

A 53-Year-Old Man with Diplopia, Polydipsia, and Polyuria

Presentation Of Case

Dr Thomas N. Byrne : 53 歳男性が複視、多飲多尿を主訴に、この病院の神経内科・神経外科・神経内分泌診療科にて診察された。

患者は約 1 年前まで健康であったが、1 年ほど前に鼻閉と頭痛が出現し、その後 3 ヶ月間症状は悪化する一方であった。

Dr Otto Rapalino : この診察の 9 ヶ月前に、頭部 MRI (造影剤なし) が別の病院で行われた (Fig.1A) その結果、右蝶形骨洞にびまん性粘膜肥厚が認められ、洞内は濃度の高い分泌物で満たされていた。左蝶形、篩骨および上顎洞内には軽度の粘膜肥厚が散在していた。

Dr Byrne : 患者は抗生物質の治療を受けましたが、改善はみられなかった。1 ヶ月後、また別の病院にて内視鏡的副鼻腔手術(上顎洞切開術、鼻中隔形成術)が施行された。

手術の 2 週間後 (この診察の約 7.5 ヶ月前) に、側方注視にて悪化がみられる複視が発生した。眼痛、眼球突出、顔面麻痺・腫脹はなかった。眼科医による診察では、軽度の外転障害 (右>左)、および大角の内斜視が認められた。右顔面神経麻痺 (VI) との診断であった。

Dr Rapalino : 今回の診察の 7 ヶ月前に、頭部 MRI (Gd 造影) が行われた (Fig.1B)。画像では蝶形骨洞の持続的な炎症および下垂体のびまん性腫大 (横断像 max17mm、矢状断 max9mm) に一致する変化が明らかになった。

Dr Byrne : メチルプレドニゾンと抗生物質が 3 週間投与され、複眼は発症後 6 週間で改善した。夕方に悪化する軽度~中等度~重度の頭痛は持続していた。

この診察の 4.5 か月前、多飲多尿が出現した。尿量は 1 日 6L、尿比重は 1.005 未満であった。血中抗利尿ホルモンは、水制限試験にて検出されなかったと報告されている。尿浸透圧は、水制限にて反応性的上昇はみられなかったが、デスモプレシン投与後に 150% の増加がみられた。デスモプレシン経鼻投与の治療が開始され、尿回数、夜間頻尿、口渇感は減少した。

Dr.Rapalino : この診察の 3 ヶ月前に、頭部 MRI(Gd 造影 : Fig.1C) フォローにて、粘膜肥厚および右蝶形骨洞の部分的な分泌物充満がみられ、また、19mm×11mm×13mm (横断像、矢状断、冠状断) と下垂体の拡大が認められた。7 か月前は 16mm×11mm×13mm、5 か月前は 17mm×9mm×12mm であった。下垂体は、ガドリニウム造影にて均一な増強を示し、上方のふくらみがみられた。漏斗茎もまた軽度肥厚がみられた。

Dr.Byrne : この MRI の 8 日後に複視が再発した。今回の診察の約 6 週間前、眼科的検査により軽度の両側性外転障害が明らかになった。ラボデータを Table1 に示す。

脳脊髄液 (CSF) 検査では、WBC4 個/mm³ (リンパ球 97%、単球 3%)、タンパク 66mg/dL (基準値 15~45)、糖、 α -フェトプロテイン、アンギオテンシン変換酵素は正常範囲内であった。hCG 検査は陰性であった。患者はレボフロキサシン 3 週間分を処方され、この病院に紹介された。

今回の診察では、患者は夜間頻尿と軽度の頭痛を訴えた。複視についてはは前の月に改善したということだった。身体的活動性は良好で、3 ヶ月前に足の疲労が増強するまでは週に 12 マイルのランニングをしていた。彼はまた、3~4kg (6~8lb) の体重増加、軽度の筋肉痛、寒さに対して過敏になったことを訴えた。また、彼の靴のサイズは、数年の間に半サイズ増加した。発汗、関節痛、吐き気、便秘、めまい、かゆみ、乳房圧痛、浮腫、

紫斑、発疹、勃起不全、性欲低下、結腸ポリープ等の病歴は有していなかった。彼は HAV に感染しており、遠隔地で膝関節鏡検査を受けていた。彼は幼児期にヘルニア縫合術を受けた。薬物療法には、デスマプレシン鼻スプレー（1日2回投与）、レボフロキサシン、および必要に応じてイブプロフェン、アセトアミノフェン、ジフェンヒドラミンが含まれていた。アレルギーはなかった。彼は結婚しており、中西部の州でセールスマンとして働いていた。飲酒、喫煙、違法薬物歴はなかった。家族歴は、父親が筋萎縮性側索硬化症、母親が肺がんで死亡していた。母親には甲状腺機能低下症の既往もあった。

検査では、バイタルサインは正常であり、耳鼻科的検査も正常であった。前頭洞および上顎洞の圧痛はなく、ファイバースコープにて粘膜所見も正常であった。膿性粘液排泄は明らかでなく、涙腺と唾液腺は正常であった。眼球突出や眼炎症はなかった。神経学的検査も正常であった。白血球数、白血球分画、および血小板数は正常範囲内であり血中電解質、Alb、グロブリン、TP、Glu、平均血糖値、糖化 Hb、Ca、および PSA 濃度も同様であった。尿所見、肝機能および腎機能も正常だった。その他の検査結果を Table1 に示す。心電図および胸部 X 線写真も異常は認められなかった。

Dr.Rapalino : Gd 造影なし及びありの MRI(Fig.1D,2B,2E)にて、下垂体及び漏斗茎のびまん性拡大がみられた。トルコ鞍の構造は保たれていた。また、蝶形骨洞における広範な粘膜肥厚もみられた。T2 強調画像では、右蝶形骨洞を部分的に満たす周囲が低信号および軟部組織の増強が軟部組織の大きさは初回の MRI 撮像時よりは大きかったが、7ヶ月前の MRI 所見と比較すると大きな変化していた。また、CT にて慢性炎症性変化を示唆する所見である、下垂体窩の拡大及び隣接する蝶形骨洞壁の肥厚・硬化がみられた。(Fig.2A,2D)

DIFFERENTIAL DIAGNOSIS

Dr.Byrne : 成人発症の尿崩症および複視を引き起こすトルコ鞍及びトルコ鞍上部腫瘍の鑑別診断は広範囲である。

*congenital and developmental causes

異所性下垂体嚢胞とラクテ嚢胞は、下垂体茎の異常発生を引き起こす可能性がある。しかし、画像検査および副鼻腔疾患の臨床症状により、これらの診断の可能性は低いと思われる。

*neoplasms

転移性腫瘍は、下垂体茎部病変の一般的な要因である。髄膜に広がりやすい乳がん、肺がん、リンパ腫、メラノーマなどの腫瘍の評価はすべきである。この患者の病歴および診察結果、ラボデータ、画像検査は悪性腫瘍を示唆するものではなく、頭蓋咽頭腫の特徴を示すものでもなかった。下垂体腺腫は、下垂体茎肥大を引き起こすことがあるが、稀に尿崩症の原因となりうる。胚細胞腫瘍がこの場所に生じることもあるが、大部分の胚細胞腫瘍は、若年期に発症する。同様に胚細胞腫瘍が好発する松果体領域にも異常はなく、CSF における α -フェトプロテインおよび hCG 検査は陰性であった。こういった所見は、胚細胞腫瘍に矛盾したものである。下垂体腺腫、顆粒細胞腫瘍、および神経膠腫は、この領域では発生することは稀であり、診断は生検となる。さらに、副鼻腔疾患を示す臨床的背景および画像所見は、これらの腫瘍に非典型的である。視床下部 - 脳下垂体機能障害の極めてまれな原因であるランゲルハンス細胞組織球症は、皮膚、骨、および肺病変を伴うことがある。しかし、上述の病変は今症例においてみられていない。ランゲルハンス細胞組織球症の診断には、末梢臓器の病変の存在および生検による同定が必要となる。

炎症の原因

下垂体炎は関与する組織によって 3 グループ（下垂体前葉、漏斗後葉炎、汎下垂体炎）のいずれかに分類される。この患者さんは主に漏斗後葉炎であって、下垂体前葉に関するホルモンの不明確な性腺機能低下症を伴っていた。下垂体炎による特殊な炎症疾患はたいてい患者さんの臨床所見の集まりや全身性炎症疾患の共存によって発見される。一般的な炎症疾患のなかで、リンパ球性下垂体炎は 30～70%が周産期に起こり、伝えられているところでは 20～50%が他の自己免疫性疾患が原因でおこる。リンパ球性下垂体は時折男性や漏斗後葉炎が原因で起こるが、それはたいてい副鼻腔には関係しない。

神経サルコイドーシスは視床下部下垂体系に関与し、副鼻腔病変が原因で起こり、そしてそのようなケースでは性腺機能低下症と共に尿崩症がおこる。しかし神経サルコイドーシスは典型的には肺や目に関係し、これらの領域との関係はこの症例にはない。検査ではリンパ球増加症が見られ、脳脊髄中のタンパク質レベルが症例の 80%で上昇する。視床下部下垂体サルコイドーシスは稀で、サルコイドーシスの 1600 人以上の患者さんの中で 9 人確認された。

多発血管炎性肉芽腫症はよく知られた副鼻腔疾患の症例で、下垂体や下垂体茎に関係している。多発血管炎性肉芽腫症の患者の 2%以下では下垂体や下垂体茎に関係している。発行された多発血管炎性肉芽腫症と関係のある下垂体の 23 症例では 20 症例で目、鼻、咽頭の膿瘍が見られ、16 症例で肺に関係がある。この患者さんは副鼻腔疾患があり、弱い ANCA 陽性は多発血管炎性肉芽腫症の診断に役立つ。しかし、肺や腎臓の関与はこの診断を否定する。

この症例の予備的診断は下垂体の炎症性疾患で、多発血管炎性肉芽腫症の可能性もある。次の日この患者さんはこの病院に入院し、Brooke 医師と Ralph 医師は下垂体の経蝶形骨洞生検を行い、濃くなった副鼻腔の粘液の生検もした。この生検標本では線維症と慢性炎症が見られたが、これは多発血管炎性肉芽腫症には見られない特徴である。

igg4 関連疾患

私が病理レポートを受け取った時に、多発血管炎性肉芽腫症の特徴がない炎症性疾患の存在があり、私は 2009 年に発表された igg4 関連疾患を考えた。

このケースシリーズとレビューでは、igg4 関連疾患は脾臓、後腹膜、甲状腺、唾液せん、副鼻腔、また硬髄膜、漏斗部も関与しており、それゆえ igg4 関連下垂体は下垂体の近接組織への拡大として知られている。

下垂体が関与している 22 人の患者の多くは、尿崩症を呈し、これらの患者のうち二人は頭蓋外の臓器が関与していた。

しかし、疾患が副鼻腔や下垂体を超えているか証拠がなく、私は igg4 免疫染色をお願いした。

診断

igg4 関連下垂体炎

病理学的議論

生検は蝶形骨と下垂体前葉は、繊維化とリンパ形質細胞性の浸潤をみとめた。

蝶形骨の生検標本からは好中球浸潤をみとめた。肉芽種はなく、血管や腫瘍の存在を明らかにできなかった。

リクエストで当初の評価から一週間後に igg4 の免疫染色をおこない、組織学的な特性を検討した。

副鼻腔の繊維化はうずまき状で、織布の様なスターライクパターンや花むしろ状に似ている。下垂体前葉にはリンパ球浸潤を認めたが、そのエリアの繊維化の証拠はなかった。

生検標本には閉塞性静脈炎はなかった、蝶形骨に igg4 免疫染色は強拡大で 14 の igg4 陽性形質細胞をみとめ、下垂体にはごくわずかであった。

免疫染色は強力な非特異的なバックグラウンドシグナルを呈し、igg4/igg の割合は計算できない。

病理的診断は igg 関連疾患の、うずまき状の繊維化と閉塞性静脈炎、またはその両方を認めるリンパ球浸潤を特異的な組織学的特性として明らかにした。

他の診断でアルゴリズムは igg4 陽性形質細胞の数の増加と、

igg4 と igg 比の評価である。花むしろ状の繊維化と igg4 の陽性細胞はこの患者が igg4 関連疾患であることを支持する。

診断のカットオフ値は、臓器によって示されているガイドラインはない。しかし脾臓は強拡大で 10 以上あれば igg4 関連疾患として支持される。

igg4/igg 比がこの患者で算出できないということは、診断に不確かさを与えた。

当初肉芽腫生血管炎は好中球の出現に基づいて考えられ、可能性としてはあるが、igg4 形質細胞の数の増加は肉芽腫性血管炎の特徴であり、

場所によってうずまき状の繊維化は、この状態の患者には一般的ではなかった。

事実、二つの疾患は病理学的、免疫学的にオーバーラップは存在し、

以前は igg4 関連疾患は肉芽腫として分類されていたかもしれない。

しかし、この生検標本はネクロシス、肉芽種、巨大細胞といった多発性血管炎性肉芽腫に特異的な病理学的所見を欠いている。臨床兆候の同時発生において、この症例の病理学的特徴は IgG4 関連疾患の診断に矛盾しない。脾切除で得たような切除標本の検査で典型的に起こる完全な所見（花筵状線維化、閉塞性静脈炎、著名な IgG4 陽性形質細胞数の上昇、IgG4/IgG 陽性細胞比 40%以上）が観察されると、病理学的特徴では IgG4 関連疾患の可能性がある。しかし、この症例で得た標本のような小さな生検標本では 1 つ以上の特徴がな

いことがある、したがって、診断には臨床状況との相関が必要である。

この患者さんは重篤な下垂体の機能障害があり、病理学所見はIgG4関連疾患に一致すると思われた。しかし、多発血管炎性肉芽腫症の所見にも大いに似ていた。これらの2つの疾患の鑑別は両方とも下垂体を侵すことはめったになく、非常に難しい。2つの疾患の治療法は似ているが、将来的な合併症の予測には正確な診断が重要である。

IgG4 関連疾患とウェゲナー肉芽腫症

ウェゲナー肉芽腫症の患者の大部分は鼻疾患を合併するが、本症例ではそれがなかった。ウェゲナー肉芽腫症の鼻疾患では、しばしばびらん、かさぶた、鼻粘膜の敷石像が見られる。ウェゲナー肉芽腫症での副鼻腔疾患は広範囲かつ活動性で、副鼻腔のびらんを起す傾向がある。IgG4 関連疾患はウェゲナー肉芽腫症に比べびらん性副鼻腔疾患を引き起こすことは少ないが、IgG4 関連疾患は顔面骨のびらんを起こしたという症例が報告されている。鼻疾患と副鼻腔のびらんの両方がこの患者では見られず、IgG4 関連疾患が示唆されるが、ウェゲナー肉芽腫症と鑑別する根拠としては不十分である。

血清学的検査がこの症例では少なからず役に立つ。この患者の IgG4 濃度は正常であった。IgG4 関連疾患の多くの患者は血清 IgG4 の上昇を認めるが、組織病理学的に IgG4 関連疾患が疑われた患者のうち 45%は、治療前の IgG4 の値は正常範囲内であったという報告が 2015 年になされた。血清中の ANCA の存在は IgG4 関連疾患に特徴的ではないが、この患者では ANCA (P-ANCA) が弱陽性であった。P-ANCA は MPA 患者で最も多く見受けられるが、下垂体炎と関連があるということはない。しかしながら、少数 (およそ 10%) のウェゲナー肉芽腫症の患者は P-ANCA が陽性になる。

ウェゲナー肉芽腫症は肉芽腫性炎症、壊死、下垂体や洞組織 (もしくは両方) の血管炎と関連がある。しかし臨床的病理学的相関は組織が手に入ったとしてもたった一つの小さな生検サンプルを得ることが難しい。ウェゲナー肉芽腫症や IgG4 関連疾患に関連した下垂体炎を持つほんの一握りの患者は脳下垂体の生検を受けている。なぜなら最も確証的な生検標本は他の組織から手に入るからだ。IgG4 陽性形質細胞はウェゲナー肉芽腫症患者で報告されており、その他の状態 (IgG4 関連疾患を鑑別するための IgG4 免疫染色を信頼すること) の患者も同様であった。この患者のケースでは、下垂体領域や副鼻腔領域は壊死所見を認めず、肉芽腫性炎症性変化は両側で認められなかった。加えて、線維化は病的組織において有名な特徴である。両側鼻疾患、浸食性副鼻腔疾患の欠如を考慮すると、これらの特徴は IgG4 関連疾患の診断に特徴的だ。

IgG4 関連疾患の管理

ステロイド治療は IgG4 関連疾患のほとんどの患者で有効な初期治療である。不運にも多くの患者は維持期になるまでにステロイド療法の延長が求められたり、治療中にもかかわらず病勢が活動性である。IgG4 関連疾患は多くの患者で血清 IgG4 濃度の上昇のみで特徴付けられるのではなく、循環形質芽細胞細胞の増加も特徴的である。われわれは B リンパ球系の target cell の治療戦略について調査している。B 細胞枯渇療法は IgG4 関連疾患において有効な治療戦略としてエビデンスがあることを示した。

我々のディスカッションに対し何か質問はないか？

医師：

CSF で IgG4 は測定可能か？

Dr. Stone :

活動性の硬膜炎を有する IgG4 関連疾患の患者の脳脊髄液の IgG4 オリゴクローナルバンドの作成は常習的に行われており、治療後にこれらのバンドは消失する。オリゴクローナルバンドは抗原特異的 B 細胞クローン高値に矛盾しない。それは変形性であり、成熟しており、血漿細胞を分泌する免疫グロブリンの中にある。これらの発見は、線維性炎症性反応は抗原や未知の抗原に対する特異的反応により起因するという病態生理学的なモデルを提起する。

Dr. Andrew J. Cole (神経学) :

ウェゲナー肉芽腫症はどのように治療されたか？

Dr. Stone :

リツキシマブとグルココルチコイドの併用療法は現在では重症のウェゲナー肉芽腫症の患者の寛解導入として標準治療とされている。われわれはウェゲナー肉芽腫症の治療の経験を IgG4 関連疾患の患者に供給し、一般的に効果があることを発見した。

Dr. Cole :

T 細胞による組織変化の場合、リツキシマブによる治療は IgG4 関連疾患になぜ反応するのか？

Dr. Stone :

我々は IgG4+形質芽細胞は連続的に CD4+細胞傷害性 T リンパ球に対し抗原を出すという仮説を立てた。細胞傷害性 T リンパ球は恐らく線維化をさせる多数のサイトカインを産生している。形質芽細胞による抗原提示がなければ、T 細胞の応答は一樣でいられない。形質芽細胞は CD20⁻であるが、それらは短命であり、リツキシマブ療法で枯渇させられた CD20+B 細胞のプールより再度満たされる。

Dr. Tracey A. Cho (神経学) :

この患者のケースにおいて、リツキシマブ 1 コースへの治療効果は典型的なのか、再発はしないのか？ IgG4 関連疾患の多様性を広くとらえて、我々は多くの非特異的な炎症性変化として解釈する生検所見を IgG4 染色すべきなのか？

様々な追加の治療法とこの患者の下垂体迷入を考慮し、われわれは患者の下垂体の機能を維持し、回復させたいと考えた。そこで PSL60mg/day と B 細胞枯渇療法（リツキシマブ 1g 静脈投与 2 回）の両方を施行した。PSL は 6 か月にわたり漸減中止した。これは私が IgG4 関連疾患の他のほとんどの臓器症状に用いるレジメンより長期のレジメンとなっている。

Dr. Rapalino :

フォローアップ MRI は、治療 17 か月後に施行され、下垂体、漏斗茎の大きさが縮小し、蝶形骨洞の慢性粘膜炎性病変も改善した。

Dr. Stone :

治療開始から 1 年後、この患者は完全にデスマプレシンを中止することができた。現在治療開始から 4 年が経過しているが、彼の尿崩症は寛解している。そして彼は 3 年間薬物療法を全く受けていない。

この患者の下垂体の組織標本の更なる研究は新しい CD4+細胞傷害性 T リンパ球が腺内に存在することを明らかにした。Dr. Pillai は研究室よりこの観察にコメントする。

病理生理学的見解

Dr. Shiv S. Pillai :

この患者の下垂体からの組織切片は CD4+T 細胞を認め、CD4+細胞傷害性 T リンパ球 グランザイム A を発現したが、非常に少数の 2 型ヘルパー T 細胞が免疫蛍光染色で発言した。(Fig.1、2) IgG4 関連疾患の患者はアトピー素因を持たない限り、典型的には循環または組織にメモリー 2 型 T 細胞の蓄積をしない。むしろ、活動性のある IgG4 関連疾患の患者は典型的に末梢血中で CD4+細胞傷害性 T リンパ球のクローナルな増殖を認める。それらはパーフォリンやグランザイムを発現し、線維症を促進するサイトカインを分泌する。このような CD4+細胞傷害性 T リンパ球のクローナルな増殖は侵された組織の免疫浸透で T 細胞が優位である。末梢血での活動性 CD19+CD20⁻CD38^{high}CD27^{high} B 細胞（形質芽細胞と呼ばれる）も IgG4 関連疾患の患者に優位な特徴である。IgG4 は抗原シンクとしての機能があるかもしれない非炎症性の免疫グロブリンである。（それは抗原を捕捉し他の炎症性抗体アイソタイプに結合することで炎症の誘発を防ぐ。）炎症を起こす抗原は定義されておらず、形質芽細胞の病因への寄与ははまだ明らかでない。（しかし組織中の CD4+細胞傷害性 T リンパ球への抗原は存在する可能性がある）CD4+細胞傷害性 T リンパ球は恐らくこの患者にみられる線維性徴候に反応性がある。

Dr. Nancy L. Harris (病理学) :

Dr. Stone :

リツキシマブで治療されている多くの患者は時間を逆戻りするだろう。しかし、リツキシマブへの反応の持続性は全くもって多様である。日常的に IgG4 染色をオーダーするとし、臨床的に理にかなった IgG4 関連疾患を疑うものと病理組織学的特徴（リンパ球系細胞の浸潤、花筵上の線維化、閉塞性静脈炎）の存在の両方が認められる症例で IgG4 染色をおこない、診断を下すべきであるという強い直感がある。

解剖学的診断

IgG4 関連下垂体炎