

肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾
共同研究者 西澤正豊²⁾, 佐治越爾¹⁾, 横関明子¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 若杉尚宏¹⁾,
荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 小野寺理¹⁾
豊島靖子³⁾, 柿田明美³⁾, 高橋均³⁾

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis ; HP) は脳脊髄の硬膜における慢性炎症により肥厚きたし、頭痛に加え様々な神経症状が出現する。HP の原因は多岐に渡り、感染や腫瘍以外に自己免疫の異常により発症する一群が存在する。近年、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患での報告が増えていく。その一方で、特異的なバイオマーカーを認めずに ”特発性” と診断される症例も存在しており、神経系に症状が限局しているために既存の指定難病の基準を満たさない。HP の指定難病策定に向けた診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案し、症例を蓄積することで HP の病態解明が進むことが期待される。

研究目的

肥厚性厚膜炎 (hypertrophic pachymeningitis ; HP) は、慢性炎症によって脳脊髄の硬膜が部分的もしくはびまん性に肥厚する疾患である。慢性頭痛、眼球運動障害や難聴をはじめとする多発神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状を呈する。HP の一部の症例では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis ; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA) に該当する症例や、IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) に該当する症例などが存在する。¹⁻³⁾ しかし特異的なバイオマーカーを認めない特発性 HP と判断される症例や、バイオマーカーが陽性であっても、症状が神経系に限局しているため従来の診断基準を満たさない症例も存在している。¹⁾ そこで我々は HP の診断基準と重症度分類の策定を行うことを目的とした。

研究方法

HP の診断基準と重症度分類に関する論文を PubMed とハンドサーチにより検索し、HP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案した。

HP 36 症例を対象とし、(1) 本研究で提案し

た HP の診断基準 (案)、(2) 既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準、(3) 2007 年に Watts らが提唱した原発性全身性血管炎の新たな分類アルゴリズムを検討した。⁴⁾ さらに HP の臨床神経学的解析結果を基盤に、代表的障害ドメインを選定し、重症度分類を検討した。^{1, 2)} (1) 頭痛ドメインに対して国際頭痛分類第 3beta 版の口頭 4 段階尺度による痛みの強度スコア、(2) 身体機能ドメインに対して modified Rankin Scale (mRS)、(3) 視覚機能ドメインに対して日本眼科学会の網膜色素変性症の重症度分類、(4) 聴覚機能ドメインに対して若年発症型両側性感音難聴の重症度分類とその組み合わせを検討した。

研究結果

表に HP の診断基準 (案) を示す。本研究で対象とした HP 36 例には、MPO-ANCA 抗体陽性 17 例 (47%)、PR3-ANCA 抗体陽性 4 例 (11%)、IgG4 高値 3 例 (8%) が含まれていた。2007 年に Watts らが提唱した原発性全身性血管炎の新たな分類アルゴリズム⁴⁾に従えば、GPA 18 例 (50%)、MPA 0 例 (0%)、分類不能 18 例 (50%) であった。2011 年に Umehara らが提唱した包括的 IgG4RD 診断基準⁵⁾に従えば、IgG4RD は 2 例 (6%) であった。

HP 36 例では、本診断基準 (表) (1) MRI 造影検査で硬膜が広範に造影されること (36 例

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野, 2) 新潟大学脳研究所, 3) 新潟大学脳研究所病理学分野

[100%]), (2) 慢性頭痛もしくは脳神経障害を含む神経局所徴候を認めること (36 例 [100%]), (3) 髄膜腫, リンパ腫, 悪性腫瘍, 感染症および低髄液圧症候群が否定できること (36 例 [100%]) の各項目をすべて満たした。さらに (4) 硬膜生検・剖検を行った全例で慢性炎症性変化を認めた。一方, HP 36 例の中で, 既存の指定難病 GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシスの診断基準を満たすものは, それぞれ 7 例 (19%), 16 例 (44%), 2 例 (6%), 2 例 (6%) であった (GPA/MPA 重複あり)。以上から, HP 12 例 (33%) が既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準に合致しないが, 全例が本研究で提案した HP 診断基準で probable/definite に該当した。

HP 36 例について, 選定した代表的障害ドメインの重症度分類を検討した。(1) 頭痛ドメインとして口頭 4 段階尺度による痛みの強度スコアが 2 以上は 18 例 (50%) であった。(2) 身体機能ドメインとして modified Rankin Scale (mRS) が 3 以上は 16 例 (44%) であった。(3) 視覚機能ドメインとして網膜色素変性症の重症度分類が II 度以上は 1 例 (3%) であった。(4) 聴覚機能ドメインとして若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が 3 以上は 5 例 (14%) であった。いずれかの障害ドメインを 1 つ以上満たす症例は 25 例 (69%) であった。

考察

HP の原因疾患は多岐にわたるが, GPA, MPA, IgG4RD を背景疾患として持つ症例が存在する¹⁻³⁾。しかし, 1) 既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準には HP の記載は乏しい上に, 2) 特発性 HP (ANCA, IgG4 とした GPA や IgG4RD の特異的なバイオマーカーを持たず,

神経系に症状が限局している HP) が多く存在するため, HP の指定難病への認可は臨床的に意義が高いと考えられる。今後, 今回の HP 診断基準と重症度分類を改訂し, さらに客観性に優れたものを提案する必要がある。

結論

HP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案した。さらに今後の症例の蓄積と改訂が必要である。

文献

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 2):520-36.
2. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
3. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62(5):686-94.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-7.
5. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012;22(1):21-30.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

表. 肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

- 1) MRI 造影で硬膜が広範に造影されること
 - 2) 慢性頭痛もしくは脳神経障害を含む神経局所徴候を認めること
 - 3) 髄膜腫, リンパ腫, 悪性腫瘍, 感染症および低髄液圧症候群が否定できること
- の 3 点を満たせば probable
- 4) 硬膜生検で慢性炎症性変化を示すこと
- の 4 点を満たせば definite

Definite と probable を対象とする。ただし顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, サルコイドーシス, ベーチェット病, 巨細胞性動脈炎, シェーグレン症候群, IgG4 関連疾患の診断基準に合致するものは除く。参考所見として, 慢性副鼻腔炎, 慢性中耳炎, 慢性乳様突起炎, 慢性上気道炎, MPO-ANCA 陽性, PR3-ANCA 陽性, 血清 IgG4 高値などが見られることがある。低髄液圧症候群を除外するため, MRI 造影検査は腰椎穿刺前に評価する。