

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 23 年度 総括研究報告書

研究代表者 吉良 潤一

平成 24 年(2012 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： H23-難治一般-086

研究代表者：氏名 吉良 潤一

研究施設 九州大学大学院医学研究院神経内科学・教授

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り、臨床疫学調査は世界的にみても実施されていない。今回、より感度、特異度の高い肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し本調査結果に基づいて、本症の診療指針を作成するため、全国で初めて疫学調査を行った。

結果、一次調査で1904施設(38.4%)より回答が得られ、333例の存在が確認された。二次調査の結果、188例(2012年5月現在)の詳細な情報が集積された。結果は、平均発症年齢は59.0±16.8歳で、明らかな性差は認めなかった。特発性、続発性の症例数も差はなかった。続発性の場合、基礎疾患として最多なものはANCA関連血管炎21例で、次いでWegener肉芽腫症15例であった。経過中の一般所見で、最多なものは頭痛131/182例(72.0%)、次いで発熱48/185例(25.4%)であった。神経学的所見としては、脳神経症状が、120/185例(64.9%)、四肢運動障害が31/154例(20.1%)であった。硬膜肥厚部位は頭蓋169/184例(91.8%)、脊髄24/185例(13.0%)であった。治療では、内科的治療が広く行なわれ、外科的治療より有効である可能性があることがわかった。また、血液検査で57例がANCA陽性であった。中間解析の結果、ANCA陽性例は陰性の特発性例と比較して女性に多く、耳症状が初発症状となることが多いことがわかった。

今後はさらに解析をすすめ、感度、特異度の高い診断基準を作成するとともに、髄液IgGのサブクラスを主任研究者らが開発に関わった微量髄液を用いた蛍光ビーズサスペンションアレイ法で測定し、髄液IgG4量が診断マーカーや治療効果の指標となるかを検証する。さらにIgG4産生に寄与する髄液サイトカイン(IL-4、IL-10、IL-13)やfibrosisに寄与するサイトカイン(TGFβ)を髄液蛍光ビーズサスペンションアレイ法で測定し、診断マーカーや治療効果の指標となるかを検証する。また、生検硬膜を用いて免疫組織化学的に浸潤炎症細胞のIgG4、IL-4、IL-10、IL-13、TGFβ産生を検討する。これらにより、本症がIgG4やTGFβなどが関与した疾患であることが明らかにされた場合は、将来の抗サイトカイン療法の開発をめざす。

研究分担者氏名・所属研究機関名  
及び所属研究機関における職名

北里大学医学部脳神経外科・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  
神経病理学部門・教授  
吉田 眞理  
岩手医科大学医学公衆衛生学・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学・講師  
立石 貴久

A. 研究目的

肥厚性硬膜炎(Hypertrophic pachymeningitis:HP)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、脊髄障害を来す。治療としては副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の治療に対して抵抗性となり重度の障害を残すことも多い。病理学的にも原因を特定することが困難な場合もあり、脳硬膜の線維性肥厚、肉芽腫性変化や、リンパ球・形質細胞など炎症細胞の浸潤を示すこともある。また、自己免疫性膵炎の研究過程で、自己免疫性膵炎とHPとの関係性が注目されている。

しかし、その報告は神経内科、脳神経外科から散発的にされているのみで、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わずかであるため、現状では診断、治療の標準化は全くなされておらず、各診療科での経験的な診療が行なわれている。また、本疾患は後腹膜線維症などの全身結合組織線維症(multifocal fibromatosis; MFS)に合併することが知られており、脳疾患ではIgG4関連疾患とする説が有力となりつつあり、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はIgG4陽性であることを報告した。このことから、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。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)肥厚性硬膜炎の診断基準を作成して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ことを目的とする。(2)本調査結果に基づいて、肥厚性硬膜炎の診療指針を作成する。併せて(3)各種膠原病、線維症、HTLV-1など感染症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明らかにする。さらに(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) 髄液と硬膜の収集

平成 22 年度に、肥厚性硬膜炎患者の保存髄液と生検硬膜病理標本の収集を開始した。

### 2) 髄液 IgG2、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 サブクラスの測定

蛍光ビーズサスペンションアレイ法により、髄液中の IgG 総量と、IgG1、IgG2、IgG3、IgG4 サブクラスごとの量を測定する。

### 3) 髄液サイトカイン測定

今後さらに症例を集積し、解析を行い、本症が IgG4 や TGF $\alpha$  などが関与した疾患であることが明らかにされた場合は、将来の抗サイトカイン療法の開発をめざす。

### 4) 生検硬膜の免疫組織化学的検討

生検硬膜に浸潤しているリンパ球のサブセット（表面抗原の免疫染色）と、リンパ球や形質細胞が産生している IgG サブクラスを免疫組織化学的に解析する。浸潤リンパ球やマクロファ-

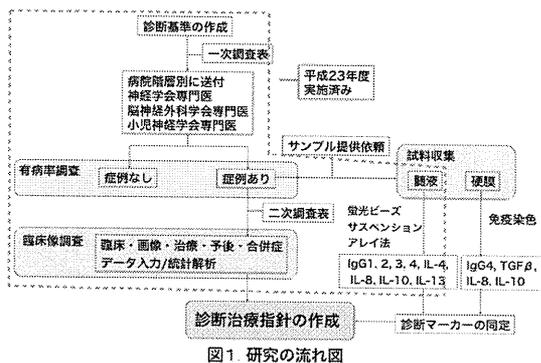


図1 研究の流れ図

ジが発現しているケモカイン受容体を免疫組織化学的に解析する。

### 5) 病態プロセスについての考察

通常は障害作用の少ない IgG4 が一次的に線維化に寄与しているのか、それとも TGF $\alpha$  や IL-10 などの線維化に寄与し得るサイトカインの産生亢進が一次的で、その結果、このような IgG4 を誘導する環境になるので二次的に IgG4 産生が亢進するのか、いずれが真実かを明らかにしたい。

### 6) 統計学的解析・臨床的解析

平成 23 年度に全国の神経内科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、小児科、内科（膠原病内科など）眼科を標榜する病院を病床数ごとに階層化し、一次、二次調査票を送付した。現在、回収作業を終了しており、に主任研究者により疫学、統計学が専門の分担研究者と協力し、回収された調査データに入力と疫学的手法を用いた解析を行なう。

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学倫理委員会の承

認を受けて実施した。「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）における提示により周知した上で調査票を発送した。対象となる患者の診療記録より調査票に基づき情報を収集（既存資料記録などを抽出、加工）する。この過程において、サイトカイン・IgG4等の測定データ、臨床情報は、決して外部に流出しないよう、厳重に保管する。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。その公表（学会発表や論文発表）に際しては、被検者の個人名が特定できないようプライバシーの保護に配慮する。本研究に動物実験は含まれない。

### C. 研究結果

平成22年5月16日、平成23年1月16日に第1回、第2回班会議を開催し、肥厚性硬膜炎の診断基準を作成し、調査すべき診療情報を決定した。それに基づき、一次調査で1904施設（38.4%）の施設より回答があり、粗有病率は0.282/10万人であった。二次調査で188例を集積した。平均発症年齢は59.0±15.8歳で、男性100例、女性84例、未記入などで不明であっ

た例が4例で、明らかな性差は認めなかった。発症形式は、急性42例、亜急性80例、慢性42例、不明24例であった。経過は、单相性56例、進行性45例、再発寛解型64例、不明23例であった。硬膜肥厚部位は頭蓋169/184例(92.2%)、脊髄24/185例(20.3%)であった。特発性101例、続発性76例、不明11例であった。続発性で最多なものは、ANCA関連血管炎21例、Wegener肉芽腫19例、多臓器線維症8例、IgG4関連疾患5例、中耳炎5例であった。初発症状として頭痛が最多であり、全体の33.4%に認められた。全経過中の一般所見で、最多なものは頭痛131/182例(72.0%)、次いで発熱48/185例(25.4%)、顔面を含む感覚障害49/184例(26.6%)、顔面を含む運動障害44/183例(24.0%)であった。神経学的所見としては、脳神経症状として、視力障害(11.9%)や複視(9.3%)が多く認められた。経過中には、硬膜肥厚に起因する意識障害、けいれん発作や、その他脊髄硬膜の肥厚による神経根や脊髄への圧迫に起因する、神経根症状や脊髄症状（神経根に一致した異常感覚や感覚障害、筋力低下、失調症状、膀胱直腸障害など）を認めた。

血液検査では、特発性、続発性に関わらず白血球増多(46%)、血沈亢進(71%)、CRP上昇(77%)などの炎症反応所見を認めた。髄液検査には、細胞

増多(10~1356/ $\mu$ l)、蛋白上昇(16~1984mg/dl)を認める事が多かった。その他、MPO-ANCAのみ陽性が41/139例(29.4%)、PR3-ANCAのみ陽性が12/129例(9.3%)、双方陽性であったものは4例であり、全体で57/188例(30.3%)がANCA陽性であった。IgG4増加7/27例(25.9%)であった。

内科的治療は、副腎皮質ステロイド薬単独97例、免疫抑制剤単独1例、併用61例であった。外科的治療はシャント術4例、硬膜肥厚部位除去術8例、laminotomyまたはlaminoplasty9例であった。

#### D. 考察

2011年度に二次調査の集計作業を行い、粗有病率、合併症、自然経過、予後、治療効果を明らかにした。結果、肥厚性硬膜炎全体のうち30.2%にANCAが陽性である事が解った。そのため硬膜の肥厚に、血管炎や肉芽腫の関与がある可能性が考えられ、原因不明の頭痛、複視、難聴などの耳症状を認めた場合、本疾患を疑って頭部MRIや血液検査でANCAを調べる必要があると考えられた。今後は、1)本調査結果をさらに解析し、本症の診断指針を作成する。本研究により、MRIの普及を背景とした、正確な日本初の臨床疫学データが世界のスタンダードになることが期待される。さらにそ

の調査結果を用いて診断指針を作成することで、診療の標準化をはかることができる。2)対象症例の髄液検体を収集し、髄液中IgG4量やサイトカインプロファイ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)生検硬膜を収集し、浸潤炎症細胞のIgG4、IL-4、IL-10、TGF $\beta$ 産生を免疫組織が科学的に検討する。

本症例がIgG4やTGF $\beta$ などが関与する疾患であった場合、将来の抗サイトカイン療法の開発を目指す。また、検体の更なる収集により、肥厚性硬膜炎の発症機序に関与する分子が同定されれば、今後の更なる治療法の開発に寄与することが期待できる。

#### E. 結論

肥厚性硬膜炎の二次調査を完了し、解析が進行中である。中間解析で、日本の肥厚性硬膜炎の3割にANCAが陽性であった。ANCA陽性群は女性に多く、初発症状として、難聴、中耳炎症状など耳症状が多いことが明らかになった。治療において、内科的治療として特に副腎皮質ステロイド薬が広く行なわれ、より有効であった。

#### F. 研究発表

現在データ解析が進行中であり、当研究に基づいた論文発表はなされていない。平成24年5月に日本神経学

総会で、同 11 月に神経治療学会で発表予定である。

G 知的所有権の取得状況

1. 特許所得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

