

早期診断・治療方針確立を目指した免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床病態研究

分担研究者： 池田 修一¹⁾ (共同研究者： 下島 恭弘²⁾)

所属施設名：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

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、臨床背景を後方視的に調査するとともに、免疫学的研究を行った。対象は、悪性腫瘍・感染症の関与が除外された肥厚性硬膜炎 (HP) 患者 18 名。半数以上が ANCA 関連血管炎 (AAV) もしくは IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) を基礎疾患とし、12 名が HP 関連症候を初発としていた。AAV と診断された 8 名すべてが多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に分類され、HP を合併しない AAV 患者群に比して有意に GPA の割合が高い背景が示された。基礎疾患の如何に関わらず、頭痛は最も多い関連症状であった。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おり、髄液細胞数および髄液蛋白量と正の相関を示した。HP は AAV や IgG4-RD 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、免疫介在性 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) の基礎疾患として ANCA 関連血管炎 (AAV) や IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はよく知られているが、特発性 HP の頻度も少なくはない。本研究では、適切な治療導入に結びつく HP の病態解明を目的として、免疫介在性 HP 患者の臨床背景を調査すると共に、病態に関与する免疫学的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。AAV 患者は、HP を合併しない AAV 患者 32 名とも比較を行った。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、髄液の B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)

を測定し、HP 患者との比較を行った。

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 (GPA) 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。HP 合併 AAV 患者と HP 非合併 AAV 患者の比較では、HP 患者の GPA 分類頻度、副鼻腔病変の合併頻度は有意に高い傾向であった ($P < 0.005$)。頭痛は 77.8% と HP 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。HP 患者では MS および NIND 患者に比して有意に髄液 BAFF の発現亢進を認めた ($P < 0.005$)。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。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。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。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。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 3 件

原著論文による発表 2 件

レビューによる発表 1 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 岸田大, 池田修一. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎と肥厚性硬膜炎. 神経内科 2012;76:439-45
2. 阿部隆太, 吉田拓弘, 中川道隆, 田澤浩一, 柿

澤幸成, 池田修一. 左上肢からの Jacksonian march で発症した限局性肥厚性硬膜炎の 1 例. 信州医誌 2014;62:99-104

3. 下島恭弘. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎～その疫学的・免疫学的背景～. Neuroinfection 2016;21:59-67

学会発表

1. 岸田大, 吉田拓弘, 田澤浩一, 福島和広, 松田正之, 池田修一: ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の臨床的検討. 日本神経学会総会, 東京, 2013
2. 下島恭弘. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎～その疫学的・免疫学的背景～. 神経感染症学会総会, 長野, 2015
3. 牛山哲, 大橋信彦, 木下朋美, 宮崎大吾, 下島恭弘, 関島良樹, 池田修一. 肥厚性硬膜炎を合併した再発性多発軟骨炎の 1 例. 日本内科学会信越地方会, 新潟, 2016

2) 国外

口頭発表 1 件

原著論文による発表 2 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Shimojima Y, Kishida D, Hineno A, Yazaki M, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis is a characteristic manifestation of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective study of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Int J Rheum Dis 2017 [in press]
2. Ushiyama S, Kinoshita T, Shimojima Y, Ohashi N, Kishida D, Miyazaki D, Nakamura K, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis as an early manifestation of relapsing polychondritis: case report and review of the literature. Case Rep Neurol 2016;8:211-7

学会発表

1. Shimojima Y, Kishida D, Hineno A, Yazaki M, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis in a population with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective study in a single Japanese institution. ACR/ARHP annual meeting, Washington DC, USA, 2016

G. 知的財産権の出願・登録情報

該当するものなし