

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	池田 淳司
論文審査担当者	主査 工 穰 副査 福島 菜奈恵・矢崎 正英・中島 一郎
論文題目	Cerebrospinal fluid biomarkers implicated in the pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-related hypertrophic pachymeningitis (ANCA 関連肥厚性硬膜炎の病態に関する脳脊髄液のバイオマーカー解析研究)
(論文の内容の要旨)	<p>【背景】</p> <p>肥厚性硬膜炎 (HP) は硬膜に炎症性および線維性の肥厚をきたし、頭痛、脳神経障害、運動失調、意識障害、脊髄機能障害などを呈する。免疫介在性 HP の原因となる基礎疾患には、ANCA 関連血管炎 (AAV)、IgG4 関連疾患 (IgG4RD)、サルコイドーシスのほか、様々な膠原病・リウマチ性疾患が含まれる。AAV に合併もしくは ANCA 陽性の HP (ANCA 関連 HP) は、免疫介在性 HP の中で最も多く 30~50% を占める。一方、基礎疾患が不明の場合は特発性 HP に分類されるが、中枢神経限局型 AAV や IgG4RD が含まれる可能性がある。実際、ANCA 関連 HP の範疇にある患者の約 15% は、AAV に分類できない。HP は AAV の初期症状として発症することが多く、病理学的根拠や診断代用マーカーが存在しないと、AAV の分類基準を満たすことが難しい。そのため、AAV を背景疾患とする場合でも特発性 HP と診断されることが懸念される。以上から発症早期でも ANCA 関連 HP の診断に有用なバイオマーカーが求められる。</p> <p>本研究では ANCA 関連 HP の診断に有用なバイオマーカーの候補として、B 細胞の維持および活性化に関与するサイトカインである B-cell activation factor of the tumor necrosis factor family (BAFF) および a proliferation-inducing ligand (APRIL)、線維化の促進に関与するサイトカインである TGF-β1 に注目し、ANCA 関連 HP、その他の免疫介在性 HP (Other HP)、MS (多発性硬化症) および非炎症性神経疾患 (NIND) との比較解析を行った。</p> <p>【方法】</p> <p>研究対象は、信州大学医学部附属病院で診療した免疫介在性 HP 患者 24 名 (ANCA 関連 HP12 名 [平均年齢 67 歳、男性 7 名、女性 5 名]、Other HP12 名 [平均年齢 63 歳、男性 9 名、女性 5 名])。Other HP 群の内訳は、IgG4RD-HP4 名、サルコイドーシス関連 HP2 名、再発性多発軟骨炎関連 HP1 名、特発性 HP5 名。ANCA 関連 HP 患者は、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 9 名、顕微鏡的多発血管炎 1 名、分類不能血管炎 2 名であった。MS14 名 (平均年齢 38 歳、男性 3 名、女性 11 名)、NIND10 名 (平均年齢 56 歳、男性 5 名、女性 5 名) を比較対象とした。</p> <p>治療開始前の髄液、血清を用いた解析として、ELISA による BAFF、APRIL および TGF-β1 の測定と、化学発酵酵素免疫測定法 (CLEIA 法) による MPO-ANCA および PR3-ANCA の測定を行った。臨床背景 (神経・身体所見・Birmingham vasculitis activity score ver. 3: BVAS)、一般的検査所見 (血清) および髄液一般検査 (細胞数、蛋白、IgG index) との相関を解析した。</p>

【結果】

ANCA 関連 HP では7名、Other HP では10名が、HP を最初の臨床症状としていた。髄液の細胞数は、ANCA 関連 HP と Other HP で NIND に比して有意に上昇していた。IgG index は、ANCA 関連 HP、Other HP および MS 間で有意な差はなかった。ANCA 関連 HP の7名（58%）で髄液中に ANCA が検出され、4名が MPO-ANCA 陽性、3名が PR3-ANCA 陽性であった。髄液中の PR3-ANCA が陽性の1名は、血清の ANCA は陰性であり、GPA の初発症候が HP であった。残りの6名は、髄液と血清で ANCA のサブタイプが一致していた。Other HP、MS および NIND の髄液からは、ANCA は検出されなかった。ANCA 関連 HP および Other HP 群の髄液 BAFF、APRIL および TGF- β 1 は、MS および NIND に比して有意に上昇していた。これらは ANCA 関連 HP と Other HP の間で有意差はなかった。ANCA 関連 HP および Other HP の血清 BAFF は、NIND に比して有意に上昇していた。ANCA 関連 HP の血清 APRIL および TGF- β 1 は、MS と NIND に比して有意に上昇していた。ANCA 関連 HP および Other HP とともに、髄液と血清に検出される値の相関解析（回帰分析）において、BAFF、APRIL および TGF- β 1 の各々で有意な相関を認めなかった。ANCA 関連 HP は、髄液の BAFF と APRIL の値が IgG index と有意に相関していた。Other HP では、髄液の BAFF と APRIL の値が髄液細胞数および蛋白と有意に相関していた。髄液の TGF- β 1 は、いずれとも有意相関を示さなかった。ANCA 関連 HP で MPO-ANCA 陽性と PR3-ANCA 陽性の2群に分けた比較では、BVAS、血清 CRP 値および神経症状で有意差は見られなかった。髄液細胞数は MPO-ANCA 陽性群で多い傾向であったが、有意差はなかった。髄液蛋白の値と IgG index は、MPO-ANCA 陽性群で有意に高い傾向が示された。血清・髄液ともに BAFF、APRIL および TGF- β 1 の値には両群間で有意差は認められなかった。

【結論】

髄液の BAFF、APRIL および TGF- β 1 は免疫介在性 HP 患者の頭蓋内で産生され有意に上昇しており、疾患活動性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。特に ANCA 関連 HP で、髄液中の BAFF と APRIL が IgG index と相関していたことは、自己反応性 B 細胞の活性化を介した反応が、ANCA 関連 HP の病態形成に関与していることが考察された。さらに ANCA 関連 HP 患者の半数以上で髄液中に ANCA が検出された。髄液中 ANCA の検出は ANCA 関連 HP に特異的であり、他の免疫介在性 HP との鑑別に有用である。