

## 多発性硬化症患者の QOL 構成要素に関する予備調査

分担研究者 菊地誠志<sup>1)</sup>  
共同研究者 大生定義<sup>2)</sup> 菊地ひろみ<sup>3)</sup> 鈴木直人<sup>4)</sup>

- 1) 北海道大学医学研究科神経内科学分野
- 2) 横浜市立市民病院神経内科
- 3) 北海道大学文学研究科歴史文化論講座
- 4) 北海道大学文学研究科行動システム科学講座

### 研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者の生活の質 (QOL) を把握する大規模調査に先がけて、パイロットスタディーを実施した。MS 患者 20 名を対象に、SF-36, FAMS, NAS-J, SOC, EQ-5D, EDSS および SEIQoL-DW を施行した。解析の結果、FAMS の内的整合性は我々の先行研究と同様に良好であった。各尺度間の対比の主な結果として、FAMS と SF-36 は大部分の要素で関連があり、FAMS と NAS-J, SOC では、障害の受容や態度、問題解決能力などが、患者の QOL に影響することが示唆された。FAMS Total と EQ5D スコアの相関が認められた。SEIQoL-DW では、症状・体調に関する項目の他、対人関係や心理的状态、社会的役割の遂行などが QOL 要素として挙げられ、これらの要素に関する満足度と EDSS との相関は認められなかった。今回施行した尺度は、それぞれの異なる複数の局面の観察が可能であり、今後患者の負担や大規模調査の性質などを検討し、実施可能な尺度セットを選定する。

### 研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者の生活の質 (QOL) 向上は、患者の QOL の実態を把握することが前提となる。MS 患者の QOL を評価する尺度は、病期・病型・重症度を広くカバーできることに加え、心理的要素、環境条件を含めた患者が妥当と考えるものである。MS 患者の QOL 実態を把握する大規模調査に先んじて、これらの条件を満たす尺度 (尺度セット) 選定のためのパイロットスタディーとして今回の調査を実施した。

### 対象・方法

対象；北海道大学病院および関連病院に通院または入院中の MS 患者 20 名を対象とした (男性 8 名, 女性 12 名, 平均年齢 37.8 歳)。調査時期は 2004 年 2 月から 7 月。

方法；従来の研究で使用されその有効性が証明されており、かつ Validation 済みの日本語版が入手できるものとして、疾患特

異的尺度の Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS)、全般的尺度の The 36-item short form health survey (SF-36)、心理適応の The Nottingham Adjustment Scale Japanese Version (NAS-J) および Sense of Coherence (SOC)、効用値として EuroQol (EQ5D)、質的要素として Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting procedure (SEIQoL-DW) を選択 (採用) 候補として実施した (Table)。調査にあたっては、事前に主治医より概要を聞き参加を了承した患者に、調査担当者より目的と内容説明を行い、承諾を得た後実施した。この際、調査結果は主治医に伝わらないことを確認した。質問用紙は自記もしくは書字困難な患者に対する対面聞き取りの後、担当者が直接回収した。回答時間に制約のある患者は持ち帰りとし、記入後郵送していただいた。SEIQoL-DW は上記対象者のうち協力可能な患者 10 名を対象に、半構成的インタ

ビューにより実施した。 Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) 評価は、担当医により実施された。得られたデータは Cronbach  $\alpha$  係数を算出し内的

整合性を検討し、 Pearson の積率相関係数  $\gamma$  を算出し各尺度間の相関を検討した。

Table 予備調査に使用した QOL スケールの類と概略

	概要	項目総数	方法	所要時間(分)*
FAMS	疾患特異的尺度	58	質問紙	12~25
SF-36	疾患非特異的包括的尺度	36	質問紙	10~20
NAS-J	心理適応尺度	27	質問紙	8~15
SOC	心理適応尺度	29	質問紙	12~20
EQ5D	効用値	6	質問紙	5~8
SEIQoL-DW	質的調査	3	半構成的インタビュー	15~20
EDSS	障害度		専門医による評価	

\*予備調査で要した時間

## 結果

FAMS の内的整合性について、Cronbach  $\alpha$  係数による判定では我々の先行研究と同様の結果が得られた。

FAMS および SF-36 の身体機能の適応状態を示す項目と EDSS スコアとの間に有意に相関が認められた。(FAMS 活動性: Mobility  $\gamma=0.56, p<0.05$ ), (SF36 身体機能: PF  $\gamma=0.56, p<0.05$ , 日常役割機能: RP  $\gamma=0.49, p<0.05$ ).

FAMS の各構成要素の中で、Family/Social well-being (家族・社会的健康感) は、他のどの尺度とも相関が認められなかったが、SEIQoL-DW では家族・友人などに関する項目が抽出されており、この項目存在は重要である。

FAMS の General Contentment(一般的満足)と SF-36 の RP/RE (日常役割機能身体/精神) をのぞく各項目は互いに押す間が認められた ( $\gamma>0.50, p<0.05$ ).

FAMS の心理的適応を評価する要素と NAS-J, SOC の複数の要素で有意な相関が認められた。NAS-J の各要素のうち、Attitudes (態度), Acceptance (障害の受容) と FAMS の Symptoms (症状), Emotional well-being (精神的健康感) で

相関があり ( $\gamma>0.58, p<0.05$ ), SOC では Comprehensibility (把握可能感), Manageability (処理可能感), Meaningfulness (有意味感) と、FAMS の General Contentment(一般的満足度), Emotional well-being (精神的健康感), Thinking and fatigue (思考および疲労感), で相関があった。

EQ5D の効用値は FAMS Total と有意に相関した ( $\gamma=0.84, p<0.01$ ).

SEIQoL-DW で対象者が挙げた QOL 構成要素を大別すると、症状・体調に関する要素 (健康状態, 休養, 排泄コントロール, 食事など), 対人関係に関する要素 (家族, 友人関係など), 心理的状态に関する要素 (趣味, TV, ペット, 外出, 旅行, 将来設計など), 社会的役割・社会参加に関する要素 (仕事, 家事, 収入) であった。健康状態, 休養, 家族・友人関係, 趣味, 収入などの項目は患者の障害度や年齢などに関係なく複数の患者に共通する要素として挙げられた。排便コントロール, 子どもの将来, 家事, 仕事, 傾聴者の存在, などの項目は年齢, 障害度, 職業の有無, 同居家族

の有無，通院－入院の治療環境の違いなどにより個別的に挙げられた。またこれら QOL 構成要素に対する患者の満足度を示す SEIQoL-インデックスは EDSS スコアと相関していなかった。

#### 考察

FAMS および SF-36 と EDSS は，主に症状や活動性に関する要素との間に相関があり，FAMS と SF-36 は家族/社会活動を除く各要素との間に相関があった。FAMS と NAS-J，SOC は心理的適応に関する要素との間に部分的な相関が認められた。EQ5D スコアは，FAMS Total と有意に相関し，治療的介入などに対する効果を測定する上で有効と考えられる。

以上より FAMS，SF-36，NAS-J，SOC，EQ5D，SEIQoL-DW により，それぞれの異なる複数の局面の観察が可能であった。これらの尺度は MS 患者の QOL の評価に有用であるが，この尺度セットを一度に全て実施するには，患者の状態により体力的・精神的に負荷が大きい。現実的にはこの中から数種類を選択して実施するのが妥当である。SEIQoL-DW は患者の主観的な QOL 要素を抽出するには極めて有用な尺度であるが，調査方法の性質上大規模調査に適応するのは現実的に困難である。今後，フォーカスグループミーティングなどを経て，患者にとって実効性のある尺度セットの選定を行っていく予定である。

## 重症筋無力症全国臨床疫学調査計画案

分担研究者 村井弘之<sup>1)</sup>、荒賀 茂<sup>2)</sup>、吉川弘明<sup>3)</sup>、藤井義敬<sup>4)</sup>、吉良潤一<sup>1)</sup>

共同研究者 小野寺宏<sup>5)</sup>、服部孝道<sup>6)</sup>、坂田清美<sup>7)</sup>、稲葉裕<sup>7)</sup>

### 研究要旨

1987 年以来 18 年ぶりの重症筋無力症 (MG) 全国臨床疫学調査計画案を提示した。対象患者は、平成 17 年 1 月 1 日～12 月 31 日までの期間に診療した全ての MG 患者とする。一次調査票の発送は平成 18 年 1 月、二次調査票の発送は平成 18 年 4 月を予定している。重点調査項目は、①小児 MG の臨床像の把握、②抗 AChR 抗体陰性 MG における治療効果の評価、③術式の差による胸腺摘除術の効果、④抗 MuSK 抗体の臨床的特徴の把握、とする。

### 研究目的

MG に関しては、免疫性神経疾患に関する調査研究班による全国調査が 1987 年に実施され、有病率は 10 万人あたり 5.1 人と推測されている。しかし、その後 MG の特定疾患医療受給者証交付者数は、6,061 人 (1987 年) から 13,536 人 (2003 年) に倍増しているが、有病率の調査はされていない。現在の有病率を調査する必要がある。

欧米人に比べアジア人種では小児 MG の割合が多いというデータがある。1987 年の調査では小児神経専門病院の一部が調査対象に入っていなかったこと、地方自治体の医療費補助のため小児例は特定疾患の申請をされない場合が多いこと、などによりわが国ではまだ小児 MG の疫学が正確に調べられていない。また、小児 MG に対する胸腺摘除術の治療効果に関しても、データは少ない。小児 MG の臨

床像を明らかにする必要がある。

また、2001 年に MG の新しい自己抗体である抗 MuSK 抗体の存在が明らかになった。抗 AChR 抗体陰性 MG は抗 MuSK 抗体陽性例と陰性例に分けられ、これらの臨床症状や治療 (特に胸腺摘除術) に対する効果を調査することは MG 病態の本質に迫る重要な調査である。

### 研究方法

#### A 一次調査

- (1) 送付先は以下の通りとする。
  - ア 全大学病院
  - イ 特別階層：日本神経学会専門医・日本神経免疫学会評議員・日本小児神経学会評議員の所属機関
  - ウ 500 床以上の病院すべて
  - エ 500 床未満の病院はランダムに抽出
- (2) 送付先診療科は、内科・神経内科・老年病科・外科・胸部外科・小児科・眼科・耳鼻科とする。
- (3) 対象患者は、平成 17 年 1 月 1 日～12 月 31 日までの期間に診療した全ての MG 患者とする。
- (4) 重複例を避けるために、同一施

<sup>1)</sup>九州大学神経内科

<sup>2)</sup>藤井政雄記念病院

<sup>3)</sup>金沢大学保健管理センター

<sup>4)</sup>名古屋市立大学腫瘍・免疫外科

<sup>5)</sup>東北大学神経内科

<sup>6)</sup>千葉大学神経内科

<sup>7)</sup>特定疾患の疫学に関する研究班

設内で複数科にまたがって受診していることが明らかな患者は施設内で協議のうえ、可能な限り一カ所で登録してもらうよう依頼する。

- (5) 一次調査票の発送は平成 18 年 1 月とする。

#### B 二次調査

- (1) 送付先は一次調査票を返送した全施設とする。
- (2) 重点調査項目は、①小児 MG の臨床像の把握、②抗 AChR 抗体陰性 MG における治療効果の評価、③術式の差による胸腺摘除術の効果、④抗 MuSK 抗体の臨床的特徴の把握、とする。
- (3) 二次調査票の発送は平成 18 年 4 月とする。

#### C 倫理委員会

上記疫学調査の内容につき、九州大学倫理委員会に諮問する。

#### 研究結果

本臨床調査の趣旨を特定疾患の疫学に関する研究班に提示し、共同研究を行う方向で検討しているとの回答を頂いた。

#### 考察

有病率の調査にあたっては、特定疾患調査票のみの調査では (1) 小児例 (前述の理由による)、(2) 老人医療対象者、(3) 生活保護受給者、(4) 軽症例もしくは個人的な理由により特定疾患に登録していない患者、などが調査から漏れることが問題である。また、特定の数県のみ調査では日本の MG 全体像を正確には現さ

ないと考えられる。このため今回は疫学班と共同で全国疫学調査を行うことを計画した。

有病率調査を含めた全国疫学調査は 18 年ぶりである。この間に抗 MuSK 抗体の発見、タクロリムスの保険適用、内視鏡下胸腺摘除術の開発などが行われ、MG をめぐる診療状況は大きく変わった。術式による治療効果の差はこれまで十分検討されてこなかった。また、抗 AChR 抗体陰性 MG において胸腺摘除術が本当に必要なかどうかという疑問は以前よりあったが、最近欧米ではすべての非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術を疑問視する考え方もある。

抗 MuSK 抗体を測定する機会も徐々に増えており、抗 AChR 抗体陰性全身型 MG のうち、抗 MuSK 抗体陽性例と陰性例の臨床的な差異も全国規模で明らかになるものと期待している。

今後二次調査の調査内容を具体的に詰めていく予定である。

#### 結論

18 年ぶりとなる MG 全国疫学調査を計画した。わが国の MG 全体像を掌握し、特に小児 MG や抗 AChR 抗体陰性 MG の臨床的特徴を明らかにすることに重点を置きたい。

#### 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 症候群の全国疫学調査 2004

分担研究者 納 光弘<sup>1)</sup>

共同研究者 有村公良<sup>1)</sup>、上原明子<sup>1)</sup>、橋口照人<sup>2)</sup>、吉良潤一<sup>3)</sup>、坂田清美<sup>4)</sup>、  
玉腰暁子<sup>5)</sup>、稲葉 裕<sup>6)</sup>

### 研究要旨

Crow-Fukase 症候群の前項調査を行った。その結果推計患者数は約 360 名と考えられた。二次調査として詳細な臨床症状、検査所見、治療結果が得られた 84 例の解析では、本症の特徴的臨床症状の頻度は 1984 年に Nakanishi らが報告した頻度と極めて類似しており、Dispenzieri らの米国での頻度とは一部異なっていた。平均罹病期間 6.1 年であり、予後はやや改善していることが予想された。本症の診断には血清 VEGF 値を加味した我々の診断基準が妥当であることが明らかとなった。最近末梢血幹細胞移植が治癒を期待できる治療法として注目されているが、本邦でも 8 例で実施されていた。予後不良という本疾患の性格から発症早期に本治療法の導入が望ましく、そのためには早期の正確な診断が望まれる。

### 研究目的

Crow-Fukase 症候群の全国調査は 1982 年に行われて以来実施されていない。その間、治療法の進歩とともに経過・予後に変化が見られる可能性がある。また Crow-Fukase 症候群の病態と密接に関与すると考えられる VEGF の知見から、診断そのものにも変化が見られる可能性がある。今年度新たに全国疫学調査を実施し、これらの点について検討した。

### 研究方法

免疫性神経疾患に関する調査研究班と「特定疾患の疫学に関する研究班」の共同で、まず患者数の把握の目的で全国一次調査を行った。その後鹿児島大学大学院の倫理委員会に

- 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
- 3) 九州大学大学院神経内科
- 4) 岩手医科大学公衆衛生学
- 5) 名古屋大学予防医学
- 6) 順天堂大学衛生学

て承認を受け、二次調査で詳細な臨床症状、検査所見、治療について解析を行った。各症例はそれぞれの施設で匿名化した後、「特定疾患の疫学に関する調査研究班」でデータベース化したのち、解析を行った。

### 研究結果

- (1) 一次調査で 171 例、二次調査で 84 例 (49.1%) の臨床データが得られた。この結果から Crow-Fukase 症候群の患者数は 340 名 (男 200 名、女 140) と推定された。二次調査では、地域別には北海道(5)、東北(8)、北陸(9)、関東(27)、東海(13)、関西(11)、中国(2)、四国(1)、九州(8)と地域特異性はなかった。
- (2) 二次調査で得られた症例の内訳は、男性 49 例、女性 35 例、平均年齢 57 歳であった。平均罹病期間 6.1 年であり、予後はやや改善していることが予想された。この 1 年間に入院治療を必要とした平均入院回数 2.7 回であり、患者の負担は依然として大きかった。
- (3) 主要症状の頻度は、多発神経炎 100%、臓器腫大 77%、浮腫 86%、皮膚病変 95%、

内分泌異常 78%であり、乳頭浮腫は 48%に見られた。血清 M 蛋白 89%、血清あるいは血漿 VEGF は 65 例で測定されており 98%で異常高値であった。これらの頻度は 1984 年の Nakanishi ら 1)の報告とほぼ同じであり、Dispenzieri ら 2)の頻度とは一部異なっていた。(表 1)

(4) 2003 年になって、Dispenzieri ら 1)、有村ら 2)により Crow-Fukase 症候群の診断基準が提唱されているが、その合致率はそれぞれ 89%、100%であった。(表 1、2、3)

(5) 治療はステロイド療法 82 例(改善率 90%)、抗腫瘍薬・免疫療法 55 例(有効率 77%)、放射線療法 21 例(有効率 53%)、腫瘍摘出 12 例(有効率 78%)、免疫グロブリン療法 16 例(有効率 50%)、血漿交換療法 10 例(有効率 44%)であった。その他にはアルガトロバン 4 例、サリドマイド療法 2 例、末梢血幹細胞移植 8 例であった。転帰は改善 66%、不変 8%、悪化 25%のうち死亡は 10 例(12%)であった。

## 考察

今回の全国疫学調査から、Crow-Fukase 症候群の推計患者数が約 340 名であることが、はじめて明らかとなった。今回の結果で特筆すべき事は、1984 年に Nakanishi ら 1)によって行われた全国調査とその特徴的臨床症状の頻度が極めて類似していたことである。このことは、本邦での Crow-Fukase 症候群のとらえ方が比較的一致していることによる。一方 Dispenzieri ら 2)の報告とは幾つかの症状で頻度が異なっていた。これは本邦と米国では本症候群の捉え方が一部異なる可能性を示唆する。このことは、Dispenzieri ら 2)の診断基準では本邦での診断率が 89%であったことでも明らかである。本症における普遍的治療法の確立には、この相違点を明らかにする必要がある。

一方前回の全国調査に比較して診断・治療

法の進歩で予後は改善していると考えられた。しかし治癒例は皆無で、25%の症例が種々の治療にもかかわらず悪化し、1年間に 12%の症例が死亡する難治性疾患であることが改めて明らかとなった。

最近末梢血幹細胞移植が治癒を期待できる治療法として注目されている。欧米では予後不良という疾患の性格から発症早期に本治療法の導入が行われており、そのためには早期の正確な診断が望まれる。我々は 2003 年に本邦での症状の頻度から主要症状を抽出し、さらに血清 VEGF 値を加味した、欧米とは異なった診断基準を提唱した 2)。今回の全国調査結果の解析から、我々の診断基準の有用性が明らかとなった。今後はより詳細な病態の解明とともに、末梢血幹細胞移植などの根治療法の有効性を全国規模で評価する必要がある。

## 文献

1. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani H, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, Tsubaki T, Igata A, Ozaki Y. The Crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan.
2. Dispenzieri A, et al. POEMS syndrome: definition and long-term outcome. *Blood* 101: 2496-2506, 2003.
3. 有村公良 他. Crow-Fukase 症候群と VEGF. *神経研究の進歩* 47; 545-554, 2003.

## 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 多数例の Crow-Fukase 症候群の調査報告

	Nakanishi	Dispenzieri	今回
報告年	1984	2003	2004
平均発症年齢	46	51	57
男女比	1.7	1.3	1.4
症例数	102	99	84
臨床所見(%)			
多発神経炎	100	100	100
浮腫 (四肢末梢)	91	24	86
皮膚症状	(93)	67	95
内分泌異常	(78)	67	78
M 蛋白	75	100	89
骨病変	54	97	58
臓器腫大	(82)	24	77
乳頭浮腫	63	22	(48)
診断基準適合率	Dispenzieri の診断基準		89%
	有村の診断基準		100%

表2 Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome (Dispenzieri 2003)

**Major criteria**

1. Polyneuropathy
2. Monoclonal plasmaproliferative disorder

**Minor criteria**

1. Sclerotic bone lesions
2. Castleman disease
3. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
4. Edema (edema, pleural effusion, or ascites)
5. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic)
6. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, hemangioma, white nail)
7. Papilledema

(Two major criteria and at least 1 minor criterion are required for diagnosis)



表3 Crow-Fukase 症候群の診断基準 (有村公良 2003)

---

\* 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)

---

## M 蛋白血症を伴う多発神経炎における骨髓内形質細胞の検討

分担研究者 池田修一<sup>1)</sup>

共同研究者 松田正之<sup>1)</sup>、五野貴久<sup>1)</sup>、下島恭弘<sup>1)</sup>、石井亘<sup>1)</sup>、田澤浩一<sup>1)</sup>、  
吉田拓弘<sup>1)</sup>、山田俊幸<sup>2)</sup>

### 研究要旨

M 蛋白血症を伴う多発神経炎 7 例 (Crow-Fukase 症候群 2 例を含む) について、flow cytometry により骨髓内異常形質細胞とその分化度を調べるとともに、血中 free light chain (FLC) との相関について検討した。対照群との比較で異常形質細胞 (CD38<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>) は患者群で高値を示したが、有意差は見られなかった。患者群 6 例で CD45<sup>+</sup>MPC-1<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup>細胞が優位を示し、Predominant FLC は CD38<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>細胞 ( $p < 0.005$ ) 及び CD45<sup>+</sup>MPC-1<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup>細胞 ( $p < 0.05$ ) と正の相関を認めた。M 蛋白の産生に骨髓内の成熟型異常形質細胞が重要な役割を果している可能性が示唆された。

### 研究目的

M 蛋白血症を伴う多発神経炎としては、主として IgM 型の病原抗体による脱髄性障害と、軸索障害をおこす Crow-Fukase 症候群が知られている。これらの疾患では M 蛋白の多くが骨髓中の異常リンパ形質細胞で産生されると考えられているが、詳細は明らかにされていない。我々は M 蛋白血症を伴う多発神経炎における骨髓中形質細胞の表面抗原を調べるとともに、血清中の free light chain (FLC) を測定して両者の相関について検討した。

### 研究方法

対象は Crow-Fukase 症候群 2 名を含む

M 蛋白血症を伴う多発神経炎患者 7 名 (平均年齢 62.4 ± 11.1)。ヘパリン加骨髓液を採取し、CD38、CD19、CD56、MPC-1、CD45、CD49e に対するモノクローナル抗体で標識後、four-color flow cytometry で形質細胞の表面抗原について検討した。同時に血清中の FLC を latex-enhanced immunoassay を用いた市販キット (The Binding Site, Birmingham, UK) で測定し、両者の相関について検討した。対照としては M 蛋白血症のない他疾患 (膠原病など) 患者 8 名 (平均年齢 50.5 ± 15.3 歳) から得た骨髓液と血清を使用した。

### 研究結果

免疫固定法による血清中 M 蛋白の検索では IgM $\kappa$ 型 1 名、IgM $\lambda$ 型 1 名、IgM $\kappa$ + $\lambda$ 型 1 名、IgG $\kappa$ 型 1 名、IgG $\lambda$ 型 3 名

1) 信州大学医学部第三内科

2) 順天堂大学医学部附属病院臨床病理

(Crow-Fukase 症候群 2 名を含む) で、全例で尿中 Bence Jones 蛋白が陽性であった (表 1)。血清中 FLC は免疫固定法で確認された M 蛋白の型に一致してκ鎖、あるいはλ鎖が優位に高値を示し (predominant FLC)、IgMκ+λの biconal gammopathy を呈していた症例 4 ではλ鎖が著明に上昇していた。対照群との比較では predominant FLC は患者群で有意に高値を示した ( $p<0.05$ )。血清中κ/λ比は対照群全例で基準値内であったのに対し、患者群では 2 名で異常が認められた。Flow cytometry を用いた検索では、全形質細胞と正常形質細胞 (CD38<sup>+</sup>CD19<sup>+</sup>CD56<sup>-</sup>) は対照群で、異常形質細胞 (CD38<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>) は患者群でそれぞれ高値を示したが、両群間で有意差は見られなかった (表 2)。また形質細胞の成熟度に関する検討では、1 名を除く患者群全例で、対照群と同様に成熟型 (CD45<sup>+</sup>MPC-1<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup>) の形質細胞が優位を示した。Predominant FLC は異常形質細胞 (CD38<sup>+</sup>CD19<sup>-</sup>CD56<sup>+</sup>) ( $p<0.005$ ) と成熟型形質細胞 (CD45<sup>+</sup>MPC-1<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup>) ( $p<0.05$ ) との間に正の相関を認めた。

### 考察

血清 FLC のκ/λ比は monoclonal な形質細胞の増加を示す指標として有用だが、今回の検討では M 蛋白血症陽性 polyneuropathy の 7 例中 2 例で異常が見られたのみであった。このことは flow cytometry による検討で骨髓中における

異常形質細胞の比率が対照群と比較してわずかな上昇にとどまっていることをよく反映している。また、骨髓中の形質細胞の表面抗原の検討では 7 例中 6 例で成熟型 (CD45<sup>+</sup>MPC-1<sup>+</sup>CD49e<sup>+</sup>) が優位に増加していた。成熟型形質細胞が骨髓中に占める割合は血中の predominant FLC と有意に相関しており、これらの細胞が Crow-Fukase 症候群を含む本疾患群における M 蛋白の産生に参与している可能性が考えられた。

表1. 患者プロフィールと血中FLC

Case	Age/ Sex	Clinical phenotype	Anti-SGPG antibody	Immunofixation		Serum FLCs**		
				serum	urine	κ (mg/l)	λ (mg/l)	κ/λ ratio
1	79M	Polyneuropathy	+	IgMκ	B1Pκ	30.0	22.6	1.327
2	63F	Polyneuropathy	+	IgMλ	B1Pλ	19.5	29.8	0.654
3	63M	Cranial polyneuropathy*	+	IgMκ+λ	B1Pλ	13.5	8936.0	0.002
4	71F	Polyneuropathy	-	IgGκ	B1Pκ	21.8	15.4	1.416
5	63F	Polyneuropathy	-	IgGλ	B1Pλ	11.6	44.3	0.262
6	53M	Crow-Fukase	ND	IgGλ	B1Pλ	16.7	178	0.094
7	45M	Crow-Fukase	ND	IgGλ	B1Pλ	14.4	30.4	0.474

\*限局性ALアミロイドーシスを合併

\*\*基準値: κ 3.3-19.4, λ 5.7-26.3, κ/λ ratio 0.26-1.65

FLC: free light chain, ND: not done

表2. 骨髓中形質細胞の表面抗原解析

Case	Total (%)	CD19+ (%)	CD19- CD56+ (%)	Immature (%)		Intermediate (%)		Mature (%)	
				CD45- MPC-1- CD49e-	CD45+ MPC-1- CD49e-	CD45-MPC-1+ CD49e-	CD45+MPC-1+ CD49e+		
1	0.3	0.18	0.03	1.8	7.1	16.1	63.4	11.6	
2	1.2	0.80	0.11	1.8	3.6	26.9	52.1	15.5	
3	2.0	0.40	0.80	0	16.7	0	55.5	27.8	
4	1.2	0.35	0.20	7.3	26.7	10.9	47.6	7.5	
5	1.1	0.69	0.11	22.8	16.9	27.4	28.6	4.3	
6	0.5	0.04	0.03	3.1	4.2	82.3	8.8	1.6	
7	1.2	0.57	0.05	0.7	32.0	11.8	47.9	7.6	

### 結論

M 蛋白血症を伴う多発神経炎では、M 蛋白の産生に骨髓内の成熟型異常形質細胞が重要な役割を果たしている。

### 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 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法

分担研究者 桑原 聡<sup>1)</sup>

共同研究者 三澤園子<sup>1)</sup>、金井数明<sup>1)</sup>、森 雅裕<sup>1)</sup>、吉川由利子<sup>1)</sup>、西村美樹<sup>2)</sup>、  
中世古知昭<sup>2)</sup>、趙 龍桓<sup>2)</sup>、服部孝道<sup>1)</sup>

## 研究要旨

Crow-Fukase 症候群における標準的治療法は確立されていないが、自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法は難治例に対するオプションとされている。今回 4 名の本症候群患者にこの治療法を行い、その短期効果を検討した。治療後の臨床症状の改善は劇的であり、浮腫、胸水・腹水の消失、神経症状の改善が 1-6 ヶ月で得られた。また全例で治療前異常高値であった血清血管内皮増殖因子 (VEGF) 値は 3 ヶ月でほぼ正常化し、神経伝導速度も 3-6 ヶ月で改善がみられた。これらの治療効果の発現は、過去に行ったメルファラン経口投与症例と比較して明らかに速やかで改善の程度も優れていた。重篤な副作用は認められなかった。長期効果については今後の検討が必要であるが、本治療法は生命予後が不良とされる Crow-Fukase 症候群に対する治療の第一選択となる可能性が示された。

## 研究目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞腫に伴い、浮腫、胸腹水、色素沈着、多発ニューロパチーなどの特異な臨床症状を呈する疾患であり、おそらくは形質細胞により分泌される血管内皮増殖因子 (VEGF) が病態に深く関わっていることが推定されている。本症候群の長期的な機能予後、生命予後については明らかにされていないが、これまでの報告からは少なくとも典型的な臨床症状のそろった症例の生命予後はかなり不良であることがうかがえる。本症候群に対する治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイド、化学療法、骨硬化性病変を有する場合の手術的、放射線療法が症例毎に行われているのが現状である。我々は 1980 年代に副腎皮質ステロイドの単独療法または短期化学療法が行われた自験 7 症例の生命予後が極めて不良 (平均生存期間 28 ヶ月で全例が死亡) であったことから、1990 年から 8 名の本症候群患者に対してメルファラン・プレドニゾロン (MP) の大量間欠投与を長期に (2 年間) 行う治療法をとってきたが、2 名が治療開始 8 年および 10 年後に骨髄異形成症候群により死亡した。これは長期 MP 療法の副作用と考えられ、この治療法の問題点であると思われた。

長期 MP 療法は本来、多発性骨髄腫に対する治療を本症候群に応用したものであったが、近年骨髄腫に対する治療法の主流は骨髄あるいは末梢血幹細胞移植に移行しつつある。今回、自己末梢血幹細胞移植を本症候群患者に施行し、その短期効果と安全性について検討した。

## 研究方法

(1) 対象: 2003 年 12 月に、「Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植療法 (auto-PBSCT) を伴う高用量化学療法」について学内倫理委員会の承認を得た時点で、年齢が 60 歳以下であり、重篤な腎障害や心肺機能障害のない 4 名の患者を対象とした。また、これまでに長期 MP 療法を行った 8 名と治療開始 1 年以内の臨床症状 (浮腫、胸腹水、色素沈着、ニューロパチー)、血清 VEGF 値、末梢神経伝導検査所見の推移を比較検討した。

(2) 方法: PBSCT は多発性骨髄腫において行われているプロトコールに基づいて施行した。末梢血幹細胞採取はシクロフォスファミド大量静脈内投与 (計 4g/m<sup>2</sup> 体表面積) 後に、造血回復期に G-CSF を投与し、持続血液成分ろ過装置 (Cobe Spectra) を用いて行った。その 1 ヶ月後に前処置としてメルファラン大量投与 (計 200mg/m<sup>2</sup> 体表面積) 後、幹細胞輸注を行った。長期 MP 療法は骨髄腫に準じてメルファラン 0.24mg/kg を 4 日連続投与、プレドニゾロンは

1) 千葉大学医学研究院神経病態学 (神経内科)

2) 千葉大学医学研究院細胞治療学 (血液内科)

50mg/日で開始し6週間で漸減を1コースとし、6週間毎に2年間行った。

### 研究結果

(1) PBSCT 群 (4名) : 大量化学療法後の nadir に口内炎、下痢が1名づつに認められた。脱毛は全例にみられた。感染症を含めて重篤な副作用はなかった。PBSCT 終了後の骨髓機能の回復は良好であり、また浮腫、胸腹水は3ヵ月以内に消失した。色素沈着、ニューロパチーはその後の6ヵ月で徐々に改善が認められた。血清 VEGF は治療後3ヵ月でほぼ正常化した。

(2) 長期 MP 療法群 (8名) : 2年間の治療中、白血球減少が2名、食思不振が2名にみられたが全例で2年間のプロトコルを終了し得た。浮腫、胸腹水は3-10ヵ月でほぼ消失し、色素沈着の改善傾向がみられた。ニューロパチー症状の改善は6-18ヵ月後からみられた。血清 VEGF 値は4名で正常化が認められた。3名で再発がみられ、長期 MP 療法を再開している。2名が治療開始後8、10年で骨髓異形成症候群を合併し、急性心不全あるいは脳出血で死亡した。

### 考察

今回4名の Crow-Fukase 症候群患者に PBSCT 治療を施行し、重篤な合併症はみられず、治療後早期に臨床症状の著明な改善と血清 VEGF 値の正常化が得られた。一方長期 MP 療法は有効であったものと考えられるが、症状改善には数ヵ月-数年要し、再発、副作用死が複数例に認められ、この治療法の限界と問題点であると思われた。Auto-PBSCT は多発性骨髓種に対しては、標準的治療になりつつあり、治療関連死を含めた合併症の頻度の低下など安全性の向上も認められている。しかし、本症候群の予後が明らかになっていない現在、その適応決定には慎重を要するものと思われる。致死的になり得る自己免疫疾患に対する骨髓移植の報告は散見されるが、神経疾患としては難治性多発性硬化症に限られている。早急に本症候群の生命予後の実態を明らかにして、骨髓移植あるいは auto-PBSCT の適応の是非を明確にする必要があるものと思われる。

### 結論

Crow-Fukase 症候群患者に対する自己末梢血幹細胞移植は比較的安全に施行可能であり、短期的治療効果は長期 MP 療法よりも優れるものと思われた。長期予後に関しては今後の検討を要するが、本治療法は Crow-Fukase 症候群に対する治療の第一選択になり得る可能性が示された。

### 健康危険情報

特になし

### 知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

## Fisher 症候群と Bickerstaff 脳幹脳炎の異同:多数例での検討

分担研究者 結城伸泰

共同研究者 伊藤雅史, 小鷹昌明, 平田幸一

### 研究要旨

Fisher 症候群 (FS) は, Guillain-Barré 症候群 (GBS) の亜型として位置づけられている。Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE) においても, GBS と連続したスペクトラムで捉えられることを臨床的, 免疫学的に示してきたが, FS と BBE との関連は少数例の検討しかなかった。FS の臨床像と治療の現況を多数例で検討し, BBE との関連を明らかにした。当研究室へ抗ガングリオシド抗体検索依頼のあった FS と BBE, それぞれ 100 例ずつを対象に臨床解析を行った。疾患対照として GBS 100 例を用いた。GBS と比較すると, FS と BBE との臨床像には強い相関がみられ, BBE は FS の亜型として位置付けられた。見方を変えると, BBE は FS で中枢性の病変が進行増悪した連続性疾患として捉えることもできる。

### 研究目的

外眼筋麻痺と運動失調, 腱反射消失を 3 主徴とする Fisher 症候群 (FS) は, Guillain-Barré 症候群 (GBS) の亜型として位置づけられている。Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE) においても, GBS と連続したスペクトラムで捉えられることを臨床的, 免疫学的に示してきた<sup>1)</sup>が, FS と BBE との異同は明らかにされていなかった。

治療として, GBS では免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) が主役を担っているが, FS と BBE の治療法は確立されていない。そこで, FS の臨床像と治療の現況を多数例で検討し, BBE との関連を明らかにした。

### 対象と方法

診断基準:発症から 4 週以内に極期に達する比較的左右対称性の外眼筋麻痺と運動失調に加えて, 腱反射低下・消失を伴う症例を FS, 意識障害もしくは腱反射正常・亢進を伴う症例を BBE と診断した<sup>2)</sup>。本研究では, 徒手筋力テスト 3 以下の四肢筋力低下を合併し, GBS とのオーバーラップとして捉えられる症例は除外した。

症例:1999 年 6 月から 2004 年 5 月までに, 当研究室へ抗ガングリオシド抗体検索依頼のあった FS と BBE, それぞれ 100 例ずつを対象とした。疾患対照として, GBS 100 例を用いた。

臨床像:退院総括を用いて臨床解析 (年齢, 性別, 発症月, 先行感染症状, 初発症状, 神経徴候, 脳脊髄液所見, IgG 抗ガングリオシド抗体, 治療選択) を行った。

## 結果（表）

FS と BBE は、共通して上気道炎の先行感染症状と複視で発症する例が多かった。脳神経麻痺と軽度の四肢筋力低下、感覚障害は、ほぼ同じ頻度であった。FS と BBE は、GBS と比較して胃腸炎の先行感染症状が少なく、初発症状では四肢脱力が少なかった。外眼筋麻痺と運動失調の頻度は高かったが、四肢筋力低下と感覚障害は低かった。男女比は3対2であった。

脳脊髄液蛋白細胞解離は、神経症状発現から1週以内では30%であったが、3週以降に80%で陽性となり、3者でいずれも類似していた。IgG 抗ガングリオシド抗体は、FS と BBE では抗GQ1b、抗GT1a抗体の陽性率が高く、GBS では抗GM1、抗GM1b、抗GD1a、抗GalNAc-GD1a抗体の陽性率が高かった。

治療選択においては、IVIg が GBS で 88%、FS で 74%、BBE で 52%と多く選択されていた。退院時の後遺症として、FS と BBE とでは眼球運動障害が、GBS では四肢筋力低下が多かった。FS と比較すると BBE は、入院期間が長く、人工呼吸器装着の頻度も高かった。死亡症例は、GBS で高齢者の肺炎で亡くなられた1例のみであった。

## 考察

GBS と比較すると、FS と BBE の臨床像には強い相関がみられ、BBE は FS の亜型として位置付けられた。見方を変えると、BBE は FS で中枢性の病変が進行増悪した連続性病態として捉えることもできるであろう。入院総括を用いての解析のため、最終的な転帰については検証できな

かったが、死亡例はなかった。FS も BBE も治療法は確立されていないが、現況では、GBS に準じてIVIg を選択する医師が多かった。FS の軽症例では無治療でもよいかもしいが、その重症型として位置付けられた BBE では、GBS に倣ったIVIg とステロイドパルス併用療法の積極的加療が妥当であろう。

## 文献

1. Odaka M et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003;126:2279-2290.
2. Odaka M et al. Hirata K. Anti-GQ1b IgG antibody syndrome: clinical and immunological range. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:50-55.

## 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

表. FS, BBE, GBS症例の臨床像

	FS	BBE	GBS						
症例数	100	100	100						
性(男/女)	60/40	58/42	64/36						
発症年齢中央値(範囲)	42(4-80)	42(10-88)	36(1-83)						
	(%)	(%)	(%)						
先行感染症状									
上気道炎	61	54	32						
胃腸炎	12	14	30						
上気道炎+胃腸炎	13	8	10						
その他	3	12	18						
初発症状									
意識障害	0	2	0						
複視	73	54	2						
眼瞼下垂	6	0	0						
構音障害	0	6	2						
四肢脱力	5	10	52						
歩行障害	33	34	0						
異常感覚	15	20	34						
神経学的所見									
意識障害	0	30	0						
眼瞼下垂	46	34	8						
外眼筋麻痺	100	100	16						
内眼筋麻痺	33	34	0						
眼振	15	32	6						
顔面筋麻痺	23	22	22						
球麻痺	12	14	24						
四肢筋力低下	22*	34*	100						
腱反射									
消失	71	20	56						
低下	29	8	34						
正常	0	48	6						
亢進	0	24	4						
Babinski徴候	1	22	0						
運動失調	100	100	16						
感覚障害	48	42	64						
深部感覚障害	18	6	12						
表在感覚障害	7	8	14						
異常感覚	40	38	58						
脳脊髄液所見(発症より採血までの期間)	1週	2週	3-4週	1週	2週	3-4週	1週	2週	3-4週
細胞数増多	2	4	10	21	23	0	7	29	33
蛋白上昇	35	78	70	34	50	25	43	79	89
蛋白細胞解離	34	78	70	41	70	25	40	71	78
IgG抗ガングリオン抗体									
GM1	8				10				44
GM1b	19				22				30
GD1a	8				4				44
GalNAc-GD1a	9				8				32
GD1b	30				6				50
GT1a	81				58				42
GQ1b	81				60				26
治療選択									
ステロイド内服	3				8				6
ステロイドパルス	7				18				6
血漿浄化療法	8				18				12
免疫グロブリン大量静注療法	74				52				88
経過観察	18				22				6

\*,  $\geq 4$  on the Medical Research Council scale.



## *Campylobacter jejuni* が分離された神経疾患の臨床像

分担研究者 結城伸泰

共同研究者 木元一仁, 小鷹昌明, 平田幸一

### 研究要旨

*Campylobacter jejuni* 感染後に発症する神経疾患のスペクトラムを系統的に調べた研究はなく, 本菌の先行感染が証明された神経疾患の臨床的特徴を調査した. 当研究室に抗ガングリオシド抗体検索を依頼され, 便より *C. jejuni* が分離された 105 例を対象とした. Guillain-Barré 症候群 (GBS) 69%, Fisher 症候群 (FS) 13%, GBS と FS とのオーバーラップ 8%, 急性外眼筋麻痺, GBS と Bickerstaff 脳幹脳炎とのオーバーラップ, 運動失調型 GBS がそれぞれ 2%, Bickerstaff 脳幹脳炎と急性口咽頭筋麻痺がそれぞれ 1% であった. 急性単相性で若年男性に多く, 夏季に比較的多く発症し, 下痢・腹痛が先行し, 抗ガングリオシド抗体が高率に認められた. 疾患別には GBS が最多で, 脳神経麻痺や感覚障害を欠くことが多く, 軸索障害を呈していた.

### 研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の先行感染病原体のうち最も多いのが, *Campylobacter jejuni* で, 比較的均一な臨床像を呈することは知られている. しかしながら, *C. jejuni* 感染後には, GBS のみならず Fisher 症候群 (FS)<sup>1)</sup> や急性外眼筋麻痺 (AO)<sup>2)</sup>, Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE)<sup>3)</sup> なども報告されている.

*C. jejuni* 腸炎の診断には, ELISA を用いた抗体測定で行われることが多いが, 血清学的診断では疑陽性が問題となる. *C. jejuni* 感染後に発症する神経疾患のスペクトラムを系統的に調べた研究はなく, 本研究では, *C. jejuni* の分離により, 先行感染病原体が証明された神経疾患の臨床的特徴を明らかにすべく調査した.

獨協医科大学神経内科

### 対象と方法

1996 年 6 月から 2004 年 5 月までの 8 年間に当研究室に抗ガングリオシド抗体検索を依頼された各種神経疾患患者で, 抗体検索ではなく, 便培養から *C. jejuni* が分離された症例を *C. jejuni* 先行感染ありと診断し, 本研究の対象とした.

退院総括を基に診断を再考し, 臨床像 [性別・年齢, 発症月, 先行感染症状, 初発症状, 神経徴候 (脳神経麻痺, 筋力低下の分布, 腱反射, 感覚障害など), 電気生理学的所見] を解析した.

### 結果

*C. jejuni* が分離された神経疾患が 123 例あったが, このうち詳細な記載の得られた 105 例で解

析を行った。診断の内訳は、GBS 73 例、FS 14 例、GBS と FS とのオーバーラップ (GBS/FS) 8 例、その他 10 例 [AO と GBS/BBE, 運動失調型 GBS がそれぞれ 2 例、BBE と急性口咽頭筋麻痺、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、血管炎がそれぞれ 1 例] であった (Table 1)。

発症月別では、1 月と 5 月から 8 月に多かった (Fig. 1)。男性は 65 例、女性は 40 例であり、年齢の中央値は 23 歳であった (Fig. 2)。先行感染症状は 96% で認められ、下痢が最も多く、感染から神経症状出現までの期間の中央値は 10 日であった (Fig. 3)。初発症状として、GBS では筋力低下が、FS と GBS/FS では複視がほとんどであった。GBS では、脳神経麻痺が 8% 以下、感覚障害が 11% と頻度が低く、電気生理学的診断では軸索障害が多かった。FS では、外眼筋麻痺以外の脳神経麻痺はほとんど認められなかった。GBS/FS の筋力低下は軽度であることが多かった。抗ガングリオシド抗体は、95% で陽性で、GBS では IgG 抗 GM1 抗体が、FS では IgG 抗 GQ1b 抗体が高率に認められた。菌株が保存された症例が 84 例存在し、*C. jejuni* の血清型別において GBS では Penner 19 型が 69% で認められた。

#### 考察

*C. jejuni* 感染後に起こる神経疾患の共通点は、急性単相性で若年男性に多く、夏季に比較的多く発症し、下痢・腹痛が先行し、抗ガングリオシド抗体が高率に認められた。GBS が最多で、従来の報告とおりに脳神経麻痺や感覚障害を欠くことが多く、遠位筋優位の筋力低下を呈し、末梢神

経伝導検査では軸索障害の所見が多く、高頻度で Penner 19 が分離された。FS においても、外眼筋麻痺以外の脳神経麻痺や感覚障害を欠くことが多い傾向がみられた。

少数例ではあったが、AO と BBE, 運動失調型 GBS, 急性口咽頭筋麻痺も認められた。二相性の経過や慢性進行性を呈した症例は、CIDP の 1 例のみであり、*C. jejuni* 感染が偶然先行していた可能性が高い。

#### 文献

1. Koga M et al. Antecedent infections in Fisher syndrome: a common pathogenesis of molecular mimicry. *Neurology* (in press)
2. Yuki N et al. Acute ophthalmoparesis (without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody: clinical features. *Ophthalmology*. 2001;108:196-200.
3. Yuki N et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis subsequent to *Campylobacter jejuni* enteritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2000;68:680-681.

#### 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

Table 1. Clinical profiles of patients with culture-proven *Campylobacter* neuropathy

	Total	GBS	GBS/FS	FS	Other
Number of patients	105	73	8	14	10
Sex (male/female)	65/40	42/31	6/2	9/5	8/2
Age (years): median (range)	23 (1-83)	26 (1-83)	24 (6-69)	13 (7-65)	16 (2-51)
Neurological signs during the course					
Consciousness disturbance	3 (3)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	3 (30)
External ophthalmoparesis	30 (29)	3 (4)	8 (100)	14 (100)	5 (50)
Facial weakness	9 (9)	5 (7)	2 (25)	1 (7)	1 (10)
Burbar palsy	14 (13)	6 (8)	3 (38)	0 (0)	5 (50)
Weakness of the neck or limbs					
Neck	26 (25)	21 (29)	4 (50)	0 (0)	1 (10)
Upper limbs	83 (79)	71 (97)	7 (88)	0 (0)	5 (50)
Lower limbs	79 (75)	69 (95)	6 (75)	0 (0)	4 (40)
Deep tendon reflex					
Brisk or normal	15 (14)	10 (14)	0 (0)	0 (0)	5 (50)
Absent or decreased	90 (86)	63 (86)	8 (100)	14 (100)	5 (50)
Pathological reflex	1 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (10)
Ataxia	26 (25)	0 (0)	8 (100)	14 (100)	4 (40)
Superficial sense impairment	14 (13)	8 (11)	2 (25)	1 (7)	3 (30)
Deep sense impairment	5 (5)	3 (4)	0 (0)	1 (7)	1 (10)
Autonomic dysfunction	6 (6)	2 (3)	1 (13)	0 (0)	3 (30)
Anti-ganglioside IgG antibodies					
Positive	100 (95)	71 (97)	7 (88)	14 (100)	8 (80)
GM1	74 (70)	64 (88)	4 (50)	3 (21)	3 (30)
GM1b	53 (50)	42 (58)	3 (38)	4 (29)	4 (40)
GD1a	59 (56)	49 (67)	5 (63)	4 (29)	1 (10)
GalNAc-GD1a	32 (30)	25 (34)	3 (38)	1 (7)	3 (30)
GQ1b	35 (33)	8 (11)	6 (75)	14 (100)	7 (70)

Data are n (%). Other : BBE, BBE/GBS, AO, acute oropharyngeal palsy, ataxic GBS, CIDP and angitis

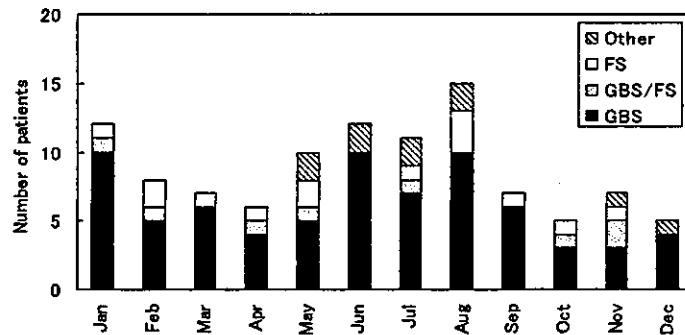


Fig. 1. Monthly incidences

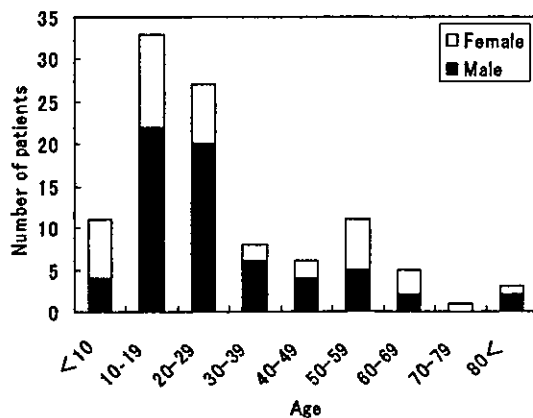


Fig. 2. Age and sex distribution

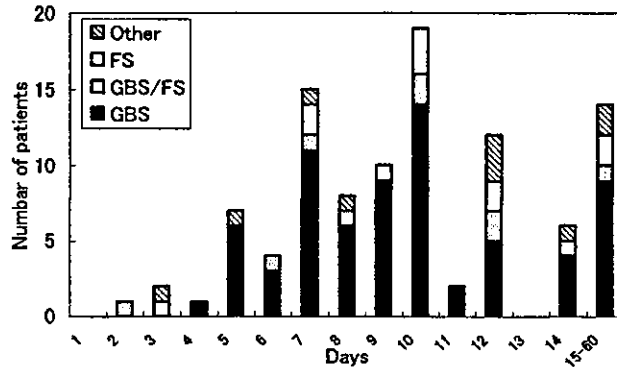


Fig. 3. Interval from antecedent infectious symptoms onset to the onset of neuropathic symptoms

## 自己免疫性ニューロパチーにおける 血中 TRAIL 濃度の検討

分担研究者 郡山達男<sup>1)</sup>

共同研究者 檜垣雅裕<sup>1)</sup>、越智一秀<sup>2)</sup>、上野弘貴<sup>3)</sup>、池田順子<sup>3)</sup>、時信 弘<sup>3)</sup>、  
原田 暁<sup>3)</sup>、松本昌泰<sup>4)</sup>

### 研究要旨

本研究では自己免疫性神経疾患における TRAIL(TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand)の関与を調べる目的で、自己免疫性ニューロパチー患者の血中 TRAIL 濃度を ELISA 法を用いて測定した。血中 TRAIL 濃度は、GBS 患者では正常対照と比較して有意に低値であった。CIDP では正常対照群に比べ高値傾向にあった。GBS と CIDP を比較すると CIDP で有意に高値であった。GBS の血漿中 TRAIL 濃度が健常者に比べ有意に低値であり、CIDP においては統計学的有意差はないものの高値傾向を示しており、GBS と CIDP の鑑別に血中 TRAIL 濃度が参考になる可能性があると考えられる。CIDP に対するIVIgにおいてTRAILは抑制される傾向を認めた。CIDP において、病態機序に Th1 系の関与が知られており、TRAIL が CIDP の病態機序に関与している可能性がある。MS 患者では再発急性期は寛解期と比較して高値の傾向があり、血中 TRAIL 濃度が MS の活動性の評価に利用できる可能性がある。

### 研究目的

自己免疫性神経疾患は様々な治療法の開発が進んでいるが、再発や再燃の診断、あるいは治療効果の判定に苦慮することもまれではない。近年、SLEにおける研究から自己免疫性疾患の発症機序にTNF superfamilyであるTRAIL(TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand)の関与が示唆されている<sup>1)</sup>。また多発性硬化症 (Multiple sclerosis:MS) におけるインター

フェロン・ベータの効果予測のマーカーとしてTRAILの有用性が指摘されている<sup>2)</sup>。

本研究では自己免疫性神経疾患におけるTRAILの関与を解析する目的で、自己免疫性ニューロパチー患者の血中 TRAIL 濃度について検討した。

### 研究方法

2000年4月から2004年11月までの間に、当院およびその関連病院にて加療したGBS患者10例とCIDP患者10例、MS患者20例(寛解期10例と再発急性期10例)を対象とし採血を行った。年齢を一致させた健常者19名を正常対照に用いた。GBS患者とCIDP患者および、

1) 広島大学病院脳神経内科

2) 国立病院機構呉医療センター神経内科

3) 県立広島病院神経内科

4) 広島大学大学院脳神経内科学