

## 免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床背景および病態関連因子の検討

班 員 池田 修一<sup>1)</sup>  
共同研究者 下島 恭弘<sup>2)</sup>

### 研究要旨

免疫介在性肥厚性硬膜炎の早期診断と治療方針の確立を目的として、臨床背景を後方的に調査し、肥厚性硬膜炎（HP）関連症候を初発とした初発群と自己免疫疾患の経過中に HP を発症した続発群で比較を行った。また、B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) を測定して検討を行った。免疫介在性 HP 患者 18 名中 9 名が ANCA 関連 HP であった。初発群 12 名中、ANCA 関連および IgG4 関連 HP はそれぞれ 4 名であった。頭痛は最も多い症状であったが、初発群および続発群の比較で、有意な臨床徴候の相違は示されなかった。免疫介在性 HP 患者の髄液 BAFF 発現量は、多発性硬化症および非炎症性神経疾患患者に比して有意に亢進していた。また、BAFF 発現量は髄液細胞数および蛋白量と正の相関を示した。HP は ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患の初期症状として発症する可能性があり、それに準じた治療戦略が考慮された。髄液中の BAFF は、HP の病態を反映した活動性のマーカーとして有用である可能性が示された。

### 研究目的

肥厚性硬膜炎（HP）は頭蓋内や脊髄硬膜に炎症性・線維性肥厚を生じて、頭痛、脳神経障害および痙攣発作など神経症状の原因となる。その基礎疾患として ANCA 関連血管炎（AAV）の占める割合は約 30～50% と高頻度であり<sup>1,2)</sup>、次いで IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の関与も知られている。一方で明確な基礎疾患をともしない特発性 HP の頻度も決して少なくはない。基礎疾患が明らかな場合にはそれに準じた治療が考慮されているが、特発性 HP に関する確かな疾患活動性の評価に基づく早期の治療導入が望まれる。本研究では、

迅速な治療導入に結びつく HP の病態評価を目的として、免疫介在性 HP 患者の臨床的背景を調査すると共に、病態に関与する液性因子の測定と解析を行った。

### 研究方法

2009 年 1 月～2016 年 4 月に当科で診断された HP 患者の診療録を調査し、感染症および悪性腫瘍を除く HP 患者 18 名の臨床背景および検査所見を検討した。また、多発性硬化症（MS）11 名、および非炎症性神経疾患（NIND）患者 8 名を比較群として、髄液中の B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) および transforming growth factor- $\beta$  1 (TGF- $\beta$  1) を測定し、HP 患者

1) 信州大学医学部附属病院難病診療センター

2) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

との比較を行った。

## 研究結果

HP 患者 18 名の内訳は、ANCA 関連 9 名（多発血管炎性肉芽腫症 8 名、分類不能 1 名）、IgG4 陽性 4 名（確診 1 名、疑診 1 名、準確診 1 名）、再発性多発軟骨炎 1 名、サルコイドーシス（サ症）1 名、および特発性 HP は 3 名であった。12 名が HP 関連症状を初発としていた（初発群）。HP が続発症候であった 6 名（続発群）の基礎疾患は、5 名が GPA、1 名がサ症で、HP の診断は基礎疾患診断から平均 6.6 年（2～17 年）であった。頭痛は 77.8%と症状の中で最も多く、次いで眼球運動障害・複視が 27.7%に認められた。初発群と続発群の比較では、HP 関連症状の分類に有意差はなく、CRP、髄液細胞数、髄液蛋白量、および髄液 IgG-index にも有意差を認めなかった。

HP 患者では MS および NIND 患者に比して有意に髄液中の BAFF および TGF- $\beta$ 1 の発現亢進を認めた（BAFF： $P < 0.005$ 、TGF- $\beta$ 1： $P < 0.05$ ）。特発性 HP を含む基礎疾患別の比較では、BAFF の測定値に有意な差は認めなかったが、TGF- $\beta$ 1 は ANCA 関連および RP 患者で高値の傾向を認めた（統計学的有意差なし）。髄液 BAFF は髄液細胞数および髄液蛋白量と正の相関を示した（ $P < 0.05$ ）。

## 考 察

ANCA 関連 HP では神経症状を初発として AAV の診断に至る場合も少なからず経験される。特発性 HP の中には、臨床的に AAV や IgG4-RD の診断に至らなくても、そ

れらの病態が HP の発症に関与している可能性が指摘されている<sup>3)</sup>。以上より、頭痛や脳神経障害を有する HP 患者には、予後改善のために AAV や IgG4-RD に準じた迅速な治療の導入が考慮される。

BAFF は B 細胞の維持・活性化に働く重要な液性因子である<sup>4)</sup>。T 細胞分化や自己抗体の産生にも関与して、様々な自己免疫疾患で過剰発現することが示されている。HP 患者では基礎疾患の如何に関わらず有意な発現を示すことから、BAFF は HP の活動性を反映することは勿論、HP 形成の機序に関連する病態因子の 1 つである可能性が考慮された。

## 結 論

免疫介在性 HP では、AAV や IgG4-RD に準じた迅速な治療導入が考慮される。BAFF は病態を反映する液性因子である可能性がある。

## 文 献

- 1) Yonekawa T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:732-9
- 2) Yokoseki A, et al. Brain 2014;137:520-36
- 3) Zachary S, et al. Medicine 2013;92:206-16
- 4) Tangye SG, et al. Semin Immunol. 2006;18:305-17

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし