

主論文の要旨

**Immunoglobulin G4-related pathologic features
in inflammatory neuropathies**

〔 炎症性ニューロパチーにおけるIgG4と関連した病理所見の特徴 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

大山 健

【緒言】

IgG4関連疾患は、血清IgG4値の上昇およびIgG4陽性形質細胞浸潤を特徴とする新しい疾患概念である。この特徴は、2001年に自己免疫膵炎にてはじめて報告された。近年では、涙腺、唾液腺、甲状腺、肺、胆管、腎、皮膚などの多岐にわたる臓器においても報告されるようになり、IgG4関連疾患は種々の臓器障害を引き起こすことが明らかになっている。神経領域では、下垂体炎や肥厚性硬膜炎とIgG4関連疾患の関連性が報告されているが、ニューロパチーへの関与は検討されていなかった。現在、いくつかの臓器においては、IgG4関連疾患の病理学的特徴が確立され、診断基準が定義されている。しかしながら、ニューロパチーにおいてはIgG4に関連する特徴は確立されていない。今回、我々は、炎症性ニューロパチーにおけるIgG4の意義とIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた患者の臨床病理学的特徴について明らかにした。

【対象および方法】

1997年から2014年7月までに当院にて腓腹神経生検で病理学的診断を行い炎症細胞浸潤を認めたニューロパチーの149例を対象とした。149例には、血管炎性ニューロパチー、膠原病に伴うニューロパチー、慢性炎症性脱髄性多発神経炎、サルコイドーシスなどが含まれたが、26例は既知の診断基準では分類できなかった(表1)。臨床症候、血清IgG4値を含めた血液検査、神経伝導速度等を検討した。生検した腓腹神経を用いて、toluidine blue染色、神経ときほぐし、HE(hematoxylin and eosin)染色、IgG染色、IgG4染色を施行した。Toluidine blue染色の横断像にて有髄線維密度を測定した。また、HE染色の横断像にて線維化の程度を評価した(図1)。IgG4関連疾患の診断、血清IgG4値の上昇およびIgG4陽性形質細胞浸潤については、IgG4関連疾患包括診断基準に基づいて判断した。

【結果】

149例のうち、血清IgG4値の上昇を35例で認め、組織におけるIgG4陽性形質細胞浸潤を29例で認めた。20例で血清および組織の異常がともに出現していた(表1、図2)。血清IgG4上昇もしくはIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた44例は、24例が男性、20例が女性であり、発症年齢は64.5±10.6歳(平均値±標準偏差)であった。多くの症例は急性および亜急性の進行し、痛みやしびれを伴う下肢優位の運動感覚障害性のニューロパチーを呈した。白血球増多、CRPの上昇、血沈の延長などの炎症反応を効率に認め、IgGの上昇を伴っていた。神経伝導速度では、軸索変性性ニューロパチーの所見を呈し、下肢優位に複合筋活動電位、感覚神経活動電位の低下がみられた。

生検した腓腹神経では大径および小径有髄線維密度の低下を認め、神経ときほぐしでは、軸索変性像の出現を多く認めた。血清IgG4上昇もしくはIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた44例のうち34例(77%)で血管の破壊および閉塞像を認めた。とくに16例(36%)ではフィブリノイド壊死が出現していた。炎症細胞浸潤は神経上膜にみられ、IgG4陽性形質細胞は、神経上膜の血管周囲に浸潤していた(図3)。

神経上膜での線維化は、血清IgG4上昇もしくはIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた44例では、他の105症例および正常コントロールと比較して有意に高度であった($p<0.01$)。17例(39%)では特に高度な線維化が出現していた。有髄線維密度、神経ときほぐしでの脱髄・再髄鞘化や軸索変性像の頻度には、有意な差を認めなかった。血清病理学的パラメーターと血清IgG4値およびIgG4陽性形質細胞浸潤の程度の相関を検討したところ、線維化の程度と両者との有意な相関を認めた。IgG4陽性形質細胞浸潤との相関($r=0.396$, $p<0.01$)の方が、血清IgG4値との相関($r=0.198$, $p<0.05$)と比較して、より関連性が強固であった。

【考察】

炎症性ニューロパチー149例の検討で、44例でIgG4関連疾患包括診断基準をみたす血清IgG4値の上昇もしくはIgG4陽性形質細胞浸潤を認めた。包括診断基準では、IgG4関連疾患と類似する特徴をもつシェーグレン症候群、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、サルコイドーイスなどの疾患を除外することが重要であるが、これらの疾患を除外しても23例が基準をみたした。

IgG4包括診断基準においては、血清IgG4高値よりも組織におけるIgG4陽性形質細胞浸潤が重要視されており、本研究でも、炎症性細胞浸潤を伴う症例を選択し、検討した。同様の研究期間における炎症細胞浸潤を認めない624例に対しても、血清IgG4値を測定を行ったところ、49例で血清IgG4値の上昇を認め、多くはIgG4関連疾患と類似する疾患であった。

IgG4陽性形質細胞浸潤を認めた29例のうち、22例が顕微鏡的多発血管炎(MPA)およびEGPAと診断された。小血管を障害する血管炎の多くは、ANCA関連血管炎としてMPA、EGPA、GPAに分類される。このうち、EGPAおよびGPAは、血清IgG4高値およびIgG4陽性形質細胞浸潤を伴うことが知られており、IgG4包括診断基準でも除外すべき疾患として記載されている。しかしながら、MPAとIgG4の関連については明らかになっていない。本研究では、MPAの23%で血清IgG4値の上昇もしくはIgG4陽性形質細胞浸潤の出現を認めた。MPAのみを対象としたサブ解析でも、全体での傾向と同じようにIgG4陽性形質細胞浸潤の程度と神経上膜の線維化に相関がみられた。

IgG4関連疾患では、組織の小静脈での閉塞性静脈炎が共通する病理所見とされ、中型から大型の動脈では、外膜から中膜にIgG4陽性形質細胞が浸潤し、動脈瘤の形成を伴うことが報告されている。小型の動脈への障害はフィブリノイド壊死を伴わない炎症細胞浸潤がIgG4関連疾患の病理学的な特徴とされてきたが、本研究では、神経上膜の血管炎の病理所見が高頻度に認められており、ニューロパチーにおけるIgG4と関連した病理学的特徴と考えられた。

【結語】

炎症性ニューロパチーの一部症例では、血清IgG4高値およびIgG4陽性形質細胞浸潤を認め、MPAなどの血管炎性ニューロパチーが含まれていた。神経上膜におけるIgG4

陽性形質細胞浸潤と線維化の程度には相関がみられ、IgG4がニューロパチーにおいて神経上膜の線維化に関与していることが示唆された。