

単クローン性ガンマグロブリン血症を伴い MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎を呈した限局型多発血管炎性肉芽腫症の 1 例

船山由希乃¹⁾ 渡辺 源也^{1)*} 突田 健一¹⁾
鈴木 博義²⁾ 上之原広司³⁾ 鈴木 靖士¹⁾

要旨：症例は 66 歳女性。主訴は右顔面の痺れで、神経学的所見は右顔面感覚鈍麻、舌運動障害、嚥下障害、舌右側の味覚低下を認めた。頭部 MRI で右側頭部病変を認め、摘出した硬膜に肉芽腫が見られた。MPO-ANCA 弱陽性で副鼻腔炎、気管支拡張像を認めたが、腎症状を認めず、ステロイドが著効したため限局型多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) と診断した。単クローン性ガンマグロブリン血症と免疫性疾患の関連性について報告があり、本症例でも合併を認め、免疫電気泳動を早期に実施することは有用な可能性がある。(臨床神経 2020;60:500-503)

Key words：肥厚性硬膜炎，多発血管炎性肉芽腫症，MPO-ANCA，意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症，ANCA 関連血管炎

はじめに

多発血管炎性肉芽腫症 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) は全身性の血管炎に伴う ANCA 関連血管炎で、肥厚性硬膜炎の原疾患として知られているが、意義不明の単クローン性ガンマグロブリン血症 (monoclonal gammopathy of undetermined significance; MGUS) を合併した報告は少ない。今回我々は MGUS を伴い GPA を合併した肥厚性硬膜炎を経験したので報告する。

症 例

症例：66 歳、女性
主訴：右顔面の痺れ
既往歴：心房細動。

現病歴：2018 年 4 月頃より右顔面の痺れ、5 月頃よりふらつきを呈した。徐々に右顔面の痺れ、舌運動障害、嚥下困難感、舌右側の味覚低下、咳嗽が出現し、7 月に当院脳神経外科を受診した。血液検査では炎症反応の上昇を認め、頭部 MRI では、T₂ 強調像で高信号を呈し、造影 T₁ 強調像で造影効果を伴う右側頭部まで広がる頭蓋底右側の病変と (Fig. 1A)、両側右優位の上顎洞の壁肥厚が見られ (Fig. 1B)、右側

頭部病変に対して開頭腫瘍摘出術を施行した。病理学的所見で炎症性肉芽腫性病変を認め、当科に転科した。

入院時現症：体温 36.1°C、血圧 117/86 mmHg、心拍数 103/分 (不整)。

転科時神経学的所見：JCS-0、顔面の温痛覚は右額部 9/10、右頬部 7/10、右下顎部 7/10、味覚は舌右側で低下していた。運動神経障害、協調運動障害、四肢体幹の感覚障害は認めなかった。

転科時検査所見：血液検査では WBC 12,700/ μ l、CRP 8.9 mg/dl、赤沈 1 時間値 83 mm と高値で、感染症関連は全て陰性、ACE 5.4 U/l、IgG 1,672 mg/dl、IgM 124 mg/dl、IgA 204 mg/dl、抗核抗体 <40 倍、IgG4 77.2 mg/dl、PR3-ANCA <0.5 U/ml と正常範囲内、MPO-ANCA 4.0 U/ml (3.5 未満陰性)、IgG- λ 型 M 蛋白は陽性であった。脳脊髄液検査では圧 60 mmH₂O で、細胞数 18/ μ l (単核球：多形核球 = 1:17)、糖 60 mg/dl (血糖 108 mg/dl) で、蛋白 57 mg/dl、IgG index 0.9、IL-6 18.2 pg/ml と上昇していた。尿所見では、尿潜血 2+、蛋白 $\pm$ 、糖-であった。頭部 MRI では、開頭腫瘍摘出術による切除部位以外は著変なく、上顎洞の壁肥厚は悪化していた (Fig. 1C)。胸腹部 CT では肺門部リンパ節の腫脹は見られず、左肺下葉 S6 に気管支拡張像が見られた。

病理所見：弱拡大では不規則な小壊死が肥厚した硬膜組織

*Corresponding author: 国立病院機構仙台医療センター脳神経内科 [〒 983-8520 宮城県仙台市宮城野区宮城野 2-11-12]

¹⁾ 国立病院機構仙台医療センター脳神経内科

²⁾ 国立病院機構仙台医療センター病理診断科

³⁾ 国立病院機構仙台医療センター脳神経外科

(Received December 30, 2019; Accepted March 5, 2020; Published online in J-STAGE on June 13, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuro.60.cn-001411

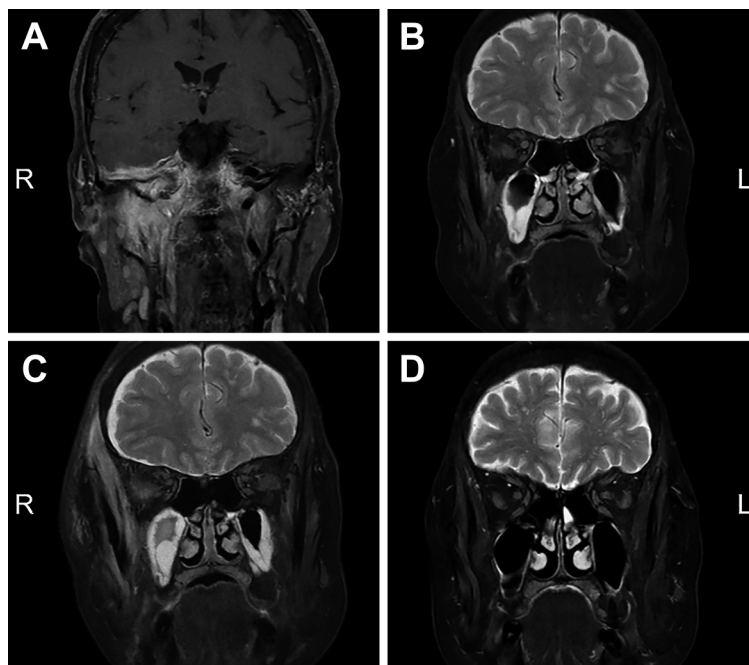


Fig. 1 Brain MRI.

Gadolinium-enhanced T₁ weighted brain MRI (coronal, 1.5 T; TR 580 msec, TE 16 msec) on admission shows the cerebral dural thickening on the right side of the skull base (A). T₂ weighted MRI (coronal, 1.5 T; TR 3,850 msec, TE 82 msec) on admission shows mucosal thickening on both maxillary sinuses (B). Postoperatively T₂ weighted MRI (coronal, 1.5 T; TR 3,850 msec, TE 82 msec) shows deterioration of the mucosal thickening on both maxillary sinuses and increase of the opacification on the right maxillary sinus (C). On T₂ weighted MRI (coronal, 1.5 T; TR 3,850 msec, TE 82 msec) after treatment with steroids, these lesions clearly improved in both maxillary sinuses (D).

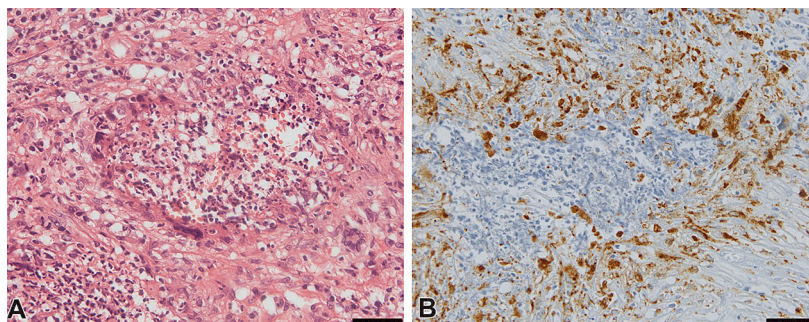


Fig. 2 The biopsy specimen of the dura.

Resected dura stained by hematoxylin eosin (magnification $\times 400$, Bar = 50 μ m) shows multinucleated giant cells around the necrotic lesion (A). CD68 immunostaining (magnification $\times 400$, Bar = 50 μ m) shows CD68-positive cells around the necrotic lesion (B).

中に多発し、その壊死巣を取り巻くようにマクロファージが浸潤、周囲には好塩基性の変性した線維が見られた。強拡大では壊死巣に多数の好中球とマクロファージ、微小出血を認め、壊死巣の周囲に多核巨細胞や組織球が出現し、肉芽腫性炎症像を呈していた (Fig. 2A)。CD68 の免疫染色では、壊死巣を取り巻く CD68 陽性細胞が柵状に配列し、多核巨細胞も認めた (Fig. 2B)。形質細胞浸潤のめだつ場所で免疫グロブリン Light-chain の免疫染色を行い、形質細胞の単クローン性増殖を示唆する偏りは認めなかった。

転科後経過：術後、炎症性疾患を疑い、第 23 病日当科に転科した。病理検査で悪性疾患を否定した後、第 44 病日よりメチルプレドニゾン 1,000 mg を 3 日間投与し、第 47 病日にプレドニゾン 60 mg/日を開始、漸減した。咳嗽、鼻汁が消失、顔面感覚や味覚は軽快し、頭部 MRI で右上顎洞の壁肥厚が著明に改善した (Fig. 1D)。プレドニゾンを 30 mg/日まで減量し、第 85 病日に退院した。退院後に、IgG- λ 型 M 蛋白を再検査し陽性であった。

考 察

今回我々は MPO-ANCA 関連肥厚性硬膜炎を呈した GPA を経験した。本症例では病変が硬膜、副鼻腔、肺に局限している限局型多発血管炎性肉芽腫症（限局型 GPA）と診断された点、MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎に MGUS を合併した点特徴的であった。

GPA は上気道、肺、腎の症状を特徴とする血管炎であり、全部位の症候を呈する例を全身型、腎症状がない例を限局型と呼ぶ¹⁾。本症例では、硬膜、副鼻腔、肺に病変が限局し、限局型 GPA と診断した。本邦の GPA は 54.6% が MPO-ANCA 陽性で²⁾、限局型では陽性率が低く¹⁾、本症例でも MPO-ANCA が弱陽性であった。肥厚性硬膜炎が先行した限局型 GPA の症例は早期の GPA で³⁾、ステロイド単剤療法が著効すると報告されており⁴⁾、本症例でもステロイド単剤療法により改善を認めた。

本症例では IgG- λ 型 M 蛋白陽性で、臓器障害がないため、MGUS と診断した。GPA の寛解後も、M 蛋白血症が継続していた。GPA に合併した MGUS の症例は散見され⁵⁾、自己免疫疾患を合併した MGUS の死亡リスクは非合併例と比較して 1.4 倍と示唆されている⁶⁾。MGUS は年に約 1% が多発性骨髄腫に進行すると報告されているが⁷⁾、免疫性疾患から形質細胞腫への移行に関しては明確ではない。自己免疫疾患と MGUS には関連があり、免疫調節異常による慢性的な免疫刺激が発がん性のある遺伝子変異を起こし、血液悪性疾患を発症すると推測されているが⁸⁾、明確な機序は不明である⁸⁾。50 歳以上では 3.2% に MGUS が発症するとされるが⁹⁾、本症例では GPA の影響で MGUS が続発した可能性があり、自己免疫疾患を発症した場合に、免疫電気泳動を検査する必要性が示唆された。一方で、免疫性疾患を背景とした一過性の M 蛋白血症も存在し¹⁰⁾、定期的な経過観察が必要である。

本症例は GPA としては非典型的であるため診断に苦慮した。限局型 GPA は肥厚性硬膜炎を合併し、長期罹患した場合は MGUS を発症する恐れがあり、早期の免疫電気泳動検査が MGUS のスクリーニングとして有用な可能性がある。

※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、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) 河内 泉, 西澤正豊. I. 膠原病・類縁疾患に伴う神経・筋障害の診断と治療. 11. 肥厚性硬膜炎. 日内会誌 2010;99:1821-1829.
- 2) Sada KE, Yamamura M, Harigai M, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014;16:R101.
- 3) 早川美緒, 西島正剛, 乾 恭子ら. 肥厚性硬膜炎を合併した Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2009;47:314-319.
- 4) 矢野修一, 宍戸真司, 河崎雄司ら. ANCA 陰性の限局型 Wegener 肉芽腫症の 1 例. 日呼吸会誌 2000;38:126-130.
- 5) Takizawa N, Fujita Y. A case of granulomatosis with polyangiitis with concurrent monoclonal gammopathy of undetermined significance. *Arc Cas Rep CMed* 2017;3:139.
- 6) Lindqvist EK, Landgren O, Lund SH, et al. History of autoimmune disease is associated with impaired survival in multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance: a population-based study. *Ann Hematol* 2017;96:261-269.
- 7) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. A long-term study of prognosis in monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2002;346:564-569.
- 8) Shimanovsky A, Alvarez Argote J, Murali S, et al. Autoimmune manifestations in patients with multiple myeloma and monoclonal gammopathy of undetermined significance. *BBA Clinical* 2016;6:12-18.
- 9) Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-1369.
- 10) Strobel SL. Transient paraproteinemia: an intriguing immunological anomaly. *Ann Clin Lab Sci* 2003;33:265-270.

Abstract

**MPO-ANCA-associated hypertrophic pachymeningitis
with monoclonal gammopathy of undetermined significance: a case report**

Yukino Funayama, M.D.¹⁾, Genya Watanabe, M.D.¹⁾, Kenichi Tsukita, M.D.¹⁾,
Hiroyoshi Suzuki, M.D., Ph.D.²⁾, Hiroshi Uenohara, M.D., Ph.D.³⁾ and Yasushi Suzuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, National Hospital Organization Sendai Medical Center

²⁾ Department of Pathology, National Hospital Organization Sendai Medical Center

³⁾ Department of Neurosurgery, National Hospital Organization Sendai Medical Center

A 66-year-old woman presented with dysesthesia over the right side of her face, hypoglossal nerve dysfunction, dysphagia, and dysgeusia of the right side. A MRI scan of the brain revealed cerebral dural thickening on the right side of the skull base, and histopathological examination revealed granulomatous inflammation of the dura. Based on paranasal sinusitis, bronchodilatation, laboratory tests showing weakly positive MPO-ANCA, intact renal function, and the patient's favorable response to steroids, we diagnosed the patient with limited granulomatosis with polyangiitis (GPA). Reportedly, autoimmune disease might occur in patients with exacerbation of monoclonal gammopathy of undetermined significance, which was observed in this case. This suggests the utility of immunoelectrophoresis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2020;60:500-503)

Key words: hypertrophic pachymeningitis, granulomatosis with polyangiitis, MPO-ANCA, monoclonal gammopathy of undetermined significance, ANCA-associated vasculitis
