

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07882

研究課題名(和文)非全身性血管炎性ニューロパチーの病態解明と新規治療法の開発

研究課題名(英文)Deciphering the mechanism of non-systemic vasculitic neuropathy and development of novel therapies

研究代表者

小池 春樹(Koike, Haruki)

名古屋大学・医学系研究科・准教授

研究者番号：80378174

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：非全身性血管炎性ニューロパチー(NSVN)は既存の血管炎の定義や分類基準に入っていない概念であり、独立した疾患単位とするべきかどうかに関しては定まった見解がない。本研究ではNSVNの臨床病理像を、日常診療の場で鑑別が問題となる顕微鏡的多発血管炎(MPA)と比較することによって全身性血管炎との連続性を明らかにした。腓腹神経生検の検討では、MPAで血管への免疫グロブリンや補体成分の沈着がほとんどみられず、好中球の血管内皮細胞への接着、血管外への遊走および脱顆粒が目立った。一方、NSVNでは好中球に関連した病変を認めず、血管壁への補体成分の沈着が目立ち、MPAとは病態が異なることが明らかになった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

NSVNは抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎と並んで血管炎性ニューロパチーをきたす主要な疾患である。末梢神経障害以外の所見に乏しいことから、診断や治療効果の判定が困難であり、治療により原疾患を寛解に導いても神経障害が残存することも多く、早期からの治療介入が必要な疾患である。さらに治療反応性を示すマーカーもないことから、治療方針の確立も困難である。本研究によってNSVNはANCA関連血管炎の代表であるMPAとは病態が異なることが明らかになり、特に血管壁への補体成分の沈着が血管炎を惹起していることから、補体系を抑制する薬剤のような新たな治療法の開発に繋げることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Non-systemic vasculitic neuropathy (NSVN) is a concept that is not included in existing definitions or classification criteria for vasculitis, and there is no settled opinion as to whether it should be considered an independent disease entity. In this study, we compared the clinicopathological features of NSVN with those of microscopic polyangiitis (MPA) to clarify the continuity of NSVN with systemic vasculitides. Sural nerve biopsy specimens from MPA patients revealed little deposition of immunoglobulin or complement components in vascular walls, while neutrophil adhesion to vascular endothelial cells, extravascular migration, and degranulation were conspicuous. By contrast, those from NSVN patients showed no neutrophil-associated lesions and conspicuous deposition of complement components on vascular walls, indicating that the pathophysiology of NSVN was different from that of MPA.

研究分野：神経内科

キーワード：非全身性血管炎性ニューロパチー 血管炎 顕微鏡的多発血管炎 抗好中球細胞質抗体 補体

## 1. 研究開始当初の背景

血管炎は様々な原因で発症し、神経障害、特に末梢神経障害(ニューロパチー)を高頻度にくることが知られている。急性または亜急性に進行する 경우가多く、治療により原疾患を寛解に導いても神経障害が残存することも多いことから、早期からの治療介入が必要な疾患である。末梢神経系のみが障害される非全身性血管炎性ニューロパチー(non-systemic vasculitic neuropathy; NSVN)は1987年にDyckらによって初めて報告された概念であり、抗好中球細胞質抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA)関連血管炎、特に顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis; MPA)と並んで血管炎によるニューロパチーの主要な原因と考えられるようになっている。しかし、NSVNは非特異的なニューロパチーの病像を呈し、血液検査でもCRP値や血沈も含めて異常所見に乏しいことから診断に難渋する 경우가多い。さらに治療反応性を示すマーカーもないことから、治療方針の確立も困難である。このことから、NSVNの早期診断、早期治療につなげることでできるバイオマーカーを明らかにする必要がある。NSVNの治療に関しては、ランダム化比較試験に基づいた独自のエビデンスはないため、NSVNと同様の小血管炎をきたすANCA関連血管炎の領域で確立された治療法を参考にすることが多かった。しかしながら、末梢神経に限局した血管炎に対して全身性血管炎と同じような、副腎皮質ステロイド薬にシクロホスファミドやアザチオプリンなどの免疫抑制薬を加えた併用療法をするべきかどうかについては十分なエビデンスはなく、NSVN特有の病態に基づいた治療法は確立されていなかった。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、NSVNが全身性血管炎と連続した病態を有するのか、または独立した疾患単位とするべきかを明らかにするとともに、病態に基づいた新たな治療法の開発に繋げることである。

現在、主な血管炎の診断の際には、米国リウマチ学会(American College of Rheumatology; ACR)の分類基準とChapel Hill Consensus Conference(CHCC)の定義が併用されている。ACRの分類基準は1990年に発表され、結節性多発動脈炎、チャーグストラウス症候群、ウェゲナー肉芽腫症、過敏性血管炎、ヘノッホ・シェーンライン紫斑病、巨細胞性動脈炎、および高安動脈炎といった7つの主な原発性血管炎についてのみ報告している。一方、1994年に発表されたCHCCは病理学的観点からの血管のサイズを基準として分類された血管炎の定義であり、2012年に改訂され、対象疾患が大幅に拡大した。これらの中で、MPAや好酸球性多発血管炎性肉芽腫などのANCA関連血管炎は高率にニューロパチーをきたすことから、神経科医が遭遇する機会が多い(Koike et al., *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 683-5)。NSVNはMPA、好酸球性多発血管炎性肉芽腫と並んで血管炎性ニューロパチーの三大要因の一つであるが(Koike et al., *Clin Exp Nephrol* 2013; 17: 683-5)、この疾患はACRの分類基準にもCHCCの定義にも記載されていない。CHCCでは2012年の改訂時に皮膚、精巣、中枢神経などの単一臓器の血管炎についての記載が追加された。しかし、単一臓器の血管炎と診断された場合でも、例えば、皮膚動脈炎が後に結節性多発動脈炎となるというように、他臓器の徴候があらわれ、全身性血管炎として再分類される場合があるとされ、単一臓器に限局した血管炎を完全に独立した疾患単位とするべきかどうかに関しては明らかになっていなかった。

NSVNに関しては、末梢神経系の神経上膜に存在する小血管の血管炎によって生じることから、

同様に小血管主体の血管炎をきたす ANCA 関連血管炎との異同が議論されており、日常診療の場で鑑別が問題となっていた (Sugiura et al., *J Neurol Sci* 2006; 241: 31-7)。このことから、NSVN の臨床病理像を ANCA 関連血管炎の代表疾患である MPA と比較することによって NSVN 特有の病態を明らかにする。

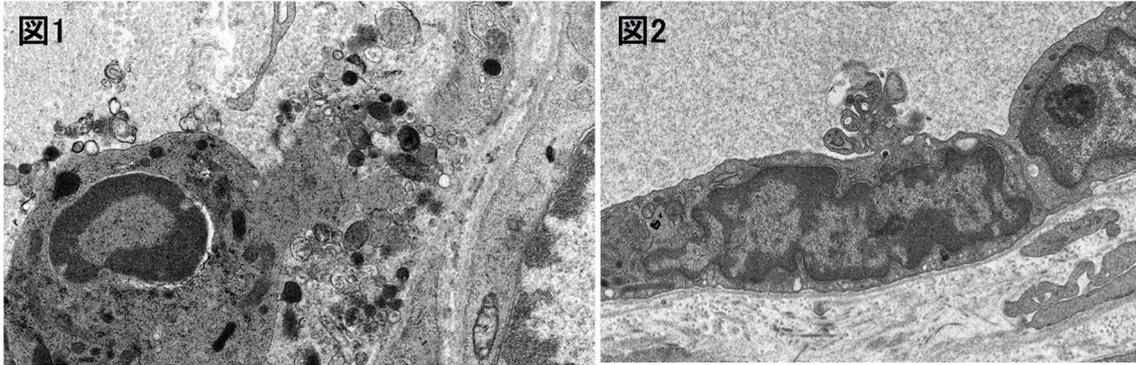
### 3. 研究の方法

名古屋大学医学部附属病院脳神経内科にコンサルテーションのあった NSVN 患者の発症年齢、初発症状、進行期間、障害の進展様式、重症度などの臨床像、および治療反応性も含めた長期予後を検討し、MPA によるニューロパチー、特に ANCA 陰性例と比較することにより、両者の相違点を明らかにする。具体的には当院で診断した NSVN 症例の既存例も含めた登録システムを構築して、臨床症候・電気生理学的検査所見・血液検査所見などの前向きの情報収集と生体試料のサンプリングを定期的に行い、腓腹神経生検の検体を用いて有髄線維密度と無髄線維密度の測定を含めた形態学的検討を行うとともに、ホルマリン固定および凍結の検体を用いて免疫組織化学的検討を行う。具体的には、顕微鏡的多発血管炎の初期病変といわれている ANCA 陽性好中球の小血管内皮への接着に伴う内皮細胞の障害の有無を光顕レベルでの検討、および電顕を用いた超微形態学的な検討にて確認する。さらに補体の沈着を C3、C4、C5、MAC などに対する抗体を用いて検討する。末梢神経系における血管炎は神経上膜の細血管で生じることから、画像解析ソフトを用いて神経上膜の面積を測定し、好中球の接着や補体が沈着血管の数を定量化して MPA と比較する。また、保存された NSVN 患者の血清を使用して血管の構成成分に反応する自己抗体の探索を行う。

### 4. 研究成果

NSVN は急性ないし亜急性の進行様式を呈する 경우가多く、しびれや痛みなどの感覚障害と筋力低下や筋萎縮などの運動障害が高頻度に見られ、MPA と類似した症状を呈した。障害は下肢優位、遠位部優位で、痛みを伴う多発性単ニューロパチーを呈する患者が多かったが、一見、多発ニューロパチー様の左右対称かつ手袋靴下型の障害分布を呈した患者も見られた。

生検腓腹神経の検討では、MPA では血管壁への免疫グロブリンや補体成分の沈着がほとんどみられず、血管内皮細胞に隣接する好中球を神経上膜の血管内腔に多く認めたことから、ANCA が好中球に作用することが血管炎の発症に重要な役割を果たしていると推測された。一部の好中球は扁平化して内皮細胞に密着しており、密着された内皮細胞では小器官の増加が見られた。また、内皮の細胞間や細胞質に突起を侵入させた好中球も観察され、血管外への遊走を試みていると推測された。また、一部の好中球は血管内皮細胞の層を貫通し、血管外に遊走しており、それらの好中球の一部では、細胞膜の一部が失われ、細胞質顆粒の細胞外への放出、すなわち脱顆粒が確認できた (図1)。また、クロマチンの細胞外への放出を示唆する核クロマチンの脱凝縮や核膜の不明瞭化も観察され、MPA において好中球は細胞質に存在する物質を放出するだけでなく、核内のクロマチン線維も、他の細胞内成分とともに好中球細胞外トラップ (neutrophil extracellular traps; NETs) として細胞外に放出する現象、すなわち NETosis が生じていることが示唆された。



一方、NSVN患者から得られた腓腹神経では補体成分の沈着が神経上膜の小血管壁で高率に見られた。このことから、NSVNでの血管炎のメカニズムはANCA関連血管炎とは異なり、IgA血管炎やクリオグロブリン血管炎などのCHCC2012で定義された免疫複合体小血管炎に類似していると考えられた。電子顕微鏡での観察では、NSVNではMPAと異なり、好中球が付着していない血管内皮細胞でも、細胞内小器官の増加が認められた。また、内皮細胞の血管内腔への乳頭状あるいは鶏冠状の突出がNSVN患者では見られたが(図2)、MPA患者では見られなかった。このような形態変化を示す内皮細胞は、細胞質内に小さな空胞を有していた。さらに、隣接する内皮細胞と比較して、電子密度の高い細胞質を有する内皮細胞がNSVN患者には認められたが、MPA患者には認められなかった。また、これらの細胞も細胞質に小さな空胞が見られた。同様の血管内皮細胞の形態変化は、皮膚筋炎での補体沈着に伴う初期病変としても報告されており、NSVNでも血管壁への補体成分の沈着が見られたことから、補体カスケードの活性化により、膜侵襲複合体(membrane attack complex; MAC)が形成され、補体依存性の細胞毒性が誘導されることが予想された。

以上のことから、NSVNはMPAとは異なる血管炎の病態を有することが明らかになった。NSVNでは、血管壁での補体系の活性化が血管炎の病態において重要な役割を果たしていると推測され、補体系の活性化に伴う最終産物であるMACの生成を抑制する、エクリズマブなどの薬剤が有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 10件／うち国際共著 1件／うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Koike Haruki, Nishi Ryoji, Yagi Satoru, Furukawa Soma, Fukami Yuki, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa	4. 巻 40
2. 論文標題 A Review of Anti-IL-5 Therapies for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Advances in Therapy	6. 最初と最後の頁 25 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12325-022-02307-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koike Haruki, Iguchi Yohei, Sahashi Kentaro, Katsuno Masahisa	4. 巻 90
2. 論文標題 Neutrophil extracellular traps: from antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 eBioMedicine	6. 最初と最後の頁 104526 ~ 104526
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ebiom.2023.104526	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Koike Haruki, Furukawa Soma, Mouri Naohiro, Fukami Yuki, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa	4. 巻 42
2. 論文標題 Early ultrastructural lesions of anti neutrophil cytoplasmic antibody versus complement associated vasculitis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neuropathology	6. 最初と最後の頁 420 ~ 429
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/neup.12821	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Koike Haruki, Nishi Ryoji, Furukawa Soma, Mouri Naohiro, Fukami Yuki, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa	4. 巻 71
2. 論文標題 In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: An ultrastructural study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Allergology International	6. 最初と最後の頁 373 ~ 382
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.alit.2022.02.009	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Fukami Yuki, Koike Haruki, Katsuno Masahisa	4. 巻 22
2. 論文標題 Current perspectives on the diagnosis, assessment, and management of vasculitic neuropathy	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Expert Review of Neurotherapeutics	6. 最初と最後の頁 941 ~ 952
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/14737175.2022.2166831	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Ando Takashi, Watanabe Hazuki, Riku Yuichi, Yoshida Mari, Goto Yoji, Ando Ryota, Fujino Masahiko, Ito Masafumi, Koike Haruki, Katsuno Masahisa, Iwasaki Yasushi	4. 巻 -
2. 論文標題 Neurogenic intermittent claudication caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Spine Journal	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00586-022-07458-7	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sommer Claudia, Carroll Antonia S, Koike Haruki, Katsuno Masahisa, Ort Nora, Sobue Gen, Vucic Steve, Spies Judith M, Doppler Kathrin, Kiernan Matthew C	4. 巻 26
2. 論文標題 Nerve biopsy in acquired neuropathies	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of the Peripheral Nervous System	6. 最初と最後の頁 S21-S41
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jns.12464	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Nishi Ryoji, Koike Haruki, Ohyama Ken, Fukami Yuki, Iijima Masahiro, Sobue Gen, Katsuno Masahisa	4. 巻 96
2. 論文標題 Association between IL-5 levels and the Clinicopathological Features of Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 226 ~ 229
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.00000000000011142	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishi Ryoji, Koike Haruki, Ohyama Ken, Fukami Yuki, Ikeda Shohei, Kawagashira Yuichi, Iijima Masahiro, Katsuno Masahisa, Sobue Gen	4. 巻 94
2. 論文標題 Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Neurology	6. 最初と最後の頁 e1726 ~ e1737
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1212/WNL.0000000000009309	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kusama Kaori, Nakae Yoshiharu, Tada Mikiko, Higashiyama Yuichi, Miyaji Yosuke, Yamaura Genpei, Kunii Misako, Tanaka Kenichi, Ohyama Ken, Koike Haruki, Joki Hideto, Doi Hiroshi, Koyano Shigeru, Tanaka Fumiaki	4. 巻 59
2. 論文標題 Hepatitis B Virus-related Vasculitic Neuropathy in an Inactive Virus Carrier Treated with Intravenous Immunoglobulin	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 3075 ~ 3078
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.4498-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Takenaka Kayo, Takeichi Takuya, Nishi Ryoji, Suzuki Masashi, Koike Haruki, Katsuno Masahisa, Ogawa Momohara Mariko, Muro Yoshinao, Akiyama Masashi	4. 巻 4
2. 論文標題 ANCA associated neuropathy in systemic sclerosis: A case report and review of literature	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Cutaneous Immunology and Allergy	6. 最初と最後の頁 34 ~ 36
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/cia2.12153	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小池春樹、古川宗磨、毛利尚裕、深見祐樹、飯島正博、勝野雅央
2. 発表標題 血管炎における末梢神経病変の超微形態学的検討
3. 学会等名 第63回日本神経病理学会総会学術研究会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池春樹、仁紫了爾、八木覚、古川宗磨、深見祐樹、飯島正博、勝野雅央
2. 発表標題 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症における好酸球脱顆粒の超微形態学的検討
3. 学会等名 第34回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池春樹、八木覚、古川宗磨、深見祐樹、飯島正博、勝野雅央
2. 発表標題 血管炎性ニューロパチーにおける好中球と血管内皮の超微形態学的検討
3. 学会等名 第33回日本末梢神経学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小池春樹、毛利尚裕、深見祐樹、飯島正博、勝野雅央
2. 発表標題 血管炎性ニューロパチーにおける好中球の行動様式に関する超微形態学的検討
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 小池春樹、毛利尚裕、深見祐樹、仁紫了爾、飯島正博、勝野雅央
2. 発表標題 血管炎における好中球の行動様式に関する超微形態学的検討
3. 学会等名 第32回日本神経免疫学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 小池春樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 8
3. 書名 Annual Review 神経 2021	

1. 著者名 小池春樹	4. 発行年 2021年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 4
3. 書名 脳神経内科診断ハンドブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	勝野 雅央  (Katsuno Masahisa)  (50402566)	名古屋大学・医学系研究科・教授   (13901)	
研究分担者	飯島 正博  (Iijima Masahiro)  (40437041)	名古屋大学・医学部附属病院・客員研究者   (13901)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------