

表1 自己抗体が関与する免疫性神経疾患

1. 神経特異的自己免疫病	
1) 自己抗体が病態に直接関与する神経疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・グロブリン分画の除去で神経症状が改善する。</li> <li>・抗体を含む血清/IgGで動物に病態モデルが再現できる。</li> <li>・対応抗原は抗体が到達しやすい部位に存在する(シナプス, チャネルなど)。</li> <li>・代表疾患は, 重症筋無力症, Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS), neuromyotonia など</li> </ul>
2) 自己抗体が病態に密接に関与する神経疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・グロブリン分画の除去で神経症状が改善する。</li> <li>・抗体を含む血清/IgGの移入では病態モデルができないが, 抗原をアジュバントとともに投与することで症状を発現させる。</li> <li>・代表疾患は, GBS/Fisher症候群, Morvan症候群, 辺縁系脳炎など</li> </ul>
3) 抗体が診断上重要な意義を有する神経疾患	<ul style="list-style-type: none"> <li>・グロブリン分画の除去による神経症状の改善がみられない。</li> <li>・抗体を含む血清/IgGの移入による病態モデルができない。</li> <li>・多くは抗原が細胞内に存在する。</li> <li>・疾患と抗体の種類とに一定の関連がみられる。</li> <li>・代表疾患は, Yo, Hu, Ri, Ma2などの抗体を有する傍腫瘍性神経症候群(PNS)</li> </ul>
4) 現時点では評価が十分に定まっていないもの	<ul style="list-style-type: none"> <li>・対応抗原の特性が十分解析されていない。</li> <li>・単一の施設からの少数例の報告である。</li> <li>・抗体が非免疫性・炎症性疾患にも認められる。</li> </ul>
2. 全身性自己免疫疾患に伴う神経障害	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>・CNS lupus (抗 ribosomal P 抗体など), シェーグレン症候群など</li> </ul>

## I. 神経系特異的自己免疫病

### 1. 抗体が病態形成に直接関わると考えられるもの

#### 1) 重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)

抗体が直接病態に関わる代表疾患であるMGは、神経筋接合部シナプス後膜側のAChRが抗体により障害されて生じるもので、臨床的には外眼筋、咽頭筋、頸部、四肢近位筋などに筋力低下をきたし、易疲労性による症状の変動が特徴である。抗AChR抗体の産生には胸腺が重要な役割を有すると考えられている。すなわち、胸腺ではAChR反応性T細胞の存在や抗AChR抗体産生B細胞が集簇するgerminal centerが認められ、胸腺摘除による症状の改善が得られることはしばしば経験するところである。

本抗体はMG症例の85%に陽性とされ、多くはAChRをcross-link、あるいは補体介在性に受容体を崩壊させる結合型抗体であり、一部はアセチルコリン結合部位を直接ブロックする阻止型抗体を有する<sup>8,9)</sup>。

抗AChR抗体陰性のMGはseronegative MGといわれ、この約30%にmuscle specific receptor tyrosine kinase (MuSK)に対する抗体があるとされる<sup>38)</sup>。MuSKはシナプス形成過程で運動神経終末から放出される agrin と結合し、シナプス後膜側でRAPSynと

AChRのclusteringに重要な役割を持つとされる<sup>26)</sup>。MuSK抗体陰性のseronegative MGの多くの例ではまだ抗体が明らかになっていないが、これらの血清でも動物に受動免疫が可能であることから、抗AChR抗体と同様の機序でシナプス伝達を阻害する液性因子があると考えられている。

#### 2) Lambert-Eaton myasthenic syndrome(LEMS)

LEMSの約半数は、SCLCに伴い中高年の男性に出現するものであるが、半数は甲状腺異常や悪性貧血など他の臓器障害を伴う自己免疫病である。通常、四肢近位筋の脱力を呈し、深部腱反射が消失、電気生理学的にも神経の刺激に伴う複合活動電位(CMAP)が極めて低電位であることが特徴である。本症の90%以上に抗P/Q型VGCC抗体が認められる。まれに、LEMSの症候のないSCLCに伴う傍腫瘍性小脳変性症(paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD)でも認められる。抗VGCC抗体はpresynaptic cholinergic synapseのactive zoneに結合してアセチルコリン放出に必要なカルシウムの流入を阻害するとされ、実際LEMS患者のIgGを注射したマウスで電気生理学的にLEMSと同様の病態が再現され<sup>23)</sup>、また形態的にもpresynaptic active zoneの顆粒の異常が認められる<sup>13)</sup>。小脳Purkinje細胞にもVGCCが存在する。

LEMSの一部の患者では、シナプス小胞とシナプス前膜に局在シアセチルコリンの遊離に関与するシナプトタグミンに対する抗体が検出される。シナプトタグミンの合成ペプチドの受動免疫でも電気生理学的な疾患モデルが作製されている<sup>43)</sup>。

### 3) neuromyotonia

運動神経の hyperexcitability による筋の持続的収縮を呈する cramp fasciculation syndrome や neuromyotonia の約 40% に抗 VGKC 抗体が検出される<sup>37)</sup>。この一部は PNS であるが、悪性腫瘍のない辺縁系脳炎でもしばしば陽性となる。これらの例でみられる抗 VGKC 抗体は、VGKC の subtype である Kv1.1 および Kv1.2 に反応することが示されている<sup>17)</sup>。

### 4) autonomic neuropathy

LEMS や neuromyotonia では、しばしば自律神経障害を合併する。また、急性発症の autonomic neuropathy の約 40% に ganglionic AChR に対する抗体が認められ、本抗体を含む血清をウサギに投与して自律神経障害を生じたとの報告がある<sup>24)</sup>。

5) その他、Hodgkin 病に伴う PCD の 2 例で代謝調節型グルタミン酸受容体 (metabotropic GluR (mGluR1)) に対する抗体を有する例が報告された。mGluR1 は Purkinje 細胞樹状突起で並行線維や登上線維のシナプス終末に存在し G 蛋白と共役して細胞内への情報伝達に関与するもので、患者血清 IgG をマウスの小脳周囲脳槽に投与することで一過性の小脳失調を惹起することに成功している<sup>40)</sup>。

## 2. 抗体が病態に密接に関わるもの

第二の群の代表である、GBS/Miller Fisher 症候群は何らかの先行感染に引き続き生じることが多いことから、微生物との分子相同性仮説が考えられており、エピトープを共有する自己反応性 T 細胞が刺激を受けることで活性化された B 細胞から産生された抗ガングリオシド抗体が、末梢神経のランビエ絞輪部での興奮伝達を直接ブロック、あるいは補体介在性、あるいはマクロファージが関与する抗体依存性細胞障害によるミエリンの崩壊を生じる機序が考えられている<sup>18)</sup>。

ガングリオシドは神経組織の細胞膜に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であり、細胞外膜に表出される糖鎖に多様性がある。この糖鎖構造の違いによりガングリオシドが分類され、抗ガングリオシド抗体には異なる糖鎖を認識する様々なものが知られている。抗ガングリオシド抗体は GBS の約 60% に出現するとされ、神経障害パターンと関連して様々な種類の抗体が検出される。ガングリオシドはその種類によって、神経組

織での局在が異なり、抗体の種類と神経障害パターンに比較的一定の関連があることから、神経障害の発症に病因的意義が考えられている。GBS/Fisher 症候群などで出現する抗ガングリオシド抗体としては、GM1, GM1b, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a などが報告されている。抗体はそれぞれのガングリオシド種に特異的に反応する抗体である場合と、いくつかのガングリオシド種を共通に認識する交叉反応性を有する場合とがある。

GM1 は神経組織に広汎に存在する。抗 GM1 抗体は GBS の約 30% で検出され、IgG/IgM のいずれか、または両方のクラスのものがある。IgG 抗 GM1 抗体陽性 GBS では、運動障害優位の軸索型末梢神経障害を呈し、高度の後遺症を生じやすいとされ、*Campylobacter jejuni* (*C. jejuni*) 感染が先行することが多いことから、*C. jejuni* 菌体成分に対して産生された抗体が、共通の糖鎖構造を有する神経組織に分子相同性の機序で反応することで神経障害を生じると考えられている<sup>56)</sup>。GD1b を monospecific に認識する抗体を有する例では、ほとんどが上気道感染が先行し、運動感覚障害、特に深部感覚障害が強く、電気生理学的には脱髄パターンを呈する。GD1b はヒトやウサギの後根神経節に局在するガングリオシドであり、GD1b をアジュバントとともに免疫したウサギで感覚神経障害を発症し、病理学的にも後根神経節細胞の脱落と後索、後根、座骨神経の軸索変性を生じたモデルが報告されている<sup>21)</sup>。

なお、GM1 を含む混合ガングリオシドでウサギを免疫し、軸索型ニューロパチーのモデルを作製できたとの報告がある<sup>55)</sup>。

抗 GQ1b 抗体は GT1a と共通の糖鎖末端を認識する場合、眼球運動障害に関与する。Fisher 症候群の 90% 以上に本抗体が検出される。GQ1b は脳神経 III, IV, VI の傍絞輪部に局在する<sup>3)</sup>。

一方、GT1a を monospecific に認識する抗体を有する場合は、咽頭、頸部、上腕型の GBS との関連が深い。

Cytomegalovirus 感染が先行する場合、GM2 および GalNAc-GD1a に反応する IgM 抗体が産生される頻度が高いとされ、脱髄型の感覚障害を生じる。GalNAc-GD1a を monospecific に認識する IgG 抗体を有する場合は、運動優位のポリニューロパチーを呈する。一方、抗 GD1a 抗体は *C. jejuni* の感染後に軸索型運動障害を呈することが多く、実際 GD1a は脊髄前根軸索に優位に局在すると報告されている。

また、最近 Kusunoki らは、単離されたガングリオシドには反応しないものの、ある種のリン脂質の添加

表2-1 傍腫瘍性神経症候群(PNS)の病型  
(表2-1, 2-2, 2-3は文献15より引用, 改変)

PNSとして認知度の高い病型(病型I群)	PNSとして生じうる病型(病型II群)
<b>中枢神経系</b>	
脳脊髄炎	脳幹脳炎
辺縁系脳炎	視神経炎/網膜炎
亜急性小脳変性症	Stiff-man 症候群
オプソクローヌス-ミオクローヌス	壊死性脊髄炎
	運動ニューロン病
<b>末梢神経系</b>	
亜急性感覚性ニューロパチー	急性・亜急性感覚/運動ニューロパチー
chronic gastrointestinal pseudo-obstruction	バラブロテインを伴うニューロパチー
	血管炎性ニューロパチー
	急性汎自律神経異常症
<b>神経筋接合部・筋</b>	
Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)	重症筋無力症
皮膚筋炎	neuromyotonia
	急性壊死性ミオパチー

病型I群: 悪性腫瘍との合併が多いため, 抗体の有無にかかわらず腫瘍検索すべき群であり, 合併頻度の高い腫瘍と異なる腫瘍が見い出された場合はさらに腫瘍の検索が必要である。非典型的腫瘍の場合は腫瘍に抗原が発現しているか否かを確認する。

表2-2 PNS 関連自己抗体(臨床病型・合併腫瘍については本文参照)

抗体	報告例数	複数施設からの報告	非腫瘍者での抗体陽性率(解析例数)	神経症状のない担癌者での抗体陽性率
<b>&lt;対応抗原分子特性が既知の抗体(抗体I群)&gt;</b>				
Hu (ANNA1)	>600	+	2% (200)	16% (196 SCLC)
Yo (PCA1)	>200	+	2% (125)	1% (107)
CV-2 (CRMP5)	>100	+	4% (47)	9% (74 SCLC)
Ri (ANNA2)	61	+	3% (61)	4% (181 卵巣癌)
Ma2 (Ta)	55	+	4% (55)	0% (350)
Amphiphysin	20	+	5% (20)	0% (25 婦人科領域癌) 1% (146 SCLC)
<b>&lt;対応抗原分子特性が十分明らかになっていない抗体(抗体II群)&gt;</b>				
Tr (PCA-Tr)	28	+	11% (28)	0% (30)
ANNA3	11	-	9% (11)	0% (58)
PCA2	9	-	0% (8)	2% (58)
Zic4	8	-	12% (8)	16% (74)
mGluR1	2	-	50% (2)	?

注 抗体I群: 1)特異的なリコンビナント蛋白と反応し, 特徴的組織染色パターンがある。2)腫瘍と密接に関連して発症した複数例の報告がある。3)抗体と密接に関連する特徴的神経症状を呈する。4)複数の施設から矛盾のない報告がある。5)腫瘍のない例での抗体の頻度が低い。SCLC: small cell lung cancer

や複数のガングリオシドを混合した場合に反応する抗体が存在することを示し, より生理的な条件でガングリオシドを含む生体膜に反応する場合がある可能性を示している<sup>22)</sup>。

以上のように, 抗糖脂質抗体が関連するGBS/Fisher 症候群などでは, 先行感染病原体と関連して産

生された抗体が, 神経根・末梢神経など抗体が到達しやすい局在を持つ糖脂質に反応して, 一定の組み合わせをもって神経症状が発症することから, 抗体が神経症状に密接に関わると考えられる。

しかしながら, MGやLEMSのように, 抗体の移入による直接的な神経障害はまだ示されていないため,

表2-3 PNSの診断基準

## 1. Definite PNS

- 1) 典型的な病型 I 群の症候があり、かつ神経症状発現の前後 5 年以内に悪性腫瘍が出現している(抗体の有無は問わない)。
- 2) 病型 II 群の症候が腫瘍の治療後に著明に改善、または神経症状の進行停止が明らかである(免疫抑制療法は併用せず、また自然寛解のある症候は除く)。
- 3) 病型 II 群ながら、自己抗体 I 群または II 群が見い出され、かつ前後 5 年以内に悪性腫瘍が見い出されている。
- 4) 病型 I 群または II 群の症候があり、悪性腫瘍が発見されていないものの自己抗体 I 群を伴っている。

## 2. Possible PNS

- 1) 病型 I 群の症候を呈するものの、自己抗体・腫瘍とも見い出されていない。しかし、喫煙その他癌のリスクが高いと考えられる例である。
- 2) 病型 I 群または II 群の症候を呈し、自己抗体 II 群を有するが悪性腫瘍は発見されていない。
- 3) 病型 II 群の症候があり、自己抗体は陰性であるが、2 年以内に悪性腫瘍が発見されている。

注 特徴的抗体があっても PNS 以外の病態を rule out した上で判断することが基本である。

この群に含めた。

## 3. 抗体の病態形成への関与は不明ながら診断などに重要な意義をもつもの

第三の群の代表として、細胞内抗原を認識する抗体を有する PNS をとりあげる。

本症では、発症早期から罹患神経組織に反応する高力価の特徴的な自己抗体が検出され、神経症状、抗体の種類、腫瘍の組織型との間には比較的一定の関係があること、神経症状が腫瘍発見に先行すること、抗体保有者では少なくとも病初期には腫瘍の進展・転移が比較的少ないことなどが知られ、腫瘍に対して産生された抗体が神経と腫瘍を攻撃する図式が考えられてきた<sup>10)</sup>。前述のように、チャンネルやシナプスで作用する抗体を有する PNS では、この図式で説明が可能である。一方、特異性や頻度が高い Hu 抗体や Yo 抗体は、神経細胞内の重要な機能分子に反応する抗体であるが、これらの抗体の直接の役割はまだはっきりしていない。われわれはこれまで様々な方法で受動・能動免疫実験を試みたが、マウスが抗原に持続的に曝露し高力価の抗体が長期間存在する条件下での検討<sup>45,46)</sup>、抗体を脳血液関門を通過させるために行った妊娠マウスを介する胎児マウス脳内への抗体移入<sup>47)</sup>、培養神経細胞に対する抗体の作用<sup>50)</sup>など、いずれでも神経細胞を傷害することはできず、抗体単独で神経症状を生じることはないと考えられる。因みにわれわれは、本症の病態機序として、癌細胞が発現する神経組織抗原が腫瘍組織内の樹状細胞などにより抗原提示され、自

己反応性 T 細胞の免疫寛容が破綻して、一方ではヘルパー T 細胞を介する B 細胞での抗体産生、一方では CD8 陽性 T 細胞の活性化による神経傷害が生じる可能性を考えている<sup>48,49)</sup>。

以上から、現時点での、細胞内抗原を認識する抗体を有する PNS の場合の自己抗体の意義としては、診断の難しい本症を確定診断するのに極めて有用であり、その背後に存在する悪性腫瘍を予測して早期対応が可能になるという役割を有すると考えられる。

最近、ヨーロッパのグループが PNS の診断基準を提唱した<sup>15)</sup>(表 2)。また、自己抗体の解釈についての基準も示されている。

以下に PNS で認められる各種抗体について述べる。

## 〈PNS で認められる抗神経抗体〉

## 1) 抗 Yo (type 1/anti-Purkinje cell antibody : APCA) 抗体

本抗体はほぼ特異的に婦人科癌・乳癌を有する PCD 女性患者に認められる。急性・亜急性の経過で高度な小脳失調を呈し、眼振・深部腱反射亢進などの所見を伴うこともある<sup>29)</sup>。まれながら、消化器の腺癌に伴う男性例の報告も散見される。ヒト小脳切片を用いた免疫組織染色では選択的に Purkinje 細胞の細胞質が粗顆粒状に染色され(ラット脳では大脳・脳幹の大型神経細胞も染色される)、免疫電顕では粗面小胞体、リボソーム、ゴルジ体と反応する。神経細胞を抗原としたウェスタンブロットでは 58 kD (52-62 kD) の付近に反応するバンドを認める。補体結合性の

ポリクローナルIgG抗体であり、神経症状発症早期から血清・髄液中に高力価で認められ、髄液中での相対力価が高いことから、中枢神経内でも産生されていると考えられる。この58 kDの対応抗原分子は、ロイシンが7アミノ酸毎に繰り返す leucine zipper motif (LZM) 構造を有する<sup>34)</sup>。LZM 構造は同様の LZM 構造を有する蛋白と結合して2量体を形成する性質があり、*c-myc*, *c-fos*, *c-jun* などの proto-oncogene と結合してDNAの転写に影響を及ぼす可能性が考えられている。Yo 抗原の mRNA は末梢臓器にも広く発現しているが、翻訳後の蛋白としては、神経系のみの特異的に発現する。PCD で検出される抗 Yo 抗体はこの LZM 部分を共通に認識する<sup>35)</sup>。

#### 2) 抗 Hu (type II, ANNA-1) 抗体

SCLC に伴う亜急性感覚性ニューロパチー/脳脊髄炎/辺縁系脳炎などの血清・髄液中に高力価で認められる抗体であり、免疫組織染色でヒトやラットの中枢および末梢神経細胞核を広く認識し、ウェスタンブロットでは35～40 kD のバンドが染色される。対応抗原には数種の isotype があり、Hu family (HuD, PLE21/Hel N1/HuC, HuR) をなし、すべて *Drosophila* の embryonic lethal abnormal visual (ELAV) protein に高いホモロジーがある。3個の RNA recognition motif (RRM) を有し、細胞増殖を制御する分子 (*c-fos*, *c-myc*, Gap43, GM-CSF など) の mRNA 3'-非翻訳領域 AU-rich element に結合する<sup>25, 28, 42)</sup>。抗 Hu 抗体は HuD/HuC/Hel-N1 の第1・第2RRM を認識する。Hu 蛋白は神経発生の早期から神経細胞に発現するとともに、SCLC や神経芽細胞腫その他の腫瘍細胞にも発現している。HuR は神経系以外の組織にも広く分布する。

#### 3) 抗 Ri (type IIb, ANNA-2) 抗体

本抗体は乳癌に伴いオプソクロームと小脳失調を呈した例で報告されたもので、免疫組織化学で中枢神経の神経細胞核が染色されるが後根神経節細胞などの末梢神経細胞核は染まらない。ウェスタンブロットでは55および80 kD のバンドが染色される。対応抗原分子は神経系に特異的に発現する Nova-1 と命名された RNA 結合蛋白であり、抗 Ri 抗体は Nova-1 の RNA 結合活性を阻害することが示された<sup>20)</sup>。

#### 4) 抗 amphiphysin 抗体

当初乳癌に伴う stiff-man (person) syndrome の3女性で、その後 SCLC に伴う paraneoplastic encephalomyelitis: PEM で報告された抗体である。Amphiphysin は神経終末に局在し、前シナプス終末に共存する  $\alpha$  adaptin や GTPase の1つである dynamin と結合しエンドサイトーシスに関与することが知られている<sup>6)</sup>。

免疫組織化学では大脳、小脳の神経細胞および neuropil が染色され、大脳神経細胞を抗原としたウェスタンブロットで128 kD 付近に2本のバンドが認められる。mRNA の解析では培養肺小細胞癌や乳癌組織にも発現が見られる。

#### 5) 抗 Ma (Ma-1/Ma-2) 抗体

脳幹脳炎の症状を呈した肺癌、乳癌、耳下腺癌、大腸癌例で見い出された37 kD の神経細胞核を認識する抗体が抗 Ma 抗体として報告されたが、Ma 抗原には5つの isoform が明らかになっており、精巣癌の男性例では Ma-2, 3, 4 が、肺癌、耳下腺癌を伴う女性例で Ma-1, 5 の各 isoform が認識抗原になることが報告された。その後、精巣癌に伴う PEM で抗 Ta 抗体として報告されたものの認識抗原が Ma-2 に一致することが明らかとなり、上記37 kD に反応する抗体は Ma-1 と呼ばれるようになった。Ma-2 は神経細胞核および細胞質、精巣の spermatogenic cell に発現しており、ウェスタンブロットで40 kD のバンドに対応する。Ma2 抗体陽性例では辺縁系、間脳、上部脳幹病変に由来する多彩な症状が数週から6カ月程度の間進行し、MRI では側頭葉内側面、視床下部、基底核、視床、四丘体領域に病変を認める。45歳以下の男性では睾丸腫瘍が多いが、そのほかの群では様々な腫瘍を背景とする。しかしながら、SCLC はまれとされる。腫瘍治療と免疫療法で改善する場合が多い<sup>5, 11, 33)</sup>。

#### 6) 抗 Tr 抗体

ホジキン病に伴う PCD の若年男性例で報告された抗体で、免疫組織化学でラット小脳プルキンエ細胞および分子層の神経細胞が染色されるが、ウェスタンブロットでは反応バンドが得られない。対応抗原の分子特性は明らかになっていない<sup>10)</sup>。

#### 7) 抗 CV2/CRMP-5 (collapsin response-mediator protein-5) 抗体

SCLC または胸腺腫に伴い、亜急性の小脳失調、痴呆、脳神経麻痺、舞踏病、味覚・嗅覚障害、視神経障害などの症候を呈する一群で報告された抗体で、当初抗 CV2 抗体として報告されたものの認識抗原であるとされる。出現頻度は Hu 抗体に次いで多く、Yo 抗体と同頻度とされる。免疫組織化学で中枢および末梢神経ニューロンの細胞質やシナプスが染色され、ラットの脳を抗原としたウェスタンブロットで62 kD のバンドが染色される<sup>54)</sup>。

#### 8) 抗 cancer-associated retinopathy (CAR) 抗体

SCLC に伴い亜急性の視力低下を生じる一群に見い出される数種の抗体がある。抗 recoverin 抗体はロドプシンのリン酸化に関与するカルシウム結合蛋白を認

識するもので、免疫組織化学で網膜の内/外層や外核層が染色され、網膜抽出物を抗原としたウェスタンブロットで23 kDの反応バンドが認められる<sup>30)</sup>。抗 recoverin 抗体陰性 CAR も多く、一部では retinal enolase や S-抗原に対する抗体、網膜の外網状層(神経終末)、光受容体内節を認識する tubby-like protein (TULP1)、網膜外核層の細胞核や SCLC 細胞に発現するステロイド受容体と類似の 35-37 kD の蛋白 (De と命名) に反応する抗体などの報告がある。Recoverin は SCLC に発現する。抗 recoverin 抗体を含む血清を添加したラットの培養網膜細胞に apoptosis が誘導され、recoverin 投与ラットで抗体上昇とともに網膜の炎症細胞浸潤を伴う変性をきたした報告がある。Recoverin で刺激したリンパ球での受動免疫も成立したと報告されている<sup>27)</sup>。

#### 9) 抗 glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体

Stiff-man syndrome では、抑制性神経伝達物質である GABA の合成に関わる GAD に対する抗体が関与すると考えられている<sup>41)</sup>。中高年の女性に多く、他の自己免疫疾患 (I 型糖尿病, 甲状腺疾患, 悪性貧血など) の合併が報告されている。胸腺腫と MG と合併した例もある。なお、乳癌に伴う stiff-man syndrome では amphiphysin 抗体を有する例が報告されている<sup>12)</sup>。Stiff-man syndrome では 17-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 4 に対する抗体が 25 例中 3 例でみられたとの報告もある<sup>7)</sup>。

GAD 抗体は rigidity/myoclonus を伴う脳脊髄炎や小脳失調例でも報告がある。一方、CLN3 gene mutation を有する Batten 病でも抗 GAD 抗体が検出されるとの報告もあり、これは神経変性の結果抗原性の強い蛋白に対する二次的現象で生じた抗体の可能性が高い。しかし、stiff-man syndrome に伴う高力価の GAD 抗体は病態と何らかの関連が考えられている。ただ、GAD は細胞内に局在すること、抗体陽性例の GABAergic neuron の減少や GABA 合成の低下はみられないことから、実際は、細胞表面に作用する他の併存抗体が関与しているのかも知れない。

小脳失調を呈する抗 GAD 抗体陽性例の髄液をラット小脳切片の培養系に添加すると Purkinje 細胞の GABA 依存性抑制性シナプス後電位が減少する、または GABA 放出が減少するとの報告がある<sup>44)</sup>。しかし、これが髄液中の抗 GAD 抗体そのものの作用であるかどうかは不明である。

#### 4. まだ意義の定まらない抗体

##### 1) 抗核抗体

悪性腫瘍と関連して発症した主に末梢神経障害例

で、他の膠原病など全身性自己免疫疾患を支持する証拠がないのに、抗核抗体が陽性の一群を PNS 関連抗体と考えるとする報告もある<sup>53)</sup>。

##### 2) 抗基底核抗体

溶連菌感染後の Sydenham's chorea, 強迫神経症, tic, dystonia などの例で、免疫組織学的にヒトの被殻に反応し、ウェスタンブロットで基底核の成分に反応する抗体が報告されている (paediatric autoimmune neuropsychiatric disorders with streptococcal infections: PANDAS)<sup>39)</sup>。これらの抗体は対照群でも認められることがあり、この特異性はまだはっきりしない。溶連菌との分子相同性が考えられている。溶連菌の感染を経過したことを示すマーカーかも知れない。

##### 3) Rasmussen's encephalitis (RE) と抗 glutamate receptor 3 (GluR3) 抗体

RE は難治性てんかんと片麻痺などが遷延する小児に多い脳炎である。GluR3 で免疫したウサギが痙攣発作を生じたこと、患者血清髄液中に GluR3 に対する抗体が検出されたことなどより、当初 RE は GluR3 抗体による脳炎と考えられた<sup>32)</sup>。しかし、その後、本抗体検査の特異性に疑問が投げかけられ、また抗体が培養神経細胞に何の影響も与えないことや、神経細胞の傷害には補体が関与すること、本症脳の病理は多発性硬化症に類似し、むしろ T 細胞の関与が考えられることなどから、RE と GluR3 抗体との関連はまだまだ定まっていない<sup>2)</sup>。

## II. 全身性自己免疫疾患

全身性自己免疫病には、全身臓器の細胞核および細胞内の様々な抗原に反応する抗体を有する SLE や SjS, その他多くのいわゆる膠原病に伴う神経障害がある。診断のマーカーとして有用な抗体は、SLE では dsDNA や Sm, ribosomal P など、また、mixed connective tissue disease: MCTD における RNP 抗体、筋炎における Jo-1 抗体、CREST 症候群における CENP-B 抗体、強皮症における Scl-70 抗体、慢性関節リウマチにおける filaggrin 抗体などが知られている。薬剤誘発性 SLE では histon に対する抗体が見られる。このうち、SLE の 10~20% に認められる抗 ribosomal P 抗体は中枢神経症状を呈する SLE (CNS lupus) と関連が深いとされ、抗 ribosomal P 抗体を有する CNS lupus では、抗リン脂質抗体の出現率が低いなどの特徴が指摘されている。これらの群では、様々な種類の抗体が病型診断には有用であるものの、抗体そのものの直接的な病態への関わりはまだまだはっきりしない<sup>16)</sup>。

以上のように多様な抗体が報告されているが、一般的に、抗体の検出にはまだ様々な問題があり、疾患毎・病態毎に感度・特異度の高い抗体をいかに効率よく低コストで検出できるかが今後も課題として残っている。

### まとめ

自己免疫病を生じる背景には遺伝的な要因(HLAと疾患感受性、一卵性双生児間での発症頻度が高いなど)、ホルモンの関与(女性に多い、妊娠時に軽快するなど)、環境要因(多発性硬化症が高緯度地域に多いなど)などがあり、その上に、通常は脳血液関門に守られ免疫系に認識されない隔絶抗原が流失する、腫瘍により隔絶抗原が異所性に提示される、感染を介する分子擬態、さらに免疫寛容が破綻する要因、免疫調節系の攪乱などが加わって自己免疫病態が発生するものと考えられる。

自己免疫現象により産生された抗体は、抗原の場によっては直接の傷害因子となり、細胞内抗原に対する抗体では、抗体が病態の修飾に関わったり、診断のマーカーとしての役割を担ったりしており、その存在は、自己免疫性の病態を推測させ、免疫学的治療の介入を示唆することになったり、抗体価が病勢を判断する一助となる場合がある。また、PNSにおいては、潜在する悪性腫瘍の早期発見に有用、などの意義が考えられる。

### 文 献

- 1) Ang CW, Laman JD, Willison HJ, Wagner ER, Endtz HP, De Klerk MA, Tio-Gillen AP, Van den Braak N, Jacobs BC, Van Goorn PA : Structure of Campylobacter jejuni lipopolysaccharides determines antiganglioside specificity and clinical features of Guillain-Barré and Miller Fisher patients. *Infect Immun* 70 : 1202-1208, 2002
- 2) Bien CG, Bauer J, Deckwerth TL, Wiendl H, Deckert M, Wiestler OD, Schramm J, Elger CE, Lassmann H : Destruction of neurons by cytotoxic T cells : a new pathogenic mechanism in Rasmussen's encephalitis. *Ann Neurol* 51 : 311-318, 2002
- 3) Chiba A, Kusunoki S, Obata H, Machinami R, Kanazawa I : Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome : clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 43 : 1911-1917, 1993
- 4) Church AJ, Cardoso F, Dale RC, Lees AJ, Thompson EJ, Giovannoni G : Anti-basal ganglia antibodies in acute and persistent Sydenham's chorea. *Neurology* 59 : 227-231, 2002
- 5) Dalmau J, Graus F, Villarejo A, Posner JB, Blumenthal D, Thiessen B, Saiz A, Meneses P, Rosenfeld MR : Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127 : 1831-1844, 2004
- 6) David C, McPherson PS, Mundigl O, De Camilli P : A role of amphiphysin in synaptic vesicle endocytosis suggested by its binding to dynamin in nerve terminals. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 331-335, 1996
- 7) Dinkel K, Rickert M, Moller G, Adamski J, Meinck HM, Richter W : Stiff-man syndrome : identification of 17 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase type 4 as a novel 80-kDa antineuronal antigen. *J Neuroimmunol* 130 : 184-193, 2002
- 8) Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Kao : Effect of myasthenic patients' immunoglobulin on acetylcholine receptor turnover : selectivity of degradation process. *Proc Natl Acad Sci U S A* 45 : 3422-3426, 1978
- 9) Drachman DB, Angus CW, Adams RN, Michelson JD, Hoffman GJ : Myasthenic antibodies cross-link acetylcholine receptors to accelerate degradation. *N Engl J Med* 298 : 1116-1122, 1978
- 10) Dropcho EJ : Update on paraneoplastic syndromes. *Curr Opin Neurol* 18 : 331-336, 2005
- 11) Eichen J, Posner JB, Dalmau J : A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 340 : 1788-1795, 1999
- 12) Folli F, Solimena M, Cofield R, Austoni M, Tallini G, Fassetta G, Bates D, Cartledge N, Bottazzo GF, Piccolo G : Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 328 : 546-551, 1993
- 13) Fukunaga H, Engel AG, Lang B, Newsom-Davis J, Vincent A : Passive transfer of Lambert-Eaton myasthenic syndrome with IgG from man to mouse depletes the presynaptic membrane active zones. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80 : 7636-7640, 1983
- 14) Graus F, Dalmau J, Valdeoriola F, Ferrer I, Rene R, Marin C, Vecht CJ, Arbizu T, Targa C, Moll JWB : Immunological characterization of a neuronal antibody (anti-Tr) associated with paraneoplastic cerebellar degeneration and Hodgkin's disease. *J Neuroimmunol* 74 : 55-61, 1997
- 15) Graus F, Delattre JY, Antoine JC, Dalmau J, Giometto B, Grisold W, Honnorat J, Smitt PS, Vedeler C, Verschuuren JJGM, Vincent A, Voltz R : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 75 : 1135-1140, 2004
- 16) Greenwood DL, Gitlits VM, Alderuccio F, Sentry JW, Ban-Hock T : Autoantibodies in neuropsychiatric lupus. *Autoimmunity* 35 : 79-86, 2002
- 17) Hart IK, Waters C, Vincent A, Newland C, Beeson D, Pongs O, Morris C, Newsom-Davis J : Autoantibodies detected to expressed K<sup>+</sup> channels are implicated in neuromyotonia. *Ann Neurol* 41 : 238-246, 1997
- 18) Hartung HP, Willison H, Kieseier BC : Acute inflammatory neuropathy : update on Guillain-Barré

- syndrome. *Curr Opin Neurol* 15 : 571-577, 2002
- 19) Hays AP, Latov N, Takatsu M, Sherman WH : Experimental demyelination of nerve induced by serum of patients with neuropathy and an anti-MAG IgM M-protein. *Neurology* 37 : 242-256, 1987
  - 20) Jensen KB, Dredge BK, Stefani G, Zhong R, Buckanovich RJ, Okano HJ, Yang YYL, Darnell RB : Nova-1 regulates neuron-specific alternative splicing and is essential for neuronal viability. *Neuron* 25 : 359-371, 2000
  - 21) Kusunoki S, Shimizu J, Chiba A, Ugawa Y, Hitoshi S, Kanazawa I : Experimental sensory neuropathy induced by sensitization with ganglioside GD1b. *Ann Neurol* 39 : 424-431, 1996
  - 22) Kusunoki S, Morita D, Ohminami S, Hitoshi S, Kanazawa I : Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barré syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid : possible clinical implications. *Muscle Nerve* 27 : 302-306, 2003
  - 23) Lang B, Newsom-Davis J, Wray D, Vincent A, Murray N : Autoimmune aetiology for myasthenic (Eaton-Lambert) syndrome. *Lancet* 2 : 224-226, 1981
  - 24) Lennon VA, Ermilov LG, Szurszewski JH, Vernino S : Immunization with neuronal nicotinic acetylcholine receptor induces neurological autoimmune disease. *J Clin Invest* 111 : 907-913, 2003
  - 25) Liu J, Dalmau J, Szabo A, Rosenfeld M, Huber J, Furneaux H : Paraneoplastic encephalomyelitis antigens bind to the AU-rich elements of mRNA. *Neurology* 45 : 544-550, 1995
  - 26) Liyanage Y, Hoch W, Beeston D, Vincent A : The agrin/muscle-specific kinase pathway : new targets for autoimmune and genetic disorders at the neuromuscular junction. *Muscle Nerve* 25 : 4-16, 2002
  - 27) Maeda A, Maeda T, Ohguro H, Palczewski K, Sato N : Vaccination with recoverin, a cancer-associated retinopathy antigen, induces autoimmune retinal dysfunction and tumor cell regression in mice. *Eur J Immunol* 32 : 2300-2307, 2002
  - 28) Marusich MF, Furneaux HM, Henion PD, Weston JA : Hu neuronal proteins are expressed in proliferating neurogenic cells. *J Neurobiol* 25 : 145-155, 1994
  - 29) Perterson K, Rosenblum MK, Kotanides H, Posner JB : Paraneoplastic cerebellar degeneration. I. A clinical analysis of 55 anti-Yo antibody-positive patients. *Neurology* 42 : 1931-1937, 1992
  - 30) Polans AS, Burton MD, Haley TL, Crabb JW, Palczewski K : Recoverin, but not visinin, is an autoantigen in the human retina identified with a cancer-associated retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 34 : 81-90, 1993
  - 31) Roberts A, Perera S, Lang B, Vincent A, Newsom-Davis J : Paraneoplastic myasthenic syndrome IgG inhibits  $45\text{Ca}^{2+}$  flux in a human small cell carcinoma line. *Nature* 317 : 737-739, 1985
  - 32) Rogers SW, Andrews PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, Hughes TE, Heinemann SF, McNamara JO : Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 265 : 648-651, 1994
  - 33) Rosenfeld MR, Eichen JG, Wade DF, Posner JB, Dalmau J : Molecular and clinical diversity in paraneoplastic immunity to Ma proteins. *Ann Neurol* 50 : 339-348, 2001
  - 34) Sakai K, Mitchell DJ, Tsukamoto T, Steinman L : Isolation of a complementary DNA clone encoding an autoantigen recognized by an anti-neuronal cell antibody from a patient with paraneoplastic cerebellar degeneration. *Ann Neurol* 28 : 692-698, 1990
  - 35) Sakai K, Ogasawara T, Hirose G, Jaecckle KA, Greenlee JE : Analysis of autoantibody binding to 52-kd paraneoplastic cerebellar degeneration-associated antigen expressed in recombinant proteins. *Ann Neurol* 33 : 373-380, 1993
  - 36) Serratrice G, Azulay JP : What is left of Morvan's fibrillary chorea? *Rev Neurol (Paris)* 150 : 257-265, 1994
  - 37) Shillito P, Molenaar PC, Vincent A, Leys K, Zheng W, van den Berg RJ, Plomp JJ, Van Kempen GTH, Chaulplanaz G, Wintzen AR, van Dijk AJG, Newsom-Davis J : Acquired neuromyotonia: evidence for autoantibodies directed against  $\text{K}^+$  channels of peripheral nerves. *Ann Neurol* 38 : 714-722, 1995
  - 38) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, Nakao Y, Tsujihata M, Vincent A, Eguchi K : Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 57 : 289-293, 2005
  - 39) Singer HS, Giuliano JD, Hansen BH, Hallett JJ, Laurino JP, Benson M, Kiessling LS : Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology* 50 : 1618-1624, 1998
  - 40) Smitt PS, Kinoshita A, Leeuw B, Moll W, Coesmans M, Jaarsma D, Henzen-Logmans S, Vecht C, De Zeeuw C, Sekiyama N, Nakanishi S, Shigemoto R : Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *New Engl J Med* 342 : 21-27, 2000
  - 41) Solimena M, Folli F, Denis-Donini S, Comi GC, Pozza G, De Camill P, Vicari AM : Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in a patient with stiff-man syndrome, epilepsy, and type I diabetes mellitus. *N Engl J Med* 318 : 1012-1020, 1988
  - 42) Szabo A, Dalmau J, Manley G, Rosenfeld M, Wong E, Henson J, Posner JB, Furneaux HM : HuD, a paraneoplastic encephalomyelitis antigen, contains RNA-binding domains and is homologous to Elav and Sex-lethal. *Cell* 67 : 325-333, 1991
  - 43) Takamori M, Hamada T, Komai K, Takahashi M, Yoshida A : Synaptotagmin can cause an immune-mediated model of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in rats. *Ann Neurol* 35 : 74-80, 1994
  - 44) Takenoshita H, Shizuka-Ikeda M, Mitoma H, Song SY, Harigaya Y, Igeta Y, Yaguchi M, Ishida K, Shoji M, Tanaka M, Mizusawa H, Okamoto K : Presynaptic inhi-



- bition of cerebellar GABAergic transmission by glutamate decarboxylase autoantibodies in progressive cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70 : 386-389, 2001
- 45) Tanaka K, Tanaka M, Onodera O, Igarashi S, Miyatake T, Tsuji S : Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 127 : 153-158, 1994
- 46) Tanaka M, Tanaka K, Onodera O, Tsuji S : Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. I. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 97 : 95-100, 1995
- 47) Tanaka M, Tanaka K, Tsuji S : No ataxia and no Purkinje cell loss in newborn young of SJL mice with anti-Yo antibody. *Exp Neurol* 149 : 299, 1998
- 48) Tanaka M, Tanaka K : Pathogenesis and treatment of paraneoplastic neurologic syndrome : *Expert Rev. Neurotherapeutics* : 901-909, 2002
- 49) Tanaka K, Tanaka M, Inuzuka T, Nakano R, Tsuji S : Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuronopathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 163 : 159-162, 1999
- 50) Tanaka K, Ding X, Tanaka M : Effects of antineuronal antibodies from patients with paraneoplastic neurological syndrome on primary cultured neurons. *J Neurol Sci* 217 : 25-30, 2004
- 51) 田中恵子 : 傍腫瘍性小脳変性症と自己免疫性小脳炎. *Clin Neurosci* 23 : 1412-1415, 2005
- 52) Tatum AH : Experimental paraprotein neuropathy, demyelination by passive transfer of human IgM anti-myelin-associated glycoprotein. *Ann Neurol* 33 : 502-506, 1993
- 53) Tschematsch M, Stolz E, Strittmatter M, Kaps M, Blaes F : Antinuclear antibodies define a subgroup of paraneoplastic neuropathies : clinical and immunological data. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 1702-1706, 2005
- 54) Yu Z, Kryzer TJ, Griesmann GE, Kim KK, Benarroch EE, Lennon VA : CRMP-5 neuronal autoantibody : marker of lung cancer and thymoma-related autoimmunity. *Ann Neurol* 49 : 146-154, 2001
- 55) Yuki N, Yamada M, Koga M, Odaka M, Suzuki K, Tagawa Y, Ueda S, Kasama T, Ohnishi A, Hayashi S, Takahashi H, Kamijo M, Hiraya K : Animal model of axonal Guillain-Barré syndrome induced by sensitization with GM1 ganglioside. *Ann Neurol* 49 : 712-720, 2001
- 56) Willison HJ, Yuki N : Peripheral neuropathies and anti-glycolipid antibodies. *Brain* 125 : 2591-2625, 2002

## MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

## 老年期痴呆の克服をめざして

監修 柳澤信夫  
編集 (財)長寿科学振興財団

●B5 頁288 2005年  
定価3,900円(本体3,714円+税5%)  
[ISBN4-260-11898-6]

平成14年度長寿科学業績集として、厚生労働科学研究の痴呆部門の成果をまとめたもの。痴呆の基礎研究から、実際の診断・治療、介護や社会支援、痴呆政策の国際比較に至るまで、第一線で活躍している執筆陣により、ポイントを押さえて簡潔にまとめられている。老年期痴呆の克服をめざす多方面からの取り組みの現状について俯瞰したい読者に最適。

## 新医学教育学入門

教育者中心から学習者中心へ

大西弘高

●A5 頁176 2005年  
定価2,310円(本体2,200円+税5%)  
[ISBN4-260-12733-0]

「教育者中心から学習者中心へ」という世界的な医学教育改革の流れを踏まえ、日本における医学教育の「問題群」を明快に指摘。「よい教育とは何か?」、「そのために何が必要か?」を示す。医学・医療の新しい時代を切り開くために、次世代を育てる医学教育に何ができるか? 改革・改善のためのヒントに満ちた「医学教育学」の入門書。

## 特集 多発性硬化症研究・治療の現状2006

視神経脊髄型多発性硬化症における  
抗 aquaporin-4 抗体の診断的意義\*

田中 恵子\*\*

脊髄に長大病変(LCL)を有する視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)は, neuromyelitis optica(NMO)との異同が論議される病型である。OSMS-LCLについて, 抗 aquaporin-4 抗体を解析したところ, NMOで報告されたNMO-IgGと同様の頻度で陽性であり, 本邦OSMSにも欧米のNMOと同一病態機序による一群が存在することが確認された。Aquaporin-4は astrocyteの endfeetに発現する水チャネル分子であり, OSMS-LCLの広汎な浮腫を伴う炎症性病変との関連が考えられている。

キーワード: 視神経脊髄型多発性硬化症, 抗 aquaporin-4 抗体, neuromyelitis optica, NMO-IgG

## はじめに

視神経脊髄型多発性硬化症(opticospinal multiple sclerosis: OSMS)は, 日本をはじめアジア諸国に多くみられる多発性硬化症の一病型である。一方, 欧米では大脳・小脳病変を主体とする病型(conventional multiple sclerosis: CMS)が多数を占めることから, CMSが多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)のprototypeである。視神経および脊髄が選択的に障害される病型では, 他の全身臓器の自己免疫病の際にみられる血清学的・病理学的特徴を併せ持つ場合が多いなどから, CMSとは病態を異にする一群と考え, neuromyelitis optica(NMO)と呼称している。この問題については, 本特集別項を参照されたい。

最近, Lennonらは, NMOの患者血清中にヒト大脳・小脳のpia, subpia, Virchow-Robin space, microvessel wallに沿って反応するIgG抗体(NMO-IgG)が存在することを示し, NMO症例の33/44(73%)にみられることからNMOに特異的であり, 診断価値の高い抗体であることを報告した<sup>3)</sup>。この中で, 東北大学

の典型的なOSMS例についても解析され, その58%にNMO-IgGが陽性であることを示し, 本邦でOSMSといわれている一群がNMOと同じ疾患である可能性を示唆した<sup>3,6)</sup>。そして, NMO-IgGの染色パターンから, その認識抗原が神経系の水チャネル分子であるaquaporin-4(AQP4)であることを示した<sup>4)</sup>。

本邦では, 長年多くのMS研究者によって, CMSとは異なる臨床像・HLA・MRI画像・病理所見などを有するOSMSの位置づけについて議論がなされてきた<sup>2,16)</sup>。すなわちOSMSではNMOの特徴とされる, (1)高齢発症, (2)女性の比率が高い, (3)再発が多い, (4)神経障害が高度, (5)MRIで頸髄から胸髄にかけて3椎体長以上にわたる長い病変が認められるものの, 大脳・小脳病変に乏しい, (6)急性期の髄液に細胞増多があるが, oligoclonal bandが認められない, (7)病理学的には脱髄所見に加えて, 軸索変性, 白質・灰白質での組織の壊死による空洞形成, 血管壁肥厚・ヒアリン化, 結合組織および毛細血管増生, 出血, 血管周囲の浸潤リンパ球の中に好中球・好酸球浸潤がみられ, 急性期の脱髄病巣ではIgGおよび活性化した補体

2006年5月30日受稿

\* Anti-aquaporin-4 antibody in opticospinal multiple sclerosis.

\*\* 新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学分野(〒951-8585 新潟市旭町通一番町757) Keiko TANAKA: Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, 1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8585, Japan.

0001-8724/06/¥500/論文/JCLS

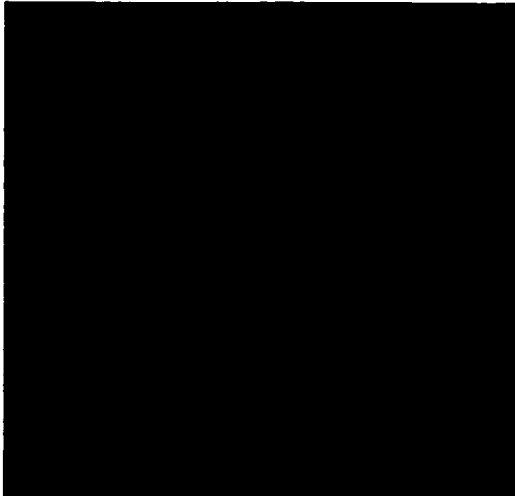


図1 ヒト Aquaporin-4 をトランスフェクトした HEK-293 に OSMS-LCL 患者血清を反応させた免疫染色

のマーカーである C9 の沈着がみられる, (8) CMS では再燃時に Th1 型の反応がみられるのに対して, OSMS では再燃時のみならず寛解期においても Th1 shift が続く, (9) 他の自己免疫疾患, あるいは抗核抗体などの自己抗体を伴う場合が多い<sup>1,8,15)</sup>, などの特徴を共有することが多いことから, NMO と共通の病態を有する可能性が考えられてきた。

抗 aquaporin-4 抗体 (AQP4 抗体) が NMO の特異的マーカーであるなら, 本邦の OSMS でも本抗体の存在の有無を確認することにより, NMO との異同が明らかになると考えられるため, 筆者は AQP4 抗体の検出系を作製し, 上記の特徴を有する OSMS 患者血清を用いて, AQP4 抗体の解析を行った。

### I. NMO-IgG/aquaporin-4 抗体

Lennon らは NMO-IgG 陽性の患者血清で, マウスの大脳・肝・腎・胃の組織について免疫組織化学的染色を行い, 大脳の pia, Virchow-Robin space や microvessel に沿っての染色性がみられるのに加えて, 遠位尿管や胃壁細胞が染色されるパターンから, その認識抗原が, 神経系に優位に発現がみられる水チャネル分子, aquaporin-4 (AQP4) であることを疑った。さらに, ウサギで作製した AQP4 特異的抗体を用いて, NMO 患者血清 IgG が同じ構造物を認識することを, 共焦点顕微鏡を用いた merge 画像で示した。また, AQP4 をノックアウトしたマウスの脳組織は, NMO-IgG 陽性患者血清では染色されず, 一方, AQP4 をトランスフェ

表1 抗 Aquaporin-4 抗体陽性または陰性の OSMS-LCL の臨床的特徴

	AQP4-Ab (+)	AQP4-Ab (-)
性 (男:女)	0:16	2:8
年齢 (平均)	31~70 (49.1)	27~75 (42.4)
経過年数 (平均)	3~29 (12.1)	1.5~8 (5.9)
EDSS スコア (平均)	3~9.5 (8.1)	3.5~9 (7.3)
大脳病変を有する例	6/12 (50%)	2/4 (50%)
失明例	7/16 (44%)	1/7 (14%)

クトしたヒト胎児腎細胞 (HEK-293) が染色されることも確認している。さらに, AQP4 は脳血液関門でのアストロサイトの endfeet で dystroglycan complex と結合していることから, NMO-IgG が AQP4 以外の complex である  $\alpha$ -syntrophin,  $\beta$ -dystroglycan や dystrophin と結合している可能性について, 免疫沈降法で NMO-IgG と共沈している蛋白を western blot を用いて検討し, NMO-IgG が AQP4 とのみ結合していることを確認し, NMO-IgG が認識する抗原は AQP4 であることを示した<sup>4)</sup>。

そこで, 本邦 OSMS における AQP4 抗体の解析をする目的で, ヒト AQP4 全長をクローニングして発現ベクターに挿入し, HEK 293 細胞に AQP4 を発現させ, 患者血清を反応させて, 蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG を二次抗体とした免疫染色を行った。あらかじめ, 家兎を AQP4 の consensus sequence である C 末端側のペプチドで免疫して得られた AQP4 特異的抗体を用いて, AQP4 をトランスフェクトした HEK293 細胞を染色すると, OSMS 患者血清と同様に細胞膜に沿ったドット状の染色パターンが得られ, 両者の merge 画像でピッタリ一致することから, HEK293 細胞が AQP4 をその表面に発現していること, 患者血清が AQP4 に結合していることを確認している (図1)。なお, 家兎で作製した AQP4 特異的抗体が, ヒト大脳の pia, subpia, Virchow-Robin space, microvessel wall に結合し, AQP4 の局在を認識する抗体であることを確認している。

この検出系を用いて, OSMS および各種対照血清での免疫染色を行ったところ, 3 椎体長以上の広汎な脊髄病変を有する, OSMS 26 例中 16 例 (62%) が本抗体陽性であった。1 椎体長以内の小さな脊髄病変を有する例, CMS 例, 健常対照者はいずれも AQP4 抗体を認めなかった。

抗 AQP4 抗体陽性例はこれまで解析した範囲では,

全例女性であり、平均 EDSS が 8.1 と高く(平均罹病期間 12 年)、失明している例が 16 例中 7 例と、障害度の高い症例が多かった。これらの例の 50% は大脳にも MRI で病変を認め、中には比較的大きな T2 高信号病変や cystic になった病変を認めた例もある(表 1)。しかしながら、本抗体陰性例でも脊髄に長い病変を有し、EDSS が高い例もあり、抗 AQP4 抗体の存在が必ずしも重症化の直接的要因とは結論できなかった。また、抗体陽性例の中には、経過が長く、MRI では脊髄に高度の萎縮がみられるもの、造影病変など新たな病変を認めない寛解期の例や、ステロイドを長期に服用している例もある。急性期・慢性期での抗体価の定量的検討が必要であるが、同一例での急性期および慢性期の血清でも染色性の強弱に差は認めず、必ずしも MRI で造影効果を有する急性期の浮腫性病変と並行して染色性が増強する訳ではなかった。

いずれにしても、本抗体陽性例は、全例脊髄に広汎な病変を有し、失明している例の比率が高く、EDSS も高い ADL の悪い症例であることから、AQP4 抗体は、視神経と脊髄を中心に大脳にも病変を生じうる、重症な OSMS の一群のマーカーであることは疑いがない。抗体そのものが、中枢神経系の組織傷害に関わっているか否かは今後明らかにしていく必要がある。

## II. Aquaporin-4

Aquaporin (AQP) は様々な組織の細胞形質膜に存在し、水分子のトランスポートに関わるとされている。この中で、中枢神経系で発現する分子種は AQP 4 と AQP 1 である。AQP 4 はアストロサイトおよびくも膜下腔や脳室壁を縁取る細胞に広く発現し、AQP 1 は choroid plexus の上皮細胞に存在することが明らかにされている<sup>5,7,10,14</sup>。AQP 4 はアストロサイトの突起で血管壁に接する部分を主たる局在部位とする。AQP 4 knock out (KO)/knock down (KD) マウスのアストロサイトの研究から、AQP 4 は水分子のトランスポートに深く関わり、脳浮腫との関連が考えられる分子である。また、AQP 4 KO/KD マウスでは脳損傷時に glial scar の形成が不良であり、アストロサイトの migration に異常があること、神経細胞のシグナル伝達にも異常が指摘されており、その機能の全貌については今後の研究が待たれるところである<sup>12,13</sup>。ちなみに、AQP 4 は視神経交叉部や脊髄にも強く発現していることが知られている<sup>9,10,11</sup>。LCL を伴う OSMS においては、抗 AQP 4 抗体が直接的に関与して浮腫を伴う強い炎症病巣を形成するのかどうかについては、モデル系を用いた今後の検討が必要である。

## 謝辞

本研究に多大なご協力をいただきました。新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野 崎村建司先生、国立病院機構宇多野病院 斎田孝彦先生、田中正美先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Cree BA, Goodin DS, Hauser SL : Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 22 : 105-122, 2002
- 2) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2 : 117-127, 2003
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202 : 473-477, 2005
- 5) Lu M, Lee MD, Smith BL, Jung JS, Agre P, Verdijk MAJ, Merckx G, Rijss JPL, Deen PMT : The human AQP4 gene : definition of the locus encoding two water channel polypeptides in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93 : 10908-10912, 1996
- 6) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nishiyama S, Shiga Y, Sato S, Weinshenker BG, Itoyama Y : Clinical and MRI features of Japanese MS patients with NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* (Published online 27 Feb, 2006)
- 7) Nielsen S, Nagelhus ER, Amiry-Moghaddam M, Bourque C, Agre P, Ottersen OP : Specialized membrane domains for water transport in glial cells : high-resolution immunogold cytochemistry of aquaporin-4 in rat brain. *J Neurosci* 17 : 171-180, 1997
- 8) O'Riordan JL, Gallagher HL, Thompson AJ, Howard RS, Kingsley DP, Thompson EJ, McDonald WI, Miller DH : Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60 : 382-387, 1996
- 9) Oshio K, Binder DK, Yang B, Schechter S, Verkman AS, Manley GT : Expression of aquaporin water channels in mouse spinal cord. *Neuroscience* 127 : 685-693, 2004
- 10) Rash JE, Yasumura T, Hudson CS, Agre P, Nielsen S : Direct immunogold labeling of aquaporin-4 in square arrays of astrocyte and ependymocyte plasma membranes in rat brain and spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95 : 11981-11986, 1998
- 11) Venero JL, Vizuete ML, Ilundáin AA, Machado A, Echevarria M, Cano J : Detailed localization of aquaporin-4 messenger RNA in the CNS : preferential expression in periventricular organs. *Neuroscience* 94 : 239-250, 1999
- 12) Verkman AS : More than just water channels : unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 118 : 3225-3232, 2005
- 13) Verkman AS, Binder DK, Bloch O, Auguste K, Papado-

- poulos MC : Three distinct roles of aquaporin-4 in brain function revealed by knockout mice. *Biochim Biophys Acta* (Mar 10, (online), 2006)
- 14) Vitellaro-Zuccarello L, Mazzetti S, Bosisio P, Monti C, De Biasi S : Distribution of aquaporin 4 in rodent spinal cord : relationship with astrocyte markers and chondroitin sulfate proteoglycans. *Glia* 51 : 148-159, 2005
- 15) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinschenker BG : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999
- 16) Yamasaki K, Kira J, Kawano Y, Kobayashi T, Kanai T, Nishimura Y, Matsushita S, Hasuo K, Tobimatsu S : Western versus asian types of multiple sclerosis : Immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 40 : 569-574, 1996

### Abstract

#### Anti-aquaporin-4 antibody in opticospinal multiple sclerosis

Keiko Tanaka

from

*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University,  
1-757 Asahimachi-dori, Niigata 951-8585, Japan.*

NMO-IgG, which binds to aquaporin 4 (AQP4), is a specific marker of neuromyelitis optica (NMO). Because the Japanese opticospinal multiple sclerosis (OSMS) has very similar clinicopathological features to NMO, we established an immunohistochemical detection system for the anti-AQP4 antibody using AQP4-transfected HEK cells to clarify that NMO and OSMS have the same entity. Approximately 60% of the patients with OSMS with long spinal lesions (LCL), usually showing severe paraparesis with blindness, were positive for this antibody ; those with OSMS without LCL or those with a conventional form of MS were negative. The frequency of anti-AQP4 antibody in OSMS-LCL was similar with those of NMO-IgG in NMO reported by Lennon et al. The role of anti-AQP4 antibody on the lesion development in OSMS or the reason for preferential involvement of optic nerve and spinal cord in OSMS is not yet elucidated.

(Received : May 30, 2006)

---

**Shinkei Kenkyu no Shinpo** (Advances in Neurological Sciences), Vol. 50, No. 4, pp559-562, 2006.  
IGAKU-SHOIN Ltd., Tokyo, Japan.

≡ BRIEF CLINICAL NOTES ≡

“軽症”非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の1例\*

中尾直樹\*\* 福岡敬晃\*\*  
佐橋 功\*\* 高橋 幸利\*\*\*

Key Words : limbic encephalitis, autoantibodies to GluR, MRI, amnesic syndrome

非ヘルペス性辺縁系脳炎は、楠原ら<sup>1)</sup>の報告以降ウイルスや腫瘍が関与しない辺縁系脳炎として注目され、本症は比較的重篤な意識障害、けいれん、健忘を主徴とすることが知られている。予後は比較的良好とされるが、経過中の症状は意識障害、けいれん重積などをきたすことが多い。われわれは、健忘のみで発症して経過したいわゆる“軽症”非ヘルペス性辺縁系脳炎を経験した。

症 例

患者：32歳，男性。測量技師。

主訴：もの忘れ。

家族歴：精神・神経疾患はない。

既往歴：けいれんの既往はない。

現病歴：2006年3月12日頃から頭痛を訴え市販の鎮痛剤(イブプロフェン)を内服していた。同15日夜、夕食を食べていないのに「もう食べたからいらぬ」と言い、以後は食事をとろうとしなくなった。翌日、仕事に出かけたが職場で同じことを何度も聞き返したり、企画の進行具合がまったく把握できていないことに気づかれた。

同17日に脳神経外科病院を受診し頭部MRI検査を施行し、異常所見は指摘されず当院精神科へ紹介されたが、「健忘」症状のみで閉鎖病棟での管理は望まれず神経内科へ転科した。

入院時現症：血圧130/62mmHg, 体温37.2度。意識は清明で頭痛の訴えはなかった。自分の名前、生年月日、年齢は答えられた。ここは「大きな病院みたいだから大学か(近隣の)T病院かな」、「みんながいろんなこと聞くから俺って重症なの?」などと自分の状況は理解していた。トイレの方向や検査の説明などの近時記憶は5分も保たれないが、トイレのマークを見てトイレへ行き、自分の名前を探して自室へ戻ることができた。また、検査の説明書を渡しておけばそのたびに読み返していた。しかし、2歳の娘について「大きくなってよくしゃべるのでびっくりした」と言い、昨年当地で開かれた万博や、昨年の母親の癌の手術といった大きな事件もはっきりした記憶はなく、1年くらいの逆行性健忘を伴っていた。

入院後しばらくは「食事はいらぬ、とりたくない」という日が続いた。

検査所見：白血球が8,300/mlとやや増多し、

\* A mild case of non-herpetic acute limbic encephalitis. (Accepted September 30, 2006).

\*\* Naoki NAKAO, M.D., Taka-aki FUKUOKA, M.D. & Ko SAHASHI, M.D.: 愛知医科大学神経内科(〒480-1195 愛知県愛知郡長久手町大字岩作字雁又21); Department of Neurology, Aichi Medical University School of Medicine, Aichi 480-1195, Japan.

\*\*\* Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.: 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター; National Epilepsy Center, Shizuoka, Japan.

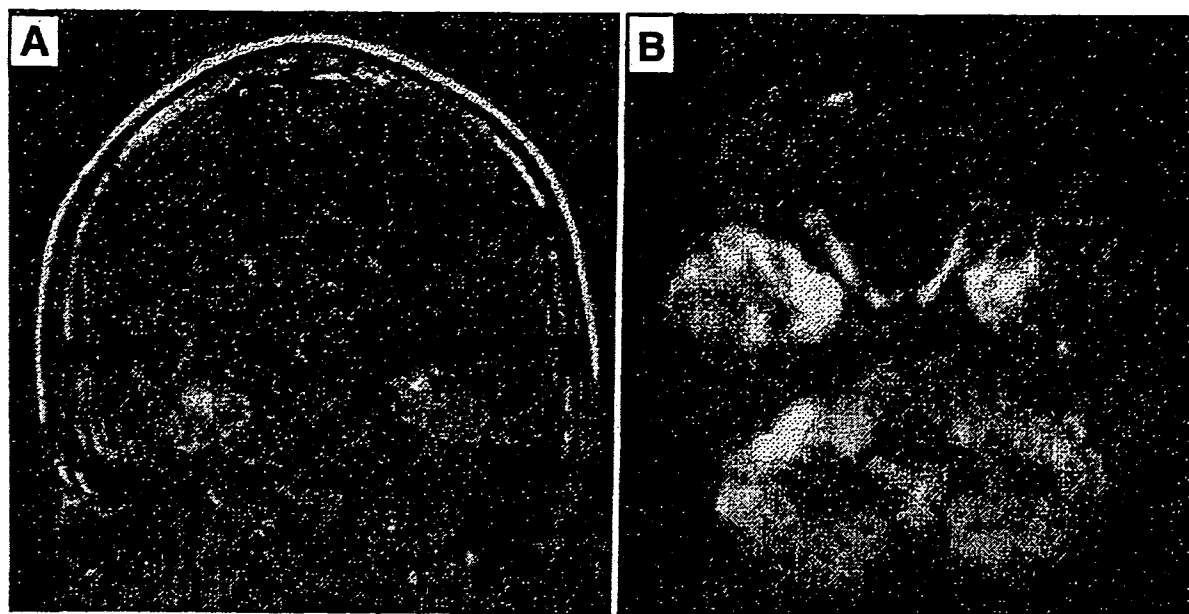


図1 MRI所見(A: FLAIR画像, B: 拡散強調画像)  
両側側頭葉内側面に異常高信号を認める。

CRPは陰性で血沈は2 mm/1hrであった。生化学検査に異常はなく、NH<sub>3</sub>は31mg/dlと正常であった。抗核抗体は陰性で、他の自己免疫系の検査も陰性で、ビタミンB群、甲状腺機能は正常であった。尿検査でケトン体が陽性であった。入院当日に施行した頭部MRIで側頭葉内側面に病変を認めた(図1)。脳脊髄液検査は細胞27/ $\mu$ l、蛋白35mg/dl、糖69mg/dlと細胞増多を認めたが、単純ヘルペスウイルスPCRは陰性であった。脳波に発作間欠期発射は認めなかった。胸・腹部CTで異常像はなかった。

経過：非ヘルペス性辺縁系脳炎と診断しステロイドパルス療法を施行した。健忘症状は次第に改善し、食事もとるようになり4月12日に退院した。4月21日、スロットゲーム中に意識喪失を伴うけいれん発作があり、以後、バルプロ酸(デパケン<sup>®</sup>)を投与した。

その後の検査：頭部MRIは6月まで3カ月間観察したが変化なかった。3月27日採取の髄液グルタミン酸受容体(GluR)抗体は陰性であった。

## 考 察

辺縁系脳炎の原因としてはウイルスが関与するもの、傍腫瘍性症候群としての脳炎などがあげられる。ウイルスが関与するものとしては単純ヘルペス(HSV)性脳炎が知られるが、その症

例集積のなかでHSVのPCR陰性で、頭部MRI上辺縁系にほぼ限局した病巣を認める症例が報告され<sup>1)</sup>、非ヘルペス性急性辺縁系脳炎(non-herpetic acute limbic encephalitis: ALE)と称されている<sup>2)</sup>。一方湯浅、根本ら<sup>3)</sup>は、臨床上是ALEとオーバーラップするが頭部MRI所見の乏しい急性可逆性辺縁系脳炎(non-herpetic non-paraneoplastic acute reversible limbic encephalitis with negative MR finding: NHNP-ARLE-MR(N))を報告し、最近これらの例が抗GluR抗体陽性であったことから自己抗体介在性急性可逆性辺縁系脳炎(autoantibody mediated acute reversible limbic encephalitis: AMED-ARLE)として提唱している<sup>4)</sup>。また、ALEでは他の自己免疫疾患<sup>5)</sup>を背景にもつものやエンテロウイルス<sup>6)</sup>が関与したと考えられるものが報告されている。

本例は30歳代の男性で頭部MRI上の所見を伴い、抗GluR抗体は陰性でALEに相当する疾患と考えられる。「ALEの予後は比較的良好な経過をとる」とされているが、経過中に重度の意識障害、けいれん重積を伴い人工呼吸器の管理も必要とする例が多い。本例は近時記憶障害と逆行性健忘を主徴とし精神症状、意識障害は認めず、当初はけいれんもなかった。さらに発症極早期のMRIでは病巣は確認できなかったが、その後に病巣が出現していた。このようにALEの軽症型とも

いえるような報告例は少なく、明らかに軽症であることに着眼しているのは、坂尻ら<sup>7)</sup>の1例のみである。ステロイド療法が効果を示したとされ、本例と同様の結果であった。このように重症度の差は局所の炎症の程度や拡がりや患者の年齢なども関与しているものと思われた。また、AMED-ARLEでも瀬川ら<sup>8)</sup>の抗GluR抗体陽性で精神症状のみを呈した2例の報告がある。

本例では病初期から食事をとろうとしないという特徴があり、入院時には尿ケトン体が陽性であった。側頭葉病変と摂食についてはKlüver-Bucy症候群の口唇徴候や食行動の異常が知られる。辺縁系脳炎でも脳炎後のKlüver-Bucy症候群の報告例<sup>9)10)</sup>があるが、いずれも口唇傾向を示したものである。西条ら<sup>11)</sup>は、摂食行動を誘発する食欲は視床下部-扁桃体-眼窩皮質などの神経ネットワークにより形成されるとしており、本例ではこの扁桃体を含む食欲形成ネットワークの障害のため食事をとろうとしないという症状が出現したものである。これは本例にとっては記憶症状以外の唯一の症状で、記憶とともに改善された。本症状は意識障害やけいれん重積などを示す重症時には表れないため、「軽症」である本例では認められたのではないかと思われる。

### まとめ

“軽症”の非ヘルペス性辺縁系脳炎の32歳男性例を報告した。当初は記憶障害のみでけいれんや意識障害はなく、ステロイドパルス療法で改善した。過去に本疾患の軽症例に注目した報告は少ないが、発症早期の頭部MRIで異常を認めないことから、このような例は精神疾患として加療をされる可能性も考えられた。また、本病態に食欲形成の障害を伴う可能性が示唆された。

### 文 献

- 1) 楠原智彦, 庄司絃史, 加地正英, ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の存在について. 臨床神経 1994 ; 34 : 1083-8.
- 2) 庄司絃史, 浅岡京子, 山本寛子, ほか. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎. 神経内科 2003 ; 59 : 9-13.
- 3) 湯浅龍彦. 辺縁系脳炎の新しい枠組み. 神経内科 2003 ; 59 : 1-4.
- 4) 湯浅龍彦, 根本英明. 非ヘルペス性辺縁系脳炎—自己抗体が介在する急性可逆性辺縁系脳炎について—. Clinical Neuroscience 2005 ; 23 : 75-8.
- 5) 細矢光亮, 法化園陽一. 非ヘルペス性辺縁系脳炎とエンテロウイルス. 神経内科 2003 ; 59 : 25-30.
- 6) 井出俊光, 飯塚高浩, 鈴木則宏. 自己免疫疾患を背景にもつ辺縁系脳炎. 神経内科 2003 ; 59 : 31-7.
- 7) 坂尻顕一, 池田篤平, 吉長知史, ほか. 頭痛・物忘れを主徴とした非ヘルペス性辺縁系脳炎の1例 [会]. 臨床神経 2004 ; 44 : 133.
- 8) 瀬川文徳, 鈴木瑞枝, 工藤洋祐, ほか. 精神, 神経症状を呈した成人例におけるグルタミン酸受容体抗体の検討 [会]. 第47回日本神経学会総会抄録集. 東京 : 日本神経学会 ; 2006. p. 222.
- 9) 吉川秀人, 山崎佐和子. 非ヘルペス性急性辺縁系脳炎の小児例. 脳と発達 2003 ; 35 : 429-31.
- 10) 宇杉朋子, 斉藤義朗, 柳垣 繁, ほか. 急性脳症によるKlüver-Bucy症候群に対する選択的セロトニン再取り込み阻害剤の投与経験. 脳と発達 2002 ; 34 : 357-9.
- 11) 西条寿夫, 田淵英一, 小野武年. 食物報酬の認知と摂食行動の神経機構. 肥満研究 2004 ; 10 : 4-11.

### <Abstract>

#### A mild case of non-herpetic acute limbic encephalitis.

by

Naoki NAKAO, M.D., Taka-aki FUKUOKA, M.D., Ko SAHASHI, M.D. & \*Yukitoshi TAKAHASHI, M.D.  
from

Department of Neurology, Aichi Medical University  
School of Medicine, Aichi 480-1195, Japan and  
\*National Epilepsy Center, Shizuoka, Japan.

A 32-year-old man was admitted because of acute memory impairment and anorexia. He had neither disturbance of consciousness nor convulsion. Brain MRI revealed abnormal lesions in bilateral temporal lobes. Herpes simplex virus and anti GluR antibody were not detected in CSF. His symptoms were improved after steroid pulse therapies. We diagnosed his illness as non-herpetic acute limbic encephalitis. Clinical manifestation of this patient was extremely mild among hitherto reported cases. Anorexia in this case was a symptom of limbic cortex in amygdale related to the appetite formation.



## 甲状腺疾患と脳症\*

米田 誠\*\* 藤井 明弘\*\* 栗山 勝\*\*

**Key Words** : thyroid disorders, Hashimoto's thyroiditis, myxoedema, Hashimoto's encephalopathy, anti-NAE autoantibodies

### はじめに

本邦における甲状腺疾患の罹患率は、無症候性のものを含めると、全人口の5%にも達し、その大部分を橋本甲状腺炎（橋本病）が占める。甲状腺機能低下症は、甲状腺の肥大・心血管系障害に加えて多彩な精神・神経症状（粘液水腫脳症）を呈する。また、甲状腺機能亢進は、甲状腺中毒性脳症を呈する。近年、橋本病に伴う自己免疫性脳症（橋本脳症）の存在も明らかとなっている。これらの甲状腺疾患に伴う脳症の多くは、早期診断と早期治療によって軽快することから、日常臨床において見落としてはならない疾患の一つである。本稿では、最も頻度の高い橋本病に伴う脳症を中心に述べる。

### I. 甲状腺機能低下に伴う脳症 （粘液水腫脳症を含む）

#### 1. 甲状腺機能低下症の原因疾患

甲状腺ホルモンは、新陳代謝に関連するホルモンであるが、機能低下が存在すれば、甲状腺疾患の種類を問わず脳症の原因となりうる。この原因疾患としては、橋本病、甲状腺腫瘍や癌（および手術の影響）、放射線甲状腺炎、ヨードの欠乏、サルコイドーシス、アミロイドーシス、遺伝性甲

状腺疾患などが上げられるが、甲状腺機能低下症の原因の多くは橋本慢性甲状腺炎（橋本病）である。

#### 2. 甲状腺機能低下に伴う精神・神経徴候

甲状腺機能が低下した場合には、感情の鈍磨、意欲低下、無関心、注意力・集中力低下、思考緩慢、記憶力低下、理解・判断力低下、抑うつ状態から易興奮性、幻覚・妄想、錯乱状態（thyroid madness）までの多彩な精神・神経症状を呈する。軽微な意欲低下や記憶力低下は、病初期には見落とされたり、Alzheimer病などによる認知障害と誤診されたりすることがある。また、幻覚・妄想、錯乱状態を呈した場合には、統合失調症などの精神病と誤診されることがあり注意が必要である。さらに、甲状腺機能低下症が未治療のまま放棄された場合には、意識障害、精神症状、著明な心不全、浮腫を呈する“粘液水腫脳症”をきたすことがある。体温維持に必要な甲状腺ホルモンの需要が増大する寒冷期に多く発症し、薬剤、外傷、手術、感染、甲状腺剤の中断なども誘引となる。これらの、認知障害や精神症状の他にも、小脳失調の発現は比較的多く、歩行失調の患者では、常に甲状腺機能低下症を念頭におく必要がある。

\* Encephalopathies Associated with Thyroid Disorders.

\*\* 福井大学医学部第二内科（神経内科） Makoto YONEDA, Akihiro FUJII, Masaru KURIYAMA : Second Department of Internal Medicine (Neurology), Faculty of Medical Sciences, University of Fukui

甲状腺機能低下に伴う脳症の診断に最も重要な点は、甲状腺疾患の存在を病歴や臨床徴候から日常診療の中で常に疑うことである。過去の甲状腺疾患の罹歴・治療歴はもとより、体重の増加、月経異常、易疲労性、脱毛、便秘、寒がり、むくみ、喉の違和感・嚥下障害などを見落とさないで病歴を聴取することが必要である。また、診察上は、認知障害・精神症状の他に、甲状腺機能異常に伴う各種の身体徴候（眼症状、脱力、筋痙攣、浮腫、心不全）や神経・筋徴候（脳神経障害、四肢麻痺、小脳失調、不随意運動、痙攣、深部腱反射異常、mounding現象）の有無を診察する。末梢神経障害（拘束性モノニューロパチーやポリニューロパチーをきたすこともある。全身性浮腫、意識障害、高度の精神症状を呈するような粘液水腫脳症（昏睡）の診断は、この疾患の存在が念頭にあれば容易であるが、軽度のうつや記憶力低下をきたした患者における甲状腺機能低下症の診断は時として容易ではない。逆に、一見、認知障害はきたしていないと思えるような軽度の甲状腺機能低下症患者においても、甲状腺剤の投与によって認知機能が改善することも報告されている<sup>1-4)</sup>。

### 3. 検査所見

甲状腺機能低下症のスクリーニングとしては、甲状腺刺激ホルモン（TSH）と遊離T<sub>4</sub>（fT<sub>4</sub>）の測定があげられる。TSHの上昇とfT<sub>4</sub>の低下があれば原発性甲状腺疾患による機能低下と診断される。また、甲状腺機能低下がある程度持続すると、骨格筋逸脱酵素（CK、GOT、LDH）の上昇、血液中脂質（コレステロール、中性脂肪）の上昇、低ナトリウム血症も出現し、甲状腺機能低下症を疑う契機となる。健康診断や人間ドックで見出されるこれらの検査値の異常は、時として肝疾患、血液疾患や単なる高脂血症と誤診され、甲状腺疾患の診断が遅れることがある。また、心電図での徐波・低電位・平坦T波や胸部X線での心拡大も甲状腺機能低下症を念頭におく必要がある。病歴・身体所見とともに、このような日常的な検査異常から甲状腺機能低下症を見落とさないようにすることが肝要である。

以上のような検査異常から甲状腺機能低下症と診断した場合は、橋本病を含めた原因疾患の検討をする。橋本病は自己免疫性疾患の一つであり、

通常、抗サイログロブリン抗体（TgAb）や抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPOAb）（サイロイドテスト、ミクロゾームテストも同義）が陽性となる。甲状腺萎縮を呈する橋本病の中には、抗TSH抗体（TSAb）が陽性となる一群も存在する。また、必要に応じ、血液検査の他に甲状腺超音波検査、各種のRI検査による画像診断を行う。

### 4. 治療

甲状腺剤の投与によって、認知障害を含めた臨床症状と検査異常はすみやかに改善する。そのため、甲状腺低下症による認知障害では、その早期診断こそが最も重要な治療につながる点と考えられる。副腎機能不全を時として合併することがあり、このような場合に、甲状腺剤を投与すると副腎クリーゼをきたすことがあり注意が必要である。副腎機能を調べた上での投与が望ましく、低下が認められる場合には、ステロイドを併用する。

## II. 甲状腺機能亢進症に伴う脳症

甲状腺機能低下症に伴う脳症よりは頻度は低いが、Basedow病などで、甲状腺機能が亢進した状態でも、各種の脳症を呈する。最も多い神経症状としては、易興奮性、妄想、痙攣などがみられる（甲状腺中毒性脳症）。一部には、運動ニューロン様の症状を呈したり<sup>5)</sup>、小脳失調が前景に出ることもある。病態機序は不明な点が多いが、甲状腺ホルモンの直接の作用や、TSH受容体抗体を介した免疫学的機序が推定されており、ステロイド治療が有効なことも多い。脳症以外では、甲状腺機能亢進症に伴い、周期性四肢麻痺、重症筋無力症、ミエロパチー、ニューロパチーなどの神経症状を呈する。

## III. 橋本病に伴う自己免疫性脳症（橋本脳症）

### 1. 疾患概念

橋本病の中に、甲状腺ホルモン値は正常であるにもかかわらず、自己免疫的機序で精神神経症状を呈する“橋本脳症”と呼ばれる一群が見出され、粘液水腫性脳症とは明らかに区別される<sup>6-9)</sup>。

従来の橋本脳症の診断基準としては、①脳症の臨床徴候の存在、②抗甲状腺抗体の存在、③ステロイドに対する良好な反応の3点があげられ

**Table 1** Clinical feature and anti-NAE autoantibodies in Hashimoto's encephalopathy

Age/Gender	mean 58 yrs (23-83 yrs), male : female 7 : 18
History of Hashimoto's thyroiditis	12% (3/25)
Thyroid function	euthyroid 72% (18/25), hypothyroid 16% (4/25), transient hyperthyroid (Hashitoxicosis) 12% (3/25)
Anti-thyroid Abs	Tg + TPO 52% (13/25), Tg 28% (7/25), TPO 20% (5/25)
Clinical type	acute encephalopathy form 72% (18/25) subacute psychiatric form 16% (4/25) Other form 12% (3/25)
Recurrence	presence 16% (4/25), absence 84% (21/25)
Responsiveness to steroid	NAE (+) (excellent 9, good 5, fair 3) NAE (-) (excellent 3, good 4, fair 1)
Anti-NAE	positive 68% (17/25)
Clinical signs	
Consciousness disturbance	76% (19/25) [NAE (+) 76% (13/17), NAE (-) 75% (6/8)]
Seizures	68% (17/25) [NAE (+) 64% (11/17), NAE (-) 75% (6/8)]
Cognitive dysfunction/Psychosis	72% (18/25) [NAE (+) 70% (12/17), NAE (-) 75% (6/8)]
Involuntary movements	48% (12/25), NAE (+) 47% (8/17), NAE (-) 50% (4/8)
Ataxia	16% (4/25) [NAE (+) 11% (2/17), NAE (-) 25% (2/8)]
Laboratory data/MRI	
EEG abnormality (slow background activities/paroxysmal discharges)	90% (20/22) [NAE (+) 100% (15/15), NAE (-) 71% (5/7)]
Abnormalities on brain MRI	20% (5/25) [NAE (+) 11% (2/17), NAE (-) 37% (3/8)]
Elevated protein/IgG in CSF	54% (12/23) [NAE (+) 53% (8/15), NAE (-) 50% (4/8)]
Tg, anti-thyroglobulin antibodies ; TPO, anti-thyroid peroxidase antibodies ; NAE, anti-NH <sub>2</sub> -terminal of $\alpha$ -enolase autoantibodies	

ている<sup>9)</sup>。実際、この診断基準をもとに内外から多数の症例が報告されている。しかしながら、この診断基準をもとにした橋本脳症の診断は、ステロイド治療前には診断できない点や、抗甲状腺抗体の疾患特異性などに問題がある。鑑別疾患は多種に及び、各種膠原病に伴う脳炎、ウイルス性の脳炎、自己免疫性脳炎、CJDなどがあげられる<sup>10)</sup>。また、診断が困難な場合も多く存在し、“under-diagnosed disorder”の一つと考えられている<sup>11,12)</sup>。

## 2. 抗N末端 $\alpha$ -エノラーゼ (NAE) 抗体を用いた橋本脳症の血清診断

橋本病において認知障害や精神症状を呈した場合は、甲状腺機能 (TSH, fT3, fT4) の測定によって粘液水腫脳症を鑑別するばかりでなく、自己免疫性橋本脳症も念頭におきTgAb, TPOAbの測定を行う必要がある。しかしながら、甲状腺組織に対する自己抗体の陽性率は、日本人男性で5~10%、女性で10~25%にも達するため、橋本

脳症を疑う契機とはなりうるが、特異性は低い。この点に関しては、橋本甲状腺炎を多く扱う内分泌学者からの本症の存在に対する批判もあり、橋本脳症に特異的な診断マーカーが切望されていた<sup>13,14)</sup>。

最近、筆者らは、二次元電気泳動とプロテオーム解析を用い、橋本脳症患者血清中に高頻度で、 $\alpha$ -エノラーゼのN末端部位に対する疾患特異的な自己抗体が存在することを見出し、本症の血清診断が初めて可能となった<sup>15)</sup>。

## 3. 橋本脳症の臨床像の特徴

筆者らによる自験例9例を含む多施設25症例の臨床・免疫学的集計結果を示す (Table 1)。対象症例としては、従来の診断基準から、脳症の存在、抗甲状腺抗体陽性、ステロイドに対する反応性を有した患者を抽出した。血清中の抗N末端 $\alpha$ -エノラーゼ (NH<sub>2</sub>-terminal of  $\alpha$ -enolase ; NAE) 抗体は、68%と高い陽性率を示した。

この抗NAE抗体は、現在までの検索では、脳

炎, CJD, 中毒性疾患, 脳血管障害などの他の疾患では検出されていない。また, 橋本脳症との鑑別が最も重要な他の自己免疫疾患(多発性硬化症, 傍腫瘍性神経症候群など), 膠原病(全身性エリトマトーゼス, 混合性結合織炎, Sjögren症候群, Behçet病など), Basedow病では検出されず, 極めて疾患特異性が高い。脳症を呈しない橋本病では, 11%しか抗NAE抗体は検出されず, 脳症に特異性が高い。

発症年齢は, 23~83歳と幅広い(平均59歳)。女性が2/3以上を占めるが, 橋本病に比べると男性発症の頻度が高い傾向がある。診断時に病歴から橋本病の既往が明らかであったものは12%に過ぎず, 脳症発症時に橋本病の既往が認められなくても, 橋本脳症を疑う必要がある。また, 甲状腺の腫脹もみられない場合も多い。甲状腺機能は, 大部分の症例(72%)で正常で, 異常であっても軽微な場合が多い。急性脳症の臨床像を呈する患者が大部分(72%)を占め, この中の一部は, 辺縁系脳炎様の臨床像を呈した。また, 亜急性・慢性の精神症状を呈するものが次に多く(16%), 症状の再燃を呈することも多い。このような精神症状を主体とした症例も報告されている<sup>10)</sup>。このほかにも, CJD様の臨床徴候<sup>10)</sup>, 小脳失調や不随運動を唯一つの徴候として呈した症例も少ないながら存在し, 橋本脳症はきわめて広い臨床スペクトラムを持つ。

抗NAE抗体の存在の有無を含め, 臨床徴候を検討した。高頻度に見られる神経徴候としては, 意識障害, 痙攣, 認知障害・精神症状(幻覚, せん妄)があげられ, 全体の症例の70%前後の高率に認められた。そのほかにも, 不随運動(振戦, ミオクローヌス, 舞蹈病様運動・アテトーゼ)や小脳失調も一部に認められた。少数ながら, 脳梗塞(血管炎)を呈した症例もあった。脳神経麻痺, 脊髄症, 自律神経障害はほとんど認められなかった。抗NAE抗体の有無による臨床徴候の差は認められなかった。

検査・画像所見では, 中枢での炎症を反映して, 約半数で髄液の蛋白やIgGの上昇が認められたが, その程度は軽く, 多くは蛋白100mg/dl以下であった。細胞増多を認めた例は少なく, 増多があってもその程度も軽度であった。頭部MRI

画像では, 異常を認めた例は少なく(20%), 逆に, 脳波では高率に基礎波の徐波化や突発波を認めた(90%)。これらは, 橋本脳症がステロイドに反応し, 後遺症を残さず回復する症例が多いこととも合致し, 本症の特徴の一つといえる。抗NAE抗体陽性例では, 頭部MRI画像上での異常を呈することが, 陰性例に比べ少ない傾向が見出された。

ステロイドに対する反応性では, 抗NAE抗体陽性例で著効を示す例が比較的多く見出された。ステロイド以外の免疫系薬剤としては, 免疫グロブリン大量療法を行って奏効した例が少数ながら存在し, 自己抗体が関与した何らかの免疫的機序が病態の背景にあることが示唆された。ステロイドに対する反応性は, 急性脳症型の発症早期では良好な印象があるが, 慢性あるいは亜急性に精神症状を繰り返す例では, 反応性はあるものの障害が残存したり, 効果発現までに時間を要する印象がある。また, ステロイドの漸減時に再発する例が多く, ステロイド使用量を減らすために免疫抑制剤の併用も考慮される。

#### 4. 橋本脳症の病因・病態

橋本脳症の剖検例はきわめて少ないが, 一部では脳血管炎が認められている<sup>17)</sup>。免疫学的病態に関しては, 不明な点がほとんどであるが, 甲状腺組織に対する自己抗体が直接神経組織に障害を与えているのではなく, それ以外の自己抗体の関与が推察される。抗NAE抗体に関しては, 橋本脳症に対する疾患特異性が高いことは明らかであるが, 直接病態とかかわるものかどうかは今後の検討が必要である。また, 他の自己抗体の関与や細胞性免疫の関与も今後の検討課題であると考えられる。

#### おわりに

甲状腺疾患に伴う脳症の原因としては, 甲状腺機能低下症に伴う粘液水腫脳症や機能亢進に伴う甲状腺中毒性脳症が存在する。日常診療において, 軽度の認知障害患者を診察した場合にも, 常に甲状腺機能異常の存在を念頭におかなければならない。さらに, 自己免疫性脳症である橋本脳症が存在し, 抗甲状腺抗体の測定のみならず抗NAE抗体の解析は診断に重要である。いずれの