

症例報告

IgG4 関連自己免疫性膵炎による膵腫大を呈した POEMS 症候群

西原 秀昭 小笠原淳一 古賀 道明
尾本 雅俊 川井 元晴 神田 隆*

要旨：症例は 57 歳男性である。皮膚病変，M 蛋白血症，高 VEGF 血症，脱髄・軸索障害混在のニューロパチーをみとめ POEMS 症候群と診断した。膵腫大があり，病理，画像，血清学所見から自己免疫性膵炎の合併と判断した。自己末梢血幹細胞移植をともなう大量化学療法をおこない，POEMS 症候群の症候・検査異常は改善したが，膵腫大に変化はなかった。POEMS 症候群はモノクローナルな形質細胞増殖が特徴である一方，自己免疫性膵炎はポリクローナルな増殖をきたす疾患と考えられており，本例でも両者が存在することを血清の蛋白電気泳動，生検膵の免疫染色をもちいて証明した。POEMS 症候群で膵腫大をきたした報告例はなく，本症例は両者の病因を考える上で貴重である。

(臨床神経 2011;51:417-421)

Key words：POEMS症候群，IgG4関連自己免疫性膵炎，膵腫大

はじめに

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群は，高 IgG4 血症と IgG4 陽性形質細胞の組織浸潤を特徴とし，自己免疫膵炎を代表に多数の自己免疫病がふくまれる疾患群である¹⁾。POEMS 症候群は organomegaly を特徴とするが，膵腫大をきたしたとする報告はない。今回，われわれは膵腫大を呈する POEMS 症候群に対し，膵腫大は高 IgG4 血症と病理所見，画像所見から IgG4 関連疾患の膵病変（自己免疫性膵炎）であると診断した。両者ともに免疫グロブリン高値が特徴で，形質細胞の病態への関与が考えられており，両者の合併は非常に興味深く，ここに報告する。

症 例

症例：57 歳，男性

主訴：両手足のジンジン感，両足底の疼痛，歩行困難

既往歴：特記事項なし，家族歴：特記事項なし。

現病歴：2009 年 10 月初旬より誘因なく両手足のジンジン感が出現した。10 月中旬より両足の指先に電気が走るような疼痛を自覚するようになり，歩行が困難となった。近医を受診し，四肢の腱反射低下，下肢遠位部の筋力低下を指摘された。11 月中旬より両趾先に発赤と熱感が出現した。精査のため 11 月下旬に入院した。

入院時現症：身長 170cm，体重 61kg。両趾先に発赤あり。神経学的には，意識清明で脳神経に異常なし。下肢遠位筋優位

に筋力低下(徒手筋力検査で近位筋 4+，遠位筋 4-)があり，四肢腱反射低下，四肢遠位部優位の痛覚過敏をみとめた。

検査所見：血算，凝固系，尿検査は正常。β₂-microglobulin 2.2mg/l (基準値<2.0mg/l)，IgG 1,860mg/dl (870~1,700mg/dl)，IgG1 939mg/dl (320~748mg/dl)，IgG2 230mg/dl (208~754mg/dl)，IgG3 25.3mg/dl (6.6~88.3mg/dl)，IgG4 392mg/dl (4.8~105mg/dl)，血清で IgG-λ 型 M 蛋白陽性，血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) 777pg/ml (基準値<220pg/ml)，膵アミラーゼ 123IU/l (基準値<57IU/l)，HbA1c 5.9%，CA19-9 5.0U/ml であった。脳脊髄液検査では細胞数 2/mm³，蛋白 46mg/dl。骨髄穿刺で形質細胞は 4.6% と軽度の増加を示したが異型性はなかった。末梢神経伝導検査では，感覚神経，運動神経にブロックをともなわない潜時延長と速度低下がみられ，脱髄の所見と考えられた。また，複合筋活動電位振幅は尺骨神経で軽度低下し，下肢では高度に低下し軸索障害もともなっていた (Table 1)。針筋電図では左前脛骨筋，左長母趾伸筋で線維自発電位をともない，高振幅電位の混在する神経原性変化をみとめた。左腓腹神経でおこなった神経生検標本のエボン包埋切片トルイジンブルー染色では，有髄神経線維密度は比較的保たれ，神経周膜直下と神経内膜に軽度の浮腫があり，ミエリン球がみられた。また，髄鞘の非薄な線維も散見され，現在進行性の軸索変性と脱髄の所見が混在していると判断された (Fig. 1)。腹部 CT で，膵臓は頭部・体部ともびまん性に腫大していたが (Fig. 2)，肝脾腫はなかった。ERCP (endoscopic retrograde cholangio-pancreatography) では，主膵管のびまん性狭小化が確認された (Fig. 3)。EUS-FNA (endoscopic ultrasoundscopy-fine needle aspiration) でえら

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串 1 丁目 1-1]
山口大学大学院医学系研究科神経内科学
(受付日：2011 年 1 月 31 日)

Table 1 Peripheral nerve conduction study.

MNC	Distal latency (msec)	CMAP amplitude (mV) (baseline-peak)	Conduction velocity (m/sec)
Rt. median	4.8	8.2	53.4
Lt. median	4.8	6.4	56.0
Rt. ulnar	3.8	4.7	59.1
Lt. ulnar	3.5	4.9	53.5
Rt. tibial	4.0	3.5	38.2
Lt. tibial	5.3	1.4	36.6
SNC	Peak latency (msec)	SAP amplitude (μ V) (baseline-peak)	Conduction velocity (m/sec)
Rt. median	3.7	15.7	47.0
Lt. median	3.9	5.8	43.2
Rt. ulnar	3.7	11.1	52.6
Lt. ulnar	3.7	5.2	49.0
Rt. sural	3.3	11.9	54.3
Lt. sural	3.6	10.4	47.0

CMAP: compound muscle action potential; MNC: motor nerve conduction; SAP: sensory action potential; SNC: sensory nerve conduction

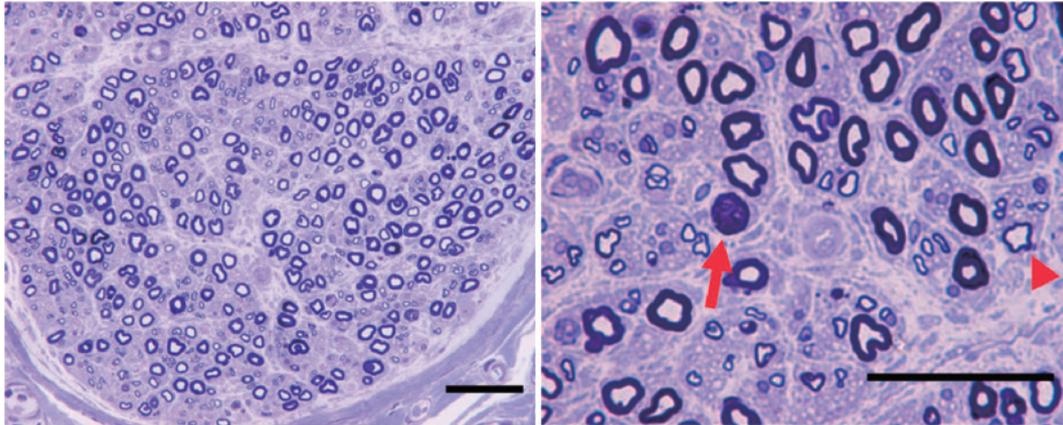


Fig. 1 Sural nerve biopsy specimen (Toluidine blue staining, bars = 50 μ m).

Endoneurial and subperineurial spaces are edematous. Both myelin ovoids (arrow) and nerve fibers with thin myelin (arrowhead) are occasionally observed, indicating axonal degeneration with demyelination.

れた腓組織には悪性腫瘍の所見はなく、腓管周囲に線維化がみられ、その間にIgG4陽性の形質細胞が浸潤していた (Fig. 4)。腺房間にも軽度の線維化をとまっていた。浸潤した形質細胞は λ 軽鎖、 κ 軽鎖ともに染色された。

経過：入院後、下肢DIP関節付近と足背に暗赤色の色素沈着が出現し、四肢の痛覚過敏は進行性に悪化し、下肢遠位筋の筋力低下は徒手筋力検査で3レベルに増悪した。POEMS症候群と診断し、移植前治療はおこなわず、2010年1月にメルファランをもちいた自己末梢血幹細胞移植をとまう大量化学療法目的で当院血液内科に転科した。自己末梢血幹細胞移植をとまう大量化学療法3カ月後には両手足のジンジン感、痛覚過敏は軽快し、筋力も正常となり、色素沈着は消失した。治療開始直前には1,700pg/mlまで上昇したVEGF値は、治療5カ月後には548pg/mlまで低下し、血中のM蛋白は消失した。腓アミラーゼは41IU/lと低下したが、IgG4は735

mg/dlと上昇し、腓臓のびまん性腫大に変化はなかった。

考 察

本症例は、皮膚病変やIgG λ 型M蛋白血症、高VEGF血症、骨髄穿刺での形質細胞の軽度増加、電気生理と病理所見での脱髄と軸索障害が混在した進行性の多発ニューロパチーをみとめ、POEMS症候群と診断した。POEMS症候群では臓器腫大は肝臓、脾臓、腎臓などでの頻度が高いが、本例のように腓腫大をきたした報告例は過去にない。腓臓のびまん性腫大とM蛋白血症をとまう多発ニューロパチーの両者を呈する疾患として、当初は悪性リンパ腫や髄外形質細胞腫の可能性を考え、腓生検を施行したが悪性腫瘍の所見はえられなかった。腓臓に線維化とIgG4陽性形質細胞浸潤をみとめる病理所見と、腓画像検査でびまん性の腓腫大と腓管の狭小化

があること、血清学的に著明な高 IgG4 血症をみとめることから、IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群の膵病変（自己免疫性膵炎）の合併と診断した。

IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群は、2008 年に Masaki

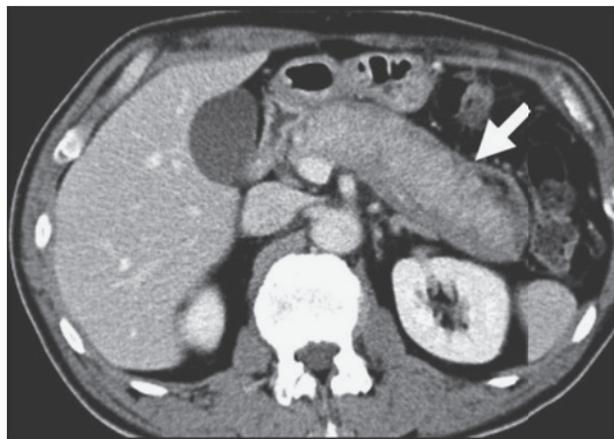


Fig. 2 Contrast-enhanced computed tomography showing diffuse enlargement of pancreas with capsule-like rim (arrow).

ら¹⁾によって本邦より提唱された疾患概念で、①高 IgG4 血症があり、②組織に線維化や硬化をともなった IgG4 陽性形質細胞浸潤をみとめる、の2点をもって診断するとされる。自己免疫性膵炎は IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群の膵病変であると考えられている。同様の概念として IgG4 関連硬化性疾患や全身性 IgG4 関連形質細胞症候群も提唱されている²⁾³⁾。POEMS 症候群と IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群の合併した症例は既報にはない。POEMS 症候群では、モノクローナル形質細胞の増殖が報告されており⁴⁾、蛋白電気泳動



Fig. 3 Endoscopic retrograde cholangio-pancreatography demonstrating irregular narrowing of the main pancreatic duct.

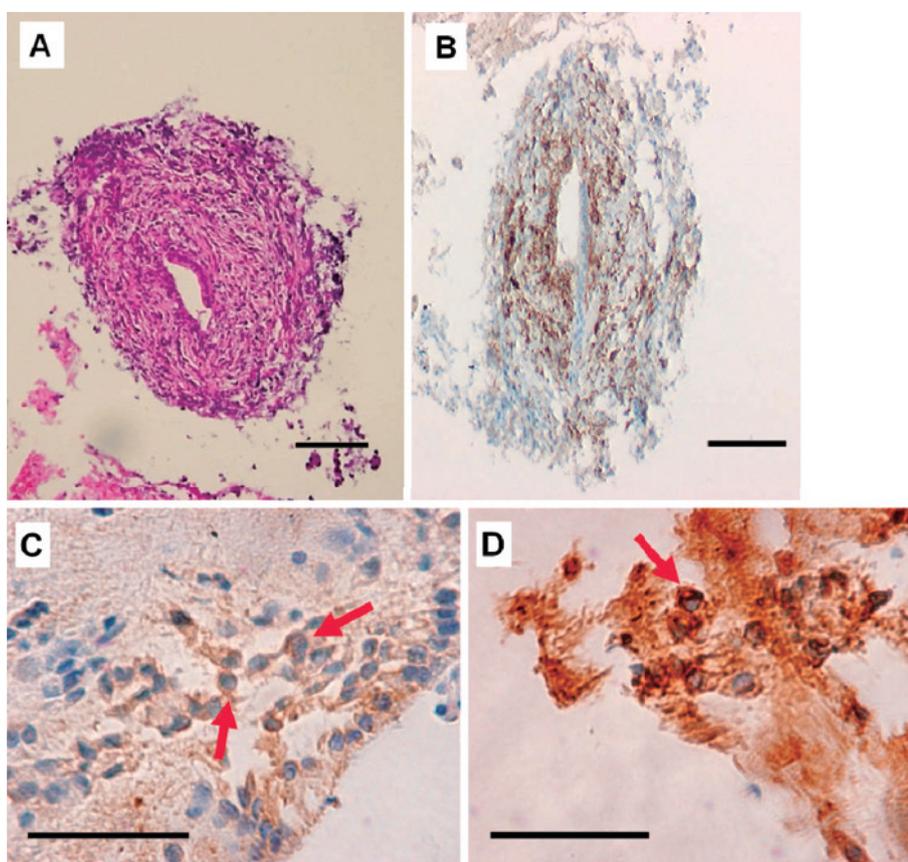


Fig. 4 Pancreas biopsy specimen.

- A. Fibrosis is observed around the pancreatic duct. Hematoxylin and eosin. Bar = 100 μ m
 B. Immunohistochemical staining of IgG4 demonstrating the massive infiltration of IgG4-positive plasma cells, especially around the pancreatic duct. Bar = 100 μ m
 C.D. Immunohistochemical staining using anti- λ (C) and anti- κ (D) antibodies. Representative immunoreactive plasma cells are indicated by arrows. Bars = 50 μ m

では急峻な M ピークを形成する。一方, IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群では, 組織に浸潤した IgG4 陽性細胞と末梢血の IgG4 陽性細胞はポリクローナルであり⁵⁾⁶⁾, M ピークはみられない。本症例では, 蛋白電気泳動で急峻な M ピークがあり血清から λ 型 IgG がモノクローナルに検出された。一方, 脾臓組織にみとめた IgG4 陽性の形質細胞は λ 軽鎖, κ 軽鎖ともに陽性でありポリクローナルな形質細胞の増加が脾内に存在すると考えられた。また, 自己末梢血幹細胞移植をともなう大量化学療法後には POEMS 症候群の症候や高 VEGF 血症は改善し, 血中の M 蛋白は消失したが, 脾臓に対する治療効果はなく, 2つのことなる病態が共存していたと推定される。

POEMS 症候群と IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群ともにきわめてまれな疾患であるが, 形質細胞が病態に関与する点で両疾患は類似することから, お互いの発症に関与している可能性が想定される。しかし, 自己免疫的機序が病因として想定されている IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群が, 腫瘍随伴性疾患と考えられている POEMS 症候群の原因であるとは考えにくい。一方, POEMS 症候群で上昇する IgG サブクラスは明らかにされていないが, 本症例では IgG4 の上昇が他の IgG サブクラスに比較してきわめて高く, POEMS 症候群をひきおこした形質細胞群が, モノクローナルな IgG だけでなくポリクローナルな IgG4 も過剰産生していた可能性が想定される。つまり, 過剰に産生された IgG4 が病因となり自己免疫性脾炎をひきおこしたと考えると, 2つの症候群の合併を一元的に説明できる。しかし, IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群でみられる IgG4 増加は病的意義が乏しく, 組織障害にともなう結果であると考えられており⁷⁾, この機序も考えにくい。現在 IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群では, 自己に反応する Th1 タイプの CD4, CD8 陽性細胞を抑制する制御性 T 細胞の障害が要因の 1 つであると考えられている⁸⁾。制御性 T 細胞の分化や機能発現には TGF-β が重要であり⁹⁾¹⁰⁾, その減少により制御性 T 細胞の分化, 機能が障害される。本例では未測定であるが, POEMS 症候群では血中の TGF-β レベルが低下していることが報告されており¹¹⁾, POEMS 症候群では TGF-β の減少により IgG4 関連多臓器リンパ増殖症候群を誘発しやすい可能性が考えられる。

本症例では, 免疫グロブリンのクローナリティに着目して POEMS 症候群と IgG4 陽性多臓器リンパ増殖性症候群が共存していることを証明した。両者の合併は 2つのきわめてまれな症候群の病因に示唆を与えた。今後, POEMS 症候群での免疫グロブリンのサブクラス分画の解析や免疫組織学的検討の蓄積が両疾患の病態解明のために望まれる。

謝辞 : 稿を終えるに当たり, 病理学的検討にご協力いただいた

山口大学大学院医学系研究科分子病理学教室伊藤秀明先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) Masaki Y, Dong L, Kurose N, et al. Proposal for a new clinical entity, IgG₄-positive multiorgan lymphoproliferative syndrome: analysis of 64 cases of IgG₄-related disorders. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1310-1315.
- 2) Kamisawa T, Funata N, Hayashi Y, et al. A new clinicopathological entity of IgG₄-related autoimmune disease. *J Gastroenterol* 2003;38:982-984.
- 3) Yamamoto M, Takahashi H, Ohara M, et al. A new conceptualization for Mikulicz's disease as an IgG₄-related plasmacytic disease. *Mod Rheumatol* 2006;16:335-340.
- 4) Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* 2003;101:2496-2506.
- 5) Kojima M, Sipos B, Klapper W, et al. Autoimmune pancreatitis: frequency, IgG₄ expression, and clonality of T and B cells. *Am J Surg Pathol* 2007;31:521-528.
- 6) Yamada K, Kawano M, Inoue R, et al. Clonal relationship between infiltrating immunoglobulin G₄ (IgG₄)-positive plasma cells in lacrimal glands and circulating IgG₄-positive lymphocytes in Mikulicz's disease. *Clin Exp Immunol* 2008;152:432-439.
- 7) 岡崎和一, 三好秀明, 小藪雅紀ら. 自己免疫性脾炎 (IgG₄ disease). *分子消化器病* 2008;5:54-61.
- 8) Miyoshi H, Uchida K, Taniguchi T, et al. Circulating naïve and CD4⁺CD25^{high} regulatory T cells in patients with autoimmune pancreatitis. *Pancreas* 2008;36:133-140.
- 9) Nakamura K, Kitani A, Fuss I, et al. TGF-β₁ plays an important role in the mechanism of CD4⁺CD25⁺ regulatory T cell activity in both humans and mice. *J Immunol* 2004;172:834-842.
- 10) Chen W, Jin W, Hardegen N, et al. Conversion of peripheral CD4⁺CD25⁻ naïve T cells to CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells by TGF-β induction of transcription factor foxp3. *J Exp Med* 2003;198:1875-1886.
- 11) Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, et al. Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* 1996;87:1458-1465.

Abstract**A case of POEMS syndrome with enlarged pancreas due to IgG4-related autoimmune pancreatitis**

Hideaki Nishihara, M.D., Jun-ichi Ogasawara, M.D., Michiaki Koga, M.D.,

Masatoshi Omoto, M.D., Motoharu Kawai, M.D. and Takashi Kanda, M.D.

Department of Neurology and Clinical Neuroscience, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

A 57-year-old man developed bilateral hands and feet numbness, followed by weakness with the legs and skin pigmentation. These symptoms became gradually worsened, and we made a diagnosis of POEMS syndrome because of progressive polyneuropathy, skin changes, IgG lambda type monoclonal proteinemia, and elevated level of serum vascular endothelial growth factor (VEGF). Diffusely enlarged pancreas was noticed in computed tomography. Serological, radiological, and histological findings revealed enlarged pancreas was due to IgG4-related autoimmune pathogenesis. After high dose chemotherapy with autologous peripheral stem cell transplantation, his clinical manifestations, IgG lambda type monoclonal proteinemia, and elevated level of serum VEGF were improved, whereas diffuse enlargement of the pancreas did not change. This is the first case report of POEMS syndrome accompanied with IgG4-related autoimmune pancreatitis. Co-existence of monoclonal and polyclonal plasmoproliferative changes in the present patient may provide keys to clarify common mechanisms shared by these two rare disorders, POEMS syndrome and IgG4-related autoimmune disease.

(Clin Neurol 2011;51:417-421)

Key words: POEMS syndrome, IgG4-related autoimmune pathogenesis, pancreas swelling
