

多発性硬化症の免疫学・免疫遺伝学

太田 宏平^{*,**}
おおた こうへい

- MS は中枢神経ミエリンの慢性進行性の炎症性疾患である。
- ミエリン抗原特異的 Th1 細胞を介する脱髄が推定されている。
- Th1 サイトカイン/ケモカインの関与が観察される。
- 通常型 MS では HLA DRB1*1501 を高頻度にともなう。
- MS は多くの遺伝的要因と環境的要因の組合せで発症しているらしい。

Key Words 自己免疫疾患, ミエリン抗原特異的 T 細胞, Th1 細胞, 疾患関連遺伝子, マイクロアレイ

□ 多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) における脱髄機序

MS は中枢神経ミエリンの慢性進行性の炎症性疾患であり、血液、髄液中の活性化 T 細胞の出現、ステロイドパルス療法やインターフェロン (interferon : IFN) などの免疫学的治療によりその臨床経過が変化することから、その病因に何らかの免疫異常が関与していることは疑いない。健康人でも脳組織などを標的にし、攻撃しうる自己反応性 T 細胞は少数ながら存在することは証明されている。MS ではミエリン抗原特異的な CD4 陽性の T helper (Th) 1 細胞はウイルス感染などを契機に末梢の免疫系で活性化した後、中枢神経系に侵入する。その後、浸潤マクロファージやミクログリアなどからミエリン抗原の提示を受けて再活性化し、Th1 サイトカイン [インターロイキン (interleukin : IL)-2, IFN- γ , 腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α] を産生する。同時に炎症局所に動員されたミクログリア/マクロファージや抗体、補体などとともに脱髄を増幅する機序が推察されている (図 1, 図 2)。

□ 標的として想定されている脳抗原

ミエリン抗原、特にミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein : MBP) やプロテオリピッド蛋白 (proteolipid protein : PLP), ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) などの中枢神経ミエリン由来の諸蛋白は、実験的アレルギー性脳脊

髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis : EAE, 解説参照) を惹起するが、MS でもこれら抗原に特異的に反応する T 細胞を介し発症するのではないかと推察される。その他、脳由来抗原としてミエリン関連糖蛋白, α B-クリスタリン, 熱ショック蛋白などが知られている。脳組織破壊の結果、それまで隔絶されていた複数の脳抗原に対して免疫系の反応性が拡大し、組織侵襲の長期化や再発、寛解に関与する、いわゆる抗原拡散現象が EAE のみでなく MS でも起こりうると考えられている。

解説：実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis : EAE, 実験的自己免疫性脳脊髄炎 : experimental autoimmune encephalomyelitis ともいう) はラット、マウスなどの実験動物に種々のミエリン抗原を接種することにより人為的に発症させる脳脊髄炎である。感作抗原や動物の種、系統により寛解、再発をみとめ、免疫治療に反応し、ミエリン抗原特異的 Th1 細胞が病気の本態であることが証明されている。MS の動物モデルと目され、T 細胞介在の自己免疫モデルとして基礎免疫の分野でも研究が進んでいる。ヒト由来のミエリン抗原特異的 T 細胞が脳炎を惹起するか否かは EAE とは異なりヒトでは実証できない。最近、よりヒトに近いサル EAE で MBP 特異的 T 細胞による神経系の炎症が証明され、ヒトのミエリン抗原特異的 T 細胞にもこのような能力を有する可能性が強く示唆されている。

* 東京理科大学 理学部 ** 東京女子医科大学 神経内科

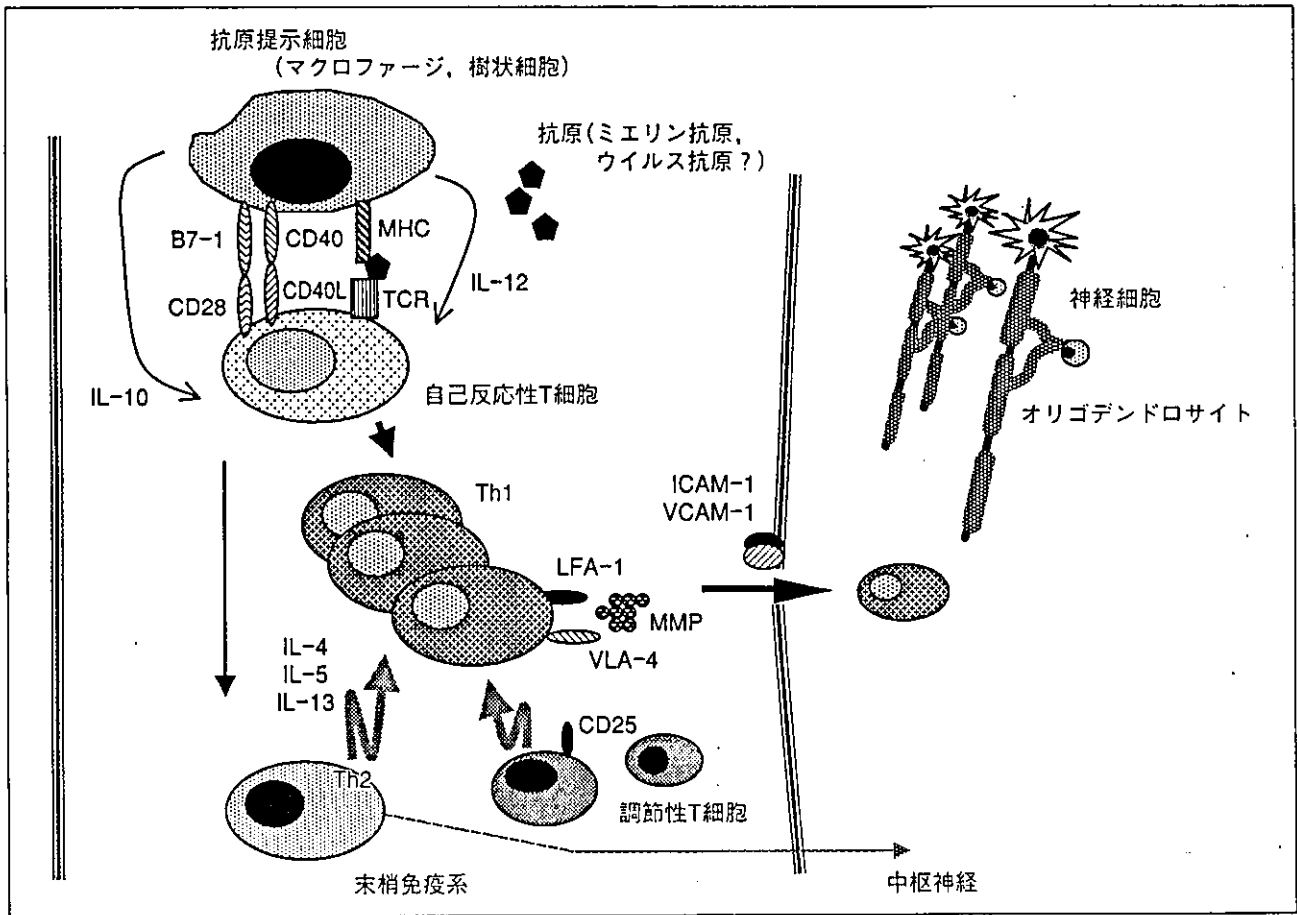


図1 自己反応性T細胞による発症機序-1

ミエリン抗原特異的 T helper (Th) 1 細胞は抗原提示細胞により抗原刺激を受け活性化した後、インテグリンなどの接着因子やマトリックス・メタロプロテアーゼ (matrix metalloproteinase : MMP) の発現増強をきたし、容易に血管外へ遊走し中枢神経系に侵入する。

□ MS における Th1/Th2 バランス

CD4 陽性 T 細胞は産生するサイトカインにより Th1 細胞と Th2 細胞におおまかに分類され、たとえば Th1 細胞の活性化が細胞性免疫を賦活し、一方、Th2 細胞は抗体産生により重要であり、これらの細胞集団のバランスで EAE などの疾病モデルのみならず、ヒトの感染症や多くの自己免疫疾患の病態が説明されている。前駆 T 細胞から Th1 細胞への分化には抗原提示細胞 (antigen presenting cell : APC) から主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex : MHC) と T 細胞受容体 (T cell receptor : TCR) を介した抗原提示とともに IL-12 が必須であり、Th2 細胞への分化は、同様に IL-4 や IL-10 が重要である。APC と T 細胞間の情報伝達には抗原分子による主刺激に加え、いくつかの補助シグナルが知られ、なかでも B7-1/B7-2 とそのリガンドである CD28/細胞

傷害性 T リンパ球関連抗原-4 (cytotoxic T lymphocyte associated antigen 4 : CTLA-4) の副刺激経路は重要である。APC 上の B7-2 は恒常的であるが、その発現は低く、一方、B7-1 は APC が活性化した時、その発現が増強する。さらに CD 28 を介した刺激は Th1 細胞の活性化を、CTLA-4 を介した刺激は抑制を誘導する。MS でも脱髄病巣で B7-1 が選択的に発現し、活性化した APC の存在が示唆されている。活性化した Th1 細胞は IFN- γ や TNF- α を産生し細胞傷害性 T 細胞として感染症や遅延型過敏反応において機能し、Th 2 細胞は IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 を産生し B 細胞の分化と抗体産生を促しおもにアレルギー疾患などで重要な役割を担い、また、Th1, Th2 細胞は互いに拮抗的に作用する。さらに抑制性サイトカインであるトランスフォーミング成長因子 β (transforming growth factor- β : TGF- β) 産生

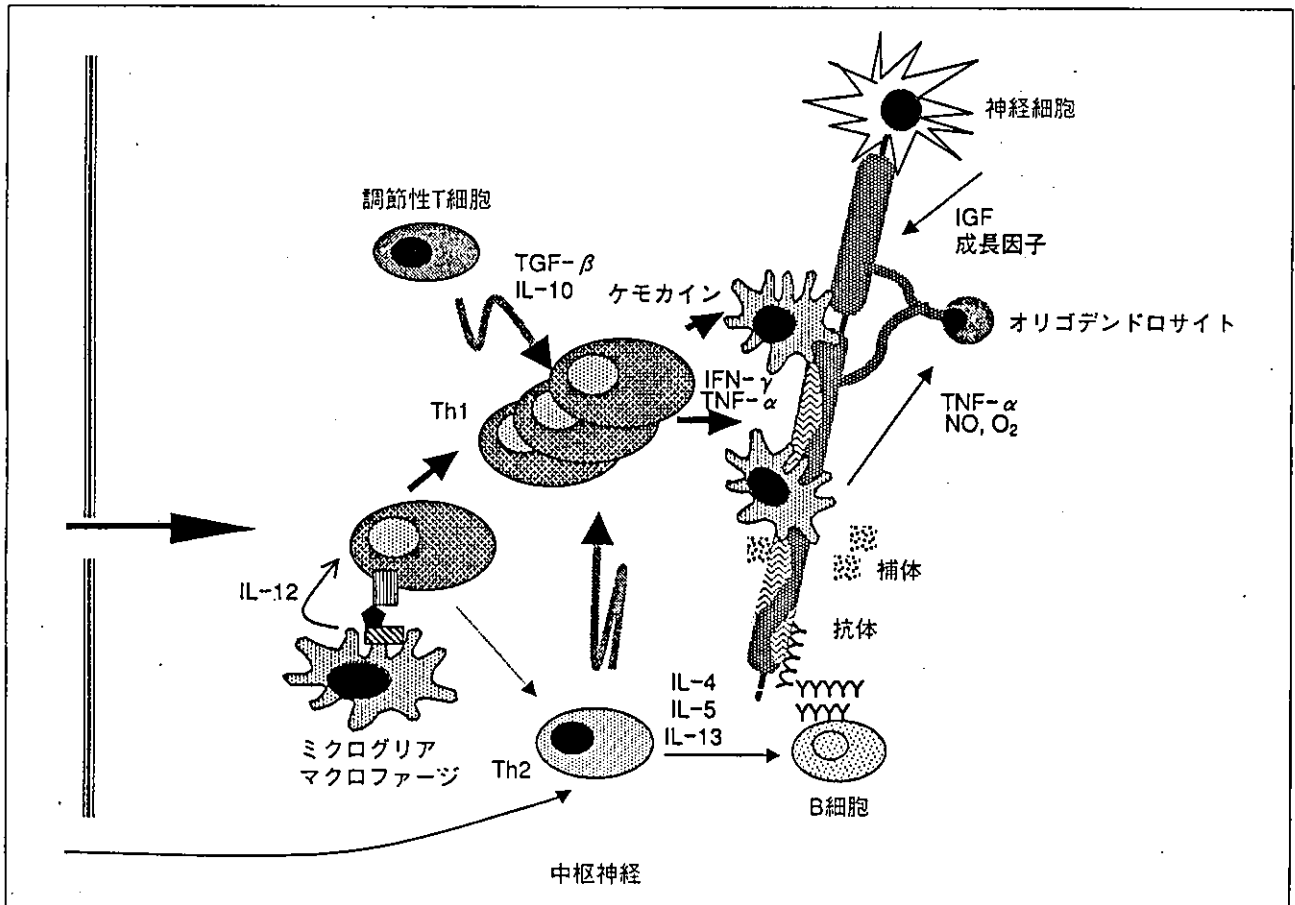


図2 自己反応性T細胞による発症機序-2

ミエリン抗原特異的 T helper (Th) 1 細胞は中枢神経系に侵入後、浸潤マクロファージやミクログリアなどからミエリン抗原提示を受けて再活性化し、インターロイキン (interleukin : IL)-2 やインターフェロン (interferon : IFN)- γ 、腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- α を産生する。そして産生したサイトカインによるミエリンの直接傷害に加え、ケモカイン産生によりミクログリア/マクロファージの病巣への集積を促進し、また、アストロサイトの活性化を誘導する。炎症局所に動員されたミクログリア/マクロファージは TNF- α や活性酸素、一酸化窒素などを介してミエリン傷害を促進する。さらに、B 細胞の抗体産生に関与し抗体依存性細胞傷害や補体活性化などを介してオリゴデンドロサイトやミエリン破壊を増幅する。

の Th3 細胞なども MS の病態に関与していると考えられている。

MS では末梢血や髄液中のミエリン抗原特異的 Th1 細胞や脱髄病変での Th1 サイトカインが認められている。たとえば慢性進行型 MS 患者の末梢血単核球の IL-12, IFN- γ , TNF- α の発現はコントロールに比べ高く、サイクロフォスファミドや IFN- β の臨床効果発現には IL-12 の産生抑制が重要である。また、回復期 MS のミエリン抗原特異的 T 細胞の IL-10 産生は高く、TGF- β の産生も示唆されている。このように病期により産生されるサイトカインは変動し、この特性より Th1 から Th2 細胞への免疫シフトや Th3 細胞を誘導する治療的手段が考えられる。たとえばミエリンの

経口投与によるオーラルトレランスでは TGF- β 産生のミエリン抗原特異的 Th3 細胞が誘導され、また、MBP のアナログペプチドによる治療ではアナログペプチドのみならず MBP にも反応する IL-5 と IL-13 産生の Th2 細胞の誘導が認められている。

□ Th1/Th2 細胞とケモカイン

ケモカインは免疫細胞の遊走を制御する生理活性物質として同定され、これまで IL-8, monocyte chemoattractant protein-1, macrophage inflammatory protein-1 α , gamma-interferon inducible protein (IP)-10, ランテス (RANTES) をはじめ多くのケモカインが知られている。また、ケモカイン受容体は Th1 細胞には

CXCR3, CCR5 が選択的に発現し、一方、Th2 細胞には CCR4, CCR3, CCR8 の発現があり、それぞれの T 細胞の遊走やホーミングに関与している。MS では髄液中のランテスや IP-10 濃度が高く、脱髄病巣の血管周囲では CXCR3 (IP-10 の受容体) が、活動性病変浸潤リンパ球、マクロファージ、ミクログリアでは CCR5 (ランテスの受容体) の発現がみられ、このようなケモカイン、ケモカイン受容体の動態も MS における Th1 優位性を示唆している。

□ T 細胞寛容と調節性ネットワーク

MS はその経過中、再発と寛解を示すが、なんらかのトリガーによる T 細胞寛容の破綻とその回復が発病やその時々病態を修飾すると考えられている。末梢における T 細胞寛容の機序として、免疫系と標的抗原の隔離、活性化 T 細胞の細胞死やアレルギーの誘導、B7 と CTLA-4 のシグナルを介する T 細胞の負の制御、TGF- β や IL-10 を産生する調節性 T 細胞や Th2 細胞、さらには CD25 陽性 T 細胞などによる Th1 細胞の抑制が考察されている。

□ MS の遺伝的、免疫遺伝学的側面

病気とは生物の生理機能が損なわれ、生命の維持に不都合な状態と定義できるが、近年の分子生物学の発展により、遺伝的要因の関与も詳細に解析される時代になった。そのため、すべての疾病の病因は遺伝的要因と環境的要因の二者の関与の程度により説明可能となった。神経疾患で、たとえば、ある遺伝子の異常をとめない、そしてこれは古典的なメンデル遺伝が観察されるが、ハンチントン病や筋ジストロフィーは 1 つの遺伝子の欠損や変異がその発症に 100% 関与している。これらの疾病の発症には原因となる遺伝子の異常が不可欠である。一方、この対極にあるものは、ある種の中毒や、外傷などで、薬品の暴露や外傷などの場合、その発症は疑いもなく、環境要因が主体で、遺伝的要因はほとんど考慮する必要はない。しかし、このように両極にある病気はごく限られたものであり、MS を含む多くの疾病はこの間で多数の遺伝的要因と環境的要因の複雑な組合せで発症すると考えられている。

大雑把に言って、血縁関係を有しない MS の有病率は約 0.1% (日本人の場合もっと少なく 0.01%) であるが、一方、一卵性でない兄弟の場

合は 1~2%、さらに一卵性双生児ではその 10 倍に跳ね上がる。一卵性双生児では両者が MS である場合には MBP 抗原刺激後の末梢血 T 細胞の TCR レパートリーの偏りは一致し、MHC や TCR を含む遺伝的因子の発症への関与が強く示唆されている。しかし、一卵性双生児間でも MS の発症に違いがあることは遺伝的因子以外 (たとえば環境因子) の影響が大きいことをまた示している。免疫応答遺伝子であるヒト組織適合性白血球抗原 (human histocompatibility leukocyte antigen: HLA) の HLA-DR15 (DRB1*1501-DQA1*0102-DQB1*0602) は欧米人 MS の 50~60% 以上に認められ、その頻度は高いと報告されてきた (最近、日本人の通常型 MS でも DRB1*1501 が高頻度にとまることが明らかとなった)。また、この近傍にある非 HLA 遺伝子でかつ、炎症関連蛋白である TNF や TAP (transporter associated with protein processing)-1 や TAP-2 遺伝子との関連も示唆されている。また、本邦に多い視神経脊髄型 MS と DPB1*0501 の関連も指摘されている。

MS における単一遺伝子の検討では、CTLA-4 遺伝子多型が T 細胞上の CTLA-4 発現に影響し T 細胞活性化に関与していることが他の自己免疫疾患と同様に観察されている。さらに TNF や IL-1 を含む多くのサイトカインやビタミン D 受容体、エストロゲン受容体、オステオポンチンなどの炎症関連因子の遺伝子発現や遺伝子多型について多数の報告はあるが、今後の追試が待たれる事項も多い。

これまで、疾患の原因となる未知の遺伝子の解析には、ある家系内発症の発症者、未発症者の遺伝子を系統的に解析する連鎖解析の手法が用いられ、疾患と強い関連を有する (直接発症に結びつく) 遺伝子、遺伝子産物が同定されてきた。MS を含め、多遺伝子疾患と考えられる多くの疾患ではこのような解析では、環境要因や遺伝的要因の違いが多すぎるため目的とする疾患関連遺伝子の解明には結びつかない。最近、大集団を対象として多数の遺伝子発現を網羅的に解析する方法 (一塩基多型のデータ集積とそれをもとにさまざまな集団を対象とする相関解析など) が可能となり疾患関連遺伝子の研究は急速に進展している。このような特定の遺伝子に焦点を絞らない解析によって、

必ずしも免疫，炎症関連因子ではない，たとえば細胞内シグナル伝達に関与する分子やある受容体発現制御に関連する酵素など，思いもよらない分子の関与が明らかになるかもしれない。また，発症にはごくわずかの影響を及ぼすに過ぎない遺伝子の複数の組み合わせにより疾病の脆弱性や症状の個体差，病型，治療への感受性が規定されている可能性はMSにおいても十分に予想される。

□ マイクロアレイによる解析

多数の既知遺伝子の相補的断片をマイクロチップ上に高密度にセットし試料中の遺伝子発現を検索するマイクロアレイの手法で多数の遺伝子の発現状況を同時に比較解析することが可能となった。これにより個々の遺伝子発現はもちろんのこと，各遺伝子群間の相互関連をマクロ的に観察でき，個々の対象の病態把握や疾病の発症機転の考察が容易となる。MSでも遺伝子発現の情報をもとにした新規治療法の開発やIFN- β を含む既存の薬剤

感受性などについて世界中で精力的に研究が進められている。

文 献

- 1) Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodriguez M, et al : Multiple Sclerosis. N Engl J Med 343 : 938-952, 2000.
- 2) 太田宏平：多発性硬化症におけるミエリン抗原特異的 T 細胞の役割。別冊・医学のあゆみ 21 世紀の神経免疫学，pp.78-83，医歯薬出版，東京，2001
- 3) 榊 佳之：ヒトゲノム一解読から応用・人間理解へ，岩波書店，2001
- 4) Steinman L, Zamvil S : Transcriptional analysis of targets in multiple sclerosis. Nat Rev Immunol 3 : 483-492, 2003
- 5) Hafler DA : Multiple sclerosis. J Clin Invest 113 : 788-794, 2004

眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質 散在性病変が出現した1例

中村 智実¹⁾ 太田 宏平¹⁾²⁾ 丹羽 直樹³⁾
竹内 恵¹⁾ 内山真一郎¹⁾ 岩田 誠¹⁾

要旨: 眼球挫傷をともなう頭部外傷後に大脳白質散在性病変が出現した36歳男性例を報告した。本症例では受傷の約1カ月半後に非受傷側に視神経炎を発症した。約2カ月半後の頭部MRIにて大脳白質に散在性病変が出現し、髄液蛋白の上昇をみとめた。その後、ステロイドパルス療法にて症状が軽快し、大脳白質病変は著明に減少した。外傷と多発性硬化症(MS)の発症や悪化との関連が以前より議論されている。本症例では外傷とMS様の大脳白質病変の出現との関連が考えられた。

(臨床神経, 44:108-110, 2004)

Key words: 頭部外傷, 眼球挫傷, 頭部MRI, 大脳白質散在性病変, 多発性硬化症

はじめに

以前より、外傷とMSの発症や悪化との関連が議論されている。外傷とMSとの関連について、これまで小規模の患者・対照研究がいくつかなされてきた¹⁾²⁾が、まだ結論は出ていない。今回、われわれは眼球挫傷をともなう頭部外傷受傷の約2カ月半後に頭部MRIにてMS様の大脳白質の散在性病変の出現をみとめた症例を経験し、外傷との関連が考えられたので、文献的考察を加えて報告する。

症 例

患者: 36歳, 男性。

家族歴: 特記事項なし。

主訴: 左眼視力低下, 左眼視野欠損。

現病歴: 2002年2月19日、建築現場で鉄パイプが右上眼瞼に突き刺さり、眼球挫傷をともなう頭部外傷を受傷した。この時、意識障害はなかった。沼津市立病院眼科に救急搬送され、右眼球摘出術および眼瞼縫合術を施行された。受傷直後の頭部CTでは橋前槽右側および右視索付近にクモ膜下出血(Fig. 1)をみとめた。受傷直後より、左眼の耳側半分の視野がみえないことに気付いた。

同年3月下旬頃、左眼の耳側半分の視野欠損は変化なかったが、左眼の鼻側半分の視野も徐々にみえにくくなってきた。同年4月4日、頭部MRIを施行したが異常所見をみとめなかった。同年4月中旬ごろ両下肢にしびれ感が出現、その後も

左眼の鼻側半分のみえにくさはさらに悪化し、同年5月7日、沼津市立病院神経内科に入院した。

入院時現症: 右眼摘出後。左眼の耳側半盲。視力0.04(受傷直後は0.6)。眼球運動、対光反射異常なし。その他脳神経系異常なし。運動系異常なし。腱反射両上下肢ともやや亢進。両下肢膝以下のしびれ感を訴えるも明らかな他覚的感覚障害なし。協調運動、起立、歩行異常なし。髄膜刺激症状なし。

検査所見: 入院時の頭部MRIでは両側大脳白質にT₂強調画像、FLAIR画像(Fig. 2a)にて散在性の高信号域をみとめた。同部位に造影効果はなかった。この時の髄液は無色透明で細胞数133/mm³(リンパ球64%)、蛋白103mg/dl、糖51mg/dlと細胞数および蛋白上昇をみとめた。

経過: 左眼の鼻側半分の視力が徐々に低下したことから頭部MRI所見および髄液所見よりMSの可能性を考え、ステロイドパルス療法を施行した。その結果、左眼耳側半盲は変化なかったものの、鼻側半分の視野および視力は徐々に改善した。2002年12月、東京女子医科大学神経内科入院時の髄液は細胞数0/mm³、蛋白23mg/dlと正常化しており、頭部MRIでみられた大脳白質の散在性病変は著明に減少していた(Fig. 2b)。なお、左眼には交感性眼炎を示唆するようなぶどう膜炎はみとめなかった。

考 察

本症例では受傷1カ月半後(2002年4月4日)の頭部MRIで大脳白質に異常のないことが確認されているので、受傷2カ月半後(2002年5月7日)に頭部MRIでみられた大脳白質

¹⁾東京女子医科大学脳神経センター神経内科〔〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1〕

²⁾東京理科大学理学部〔〒162-8601 東京都新宿区神楽坂1-3〕

³⁾沼津市立病院神経内科(現 長池脳神経クリニック)〔〒410-0302 静岡県沼津市東椎路字春の木550〕

(受付日: 2003年5月7日)

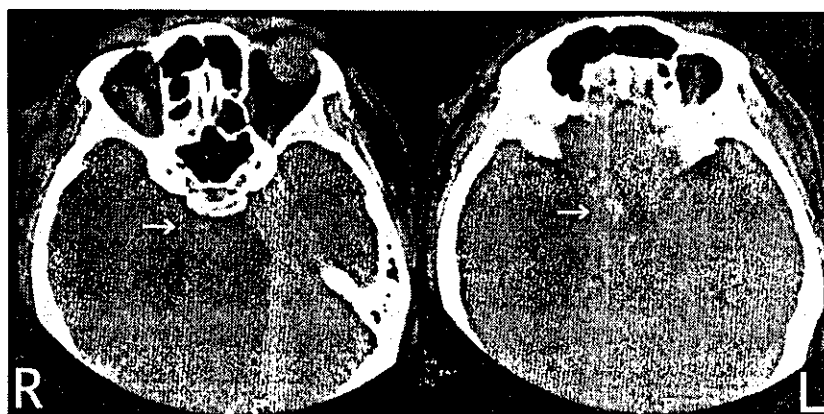


Fig. 1 Brain CT immediately after the head trauma.

CT revealed subarachnoid hemorrhage at prepontine cistern and nearby optic tract on the right side (arrows).

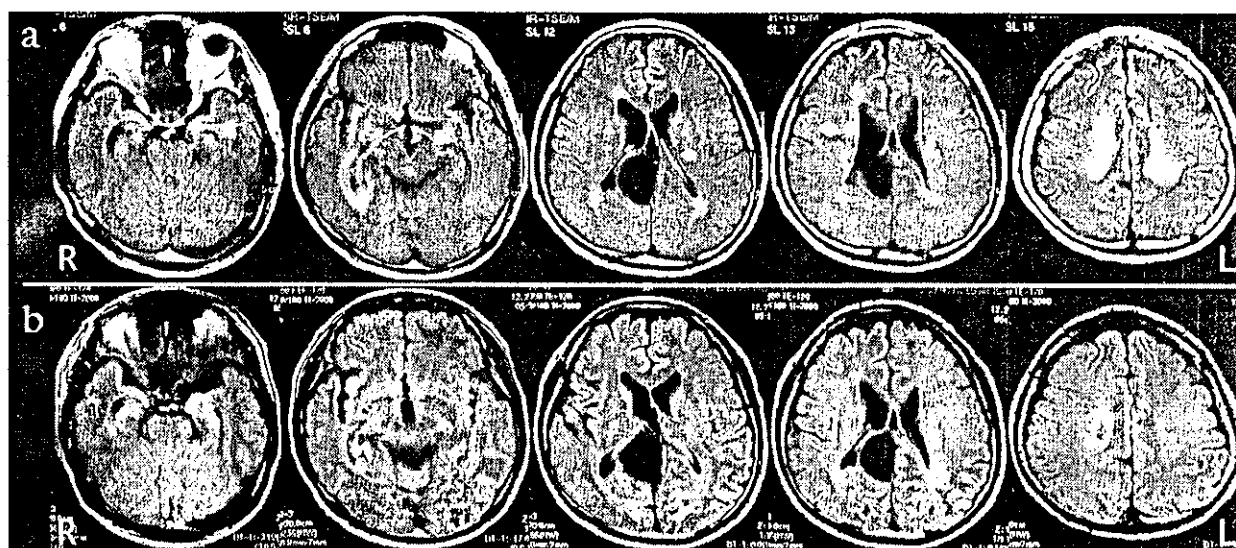


Fig. 2 Axial fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images of brain performed after two and half months (a) and ten months (b) from the head trauma (a : TR/TE = 5,264/150, b : TR/TE = 6,000/120). Multiple high signal lesions at cerebral white matter in the former FLAIR image remarkably decrease in the latter.

病変は受傷以前から存在したものではなく、新たに出現したものであると考えた。なお、MRI上、右頭頂葉にクモ膜嚢胞をみとめたが、これは受傷直後のCTでもみとめられ、受傷前より存在していたと考えた。左眼の受傷直後の耳側半盲は、受傷後のCT、MRIで側頭葉や後頭葉には説明しえる病変をみとめなかったことから、前額部受傷時の物理的圧力により視交叉や視索に損傷を生じたことに起因する⁹⁾と考えた。また、受傷約1カ月半後に出現した鼻側の進行性視力低下は、経過より視神経炎によるものと考えた。

本症例は視神経炎と下肢のしびれが単相性に出現したのみであり、現時点ではMSを確定診断できない。しかし症状やMRI所見、髄液検査の経過を考慮するとMSに矛盾しない。

外傷とMSとの関連については以前より議論されている^{9)~11)}。1952年にMcAlpineら⁹⁾が最初の患者・対照研究の結果としてMS患者は対照に比して発症3カ月前までの外傷の頻度が有意に多かったと報告した。しかし、Sivaら¹⁰⁾は骨折や意識障害をともなうような重度の頭部外傷患者819名を平均10年追跡したが、そのうち2例のみがMSを発症し、頭部外傷とMSの発症との間に有意な関連はなかったと報告している。また、Sibleyら¹¹⁾は170名のMS患者を8年間追跡し、MS患者群では対照群に比して軽症から重症までふくめたすべての外傷の頻度が2~3倍多かったものの、それらの外傷とMSの悪化との間に関連をみとめなかったと報告した。

Poser⁸⁾は実験動物や造影MRIをもちいた検討⁹⁾の結果よ

り、脳や脊髄への外的な力が血液脳関門(blood-brain barrier; BBB)の破綻を生じさせ、脳や脊髄における免疫学的異常が惹起されてMSの発症や悪化に関与すると述べている。本症例でも視神経の損傷やクモ膜下出血をみとめており、BBBの破綻がMSの発症に関連した可能性があるが、これまで、頭部外傷の種類や重症度を比較した検討はない。また本症例の臨床経過は単相性であるため、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)との鑑別が必要となるが、これまで外傷とADEM発症との関連を述べた報告はなく、視力障害が約1カ月間進行し、四肢の症状が軽度であった点でADEMとしては非典型である。

先に述べたように最近の外傷とMSの関連についてのコホート研究²³⁾ではその関連はみいだされなかった。しかしこれらの試験の方法や統計手法の是非についても議論がなされており²⁴⁾、まだ最終的な結論は出ていない。また本症例では視神経炎を呈したものの、大脳白質病変は無症候性のものであると考えられ、MRI時代以前の検討では本症例のような無症候性病変の出現を見落としていた可能性がある。外傷とくに頭部外傷がMSの発症や悪化に関与するか否かは病因論的な観点からも非常に重要である。MRIをはじめとする診断技術が発達した現在において、外傷とMSとの関連についての検討が改めてなされるべきであろう。

文 献

- 1) McAlpine D, Compston N : Some aspects of the natural history of disseminated sclerosis. *QJ Med* 1952 ; 21 : 135—167
- 2) Siva A, Radhakrishnan K, Kurland LT, et al : Trauma and multiple sclerosis : a population-based cohort study from Olmsted County, Minnesota. *Neurology* 1993 ; 43 : 1878—1882
- 3) Sibley WA, Bamford CR, Clark K, et al : A prospective study of physical trauma and multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991 ; 54 : 584—589
- 4) Newman SA, Miller NR : Optic tract syndrome. Neuro-ophthalmologic considerations. *Arch Ophthalmol* 1983 ; 101 : 1241—1250
- 5) Goodin DS, Ebers GC, Johnson KP, et al : The relationship of MS to physical trauma and psychological stress. *Neurology* 1999 ; 52 : 1737—1745
- 6) Cook SD : Trauma does not precipitate multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1077—1078
- 7) Poser CM : Trauma to the central nervous system may result in formation or enlargement of multiple sclerosis plaques. *Arch Neurol* 2000 ; 57 : 1074—1076
- 8) Poser CM : The role of trauma in the pathogenesis of multiple sclerosis : a review. *Clin Neurol Neurosurg* 1994 ; 96 : 103—110
- 9) Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ, et al : Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis : an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990 ; 40 : 229—235

Abstract

Multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion

Tomomi Nakamura, M.D.¹⁾, Kohei Ota, M.D.^{1,2)}, Naoki Niwa, M.D.³⁾, Megumi Takeuchi, M.D.¹⁾,
Shinichiro Uchiyama, M.D.¹⁾ and Makoto Iwata, M.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Neurological Institute, Tokyo Women's Medical University School of Medicine

²⁾Faculty of Science, Tokyo University of Science

³⁾Department of Neurology, Numazu City Hospital

We reported a 36-year-old man with multiple cerebral white matter lesions following head trauma with eyeball contusion. He had suffered from optic neuritis on non-injured side after one and half months from the head trauma. Brain MRI revealed multiple cerebral white matter lesions and lumbar puncture disclosed an elevated level of protein of the cerebrospinal fluid after two and half months from the head trauma. He was treated with steroid pulse therapy and resulted in an improvement of his visual acuity and a remarkable decrease of multiple cerebral white matter lesions. There has been a controversy concerning the causal relationship between trauma and multiple sclerosis (MS). In this case, MS-like multiple cerebral white matter lesions are considered to be relevant to the head trauma.

(*Clinica Neurol*, 44 : 108—110, 2004)

Key words : head trauma, eyeball contusion, brain magnetic resonance imaging, multiple cerebral white matter lesions, multiple sclerosis

IgG, oligoclonal band, myelin basic protein

近畿大学神経内科 西郷和真
楠 進

■ 基準値

髄液 IgG : 0.8~4.1 mg/dl

通常は、髄液 IgG は以下のように補正する。

IgG index : $\{(\text{髄液 IgG} / \text{髄液 Alb}) / (\text{血清 IgG} / \text{血清 Alb}) \times 100\}$ (基準値 0.26~0.66)

髄液 OCB : 通常、出現しない。

髄液 MBP : 0.4 mg/dl 以下

■ 何を知るための検査か

髄液穿刺検査は、中枢神経系の感染疾患、脱髄疾患、腫瘍性疾患をはじめ、脳血管障害、さらにも膜下腔ブロックの診断において、多くの情報をもたらす。

その中でも髄液 IgG は、炎症を反映することが知られている。総タンパクも軽度上昇することが多いが、これに比し IgG の上昇のほうが著しく、IgG index でみるとその異常を捉えやすい。

オリゴクローナルバンド(oligoclonal band : OCB)とは、髄液タンパクを電気泳動で分画したときに、γグロブリン領域に2~5本に染色されるバンドのことを指す。

ミエリン塩基性タンパク(myelin basic protein : MBP)は、髄鞘に存在するタンパクで、radioimmunoassay で測定され、髄鞘破壊進行状態の指標となる。

■ 異常値を示す場合

髄液 IgG の増加、髄液 OCB の出現、髄液 MBP の増加とも疾患特異性はない。以下のようなミエリンの障害で上昇する。とくに炎症性脱髄疾患では、これらの時間的経過は病勢を反映するといわれている。

多発性硬化症(MS)、神経梅毒、亜急性硬化性全

脳炎、ウイルス性髄膜炎、脳炎球後性視神経炎、進行性多巣性白質脳症、Guillain-Barré 症候群、HAM(HTLV-I associated myelopathy)、多発性神経炎、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス(SLE)、脳血管障害急性期、神経 Behçet 病。

■ 異常値を示すメカニズム

MS など、髄腔内での免疫グロブリンの産生亢進における髄液 IgG は、血液中の IgG が流入したのではなく、髄液腔で産生された IgG が主体である。しかも、その髄液タンパクは電気泳動により、OCB として捉えることができる場合がある。

髄鞘の崩壊を反映して MBP が上昇することがあるが、MS に特異的ではなく、上記のようにさまざまな疾患でも上昇する。

■ 異常と誤る場合

髄液 IgG は、血清タンパクの異常(炎症性疾患、M タンパク血症など)に基づく血液中の免疫グロブリンの増加により上昇する場合があります。注意が必要である。このような場合には、IgG index で評価する必要がある。

■ どう検査を進めるか

上述の IgG index を用いることにより、血清タンパク異常症や血液-脳関門の影響を少なくすることができ、MS などの疾患の診断、経過などの指標として有用になる。MS 患者における OCB の日本人での検出率は、欧米が8割前後が陽性であるのに比較して、約4割と低くなっている。

髄液 IgG の増加と OCB の存在は相関するとの報告があり、両者ともにみられる場合は、その診断的意義は高くなる。

■ 異常値と対策

<異常値を示す場合>の項であげた疾患を鑑別するために、臨床症状、画像、血液一般検査、各種血清学的抗体検査を実施して、総合的に診断を行う。

■ 文献

- 1) Olsson JE, Pettersson B : Acta Neurol Scand 53 : 308, 1976
- 2) Rostrom B : Neurology 31 : 590, 1981
- 3) Whitaker JN et al : Ann Neurol 7 : 58, 1980

IX
薬
穿
刺
濃
度

急性散在性脳脊髄炎

高田 和男 楠 進

急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) は、ウイルス感染症や予防接種に関連して発症する単相性の疾患である。臨床的には急性に発症する中枢性脱髄疾患の一つであり、中枢神経の局所または多相性病変に基づく症状をきたす。

疫学

感染後のものは一般に小児に多く、特発性のは若年成人に多い傾向がある。先行感染として、麻疹・風疹・水痘・帯状疱疹・サイトメガロウイルス・コクサッキーウイルス・マイコプラズマなどが報告されている¹⁾(表)。大規模な疫学調査は行われていないため罹患率は不明であるが、小児 10 万人あたり 0.16 であったという報告がある²⁻⁴⁾。現在、「特定疾患の疫学に関する研究班」にて、執筆段階で全国調査が進行中であり、この報告結果にも期待したい。

急性散在性脳脊髄炎の原因別発症数(集積率)

感染後	73(76%)
上気道炎/感冒	27
非特異的発熱性疾患	21
胃腸炎	5
単純ヘルペス	4
マイコプラズマ	4
溶連菌	2
ムンプス	2
その他*	8
ワクチン接種後	10(10%)
日本脳炎	5
DTP	2
インフルエンザ	1
ポリオ	1
風疹	1
特発性	13(14%)
合計	96

* サイトメガロウイルス, EB ウイルス, 麻疹, アデノウイルス, エコー30, 特発性発疹, 無菌性髄膜炎, クリプトコッカス 各1例

病理

Virchow-Robin 腔とよばれる小静脈の周囲に単核細胞の浸潤と脱髄巣が生じる。このような小さな病巣を中枢神経系に多巣性に認める。

臨床症状

ウイルス感染やワクチン接種の数日から 4 週以内に発症する。発症は急性で、病初期に発熱・嘔気・頭痛・意識障害・髄膜刺激症状を呈する。その他に運動麻痺・感覚障害・視力障害・痙攣・運動失調などの大脳・小脳・脊髄病変に対応する症状が出現する。症状は 1~2 週でピークに達し、治療や自然経過により徐々に改善する。

症候学的な多発性硬化症(MS)との鑑別診断では、ADEM は一般に単相性の経過であり、また MS より発熱や髄膜刺激症状などの炎症徴候が強く、意識障害や痙攣の頻度が高い。しかし、多発性硬化症の初発時における急性期症状との鑑別はしばしば困難で、経過を見て再発がなく単相性であるかを確認する必要がある。

検査所見

全身の炎症を反映して白血球増多や CRP の上昇などの炎症反応を認めることもある。髄液所見は中等度ないし高度なりンパ球優位の細胞増多がみられることが多く、タンパクや IgG も増加する。また、オリゴクロナール IgG バンドやミエリン塩基性タンパクが陽性となることもある^{5,6)}。

画像診断

MRI が有用である。側脳室周囲白質や脳幹・小脳白質・脊髄などに T2 強調画像にて高信号域を呈する大小様々

たかだ かずお 近畿大学講師/内科学教室神経内科部門
くすのき すすむ 同 教授

な大きさの病変を散在性に認める。T1強調画像では低信号域となることが多い。急性期の場合にはガドリニウムで造影効果を認めることもある。FLAIR(fluid-attenuated inversion recovery)法も有用であるが⁷⁾、病初期にMRI検査を行っても、画像上病巣が捉えられなかった報告例もあり、注意が必要である⁸⁾。

治療

可能な限り早い時点で治療を行う。抗炎症・抗浮腫を目的とした副腎皮質ステロイド剤による治療をfirst choiceとする。重篤な感染症や糖尿病を合併してステロイドの使用が難しい場合は、血漿交換や大量免疫グロブリン静注療法を施行する^{6,9-11)}。

ステロイドを使用する場合は、メチルプレドニゾン500~1000 mgを100 mlの生理食塩水に溶かし2時間くらいかけて点滴静注する。これを1日1回連日3日間行い1クールとする。3~4日様子を見て症状の改善がみられない場合、さらに1~2クールを追加する。

予後

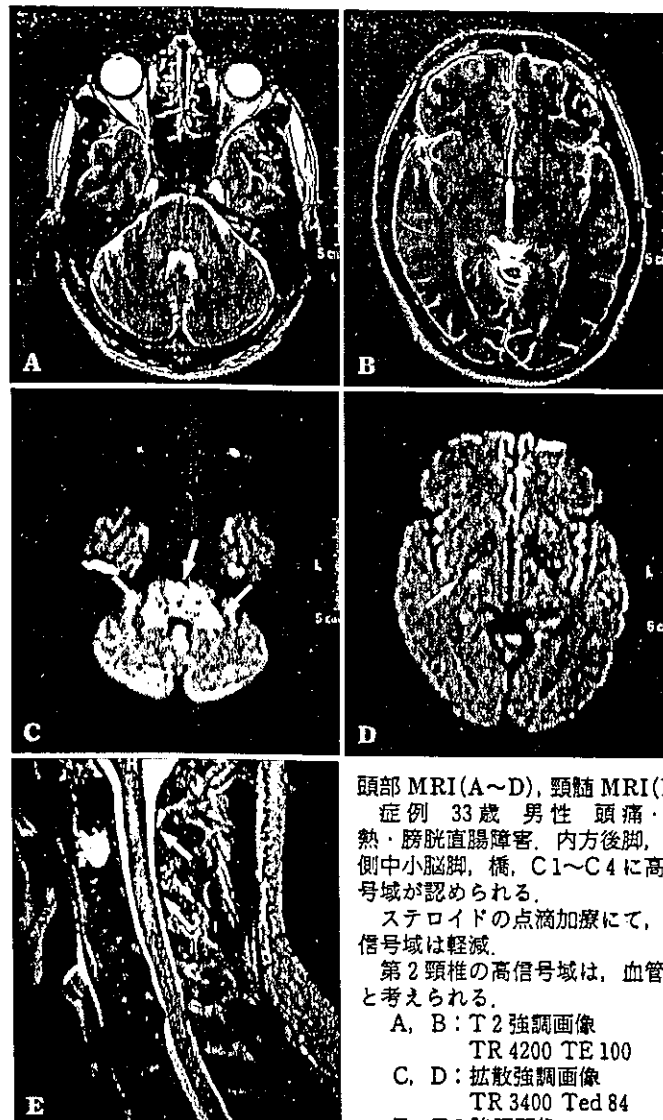
比較的予後は良好で、完全に機能回復するケースも多いが、極めて重篤な経過をとり死亡する症例もある。

■ むすび

ADEMは、早期に治療を開始すれば比較的予後良好な单相性の疾患である。しかし、前述のように多発性硬化症の初発時との鑑別はしばしば難しく、また再発性ADEMの報告もあり、十分な経過観察が必要である。

文献

- 1) Tenenbaum S, Chamois N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002; 59: 1224-31.
- 2) 黒原和博, 黒田康夫. 本邦臨床統計集. 神経系疾患. 急性散在性脳脊髄炎. 日本臨牀 59 巻増刊. 2001. p.470-4.
- 3) Kamei S, Takasu T. Nationwide survey of the annual prevalence of viral and other neurological infections in Japanese inpatients. *Intern Med* 2000; 39: 894-900.
- 4) 小林昌和, 小池通夫, 柳川敏彦, 他. 小児の脳炎・脳症など重症急性神経系疾患の疫学調査. 和歌山全県下病院小児科16施設の4年間の共同調査. *小児感染免疫* 1999; 11: 341-5.
- 5) Murthy JM. Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol India* 2002; 50: 238-43.
- 6) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuro-radiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001; 56: 1308-12.



頭部MRI(A~D), 頸髄MRI(E)
症例 33歳 男性 頭痛・発熱・膀胱直腸障害. 内方後脚, 両側中小脳脚, 橋, C1~C4に高信号域が認められる.

ステロイドの点滴加療にて, 高信号域は軽減.

第2頸椎の高信号域は, 血管腫と考えられる.

A, B: T2強調画像
TR 4200 TE 100

C, D: 拡散強調画像
TR 3400 Ted 84

E: T2強調画像
TR 4000 TE 120

- 7) Kuperan S, Ostrow P, Landi MK, et al. Acute hemorrhagic leukoencephalitis vs ADEM: FLAIR MRI and neuropathology findings. *Neurology* 2003; 60: 721-2.
- 8) Honkaniemi J, Dastidar P, Kahara V, et al. Delayed MR imaging changes in acute disseminated encephalomyelitis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1117-24.
- 9) Marchioni E, Marinou-Aktipi K, Uggetti C, et al. Effectiveness of intravenous immunoglobulin treatment in adult patients with steroid-resistant monophasic or recurrent acute disseminated encephalomyelitis. *J Neurol* 2002; 249: 100-4.
- 10) Sahlas DJ, Miller SP, Guerin M, et al. Treatment of acute disseminated encephalomyelitis with intravenous immunoglobulin. *Neurology* 2000; 54: 1370-2.
- 11) Tselis A. Acute disseminated encephalomyelitis. *Curr Treat Options Neurol* 2001; 3: 537-42.

VI. 班 員 名 簿

難治性神経疾患の画期的診断・治療法等に関する研究班— 1
 (研究課題名：難治性疾患の画期的診断・治療法等に関する研究)

班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属	職名
主任研究者	山村 隆	国立精神・神経センター神経研究所 疾病研究第六部	部長
分担研究者	川井 充	独立行政法人国立病院機構東埼玉病院	副院長
	佐藤 準一	国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部	室長
	三宅 幸子	国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部	室長
	菊地 誠志	北海道大学大学院医学研究科神経内科学分野	助教授
	横山 和正	順天堂大学医学部脳神経内科	助手
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	教授
	太田 宏平	東京理科大学理学部教養	教授
	神田 隆	山口大学医学部脳神経病態学神経内科	教授
	楠 進	近畿大学医学部神経内科	教授
研究協力者	深澤 俊行	北祐会神経内科病院	副院長
	大橋高志	東京女子医科大学付属脳神経センター神経内科	助手