

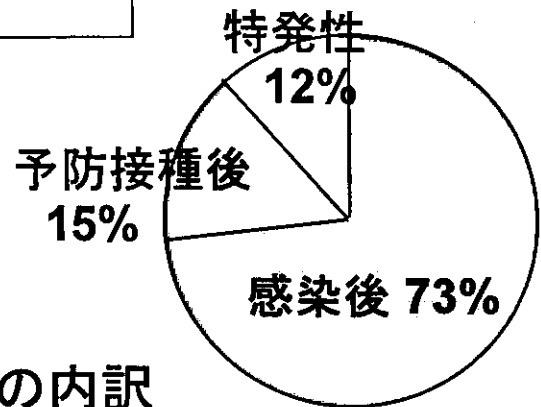
## 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）と その類縁疾患の実態

福岡県過去5年間（1998-2003）の  
小児ADEM/類縁疾患患者数

	患者数	推定罹患率
ADEM	24	0.64±0.26
MS	8	0.21±0.15
ATM	4	0.11±0.11

罹患率の単位：/小児10万人・年

MS:多発性硬化症 ATM:急性横断性脊髄炎

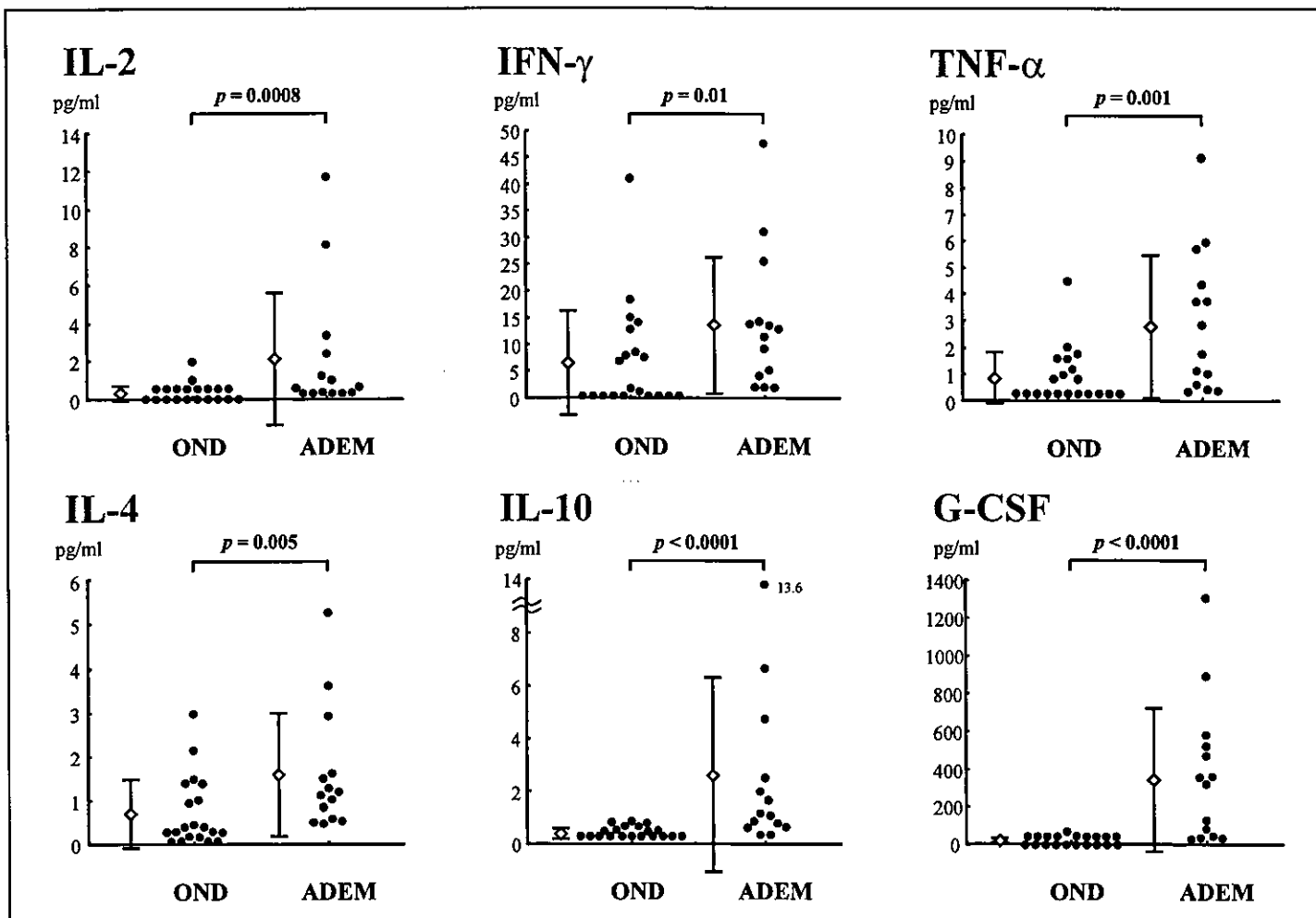


ADEMの内訳

### 解 説

- ・福岡県全域（15歳未満人口約72万人）を調査地域とした多施設共同疫学調査を行い、本邦の小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）とその類縁疾患の推定罹患率（表）およびその疫学的特徴と臨床像をはじめて明らかにした。
- ・本研究は神経難病である多発性硬化症と小児ADEMの臨床像の相違を明らかにし、日本人ADEMの特徴を明らかにした。
- ・予防接種副反応としてのADEM頻度を提示し、予防接種の安全性評価に関わる基礎データを与えた（図）。

# ADEMの髄液サイトカイン・ケモカインプロフィール



## 解 説

### <目的>

- 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の髄液サイトカイン・ケモカイン濃度を測定しその免疫病態を検討する。

### <方法>

- 対象：活動期の小児ADEM 14名、小児非炎症性神経疾患(OND)20名
- 16種の髄液サイトカイン・ケモカイン濃度 (IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, MCP-1, MIP-1 $\beta$ ) を蛍光ビーズサスペンションアレイシステムで同時測定した。

### <結果>

- ADEM群はOND群に比し、IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, MIP-1 $\beta$ が有意に高値であった。

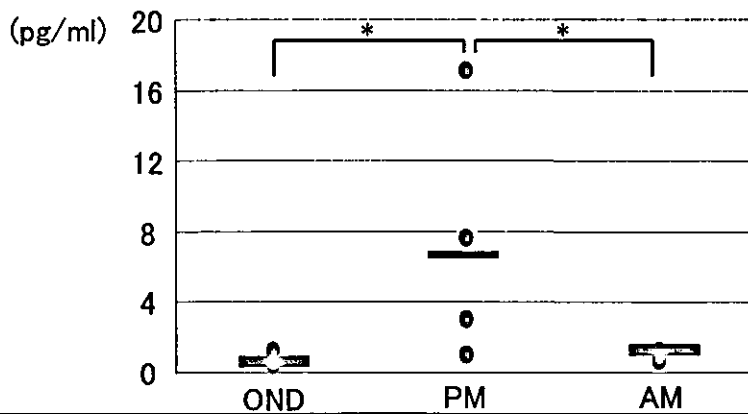
### <結論>

- ADEM活動期では、Th1サイトカイン(IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ )のみならずTh2サイトカイン(IL-4, IL-5, IL-10, G-CSF)も高度に活性化する。
- 一方でメモリーTh1細胞が産生するサイトカイン(IL-12, IL-17)の上昇はみられない。

## アトピー性脊髄炎と寄生虫性脊髄炎における免疫動態の差異

### 寄生虫性脊髄炎の特徴

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齢/性	27/男	28/女	50/男	55/男	65/男	27/女	42/女
原因	ブタ回虫	ブタ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫
誘因	レバ刺し	レバ刺し	-	仔犬飼育	イヌ肉食	-	-
発症	急性	急性	急性	急性	急性	急性	急性
感覚障害	Lhermitte	Lhermitte	異常感覚	感覚低下	感覚低下	異常感覚	異常感覚
運動障害	-	-	-	-	-	-	+
EDSS	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.5
MRI病巣	C8-T1	C1-4	T10-11	C1-T1	C5-T1	T6-8	C5-T1
Gd造影	+	+	+	+	+	+	+
駆虫薬	有効	有効	有効	有効	未治療	未治療	有効
IgE (IU/l)	186	397	416	5660	1584	948	512
末梢血好酸球数	7.7	8.4	3.4	0.2	8.2	5.3	35.6
髄液細胞数 (/μl)	7	7	3	0	2	0	0
好酸球	+(10%)	+(50%)	-	-	-	-	-



### 髄液IL-5濃度

\*:  $p < 0.05$

### 解 説

#### <目的>

- ・寄生虫性脊髄炎の臨床的特徴を明らかにする

#### <方法>

- ・寄生虫性脊髄炎7例の臨床的特徴をまとめる
- ・16種類の髄液中サイトカイン/ケモカイン濃度を非炎症性神経疾患(OND)、寄生虫性脊髄炎(PM)およびアトピー性脊髄炎(AM)にて測定し、比較した

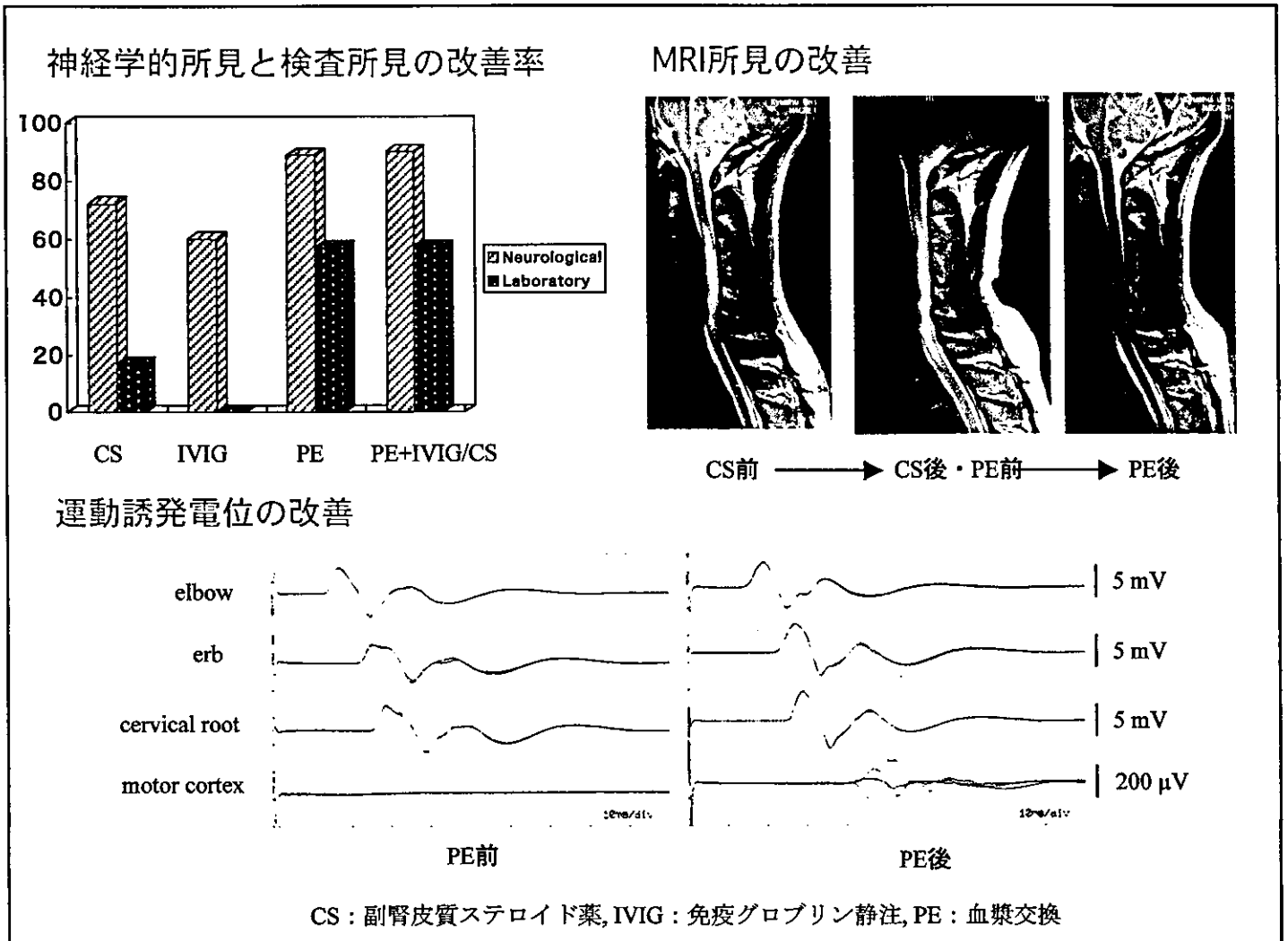
#### <結果>

- ・PMはMRI上の病巣のわりに症候が軽微であるなどの臨床的特徴を有していた
- ・髄液IL-5の濃度はPMにおいてAM、ONDと比べ有意に高かった

#### <結論>

- ・PMとAMは髄液サイトカイン産生のパターンに差異を認めた (PMでは著明なTh2シフトがみられる)

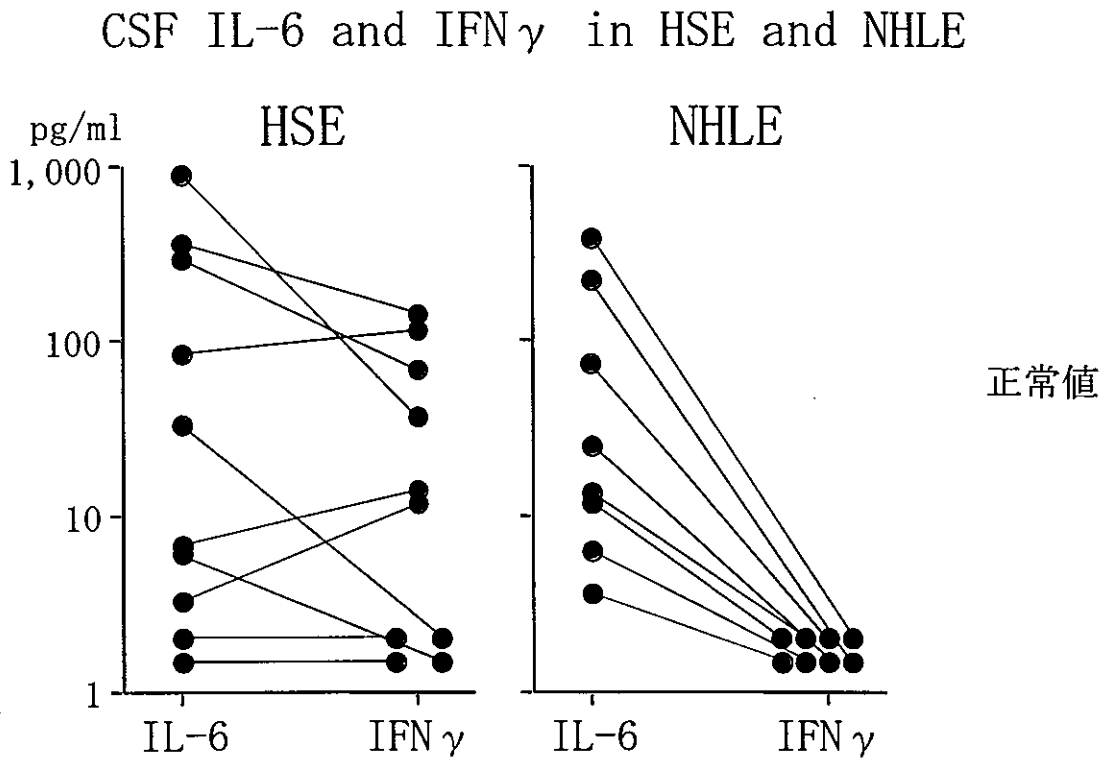
## アトピー性脊髄炎に対する免疫療法の効果



### 解 説

- ・ 26例のアトピー性脊髄炎患者に免疫療法を施行し、その治療効果を調べた。患者はCS, IVIG, PE, PEとIVIGまたはCS、のいずれかの治療を受けた。神経学的所見、検査所見（MRI、誘発電位）で評価した。
- ・ 神経学的所見の改善率はCSで72%、IVIGで60%、PE群で89%、PE+IVIG/CSで90%、検査所見の改善率はCSで15%、IVIGで0%、PE群で57%、PE+IVIG/CSで57%であり、PEを含んだ治療がもっとも有効性が高かった（左上図）。
- ・ 治療によるMRI所見の変化を示す。CS治療では髄内の高信号域は不変であったがPEを施行することにより消失した（右上図）。
- ・ 治療による運動誘発電位の変化を示す。治療前に誘発不能であった頭部刺激による誘発電位がPE治療後には誘発されるようになった（下図）。
- ・ アトピー性脊髄炎には血漿交換が最も有効であると考えられる。

## 非ヘルペス性辺縁系脳炎の髄液サイトカイン動態



**非ヘルペス性辺縁系脳炎 (non-herpetic limbic encephalitis: NHLE)**

髄液IL-6 : 全例で上昇

髄液IFN $\gamma$  : 上昇なし

**単純ヘルペス脳炎 (HSE)**

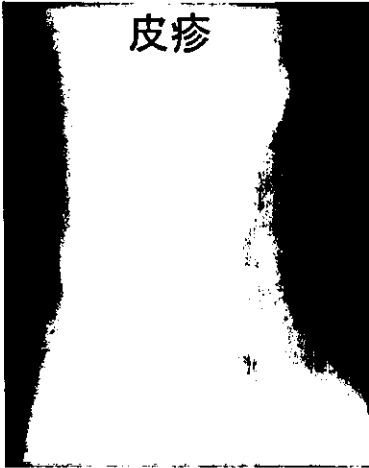
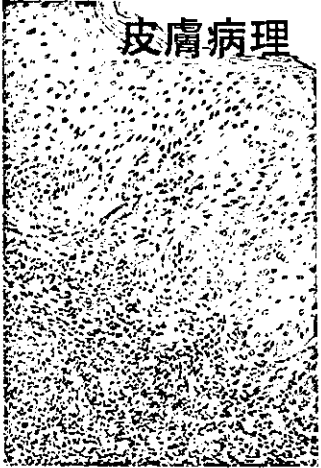
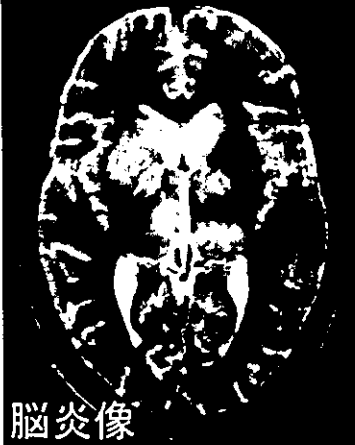

髄液IL-6 : 10例中8例で上昇

髄液IFN $\gamma$  : 髄液IL-6が上昇していた8例中6例で上昇

### 解 説

- IL-6は炎症の鋭敏なマーカーである。IFN $\gamma$ は抗ウイルス作用を有するサイトカインでウイルス感染症患者の血清や髄液で上昇する。
- HSEはウイルスの中樞神経系への直接侵襲による急性脳炎であり、髄液中IL-6の上昇がみられた炎症期において髄液中IFN $\gamma$ の上昇が8例中6例 (75%) でみられた。
- NHLEでは、全例髄液中IL-6の上昇を認めたが髄液中IFN $\gamma$ の上昇はみとめず、本症の病態はウイルスの中樞神経系への直接侵襲でない可能性が示唆された。

## 神経Sweet病の提唱と診断基準の作成

<b>特徴</b>		
<p>再発性脳炎・無菌性髄膜炎 ステロイド著効または自然寛解 一部に難治例、再発予防困難例 38℃以上の発熱 有痛性隆起性紅斑、上半身に好発 真皮への好中球浸潤、表皮は保全 血管炎・血栓性皮膚病変なし Behcet病様のぶどう膜炎なし HLA-Cw1・B54陽性、B51陰性 30～70歳、性差に乏しい</p> <p>脳炎・髄膜炎の新しい鑑別すべき疾患</p>		
	<b>脳炎像</b>	<b>消褪</b>

### 解説

Sweet病は有痛性隆起性紅斑などを主徴とした全身性炎症性疾患である。様々な臓器に無菌性炎症性病変をきたすが、我々は神経症状をともなった症例を報告して神経Sweet病 (neuro-Sweet disease ; 以下NSD) として提唱するとともに、その診断基準を作成した。

#### Probable NSD

38℃以上の発熱を伴い、ステロイドが著効を示すか、または自然寛解するが、しばしば再発する脳炎・髄膜炎の症例で、紅斑の皮膚生検により血管炎を伴わない真皮への好中球浸潤がみられ、表皮は保たれ、ベーチェット病にみられる血管炎や血栓を伴う皮疹や典型的なブドウ膜炎がみられない症例

#### Possible NSD

皮疹を欠く例でも、当疾患のほとんどの症例にみられるHLA-Cw1 (正常対照28%) やB54 (対照14%に対し64%) が陽性の診断未確定の神経症状を有する症例など

現時点ではprobable NSD 31例、possible NSD 25例、計56症例となっている。

疾患の特徴として、30～70歳に男女ほぼ同等に発症し、特に好発部位もなく脳の様々な部位に病巣が出現し、多彩な神経症状をきたす。症状の改善とともに頭部MRIでの脳炎像なども消褪する。神経Sweet病は原因不明の脳炎・髄膜炎症例の一部を説明できると考えられ、鑑別疾患として考慮されるべきである。

## 特発性筋炎とC型肝炎ウイルス（HCV）の関連

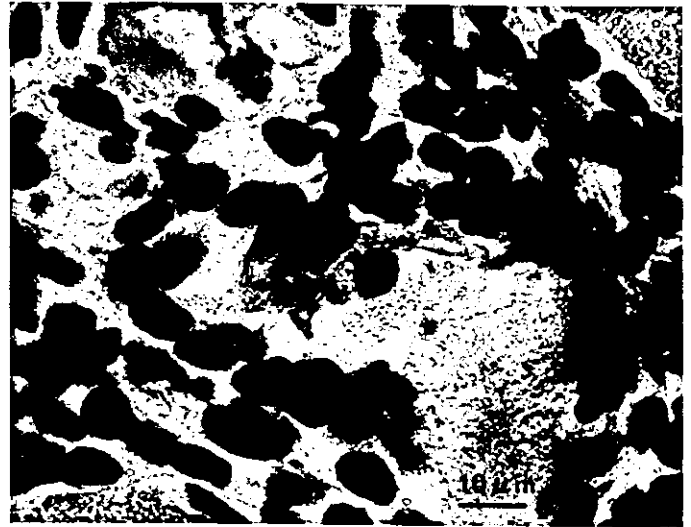
●多発筋炎/皮膚筋炎150例と封入体筋炎46例で筋炎におけるHCV感染の関与を調査。

●HCV抗体陽性率は慢性発症多発筋炎/皮膚筋炎例と封入体筋炎例で有意に高頻度。

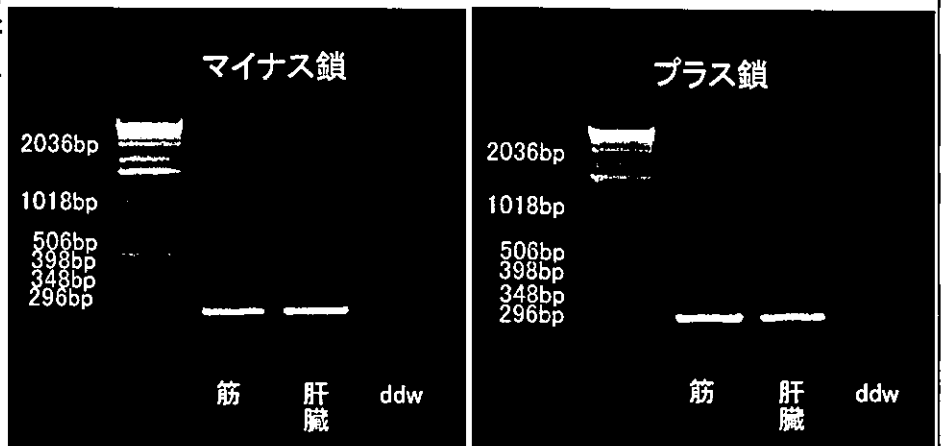
●HCV関連多発筋炎/皮膚筋炎例では免疫抑制剤治療に良好に反応し、かつ肝炎の悪化はなし。

●RT-PCRで筋組織内に複製型HCV-RNAが陽性で免疫組織で浸潤リンパ球にHCV抗原の存在を確認。

●HCV感染と筋炎の関連をはじめて指摘。



筋炎組織の抗HCV抗体での免疫染色性



RT-PCR法による筋炎組織からのHCV-RNA検出

### 解 説

- ・多発筋炎/皮膚筋炎150例と封入体筋炎46例でHCV感染の関与を調査。
- ・多発筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）150例中HCV抗体陽性率は全体で9.3%、慢性発症筋炎例（受診までの経過1年以上）で43%であり、慢性発症筋炎とHCVの関連性が示唆された。
- ・封入体筋炎46例の解析の結果、HCV抗体陽性率は全体で17.4%であり、疾患対照（5.4%）と比較し有意に高頻度であった。
- ・筋組織を用いたIn-situ PCRをおこない、HCV関連多発筋炎/皮膚筋炎14例中HCV-RNA（プラス鎖）を6例、複製型（マイナス鎖）を3例で確認。HCV関連封入体筋炎7例中HCV-RNA（プラス鎖）を4例、複製型（マイナス鎖）を4例で確認。
- ・免疫組織化学でHCVは筋組織内浸潤リンパ球に陽性。
- ・HCV感染と筋炎の関連の多数例を用いた系統的検討は過去にされていない。