

我々が同定した、CCR2+ CCR5-Th17 細胞のフェノタイプならびにサイトカイン産生能を比較した。

#3. T 細胞亜分画のケモカインに対する遊走特性を解析するため、メモリーT 細胞を Transwell の上層に撒き、下層に PBS あるいは CCR2 リガンド CCL2 を加えて遊走させた後、上層及び下層の細胞を回収、PMA と Ionomycin で刺激して、IL-17 産生能を測定した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、全ての患者から書面によるインフォームドコンセントを得た上で採血を行った。また、患者から得られた情報は、当研究部でのみ使用し、厳重に保管されている。以上から、本研究は、倫理面への十分な配慮がなされている研究であると言える。

C. 研究結果

#1. ケモカイン受容体の 4 種同時染色により、CCR2+CCR5-分画と CCR4+CCR6+分画は、重なりが少ない、それぞれ独立した分画であることが判明した。サイトカイン産生能を比較したところ、IL-17 産生能は同等であることが分かった。また、これら 2 種の Th17 細胞分画の頻度は、健常者と MS 患者で、いずれも同等であった。

#2. コントロールと比較して、CCL2 へ遊走させた後の上層細胞は、IL-17 産生能が低下していることが判明した。一方、CCL2 へ遊走させた、下層細胞は、高い IL-17 産生能を示すことが判明した。すなわち、CCL2 は、IL-17 産生細胞を遊走させることが判明した。

D. 考察

#1. CCL2 へ遊走する細胞が高い IL-17 産生能を示したことから、CCR2-CCL2 系は、Th17 細胞の生体内での移動、遊走に重要な役割を果たしていると考えられる。

#2. CCR2+CCR5-T 細胞と CCR4+CCR6+T 細胞は、

それぞれ独立した分画であり、両者は生体内で異なる部位に集積し、異なる機能を担っている可能性がある。

#3. 上記 2 つの Th17 細胞分画の頻度が健常者と MS で同等であることから、今後細胞あたりのサイトカイン産生能の比較を初めとする、機能解析が重要であると考えられる。

E. 結論

ヒト Th17 細胞の移動、遊走には、CCR2-CCL2 系が重要であると考えられる。また、末梢血中には、ケモカイン受容体発現パターンの異なる、少なくとも 2 種の Th17 細胞集団が存在する。これらの Th17 細胞集団の、MS 病態への関与を解明して行くことが重要であると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 参考文献

1. Sato, W., T. Aranami, and T. Yamamura. 2007. Cutting edge: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5-phenotype. *J Immunol* 178:7525-7529.
2. Acosta-Rodriguez, E. V., L. Rivino, J. Geginat, D. Jarrossay, M. Gattorno, A. Lanzavecchia, F. Sallusto, and G. Napolitani. 2007. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol* 8:639-646.

H. 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

多発性硬化症をはじめとする脊髄炎症性疾患の サイトカイン・ケモカインプロフィール

班 員 九州大学神経内科 吉良潤一
共同研究者 九州大学神経内科 ○田中正人、立石貴久、松下拓也
松岡健、越智博文

研究要旨

神経疾患における髄液中のサイトカイン動態を明らかにすることは、その疾患の病態解明のための有用な方法の一つである。今回、アトピー性脊髄炎 (AM)、視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、シェーグレン症候群関連脊髄症 (SM) の、脊髄に病変の主座を有するという臨床上の共通点をもつ脊髄炎症性疾患の髄液中サイトカインを網羅的に同時解析し、各疾患における特徴的なサイトカインプロフィールの同定を行い、その病態を明らかにした。AM では eotaxin を中心とした Th2 サイトカイン、OSMS では IFN- γ をはじめとした多くの炎症性サイトカイン、HAM では IP-10 などの T 細胞誘導・活性化に参与するケモカイン、SM では MIP-1 α 、MIP-1 β などの単球系ケモカインの上昇を認めた。疾患ごとに髄液サイトカインプロフィールは明らかに異なり、病態を反映していると考えられた。

研究目的

これまでに、当施設では、さまざまな神経疾患の髄液サイトカインプロフィールを明らかにしてきた。^{1) 2) 3)} 利用可能な検査材料に制限の多い神経疾患において、髄液中の産生タンパクの検索は、疾患の病態解明手段として非常に有用である。今回、アトピー性脊髄炎 (AM)、視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS)、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、シェーグレン症候群関連脊髄炎 (SM) の脊髄炎症性疾患の髄液中サイトカインを網羅的に同時解析し、各疾患における特徴的なサイトカインプロフィールの同定を行い、その病態を明らかにする。

研究方法

対象: AM 患者 25 名 (男性 18 名、女性 7 名、平均年齢 36.5 歳)、OSMS 患者 19 名 (男性 6 名、女性 13 名、平均年齢 46.3 歳)、HAM 患者 11 名 (男性 2 名、女性 9 名、平均年齢 54.4 歳)、SM 患者 8 名 (女性、平均年齢 34.5 歳) と、対照群としての非炎症性神経疾患 (OND) 患者 21 名 (男性 17 名、女性 4 名、平均年齢 46.1 歳) を対象とした。

髄液中のサイトカイン・ケモカイン・成長因子濃度の測定: 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、髄液中の 27 種類のサイトカインおよびケモカイン、成長因子 (IL-1 β 、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- γ 、TNF- α 、G-CSF、GM-CSF、MCP-1、MIP-1 α 、MIP-1 β 、PDGFbb、basic FGF、VEGF、RANTES、eotaxin、IP-10)

の濃度を同時に測定した。

統計解析は、5群間の比較には Kruskal-Wallis *H*検定、各群間の比較には Mann-Whitney *U*検定を用いた。各疾患におけるサイトカインの相関には、Spearman順位相関検定を用いた。

研究結果

1) 5群間の比較：27種類のサイトカイン・ケモカイン・成長因子の中で、IL-1ra、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-10、IL-15、IL-17、G-CSF、IFN- γ 、MIP-1 α 、MIP-1 β 、TNF- α 、IP-10、eotaxin、PDGFbb、RANTESで有意な群間差 ($p < 0.05$) を認め、これらで2群間での比較をした。

2) 各脊髄炎症性疾患のサイトカイン動態の特徴

①AM群：OND群と比較し、IL-1ra、IL-9、eotaxin、PDGFbbが有意に高値 ($p < 0.01$) で、IL-15は低値 ($p < 0.01$) であった。特に、eotaxinは他の3群と比較して有意に高値 ($p < 0.01$) で、IL-9もその傾向が認められた。(図) eotaxin、IL-9、IL-1raには有意な相関 ($p < 0.05$) があつた。

②OSMS群：OND群と比較し、IL-6、IL-8、IL-10、IL-17、IFN- γ 、TNF- α 、eotaxin、IP-10、PDGFbbが有意に高値 ($p < 0.01$) であった。IFN- γ 、G-CSFは他の3群と比較して高い傾向であった。(図) IL-6、IL-8、IFN- γ 、TNF- α には有意な相関があつた。また、OSMSで抗AQP4抗体陽性の5例では、陰性の14例に比し、IL-8、MIP-1 α 、MIP-1 β 、IP-10などのケモカインの上昇傾向が顕著であった。

③HAM群：OND群と比較し、IL-5、IL-10、TNF- α 、eotaxin、IP-10、PDGFbb、MIP-1 α 、RANTESが有意に高値 ($p < 0.01$) であった。特にIP-10は他の3群と比較して有意に高値 ($p < 0.01$) で、RANTESもその傾向があつた。

(図) IP-10、RANTES、MIP-1 α には有意な相関があつた。

④SM群：OND群と比較して、MIP-1 α 、MIP-1 β が有意に高値 ($p < 0.01$) で、IL-8も高い傾向があつた。(図)

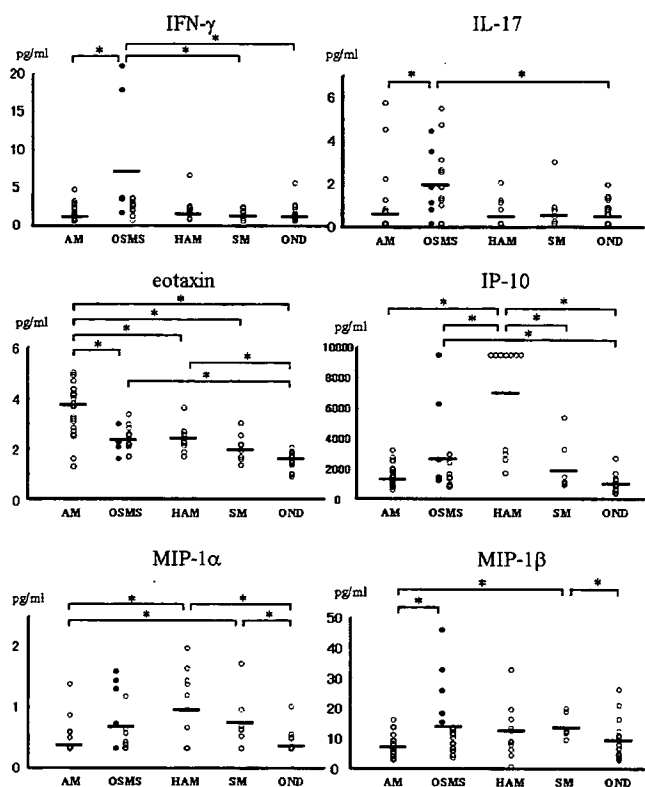


図 髄液サイトカイン・ケモカイン

(●は抗AQP4抗体陽性例)

考察

脊髄炎症性疾患の中でも、疾患ごとにサイトカイン・ケモカインプロファイルが異なることが明らかとなった。特に、AM群では、eotaxin、IL-9などのTh2サイトカインを中心とした炎症が引き起こされていると考えられ、これまでに報告されている脊髄生検組織の好酸球浸潤像⁴⁾と合致する。OSMS群では、IFN- γ やTNF- α などのTh1サイトカインを中心とした多くの炎症性サイトカインや抗炎症性サイトカインの上昇を認めており、炎症および組織破壊が強いと考えられる。中でも、唯一OND群と比較して高値であったIL-17、IL-8や、他3群よりも高値であるG-CSFは、病理組織での好中球浸潤¹⁾と関連があると考えられ、Th17細胞の関与が示唆される。HAM

膠原病に伴い視神経脊髄病変を生じた症例の臨床像解析

～MS との相同性の検討

分担研究者 清水潤 1)

共同研究者 長谷川路子 1) 杉山隆夫 1) 川畑仁人 2) 萩野昇 2) 橋本明子 1) 辻省次 1)

【研究要旨】 各種の膠原病に伴い脊髄障害をおこすことが知られ、視神経脊髄型多発性硬化症 (OS-MS) との類似性が指摘されている。一方、OS-MS では Neuromyelitis Optica (NMO) の疾患マーカーである抗 aquaporin 4 抗体及び抗 NMO 抗体が出現し、これらの自己抗体が MS の病型や病態機序に深く関係することが明らかにされつつある。さらに、MS では膠原病に出現する各種自己抗体を一定の割合で認めることも知られている。膠原病に伴う脊髄障害と MS との関連を神経内科と膠原病内科で共同研究し、広い観点から整理することを目的とした。

【方法】 当科と協力 2 施設で過去に経験した、膠原病に伴い脊髄炎を発症した症例を対象とし、MS との相同性を検討した。症例の選択にあたっては、各種膠原病の診断基準を満たした症例のみを抽出し、シェーグレン症候群 (SjS) に関しては、American-European Consensus Group による診断基準 (AECG 基準) と⁽¹⁾ 厚生省診断基準の両方を用いた。

(倫理面への配慮)

東京大学および協力施設の倫理規定を遵守し、個人の情報は表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には充分配慮した。

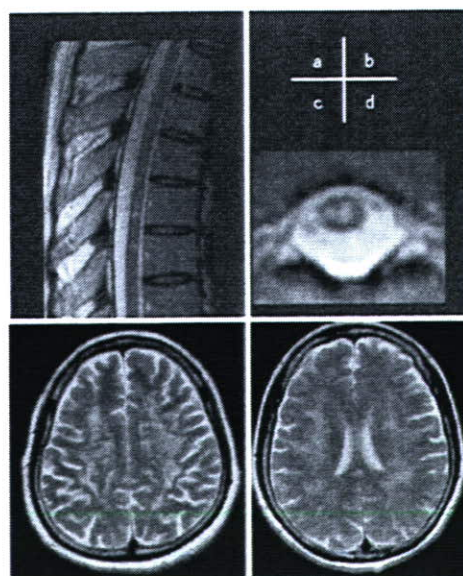
【結果】 症例は 12 例 (女性 11 例、男性 1 例) で、年齢は 16～63 歳 (43.5±13.7 歳) であった。[表 1] SjS が 10 例存在し、SLE は 2 例で、うち 1 例は MCTD を合併していた。膠原病症状で初発ないし、神経症状と膠原病症状を同時期に発症した症例は 8 例で、4 例は神経症状で初発し、3 例が MS と初期診断されていた。SjS 10 例では、全例で⁽¹⁾ 厚生省の診断基準を満たし、8 例は AECG 基準においても SjS と診断された。そのうち他の膠原病との合併のない一次性 SjS が 6 例存在した。

再発性の経過をとった症例が 7 例、進行性の症例が 1 例存在した。病変の局在としては、視神経障害を SjS のうち 3 例に認め、うち 1 例は繰り返す視神経により片眼の盲にいたった。3 椎体以上の病変が SjS 7 例、SLE 1 例に認められた。急性期に Gd 造影を施行された症例は 4 例で、うち 2 例に造影効果が見られた。脊髄中心にアクセントを有する症例が SjS 3 例、SLE 1 例に認

められた。慢性期に脊髄の萎縮を示した症例が 3 例存在した。[図 1-a,b] 脊髄以外の中枢神経病変を呈する症例は SjS 6 例、SLE 1 例に見られ、末梢神経障害は 2 例に見られた。頭部 MRI では 7 例中 5 例は MS プラークの様の病変であったが、一次性 SjS のうち 2 例では、白質にべったりとした T2 高信号が見られた。

[図 1-c,d] NMO の診断基準とされるような髄液細胞増多を認めたのは 1 例のみであった。タンパク増加を 6 例に、IgG index の上昇を 4 例に認めた。MBP を 2 例、OCB を 2 例に認めた。また、抗リン脂質抗体陽性は 3 例のみに測定されており、全例陰性であった。

治療は発症時及び再発時に、ステロイドパルス単独が 6 例、ステロイドパルスに加えシクロフォスファミドパルス療法が 4 例に施行された。慢性期の維持療法は 10 例でステロイド内服、1 例ずつにメソトレキセート及びアザチオプリンがステロイドに加えて使用された。



[図 1]

1) 東京大学神経内科 2) 東京大学アレルギーリウマチ内科、

3) 国立病院機構下志津病院内科

群では、IP-10の上昇が著明で、RANTES、MIP-1 α とともに疾患との関連が強いと考えられた。いずれもHAMにおける作用機序は明らかでないが、IP-10は、HIV感染における髄液へのT細胞の遊走活性⁵⁾と同様にHAMにおけるT細胞活性化に関連していると考えられる。同様に、RANTESもHAM患者血清におけるRANTES上昇の報告⁶⁾や、HTLV-1関連肺障害における炎症組織とRANTES発現量の相関⁷⁾などから、HAMにおける組織障害との関連が示唆される。SMに関しては、primary Sjögren syndromeでも唾液腺でMIP-1 α 、MIP-1 β を発現する浸潤細胞の顕著な増加が報告⁸⁾されていることから、MIP-1 α 、MIP-1 β 、などのケモカインの病態への関与が示唆される。

結論

AM、OSMS、HAM、SMそれぞれに特徴的な髄液サイトカイン・ケモカインプロファイルが存在し、病態を担う免疫細胞が異なることが示唆された。各疾患のサイトカインプロ

フィールを明らかにすることで、その疾患の病態解明につながり、さらには診断および治療のマーカーとなる可能性が示唆された。

文献

- 1)Ishizu T et al, Brain 988-1002, 2005
- 2)Mei FJ et al, J Neurol Sci 75-85, 2004
- 3)Tanaka M et al, J Neuropathol Exp Neurol 816-25, 2006
- 4)Osoegawa M et al, Acta Neuropathol 289-95, 2003
- 5)Kolb S et al, J Neuroimmunol 172-81, 1999
- 6)Montanheiro P et al, J Neuroimmunol 138-42, 2007
- 7)Miyazato A et al, Clin Exp Immunol, 113-24, 2000
- 8)Cuello C et al, Br J Rheumatol, 779-83, 1998

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

〔表 1〕 各症例の臨床像

(*1: 盲 *2: 3 椎体以上)

症例	発症年齢	性別	診断	経過	神経症状			髄液		
					視神経	脊髄	大脳・脳幹・小脳	細胞	蛋白	IgG index
1	27	F	一次性SjS	再発性	-	+ *2	+	4	38	0.69
2	58	F	一次性SjS	一過性	-	+	-	1	13	0.65
3	44	F	二次性SjS	再発性	-	+ *2	-	30	79	1.48
4	45	F	一次性SjS	再発性	-	+ *2	-	22	66	1.27
5	35	F	一次性SjS	進行性	-	+	+	6	46	0.84
6	46	F	一次性SjS	再発性	+ *1	+	+	3	42	1.54
7	63	F	一次性SjS	再発性	-	+ *2	+	48	50	n.a.
8	55	F	二次性SjS	一過性	-	+ *2	-	n.a.	n.a.	n.a.
9	38	F	一次性SjS	再発性	+	+ *2	+	249	91	n.a.
10	46	F	二次性SjS	再発性	+	+ *2	+	7	63	n.a.
11	16	F	SLE・MCTD	一過性	-	+ *2	+	2	193	0.59
12	49	M	SLE	一過性	-	+	-	n.a.	n.a.	n.a.

【まとめ】 膠原病に伴い脊髄病変を生じた 12 例の臨床症状を検討した。10 例が SjS で、一次性 SjS が 6 例存在した。再発性の経過や、長い脊髄病変を呈する症例が多い点、視神経炎を有する症例を認める点など、OS・MS と類似する点が見られた。一方で、高度の視神経炎は 1 例のみである点、MRI で大脳白質に広範な T2 高信号域を有する症例が存在する点など、MS とは異なる特徴も見られた。

【考察】 2004 年の全国調査で MS における膠原病合併例が調査され、MS 1493 例中、62 例に膠原病合併が報告されている。合併した膠原病の内訳は、SjS 23 例、RA 13 例、SLE 4 例、その他が 22 例であった。また、合併例において女性の比率、発症年齢が高いこと、OS・MS が多く、視神経と脊髄病変が高度で、EDSS がより高いこと、IFN-β 1b による症状悪化が見られたことが報告されている。

今回の我々は、視神経脊髄病変を呈する膠原病の特徴を明らかにする目的で、検討母集団を膠原病内科にまで広げた上で、厳密な診断基準に基づき検討を行った。その結果、視神経脊髄病変を呈する膠原病では SjS の頻度が高いことが判明した。高度の脊髄病変を有する症例が多いことは、膠原病合併 MS と類似していたが、高度の視神経病変の頻度は少なく、非典型的な頭部 MRI 画像を有する症例を認める点が異なっていた。

今回我々の検討により、視神経脊髄障害をきたす膠原病の中には SjS、なかでも一次性 SjS の頻度が高く、他の身体症状を伴わずに神経症状のみを呈する症例が存在することが判明した。また、MS では自己抗体陽性の症例が見られ、抗 SS-A 抗体陽性率は 2~15%とされている。我々の症例のように、経過中に SjS の診断基準を満たす症例の存在も予想される。

視神経脊髄病変を呈する膠原病の多数例が膠原病内科で診断・加療され、病態研究がなされてきた。これらの症例の位置づけと病態機序について、抗 aquaporin 4 抗体の検討も含め、科を越えての検討が必要と考えた。

【結論】 膠原病に伴う脊髄病変を、MS との相同性を含めて検討した。膠原病に伴い脊髄病変を認める症例には一次性 SjS が多数含まれ、臨床像は OS・MS と類似した。自己抗体陽性の MS、中枢神経病変を合併する膠原病の臨床像と病態の解明、治療方法の検討に関しては科を超えての検討が必要と考えた。

【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

多発性硬化症様症状を伴ったシェーグレン症候群 -臨床所見と抗アクアポリン4抗体との関連性についての検討-

分担研究者 郡山達男¹⁾

共同研究者 越智一秀¹⁾, 宮地隆史¹⁾, 中村 毅¹⁾, 大槻俊輔¹⁾, 松本昌泰¹⁾

研究要旨

シェーグレン症候群(Sjögren syndrome, SjS)の中樞神経合併症は、多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)との鑑別が困難な例も多い。近年、Neuromyelitis optica(NMO)に特異的な NMO-IgG の標的抗原が aquaporin-4(AQP4)であることが判明したが、とくに NMO においてはその他の自己免疫疾患の合併頻度が高いとされており、自己免疫疾患との臨床的な関連が示唆される。本研究では MS 様病変を伴った SjS 患者において、抗 AQP4 抗体を含めた臨床的な解析を行った。対象とした SjS 患者 5 例のうち、中樞神経病変を 4 例にみとめ、そのうち 2 例が抗 AQP4 抗体陽性であった。抗 AQP4 抗体陽性 SjS では、抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄型 MS(opticospinal MS, OSMS)と同様に高度の視神経病変と 3 椎体を超える脊髄病変(long cord lesion, LCL)を認め、抗 AQP4 抗体陽性 OSMS/NMO を合併しているものと思われた。また、抗 AQP4 抗体陰性 SjS では、中樞神経症状発症に数年間先行して SjS 症状を指摘されていた。また、治療に際してはステロイドに抵抗性の中樞神経症状に対して免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin, IVIg)を試み、効果を認めた症例が認められ、抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず IVIg が有効である可能性がある。

研究目的

シェーグレン症候群(Sjögren syndrome, SjS)の 8.5%~70%に神経合併症がみられるが、中樞神経症状の合併例についての報告は少ない¹⁾。Delalande らは、65.1% (56 例/86 例中)に中樞神経合併症を認め、そのうち、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 類似の症例が 41.1% (23 例/56 例)であったと報告している²⁾。このように、SjS に合併する神経症状は

中樞から末梢に至るまで多彩であるが、中樞神経病変については MS との鑑別が困難な症例も存在することが知られている^{1),2)}。

一方、2004 年に neuromyelitis optica (NMO) に特異的な NMO-IgG が見いだされ、その翌年には NMO-IgG が aquaporin-4 (AQP4) を標的抗原とすることが明らかとなって以降、NMO ならびに視神経脊髄型 MS (opticospinal MS, OSMS)における抗 AQP4 抗体についての研究の進歩は目覚ましいものがある。松岡らは、抗 AQP4 抗体陽性 MS では、抗 AQP4 抗体陰性 MS に比べて、抗 SS-A/SS-B 抗体や抗

1) 広島大学大学院脳神経内科学

核抗体 (ANA) の陽性頻度が高いことから、抗 AQP4 抗体陽性 MS/NMO は液性免疫機序の関与する傾向が強いことを示唆するとしている³⁾。また、NMO に自己免疫疾患の合併が多く、NMO の 3% が Sjs の診断基準に合致すると報告されている⁴⁾。

このように、Sjs における中枢神経病変と MS、特に抗 AQP4 抗体陽性例については臨床的ならびに病因論的にも類似点が多いことから、自験例を中心として、臨床的な情報を中心に現状の整理を行うことにより、問題点を明らかにすることが必要であると考へた。

本研究においては、MS 類似の症状ならびに病変を呈する Sjs の臨床的特徴を解析し、抗 AQP4 抗体との関連を検討することによって、Sjs に伴う中枢神経症候の特徴を整理し、Sjs における抗 AQP4 抗体の意義を明らかにすることを目的とした。

研究方法

対象は、確定診断が得られた Sjs 患者 5 例である。カルテから臨床症候や経過などを review し、凍結保存した血清において全例抗 AQP4 抗体を提出した。さらに、抗 AQP4 抗体を測定した MS 患者 46 例との比較検討を行った。抗 AQP4 抗体の測定については、臨床情報を明らかにせずブラインドで九州大学へ依頼した。

(倫理面への配慮) 本研究における個人情報保護に配慮してデータの匿名化を行い解析した。

研究結果(表 1, 2)

Sjs 患者 5 例のうち 4 例に中枢神経病変を伴っていた。中枢神経症状の発症年齢は 46.2 ± 9.8 歳 (平均 ± 標準偏差) であり、MS と比較して高齢で発症する傾向にあった。うち 2 例で抗 AQP4 抗体が陽性であり、高度の視力障害と脊髄に 3 椎体を超える長い病変 (long cord lesion, LCL) を認めた。また、抗 AQP4 抗体陽性 MS 患者では抗 AQP4 抗体陽性 Sjs 患者と同様に、高度の視力障害ならびに LCL を 50% に認めた。これに対して、抗 AQP4 抗体陰性の MS 患者では、高度の視力障害 (19.4%) ならびに LCL (27.8%) の頻度が低い傾向を認めた。抗 AQP4 抗体陽性 Sjs 患者では、Sjs 症状の発現時期は中枢神経症状発現と同時にもしくは数年後であったが、一方、抗 AQP4 抗体陰性 Sjs で中枢神経病変を伴った 2 例では、中枢神経病変を指摘される数年前に Sjs 症状を指摘されていた。

血液検査上は、抗 SS-A 抗体については、Sjs 患者では全例陽性であったが、抗 AQP4 抗体陽性 MS 例では 1 例のみ陽性 (1/10) で、抗 AQP4 抗体陰性 MS 例では全例陰性 (0/36) であった。

インターフェロン β 療法については Sjs 患者においては施行されず、MS 患者の 32/46 例 (抗 AQP4 抗体陽性の 9/10 例、抗 AQP4 抗体陰性の 23/36 例) において行われていた。中枢神経病変を伴った Sjs 患者のうち 3 例 (抗 AQP4 抗体陽性 2 例、抗 AQP4 抗体陰性 1 例) において免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin, IVIg) が効果的であった。

Wingerchuk らは、78 例の NMO をまとめた報告を行っており、横断性脊髄炎もしくは視

表1) シェーグレン症候群と多発性硬化症の背景と症状

症例	SjS 発症年齢 (歳)	中枢神経症状 発症年齢 (歳)	SjS発症から 中枢神経症状 発症まで(年)	性別	経過 年数	EDSS (最終 観察時)	高度の 視神経障害	末梢神経 障害	抗AQP4 抗体
SjS#1	59	41.1	-7	F	21	8.5	あり	(-)	陽性
SjS#2	44	36.3	-7	F	21	8.0	あり	(+)	陽性
SjS#3	54	58.8	5	M	4	7.0	なし	(+)	陰性
SjS#4	42	48.5	6	F	5	6.5	なし	(±)	陰性
SjS#5	64	-	-	F	9	6.0	なし	(+)	陰性
				(女性)			(あり)		(陽性)
MS-AQP4(+)(10人)		41.4±14.0		100%	10.0±6.1	5.7±3.1	70%		
MS-AQP4(-)(37人)		31.2±11.0		70%	9.8±8.3	4.2±2.7	19%		
MS(47人)		33.4±12.3		77%	9.9±7.8	4.6±2.8	38%		21%

表2) シェーグレン症候群と多発性硬化症の検査所見と治療

症例	SS-A (I.D.)	SS-B (I.D.)	髄液 蛋白 (mg/dl)	髄液 細胞数 (/μL)	LCL	ステロイド 内服(>3M)	パルス	IVIg	抗AQP4 抗体
SjS#1	138.5	<15.0	1070	1.0	あり	不十分	若干有効	視神経障害改善	陽性
SjS#2	159.7	<15.0	812	100.0	あり	若干有効	若干有効	有効	陽性
SjS#3	105.8	<15.0	144	32.3	あり	不十分	若干有効	零効	陰性
SjS#4	84.0	<15.0	59	15.0	あり	有効	有効	(-)	陰性
SjS#5	89.8	<15.0	n.e.	n.e.	n.e.	有効	(-)	(-)	陰性
	(陽性)	(陽性)			(あり)				(陽性)
MS-AQP4(+)(10人)	10%	10%	57.3±15.6	13.2±15.6	70%		100%	10%	
MS-AQP4(-)(37人)	3%	0%	45.2±17.7	5.3±9.3	30%				
MS(47人)	4%	2%	46.2±19.2	6.6±10.8	48.6%				21%

神経炎はNMO-IgG陽性のSjS患者に生じやすいが、これは全身性疾患に伴う血管炎による二次性の合併症というより、NMOとSjSの二つの自己免疫病が併発していることを意味すると結論づけている⁴⁾。その根拠としては、SjSの診断基準を満たすが、視神経炎もしくは脊髄炎を発症しない患者はNMO-IgGが陰性であり、臨床的にNMOの症状を呈し、かつSjSの臨床診断を受けた患者でのNMO-IgGの血清陽性率は、典型的なNMOにおけるNMO-IgGの存在と同様であったことをあげている。

今回の検討においては、症例数が少なく血清陽性率などの統計学的な検討は困難であるものの、SjSにおいて、高度の視力障害や脊髄障害を来した症例で、抗AQP4抗体が陽性の

症例を認め、このような症例においては、SjSによる中枢神経障害というより、SjSとNMOの合併と考えるべきであると思われた。

治療については、ステロイドに抵抗性である症例が散見され、そのなかにIVIgが効果的である症例を認めた。中枢神経病変を伴うSjSに対するIVIgの有効性は我々の過去の報告⁹⁾の他、抗SS-A抗体陽性で脳病変のみならず脊髄にLCLを認めたSjSの2症例においてIVIgが効果的であったとの報告⁹⁾があるが、抗AQP4抗体の測定については記載されていない。現時点では中枢神経病変を伴うSjSならびにOSMS/NMOについてのIVIgの効果については少数例の報告にとどまり、いまだに一定の見解が得られておらず、症例の蓄積が必要である。

結論

SjS の経過中に MS 様病変をきたした症例の臨床的特徴として、抗 AQP4 抗体陽性の症例においては、SjS を合併していない OSMS/NMO と同様に高度の視力障害と脊髄障害を主体とするものが存在する。抗 AQP4 抗体陰性例においても中枢神経症状をきたす例は存在するが、抗 AQP4 抗体陽性例と比べて視力障害ならびに脊髄障害は比較的軽度である可能性がある。また、治療として、ステロイド抵抗性であった場合には、抗 AQP4 抗体の有無にかかわらずIVIg が有効である可能性がある。

謝辞

抗 AQP4 抗体を測定していただいた九州大学大学院医学研究院神経内科 松下拓也先生と吉良潤一先生に深謝致します。

文献

- 1) Alexander EL, et al: Primary Sjogren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med* 104: 323-30, 1986
- 2) Delalande S, et al: Neurologic manifestations in primary Sjogren syndrome: a study of 82 patients. *Medicine (Baltimore)* 83: 280-91, 2004
- 3) Matsuoka T, et al: Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 130: 1206-23, 2007
- 4) Wingerchuk DM, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6: 805-15, 2007
- 5) 古賀理恵, 宮地隆史, 中村重信. Sjögren 症候群に encephalomyeloradiculoneuropathy を合併し免疫グロブリン大量療法が奏効した 1 例. *臨床神経学* 41(10): 754, 2001(会議録)
- 6) 鈴木秀和, 稲次洋平, 宮本勝一, 三井良之, 楠進. Sjögren 症候群に伴う多発性硬化症様病変に免疫グロブリン大量療法が著効した 2 例. *神経治療学* 24(1): 63-67, 2007

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

抗 AQP4 抗体陽性例の臨床像

分担研究者：太田宏平¹⁾²⁾

共同研究者：久保幸子²⁾、大橋高志²⁾、清水優子²⁾、大原久仁子²⁾、竹内千仙²⁾
岩田 誠²⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は、重篤な視神経炎と脊髄炎を呈し、単相性ないし多相性の経過をとって、病理学的に強い壊死をみとめる疾患であり、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) を含めた中枢神経の炎症性、脱髄性疾患の一型とみなされていたが、最近になり NMO 患者血清中に神経組織のアクアポリン (aquaporin: AQP) に特異的な抗体 (NMO-IgG/抗 AQP4 抗体) が報告され、NMO は MS と異なる病態を有する可能性が示唆されている。当院で診療中の MS 連続 127 人のうち、抗 AQP4 抗体陽性 11 人の特徴を検討した。陽性患者は圧倒的に女性に多く、再発率や障害度が高かった。また 10 代での若年発症が 11 人中 2 人に認められた。治療では免疫吸着療法の有効性が示唆され、インターフェロン使用への再検討が喚起された。視神経炎がなく、脊髄炎のみを繰り返す患者があり、今後も注意深い経過観察と同様な報告の蓄積が必要と考えられた。

研究目的

抗アクアポリン (AQP) 4 抗体陽性例は多発性硬化症 (MS) とは異なる臨床経過を呈し、治療への反応性も異なることが指摘されているが、その臨床像はまだ不明な点が多いため、多数の患者での臨床像を検討することが重要である。この研究では当院で診療中の MS 連続例での抗 AQP4 抗体の陽性率、陽性例の臨床的特徴、臨床経過、治療の有効性などを検討し、臨床像を明らかにした。

研究方法

対象は 2006 年 12 月から 2007 年 10 月までに当院で診療を行い、十分な臨床情報が得られた clinically isolated syndrome (CIS) を含む MS 患者連続 127 人である。CIS が 12

人、relapsing remitting MS・secondary progressive MS が 112 人、primary progressive MS が 3 人であった。抗 AQP4 抗体は東北大学に依頼し間接的免疫蛍光法で測定した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京女子医科大学の倫理委員会の承認をうけ、患者からインフォームド・コンセントを得て検体を採取し研究を遂行した。

結果

MS 患者連続 127 人の内訳は、男性 33 人、女性 94 人であった。そのうち、抗 AQP4 抗体陽性患者は 11 人 (8.7%) であった。

1) 患者背景

抗 AQP4 抗体陽性 11 人の患者背景は、男女比 1 : 10 で、平均年齢は 32.5 歳であった。発症年齢は 13 歳から 67 歳、罹病期間は 6 年から 31 年であり、全員再発寛解型であった。

1) 東京理科大学理学部

2) 東京女子医科大学神経内科

寛解期の EDSS は平均 5.0 であった。

2) 初発症状

脊髄症状が 6 人、視力低下が 5 人であった。視力低下は全員が一側性であった。また初発における脳症状の合併は認めなかった。

3) 病型

再発性脊髄炎・視神経炎をともに認める患者は 8 人、再発性脊髄炎のみは 3 人で、視神経炎のみは認めなかった。また臨床的に脳症状を呈した患者は 3 人であった。

4) 自己抗体の検出・甲状腺機能

血清自己抗体を測定した 10 人中で、1 人は SS-A 抗体が陽性であり Sjögren 症候群の診断基準を満たしていた。その他 6 人で抗核抗体 (ANA) が 40 倍から 1280 倍と高値であった。また甲状腺機能障害も認めなかった。

5) 画像的特徴

MRI では、11 人のうち 9 人で経過中に側脳室周囲を含む大脳白質に病巣を認め、これまで NMO で指摘されているような非典型的病巣である大脳半球白質にびまん性に広がる大きな病変や、側脳室周囲に広がるものなど様々な病巣を呈していた。また一部の患者では、古典型 MS を思わせる ovoid lesion 様の病変が観察された。また脳幹 (橋部) 病変が 1 人、小脳病変が 2 人にみられた。脊髄 (頸髄・胸髄・腰髄) 病変は全患者に認められ、いずれも 3 椎体以上であった。

6) 治療

急性期にはステロイドパルス療法を全患者で行い、そのうち効果不十分な 4 人に免疫吸着療法を施行し、いずれの患者も症状軽減が認められた。また再発予防、進行抑制治療としては経ロステロイドの長期投与が 7 人に行われ再発率が減少していた。免疫抑制薬投与は 5 人で行われていたが、副作用で中止になった患者や投与期間が短い患者もあり、今後とも検討が必要である。また 6 人にインターフ

ェロン (IFN) β 1b 治療が行われたが、そのうち 4 人がその後中止となった。開始後も頻回の再発を認め予防効果不十分と判断した患者が 3 人、新たに大脳半球白質にびまん性の大きな病巣が出現し悪化の可能性が疑われた患者が 1 人であった。残り 2 人は IFN β -1b 治療を継続中である。

考察

既存の報告では連続患者を含む多数の MS 例での NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の陽性率は 15% から 28% であるが、本研究では 8.7% と低値であった。陽性例の臨床的特徴や臨床経過は既存の報告と矛盾しないものであり、圧倒的に女性に多く、再発率や障害度が高かった。急性期治療では、ステロイドパルス療法の効果が不十分な患者があり、免疫吸着療法の有効性が示唆された。IFN β 1b の効果は不十分な例が多く、IFN β 1b 使用への再検討が喚起された。また当院における抗 AQP4 抗体陽性 11 人のうち 8 人は 2006 年の NMO の診断基準を満たしたが、残りの 3 人は脊髄炎のみであった。1 人は罹病期間が 14 年と長期で 18 回に及ぶ再発を繰り返しているが、再発は脊髄炎のみであり、VEP も正常であり、潜在的な視神経炎もないと考えられた。

結論

MS 患者連続 127 人のうち、抗 AQP4 抗体陽性 11 人の特徴を検討した。治療には免疫吸着療法の有効性が示唆され、IFN β 1b 使用への再検討が喚起された。視神経炎がなく、脊髄炎のみを繰り返す患者があり、今後も注意深い経過観察と同様な報告の蓄積が必要と考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

抗アクアポリン4抗体陽性多数例での臨床解析

分担研究者 糸山泰人¹⁾

共同研究者 高橋利幸²⁾、笠原砂由子¹⁾、高野里菜¹⁾、宮澤イザベル²⁾、
金森洋子¹⁾、三須建郎¹⁾、中島一郎¹⁾、藤原一男¹⁾、

研究要旨

東北大学及び関連病院内の検体に他施設からの検体を加えた、計 960 例で抗アクアポリン 4 抗体測定を行った。うち陽性が確認された 242 例の臨床情報を解析した。男女比は約 1 : 10 (男性 : 女性) と圧倒的に女性優位で、発症年齢は 30 台後半にピークを認めた。重症度も高い場合が多く、EDSS の中央値は 5.5 であった。オリゴクローナルバンドは 13% で陽性が確認された。抗 AQP4 抗体価は 256 倍～512 倍付近にピークがあり、最大で 1048576 倍を確認した。自己抗体の合併も概して多かった。これらの結果は従来 of Neuromyelitis optica (NMO) における報告と一致しており、抗アクアポリン 4 抗体が NMO の疾患特異的マーカーであることと矛盾しない結果と思われた。抗体陽性例でのインターフェロンβ使用例に関する調査では、43 例中 36 例が副作用による中止例か無効例であり、新規の使用には慎重であるべきと考えられた。

研究背景

東北大学及び関連病院内での抗 AQP4 抗体の検索の結果では、当検査系の NMO に対する感度は約 90%、High-risk syndrome に対する感度は約 70%、NMO 及び High-risk syndrome に対する特異度は 100% であった。抗体陽性例は、圧倒的に女性優位で、発症年齢は 30 代後半にピークがあり、概して重症度が高く、自己抗体の合併頻度も高いという結果を得た。また、抗 AQP4 抗体価が、疾患の重症度や病勢に関係する可能性を報告した。しかし、これらの結果は数施設の限られた症例を用いたものであり、多数例での検討が必要と思われた。

研究方法・目的

これまでの東北大学・関連病院症例に加え、2007 年 1 月～10 月までに全国 72 施設から臨床情報とともに送付された検体を併せた、計 960 例 (臨床診断は、NMO、High-risk syndrome 多発性硬化症、視神経炎、脊髄炎、原因不明の中枢神経病変、他疾患など) のうち、陽性が確認された 242 例の臨床情報を解析した。陽性例では可能な限り抗体価も測定した (約 7 割の検体で確認)。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会による認可を得て行われた。

1) 東北大学医学部神経内科

2) 国立病院機構米沢病院神経内科

研究結果

抗 AQP4 抗体陽性 242 例の一般臨床解析では、男女比は約 1 : 10 (男性 : 女性) とやはり圧倒的に女性優位ではあるものの、男性例も決して珍しくはないことが分かった。発症年齢は 30 台後半にピークを認めるが、若年から高齢に幅広く分布し、3 歳発症例も確認された。重症度も高い場合が多く、EDSS の中央値は 5.5 であった。オリゴクローナルバンドは測定されたうちの 13% で陽性が確認された。抗 AQP4 抗体価は 256 倍～512 倍付近にピークがあり、最大で 1048576 倍を確認した。自己抗体の合併も概して多かった (表)。また、陽性例のなかから、インターフェロン β 使用例を検索したところ、43 例でその使用と転帰が確認できた。内訳は、11 例 (26%) が副作用で中止、25 例 (58%) が無効と判定され、7 例 (16%) で有効性が疑われ継続されていた。しかし、有効性が疑われている例でも、前後の再発回数には現時点で有意差は認められなかった。

考察・結論

これらの結果は従来の NMO における報告と一致しており、抗アクアポリン 4 抗体が NMO の疾患特異的マーカーであることと矛盾しない結果と思われた。今後は、より踏み込んだ解析を続けていく必要があると考えられる。抗体陽性例でのインターフェロン β 使用に関しては、新規の使用は慎重であるべきと考えられたが、現在使用中の症例での対応については、今後の検討が必要と思われた。

表. 抗 AQP4 抗体陽性 242 例の臨床的特徴

Male / Female (number)	22 / 220
Age at onset (median (range))	38y (3y-74y)
Disease duration (median (range))	7y (0y-34y)
Annualized relapse rate (median (range))	1.0 (0.04-4.0)
EDSS (median (range))	5.5 (0-9.5)
Oligoclonal IgG bands (number)	20 / 158 (13%)
Anti-AQP4 antibody titers (median (range))	512x (8x-1048576x)
Anti-nuclear-antibody (number)	66 / 138 (48%)
Anti-SSA/Ro antibody (number)	41 / 137 (30%)
Anti-SSB/Lo antibody (number)	16 / 135 (12%)

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

抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体産生の背景因子 免疫学的・遺伝学的特徴

分担研究者 越智博文

共同研究者 松下 拓也, 松岡 健, 史 楠, 三野原元澄, 河野 祐治, 吉良 潤一

研究要旨

NMO に特異的とされる抗 AQP4 抗体の抗体価を確定し臨床病像との関連を解析, また T リンパ球のサイトカインバランス, HLA クラス II 遺伝子多型の解析から同抗体の有無による免疫学的・遺伝学的背景を検討した。LESCL を有する患者群では抗体価が有意に低く, SS-A/B 抗体を有する群では抗体価が有意に高かった。CD4⁺IFN- γ ⁺IL-4⁺ T リンパ球の割合および IFN- γ /IL-4 比は抗体高力価群と比較して抗体陰性 OSMS 群で有意に高く, 一方抗体低力価群は抗体陰性 OSMS 群と同様の傾向を認めた。また抗体陽性群では *HLA-DPB1*0501* を有する頻度が健常対照群と比較して有意に高かった。したがって CD4 陽性 T 細胞の Th1 シフトは抗体陰性もしくは抗体価が低く脊髄障害が高度な病像を呈し, 液性免疫の亢進した抗体価高力価群とは異なる病像であった。抗体産生の遺伝的背景としては *HLA-DPB1*0501* の影響が考えられた。

【研究目的】

日本人の視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) と再発寛解型 neuromyelitis optica (NMO) は視神経・脊髄障害を主体とし 3 椎体以上に及ぶ長大な脊髄病巣 (LESCL) を有するなど, その病像に類似性が認められる。近年, NMO に特異的な NMO-IgG が同定され, また日本人 OSMS においても同抗体が多く認められることから両者が同じ病態機序を共有している可能性が示唆されている。一方で我々は NMO-IgG 陽性と陰性 OSMS 群の間では画像, 臨床像, 治療反応性に異なった特徴が認められることを報告している。今回, NMO-IgG の対応抗原である AQP4 に対する IgG 抗体 (抗 AQP4 抗体) の抗体価を測定し, 抗体価とサイトカインバランスとの関連, および抗体陽性者の HLA クラス II アレルの特徴を検討し, 免疫学的背景の違いを明らかにする。

【研究方法】

GFP-AQP4 蛋白を発現させた HEK293 細胞を用い, 非固定で患者血清を 4 倍希釈で反応させ, 間接蛍光免疫法により抗 AQP4 抗体の存在を確認した。抗 AQP4 抗体の陽性が確認された例については, 血清を 2 倍段階希釈し, 抗体価を確定。また抗体陽性例 15 例の末梢血 CD4 陽性 T 細胞を PMA/ionomycin で刺激後, 細胞内 IFN- γ , IL-4 をフローサイトメトリー法により測定, サイトカインバランスを抗体陰性 OSMS 11 例, 抗体陰性 CMS 15 例, 正常健常者群 20 例と比較した。抗体陽性 38 例の *HLA-DRB1*, *DPB1* の遺伝子多型を確認し, 健常対照群 (n = 120) と比較した。また, これまでに当科に全国から抗体測定を依頼された症例を併せ, 抗体陽性例 111 例の特徴を検討した。

【結果】

30 例が抗 AQP4 抗体陽性と確定された。このうち男性例は 1 例のみで, 5 例は McDonald の診断基準を満たさない症例であった (再発性脊髄炎 4 例, 再発性視神経炎 1 例)。また

NMO-IgG が陽性であった 2 例を抗 AQP4 抗体陰性と判定し NMO-IgG が陰性であった 3 例を抗 AQP4 抗体陽性と判定した。抗 AQP4 抗体価は NMO-IgG 抗体価と有意な相関を認めた ($R = 0.69$, $p = 0.0023$)。抗体価は急性期の血清で力価が高い傾向があるものの、急性期と慢性期での抗体価に有意な差を認めなかった。抗体価と再発率, EDSS, 脊髄病巣の長さには有意な相関はなかった。30 例中 9 例では LESCL を経過中認めず, LESCL を有する群は有意に抗体価が低かった ($p = 0.015$)。また SS-A もしくは B を有する群では, 有意に抗体価が高かった ($p = 0.021$)。

抗体価を高力価群 (512 倍以上, $n = 23$) と低力価群 (512 倍未満, $n = 7$) で分け, 両群を抗 AQP4 抗体陰性で LESCL を有する OSMS (19 例) と比較すると, 高力価群は抗体陰性 OSMS と比較して有意に EDSS, 急性横断性脊髄炎の頻度が低かった。また脳に 3cm より大きい T2 高信号病変を認めた 6 例は全て高力価群であった。このうち 4 例は ADC map, 拡散強調画像で vasogenic edema pattern を呈した。急性期の ADL の悪化が著しい例 (移動に車いすが必要) は高力価群で有意に頻度が低く, 最終診察時点での ADL 低下例もその頻度が低い傾向が認められた。一方で低力価群では LESCL を有する抗体陰性 OSMS 群と比較して有意な差は認めなかった。

末梢血 CD4 陽性 T 細胞内のサイトカイン産生の測定では, 抗 AQP4 抗体陰性 OSMS 群の IFN- γ /IL-4 細胞の比率, および IFN- γ /IL-4 比が健常対照群・抗 AQP4 抗体高力価群と比較して有意に高い一方, 抗 AQP4 抗体高力価群 ($n = 12$) と低力価群 ($n = 3$) との比較では低力価群は IFN- γ /IL-4 細胞の比率が高く, 抗体陰性 OSMS と同様の傾向を認めた。

HLA に関しては, 抗 AQP4 抗体陽性群では HLA-DPB1*0501 アレルを有する頻度が健常対照群と比較して有意に高かった (89.5% vs.

64.0%)。HLA-DRB1 については, 抗体陽性群では DRB1*0901 アレルを有する頻度が低く, DRB1*0401, 1202 アレルを有する頻度が高い傾向が認められたが有意ではなかった。

全国からの検体と併せた 111 症例の抗 AQP4 抗体陽性例については男性が 1:10.1 と少なく, 平均発症年齢は 42.8 ± 15.5 歳, EDSS は 5.68 ± 2.41 , LESCL の頻度は 77.8% であった。またその他の自己免疫疾患 (Sjögren 症候群, SLE など) の合併は 16 例に認められた。

【考察】

抗 AQP4 抗体陽性患者はその抗体価により高力価群と低力価群に分けると, 高力価群では強い脊髄障害を呈する頻度が低く, また SS-A/B を有する場合は抗体価が高い傾向を示している。細胞内サイトカインバランスについては, 低力価群は IFN- γ /IL-4 細胞の比率が高く抗体陰性 OSMS 群と近似した傾向を呈していた。こうした点から, 免疫学的背景として, 低力価群は高力価群よりも Th1 シフトが強く, 一方高力価群は自己抗体産生傾向があり液性免疫が強く働いていると考えられ, この Th1 シフトが脊髄障害に影響を及ぼしている可能性が示唆された。抗 AQP4 抗体の形成を促す因子としては, 液性自己免疫亢進傾向に加えて, HLA-DPB1*0501 が遺伝的因子の一つの可能性がある。

【結論】

抗 AQP4 抗体陰性 OSMS は Th1 シフトを, 高力価抗 AQP4 抗体群は液性自己免疫傾向を特徴とし, 低力価抗 AQP4 抗体群は抗体陰性群に近似した特徴を有する。

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

抗 AQP4 抗体日本人多発性硬化症 (MS) 患者における 抗 AQP4 抗体 (AQP4) と誘発電位 (EP) の関連

分担研究者 越智博文¹

共同研究者 渡邊 暁博¹, 松下拓也¹, 松岡健¹, 重藤寛史², 飛松省三², 吉良潤一¹

(¹九州大学大学院医学研究院神経内科学)

(²九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学)

研究要旨

【目的】日本人多発性硬化症の抗 AQP4 抗体と誘発電位の関連を明らかにする。【方法】当科に受診し検査歴のある多発性硬化症患者の視覚誘発電位と体性感覚誘発電位と運動誘発電位の検査結果を抗 AQP4 抗体の有無で比較した。【結果】少なくとも片眼の VEP が誘発されない患者は、抗 AQP4 (+) で 64.7%、AQP4 (-) で 34.8% と抗体陽性群で有意に多かった。少なくとも片眼の VEP 潜時が遅延した患者は、抗 AQP4 (+) で 23.5%、抗 AQP4 (-) で 53.6% と抗体陰性群で有意に多かった。少なくとも片側の上肢 SEP の N13 または N20 が誘発されない患者は、抗 AQP4 (+) で 0%、抗 AQP4 (-) で 25.5% と有意に抗体陰性群で多かった。【結論】抗 AQP4 抗体は視神経の重度の障害に寄与し、陽性例では脱髄とは異なる機序の存在が示唆された。抗 AQP4 抗体陽性患者では頸髄レベルの後索路楔状束の障害が軽度であることが示唆された。

研究目的

日本人の多発性硬化症 (MS) 患者において抗 AQP4 抗体の有無と視覚誘発電位 (VEP)、体性感覚誘発電位 (SEP)、運動誘発電位 (MEP) 異常との関連を明らかにする。

研究方法

1992 年 1 月から 2007 年 9 月までに当科を受診し MRI 検査歴があり clinically definite MS (Poser 診断基準) と診断された患者で VEP を施行した 86 名 (抗 AQP4 抗体陽性 n=17)、上肢 SEP を施行した 67 名 (抗 AQP4 抗体陽性 n=12)、下肢 SEP を施行した 71 名 (抗 AQP4 抗体陽性 n=14)、上肢 MEP を施行した 72 名 (抗 AQP4 抗体陽性 n=14)、下肢 MEP を施行した 74 名 (抗 AQP4 抗体陽性 n=12) を対象とし、抗 AQP4 抗体陽性 (+) 群と陰性 (-) 群で比較した。ただし、脳幹および脊髄症状のみの患者 (脳幹脊髄型) に抗 AQP4 (+) 例はなく、除外した。VEP では P100 の潜時の遅延と誘発不能例の頻度を比較した。上肢 MEP では頸部と頭蓋刺激による中枢運動伝導時間と誘発不能例の頻度を比較した。下肢 MEP では腰部と頭蓋刺激による中枢運動伝導時間と誘発不能例の頻度を比較した。上肢 SEP では正中神経電気刺激による、N13 と N20 間の中枢感覚伝導時間と誘発不能例の頻度を比較した。下肢 SEP では後脛骨神経電気刺激による、N20 と P37 間の中枢感覚伝導時間と誘発不能例の頻度を比較した。

研究結果

少なくとも片眼の VEP が誘発されない患者は、抗 AQP4 (+) で 64.7%、AQP4 (-) で 34.8% と抗体陽性群で有意に多かった。少なくとも片眼の VEP 潜時が遅延した患者は、抗 AQP4 (+) で 23.5%、抗 AQP4 (-) で 53.6% と抗体陰性群で有意に多かった。

少なくとも片側の上肢 SEP の N13 または N20 が誘発されない患者は、抗 AQP4 (+) で 0%、抗 AQP4 (-) で 25.5% と有意に抗体陰性群で多かった。上下肢 MEP と下肢 SEP では誘発不能例と中枢伝導遅延例の頻度は抗 AQP 抗体の有無で有意差はなかった。

考察

当科で経験した抗 AQP4 抗体陽性者の大きな脳病巣は全て MRI では vasogenic edema の所見であった。AQP4 ノックアウトマウスでは vasogenic edema が遷延することが報告されている。従って、抗 AQP4 抗体は AQP4 分子 (又は astrocyte foot process) を障害することで、vasogenic edema を増悪させている可能性がある。視神経はスペースに限りのある視神経管部で浮腫により圧迫、循環障害をきたしやすいため壊死に陥りやすいと考えられる。このことが VEP 誘発不能が多いことに関与していると思われる。

また頸髄後索障害の頻度が少ないのは、抗 AQP4 抗体陽性例では長大な脊髄病巣が胸髄に生じやすく頸髄には少ないことを反映して

いると考えられた。

結論

抗 AQP4 抗体は視神経の重度の障害に寄与し、陽性例では脱髄とは異なる機序の存在が示唆された。抗 AQP4 抗体陽性患者では頸髄レベルの後索路楔状束の障害が軽度であることが示唆された。

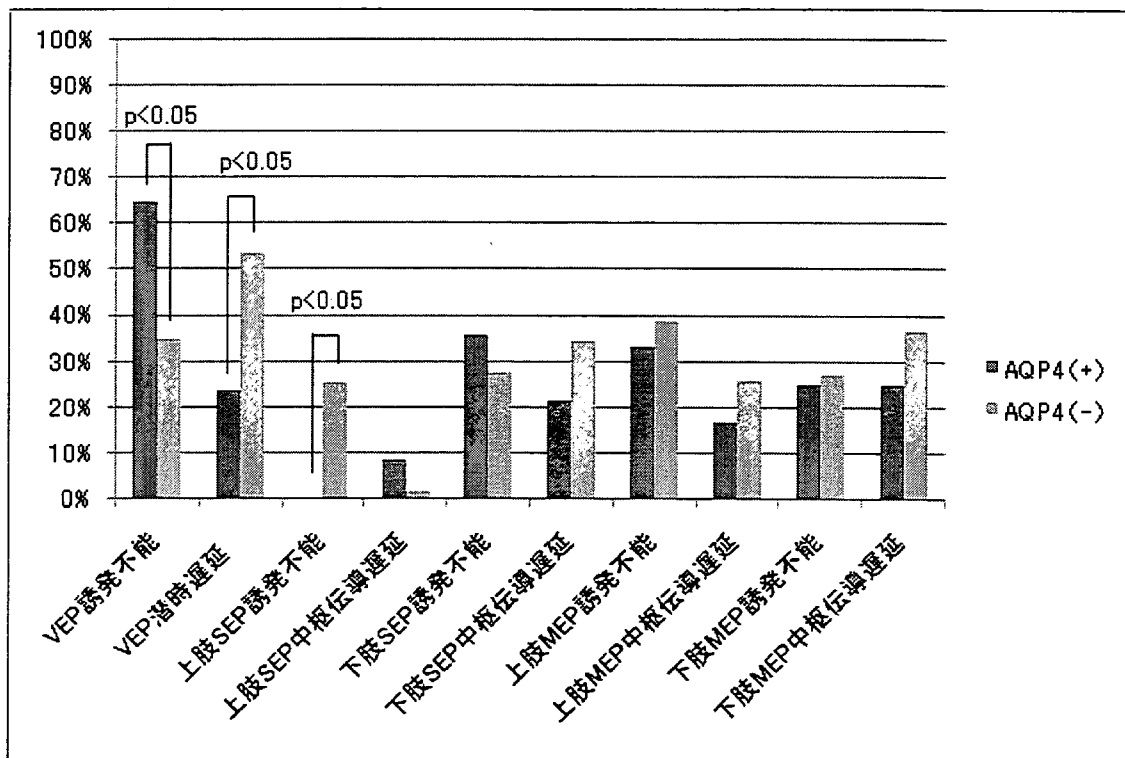
健康危険情報

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



古典型多発性硬化症と Neuromyelitis optica への Optical Coherence Tomography 利用の試み

班 員 宇多野病院神経内科 ○田中正美
共同研究者 宇多野病院神経内科 富田 聡
京都大学眼科 森下志帆
NHO 西新潟中央病院神経内科 田中恵子

研究要旨

retinal nerve fiber layer (RNFL)の厚さを測定する Optic coherence tomography (OCT)を用いて、古典型多発性硬化症 (CMS)と Neuromyelitis optica (NMO)患者で、視神経炎による網膜神経節細胞の軸索変性を評価する試みを行った。本法は CMS/NMO 患者での視神経変性の評価に重要であり、広く利用されるべき検査法であると考えられた。

研究目的

多発性硬化症 (MS)は中枢神経を場とする炎症性疾患であるが、炎症と変性の二種類の病態を呈し、特に後者は日常生活動作を制限するため、今後の重要な進行予防や治療のターゲットである。変性過程の指標として最も利用されているのは脳 MRI であるが、病初期に変性の診断には利用しにくい。

最近、欧米では急速に MS での Optic coherence tomography (OCT)への関心が増えている。眼科領域では緑内障の診断などに利用されているが、視神経炎による軸索変性で、網膜内の網膜神経節細胞の軸索から形成される、retinal nerve fiber layer (RNFL)の厚さが減少することが相次いで報告されている¹⁾⁻⁵⁾。しかも、この現象は、たった1回の視神経炎

でも認められ、MS では脳萎縮と関連している。当院では、2007年10月に導入された。本格的に作動したのは11月中旬以降であるが、本法はきわめて重要な検査法と考えられるので、限られたデータしかないが、紹介したい。

対象と方法

本研究は宇多野病院の倫理委員会の承認の下で行われた。

対象は、当院通院中の古典型 MS と Wingerchuk らの診断基準を満足する Neuromyelitis optica (NMO)患者で、視神経機能については、視力検査、中心フリッカー値 (CFF)、VEP の計測を行った。

OCT は (株)トプコンメディカルジャパン社製 3D OCT-1000 を用いた。スキャン幅 6.0 mm、スキャンサイズ 512x128 で撮

影した。今回は、乳頭周囲の RNFL の計測で評価した。

抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4) 測定は、田中恵子が既報の方法により臨床情報を見ずに blind で判定した。

結 果

症例 1 59 歳女性。SMS、PRMS (NMO)、centrally located long spinal cord lesions (LCL) 陽性、CSF-OCB 陽性、抗 AQP4 抗体陰性。視力・視野障害の既往はない。左眼での RNFL の厚さの最低値は $42\mu\text{m}$ で他の部位は 59 から 91 であったが、右眼では多くは 45 から 108 であったが、35 と著減している部位が認められた。

症例 2 47 歳女性、脊髄炎 1 回のエピソード (NMO spectrum)、LCL 陽性、CSF-OCB 陰性、抗 AQP4 抗体陽性。視力・視野障害の既往はない。左眼は 42 から $101\mu\text{m}$ であったが、右眼は 35 から 98 で、一部 31 と著減していた。

OCT で評価される RNFL の変化について、その原因に関する考察についても紹介する。

結 論

OCT は視神経炎の補助診断として、変性の進行を予防することを目的とした長期的治療効果を判定する際の指標として有用と思われ、国内でも広く利用されるべき技術と思われる。

文 献

- 1). Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, Altmann DR, Garway-Heath DF, Thompson AJ, Plant GT, Miller DH. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol.* 2005; 58:383-91.
- 2). Frohman E, Costello F, Zivadinov R, Stuve O, Conger A, Winslow H, Trip A, Frohman T, Balcer L. Optical coherence tomography in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2006; 5: 853-63.
- 3). Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, Smith SA, Pulicken M, Balcer LJ, Frohman EM, Cutter G, Calabresi PA. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 1603-9.
- 4). Kallenbach K, Frederiksen J. Optical coherence tomography in optic neuritis and multiple sclerosis: a review. *Eur J Neurol* 2007; 14: 841-9.
- 5). Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, Frohman E, Cutter G, Calabresi PA. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 69: 2085-92

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