

CIDP の髄液サイトカイン動態の解析

分担研究者 村井弘之

共同研究者 梅 風君、石津尚明、三野原元澄、小副川学、吉良潤一

研究要旨

我々は髄液 CD4 陽性 T 細胞内サイトカインを測定する系を樹立し、今回 CIDP, 多発単神経炎, 非炎症性対照神経疾患(OND)を対象に測定を行った。髄液を採取後ただちに遠心, PMA と ionomycin 存在下でインキュベートした後, 細胞を CD4, IFN γ , IL-4 で染色し, フローサイトメトリーで測定した。IFN γ ⁺IL-4 細胞%はすべての群で末梢血に比べ髄液でその%が有意に高値であった。髄液細胞を比較すると, OND に比べ CIDP にて IFN γ 陽性細胞が有意に高かった。IFN γ IL-4⁺細胞%は, 各群とも髄液よりも末梢血で高い傾向にはあったが, 有意差はなかった。IFN γ /IL-4 比は, 各群とも末梢血に比較して髄液で高値を示していた。また, OND に比べ CIDP で有意に高値であった。また IVIG 治療反応群は治療抵抗群と比べ, IFN γ ⁺IL-4 細胞%が有意に高いことが示された。CIDP では髄腔内は IFN γ 陽性細胞が増加しており, より Th1 へシフトした状態になっていると考えられた。また, IFN γ ⁺IL-4 細胞%が IVIG 治療反応性のマーカーになりうることが示唆された。

研究目的

CIDP では, 生検神経局所において T 細胞の浸潤は認められることより, 発症における T 細胞の重要性が指摘されている。また, 髄液で CXCL10 (IP-10) が増加しているとの報告, 局所浸潤 T 細胞で CXCR3 の発現が亢進していることなどより Th1 細胞の病因への関与が考えられている。ELISA で CIDP の髄液における各種サイトカインを測定した報告では, その大部分は検出感度以下であった。このため, 髄液細胞内サイトカイン産生能を測定することが重要と考えられるが, 髄液細胞は脆弱であり, 培養中に失われてしまう率が高いため報告がない。われわれは髄液細胞内サイトカイン産生能を測定する系を樹立し, 今回 CIDP 等で測定を行った。また, IVIG 治療反応群と治療抵抗群とにおいて髄液細胞内サイトカイン産生能の違いを比較した。

研究方法

対象は CIDP9 例, 多発単神経炎(MNM)8 名, 非炎症性対照神経疾患(OND)12 名である。CIDP は全例 IVIG による治療を行った。髄液は採取後ただちに 4°C, 800rpm で 5 分間遠心, 末梢血は採血後比重遠沈法でリンパ球を分離した。得られた細胞を PMA, ionomycin, brefeldin A の存在下で 37°C, 4 時間培養し, CD4, IFN γ , IL-4 で染色後, フローサイトメトリー法で測定した。また, CIDP の重症度を Hughes' grading score で評価し, IVIG 治療後に score が 1 段階以上改善したものを治療反応群と定義した。群間比較の統計学的解析は Mann-Whitney U Test を用いた。

研究結果

IFN γ ⁺IL-4 細胞%は, すべての群で, 末梢血に比べ, 髄液においてその%が有意に高値であった。髄液細胞を比較すると, OND に比べ, CIDP において IFN γ 陽性細胞%が有意に高か

った。MNM では IFN γ 陽性細胞の%がばらついていて、IFN γ IL-4⁺細胞%は、各群とも髄液よりも末梢血で高い傾向にはあったが、有意差は検出されなかった。また、群間の比較でも有意差はなかった。IFN γ /IL-4 比は、IFN γ 陽性細胞の%を反映して、各群とも末梢血に比較して髄液で高値を示した。また、OND に比べ CIDP で有意に高値であった (図 1)。また各種臨床パラメータのうち、細胞内サイトカイン産生能と相関する唯一のパラメータが IVIG 治療反応性であった。治療反応群は治療抵抗群と比べ、IFN γ 陽性細胞の%が有意に高い (50.4% vs 38.8%) ことが示された (図 2)。

考察

CIDP では OND よりも髄液中では IFN γ IL-4⁺細胞%が有意に高く、Th1 シフトしていることが示唆された。これはすでに報告されている CIDP 髄液中の IP-10 上昇と符合する結果であった。MNM では IFN γ IL-4⁺細胞%の値がばらついていて、これは疾患の heterogeneity を示唆しているものと考えられた。また、炎症性ニューロパチーのみならず、OND でも髄液では末梢血よりも Th1 シフトしていることが示された。これはケモカインレセプターの研究でも指摘されており、その意義の解明が待たれる。今後髄液でどの Th1 subgroup が上昇しているかを検討する予定である。さらに、これまで CIDP において IVIG に対する治療反応性を予測する良いマーカーは存在しなかった。今回の我々の研究では、髄液の IFN γ IL-4⁺細胞%が高い群で治療反応性がよく、これが IVIG 治療反応性のマーカーになりうる可能性が示唆された。

結論

CIDP では OND よりも髄液中では IFN γ IL-4⁺細胞%が有意に高かった。髄液の IFN γ IL-4⁺細胞%が IVIG 治療反応性のマーカーになりうる可能性が示唆された。炎症性ニューロパチーのみならず、OND でも髄液では末梢血よりも Th1 シフトしていた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

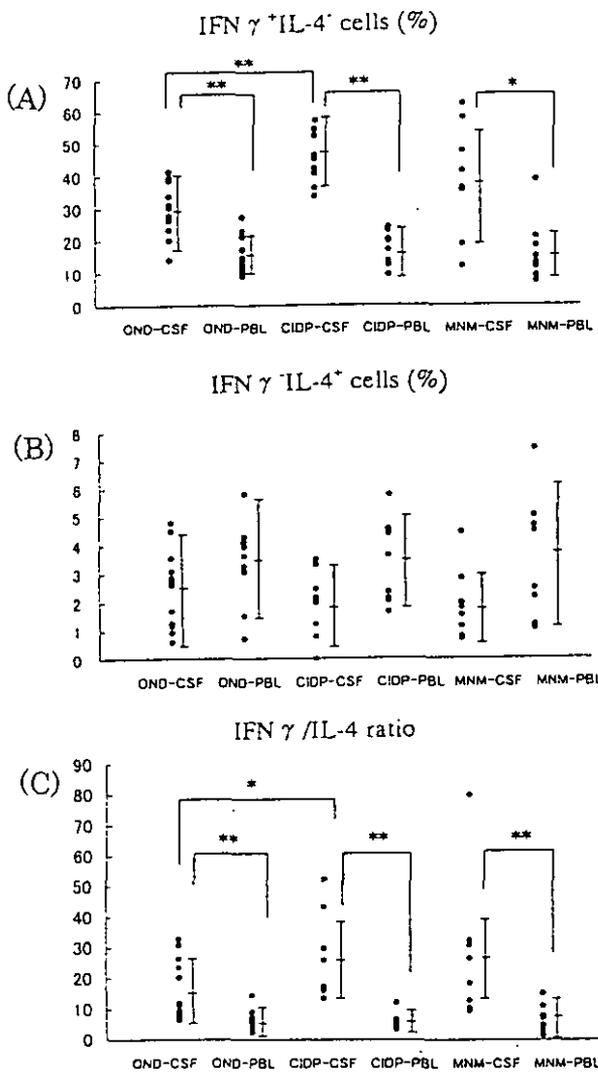


図1 各群における髄液と末梢血の細胞内サイトカイン産生能

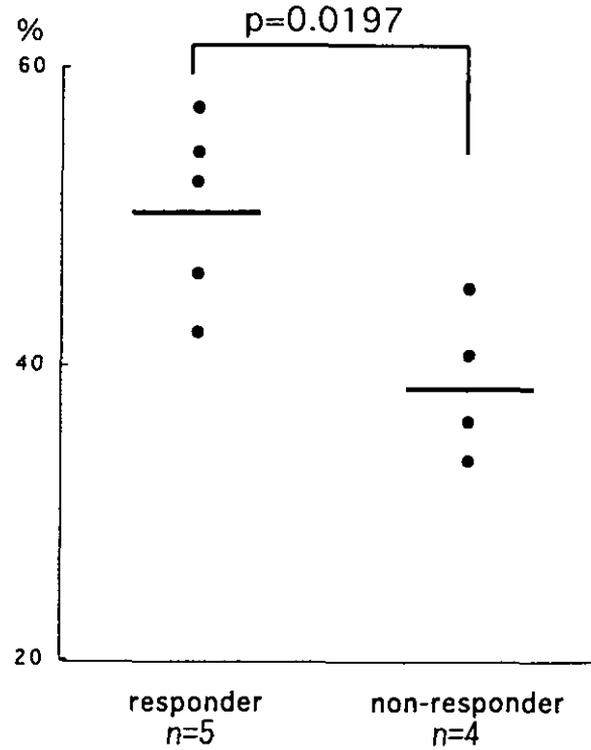


図2 IVIG治療反応性とIFN γ + IL-4⁺細胞%との関係

CIDP に対する免疫グロブリン療法の反応性に関わる 遺伝子的背景の検索

分担研究者 祖父江 元¹⁾

共同研究者 飯島正博¹⁾、服部直樹¹⁾、田中章景¹⁾、山本正彦¹⁾

吉原 剛²⁾

遺伝性ニューロパチーの診断システムの確立および治療に関する研究班

研究要旨

免疫機序が病態に関与すると考えられている CIDP には副腎皮質ステロイド、血液浄化療法、免疫グロブリン療法 (IVIg) が、エビデンスを得た治療法として認知されている。とりわけ IVIg 療法に関してはその有効性に加え、利便性なども影響して頻用される傾向が認められる。しかし治療反応性の悪い、または非反応群の存在も知られるようになってきた。そこで今回治療反応別に臨床及び電気生理所見、加えて遺伝子発現解析、遺伝子多型解析について両者の差異を検討した。その結果臨床及び電気生理所見では軸索障害の程度により両者を特徴づける結果が得られた。また遺伝子発現解析では正常に対して高発現の免疫系遺伝子の存在が確認されたが、治療反応別では免疫系遺伝子に関しては一部にとどまった。また遺伝子多型解析では、治療反応群間で有意な SNP が複数確認された。IVIg 治療反応性を規定する因子として炎症細胞等による遺伝子発現の程度よりも症例ごとの遺伝子背景が関与する可能性が示唆された。

研究目的

CIDP の IVIg 療法の有効性については効果不十分なし無効群な群の存在が知られており、その背景には軸索障害の存在が関与するという既報告が示されつつある。我々は免疫グロブリンの治療反応性に関与する因子について、昨年度報告した臨床的、電気生理学的特徴に加え、発現 DNA プロファイルに基づく解析、single nucleotide polymorphism に基づく遺伝子的背景の解析を加え、CIDP の病態に関与する要因につき検討し報告する。

研究方法

IVIg 療法を初回治療に受けた 341 症例の CIDP 患者のうち、M 蛋白陽性群を除いた 312 症例を臨床及び電気生理所見の解析対象とした。IVIg 前後の modified Rankin scale および ODSS arm disability scale で 1 点以上のスコア改善を認めたものを反応群、それ以外を非反応群と定義した。

発現遺伝子解析には生検腓腹神経のマイクロアレイ解析を用い、治療反応別に 9600 の候補遺伝子での発現量を解析した。対象は腓腹神経生検を行った CIDP 症例で生検後初回 IVIg を施行し反応性については、上述に従った分類法での反応群 (6 症例)、非反応群

1) 名古屋大学神経内科

2) クロンテックバイオサイエンスラボ

(6症例)に、末梢神経障害所見を伴わない正常コントロール(3症例)を加えてクラスター解析を用いて検討した。遺伝子多型解析には倫理規定に基づいたインフォームドコンセントの条件を満たした120症例でSNP(single nucleotide polymorphism)を検討し、候補遺伝子には既報告で関与が推定されているもの、具体的には免疫関連因子、髄鞘および軸索構成因子を候補遺伝子として採用し、解析した。それぞれのSNPに関しては、allele頻度、genotype頻度、遺伝タイプ(dominant type, recessive type, additive type)別の χ^2 乗検定を行い、治療反応別の差異を検討した。

研究結果

臨床的に両者の規定因子として、性別(反応群 vs 非反応群=1.8:1.0 vs 2.9:1.0 $p<0.05$)、筋萎縮(51.5% vs 63.2% $p<0.0005$)、治療までの期間(7.8 ± 4.0 月 vs 9.8 ± 3.5 月 $p<0.0005$)、ADLスコア(modified Rankin score; 2.6 ± 1.2 vs 2.2 ± 1.3 $p<0.0001$)が考えられた。治療までの期間をマッチさせた群(144症例)でも同様の結果を得た。電気生理所見では正中神経の運動神経伝導速度($p<0.0001$)および正中、尺骨、腓骨神経の運動神経複合活動電位($p<0.05\sim p<0.0001$)で有意な差異を認め、以上より軸索障害がIVIg反応性に重要な要因であることが示された。遺伝子発現解析ではTNF alphaなどの免疫系関与遺伝子でCIDP症例群と正常コントロールとの間で有意な差が認められたが治療反応別では有意差は認めなかった。また、遺伝

子多型解析では髄鞘や軸索を構成する候補遺伝子で、エクソン内のアミノ酸コード領域に有意なSNPの存在が示され、同部位でのアミノ酸置換が判明した。

考察

CIDPの臨床および電気生理所見ではIVIg治療反応性を規定する因子として、軸索障害の合併またはその程度が重要な要素であると考えられた。すなわち筋萎縮の有無、CMAP所見が治療反応性を反映している可能性がある。また遺伝子発現解析では正常に比べて免疫系遺伝子が高発現であったことは既報告に合致するが、治療反応別では明らかな際を認めなかったこと、さらに遺伝子多型解析で髄鞘及び軸索の構成因子で、治療反応間で有意なアミノ酸置換をきたすSNPを認めたことから、IVIg治療反応性を規定する因子は免疫反応の差異にとどまらず、軸索の脆弱性や再髄鞘化に関与する症例ごとのもつ遺伝子的背景が関与する可能性が示された。

結論

IVIg反応性によりCIDPの遺伝子的背景の検討が今後も重要な病態解明のきっかけになりうることを示された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) の骨格筋変化に関する 免疫組織学的検討

分担研究者 清水潤 東京大学医学部神経内科

共同研究者 加納聡子、三方崇嗣、辻省次

研究要旨

CIDP の筋における筋病理変化は十分に検討されていないため、我々は CIDP 15 症例の筋病理所見に関して免疫組織学的変化を含めて検討した。その結果、脱神経線維の増加を 5 例、タイプ群化を 10 例、target 形成を 5 例、type 2 線維萎縮を 7 例に認めた。炎症細胞浸潤は中等度のものが 1 例、軽度のものが 10 例存在した。間質の浮腫を 10 例に認めた。非壊死筋線維細胞膜上への抗原性の異所性発現が認められ、HLA-ABC が 8 例、HLA-DR が 2 例、C5b-9 の発現が 1 例で陽性であった。また、C5b-9 の間質への沈着を 4 例で認めた。CIDP の筋では高頻度で、免疫学的変化が存在することが明らかになった。非壊死筋線維上への HLA-ABC の異所性発現がみられる症例は筋萎縮の存在する傾向があり、組織内の LCA 陽性細胞の浸潤度と関連した。CIDP の筋自体の免疫学的変化の意義についてはさらに検討する必要がある。

研究目的

CIDP の筋における筋病理変化は十分に検討されていない。治療に抵抗し筋力低下が持続する例や筋萎縮が進行する例もあり、筋の病理変化にも注目する必要がある。ところで、筋炎では炎症細胞浸潤に先立ち非壊死筋線維に HLA-ABC の発現を認め、免疫学的変化が筋の機能障害と関連することが知られており、同様の変化が存在するか CIDP の筋病理所見に関して免疫組織学的変化を含めて検討する。

研究方法

1990 年 から当科で経験され、アメリカ神経学会 Ad Hoc 小委員会の CIDP の診断基準を満たす患者で腓腹神経と短腓骨筋の同時生検をされた 14 例と上腕二頭筋生検をされた 1 例 (Definite 7 例、Probable 8 例)。臨床所見はチャートにより解析した。筋病理所見は、ルーチン染色 (HE 染色、Gomori-Tri 染色、NADH-TR 染色、NSE 染色、ATPase 染色) と免疫染色 (LCA、HLA-ABC、HLA-DR、C5b-9) を行い解析した。筋の免疫学

的变化に関する疾患対照としては、HMSN 5 例、非炎症性 neuropathy 3 例、MND 5 例を用いた。インフォームドコンセントを得た症例を用いて検討した。

研究結果

対象例は 18 歳から 81 歳、生検までの期間は、2 ヶ月から 36 ヶ月であった。下肢の筋力の平均は 2.7/5。筋萎縮は 7 例に認めた。生検筋組織の検討では、脱神経線維の増加を 5 例、径の大きい線維のタイプ群化を 10 例に認め、target 形成を 5 例、type 2 線維萎縮を 7 例に認めた。炎症細胞浸潤は 20 個以上の集簇が 1 例、5 個以上の集簇が 10 例存在。間質の浮腫を 10 例に認めた。生検時に筋萎縮の目立つ症例で神経原性変化や type 2 線維萎縮がめだつたが、これらの変化は必ずしも罹病期間や筋力低下と関連していなかった。また、type 群化のめだつ症例では、長期の罹患にもかかわらず筋萎縮はなかった (表 1)。非壊死筋線維細胞膜上への抗原性の異所性発現が認められ、HLA-ABC が 8 例

(図 1)、HLA-DR が 2 例 (図 2)、C5b-9 の発現が 1 例であった。また、C5b-9 の間質への沈着を 4 例で認めた。非壊死筋線維上への HLA-ABC の異所性発現がみられる症例は筋萎縮の存在する傾向があり、組織内の LCA 陽性細胞の浸潤度と関連した (表 2)。このような免疫学的変化は疾患対照の他の非炎症性神経疾患には認めなかった。

考察

CIDP では、脱髄に伴う伝導ブロック、脱髄に伴う 2 次的な軸索障害が筋萎縮や筋力低下の主な原因であるが、今回我々は CIDP の生検筋で高頻度で免疫学的変化が存在することを明らかにした。その変化の分布は瀰漫性であり神経原性に伴う 2 次的変化とは異なった。このことより、CIDP の筋自体にも液性免疫機序の関与が存在すると考えた。本検討で明らかになった CIDP 筋における免疫学的変化が、炎症性変化が筋内神経を介する形で広がったものであるか、筋炎で推測されているように筋線維の機能に変化を及ぼすものであるかは、さらに検討していく必要がある。

図 1. CIDP 症例の筋(症例 10), HLA-ABC 染色



筋線維上に広範に抗 HLA-ABC の異所性発現を認める

図 2. CIDP 症例の筋(症例 13), HLA-DR 染色

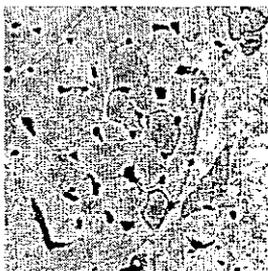


表 1. 筋病理所見と臨床所見の対応

		筋病理所見					臨床所見				
		小魚化線維	タイプ 2 線維萎縮	Type 2 線維萎縮	Target	浮腫	健側筋力 (M)	筋力低下	筋萎縮	MCV (m/s)	結晶蛋白 (mg/dL)
case 1	74M	++	++	-	++	+	11	(++)	+	20	73
case 2	81M	±	++	-	-	-	4	(++)	-	21	57
case 3	33M	±	++	+	++	+	7	(++)	+	22	529
case 4	49F	±	±	-	++	+	7	(+++)	+	12	33
case 5	34F	-	±	-	-	-	4	(+)	-	30	290
case 6	63M	±	++	-	+	+	10	(+++)	-	N.E.	88
case 7	32F	±	+	-	-	+	11	(+)	+	41.3	494
case 8	54M	+	±	-	-	+	2	(+++)	-	24.6	81
case 9	25F	++	++	+	-	-	24	(+)	-	32.9	239
case 10	44F	±	±	-	-	-	4	(+)	-	48.5	116
case 11	36F	+	-	+	-	+	10	(++)	-	34.9	145
case 12	30M	±	++	+	-	-	36	(+++)	+	46.5	83
case 13	53F	+	+	+	-	+	14	(+)	+	36.1	34
case 14	73M	±	±	+	+	+	4	(+++)	+	23	834
case 15	18M	±	++	+	-	+	4	(+)	+	43.6	364

表 2. 筋の免疫学的変化と臨床所見

		筋の免疫学的変化					臨床所見				
		筋線維上の異所性発現 HLA-ABC	HLA-DR	C5b-9	LCA 陽性細胞浸潤度	免疫学的変化 C5b-9	健側筋力 (M)	筋力低下	筋萎縮	MCV (m/s)	結晶蛋白 (mg/dL)
case 1	74M	+	-	±	+	±	11	(++)	+	20	73
case 2	81M	-	-	-	±	+	4	(++)	-	21	57
case 3	33M	+	±	-	+	±	7	(++)	+	22	529
case 4	49F	+	-	-	+	±	7	(+++)	+	12	33
case 5	34F	+	-	-	+	±	4	(+)	-	30	290
case 6	63M	±	-	-	+	±	10	(+++)	-	N.E.	88
case 7	32F	±	±	-	±	-	11	(+)	+	41.3	494
case 8	54M	-	-	-	±	+	2	(+++)	-	24.6	81
case 9	25F	+	-	±	+	+	24	(+)	-	32.9	239
case 10	44F	+	+	+	±	±	4	(+)	-	48.5	116
case 11	36F	+	-	-	+	-	10	(++)	-	34.9	145
case 12	30M	-	±	-	+	±	36	(+++)	+	46.5	83
case 13	53F	+	+	-	++	++	14	(+)	+	36.1	34
case 14	73M	±	±	-	±	-	4	(+++)	+	23	834
case 15	18M	-	-	-	+	-	4	(+)	+	43.6	364

結論

CIDP の筋では高頻度で、非壊死筋線維上での HLA-ABC および HLA-DR の異所性発現が存在することが明らかになった。このことより、CIDP では筋線維自体への液性因子の作用が存在すること示唆され、脱髄や神経原性因子に加え、筋自体の免疫学的変化も筋の機能障害と関連する可能性が考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

シクロスポリン A を用いた難治性 CIDP の治療経験

分担研究者 結城伸泰

共同研究者 辰元宗人, 小鷹昌明, 平田幸一

研究要旨

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) や副腎皮質ステロイド療法で再燃してしまう難治性の慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) に、シクロスポリン A を試みた。8 例のうち 4 例は完全寛解に至り、2 例は再燃期間が延長した。残り 2 例は、筋痛が出現したために中止した。IVIg や副腎皮質ステロイド薬で寛解を維持できない難治性の CIDP には、シクロスポリン A を考慮すべきと思われた。シクロスポリン A の副作用として、腎機能障害に加えて横紋筋融解症にも留意する必要がある。

研究目的

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) では、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) や血漿浄化療法を行っても、数週後に再燃してしまう例が多い。こうした例における寛解維持の治療選択に関しては、対照試験が行われていないため確立していない。難治性 CIDP におけるシクロスポリン A (CyA) の有効性については報告が 2 つある^{1,2}。われわれは、副腎皮質ステロイド療法とシクロホスファミド・パルス療法で再燃を抑えきれなかった症例に、CyA を試みて寛解を維持できた。本症例に基づき CIDP に対する暫定的な治療アルゴリズムを作成し (Figure)、以降それに準じて治療を行っている。当院における CyA を用いた CIDP の治療経験の結果を報告する。

対象と方法

American Academy of Neurology の診断基準を満たす CIDP 患者 8 例を対象とした (Table)。5 例 (患者 4-8) は、治療アルゴリズム (Figure) にしたがって治療した。3 例 (患者 1-3) は、アルゴリズムを作成する以前の症例であった。治療の第 1 選択は、IVIg が禁忌でない限り IVIg (0.4 g/kg/日、5 日間) で行い、反応した時点で副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾン: 1 mg/kg/日) を開始した。

副腎皮質ステロイド療法中に再燃した場合には、IVIg をその時点で再開し、CyA に切り替えた。CyA は 3-5 mg/kg/日を投与し、トラフ値を 100-150 ng/ml に調節した。臨床症状を観察し、CyA の副作用を定期的に調べた。

結果 (Table)

8 例全例が IVIg に反応した。6 例は 1 回目の治療で反応したが、患者 3 と 8 は、それぞれ 3 回

目と4回目の治療の後から効果がみられた。副腎皮質ステロイド療法を行い、4例（患者1、3、4、5）は一時的に反応したが、減量中に再燃した。残り4例は、効果がみられなかった。

副腎皮質ステロイド薬に抵抗を示す難治症例に対し、CyAは8例中4例（患者1、4、5、6）で完全寛解に至った。2例（患者2、7）は再燃期間が延長した。残り2例（患者3、8）は、筋痛が出現したために中止した。

CyAで効果のみられない2例には、アザチオプリンを用いた。患者3は筋力の回復はみられなかったが、神経根痛が軽減したためIVIgの反復投与が5ヶ月以上に延長している。患者8は、肝機能障害が出現したために中止した。現在IVIgの反復投与を3ヶ月毎に行っている。

考察

副腎皮質ステロイド薬に抵抗を示す難治性CIDP症例に対し、CyAは8例中6例に有効であった。最近、CIDPの治療アルゴリズムが示され³、IVIgとステロイドにて寛解が維持できない場合には、免疫抑制剤を検討すると記載されていた。しかしながら、どの薬剤をどのように投与すればよいか明記されていなかった。本邦においても、難治性CIDPにおける免疫抑制剤に対しては、対照試験は行われていない。われわれは、難治性CIDPにCyAが有効である報告に基づき本薬剤を試みた。現時点においては、IVIgやステロイドで寛解を維持できない場合には、CyAを考慮すべきであろう。CyAの副作用として、腎機能障害に加え、筋痛やCK上昇によ

る横紋筋融解症に留意する。

将来的には、不均一な症候群であるCIDPを臨床像や自己抗体により細分化し、各々の発症機序を解明し、サブグループに応じた治療を開発していくことが望まれる。現段階では次善の策として、上述したように一定の治療指針に基づいて治療を行っている。経験を蓄積することによって、臨床像によりこの症例は副腎皮質ステロイド薬が有効であるとか、副腎皮質ステロイド薬は無効なので最初からCyAの投与が望まれるとか、予測できるかもしれない。

文献

1. Mahattanakul W, et al. Treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with cyclosporin-A. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:185-7.
2. Barnett MH, et al. Cyclosporin A in resistant chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Muscle Nerve* 1998;21:454-60.
3. van Schaik IN, et al. Intravenous immunoglobulin for chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: a systematic review. *Lancet Neurol* 2002;1:491-8.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

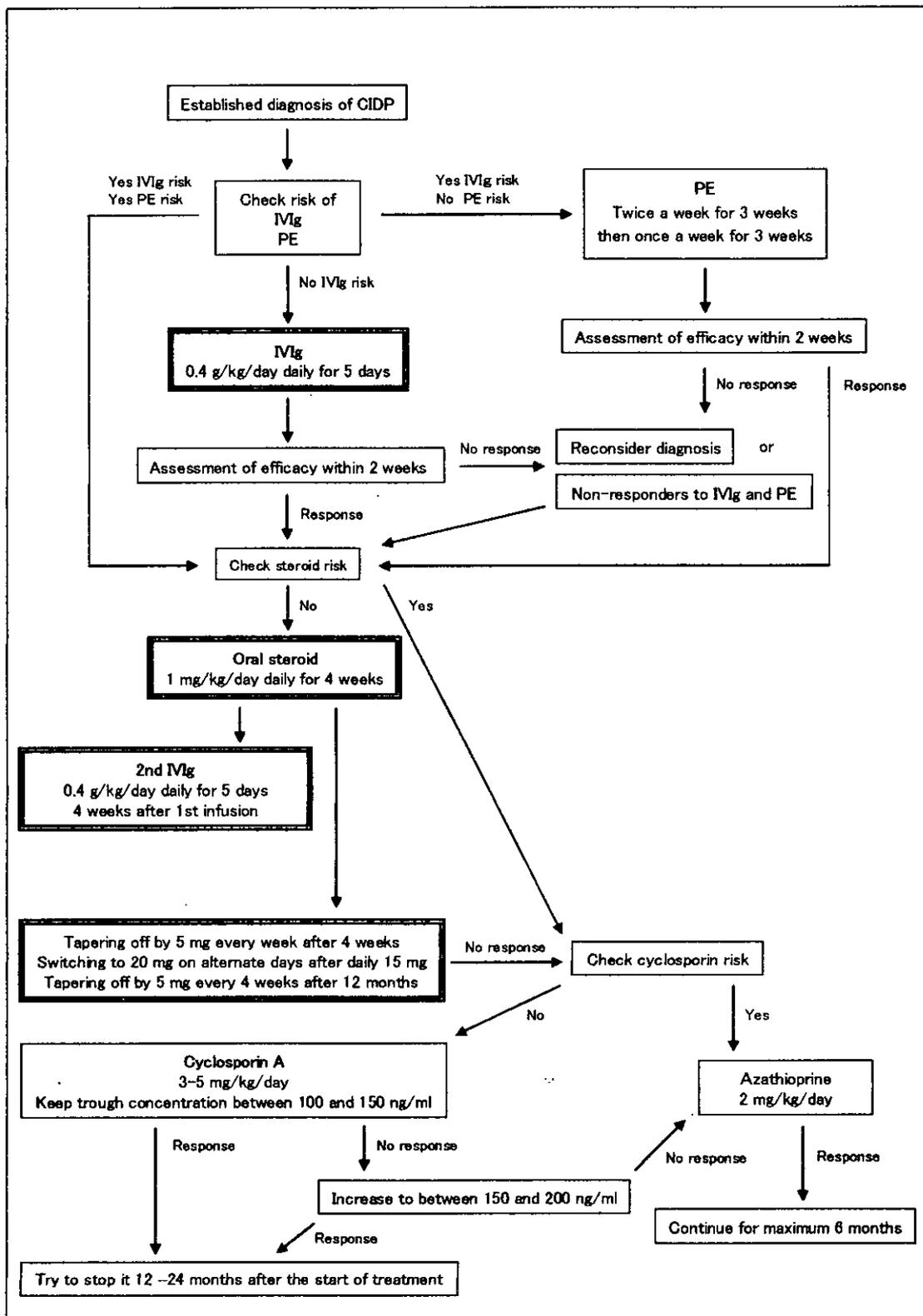


Figure. Treatment algorithm for CIDP

Table. Responses of and outcomes for CIDP patients after treatment with the proposed standard protocol

Patients	Age at onset/sex	Initial therapies	Maintenance therapies			Outcomes
			1	2	3	
1	34/M	Plasma exchange responded	Oral steroid responded, relapsed during tapering	Cyclophosphamide pulse unchanged	IVIg responded CyA responded	Stabilized for 51 months
2	53/M	IVIg responded	Oral steroid unchanged	Cyclophosphamide pulse unchanged	CyA responded	Stabilized for 17 months maintained IVIg
3	54/F	Oral prednisolone responded	IVIg responded	CyA unchanged muscle pain	Azathioprine responded	Stabilized for 5 months maintained IVIg
4	45/F	IVIg responded	Oral steroid responded, relapsed during tapering	CyA responded		Stabilized for 9 months
5	34/F	IVIg responded	Oral steroid responded, relapsed during tapering	CyA responded		Stabilized for 20 months
6	65/F	IVIg responded	Oral steroid unchanged	CyA responded		Stabilized for 18 months
7	42/M	IVIg responded	Oral steroid unchanged	CyA responded		Maintained IVIg
8	47/F	IVIg responded	Oral steroid unchanged	CyA unchanged muscle pain	Azathioprine Liver dysfunction	Maintained IVIg

IVIg = intravenous immunoglobulin, CyA = Cyclosporin A

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーにおける 併用強化療法に関する研究

分担研究者 郡山達男¹⁾

共同研究者 池田順子²⁾、原田 暁²⁾、檜垣雅裕¹⁾、片山禎夫¹⁾、越智一秀³⁾、
松本昌泰⁴⁾

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の6例に併用強化療法として免疫吸着療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン大量静注療法を行い、プレドニゾン (PSL) 30mg 隔日内服から漸減した。経時的に臨床症状の評価と血清 TNF alpha, M-CSF, IL-4, IL-10, IFN gamma を測定した。併用強化療法 1 クールを行った 6 例中 5 例は併用強化療法の終了時に modified Rankin scale が 1 改善し、以後寛解を保った。5 例中 4 例は PSL を中止することができた。血清 TNF alpha, M-CSF は各免疫療法で大きく変動した。CIDP は何らかの免疫療法を継続ないしは繰り返す症例が多く、副作用や医療経済面で問題になってくる。また治療反応性が悪くなり難治性になる例もある。いずれの治療も早期に行えば治療効果が高いことから、可能な限り早期に併用強化療法を行うことで寛解を導く可能性について検討していく必要がある。

研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の治療はステロイド剤、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、血液浄化療法を単独で行われる場合が多い。しかし一度の治療で寛解する症例は少なく、何らかの治療を継続ないしは繰り返す必要がでてくる¹⁾。ステロイドはコストは低い長期投与になる例が多く副作用の問題が生じる。血漿交換や IVIg を繰り返す症例の存在は医療経済的な面から問題になっている²⁾。

一方併用療法は難治例以外には一般的に用いられていない。今回我々は 6 例の CIDP の治療に際して併用強化療法を行うことにより、早期に寛解を導入し維持できるかについて検討を行った。同時に免疫療法前後の血清中のサイトカインの変動について検討した。

研究方法

症例は 2000 年 11 月から 2003 年 1 月までの連続した CIDP の 6 例である。治療前の modified Rankin scale (mRS) は全例 2、発症から併用強化療法までの期間は 3 ヶ月から 14 年であった (表 1)。併用強化療法は免疫吸着療法 (immunoadsorption therapy : IAT) に引き続きステロイドパルス療法を行い、プレ

1) 広島大学医学部附属病院脳神経内科
2) 広島県立広島病院神経内科
3) 国立療養所広島病院神経内科
4) 広島大学大学院脳神経内科学

表1 症例のプロフィールと併用強化療法による mRS, NDS の変化 (現在: 2004年1月末時点)

	症例 1	症例 2	症例 3	症例 4	症例 5	症例 6
性別	女性	女性	男性	女性	男性	女性
年齢	50	46	40	45	69	49
発症から併用強化療法までの期間	3ヶ月	4年	3ヶ月	14年	2年	7年
併用強化療法前の免疫療法	なし	あり	あり	あり	なし	あり
併用強化療法前のmRS	2	2	2	2	2	2
現在のmRS	0	1	0	1	2	0
mRSが1改善した時期	併用強化療法終了時	併用強化療法終了時	併用強化療法終了時	併用強化療法終了時	なし	併用強化療法終了時
併用強化療法前のNDS (points)	32	18	34	20	37	57
現在のNDS (points)	0	2	0	2	33	0
現在のPSL内服量 (mg/日)	0	0	0	0	0	5
PSL投与期間	36ヶ月	24ヶ月	22ヶ月	19ヶ月	2ヶ月	9ヶ月
免疫療法中止からの期間	2ヶ月	8ヶ月	11ヶ月	7ヶ月	継続中	継続中

ドニゾロン (PSL) 30mg を隔日で内服した。翌月にIVIg (0.4g/kg/日, 5日間) を1回行った。以後はPSLの内服治療を継続し、経過をみながら漸減した。臨床症状はmRSとneurological disability score (NDS) で評価した。治療前後のMacrophage colony stimulating factor (M-CSF), tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 4 (IL-4), interleukin 10 (IL-10), interferon gamma (IFN gamma) をELISA法 (R&D Systems Inc., Minneapolis, USA) で測定した。

研究結果

併用強化療法1クールを行った6例中5例は併用強化療法の終了時に速やかにmRSが1改善し、以後も再発せず病前と同じ日常生活を送ることができた。そのうち4例は19から36ヶ月後にPSLを漸減中止し、観察期間2から11ヶ月の間再発していない。6例中1例は併用強化療法の効果がみられなかった (表1)。

TNF alpha, M-CSF はIAT, ステロイドパ

ルス療法, IVIgにより大きく変動した (図1)。IL-4, IFN gamma はどの時点でも測定感度以下だった。

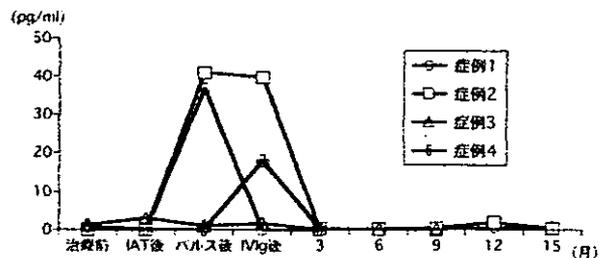


図1-A 併用強化療法によるTNF alphaの変動



図1-B 併用強化療法によるM-CSFの変動

考察

CIDPの治療として本邦で保険適応があるものは、副腎皮質ステロイドの経口投与、血液浄化療法、IVIgであり、これらの治療はそ

れぞれランダム化比較試験で有効性が示されている。単独治療において副腎皮質ステロイド、血漿交換 (PE)、IVIg の三者で短期的な有効性に有意差はなく、その効果はいずれも発症早期ほど高いことが知られている。しかし CIDP は慢性に経過する再発性、進行性ニューロパチーであり一度の治療で治癒することは少ない。

併用療法は難治例での有効例の報告があるが⁽³⁾⁽⁴⁾、本研究においては非難治例を対象とした。その結果 6 例中 5 例で寛解、4 例で PSL を中止できた。今回の検討から併用強化療法は CIDP の非難治例にも試みる価値があると考えられた。

TNF alpha, M-CSF の変動について、Ochi らは IVIg を施行した CIDP 患者で血清 M-CSF, monocyte chemoattractant protein-1 が治療により変動することを報告しており、変動が大きいほど治療反応性が良い可能性を示している⁽⁵⁾。治療による血清のサイトカインの変動は様々な因子が関与していると考えられるが、このような劇的なサイトカインの変動が、CIDP を寛解に導く免疫反応の終息に関わっている可能性が示唆される。

結論

CIDP において可能な限り早期に併用強化療法を行うことで寛解を導く可能性について検討していく必要がある。

文献

(1) Dalakas MC and Engel WK. Chronic relapsing (Dysimmune) polyneuropathy:

pathogenesis and treatment. *Ann Neurol* 9(suppl):134-135, 1981.

(2) Choudhary PP, Hughes RAC. Long-term treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy with plasma exchange or intravenous immunoglobulin. *Q J Med* 88:493-502, 1995.

(3) 森尚一郎, 川浪祥子, 広岡満ら. ステロイド療法と間欠的な免疫吸着療法および吸着後ガンマグロブリン静注法の併用が奏功した慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーの 1 例. *神経治療* 15: 43-47, 1988.

(4) Briellmann RS, et al.: Long-term treatment of chronic relapsing inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: combination of corticosteroids, plasma exchange and intravenous immunoglobulins. *Eur Neurol* 39: 190-191, 1998.

(5) Ochi K, et al.: Changes in serum macrophage-related factors in patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy caused by intravenous immunoglobulin therapy. *J Neurol Sci* 208:43-50, 2003.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

抗 MAG/ SGPG IgM 抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対する rituximab の使用経験

分担研究者 池田修一¹⁾

共同研究者 五野貴久¹⁾、下島恭弘¹⁾、石井亘¹⁾、星研一¹⁾、森田洋¹⁾、
松田正之¹⁾、薄敬一郎²⁾、結城伸泰²⁾

研究要旨

抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) / sulphoglucuronyl paragloboside (SGPG) IgM 抗体陽性の難治性慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) に対して rituximab の投与を行ない、その臨床的有用性について検討した。症例は 47 歳男性。慢性に進行する四肢遠位部の感覚障害と筋力低下を主症状とし、ステロイド療法、免疫吸着療法、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG)、免疫抑制薬投与等の従来からの治療はいずれも無効ないし効果不十分であった。Rituximab の投与後、髄液蛋白の低下とともに四肢の感覚障害は軽減し、IVIG の必要回数の減少が見られ、これらの臨床効果は約 10 か月間持続した。経過中、本薬によると考えられる副作用はなかった。Rituximab は CIDP 難治例に対する治療の一つの選択肢として有力で、今後症例数を増やして検討していく必要がある。

研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) では従来から副腎皮質ステロイド薬、血液浄化療法、免疫抑制薬、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) などの有効性が報告されてきたが、これらの治療に抵抗性で進行性の経過をとる難治な症例も少なくない。最近、そうした症例に対する治療の一つの選択肢として抗 CD20 抗体 (rituximab) が注目されている。我々は慢性進行性の経過をとり

種々の治療に対して抵抗性の抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) / sulphoglucuronyl paragloboside (SGPG) IgM 抗体陽性 CIDP 患者に対して本薬の投与を行ない、その臨床的有用性について検討した。

症例

47 歳男性。1995 年秋頃から四肢遠位部の感覚障害と筋力低下が出現し徐々に増悪した。2000 年 3 月、他院を受診し CIDP と診断され、経口 prednisolone、免疫吸着療法、IVIG で治療されたが症状は改善しなかった。同年 11 月、当科入

1) 信州大学医学部第三内科

2) 獨協大学医学部神経内科

院。筋力は上肢でほぼ正常であったが下肢では中等度低下しており、腱反射は四肢で消失していた。四肢遠位部を中心に異常感覚と深部感覚の低下が見られ、Romberg 徴候が陽性、失調性歩行を呈し、両上肢には姿勢時振戦が見られた。両鎖骨上窩には圧痛を伴う腕神経叢を触知し、MRI では同部と腰部の神経根に高度の肥厚を認めた。抗ガングリオシド抗体は陰性であったが抗 MAG/SGPG IgM 抗体が陽性で、髄液検査では総蛋白 287 mg/dl、IgG 34.5 mg/dl と著明な上昇が見られた。M 蛋白は血清と尿のいずれでも免疫固定法で陰性であった。神経生理学的検討では下肢で MCV と SCV の低下、終末潜時の延長、F 波伝導速度の低下が認められた。伝導ブロックは見られなかった。IVIg と血漿交換に加えて、cyclophosphamide pulse 療法 (1 g/m^2) を 2001 年 4 月までに毎月 1 回ずつ合計で 5 回施行したが、神経症状に明らかな改善は見られなかった。同年 5 月から経口 cyclosporin A (CyA、ネオーラル) を 200 mg/day で開始し、血漿トラフ値が $100\sim 150 \text{ ng/ml}$ になるように内服量を調節した。髄液蛋白の減少とともに四肢の感覚障害が改善し、車椅子移動であったものが同年 9 月には杖歩行が可能なまでに回復した。しかし 2002 年 1 月頃から下肢の異常感覚が再び強まり、髄液中の蛋白が上昇。症状軽減のために IVIg を頻回に (毎月 1 回) 必要とするようになった。2003 年 1 月には歩行が困難とな

ったため CyA を中止。倫理委員会の承認と本人からの informed consent を得た上で rituximab を $375 \text{ mg/m}^2/\text{week}$ で 4 週間続けて投与した。髄液蛋白の低下とともに四肢の感覚障害は軽減し、IVIg の必要回数の減少が見られ、同年 5 月頃には再び杖歩行が可能となった。血清中の抗 SGPG IgM 抗体価には本治療前後で有意な変動は見られなかった。神経症状は安定していたが、2003 年 10 月頃から再び感覚障害が増悪し、末梢血液中の CD20 陽性細胞数の上昇が見られたため、同年 11 月に 2 回目の rituximab 投与を行なった。神経症状は軽減しており、引き続き外来にて経過を観察中である。経過中、rituximab によると考えられる副作用はなかった。

(倫理面への配慮)

学内の倫理委員会です承を得た上で、rituximab 投与で期待できる有効性と副作用について患者に十分に説明を行ない、本薬の使用について了解を得た。

考察

抗 MAG/SGPG IgM 抗体陽性 CIDP は、多くが本例のように種々の治療に抵抗性で慢性進行性の経過をとることが知られている。血漿交換 + cyclophosphamide pulse 療法が有効であったとする報告がある一方で、本症が一般に高齢者に多く免疫抑制薬の投与が長期予後を改善するかどうか明らかでないことから、保存的治療を優先すべきであるとする報告もあ

り、確立された治療法がまだないのが現状である。本例は 47 歳と若く、日常生活における支障が大きいため積極的治療の適応と考え、CyA に続いて rituximab を導入した。本薬は CD20 に対するモノクローナル抗体で B 細胞の働きを選択的に抑制し、抗 MAG/ SGPG IgM 抗体の減少に伴って約 70%の本症患者で神経症状に改善が見られたことが報告されている。薬効は 6~9 か月とされており、我々の症例でも本薬を投与後約 9 か月は必要最低限の IVIG を併用することで神経学的に安定した状態を維持することが可能であった。Rituximab は本症の難治例に対する治療の一つの選択肢として有力で、今後症例数を増やして検討していく必要がある。

結論

抗 MAG/ SGPG IgM 抗体陽性の難治性 CIDP に対する rituximab の臨床的有用性について検討した。本薬は高価な薬剤ではあるが、抗 MAG/ SGPG IgM 抗体陽性例のみならず、他の CIDP 難治例に対しても臨床効果を期待できる可能性がある。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Crow-Fukase 症候群の診断基準の作成

分担研究者 納 光弘¹⁾

共同研究者 有村公良¹⁾、橋口照人²⁾、梅原藤雄¹⁾

研究要旨

Crow-Fukase 症候群の予後は、最近の治療法の進歩により、長期の生存例が多くなり改善しつつある。本症候群の予後をさらに改善させるには、より早期の的確な診断と適切な治療が重要である。しかしこれまで本症候群の診断基準は作成されておらず、特徴的な症候・症状が揃って初めて診断が下されるため、治療開始が遅れ予後に影響することが考えられる。最近米国で本症候群の診断基準が作成・報告されたが、本邦における従来の報告と各症候の頻度が異なり、本邦の症例の診断には不適切と考えられた。このため、Crow-Fukase 症候群の重要な診断・治療判定のマーカーである VEGF を含めた、本邦の症例に適した診断基準を作成した。

研究目的

Crow-Fukase 症候群 (CFS) の経過は Nakanishi ら 1) の平均 33 ヶ月という報告から、予後不良の疾患と考えられてきた。最近の治療の進歩で、より長期の生存例が多くなり Dispenzieri ら 2) の報告では平均 165 ヶ月となっている。確かに予後は改善しつつあるのが実感ではあるが、本症では、より早期の診断が予後を改善するために重要である。これまで本症候群の診断基準は作成されておらず、特徴的な症候・症状が揃って初めて診断が下されるため、治療が後手に回ることも時に見られた。つい最近 Dispenzieri ら 2) は自験例のデータをもとに診断基準を作成し報告したが、本邦における報告と各症候の頻度が異なり、本邦の症例に適応できるか否かは明らかではない。今回、私案として本邦の報告をもとに診断基準の作成を試みた。

研究方法

- 1) 鹿児島大学大学院神経病学講座
- 2) 鹿児島大学大学院循環器呼吸器病学講座

これまで比較的多数例の CFS の臨床解析を報告した Nakanishi¹⁾、Takatsuki³⁾、Soubrier⁴⁾、Disoenzieri²⁾ の文献をもとに各症状の頻度を各報告間で比較検討した。またこれまで血清 VEGF 測定を依頼された CFS 症例において各症状の組み合わせと血清 VEGF 値の関連を検討した。

研究結果

Dispenzieri ら 2) の診断基準は monoclonal gammopathy を伴う polyneuropathy が CFS の基本とする立場を取っているが、本邦からの報告では M 蛋白の頻度は約 75% であり、Dispenzieri ら 2) の診断基準を用いた場合は約 1/4 の症例が脱落する。また M 蛋白の有無と血清 VEGF 値の間には関連を認めず、M 蛋白陰性症例でも血清 VEGF 値は高値であり、他の典型的症候を伴っていた。このため polyneuropathy 以外の典型的症候 (血清 M 蛋白、臓器腫大、浮腫、皮膚病変、内分泌障害) はほぼ等価と考えられた。

血清 VEGF を測定した CFS を疑われた症例 46 例のうち 3 症候以上を有する症例は 39

例であり、全て血清 VEGF 値が正常対照群の上限 512pg/ml を越えていた。

考察

CFS は依然として難治性神経疾患であり、早期の診断と治療が必要である。しかし CSF 症例では、一般に発症初期には特徴的な症候の数は少なく、経過とともに揃ってくるため、早期の診断が可能な診断基準の作成が必要である。今回の検討から、Dispenzieri ら 2) の診断基準は必ずしも本邦の CFS の診断基準としては適切でなく、本邦独自の診断基準の作成が必要と考えられた。我々は血清 VEGF 高値を本症候群の診断に重要な一つの指標と考えているが、この血清 VEGF の値は polyneuropathy、臓器腫大、内分泌異常、浮腫、M 蛋白、皮膚症状の 6 つの主要症候のうち、3 つが揃うと有意に血清 VEGF が高値となることから、polyneurpathy を大症候として、血清 VEGF 高値を含めた 3 つの小症候が揃えば診断可能と考えたが、今後の検証が必要である。(表 1)

文献

1. Dispenzieri A, et al. POEMS syndrome: definition and long-term outcome. *Blood* 101: 2496-2506, 2003.
2. Takatsuki K, et al. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorders: clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpn J Clin Oncol* 13: 543-556, 1983.
3. Soubrier MJ, et al. POEMS syndrome: a study of 25 cases and review of the literature. French study group on POEMS syndrome. *Am J Med* 97: 543-553, 1994

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

表 1 Crow-Fukase 症候群の診断基準

* 大基準と少なくとも 3 つの小基準を満たすことが必要

大基準 I. 多発神経炎 (慢性、運動感覚型)

小基準 I. 血清 M 蛋白の存在

II. 臓器腫大 (リンパ節腫大、肝腫大、脾腫大、腎腫大など)

III. 浮腫 (腹水、胸水などを含む)

IV. 皮膚病変 (色素沈着、剛毛、血管腫など)

V. 内分泌障害 (陰萎、月経不全、耐糖能異常、甲状腺機能障害など)

VI. 乳頭浮腫

VII. 血清 VEGF 高値 (>500 pg/ml)

明らかな伝導ブロックを認めない多巣性運動ニューロパシーとALSとの新しい鑑別法
— 脊髄根磁気刺激による疲労試験の検討 —

分担研究者 梶龍児 (徳島大学神経内科)
共同研究者 野寺裕之, 和泉唯信, 坂本崇, 村瀬永子, 島津秀紀
(徳島大学神経内科)

研究要旨

電気生理学的に明らかな伝導ブロックを伴わない多巣性運動ニューロパシー (MMN) はしばしば筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と鑑別が困難である。MMNでは運動により脱力が増悪することが知られており、電気生理学的には運動依存性伝導ブロック (または過分極) として現れる。経皮的に頸髄根磁気刺激を行った結果、MMNではALSと正常者に比べ有意に運動後の伝導遅延や、CMAP持続時間の延長が見られた。今回提唱した我々の方法 ("fatigue test") は安全かつ短時間で実施でき、両疾患の鑑別に有用であると考えられる。

A 研究目的

MMNはIVI Gなどの免疫療法により治療可能な点で、ALSと鑑別されるべき疾患である。MMNの最大の特徴は神経伝導検査で伝導ブロックが存在することである。しかしながら、脊髄根や、神経叢に脱髄が有ることがMMNでは希ではなく、その場合伝導ブロックの証明は困難であることが多い。最近我々は、MMNにおいて、activity-dependent conduction block と呼ばれる、筋収縮後の一過性の軸索興奮性低下、伝導ブロックが起こることを報告した。そのメカニズムとして、筋収縮により、細胞内に流入した Na⁺イオンと、細胞外に流出した K⁺イオンを Na⁺-K⁺-ATPase が Na⁺対 K⁺比を 3 : 2 で交換輸送する結果、細胞内の過分極が起こる事が考えられている。今回我々は神経近位部の磁気刺激により、activity-dependent conduction block がMMNに特徴的に見られるか検討した。

B 研究方法

MMN (9例)、ALS (6例)、正常コントロール (10例) の3群に対し、磁気刺激を行った。MMNは緩徐進行性の非対称性脱力、筋萎縮を認め、IVI G療法によりMMTスケールが1以上改善し、上位運動ニューロン症状、感覚障害、自律神経障害を認めない者である。頸椎MRIで脊髄、神経根の圧迫像が有る者は除外した。ALS群は revised El Escorial criteria の definite 又は probable に適合するものとした。

円形コイルを用いて第7頸椎棘突起上から磁気刺激を行った。磁気刺激により最大振幅のCMAPが見られる磁気強度を用いた。記録は患者では患側 (またはより筋萎縮の強い側)、正常者では右で行い、記録電極をAPB上に固定した。ベースラインとして、最大上刺激を3回行い、CMAPの再現性を確認した後、60秒間の最