

主論文の要旨

**Differential clinicopathological features of
EGPA-associated neuropathy with and without ANCA**

〔 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症関連ニューロパチーにおける
抗好中球細胞質抗体の有無による臨床病理学的特徴の差異 〕

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
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)

仁紫 了爾

【緒言】

好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）（以前はチャージ・ストラウス症候群と呼称）は喘息、好酸球増加、ニューロパチーと関連する全身性小型血管炎である。全身の諸臓器を傷害しうるが 50-75%の患者でニューロパチーを生じる。国際 Chapel Hill コンセンサス会議（2012 年）では顕微鏡的多発血管炎（MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）とともに抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎に分類されるが、EGPA 患者のうち MPO-ANCA 陽性となるのは 30-40%程度で、PR3-ANCA 陽性は稀である。近年、EGPA の ANCA 陽性例と陰性例における臨床像の差異が報告されており、EGPA は ANCA の有無で病態が異なる可能性が推察される。しかし、ANCA 陽性例と陰性例における EGPA の病態メカニズムの違いは明らかになっていない。今回の研究では、EGPA の ANCA 陽性例と陰性例の臨床病理学的特徴とニューロパチーの病態への ANCA の意義を検討する。

【対象および方法】

1996 年から 2018 年の間に腓腹神経生検を行い血清 MPO-ANCA を測定したニューロパチーを伴う EGPA 連続 82 例を後方視的に解析した。臨床所見として、神経学的所見、他の臓器障害の合併頻度、血液検査、電気生理学的検査の所見を MPO-ANCA 陽性例と陰性例の 2 群間で比較検討した。

腓腹神経生検標本の病理学的所見については、光学顕微鏡を用い、神経線維障害の程度や様式、炎症性細胞浸潤や血管のフィブリノイド壊死、血管構造の破壊（血管の閉塞や血管壁の層構造の破壊）といった血管炎を示唆する所見を 2 群間で比較検討した。バーチャルスライドと画像解析ソフトを用い定量的に、神経上膜・神経内鞘の面積、神経上膜の血管の数、神経上膜・神経内鞘における血管内・血管内皮に接着・血管外の好中球・好酸球の数、及び神経上膜における内腔が好酸球によって閉塞した血管の数、を解析し 2 群間で比較検討した。同手法を用い血管構造の破壊を呈する血管炎所見を呈する血管、及び内腔が好酸球によって閉塞した血管の血管径を測定した。一部の好中球や好酸球の所見は電子顕微鏡を用い観察した。

【結果】

82 例のうち、27 例（32.9%）は MPO-ANCA 陽性、55 例（67.1%）は MPO-ANCA 陰性であった。臨床所見は MPO-ANCA 陽性例と陰性例の 2 群間で概ね類似していたが、初発時の上肢症状は MPO-ANCA 陽性例で陰性例に比べ有意に多かった（44.4% vs. 14.6%, $p < 0.01$ ）。血液所見は白血球数や好酸球数に 2 群間で差はなかったが、血清 CRP の値は MPO-ANCA 陽性例で陰性例に比べ有意に高かった（ 6.5 ± 5.6 vs. 4.1 ± 4.6 mg/dL, $p < 0.05$ ）。電気生理学的検査の所見は 2 群ともに軸索障害の所見であった。MPO-ANCA 陽性例では腎障害の合併割合が高く（11.1% vs. 1.8%, N.S.）、MPO-ANCA 陰性例では消化管障害の合併割合が高い傾向を認めた（0.0% vs. 9.1%, N.S.）。

病理学的所見の結果を以下に述べる。

1. 神経線維の障害の様式は、MPO-ANCA 陽性例、陰性例ともに有髄線維密度の低下を認め、ときほぐし線維標本では軸索変性の所見が主体で、2 群ともに軸索変性性ニューロパチーの所見を呈していた。また 2 群ともに血管炎性ニューロパチーを示唆する局所的な有髄線維脱落所見を認めた。しかし、それらの割合に 2 群間で有意な差はなかった。

2. 神経上膜における血管構造の破壊を呈する血管炎所見は MPO-ANCA 陽性例で陰性例に比べ有意に多かった (55.6% vs. 10.9%, $p < 0.0001$)。血管のフィブリノイド壊死所見も MPO-ANCA 陽性例で陰性例に比べ有意に多く認めた (40.7% vs. 5.5%, $p < 0.001$)。

3. 神経上膜における血管内、血管内皮に接着した好中球は 2 群ともに認めたが、それらの数は 2 群間で差はなかった。一方で、好酸球の血管内の数 (0.18 ± 0.33 vs. $0.53 \pm 0.74/\text{vessel}$, $p < 0.01$)、血管内皮に接着した数 (0.09 ± 0.18 vs. $0.30 \pm 0.44/\text{vessel}$, $p < 0.01$)、はともに MPO-ANCA 陰性例で陽性例に比べ有意に多かった。電子顕微鏡での観察では好中球は血管内皮細胞に隙間なく密着しているのに対し、好酸球は好中球ほど血管内皮細胞に隙間なく密着はしておらず好中球と好酸球の血管内皮細胞への接着の仕方に違いが見られた。

4. 神経上膜において、「内腔が好酸球によって閉塞した血管」を次のように定義し；
1) 内腔が好酸球によって 50%以上占拠された血管、2) 内腔が好酸球によって 75%以上占拠された血管、それらの数を 2 群間で比較すると、1) の血管 ($0.7 \pm 1.7\%$ vs. $3.2 \pm 5.6\%$, $p < 0.01$)、2) の血管 ($0.2 \pm 0.7\%$ vs. $1.1 \pm 2.1\%$, $p < 0.05$)、はともに MPO-ANCA 陰性例で陽性例に比較して有意に多く認めた。

5. 神経上膜へ浸潤した好酸球の数は MPO-ANCA 陰性例で陽性例に比べ多い傾向であった (18.8 ± 77.0 vs. $28.6 \pm 77.3/\text{mm}^2$, N.S.)。電子顕微鏡による観察でそれらの神経上膜へ浸潤した好酸球の一部では脱顆粒の所見を認めた。神経上膜への好中球の浸潤は 2 群ともにほぼ認めなかった。形質細胞を含め炎症性細胞の神経上膜への浸潤は 2 群ともに見られた。

6. 神経内鞘へ浸潤した好酸球の数は MPO-ANCA 陰性例で陽性例に比べ有意に多く (0.1 ± 0.5 vs. $4.9 \pm 12.3/\text{mm}^2$, $p < 0.01$)、神経内鞘への好酸球浸潤例も MPO-ANCA 陰性例で陽性例に比べ多かった (7.4% vs. 41.8%, $p < 0.001$)。神経内鞘への好中球の浸潤は 2 群ともに認めなかった。

7. 神経上膜における血管構造の破壊を呈する血管炎所見の血管径は、中央値 $169\mu\text{m}$ ($58\text{-}286\mu\text{m}$, $n = 17$) で、内腔が好酸球によって 50%以上占拠された血管 (中央値 $13\mu\text{m}$, $5\text{-}60\mu\text{m}$, $n = 180$) の血管径は有意に小径であった ($p < 0.0001$)。内腔が好酸球によって 75%以上占拠された血管はさらに小径であった (中央値 $10\mu\text{m}$, $5\text{-}30\mu\text{m}$, $n = 60$)。

【考察】

結果から EGPA は MPO-ANCA 陽性例と陰性例では臨床病理学的所見が異なることが示唆された。MPO-ANCA 陽性群では、血清 CRP の値が高く、初発時の上肢症状の割合が高く、フィブリノイド壊死の有無に関わらず血管構造の破壊を伴う血管炎所見

が多く見られた。一方で、MPO-ANCA 陰性例では、神経上膜における血管内腔、血管内皮に接着した好酸球が多く、内腔が好酸球の充満により閉塞した血管が多く、神経内鞘への好酸球の浸潤を多く認めた。これらのことから EGPA の病態メカニズムは少なくとも2つの異なる機序、つまり、MPO-ANCA 陽性例で強い、ANCA の関連した血管炎による虚血性の組織障害の機序と、MPO-ANCA 陰性例で強い、好酸球による毒性蛋白放出による組織障害や血管閉塞による虚血性の組織障害による機序によって構成されることが示唆された。

【結語】

今回、腓腹神経生検を行った EGPA 関連ニューロパチー82 例の臨床病理学的所見を、MPO-ANCA 陽性例と陰性例の2群で比較検討した。本研究の結果、EGPA の病態メカニズムは MPO-ANCA 陽性例で強い ANCA の関連した血管炎による虚血性組織障害の機序と、MPO-ANCA 陰性例で強い好酸球性の組織障害の機序の少なくとも2つの異なる機序により構成されることが示唆された。

本研究で示唆された MPO-ANCA 陽性例と陰性例の組織障害の機序の差異を考慮すると、MPO-ANCA の有無や好酸球に関連するマーカーはともに EGPA 患者の管理や今後の EGPA に関連する臨床試験のデザインに重要であることが示唆される。