201024086A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

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

平成 22 年度　総括研究報告書

研究代表者　吉良　潤一

平成23(2011)年 5月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
総括研究報告書

研究課題：　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
課題番号：　H22-難治-一般-030
研究代表者：　研究施設　九州大学大学院医学研究院神経内科学・教授
氏　名　吉良　潤一

研究要旨：肥厚性硬膜炎は脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする原因不明の難治性炎症性疾患である。本研究では平成22年度において肥厚性硬膜炎の診断基準を作成した。これらに基づいて一次調査票、二次調査票を作成、一次調査票を全国の病院に発送し、返答のあった施設には二次調査票を送付した。蛍光ビーズサスペンションアレイ法により肥厚性硬膜炎患者髄液中サイトカインを測定し、炎症性サイトカインIL-8が高値であることを見出した。今後、二次調査票の集計作業を行い、有病率、合併症、自然経過・予後、治療効果を明らかにし、本症の診療指針を作成する。また対象例をさらに増やし、髄液・生検硬膜よりIgG4量やサイトカインプロフィール、病理像の特徴を解析し、予後・診断に対する意義を明らかにする。

研究分担者：　北里大学医学部脳神経外科学・教授
藤井　清孝
近畿大学医学部神経内科・教授
楠　進
愛知医科大学加齢医学研究所・教授
吉田　眞理
岩手医科大学医学部衛生学・教授
坂田　清美
九州大学大学院医学研究院寄附講座
臨床神経免疫学・准教授
松下　拓也
九州大学病院神経内科・助教
立石　貴久

A. 研究目的

肥厚性硬膜炎は脳脊髄硬膜の線維性肥厚を主徴とする原因不明の難治性炎症性疾患である。硬膜の慢性炎症と肥厚に起因する頭蓋内圧亢進、脳神経麻痺、脳障害、脊髄障害をきたす。治療には副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が試みられるが、しばしば治療抵抗性となり重度の障害を残すこともある。神経内科、脳神経外科などから散発的に症例報告されているのみで、臨床疫学調査は世界的にみても実施されていない。一施設あたりの経験症例はごく限られているため、現状では診断・治療の標準化は全くなされておらず、各診療科で経験的な診療が行われている。また本疾患は後腹膜線維症など全身結合織の線維症 multifocal fibrosclerosis (MFS)に合併することが知られており、同疾患ではIgG4関連疾患とする説が有力になりつつある。分担研究者は世界で初めて肥厚性硬膜炎でも硬膜に浸潤しているリンパ球がIgG4陽性であることを報告し、肥厚性硬膜炎もMFSの部分症でIgG4関連疾患である可能性を指摘した（図１）。しかし肥厚性硬膜炎とIgG4との関連については個別の症例についても精査が行われていないことが多く、肥厚性硬膜炎全体に占める意義については明らかにされていない。そこで本研究では、1)肥厚性硬膜炎の全国臨床疫学調査を実施し、有病率、合併症、予後、治療の実態を明らかにする。2)本調査結果に基づき、肥厚性硬膜炎の診療指針を作成する。3)各種膠原病、線維症、HTLV-1感染等の合併を調査することで、肥厚性硬膜炎の発症に寄与する因子を同定する。4)髄液IgG4や各種サイトカインの動態解析と生検硬膜の免疫組織化学的検討により、肥厚性硬膜炎がIgG4関連疾患であるか否か、IgG4産生と線維化の関連、そのプロセスに関与するサイトカインは何かを解明することを目的とする。

B. 研究方法

1) 肥厚性硬膜炎診断基準と調査表の作成

臨床所見とMRI画像所見をもとに診断基準を作成し、低髄圧症候群をはじめとする除外すべき疾患、基礎疾患あるいは合併症となり得る調査疾患、検査所見をリストアップし、一次、二次調査票を作成した。

2) 全国臨床疫学調査の実施と調査表の回収

全国の神経内科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、小児科、内科（膠原病内科）、眼科を標榜する病院を病床数ごとに階層化して調査表を送付した。一次調査においては概数の調査を行い、該当患者が存在するとの回答が得られた施設を対象に二次調査票の発送を行う。

3) 統計的学解析・臨床的解析

回収作業終了後は主任研究者、疫学・統計学が専門の分担研究者が協力して、回収された調査データの入力と疫学的手法を用いた解析を行う。一次調査結果に基づいて疫学的手法により肥厚性硬膜炎の有病率を算出する。二次調査結果に基づいて臨床像、画像所見、検査所見、治療の実態と各種治療法の効果、予後、合併症等の解析を行う。

4) 上記臨床疫学調査結果に基づいた新たな診断

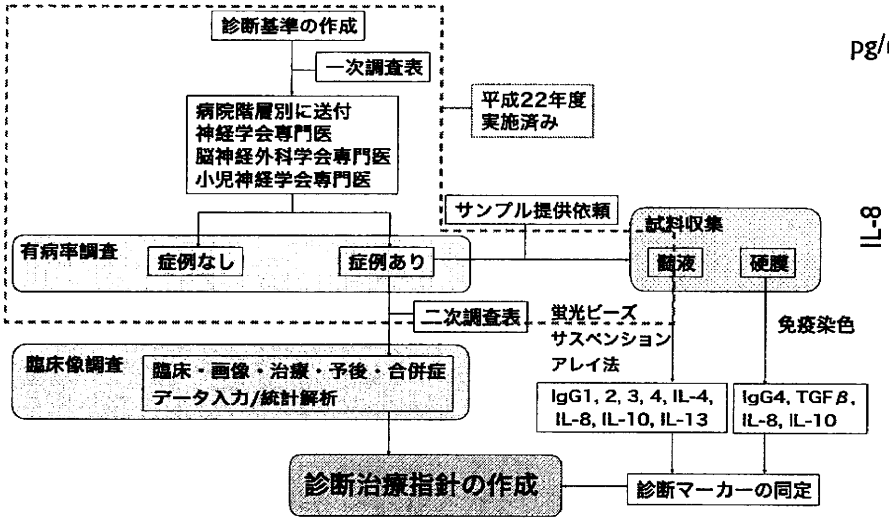

図1. 研究の流れ図

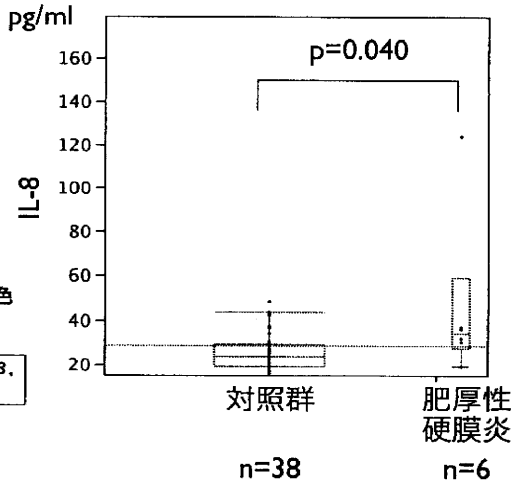

図2. 髄液中IL-8濃度の比較

治療指針の作成

今回の臨床疫学調査結果に基づいて、診断・検査の流れ、治療ガイドラインを作成する。

5) 髄液サイトカイン測定

当科で診断された肥厚性硬膜炎患者のうち、脳脊髄液が利用可能であった 6 例を対象に蛍光ビーズサスペンションアレイ法により、27 種のサイトカイン/ケモカインを同時測定した。

（倫理面への配慮）

本研究においては、対象となる患者の過去の診療記録より、調査票に基づき情報を収集（既存資料などを抽出加工）する。この過程において、患者個々人のプライバシーの保護を厳重に行う。個人情報管理責任者は、九州大学神経内科教授吉良潤一とした。臨床情報の収集にあたっては個人が同定される情報は提供を受けない。「疫学研究に関する倫理指針」の「第 3. インフォームドコンセント等」に則り、目的、連絡先などを含んだ本研究についての情報を Web サイト（九州大学神経内科ホームページ内）における掲示により周知した上で調査票を発送した。

C. 研究結果

平成 22 年 5 月 16 日に第一回班会議を開催し肥厚性硬膜炎の診断基準を作成、また調査すべき診療情報を決定した。

肥厚性硬膜炎の疾患概念としては脳または脊髄硬膜の慢性炎症を伴う肥厚性変化を起こす疾患とし、診断基準として 1) MRI にて硬膜肥厚を認める。ただし低髄液圧症候群、腫瘍性を除外できること。2) 硬膜生検により炎症細胞浸潤を伴う硬膜の線維性肥厚を認める。ただし、腫瘍性は含めない。以上のいずれかを満たすものと定義した。

これらに基づいて全国調査に使用する一次調査票、二次調査票を作成した。九州大学倫理委員会の承認を得た上で、疫学研究に関する倫理指針に則り、九州大学神経内科ホームページ上に肥厚性硬膜炎に関する疫学研究についての情報を掲示した上で一次調査票を 5477 施設に発送した。現在回収作業を進めており、回収率を上げるため督促も行った。一次調査により症例が確認された施設には二次調査票を送付した（図 1）。

蛍光ビーズサスペンションアレイ法により肥厚性硬膜炎患者 6 例の髄液中サイトカインを測定し、38 例の対照群（非炎症性末梢神経疾患）と比較して炎症性サイトカイン IL-8 が高値であることを見出した（図 2）。

D. 考察

2010 年中に肥厚性硬膜炎についての診断基準の策定から二次調査票の送付、および 6 例の肥厚性硬膜炎患者の髄液中サイトカイン/ケモカインの測定を行った（図 1）。

2011 年度には 1)二次調査票の集計作業を行い、有病率、合併症、自然経過・予後、治療効果を明らかにする。2)本調査結果に基づいて、本症の診療指針を作成する。3)対象例をさらに増やし、髄液中 IgG のサブクラスやサイトカインの測定を進め髄液 IgG4 量やサイトカインプロフィールが診断マーカーや治療効果の指標となるかを検証する。4)生検硬膜の浸潤炎症細胞の IgG4、IL-4、IL-10、IL-13、TGFβ 産生を免疫組織化学的に検討する。

本症が IgG4 や TGFβ などが関与する疾患である

ことが示された場合は、将来の抗サイトカイン療法の開発をめざす。

二次調査票によるデータ収集、解析が完了すれば、MRI の普及を背景とした正確な日本発の臨床疫学データが世界のスタンダードとなることが期待される。さらにその調査結果に基づいて診療指針を作成することで、診療の標準化を図ることができる。

広く検体が収集され、最新の免疫学的研究手法による解析が進めば、肥厚性硬膜炎のプロセスに関与する分子を同定し今後の治療方法の開発に寄与することが期待できる。

E. 結論

肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、一次調査票の発送・回収、二次調査票の発送を行った。肥厚性硬膜炎の脳脊髄液中のサイトカイン/ケモカイン測定を行い肥厚性硬膜炎において IL-8 濃度が高いことを明らかにした。

F. 研究発表

現在データ回収、解析が進行中であるため、当研究に基づいた論文発表、学会発表はなされていない。

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
   なし。
2. 実用新案登録
   なし。
3. その他
   なし。