

氏名	谷 裕 基
(ふりがな)	(たに ひろき)
学位の種類	博士 (医学)
学位授与番号	甲 第 1128 号
学位審査年月日	令和元年7月31日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当
学位論文題名	Occurrence of cerebral small vessel disease at diagnosis of MPO-ANCA-associated vasculitis (MPO-ANCA 関連血管炎の診断時における脳小血管病の発生)
論文審査委員	(主) 教授 今 川 彰 久 教授 石 坂 信 和 教授 近 藤 洋 一

学 位 論 文 内 容 の 要 旨

《目的》

血液中に抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が出現することを特徴とする ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis; AAV) では中小型血管に対する過剰な自己免疫反応によって全身の臓器に障害が生じる。AAV は、European Medicines Agency (EMA) 分類により、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎に鑑別診断される。一方、これまでの研究より、ANCA の認識抗原として 10 種類以上の好中球顆粒含有物質が同定され、その中のミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase; MPO) とプロテイナーゼ 3 (proteinase 3; PR3) を認識する ANCA の有無が、AAV の遺伝背景、臨床的特徴、治療効果、再発率に関連していることが明らかになってきた。末梢および中枢神経障害も AAV の臓器障害の一つに含まれる。これらの神経障害は、症候性病変の所見に基づいており、AAV において潜在性に神経障害が生じるのか明らかではない。本研究では、AAV で引き起こされる無症候性の中枢神経障害を

明らかにするため、MPO-ANCA 陽性 AAV における無症候性脳虚血性変化としての脳小血管病に焦点をあて、その発生および危険因子について検討した。

《対象と方法》

2013 年 1 月から 2018 年 10 月の間に大阪医科大学附属病院リウマチ膠原病内科に入院した連続 97 例の AAV 患者の中で、MPO-ANCA が陽性であり、初回診断時に頭部 MRI が撮像された 56 例を解析対象とした。対照群として、同時期に神経内科に入院し、脳卒中と関連がない神経筋疾患 75 例を用いた。MPO-ANCA 陽性 AAV 群および対照群の患者について、診療録から初診時における年齢、性別、糖尿病・高血圧・脂質異常の有無、喫煙歴、血清 ANCA 値、血清 CRP 値、症候性中枢神経障害の有無についての情報を集めた。加えて、活動性評価の指標である BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score) に関する情報を集めた。頭部 MRI 画像は、はじめに大脳皮質・皮質下と白質に分けて病変の有無を評価した。次に、脳小血管病として、大脳白質病変を側脳室周囲高信号域 (PVH) と深部皮質下白質高信号域に分けて評価した。大脳白質病変の拡がりは、Shinohara の分類と Fazekas スケールに従い、グレードとして評価した。また、診断から 2 年後まで頭部 MRI のフォローアップをすることができた MPO-ANCA 陽性 AAV 患者 44 例と脳卒中非関連神経筋疾患患者 39 例について、脳小血管病の進行性の有無について解析した。統計解析は、JMP Pro 13 ソフトウェアで行った。二群間の比較は、Pearson のカイ二乗検定、または t 検定を用いて解析した。脳小血管病の進行は、Kaplan-Meier 曲線を作成し、log-rank 検定で解析した。

《結果》

MPO-ANCA 陽性 AAV 群と対照群の間で、年齢、高血圧・糖尿病・脂質異常症の既往、喫煙歴に有意な差はなかった。初回診断時の頭部 MRI 画像をみると、大脳皮質病変は MPO-ANCA 陽性 AAV 群で 37.5%に認められ、対照群では 30.7%に認められた。両者の間で有意な差は認められなかった ($P=0.724$)。大脳白質病変である PVH は、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では 87.5%に認められ、対照群では 69.3%に認められた。MPO-ANCA 陽性 AAV 群では有意に PVH の発生が多かった ($P=0.014$)。Shinohara の分類および Fazekas スケールを用いて PVH の拡がりを比較すると、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では対照群より有意にグレードが高く、病変が拡がっていた (それぞれ $P=0.019$, 0.020)。一方、深部皮質下白質高信号域の発生を比較すると、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では 83.9%、対照群では

80.0%に認められ、両者に有意差はなかった ($P = 0.563$)。MPO-ANCA 陽性 AAV 群における PVH の危険因子を探索するため、年齢、高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙歴といった動脈硬化に関連する危険因子について解析すると、これらの因子は Shinohara 分類の PVH グレードと関連していなかった。次に、血管炎に関連する因子について解析すると、血清 ANCA 値と BVAS 値は、Shinohara 分類の PVH グレードと関連していなかった。しかし、血清 CRP 値は、Shinohara 分類の PVH グレードと有意に関連していた (オッズ比 6.00、95%信頼区間 1.648–21.840、 $P = 0.004$)。

診断から 6 カ月以内に MPO-ANCA 陽性 AAV 患者 21 例、対照群患者 12 例において頭部 MRI が再検された。これらの症例では、PVH の進行は観察されなかった。次に、6 カ月後から 2 年以内に頭部 MRI が再検された MPO-ANCA 陽性 AAV 患者 23 例、対照群患者 27 例において解析すると、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では 6 例 (26.1%) において Shinohara 分類の PVH グレードが増悪していた。対照群では 2 例 (7.4%) で増悪が観察された。対照群より MPO-ANCA 陽性 AAV 群では有意に PVH が進行する症例が多かった ($P = 0.013$)。しかし、PVH の進行例と非進行例の間に初診時の血清 CRP 値に一定の傾向は観察されなかった。

《考察》

本研究結果は、年齢的に差の認められない脳卒中非関連神経筋疾患群と比較することにより、MPO-ANCA 陽性 AAV では、臨床的に初回診断された時点で、既に無症候性に脳小血管病が引き起こされている可能性を示した。その危険因子として、血清 CRP 値が同定された。MPO-ANCA 陽性 AAV では、血管に対する炎症性機転が脳小血管病の発生に関与している可能性が示唆された。また、免疫抑制療法後において、MPO-ANCA 陽性 AAV では持続的に脳小血管病が悪化する危険を有する可能性が示された。脳小血管病は、脳卒中、認知機能低下などの危険性を増大させることが知られている。今後、AAV がどのようなメカニズムで脳小血管病の発生および進行に関与するか、さらに、AAV における脳小血管病変がどのように認知機能などの中枢神経機能異常と関連するのかを明らかにし、AAV における脳小血管病の臨床的意義を明らかにすることが重要である。

論文審査結果の要旨

血液中に抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が出現することを特徴とする ANCA 関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis; AAV) では全身の中小型血管に対する異常な自己免疫反応が生じる。AAV の臓器障害として、末梢および中枢神経障害が知られており、症候性の病変として認識される。しかし、AAV において潜在的に神経障害が生じるのか明らかではない。申請者は、AAV の無症候性中枢神経障害を明らかにするため、ミエロペルオキシダーゼ (myeloperoxidase; MPO) -ANCA 陽性 AAV を対象として、無症候性脳虚血性変化としての脳小血管病に焦点をあて、その発生および危険因子について検討した。

2013 年 1 月から 2018 年 10 月の間に、大阪医科大学附属病院に入院し、初回診断時に頭部 MRI が撮像された MPO-ANCA 陽性 AAV 患者 56 例を対象とした。疾患対照群として、脳卒中非関連神経筋疾患の患者 75 例を用いた。脳小血管病として、大脳白質の側脳室周囲高信号域 (PVH) を評価した。また、診断から 2 年後までの脳小血管病の進行の有無について解析した。その結果、対照群と比し MPO-ANCA 陽性 AAV 群では、PVH を生じている割合が有意に高かった。加えて、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では、有意に PVH グレードが悪化していた。PVH 発生の危険因子として、単変量および多変量解析で血清 CRP 値が同定された。動脈硬化に関わる因子との関連は見出されなかった。治療後に MRI が再検査された例において、MPO-ANCA 陽性 AAV 群では有意に PVH が進行していた。

本研究は、MPO-ANCA 陽性 AAV では初回診断時、脳小血管病が発生している可能性をはじめて示した。その発症には、炎症性機転が関与している可能性が示唆された。さらに、MPO-ANCA 陽性 AAV では持続的に脳小血管病が悪化する危険のあることが示唆された。

以上より、本論文は本学大学院学則第 11 条第 1 項に定めるところの博士 (医学) の学位を授与するに値するものと認める。

(主論文公表誌)

Journal of Neurology

266: 1708-1715,2019, doi: 10.1007/s00415-019-09318-9