

2025年3月21日

新潟大学

厚生労働省指定難病・血管炎による 脊椎肥厚性硬膜炎の新たな病態を発見 —治療法に道—

新潟大学脳研究所脳神経内科学分野の中島章博助教と同大学大学院医歯学総合研究科の河内泉准教授らの研究グループは、同大学脳研究所（脳神経内科学分野、病理学分野）並びに同大学大学院医歯学総合研究科を中核拠点とし、信州大学、帝京大学、北里大学、産業医科大学、新潟医療福祉大学、国立病院機構新潟病院などと共同して、抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（注1）である厚生労働省指定難病「顕微鏡的多発血管炎（MPA）」「多発血管炎性肉芽腫症（GPA）」（注2）に生じる「脊椎肥厚性硬膜炎」（注3）の臨床的特徴・免疫病態・治療法・長期予後を世界で初めて明らかにしました。本研究成果は、2025年3月19日、北米神経学会誌「Neurology」（IF 8.4）（5-year IF 9.0）のオンライン版に掲載されました。

【本研究成果のポイント】

- 脊髄を覆う硬膜に炎症が起こる脊椎肥厚性硬膜炎は、厚生労働省指定難病・血管炎の原因自己抗体「抗好中球細胞質抗体（ANCA）」、中でも好中球の細胞質に含まれる酵素タンパク質であるミエロペルオキシダーゼ（MPO）に対する自己抗体（MPO-ANCA）を高い確率で持つ。
- 脊椎肥厚性硬膜炎は、脳を覆う硬膜に炎症が起こる頭蓋肥厚性硬膜炎と比較し、ANCA関連血管炎の疾患活動（バーミンガム血管炎活動スコア「神経系」（注4））が高い。
- 肥厚した脊椎硬膜は、本来の硬膜の外と内に、肉芽腫性炎症巣と筋線維芽細胞（注5）を大量に含む2層を形成することで、計3層構造を構築する。肥厚硬膜の増大により、脊髄を圧迫し、高い確率でミエロパチー・脊髄症（注6）を生じる。これらの病理構造は、ANCA関連血管炎で障害される他臓器と相同の肉芽腫性炎症である（図1、図2）。
- MPO-ANCAを持つ脊椎肥厚性硬膜炎には、①迅速な外科的減圧術（椎弓切除術と硬膜形成術）、②寛解導入・維持のための免疫抑制療法（高用量の糖質コルチコイドと、シクロホスファミドまたはリツキシマブいずれかを組み合わせた治療）が推奨される。

Ⅰ. 研究の背景

肥厚性硬膜炎は、脳や脊髄を覆う硬膜に炎症が起こり、硬膜が異常に肥厚することで、神経

障害を引き起こす稀な疾患です。19 世紀後半に Jean-Martin Charcot らにより見出されました。当時の肥厚性硬膜炎は結核や真菌症などの感染症が原因の主体でしたが、本研究グループは、近年、ANCA 関連血管炎などの自己免疫疾患が原因の主体に変化していることを報告してきました¹。主に頭蓋の硬膜が肥厚することが多く、脊椎の硬膜が肥厚する「脊椎肥厚性硬膜炎」は世界でも稀です。このため脊椎肥厚性硬膜炎の臨床的特徴や病態は十分に解明されておらず、治療法は確立されていませんでした。

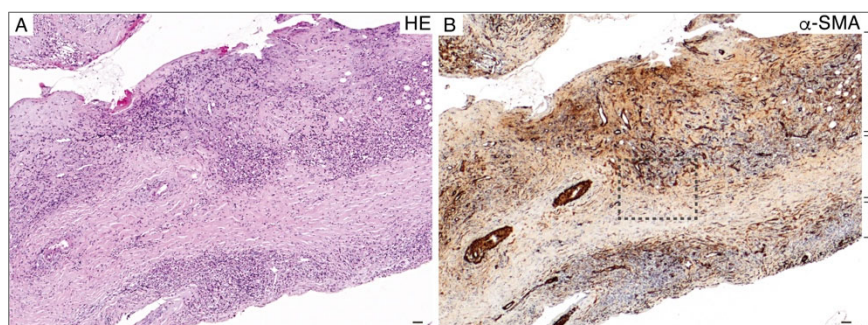
II. 研究の概要と成果

本研究では、肥厚性硬膜炎を認めた 61 人の患者さんの長期経過を踏まえ、臨床的および病理学的解析を行いました。このうち、脊椎肥厚性硬膜炎を認めた 6 人の患者さんは、肥厚性硬膜炎全体の約 10%と稀で、主に中高年女性でした。脊椎肥厚性硬膜炎を認めた患者さん全員が MPO-ANCA を持ち、「ANCA 関連血管炎」が原因と考えられ、中でも「顕微鏡的多発血管炎 (MPA)」の診断基準を満たしました。

脊椎肥厚性硬膜炎の症状は、亜急性から慢性に進行する対麻痺(両下肢の筋力低下)、背部痛、感覚鈍麻、便秘などの脊髄圧迫症状 (ミエロパチー・脊髄症) を呈しました。頭蓋肥厚性硬膜炎と比較し、中耳炎や副鼻腔炎の合併が少ないこと、疾患活動 (バーミンガム血管炎活動スコア「神経系」) が高いことが特徴でした。

脊椎肥厚性硬膜炎は、MRI 検査で「3 つの C パターン」(①Circumferential/longitudinal pattern [円周状・縦に長い病変]、②Circumscribed pattern [境界明瞭な腫瘤病変]、③Consecutive cranial & spinal pattern [頭蓋から脊椎まで連続した病変]) のいずれかを呈しました。肥厚した硬膜は胸椎レベル 9 に多く存在しました。

病理学的な解析から、肥厚した硬膜は、本来の硬膜の外と内に、肉芽腫性炎症巣と筋線維芽細胞を大量に含む 2 層を形成することで、計 3 層構造を構築していました。肥厚硬膜の増大により、脊髄を圧迫し、高い確率でミエロパチーを生じていました。肉芽腫性炎症巣には、著明な炎症細胞の浸潤、硬膜肥厚に加え、ANCA 関連血管炎として特徴的な肉芽腫性炎症、血管炎、壊死を認めました。異所性に形成されたリンパ組織である B 細胞濾胞様構造も散見されました (図 1)。

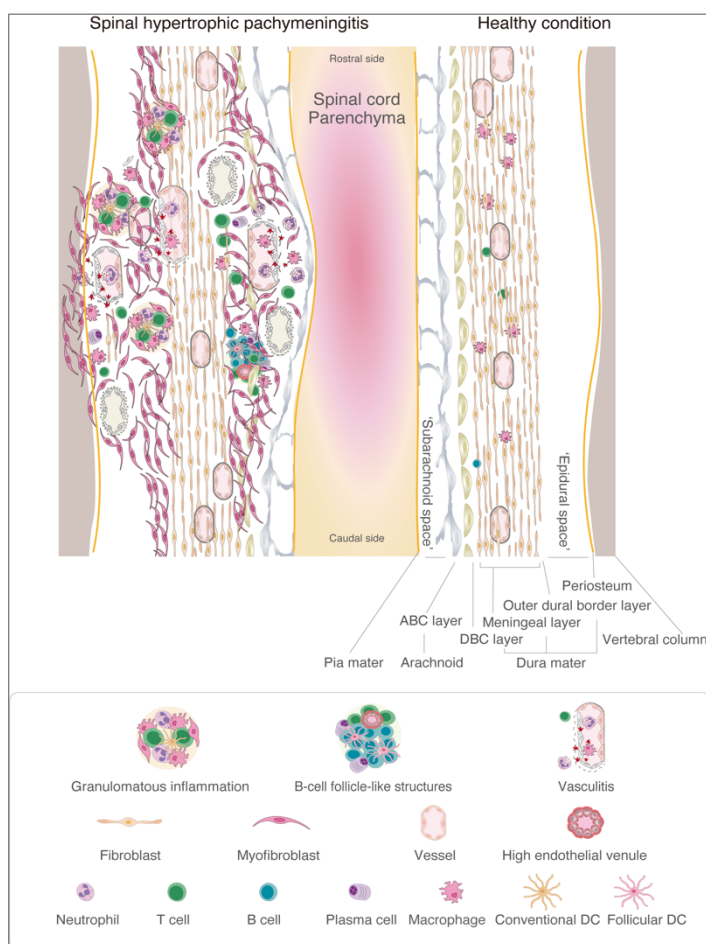


【図 1】 MPO-ANCA 陽性脊椎肥厚性硬膜炎の病理像を示しています。肥厚した脊椎硬膜は、外側 (a、outer dural border layer) と内側 (c、inner dural border cell layer) の層に肉芽腫性炎症と α -SMA(注 5 参照)陽性の筋線維芽細胞が豊富に分布していました。一方で、中間層 (b、本来の meningeal layer) は炎症の影響を受けにくく、 α -SMA を持たない線維芽細胞に限られていました。このように、MPO-

ANCA 陽性脊椎肥厚性硬膜炎の病理像は、特徴的な 3 層の構造を呈していました（画像は Nakajima A, et al. Neurology 2025 からの引用）。

脊椎肥厚性硬膜炎における治療は、①迅速な外科的減圧術（椎弓切除術と硬膜形成術）（進行する脊髄症状のために 6 人中 5 人に施行）と②寛解導入・維持のための免疫抑制療法（高用量の糖質コルチコイド療法を中心とした免疫抑制療法を全例に施行）が行われ、全例に寛解が達成されました。一方、長期経過を踏まえると寛解維持のためには、糖質コルチコイド単独療法に比べて、糖質コルチコイドと、シクロホスファミドまたはリツキシマブを併用した免疫抑制療法を行った場合、再発抑止効果が高いことが示されました。

以上の研究成果から、脊椎肥厚性硬膜炎は、厚生労働省指定難病・血管炎の原因自己抗体である MPO-ANCA を高い確率で持つことなどの臨床学的特徴と特徴的な免疫病態が肥厚硬膜を形成することを明らかにしました。推奨される治療として、①迅速な外科的減圧術（椎弓切除術と硬膜形成術）、②寛解導入・維持のための免疫抑制療法（高用量の糖質コルチコイドと、シクロホスファミドまたはリツキシマブいずれかを組み合わせた治療）を見出しました。



【図 2】今回の成果から考えられる病態仮説を示します。硬膜は、正常の状態（図の右側）では、線維芽細胞、境界マクロファージ（border-associated macrophage）を含む組織常在免疫細胞、血管、リンパ管を含み、硬膜関連リンパ組織（dura-associated lymphoid tissue: DALT）を形成し、全身の血液循环とは異なる免疫環境を持ちます。密なタイトジャンクション（隣接する細胞の間隙を埋める密な結合装置）を持つ層（arachnoid barrier cell layer: ABC layer）によって形成される血液-クモ膜関門（blood-arachnoid barrier）を持ちます。

MPO-ANCA 陽性脊椎肥厚性硬膜炎（図の左側）では、硬膜の外層および内層に筋線維芽細胞の増生とともに、肉芽腫性炎症、血管炎、B 細胞濾胞様構造が形成されることが特徴的です。これらの炎症病巣の拡大により脊髄が圧迫され、ミエロパチーを引き起こしますが、脊髄実質には直接的な炎症は及んできません。一方で、炎症病巣は周囲の椎骨（vertebral column）へと波及します。

近年、実験動物（マウス）を用いた生体内での細胞追跡研究にて、頭蓋骨および椎骨の骨髄と硬膜は、微小血管を介して連絡しており、骨髄系細胞と免疫細胞が移動できることが明らかになっています^{2,3}。脊椎肥厚性硬膜炎で得られた病理学的所見は、①硬膜とくも膜下腔（subarachnoid space）は、arachnoid cuff exit（ACE）points（近年、新しく発見された「硬膜とくも膜下腔の間の通り道」）^{2,3}を除き、厳密

に分離されていること、②骨髄と硬膜が微小血管を介して炎症細胞が移動できることを支持するものです。硬膜が神経系へ果たす免疫機能・病態を理解する上で重要な示唆を与えます（画像は Nakajima A, et al. Neurology 2025 からの引用）。

Ⅲ. 今後の展開

本研究成果から、脊椎肥厚性硬膜炎の多くが、厚生労働省指定難病「顕微鏡的多発血管炎（MPA）」や「多発血管炎性肉芽腫症（GPA）」により生じること、特徴ある免疫病態が硬膜を肥厚させること、最適な治療法を世界で初めて確認しました。実臨床に応用することにより、患者さんの予後を改善させることが期待されます。脊椎肥厚性硬膜炎の解析を通じて、『硬膜が持つ特殊な免疫機能』の詳細が明らかとなれば、肥厚性硬膜炎に限らず、アルツハイマー病をはじめとする多彩な神経疾患における『神経系へ特化した免疫病態の解明』に資する研究の発展が予想されます。

Ⅳ. 研究成果の公表

本研究成果は、2025 年 3 月 19 日、北米神経学会誌「Neurology」（IF 8.4）（5-year IF 9.0）のオンライン版に掲載されました。

【論文タイトル】 Long-term clinical landscapes of spinal hypertrophic pachymeningitis with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis

【著者】 Akihiro Nakajima, Mariko Hokari, Fumihiro Yanagimura, Etsuji Saji, Hiroshi Shimizu, Yasuko Toyoshima, Kaori Yanagawa, Musashi Arakawa, Akiko Yokoseki, Takahiro Wakasugi, Kouichirou Okamoto, Kei Watanabe, Keitaro Minato, Yutaka Otsu, Yukiko Nozawa, Daisuke Kobayashi, Kazuhiro Sanpei, Hiroto Kikuchi, Shunsei Hirohata, Kazuaki Awamori, Aya Nawata, Mitsunori Yamada, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Hironaka Igarashi, Noboru Sato, Akiyoshi Kakita, Osamu Onodera, Izumi Kawachi*

(*, correspondence)

【doi】 10.1212/WNL.00000000000213420

Ⅴ. 謝辞

本研究は、日本学術振興会（JSPS）科学研究費助成事業（JP20K07899、JP23K06923）、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）「神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究」（神経免疫班）（JPMH 20FC1030、JPMH 23FC1009）、「オールジャパン体制による IgG4 関連疾患の診断基準並びに診療指針の確立を目指す研究」（JPMH 23FC1015）の支援を受けて行われました。

【用語解説】

（注 1）ANCA 関連血管炎

抗好中球細胞質抗体（ANCA）を標的とする自己免疫病態による血管炎を引き起こす疾患群の総称です。代表的な疾患には 顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）があり、それぞれ異なる臨床的特徴を持

ちます。古典的には、腎臓（壊死性半月体形成腎炎）や肺（肺泡出血、肉芽腫形成）を中心に、病変が全身に及ぶとされていましたが、近年、硬膜を含めた神経系臓器も障害されることが明らかにされつつあります。ANCA は、MPO-ANCA（抗ミエロペルオキシダーゼ抗体）と PR3-ANCA（抗プロテイナーゼ 3 抗体）に分類されます。

（注 2）顕微鏡的多発血管炎（MPA）・多発血管炎性肉芽腫症（GPA）

ANCA 関連血管炎の主要な臨床病型です。古典的には、MPA は、小型血管を侵す壊死性血管炎で、壊死性糸球体腎炎が多く、肺毛細血管炎をしばしば認める一方、肉芽腫性炎症を認めないと考えられてきました。GPA は、上気道と肺の壊死性肉芽腫性病変、および腎臓に壊死性糸球体腎炎をきたすと考えられてきました。近年になり、ANCA の特異性（MPO-ANCA と PR3-ANCA の別）が治療経過に影響することが明らかにされてきました。そこで、MPA と GPA の診断基準（表現型の診断基準）は、ANCA の特異性（MPO-ANCA と PR3-ANCA の別）を基盤としたものに変遷しています。

（注 3）脊椎肥厚性硬膜炎

肥厚性硬膜炎は、脳や脊髄を覆う硬膜が炎症によって異常に肥厚し、周囲の神経を圧迫することで様々な神経症状を引き起こす疾患です。一般的には脳硬膜に発生することが多く（頭蓋肥厚性硬膜炎）、脊椎硬膜に生じる場合は脊椎肥厚性硬膜炎と呼ばれます。

（注 4）バーミンガム血管炎活動スコア「神経系」

全身性の血管炎の活動性を評価するスコアで、全身の症状や臓器を 9 つのセクション（全身症状、皮膚、粘膜/眼、耳・鼻・咽頭、胸部、心血管、腹部、腎、神経系）に分けてスコア化し、ANCA 関連血管炎の活動スコアを評価します。

（注 5）筋線維芽細胞

筋線維芽細胞は、組織修復や線維化に関与する特殊な線維芽細胞であり、 α -smooth muscle actin (α -SMA: アクチンファミリー蛋白の一つで、線維化に関連)を発現することで収縮性を持ち、細胞外マトリックスの合成やリモデリングを促進します。創傷治癒の過程で活性化され、一時的に組織修復を助ける役割を果たしますが、慢性的な炎症や刺激により持続的に活性化されると、異常な線維化を引き起こし、組織の硬化や機能障害の原因となります。

（注 6）ミエロパチー・脊髄症

脊髄の機能障害の総称です。圧迫、血管障害、炎症などが原因で、運動障害や感覚障害を引き起こします。主な原因には頸椎症性脊髄症、腫瘍、脊髄梗塞などがあります。

（参考文献）

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain : a journal of neurology*. Feb 2014;137(Pt 2):520-36. doi:10.1093/brain/awt314

2. Cugurra A, Mamuladze T, Rustenhoven J, et al. Skull and vertebral bone marrow are myeloid cell reservoirs for the meninges and CNS parenchyma. *Science*. Jul 23 2021;373(6553)doi:10.1126/science.abf7844
3. Brioschi S, Wang WL, Peng V, et al. Heterogeneity of meningeal B cells reveals a lymphopoietic niche at the CNS borders. *Science*. Jul 23 2021;373(6553)doi:10.1126/science.abf9277

【研究者のコメント】

本研究では、肥厚性硬膜炎の患者さんの臨床情報などを解析しました。研究にご協力いただいた患者さんご家族、治療とケアに従事された医療者の皆様に、感謝を申し上げます。この研究結果が世界で参照され、多くの患者さんの診断・治療につながることを願っています（中島）。

本件に関するお問い合わせ先

【研究に関すること】

新潟大学医学部医学科医学教育センター
新潟大学脳研究所・医歯学総合病院 脳神経内科
准教授 河内 泉（かわち いずみ）
E-mail : ikawachi@bri.niigata-u.ac.jp

【広報担当】

新潟大学医歯学系総務課
TEL : 025-227-2005
E-mail : shomu@med.niigata-u.ac.jp