

行するも神経芽細胞腫を含めた腫瘍は否定的で、神経芽細胞腫を合併しないOMSと診断した。睡眠時ミオクローヌスに対してclonazepamの内服を開始するも症状の増悪から経口摂取と睡眠が困難となり、再入院6日目よりメチルプレドニゾン・パルス療法(30 mg/kg/day)を3日間連日で3クール施行し、3クール終了翌日よりprednisoloneの内服(1 mg/kg/day)を開始した。症状は徐々に改善し、退院時には睡眠時ミオクローヌスの頻度は減少し、10歩程度の独歩が可能となった。退院後4カ月が経過した時点(2歳)で、prednisoloneの内服を0.5 mg/kg/dayの隔日投与に減量した。発達は、単語は増えてきているが、歩行はwide baseで、病前の小走りはできない状態である。

II. 考 察

ACAは主に水痘などの先行感染後1カ月以内に、水平性眼振、動作時振戦、体幹失調などの症状を呈する疾患で、その病態についてはいまだ不明である⁹⁾。ワクチン接種後の報告もなされており、日本では麻疹、DPT、B型肝炎、インフルエンザの報告があり、諸外国ではMMRワクチンでの報告が散見されている⁴⁻⁸⁾。しかし、検査においてワクチン接種との関連を確実に証明できる方法はない。ワクチン接種後副反応のACA報告例では、発症時期は接種後10日程度で、長くとも1カ月以内といわれている。本症例ではワクチン接種から小脳症状出現まで10日であった。発症前6カ月以内でのワクチン接種はMRワクチン以外になかったこと、発熱を含め感冒様症状はなく、先行感染もなかったこと、小脳症状出現までの発達歴も順調で、先天性疾患も考えにくく、本症例に関してはACAの発症とMRワクチン接種との関連性が疑われた。本症例ではACAの回復時期から途中胃腸炎に罹患し、OMSへ変化した。OMSは臨床症状と除外診断から診断する疾患で、ACAと分ける明確な診断基準はない。本症例では、2回目の入院時の小脳症状は1回目入院中の小脳症状とは明らかに異なり、オブソクローヌスと断続的に出現する睡眠時ミオクローヌスが出現し、神経芽細胞腫を含めた各種検査で他疾患が

除外され、診断に至った。この症状の変化の理由としては、ワクチン関連のACAについて報告されている限りでは、全例無治療で回復し後障害は認めていない。本症例では、症状出現から3週間経過をみたが、小脳症状は徐々に進行し、全身状態の悪化を認め、メチルプレドニゾン・パルス療法を行うに至った。ワクチン接種後副反応のOMSについての報告では、改善までにステロイド治療と、18カ月の期間を要している⁹⁾。この病態から1回目の発症時よりACAのなかでも、遷延性の病態であった可能性や、症状の完全な回復がない状況で胃腸炎に罹患し、何らかの免疫学的機序でリンパ球が刺激されOMSが出現した可能性が考えられた。ワクチン接種後副反応によるACAおよびOMSは報告されている限り、全例において後障害は呈していない。現在、本症例は症状出現から8カ月を経過し運動発達の完全寛解は認めていない。ワクチン接種後副反応OMSの報告では完全回復に18カ月を要していた。ただしこの報告は成人であり、本症例のように発達過程にある小児での報告はなく、その予後については十分な経過観察が必要である。また追加接種についてはDPTワクチン接種で、1回目、2回目ともにACAを発症した例もあり、慎重でなければならない¹⁰⁾。本症例の次回追加投与までにはあと4年の期間があり今後の副反応報告の蓄積が待たれるところである。

この論文の要旨は第38回日本小児感染症学会(2006年11月、高知)にて発表した。

文 献

- 1) Meales elimination. Western Pacific Regional committee Meeting, 2005 (<http://www.wpro.who.int/rem/en/rc56/documents/>)
- 2) 国立感染症研究所感染情報センター <http://idsc.nih.go.jp/yosoku99/index.html>
- 3) Connolly AM, et al: Course and outcome of acute cerebellar ataxia. *Ann Neurol* 35: 673-679, 1994
- 4) 永野ひとみ, 他: 麻疹ワクチン接種後に急性小脳失調症を来した1例. *小児科診療* 45(3): 29-33, 1982

- 5) Richard CT, et al: Cerebellar ataxia presumed due to live, attenuated measles virus vaccine. JAMA 199: 129-130, 1967
- 6) Deisenhammer F, et al: Acute cerebellar ataxia after immunisation with recombinant hepatitis B vaccine. Acta Neurol Scand 89: 462-463, 1994
- 7) Saito H, et al: Acute cerebellar ataxia after influenza vaccination with recurrence and marked cerebellar atrophy. Tohoku J Exp Med 158: 95-103, 1989
- 8) Plesner AM, et al: Gait disturbance interpreted as cerebellar ataxia after MMR vaccination at 15 months of age: a follow up study. Acta Paediatr 89: 58-63, 2000
- 9) Lapenna F, et al: Post vaccinal opsoclonus-myoclonus syndrome: a case report. Parkinsonism and Related Disorder 6: 241-242, 2000
- 10) 黒川 徹, 他: 予防接種事故例の実際. 脳と発達 18: 98-104, 1986

(受付: 2007年3月7日, 受理: 2007年5月15日)

* * *

マクロライド系抗生物質製剤



指定医薬品、処方せん医薬品*

※注意—医師等の処方せんにより使用すること

薬価基準取載

リカマイシン®

ドライシロップ200

Ricamycin® Dry Syrup 200

(シロップ用ロキタマイシン)

■「効能・効果」、「用法・用量」、「用法・用量に関連する使用上の注意」、「禁忌を含む使用上の注意」等は添付文書をご参照下さい。

製造販売元

旭化成ファーマ株式会社

資料請求先: 医薬学術統括部

〒101-8481 東京都千代田区神田美土代町9番地1

H17.05

イヌ回虫性脊髄炎の1例

新潟大学脳研究所神経内科

石原智彦 小澤鉄太郎 根本麻知子 新保淳輔
五十嵐修一 田中恵子 西澤正豊

概要 イヌ回虫性脊髄炎は幼虫移行症の一つであり、まれな神経感染症である。症例は左半身のしびれ感にて発症した21歳女性で、頻回に生の牛レバー食歴があった。脊髄MRIで第4～8胸椎レベルに病変を認め、脳脊髄液中の好酸球出現と血清IgE上昇を認めた。血清、脳脊髄液中のイヌ回虫抗体価上昇を認め、イヌ回虫性脊髄炎と診断した。アルベンダゾールの内服で臨床症状は改善し、抗体価も低下した。脊髄炎の鑑別診断の一つにイヌ回虫性脊髄炎も考慮すべきと考え、報告する。

[日内会誌 96:141~143, 2007]

Key words : イヌ回虫性脊髄炎, 脳脊髄液好酸球, イヌ回虫抗体, アルベンダゾール

症 例

患者：21歳，女性。主訴：左下肢しびれ感。
既往歴：幼少時にアレルギー性鼻炎。家族歴：特記事項なし。生活歴：月2回程度，生の牛レバー食歴あり。ペット飼育歴なし。現病歴：2005年2月中旬より左側腹部に明瞭な境界を伴ったしびれ感が出現した。2月下旬より左下腿前面にもしびれ感が出現し，近医神経内科を受診した。3月初旬に精査加療目的に当院転院となった。入院時現症：左第8胸髄節以下にしびれ感あり。両側膝蓋腱反射の軽度亢進あり。病的反射なし。明らかな運動障害なし。皮疹なし。入院時検査所見：入院時の胸髄MRIにて第4から第8胸椎レベルの脊髄に腫脹およびT2強調画像での高信号域を認めた。第6胸椎レベルの脊髄にはガドリニウム（Gd）増強効果を伴う病変を認めた（図1）。WBC $9,140 \times 10^3/\mu\text{l}$ (Eos 7% $640/\mu\text{l}$)，IgE 1,872.0IU/ml。脳脊髄液所見：蛋白 35mg/dl，糖 54mg/dl，単核球 42/3 μl ，多形核球 4/3 μl 。脳脊

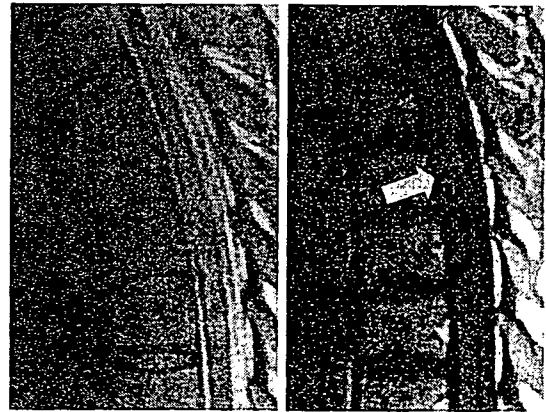


図1. 第4から第8胸椎レベルの脊髄に腫脹および高信号領域を認める（左：T2強調画像）
第6胸椎レベルの脊髄にGd造影効果を伴う病変を認める（右：Gd増強画像）

髄液細胞診：異型細胞なし。好酸球を認める。

臨床経過

入院時にみられた感覚障害は，自覚的な変動を示しながら経過した（図2）。脳脊髄液中の好

[平成17年10月15日 第117回信越地方会推薦]

Toxocara canis myelitis.

Tomohiko Ishihara, Tetsutaro Ozawa, Matiko Nemoto, Junsuke Shinbo, Shuichi Igarashi, Keiko Tanaka and Masatoyo Nishizawa : Department of Neurology, Clinical Neuroscience Branch, Niigata University Brain Research Institute, Niigata.

		2月初旬 発症	3月初旬 入院			4月下旬 退院
dysethesia						
アルベンダゾール内服 600mg 3x						
		1病日	14病日	28病日	52病日	
髄液細胞数	単核/ μ l	14	13	22	3	
	多形核球/ μ l	1	4	5	1	
血液中	好酸球/ μ l	640	650	628	721	

図2. 臨床経過

酸球出現、血清IgE上昇、MRIなどの所見から、寄生虫性脊髄炎の可能性を考慮した。宮崎大学医学部寄生虫学教室において実施されたイヌ回虫抗体検査で、脳脊髄液は90倍希釈、血清は900倍希釈で陽性であり、いずれも正常対象の10倍以上の上昇を認め、イヌ回虫性脊髄炎と診断した。第38病日よりアルベンダゾール600mgを14日間内服し、しびれ感および脳脊髄液の細胞増加は速やかな改善を認めた(図2)。治療に伴い脳脊髄液中抗体価も低下した。内服後に軽度の肝酵素上昇を認めたが、経過観察のみで回復した。第54病日に退院した。その後は当科外来で約1年間の経過観察をしており、症状の再発は認めていない。

考 察

イヌ回虫性脊髄炎は比較的まれな幼虫移行症である。その特徴として、①症状は感覚障害が主体である、②脊髄MRIで広範囲に病変を認めるが、症状は軽いことが多い、③虫体は0.5mmと微小であり、直接の証明は困難で、血清、髄液中の抗イヌ回虫抗体価の上昇が見られる、などが挙げられ^{1,2)}、本例もよく一致した。

イヌ回虫は母犬から仔犬への経胎盤感染を主たる感染経路として生活環を維持している。仔犬便中に排出された虫卵は、数週間後に感染力をもつ幼虫包蔵卵となり、その状態で数カ月以上生存する³⁾。砂場遊びなどで幼虫包蔵卵が経口的に摂取され、ヒトへと感染する。また幼虫包

蔵卵をネズミや牛、鳥類などの待機宿主が摂食し、その肝臓を生食する事によりヒトへと感染する経路がある。本例は頻回の生の牛レバー食歴があり、後者の経路によると考えられた。

イヌにおける回虫感染率(幼犬70~100%、成犬10~20%)は国内では明らかな地域差はなく³⁾、ヒトのイヌ回虫血清抗体陽性率は0~6.1%⁴⁾と報告されている。また英国の統計ではあるが、小児15.2%、成人2.8%と小児での陽性率が高い⁵⁾。多くは不顕性感染であり、幼虫の移行部位によっては脊髄のほか肺・肝臓・筋肉などへの移行症やまれには眼移行症を来し、その分泌物により好酸球性肉芽腫を引き起こすことが知られている²⁾。ヒト体内で成虫となることはなく、便中虫卵検査は無効である。

本例に使用したアルベンダゾールはベンズイミダゾール系駆虫薬で寄生虫病治療に広く用いられ、中枢神経系への移行も良好な薬剤である。作用機序としては虫体におけるチュープリンの重合と微小管依存性グルコース取り込み阻害等が考えられている^{2,6,7)}。有害事象として12%の症例で肝障害が報告されており⁸⁾、注意が必要である。

本例は診断確定後、内服治療にて良好な経過を得た。原因不明の脊髄炎の診療に際しては、寄生虫性脊髄炎の可能性についても考慮する必要がある。

謝辞：本例の免疫学的診断を行って頂きました宮崎大学寄

生虫学 中山ふくみ先生, 廣松賢治先生ならびに治療方針につき御助言を頂きました九州大学 小副川学先生に深謝申し上げます。

文 献

- 1) 小副川学: 忘れられた感染症: 中枢神経寄生虫感染症の診断と治療: とくに寄生虫性脊髄炎について. 臨床神経 44: 961-964, 2004.
- 2) Davis CE: Harrison's Principles of Internal Medicine 15th edition. Braunwald E, et al, eds. Medica science international, Tokyo, 2003, 1251-1252, 1280.
- 3) 川中正憲: 動物由来感染症 その診断と対策. 神山恒夫, 他編. 初版, 真興交易 (株) 医書出版部, 東京, 2003, 265-271.
- 4) 近藤力王至: ペットおよび食品由来の蠕虫症—特にイヌ・ネコ蛔虫症について—. 日本医事新報 No. 3658: 45-47, 1994.
- 5) Gillespie SH, et al: The epidemiology of *Toxocara canis*. Parasitol Today 4: 180-182, 1988.
- 6) 名和行文: 寄生虫薬物治療の手引き. 厚生科学研究費補助金創生等ヒューマンサイエンス総合研究事業 「熱帯病に対するオーファンドラッグ開発研究」班, 2004, 61-62.
- 7) Jung H, et al: Plasma and CSF levels of albendazole and praziquantel in patients with neurocysticercosis. Clin Neuropharmacol 13: 559-564, 1990.
- 8) JAPIC 医療医薬品集: 186, 2006

〈特集 1: アクアポリンと多発性硬化症〉

抗アクアポリン 4 抗体の細胞機能に及ぼす影響についての検討

谷 卓¹, 田中 恵子², 西澤 正豊²

Anti-aquaporin-4 antibody influences cell function

Takashi Tani¹, Keiko Tanaka², Masatoyo Nishizawa²

Abstract

Water channel aquaporin-4 (AQP4) which expressed abundantly on astrocyte in central nervous system has been studied as a molecule concerning with brain edema. Recently, anti-AQP4 antibody is discovered in sera and cerebrospinal fluid of patients with neuromyelitis optica (NMO) or opticospinal multiple sclerosis (OSMS) with longitudinally extensive spinal cord lesions. This antibody might contribute pathogenesis of these diseases because of loss of AQP4 molecules and complementaly deposits in lesions of the patients. Water permeability of aquaporins is easily alternated with some factors such as pH, protein binding and mercury. The pathogenesis can be influenced in those lesions if AQP4 water permeability is changed. Here we report that IgG extracted from sera of anti-AQP4 antibody positive patients may increase water permeability of human AQP4 and discuss about the relationship between the autoantibody and the pathogenesis.

Key words: anti-aquaporin-4 antibody, permeability, neuromyelitis optica

はじめに

アクアポリン (AQP) 4 は、中枢神経系では血管周囲や軟膜下のアストロサイト足突起に表出されている小さな水チャンネル分子で、そのノックアウトマウスを用いた実験などからは中枢神経内の水バランス、アストロサイトの移動、神経の信号伝達に関与する機能をもつとされており (1)、水チャンネルという機能的な面から脳浮腫との関連が主に研究されてきた。それに加えて近年、脊髄に長大な病変を持つ視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) / 視神経脊髄炎 (NMO) 患者の血清や髄液に、特異的に抗 AQP4 抗体が認められることが発見され (2)、これら疾患の病巣では AQP4 表出の減少や血管周囲の IgG と活性化補体の沈着が見られることから、この抗体が病態機序に関与していることが推測されている (3)。

しかしながら、本抗体の病変形成への関与についての直接的な証拠はない。

AQP4 が脳浮腫との関連で議論されていることは前述したが、AQP4 ノックアウトマウスを用いた実験では細胞性の浮腫 (水中毒, 脳虚血, 細菌性髄膜炎など) は軽くなり、血管性浮腫 (皮質の冷凍傷害, 脳腫瘍, 脳膿瘍, 水頭症など) は重症化し、後者は AQP4 による水のクリアランスが阻害されるために重症化すると考えられている (1)。OSMS/NMO においても、AQP4 の水透過性が病巣の水分バランスに変調を与えるなどして病態に関与している可能性が考えられる。

水銀イオンが AQP の透過性に与える機序については、AQP1 の構造解析などからの類推では、水分子 (直径約 2.8 Å) が通るチャンネル (最も狭い直径約 3 Å) に面し

1 独立行政法人国立病院機構西新潟中央病院
2 新潟大学脳研究所神経内科学分野

Neurology, Nishi-Niigata Chuo national hospital
Neurology, Brain Research Institute of Niigata University

ている Cys189 に水銀イオンが結合することにより機械的にチャンネルを閉塞することが考えられている (4). 患者検体中の抗 AQP4 抗体が結合するエピトープはまだ明らかにされていないが, AQP4 を発現させた細胞を患者血清で免疫染色することにより細胞表面が染色されるパターンを示すことから, 細胞外部のドメインをエピトープにしていると考えられる (5). 我々は, AQP4 抗体が水チャンネル分子に結合することによりチャンネルの構造変化を引き起こし, 水透過性の変化を引き起こす可能性を考え, ヒト AQP4 を発現させた培養細胞系に低浸透圧負荷を加えて細胞体積の変化を比較する実験系を用いて, 患者血清中の抗 AQP4 抗体が AQP4 水透過性に与える影響について検討した. その結果, 同抗体は AQP4 の水透過性を亢進させるという知見を得たのでここに報告する.

方法

AQP4/EGFP 共発現細胞とコントロール細胞:
HEK293 細胞株をグラスボトムディッシュに培養し, ヒト AQP4-BOS ベクターと EGFP-BOS ベクターを DNA 量で 3:1 となるようにトランスフェクトして AQP4/EGFP 共発現細胞を作成した. また, コントロールとして null-BOS ベクターと EGFP-BOS ベクターを同様にトランスフェクトして EGFP 単独発現細胞を作成した.

血清 IgG の精製: 当施設で検索した抗 AQP4 抗体陽性患者の血清から IgG 抽出キットで IgG を抽出精製, また対照として健常人の血清から同様に IgG を抽出精製し, 培養液中に同量の IgG を加えた.

観察: 共焦点レーザー顕微鏡を用いて, 上記細胞における同一 X-Y 平面での EGFP 蛍光強度を, 経時的に観察しながら, 2 倍希釈したリン酸緩衝生理食塩水を培地に加えて低浸透圧負荷をかけた. 低浸透圧負荷前の蛍光強度を F_0 , 負荷後の時間 t の蛍光強度を F_t とし, F_t/F_0 を比較した.

結果

IgG を作用させない EGFP 単独発現細胞と AQP4/EGFP 共発現細胞の F_t/F_0 を比較すると, AQP4/EGFP 共発現細胞の方が蛍光強度低下が速やかであった (図 1). また, 負荷前と後の細胞の 3 次元構成画像では負荷後に明らかな細胞膨化がみられた (図 2). これらのことから, 細胞内部への水流入が細胞の膨化を引き起こし, 同時に細胞

内部が希釈され EGFP 濃度が低下していること, およびその低下速度を比較することにより細胞膜の水透過性を相対比較することが可能であることが示唆された. また, 経時的観察による蛍光脱色の程度を調べるために, EGFP 陽性細胞に低浸透圧負荷をかけないまま共焦点レーザー顕微鏡で観察したところ, 150 秒で EGFP 蛍光強度は当初の 94.1% に低下したが, 透過性の比較には支障がないレベルであることが確認された (図 1).

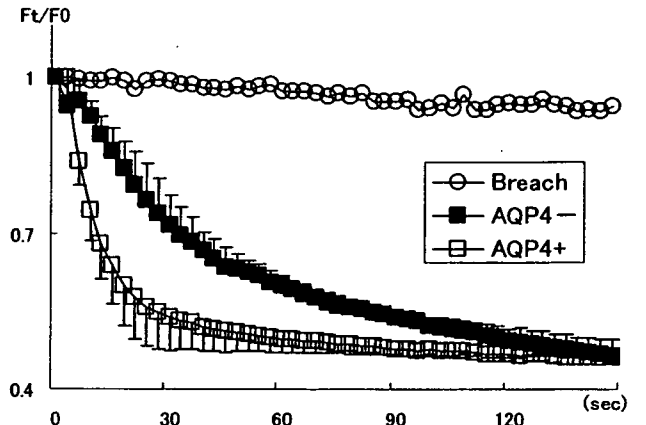


図 1. AQP4 発現・非発現細胞の EGFP 濃度変化率. 低浸透圧負荷前の EGFP 蛍光強度を 1 として浸透圧負荷後の変化を示した. ■: AQP4 非発現細胞, □: AQP4 発現細胞, ○: 低浸透圧負荷なし. AQP4 発現細胞では, 同一 X-Y 平面における EGFP 蛍光強度の低下が速やかであった. 蛍光脱色は 150 秒で 0.94 であった.

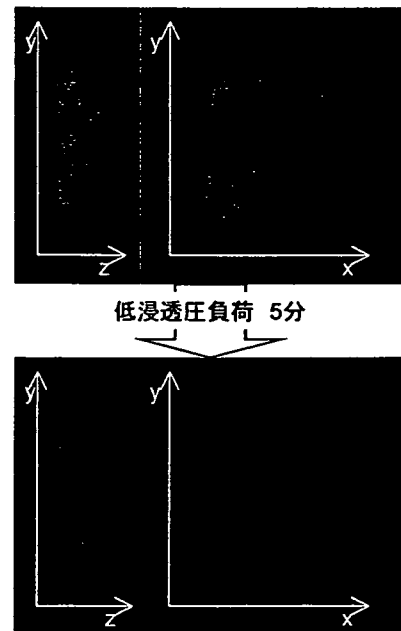


図 2. AQP4 非発現細胞の低浸透圧負荷前後の形態変化. 低浸透圧負荷前と負荷後 5 分の 3 次元構成画像では, 負荷後に明らかに細胞が膨化していた.

AQP4/EGFP 共発現細胞にコントロール IgG と抗 AQP4 抗体陽性 IgG をそれぞれ作用させ比較したところ、抗 AQP4 抗体陽性 IgG を作用させた方が蛍光強度の低下が速やかであった (図 3)。このことは患者検体中の抗 AQP4 抗体がヒト AQP4 の水透過性を亢進させたことを示唆した。

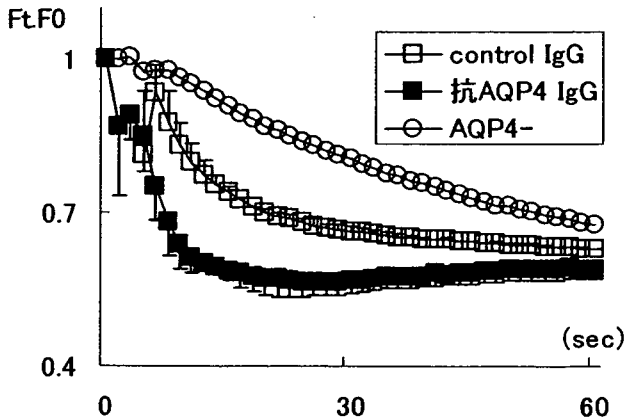


図 3. IgG作用後のAQP4透過性変化。
抗AQP4抗体陽性IgG作用後では、コントロールIgG作用後よりEGFP蛍光強度の低下が速やかであった。

考 察

患者検体中の抗 AQP4 抗体が AQP4 の水透過性に与える影響を検討するために、ヒト AQP4 表出細胞に患者血清中の IgG を作用させ、細胞の形態変化を経時的に観察する系で検討し、その結果、患者検体中の抗 AQP4 抗体陽性 IgG がヒト AQP4 の水透過性を亢進させたことを示唆する結果を得た。

通常 AQP の水透過性の解析には、*Xenopus oocyte* に AQP の mRNA を注入して発現させ、低浸透圧負荷を加えてその膨大・破裂を観察する手段がとられることが多い。しかしこの方法では、*Xenopus* の管理や *oocyte* の取り出し、mRNA の micro injection に多くの手間がかかり、また *oocyte* の培地が多量になることから、培地に貴重な患者血清を用いる今回のような実験にはあまり適さない。今回我々が実験に用いた AQP 発現細胞に浸透圧負荷を与えて経時的にその細胞内の EGFP 濃度変化を比較する方法は、共焦点レーザー顕微鏡などの設備が必要で相对比较しかできないという欠点はあるものの、比較的簡便にでき培地も少量ですむという利点がある。

AQP ファミリーの遺伝子は植物や細菌にもみられ、進化の初期の段階から存在する分子であると考えられてお

り、3.5 回膜貫通する類似の配列を 2 回繰り返す tandem gene duplication でできている。ほ乳類では 13 種類の分子が報告されており、水だけを通す狭義の aquaporin (AQP0, 1, 2, 4, 5, 6, 8) と、グリセロールなど他の低分子量の分子も通過できる aquaglyceroporin (AQP3, 7, 9, 10) の 2 つのサブファミリーに分けられる (AQP11, 12 の機能解析はまだ十分になされていない) (4)。重金属イオン存在下においては AQP ファミリーの分子透過性が変化することがあり、特に水銀イオンは多くの AQP の透過性を変化させる。しかしながら、AQP4 の水透過性を変化させる金属イオンは、現時点では水透過性を亢進させる鉛イオンの報告のみである (6)。AQP の水透過性が重金属イオンなどにより亢進する機序については今のところ明らかにされていないが、鉛イオンが AQP4 の透過性を亢進させる機序については Ca^{++} /calmodulin-dependent protein kinase II (CaMK II) のインヒビターを使用したり AQP4 の CaMK II の結合部位に変異があったりすると水透過性亢進が抑えられることから、CaMK II を含む信号伝達系を活性化することにより AQP4 の水透過性を亢進させる可能性が示唆されている。しかしながら、鉛イオンが AQP に結合することによりチャンネルの構造変化を来し水透過性が亢進する可能性を否定するものではない (6)。患者検体中の抗 AQP4 抗体が AQP4 の水透過性を亢進させる機序についても未だ不明であるが、AQP に結合することによりチャンネルの構造変化を来し水透過性が亢進する可能性などが考えられる。

本疾患の病巣で抗 AQP4 抗体が AQP4 に結合することにより水透過性が亢進しているとする、前述の細胞性浮腫・血管性浮腫の区分では本症は細胞性浮腫の要素が強いと考えられ、浮腫が重度になる可能性がある。しかし、ノックアウトマウスでは細胞性浮腫が軽度になるとされており結果の解釈には慎重を要する。AQP4 ノックアウトマウスでは他の水代謝系が代償的に亢進し、そのために細胞性浮腫が軽くなるという仮説が正しいとすれば、生まれつき AQP4 があってそのような代謝系亢進のない本症患者においては浮腫に影響を及ぼさないか、あるいは逆に水の排泄が促進され浮腫が軽くなる可能性も考えられる。

病巣における AQP4 の水透過性の変化が実際にあるかどうか、あるとしたらそれが浮腫に影響を及ぼしているのかどうかは、今後の課題である。

謝 辞

ベクターを供与いただいた新潟大学脳研究所神経生物学分野、山崎真弥先生、崎村建司先生に深謝申し上げます。

参考文献

1. Verkman AS, Binder DK, Bloch O, et al. Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006;1758:1085-93.
2. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
3. Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007;130:1224-1234.
4. Gonen T, Walz T. The structure of aquaporins. *Q Rev Biophys*. 2006;39:361-396.
5. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007;130:1235-1243.
6. Gunnarson E, Axehult G, Baturina G, et al. Lead induces increased water permeability in astrocytes expressing aquaporin 4. *Neuroscience*. 2005;136:105-114.

要 旨

アクアポリン4 (AQP4) は、水チャンネル機能をもつ中枢神経内の分子であることから従来は脳浮腫との関連が研究されてきたが、近年、脊髄に長大な病変を持つ視神経脊髄型多発性硬化症や視神経脊髄炎の患者検体に特異的に抗AQP4抗体が認められることが発見され、これら疾患の病理学的所見からもこの抗体が病態に関与していることが推測されている。今回我々は、患者血清中の抗AQP4抗体を含むIgGを培養細胞に作用させるとAQP4の水透過性が亢進することを見出し、本抗体の病態への関与について考察した。

和文キーワード：抗アクアポリン4抗体、水透過性、アストロサイト

疫学：パーキンソン病患者数は増加している

竹島 多賀夫** 今村 恵子*
楠見 公義* 中島 健二***

要 旨

パーキンソン病は社会の高齢化に伴い増加している。本邦の有病率は人口 10 万当たり約 150 人である。発症 15 年までの生存率は一般人口と変わらず、17 年以降低下する。うつと認知症が併存症として特に重要である。発症危険因子には農薬、殺虫剤、金属（鉛、銅、鉄、マンガン）の暴露が挙げられる。防御因子として喫煙、コーヒー、食事中の不飽和脂肪酸、血清尿酸値などが注目されている。

はじめに

パーキンソン病治療の進歩により予後が改善している。一方、治療薬による障害や、認知症、精神症状などの非運動症状が解決すべき新たな問題として浮上してきており、さらなる研究が必要とされている。本稿では、疾病研究の出発点とも言える疫学的事項についてレビューする。

有病率・罹患率

本邦では人口 10 万当たり約 150 人、欧米では約 300 人がパーキンソン病に罹患している。年間の新規発症（罹患率）は 10～15 人（/10 万人・年）である。鳥取県ではパーキンソン病の疫学調査を継続的に実施してき

た¹⁾²⁾。米子市における 1980 年の粗有病率は人口 10 万当たり 80.6 人、1992 年 117.9 人、2004 年³⁾は 177.4 人であった（図 1）。2004 年の全国人口を標準人口とした訂正有病率はおのおの 147.5、148.2、166.6 で、やや増加している。予後の改善などが影響していると推定される。本邦の有病率調査⁴⁾は米子市のほか、北海道岩見沢市 104.6 人（2000 年）、山形県 77.4 人（2000 年）、京都府 156.9 人（2001 年）、鹿児島市 124.2 人（2000 年）などの報告がある。男女比は、本邦では女/男 = 1.8 と女性に多いが、海外の多くの報告では男性のほうが多い。性差の原因や、本邦と海外で逆転している理由は不明である。図 2 に米子市調査の年齢別有病率の推移を示した。有病率は加齢とともに増加していることが分かる。海外では、60 歳以上の有病率は人口 10 万当たり 1,000 人とされている⁵⁾。

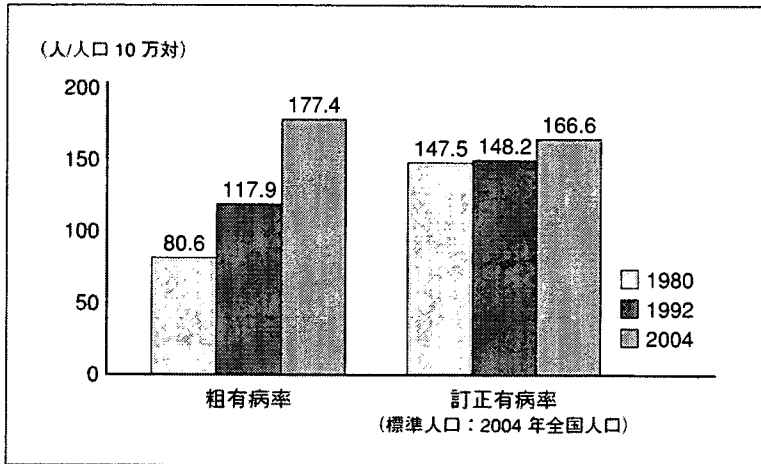
古くは、パーキンソン病は白色人種に多く、黒色人種には少ないと考えられていたが、現

* 鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設
脳神経内科

** 同 准教授 *** 同 教授

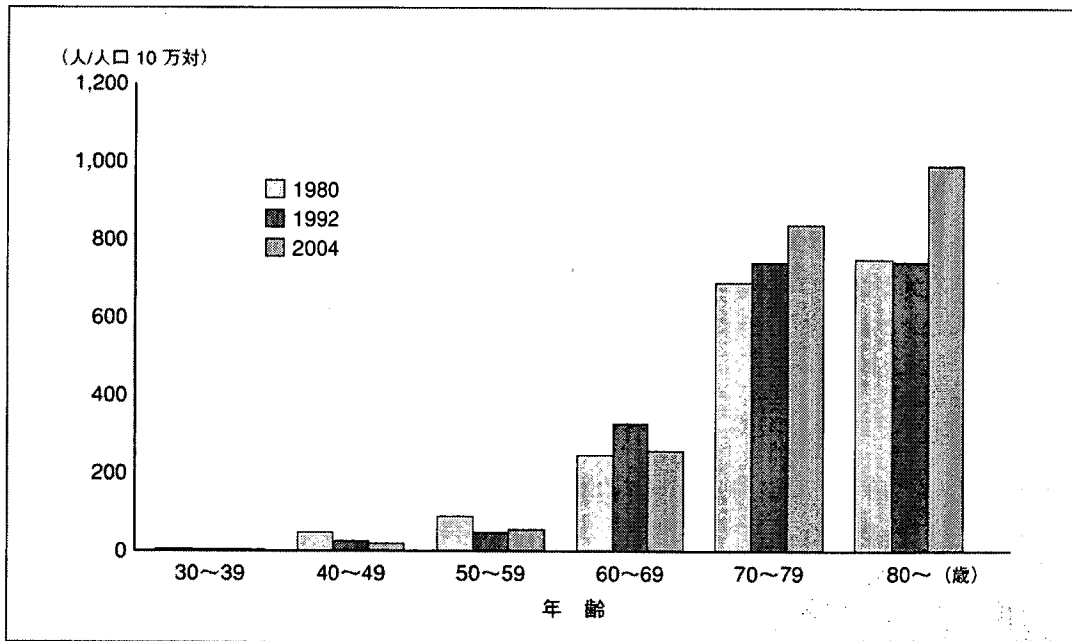
キーワード：農薬、金属、危険因子、喫煙、米子市

図1 米子市のパーキンソン病有病率（文献³⁾より改変引用）



1980年、1992年、2004年の米子市におけるパーキンソン病の粗有病率と訂正有病率を示した。粗有病率は実患者数を人口10万人当たりで表した値である。訂正有病率は2004年の全国人口を標準人口として算出した。粗有病率は明らかに増加しており、高齢化に伴い患者数は増加している。訂正有病率は大きな変動ではないが、増加傾向を示している。

図2 米子市におけるパーキンソン病の年齢別有病率（文献³⁾より改変引用）



米子市の12年ごと3回の調査結果を年齢別に示した。いずれの調査でも60歳以上で有病率が高くなっており、2004年の調査では80歳以降の有病率が顕著に増加した。1980年、1992年の当時は80歳以上の高齢者は医療機関を受診しないか、受診しても専門医への紹介が少ないために、パーキンソン病と診断されない患者があったのではないかと推測される。

在では人種差はほとんど認められず、集団の年齢構成、経済格差、医療水準などの違いによる見かけ上の差であるとされている。米国在住の黒人のパーキンソン病有病率は人口10万当たり341人で、米国白人の有病率と同等であるが、ナイジェリアの有病率は67人で米国黒人の約1/5であった⁶⁾。また地域による比較もなされており、ヨーロッパの疫学調査の系統的レビュー⁷⁾では人口10万当たりの粗有病率は65.5~12,500人とさまざまな報告があり、調査対象の年齢構成や調査方法が最も大きく影響しているが、地域差や遺伝的背景の違いも考慮すべきとしている。

予後・並存症

パーキンソン病患者の生存曲線の解析⁸⁾では、発症15年までは一般人口の生存率とはほぼ同様であるが、17年以上経過するとパーキンソン病患者の生存率が一般人口よりも低くなっている。死因は、肺炎や窒息などパーキンソン病に関連したものが約57%を占め、ほかには悪性新生物、心疾患、脳血管障害などパーキンソン病との直接的な関連はないと考えられるものがある。ノルウェーの検討⁹⁾では肺炎が20%と最多で、次いで癌(17%)、虚血性心疾患(13%)、脳血管障害(10%)などであった。肺炎は一般人口における死亡原因割合の2.2倍であった。

パーキンソン病患者の31%がうつ状態を合併しており、約2倍の高頻度である¹⁰⁾。うつはパーキンソン病のADL障害と関連しており、治療面からも重要である。また、パーキンソン病患者の約40%に何らかの認知機能障害が併存し、同年代の一般住民の約6倍との報告がある¹¹⁾。認知症併発の危険因子は、加齢、運動症状の高齢発症、L-DOPA治療に伴う精神症状の早期出現、言語障害と体幹障害の存在、重度の運動障害、認知スコアの低得点、うつ状態、喫煙などがあるとされて

いる¹¹⁾。

遺伝的要因

家族性パーキンソン病から α -synucleinやparkin, UCH-L1, PINK1, DJ-1, LRRK2などの原因遺伝子が同定された。一見孤発例に見える症例でもこれらの遺伝子の変異が見つかるようになってきており、孤発例においても遺伝的な要因が注目されている。

Tannerら¹²⁾による米国における大規模パーキンソン病双生児研究がある。50歳以下で一方がパーキンソン病を発症した場合に他方がパーキンソン病を発症する頻度は、一卵性双生児では二卵性の約6倍と有意に高率であったが、50歳以後の発症例の検討では一卵性と二卵性に差が認められなかった。すなわち、若年での発症には遺伝の関与が重要で、高齢発症では遺伝的関与が少ないと理解できる。一方、PETによりドパミンの取り込みをみた研究¹³⁾では、双生児パーキンソン病患者の無症状のペアで線条体のドパミン機能の低下が見られることがあり、その一致率は一卵性双生児で有意に高いことが示されている。

環境的危険因子

農薬・殺虫剤の関与が注目されている。多くの疫学研究で農薬・殺虫剤への暴露がパーキンソン病罹患リスクを有意に増加させると結論づけており¹⁴⁾、そのオッズ比(OR)はおよそ2~7の範囲¹⁴⁾¹⁵⁾である。農業従事者の調査結果では、農薬暴露の用量依存性が認められ、農薬使用の期間に比例してリスクが増加している。パーキンソン病患者では、脳内ミトコンドリア複合体Iの異常が存在する。ミトコンドリア毒である1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine (MPTP)によるパーキンソン病発症の発見はパーキンソン病研究を大きく進展させたが、MPTPの

分子構造はパラコートと類似していること、また複合体I阻害薬のロテノンは殺虫剤として広く使用されており、ロテノンにより実験的パーキンソン病モデルが作製できることなどからも、その関連が注目されている。

鉄と銅は中脳黒質に蓄積し、過酸化水素の産生と水酸基への転換などの有害な酸化反応の触媒として関与する。これらの金属が、黒質線条体の障害を促進する要因として注目されている。米国のデトロイトにおける疫学調査¹⁶⁾では、性、人種、年齢、喫煙歴を補正しても、銅とマンガンの20年以上の暴露歴があると、パーキンソン病罹患を増加させていた。さらに、鉛-銅 (OR 5.2)、鉛-鉄 (OR 2.8)、鉄-銅 (OR 3.7) の組み合わせで、罹患リスクが有意に上昇している。

教育歴と職業の検討では、高学歴であるほどパーキンソン病に罹患しやすく、身体活動が多い職種の労働者よりも運動の少ない職業でパーキンソン病のリスクが増加し、また、医師はパーキンソン病のリスクが有意に高い職業であるとの報告¹⁷⁾がある。職業上の複合的な要因を検討した報告¹⁸⁾では、①鉛と銅に暴露される職業20年以上、②殺虫剤・農業に暴露、③パーキンソン病の家族歴(第1度、2度近親者)、④非喫煙(年間30箱以下の喫煙を含む)が有意な危険因子であると結論している。フィンランドにおいて肥満とパーキンソン病のリスクを検討した報告があり、体格指数(BMI)高値は独立した危険因子であった。BMI>30kg/m²の群では、パーキンソン病罹患リスクが男性2.4倍、女性1.8倍に上昇していた¹⁹⁾。若年発症のパーキンソン病の危険因子としては、井戸水の飲用(OR 10.9)、頭部外傷(OR 9.3)がリスクを増大させ、運動が有意にリスクを低減する(OR 0.09)と報告されている²⁰⁾。

防 御 因 子

遺伝子および環境要因には、パーキンソン病の発症や進行に有害な効果だけではなく、防御的に働く因子も存在する可能性がある。疫学的研究によりパーキンソン病の防御因子のエビデンスが蓄積されつつある。

喫煙は、パーキンソン病の発症リスクを約50%減少させる¹⁵⁾。さらに、受動喫煙もパーキンソン病の発症リスクに影響するとの報告がある。喫煙に関しては古くから多くの議論があったが、現在では喫煙のパーキンソン病発症予防効果はほぼ確実であると考えられている。

カフェインはアデノシン A₂ 受容体作動物質としての性質を有しており、中枢の神経伝達や運動機能に影響を及ぼしうる。カフェインやコーヒー飲料の摂取がパーキンソン病のリスクを減少させる可能性が示されている²¹⁾。

不飽和脂肪酸は神経細胞膜の構成要素で、抗酸化作用や抗炎症作用により神経保護効果があるとされている。ロッテルダムコホート研究²²⁾で、不飽和脂肪酸の摂取量はパーキンソン病の発症リスクを有意に低下させたが、飽和脂肪酸、コレステロール、転移脂肪酸との相関は認めなかった。

身体活動や運動がパーキンソン病の発症リスクを低下させるとされてきたが、最近の調査²³⁾では否定的なデータが示されており、今後さらなる検討が必要である。肥満との関連も合わせて今後の検討が待たれる。

尿酸は、血液中および脳内に高濃度で存在する抗酸化物質である。血清尿酸値とパーキンソン病発症リスクの相関が検討されている。Honolulu Heart Programのデータからは、年齢と喫煙を補正した後、血清尿酸値が中央値より高い男性ではパーキンソン病発症リスクが40%減少していた。最近のde Lauらの前向きコホート研究²⁴⁾では、血清尿酸値が

1 標準偏差上昇するごとにパーキンソン病発症リスクが 0.7 倍に減少し、用量－効果関係が示されており、ラジカルスカベンジャーでもある尿酸の潜在的な神経保護作用が示唆されている。

非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) は、シクロオキシゲナーゼ (COX) の阻害により消炎鎮痛作用を発揮し、またパーキンソン病の動物モデルではドパミン神経の変性を抑制することが示されている。前向きコホート研究²⁵⁾で、NSAIDs の定期的な服用者のパーキンソン病発症リスクは非服用者の 0.55 倍で、NSAIDs がパーキンソン病発症を遅延させるかもしれないとの報告があるが、差がないとする報告もなされている。

ま と め

パーキンソン病の疫学的事項を概説した。結論が出ていない重要な問題も多く残されており、今後の研究の成果が待たれる。

文 献

- 1) Harada H, et al: Epidemiology of Parkinson's disease in a Japanese city. *Arch Neurol* 40: 151-154, 1983.
- 2) Kusumi M, et al: Epidemiology of Parkinson's disease in Yonago City, Japan: comparison with a study carried out 12 years ago. *Neuroepidemiology* 15: 201-207, 1996.
- 3) 中島健二, 他: 鳥取県米子市のパーキンソン病の疫学 (第 2 報). 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 神経変性疾患に関する調査研究班 平成 18 年度研究報告書. (印刷中).
- 4) 田代邦雄: 本邦における Parkinson 病の疫学調査. *神経内科* 57: 467-470, 2002.
- 5) de Lau LM, et al: Epidemiology of Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 5: 525-535, 2006.
- 6) Schoenberg BS, et al: Comparison of the prevalence of Parkinson's disease in black populations in the rural United States and in rural Nigeria: door-to-door community studies. *Neurology* 38: 645-646, 1988.
- 7) von Campenhausen S, et al: Prevalence and incidence of Parkinson's disease in Europe. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 473-490, 2005.
- 8) Nakashima K, et al: Prognosis of Parkinson's disease in Japan. Tottori University Parkinson's Disease Epidemiology (TUPDE) Study Group. *Eur Neurol* 38 (Suppl 2): 60-63, 1997.
- 9) Beyer MK, et al: Causes of death in a community-based study of Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand* 103: 7-11, 2001.
- 10) Slaughter JR, et al: Prevalence, clinical manifestations, etiology, and treatment of depression in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13: 187-196, 2001.
- 11) Emre M: Dementia associated with Parkinson's disease. *Lancet Neurol* 2: 229-237, 2003.
- 12) Tanner CM, et al: Parkinson disease in twins: an etiologic study. *JAMA* 281: 341-346, 1999.
- 13) Vieregge P, et al: Parkinson's disease in twins: a follow-up study. *Neurology* 53: 566-572, 1999.
- 14) Ascherio A, et al: Pesticide exposure and risk for Parkinson's disease. *Ann Neurol* 60: 197-203, 2006.
- 15) Di Monte DA: The environment and Parkinson's disease: is the nigrostriatal system preferentially targeted by neurotoxins? *Lancet Neurol* 2: 531-538, 2003.
- 16) Gorell JM, et al: Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 48: 650-658, 1997.
- 17) Frigerio R, et al: Education and occupations preceding Parkinson disease: a population-based case-control study. *Neurology* 65: 1575-1583, 2005.
- 18) Gorell JM, et al: Multiple risk factors for Parkinson's disease. *J Neurol Sci* 217: 169-174, 2004.
- 19) Hu G, et al: Body mass index and the risk of Parkinson disease. *Neurology* 67: 1955-1959, 2006.
- 20) Tsai CH, et al: Environmental risk factors of young onset Parkinson's disease: a case-control study. *Clin Neurol Neurosurg* 104: 328-333, 2002.

- 21) Ross G W, et al: Association of coffee and caffeine intake with the risk of Parkinson disease. *JAMA* 283: 2674-2679, 2000.
- 22) de Lau L M, et al: Dietary fatty acids and the risk of Parkinson disease: the Rotterdam study. *Neurology* 64: 2040-2045, 2005.
- 23) Logroscino G, et al: Physical activity and risk of Parkinson's disease: a prospective cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1318-1322, 2006.
- 24) de Lau L M, et al: Serum uric acid levels and the risk of Parkinson disease. *Ann Neurol* 58: 797-800, 2005.
- 25) Chen H, et al: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of Parkinson disease. *Arch Neurol* 60: 1059-1064, 2003.

Epidemiology of Parkinson's Disease: A Review

Takao Takeshima, Keiko Imamura,
Masayoshi Kusumi, Kenji Nakashima
Department of Neurology, Institute of Neurological Sciences,
Tottori University Faculty of Medicine

ニューロミオトニア

長堂 竜維 渡邊 修 有村 公良

はじめに

ニューロミオトニアとは、筋収縮後の弛緩困難(とくに手指の開排制限)などを訴え筋線維の興奮が自発的に持続する臨床症状である。その原因は末梢神経の過興奮性にあるものと考えられている。末梢神経の興奮性は Na^+ 電流、 Ca^{2+} 電流および K^+ 電流によって制御されている。端的にいうと、 Na^+ 電流と Ca^{2+} 電流が活動電位を発生させ (Na^+ チャンネルは軸索部に、 Ca^{2+} チャンネルは神経終末に主に分布している)、 K^+ 電流が終息させている。つまり K^+ 電流に注目すれば、その増大は興奮性抑制を、その減少は興奮性上昇をもたらすこととなる(図1)。抗電位依存性 K^+ チャンネル(VGKC)抗体により K^+ チャンネル数が減少した結果、 K^+ 電流量が低下し末梢神経の過興奮性をもたらされる疾患の代表として、後天性ニューロミオトニア(Isaacs 症候群)があげられる¹⁾。他にも、ニューロミオトニアに加え幻覚・情動変容などの中枢神経症状を伴う Morvan 症候群、非ヘルペス性辺縁系脳炎の中で中枢神経の過興奮性を主症状とし抗 VGKC 抗体が検出されるもの等が“免疫関連 K^+ チャンネル疾患”のスペクトラムの中に入ると考えられている。本稿では Isaacs 症候群を中心に、ニューロミオトニアの病態機序に関して現在までに明らかにされたことを概説する。

Isaacs 症候群の臨床・生理学的特徴

Isaacs 症候群は、抗 VGKC 抗体がその病因とされる免疫関連 K^+ チャンネル疾患として近年注目されている²⁾。臨床的な特徴としては、四肢の筋硬直、痛性筋痙攣、手指の開排制限などの筋収縮後の弛緩困難(ニューロミオトニア)等がある。また電気生理学的な特徴としては、ミオキミア放電(myokymic discharges)とニューロミオトニア放電

(neuromyotonic discharges)があげられる³⁾。ミオキミアとは、臨床的には皮膚表面でさざ波打つ筋収縮として観察されるものである。ミオキミア放電は、不随意に反復的に発射する運動単位電位で、単一運動単位が一定の頻度(5~150 Hz:しばしば 60 Hz 以下)で2~10回放電(doublets, triplets, multiplets)し、この一群が0.1~10秒間隔で反復する。またニューロミオトニア放電は、突発性に生じる運動単位発射で、数秒間にわたって高頻度(150~300 Hz)の発射が認められるが、典型的な例では反復する活動電位の振幅が漸減する。臨床的には筋収縮後の弛緩困難(ニューロミオトニア)として観察されている。このように、発射頻度など両者の筋電図学的定義は異なるが、その病態生理は共通しており、時に同一の症例で、両方の放電を観察することがある(図2)²⁾。これら自発放電は、全身麻酔や神経ブロックで消失せず、クラールを用いた神経筋接合部のブロックで消失することや電気生理学的所見から、その起源は神経終末(nerve terminal)にあると考えられている^{3,4)}。

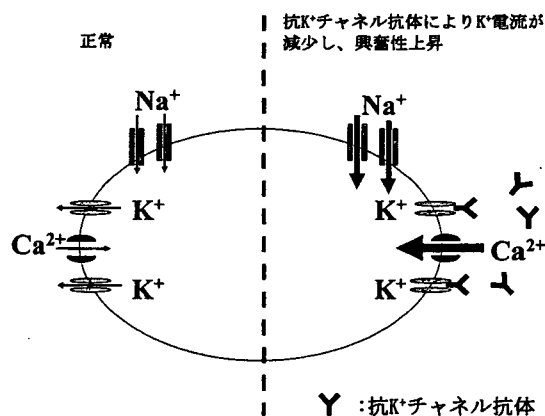


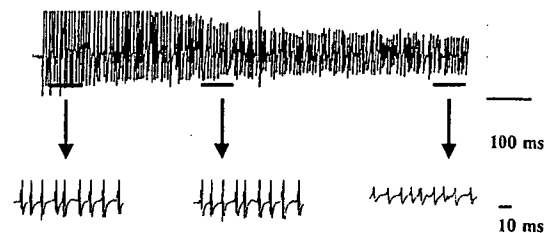
図1 抗 VGKC 抗体による末梢神経の過剰興奮
神経終末では、主に Ca^{2+} チャンネルと K^+ チャンネルにより興奮が制御されている。抗 K^+ チャンネル抗体が K^+ チャンネルの崩壊を促進し、 K^+ 電流が抑制される。その結果、長時間 Ca^{2+} チャンネルが開く、末梢神経の興奮性が上昇する。

ながどう たつひ 鹿児島大学大学院講師/歯医学総合研究科生体機能制御学
わたなべ おさむ 鹿児島大学大学院/歯医学総合研究科神経内科・老年病学
ありむら きみよし 同 助教授

0289-0585/07/¥500/論文/JCLS

777

Neuromyotonic discharges



Myokymic discharges

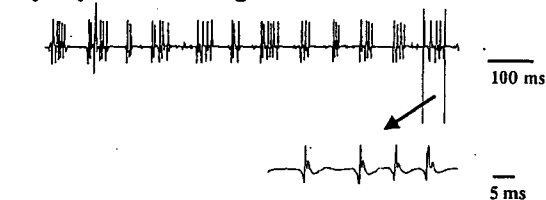
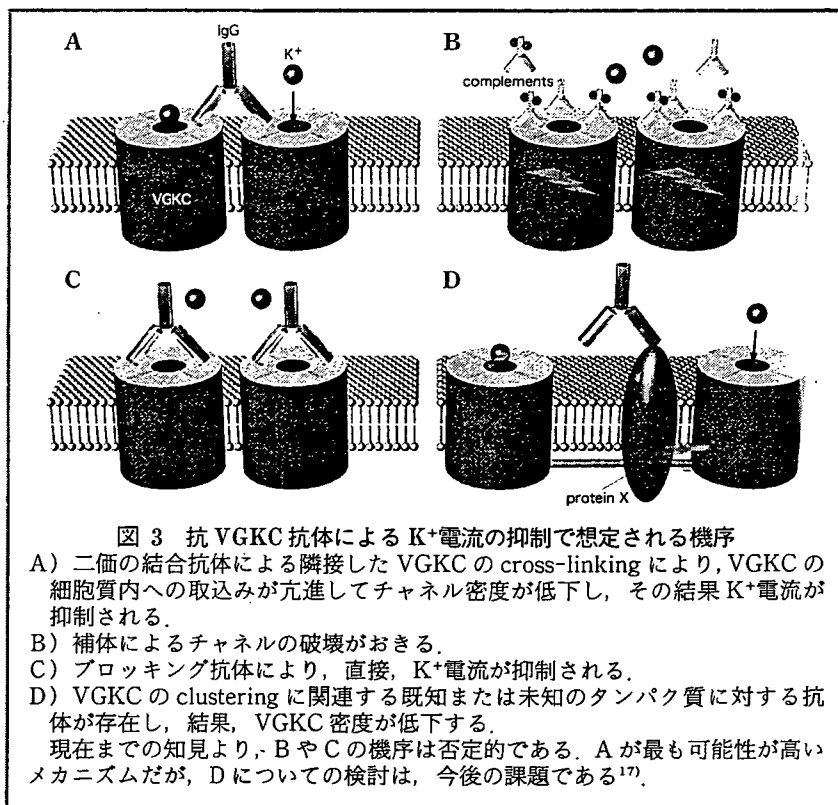


図2 ニューロミオトニア放電とミオキミア放電
抗VGKC抗体陽性の一例で観察されたニューロミオトニア放電とミオキミア放電を示す。ニューロミオトニア放電は治療により減衰・消失したが、ミオキミア放電と線維束攣縮電位は残存した。



神経終末の過興奮性

末梢神経における興奮の開始・終息等の調節は主として、電位依存性Na⁺チャンネル(VGSC)、電位依存性Ca²⁺チャンネル(VGCC)とVGKCによってなされている。

Isaacs症候群の病変の主座である神経終末においては、主にVGCCが開口し細胞内に急速にCa²⁺イオンが流入することによって内向き電流が流れ、これが閾値以上に達すると活動電位が発生しAChが開口分泌される。つぎに、VGKCが開口しK⁺イオンが細胞内から細胞外へ流出することによって、外向き電流が発生し活動電位が終息、膜は再び静止膜電位へと引き戻される。神経終末部は血液神経関門が比較的脆弱という特徴があるため、抗VGKC抗体が容易に作用しやすく、障害を受けやすい場所である。VGKCが障害されK⁺電流が抑制されると膜電位は浅くなり、神経終末部は過興奮性を呈するようになる。

免疫学的病態生理

前述のように、Isaacs症候群は抗VGKC抗体がその病因とされ、自己免疫疾患と考えられている。その臨床的な理由として、① MG患者からの発症例が多いこと、② 自

己免疫疾患に関連する胸腺腫の合併例が多いこと、③ 関節リウマチに対するペニシラミン治療で誘発された例があること、④ 髄液中オリゴクローナルバンド陽性例が存在すること、⑤ 肺小細胞癌や悪性リンパ腫に合併し、傍腫瘍症候群としての一面を持つこと、⑥ 血漿交換により臨床症状および筋電図所見の改善がみられた症例があったこと、等があげられる⁹⁾。

これらの臨床的な特徴を背景に、近年多くの研究が行われてきた。1991年、ShinらIsaacs症候群患者の免疫グロブリンをマウスに受動免疫し、そのマウスの横隔神経-横隔膜標本で刺激に対する神経終末からAChの放出増加を証明し、この疾患は自己免疫疾患であることを示した⁶⁾。その後、VGKCの選択的ブロッカーであるα-dendrotoxin(α-DTX)を用いたradioimmunoassay(1995年Shillitoら)⁷⁾や、western blot法・molecular immunohistochemical staining法(1997年Arimuraら)⁸⁾により、抗VGKC抗体の存在が次々と確認された。Hartらは、VGKCの中でも末梢神経に多く発現しているとされるhKv1.1, 1.2, 1.6を発現させたCHO細胞(nativeな状態ではK⁺チャンネルを持たない)に、患者血清を反応させて免疫組織学的に検討した結果、Isaacs症候群患者血清の多くは2種類

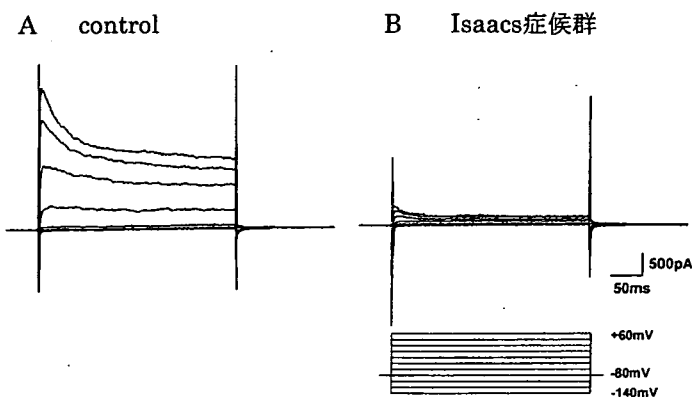


図4 NB-1細胞におけるK⁺電流の抑制効果

NB-1細胞をcontrol(A), Isaacs症候群患者(B)免疫グロブリンと共に3日間それぞれ培養し、whole-cell patch clamp法にてK⁺電流を測定した。controlに比べてIsaacs症候群患者免疫グロブリンでは有意にK⁺電流は抑制された。

以上のVGKCを認識していることを明らかにした⁹⁾。これらの結果から、VGKC反応性を有する自己抗体がVGKCに結合することによって、何らかの作用を引き起こしていることが考えられるようになってきた。われわれは、IgGを用いた実験系でもVGKCが抑制されることを証明し、本疾患ではIgGが免疫機序に大きく関わっていることを明らかにした¹⁾。更にわれわれは、IgGの各分画を作成し、患者IgG FcおよびFab分画はNB-1細胞のK⁺電流に影響を及ぼさず、二価抗体であるF(ab')₂分画はwhole IgGと同様にK⁺電流を抑制することも明らかにした。つまり、2個のK⁺チャンネル蛋白と二価抗体がクロスリンクすることによりVGKCの崩壊を来すことを明らかにした(図3)¹⁰⁾。これまで抗VGKC抗体は、IgGを中心に論じられてきたが、最近IgM抗VGKC抗体陽性症例の存在も報告されている¹¹⁾。

電気生理学的病態生理

抗VGKC抗体は末梢神経に対してどのような機序で影響を及ぼしているのかを明らかにするために、様々な電気生理学的検討がなされてきた。

園田らはPC-12細胞を2%患者血清とともに培養し、細胞が元来持っているK⁺電流をパッチクランプ法で測定した結果、K⁺電流は有意に抑制されることを示した。また、その抑制効果は灌流実験では現れず、さらに培養日数を経るに従いK⁺電流の抑制効果が強くみられるようになった

ことから、抗VGKC抗体はチャンネルを直接blockすることでK⁺電流を抑制しているのではないと想定した¹²⁾。次にわれわれは、ヒト神経芽細胞腫NB-1細胞を患者免疫グロブリンと共に培養し、K⁺電流を測定しコントロール群と比較した。その結果、K⁺電流の活性化曲線・不活性化曲線に変化はなく、細胞表面単位面積当たりのK⁺電流が有意に抑制されていることが明らかとなった(図4)。つまり、抗VGKC抗体はK⁺チャンネルのkineticsには影響を与えず、VGKCの発現を抑制または崩壊を促進させて、K⁺チャンネルの密度(数)を減らし、その結果、K⁺電流を減少させているものと推測した。さらにCHO細胞にhKv1.1と1.6のcDNAをそれぞれトランスフェクトし、一時的に単一のK⁺チャンネルを発現させた細胞に対して同様の実験を行った結果、どちらの細胞においても患者免疫グロブリンによるK⁺電流の抑制が確認された¹⁾。以上のことから、抗VGKC抗体は少なくとも2種類以上のVGKCに対してチャンネルの基本的性質を変えることなく、チャンネルの発現を抑制または崩壊を促進することによってチャンネルの数を減らし、その結果、細胞膜の過興奮状態を引き起こしていると考えられた。

Isaacs症候群関連疾患：免疫関連K⁺チャンネル病

末梢神経の過剰興奮を示す免疫関連K⁺チャンネル病には3つの疾患群がある。Isaacs症候群以外に、Isaacs症候群の特徴であるミオキミアを伴わず筋痙攣・筋線維束攣縮などのみを主徴とするcramp-fasciculation(C-F)症候群と、Isaacs症候群の主要徴候に加え幻覚・気分変容などの中枢神経症状を伴うMorvan症候群が含まれる。このうち、ミオキミア放電の認められたIsaacs症候群とC-F症候群との間の比較検討では、発症年齢、自己免疫疾患の合併頻度、胸腺腫の合併頻度、抗VGKC抗体陽性率で差が認められず、両症候群の臨床症状および筋電図上の違いは質的な違いではなく、量的な違いを反映しているとされている¹³⁾。さらに、末梢神経に加え中枢神経の過剰興奮も伴うMorvan症候群症例で、抗VGKC抗体価高値を認め、血漿交換で臨床症状の改善と抗VGKC抗体減少が認められたとの報告もある¹⁴⁾。

免疫関連K⁺チャンネル病のスペクトラムは非常に広く、Buckleyらは、中枢神経のみの過剰興奮が認められる非へ

ヘルペス性辺縁系脳炎で抗 VGKC 抗体が検出され免疫療法に反応した症例があったことを報告した^{15,16)}。非ヘルペス性辺縁系脳炎で抗 VGKC 抗体が陽性であるものは、免疫療法に反応する可能性があることを示唆していると考えられている。

むすび

本稿では主に Isaacs 症候群と抗 VGKC 抗体について総説してきたが、Isaacs 症候群以外でも、近年の遺伝子解析を中心とした分子生物学・電気生理学の発達により、神経の過興奮性が原因でおこっている疾患が存在することが次第に明らかになってきている。また、抗 VGKC 抗体が関連

するこれら疾患群では、免疫療法に反応して症状が軽快することもわかってきている。今後さらに研究が進展し、簡便で特異性の高い自己抗体検出方法が確立され、多くの症例を積み重ね、検討し、治療法の確立がなされていくことを期待したい。

最後に、臨床の場で軽度の筋痙攣は正常でも散見される症状であり、軽度ないし中等度の場合は軽くみられがちである。しかし Isaacs 症候群などの場合、患者は耐え難い疼痛で日常生活も制限されることも多い。持続する全身性の筋痙攣・筋緊張である場合は、自己免疫疾患の関与も考慮して診察に当たることが心掛けていただければ幸いである。

文 献

- 1) Nagado T, Arimura K, Sonoda Y, et al. Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 1999 ; 122 : 2057-66.
- 2) Arimura K, Sonoda Y, Watanabe O, et al. Isaacs' syndrome as a potassium channelopathy of the nerve. *Muscle Nerve*. 2002 ; suppl 11 : S 55-8.
- 3) Newsom-Davis J, Mills KR. Immunological association of acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). Report of five cases and literature review. *Brain*. 1993 ; 116 : 453-69.
- 4) Arimura K, Ng A, Watanabe O. Immune-mediated potassium channelopathies. In : Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, et al, editors. *Functional neuroscience. Evoked potentials and related techniques*. Elsevier ; 2006. p. 269-75.
- 5) Newsom-Davis J, Buckley C, Clover L, et al. Autoimmune disorders of neuronal potassium channels. *Ann NY Acad Sci*. 2003 ; 998 : 202-10. Review.
- 6) Sinha S, Newsom-Davis J, Mills K, et al. Autoimmune aetiology for acquired neuromyotonia (Isaacs' syndrome). *Lancet*. 1991 ; 338 : 75-7.
- 7) Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, et al. Acquired neuromyotonia : evidence for autoantibodies directed against K⁺ channels of peripheral nerves. *Ann Neurol*. 1995 ; 38 : 714-22.
- 8) Arimura K, Watanabe O, Kitajima I, et al. Antibodies to potassium channels of PC 12 in serum of Isaacs' syndrome : western blot and immunohistochemical studies. *Muscle Nerve*. 1997 ; 20 : 299-305.
- 9) Hart IK, Waters C, Vincent A, et al. Autoantibodies detected to express K⁺ channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol*. 1997 ; 41 : 238-46.
- 10) Tomimitsu H, Arimura K, Watanabe O, et al. Mechanism of action of voltage-gated K⁺ channel antibodies in acquired neuromyotonia. *Ann Neurol*. 2004 ; 56 : 440-4.
- 11) Kurono A, Arimura K, Watanabe O, et al. IgM-containing fraction suppressed voltage-gated potassium channels in acquired neuromyotonia. *Acta Neurol Scand*. 2006 ; 113 : 185-8.
- 12) Sonoda Y, Arimura K, Kurono A, et al. Serum of Isaacs' syndrome suppresses potassium channels in PC-12 cell lines. *Muscle Nerve*. 1996 ; 19 : 1439-46.
- 13) Hart I, Maddisom P, Newsom-Davis J, et al. Phenotype variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain*. 2002 ; 125 : 1887-95.
- 14) Liguori R, Vincent A, Clover L, et al. Morvan's syndrome : peripheral and central nervous system and cardiac involvement with antibodies to voltage-gated potassium channels. *Brain*. 2001 ; 124 : 2417-26.
- 15) Buckley C, Oger J, Clover L, et al. Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol*. 2001 ; 51 : 73-8.
- 16) Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy : a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain*. 2004 ; 127 : 701-12.
- 17) 渡邊 修, 長堂竜雄, 有村公良. 目でみるバイオサイエンス : K⁺チャネル異常 (Isaacs 症候群). *内科*. 2002 ; 89 : 156-9.

多発性硬化症における抗アクアポリン 4 抗体の診断的意義

田中 恵子

(臨床神経, 47 : 852—854, 2007)

Key words : アクアポリン4水チャネル, 視神経脊髄型多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 脊髄長大病変

視神経脊髄型多発性硬化症 (opticospinal multiple sclerosis : OSMS) は我が国の多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) を特徴づける一病型とされ, 高度の視神経炎と, 脊髄に3椎体長以上におよぶ広汎な病変を生じ, 再発頻度が高い機能予後不良の一群である¹⁾. これまで, 欧米で疾患概念が提唱された neuromyelitis optica (NMO) との異同が議論されてきたが, 最近の抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体の発見により, 脊髄に長大病変を有する OSMS の一群は NMO と相同であり (NMO/OSMS), また一方で, 視神経脊髄病変を呈しながらも, 通常型 MS と同様の病態による OSMS があることもわかってきた²⁾.

NMO の特異的診断マーカーとして血清中の自己抗体 : NMO-IgG が発見され, その認識抗原が神経系の代表的水チャネル分子である aquaporin 4 (AQP4) であることが明らかになった³⁾⁴⁾. 本抗体と密接な関連を有する NMO は, 他の自己免疫疾患との合併頻度が高いことから, 通常型 MS とは病態機序および至適治療法がことなると考えられている. われわれは, 本邦の OSMS の臨床・疫学的特徴を明らかにし, その病態を検討するため, 抗 AQP4 抗体測定系を確立し, OSMS をふくむ多数の MS について, 抗体診断をおこなっている.

AQP4 は脳表軟膜や血管壁に接するアストロサイトの endfeet での発現が多く, 脳浮腫との関連で論じられることが多いが, その機能の全容は不明の部分が多い. 抗 AQP4 抗体の OSMS 病態へのかかわりも不明である.

本シンポジウムでは, 抗 AQP4 抗体解析の結果を踏まえた本邦 OSMS の臨床疫学的特徴を明らかにし, AQP4 抗体の病態への関与について, これまで明らかになっている点を概説した.

NMO/OSMS は, アジア・アフリカ系人種に多く, 中高年女性に高度の視力障害および3椎体長以上におよぶ長大な脊髄病変を生じる一群で, 再発が多く機能予後の悪いばあいが多い. NMO/OSMS の病理所見は, 肉眼的には脊髄の腫大, 皮質髄質にまたがる軟化壊死, 空洞形成などがみられ, microscopic には, 中小血管の壁肥厚, 好中球や好酸球浸潤, 血管壁への免疫グロブリン, 活性化補体の沈着がみられ, 抗体などの液性因子が関与する病態が示唆される⁵⁾.

2004年に Lennon らが, NMO 患者血清中にマウスの脳表軟膜・脳室壁や血管壁に沿って反応する特異な抗体, NMO-

IgG を発見し, 翌年にはその反応パターンから, NMO-IgG の認識抗原は水チャネル蛋白, アクアポリン 4 であることを報告したことにより, 抗体介在性の病態を支持する根拠が大きくなった.

NMO-IgG は典型的な NMO 症例できわめて特異的に検出され, この一群の診断マーカーとして大変有用である. 多数の抗体陽性例が明らかになり, 大脳病変が除外項目とされていた NMO の診断基準 (1999年, Wingerchuk) に合致しない例が多数存在することが明らかになり, 2006年には大脳病変の存在をふくめた診断基準が新たに提唱された⁶⁾. OSMS の診断にも混乱が生じ, 病変部位ではなく病態に基づく診断が重要と考えられたことから, われわれも AQP4 抗体の測定系を確立した⁷⁾.

抗体検出系は, ヒト AQP4 全長 cDNA を作製し, 発現ベクターに組み込んで, HEK293 細胞に transfect して発現させ, 患者血清 IgG の反応を蛍光抗体法で検出した. また, NMO-IgG との関係のみるため, ラット大脳・小脳のクリオスタット切片をもちいた間接蛍光抗体法による免疫組織染色を併用した. その結果, 細胞表面に発現する AQP4 に対して, 患者血清 IgG が反応する抗 AQP4 抗体陽性例では, 免疫組織化学的にも, 脳軟膜, 血管壁に沿っての反応がみられ, 比較検討した 20 例すべてで, NMO-IgG パターンと抗 AQP4 抗体が一致した.

これまで, 諸施設から抗体測定依頼を受けた 508 例中, 抗 AQP4 抗体は, 大脳・小脳病変を主とする通常型 MS ではすべて陰性, また, 神経症状のない様々な自己免疫疾患でもすべて陰性であった.

抗 AQP4 抗体陽性例で詳細な臨床情報がえられた 115 例では, 陽性例の 88.7% が女性であり, 発症年齢の平均が 44 歳, EDSS の平均は 5.6 と高く, 初発部位は視神経と脊髄が多く, MRI では脊髄に3椎体以上にわたる長大な病変 (long cord lesion : LCL) を有する例が 84% と多数を占めていた. 大脳病変も 68% にみとめた. 高度の視力障害を有する例は約半数あり, 年間再発回数も 3.6 回と, 再発頻度が高い例が多くみられた. Oligoclonal band (OB) の陽性率は 13% と低かった (Table 1).

本抗体陽性例の多くが LCL を有することから, LCL を有する例のなかで, 抗 AQP4 抗体陽性・陰性例を比較した. 陽