

3. 結節性動脈周囲炎 (PN) と悪性関節リウマチ (MRA) の疾患名の改正、アレルギー性肉芽腫性疾患の特定疾患への編入、皮膚型 PN の臨床像の確立、疾患診断基準と分類基準の感度・特異度の検討

結節性動脈周囲炎を 2 疾患に分け、結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN) と顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) にする。悪性関節リウマチは、リウマチ性血管炎に改正する。これ等の改正を行うに足る理由を、具体的症例の解析や社会的背景の根拠を示して、提言する。アレルギー性肉芽腫性血管炎は、神経障害を残す疾患でありかつ再燃を来し易い血管炎性の疾患であることから、特定疾患に編入するのが妥当と考えられる。後遺症、再燃性などについての実体を調査して、その妥当性を提言する。皮膚型 PN については、必ずしもその定義、概念、臨床像が明らかでない点が存在する。故に、具体例の実体を調査して、前述の点を明らかにする。結節性多発動脈炎、アレルギー性肉芽腫性血管炎、Wegener 肉芽腫症の厚生労働省の診断基準とアメリカリウマチ協会の分類基準の感度・特異度の検討は、具体的な症例を夫々の基準に当てはめ、検討を行う。

C. 研究結果

1. MPO-ANCA 関連血管炎の標準的プロトコール治療法による前向き臨床試験

2005.4.~2005.11.の間に 23 症例が

集積された。その内訳は、表 1 に示すごとく、最重症型は存在せず、重症型と軽症型であった。重症型では、全身型、肺腎型、RPGN 型がほぼ同頻度で存在した。軽症型では、肺線維症型が多数を占めていた。治療では、表 2 に示すごとく、重症型は 2 例を除き、いずれの症例も免疫抑制薬を併用していた。軽症型でも、表 3 に示すごとく、4/7 (約 60%) で免疫抑制薬が使用されていた。臨床病型を、1998 年度と比較すると、表 4 に示すごとく「肺腎型」が減少し「その他型」が増加していた。

2. 中・小型血管炎の活動性評価

活動性評価委員会を、当班の班員と進行性腎障害班の班員で、設立した。設立直後の為、BVAS と VDI の問題点を検討した段階である。

3. 結節性動脈周囲炎、悪性関節リウマチの疾患名の改正、アレルギー性肉芽腫性血管炎の特定疾患への編入、結節性動脈周囲炎の厚生労働省の診断基準とアメリカリウマチ協会の分類基準の感度と特異度についての検討

疾患名の改正、特定疾患への編入については、担当班員を選定した。担当班員が目下諸々の検討を行っている。診断基準と分類基準の差異の検討は、未施行であった。

D 考察

前向き臨床試験は、症例を多数登録するようにし、これ等の症例について

諸々の成績を調査用紙で調査し、平成18年度に解析する。活動性評価は、委員会で検討を重ねて、本邦に適した評価法を確立することが課題である。疾患名の改正や特定疾患への編入、診断基準の妥当性などについては、今後漸次遂行して行く。

E 結語

課題の①、②、③を、班員及び研究協力者で漸次施行して行くのが重要であるので、相互間の連絡を蜜にして、研究を遂行して行く。

G 研究発表

論文発表

1. Sekiuchi M, Nakabayashi K, Marumo H, Arimura Y, Nagasawa T, Yamada A, Fujioka Y: Concurrent occurrence of allergic granulomatous angiitis and temporal arteritis. *Mod Rheumatol* 2005; 15: 126-129.
2. Hayakawa S, Nakabayashi K, Karube M, Arimura Y, Soejima A, Yamada A, Fujioka Y: Tubulointerstitial immune complex nephritis in a patient with systemic lupus erythematosus — peritubular capillaritis with immune complex deposit in the pathogenesis of tubulointerstitial nephritis. *Clin Exp Nephrol* 2006; 10: ? (in press).
3. 中林公正、小林万寿夫：「膠原病の病理診断マニュアル 臓器病変と鑑別診断：腎臓」。病理と臨床 2005；

23（臨時増刊号）：72～80.

4. 福岡利仁、中林公正：特集「膠原病とその周辺疾患にみられる血管病変——その病態と治療：結節性多発動脈炎」。リウマチ科 2005；34：1～11.

5. 福岡利仁、中林公正：生物学的製剤が有効であったRAの一例。東京内科医学会誌 2005；20：130～136.

6. 福岡利仁、中林公正：特集「血管炎の基礎と臨床」 「臨床：顕微鏡的多発血管炎の診断と治療——MPA 診療のアップデート」。医学のあゆみ 2005；214：75～83.

7. 中林公正、大塚貴子：ANCA 関連腎炎の診断：ANCA 関連肺腎症候群。ANCA 関節腎炎（長澤俊彦編）。最近医学社、大阪、2005、80～85.

8. 福岡利仁、中林公正：特集「薬物性腎障害 抗リウマチ薬による薬物性腎障害」。医学のあゆみ 2005；215：541～548.

9. 福岡利仁、中林公正：MPA 寛解導入療法についての最近の知見——シクロホスファミド連日経口投与か？静注パルスか？——。リウマチ科 34：511～521、2006.

10. その他：各分担研究者の項を参照すること

学会発表

1. 大塚貴子、福岡利仁、軽部美穂、有村義宏、副島昭典、中林公正、山田明：腸管気腫症を合併したウエゲナー肉芽腫の1例。第49回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17～4.20.

2. 池谷紀子、有村義宏、須藤 京、小宮郁子、軽部美穂、吉原 堅、中林公正、山田 明：MPO-ANCA 関連血管炎の肺病変の変遷。第 49 回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17.~4.20.
3. 軽部美穂、有村義宏、池谷紀子、早川 哲、小河千恵子、松田朝子、吉原 堅、副島昭典、中林公正、山田明：MPO-ANCA 関連血管炎における悪性腫瘍の検討。第 49 回日本リウマチ学会総会、横浜、2005.4.17.~4.20.
4. Nakabayashi K: MPO-ANCA associated vasculitis — clinical manifestations, laboratory data, renal pathology, and prognosis. International Conference on the Mechanism of the Advancement of Chronic Kidney Disease, Beijing, 2005.7.3.~7.4.
5. Nakabayashi K, Fukuoka K, Arimura Y, Yamada A, Nagasawa T: Three different subsets of pulmonary-renal syndrome associated with MPO-ANCA, anti-GBM antibody or immune complexes and clinicopathologic features. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, 2005.7.15.~7.18.
6. Kobayashi S, Tamura N, Ihara T, Muso E, Suzuki K, Yoshida M, Fujimoto S, Nunoi H, Hashimoto: Prevalence of microscopic polyangitis / Wegener's granulomatosis and the ratio of MPO, PR3-ANCA in patients with ANCA-associated vasculitis in Japan. 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, 2005.7.15.~7.18.
7. Arimura Y, Karube M, Yamato Y, Nakabayashi K, Yamada A, Nagasawa T, Takashima T: Malignancy in MPO-ANCA associated vasculitis 12th International Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, 2005.7.15.~7.18.
8. 大和恒恵、有村義宏、中林公正、山田 明、藤野 節、藤岡保範：PCH(pulmonary capillary hemangiomatosis)を認めた CREST 症候群の 1 例。第 10 回血管病理研究会、福岡、2005.10.22.
9. その他：各分担研究者の項を参照のこと
- H. 知的財産権の出願・登録情報
1. 出願取得
なし
 2. 実用新案登録
なし

表 1

臨床試験症例の臨床重症度・臨床病型と症例数

臨床病型	Subsets	症例数(n)
最重症型		0
重症型		16
	(全身型)	(6)
	(肺腎型)	(6)
	(RPGN型)	(4)
軽症型		7
	(肺線維症型)	(5)
	(腎限局型)	(1)
	(その他型)	(1)
		(計:23例)

表 3

臨床試験症例の臨床重症度・臨床病型と治療法(2)

肺線維病型	パルス ⊕ IVCY	1例
	経ロステロイド ⊕ 経口免疫抑制薬	2例
	経ロステロイド	1例
腎限局型	経口免疫抑制薬	1例
その他型	経ロステロイド	2例
		免疫抑制薬:4例(4/7=60%)
		経ロステロイドのみ:3例(3/7=40%)

表 2

臨床試験症例の臨床重症度・臨床病型と治療法

全身型 (n=6)	パルス ⊕ IVCY	3例
	パルス	2例
	経ロステロイドのみ	1例
肺腎型 (n=6)	パルス ⊕ IVCY	3例
	IVCY ⊕ 経ロステロイド	1例
	経ロステロイド ⊕ 経口免疫抑制薬	1例
RPGN (n=4)	パルス ⊕ IVCY	1例
	パルス ⊕ 経口免疫抑制薬	2例
	経ロステロイド	1例

表 4

臨床治験症例の臨床病型と症例数(比率):
前回全国調査成績との比較

年代	症例数 (n)	腎限局型	肺腎型	全身型	その他型
1998年	208	66 (30%)	95 (45%)	45 (20%)	12 (5%)
2005年	23	5 (23%)	6 (26%)	6 (26%)	6 (26%)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

中・小型血管炎の臨床研究分科会 分科会報告

Vascular Damage Index に関する報告

分担研究者 小林茂人 順天堂大学附属順天堂越谷病院内科
津坂憲政 埼玉医科大学総合医療センター・リウマチ膠原病内科
古川福実・大谷稔男 和歌山医科大学皮膚科
吉田雅治 東京医科大学八王子医療センター・腎臓内科
中林公正 杏林大学医学部第一内科学

研究要旨

Vascular Damage Index (VDI) の意義・目的・注意点を検討した。Retrospective study で予後に関する項目を検討した。今後の臨床研究に関する VDI の意義を検討した。

A. 研究目的

難治性血管炎の臨床評価法には様々なものが提唱され、それぞれ目的が異なるため、正しい理解が必要である。「MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向きコフォート調査研究 (Japanese Study Group for MPO-ANCA-associated vasculitis :JAAAV)」の解析・検討目的のため、Vascular Damage Index (VDI) についてその意義を確認し、3施設にて retrospective に、予後との関連性について検討した。

B. 研究方法

これまでの文献を検討した。順天堂大学、埼玉医科大学総合医療センター、和歌山医科大学の3施設において、生存症例および死亡症例を at random に抽出し、病歴から retrospective に DVI の解析を行い、予後との関連性について検討した。

C. 研究結果

VDI の意義・目的は臓器障害の数値化である(図1)。注意点は経時的に加算される。この点を見落とし・誤ることが多い(図2)。これまでの報告のまとめを図3、4に示した。予後に関しては、VDI が5以上で死亡の Odds 比が6.4になるが(図5)、DVI は生命予後予測を目的としたものではなく、臓器障害の程度の評価が目的である。

また、DVI によって、治療前後にどの程度の臓器障害が出現するか検討することによって治療方法を評価することが可能である(図6)。

VDI 評価の練習を兼ねて、VDI 因子と予後との関連性について検討した(図7)。VDI スコアが加算されていない施設があった。VDI の分布、VDI と臨床病型分類を図8に示した。予後と VDI 総数とは関連性がなかった。VDI 項目のうち、明らかな筋萎縮・筋力低下および末梢神経障害で、死亡

症例が少なく、GFR<50%で死亡症例は優位に増えた(図9)。このため、末梢神経障害、筋萎縮・筋脱力を除いたDVI数では、予後との関連が認められた(図10)。

D. 考案・結論

血管炎の臨床評価法には多くのものがあり、それぞれ目的や意義が異なる。VDIは予後との関連をみた文献があり、今回の検討も準じて行ったが、本来の目的は、治療前後の臓器障害の評価である。生命予後が大きく改善した結果、臓器予後の程度をVDIにて評価する。VDIを低いまま治療することが治療法の評価に繋がると考えられる。

参考文献

1. Bacon PA. VITAL assessment of vasculitis. Clin Exp Rheumatol. 13:275-278,1995
2. Exley AR, et al Development and initial validation of the vasculitis damage index for the standardize clinical assessment of damage in the systemic vasculitis. Arthritis Rheum 1997;40:371-380.
3. Exley AR, et al. Damage occurs early in systemic vasculitis and is an index of outcome. QJ Med 1997;90:391-399.
4. Exley AR, et al. Examination of disease severity in systemic vasculitis from the novel perspective of damage using the vasculitis damage index (VDI). Br J Rheumatol 1998;37:57-63.
5. McLaren JS et al. Diagnosis and assessment of systemic vasculitis. Clin Exp Rheumatol 2002;20:854-862.
6. Luqmani R. Measureing disease activity and outcome in clinical studies. Clev Clin J Med. 2002 SII-100-102
7. 竹内 健、橋本博史。血管炎症候群の重症度の評価、リウマチ科 20(5):479-486,1998.

図1. Vascular Damage Index (VDI)

VDI: 血管炎症候群の慢性的な病態および障害度を表す指数

1. 対象病態: 不可逆性の癥痕性病変によってもたらされた病変
2. 血管炎発症後に出現したすべての病態*を評価対象
* 11のカテゴリー、計65項目の病態
3. 少なくとも3ヶ月間持続する病態を対象
4. 血管炎発症以前から認められる病態は除外するが、感染症・治療に伴う合併症などの血管炎とは直接関係しない病態も、血管炎発症後に出現したものであればVDIの対象とする
5. 予後予測、治療評価に用いることができるとされる。

(とくに、Total VDI score \geq 5, systemic score \geq 3, critical damage score \geq 1は予後不良の指標)

(Exley AR, et al. QJ Med 90: 391-399; 1997)

図2. Methods

▪ Damage can be scored as either present or absent.

(注意点！ 経時的に加算される！)

▪ The index is cumulative; thus the VDI score can only remain stable or increase.

▪ The VDI score is the simple sum of the items of damage.

図3. QJ Med 1997,90:391-399のまとめ: その1

- 1) Subgroup化: critical damage/organ failure, treatment-related damage, major vascular damage
- 2) Damage: 発症6ヶ月以内に多く、fatal groupでは、non-fatalに比べ、6ヶ月、2年のscoreが高い。
- 3) Fatal vasculitisでは多臓器病変が早期におこる。
- 4) 早期に起こる症状: 精神神経、腎、肺、ENT、皮膚、末梢神経症状。
- 5) 後期に起こる症状: GI tract, 心、drug toxicity, treatment related

図4. QJ Med 1997,90:391-399のまとめ: その2

- For 100 surviving patients with systemic vasculitis, the median VDI was 3 (range 0-8).
From initial presentation to last observation, VDI score increased by a median score of 3 (range 1-4, p<0.001)

- WG 12 non-survivors median 7
47 survivors median 4 (p<0.003)

- The VDI assess more items and more sensitive to change than other indices (p<0.0019)

☒5.

Damage as a discriminator between severe fatal disease and non-fatal disease(all patients n=120)

Thresholds	Odds ratio for severe fatal disease (95% CI)
Total VDI score ≥ 5	6.4 (2.1-19.0)
Systemoc score ≥ 3	13.2 (1.7-102.5)
Critical damage score ≥ 1	17.5(2.3-136.1)

(at final obsevation)

☒6. Clevel Clin J Med 2002; SII-100, Luqmani R, et al

• In a cohort of 120 patients, 1/3 had already sustained damage before presentation to hospital.

• By 6 months, most patients had 2 to 4 damage items, only 5% had no damage items.

• *Damage is an important surrogate measure of outcome*

and is of predictive value in studies of systemic vasculitis.

• *Therefore, VDI may provide an important evaluation method for*

determining the success or failure of therapies in vasculitis.

図7. VDIの解析・検討 (retrospective)

1. 対象: 血管炎症候群患者21例 (MPA 13例、狭義のANCA関連血管炎 4例、不明 4例)

(順天堂大学 11例、和歌山県立医大 5例、埼玉医大 5例)

2. 評価項目:

i) VDI評価項目 65項目、critical damage score、systemic score

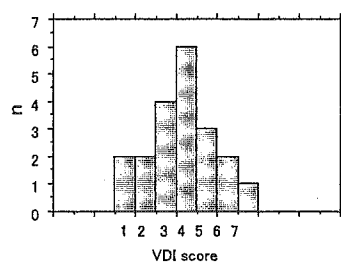
ii) 病型分類 (全身型、RPGN型、腎限局型、肺限局型)

iii) 病名 (MPA、PN、CSS、狭義のANCA関連血管炎、その他)

iv) 治療情報

v) 予後

1. VDIの分布



2. VDIと病型分類

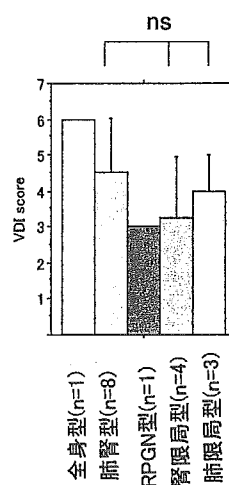
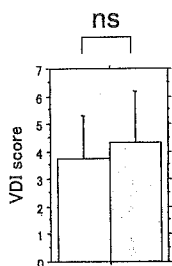
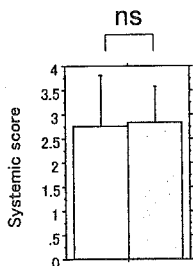


図8

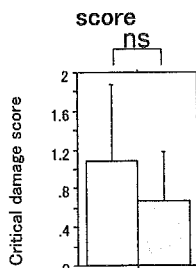
3. 予後とVDI



4. 予後とsystemic score



5. 予後とcritical damage score



□ 生存例 (n=12) □ 死亡例 (n=6)

6. 予後とVDI評価項目

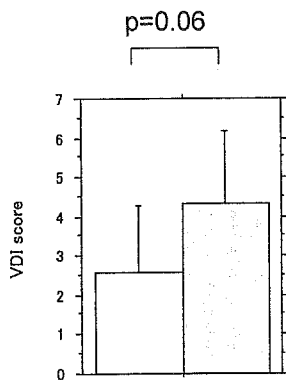
	I-1. 明らかな筋萎縮、筋力低下	VI-1. GFR<50%	X-7. 末梢神経障害	IV-2. 肺線維症	IV-6. 慢性呼吸不全	
生存例 (n=12)	66.7% (n=8)	41.7% (n=5)	50% (n=6)	66.7% (n=8)	8.3% (n=1)	ns
死亡例 (n=6)	0% (n=0)	83.3% (n=5)	0% (n=0)	66.7% (n=4)	16.7% (n=1)	

*p<0.05 **p<0.01

図9

図10

7. 末梢神経障害と筋萎縮/筋脱力を除外した場合のVDI score



□ 生存例 (n=12) □ 死亡例 (n=6)

Infliximab の血管炎症候群に対する治療薬としての可能性に関する研究

分担研究者 天野宏一 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ膠原病内科助教授

研究要旨

ステロイド抵抗性の高安動脈炎患者と高齢の側頭動脈炎患者に infliximab を投与した。前者では効果が得られなかったが、後者ではステロイド使用なしでも効果が得られ、将来の新たな治療戦略として今後さらに多数例で有用性を検討する価値があるあると考えられた。

A. 研究目的

血管炎症候群の患者でステロイド（以下 PSL）抵抗性の症例および PSL の副作用が問題となる症例における infliximab の有用性を調べる。

B. 研究方法

血管炎症候群患者の中で、文書同意が得られた高安動脈炎の患者 1 名（18 歳、女性）と側頭動脈炎の患者 1 名（80 歳、女性）に infliximab を投与した。投与方法は RA における使用方法に準じ、1 回 3 mg/kg を 2 時間で点滴静注し、2 週後に 2 回目、その 4 週後に 3 回目の投与を行い、以後 8 週毎に投与した。

（倫理面への配慮）

患者本人および家族に十分な説明をし口頭で同意を得た症例に使用する。いつでも申し出があった場合は使用を中止できる。有害事象が発生した場合は全力で適切な対処に臨む。

C. 研究結果

高安動脈炎の症例は 14 歳で発症し PSL 40mg/day で治療開始された。以後 PSL 漸減されたが、PSL 15mg/day 以下で再燃を繰り返した。Cyclosporin A（150 mg/day）の併用によっても PSL 10 mg/day 以下には減量できなかった。平成 17 年 3 月より infliximab 3 mg/kg を開始後に CRP の著明な低下があり有効と思われたが、効果は一過性で、6 週後には CRP は再上昇した。その後 infliximab を 5 mg/kg、7.5mg/kg と段階的に増量したが効果は見られなかった。有害事象は使用期間中には特に認められなかった。側頭動脈炎の症例は、頭痛を主訴として当科に入院。多関節痛、

RF 陽性もあり、RA の合併もあると考え、年齢などを考慮し PSL は使用せず MTX（6 mg/week）と infliximab 3 mg/kg で治療を開始した。CRP は 2 週後には著明に低下（9.4→1.2）し、頭痛も消失した。6 週目に CRP の再上昇がみられたが infliximab を 5 mg/kg に増量後 CRP は陰性化し、症状もなく順調である。有害事象も観察期間中は全く認められていない。

D. 考察

血管炎症候群の治療は大量ステロイド療法が基本であるが、中長期的にその有害事象（骨粗鬆症による圧迫骨折、大腿骨頭壊死、糖尿病など）は患者の生活の質を損ない、臨床的に大きな問題である。Infliximab は血管炎の炎症所見を改善しステロイドの減量や中止を可能にする薬剤として最近注目されている^{1,2,3,4,5,6,7,8,9}。一部はステロイドの併用をせず単独でも効果があったという報告^{7,9}もある。またステロイド抵抗性の高安動脈炎の患者でステロイドが中止できる症例もあるという³。自験例では一過性の炎症反応低下が見られたのみで、infliximab 増量後も効果は見られなかった。これにはマウス蛋白に対する中和抗体（ヒト抗キメラ抗体：HACA）が出現している可能性が考えられる。その場合、etanercept など他の抗 TNF 製剤に変更することで効果が得られる可能性が示唆されている³。今後 HACA の測定による確認と血中 TNF α レベルのチェックにより病態を確認した上で、このような場合には etanercept への変更も試みる価値があると考えられる。側頭動脈炎などの高齢者においては、一般にス

ステロイドの副作用が問題となることが多い。今回の症例のようにステロイドを使用せずに臨床的改善を得られたことは画期的であり、今後の治療戦略として期待される。

E. 結論

ステロイド抵抗性または副作用でステロイドの減量ないし中止が求められる患者においては、infliximabなどの生物学的製剤を試みる価値はあると思われる。今後多施設でパイロット研究を積み重ねて、より多数例による検討で有用性を確認することが望まれる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし

H. 参考文献

- 1) Keystone EC: The utility of tumour necrosis factor blockade in orphan diseases. *Ann Rheum Dis* 63(suppl 2): ii79-83, 2004
- 2) Lamprecht P: TNF-alpha inhibitors in systemic vasculitides and connective tissue diseases. *Autoimmun Rev* 4: 28-34, 2005
- 3) Hoffman GS, et al.: Anti-tumor necrosis factor therapy in patients with difficult to treat Takayasu arteritis. *Arthritis Rheum* 50: 2296-2304, 2004
- 4) Della Rossa A, et al.: Two Takayasu arteritis patients successfully treated with infliximab: a potential disease-modifying agent? *Rheumatology* 44: 1074-1075, 2005
- 5) Jolly M, et al.: Infliximab-responsive uveitis and vasculitis in a patient with Takayasu arteritis. *J Clin Rheumatol* 11: 213-215, 2005
- 6) Cantini F, et al.: Treatment of longstanding

active giant cell arteritis with infliximab: report of four cases. *Arthritis Rheum* 44: 2933-2935, 2001

7) Andonopoulos AP, et al.: Experience with infliximab (anti-TNF alpha monoclonal antibody) as monotherapy for giant cell arteritis. *Ann Rheum Dis* 62: 1116, 2003

8) Pipitone N, et al.: Are steroids alone sufficient for the treatment of giant cell arteritis? *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 19: 277-292. 2005

9) Uthman I, et al.: Infliximab as monotherapy in giant cell arteritis. *Clin Rheumatol*. 25:109-110. 2006

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告

血管炎症候群に伴う肥厚性硬膜炎に関する検討

分担研究者	小林茂人	順天堂大学附属順天堂越谷病院内科	助教授
研究協力者	吉留嘉人	順天堂大学膠原病内科	研究生
	縄田益之	順天堂大学膠原病内科	助手
	梁 広石	順天堂大学附属順天堂江東高齢者病院	講師
	田村直人	順天堂大学膠原病内科	講師
	深沢 徹	順天堂大学膠原病内科	講師
	津田裕士	順天堂大学附属順天堂江東高齢者病院	教授
	高崎芳成	順天堂大学膠原病内科	教授
	松本俊治	順天堂大学病理学第一	助教授
	橋本博史	順天堂大学附属順天堂越谷病院	院長

研究要旨

血管炎症候群の症例に伴う肥厚性硬膜炎を合併する報告が散見される。当科で経験した5症例を提示して、臨床所見・治療成績などを記載した。血管炎症候群の症例で、頑固な頭痛や視力障害（脳神経障害）が出現した際には、本疾患を疑い、造影MRIにて診断する必要がある。失明など非可逆的な障害を防止するため、ステロイド剤などを中心に積極的に治療を行う必要がある。難治性血管炎に合併する脳神経症状として検討課題と考えられる。

A. 研究目的

肥厚性硬膜炎(hypertrophic pacy-meningitis:HPM)は、原因不明(idiopathic)で発症するもの、様々な疾患に付随して発症するもの(secondary)があり(表1)、硬膜の肥厚の広がりから、限局型(localized, focal)、びまん性(diffused)などに分類される。まれに、頭蓋内硬膜以外に、脊髄にも生じることが知られている。

ANCA 関連血管炎や側頭動脈炎に合併する HPM の症例の報告が散見される。視神経（視力障害）や脳神経障害などの臨床症

状が生じること。診断には、頭部 CT や単純 MRI では病変は検出されず、造影 MRI にはじめて診断されることが重要である。失明など重篤な障害が生じるため、本症の理解・早期発見・早期治療が重要であると考えられる。このため、我々が経験した HPM を提示して、HPM の臨床症状、病理、治療などこれまでの報告された文献をもとに記載する。

B. 研究方法

順天堂大学膠原病内科にて経験した

HPM の 5 症例の臨床経過を検討。これまで報告された文献から、原因・基礎疾患、臨床症状、病理、治療について検討・考案とした。

C. 研究結果

当科の 5 症例は 17~65 歳まで（中央値 63 歳）で、男女比は 1:4、基礎疾患は WG (Wegener granulomatosis) 3 名、MPA (microscopic polyangiitis) 1 例、TA (temporal arthritis, giant cell arteritis) 1 例でした。基礎疾患の発症から HPM の発症までの期間は、同時期から 3 年（中央値 9 ヶ月）（表 2）。症例 1 は WG の治療後に発症したことから、基礎疾患の活動性が高くないときにも本症が起こることが理解された（図 1）。初発症状は、頭痛 5 名、発熱 2 例、脳神経症状 1 例であった。抗好中球細胞質抗体は MPO-ANCA, PR-3 ANCA が 1 例ずつ検出された。3 症例に髄液検査が行われ、1 症例は圧、細胞数、蛋白質のすべて増加が増加し、もう 1 例は蛋白の上昇を認めた。治療はステロイド剤が 4 症例に投与され、そのうち 1 例はパルス療法が行われ、1 例はサイクロフォスファミドの併用が行われ、1 例は抗結核剤にて治療された。予後は 1 症例が脳幹出血にて死亡、その他 3 例は改善を認めた（表 2）。

文献的に考察すると、症状は、表 3 のとおり、頭痛、視力障害、複視などである。ガドリニウム造影 MRI の所見を表 4、図 2 に示す。検査所見・組織所見を表 5 に示す。特に、細胞浸潤は（脳正面・軟膜から）硬膜の内側から外側に向って浸潤することが知られている（図 3）。治療成績を表 6 に示す。治療効果は様々であるが、臨床症状の

改善を第一の指標とする。造影 MRI の硬膜の肥厚は改善されないことも多い。

硬膜の栄養血管（外側総頸動脈）の記載を表 7 に示した。

D. 考案・結論

血管炎症候群患者に頭痛と視力障害・複視などの脳神経障害を認めた場合は、肥厚性硬膜炎を考え、頭部ガドリニウム造影 MRI 検査を行うべきである。治療はステロイド剤を中心に、脳神経障害の不可逆的な障害になることを防止することを目的とする（表 8）。基礎疾患は血管炎症候群だけではなく、頑固な原因不明の頭痛や視力障害などの脳神経障害の症例には、本症を考慮する必要がある。

参考文献

1. Kono H, Inokuma S, Nakayama H, Yamazaki J. Pachymeningitis in microscopic polyangiitis (MPA): a case report and a review of central nervous system involvement in MPA. Clin Exp Rheumatol. 2000;18(3):397-400.
2. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, Shah A, Mitnick HJ. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology. 2004 Mar 9;62(5):686-94
3. Wang YJ, Fuh JL, Lirng JF, Lu SR, Wang SJ.. Headache profile in patients with idiopathic hypertrophic cranial pachymeningitis. Headache. 2004 Oct;44(9):916-23
4. D'Andrea G, Trillo G, Celli P, Roperto R, Crispo F, Ferrante L. Idiopathic intracranial hypertrophic pachymeningitis: two case reports and review of the literature. Neurosurg

Rev. 2004 Jul;27(3): 199-204

5. Riku S, Kato S. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neuropathology*. 2003 Dec;23(4):335-44

E. 健康危険情報

なし

F. 研究

1. 論文発表 (英文雑誌)

1. Kobayashi S: Hereditary periodic fever syndromes: autoinflammatory diseases. *Intern Med*. 44:694-695,2005
2. Kobayashi S, Kida I. Reactive arthritis :recent advances and clinical manifestations. *Intern Med* 44:408-412,2005
3. Matsumoto, T, Morizane, T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome: pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathology* 55:70-76,2005
4. Akimoto T, Kobayashi S, Tamura N, Ohsawa T, Kawano T, Tanaka M, Hashimoto H. Risk factors for recurrent thrombosis:prospective study of a cohort of Japanese systemic lupus erythematosus (SLE). *Angiology*: 56:601-609,2005
5. Zhong B, Kobayashi S, Ikeda M, Akimoto T, Haruta K, Tamura N, Asakawa J, Tsuda H, Tanaka M, Kawano T, Hashimoto H. Inhibitory effect of Mizoribine on matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-3 production by production by synovial fibroblasts and THP-1. *Mod Rheumatol* 15:264-268,2005
6. Kimura K, Tsuda H, Kwangseok Y, Tamura N, Kanai Y, Kobayashi S. Study of plasma levels of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus patients who have undergone plasmapheresis: *Therapeu Apher Dial* 9 :1-5, 2005
7. Ichikawa Y, Saito, T Yamanaka H, Kobayashi S, et al. MTX-BUC combination Study Group, Research for Establishment of Therapeutic Guidelines in Early Rheumatoid Arthritis, Japanese Ministry of Health , Labour and Welfare. Therapeutic effects of the combination of methotrexate and bucillamine in early rheumatoid arthritis: a multicenter, double blind, randomized study. *Mod Rheumatol* 15:323-328. 2005
8. Tsuchiya N, Kobayashi S, Hashimoto H, Ozaki S, Tokunaga K. Association of HLA-DRB1*0901 -DQB1*0303 haplotype with microscopic polyangiitis in Japanese. *Genes and Immunity*. 7:81-84,2006

(日本語総説) (一部)

1. 小林茂人、木田一成. 膠原病の臨床所見とその読み方、臨床像と診断基準 2)その他の疾患、病理と臨床, 23, 24-31, 2005
2. 小林茂人, 関節リウマチ: 関節所見の診かたと検査所見の読み方, 東京内科医会誌, 20, 121-125, 2005
3. 小林茂人、木田一成、池田 真、田村直人. 反応性関節炎 (reactive arthritis). 炎症と臨床, 13, 205-212, 2005
4. 小林茂人. 関節リウマチの診断のコツ、専門医からのアドバイス.

- PrimaryCare Physicians,
14, 12, 2005
5. 小林茂人、松本俊治、田村直人、橋本博史、全身性および中枢神経血管炎を認めた抗リン脂質抗体症候群合併全身性エリテマトーデスの一例, Mod Physician, 25, 351-352, 2005
 6. 小林茂人、木田一成、田中光彦、悪性関節リウマチ, リウマチ科, 34, 40-45, 2005
 7. 岩下みゆき、須賀康、池田志学、小川秀興、矢口均、小林茂人、石上雅一、関節症性乾癬の関節痛に対する治療の検討-サラゾスルファピリジン療法の試み-日本皮膚科学会雑誌, 115, 755-760, 2005
 8. 小林茂人、日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 1. 関節炎とは? 関節炎の診察, 日本医事新報, 4237, 33-36, 2005
 10. 小林茂人、日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 2. 膠原病と自己抗体, 日本医事新報, 4242, 33-36, 2005
 11. 小林茂人、日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 3. 変形性関節症とリウマトイド陰性関節炎(1), 日本医事新報, 4246, 33-36, 2005
 12. 小林茂人、日常間違えやすい疾患 関節リウマチとその他の関節炎 4. 変形性関節症とリウマトイド陰性関節炎(2), 日本医事新報, 4250, 33-36, 2005
 13. 金子礼志、関川巖、小林茂人、リウマチ・こう原病の治療における免疫抑制薬の EBM RA における MTX 療法, リウマチ科, 34, 463-468, 2005
 14. 池田真、小林茂人、Churg-Strauss 症候群の診断と治療-最新の知見, 医学のあゆみ, 214, 85-89, 2005
 15. 金英俊、小林茂人、津田裕士、橋本博史、顕微鏡的多発血管炎の予後と治療における臨床的研究, 日本内科学会雑誌, 94, 260, 2005
- (邦文著書) (一部)
1. 小林茂人、医療経済、長澤俊彦編、ANCA 関連腎炎、最新医学社、2005、19: 195-203
 2. 小林茂人、その他の疾患 (ベーチェット病、成人 Still 病、血管炎症候群、好酸球性筋膜炎)、能勢真人、尾崎承一、膠原病の病理診断マニュアル、病理と臨床、文光堂、2005
1. 学会発表 (一部)
1. Shouichi Fujimoto, Shigehiro Uezono, Shuichi Hisanaga, Keiichi Fukudome, Shigeto Kobayashi, Kazuo Suzuki, Hiroshi Hashimoto, Hiroyuki Nuno Incidence of primary renal vasculitis in Miyazaki Prefecture, Japan. The 12th International, Vasculitis and ANCA Workshop, Heidelberg, German Cancer Center, June 15-18, 2005
 2. Shigeto Kobayashi, Naoto Tamura, Toshiko Ihara,

Eri Muso ,Kazuo Suzuki, Masaharu Yoshida ,Kimimasa
Nakabayashi, Naoyuki Tsuchiya, Michiko
Kurosawa ,Yutaka Inaba, Shouichi Fujiomoto, Hiroyuki
Nunoi, Hiroshi Hashimoto, The 12th International,
Vasculitis and ANCA Workshop,Heidelberg,German

Cancer Center,June15-18,2005

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

Etiology of thickened abnormally enhancing dura mater on gadolinium MRI

Idiopathic cranial or spinal pachymeningitis

Intracranial hypotension

- Spontaneous
- Post spinal fluid drainage

Infections

- Lyme disease
- Syphilis
- Mycobacterium tuberculosis
- Fungal infections
- Cysticercosis
- HTLV-1
- Malignant external necrotizing otitis due to Pseudomonas

Systemic autoimmune/vasculitis disorders

- Wegener granulomatosis
- Rheumatoid arthritis
- Sacroileitis
- Behcet disease
- Sjogren syndrome
- Temporal arteritis

Malignancy

- Dural carcinomatosis
- Metastatic disease in adjacent skull bone
- Lymphoma

Meningioma

HTLV-1: human T-cell lymphotropic virus I
(Kupersmith MJ et al. Neurology 2004;62:686-694)

表1. 肥厚性硬膜炎の分類・原因

症例	年齢性	基礎疾患	臓器病変	発症まで	症状	ANCA	髄液	治療	予後
1	51 M	WG	肺 腎	9M	頭痛	(-)	圧↑ 細胞↑ 蛋白↑	mPSL パルス	脳出血 死亡
2	34 F	WG	上気道	4M	頭痛	PR3 (+)	正常	抗結核 剤	改善
3	17 F	WG	肺	2Y	頭痛 発熱	(-)	ND	PSL CY	改善
4	65 F	MPA	なし	3Y	頭痛 発熱	(-)	蛋白↑	PSL	改善
5	63 F	TA	PMR 強膜炎	同時	頭痛 VI麻痺	MPO (+)	ND	PSL	寛解・ 増悪

表2. 順天堂大学膠原病内科で経験した肥厚性硬膜炎の5症例。

Hypertrophic pachymeningitis (2)	
Age :	The mean reported age is 50 years (20-80)
Gender :	male: female 9:3, ? (M:F ratio is 1.2:1 ?)
Clinical features at presentation:	
1)	<u>Headache(11/12)</u>
2)	<u>Loss of vision (7/12) !!</u>
3)	Diplopia (4./12)
4)	Papilledema (2/12)
5)	Cranial nerve involvement (3/12)
6)	Ataxia
(Neurology 2004;62:686-694, Neuropathology 2003;23:335-344 Neurosurg Rev 2004;27:199-204)	

表3. 肥厚性硬膜炎の臨床症状