

症例報告

高 IgG4 血症を呈し、サルコイドーシスの病態が疑われた
肥厚性硬膜炎の 1 例

藤野 雄三¹⁾ 齋藤 光象^{1)*} 前園 恵子¹⁾
笠井 高士¹⁾ 水野 敏樹¹⁾

要旨：症例は 54 歳男性。入院 10 日前から複視が、9 日前から左眼瞼下垂が出現した。入院時は高度の左眼瞼下垂と全方向性の左眼球運動制限を認めた。頭部 MRI で左側頭頭頂部に造影効果を伴う硬膜肥厚を認めた。全身 CT で右顎下腺腫瘍、びまん性甲状腺腫、肺門部リンパ節腫脹がみられた。血清 IgG4 が高値 (240 mg/dl) であり、IgG4 関連疾患を考慮したが、顎下腺腫瘍の病理所見で非乾酪性類上皮細胞肉芽腫を認め、サルコイドーシスが示唆された。肥厚性硬膜炎の背景疾患の検索においては、特に本症例のように高 IgG4 血症を呈する場合、慎重な病理学的診断が重要であり鑑別に留意する必要がある。

(臨床神経 2019;59:436-441)

Key words：サルコイドーシス、肥厚性硬膜炎、非乾酪性肉芽腫、IgG4

はじめに

肥厚性硬膜炎は、中高年の男性に好発する硬膜を主座とした慢性炎症性疾患である。様々な背景疾患によって生じることが知られており、ANCA 関連血管炎、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、結核、中耳炎や副鼻腔炎の波及などが代表的である¹⁾。サルコイドーシスが原因になることもあるが、その頻度は日本人では少ない²⁾。今回、高 IgG4 血症を呈したが、右顎下腺腫瘍生検体の病理所見によりサルコイドーシスが病態に関与したと考えられた肥厚性硬膜炎の 1 例を経験したため、報告する。

症 例

症例：54 歳男性

主訴：複視、左眼瞼下垂

既往歴：慢性副鼻腔炎。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：20 本/日×34 年の喫煙歴あり。ビール 350 ml/日の飲酒習慣あり。

現病歴：2017 年 4 月下旬に右方視で増悪する水平方向の複視が出現し(第 1 病日)、翌日に左眼瞼下垂を認めた。同日以降は症状に著変なく推移したが改善せず、前医の頭部 MRI で

左側頭部から頭頂部において造影効果を伴う硬膜肥厚性病変を指摘され、第 10 病日に精査加療目的に入院となった。

現症：身長 163 cm、体重 67.4 kg、血圧 126/91 mmHg、脈拍 65/分・整、体温 36.4°C。左眼瞼結膜充血があり、右顎下腺に圧痛のない可動性良好な腫瘍を認めた。表在リンパ節は触知しなかった。皮疹や粘膜疹はなかった。その他の一般身体所見に異常を認めなかった。眼科診察では視力正常で、角膜、強膜、虹彩、前房水を含めて前眼部に異常は認めなかった。神経学的には意識清明で、高度の左眼瞼下垂及び左眼球運動障害(内転-2、外転-1、上転-3、下転-1、内方回旋は保持)を認めた(Fig. 1)。右方視で交差性複視を、左方視で同側性複視を認めた。頭痛、眼窩後部痛、眼球運動時痛は特に認めなかった。瞳孔径は 3/3 (右/左) mm で左右同大、両側対光反射は迅速であった。両眼とも視野障害を認めなかった。その他の脳神経系、運動系、感覚系、協調運動系、自律神経系は正常所見であった。

検査所見：血液検査では、白血球や CRP の上昇はなく、血算や一般生化学検査、凝固系に異常はなかった。血清 IgG4 (240 mg/dl、正常値 4.5~117)、リウマトイド因子 (59.3 IU/ml、正常値 0~15.0)、抗 CCP 抗体 (239 U/ml、正常値 0~4.4)、抗核抗体 (40 倍)、可溶性インターロイキン 2 レセプター (sIL-2R) (571 U/ml、正常値 145~519) は高値であった。HbA1c、甲状腺機能、その他腫瘍マーカー(CEA、CA19-9)、βD グルカン、

*Corresponding author: 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 602-8566 京都市上京区河原町通広小路上る梶井町 465 番地]

¹⁾ 京都府立医科大学大学院医学研究科神経内科学

(Received January 18, 2019; Accepted April 19, 2019; Published online in J-STAGE on June 27, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001275



Fig. 1 Ptosis and disturbance of eye movement on admission.

Ptosis is observed on the left side. His left eye shows congestion and swelling of the bulbar conjunctiva. Lateral and horizontal gaze of his left eye movement is disturbed.

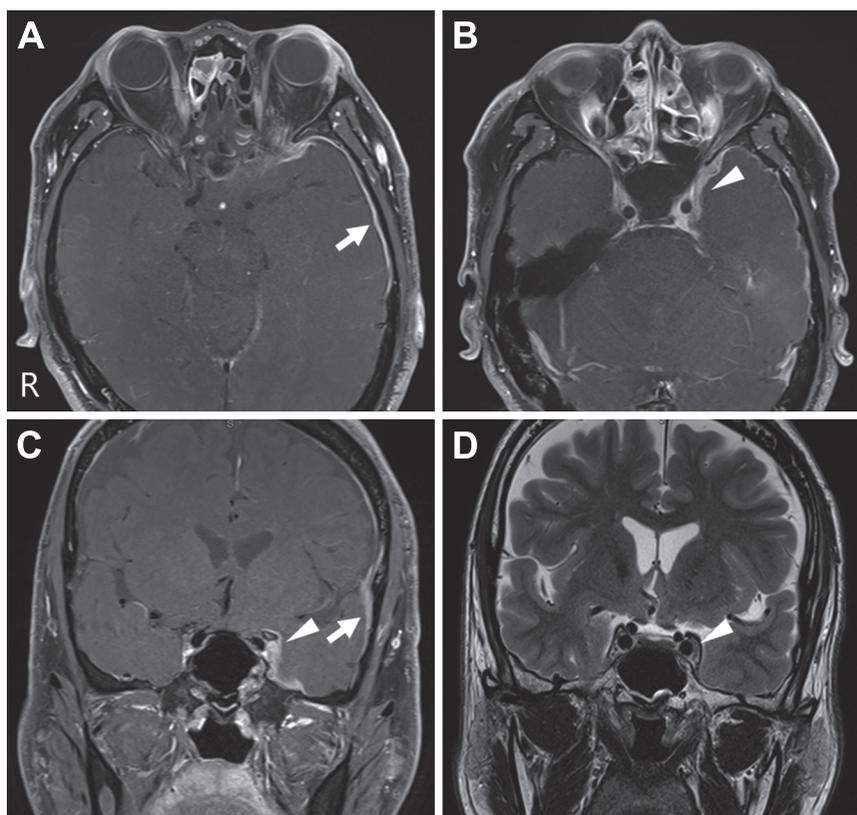


Fig. 2 Brain MRI on day 7 of illness.

(A–C) T_1 -weighted MRI with gadolinium contrast showing thickening of the dura mater on the left side (arrows) and an enhanced lesion in the left cavernous sinus (arrowheads) (A, B: Axial, 3 T: TR 651 ms, TE 11 ms; C: Coronal, 3 T: TR 947 ms, TE 11 ms). (D) T_2 -weighted MRI showing low-intensity lesions in the left cavernous sinus (arrowhead).

IgG (1,211 mg/dl), 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体, 抗サイログロブリン抗体, 抗 ds-DNA 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, PR-3 ANCA, MPO-ANCA, 抗アセチルコリン受容体抗

体, 結核 T-SPOT, 真菌抗原 (アスペルギルス, カンジダマンナン) は陰性であった. 髄液検査は, 細胞数 $39/\mu\text{l}$ (全て単核球) と上昇していたが, 蛋白上昇や糖低下はなく, 一般細菌

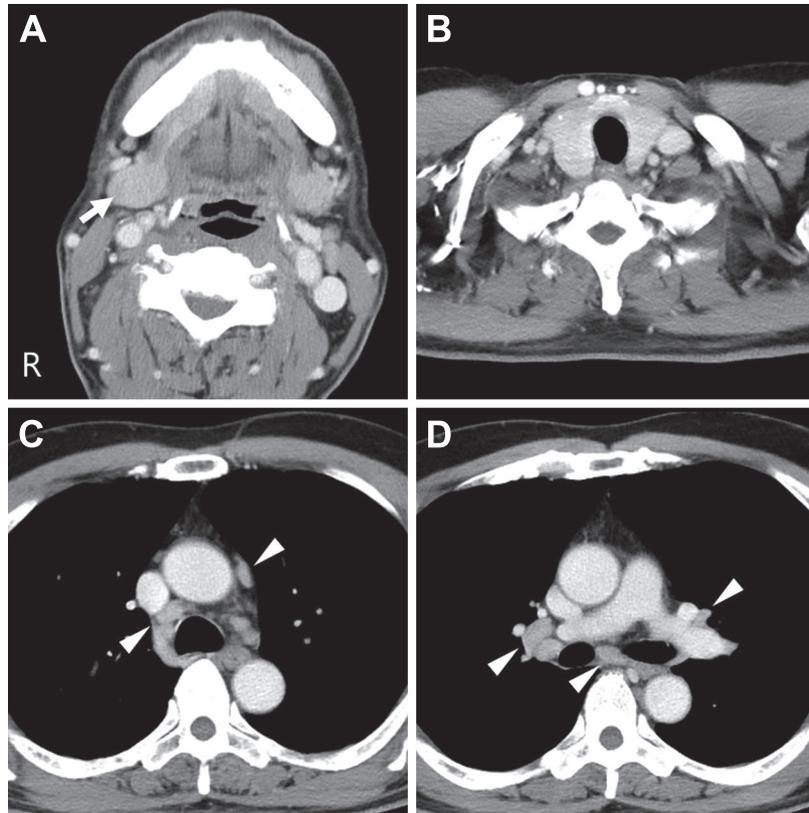


Fig. 3 Whole-body CT.

Contrast-enhanced CT demonstrating the nodule mass lesion in the right submandibular gland (A, arrow), diffuse goiter (B), and mediastinal and bilateral hilar lymph node enlargement (C, D, arrowheads).

及び抗酸菌培養は陰性で、細胞診は class II であった。アンギオテンシン変換酵素 (ACE) は血清 (18.7 U/l)、髄液 (< 0.3 U/l) で正常であった。造影頭部 MRI では、左側頭部から頭頂部にかけて硬膜の肥厚と造影効果を認めた。また、左海綿静脈洞内に T₂ 強調画像で低信号かつ T₁ 強調画像の造影効果病変を認め、肥厚した硬膜と連続性を有していた (Fig. 2)。単純副鼻腔 CT では真菌感染を疑う骨破壊像はなかった。造影 CT では、右顎下腺結節 (12 × 18 × 20 mm 大)、びまん性甲状腺腫、両側肺門・縦隔リンパ節腫脹を認めた (Fig. 3)。胆道系、膵臓、後腹膜腔を含め、腹部に異常所見はなかった。ガリウムシンチグラフィで明らかな異常集積を認めなかった。

入院後経過：肥厚性硬膜炎による左動眼神経障害及び外転神経障害と考えられ、背景疾患の検索を行った。血清 IgG4 高値、右顎下腺腫瘍、びまん性甲状腺炎があり、当初は IgG4 関連疾患を考慮した。血清学的マーカーは上昇していたが、関節炎所見や急性炎症所見はなく、関節リウマチは否定的であった。各検体、画像検査の所見より結核や真菌感染も否定的であった。第 20 病日に右顎下腺腫瘍生検術を施行した。生検組織においては既存の唾液腺の導管・腺房構造は破壊され、リンパ球・形質細胞を主体とした炎症細胞浸潤と融合傾向の強い非乾酪性肉芽腫に置換されていた。高倍率では、肉芽腫内に比較的細胞質に富んだ類上皮細胞、巨細胞を認めた。

IgG, IgG4 の免疫染色所見で形質細胞の一部が染色され、IgG4 陽性形質細胞と IgG 陽性形質細胞の比は約 30% であり、花筵線維化の所見はなく、IgG4 関連疾患に特徴的な所見は認めなかった (Fig. 4)。これらの細胞は、フローサイトメリーでモノクローナリティーを認めなかった。上記の病理所見および支持的所見 (両側肺門リンパ節腫脹、血清 sIL-2R 高値) より、サルコイドーシスが疑われ、肥厚性硬膜炎との関連性が示唆された。入院後、無治療の経過観察で左眼瞼下垂は自然に軽快傾向であった。右顎下腺腫瘍の生検後、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾン 1g/日 × 3 日) を施行し、続いて経口プレドニゾンによる後療法を 40 mg/日 (0.6 mg/kg/日) を開始した。ステロイド投与後は左眼瞼下垂、左眼球運動障害、左眼球結膜充血は著明に改善した。プレドニゾン 25 mg/日まで漸減し、第 50 病日に退院した。ステロイド療法開始後に血清 IgG4 値は低下し、さらに正常化した (Fig. 5)。

考 察

肥厚性硬膜炎は、硬膜を主座とした慢性炎症により硬膜が肥厚した病態である。頭痛は 90% 以上の症例に認められ、最も頻度の高い症状であるが、頭痛を欠き、多発脳神経障害、痙攣、小脳失調、ミエロパチーを来すこともある¹⁾³⁾⁴⁾。背景疾

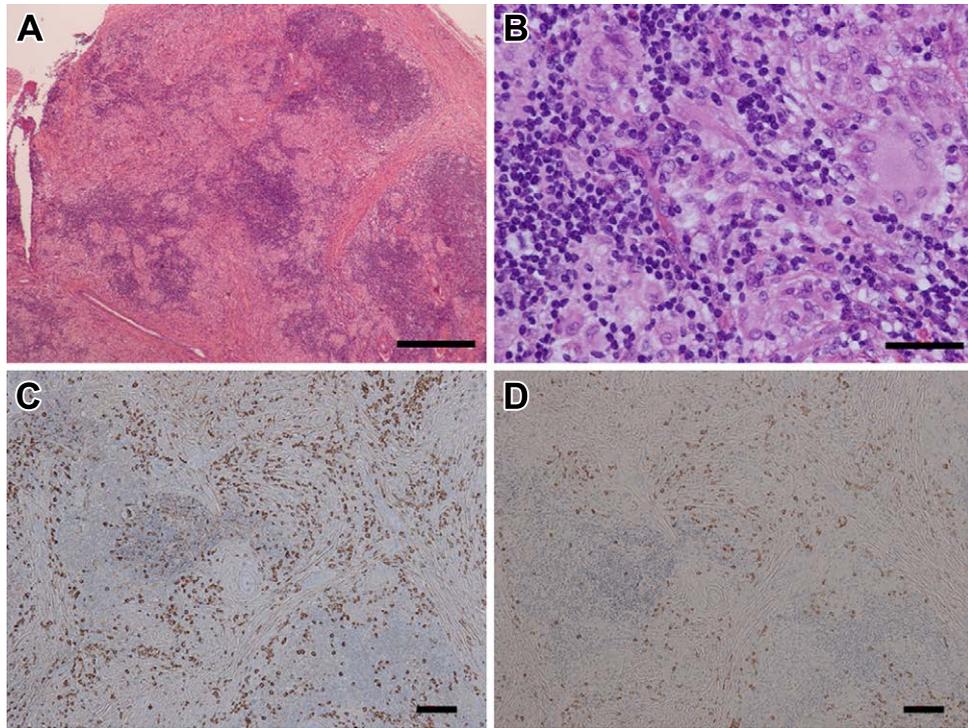


Fig. 4 Pathological findings of the biopsy specimen from the right submandibular gland.

(A, B) Hematoxylin and eosin stainings show glandular tissue obliteration due to inflammatory cell infiltration, consisting of plasma cells and lymphocytes, and non-caseating epithelioid cell granulomas including giant cells and mild fibrosis. Storiform fibrosis is not observed (A, low magnification, $\times 40$, Bar = 500 μm ; B, high magnification, $\times 400$, Bar = 50 μm). (C, D) Immunostaining for IgG (C) or IgG4 (D). IgG- or IgG4-positive plasma cells are observed around granulomas. The IgG4-positive cell/IgG-positive cell ratio is around 0.30. The numbers of the IgG-positive cells and IgG4-positive cells which were counted from a field of view were 1,226 and 364, respectively (C, D, Bar = 100 μm).

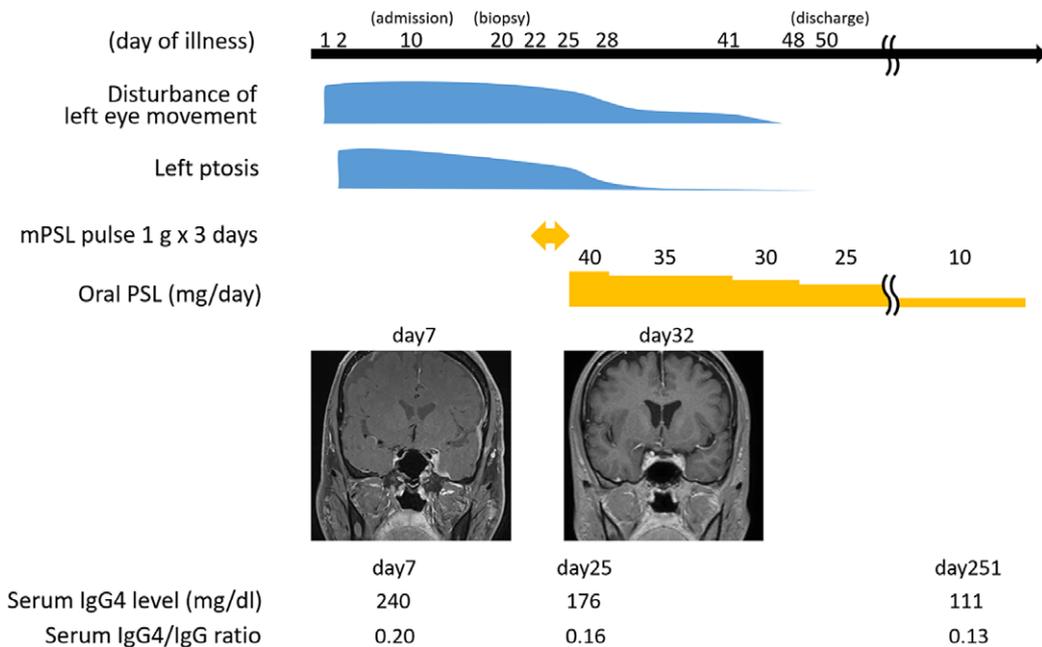


Fig. 5 Clinical course.

Left oculomotor and abducens nerve palsy slightly improved without any treatment. After the steroid pulse therapy, these symptoms and thickening of the dura mater were significantly ameliorated. Furthermore, the steroid treatment decreased the serum IgG4 level and IgG4/IgG ratio. mPSL = methylprednisolone; PSL = prednisolone.

患は多様で、①感染(緑膿菌, 梅毒, ライム病, HTLV-1, 結核, 真菌など), ②自己免疫疾患や血管炎(サルコイドーシス, IgG4 関連疾患, 関節リウマチ, シェーグレン症候群, 巨細胞性血管炎, ANCA 関連血管炎, ベーチェット病など), ③腫瘍(悪性リンパ腫, 転移性頭蓋骨腫瘍, 髄膜癌腫症)の他, ④原因が同定できない特発性が挙げられる¹⁴⁾⁵⁾. 治療方針の決定や予後の推定の上でこれらの原因疾患の鑑別は重要であるが, 臨床的に診断困難である症例も多い. Yonekawa らの本邦における 159 例の肥厚性硬膜炎の解析によると, 特発性 70 例 (44.0%), ANCA 関連血管炎 40 例 (25.2%), IgG4 関連疾患 9 例 (5.7%) であり, サルコイドーシスの症例の報告はなかった²⁾. 一方, 欧米からの報告では, サルコイドーシスが 3~27% と一定の割合で報告されており, 地域性や人種差が大きいと考えられる^{5)~7)}.

本症例では, 生検部位の病理所見と両側肺門リンパ節腫脹, 血清 sIL-2R 高値の所見に加えて, 肺外非乾酪性肉芽腫(各種血管炎, 感染症, 腫瘍性疾患)を呈する全身性疾患の鑑別除外を以ってサルコイドーシスを考慮した⁸⁾⁹⁾. 頭蓋内硬膜病変の病理学的証明が得られておらず, 本症例の肥厚性硬膜炎に対するサルコイドーシスの関与を確定するまでには至っていないが, これらの病変に関して一元的な病態機序を推定し, 神経サルコイドーシスが示唆された. 血清・髄液の ACE は正常であったが鑑別に際しての有用性は低く¹⁰⁾¹¹⁾, 最終的には上記の病理診断に依拠した. 2018 年に Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group が提唱した新たな診断基準において, 本症例は probable 例に相当すると考えた¹¹⁾.

神経サルコイドーシスは, サルコイドーシス全体の約 5~13% で認められ, 多発脳神経障害を来す場合, 肥厚性硬膜炎や海綿静脈洞症候群の臨床像を示すことが多い¹²⁾. その機序としては, ①脳神経への肉芽腫の直接的な浸潤・圧迫, ②脳圧の亢進, ③髄膜脳炎の炎症波及, ④微小循環障害(血管炎による微小血栓, 血管攣縮, 肉芽腫性塞栓)が想定される¹³⁾¹⁴⁾.

本症例では, 右顎下腺腫瘍やびまん性甲状腺腫大を認め, 高 IgG4 血症を呈しており, IgG4 関連疾患の鑑別に留意する必要があった. 厚生労働省研究班による IgG4 関連疾患包括診断基準 2011 において疑診群の基準を満たした一方, 右顎下腺腫瘍の病理像で, IgG4 関連疾患に特徴的な閉塞性静脈炎や花筵様線維化は認めず, IgG4 陽性形質細胞は散見されるものの, IgG4/IgG 陽性細胞比は 40% 未満であり, 同診断基準の病理組織学的項目を満たさなかった¹⁵⁾. さらに本症例では非乾酪性類上皮肉芽腫を認めた. 14 例の非感染性肥厚性硬膜炎の硬膜病理所見の検討によれば, 4 例の IgG4 関連疾患ではいずれも花筵様線維化を認める一方で, 高度な肉芽腫性病変は合併しなかった⁵⁾. 欧米諸国の検討グループによる IgG4 関連疾患の病理組織診断に関する共同声明において, 肉芽腫形成の存在は, その他の背景病変が IgG4 関連疾患を強く示唆するような場合を除き, IgG4 関連疾患を除外すると報告されている¹⁶⁾. また, 高 IgG4 血症や IgG4 陽性細胞の組織浸潤は, サルコイドーシス, ANCA 関連血管炎, 関節リウマチ, 悪性リンパ腫でも報告されており, IgG4 関連疾患に特異的な所見

ではない^{4)~7)}. 以上より, 本症例は IgG4 関連疾患として確定しえなかった.

神経サルコイドーシス及び IgG4 関連疾患は, 共に全身性の腫瘍病変や結節病変を形成するという点では共通しているが, 病態は大きく異なる. 神経サルコイドーシスは, 細胞性免疫主体の病態であり, IFN γ , IL-2 などの Th1 サイトカインが優位である¹⁷⁾. 一方, IgG4 関連疾患は, 液性免疫主体の病態であり, IL-4 や IL-10 などの Th2 サイトカインが優位である. IL-4 と IL-10 によって, 自己反応性 B 細胞の IgG4 クラススイッチ及び形質細胞への分化が誘導される. また, IL-4 や IL-10, TGF- β , IL-13 によって, マクロファージや線維芽細胞が活性化され, 高度な線維化病変を来す¹⁸⁾. 高 IgG4 血症を呈した神経サルコイドーシスの症例は過去に報告されていないものの, 本症例では治療開始後に血清 IgG4 および血清 IgG4/IgG の比は低下しており (Fig. 5), その病態生理に寄与した可能性がある. IgG4 が果たす役割がどのようなものであるか, 両者の疾患がオーバーラップしうるのかは不明である. また, 本症例がサルコイドーシス類似の未知なる病態によって発生した可能性も考えられ, さらなる報告・研究が待たれる.

本症例では当初 IgG4 関連疾患が疑われたが, 右顎下腺腫瘍の病理所見からサルコイドーシスが示唆され, 肥厚性硬膜炎との関連性を考慮した. 一方で IgG4 が関連する, サルコイドーシスに類似した病態が関与した可能性も疑われた. 肥厚性硬膜炎の鑑別において頭蓋内硬膜あるいは生検可能な全身の臓器病変からの病理所見を取得し, その病態を推定することが重要である.

※著者全員に本論文に関連し, 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) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 2) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:732-739.
- 3) Virgilio AD, Vincentiis M, Inghilleri M. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis an autoimmune IgG4-related disease. *Immunol Res* 2017;65:386-394.
- 4) AbdelRazek MA, Venna N, Stone JH. IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol* 2018;17:183-192.
- 5) Wallace ZS, Carruthers MN, Khosroshahi A, et al. IgG4-related disease and hypertrophic pachymeningitis. *Medicine (Baltimore)* 2013;92:206-216.
- 6) Hahn LD, RFullbright R, Baehring JM. Hypertrophic pachymeningitis. *J Neurol Sci* 2016;367:278-283.
- 7) Mekinian A, Maisonobe L, Boukari L, et al. Characteristics, outcome and treatments with cranial pachymeningitis: A multicenter French retrospective study of 60 patients. *Medicine (Baltimore)* 2018;97:e11413.

- 8) サルコイドーシスの診断基準と診断の手引き—2015 [Internet]. 静岡:日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会: 2015. [cited 2018 Oct 28]. <http://jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>.
- 9) Prasse A. The diagnosis, differential diagnosis, and treatment of sarcoidosis. *Dtsch Arztebl Int* 2016;113:565-574.
- 10) Morimoto T, Azuma A, Abe S, et al. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* 2008;31:372-379.
- 11) Stern BJ, Royal W 3rd, Gelfand JM, et al. Definition and consensus diagnostic criteria for neurosarcoidosis: from the Neurosarcoidosis Consortium Consensus Group. *JAMA neurol* 2018;75:1546-1553.
- 12) Lacomis D. Neurosarcoidosis. *Curr Neuroparmacol* 2011;9: 429-436.
- 13) 植田美加, 竹内 恵, 太田宏平ら. 交代性, 反復性外眼筋麻痺を呈したサルコイドーシス. *臨床神経* 1997;37:1021-1023.
- 14) 永沢 光, 伊関千書, 和田 学ら. 外転神経麻痺にて発症し, 海綿静脈洞に病変をみとめたサルコイドーシス. *臨床神経* 2005;45:38-40.
- 15) 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.
- 16) Deshpande V, Zen Y, Chan JKC, et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathol* 2012;25: 1181-1192.
- 17) Gerke AK, Hunninghake G. The immunology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29:379-390.
- 18) Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 2014;71:785-793.

Abstract

A case of hypertrophic pachymeningitis associated with probable sarcoidosis with increased serum IgG4

Yuzo Fujino, M.D.¹⁾, Kozo Saito, M.D., Ph.D.¹⁾, Keiko Maezono, M.D.¹⁾, Takashi Kasai, M.D., Ph.D.¹⁾ and Toshiki Mizuno, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Science, Kyoto Prefectural University of Medicine

We report a 54-year-old man, who presented with an acute onset of diplopia and ptosis on the left side. On admission, neurological examination showed left oculomotor and abducens nerve palsy. Brain MRI showed thickening of the left parieto-temporal dura mater with gadolinium enhancement. Whole-body CT revealed a mass lesion in the right submandibular gland, diffuse goiter, and bilateral hilar lymph node enlargement. Initially, IgG4-related disease was considered because of an elevated serum IgG4 level (240 mg/dl); however, biopsy of the submandibular gland showed non-caseating epithelioid cell granulomas that suggested sarcoidosis, which could be associated with the intracranial lesions causing his neurological manifestation. In cases of hypertrophic pachymeningitis, especially with increased serum IgG4 including our case, a careful assessment with pathological examination is critical for identifying various underlying conditions.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:436-441)

Key words: sarcoidosis, hypertrophic pachymeningitis, non-caseating granuloma, IgG4