

症例報告: ANCA関連血管炎に合併した頭蓋内 plasma cell granulomaの一例

丸賀庸平、尾崎義丸、伊東民雄、及川光照、佐藤憲市、
鷺見佳泰、高橋州平、瓢子敏夫、堀田隆史、中村博彦
中村記念病院 脳神経外科、公益財団法人北海道脳神経疾患研究所

A Case of plasma cell granuloma related with ANCA-associated vasculitis

Yohei MARUGA, M.D., Yoshimaru OZAKI, M.D., Tamio ITO, M.D., Mitsuteru OIKAWA, M.D.,
Ken-ichi SATO, M.D., Yoshihiro SUMI, M.D., Shuhei TAKAHASHI, M.D., Toshio HYOGO, M.D.,
Takashi HOTTA, M. D. and Hirohiko NAKAMURA, M.D.

Department of Neurosurgery, Nakamura Memorial Hospital, and Hokkaido Brain Research Foundation,
Sapporo, Japan

Abstract

A 54-year old woman with diagnosis of ANCA-associated vasculitis (positive in PR3-ANCA/C-ANCA) had been treated with steroid and immunosuppressive agent in internal medicine clinic from November 2008. She was admitted to our hospital for seizures in February 2011. Hypertrophic dura mater and a mass lesion along sulcus with significant edema having a heterogeneous enhancement effect was detected in the left parietal lobe on gadolinium-enhanced MRI. And deficit of internal plate of cranium was detected in the same site. Bone tumor or inflammatory lesion were suspected and, tumorectomy was operated for definitive diagnosis on February 2011. Significant invasion of plasma cells and lymphocytes was found and a few neutrophil, eosinophils, histiocytes were found. Plasma cell were positive in CD138, κ -chain and λ -chain, and they were not significant in clonality. CD3 positive T-cells and CD20 positive B-cells were found in same quantity. Because of negative in ALK, inflammatory myofibroblastic tumor was unlikely. As we have seen, she was diagnosed with a plasma cell granuloma (PCG). We thought that PCG was related with ANCA-associated vasculitis. At present, she is treated with steroid continuously in internal medicine clinic, and tumor is reducing.

要 旨

症例は54歳、女性。平成20年11月よりANCA関連血管炎（PR3-ANCA/C-ANCA陽性）で内科に通院し、ステロイドおよび免疫抑制剤を服用中。平成23年2月けいれん発作にて発症し当院入院となった。Gd-MRIにて左頭頂部の硬膜が肥厚し、直下の頭頂葉のsulcusに沿ってエンハンスされる腫瘍および周囲の著明な脳浮腫を認め、同部の頭蓋骨も内板の欠損を伴っていた。また右前頭骨にも小さな骨欠損像が認められた。骨腫瘍や炎症性疾患を疑ったが、確定診断をつける目的で、平成23年2月、開頭腫瘍摘出術を施行した。病理所見は、形質細胞とリンパ球の著明な浸潤を認め、好中球・好酸球・組織球も少数みられた。形質細胞は、CD138陽性、 κ 鎖および λ 鎖陽性でclonalityは明らかではなかった。リンパ球はCD3陽性のT細胞とCD20陽性のB細胞が同程度含まれていた。ALKは陰性でinflammatory myofibroblastic tumorは否定的であった。以上よりPlasma cell granuloma (PCG) と診断された。病因としてANCA関連血管炎に合併したものと考えられた。現在ステロイド継続にて腫瘍は縮小し、外来通院中である。

Key Word: Plasma cell granuloma, ANCA-associated vasculitis, monoclonality

序 論

髄膜に形成される腫瘍性病変の多くは髄膜腫であるが、炎症性腫瘍を経験することがある。Plasma cell granuloma (PCG) は、多クローン性の形質細胞浸潤を特徴とする炎症性腫瘍で、E-B virusとの関連も示唆されているが病因は不明である。

今回我々は、ANCA（抗好中球細胞質抗体）関連血管炎に合併したPCGと考えられる一例を経験したので報告する。

症 例

患者: 54歳、女性

主訴: 両上肢しびれ、脱力、失語

既往歴: 平成20年11月より、全身の関節痛、足背部のむくみ、手指のこわばりがあり、ANCA関連血管炎と診断

(C-ANCA陽性) されプレドニン内服中

現病歴: 平成23年2月、両手の痺れ、脱力、失語にて近医受診。頭部MRIで左頭頂部腫瘍を認め、当院搬送される。その際上肢から始まる全身性の痙攣を認めた。

入院時現症: JCS: 3、運動性失語、右上肢麻痺MMT: 4/5、搬入時けいれんは治まっていた。

入院時検査所見:

血液・尿・髄液検査; WBC: 10700/ μ l, RBC: 395万/, Hb: 8.6g/dl, Ht: 29.1%, Plt: 48.4万/, CRP: 1.67mg/dl, TP: 7.2mg/dl, T-Bil: 0.1mg/dl, AST: 14U/l, ALT: 11U/l, LDH: 152U/l, γ -GTP: 22U/l, CK: 37U/l, Amy: 115U/l, Na: 140mEq/, K: 3.8mEq/, Cl: 106mEq/, Ca: 9.4mg/dl, BUN: 13.7mg/dl, Cre: 0.67mg/dl, UA: 3.2mg/dl, BS: 101mg/dl, HbA1c: 5.6%, TG: 68mg/dl, T-cho: 160mg/dl, HDL-Chol: 66mg/dl, LDL-Chol: 74mg/dl, Ig-G: 1789mg/dl, Ig-A: 372mg/dl, Ig-M: 136mg/dl, C3: 135mg/dl, C4: 21.3mg/dl, Ig-G4: 73mg/dl

凝固能; PT-INR: 1.16, APTT: 24.7sec, fibrinogen: 495mg/dl

腫瘍マーカー; CA19-9: 5.9U/ml, AFP: 1.5ng/ml, CEA: 0.8ng/ml, SCC: 0.7ng/ml, CA15/3: 4.2U/ml, ICTP: 2.9ng/ml, BCA: 225U/ml, S-IL-2R: 232U/ml

感染症; HBsAg(-), HCVAb(-), RPR(-), TPHA(-)

自己抗体; RF: 21, ANA40x:(+), aDNA:(+), aRNP:(+), aSM:(+), aSS-A:(+), aScl-70:(+), aセントロメア:(+), aJo-1:(-), C-ANCA: 26(+), P-ANCA:(-), aCL/ β 2GPI:(-), aCCP:(-)

尿; protein:(\pm), sugar:(-), ウロビリノーゲン:(\pm), ビリルビン:(\pm), 比重: 1.015, pH: 6.5, RBC: 4-6, WBC: 7-10

髄液; キサントクロミー:(-), protein: 31mg/dl, sugar: 61mg/dl, cell: 18/mm, mono: 67%, seg: 33%, β 2MG: 1.6mg/l

頭部MRIでは、左頭頂部に肥厚した硬膜を認め、直下の頭頂葉のsulcusに沿って、T1WIでlow、T2WIではhighで、出血を伴わず、ガドリニウムにてenhanceされる腫瘍性病変および周囲の著明な脳浮腫を認めた (Fig. 1)。頭部CTおよびレントゲンでは、上記同部位に頭蓋骨の内板の欠損を認めた。また、右前頭骨にも小さな骨欠損像を認めている (Fig. 2,3)。血管造影検査では上記腫瘍部位に腫瘍陰影を認めた (Fig. 4)。Tl-SPECTにおいては上記腫瘍部位にTlの取り込みを認めた (Fig. 5)。胸腹部CT

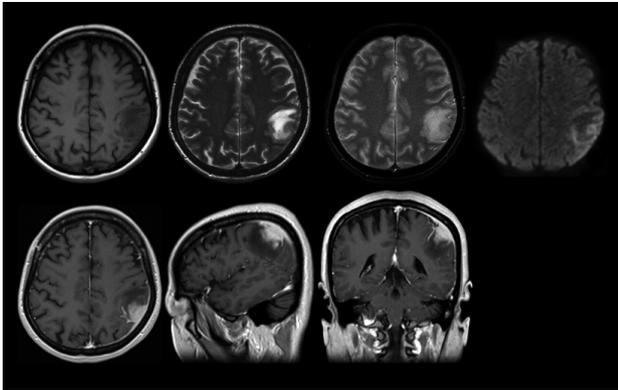


Fig. 1 MRI (T1WI; Low, T2WI; High, T2*) : 左頭頂部では出血を認めず
Gd-enhanced MRI: 腫瘍性病変・肥厚した硬膜および周囲の著明な脳浮腫を認めた。



Fig. 2 単純X-P: 左頭頂部および右前頭骨に骨欠損像を認めた。

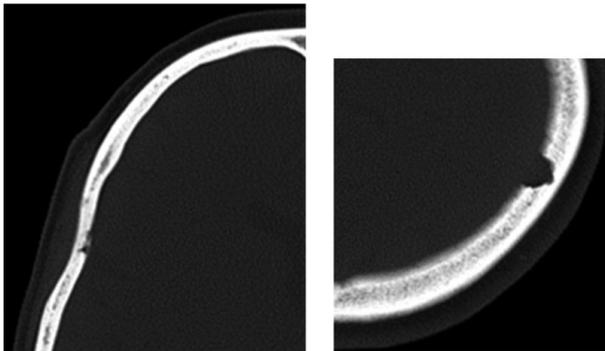


Fig. 3 左頭頂部 (left) および右前頭骨 (right) 内板の欠損を認めた。

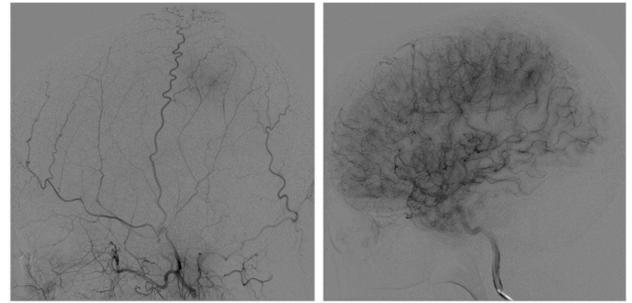


Fig. 4 腫瘍部位に腫瘍陰影を認めた。

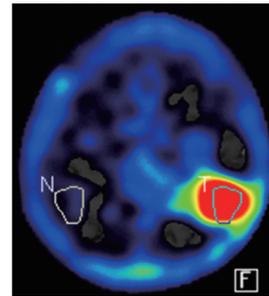


Fig. 5 腫瘍部位にTlの取り込みを認めた。

では胸腹部に明らかな腫瘍性病変を認めなかった。

上記検査結果より、炎症性疾患や腫瘍性疾患が疑われた。炎症性疾患としてはPlasma cell granuloma、肥厚性硬膜炎、Langerhans cell histiocytosisなどを、腫瘍性疾患としてはMultiple myeloma、転移性脳腫瘍などを念頭に確定診断をつける目的に開頭腫瘍摘出術施行した。肉眼的所見は、硬膜は肥厚し黄白色で崩れやすい腫瘤を形成しており、一部は頭頂骨内板を破り板間に達していた。直下のくも膜は脳溝に沿って白濁していた。

病理所見

硬膜を巻き込む腫瘍性病変。病変組織内には血管に富む線維性結合組織を背景にして、形質細胞とリンパ球の著明な浸潤を認めた (Fig. 6)。形質細胞は良く分化成熟した形態を示しており、核小体の腫大や二核・多核の細胞は見られない。細胞質にはラッセル小体を含む細胞を認める。リンパ球も小型の細胞が主体であり、異型性は見られない。リンパ球が集簇して不完全なリンパ濾胞構造を作るところも認める。他には、好中球、好酸球、組織球なども少数見られる。血管は毛細血管レベルの細血管が主体であり、内皮細胞に腫大が見られる。血管炎や血管壁のフィブリノイド変性の所見は見られない。線維

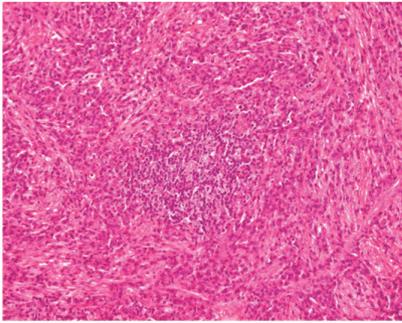


Fig. 6 硬膜を巻き込む腫瘍性病変
病変組織内には血管に富む線維性結合組織を背景にして、形質細胞とリンパ球の著明な浸潤を認めた。

芽細胞は束を作って錯綜している。細胞には異型は見られない。

免疫組織化学

S-100P染色で陽性の樹状突起細胞が少数含まれている。形質細胞はEMA陽性、CD138陽性、 κ 鎖および λ 鎖陽性で、 κ 鎖陽性細胞の著しい偏りは認めず (Fig. 7)、リンパ球はCD3陽性のT細胞とCD20陽性のB細胞が同じ程度含まれている (Fig. 8)。CD68染色では組織球が陽性を示している (Fig. 9)。血管内皮細胞はvimentinとCD34が陽性を示す。CD1aとALK染色は陰性。

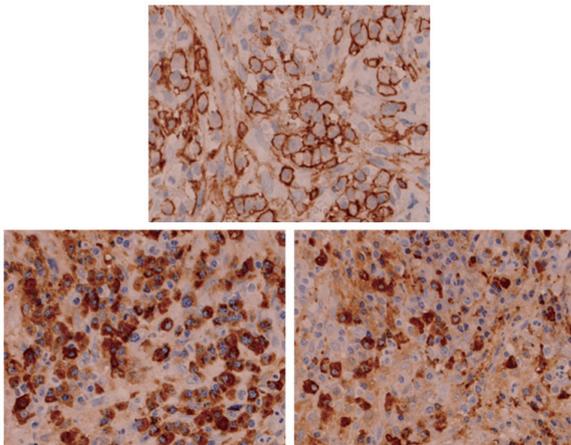


Fig. 7 Upper: CD138陽性、Lower left: κ 鎖陽性、Lower right: λ 鎖陽性

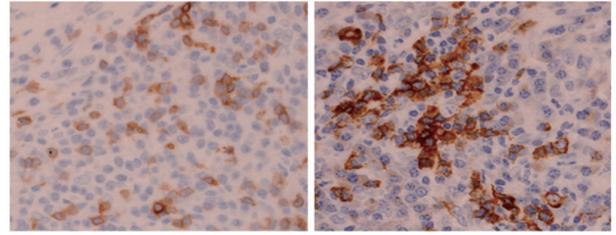


Fig. 8 CD3陽性のT細胞 (left)、CD20陽性のB細胞 (right)

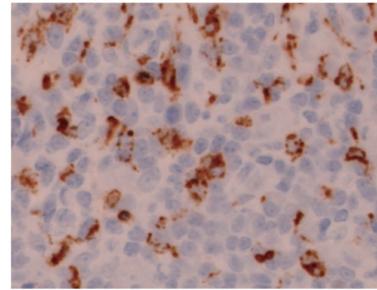


Fig. 9 CD68陽性の組織球

考 察

ANCA関連血管炎に合併する神経症状としては、ニューロパチーがよく知られている。実際、ANCA関連血管炎の60%にニューロパチーを合併すると言われており¹⁾、中枢神経障害は10%程度に認める²⁾。中枢神経系においては、脳梗塞や脳出血が報告されているほか、精神症状や痙攣、水頭症、外眼筋障害、認知機能低下など多彩な症状が報告されている。特に、Wegener肉芽腫症には、肥厚性硬膜炎を高頻度に認める (8%)³⁾。

Plasma cell granulomaは、原因不明の形質細胞の浸潤を主体とした肉芽形成性腫瘍である。肺、消化管、甲状腺、鼻、副鼻腔などに多く発生し⁴⁻⁶⁾、頭蓋内発生は極めて稀で、年齢は10歳から75歳まで多岐にわたり、男女差はなく、大多数が髄膜に発生すると報告されている⁷⁾。

感染など炎症に対する反応、外傷あるいは髄膜腫などの腫瘍性病変に対する反応⁸⁻¹⁰⁾、などが病因として考えられている。良性線維性組織球症や形質細胞腫との鑑別 (形質細胞の免疫グロブリンが多クローン性の表現を示す) が重要である。本症例では、硬膜、骨を中心とする炎症性病変である。構成細胞 (形質細胞、リンパ球など) に異型やmonoclonalityは明らかではないことより、組織学的にplasma cell granulomaとの診断に至った。また、IgG4陰性よりIgG4関連肥厚性硬膜炎は否定的である。

ALK陰性よりinflammatory myofibroblastic tumorも否定的と考えられる。

経 過

術後けいれん発作は見られず、現在外来診察を行っているが、入院前に内服していた同量のプレドニンを退院後も内服し続け、MRI上、腫瘍性病変に明らかな改善を認めた (Fig. 10)。

結 語

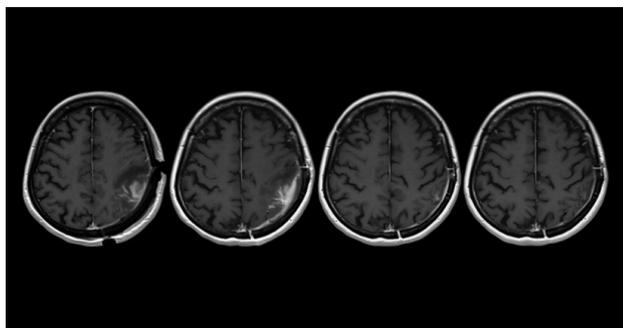


Fig. 10 術直後、術後1か月、術後4か月、術後6か月 (left→right): 明らかな改善を認めた。

硬膜、骨にも及ぶ左頭頂葉腫瘤を経験し、その病理像はplasma cell granulomaに類似の所見であった。

ANCA関連血管炎の背景を有し、多発病変でもあることより、ANCA関連血管炎に伴うplasma cell granulomaと診断した。

文 献

- 1) Guillevin L, Durand-Gasselin B, Cevallos R, et al: Microscopic polyangiitis: clinical and laboratory findings in eighty-five patients. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 421-430.
- 2) Guillevin L, et al: Churg-Strauss syndrome. Clinical study and long-term follow-up of 96 patients. *Medicine (Baltimore)*, 1999; 78: 26-37.
- 3) 小池春樹, 祖父江元: ANCA関連血管炎による神経障害. *医学のあゆみ*, 2011; 236: 788-790.
- 4) 片倉浩理, 青木稔, 小林淳ほか: 検診で発見されたplasma cell granulomaの1例. *日呼外会誌*, 1995; 9: 187-191.
- 5) Bahadori M, et al: Plasma cell granulomas of the lung.

Cancer 31; 191-208, 1973.

- 6) Tomita T, Dixon A, Watanabe I, et al: Sclerosing vascular variant of plasma cell granuloma. *Hum Pathol*, 1980; 11: 197-202.
- 7) 武雄康悦, 笠島武, 安藤明子ほか: 脳底部髄膜と脳下垂体に主病変を示したplasma cell agranulomaの1剖検例. *東女医大誌*, 1992; 62: 897-905.
- 8) Figarella-Branger D, Gambarelli D, Perez-Castille M, et al: Primary intracerebral plasma cell granuloma: A light, immunocytochemical, and ultrastructural study of one case. *Neurosurgery*, 1990; 27: 142-147.
- 9) Horten BC, Urich H, Stefoski D: Meningiomas with conspicuous plasma cell lymphocytic components. A report of five cases. *Cancer*, 1979; 43: 258-264.
- 10) Fernandez CR, Alfonso E, Perez IR: Seudolinfoma de las meninges. Revision de la entidad y presentacion de un caso. *Rev Cub Med*, 1977; 16: 37-44.