

## 特発性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<sup>1)</sup>

共同研究者 佐治越爾<sup>1)</sup>, 横関明子<sup>1)</sup>, 柳村文寛<sup>1)</sup>, 若杉尚宏<sup>1)</sup>,  
穂苅万李子<sup>1)</sup>, 柳川香織<sup>1)</sup>, 小野寺理<sup>1)</sup>

### 研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は慢性炎症により脳脊髄の硬膜がびまん性もしくは部分的に肥厚する疾患である。難聴や複視、視力障害をはじめとする多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状や慢性頭痛を呈する。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) などに該当する続発性 HP 症例が存在する。一方で、特異的なバイオマーカーを認めず、「特発性」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。そこで、特発性 HP (idiopathic HP: IHP) の診断基準と重症度分類を策定した。

### 研究目的

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は、慢性炎症により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。多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状や慢性頭痛を呈する。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) などに該当する症例が存在する。<sup>1-5)</sup> しかし特異的なバイオマーカーを認めず、「特発性」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。<sup>1)</sup> しかしこれまで特発性 HP (idiopathic HP; IHP) の診断基準は明らかにされていない。そこで我々は、IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定することを目的とした。

### 研究方法

HP の診断基準と重症度分類に関する論文を PubMed でハンドサーチにより検索した。重症度分類については、他の指定難病の重症

度分類を参考にした。さらに、『神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班』における『肥厚性硬膜炎の指定難病に向けた検討グループ』にて議論を行った。また日本神経学会神経免疫セクションからの意見をもとに修正を加え、最終的な IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定した。

感染症や髄液減少症、腫瘍疾患などを除外した「自己免疫性 HP」39 症例を対象に、策定した診断基準 (案) と重症度分類 (案) の妥当性を検討した。

### 研究結果

表に IHP の診断基準 (案) および重症度分類 (案) を示す。

#### 1) 診断基準 (案)

自己免疫性 HP 36 例中 23 例 (64%) が IHP 診断基準 (案) に合致した。除外された 13 例のうち GPA 7 例、IgG4RD 2 例、サルコイドーシス 2 例が含まれていた。IHP 23 症例のうち、男性例は 8 例 (35%) であった。IHP 症例の発症年齢の中央値は 65 歳 (IQR 57-71 歳) で、観察期間の中央値は 69 ヶ月 (IQR 36-102 ヶ月) であった。IHP に該当する症例のうち MPO-ANCA 抗体陽性で上気道症状を持つ HP 症例は 11 例 (31%) 存在するが、観察期間中

に既存の指定難病 GPA・MPA の診断基準に該当した症例はいなかった。

## 2) 重症度分類 (案)

IHP 23 例について重症度分類 (案) を検討した。(1) 身体障害として modified Rankin Scale (mRS) 3 以上は 57% であった。(2) 視覚障害として網膜色素変性症の重症度分類が II 度以上は 0% であった。(3) 聴覚障害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 17% であった。(4) ステロイド抵抗性もしくは依存性を満たす症例は 84% であった。重症度分類 (案) の 4 項目のうち 1 項目以上を満たし重症と認定される頻度は 21 例 (91%) であった。

## 考察

HP の原因疾患は多岐に渡るが GPA, MPA, IgG4RD を背景疾患として持つ続発性 HP が含まれており, IHP の診断には十分な鑑別が必要である。<sup>1-3)</sup> 既存の指定難病において肥厚性硬膜炎は主要徴候として明記されていないことから, ANCA 陽性であっても GPA および MPA の主要徴候を呈さない肥厚性硬膜炎症例は既存の指定難病の診断基準には該当せず, 現時点においては IHP として症例を集積するのが妥当と考えられる。特に, 上気道症状 (E) のみを持つ ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の全身性血管炎症候群における位置付けは将来の課題である。

IHP 診断基準に該当する症例の 9 割が重症度分類のいずれか 1 項目以上を満たした。

## 結論

IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定した。策定した診断基準に基づいて IHP 症例を集積することで, 特発性肥厚性硬膜炎の病態解明および治療法の開発が進むことが期待される。

## 文献

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain*. 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. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):222-7.
5. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785-93.

## 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

## 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

Definite、Probable を対象とする。

### 1. 主要症候

難治性慢性頭痛、視力障害、眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋筋力低下、聴力低下、嚥下障害、構音障害、呼吸障害、咀嚼障害、四肢・体幹筋力低下、協調運動障害、感覚障害

### 2. 主要画像所見

MRI もしくは CT 検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること

MRI もしくは CT 検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること

### 3. 主要組織所見

肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を示すこと

### 4. 鑑別診断

自己免疫疾患 (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クドウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患 (髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症 (細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など)、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症

### 5. 診断のカテゴリー

#### (1) Definite

1. 主要症候 1 項目以上、2. 主要画像所見、3. 主要組織所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

#### (2) Probable

1. 主要症候 1 項目以上、2. 主要画像所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

2. 主要症候 1 項目以上、3. 主要組織所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

### 6. 参考事項

(1) 発熱 (38 以上、2 週間以上)、体重減少 (6 ヶ月以内に 6 kg 以上) を呈する例がある

(2) 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある

(3) 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、IgG4 関連疾患をはじめとした続発性肥厚性硬膜炎を鑑別した上で、特発性肥厚性硬膜炎と診断する。特発性肥厚性硬膜炎には、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) を含めた自己抗体を持つが、他の臓器症候がないために、続発性肥厚性硬膜炎と診断できない例が含まれる

(4) 肥厚硬膜は限局する例がある

(5) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある

(6) 2. 主要画像所見で、造影剤を使用できるものは と が必要である。造影剤を使用できないものは のみでよい。

(7) 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

(8) (1)~(5)は診断に必要な主要項目ではない

## 特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類 (案)

### <重症度分類 (案)>

以下の分類を 1 項目以上、満たすものを重症と認定する

(1) 身体障害: modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする

(2) 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類の II、III、IV 度の者を対象とする

(3) 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が高度難聴以上を対象とする

(4) ステロイド治療に対し、ステロイド依存性 (十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又はステロイド抵抗性 (十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合) のものを対象とする