

主論文の要旨

**Distinct pathogenesis in nonsystemic vasculitic
neuropathy and microscopic polyangiitis**

〔非全身性血管炎性ニューロパチーと顕微鏡的多発血管炎に伴う
ニューロパチーにおける病態の差異〕

名古屋大学大学院医学系研究科 細胞情報医学専攻
脳神経病態制御学講座 神経内科学分野

(指導：勝野 雅央 教授)

高橋 美江

【緒言】

血管炎とは血管の炎症によって引き起こされる疾患である。障害血管は大動脈から毛細血管まで多岐に渡り肺、心臓、腎臓、消化管、神経に臓器障害を来すことが多く、顕微鏡的多発血管炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症ではそれぞれ、60%、80%に末梢神経障害を来すと報告されている。さらに ANCA 陰性であり末梢神経に局限した血管炎が非全身性血管炎性ニューロパチー (non-systemic vasculitic neuropathy(NSVN)) として報告されており、NSVN は独立した疾患であるのか、全身性血管炎と関連した疾患なのかについては統一した見解は得られてない。特に顕微鏡的多発血管炎に伴うニューロパチーと NSVN との区別は、現在の定義では十分とはいえず、本研究で我々は、NSVN と MPA 患者の腓腹神経生検を行い、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) と補体に注目し病理学検討を行った。

【対象及び方法】

1997 年から 2015 年までに名古屋大学大学院神経内科にて神経生検を実施し NSVN と顕微鏡的多発血管炎に伴うニューロパチー (以下 MPAN) と診断された患者の標本を後方視的に研究した。NSVN については“Peripheral Nerve Society Guidelines for Non-systemic Vasculitic Neuropathy”の診断基準に基づき、MPAN の診断基準については”2012 Revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitis(以下 CHCC2012)に基づいた。Peripheral Nerve Society Guideline に基づき病理学的に definite あるいは probable に分類される血管炎性ニューロパチーを呈した症例について検討し、NSVN24 例、MPAN37 例を対象とした。MPAN の ANCA 陽性例は 22 人、ANCA 陰性例は 15 人であった。ANCA 陰性の MPAN については NSVN との差異において特に重要であると考えられたことから、MPAN を ANCA 陽性例と陰性例にわけて検討した。病理組織学的検討については、上記患者の免疫療法等の治療前の腓腹神経生検標本を用い、HE 染色、toluidine blue 染色、抗 myeloperoxidase に対するポリクローナル抗体を用いた免疫染色、および C3d に対するモノクローナル抗体を用いた蛍光免疫染色による検討を行った。

【結果】

NSVN では MPAN に比し生検時年齢が若干若い傾向にあったが、男女差、罹病期間、神経伝道速度検査、有髄繊維密度、脱髄及び軸索障害の程度についてはいずれも有意差を認めなかった。血液検査では MPAN で CRP,WBC,ESR の上昇を認めたが、C3,C4,CH50 では有意差を認めず、患者背景や神経学的な特徴に明らかな差異を認めなかった。ANCA 陽性群では腎臓、肺、皮膚、消化管合併症の割合はそれぞれ、32%、41%、36%、24%であり、9%に他臓器病変を認めなかった。同様に ANCA 陰性群ではそれぞれ 40%、33%、33%、20%であった。今回我々は神経周膜周囲血管への C3d 沈着について検討を行ったが、NSVN では MPAN に比し C3 d 沈着の割合が有意に高かった。MPAN の ANCA 陽性例、ANCA 陰性例、NSVN においてそれぞれ、5 例、5 例、

17例 ($p = 0.002$) の症例で沈着を認め、横断面像における C3d 沈着血管数の割合はそれぞれ、 $2.6 \pm 7.2\%$ 、 $3.1 \pm 5.2\%$ 、 $15.7 \pm 18.0\%$ ($p = 0.001$) であり、血管の直径は $30-70 \mu\text{m}$ であった。しかしながら MPAN での染色程度は NSVN に比し非常に弱く、この点は CHCC2012 の定義に一致するものであった。次に血管内皮細胞に接着する好中球について検討を行った。今回の研究では、MPAN で神経周膜上の血管内皮細胞に接着する好中球が確認されそれらは ANCA 陽性陰性の区別なく観察された。一方 NSVN では血管内腔に好中球が存在するにもかかわらず接着する好中球はほとんど観察されなかった。電子顕微鏡では、MPAN で血管内皮細胞に好中球が隙間なく接着しているのが観察された。さらに我々は MPO 抗体を用いた免疫染色を行い定量解析した。神経周膜上の血管内皮細胞に接着する MPO 陽性細胞の個数は、血管 1 本あたり $1.14 \times 10^{-3} \pm 0.89 \times 10^{-3}$ 、 $0.81 \times 10^{-3} \pm 0.72 \times 10^{-3}$ 、 $0.34 \times 10^{-3} \pm 0.45 \times 10^{-3}$ ($p = 0.002$) と有意差を認めた (血中白血球数の影響については統計学的に補正を行った)。これらの結果から MPAN では、好中球による血管内皮細胞障害への影響が示唆された。ほとんどの NSVN 症例では血液生化学的検査において異常値はわずかであったが、1 例で炎症反応の上昇を認め (ESR 76mm/h 、CRP 12.71mg/dl)、同症例では免疫染色では MPO 陽性細胞の血管内皮細胞への接着を認め、C3d の沈着を認めなかった。

【考察】

NSVN は神経内科領域から提唱された疾患概念であるが、血管炎性ニューロパチーとしては顕微鏡底多発血管炎や好酸球性多発血管炎性肉芽腫症と並んで一般的な疾患である。しかし全身性血管炎、特に小血管が障害される顕微鏡的多発血管炎と真に連続性がないかについては議論の余地がある。NSVN の定義のあいまいさは特異的な自己抗体などのバイオマーカーがないことが一因であるが、我々は両疾患の誘因と考えられる免疫学的機序に注目し MPA と NSVN の臨床病理学的特徴を比較検討し、両者の差異を明らかにした。特筆すべきは NSVN では神経上膜の小血管に C3d の沈着を認めたことである。この結果は誘因となる補体経路の特定はできていないものの NSVN では MPA と異なり補体に関与していることを示唆している。MPA の病態は ANCA によって活性化された好中球が小血管の血管内皮に接着することにより発症すると考えられているが、我々の研究においても ANCA 陽性症例、陰性症例の両者に区別なく上記影響が認められることが明確に示された。CHCC2012 では免疫沈着物を伴う小血管障害性血管炎について定義されているが、NSVN を明確に定義できるものではなく、今後はこの領域における神経内科医の積極的な参加が必要である。今回の我々の研究では前述の通り、ほとんどの NSVN 患者の血液生化学検査ではほぼ異常を認めなかったが 1 例で炎症反応の上昇、血管内皮細胞への好中球の接着、C3d 沈着を認めない症例が確認されこの患者の病態は NSVN より MPA に近い可能性が考えられた。MPA 症例の中には最終的には MPA と診断されたが、当初 NSVN と区別がつかない症例が 2 例含まれていた。2 症例とも当初は NSVN と診断されていたにもかかわらず、病理学的には好中球の血管内皮への接着を認め、C3d 沈着を認めず MPA の特徴を示していた。

MPA では特異的な臨床症状や血液生化学検査の特徴がないことから他疾患の除外が診断に必要となるが、CHCC2012 では単一臓器の血管炎については皮膚の小血管や精巣動脈、中枢神経の血管炎に対する概念は記載されているが末梢神経については言及されておらず MPA と NSVN を区別するためには十分とはいえない。本研究において MPA と NSVN を血管炎の機序の違いという点から区別したように、NSVN に対し CHCC2012 の区分に基づいた位置づけが必要である。

【結語】

MPA と NSVN の血管炎の機序を病理組織学的研究により明らかにした。NSVN における血管炎の機序を明らかにするためには、補体経路の誘因となる特異的な自己抗体などのバイオマーカーの研究がさらに必要であると考えられる。