolosa-Hunt 症候群, サルコイドーシス, 結核・真菌などの感染症, 悪性腫瘍, 甲状腺眼症, IgG4 関連疾患等が鑑別に挙がり精査を行った. 気管支鏡検査による肺門リンパ節生検, 肺生検では悪性腫瘍や肉芽腫は認めず, 極軽度のリンパ球浸潤を認めた. 免疫染色で形質細胞は数個みられ, IgG4 は内皮にびまん性陽性を示したが, IgG4 陽性細胞はごくわずかであった. 気管支肺胞洗浄液検査では CD4/8 比は 3.7 と上昇していた. この時点で診断に至らなかったが, 自然経過で外眼筋麻痺が改善し右側方視での複視が消失し, 視力が改善傾向となった一旦退院した. 発症56日目に前立腺腫大が急激に増悪し尿閉となった. 尿道カテーテルを留置し, 前立腺生検を

<sup>\*</sup>Corresponding author: 長崎大学病院第一内科・脳神経内科〔〒 852-8501 長崎県長崎市坂本1丁目7番1号〕

<sup>1)</sup> 長崎大学病院第一内科·脳神経内科

<sup>2)</sup> 長崎大学病院病理診断科

<sup>3)</sup> 長崎大学病院耳鼻咽喉科·頭頸部外科

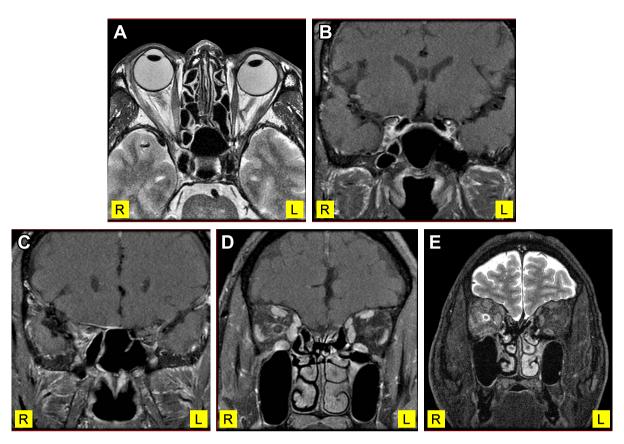


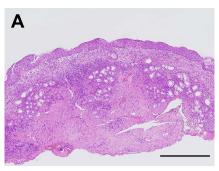
Fig. 1 Orbital magnetic resonance imaging.

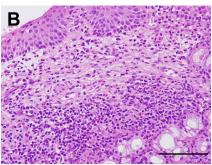
A: Axial  $T_2$ -weighted image shows exophthalmos and swelling of right cavernous sinus. B, C: Coronal fat-suppressed  $T_1$ -weighted image with contrast enhancement shows swelling and high intensity of right cavernous sinus, thickening of the dura mater of anterior cranial base. D: Coronal fat-suppressed  $T_1$ -weighted image with contrast enhancement shows swelling of bilateral (right dominant) extraocular muscles. E: Coronal fat-suppressed  $T_2$  weighted image shows high intensity around right optic nerve.

行った. 組織学的には前立腺炎の所見で、リンパ球、形質細 胞などの慢性炎症細胞浸潤を軽度から中等度認めた。免疫染 色では IgG および IgG4 が間質に陽性で、IgG4 陽性形質細胞 浸潤を認めたが、半数以上の陽性像はなかった、この時点で 血清中の IgG は 2,881 mg/dl, IgG4 は 484 mg/dl まで増加して いた. CT で左肺底部に淡いすりガラス影が出現し、軽度脾 腫を認めたため、病状の悪化を疑った. 鼻炎症状はなかった が、MRIで鼻粘膜の軽度肥厚があり、鼻粘膜生検を試みた. 生検は耳鼻科へ依頼し, 左下鼻甲介前面よりメスを用いて 3~4 mm 大の粘膜切片を採取した. 肉眼的には鼻粘膜に異常 は認めなかったものの、採取した組織(Fig. 2A~C)は鼻炎 を呈し、扁平上皮で覆われた粘膜に好酸球、リンパ球、およ び形質細胞の浸潤を認め、免疫染色で間質の形質細胞のうち 半数程度が IgG4 陽性であった. 肺生検, 前立腺生検でも IgG4 陽性細胞は指摘されており、鼻粘膜生検で形質細胞の半数以 上の陽性が確認されたため、血清 IgG4 高値と併せて IgG4 関 連疾患と診断した。症状の増悪があればステロイド治療を行 う方針で外来診療を継続したが、3ヶ月後の右眼の矯正視力 は 0.5 (発症時 0.15)、 フリッカー値は中間値 24.5 Hz (発症時 14.5 Hz) と改善, 排尿障害も軽快していた. また, 頭部 MRI でも右海綿静脈洞の腫大, 外眼筋の腫大, および右視神経周 囲の信号異常も軽減したため, ステロイドは使用しておらず, 本症例のステロイドへの反応性は不明である.

#### 考 察

IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 が上昇し全身の臓器に IgG4 陽性形質細胞が浸潤する全身性疾患である。膵臓に IgG4 陽性形質細胞を認める自己免疫性膵炎で最初に報告された疾患概念であり <sup>1)</sup>、その後多様な臓器における IgG4 関連疾患の報告がなされ、Mikulicz 病 <sup>2)</sup>、Riedel 甲状腺炎、後腹膜線維症、間質性腎炎、間質性肺炎、前立腺炎などの全身性の炎症性疾患であると認識されている。眼窩病変に関しては、2007 年に涙腺腫大を伴う IgG4 関連疾患の最初の報告がされている <sup>3)</sup>、外眼筋や視神経 <sup>4)</sup>の病変を来す場合もあり、視力障害の原因となりうる。サルコイドーシス、リンパ腫、Tolosa-Hunt 症候群、甲状腺限症などと同様に、視力低下や複視を来す眼窩疾患の鑑別として IgG4 関連疾患は重要である。





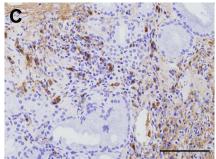


Fig. 2 Histological findings of nasal mucosa.

A: Low magnification showing nasal mucosa including nasal glands with diffuse inflammatory cells [A hematoxylin and eosin (H&E)  $\times$ 2] (scale bar 1.0 mm). B: High magnification showing infiltration of eosinophils, lymphocytes, and plasma cells (H&E,  $\times$ 40) (scale bar 50  $\mu$ m). C: Immunoglobulin (Ig)G4-immunostaining showing many IgG4 positive plasma cells (IgG4-immunostain,  $\times$ 40) (scale bar 50  $\mu$ m).

眼窩病変に関するこれまでの報告で、Deschamps ら<sup>4)</sup>は、原 因不明の眼窩の炎症25例の後ろ向きの検討を行い、強拡大で 10 個以上の IgG4 陽性細胞の存在、もしくは形質細胞のうち 40%以上が IgG4 陽性の基準を満たす症例が 10 例あったと報 告している.この10例では、頻度の高い症状として痛みが 30%, 外眼筋麻痺が30%, 眼瞼下垂が50%, 視力低下が40% でみられた. 部位では、涙腺の炎症が最も多く8例あり、外 眼筋の腫大は4例でみられた.画像検査では全例でMRIのT2 強調画像で低信号を呈し、均一な造影効果があった。本症例 でも眼痛が先行し、その後に複視・視力低下を認め、海綿静 脈洞内の腫大は造影効果を呈していた点で既報告と合致す る. また. 本症例では視神経の腫大. 視神経周囲のリング状 の造影効果もあり, 視神経炎を呈する疾患が鑑別に挙がるが, 眼窩内視神経腫大は IgG4 関連疾患でも認められる所見との 報告がある<sup>5)</sup>. Mikulitz 病で見られるような典型的な涙腺腫 大を呈さなくても、 眼窩内病変で視神経や外眼筋の障害を呈 する場合、IgG4 関連疾患を的確に鑑別していく必要がある.

IgG4 関連疾患の診断は、高 IgG 血症(135 mg/d/以上)、組織における IgG4 陽性形質細胞の浸潤(IgG 陽性細胞のうち40%超の IgG4 陽性細胞、かつ顕微鏡 400 倍拡大の視野に 10個超の IgG4 陽性細胞)、一つもしくは複数の臓器で腫れた部分があることよりなされる。よって、診断においては、病変部からの組織生検や病変の摘出により IgG4 陽性細胞の沈着を確認することが必須である。本例においては眼窩内へのアプローチはリスクが高く困難であり、画像で腫大を認めた肺門部リンパ節生検・肺生検や前立腺生検では IgG4 陽性細胞の数が足りず診断に至らなかった。また、血清 IgG4 は高値であったが、眼窩や前立腺病変は IgG4 関連疾患で典型的な病変部ではなく、診断に難渋した。

これまで病変部以外の生検部位として、口唇もしくは Vater 乳頭 $^{7}$ や口唇生検 $^{8}$ の有用性が報告されている。生検でアプローチしやすい部位として、今回は鼻粘膜を選択したわけだが、鼻病変については、Suzuki ら $^{9}$ が 23 例の IgG4 関連疾患の患者において 10 例(43.3%)で鼻閉などの鼻症状があり、

13 例(56.5%)で鼻粘膜に IgG4 陽性炎症細胞の浸潤があったと報告している。本症例では、鼻腔内に病変を示唆するような画像異常はなく、臨床的に鼻炎症状はなかったが、アプローチのしやすさから鼻粘膜生検を選択した。生検部位は肉眼的に見やすく粘膜面の広い下鼻甲介の粘膜を選択した。その結果、病理学的に陽性所見があり、IgG4 関連疾患と診断することができた。経過中、診断目的で施行した前立腺生検や気管支鏡下肺生検は入院が必要であったのと比べて、外来で施行できる点が優れていた。IgG4 関連疾患は多彩な臓器症状を呈する可能性があり、生検困難な病変の場合、侵襲性が低く外来でも施行可能な鼻粘膜からの生検は診断に有用と考えられた。

※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

- Hamano H, Kawa S, Horiuchi A. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. N Eng J Med 2001;344:732-738.
- Kamisawa T, Okamoto A. Autoimmune pancreatitis: proposal of IgG4-related sclerosing disease. J Gastroenterol 2006;41:613-625.
- Takahira M, Kawano M, Zen Y, et al. IgG4-related chronic sclerosing dacryoadenitis. Arch Ophthalmol 2007;125:1575-1578.
- 4) Deschamps R, Deschamps L, Depaz R, et al. High prevalence of IgG4-related lymphoplasmacytic infiltrative disorder in 25 patients with orbital inflammation: a retrospective case series. Br J Ophthalmol 2013;97:999-1004.
- Oshima K, Sogabe Y, Sato Y. The usefulness of infraorbital nerve enlargement on MRI imaging in clinical diagnosis of IgG4related orbital disease. Jpn J Ophthalmol 2012;56:380-382.
- 6) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD). Mod Rheumatol 2012;22:21-30.
- 7) Kamisawa T, Tu Y, Nakajima H, et al. Usefulness of biopsying the

- major duodenal papilla to diagnose autoimmune pancreatitis: a prospective study using IgG4-immnunostaining. World J Gastroenterol 2006;12:2031-2033.
- 8) 土江健太郎, 寶達 桂, 李 鍾碩. 後腹膜病変を呈し, 口唇 生検が診断に有用であった IgG4 関連疾患の1 例. 日内会誌
- 2011;100:1645-1647.
- Suzuki M, Nakamaru Y, Akazawa S, et al, Nasal manifestations of immunoglobulin G4-Related Disease. Laryngoscope 2013;123: 829-834.

#### Abstract

## IgG4-related disease with cavernous sinus and intra-orbital lesions diagnosed by nasal mucosa biopsy

Ruka Nakata, M.D.<sup>1)</sup>, Shunsuke Yoshimura, M.D.<sup>1)</sup>, Masakatsu Motomura, M.D.<sup>1)</sup>, Akira Tsujino, M.D.<sup>1)</sup>, Tomayoshi Hayashi, M.D.<sup>2)</sup> and Minoru Hara, M.D.<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Nagasaki University Hospital <sup>2)</sup>Department of Clinical Pathology, Nagasaki University Hospital <sup>3)</sup>Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Nagasaki University Hospital

IgG4-related disease is a systemic disease characterized by lesions with IgG4 positive plasma cell infiltration in the involved organs and a raised serum IgG4 level. We report a patient of 70-year-old male presented orbital inflammation of IgG4-related disease. The patient developed right eye pain, double vision, and reduced eye sight. MRI image revealed mild right ocular proptosis and swelling of right carvenous sinus, bilateral intraorbital extraocular muscles and right optic nerve. Right optic nerve showed ring-like enhancement. IgG4-related disease was suspected with increased serum IgG4 level of 355 mg/dl, mediastinal lymphadenopathy and prostate enlargement. Transbronchial lung biopsy and prostate needle biopsy were administered with negative results. The eye related symptoms resolved with time, but serum IgG4 continuously increased. IgG4-related disease was diagnosed by nasal mucosa biopsy, which showed IgG4 positive plasma cells within the inflammatory infiltrate. This report emphasizes the usefulness of nasal mucosa biopsy for the diagnosis of IgG4 related disease with lesions difficult to approach.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:637-640)

Key words: IgG4-related disorder, optic neuritis, cavernous sinus syndrome, nasal mucosa biopsy