

図2: 脊髄: エポソニ包埋・トルイジンブルー染色  
 A; シヤム C57L/J 雄マウス B; 去勢 C57L/J 雄マウス C; 去勢 C57L/J 雄マウス + estrogen

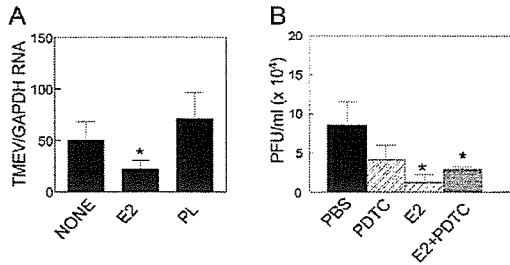


図3: ウイルス量. A; ミクログリア B; マクロファージ

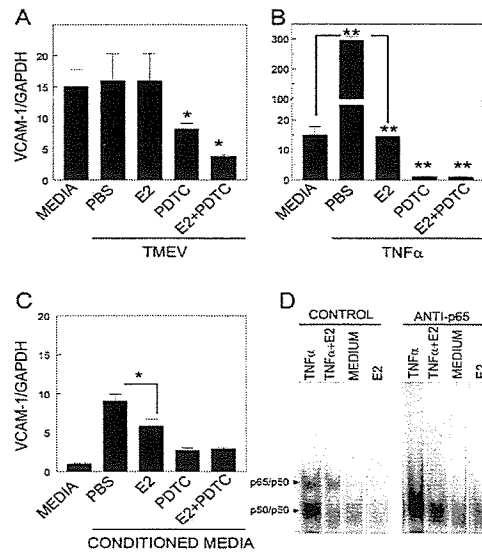


図4: VCAM-1 発現と NFκ-B

考察

性ホルモンは強力な免疫調節作用を有することが知られており、多くの研究からエストロジェンは雌マウスにおいて MS の動物実験モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)の発症を抑制することが明らかとなってきている。今回の我々の結果から、雄マウスは去勢により、

TMEV-IDD の発症率、臨床症状ともに増悪させ、エストロジェン投与により、これらがシャム手術対照群と同程度にまで改善されることが明らかになった。中枢神経系内におけるウイルスの複製は TMEV 持続感染にとって極めて重要であるが、エストロジェン投与により、ミクログリアやマクロファージにおける TMEV の複製が抑制されていることが明らかとなった。エストロジェンは NFκ-B の機能を抑制することが知られており、NFκ-B はウイルス複製のみならず、サイトカインやケモカインの産生に不可欠であることから、エストロジェンは NFκ-B の機能を抑制することにより、ウイルスの複製と初期の炎症反応を抑制したものと考えられる。

結論

エストロジェン投与はウイルス複製および NFκ-B 機能の抑制を介した活性化免疫担当細胞の中枢神経系内への浸潤の抑制と同様に免疫応答の誘導にその効果を発揮することが明らかとなった。

健康危険情報

なし

研究発表

1. 論文発表

- Kim H, Moon C, Ahn M, Matsumoto Y, Koh CS, Kim MD, Shin T: Increased phosphorylation of caveolin-1 in the sciatic nerves of Lewis rats with experimental autoimmune neuritis. *Brain Res.* 1137: 153-160, 2007.
- Hiratochi M, Nagase H, Kuramochi Y, Koh CS, Ohkawara T, Nakayama K: The Delta intracellular domain mediates TGF-β/ACTIVIN signaling through binding to Smads and has an important bi-directional function in the Notch-Delta signaling pathway. *Nucleic Acids Res.* 35: 912-922, 2007.
- Fuller A, Yahikozawa H, So EY, Dal Canto M, Koh CS, Welsh CJ, Kim BS: Castration of male C57L/J mice increases susceptibility and estrogen treatment restores resistance to

- Theiler's virus-induced demyelinating disease. *J Neurosci Res.* 85: 871-881, 2007.
4. Kato H, Takeuchi O, Sato S, Yoneyama M, Yamamoto M, Matsui K, Uematsu S, Jung A, Kawai T, Ishii KJ, Yamaguchi O, Otsu K, Tsujimura T, Koh CS, Reis e Sousa C, Matsuura Y, Fujita T, Akira S: Differential roles of MDA5 and RIG-I helicases in the recognition of RNA viruses. *Nature.* 441(7089): 101-105, 2006.
  5. Kim H, Ahn M, Moon C, Matsumoto Y, Koh CS, Shin T : Immunohistochemical study of flotillin-1 in the spinal cord of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Brain Res.* 1114: 204-11, 2006.
  6. Ahn M, Moon C, Kim H, Lee J, Koh CS, Matsumoto Y, Shin T: Immunohistochemical study of caveolin-1 in the sciatic nerves of Lewis rats with experimental autoimmune neuritis. *Brain Res.* 1102: 86-91, 2006.
  7. Kim H, Ahn M, Lee J, Moon C, Matsumoto Y, Koh CS, Shin T: Increased phosphorylation of caveolin-1 in the spinal cord of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neurosci Lett.* 402: 76-80, 2006.

## 2. 学会発表

1. Koh CS, Miyoshi S, Oana K, Nakayama K, Ehara T, Kyogashima M, Shin T:  
*Campylobacter jejuni* cell body antigen induced experimental autoimmune neuritis.  
8th International Congress of Neuroimmunology, Nagoya, October 2006.

## 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

# レトロウイルスベクターを用いたマーカー遺伝子 GFP を導入した脳脊髄炎惹起性 T 細胞の in vivo 解析

分担研究者 原 英夫<sup>1)</sup>

共同研究者 片岡 政子<sup>1)</sup>、田平 武<sup>2)</sup>

## 研究要旨

多発性硬化症 (MS) の慢性経過の病態機序に関しては不明な点が多い。C57BL/6 マウスを MOG35-55 ペプチドでの能動免疫により惹起される EAE は慢性経過を呈し、MS の病理像慢我々は、C57BL/6 マウス慢性型 EAE の自己免疫メモリーの維持に、脳炎を惹起した中枢神経特異抗原反応性エフェクター/メモリー T 細胞の存続が関与している可能性を検討した。レトロウイルスベクタープラスミドを用いて GFP を遺伝子導入したミエリン/オリゴデンドロサイト/グリコпротеイン (MOG) ペプチド 35-55-特異的 CD4+Th 1 T 細胞クローンを C57BL/6 マウスにトランスファーすることにより、脱髄性脳炎惹起性 T 細胞が慢性期 EAE の病変に存続することを in vitro で解剖学的に示した。

## 研究目的

ヒト多発性硬化症 (MS) の慢性経過の病態機序に関しては不明な点が多い。C57BL/6 マウスを MOG35-55 ペプチドによる能動・受動免疫により誘導される EAE は慢性の臨床経過、脱髄病理像、脊髄優位の病変を呈し、MS の有用な動物モデルと考えられる。しかし、この慢性型 EAE では、epitope spreading は報告されておらず、慢性化機序は未だ不明である。そこで、我々は慢性型 EAE の病状遷延に、EAE 惹起性の MOG35-55 反応性エフェクター/メモリー T 細胞の存続が関与している可能性を検討した。レトロウイルスベクタープラスミドを用いて GFP を遺伝子導入した MOG35-55

ペプチド-特異的 CD4+Th 1 T 細胞クローンを樹立し、ナイーブ C57BL/6 マウスにトランスファーすることにより慢性型 EAE を誘導した。EAE マウス脳脊髄の組織免疫学的検索により、GFP+T 細胞が慢性期 EAE の病変部位に存続することを解剖学的に示した。

## 方法

C57BL/6J マウス (♀8-10 週齢) の雌をフロイント完全アジュバントと共にミエリンオリゴデンドロサイト糖たんぱく質 (MOG) ペプチド 35-55 (100 µg) で感作し、感作日 7-9 日後に所属リンパ節の細胞懸濁液を調整し、抗原の存在下にて、96 穴プレートに  $1 \times 10^4$  個/ウェルで 4 日間培養した。密度勾配により活性化リンパ球を分離し、Balb/c マウス脾臓細胞の conA 刺激培養上清を含む培地中で約 1 週間休止培養した。

1) 国立長寿医療センター研究所血管性認知症研究部

2) 国立長寿医療センター研究所所長

再活性化には、活性化リンパ球を、 $\gamma$ -照射した脾細胞の存在下で MOG35-55 (10  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) と共に 3-4 日間培養した。その後、休止培養、再活性化を繰り返し、MOG35-55 反応性 T 細胞を増幅した。ウイルス感染のためには、GFP を発現するよう設計されたレトロウイルスベクタープラスミド pLGFP-SN をトランスフェクションしたウイルス産生細胞株 GP+E86 細胞の培養上清を T 細胞の増殖期に繰り返し添加し、G418 (800  $\mu\text{g}/\text{ml}$ ) でセレクションを行った。G418 抵抗性のクローンとして得られた GFP 陽性 CD4+T 細胞の抗原特異反応性、サイトカイン・プロファイルを測定し、GFP+MOG35-55 特異的 CD4+ Th1 T 細胞株が得られた。C57BL/6J マウス (♀ 8-10 週齢) に GFP 陽性 CD4+T 細胞 ( $1 \times 10^7$  個/マウス) をトランスファーした。 $\gamma$ 線照射や百日咳トキシンによるブースター操作を加えなかった。マウスの臨床症状をスコア化し、病理学的検索のためには、4%PFA で固定を行った後、脳脊髄および脾臓を摘出し、凍結切片を作製、蛍光顕微鏡下で観察するとともに、PLP、GFP、CD4、Mac-3、TCRV $\beta$ 8 に対する抗体を用いて免疫組織学的検索を行った。

#### 倫理面への配慮

マウス由来の細胞、試料あるいは個体を用いる際は長寿医療センターの定める倫理規定、動物実験ガイドラインを厳守した上で計画、実行した。

#### 研究結果

得られた GFP+CD4+T 細胞株は MOG35-55 に高い特異性を示し、Th1 型 (IFN $\gamma$ を産生する一方、IL-4 の産生は低い) サイトカイン・プロファイルを示した。

受動免疫されたマウスは、10 日に発症し、16-20 日に臨床症状のピークを認め、その後、尾下垂から後肢の不全麻痺レベルで慢性化がみられた。免疫組織学的検索の結果、受動免疫後 30 日目以後 (慢性期) においても、脊髄病変部位に Mac-3 陽性細胞浸潤部位周辺に GFP、CD4、TCRV $\beta$ 8 陽性細胞の存在がみられた。

#### 考察

従来、EAE 惹起性中枢神経系特異的自己抗原反応性 T 細胞は、脳脊髄内では細胞死により速やかに除去されると考えられてきた。我々の本研究結果より、慢性型 EAE においては、MOG 反応性エフェクター/メモリー T 細胞は従来考えられていたより多数脳脊髄内に浸潤し、慢性期にも存在することが観察され、EAE の慢性化に関与している可能性が考えられた。

#### 結論

GFP 遺伝子導入した MOG35-55 特異的 CD4+Th1 型細胞株のトランスファーにより C57BL/6 マウスに誘導した慢性型 EAE の組織学的検索により、慢性期の脊髄病変において、従来考えられていたより多数の GFP 陽性 T 細胞がみられた。MOG 特異的メモリー T 細胞の中枢神経内存続が病状の遷延下に関与している可能性が示唆される。

#### 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。

# アトピー性脊髄炎のサイトカインプロフィール

分担研究者 村井弘之

共同研究者 田中正人、吉良潤一、河野祐治、史楠、小副川学、越智博文

## 研究要旨

アトピー性脊髄炎 (AM) は、アトピー素因を背景として発症する脊髄炎である。他のアレルギー性疾患同様に末梢血では Th2 優位のサイトカインバランスを示し、中枢神経内では、髄液 IgE が高値で、脊髄病巣組織は好酸球浸潤をともなった著明な炎症所見を呈することがわかってきた。今回、AM 髄液のサイトカインを測定し、その免疫動態を明らかにした。その結果、AM では eotaxin を中心とした Th2 関連サイトカインの上昇を認め、これらが好酸球浸潤を引き起こしていると考えられた。さらに、Th2 関連サイトカインのみでなく、Th1 関連サイトカインも同時に上昇していることがわかった。AM はしばしば慢性に経過していく疾患であるが、代表的なアレルギー性疾患であるアトピー性皮膚炎同様に、これらの Th1 関連サイトカインが病態の慢性遷延化に関与していることが考えられた。

## 研究目的

我々はアトピー素因を背景として発症する脊髄炎をアトピー性脊髄炎 (AM) と提唱してきた。<sup>1)2)3)</sup> これまでに、AM の末梢血サイトカインバランスは Th2 優位な状態であることを明らかにした。<sup>4)</sup> さらに、脊髄病巣部の好酸球浸潤を伴う著明な炎症所見<sup>5)</sup>と髄液 IgE 高値も明らかにし<sup>6)</sup>、中枢神経内でも Th2 細胞が優位に作用しアレルギー機序で脊髄炎を生じている可能性を指摘した。<sup>3)</sup> そこで今回我々は、AM の中枢神経内での免疫病態を明らかにすることを目的に、髄液中のサイトカインやケモカイン濃度を同時に網羅的に測定した。

## 研究方法

蛍光ビーズサスペンションアレイシステム (Bio-Plex) を用いて、AM 患者 23 名 (男性 12 名、女性 11 名、平均年齢 40.2 歳)、頸椎症 (CS) 患者 15 名 (男性 8 名、女性 7 名、平均年齢 46.0 歳) の髄液上清中の 27 種類サイトカイン (IL-1 $\beta$ 、IL-1ra、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12 (p70)、IL-13、IL-15、IL-17、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、MIP-1 $\beta$ 、PDGFbb、bFGF、VEGF、RANTES、eotaxin、IP-10) の濃度を同時測定し、両群で比較した。また、髄液細胞を PMA と ionomycin で刺激し、フローサイトメトリーを用いて CD4 陽性 T 細胞中の IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>細胞%、IL-4<sup>+</sup>細胞%を算出し両群で比較した。

両群の比較では、Mann-Whitney *U*-test を利用した。

---

九州大学医学部神経内科

## 研究結果

(1) 髄液上清中のサイトカイン濃度：  
eotaxin ( $P=0.0015$ )、IL-4 ( $P=0.0013$ )、IL-9  
( $P=0.0015$ )、IL-13 ( $P=0.0052$ ) などの Th2  
関連サイトカイン (図) に加え、Th1 関連サ  
イトカイン {IL-2 ( $P=0.0020$ )、IL-12 (p70)  
( $P=0.0015$ )、IFN- $\gamma$  ( $P=0.014$ ) }、  
Macrophage/monocyte 関連サイトカイン  
{IL-1 $\beta$  ( $P=0.0034$ )、MIP-1 $\beta$  ( $P=0.027$ ) }、  
Other proinflammatory サイトカイン { IL-6  
( $P=0.0022$ )、IL-8 ( $P=0.015$ ) }、抗炎症性サ  
イトカイン { IL-1ra ( $P=0.0018$ )、IL-10  
( $P=0.0036$ ) } と成長因子 {basic FGF  
( $P=0.018$ )、G-CSF ( $P=0.0034$ )、PDGFbb  
( $P=0.021$ ) } の各濃度が AM 群で有意に上昇  
していた。

(2) 髄液 CD4 陽性 T 細胞における細胞内  
サイトカイン産生能：AM 群は OND 群と比  
較し、IFN- $\gamma$ <sup>+</sup>IL-4<sup>-</sup>CD4<sup>+</sup>T 細胞の割合が有意  
に高く ( $P=0.0019$ )、IFN- $\gamma$ /IL-4 比が有意に高  
かった ( $P=0.0019$ )。

## 考察

AM は好酸球浸潤を伴う炎症性病巣であり、  
髄液 IgE が高値であること、また髄液中の  
eotaxin や Th2 サイトカインの上昇がみられ  
たことより、好酸球や Th2 細胞が作用するア  
レルギー機序で脊髄炎が惹起されているこ  
とが考えられた。さらに、AM の髄腔内では  
Th2 細胞のみならず Th1 細胞の活性化が生じ  
ていることが明らかとなった。アトピー性皮  
膚炎など他のアレルギー性疾患でも、慢性化  
した病巣では Th2 サイトカインのみならず  
Th1 サイトカインの上昇を認めることより、  
AM で認められた髄腔内での Th1 サイトカイン  
の上昇は、脊髄炎の慢性遷延化に関与して  
いる可能性が考えられた。

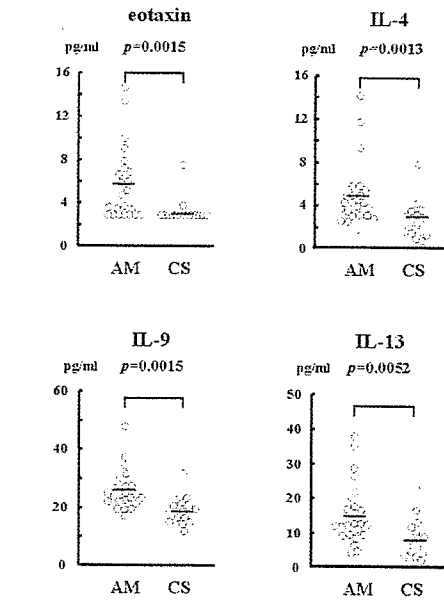


図 Th2-related cytokines

## 結論

AM の髄腔内では、eotaxin を中心とした  
Th2 関連サイトカインが上昇しており、これ  
らが好酸球浸潤を引き起こしていると考え  
られた。また、同時に上昇していた Th1 関連  
サイトカインは、AM 病態の遷延化形成へ関  
与していることが考えられた。

## 文献

- 1) Kira et al. J Neurol Sci 148:199-203, 1997.
- 2) Kira et al. JNNP 64:676-9-203, 1998
- 3) Kira et al. J Neurol Sci 162:56-61, 1999.
- 4) Horiuchi et al. J Neurol Sci 172:17-24,2000
- 5) Osoegawa M et al. Acta Neuropathol 105:289-95, 2003.
- 6) Osoegawa M et al. J Neurol Sci 209:5-11, 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

# 若年性一側上肢筋萎縮症での髄液サイトカイン/ケモカインの網羅的解析と治療による変化

分担研究者 村井弘之

共同研究者 河野祐治, 田中正人, 立石貴久, 吉良潤一

(九州大学医学部神経内科)

## 研究要旨

【目的】若年性一側上肢筋萎縮症(平山病)の病態機序として、頸椎前屈時での脊髄圧迫と循環障害による前角細胞障害が挙げられる。一方我々はアレルギー素因との関連を指摘し、免疫療法に反応する症例を報告してきた。本研究では平山病における炎症機序の病態への関与を髄液サイトカインにて検討した。【方法】平山病6例(アレルギー素因あり5名)、頸椎症性脊髄症患者14例(アレルギー素因あり6名)の髄液中の17種類のサイトカイン、ケモカインを蛍光ビーズサスペンションアレイ法で測定した。【結果】IFN- $\gamma$ ( $p=0.020$ )とMIP1 $\beta$ ( $p=0.019$ )が平山病において頸椎症例より有意に増加していた。アレルギー素因あり群のみでの解析でも同様の傾向であった。平山病1例では血漿交換の前後での測定により、治療による筋力の改善とともに髄液中のIFN- $\gamma$ 、MIP1 $\beta$ 低下を認めた。【結論】平山病では髄液中炎症性サイトカインの上昇があり、炎症機序の関与も示唆された。

## 研究目的

若年性一側上肢筋萎縮症(平山病)の病態機序として、頸椎前屈時での脊髄圧迫と循環障害による前角細胞障害が挙げられる。一方我々はアレルギー素因との関連を指摘し<sup>1)2)</sup>、免疫療法に反応する症例を報告してきた<sup>3)</sup>。本研究では若年性一側上肢筋萎縮症における炎症機序の病態への関与を解明することを目的とし、本年度は髄液サイトカインを網羅的に解析した。

## 研究方法

若年性一側上肢筋萎縮症6例(アレルギー素因あり5名)、頸椎症性脊髄症患者14例(アレルギー素因あり6名)の髄液中の17種類のサイトカイン、ケモカイン(IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-10, IL-12(p70), IL-13, IL-17, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , G-CSF, GM-CSF, IL-8, MCP-1, MIP-1 $\beta$ )を蛍光ビーズサスペンションアレイ法で測定した。アレルギー素因とは、a) アトピー性疾患(アトピー性皮膚炎、気管支喘息、食物アレルギー、アレルギー性鼻炎、アレルギー性結膜炎)を持つ、b) 高IgE血症がある、またはc) ダニ特異的IgE陽性の例とした。さらに若年性一側上肢筋萎縮症1例では血漿交換の前後にて測定し、臨床効果とサイトカインの変動を検討した。

(倫理面への配慮)本研究は九州大学病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して表に出るこ

とが内容に最新の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

## 研究結果

検索したもののうち、IFN- $\gamma$ (若年性一側上肢筋萎縮症:  $3.52 \pm 0.99$  pg/ml, 頸椎症:  $2.99 \pm 1.02$  pg/ml,  $p=0.020$ )とMIP-1 $\beta$ (若年性一側上肢筋萎縮症:  $4.91 \pm 2.33$  pg/ml, 頸椎症:  $2.59 \pm 2.22$  pg/ml,  $p=0.019$ )が若年性一側上肢筋萎縮症において頸椎症例より有意に増加していた(図1)。アレルギー素因あり群のみでの解析でも同様の傾向であった。若年性一側上肢筋萎縮症1例では血漿交換の前後での測定により、治療による筋力の改善とともに髄液中のIFN- $\gamma$ 、MIP1 $\beta$ 低下を認めた(図2)。IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-12(p70), IL-17, G-CSF, GM-CSFは測定感度以下であった。その他のサイトカイン、ケモカイン若年性一側上肢筋萎縮症と頸椎症で有意差は得られなかった

## 考察

前屈時の脊髄硬膜の前方移動を基盤とした循環障害による頸髄前角細胞の変性が若年性一側上肢筋萎縮症の基本的な病態とされる。しかし屈曲時MRIでなにも異常の見られない症例、逆にまったくの健常者でありながら前屈時の脊髄硬膜の前方移動がみられる例もあり、物理的機序による循環障害のみで病態のすべてを説明することは困難考え

られ、付加的な要因の存在が示唆される。今回の研究では、若年性一側上肢筋萎縮症において髄液中の IFN- $\gamma$  と MIP-1 $\beta$  が有意に高値を示し、さらに血漿交換後の症状の改善に伴いサイトカインの低下がみられ、炎症機転の関与が示唆された。すなわち、物理的機序に加え、炎症機転が加わることで発症する可能性が考えられる。アレルギー素因と炎症機転との関連は今後の検討課題である。また治療に関しても、頸椎カラーが一部で有効であることは示されているが、それに加え、どのようなときに免疫療法も必要かといったことも課題である。

### 結論

若年性一側上肢筋萎縮症では髄液中炎症性サイトカインの上昇があり、炎症機転の関与が示唆された。

### 文献

- 1) Kira J, Ochi H. Juvenile muscular atrophy of the distal upper limb (Hirayama disease) associated with atopy. J Neurol Neurosurg Psychiatry 70: 798-801, 2001.
- 2) Osoegawa M, Ochi H, Mei FJ, et al. Th2 shift in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a combined allergological and flow cytometric analysis. J Neurol Sci 228: 87-92, 2005.
- 3) Ochi H, Murai H, Osoegawa M, Minohara M, Inaba S, Kira J. Juvenile muscular atrophy of distal upper extremity associated with airway allergy: two cases successfully treated by plasma exchange. J Neurol Sci 206: 109-114, 2003.

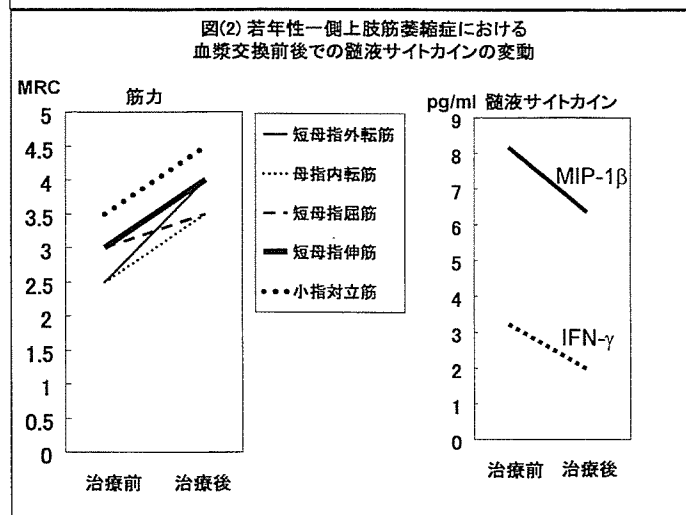
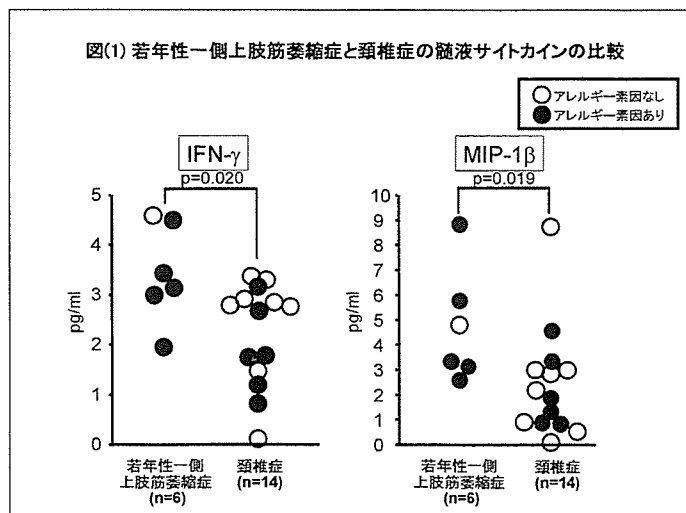
### 健康危険情報

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





# Brachial plexopathy に対する免疫療法の臨床的検討

分担研究者 池田修一

共同研究者 内藤康介、下島吉雄、五野貴久、森田 洋、吉田邦広、松田正之

## 研究要旨

Brachial plexopathy 14 例の臨床経過と検査所見について検討した。典型的な「神経痛性筋萎縮症」が 9 例で、残りの 5 例では痛みを伴わず臨床的には運動ニューロン疾患との鑑別が困難であった。14 例中 13 例で免疫療法（免疫グロブリン大量静注療法 and/or ステロイドパルス療法）が有効であった。神経痛の先行なく上肢の筋萎縮が進行している症例であっても、画像上あるいは電気生理学的に brachial plexopathy の可能性があれば積極的に免疫療法を考慮すべきである。

## 研究目的

Brachial plexopathy は一側あるいは両上肢の神経原性筋萎縮をきたし、電気生理学的には腕神経叢に局限した障害が見られる。「痛み」が先行する場合には神経痛性筋萎縮症（neuralgic amyotrophy）と診断されることが多い。我々は brachial plexopathy と診断された患者に免疫グロブリン大量静注（IVIg）を含む免疫療法を行い臨床的に検討を行った。

## 研究方法

対象は 2001 年 9 月から 2006 年 9 月までの 5 年間に一側あるいは両上肢の神経原性筋萎縮を主訴として入院し、画像所見と電気生理学的検査から brachial plexopathy と診断された 14 例（男性 10 名、女性 4 名、発症年齢  $60.4 \pm 10.5$  歳）。全例で免疫療法（IVIg and/or ステロイドパルス療法）が行われた。診療録から臨床経過と検査所見について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は信州大学医学部の倫理規定を遵守して行った。個人情報保護のため、集計・解析は全て匿名化のもとに行い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

## 研究結果

筋萎縮の出現に先行して神経痛が見られた症例は 9 例で（症例 1-9）、3 例で軽度の触痛覚低下を伴っていた。7 例がステロイドパルス療法 + IVIg、3 例がステロイドパルス療法単独、4 例が IVIg 単独で治療され、14 例中 13 例で上肢筋力に明らかな改善が認められた。臨床所見のまとめ（表 1）と代表例の病歴を示す。

症例 1：51 歳男性。平成 18 年 4 月から左肩甲骨周囲の疼痛が出現。針治療で疼痛は改善したが、左前腕の脱力が持続した。同年 9 月に当科を受診。左上肢前腕の筋萎縮と筋力低下を認めたが、明らかな触痛覚の低下はなかった。針筋電図で患肢に神経原性変化、神経伝導速度検査で MCV の低下と F 波の出現率低下・潜時の延長を認めた。明ら

---

信州大学脳神経内科、リウマチ膠原病内科

かな conduction block はなかった。髄液では細胞数、蛋白、IgG-index はいずれも正常。MRI STIR法にて頸・腕神経叢に肥厚は見られなかった。疼痛が先行していたことから neuralgic amyotrophy と診断した。ステロイドパルス療法+IVIg で筋力に改善が認められた。

症例 10: 53 歳女性。平成 13 年から疼痛の先行なく左前腕に筋萎縮が出現。平成 17 年 4 月からは左上肢の挙上が困難となり、他院で運動ニューロン疾患と診断された。同年 8 月に当科を受診。左上肢にびまん性の筋萎縮と線維束攣縮を認め、触痛覚に異常はなかった。神経生理学的検査では F 波の出現率低下と潜時の延長を認めたが、明らかな conduction block はなかった。髄液では細胞数、蛋白、IgG-index はいずれも正常。IVIg で筋力に改善が認められた。

## 考察

いずれも分節性の筋萎縮と筋力低下とを主症状とし、画像と神経生理学的検査で神経根から腕神経叢の病変が確認された。症例 1 から 9 までの 9 例では神経痛が筋萎縮に先行して見られ、神経痛性筋萎縮症の典型例と考えられた。残りの 5 例（症例 10-14）では神経痛は明らかではなく、

表1. 症例のまとめ

症例	発症年齢	神経痛の先行性	触痛覚低下	筋萎縮の分布	神経肥厚	Conduction block <sup>2</sup>	F波出現率低下 <sup>3</sup>	F波最大伝導速度低下 <sup>4</sup>	治療	ULDS <sup>5</sup>
1	51M	+	-	distal	-	-	+	+	SP, IVIg	3-2
2	45M	+	-	proximal	ND	-	-	-	SP, IVIg	2-0
3	62M	+	-	proximal	-	+	+	+	SP, IVIg	3-2
4	57M	+	-	proximal	+	-	-	-	SP, IVIg	2-1
5	44F	+	+	distal	+	-	-	-	SP	3-3
6	63M	+	-	proximal	-	-	-	-	SP, IVIg	2-0
7	55M	+	+	proximal	+	-	-	-	IVIg	3-2
8	64F	+	-	proximal	ND	-	-	+	SP	2-0
9	74M	+	+	proximal	+	-	+	+	SP, IVIg	2-0
10	53F	-	-	proximal	ND	-	+	+	IVIg	3-2
11	74M	-	-	proximal	-	-	+	+	IVIg	2-1
12	75M	-	-	proximal	-	-	+	+	SP, IVIg	2-1
13	57F	-	-	distal	+	-	+	+	SP	3-2
14	72M	-	-	proximal	+	-	-	+	IVIg	2-1

1. MRI STIR法での頸・腕神経根径 $\geq 5$  mm, 2. CMAPの50%以上の低下, 3. 60%以下  
4. 60 m/s以下, 5. Upper limb disability score, SP, steroid pulse therapy,  
IVIg: high-dose immunoglobulin

感覚障害を伴わないことから診察所見からだけでは運動ニューロン疾患との鑑別が困難であった。Suarezらは典型的な brachial plexopathy 4例の腕神経叢の生検所見を報告し“immune brachial plexus neuropathy”なる概念を提唱して、免疫療法の有効性についても言及している (Neurology, 1996)。症例 10 から 14 の 5 例でも免疫療法が有効で、本疾患概念と合致点が多いと考えられた。今後は免疫学的な観点から、あるいは神経肥厚に関係する種々の遺伝子多型等の面から多角的に頸・腕神経叢病変の発現機序について検討していく予定である。

## 結論

神経痛性筋萎縮症を含めた brachial plexopathy では多くの症例で免疫療法（ステロイドパルス療法+IVIg）が筋力低下に対して有効である。神経痛の先行なく上肢の筋萎縮が進行している症例であっても、画像上あるいは電気生理学的に brachial plexopathy の可能性があれば積極的に免疫療法を考慮すべきである。

## 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

## 急性散在性脳脊髄炎の疾患感受性遺伝子の検討

分担研究者 原 寿郎<sup>1)</sup>

共同研究者 鳥巢浩幸<sup>1)</sup>、吉良龍太郎<sup>1)</sup>、泉 達郎<sup>2)</sup>、伊与田邦明<sup>3)</sup>、岡崎富男<sup>3)</sup>、  
水口 雅<sup>4)</sup>、前垣義弘<sup>5)</sup>、大野耕策<sup>5)</sup>、田角 勝<sup>6)</sup>、板橋家頭夫<sup>6)</sup>、  
平林伸一<sup>7)</sup>、松田正之<sup>8)</sup>、池澤 誠<sup>9)</sup>、三池輝久<sup>9)</sup>、花井敏男<sup>10)</sup>、  
高橋幸利<sup>11)</sup>、疋田敏之<sup>12)</sup>、児玉浩子<sup>12)</sup>、田中 学<sup>13)</sup>、浜野晋一郎<sup>13)</sup>、  
納 光弘<sup>14)</sup>、市山高志<sup>15)</sup>、古川 漸<sup>15)</sup>、神山 潤<sup>16)</sup>、吉良潤一<sup>17)</sup>

### 研究要旨

我々は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の宿主要因の解明を目的に、多施設共同で症例を集積し、ADEM24例 (男13女11) に対し、臨床像と遺伝要因の検討を行った。平均発症年齢は7.6歳 (11か月~26歳) で、18例が感染後、3例が予防接種後であった。75%に発熱を認め、歩行障害 (54%)、意識障害 (50%) で発症し、軽度の炎症所見 (白血球数平均 9,950/ $\mu$ l、CRP 平均 0.54mg/dl) と髄液細胞増多 (平均 99/ $\mu$ l) を認めた。全例で大脳白質病変を認め、皮質下と脳室周囲の頻度はともに65%であった。全例ステロイドパルス療法が施行され、全例有効であった。後遺症は4例で認められた。CTLA4 遺伝子の一塩基多型に関し、ADEM群と対照群で相関解析を行ったが、明らかな相違を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認めなかった。統計学的な検出力を高めるため、症例数を増やし、他の多発性硬化症の疾患感受性遺伝子についても解析を行う必要がある。

### 研究目的

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は、主に急性感染症後や予防接種後に認められる、散在性の脱髄性病変を主体とする急性脳脊髄炎である。ADEMは、動物実験の知見から、生体に侵入した感染病原体やワクチンによって誘導された、自己免疫応答による二次性脳炎と考えられている。このため、

1)九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野 2)大分大学医学部小児科 3)広島市民病院小児科 4)東京大学大学院医学研究科小児科 5)鳥取大学医学部脳神経小児 6)昭和大学医学部小児科 7)長野県立こども病院神経科 8)信州大学医学部内科学第三講座 9)熊本大学小児発達学 10)福岡市立こども病院小児神経科 11)静岡てんかん・神経医療センター小児科 12)帝京大学医学部小児科 13)埼玉県立こども病院神経科 14)鹿児島大学大学院歯学総合研究科神経内科 15)山口大学医学部小児科 16)東京北社会保険病院小児科 17)九州大学大学院医学研究院神経内科

ADEMは感染病原体に関連する要因に加え、宿主の免疫的特性などの宿主要因が関与する多因子疾患であると考えられる。

ADEMと同様の自己免疫機序の病態が予想される多発性硬化症 (MS) では、多数の疫学研究の結果から、その発症・病態への遺伝要因の関与が知られ、HLA class II 遺伝子、CTLA4、VDR、ER、OPN、PAFR、TRAILは日本人MSの疾患感受性遺伝子として、MSの発症や病態に関与することが示されている<sup>1,2)</sup>。しかし、現在までにADEMでの宿主要因の研究は、HLAの一部以外なされていない。

本研究は、多施設共同でADEM症例を集積し、その臨床像の特徴を明らかにし、発症・病態に関与する宿主要因を解析することを目的とする。

## 研究方法

国内 17 医療施設の小児科・神経内科で、1997 年 1 月以降に診断された ADEM 患者のうち、本研究に同意された患者に対し、個人調査票を用いて、罹患年齢、性別、症状、病変部位、治療成績、予後等の臨床資料を収集し、血液から抽出した DNA の解析を行った。

ADEM の診断は、「a. 急性に発症し、中枢神経症状を認める。b. 経過中に頭部 MRI 検査で中枢神経系に散在性の脱髄病変を認める。c. 感染性脳炎および脳血管炎ではない。」の 3 項目を満たすこととし、神経内科医または小児神経科医が行った。

解析対象遺伝子は多発性硬化症の疾患感受性遺伝子と考えられる Cytotoxic T lymphocyte antigen 4 遺伝子 (*CTLA4*) とし、既知の 2 か所の一塩基多型 -318C/T 多型 (promoter 領域) と +49 A/G 多型 (exon1 内) について ADEM 患者群と日本人対照群の遺伝子型を Direct sequence 法、または制限酵素断片長多型法を用いてタイピングを行い、相関解析を行った。

なお、本研究は、九州大学大学院医学研究院ヒトゲノム・遺伝子解析倫理委員会と各研究施設の倫理委員会での承認を受けている。

## 研究結果

### ADEM 患者の臨床像 (Table 1)

24 名の ADEM 症例が集積された。

#### 1) 患者背景

性	男性 13 名	女性 11 名
発症年齢	平均 7.6 歳 (11 か月～26 歳)	
亜分類	感染症後	18 例 (74%)
	予防接種後	3 例 (13%)
	特発性	3 例 (13%)

感染/予防接種から発症までの日数  
平均 13.4 日 (0-32)

#### 2) 症状 (%は示したものの割合)

##### ①初発症状

発熱 75%、頭痛 58%、嘔吐 38%  
歩行障害 54%、意識障害 50%、視覚障害 25%、

精神症状 21%、けいれん 17%、運動失調 17%、  
項部硬直 38%

##### ②経過を通しての症状

意識障害 54%、運動麻痺 46%、精神症状 29%、  
小脳症状 29%、視覚障害 29%、構音障害 21%、  
感覚障害 21%、けいれん 17%、膀胱障害 13%

#### 3) 初診時血液・髄液所見

##### i 血液

白血球数 平均 9,950/ $\mu$ l

CRP 平均 0.54mg/dl

##### ii 髄液

細胞数 平均 99/ $\mu$ l

蛋白 平均 42mg/dl

オリゴクローナルバンド 1 例検出 (21 例中)

#### 4) 画像所見 (%は示したものの割合)

大脳 100%

(皮質下白質 65% 脳室周囲 65%

基底核・視床 52%)

脳幹 39%、小脳 22%、脊髄 22%

#### 5) 治療 (%は有効例の割合)

ステロイドパルス療法 24 例 (100%)

ガンマグロブリン 5 例 (40%)

シクロフォスファミド 1 例 (100%)

#### 6) 予後

4 例 (18%) に後遺症あり

知能低下 3 例、視力障害 1 例、

構音障害 1 例

### CTLA4 遺伝子多型の解析

ADEM 患者群と対照群で、遺伝子型の分布に有意な差は認めなかった (Table 2)。また、遺伝子型毎に臨床的特徴の解析を行ったが、遺伝子型間に有意な差は認めなかった。

### 考察

本研究で集積された ADEM 症例群の疫学的特徴・症状・検査成績・予後は、平成 15 年度に福岡県で行った小児 ADEM 疫学調査症例群と同様であったが、病変部位に関しては、皮質下白質病変の頻度が少ない傾向が認められた (Table 1)。

Table1. Clinical features of ADEM patients between present and previous study

	Present study	Previous study #	P value
<b>Epidemiological data</b>			
No. of patients	24	26	
Median age at onset, y (range)	7.3 (0.8-26)	6.1 (0.9-15)	0.889
Gender (M:F)	1.2 (13:11)	2.3 (18:8)	0.273
Seasonal clustering	No tendency	No tendency	
Antecedent event, n(%)	20 (83)	23 (88)	0.602
Immunization within 1 month before onset, n	3	4	0.769
<b>Clinical features</b>			
	N=23 (%)	N=26 (%)	
Fever	17 (75)	19 (73)	0.947
Headache	13 (58)	10 (38)	0.206
Vomiting	9 (38)	8 (31)	0.539
Gait disturbance	13 (56)	14 (54)	0.765
Altered mental status	12 (52)	13 (50)	0.879
Seizures	4 (17)	8 (31)	0.277
Survived without significant sequelae	20 (82)	19 (74)	0.229
<b>Laboratory findings</b>			
<b>Blood</b>			
WBC ( $\times 10^3 / \text{mm}^3$ ), mean (range)	10 (3.3-39.2)	12 (3.3-30.5)	0.930
CRP (mg/dL), mean (range)	0.54 (0-3.4)	1.1 (0-14)	0.190
<b>CSF</b>			
WBC (/mm <sup>3</sup> ), mean (range)	99 (2-553)	103 (0-608)	0.389
Protein (mg/dL), mean (range)	68 (17-98)	34 (10-73)	0.322
<b>MRI lesion</b>			
	N=22 (%)	N=26 (%)	
Periventricular WM	15 (68)	12 (46)	0.125
Subcortical WM	14 (64)	24 (92)	0.015
Basal ganglia/Thalamus	12 (55)	9 (35)	0.166
Brainstem	9 (41)	7 (27)	0.306
Cerebellum	5 (23)	9 (35)	0.367

CRP:C-reactive protein WM:white matter

# Epidemiological study on childhood ADEM in Fukuoka area (1998-2003)

P values were calculated by chi-square test or Mann-Whitney U-test

本研究では、発症から1年以内の症例が多いことから、MS症例が混入している可能性もあり、今後、長期間の経過観察を行う必要がある。

これまでにMSの疾患感受性遺伝子の研究は多数なされているが、*CTLA4*は欧米からの複数の報告でMSとの関連が示された遺伝子の一つである<sup>1)</sup>。*CTLA4*は、T細胞の活性化を制御する、免疫応答に重要な役割を果たす分子であり、その遺伝子は多くの自己免疫疾患の感受性遺伝子であることが報告されている。*CTLA4*と日本人MSの重症度との関連が報告されているが<sup>2)</sup>、本研究では対照群と明らかな分布の差を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認められなかった。統計学的な検出力を高めるため、今後、症例数を増やし、他のMSの疾患感受性遺伝子についても解析を行う必要がある。

## 結論

1) 多施設共同研究で ADEM 症例 24 例 (男 13

Table2. *CTLA4* gene polymorphisms in patients with ADEM and controls

	Patients (%) n=23	Controls (%) n=200	p value
<b><i>CTLA4</i> -318C/T</b>			
<b>Genotype</b>			
CC	18(78)	157(79)	0.979
TC	5(22)	43(21)	
TT	0(0)	0(0)	
<b>Allele</b>			
C	41(89)	357(89)	0.980
T	5(11)	43(11)	
<b><i>CTLA4</i> +49 A/G</b>			
<b>Genotype</b>			
GG	6(26)	62(31)	0.628
AG	14(61)	105(53)	
AA	3(13)	33(16)	
<b>Allele</b>			
G	26(57)	229(57)	0.925
A	20(43)	171(43)	

女 11) を集積した。平均発症年齢は 7.6 歳で、18 名が感染後 ADEM であった。

2) ADEM 症例の 75% に発熱を認め、歩行障害 54%、意識障害 50% で発症し、初診時に軽度の炎症所見と髄液細胞増多を認めた。全例で大脳白質病変を認め、皮質下と脳室周囲の頻度はともに 65% であった。全例ステロイドパルス療法が施行され、全例有効であった。後遺症は 4 例で認められた。

3) *CTLA4* 遺伝子の一塩基多型に関し、ADEM 群と対照群で相関解析を行ったが、明らかな相違は認められず、遺伝子型による臨床像の相違も認められなかった。

## 文献

- Harbo HF, et al. *CTLA4* promoter and exon 1 dimorphisms in multiple sclerosis. *Tissue Antigens* 53:106-10, 1999.
- Fukazawa T, et al. Attack-related severity: a key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders. *J Neurol Sci* 225:71-8, 2004.

## 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

実用新案特許：なし

## 非ヘルペス性辺縁系脳炎～本邦例の検討（第二報）

分担研究者 納 光弘<sup>1)</sup>

共同研究者 渡邊 修<sup>1)</sup>、長堂竜維<sup>1)</sup>、有村公良<sup>1)</sup>

### 研究要旨

Vincent らによって提唱された、抗 VGKC 抗体陽性の非ヘルペス性辺縁系脳炎 (VGKAb+NHLE) は、単一の疾患概念かどうか議論されている。今回、本邦の VGKAb+NHLE について発症頻度、臨床像について解析した。抗 VGKC 抗体の測定は、<sup>125</sup>I-alpha-dendrotoxin を用いた RIA 法でおこなった。NHLE38 例中、8 例で抗 VGKC 抗体 400pM を超える強陽性を呈した。強陽性群は、壮年期発症で、亜急性の経過を呈していた。髄液所見は、massive な炎症像を呈さず、低ナトリウム血症については、5 例で認められたが、臨床的に SIADH と判断された。症状および抗体価は、パルス療法・ステロイド漸減療法によく反応した。また、特筆すべき点として 2 例で再発・再燃が認められた。以上の特徴から、VGKAb+NHLE は、他の NHLE から独立した疾患であると考えられた。

### 研究目的

昨年の本班会議において、抗 VGKC 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎が本邦においても存在することを報告した。その中で、「抗 VGKC 抗体の有無で NHLE の臨床像に差異は認められなかった。」と結論付けたが、今回、新たに症例を追加し、抗 VGKC 抗体強陽性の症例について解析し、抗 VGKC 抗体陽性 NHLE の臨床的特徴を明らかにする。

### 研究対象および方法

対象は、NHLE の臨床診断で、平成 17-18 年に当科に血清が送付された 38 症例。コントロールとして、acquired neuromyotonia、および正常者各 35 例の血清を用いた。

抗 VGKC 抗体の測定は、家兎脳ホモジネートと <sup>125</sup>I-alpha-dendrotoxin の mixture に希釈した患者血清を加え、インキュベート後、ヒツジ抗ヒト IgG 抗体を加え、免疫沈降をおこなった。

本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからは、各施設の主治医よりインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

### 研究結果

NHLE 群では、38 例中、13 例で陽性。そのうち 8 例は 400pM を超える High titer を呈した。抗 VGKC 抗体強陽性 NHLE の臨床症状の特徴は、発症年齢は、34 歳から 65 歳のレンジで、平均 50.4 歳。男女比は女性に多く、発症から入院までの期間の平均は約 3 ヶ月と亜急性の経過を呈していた。全例が、経過中に記憶障害を呈していた。てんかん発作または脳波異常は半数で認められた。

髄液細胞は、一例で軽微な増多が認められ、髄液蛋白の軽度上昇が 3 例で認められた。

MRI の特徴は、FLAIR および T2 強調画像が高信号。造影効果は 1 例のみで認められ、一部の症例で微小出血を示唆する T1 強調画像高信号が認められた。また、2 例で、複数回の施行にかかわらず異常が認められなかった。

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

神経病学・老年病学

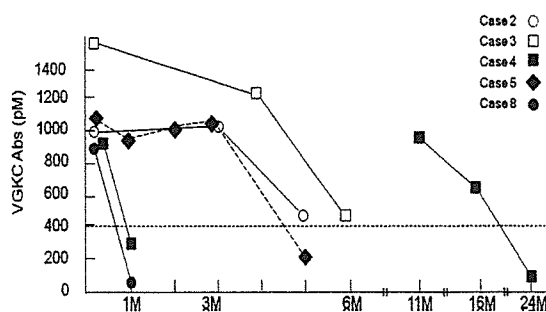
3例で胸腺腫を合併し、1例で悪性リンパ腫を合併していた。

低ナトリウム血症を呈した5例では、低下した血漿浸透圧にかかわらず、尿の不適切な濃縮が行われていることより、臨床的にSIADHと診断しえた。

11か月後の再燃例と3年後の再発例が存在した。

抗体価は、臨床症状に先行して、治療に反応して低下した(図)。とりわけステロイドパルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法に反応を示した。

IgG anti-VGKC antibodiesの推移



### 考察

本研究と既報のオックスフォードおよびメイヨーの症例群との比較では、男女比に違いがあるものの、入院までの期間、低ナトリウム血症、MRI 異常の頻度は大差はなかった。三つの研究の共通項より、VGKCab+NHLE は、壮年期発症で亜急性の経過をたどり、高率に低ナトリウム血症を合併し、ステロイド治療によく反応するという特徴が明らかになった。

<sup>125</sup>I-alpha-dendrotoxin を用いた RIA 法では、VGKC の中でも Kv1.2、Kv1.1 および Kv1.6

に対する自己抗体しか検出できない。今後、網羅的に VGKC 抗体をチェックできるアッセイ系の確立が必要である。

### 結論

今回の検討で、抗 VGKC 抗体陽性非ヘルペス性辺縁系脳炎の以下の特徴が明らかになった。  
 1) 亜急性の臨床経過をたどる。2) 髄液は、著明な炎症所見を呈さない。3) 低ナトリウム血症の原因は SIADH。4) 胸腺腫合併など自己免疫的側面。5) 治療においては、パルス療法および後療法としてのプレドニゾン漸減療法によく反応する。6) 再発・再燃症例が存在する

### 文献

1. A. Vincent, C. Buckley, J. M. Schott, I. Baker, Bonnie-Kate Dewar, N. Detert, L. Clover, A. Parkinson, C. G. Bien, S. Omer, B. Lang, M. N. Rossor and J. Palace. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 2004; 127: 701-712
2. M. J. Thieben, V. A. Lennon, B. F. Boeve, A. J. Aksam, M. Keegan and S. Vernino. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody *NEUROLOGY* 2004;62:1177-1182

### 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

# 多彩な中枢神経症状，myokymia に加え，浮腫を伴う末梢神経障害を 合併した抗 VGKC 抗体陽性の 62 歳男性剖検例

分担研究社 清水潤<sup>1)</sup>

共同研究者 橋本 明子<sup>1)</sup>，上坂 義和<sup>2)</sup>，國本 雅也<sup>2)3)</sup>，  
笹尾 ゆき<sup>4)</sup>，黒野 裕子<sup>5)</sup>，村山 繁雄<sup>6)</sup>

## 研究要旨

後天性 neuromyotonia や myokymia などは末梢神経過興奮をおこす自己免疫疾患と考えられ、抗 voltage-gated K<sup>+</sup> channel (VGKC)抗体との関与が示唆されている。また Neuromyotonia、疼痛、発汗過多、体重減少、不眠、幻覚を呈す Morvan 症候群など、中枢の神経過興奮をおこす病態にも同抗体の関与があることも近年報告されている。しかしこれらの病態機序は不明で、病理報告例は稀であり、過去に抗 VGKC 抗体に伴い末梢神経障害を合併した剖検報告はない。今回我々は、抗 VGKC 抗体出現と共に、多彩な中枢症状、myokymia、自律神経症状を呈し、浮腫を伴い、慢性軸索障害が中心の末梢神経障害が合併した剖検症例を経験した。症状は IvIg 治療にて改善し、過去の類似報告と同様に本症例には自己免疫機序が病態の背景にあると考えられた。本例では、抗 VGKC 抗体を含むさまざまな免疫学的な異常が、特徴的な末梢神経障害の出現に関与したと推測した。

## 研究目的

後天性 neuromyotonia や myokymia などは末梢神経過興奮をおこす自己免疫疾患と考えられ、抗 voltage-gated K<sup>+</sup> channel (VGKC)抗体との関与が示唆されている。一方 neuromyotonia、疼痛、発汗過多、体重減少、不眠、幻覚を呈す Morvan 症候群など、中枢の神経過興奮をおこす病態にも同抗体の関与があることも近年報告されている。しかしこれらの病態機序は不明であり、病理記載のある報告例は稀であ

る。また、過去に抗 VGKC 抗体に伴い末梢神経障害を合併した病理報告例はない。今回我々は、抗 VGKC 抗体が強陽性で、多彩な中枢神経症状、myokymia に加え、浮腫を伴う末梢神経障害を合併し、てんかん重積で死亡した剖検例を経験したため報告する。

## 研究方法

死亡時 62 歳男性。既往に 54 歳浸潤性胸腺腫に対し拡大胸腺腫摘出術後化学療法歴あり。61 歳時、四肢遠位優位の異常感覚、歩行障害、および見当識障害が徐々に出現し進行したため受診。神経学的所見では、中枢神経症状として軽度傾眠、語健忘、計算力低下を認めた。四肢遠位優位の異常感覚と筋力低下、反射の

- 1) 東京大学神経内科
- 2) 国立国際医療センター神経内科
- 3) 現済生会横浜市東部病院脳神経センター
- 4) 国立国際医療センター病理
- 5) 帝京大学神経内科
- 6) 東京都老人総合研究所神経病理



低下を認め、便秘、尿意促迫、発汗過多などの自律神経症状も認めた。検査所見では Na は 132 mEq/l と低値で、VEGF 100pg/ml(基準値<38.3)、抗 VGKC IgG 抗体 ( $\alpha$ デンドロトキシンを用いた免疫沈降法) 895 pM (基準値<100 pM)と上昇。髄液では、細胞数 2.0/ $\mu$ l、蛋白 213 mg/dl と蛋白細胞解離を認めた。抗 Ach レセプター抗体、抗ガングリオシド抗体、各種抗腫瘍抗体は陰性であった。末梢神経伝導検査では、運動・感覚神経の伝導速度低下と時間的分散より脱髄性変化が示唆された。右腓腹神経生検では、神経束ごとに差がある浮腫を伴う軽度有髄線維脱落を認めた。

治療としてステロイド大量投与を開始したが、低 Na 血症と四肢筋力低下は進行した。また、ステロイド減量中に興奮性の精神症状と下肢に myokymia が出現した。ステロイド無効と判断し、治療を $\gamma$ グロブリンの大量投与 (IvIg) に変更したところ、中枢神経症状と共に、四肢の運動感覚症状、自律神経症状の改善を認めた。神経伝導検査所見上も運動神経に関しては伝導速度、遠位遷時の明らかな改善を認め、感覚神経に関しては導出可能となった。しかしその後、意識障害を伴う全身性痙攣が出現し、抗てんかん薬を開始するも、感染を契機に痙攣重積状態となり、集中治療を行うも死亡した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、国立国際医療センターおよび東京大学の倫理規定を遵守して行なった。生検および剖検の検討に際しては、患者さまおよびご家族からインフォームド・コンセントを得、

同意を得てからおこなった。

#### 研究結果

死後 1 時間 16 分後に病理解剖を行った。全身病理では死因は重症肺炎で、胸腺腫の残存を認めた。脳重 1370g で、中枢神経には海馬・扁桃核を含め、経過中の中枢神経症状、けいれんの原因となる形態異常はなかった。末梢神経では腓腹神経、脊髄神経のいずれにおいても神経束ごとに程度の異なる浮腫、遠位優位で神経束ごとに程度の異なる有髄線維脱落と軸索変性像、中間径の thin myelinated fiber の散見を認めた (図 1)。骨格筋では、遠位筋に目立つ神経原性変化主体であったが、円形化、大小不同、脂肪浸潤などの筋原性変化も混在していた。明らかな炎症細胞浸潤、血管炎所見は認められなかったが、短腓骨筋では個々筋細胞膜に一致して membrane attack complex(C5b-9)沈着を認めた (図 2)

#### 考察

近年になり、抗 VGKC 抗体は、myokymia や neuromyotonia、辺縁系脳炎、てんかん、幻覚、見当識障害などのさまざまな中枢および末梢神経症状を呈する症例に出現することが知られてきた。また、これらの病態には自己免疫機序が関与することが指摘されるようになってきた。本例では、抗 VGKC 抗体出現と共に、多彩な中枢症状、myokymia、自律神経症状を認め、IVIG 治療にて中枢および末梢神経症状が改善したことから、過去の類似報告と同様に自己免疫機序が本例の病態の背景にあると考えた。

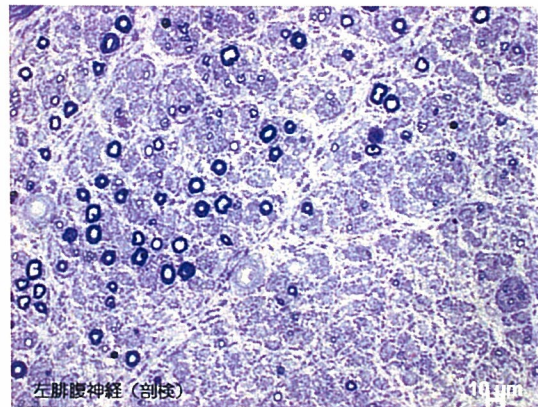
検索した限りでは、抗 VGKC 抗体陽性の過去の症例報告は 8 報告 18 例あり、全例で中枢神経障害を認めたが、末梢神経障害を併発した症例は 1 例のみであった。その一例では表在覚の低下・神経伝導速度低下を認めたが、病理記載は無かった。

病理学的検討報告例は過去に 4 報告 5 例あったが、筋病理は 3 例で、神経原性変化、炎症細胞浸潤などが記載されていた。

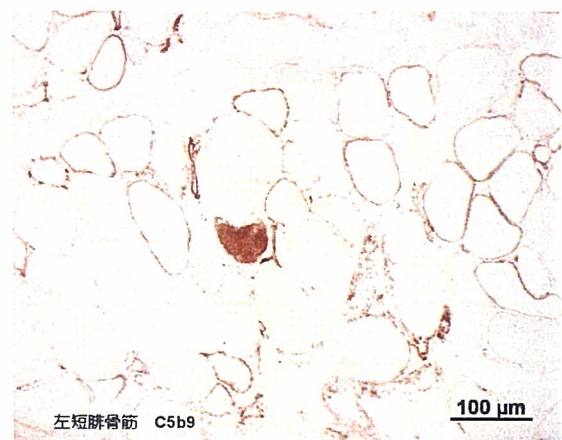
中枢病理所見の報告は 3 例あったが、非特異的変化の記載のみで、炎症性変化は乏しく、免疫染色での IgG 沈着などが記載されていた。

抗 VGKC 抗体陽性症例の末梢神経病理の報告例は検索した限り存在しなかったが、抗 VGKC 抗体と関連があると考えられる *neuromyotonia* または *myokymia* を呈した疾患での過去の末梢神経筋病理所見は計 7 症例存在し、1 例では本症例と同様に浮腫を認めた。

*Morvan* 症候群や *neuromyotonia* での過去の病理検討では形態変化を伴わず、抗 VGKC 抗体などの関与した機能的変化が病態に関与する事が指摘されているが、多彩な神経症状を抗 VGKC 抗体のみで説明できるかは不明である。本例においても過去の報告と同様に、中枢症状を説明する明らかな中枢神経病理所見は無く、一方で浮腫を伴う末梢神経障害が特徴的であった。本例では、抗 VGKC 抗体を含む、さまざまな免疫学的な異常が特徴的な末梢神経障害の出現に関与したと推測した。



(図 1) 剖検時左腓腹神経 (エポソ包埋トルイジンブルー染色) 有髄線維密度の部位差をもつ脱落と神経束内の浮腫を認める。



(図 2) 剖検時左短腓骨神経 (凍結切片 抗 C5b-9 抗体による免疫染色) 細胞膜に一致して染色性を認める筋線維が散見される。

## 結論

抗 VGKC 抗体出現に伴い、多彩な中枢神経症状、*myokymia* に加え、浮腫を伴う末梢神経障害を併発した 1 剖検例を報告した。末梢神経障害は、高度な浮腫を伴う、慢性軸索障害である点が特徴的であった。本例の末梢神経障害には、抗 VGKC 抗体出現を含めた各種の

自己免疫機序の存在が関与したと考えられた。

(抗 VGKC 抗体を測定頂いた鹿児島大有村先生に深謝致します。)

#### 文献

- 1) Brain 2001; 124: 2417-2426
- 2) Muscle & Nerve 2003; 27: 757-760
- 3) JNNP 1998; 65: 857-862
- 4) Ann Neurol 2001; 50: 73-8
- 5) Brain 2004; 127: 701-712
- 6) Neurology 1998; 50: 1488-1485
- 7) Neurology 2005; 53: 60-63
- 8) Neurology 2000; 54: 771-772
- 9) J Neurol 1987; 234: 433-436
- 10) Arch Neurol 1970; 22: 430-439
- 11) Neurology 1972; 234: 433-436
- 12) Eur Neurol 1983; 22: 301-306
- 13) J Neurol 1989; 236: 377-381
- 14) Muscle & Nerve 2001; 24: 834-838

#### 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

## 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における血清 metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態

分担研究者 古川 漸<sup>1)</sup>

共同研究者 市山高志<sup>1)</sup>、庄司紘史<sup>2)</sup>

### 研究要旨

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における blood-brain-barrier (BBB) 機能を血清 matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) と tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) の動態で解析した。対象は NHALE 6 例 (男性 3 例、女性 3 例; 12~49 歳、平均 32 歳)。正常対照群は正常小児 33 例 (男児 15 例、女児 18 例; 2~15 歳、平均 5.8 歳)。方法は急性期の血清 MMP-9 および TIMP-1 値を ELISA 法 (Amersham Biosciences 社) で測定した。検定は Mann-Whitney 検定で行った。

正常対照群の血清 MMP-9 値、TIMP-1 値、MMP-9/TIMP-1 比は  $81.0 \pm 54.9$  ng/ml、 $146.0 \pm 85.4$  ng/ml、 $0.71 \pm 0.61$  だった。NHALE 群の血清 MMP-9 値、TIMP-1 値、MMP-9/TIMP-1 比は  $314.9 \pm 75.3$  ng/ml ( $p = 0.0001$ )、 $263.0 \pm 108.1$  ng/ml ( $p = 0.0117$ )、 $1.37 \pm 0.63$  ( $p = 0.0266$ ) といずれの項目も正常対照群に比し、有意に高値だった。

MMP-9 は脳の血管基底膜の主要構成成分であるコラーゲン IV を分解する。一方、TIMP-1 は MMP-9 活性を阻害する。従って BBB に対し、MMP-9 は攻撃因子、TIMP-1 は防御因子である。NHALE 急性期での血清 MMP-9 および MMP-9/TIMP-1 比高値は BBB 機能の低下を示唆した。血清 TIMP-1 値も有意に高値であり、BBB 機能を保護するための防御反応が示唆された。BBB 機能の低下は末梢血中の免疫担当細胞の中枢神経系内への侵入を容易にし、中枢神経系内炎症を促進しやすい状態と考えられた。

### 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) について、これまで筆者らは髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中

IFN $\gamma$  の上昇がないことをあきらかにした。筆者らはウイルスの中枢神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN $\gamma$  の上昇がないことを報告した。NHALE でも、まだ少数例の検討

<sup>1)</sup> 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

<sup>2)</sup> 国際医療福祉大学リハビリテーション学部