

論文名： Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody(要約)

新潟大学大学院医歯学総合研究科分子細胞医学専攻 神経内科学

氏 名 横関 明子

---

【目的】肥厚性硬膜炎は硬膜の肥厚と慢性炎症を特徴とし、頭痛、多発性脳神経障害、小脳性運動失調、ミエロパチーなどの神経症状が生じる疾患である。自己免疫性肥厚性硬膜炎の中で anti-neutrophil cytoplasmic antibody (ANCA) 陽性疾患群の症例報告は散見されるが、多数例の解析はこれまでにない。そこで今回、我々は myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の臨床像、病理学および免疫学的病態機序、治療反応性を解析した。

【方法】1996年から2012年までに当院および関連病院に通院した自己免疫性肥厚性硬膜炎 36例の臨床像、頭部MRI画像、血清・髄液サイトカイン、病理学的解析および治療予後の解析を後方視的に行った。

【結果】36例の内訳は MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎 17例 (47%)、proteinase 3 (PR3)-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎 4例 (11%)、特発性肥厚性硬膜炎 9例 (25%)、その他の肥厚性硬膜炎 6例 (18%) であった。MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎では (1) 平均発症年齢 66 (58-71) 歳、74%が女性と、中高齢女性に多かった。(2) 中耳炎か副鼻腔炎の合併が多く、82%が Watts' algorithm により glauromatosis with polyangiitis (GPA) に分類された。(3) 病変は硬膜や上気道に限局する症例が多く、肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は PR3-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎に比べて少なかった。(4) PR3-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎と比較し、重症度評価や身体障害度評価スコアにおいて重症例は少なかった。(5) 髄液中 CXCL10, CXCL8, Interleukin-6 の上昇が見られ、硬膜生検 4例、剖検 1例の解析では、全例で硬膜は肥厚し T 細胞、好中球、好酸球、単核球 / マクロファージの浸潤を認め、5例中 2例で肥厚した硬膜に多核巨細胞、壊死、血管炎を伴う肉芽腫性病変を認めた。また 5例中 3例で follicular dendritic cell を伴うリンパ濾胞様構造を硬膜に認めた。(6) prednisolone, cyclophosphamide 併用療法が prednisolone 単独療法と比較し有効であった。

【考察】2012年に改訂された Chapel Hill Consensus Conference (CHCC) definitions において ANCA 関連血管炎は Microscopic polyangiitis (MPA), GPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (EGPA) に分類されるが、MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎はその病変の限局性から CHCC での分類は困難である。しかし、2007年 Watts らにより提唱された ANCA 関連血管炎の新しい診断アルゴリズムを用いると、MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎は 82%が GPA に分類された。GPA は血管炎と壊死性肉芽腫性炎症が 2大特徴とされる。GPA の肺や腎組織では、肉芽腫性病変には豊富な Interferon- $\gamma$  発現がみられ、GPA の病態は Th1 優位の肉芽腫性病変から始まるとされている。我々が明らかにした

MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の病理やサイトカインの解析結果は、この限局型 GPA の所見に合致していた。

また、我々は硬膜病変に CD20 陽性 B 細胞の集簇、CD21 陽性 CD35 陽性 follicular dendritic cells の集簇を認め、リンパ濾胞様構造を硬膜組織に見いだした。リンパ濾胞様構造は他の自己免疫疾患など慢性炎症性疾患で報告され、リンパ球生存ニッチェの確立に寄与し、抗体産生、抗原特異的 T 細胞の維持など自己免疫病態の加速に重要とされている。MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の硬膜病変にリンパ濾胞様構造が認められたことは、硬膜病変が単なる炎症の波及ではなく標的臓器であり、硬膜組織内での ANCA などの自己抗体産生を示唆するものと考えられた。

古典的に GPA は肉芽腫を伴う血管炎、巣状壊死性糸球体腎炎、全身性血管炎によって定義され、上気道 (E)、下気道 (L)、腎病変 (K) の ELK 病変がそろそろものを古典的・全身型 GPA とされる。この 3 領域の病変のそろわないものは限局型とされるが、近年、眼病変のみの眼限局型、肺病変のみの肺限局型、腎病変のみの腎限局型など臓器限局型の症例が報告されている。この病変分布の考え方をを用いると、硬膜に限局する肥厚性硬膜炎の病型は中枢神経限局型と言える。ANCA 関連血管炎 523 例を Watts' algorithm で分類し検討した報告では、GPA における MPO-ANCA, PR3-ANCA 陽性率はそれぞれ 46%, 54%と臨床病型分類における MPO や PR3-ANCA 抗原特異性は重要ではないこと、加えて重症度分類においては GPA, MPA の臨床病型分類より、ANCA 抗原特異性の分類が有用であることが報告されている。この結果は、PR3-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎は MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎よりも重症度が高く、身体機能障害度が重いという本報告と一致していた。さらに近年、最も強い genetic association は、GPA, MPA などの臨床病型ではなく、ANCA 抗原特異性に存在することが genome-wide association study により明らかにされた。将来的には ANCA 関連血管炎は GPA, MPA などの臨床病型ではなく、臓器別の病変分布および、重症度を定める ANCA 特異性の二つによる分類が重要と指摘されてきている。以上から MPO-ANCA 陽性肥厚性硬膜炎は中枢神経における限局型 ANCA 関連血管炎と考えられた。