厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名#1）

「免疫介在性肥厚性硬膜炎」と「自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断基準・重症度分類および
診療ガイドライン策定に向けた現状と今後の課題

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	松井 真	金沢医科大学医学部神経内科学
共同研究者	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
共同研究者	大石真莉子	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
共同研究者	佐治越爾	新潟大学医歯学総合病院脳神経内科学
共同研究者	中島章博	新潟大学医歯学総合病院脳神経内科学
共同研究者	飯塚高浩	北里大学医学部脳神経内科
共同研究者	木村暁夫	岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野
共同研究者	下島恭弘	信州大学医学部脳神経内科・リウマチ・膠原病内科
共同研究者	山崎 亮	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部
共同研究者	野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科学
共同研究者	川合謙介	自治医科大学医学部脳神経外科学
共同研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経外科学

研究要旨

免疫介在性肥厚性厚膜炎 (immune-mediated hypertrophic pachymeningitis ; HP) は免疫が介在する慢性炎症により脳脊髄の硬膜が肥厚する疾患である。免疫介在性HPは特発性HPと二次性HPの2つに分類され、二次性HPに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), IgG4関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) を基礎疾患として持つ場合がある。特に本邦で多くを占めるMPO-ANCA陽性HPは全身臓器侵襲の乏しい限局型が多いことが特徴である。

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、自己免疫学的機序が関連し出現する疾患であり、急性・亜急性に意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが出現する疾患である。AEに多くの多彩な抗神経抗体が発見され、診断に大きく寄与している。

本研究では特発性HPとAEの診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定を目的に、過去に行われた全国疫学調査を系統的に総括するとともに、さらに詳細な臨床的特徴を解析し、日本神経学会で承認されている特発性HPとAE両疾患の診断基準と重症度分類の妥当性に検証を加えた。

特発性HPに関しては、続発性の主体を占めるGPAを除外することが重要なプロセスである。GPAに関する2つの国際的分類基準 (2007年にWattsらにより発表された疫学研究のための厳密な分類基準と2017年暫定ACR/EULAR分類基準) を使用すると、2007年基準でMPO-ANCA陽性HPの86%、2017年基準でMPO-ANCA陽性HPの24%がGPAに分類される。以上から、特発性HPの診断基準の策定には、GPAをはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準の適正な運用が重要であることが明らかになった。

AEに関しては、抗NMDA受容体抗体陽性AEでは成熟奇形腫等を併発することが多いのに対し、抗VGKC複合体抗体 (抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein抗体を含む) 陽性AEでは胸腺腫、小細胞がんや前立腺がん等を併発することが多く、自己抗体の種類によりAEの併発症が異なる。一般に、成熟奇形腫は「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象外である (2021年現在) ことから、抗NMDA受容体抗体陽性AEは、併発症の有無に関わらず、「難病の患者に対する医療等に関する法律」 (平成26年法律第50号) で規定されている指定難病の条件に合う可能性がある。

HPとAEでは自己抗体の種類に即した詳細な臨床病態機序及び診断基準の策定と創薬が必要である。

近年、両疾患の病態解明が劇的に進行しているため、病態に則した適切な診断と治療を行うことが求められている。自己抗体の種類別に細分化したクリニカル・クエスチョン、およびエビデンスの裏付けを念にした診療ガイドラインの策定を推進すべきである。

A. 研究目的

免疫介在性肥厚性厚膜炎 (immune-mediated hypertrophic pachymeningitis ; HP) は免疫が介在した慢性炎症により脳脊髄の硬膜が肥厚する疾患である。免疫介在性 HP は特発性 HP と二次性 HP の2つに分類され、二次性 HP に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), IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) を基礎疾患として持つ場合がある^{1,3}。特に本邦で多くを占める MPO-ANCA 陽性 HP は全身臓器侵襲の乏しい限局型が多いことが特徴である。

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、自己免疫学的機序が関連し出現する疾患であり、急性・亜急性に意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが出現する疾患である。AE の研究の進展は著しく⁴、多くの多彩な抗神経抗体が発見され、診断に大きく寄与している。

本研究では日本神経学会が承認している特発性 HP と AE の診断基準・重症度分類の妥当性検証および診療ガイドライン策定を目的に、過去に行われた全国疫学調査を系統的に総括するとともに、さらに詳細な臨床的特徴を解析した。

B. 研究方法

免疫介在性HPとAEの診断基準と重症度分類の妥当性検証を行うために、第一に、過去に行われた全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を系統的に総括する。第二に、診断基準の妥当性及び診療ガイドライン作成を検討するために臨床免疫病理学的解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人權擁護のため、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 26 年法律第 50 号) で規定されている指定難病は、1) 発病の機構が明らかでない、2) 他の施策体系が樹立されていない、3) 治療方法が確立していない、4) 長期の療養を必要とする、5)

患者数が本邦において一定の人数に達しない、6) 客観的な診断基準 (又はそれに準じるもの) が確立している、7) 診断基準は関係学会においてすでに承認されていることが必要である。

【特発性 HP】

特発性 HP では、診断基準と重症度分類が作成され、日本神経学会において承認されている (2018 年 4 月 25 日)(表 1)。2005 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日の 5 年間に医療機関を受診した患者を対象に行われた 2010 年度本邦「肥厚性硬膜炎全国調査」²から、本邦における肥厚性硬膜炎の有病率は 0.949/10 万人、平均発症年齢は 58.3±15.8 歳、特発性 HP 44.0%、ANCA 関連血管炎に関連した HP 34.0%、IgG4RD 関連 HP 8.8%、その他の疾患に関連した HP 13.2%であった。以上から、特発性 HP の全国の患者数は約 500 人と推測された。「神経免疫疾患のエビデンスによる妥当性と患者 QOL の検証研究班 (班長 松井真)」平成 29 年度研究により重症度分類における軽症者の割合は約 10%と推測された⁵。

単施設 (新潟大学) コホートを使用した臨床学的特徴の解析では、免疫介在性 HP 患者 (1993 年から 2021 までに診療した免疫介在性 HP 55 例) のうち、28 例 (女性 18 例、男性 10 例、平均発症年齢 64.9 [SD 11.0] 歳) に ANCA 陽性 (MPO-ANCA 陽性 HP 38%、PR3-ANCA 陽性 HP 13%) を認め、その他の免疫介在性 HP は 27 例であった。ANCA 陽性例の観察期間の中央値は 102.8 ヶ月 (IQR 30~156) であった。MPO-ANCA 陽性 HP および PR3-ANCA 陽性 HP は、難聴または聴力低下 (76%、57%)、副鼻腔炎 (56%、71%)、胸部画像における結節、腫瘤もしくは空洞病変 (24%、86%) を併存した。PR3-ANCA 陽性例は、HP 発症時に肺もしくは腎病変を併存していた。一方で長期間の観察期間を経ても、MPO-ANCA 陽性例の 57%は、HP と上気道病変に限局していた。以上から、2007 年に Watts らにより発表された疫学研究のための分類基準⁶に従えば、全ての PR3-ANCA 陽性例、86%の MPO-ANCA 陽性例が GPA に該当した。一方、2017 年暫定 ACR/EULAR 分類基準に従えば⁷、全ての PR3-ANCA 陽性例が GPA に該当したが、MPO-ANCA 陽性例は 24%に留まった。その他の ANCA 陰性の免疫介在性肥厚性硬膜炎は GPA に該当しなかった。以上から、ANCA 等のバイオマーカーを持たない「真の特発性 HP 群」、および MPO-ANCA 陽性であっても HP が限局型であるために 2017 年暫定

ACR/EULAR 分類基準にて「GPA と診断が困難な群」は、免疫介在性 HP の半数以上にのぼった。特発性 HP の診断基準の策定には、GPA をはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準の適正な運用が重要である。

【自己免疫性脳炎】

AEでは、診断基準と重症度分類が作成され、日本神経学会において承認されている(2019年11月23日)(表2)。2013年10月1日から2016年9月30日の3年間に医療機関を受診した患者を対象に行われた2016年度本邦「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」全国疫学調査では878症例(男性364人、女性514人)が集積された。いずれかの自己抗体が陽性のAEは53%であり、内訳は抗NMDA受容体抗体陽性AE 77%、抗VGKC複合体抗体陽性AE 15%、抗NAE抗体陽性AE 8%であった⁸。抗NMDA受容体抗体陽性AEでは42.1%(118/280例、成熟奇形腫等)、抗VGKC複合体抗体陽性AEでは15.8%(10/63例、小細胞がん、前立腺がん等)で腫瘍合併、全体で31.3%(183/584例)で腫瘍合併が認められた。「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号)に基づき指定される指定難病は「他の施策体系が樹立されていない」ことが必要である。卵巣奇形腫では、未熟奇形腫immature teratomaをはじめとした悪性の奇形腫、その他の単胚葉性奇形腫癌が「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象であるが、それ以外の卵巣奇形腫は登録対象外である(2021年現在)。抗NMDA受容体抗体陽性AEの併発症は成熟奇形腫が多く、「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象外である。以上から、抗NMDA受容体抗体陽性AEは併発症の有無に関わらず、「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号)で規定される指定難病の条件に合う可能性がある。一方、抗VGKC複合体抗体陽性AE(抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein抗体を含む)の併発症は胸腺腫、小細胞がんや前立腺がん等が多いため、これらの併発症を持つ抗VGKC複合体抗体陽性AEの一部は「がん対策基本法」等の施策体系が樹立されている可能性が高い。

D. 考察

現時点で特発性HPとAEともに指定難病として認定されていない。特発性HPの診断基準の策定には、GPAをはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準を適正に運用することが必要である。抗NMDA受容体抗体陽性AEは、併発症の有無に関わらず、「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50

号)で規定されている指定難病の条件に合う可能性がある。

HPとAEでは自己抗体の種類に即した詳細な臨床病態機序及び診断基準の策定と創薬が必要である。近年、両疾患の病態解明が劇的に進行しているため、病態に則した適切な診断と治療を行うことが求められている。自己抗体の種類別に細分化したクリニカル・クエスチョン、およびエビデンスの裏付けを入念にした診療ガイドラインの策定を推進すべきである。

E. 結論

特発性HP、AE両疾患の診断基準と重症度分類の妥当性検証を開始した。今後、抗NMDA受容体抗体陽性AEに焦点を当てた診断基準と重症度分類の策定、全国疫学調査によるエビデンス創出及び診療ガイドライン策定が期待される。

(参考文献)

1. Yokoseki A, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain: a journal of neurology* 2014;137:520-536.
2. Yonekawa T, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:732-739.
3. Kupersmith MJ, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
4. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-851.
5. 河内 泉, 他. 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. 「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・平成29年度研究報告書 2017.
6. Watts R, 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;66:222-227.
7. Robson J, et al. American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism 2017 Provisional Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis. Oxford University Press, 2017.
8. 神田 隆, 他. 自己免疫性脳炎の全国調査(1次調査結果). 「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・平成29年度研究報告書 2017年.

表 1. 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準

<p>Definite、Probable を対象とする。</p> <p>A. 主要症候</p> <p>1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害</p> <p>B. 検査所見</p> <p>1. 画像検査所見</p> <p>① 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</p> <p>② 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</p> <p>2. 病理所見</p> <p>肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を認め、症候に関連していること</p> <p>C. 鑑別診断</p> <p>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、クロー・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）、海綿動脈静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症</p> <p>【診断のカテゴリー】</p> <p>(1) Definite</p> <p>Aのうち1項目以上+Bのうち2項目（画像検査所見と病理所見）を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの</p> <p>(2) Probable</p> <p>Aのうち1項目以上+Bのうち1項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの</p> <p>【参考事項】</p> <p>(1) 発熱（38℃以上、2週間以上）、体重減少（6ヶ月以内に6kg以上）を呈する例がある</p> <p>(2) 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある</p> <p>(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</p> <p>(4) 肥厚硬膜は限局する例がある</p> <p>(5) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある</p> <p>(6) B 検査所見のうち1. 画像検査所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい。</p> <p>(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</p> <p>(8) 参考事項1～5は診断に必要な主要項目ではない</p>

特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類

<p><重症度分類></p> <p>(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</p> <p>(2) 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV度の者を対象とする</p> <p>(3) 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする</p> <p>(4) ステロイド治療に対し、①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②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</p>
--

表 2. 自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

<p>Definite、Probable を対象とする。</p> <p>A. 症状 急性または亜急性発症の意識障害、痙攣、精神症状の出現など脳炎・脳症を疑う所見</p> <p>B.</p> <ol style="list-style-type: none">1. 確立された自己抗体(NMDAR 抗体, VGKC 複合体抗体, LGI1 抗体, Caspr2 抗体, GAD 抗体等)が血清または脳脊髄液から検出されている2. 上記以外の自己免疫介在性脳炎に関連性の高い自己抗体が血清または脳脊髄液から検出されている3. 免疫治療 (ステロイド薬, IVIg, 血漿浄化療法, 免疫抑制薬) が奏功する <p>C. 鑑別診断 感染性脳炎・脳症 (クロイツフェルト・ヤコブ病を含む), 急性散在性脳脊髄炎, ビックカースタッフ脳幹脳炎, ループス脳炎, 古典的な自己抗体 (抗 Hu 抗体・抗 Yo 抗体等) 陽性傍腫瘍性脳炎・脳症, 変性疾患による認知症, 脳血管障害, 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 神経ベーチェット病</p> <p>【診断のカテゴリー】</p> <p>(1) Definite AかつB-1 または 2 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの. B-3は問わない</p> <p>(2) Probable A + B-3 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの</p> <p>【参考事項】 GAD 抗体以外の自己免疫介在性脳炎に関与する自己抗体はいずれも保険適応外項目であり, 抗体測定可能な機関も限定されるが, 疾患特異性が高く診断確定に有用であるため診断基準に組み入れた</p>

自己免疫介在性脳炎・脳症の重症度分類

<p><重症度分類> modified Rankin Scale (mRS) を用いて 3 以上を対象とする.</p>