

けいれん発症，脳実質内浸潤を認めた 大脳鎌/円蓋部IgG4-関連肥厚性硬膜炎の 1例

藤本晃一郎¹⁾，渡邊 啓¹⁾，中川修宏¹⁾，杉山昌史²⁾，若狭朋子³⁾，泉本修一¹⁾

1) 近畿大学奈良病院脳神経外科 〒630-0293 奈良県生駒市乙田町 1248-1

2) 近畿大学奈良病院膠原病内科

3) 近畿大学奈良病院病理診断科

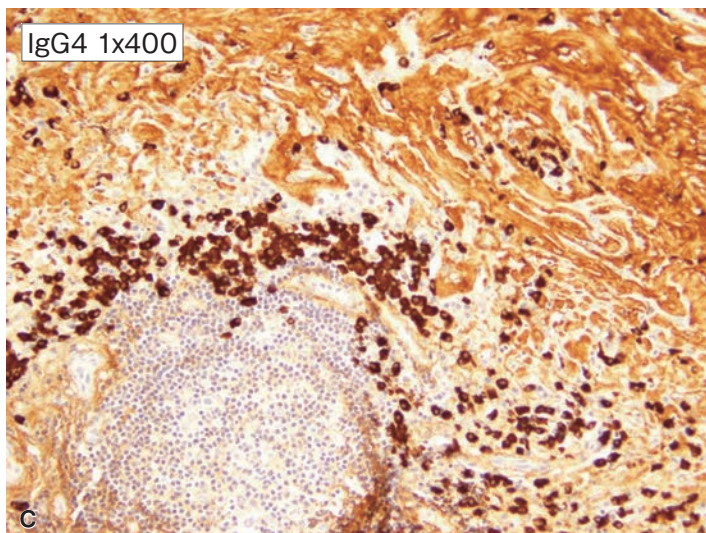
64 歳，男性。てんかん重積で発症した。頭部造影MRI検査で，大脳鎌から両側円蓋部の硬膜が肥厚，大脳鎌の左面から脳実質に向けて造影陽性部分の進展，浸潤あり，左前頭葉に広く浮腫性変化が見られた。肥厚硬膜全層の生検組織摘出による病理診断で，Immunoglobulin G4-関連肥厚性硬膜炎 (IgG4-RHP) と診断された。ステロイド投与を行い，

脳実質内造影陽性腫瘍と周囲浸潤浮腫は消失し，硬膜肥厚も大幅に軽減した。国内サーベイの肥厚性硬膜炎のうち8.8%がIgG4-関連と診断されているが，脳実質内に浸潤し腫瘍に類似するものは極めて稀である。生検病理診断で確定した結果，ステロイド治療が選択され，長期間良好な経過を得たIgG4-RHPの1例を経験した。

Key Words

immunoglobulin G4-related disease,
hypertrophic pachymeningitis,
cerebral parenchymal involvement,
autoimmune disease

Key Slide



(Received December 4, 2024; Accepted December 27, 2024)

I. 緒言

硬膜の異常な肥厚は様々な疾患で見られ、画像での遭遇は、稀なタイプの髄膜腫や、硬膜へのがん転移、硬膜への悪性リンパ腫などの腫瘍性病変、結核や真菌などの感染、低髄液圧症候群などで見られる。しかし多くの症例は原因不明で、特発性 (idiopathic hypertrophic pachymeningitis) とされる。続発性とされるなかには自己免疫に関連し、p-ANCA 陽性の例、膠原病に伴う場合、IgG4 関連疾患に伴う場合もある。そのうち、IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) は、多臓器に線維性炎症反応を認める自己免疫性疾患群である。その1つである自己免疫性睪炎は、多臓器線維硬化症 (multifocal fibrosclerosis : MFS) の一部と捉えられるようになった。これらは全身の線維化を来す疾患で、病巣に多数の IgG4 陽性形質細胞が出現することから、IgG4 の関連する全身疾患であるという概念が確立されている。我々は、極めて稀な病態として、脳実質浸潤を認め、けいれん発症した大脳鎌 / 円蓋部肥厚性硬膜炎で、手術生検組織摘出による病理診断で確定した、IgG4 関連肥厚性硬膜炎 (IgG4-RHP) の1例を経験したので報告する。

本症例報告については、患者本人により書面による同意を得た。

II. 症例

症例 : 64 歳, 男性。

主訴 : てんかん重積。

既往症 : 糖尿病, 脂質異常症, 甲状腺機能低下症, C 型肝炎。

現病歴 : 頭痛, 体調不良で自宅療養中, てんかん発作を来し全般化, 重積状態が1時間以上継続

し, 前医に救急搬送された。

入院時現症 : 頭部 CT で左前頭葉に脳腫脹所見を認めるとの情報とともに, 当院に紹介搬入された。搬入時てんかん発作は消失していたが, 意識障害の遷延があり, 右麻痺が見られたが, 徐々に改善した。抗てんかん発作薬を投与し, 意識障害も含めて改善が得られた。

III. 結果

放射線学的所見 : 当院搬入後の頭部 CT で, 左大脳半球に広範な浮腫性変化を認めた。頭部造影 MRI で, 大脳鎌から両側円蓋部硬膜が肥厚して均質に造影され, 硬膜肥厚による上矢状洞の狭窄を認め, 大脳鎌左から脳実質に向けた造影陽性部分の浸潤が見られ (Fig. 1A), T2/FLAIR で, 左大脳半球に広範囲に高信号領域が見られた (Fig. 1B)。

経過 : 肥厚性硬膜炎を来すような感染, 血管炎, 関節リウマチ, シェーグレン症候群などは否定的であり, ANCA (-) であった。腫瘍性病変鑑別目的もあり, 左造影陽性肥厚硬膜の全層一部を摘出し, 生検を行った。

病理 : 腫瘍性細胞の検出はなく, 著しい膠原線維の堆積と, 胚中心を有するリンパ濾胞形成を伴うリンパ球, 形質細胞の浸潤があり (Fig. 2A, B), 浸潤リンパ球は CD3, CD20 で炎症性パターン, 濾胞は bcl2 (-) CD30 (-), リンパ濾胞の辺縁帯を中心に IgG4 の多数陽性像を認めた (Fig. 2C)。血清 IgG4 の高値は見られなかったが, 臨床病変および顕著な病理所見より, IgG4 関連疾患包括診断基準¹⁾ で probable 群に該当し, IgG4-RHP と診断した。

治療 : 抗てんかん発作薬レベチラセタム (500 mg) × 2 回 / day の点滴投与, その後, 同

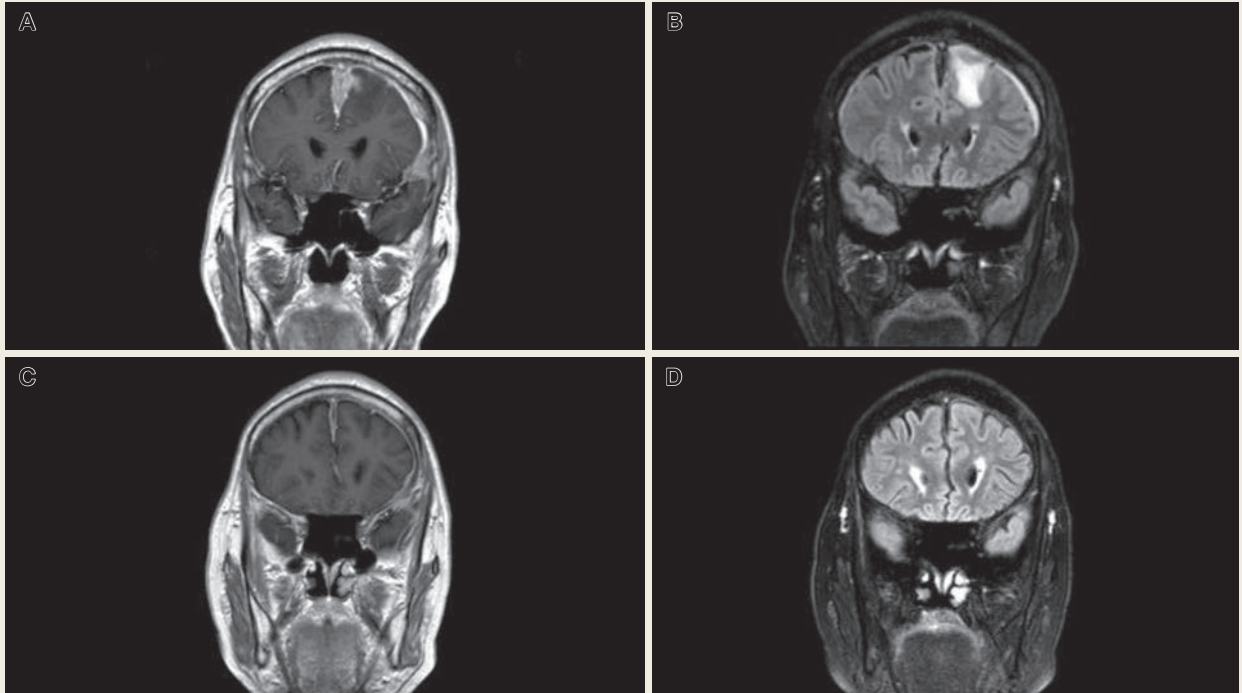


Fig. 1

Coronal section of gadolinium (Gd) -enhanced T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI) shows a contrast-enhancing lesion located at the bifrontal dura and at the falx cerebri that extended into the left frontal lobe (A) . T2/FLAIR-MRI showed high intensity in the left frontal lobe (B) . After 3 months of corticosteroid treatment, the Gd-enhanced lesion deep inside the brain parenchyma had resolved and swelling of the dura and falx cerebri had decreased (C) . FLAIR-MRI showed that the high-intensity region in the left frontal lobe before treatment had vanished (D) .

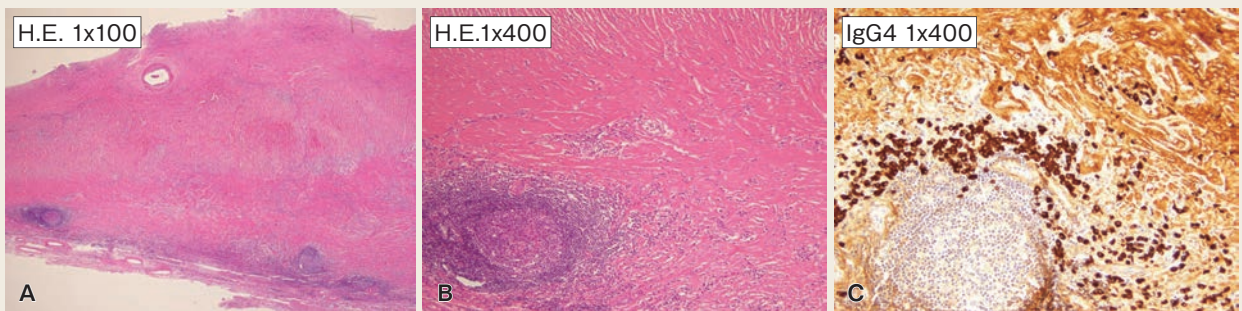


Fig. 2

Histological examinations. Hematoxylin and eosin staining of the dura at×100 (A) and×400 (B) magnification revealed marked sclerosing fibrosis and diffuse infiltration of lymphoplasmacytic cells without evidence of meningotheelial cells or malignant tumor cells. Immunohistochemistry (×400) revealed an increase in IgG4-positive plasma cells (C) .

量の内服投与に変更・継続により、てんかん発作は見られなかった。血液検査、心超音波検査、頸部・胸部・腹部・骨盤 CT 検査などの全身検査により、IgG4 関連疾患による肺病変、自己免疫膵炎などの

他臓器病変や、リンパ節腫大は認めなかった。

脳実質浸潤や上矢状洞狭窄を解除し、新たに神経症状出現や意識障害出現を防ぐ目的で、プレドニゾロン (PSL) : 0.5 mg/kg/day (30 mg/day)

で開始するステロイド治療を行った。3カ月後から5 mg/day ずつ漸減し、5 mg/day で継続維持した。造影MRIで、硬膜肥厚は大幅に改善し (Fig. 1C)、脳内浸潤や浮腫性変化は消失 (Fig. 1D) した。症状の消失は3年の間、継続している。

IV. 考 察

肥厚性硬膜炎は、脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする難治性炎症性疾患の一つである。様々な疾患が硬膜肥厚の原因となり、その診断は除外診断から始まる。原因となる疾患は硬膜外膿瘍、梅毒、結核、真菌症、HTLV-1、中耳炎、副鼻腔炎、サルコイドーシス、関節リウマチ、シェーグレン症候群、Wegener肉芽腫症、meningioma en plaque、硬膜がん腫症、頭蓋内リンパ腫、形質細胞腫、頭蓋内線維腫症、長期透析などが挙げられる。

2012年厚生労働省報告「肥厚性硬膜炎の診断基準作成とそれに基づいた臨床疫学調査の実施ならびに診療指針の確立」では²⁾、特発性、続発性を含めた肥厚性硬膜炎188例(平均年齢59.0歳)を報告し、そのうち、続発性はANCA関連血管炎21例、Wegener肉芽腫症20例、MFS8例、IgG4関連疾患5例となっている。特徴として、ANCA陽性例は、女性に多く、耳症状が初発症状となることが多い、副腎皮質ステロイドのみでは寛解に至らず免疫抑制薬の併用が多い。それに対して、IgG4-RD/MFS群は、男性に多く、脳神経症状が多い。ステロイドに反応良好であり、予後も良好と報告されている。

2011年には、日本でIgG4-RDの厚生労働省科研臨床疫学調査が行われ³⁾、臓器別にIgG4-RDが示されているが、そのなかにIgG4-RHPは含まれていない。生検硬膜病理標本収集が含まれてい

るが、その報告は見られない。その後、2020年のIgG4-RD報告改定で¹⁾、IgG4-RHPは、症例entry criteriaで9個の臓器のうちの1つに含まれることになった。

それらの報告以前に、2009年にChanら⁴⁾により、脊髄硬膜病変にIgG4陽性形質細胞の浸潤が報告されている。以降、IgG4-RHPの解析が進み、2014年には、Luら⁵⁾により病理で確認された33例のIgG4-RHPのレビュー報告があった。静脈洞、円蓋部、大脳鎌、頭蓋底、下垂体などに多く報告がある。

しかし、IgG4-RHPの脳実質への浸潤は極めて稀である。その診断も様々な除外診断を必要とする。2011年にKimら⁶⁾により最初の報告があり、IgG4-related hypertrophic pachymeningitis with brain invasion causing cerebral edemaとされている。2例目は2015年にLiら⁷⁾により、同様の報告がある。Brain parenchymal invasionが見られたこれらの報告は、いずれも病理診断により確定的なIgG4細胞浸潤がある。本例が3例目の報告とすれば、自己免疫疾患でのIgG4-RHPは、脳実質への進展浸潤を起こしやすい可能性が否定できない。特に本症例のように、てんかん症状など神経学的異常病変を伴うものは、そのほかの髄膜病変と類似するため、初期診断が極めて重要である。試験的なステロイド治療を行うと、硬膜リンパ腫であった場合は診断困難になる。鑑別には生検・病理診断確定が極めて重要になる。重要なのは、肥厚性硬膜炎様の病変に脳実質の浸潤浮腫がある時にはIgG4-RHPを鑑別に入れることである。病態はいまだ不明であるが、抗原由来でT細胞、B細胞が活性化され、IgG4が過剰に発現されるとされる^{8, 9)}。

IgG4-RD は、IgG4/IgG 比 40%以上が common feature とされるが、IgG4-RHP では、IgG4 血中レベルの上昇や IgG4 形質細胞の増加は非特異的であり、診断に有効ではない⁵⁾。本例のように上昇を認めないこともある。炎症反応のマーカーとして赤血球沈降速度や CRP も特異的ではない。診断を確定するには、硬膜の病理検査が必須である。また、IgG4-RHP 患者の 43%が頭蓋外にも病変があり⁵⁾、睪炎、肝硬変、血管炎、腎炎、大動脈瘤の有無などを、血液検査、心臓超音波検査、全身 CT 検査などを行い、徹底的な全身評価を要する。

IgG4-RHP の治療にはコンセンサスがない。ステロイドが最も使われ、メチルプレドニゾロンあるいはプレドニゾロンの 20～40 mg/day が使われることが多く、2～4 週間後に漸減し、数カ月あるいは数年使われる。しかしながら長期使用による合併症があり、また漸減による病変再燃も報告されている¹⁰⁾。免疫抑制薬、シクロホスファミド、メトトレキサートなどの使用報告もあるが¹⁰⁾、それらの適正量、治療期間、再発再燃率、長期連用の毒性などの問題点は不明である。抗体治療薬の

リツキシマブの有効性の報告¹¹⁾があるが、保険適用はない。現状、ほとんどの IgG4-RD の治療は基本的には頭蓋外疾患を考えたものであり、IgG4-RHP の治療は、病理診断を行ったうえでのステロイド治療が妥当と考える。

V. 結 語

IgG4-RHP のうち脳実質浸潤を伴うものは極めて稀であり、てんかん症状など神経学的異常病変を伴う場合、そのほかの髄膜病変と類似するため、早期の診断が求められる。鑑別には生検による病理診断確定が重要になる。肥厚する硬膜を摘出できれば、その病態の確認ができ、病理検査で IgG4 発現細胞の大幅な増加が認められれば、ステロイドの使用が適法である。本症例では、ステロイド治療の効果が認められ、IgG4-RHP による脳実質内造影陽性腫瘍と周囲浸潤浮腫は完全に消失し、良好な反応性が得られた。

COI

開示すべき COI はない。

文献

- 1) Yonekawa T, et al: A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 85: 732-9, 2014
- 2) Umehara H, et al: Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Mod Rheumatol* 22: 21-30, 2012
- 3) Umehara H, et al: The 2020 revised comprehensive diagnostic (RCD) criteria for IgG4-RD. *Mod Rheumatol* 31: 529-33, 2021
- 4) Chan SK, et al: IgG4-related sclerosing pachymeningitis: a previously unrecognized form of central nervous system involvement in IgG4-related sclerosing disease. *Am J Surg Pathol* 33: 1249-52, 2009
- 5) Lu LX, et al: IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol* 71: 785-93, 2014
- 6) Kim EH, et al: Immunoglobulin G4-related hypertrophic pachymeningitis involving cerebral parenchyma. *J Neurosurg* 115: 1242-7, 2011
- 7) Li LF, et al: IgG4-Related Hypertrophic Pachymeningitis at the Falx Cerebrii with Brain Parenchymal Invasion: A Case Report. *World Neurosurg* 84: 591. e7-10, 2015
- 8) Stone JH, et al: IgG4-related disease. *N Engl J Med*. 366: 539-51, 2012
- 9) AbdelRazek MA, et al: IgG4-related disease of the central and peripheral nervous systems. *Lancet Neurol* 17: 183-92, 2018
- 10) Hyun JW, et al: Steroid-resistant relapsing IgG4-related pachymeningitis treated with methotrexate. *JAMA Neurol* 71: 222-5, 2014
- 11) Shapiro KA, et al: Relapsing course of immunoglobulin G4-related pachymeningitis. *Neurology* 79: 604-6, 2012

IgG4-related hypertrophic pachymeningitis at the falx cerebri with brain invasion: a case report

Koichiro FUJIMOTO¹⁾, Akira WATANABE¹⁾, Nobuhiro NAKAGAWA¹⁾, Masafumi SUGIYAMA²⁾, Tomoko WAKASA³⁾, Shuichi IZUMOTO¹⁾

1) Department of Neurosurgery, Kindai Nara Hospital

2) Department of Rheumatology, Kindai Nara Hospital

3) Department of Pathology, Kindai Nara Hospital

Immunoglobulin G4 (IgG4)-related hypertrophic pachymeningitis (IgG4-RHP) is newly described entity, and most reports describe only pachymeningeal involvement. We report a rare case of IgG4-RHP with brain parenchymal invasion affecting the bilateral frontal dura and falx cerebri as well as the adjacent left frontal lobe.

A 64-year-old man experienced generalized convulsive status epilepticus. Magnetic resonance imaging (MRI) of the brain showed a contrast-enhancing lesion in the bifrontal dura and at the falx cerebri that extended into the left frontal lobe. T2/FLAIR-MRI showed high intensity in the left frontal lobe.

Our initial differential diagnosis included rare variants of meningioma, cancer invasion of the dura, lymphoma invasion, and dural infection. After a thorough systemic and serological search, subsequent excisional biopsy confirmed on the left frontal hypertrophic dura.

Histopathological studies showed sclerosing fibrosis and diffuse infiltration of lymphoplasmacytic cells without evidence of Langerhans histiocytes, meningothelial cells, or malignant cells. Immunohistochemistry revealed that the lymphoplasmacytic infiltrate comprised an increased number of IgG4-positive plasmacytes. The pathologic diagnosis was IgG4-RHP. The diagnosis of IgG4-RHP is challenging but important because treatment differs from other forms of pachymeningitis and involves a specific therapeutic approach of immunomodulatory therapy.

After the “probable” diagnosis of IgG4-RHP, the patient was treated with 30mg/day prednisolone, which was gradually reduced. After 3 months of corticosteroid medication, the gadolinium (Gd)-enhanced lesion deep inside the brain parenchyma had resolved and swelling of the dura and falx cerebri had decreased and was stable for more than 3 years.

Brain parenchymal invasion in IgG4-RHP is extremely rare. The case present here is only the third case report of IgG4-RHP with brain invasion.

Following the 2020 revised comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), a diagnosis was made in accordance with Item 1 (clinical and radiological features) and Item 3 (pathological diagnosis), but Item 2 (serological diagnosis of high serum IgG4 level) was not included the diagnosis, therefore, was “probable” IgG4 RD. A previous report indicated that at least 43% of IgG4-RHP patients have extracranial involvement. A thorough systemic search for pancreatitis, cirrhosis, arteritis, nephritis, and aortic aneurysm found no evidence of extracranial involvement. Surgical biopsy would establish a definitive diagnosis and prompt the comprehensive management of a treatable systemic condition.