

< Symposium 09-1 > 炎症性ニューロパチーの新たな展開

## IgG4 関連ニューロパチーの臨床と病理

大山 健<sup>1)</sup> 小池 春樹<sup>1)</sup> 高橋 美江<sup>1)</sup>  
川頭 祐一<sup>1)</sup> 飯島 正博<sup>1)</sup> 祖父江 元<sup>1)</sup>

要旨：近年、IgG のサブクラスのひとつである IgG4 の上昇をともなう疾患群が IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) として報告され、注目されている。IgG4-RD は、臓器の腫脹・腫大、組織での線維化をともなう IgG4 陽性形質細胞浸潤、血清 IgG4 値の上昇を共通の特徴とし、種々の臓器で報告されてきた。神経領域では下垂体炎や肥厚性硬膜炎が知られていたが、新たに IgG4-RD がニューロパチーでもみられることを明らかにした。IgG4 関連ニューロパチーは、下肢遠位優位の運動感覚障害を呈する多発性単神経炎の様式で発症していた。腓腹神経生検では、神経上膜の IgG4 陽性形質細胞浸潤および線維化をみとめ、有髄線維密度の低下、軸索変性像の出現がみられた。IgG4-RD もニューロパチーの鑑別疾患の一つとなる可能性が示唆された。

(臨床神経 2014;54:1047-1049)

Key words : IgG4 関連疾患, IgG4 関連ニューロパチー, 多発性単神経炎, 血管炎, 線維化

### はじめに

ヒトの免疫グロブリン G (IgG) には IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 の 4 つのサブクラスが存在する。そのなかで IgG4 が占める割合はもっとも少なく、正常者では全体の 3~5% 程度である。IgG1, IgG2 および IgG3 と比較したときに、IgG4 のもっともことなる特徴は、補体との結合能を有しないという点にある。そのため、免疫応答で果たす役割は限定的なものと考えられてきた。近年、この IgG4 の増加をともなう疾患群が発見され、IgG4 関連疾患 (IgG4-related disease; IgG4-RD) と称され注目を集めている<sup>1)2)</sup>。

IgG4-RD は、臓器の腫脹・腫大、血清 IgG4 値の上昇、組織での IgG4 陽性形質細胞浸潤を共通の特徴として持ち、2001 年に自己免疫性膵炎におけるひとつの病型として世界に先駆けて本邦よりはじめて報告された<sup>3)</sup>。その後、涙腺・唾液腺、甲状腺、胆管、腎臓などの多岐にわたる臓器にて同様の病態が存在することが明らかになり、現在では、IgG4-RD は全身性の疾患として考えられるようになってきた。

複数の臓器にわたり共通の特徴を持つ IgG4-RD の存在が明らかになっていくなかで、自己免疫膵炎、ミクリッツ病、腎疾患、硬化性胆管炎では、症例の蓄積がなされ各臓器の診断基準が作成、使用されてきた。また特定の領域にかかわらず、かつ一般の臨床医でも広く使用できるように、「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」が発表された<sup>4)</sup>。この包括的診断基準では、臨床症状、血液所見、病理組織所見の 3 項目で評価される。1. 臨床的に単一または複数臓器に特徴的なびまん性あるいは限局性腫大、腫瘤、結節、肥厚性病変をみとめる。2. 血液学的に高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) をみとめる。3.

病理組織学的に以下の 2 つをみとめる。①組織所見：著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化をみとめる。② IgG4 陽性形質細胞浸潤：IgG4/IgG 陽性細胞比 40% 以上、かつ IgG4 陽性形質細胞が 10/HPF を超える。これらの項目の組み合わせにより、確定診断群 (definite)、準確診断群 (probable)、疑診群 (possible) と診断される。この包括的診断基準と各臓器の診断基準を併用しながら診断することが推奨されている。また類似する特徴を呈することのある各臓器の悪性腫瘍や Sjogren 症候群、原発性硬化性胆管炎、Castleman 病、二次性後腹膜線維症、Wegener 肉芽腫、サルコイドーシス、Churg-Strauss 症候群などの類似疾患を除外する必要がある。

### ニューロパチーにおける IgG4

神経領域では、眼窩内での神経腫脹、視神経や傍脊椎領域の神経への障害、下垂体炎および肥厚性硬膜炎として報告され、中枢神経、脳神経、神経根における IgG4-RD の関連について知られてきた<sup>5)~7)</sup>。しかしながら、四肢末梢を障害する、いわゆる典型的な末梢性ニューロパチーを呈した症例はみとめなかった。われわれは、IgG4 関連疾患包括診断基準に合致する多発性単神経炎型のニューロパチーを呈した症例を経験し、IgG4-related neuropathy として報告した<sup>8)</sup>。ニューロパチーの領域においても IgG4 関連疾患の関与が推察され、IgG4 とニューロパチーの関連についての横断的な検討の必要性が示唆された。

今回、生検した腓腹神経にて炎症細胞浸潤をみとめたニューロパチーの症例を対象に血清 IgG4 値および IgG4 陽性形質細胞浸潤の有無の検討をおこなった。既知の診断基準を

<sup>1)</sup> 名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒466-8550 愛知県名古屋市昭和区鶴舞町 65]

(受付日：2014 年 5 月 22 日)

もちいると、顕微鏡的多発血管炎 (MPA)、非全身性血管炎性ニューロパチー (NSVN)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫瘍/Churg-Strauss 症候群 (EGPA/CSS) の血管炎症候群にともなうニューロパチーや膠原病にともなうニューロパチー (CTD) に分類された。これらの症例のなかで、一部症例において生検腓腹神経において「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」に合致する IgG4 陽性形質細胞浸潤および 135 mg/dl を超える血清 IgG4 値をみとめた。

先に述べた通り、「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」では、IgG4-RD の診断において、悪性腫瘍や類似疾患の除外が重要とされている。除外基準にある EGPA/CSS や CTD の症例を除外したところ、神経上膜の線維化をともなう IgG4 陽性形質細胞の浸潤をみとめる典型的な症例に加えて、既知の診断基準にて MPA/NSVN とされていた症例の一部が IgG4-RD の特徴を持つことが明らかになった。IgG4 陽性形質細胞浸潤をみとめ、probable および definite IgG4-RD と診断可能な例を Ig4 関連ニューロパチーとして以下にその特徴を述べる。

### IgG4 関連ニューロパチーの臨床病理学的特徴

IgG4 関連ニューロパチーは、50 歳代以降で発症し、数ヶ月の経過にて進行する運動感覚性のニューロパチーを呈した。その病型としては、多発性単神経炎が多くみとめられた。運動感覚障害は、遠位および下肢優位にみられ、表在感覚、深部感覚ともに障害されていた。血液検査所見では、血清 IgG4 の高値に加えて白血球数の増加や IgG の上昇がみられ、CRP の上昇や ESR の延長など炎症反応の出現をみとめた。髄液検査は、一部の症例で髄液蛋白の増加をみとめるものの、多くは正常であった。神経伝導検査では、下肢優位に活動電位の低下がみられ、軸索変性の所見を呈していた。

腓腹神経生検では、有髄線維は大径有髄線維、小径有髄線維ともに低下し、神経のときほぐし標本では軸索障害の出現をみとめた。また、神経上膜への炎症細胞浸潤をみとめ、血管の破壊像および閉塞像もみられた。IgG4 の免疫染色にて、IgG4 陽性形質細胞浸潤を確認した。IgG4 陽性形質細胞も、他の炎症細胞と同様に神経上膜へ浸潤していた。同時に神経上膜の線維化がみられた。

病理学的な特徴から、IgG4 関連ニューロパチーのメカニズムとしては、炎症細胞による障害および線維化による絞扼、また、それらにともなって血管の閉塞がおこり局所的な虚血にいたることでの障害がうたがわれる。

これらの機序は、患者の臨床症状が多発性単神経炎を呈すること、腓腹神経病理にて軸索障害をみとめることより推察される。

### IgG4 と好酸球性多発血管炎性肉芽腫瘍 / Churg-Strauss 症候群 (EGPA/CSS)

EGPA/CSS は、「IgG4 関連疾患包括診断基準 2011」では、除外すべき疾患のひとつであり、すでに、血清 IgG4 の高値

および一部組織での IgG4 陽性形質細胞浸潤が報告されている<sup>9)10)</sup>。今回の検討でも、70%の症例にて血清 IgG4 高値を示し、約半数の症例にて腓腹神経への IgG4 陽性形質細胞浸潤をみとめた。IgG4 陽性形質細胞は、前述の IgG4 関連ニューロパチーと同様に、神経上膜に浸潤していた。

### おわりに

これまで報告されてきた他の臓器と同様に、血清 IgG4 の上昇と線維化をともなう IgG4 陽性形質細胞浸潤がニューロパチーの原因となりうるということが明らかになった。血管炎症候群の中では、EGPA/CSS やウェジナー肉芽腫症において血清 IgG4 高値や IgG4 陽性形質細胞の浸潤をみとめることが報告されており、これらの疾患は IgG4 関連疾患の除外基準に入っている。これに対して、MPA/NSVN における IgG4 の意義は明らかになっていない。これまでの診断基準において MPA/NSVN とされてきた症例のなかに、IgG4 関連疾患の特徴を持つ一群がふくまれている可能性がある。今後、ニューロパチー患者を評価する際には、IgG4 関連疾患も念頭におく必要があると考えられた。

※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) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. A novel clinical entity, IgG4-related disease (IgG4RD): general concept and details. *Mod Rheumatol* 2012;22:1-14.
- 2) Stone JH, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012;366:539-551.
- 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) Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 2012;22:21-30.
- 5) Inoue D, Zen Y, Sato Y, et al. IgG4-Related Perineural Disease. *Int J Rheumatol* 2012;2012:401890.
- 6) 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.
- 7) Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:732-739.
- 8) Ohya K, Koike H, Iijima M, et al. IgG4-related neuropathy: a case report. *JAMA Neurol* 2013;70:502-505.
- 9) Yamamoto M, Takahashi H, Suzuki C, et al. Analysis of serum IgG subclasses in Churg-Strauss Syndrome—the meaning of elevated serum levels of IgG4. *Intern Med* 2010;49:1365-1370.
- 10) Ayuzawa N, Ubara Y, Keiichi S, et al. Churg-Strauss syndrome with a clinical condition similar to IgG4-related kidney disease: a case report. *Intern Med* 2012;51:1233-1238.

**Abstract****Clinicopathological features of neuropathy associated with IgG4-related disease**

Ken Ohyama, M.D.<sup>1)</sup>, Haruki Koike, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Mie Takahashi, M.D.<sup>1)</sup>,  
Yuichi Kawagashira, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Masahiro Iijima, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Gen Sobue, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Neurology, Nagoya University Graduate School of Medicine

The newly recognized entity IgG4-related disease (IgG4-RD) is characterized by an elevated IgG4 serum concentration, swelling of organ, and tissue infiltration by IgG4-positive plasma cells with fibrosis. IgG4-RD has been reported in various organs. In the field of neurology, hypophysitis and hypertrophic pachymeningitis have been known to be related to IgG4-RD, while reported patients with neuropathy manifesting features compatible to IgG4-RD. The features of IgG4-related neuropathy are characterized by sensory-motor neuropathy, mononeuritis multiplex pattern, and predominant involvement of distal portions of the lower extremities. In the sural nerve biopsy specimens, fibrosis and IgG4-positive plasma cell infiltration in the epineurium and decreased myelinated fiber density due to axonal degeneration were observed. IgG4-RD should be considered as the differential diagnosis of neuropathy.

(Clin Neurol 2014;54:1047-1049)

**Key words:** IgG4-related disease, IgG4-related neuropathy, mononeuritis multiplex, vasculitis, fibrosis

---