



症例報告

認知機能低下で発症し、軟膜・脳実質病変を認めた IgG4 関連疾患の 1 例

別府 祥平¹⁾ 薮本 大紀¹⁾ 木下 允¹⁾ 奥野 龍禎¹⁾ 藤堂 謙一¹⁾
 谷 直樹²⁾ 貴島 晴彦²⁾ 本山 雄一³⁾ 森井 英一³⁾ 望月 秀樹^{1)*}

要旨：症例は緩徐進行性の認知機能低下を示した 61 歳男性。頭部 MRI で左前頭葉皮質・皮質下白質に T₂ 強調画像高信号を認め、同部位の軟膜は造影効果を認めた。脳生検により、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease, 以下 IgG4-RD と略記) の診断に至った。他臓器に IgG4-RD を示唆する病変は認めず、血清 IgG4 は正常であった。メチルプレドニゾロンパルス療法およびプレドニゾロン内服を開始し、認知機能の著明な改善および頭部 MRI 上の病変縮小を認めた。諸検査で診断困難な軟膜・脳実質病変を認めた際は、血清 IgG4 の上昇や他臓器病変が無くとも、IgG4-RD を鑑別に挙げ脳生検を検討することが重要である。

(臨床神経 2022;62:469-474)

Key words：認知機能低下、中枢神経病変、IgG4 関連疾患、脳生検

はじめに

IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease, 以下 IgG4-RD と略記) は、臨床的に単一または複数臓器にびまん性あるいは限局性腫大、腫瘍、結節、肥厚性病変を認め、血清 IgG4 高値、病変部における IgG4 陽性形質細胞、リンパ球の浸潤を特徴とする全身性の慢性疾患である¹⁾。障害は多臓器に及ぶが、神経内科領域においては、肥厚性硬膜炎、下垂体炎、末梢神経障害などが報告されている。

今回我々は、脳生検により病理学的に診断に至った、軟膜・脳実質病変を呈した IgG4-RD の 1 例を経験した。IgG4-RD に伴う軟膜・脳実質病変の報告は極めて稀であり貴重と考えられたため、過去の文献的考察を交えて報告する。

症 例

症例：61 歳、男性

主訴：感情が制御できない

既往歴：脳炎 (6 歳頃：詳細不明)、Basedow 病 (30 歳代に甲状腺切除術、現在は無治療)、高血圧症。

家族歴：特記事項なし。

生活歴：喫煙：22 歳～59 歳 (20 本/日)、機会飲酒。

現病歴：2015 年 10 月頃から、本人の自覚として感情が制御できずに泣いてしまうことが時々見られていた。2017 年 8

月より、深夜に急に工具を用いて家のリフォームを始める、「携帯が壊れた」と言って携帯会社に怒鳴り込む、一度喋りだすと止まらなくなる等の脱抑制行動が見られることがあった。同月末には痙攣発作の出現を認め、近医を受診。頭部 MRI にて左前頭葉に異常信号を指摘されたが、その後の病変拡大を認めなかったため経過観察となった。2018 年 1 月には無治療にて異常行動も見られなくなり、職場にも復帰可能となった。2018 年 5 月、感情失禁、多弁、行動の脱抑制が再び見られる様になり、精査加療目的に当院入院となった。

一般身体所見：身長 151 cm、体重 50.3 kg、血圧 152/72 mmHg、脈拍は整で 64 回/min、体温 36.6°C、SpO₂ 98% (room air) であった。関節の腫脹、変形、発赤を認めず、その他特記すべき所見は認めなかった。

神経学的所見：意識状態は GCS E4V3M6、JCS I-2、MMSE 23/30 点 (場所の見当識-1 点、計算-4 点、復唱-1 点、読字理解-1 点)、FAB 9/18 点 (概念化-2 点、知的柔軟性-2 点、行動プログラム-1 点、反応の選択-2 点、GO/NO-GO -2 点) と低下を認めた。疎通性については、一度喋り出すと多弁かつ話が逸脱していく傾向があり、脱抑制と考えられた。明らかな失行、失認、失語は見られなかった。脳神経、運動、感覚、腱反射、病的反射、協調運動に異常を認めなかった。

入院時検査所見：血液所見については、TSH が 5.11 μIU/ml と軽度上昇を認めたが、FT4 は正常であり、甲状腺術後の影響と考えられた。その他の末梢血、生化学、止血検査は正常

*Corresponding author: 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2]

¹⁾ 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学

²⁾ 大阪大学大学院医学系研究科脳神経外科学

³⁾ 大阪大学大学院医学系研究科病態病理学

(Received October 13, 2021; Accepted February 1, 2022; Published online in J-STAGE on May 28, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001712

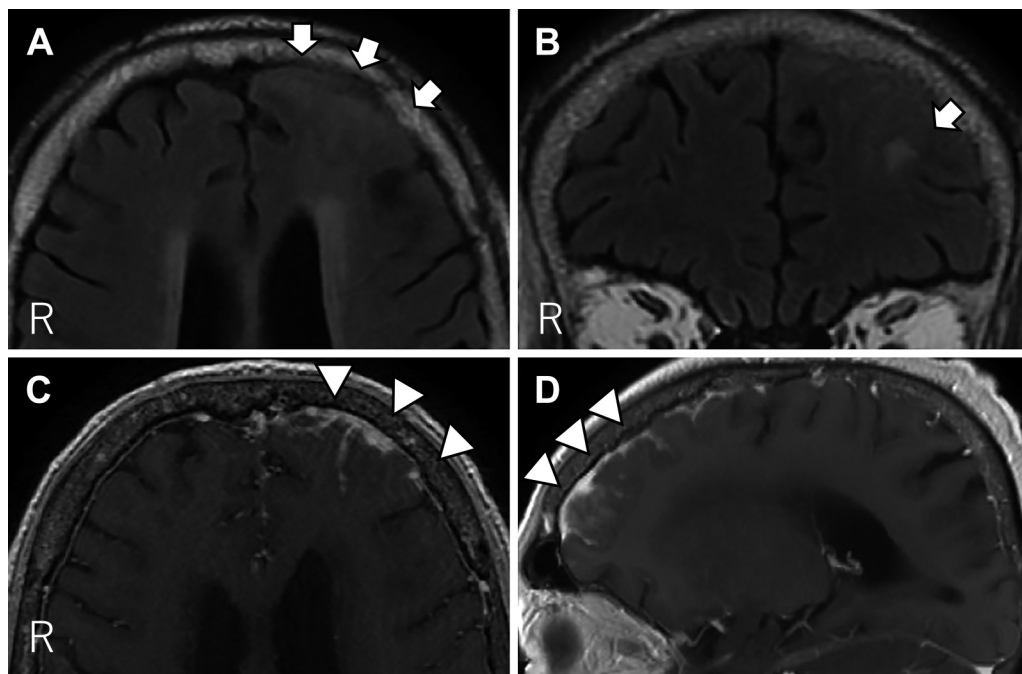


Fig. 1 Brain MRI.

A, B: FLAIR axial and coronal images before intravenous methylprednisolone therapy revealed high intensity area in the left frontal cortex and subcortical white matter (arrows). C, D: T₁-weighted imaging (T₁WI) axial and sagittal images showed gadolinium enhancement along pia mater in the same lesions (arrowheads).

MRI imaging parameters: (A) 3.0 T, TR 8,800 ms, TE 142.66 ms, (B) 3.0 T, TR 8,800 ms, TE 141.12 ms, (C) 3.0 T, TR 8,864 ms, TE 2.776 ms, (D) 3.0 T, TR 9,007 ms, TE 2.72 ms.

範囲内であった。抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、C-ANCA、P-ANCA、抗 Tg 抗体、抗 TPO 抗体、RF はいずれも陰性であり、IgG4 は 37.9 mg/dl (正常値 4.5～117 mg/dl)、sIL-2R 322 U/ml、ACE 14.2 IU/l と正常範囲内であった。免疫電気泳動検査で M 蛋白血症は認めなかった。脳脊髄液所見は細胞数 1/μl (単核球 0/μl、多形核球 1/μl)、蛋白 114 mg/dl、糖 62 mg/dl、myelin basic protein <40.0 pg/ml、IgG index 0.75、oligoclonal band 陰性であった。脳脊髄液中での IgG4、sIL-2R、ACE はいずれも基準値未満であった。細菌培養、真菌培養、抗酸菌培養、結核菌 DNA はいずれも陰性で、細胞診も陰性であった。頭部造影 MRI では左前頭葉皮質および皮質下白質に T₂ 強調画像で高信号を認め、同部位の軟膜は造影効果を認めた (Fig. 1)。脳波検査は明らかなてんかん原性波形を認めず、体幹造影 CT では他臓器病変を認めなかった。

入院後経過：諸検査を施行するも疾患特異的な所見は得られず、確定診断目的に病巣を認めた左前頭葉の脳生検を実施した。HE 染色では軟膜を含めた髄膜全体の肥厚および炎症細胞浸潤を認めたが、血管壁破壊、肉芽腫性病変は認めなかった (Fig. 2A, B)。またリンパ球の異型性は乏しく、CD3、CD20 染色において、T 細胞および B 細胞の腫瘍性増殖は認めなかった。一方、これらの浸潤している炎症細胞はその大部分が CD138 染色で染まっており、形質細胞主体であると考えら

れた (Fig. 2C)。形質細胞腫の鑑別のため κ、λ 鎖染色を行ったが、κ/λ 比は 1.5 であり、形質細胞の monoclonality は認めなかった (Fig. 2D, E)。IgG および IgG4 染色では IgG4 陽性形質細胞数の有意な増加を認め、IgG4/IgG 陽性形質細胞比は 40% と上昇を認めていた (Fig. 2F, G)。その他、Gram 染色、PAS 染色、Ziehl-Neelsen 染色、Grocott 染色を行ったが濃染像を認めなかった。

これらの所見を踏まえ、IgG4-RD の診断基準²⁾ における Probable IgG4-RD と診断した (Table 1)。

診断確定後、メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日を 3 日間 1 クールとし、計 2 クール実施した。2 クール目に被害妄想、幻聴などの症状を認めたが、画像上は病変の縮小を認めた (Fig. 3)。脳波上はてんかん原性波形は認めなかったため、ステロイド精神病と判断しリスペリドンを開始した。その後、徐々に精神症状は改善を認めたため、プレドニゾロン 25 mg/日の内服を開始した。当初の脱抑制はほぼ消失し、入院時と比較して MMSE 23 点から 30 点に改善を認めた。第 93 病日に自宅退院となった。

考 察

IgG4-RD は、2001 年に自己免疫性脾炎における一病型として本邦より初めて報告され³⁾、その後の報告により涙腺、唾

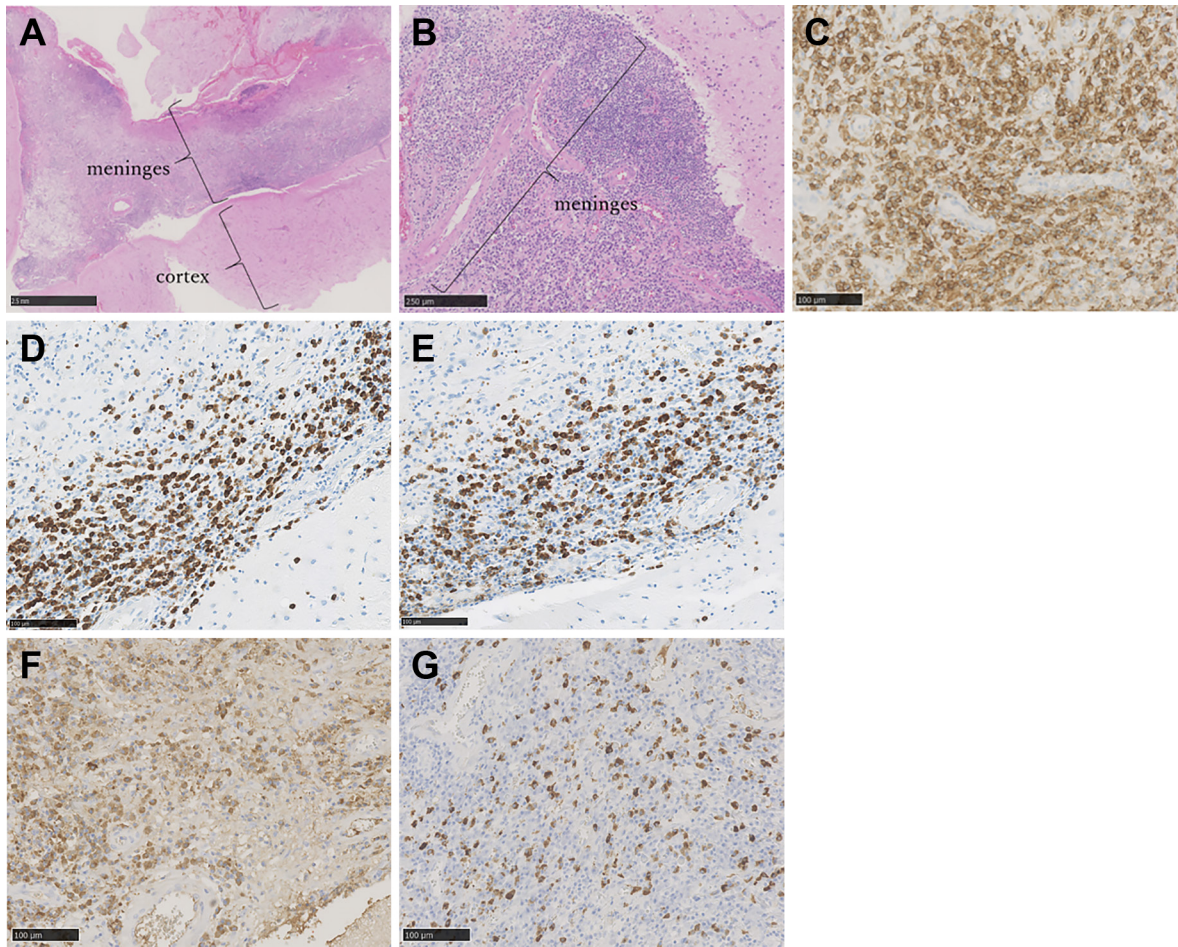


Fig. 2 Histopathological findings.

A, B: Hematoxylin and Eosin staining. Meningeal thickening and vast infiltration of inflammatory cells are observed. Vessel wall destruction, granulomatosis, and fibrotic changes were not detected. C: Immunohistochemical staining of the meninges with anti-CD138 antibodies. D, E: Immunohistochemical staining of (D) κ and (E) λ light chain. F, G: Immunohistochemical staining with anti-IgG (F) and IgG4 (G) antibodies. Scale bar: A = 2.5 mm B = 250 μ m, C, D, E, F, G = 100 μ m.

Table 1 The 2020 Revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD).

[Item 1] clinical and radiological features

One or more organs show diffuse or localized swelling or a mass or nodule characteristic of IgG4-RD. In single organ involvement, lymph node swelling is omitted.

[Item 2] serological diagnosis

Serum IgG4 levels greater than 135 mg/dL.

[Item 3] pathological diagnosis

Positivity for two of the following three criteria:

- ①Dense lymphocyte and plasma cell infiltration with fibrosis.
- ②Ratio of IgG4-positive plasma cells/IgG-positive cells greater than 40% and the number of IgG4-positive plasma cells greater than 10 per high powered field.
- ③Typical tissue fibrosis, particularly storiform fibrosis, or obliterative phlebitis.

Diagnosis:

Definite: 1) + 2) + 3)

Probable: 1) + 3)

Possible: 1) + 2)

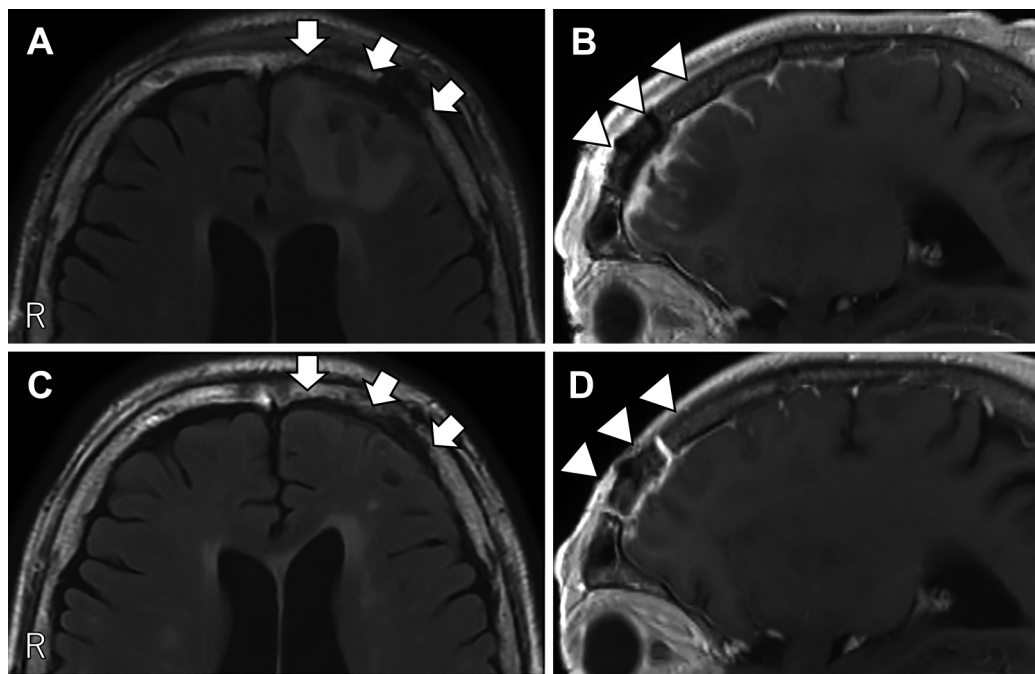


Fig. 3 Brain MRI.

FLAIR axial and T₁WI sagittal images before (A, B) and after (C, D) intravenous methylprednisolone therapy. A, C: FLAIR images showed amelioration of abnormal signals detected at left frontal cortex and subcortical white matter after intravenous methylprednisolone therapy (arrows). B, D: T₁WI images showed reduction of gadolinium enhancing lesions along pia mater (arrowheads). MRI imaging parameters: (A) 3.0 T, TR 8,800 ms, TE 141.82 ms, (B) 3.0 T, TR 8,872 ms, TE 2.784 ms, (C) 3.0 T, TR 8,872 ms, TE 2.784 ms, (D) 3.0 T, TR 8,864 ms, TE 2.776 ms.

液腺、甲状腺、胆管、脾臓、腎臓など多臓器に病変をきたしうる全身性の慢性疾患であることがわかってきた。その特徴は病変部位における IgG4 陽性形質細胞浸潤であり、花筵状線維化や閉塞性静脈炎などの所見が疾患の特異度を上げるとされる。神経内科領域においては、肥厚性硬膜炎、下垂体炎、末梢神経障害などの報告があるが、頻度は IgG4-RD 全体の 1.2~2.4% と非常に低い¹⁾。さらに、本症例のように軟膜と脳実質に病変を認めた例は極めて稀である。

本症例は血清 IgG4 が正常範囲内であり、他臓器に IgG4-RD を示唆する身体所見、検査所見、画像所見を認めなかったため、当初 IgG4-RD を積極的に疑う根拠は乏しかった。しかし、病理学的に病変部位の著明なリンパ球、形質細胞浸潤および IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上かつ IgG4 陽性形質細胞 10/HPF 以上の条件を満たしたため、IgG4-RD の可能性を疑った。組織への IgG4 陽性形質細胞浸潤のみであれば悪性リンパ腫、ANCA 関連血管炎、関節リウマチ、Rosai-Dorfman 病などの報告もあるが³⁴⁾⁵⁾、これらの疾患を示唆する病歴、身体所見、血液所見、画像所見は認めず、上記病理組織所見と除外診断により IgG4-RD と診断した。診断基準には含まれないが、ステロイド反応性が良好であったこともこの診断を支持した。

なお、上述の 2020 年改訂 IgG4 関連疾患包括診断基準とは別に、2019 年に ACR/EULAR IgG4 関連疾患分類基準⁶⁾も提

案されている。この分類基準は、エントリー基準、除外基準を満たすことを必須とし、さらに包含基準のスコアが 20 点以上の場合に IgG4-RD の診断が可能となる。しかしながら、この診断基準は特異度を最大化するという目的のため、侵襲頻度の高い臓器（涙腺、耳下腺、舌下腺、顎下腺、胸部、脾臓、胆道系、腎臓、後腹膜）の患者のみを対象としており、侵襲頻度の低い臓器（前立腺、髄膜、皮膚など）は除外されている。そのため、本症例ではエントリー基準を満たすことができず、この分類基準を適用することが困難であった。

本症例は、IgG4-RD では特異度が高いとされる花筵状線維化や閉塞性静脈炎を認めなかったが、唾液腺やリンパ節など臓器により観察されないこともあり、特に髄膜病変については既報告が不十分であるのが実情である。Table 2 に過去に軟膜病変を呈した症例および自験例をまとめた^{7)~11)}。

軟膜病変を呈した IgG4-RD は自験例含めて 6 例の報告があるが、1) 軟膜の造影効果はびまん性にも局所性にも見られる、2) 高 IgG4 血症を呈した症例は見られない、3) 病理組織学的には形質細胞・リンパ球浸潤は見られるものの花筵状線維化や閉塞性静脈炎はほとんど見られない、4) いずれの症例もステロイド反応性は良好である、5) 他臓器病変は見られない、ことが共通点であった。特に、他臓器の IgG4-RD では特異度の高いとされる花筵状線維化や閉塞性静脈炎が、軟膜病変を呈する IgG4-RD では稀であるという事実は、

Table 2 Case reports of IgG4-related leptomeningitis.

Age/ sex	Initial symptoms	Neuroimaging	Serum IgG4 concentrations	Histopathological findings			Therapy	Therapeutic response	Other organ involvement
				Dense lymphoplasmacytic infiltrate	Storiform- type fibrosis	Obliterative phlebitis			
74 F	Gait instability	Diffuse LE	ND	○	×	○	IV methylprednisolone, followed by oral prednisone	Good	None
68 F	Rapid cognitive decline	Diffuse LE	Normal (81.7 mg/dl)	○	×	ND	IV methylprednisolone, followed by oral prednisone	Good	ND
74 F	Cognitive decline and gait instability	ND	ND	ND	ND	ND	Steroids (details unknown)	Good	ND
43 F	Hearing loss	Focal enhancing dural lesions	Normal (details unknown)	○	△ (not storiform- type)	ND	Surgical removal followed by intravenous and oral dexamethasone	Good	ND
58 M	Complex partial seizures	Focal LE	Normal (details unknown)	○	×	×	Corticosteroid	Good	None
61 M	Rapid cognitive decline	Focal LE	Normal (37.9 mg/dl)	○	×	×	IV methylprednisolone, followed by prednisone	Good	None

ND = not described; LE = leptomeningeal enhancement; IV = intravenous.

病理組織所見が診断の核となる本疾患の診断において、新しい重要な知見であると考ええる。

また、本症例では病理組織所見上は脳実質への形質細胞・リンパ球浸潤は認めなかったが、画像上は左前頭葉の皮質・皮質下病変を認めていた。この病理組織所見と画像所見の乖離については、その直下に脳実質の T₂ 高信号病変を伴わない軟膜病変も一部のスライスにおいては観察されたことから、このような部位を生検で採取した場合、今回のような病理組織像を呈しうると考えられた。

本症例は認知機能低下以外の神経学的異常所見に乏しく、認知症も鑑別になりうる臨床経過であった。T₂ 強調画像および FLAIR の MRI 画像で高信号病変を認めたことにより最終的に IgG4-RD の診断に至ったが、認知症患者の脳 MRI で局所性の軽微な皮質や皮質下白質の信号変化を見逃さないことは、今後の教訓として重要である。

また、今回のように脳実質病変を伴う症例においては、初めに脳腫瘍が疑われ外科的切除が実施された症例も少なくない^{12)~14)}。いずれの報告も切除検体の病理組織学的所見から最終的に IgG4-RD の診断に至っているが、IgG4-RD はステロイド反応性良好の可逆性疾患であることが多く、病理診断目的以外に不必要な脳切除は避けるべきである。我々も当初、IgG4-RD に伴う軟膜病変や脳実質病変を鑑別として考慮できていなかったが、脳生検により不要な脳切除を回避し、ステロイドにより良好な治療経過を得ることができた。脳実質病変や軟膜病変のみの症例に対しても IgG4-RD を鑑別に挙げ、

血清 IgG4 が正常であっても、また他臓器病変の合併がなくとも、血液・画像検査等から診断がつかない場合は、脳生検を検討することが重要であると考えられた。

本報告の要旨は、第 112 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) Baptista B, Casian A, Gunawardena H, et al. Neurological manifestations of IgG4-related disease. *Curr Treat Options Neurol* 2017;19:14.
- 2) Umehara H, Okazaki K, Kawa S, et al. The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 2021;31:529-533.
- 3) Hamano H, Kawa S, Horiuchi A, et al. High serum IgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *N Engl J Med* 2001;344:732-738.
- 4) Zhang L, Notohara K, Levy MJ, et al. IgG4-positive plasma cell infiltration in the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Mod Pathol* 2007;20:23-28.
- 5) Kuo TT, Chen TC, Lee LY, et al. IgG4-positive plasma cells in cutaneous Rosai-Dorfman disease: an additional immunohistochemical feature and possible relationship to IgG4-related sclerosing disease. *J Cutan Pathol* 2009;36:1069-1073.

- 6) Wallace ZS, Naden RP, Chari S, et al. The 2019 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Classification Criteria for IgG4-Related Disease. *Arthritis Rheumatol* 2020;72:7-19.
- 7) Mehta SH, Switzer JA, Biddinger P, et al. IgG4-related leptomeningitis: a reversible cause of rapidly progressive cognitive decline. *Neurology* 2014;82:540-542.
- 8) Hiraga A, Ozaki D, Tsuneyama A, et al. Corticosteroid-responsive leptomeningitis with IgG4-positive plasma-cell infiltration. *J Neurol Sci* 2015;357:338-340.
- 9) Lindstrom KM, Cousar JB, Lopes MB. IgG4-related meningeal disease: clinico-pathological features and proposal for diagnostic criteria. *Acta Neuropathol* 2010;120:765-776.
- 10) Medavaram S, Xue F, Lahita R. IgG4 Syndrome presenting as Leptomeningitis in a young woman. *J Rheumatol* 2016;43: 828-829.
- 11) Boban J, Ardalı S, Thurnher MM. Leptomeningeal form of immunoglobulin G4-related hypertrophic meningitis with perivascular spread: a case report and review of the literature. *Neuroradiology* 2018;60:769-773.
- 12) Kim EH, Kim SH, Cho JM, et al. Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis involving cerebral parenchyma. *J Neurosurg* 2011;115:1242-1247.
- 13) Li LF, Tse PY, Tsang FC, et al. IgG4-Related hypertrophic Pachymeningitis at the Falx Cerebrii with brain parenchymal invasion: a case report. *World Neurosurgery* 2015;84:591.e7-10
- 14) Goulam-Houssein S, Grenville JL, Mastrocostas K, et al. IgG4-related intracranial disease. *Neuroradiol J* 2019;32:29-35.

Abstract

A case of IgG4-related disease exclusively affecting pia matter and cerebral parenchyma

Shohei Beppu, M.D.¹⁾, Taiki Yabumoto, M.D., Ph.D.¹⁾, Makoto Kinoshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Tatsusada Okuno, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenichi Todo, M.D., Ph.D.¹⁾, Naoki Tani, M.D., Ph.D.²⁾, Haruhiko Kishima, M.D., Ph.D.²⁾, Yuichi Motoyama, M.D.³⁾, Eiichi Morii, M.D., Ph.D.³⁾ and Hideki Mochizuki, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Osaka University Graduate School of Medicine

²⁾ Department of Neurosurgery, Osaka University Graduate School of Medicine

³⁾ Department of Pathology, Osaka University Graduate School of Medicine

A 61-year-old man presented with slowly progressive cognitive decline. Brain MRI revealed left frontal lobe lesions with gadolinium enhancement along pia mater. Brain biopsy was performed and histopathological findings was compatible with the diagnosis of IgG4-related disease (IgG4-RD). Serum IgG4 level was within a normal range, and no other systemic organs were suggested to be involved by clinical symptoms or laboratory findings. Intravenous methylprednisolone therapy followed by oral prednisone induction markedly improved the cognitive functions and MRI findings detected at the initial diagnosis. Our case highlights the importance of including IgG4-RD as one of the differential diagnosis when encountering the patients suffering from isolated cranial lesions even in the absence of normal serum IgG4 level.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2022;62:469-474)

Key words: cognitive decline, central nervous system lesions, IgG4-related disease, brain biopsy