

倍)、CD8(Santa Cruz Biotechnology 希釈10倍)を用いた免疫染色を行い、各時期における病変部の出現細胞の種類を検討および病変の強さとの相関を判定量的に行った。

倫理面での配慮

動物実験に際しては両施設倫理委員会動物実験規定を遵守して行った。

研究結果

1) 急性期:

a) 3日:

DA、DAL_{Pro}、GDVII ともに接種後3日にはIba1の免疫染色では接種側で優位に多数の活性化型ミクログリアが認められた。GDVIIではこれに加えてさらにCD8+リンパ球も出現していた。

b) 7日:

7日では大脳実質に血管周囲のリンパ球浸潤を主体とする病変が形成され始め、免疫染色では3日よりさらに多数のミクログリアが認められ、DA、DAL_{Pro}ではリンパ球の多くはTリンパ球であった。リンパ球浸潤は病変周囲、大脳実質内Virchow-Bobin腔内に見られ、髄膜炎も伴っていた。CD3、CD8の免疫染色ではCD3+リンパ球の50%-60%がCD8+であるが、CD8-のリンパ球もかなり混在していた。GDVIIでは脳幹部を主体に強い炎症が見られ、接種後7日以内にマウスはすべて死亡した。DAおよびDAL_{Pro}では脳幹部、脊髄にミクログリア、CD8+リンパ球浸潤が認められ、その程度には差はなかった。

2) 慢性期:

慢性期(45日、90日)の組織学的検索はDAおよびDAL_{Pro}について行った。大脳において既報のごとくDAL_{Pro}では白質を含む壊死

病変が存続し、海綿状の脱髄巣または軸索、神経基質の崩壊や壊死巣が顕著にみられた。DAでは、髄膜に多数のCD8+リンパ球の浸潤が認められた。DAの大脳においてはリンパ球浸潤が実質内、髄膜いずれにおいても浸潤リンパ球数はほとんど見られなくなった。

免疫染色ではDAL_{Pro}による病変周囲にはIba1陽性の樹状の突起をもつ活性型ミクログリアおよび病変内には泡沫状の細胞質をもつマクロファージが認められ、更に急性期(3日、7日)と同様に病変内にはCD8+リンパ球も多数認められた。脊髄においてはDAとDAL_{Pro}の間ではHE-LFB染色でも免疫染色でも病変部の所見に差は見られなかった。

考察および結語

今回ミクログリアおよび細胞障害性作用をもつCD8+リンパ球に注目し、変異株と野生株2種の間でこれら免疫担当細胞の経時的变化の比較を行ったが、これらの免疫担当細胞浸潤の時間的、空間的变化は既報のウイルス分離の結果と一致したが、3株間では初期の免疫応答の起きる急性においてはミクログリア、CD8+リンパ球の反応には明瞭な差は認められなかった。今後、CD4+リンパ球との関連やウイルス自体の生物学的特性の検討が病態の解明に必要と考えられた。しかし、病変の推移や病変の強さとミクログリアや細胞障害性作用を持つCD8+リンパ球の浸潤の程度とは相関があり、これらの細胞が病変の形成に関与しているものと考えられ、多発性硬化症(MS)においてもCD8+リンパ球の作用が病変形成に重要であると考えられていることから、大脳白質病変が惹起されるDAL_{Pro}感染実験系はMSに代表さ

れる中枢神経脱髄疾患の研究に有用なモデルになりうるものと考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

ウイルス誘導の多発性硬化症動物モデルであるタイラーウイルス誘導による脱髄疾患の経口的ウイルス摂取による抑制

分担研究者 高 昌星¹⁾

共同研究者 矢彦沢裕之²⁾, Bong-Su Kang²⁾, Byung S. Kim^{2), 3)}

研究要旨

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)タイラー脳脊髄炎ウイルス(Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV)による免疫性脱髄疾患の動物実験モデル(TMEV-induced demyelinating disease: TMEV-IDD)は多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の病因の解明及び治療の開発に非常に有用である。TMEVはマウスに経口的に感染するが、発症するのは稀である。経口ワクチンが多くのウイルス感染症で用いられているが、その発症抑制機序は未だ不明な点が多い。今回我々はTMEVを経口的に投与し、TMEV-IDDの発症抑制機序を腹腔内投与と比較検討した。4~6週齢のSJL/Jマウス右脳内にTMEV BeAn株を一匹あたり 1×10^6 PFU (plaque-forming unit)を接種した。TMEV脳内接種の一定期間前にワクチンとして経口または腹腔内に 1×10^7 PFUの生TMEVを投与した。TMEV脳内接種45日前に腹腔内にワクチンとして生TMEVを 1×10^7 PFU投与した群では対照群に比し、有意にTMEV-IDDを抑制した($p < 0.0001$)。一方、TMEVを 1×10^7 PFU経口投与した群ではTMEVを 1×10^7 PFU腹腔内投与した群と比べてもさらに有意にTMEV-IDDを抑制した($p < 0.01$)。ワクチン投与としては腹腔内投与よりも経口投与の方が優れていた。TMEV脳内接種30日前に生TMEVを 1×10^7 PFU経口投与した群では対照群に比し、TMEV-IDDの抑制は軽度であり、経口ワクチンとしてTMEVを投与する場合には少なくとも45日以上の間隔が必要であることが明らかとなった。経口的TMEV投与群ではTMEV脳内接種後の慢性持続感染が対照群に比し有意に低下していた。経口的TMEV投与群と腹腔内TMEV投与群との間には末梢血におけるT細胞応答に差はみられなかったが、血清中のTMEV抗体価は経口的TMEV投与群で著明に高値であった。さらに経口的TMEV投与群では中枢神経系内にB細胞の浸潤がウイルス特異的CD4+およびCD8+T細胞と同様にみられた。今回、TMEVワクチン投与としては腹腔内投与よりも経口投与の方が優れていることが明らかとなった。さらに経口的TMEV投与群では中枢神経系内にB細胞の浸潤がみられた。TMEV-IDDの発症を予防するための生ウイルス投与は経口的投与が効果的であり、十分な防御的免疫応答を得るにはある一定の期間を要することが明らかとなった。本研究によりMSの予防法が拓かれることが期待される。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)はヒトにおける中枢神経系脱髄疾患の代表的疾患であり、その発症機序に中枢神経系の髄鞘に対する自己免疫が関与していると考えられているが、現

在なおその起炎抗原は不明である。MSでは自己免疫を誘導する因子は不明であるが何らかのウイルス感染がその引き金になっているものと考えられている。この観点より感受性マウスにMSに酷似した脱髄性病変を引き起こすタイラー脳脊髄炎ウイルス(Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV)による免疫性脱髄疾患の動物実験モデル(TMEV-induced demyelinating disease: TMEV-IDD)はMSの病因

1)信州大学医学部保健学科

2)Northwestern 大学医学部微生物学-免疫学

3)Northwestern 大学医学部病理学

の解明及び治療の開発に非常に有用である。TMEV は広くマウスに経口的に感染するが、発症するのは極めて稀である。経口ワクチンが多いのウイルス感染症で用いられているが、その発症抑制機序は未だ不明な点が多い。今回我々は TMEV を経口的に投与し、TMEV-IDD の発症抑制機序を腹腔内投与と比較検討した。

研究方法

MS の動物モデルとして、MS のウイルス感染モデルであり、慢性進行型 MS の動物実験モデルであるタイラー脳脊髄炎ウイルス(Theiler's murine encephalomyelitis virus: TMEV)による免疫性脱髄疾患(TMEV-IDD)を作製した。TMEV BeAn 株は 7.5%ウシ胎児血清を含む DMEM 培養液を用い、BHK-21(baby hamster kidney-21)細胞内で繁殖させた後、純化したものを用いた(173R)。4~6 週齢の SJL/J マウス右脳内に TMEV BeAn 株を一匹あたり 1×10^6 PFU (plaque-forming unit)を接種した。TMEV 脳内接種の一定期間前にワクチンとして経口または腹腔内に 1×10^7 PFU の生 TMEV を投与した。TMEV 接種後連日、臨床症状をスコアー化して記録し、ワクチン投与群および対照群と比較検討した。さらにまたマウス血清中の TMEV 抗体価、および末梢や中枢神経系の免疫担当細胞などの免疫学的指標を検索した。

研究結果

TMEV 経口投与または腹腔内投与単独では TMEV-IDD は 150 日間の観察でも全く発症はしなかった。一方 TMEV 脳内接種では 60 日までに 100%が TMEV-IDD を発症した。TMEV 脳内接種 45 日前に腹腔内にワクチンとして生 TMEV を 1×10^7 PFU 投与した群では対照群に比し、有意に TMEV-IDD を抑制した($p < 0.0001$)(図2A)。一方、TMEV を 1×10^7 PFU 経口投与した群では TMEV を 1×10^7 PFU 腹腔内投与した群と比べてもさらに有意に TMEV-IDD を抑制した($p < 0.01$)(図2A)。こうした結果から、ワクチン投与としては腹腔内投与よりも経口投与の方が優れていることが明らかとなった。また TMEV 脳内接種 30 日前に生 TMEV を 1×10^7 PFU 経口投与した群で

は対照群に比し、TMEV-IDD の抑制は軽度であった(図1)。このことから経口ワクチンとして TMEV を投与する場合には少なくとも 45 日以上の間隔が必要であることが明らかとなった。経口的 TMEV 投与群では TMEV 脳内接種後の慢性持続感染が対照群に比し有意に低下していた(図2B)。経口的 TMEV 投与群と腹腔内 TMEV 投与群との間には末梢血における T 細胞応答に差はみられなかったが(図3)、血清中の TMEV 抗体価は経口的 TMEV 投与群で著明に高値であった(図5)。さらに経口的 TMEV 投与群では中枢神経内に B 細胞の浸潤がウイルス特異的 CD4+および CD8+T 細胞と同様にみられた(図4)。

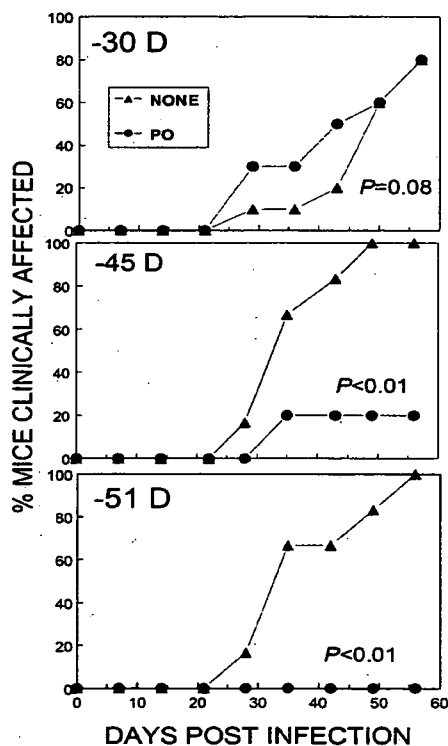


図 1: TMEV 経口投与(PO)を脳内接種(IC) 45 日前または 51 日前に施行した場合には TMEV-IDD を有意に抑制した。

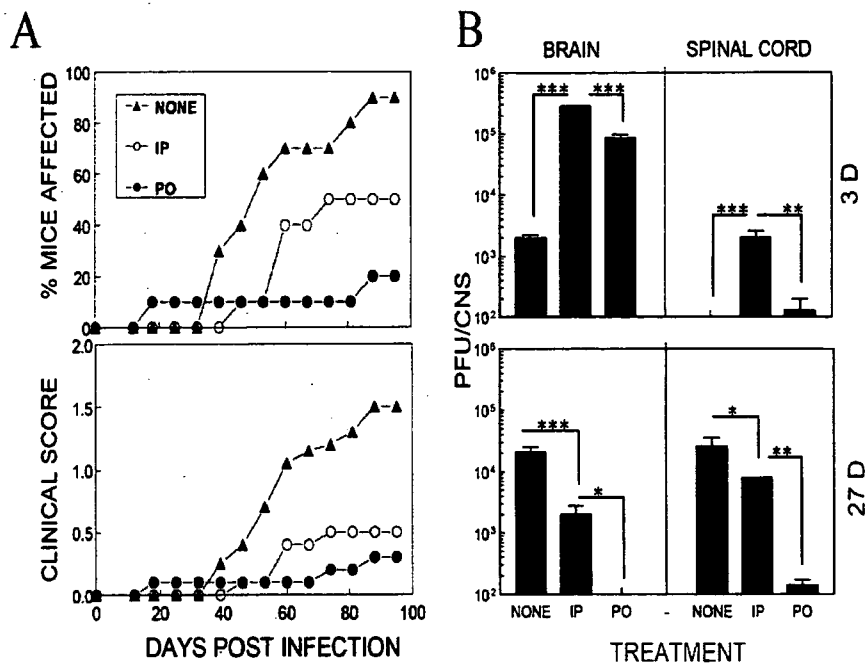


図2. A: TMEV 経口投与(PO)の方が腹腔内投与 (IP)よりも TMEV-IDD を抑制した。
 B: TMEV 経口投与(PO)の方が腹腔内投与 (IP)よりも TMEV 複製を抑制した。

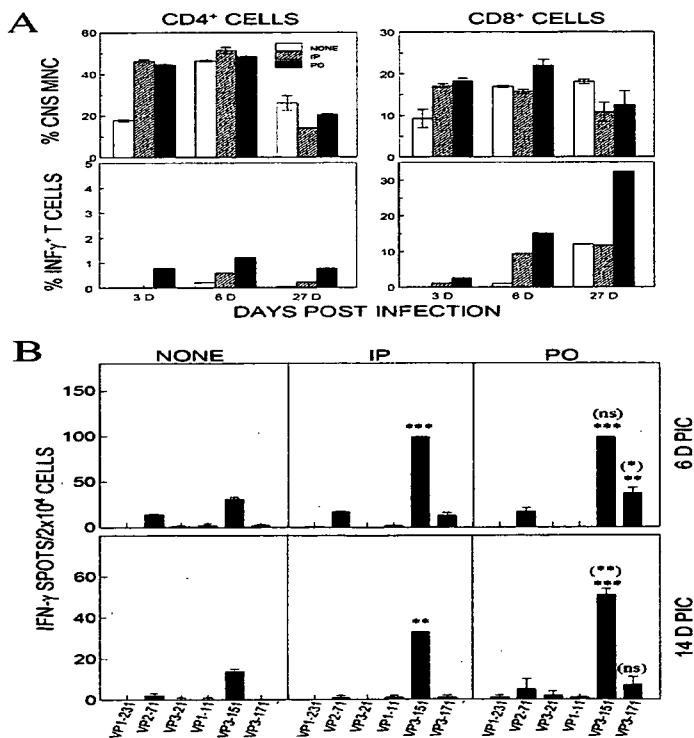


図3. A: Flow Cytometry. B: Elispot assay. IC 初期の CNS における抗ウイルス CD4⁺ 及び CD8⁺T 細胞応答は PO で最も高く、次いで IP、で対照群で最も低かった。

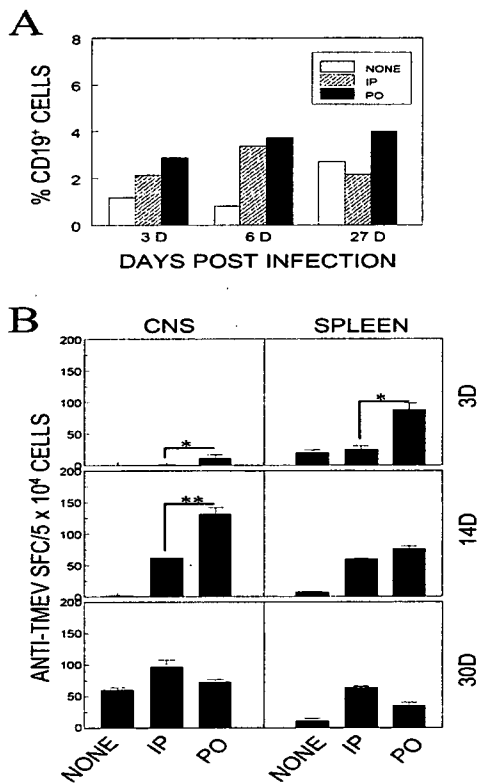


図4: A: Flow cytometry
CNS における TMEV 特異的 CD19+ B cells は PO で上昇している。
B: ELISPOT Assay
抗 TMEV 抗体産生 B cells は CNS でも末梢でも PO で IC 初期(3-14d)で高い。

考察

今回、TMEV ワクチン投与としては腹腔内投与よりも経口投与の方が優れていることが明らかとなった。また経口ワクチンとして TMEV を投与する場合には少なくとも 45 日以上の間隔が必要である。経口的 TMEV 投与群では TMEV 脳内接種後の慢性持続感染が対照群に比し有意に低下しており、血清中の TMEV 抗体価は著明に高値であった。さらに経口的 TMEV 投与群では中枢神経系内に B 細胞の浸潤がみられた。TMEV-IDD の発症を予防するための生ウイルス投与は経口的投与が効果的であり、十分な防御的免疫応答を得るにはある一定の期間を要する

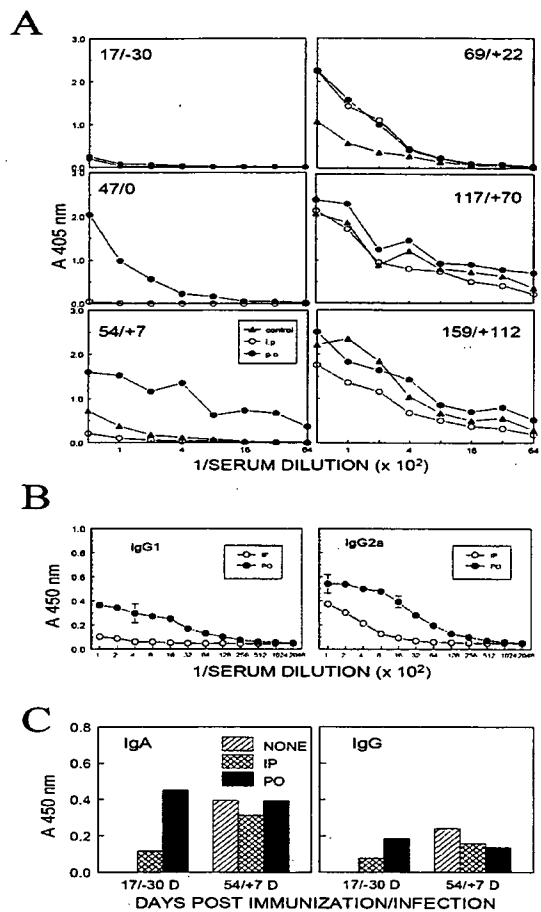


図5: A: TMEV 特異抗体は PO のみ IC 日及び IC 後 7 日で高値を示した。
B: TMEV 抗体は PO で IgG1 及び IgG2 の両方が高値を示した。
C: 唾液中抗 TMEV 抗体 (IgA 及び IgG) PO で IC 前に高値を示し、IC7 日後で差がない。

ことが明らかとなった。本研究により MS の予防法が拓かれることが期待される。

結論

TMEV-IDD の発症を予防するための生ウイルス投与は経口的投与が効果的であり、十分な防御的免疫応答を得るにはある一定の期間を要する。本研究により MS の予防法が拓かれること

が期待される。

健康危険情報
なし

研究発表

1. 論文発表

1. Kim H, Moon C, Ahn M, Matsumoto Y, Koh C-S, Kim MD, Shin T: Increased phosphorylation of caveolin-1 in the sciatic nerves of Lewis rats with experimental autoimmune neuritis. **Brain Res.** 1137: 153-160, 2007.
2. Hiratochi M, Nagase H, Kuramochi Y, Koh C-S, Ohkawara T, Nakayama K: The Delta intracellular domain mediates TGF- β /ACTIVIN signaling through binding to Smads and has an important bi-directional function in the Notch-Delta signaling pathway. **Nucleic Acids Res.** 35: 912-922, 2007.
3. Fuller A, Yahikozawa H, So EY, Dal Canto M, Koh C-S, Welsh CJ, Kim BS: Castration of male C57L/J mice increases susceptibility and estrogen treatment restores resistance to Theiler's virus-induced demyelinating disease. **J Neurosci Res.** 85: 871-881, 2007.
4. Kim H, Moon C, Ahn M, Lee Y, Kim S, Matsumoto Y, Koh C-S, Kim MD, Shin T: Increased phosphorylation of cyclic AMP response element-binding protein in the spinal cord of Lewis rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. **Brain Res.** 1162:113-120, 2007.
5. Kang B-S, Yahikozawa H, Koh C-S, Kim

BS: Oral administration of live virus protects susceptible mice from developing Theiler's virus-induced demyelinating disease. **Virology.** 15: 185-196, 2007.

2. 学会発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

アトピー性脊髄炎・アトピー関連末梢神経炎全国疫学調査

分担研究者 吉良 潤一

共同研究者 磯部 紀子, 河野 祐治, 河村 信利, 三野原 元澄

研究要旨

アトピー性脊髄炎 (AM) は, アトピー素因を背景として発症する脊髄炎である. アトピーが関連する病態は脊髄炎以外にも広く存在すると考えられ, アトピー性脊髄炎, アトピー関連性末梢神経炎について全国疫学調査を行った. その結果, 脊髄炎と末梢神経炎の合併例の存在が明らかになった. 先行するアトピー性疾患ごとに比較したところ, 脊髄炎では気管支喘息を含む気道アレルギーの先行があると, 運動麻痺の合併が多く, 末梢神経炎では, 気管支喘息の先行があると, 運動麻痺をきたしやすく, 症状が重篤で, 好酸球数の増加が顕著であることが分かった. このような相違がなぜ生じるのか不明な点が多く, 今後検討の必要がある.

研究目的

我々はアトピー素因を背景として発症する脊髄炎をアトピー性脊髄炎 (AM) として提唱してきた¹⁾²⁾. 2000年の全国臨床調査において, 本症例が全国に存在することが明らかとなった³⁾. また一部で末梢神経障害を合併することが分かり⁴⁾, 脊髄炎以外にも広く神経障害が引き起こされる可能性が示唆された. そこで, 今回, アトピー性疾患に伴う脊髄炎, 末梢神経炎の関連性, さらに, 末梢神経炎と各アトピー性疾患との関連性を明らかにする目的で全国臨床疫学調査を施行した.

研究方法

一次調査対象施設は神経学会教育施設, 教育関連施設, 2名以上の神経学会専門医所属施設および500床以上の病院とした. 対象疾患は, アトピー素因を有する脊髄炎, 末梢神経炎, Churg-Strauss症候群(CSS), Hopkins症候群, 平山病とした. ただし, 多発性硬化症, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎, 明らかな膠原病, 細菌感染症, ウイルス感染症, 先天性・遺伝性疾患による神経障害は除外とし, 2006

年10月31日までの患者数を調査した. 一次調査で患者の存在が報告された施設を対象に二次調査を行った. 二次調査ではアトピー素因を有する末梢神経炎と平山病については, 2000年1月1日から2006年10月31日までに新たに診断された症例のみ, アトピー素因を有する脊髄炎では2006年10月31日までの全症例とした.

研究結果

本疫学臨床調査は, 倫理委員会の承認を得た. 一次調査対象977施設中446施設より返答があり, 内訳は, 脊髄炎45施設/186例(男性96, 女性87, 不明3), CSS/末梢神経炎149施設/368例(男性122, 女性211, 不明35), 平山病77施設/239例(男性180, 女性31, 不明28), Hopkins症候群4施設/4例(男性3, 女性1)であった. 一次調査で症例が存在した190施設に二次調査票を送付し, 86施設より返答があった. 内訳は, CSS・末梢神経炎63施設/144例(男性59, 女性85, 発症年齢 55.9 ± 14.4 歳), 脊髄炎35施設/132例(男性78, 女性54, 35.5 ± 13.6 歳), 平山病29施設/53例(男性47, 女性6, 18.0 ± 5.8 歳), Hopkins症候群1施設/1例(男性1)であった.

九州大学大学院医学研究院神経内科学

脊髄炎では、アトピー性皮膚炎やアレルギー性鼻炎の先行が多く、急性、亜急性、緩徐な発症様式をとるものが3割ずつあり、初発症状は異常感覚が7割を占めた。経過中の症状では、感覚障害が運動麻痺よりも高率で、経過は47%で単相性、25%で動揺性であった。脊髄炎の22%で末梢神経伝導検査の異常、21%で針筋電図において神経原性の異常があった。また、脊髄炎全体の24%でVEPの異常を認めた。髄液細胞増多、蛋白増加が2-3割の症例であったが、軽度であった。脊髄炎を気道アレルギー先行あり群(n=60)、なし群(n=52)、寄生虫性脊髄炎群(n=14)に分け解析した。気道アレルギー先行群では、女性が多く、なし群は男性が多かった。症状では気道アレルギー先行群で運動麻痺を70%で認め、他群より有意に多かった。同群では気道アレルギーなし群に比し動揺性に経過した。MRIでは、全体の67%で病変があり、その72%は頸髄、37%で胸髄であった。3椎体以上の長い病変が寄生虫性脊髄炎では64%と有意に多かった。また、気道アレルギー先行群よりも気道アレルギーなし群、寄生虫性脊髄炎群で有意に造影された。寄生虫性脊髄炎では、末梢神経伝導検査の異常は他群より少なかった。神経症状の発症は大部分がアトピー疾患の病勢と無関係であったが、気道アレルギー先行群ではアレルギーの増悪期に発症したものが多かった。治療では、各治療の有効率は、ステロイド経口76%、ステロイドパルス80%、血液浄化療法(PE)79%、IVIg44%であった。うち、PEは気道アレルギー先行群全例で有効で、気道アレルギーなし群に比し有意に高かった。

末梢神経炎では、喘息の先行が多く、亜急性に、感覚異常で発症しやすく、経過中、感覚異常・運動麻痺とも8割以上でみられた。全体の12%で錐体路症状の合併があった。全体を喘息先行群、鼻炎先行群、気道アレルギー先行なし群に分け解析した。喘息先行群では、急性～亜急性発症が多く、疼痛を含む感

覚異常や運動麻痺を高率に來し、症状がより重篤であった。また、好酸球増多も高度で、末梢神経伝導検査の異常が多くみられた。一方、気道アレルギー先行なし群では、発症が緩徐で、錐体路障害の合併が有意に多く、髄液蛋白の上昇が高頻度にみられた。

考察

アトピー性疾患が先行する脊髄炎と末梢神経炎の両者とも、気道アレルギーの先行があると、運動麻痺を高率に來した。気道アレルギーにより上位および下位運動ニューロンが障害されやすいとも考えられるが、なぜそのような特徴がみられるのか不明であり、今後の課題である。

結論

- 1) アトピー関連脊髄炎・末梢神経炎の合併例が存在した。
- 2) 先行するアトピー性疾患により脊髄炎・末梢神経炎の臨床像・検査所見等に相違があった。脊髄炎では、気道アレルギーの存在下では、運動麻痺を來しやすく、動揺性に経過し、血液浄化がより有効であった。
- 3) 寄生虫性脊髄炎では長い病変をきたしやすき可能性がある。

文献

- 1) Kira et al. J Neurol Sci 148: 199-203, 1997.
- 2) Kira et al. JNNP 64: 676-679, 1998.
- 3) Osoegawa M, et al. J Neurol Sci, 209, 5-11, 2003
- 4) Osoegawa M, et al. Intern Med 41, 684-691, 2002

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

急性散在性脳脊髄炎における多発性硬化症疾患感受性遺伝子の検討

分担研究者 原 寿郎¹⁾

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

研究要旨

我々は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) の宿主要因の解明を目的に、多施設共同で症例を集積し、ADEM31例 (男15女16) の臨床像と遺伝要因の検討を行った。ADEM症例の発症年齢 (中央値) は7歳 (11か月~51歳) で、23例が感染後、4例がワクチン接種後であった。74%に発熱を認め、歩行障害 (58%)、意識障害 (45%) で発症し、軽度の炎症所見 (白血球数平均 11,000/ μ l、CRP 平均 0.84mg/dl) と髄液細胞増多 (平均 92/ μ l) を認めた。病変は皮質下白質 (57%)、脳室周囲白質 (63%)、脳幹 (43%)、小脳 (33%)、脊髄 (27%) に認められた。多発性硬化症に疾患感受性を示すことが報告されている *HLA-DR* 遺伝子、*IL2RA* 遺伝子、*IL7R* 遺伝子の解析を行い、ADEM群と対照群で相関解析を行ったが、遺伝子型頻度、アレル頻度ともに有意な相違は認められなかった。今後、統計学的な検出力を高めるため、さらに症例を集積する必要がある。

研究目的

急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) は、主に急性感染症後や予防接種後の小児に認められる、散在性の脱髄性病変を主体とする急性脳脊髄炎である。ADEMは生体に侵入した感染病原体やワクチンによって誘導された、自己免疫応答による二次性脳炎と考えられ、その病態には感染病原体に関連す

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

る要因に加え、宿主の免疫的特性などの宿主要因が関与することが予想される。

ADEMと同様に、中枢神経系への自己免疫応答が病態に関わると考えられる多発性硬化症 (MS) では、その発症や病態に遺伝要因が関与することが知られている。2007年、MS患者の大規模集団でのゲノムワイド研究の結果、*HLA-DRA* 遺伝子、*IL2RA* 遺伝子および *IL7R* 遺伝子に存在する一塩基多型 (SNP) が MS と関連を示すことが明らかにされた¹⁾。また、別の研究からも *IL7R* 遺伝子の特定のアレルと MS との関連性が報告された^{2,3)}。

本研究は、これまでに多施設共同で集積した ADEM 症例において前述の研究で疾患感受性を示した *HLA-DRA*、*IL2RA*、*IL7R* 遺伝子の解析を行い、これらの遺伝子の ADEM における疾患感受性を検討することを目的とする。

研究方法

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

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

解析対象遺伝子は MS の疾患感受性遺伝子と考えられる major histocompatibility complex, class II, DR alpha 遺伝子 (*HLA-DRA*)、interleukin 2 receptor, alpha 遺伝子 (*IL2RA*)、interleukin 7 receptor 遺伝子 (*IL7R*) とし、先行研究結果^{1,2,3}と NCBI で公開されている日本人のデータをもとに SNP を選択し (表 1)、それぞれ遺伝子型を決定した。遺伝子タイピングは TaqMan SNP Genotyping Assays (Applied Biosystems) を用いて行った。

(倫理面への配慮)

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

表 1 本研究で解析を行ったSNPs

解析遺伝子	解析SNP	アレル	領域	変異タイプ
<i>HLA-DRA</i>	rs7192	G/T	Exon 4	Nonsynonymous V242 L
<i>IL2RA</i>	rs12722489	A/G	Intron 1	
<i>IL2RA</i>	rs2104286	A/G	Intron 1	
<i>IL7R</i>	rs1494555	C/T	Exon 4	Nonsynonymous V138I
<i>IL7R</i>	rs6897932	T/C	Exon 6	Nonsynonymous T244I
<i>IL7R</i>	rs987106	A/T	Intron 6	

研究結果

ADEM 患者の臨床像

31 名の ADEM 症例が集積された。

1) 患者背景

性	男性 15 名	女性 16 名
発症年齢	median 7.0 歳 (11 か月～50 歳)	
亜分類	感染症後	23 例 (74%)
	ワクチン接種後	4 例 (13%)

特発性 4 例 (13%)

感染/ワクチン接種から発症までの日数
平均 13.1 日 (0-32)

2) 初発症状 (%は示したものの割合)

初発症状

発熱 74%、頭痛 48%、嘔吐 35%

歩行障害 58%、意識障害 45%、視覚障害 26%、
精神症状 19%、けいれん 19%、運動失調 19%
項部硬直 35%

3) 初診時血液・髄液所見

i 血液

白血球数 平均 11,000/ μ l

CRP 平均 0.84mg/dl

ii 髄液

細胞数 平均 92/ μ l

蛋白 平均 48mg/dl

オリゴクローナルバンド 2 例検出 (26 例中)

4) 画像所見 (%は示したものの割合)

大脳皮質下白質 57%

脳室周囲白質 63% 基底核・視床 50%

脳幹 43%、小脳 33%、脊髄 27%

遺伝子多型の解析

1. *HLA-DRA* 遺伝子多型の解析 (表 2)

ADEM 患者群と対照群で、アレル頻度と遺伝子型頻度に有意な差は認められなかった。

2. *IL2RA* 遺伝子多型の解析 (表 2)

二つの SNPs ともに ADEM 患者群と対照群で、アレル頻度と遺伝子型頻度に有意な差は認められなかった。

3. *IL7R* 遺伝子多型の解析 (表 2、3)

三つの SNPs いずれも ADEM 患者群と対照群で、アレル頻度と遺伝子型頻度に有意な差は認められなかった。また、三つの SNPs を用いて、ハプロタイプ頻度の推定を行ったが、いずれのハプロタイプも患者群と対症群で有意な頻度の差は認められなかった。

表2. 各 SNPs の解析結果

HLA-DR							
rs7192	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
TT	6(0.19)	13(0.21)	0.88	T	24(0.39)	50(0.40)	0.9
TG	12(0.39)	24(0.38)	0.95	G	38(0.61)	76(0.60)	
GG	13(0.42)	26(0.41)	0.95				
	31	63	0.99 *		62	126	
IL2RA							
rs2104286	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
AA	26(0.84)	46(0.82)	0.84	A	57(0.92)	102(0.91)	0.85
AG	5(0.16)	10(0.18)		G	5(0.08)	10(0.09)	
GG	0	0					
	31	56			62	112	
rs12722489							
rs12722489	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
GG	26(0.84)	51(0.84)	0.97	G	57(0.92)	112(0.92)	0.98
GA	5(0.16)	10(0.16)		A	5(0.08)	10(0.08)	
AA	0(0)	0(0)					
	31	61			62	122	
IL7R							
rs1494555	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
TT	11(0.35)	15(0.25)	0.29	T	35(0.56)	58(0.48)	0.3
TC	13(0.42)	28(0.47)	0.67	C	27(0.44)	62(0.52)	
CC	7(0.23)	17(0.28)	0.56				
	31	60	0.56 *		62	120	
rs6897932							
rs6897932	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
TT	0(0)	2(0.03)		T	7(0.11)	20(0.16)	0.36
TC	7(0.23)	16(0.26)	0.7	C	55(0.89)	102(0.84)	
CC	24(0.77)	43(0.70)	0.48				
	31	61			62	122	
rs987106							
rs987106	ADEM	Control	p 値	allele	ADEM	Control	p 値
TT	18(0.58)	29(0.50)	0.47	T	48(0.77)	82(0.71)	0.34
TA	12(0.39)	24(0.41)	0.81	A	14(0.23)	34(0.29)	
AA	1(0.03)	5(0.09)	0.66				
	31	58	0.56 *		62	116	

() 内は頻度
p 値: 2x2 χ^2 検定による。* は 3x2 χ^2 検定

表3. Haplotype 解析の結果

IL7R						
	rs1494555	rs6897932	rs987106	ADEM	Control	p 値
Haplotype 1	T	C	T	0.56	0.45	0.19
Haplotype 2	C	C	T	0.21	0.25	0.48
Haplotype 3	C	T	A	0.11	0.13	0.65
Haplotype 4	C	C	A	0.11	0.11	0.93

考察

MS 疾患感受性遺伝子の大規模研究結果をもとに ADEM 患者の解析を行ったが、ADEM との関連を示す SNP を見出すことはできなかった。この原因として、①今回の解析遺伝子と ADEM との関連性が弱く、少数の検体では統計学的有意性を検出することが困難であるためということが考えられる。また、②大規模研究で報告された遺伝子が日本人でない検体をもとに行われていることから、日本人では関連が低い SNP が選ばれている可能性もある。今後、症例数をさらに増やし、解析を行っていく必要がある。

結論

- 1) 多施設共同研究で ADEM 症例 31 例 (男 15 女 16) を集積した。発症年齢は median 7.0 歳で、

23 名(74%)が感染後 ADEM であった。

- 2) ADEM 症例の 74% に発熱を認め、歩行障害

58%、意識障害 45% で発症し、初診時に軽度の炎症所見と髄液細胞増多を認めた。大脳白質病変は皮質下で 57%、脳室周囲では 63% に認め、脳幹 43%、小脳 33%、脊髄 27% であった。

- 3) ゲノムワイド研究で MS 疾患感受性が示された *HLA-DR* 遺伝子、*IL2RA* 遺伝子、*IL7R* 遺伝子の一塩基多型の解析を行い、ADEM 群と対照群で相関解析を行ったが、遺伝子型頻度、アレル頻度ともに有意な相違は認められなかった。

文献

1. The International Multiple Sclerosis Genetic Consortium. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med* 357: 851-862, 2007.
2. Gregory SG, et al. Interleukin 7 receptor α chain (IL7R) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet* 39: 1083-1091, 2007.
3. Lundmark F, et al. Variation in interleukin 7 receptor α chain (IL7R) influences risk of multiple sclerosis. *Nat Genet* 39:1108-1113, 2007.

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案特許：なし

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎における髄液サイトカイン解析

分担研究者 古川 漸¹⁾

共同研究者 市山高志¹⁾、庄司紘史²⁾

研究要旨

【目的】非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) における免疫病態を髄液サイトカイン解析の面から検討した。

【方法】対象は NHALE 12 例。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎 13 例。方法は凍結保存髄液を用いて interferon- γ (IFN- γ)、tumor necrosis factor- α (TNF- α)、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10 を cytometric bead array で、soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) を ELISA 法で測定した。検定は Mann-Whitney 検定で行った。

【成績】NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN- γ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN- γ : $p = 0.014$; sTNFR1: $p = 0.011$)。IL-6、IL-10 値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4 値は両群とも有意な上昇を認めなかった。

【考察】両者とも炎症性サイトカインである IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。NHALE 群で IFN- γ が上昇しないことはウイルス主体の病態でないことが示唆された。NHALE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

【結論】NHALE の病態におけるサイトカインの関与が示唆された。

A. 研究目的

非ヘルペス性急性辺縁系脳炎 (NHALE) について、これまで筆者らは少数例の検討ではあるが、髄液中 IL-6 の上昇がみられた炎症期において髄液中 IFN γ の上昇がないことをあきらかにした。ウイルスの中枢神経系への直接侵襲ではないインフルエンザ脳症において、髄液中 IFN γ の

上昇がないことを報告しており、NHALE も、主な病態はウイルスの中枢神経系への直接侵襲でない可能性を示唆した。本年度は症例数を増やして解析を行った。また組織障害作用の強い tumor necrosis factor- α (TNF- α) の真の生物学的活性を反映する soluble TNF receptor 1 (sTNFR1) も検討した。

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科小児科学分野

²⁾ 国際医療福祉大学リハビリテーション学部

B. 研究方法

対象は1996年1月～2007年10月に山口大学医学部附属病院小児科、久留米大学医学部附属病院第一内科に入院した対象はNHALE 12例（男性5例、女性7例；14～82歳、平均47歳）。疾患コントロール群として単純ヘルペス脳炎13例（男児8例、女児5例；26～76歳、平均54歳）。方法は凍結保存髄液を用いて interferon- γ (IFN- γ)、TNF- α 、interleukin-2 (IL-2)、IL-4、IL-6、IL-10 を cytometric bead array で、sTNFR1 を ELISA 法 (Bender Medsystems 社) で測定した。検定は Mann-Whitney 検定で行った。

(倫理面への配慮)

検体採取に際し、患者か保護者の同意を得た。また結果を発表する際には氏名は公表しないことから本研究の対象患者の人権は擁護されるものとする。

C. 研究結果

NHALE 群の IL-6、IL-10 および HSE 群の IL-6、IL-10、IFN- γ 、sTNFR1 値は非感染性非炎症性神経疾患 (コントロール群) に比して有意に高値だった。NHALE 群と HSE 群の比較では、IFN- γ 、sTNFR1 値が後者で有意に高値だった (IFN- γ : $p = 0.014$; sTNFR1: $p = 0.011$)。IL-6、IL-10 値は両群間で有意差を認めなかった。TNF- α 、IL-2、IL-4 値は両群とも有意な上昇を認めなかった。

D. 考察

NHALE 群および HSE 群の症例を増やし

て再検討を行った。両者とも炎症性サイトカインである IL-6 と抗炎症性サイトカインである IL-10 の有意な上昇を認め、中枢神経系内での炎症の存在を示唆した。また症例数を増やしても IFN- γ は HSE 群で上昇し、NHALE 群では上昇を認めなかった。組織障害性の強い炎症性サイトカインである TNF- α の真の生物学的活性を示すとされる sTNFR1 値は画像上も組織破壊が顕著な HSE 群で上昇し、NHALE 群では上昇を認めなかった。NHALE 群で髄液 sTNFR1 値の上昇を認めなかったことは組織破壊が顕著でないことを示唆し、HSE 群に比し予後が良好なこととの関連が考えられた。

E. 結論

NHALE の炎症病態過程でのサイトカインの関与が示唆された。

[参考文献]

- 1) Asaoka K, Shoji H, Nishizaka S, Ayabe M, Abe T, Ohori N, Ichiyama T, Eizuru Y: Non-herpetic acute limbic encephalitis: cerebrospinal fluid cytokines and magnetic resonance imaging findings. Intern Med 43: 42-48, 2004.
- 2) Ichiyama T, Morishima T, Isumi H, Matsufuji H, Matubara T, Furukawa S: Analysis of cytokine levels and NF- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells in influenza virus-associated encephalopathy. Cytokine 27: 31-37, 2004.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ichiyama T, Kajimoto M, Hasegawa M, Hashimoto K, Matsubara T, Furukawa S. Cysteinyl leukotrienes enhance TNF- α -induced matrix metalloproteinase-9 in human monocytes/macrophages. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 608-614.

2. Kajimoto M, Ichiyama T, Akashi A, Suenaga N, Matsufuji H, Furukawa S. West syndrome associated with mosaic Down syndrome. *Brain Dev* 2007; 29: 447-449.

3. Ichiyama T, Morishima T, Kajimoto M, Matsushige T, Matsubara T, Furukawa S. Matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of metalloproteinases 1 in influenza-associated encephalopathy. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 542-544.

4. Hotta N, Ichiyama T, Shiraishi M, Takekawa T, Matsubara T, Furukawa S. Nuclear factor- κ B activation in peripheral blood mononuclear cells of children with sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: 2395-2401.

5. Ichiyama T, Suenaga N, Kajimoto M, Tohyama J, Isumi H, Kubota M, Mori M, Furukawa S. Serum and CSF levels of cytokines in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *Brain Dev* 2008; 30: 47-52.

6. Ichiyama T, Matsushige T, Kajimoto M, Tomochika K, Matsubara T, Furukawa S. Dexamethasone decreases cerebrospinal fluid soluble tumor necrosis factor receptor 1 levels in bacterial meningitis. *Brain Dev* in press

7. Suenaga N, Ichiyama T, Kubota M, Isumi H, Tohyama J, Furukawa S. Roles of matrix metalloproteinase-9 and tissue inhibitors of

metalloproteinases 1 in acute encephalopathy following prolonged febrile seizures. *J Neurol Sci* in press

8. Honda R, Ichiyama T, Maeba S, Sunagawa S, Furukawa S. Male siblings with tibia-metacarpal type of chondrodysplasia punctata without maternal factors. *Brain Dev* in press

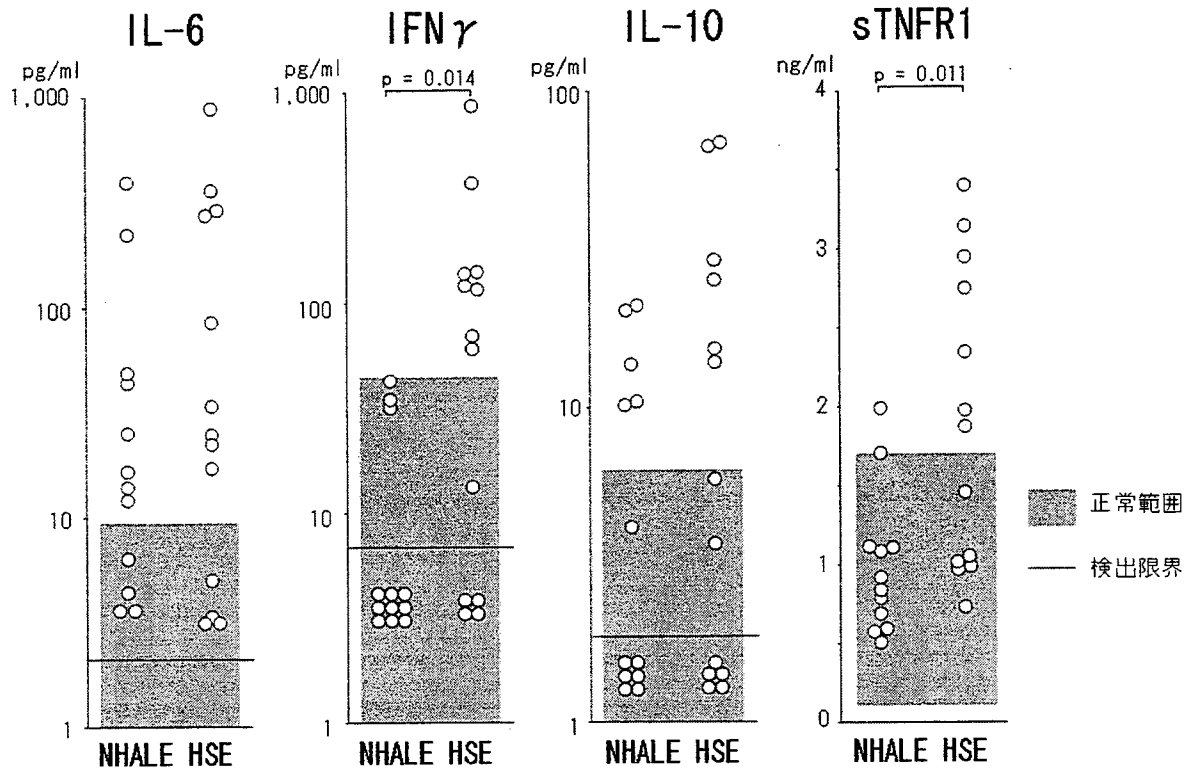
9. Asada K, Ichiyama T, Okuda Y, Okino F, Hashimoto K, Nishikawa M, Furukawa S. Cytokine levels in sputum of patients with tracheostomy and profound multiple disabilities. *Cytokine* in press

2. 学会発表

1. 市山高志、末永尚子、梶本まどか、遠山潤、伊住浩史、久保田雅也、森雅人、古川漸. 痙攣重積型急性脳症における血清および髄液サイトカイン解析. 第110回日本小児科学会学術集会. 京都. 2007. 4. 20-22
2. 市山高志、松重武志、梶本まどか、友近喜代子、松原知代、古川 漸. 細菌性髄膜炎における dexamethasone 療法時の髄液中 soluble TNF receptor 1 と interleukin-6 の動態. 第39回日本小児感染症学会. 横浜. 2007. 11. 9-11

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし



抗 VGKC 抗体陽性辺縁系脳炎～本邦例の検討と今後の展開

分担研究者 有村公良¹⁾

共同研究者 渡邊 修¹⁾、崎山佑介¹⁾、長堂竜維¹⁾

研究要旨

抗 VGKC 抗体陽性 (VGKC Ab+) 非ヘルペス性辺縁系脳炎 (NHLE) の本邦での発症頻度、臨床像について解析した。抗 VGKC 抗体の測定は、¹²⁵I-alpha-dendrotoxin を用いた RIA 法でおこなった。NHLE75 例中、14 例で抗 VGKC 抗体 400pM を超える強陽性を呈した。強陽性群は、壮年期発症で亜急性の経過を呈していた。低ナトリウム血症については 10 例で認められたが、SIADH と判断された。約 1/3 の例で胸腺腫を合併していた。症状および抗体価は、ステロイド療法によく反応した。また、特筆すべき点として 2 例で再発・再燃が認められた。また 1 例で、寛解期に抗体価の上昇とともに Isaacs 症候群様の症状を呈した。VGKC Ab+ NHLE は免疫療法に反応し、比較的予後は良いものの、一過性の疾患ではなく長期のフォローアップが必要であることが明らかになった。

研究目的

昨年度までの本学会議において、VGKC Ab+ NHLE が本邦においても存在することを報告した。その中で抗 VGKC 抗体強陽性症例では亜急性の経過をたどること、高頻度に低ナトリウム血症を合併することが明らかになった。今回症例を追加し、臨床像をより詳細に検討した。

研究対象および方法

対象は NHLE の臨床診断で平成 17-19 年に当科に血清が送付された 75 症例。コントロールとして acquired neuromyotonia 71 例、および正常者各 60 例の血清を用いた。

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

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

研究結果

NHLE 群では、75 例中 25 例で陽性。そのうち 14 例は 400pM を超える High titer を呈した。VGKC Ab+ NHLE の臨床症状の特徴は、発症年齢が 34 歳から 82 歳で平均 52.4 歳。男女比は女性に多く、発症から入院までの期間の平均は約 3 ヶ月と亜急性の経過を呈していた。全例が経過中に記憶障害を

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学・老年病学

呈していた。てんかん発作または脳波異常は半数で認められた。

髄液細胞は2例で軽微な増多が認められ、髄液蛋白の軽度上昇が4例で認められた。

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

5例で胸腺腫を合併し、1例で悪性リンパ腫を合併していた。

低ナトリウム血症を呈した10例中6例で、低下した血漿浸透圧にかかわらず、尿の不適切な濃縮が行われていることより、臨床的にSIADHと診断しえた。

11か月後の再燃例と3年後の再発例が存在した。またLE症状寛解半年後、抗体価の上昇とともにacquired neuromyotonia様の臨床症状を呈した症例も存在した。

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

抗VGKC抗体High Titer (>400pM)NHLEの臨床症状

症例	年齢	性別	病歴	発症前 抗体陽性	てんかん	低 Na血症	血漿 浸透圧	髄液 蛋白	MRI	EEG	合併症	VGKC- Ab (pM)
1	40	F	1M	+++	-	+	4	32	bilateral	N	allergy	2258
2	52	M	4M	+++	-	+	5	23	bilateral	diffuse	Thymoma	940
3	58	M	2M	+++	none	+	1	61	bilateral	focal		1682
4	61	F	10D	+++	-	-	1	60	bilateral	N	Thymoma*	895
5	50	F	9M	+++	generalized	+	1	43	N	focal	Thymoma* AChRAB+	1054
6	34	F	14D	+++	generalized	-	2	68	N	diffuse	ML	418
7	43	F	3M	+++	generalized	-	0	38	bilateral	focal		1497
8	65	M	5M	+++	-	+	1	26	unilateral	N		890
9	52	F	1M	+++	generalized	+	0	30	bilateral		asthma	1345
10	58	M	3M	+++	-	?	?	?	?	?	MG/Thymoma	401
11	62	M	3M	+++	generalized	+	2	25	bilateral	focal		1138
12	82	F	2M	+++	-	+	?	?	?	?	schizophrenia	660
13	40	F	6M	+++	generalized	+	29	114	bilateral	?	hyperhidrosis	1136
14	60	F	2M	+++	-	+	0	30	bilateral	focal	Thymoma*	1450

考察

本研究と既報のオックスフォードおよびメイヨーの症例群との比較では、男女比に

違いがあるものの、入院までの期間、低ナトリウム血症、MRI異常の頻度は大差がなかった。三つの研究の共通項より、VGKC Ab+ NHLEは壮年期発症で亜急性の経過をたどり、高率に低ナトリウム血症を合併し、ステロイド治療によく反応するという特徴が明らかになった。

¹²⁵I-alpha-dendrotoxinを用いたRIA法では、VGKCの中でもKv1.2、Kv1.1およびKv1.6に対する自己抗体しか検出できない。今後、網羅的にVGKC抗体をチェックできるアッセイ系(サンドウィッチELISAなど)の確立が必要である。またIgGのサブクラスに対する検討も必要である。

結論

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

文献

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

Vernino. Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *NEUROLOGY* 2004;62:1177-1182

3. K. A. Kleopa, L. B. Elman, B. Lang, A. Vincent, S. S. Scherer. Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K⁺ channels: subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 2006; 129: 1570-1584

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

神経 Sweet 病と他の脳炎・脳症・髄膜炎との鑑別について

分担研究者 久永欣哉¹⁾

共同研究者 松本有史¹⁾、清水 洋¹⁾、志賀裕正¹⁾、木村 格¹⁾、糸山泰人²⁾

研究要旨

神経 Sweet 病の診断基準 (Neurology, 2005) では皮膚生検で典型疹が証明された脳炎は “probable” と診断される。HLA-B54 または Cw1 を示す原因未確定の脳炎・脳症は “possible” に該当するが、他の脳炎・脳症との鑑別は容易ではない。日本人の対照における HLA-B54 および Cw1 の割合はそれぞれ約 14% および 28% と報告されており、特異性は高くない。既報および全国調査で報告された HLA が該当する “possible” の症例、計 23 例の鑑別診断を検討した。ステロイドは 18 例に投与され有効であった。神経 Sweet 病にみられる好中球の機能亢進を示唆する所見 (口内アフタ、針反応、髄液 IL-6 高値など) を呈した症例は 15 例にとどまった。その他の 8 例のうち 3 例は皮疹を呈しているが、残りの 5 例は他の脳炎との鑑別の根拠に乏しかった。“possible” 神経 Sweet 病と他の脳炎・脳症との鑑別にあたっては HLA やステロイド有効性に依存せず、好中球の動態に注意するとともに、現在、検索可能となった様々な脳炎・脳症の関連抗体などを検討する必要がある。

研究目的・方法

我々は全身性無菌性炎症疾患である Sweet 病にみられる脳炎・髄膜炎を神経 Sweet 病と呼び (文献 1)、その診断基準を作成している (文献 2)。皮疹の生検で血管炎を伴わない真皮への好中球浸潤など Sweet 病の所見が証明された脳炎・髄膜炎は “probable” とし、一方、当疾患と関連性が高い HLA-B54 または Cw1 を示し、皮疹が不明か生検未実施で原因未確定の脳炎・脳症や神経 Behçet 病と鑑別が困難な症例は “possible” としている。既報および全国調査で報告された症例を合わせると、現在までに “probable” に該当する症例は 39 例 (うち本邦の症例は 31 例)、“possible” は 30 例 (うち本邦の症例は 29 例) である。最近の報告としてはステロイド減量にて再発した症例に抗

ハンセン病薬 diaphenylsulfone (dapsone) が有効であった症例 (文献 3) や剖検所見 (文献 4) が報告されている (いずれも “probable”)。剖検例では小静脈周囲炎がみられ、脳炎を 7 回反復した割には組織障害が軽度であり、壊死性血管炎の所見はなかったとされている。

一方、“possible” に該当する症例については Behçet 病以外でも他の脳炎・脳症との鑑別は容易ではない。HLA に関しても日本人の対照における HLA-B54 および Cw1 の割合はそれぞれ約 14% および 28% と報告されており、特異性は高くない。ステロイドへの反応性が良好な他の脳炎・脳症も少なくない。“possible” ながらも神経 Sweet 病と診断され、他の疾患の検索が遅れることも懸念される。従って、神経 Sweet 病の特異的なマーカーが、神経 Behçet 病と同様に、今のところ見つかっていない現状において、神経 Sweet 病の診断を支持する項目の整理や、臨床的な共通点が多い他の脳炎・脳

1) 国立病院機構宮城病院臨床研究部・神経内科

2) 東北大学大学院神経内科学