

下垂体炎, および頭蓋, 脊髓肥厚性硬膜炎を呈した IgG4 関連疾患

坂井 利行^{1)*} 近藤 昌秀¹⁾ 由井進太郎¹⁾ 富本 秀和²⁾

要旨: 症例は 32 歳の女性である。頭痛, 視力低下で発症し, 尿崩症, 球後視神経炎, 四肢腱反射亢進と軽度筋力低下を呈し, 血清 IgG4 上昇, 髄液細胞数軽度増多と蛋白増加をみとめ, 中枢性 IgG4 関連疾患と診断した。頭部と脊髓造影 MRI にて下垂体炎, および頭蓋, 頸椎, 腰椎と仙椎レベルの肥厚性硬膜炎を, 胸部 CT で左肺小結節をみとめた。硬膜生検ではリンパ球系細胞浸潤をみとめたが IgG4 免疫染色陽性形質細胞はみられなかった。ステロイドパルス療法にて視力は回復し, 血清 IgG4 は正常になり肥厚性硬膜炎と左肺小結節は軽快した。IgG4 関連下垂体炎, および頭蓋, 頸椎, 腰椎と仙椎レベルの肥厚性硬膜炎を同時期に呈した最初の報告例である。

(臨床神経 2014;54:664-667)

Key words: IgG4 関連疾患, 下垂体炎, 頭蓋肥厚性硬膜炎, 脊髓肥厚性硬膜炎

はじめに

IgG4 関連疾患は自己免疫性炎症において最初に報告され¹⁾, その後全身の各部位にも病変を生じることが知られるようになった²⁾。中枢神経系も例外ではなく, 下垂体炎^{3) 4)} や頭蓋肥厚性硬膜炎⁵⁾ として報告され, 脊髓肥厚性硬膜炎の報告もごくまれにみられる^{6) 7)}。しかし, IgG4 関連頭蓋と脊髓肥厚性硬膜炎合併例の報告はなく, 腰仙椎レベルの肥厚性硬膜炎も報告されていない。

本稿では頭蓋および脊髓造影 MRI 所見を中心に考察を加える。

症 例

患者: 32 歳女性

主訴: 頭痛, 視力低下, 多尿

既往歴, 家族歴: 特記事項はない。

現病歴: 2012 年 4 月中旬頃からほとんど毎日, こめかみ～前額部の拘扼感と後頭部鈍痛が出現した。2012 年 8 月頃から排尿回数が増え, 階段の昇降に際し下肢が重く感じた。9 月上旬頃から左眼がみにくくなり, 中旬に近くの眼科を受診し視力低下と左視神経乳頭の軽度発赤を指摘された。9 月下旬に 37.5°C 前後の微熱が出現し, 眼科から当科へ紹介され入院した。

一般身体所見: 体温は 37°C であった。

神経学的所見: 脳神経系では視力は右側が 0.15 (矯正 1.2), 左側が 0.03 (矯正 0.3) と低下し左球後視神経炎をみとめた。

四肢腱反射は上肢で軽度, 下肢で中等度亢進していたが Babinski 徴候は陰性であった。徒手筋力テストで上肢は 5-/5-, 下肢は 4/4 と軽度の低下をみとめた。感覚系は異常がなかった。

入院時検査所見: 血液検査では白血球が 9,100/ μ l, 血小板が 49.6 $\times 10^3$ / μ l, CRP が 5.0 mg/dl で軽度上昇していた。ACE は 8.1 U/l と正常であった。自己抗体は抗核抗体が 320 倍以外は抗 SS-A 抗体と抗 SS-B 抗体が陰性であり, MPO-ANCA が 2.1 IU/ml および PR3-ANCA が 0.6 IU/ml といずれも正常であった。血清 IgG が 2,645 mg/dl, IgG4 が 205 IU/ml (正常値: 4~108) および IgM が 223 mg/dl と上昇していた。チミジンキナーゼが 16.1 U/l と軽度増加していたが, 各種腫瘍マーカーは正常範囲でクオンティフェロンも陰性であった。内分泌検査では, プロラクチンが 69.6 ng/ml と上昇している以外は正常であり, ビタミン B 群も正常範囲であった。尿所見は比重が 1.002~1.007 と低値であり, 24 時間尿量は 3,900~4,000 ml と増加していたことから中枢性尿崩症が考えられた。

頭部造影 MRI では, 小脳テント (Fig. 1A), 前頭蓋窩, 中頭蓋窩と後頭蓋窩 (Fig. 1A) において高度に肥厚した硬膜への著明な増強効果が, 左の前頭部硬膜 (後日生検) (Fig. 1B) において軽度増強効果がみられた。下垂体部単純 MRI (Fig. 1C) では, T₁ 強調矢状断像で後葉の高信号域が消失しており中枢性尿崩症に矛盾しない所見と考えられた。また下垂体柄と下垂体の腫大をみとめたが腺腫を示唆するような所見はみられなかった。頸椎・頸髄造影 MRI (Fig. 1D) では第 1~第 7 頸椎レベルにおいて肥厚した硬膜の造影増強効果がみられた。胸椎・胸髄造影 MRI では異常がなかった。腰仙椎・腰仙髄造影 MRI (Fig. 1E) では第 5 腰椎および第 1 仙椎レベルの背側硬膜に造影増強効果がみられた。胸部 CT では左肺 S8 に結節

*Corresponding author: 済生会松阪総合病院神経内科 [〒 515-8557 三重県松阪市朝日町 1 区 15-6]

¹⁾ 済生会松阪総合病院神経内科²⁾ 三重大学大学院医学系研究科神経病態内科学

(受付日: 2013 年 10 月 7 日)

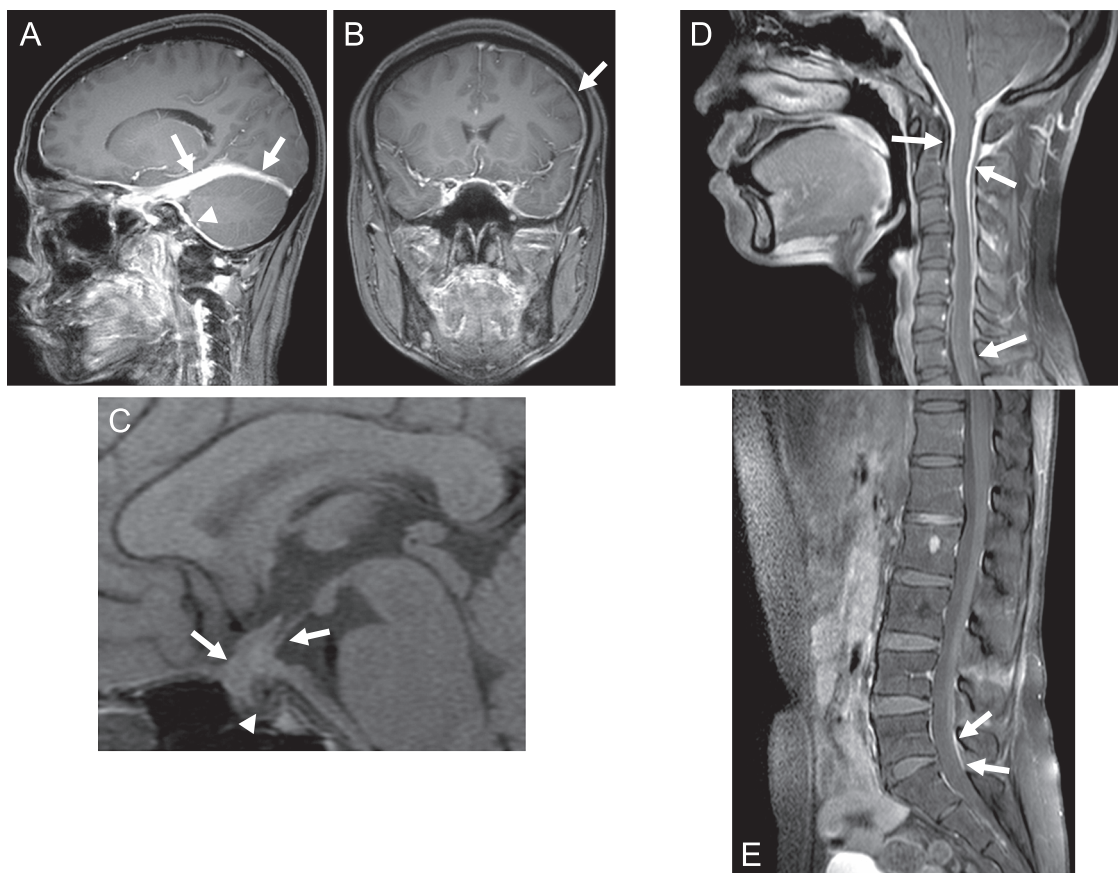


Fig. 1 Brain and spinal MRI findings on admission.

A. Brain contrast-enhanced mid-sagittal T₁-weighted MRI shows strongly contrast-enhanced thickened dura mater over the tentorium cerebelli (arrows) and fossa cranii posterior (arrowhead). (3 T; TR 10.8441 ms, TE 6.154 ms). B. Brain contrast-enhanced coronal T₁-weighted MRI shows slightly contrast-enhanced dura mater over the left frontal region in that biopsy was performed (arrow). (3 T; TR 10.8441 ms, TE 6.154 ms). C. Brain plain mid-sagittal T₁-weighted MRI shows a thickened pituitary stalk and swelling of the pituitary gland (arrows) with no high signal intensity in the posterior portion of the pituitary (arrowhead). (1.5 T; TR 63.336 ms, TE 13.88 ms). D. Cervical mid-sagittal T₁-weighted MRI shows strongly contrast-enhanced thickened dura mater of the spinal canal extending from the first to the seventh cervical vertebra (arrows). (3 T; TR 593.515 ms, TE 6.825 ms). E. Lumbosacral mid-sagittal T₁-weighted MRI shows contrast-enhanced dura mater over the dorsal aspect of the spinal canal extending from the fifth lumbar to the first sacral vertebra (arrows). (3 T; TR 697.436 ms, TE 10 ms).

(径 16 × 15 mm) をみとめた。髄液検査では、圧は正常であったが細胞数が 30/μl (好中球：リンパ球 = 3 : 27) と増多を示し、蛋白が 91 mg/dl で IgG が 38.2 mg/dl と増加していた。

脳硬膜生検所見：10 月上旬に頭蓋硬膜生検を施行した。生検部位として確定診断には小脳テントが適切と考えられたが、侵襲度が低いと判断される左前頭部が選択された。硬膜生検の組織所見で Hematoxylin-Eosin 染色 (Fig. 2A) においてリンパ球と少数の形質細胞浸潤をみとめたが、腫瘍細胞、肉芽腫、血管炎および phlebitis の所見はみとめられなかった。Azan 染色 (Fig. 2B) では膠原線維の増生をみとめた。IgG4 免疫染色では IgG4 陽性形質細胞はみられなかった。

臨床経過と検査所見：血液や画像検査から確定診断にはいならず、生検所見から IgG4 関連疾患が強くうたがわれたの

で、ソルメドロール 1,000 mg/日 × 3 日間を 1 クールとし、臨床症状、血清 IgG4 および頭部と脊髄造影 MRI でその都度効果判定をおこない合計 5 クール施行した。頭痛は消失し、視力は右側が 1.2、左側が 0.9 と回復した。頭蓋と頸椎レベルの肥厚性硬膜炎は改善し、腰仙椎レベルの肥厚性硬膜炎は消失した。下垂体柄肥厚と下垂体腫大も改善を示し、左肺 S8 の結節陰影も消失した。後療法としてプレドニゾロンを 50 mg/日を開始し、緩徐に減量後も再発はみられず、3 月の時点で 35 mg/日まで減量している。中枢性尿崩症に対してはデスマプレシン酢酸塩を投与し軽快した。

血清 IgG4 は入院時に 215 IU/ml と上昇を示したが、ステロイド治療後 2013 年 2 月上旬には 14 IU/ml まで低下し、その後も正常範囲を維持している。

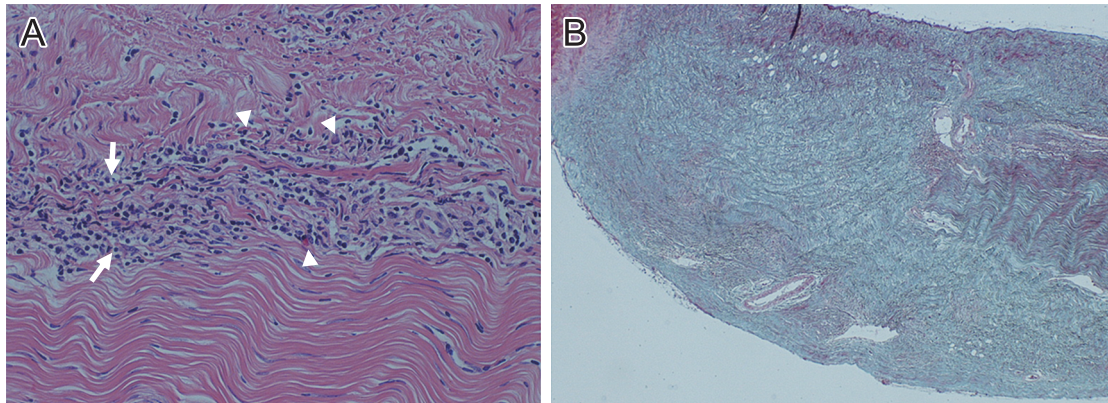


Fig. 2 Pathological findings of the left frontal hypertrophic pachymeningitis.

A. Hematoxylin-Eosin staining (original magnification $\times 200$) of the left frontal dura mater reveals infiltration of lymphocytes (arrows) and plasma cells (arrowheads). B. Azan staining (original magnification $\times 4$) of the left frontal dura mater reveals dense fibrosis.

考 察

下垂体炎⁴⁾および肥厚性硬膜炎⁸⁾の原因として多くの疾患が報告され、IgG4関連疾患もその中の一つである⁹⁾¹⁰⁾。血清IgG4の上昇はIgG4関連疾患以外では、気管支喘息、アトピー性皮膚炎、天疱瘡や膀胱癌などでみられるが、自験例ではいずれも否定される。IgG4-related disease 包括診断基準 2011¹⁰⁾に照合すると、自験例は確診にはいたらず疑診例に相当する。ただし、生検により腫瘍、肉芽腫、他の自己免疫性疾患や血管炎は考えにくく、IgG4関連疾患が強く示唆される。

中枢性IgG4関連疾患として下垂体炎単独例や、下垂体炎と頭蓋肥厚性硬膜炎の合併例は少なからず報告されている³⁾。しかし、IgG4関連脊髄肥厚性硬膜炎は画像所見が記載されているものに限定すると、2例のみが報告されているに過ぎない⁶⁾⁷⁾。画像所見の記載がない症例⁹⁾もふくめると4例になるが、診断はいずれも正確に該当し¹⁰⁾、確診例の報告はない。脊髄病変のレベルに関しては頸椎と胸椎の報告のみであり、腰仙椎の報告はみられない。また、本例のようなcranio-spinal typeのIgG4関連肥厚性硬膜炎は検索したかぎり1例も報告されていない。

したがって、自験例は下垂体炎、および頭蓋、頸椎、腰椎と仙椎レベルの肥厚性硬膜炎を同時期に呈し、IgG4関連疾患と考えられる最初の症例と位置付けられる。

IgG4関連疾患は中高年の男性に多いとされる²⁾⁹⁾が、自験例をふくめて比較的若い女性にも報告がみられている。ゆえに、頭痛、視力低下や多尿を訴えるばあいには年齢や性別に関係なく、下垂体炎および頭蓋肥厚性硬膜炎を念頭におき診療にあたるのが肝要である。その際には頭部MRI造影がきわめて有用となる。また、四肢筋力低下やしびれ感などのmyelopathyと考えられる症状が軽微なばあいや無症候性のばあいはこれまで脊髄MRIが撮像されなかった可能性があり、

無症候性の症例をふくめるとIgG4関連脊髄肥厚性硬膜炎は従来考えられているよりもまれではないと推定される。したがって、IgG4関連疾患にともなう中枢神経系全般の病巣を把握するためには、頭蓋のみならず全脊髄レベルの造影MRIを施行することが望ましい。

本報告の要旨は、第135回日本神経学会東海・北陸地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：自験例の頭蓋硬膜生検を施行していただいた当院脳神経外科 村田浩人先生、土屋拓郎先生および市川尚己先生、ならびに頭蓋硬膜組織所見について御教示いただいた臨床検査科 中野 洋先生に深謝する。

※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) 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.
- 2) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
- 3) Shimatsu A, Oki Y, Fujisawa I, et al. Pituitary and stalk lesions (infundibulo-hypophysitis) associated with immunoglobulin G4-related systemic disease: an emerging clinical entity. *Endocr J* 2009;56:1033-1041.
- 4) Leporati P, Landek-Salgado MA, Lupi I, et al. IgG4-related hypophysitis: a new addition to the hypophysitis spectrum. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1971-1980.
- 5) Kosakai A, Ito D, Yamada S, et al. A case of definite IgG4-related pachymeningitis. *Neurology* 2010;75:1390-1392.
- 6) Chan SK, Cheuk W, Chan KT, et al. IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing dis-

- ease. *Am J Surg Pathol* 2009;33:1249-1252.
- 7) Choi SH, Lee SH, Khang SK, et al. IgG4-related sclerosing pachymeningitis causing spinal cord compression. *Neurology* 2010;75:1388-1390.
- 8) Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
- 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) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.

Abstract

IgG4-related disease that presented cranial, cervical, lumbar and sacral hypertrophic pachymeningitis associated with infundibulo-hypophysitis

Toshiyuki Sakai, M.D.¹⁾, Masahide Kondo, M.D.¹⁾, Shintaro Yoshii, M.D.¹⁾ and Hidekazu Tomimoto, M.D.²⁾

¹⁾Department of Neurology, Saiseikai Matsusaka General Hospital

²⁾Department of Neurology, Graduate School of Medicine, Mie University

We report a patient of 32-year-old female with central IgG4-related disease. She developed headache and visual disturbance. On examination, she revealed diabetes insipidus, retrobulbar neuritis, hyperreflexia and limb weakness. Her laboratory findings showed serum IgG4 elevation, pleocytosis and protein elevation in cerebrospinal fluid. Chest CT showed a nodular lesion in the S8 of the left lung. Cranial and spinal magnetic resonance images with gadolinium contrast material showed cranial, cervical and lumbosacral hypertrophic pachymeningitis associated with infundibulo-hypophysitis. Pathological findings of the left frontal dura mater revealed lymphoplasmacytic inflammatory cell infiltrate with dense fibrosis. IgG4 immunohistochemistry showed no IgG4 + plasma cells within the inflammatory infiltrate. During treatment with intravenous pulse methylprednisolone followed by oral prednisolone, she revealed recovery of visual acuity with improvement of hypertrophic pachymeningitis and normalization of serum IgG4. This is a first report of IgG4-related hypertrophic pachymeningitis which involved cranial, cervical and lumbosacral regions as well as infundibulo-hypophysitis in a young female.

(*Clin Neurol* 2014;54:664-667)

Key words: IgG4-related disease, infundibulo-hypophysitis, cranial hypertrophic pachymeningitis, spinal hypertrophic pachymeningitis
