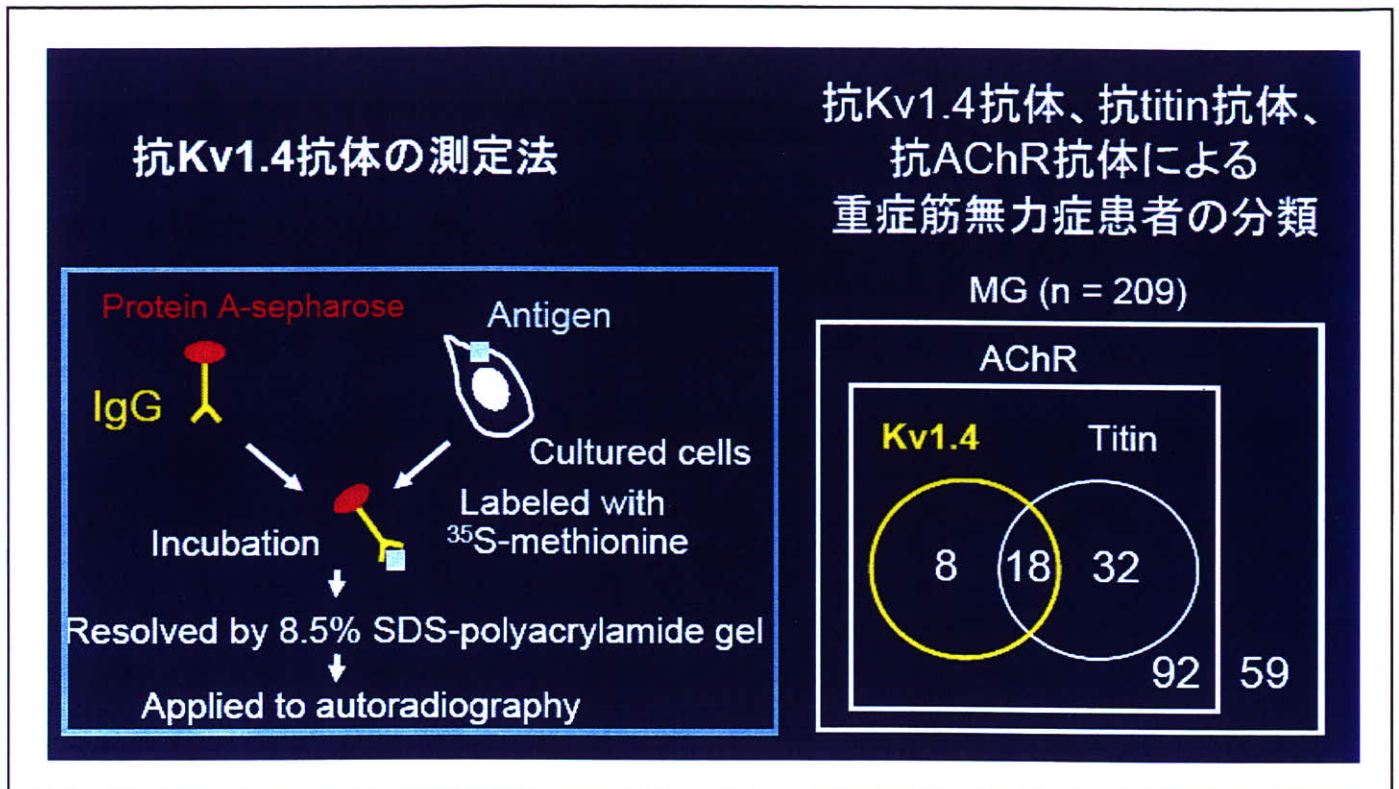


重症筋無力症と抗Kv1.4抗体



解説

<目的>

我々は重症筋無力症に特異的に存在する電位依存性Kチャンネル(Kv1.4)に対する自己抗体を発見した。本抗体の臨床的について検討を行った。

<方法>

抗体は³⁵SでラベルしたRD細胞抽出液を用いた免疫沈降法により同定し、現在はルーチンに測定を行っている。

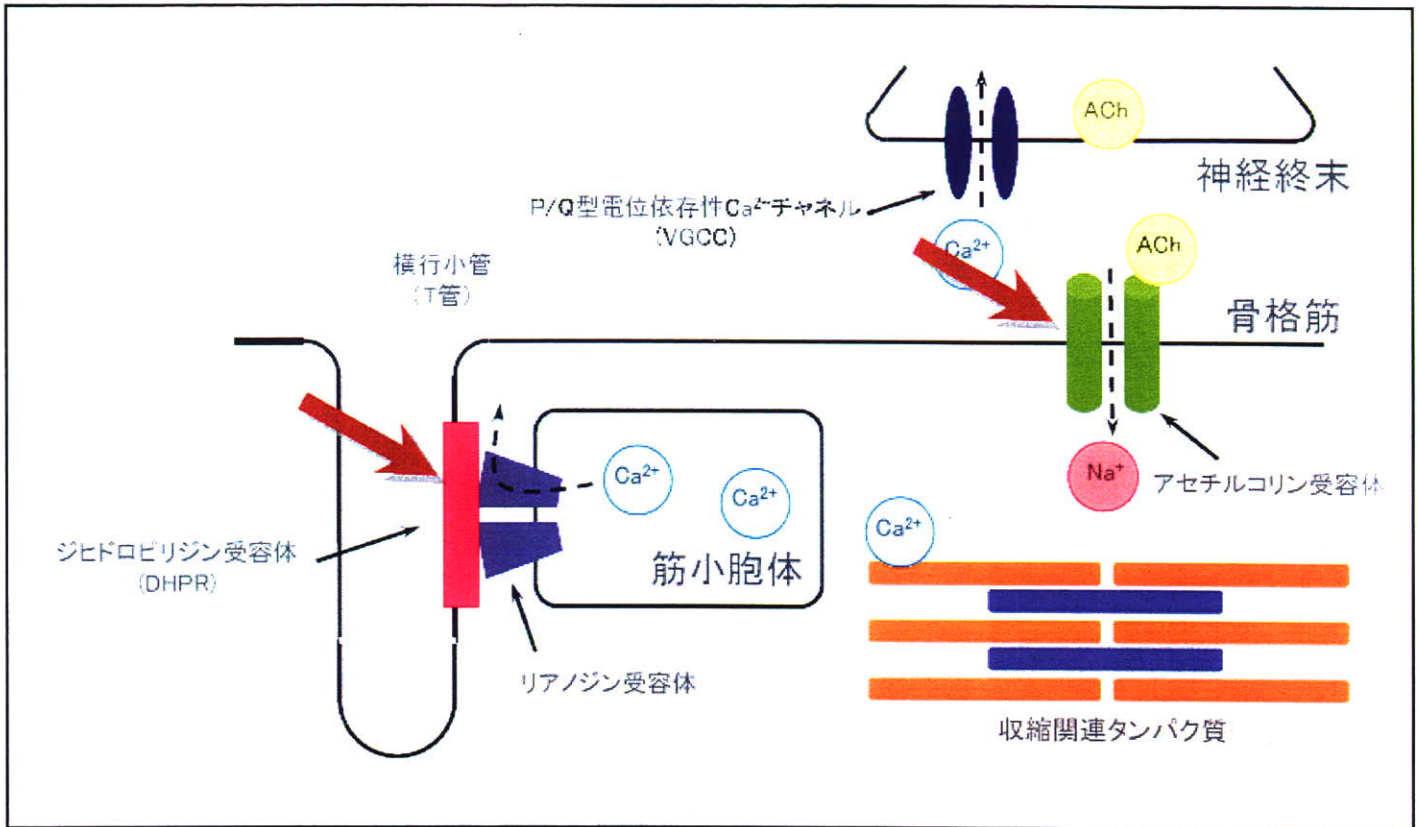
<結果>

他施設との共同で、209例の重症筋無力症の患者血清を対象として、titinやAChRに対する自己抗体など複数の自己抗体を同時に測定した。抗体の出現パターンにより、サブグループに分類され、抗Kv1.4抗体は球症状やクリーゼを合併する重症型に関連していた。

<結論>

抗Kv1.4抗体は重症筋無力症の予後や治療方針の選択に有用な指標となり得る。

重症筋無力症における新規標的抗原の探索



解説

<目的>

胸腺腫合併重症筋無力症の病態に関与する、新規標的抗原を特定する。

<方法>

Sandwich ELISA変法により、リアノジン受容体 (RyR)抗体を検出する系を開発した。また、リアノジン受容体周辺の分子に着目して、ジヒドロピリジン受容体に対する自己抗体を測定する系を開発して、患者血清をスクリーニングした。

<結果>

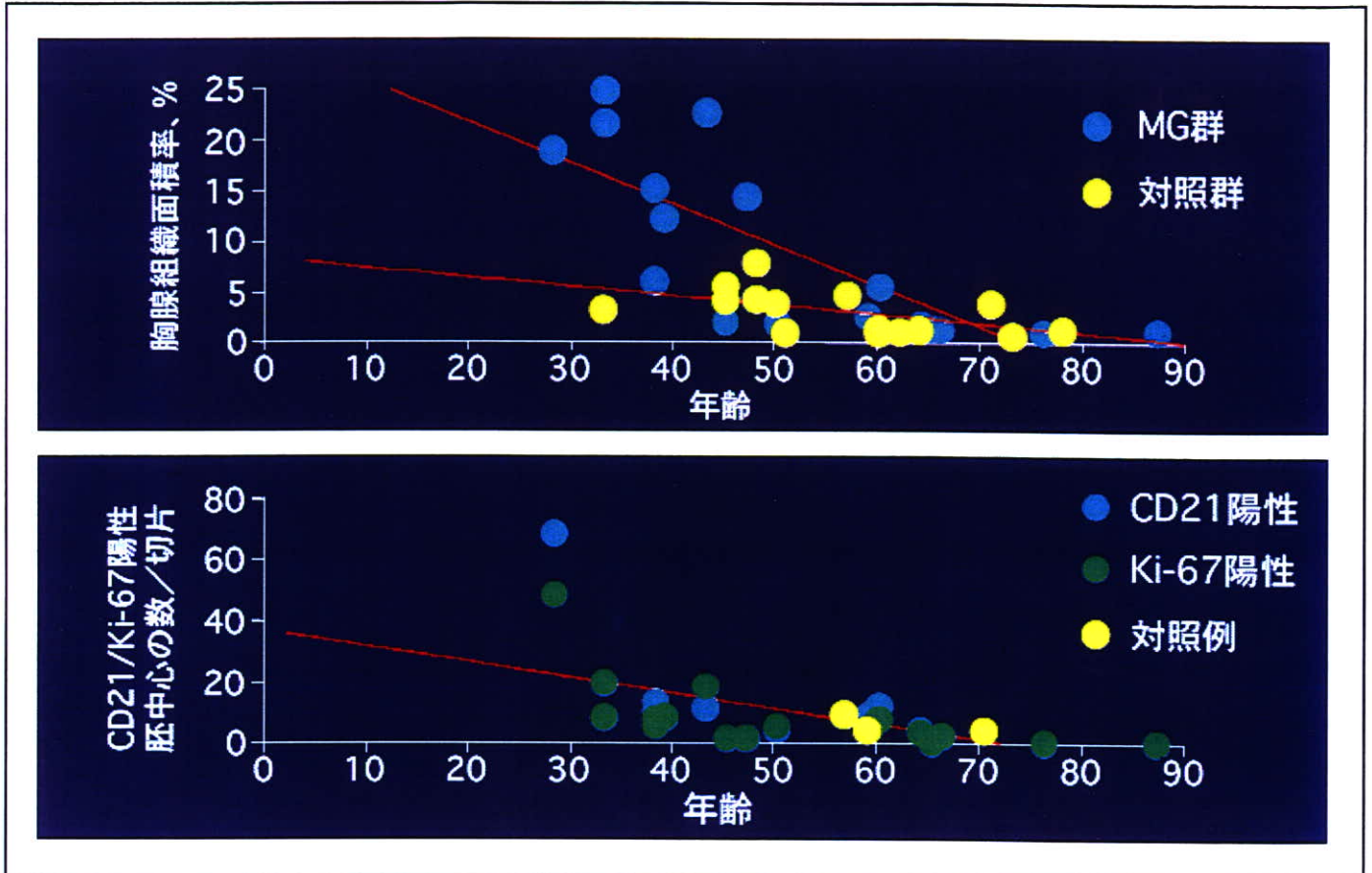
1)胸腺腫合併重症筋無力症患者の血清中には、高率にリアノジン受容体に対する自己抗体が検出されたが、胸腺腫非合併重症筋無力症、疾患コントロール群、正常コントロール群には検出できなかった。

2)胸腺腫合併重症筋無力症患者血清中には、ジヒドロピリジン受容体に対する自己抗体が検出されたが、胸腺腫非合併重症筋無力症、疾患コントロール群、正常コントロール群には検出できなかった。また、抗ジヒドロピリジン受容体抗体は、抗リアノジン受容体抗体を持つ患者の一部に限られることがわかった。

<結論>

胸腺腫合併重症筋無力症は、アセチルコリン受容体のみではなく、興奮収縮連関に関わるリアノジン受容体、ジヒドロピリジン受容体に対する自己抗体を持ち、その病態を修飾している。

重症筋無力症における胸腺異常 —正常対照との質的差異—



解 説

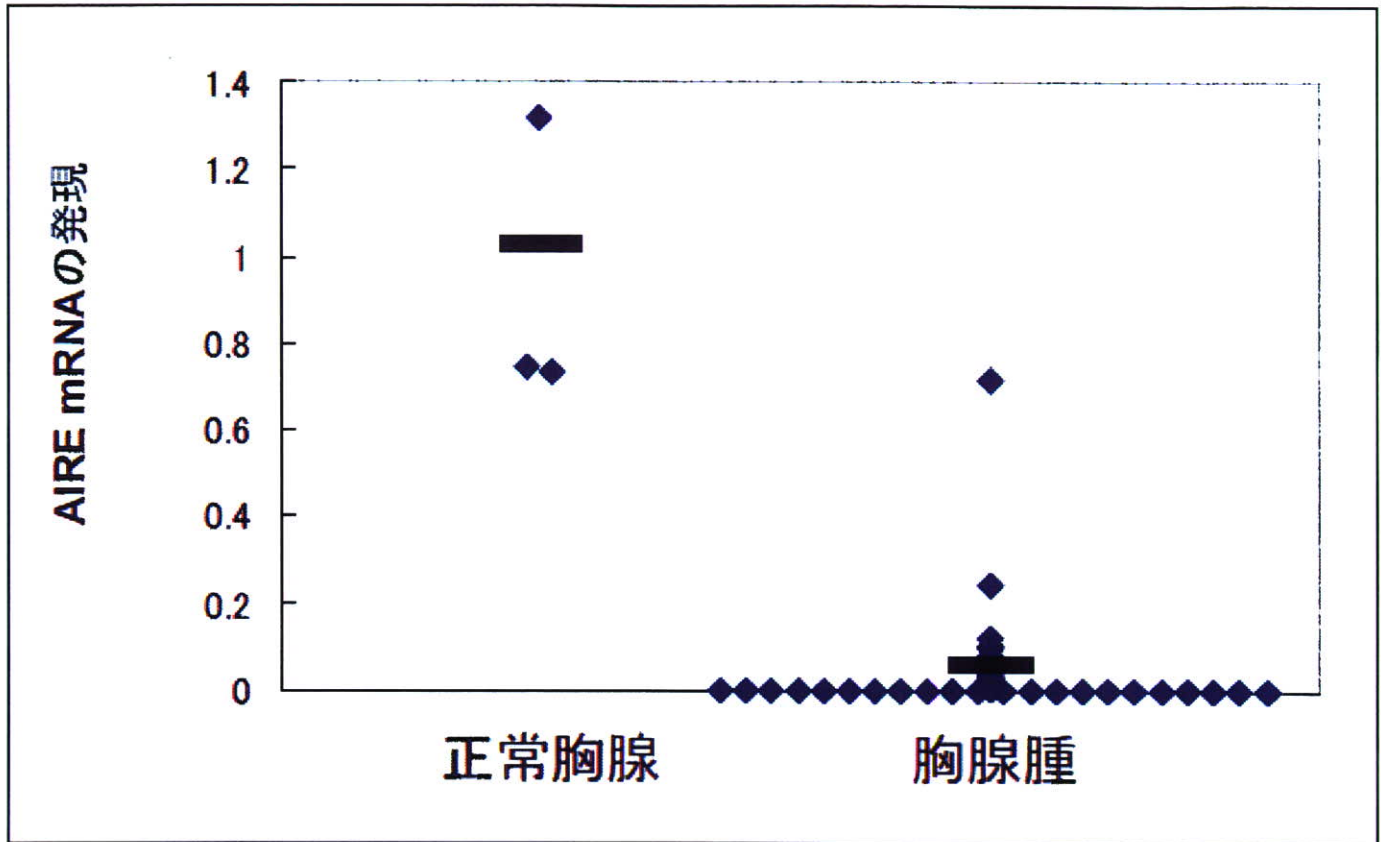
＜目的＞重症筋無力症(MG)と対照例の胸腺病理組織の比較検討を行うことにより、MGの胸腺異常と病態の関連を探ることを目的とした。

＜方法＞ MGおよびMG以外の疾患で摘出された胸腺組織において組織学的検討、および抗CD21抗体(濾胞樹状細胞)や抗Ki-67抗体(胚中心の同定)などを用いた免疫組織学的検討を行った。

＜結果＞胸腺組織面積率は、MG群においても対照群と同様に、年齢に逆相関して低下する傾向を認めた。60歳後半以上では胸腺組織面積率においてMG群と対照群に差を認めず、またCD21陽性あるいはKi-67陽性の胚中心形成もほとんど認めなかった。これらの結果から、高齢MGでは若年MGよりも胸腺の病態への関与が低いことが示唆された。

＜結論＞ 高齢MGでは若年MGよりも胸腺の病態への関与が低い可能性があり、高齢MGに対する胸腺摘出術は慎重に適応を検討する必要がある。

胸腺腫におけるAIREの発現と重症筋無力症合併



解 説

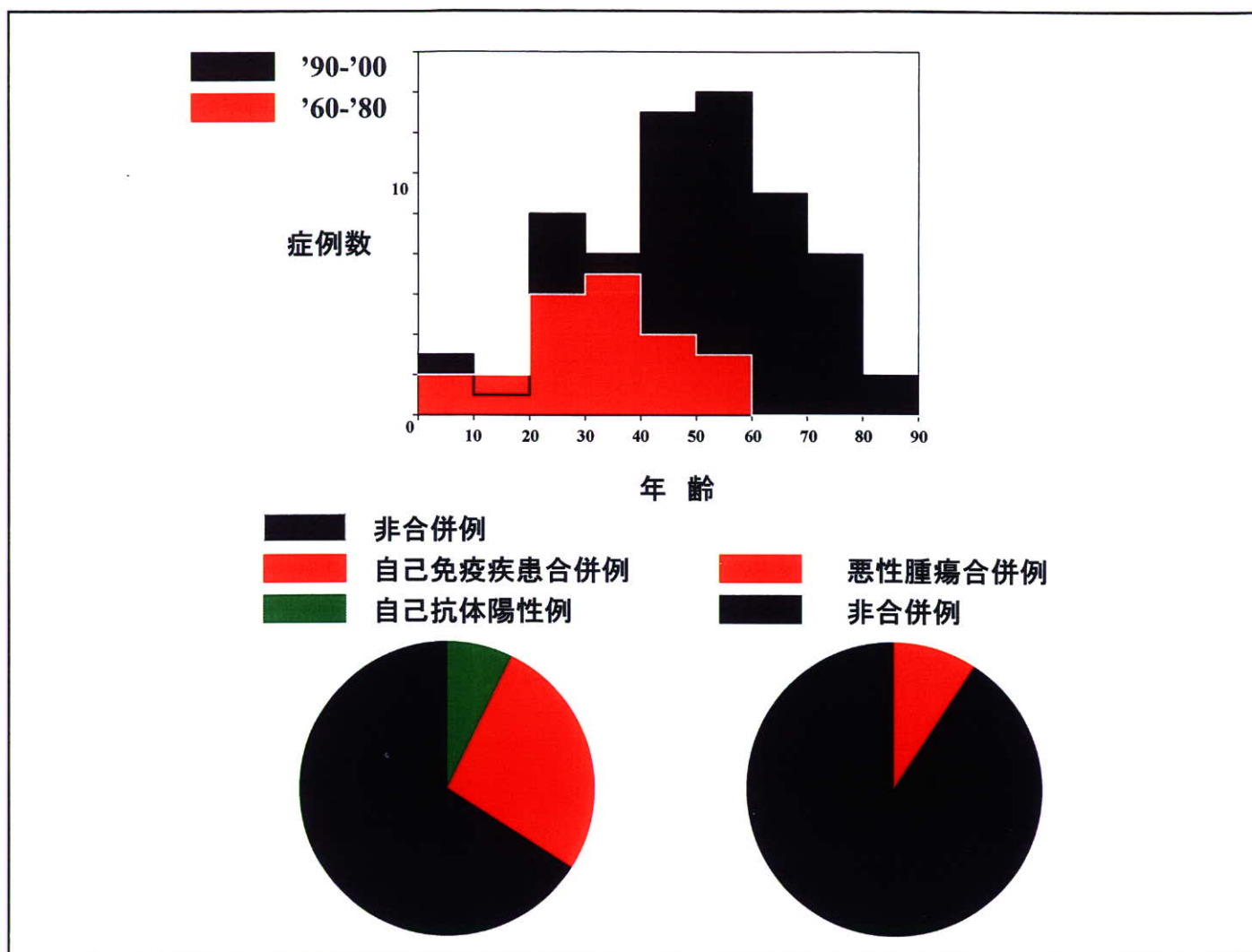
＜目的＞胸腺腫には高率に重症筋無力症を合併するが、そのメカニズムは不明である。AIREは正常胸腺髄質の上皮細胞に発現し自己反応性T細胞の除去に関わっている。胸腺腫のAIREの発現と重症筋無力症の合併との関わりを検討した。

＜方法＞45例の胸腺腫からRNAを抽出しAIRE mRNAの発現を定量した。

＜結果＞胸腺腫でのAIREの発現は正常胸腺より低かった。

＜結論＞胸腺腫でのAIREの発現低下は重症筋無力症の発症に関わっている可能性がある

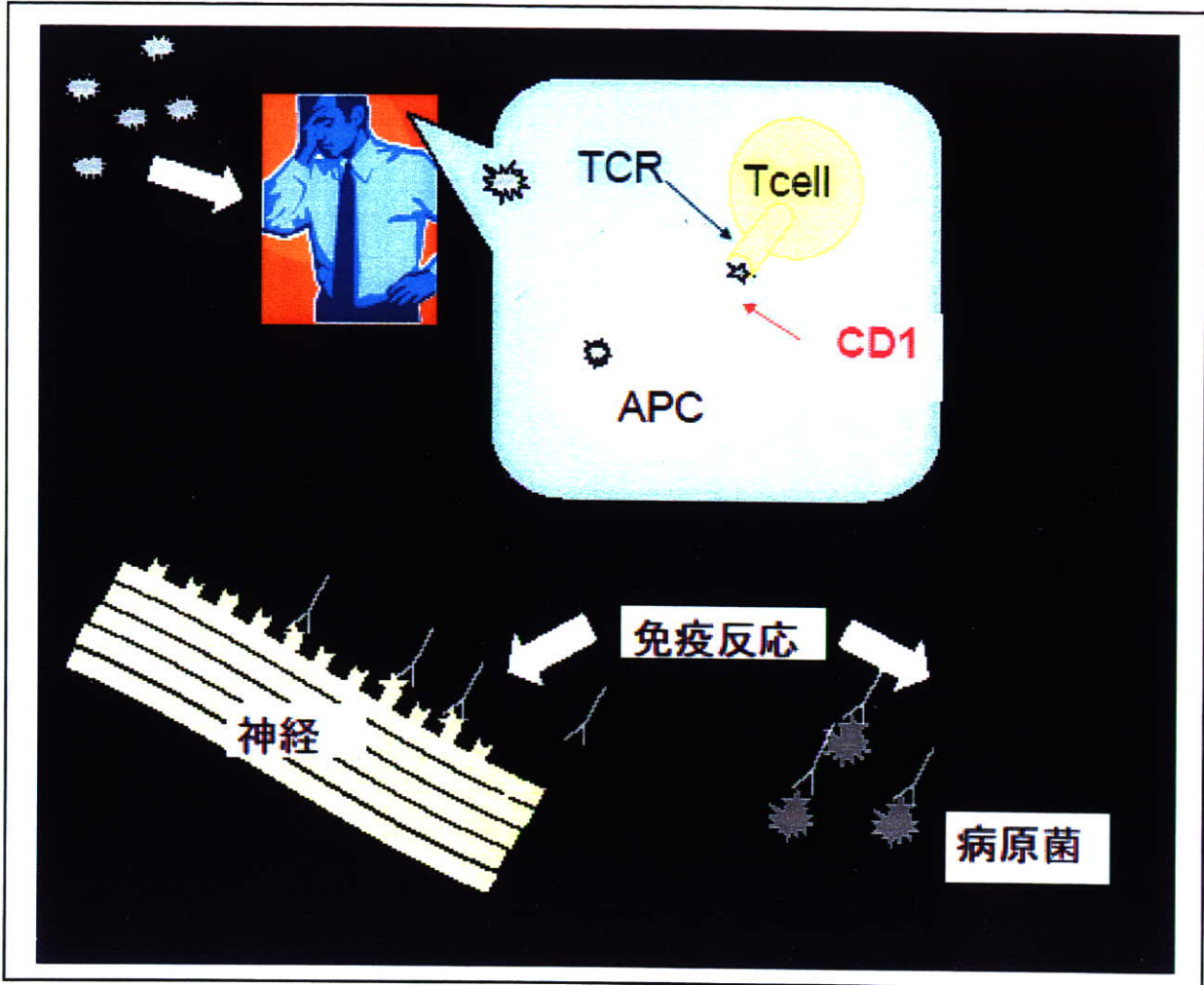
徳島大学病院における重症筋無力症96例の検討



解 説

1. 目的: 当院におけるMG患者の疫学的傾向(発症年齢, 治療法など)ならびに臨床的特徴(経過を含む), 免疫背景, 胸腺組織の解析を行った.
2. 方法: 4つのカテゴリーを調査した. ①発症年齢, 性別, 発症時MGFA分類・MG-ADL score, ②治療内容, ③臨床経過, 初発時抗AchR抗体価, 自己免疫疾患の合併, 悪性腫瘍の合併, ④胸腺摘出術施行の有無, 胸腺の組織分類, これらのデータをもとに解析を行った.
3. 結果: 年代別調査の結果として発症数の増加, MG発症年齢の高齢化傾向, 自己免疫疾患の合併はこれまでの報告より高い傾向, 悪性腫瘍合併はやや低い傾向を認めた. なおクリーゼ予測因子として胸腺腫合併, 非クリーゼ発症の因子として高齢発症が挙げられ, また胸腺過形成合併例MGでは若年女性例が多く, 抗AchR抗体価が高く, 寛解例も多い.
4. 結論: 発症年齢は2峰性のピークを認めているが, 高齢化に着目すべきである. クリーゼ予測因子として明らかな特徴は胸腺腫合併のみであった.

ギラン・バレー症候群・CIDPの患者側因子としてのCD1遺伝子多型



解説

<目的>感染症にかかった人のうちごく一部がGBSを発症する

→ 固体側に発症しやすい因子があるのではないかな？

少なくともHLA(蛋白抗原提示)とは相関は明らかでなかった

CD1分子はT cellに脂質抗原を提示する

→ 免疫応答がおこるかどうかに影響する可能性あり

<方法>CD1分子(CD1a, CD1e)を遺伝子解析(SNP)

<結果>Christina M C. et al によるとItalianではCD1遺伝子多型がGBSに罹患しやすいかに影響していると報告

しかし、我々の日本人データでは一定の傾向がえられずGBS・CIDPになりやすいCD1遺伝子型は特定できず

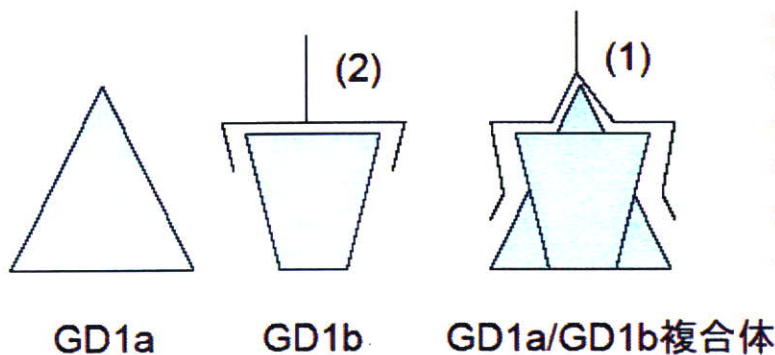
<結論> CD1遺伝子多型は人種差があり、単純に比較できない

症例数を増やし、日本人のSNPデータと比較し、GBS・CIDPの発症機序に対するCD1分子の役割を検索する必要がある

Guillain-Barré症候群における 抗ガングリオシド抗体と抗ガングリオシド複合体抗体

GD1aとGD1bの単独抗原には反応がほとんどなく、両者の混合抗原(ガングリオシド複合体)に強く反応する抗体(1)は、重症Guillain-Barré症候群(GBS)にみられる
J Neuroimmunol 2007;182:212-218

GD1b単独に強く反応するがGD1aとの複合体に対しては反応が弱くなる抗体(2)は、失調を伴うGBSにみられる Ann Neurol 2007;62(suppl 11):S7



2つのガングリオシドGD1aとGD1bの糖鎖は相互作用で新たなエピトープを作る。抗体(1)は新たなエピトープを、抗体(2)はGD1bそのものを特異的に認識する

解説

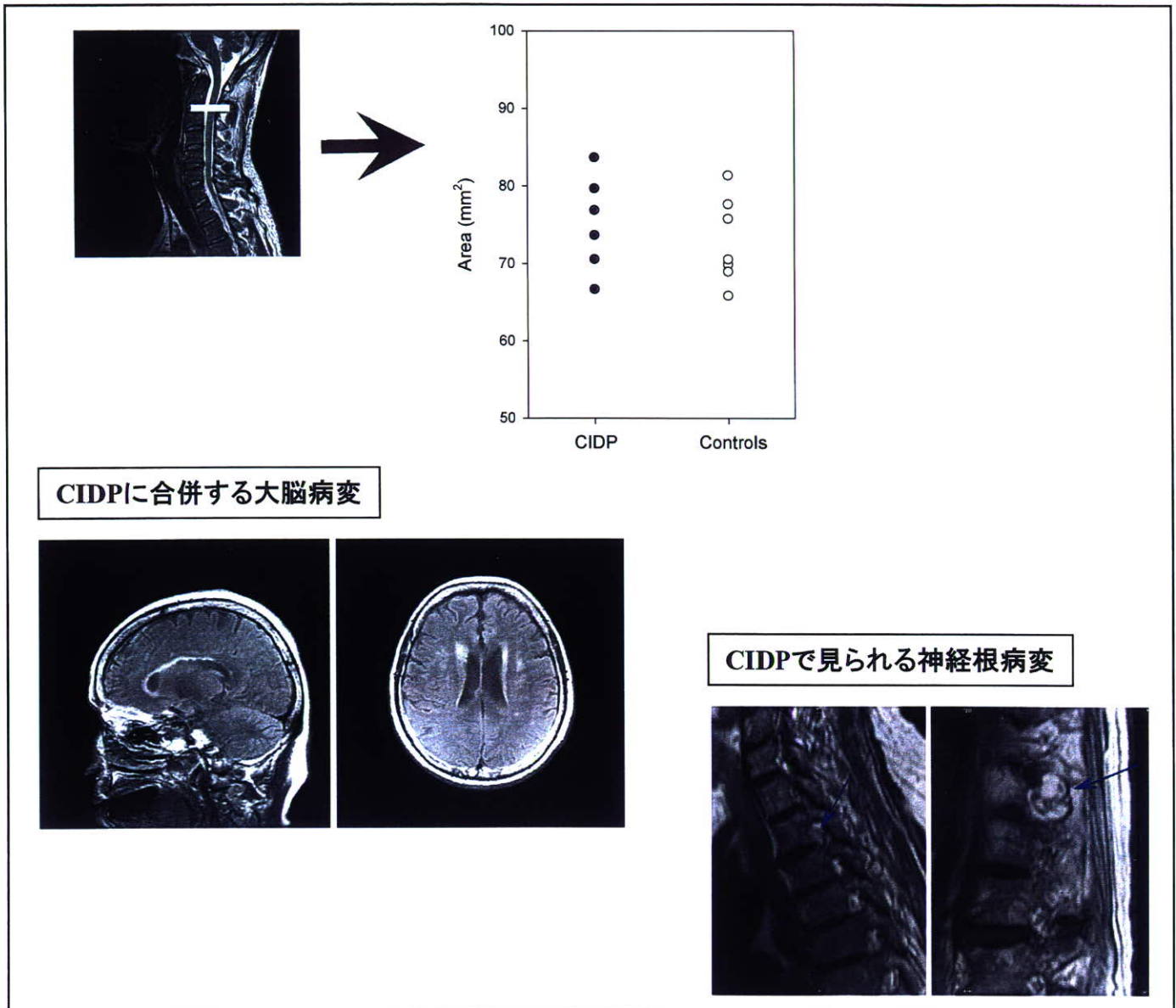
<目的> ガングリオシド複合体に対する血中抗体の反応と臨床的特徴の関連を検討した。

<方法> GBS急性期血清につきガングリオシド複合体に対する抗体活性を測定し、陽性例の臨床特徴をしらべた。スクリーニングでGD1bのみに抗体活性をもつ血清について、ガングリオシド複合体との反応を検討した

<結果> GBSの17%がなんらかの抗ガングリオシド複合体抗体をもち、とくに抗GD1a/GD1b複合体抗体を持つ例は、人工呼吸器を要する率が有意に高かった($p < 0.01$)。一方抗GD1b抗体単独陽性例では複合体に対し抗体価が低下し、とくに失調例で抗体活性の低下の程度が顕著であった($p < 0.001$)。

<結論> 2種類のガングリオシドの糖鎖は相互作用で新たなエピトープ(ガングリオシド複合体)を作る。とくに抗GD1a/GD1b複合体抗体は重症GBSに関連する。一方GD1b特異的抗体は失調に関連する。

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)における 中枢神経系病変の合併



解 説

1. 目的: MRIを用いてCIDP患者における脳・脊髄病変について検討.
2. 方法: CIDP群、健常対照群に頭部MRIと頸椎MRIを施行した。頸椎MRIではC2/3レベルでの脊髄横断面積を算出し、両群間での比較解析を行った。
3. 結果: CIDP群と健常対照群の脊髄横断面積の比較では両群間にて有意な差は認めなかった。
4. 結論: さらに電気生理学的検査(誘発電位および末梢神経伝導検査)も加え、CIDP患者における脊髄萎縮のみならず中枢神経系病変の合併を検討する。

CIDPの有病率・発症率と、長期予後

有病率・発症率(調査対象4357施設)

有病率(／10万人)

	男性	女性	男性+女性
15歳未満	0.22	0.24	0.23
15歳以上55歳未満	1.81	1.19	1.50
55歳以上	3.12	1.64	2.31
全年齢	2.01	1.23	1.61

発症率(／10万人)

	男性	女性	男性+女性
15歳未満	0.05	0.08	0.06
15歳以上55歳未満	0.50	0.30	0.40
55歳以上	0.93	0.58	0.73
全年齢	0.58	0.38	0.48

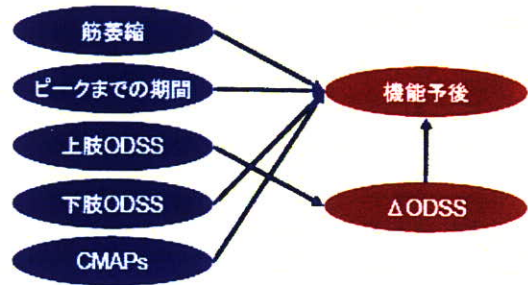
高齢者は有病・発症率ともに増加し、男性優位性が著明

長期予後

機能予後(>5年)

ピーク時症状		Good**	Bad**	P value
筋萎縮	あり(N=87)	40	47	<0.0001
	なし(N=80)	72	8	
ピークまでの期間	<6ヶ月(N=94)	71	23	<0.01
	≥6ヶ月(N=73)	40	33	
下肢ODSS	軽症:<3(N=77)	67	10	<0.0001
	重症:≥3(N=85)	45	40	
機能改善度(ΔODSS)	不良:0,<0(N=30)	14	16	<0.0005
	良好:>0(N=135)	110	25	
CMAPs	Median(N=141)	5.4±3.7mV	4.4±4.0mV	NS
	Ulnar(N=126)	4.8±3.0mV	3.6±3.3mV	<0.05
	Tibial(N=135)	5.0±6.1mV	3.2±5.2mV	<0.05

Good: 上肢ODSS<2かつ下肢ODSS<3. Bad: 上肢ODSS≥2または下肢ODSS≥3



解説

<目的>

Caucasianを対象としたCIDPの疫学については、過去にヨーロッパ、オーストラリアをはじめとして報告されているが、アジア人種について多数例を対象とした報告は未だ認められていない。本邦におけるCIDPの有病率・発症率を明らかにするとともに、長期予後に関与する臨床検査因子を明らかにする。

<方法>

1. 有病率・発症率

全国疫学調査(2004-2005)への協力を国内の医療施設(神経内科、内科、小児科)に通知し調査票記入の協力を得た。回答率は55.2%。対象4357施設を病床数ごとに階層化し、それぞれの施設で診療したCIDP症例数を階層別の回答率で補正して推定有病数・発症数を得た。それをもとにし、国勢調査から得られた本邦の人口数をもとに有病率・発症率を算出した。

2. 長期予後

疫学調査と同様に記入式の調査票を国内の医療施設(神経内科、小児科)へ郵送し、協力を得た(2006-2007)。収集したデータから機能予後と、機能改善度を群別(Good: 上肢ODSS<2かつ下肢ODSS<3; Bad: 上肢ODSS≥2または下肢ODSS≥3)比較し、有意なものを長期予後に関連する因子として抽出した。

<結果>

1. 有病率・発症率

有病(／10万人)率は1.61、発症率は0.48。年齢階層別では、若年(15歳未満)で0.23(男性0.22、女性0.24)、中年で1.50(男性1.81、女性1.19)、高齢(55歳以上)で2.31(男性3.12、女性1.64)。発症率は0.48(男性0.58、女性0.38)、若年で0.06(男性0.05、女性0.08)、中年で0.40(男性0.50、女性0.30)、高齢で0.73(男性0.93、女性0.58)。

2. 長期予後

機能予後に関連する因子として、筋萎縮、発症からピークまでの期間、下肢ODSS、機能改善度、CMAPsの各項目で予後との有意な関連性が明らかとなった。

<結論>

1. 有病率・発症率

CIDPの本邦における有病率および発症率が明らかとなった。

有病・発症率ともに、高齢者は高い傾向を示し、性差では男性の優位性が著明となることが判明した。

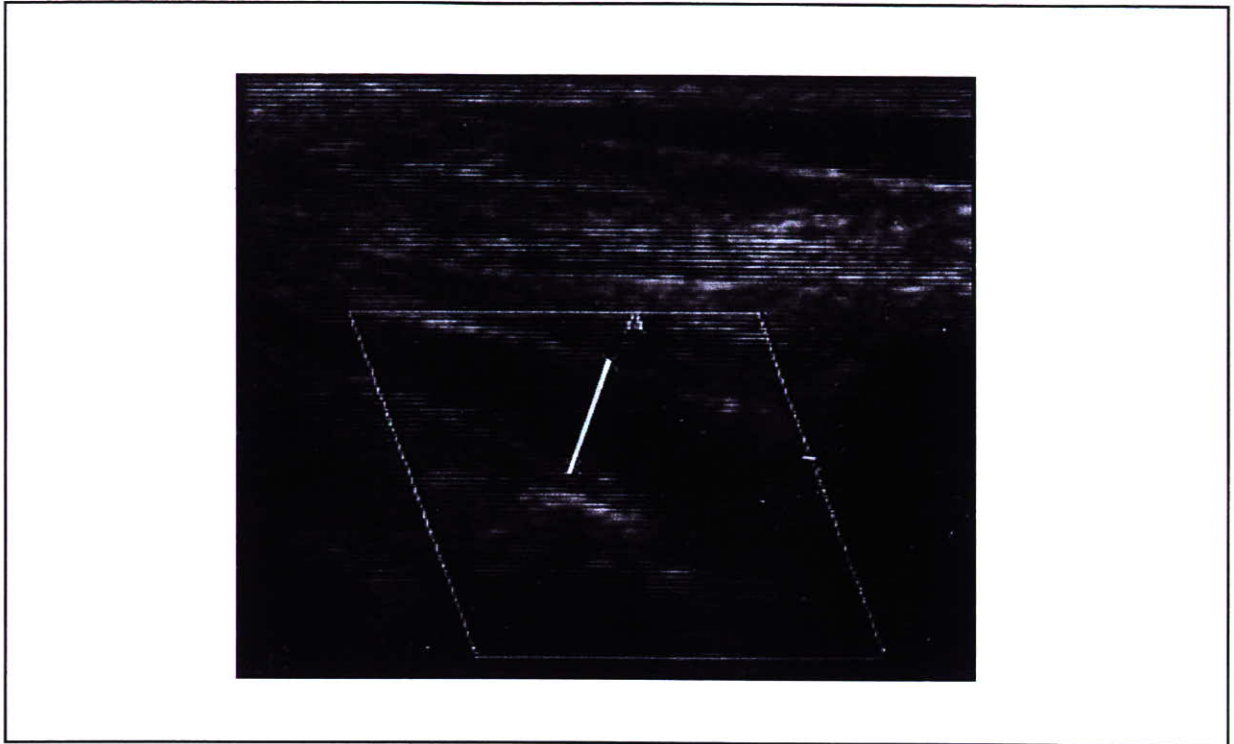
海外における同様の報告と比較して、本邦における有病率・発症率ともに、ほぼ同水準であることが判明した。

(イギリス: 有病率0.46-1.24、オーストラリア: 有病率1.87、イタリア: 有病率3.58、発症率0.36(／10万人))

2. 長期予後

CIDPの長期予後に関連する臨床因子が明らかとなった。特に筋萎縮の有無については筋肉CTなど客観的評価も可能な指標であり、機能予後・機能改善度ともに影響する因子であることから、臨床的に有用なマーカーとなりうる。今後の課題として筋萎縮やCMAPsと強く関連するとされる軸索障害の合併機序についてさらなる解析が必要である。

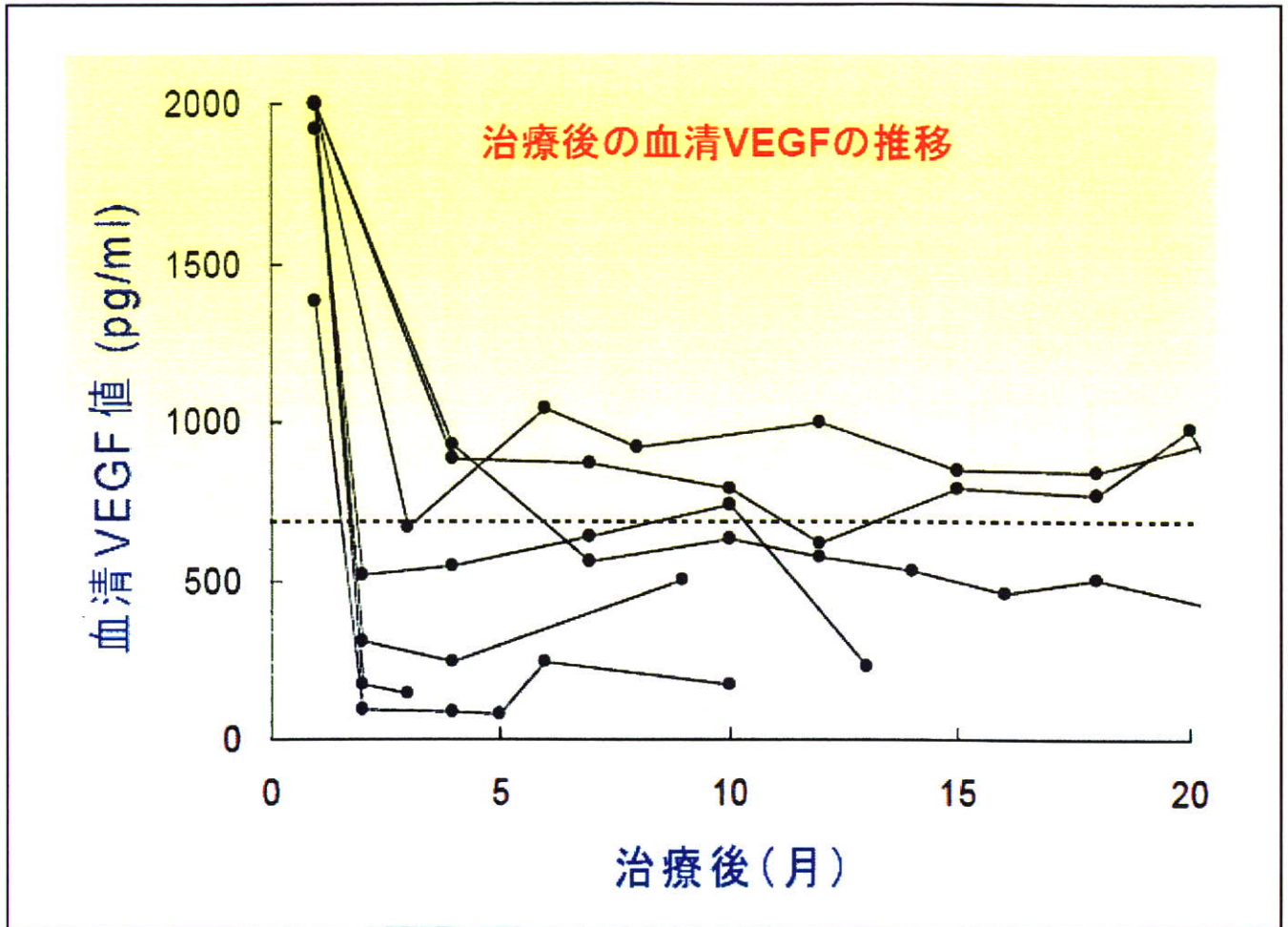
多巣性運動ニューロパチー(MMN)の診断には 伝導ブロックの証明が必須か？ －神経根エコーの有用性－



解 説

1. 目的:MMNで神経エコーが脱髄の検出に有用であるか, ALSや正常人と鑑別可能かを評価した.
2. 方法:超音波装置を用いて頸椎横突起レベルのC5とC6神経根を描出し, 断面の最大径を測定し, 3群間(MMN群, ALS群, 健常群)で比較解析した.
3. 結果:MMNでは脱力・筋萎縮症状のより強い側で神経径の肥厚を認め, C5神経根で50%, C6神経根で75%と正常上限を超えていた.それと比べてALSではすべての例で正常範囲内であり, 進行例ではむしろ萎縮していた.
4. 結論:神経根エコーはMRIと異なりペースメーカーなどの禁忌が無く, 無侵襲的に末梢神経の観察を行える点で極めて有用な検査である.

Crow-Fukase症候群に対する新規治療法の開発：自己末梢血幹細胞移植療法



解説

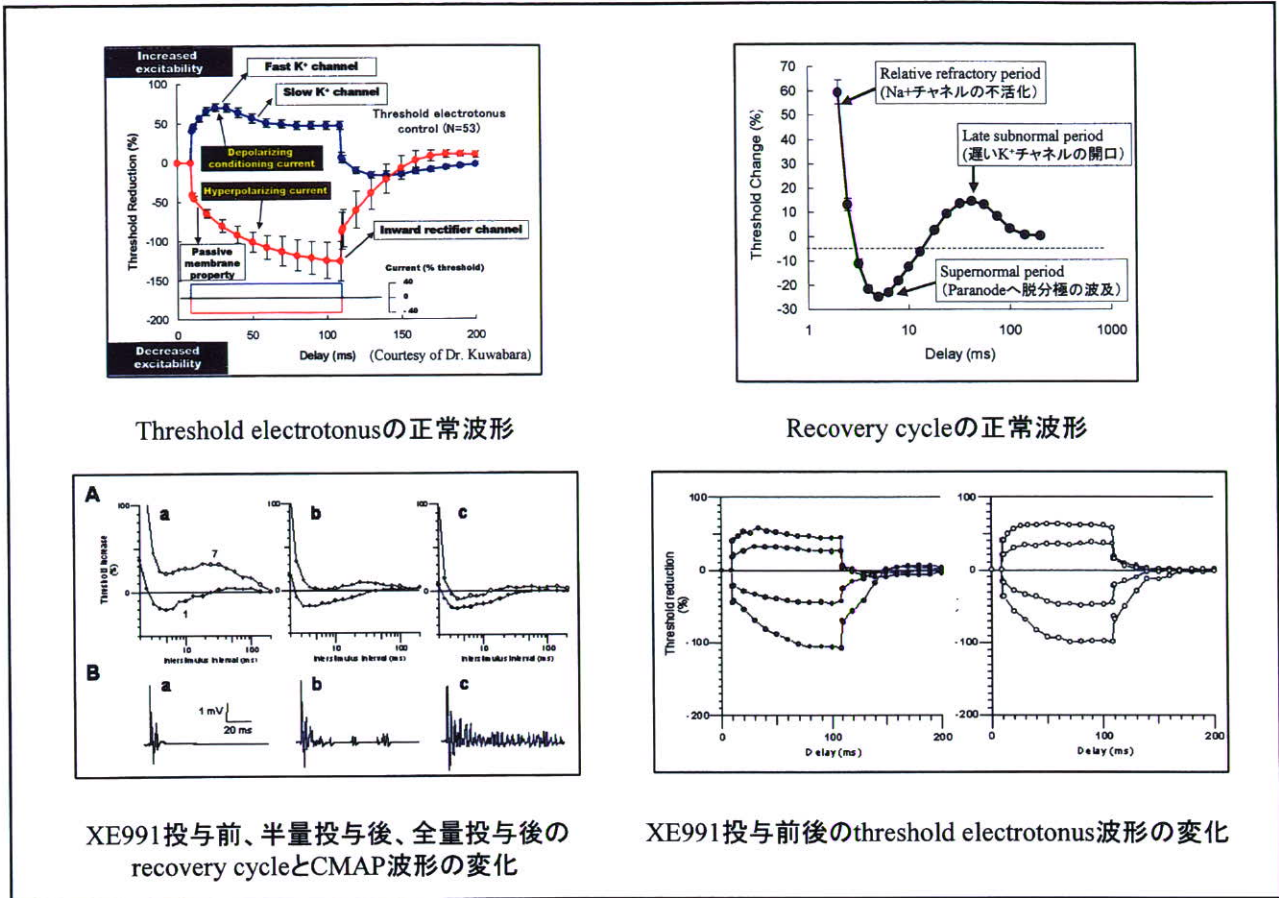
目的：Crow-Fukase症候群に対する新規治療として自己末梢血幹細胞移植療法の効果を明らかにする。

方法：本症候群患者9名に対して自己末梢血幹細胞移植を伴うメルファラン大量化学療法を施行した。

結果：全患者において著明な臨床症状の改善とともに、病勢と相関する血清VEGF（血管内皮増殖因子）の明らかな改善が認められた。治療関連死はなく、重篤な副作用は認められなかった。

結論：末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法は長期寛解をもたらしえる有効な新規治療と考えられる。

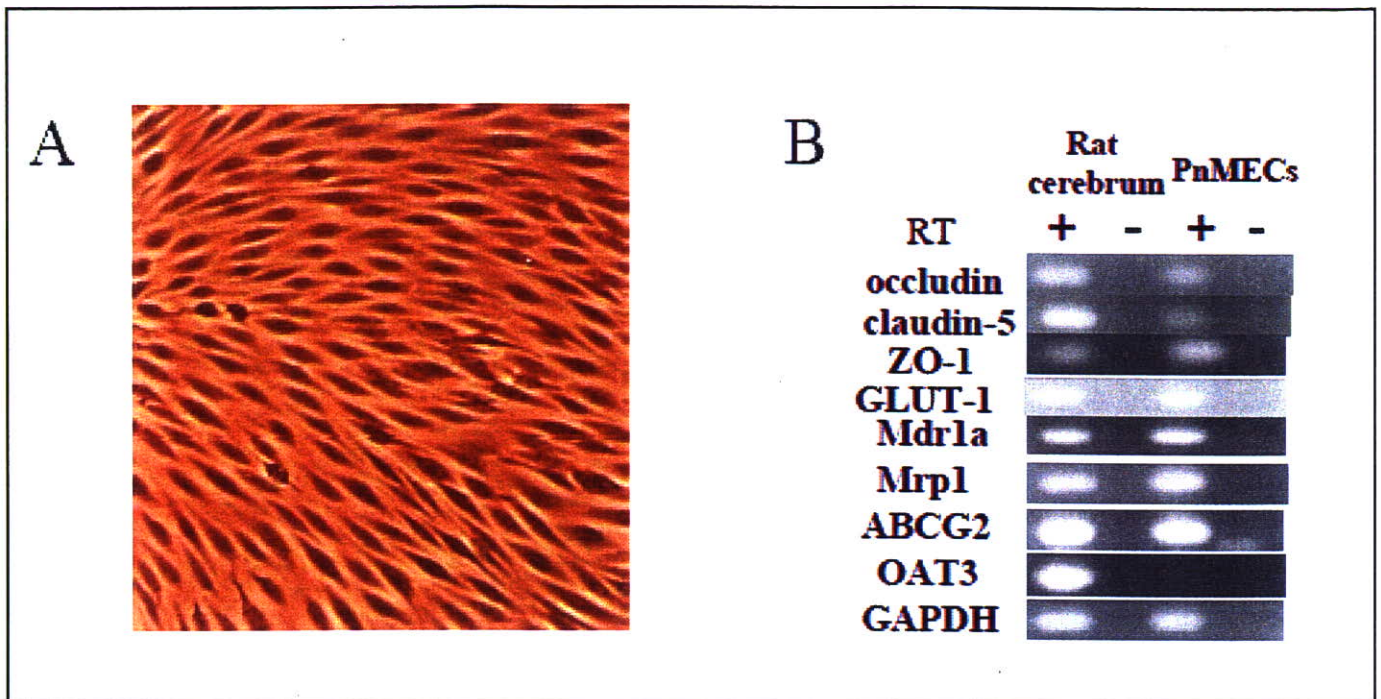
末梢神経におけるslow K⁺ channelのin vivo評価法



解説

1. 目的: 末梢神経における遅いK⁺チャンネルがKCNQ2あるいは3であるとの仮説の元にKCNQチャンネル阻害薬のXE991投与前後での遅いK⁺チャンネル機能の変化をin vivoにて評価した。
2. 方法: 成熟した雄ウイスターラット5匹を用いた。尾の近位部から表面電極を用いて経時的にCMAPを記録した。TROND法により閾値緊張法 (TE)とrecovery cycle (RC)を経時的に記録し、XE991投与前の遅いK⁺チャンネル機能を評価した。XE991を腹腔内に投与し、TEとRC記録のパラメータを投与前と比較した。
3. 結果: XE991投与後にはS2期を殆ど認めなくなった。その結果100ms脱分極条件刺激にて閾値の低下が見られ、軸索の興奮性が亢進した。またXE991投与後に反復放電を認めるため、CMAPの持続時間は著明に延長し、臨床的に四肢体幹での線維束性収縮を認めた。
4. 結論: KCNQ2-3は末梢神経に存在する遅いK⁺チャンネルで、軸索の興奮性を適度に抑制することで線維束性収縮等の異常発火を防ぐ。自己免疫的機序などによりチャンネルの機能低下が末梢神経の異常興奮を引き起こす可能性がある。

血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞の 高度に専門分化したバリア機能



解 説

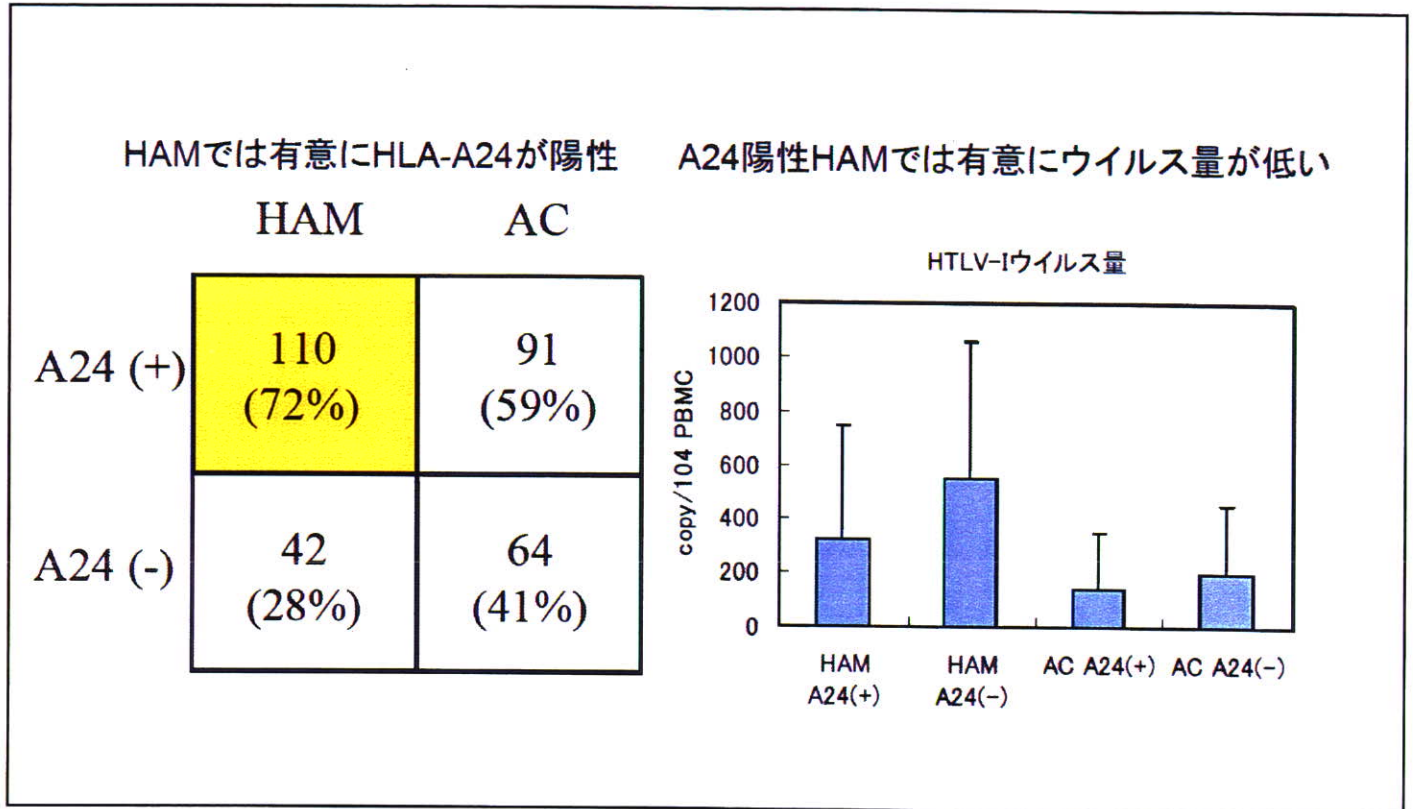
＜目的＞血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) の首座である神経内膜内微小血管内皮細胞の生物学的特徴を明らかにする。

＜方法＞温度感受性ラージT抗原トランスジェニックラットから坐骨神経を摘出し、神経内膜内微小血管内皮細胞を単離した。33°Cにて継代し、純粋な内皮細胞群を得た。その後培養条件を37°Cに設定し、不死化細胞としての性質を減退させ、生理的な細胞の状態にしたのちに、血液脳関門 (blood-brain barrier: BBB) で発現している密着結合関連分子やトランスポーターが発現しているか否かについてRT-PCRを用いて解析した。さらにラット坐骨神経を用いて、上記のバリア関連蛋白質の発現を免疫組織学的に検討した。

＜結果＞単離された内皮細胞株は、BBB構成内皮細胞の形状と同様に紡錘状の形態を有していた。DiI-Ac-LDLのとりこみおよびvon Willebrand因子の発現を確認した。Transendothelial electrical resistance studyにて高い電気抵抗を有していることを確認した。RT-PCR解析ではoccludin, claudin-5, ZO-1などの密着結合関連分子やGLUT-1, Mdr1a, Mrp1, ABCG2などのトランスポーターの発現が確認されたが、OAT3の発現は認められなかった。免疫組織学的な解析では、神経内膜内微小血管におけるoccludin, claudin-5, GLUT-1, p-glycoproteinの発現を確認した。

＜結論＞BNB構成内皮細胞はBBB構成内皮細胞と同等のバリア機能を有していると思われるが、発現しているトランスポーターには相違があり、BBB構成内皮とは違った性質を持つ高度に専門分化した内皮細胞であることが裏付けられた。

HLA-A24はウイルス量を減少させるが HAM発症のリスクを上げる



解 説

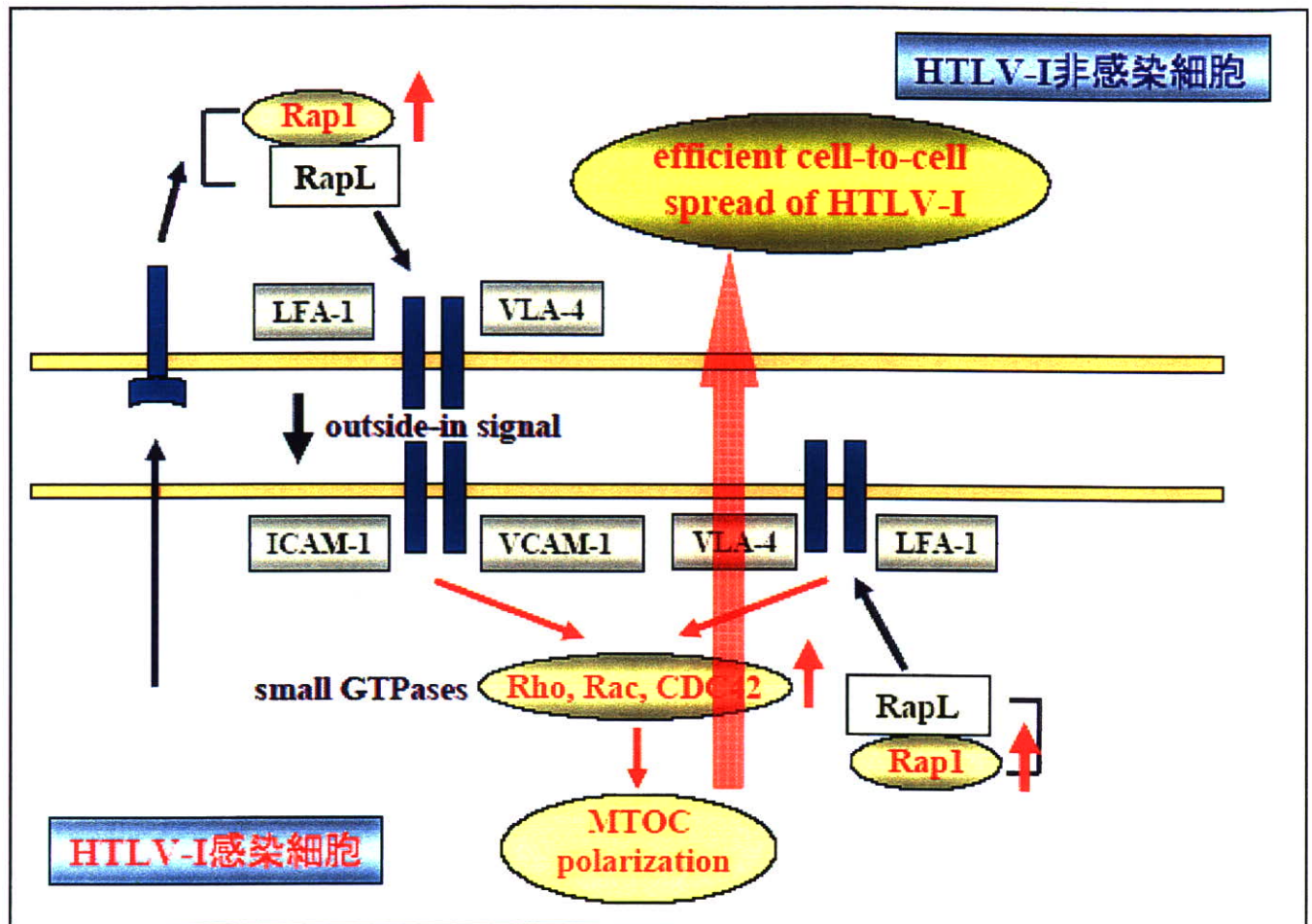
<目的> HLA-A24がHAM発症に関連しているかを調べた。

<方法> 対象は152例のHAM患者および155例のキャリア(AC)。HLA はPCRで同定し、ウイルス量は定量的PCRで測定した。

<結果> 1) HAMでは有意にHLA-A24の陽性率が高かった(p=0.0165)。2) A24陽性HAM患者では有意にウイルス量が低かった(p=0.009)

<結論> HLA-A24はウイルス量を低下させるがHAM発症のリスクを上げる。

HAM/TSP患者末梢血におけるhigh HTLV-I proviral loadには Integrin/ligand signalingの活性化が関与している



解説

<目的> HTLV-I関連脊髄症(HAM/TSP)の末梢血におけるhigh HTLV-I proviral loadの原因をintegrin/ligand signalingの角度から究明する。

<方法> HAM/TSP患者由来HTLV-I感染T細胞株におけるHTLV-I産生に及ぼすintegrin/ligandおよびその下流域にあるsmall GTPase signaling, さらにRap1の関与について解析した。

<結果> HAM/TSP患者由来細胞株ではintegrin/ligand signalingの活性化がHTLV-Iの産生, すなわちHTLV-Iの細胞外放出において重要な役割を果たしていることが明らかになった。

<結論> HAM/TSP患者HTLV-I感染細胞におけるintegrin/ligand signalingの活性化を通してのHTLV-Iの効率のいい伝播が末梢血におけるhigh HTLV-I proviral loadの一因である可能性がある。

橋本脳症の臨床免疫学的検討

■臨床病型:

- 急性脳症(72%)(辺縁系脳炎 6%)
- 亜急性・慢性精神病(19%)
- 特殊型[小脳失調, CJD](9%)

■出現しやすい神経徴候

意識障害(78%), 精神症状(幻覚など)(53%), けいれん(47%), 認知症(44%), 不随意運動[振戦等](34%), 失調(16%)

■出現しにくい神経徴候

末梢神経障害, 脊髄症, 自律神経障害, 脳卒中発作

■検査:

- 抗甲状腺抗体(TG, TPO)は全例陽性
- 橋本病の既往は18%に留まる
- 甲状腺機能は, 正常か軽度低下亢進
- 抗N末 α -enolase(NAE)抗体57%陽性
- 髄液 細胞増多は稀, 蛋白上昇は46%

(橋本脳症56例中, 抗NAE抗体陽性32例のまとめ)

■脳波:

- 異常頻度は極めて高い(90%)
- 多彩な異常所見(基礎徐波化, 鋭波PSD)

■頭部MRI:

- 異常頻度は低く(24%), 特異変化乏しい(一部にび慢性白質病変を呈する例あり)

■頭部血流SPECT:

- 橋本脳症の8例中6例(75%)で血流低下

■治療:

- ステロイド(DXM, PSL, mPSL)が奏功する
- 急性脳症型で抗NAE抗体陽性例が効果大
- PSL10~15 mg/d以下での再燃が多い
- 少量の免疫抑制剤(アザチオプリン)併用で再燃を抑制
- 再燃を繰り返し, 慢性の経過をとる症例程, ステロイドの効果に乏しい
- IVIGやPEの効果のある症例あり
- 自然軽快例も少数ながらあり

解説

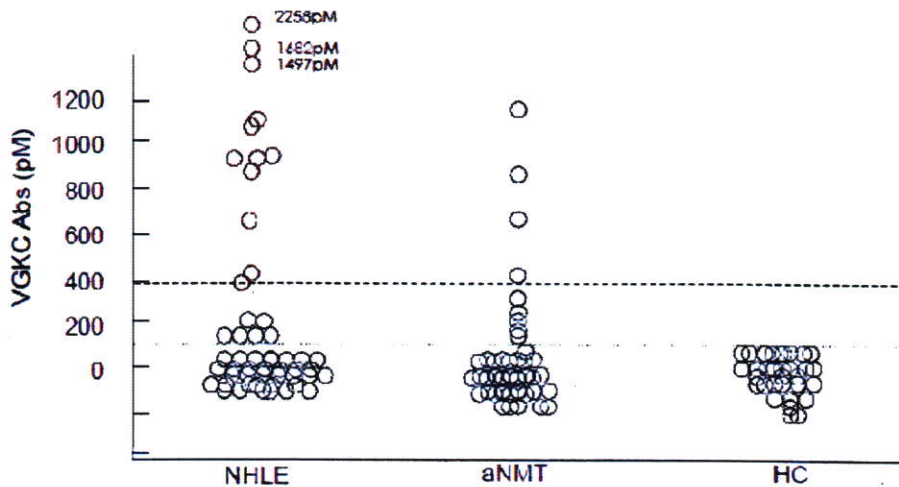
<目的> 研究分担者らは, 抗N末端 α -エノラーゼ(NAE)抗体が, 慢性甲状腺炎(橋本病)に伴う自己免疫性脳症(橋本脳症)の診断に有用であることを既に報告している。この抗体解析の依頼のあった多数例で, 臨床徴候・検査・画像と免疫学的特徴を多数例で検討し, 臨床スペクトラムを明らかとする。

<方法> 自験例を含む多施設より抗NAE抗体の解析の依頼のあった症例(平成19年10月現在で約257例)の中で, 臨床徴候, 治療経過が明らかな56例を対象として, 臨床スペクトラムを検討した(倫理委員会承認済み)。

<結果> 抗NAE抗体は57%で陽性であった。臨床病型としては, 辺縁系脳炎を含む急性脳症型が大部分を占めたが, 脊髄小脳変性症様, CJD様の臨床像を呈する特殊型も散見された。検査・画像所見では, 頭部MRI異常頻度は低い反面, 脳波と頭部血流SPECTは高頻度に異常が認められた。

<結論> 橋本脳症は, 新しい自己免疫性疾患の一つである特有の臨床スペクトラムを有し, 抗NAE抗体は診断に有用である。

抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎



NHLE群では、60例中、18例で陽性。そのうち12例は400pMを超えるHigh titerを呈した。

低ナトリウム血症を呈した症例の浸透圧

症例	血清Na (mEq/L)	血漿浸透圧 (mOsm)	尿浸透圧 (mOsm)	SIADH
1	132	NE	NE	NE
2	122	262	717	水負荷試験陽性
3	125	254	448	AVP : 3.3 pg/ml
5	135	267	577	AVP : 2.9 pg/ml
8	126	279	652	AVP: 1.6 pg/ml
9	124	251	344	AVP: 22.9pg/ml
11	124	260	409	/

解説

今回の検討で、抗VGKC抗体関連辺縁系脳炎の以下の特徴が明らかになった。

亜急性の臨床経過をたどり、中核症状は、記憶障害・見当識障害。

髄液は、著明な炎症所見を呈さない。低ナトリウム血症の原因はSIADHである。

胸腺腫や悪性リンパ腫合併など自己免疫的側面があり、傍腫瘍性のもものと区別できる。

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。また再発・再燃症例が存在する。

抗VGKC抗体の関連する疾患は、末梢のIsaacs症候群から、中枢の辺縁系脳炎や難治性てんかんまで広いスペクトラムを有する。

VGKCのサブクラスに対する抗体のアッセイ系の確立が今後の課題である

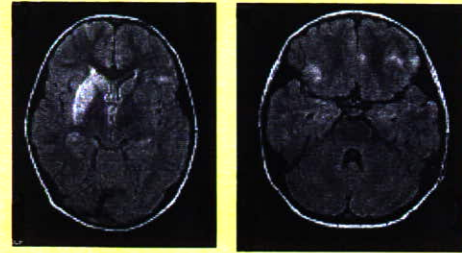
日本人における急性散在性脳脊髄炎の臨床像の解析と遺伝要因の関与の検討

1 ADEM患者24名(男:女 13:11)の臨床的特徴

発症年齢	平均7.6歳(11か月~26歳)
亜分類	感染後18例、予防接種後3例
症状	発熱(75%)、頭痛(58%) 歩行障害(54%)、意識障害(50%)
検査所見	白血球数 平均 9,950/ μ l (3,300-39,200) CRP 平均 0.54mg/dl (0-3.4) 髄液細胞数 平均 99/ μ l(2-553)
画像	大脳病変(100%) 皮質下白質(65%)、脳室周囲白質(65%)
治療	ステロイドパルス療法(全例施行) 全例有効
予後	20例(83%)は完全回復

CTLA4は、日本人MSの重症度との関連が報告されているが、本研究では対照群と明らかな分布の差を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認められなかった。

2 ADEMの特殊型(灰白質ADEM)



3

CTLA4 gene polymorphisms in patients with ADEM and controls			
	Patients (%) n=23	Controls (%) n=200	p value
CTLA4 -318C/T			
Genotype			
CC	18(78)	157(79)	0.973
TC	5(22)	43(21)	
TT	0(0)	0(0)	
Allele			0.980
C	41(89)	357(89)	
T	5(11)	43(11)	
CTLA4 +49 A/G			
Genotype			
GG	6(26)	62(31)	0.628
AG	14(61)	105(53)	
AA	3(13)	33(16)	
Allele			0.925
G	26(57)	229(57)	
A	20(43)	171(43)	

解説

1. 研究目的

日本人急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の臨床像を明らかにし、その病態への遺伝要因の関与を検討する。

2. 研究方法

多施設共同でADEM症例を集積し、調査票により臨床データ(病歴、症状、検査、画像、治療、予後)を集計し、統計解析を行う。ついで、血液由来DNAを用いて、ADEMへの関与が予想される遺伝子について多型解析を行い、疾患感受性遺伝子の同定を試みる。尚、本研究は各研究施設の倫理委員会で審査を受け、承認を得ている。

3. 研究結果

I. ADEM24例(男13女11)の臨床像

平均発症年齢は7.6歳(11か月~26歳)で、18例が感染後、3例が予防接種後であった。75%に発熱を認め、歩行障害(54%)、意識障害(50%)で発症し、軽度の炎症所見(白血球数平均9,950/ μ l、CRP平均0.54mg/dl)と髄液細胞増多(平均99/ μ l)を認めた。全例で大脳白質病変を認め、皮質下と脳室周囲の頻度はともに65%であった。全例ステロイドパルス療法が施行され、全例有効であった。後遺症は4例で認められた。

II. 灰白質病変を主体とするADEM4例(上記ADEM例には含まれていない)

全例、散在性の灰白質病変を持ち、可逆的で单相性の経過であり、臨床像の特徴、画像上の特徴ともに典型的ADEM症例と類似していた。この一群はADEMの特殊型と考えられ、典型的ADEMと同様、自己免疫応答が関与すると考えられる。

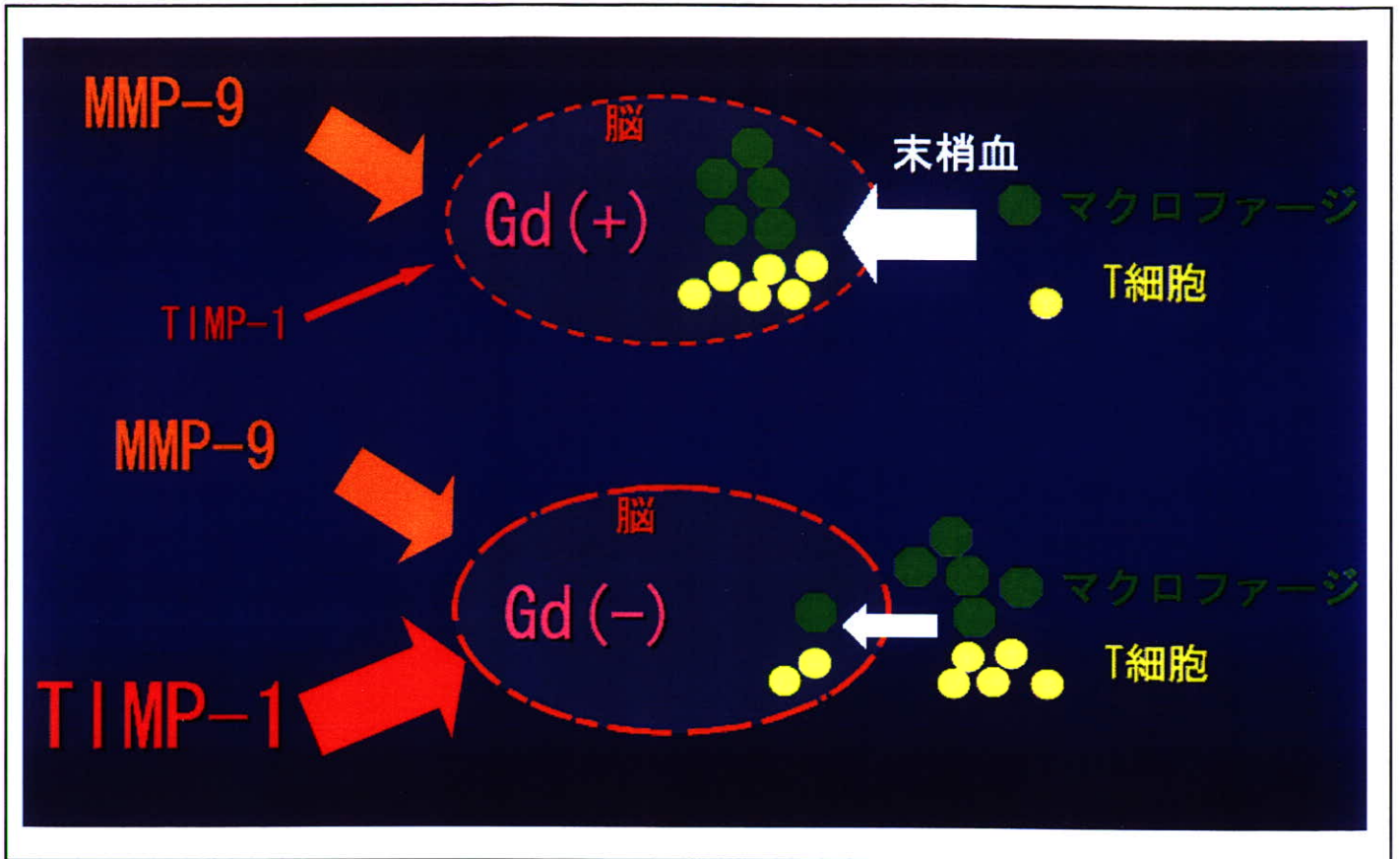
III. ADEMへの遺伝要因の関与

多発性硬化症(MS)との関連が報告されているCTLA4遺伝子の一塩基多型に関し、ADEM群と対照群で相関解析を行ったが、明らかな相違を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認めなかった。

4. 結論

本研究により、日本人ADEMの臨床的特徴が明らかとなった。また、CTLA4と日本人MSの重症度との関連が報告されているが、本研究では対照群と明らかな分布の差を認めず、遺伝子型による臨床像の相違も認められなかった。今後、症例数を増やし、検出力を上げて、他のMS疾患感受性遺伝子についても解析を行う必要がある。

急性散在性脳脊髄炎(ADEM)における血液脳関門(BBB)機能



解説

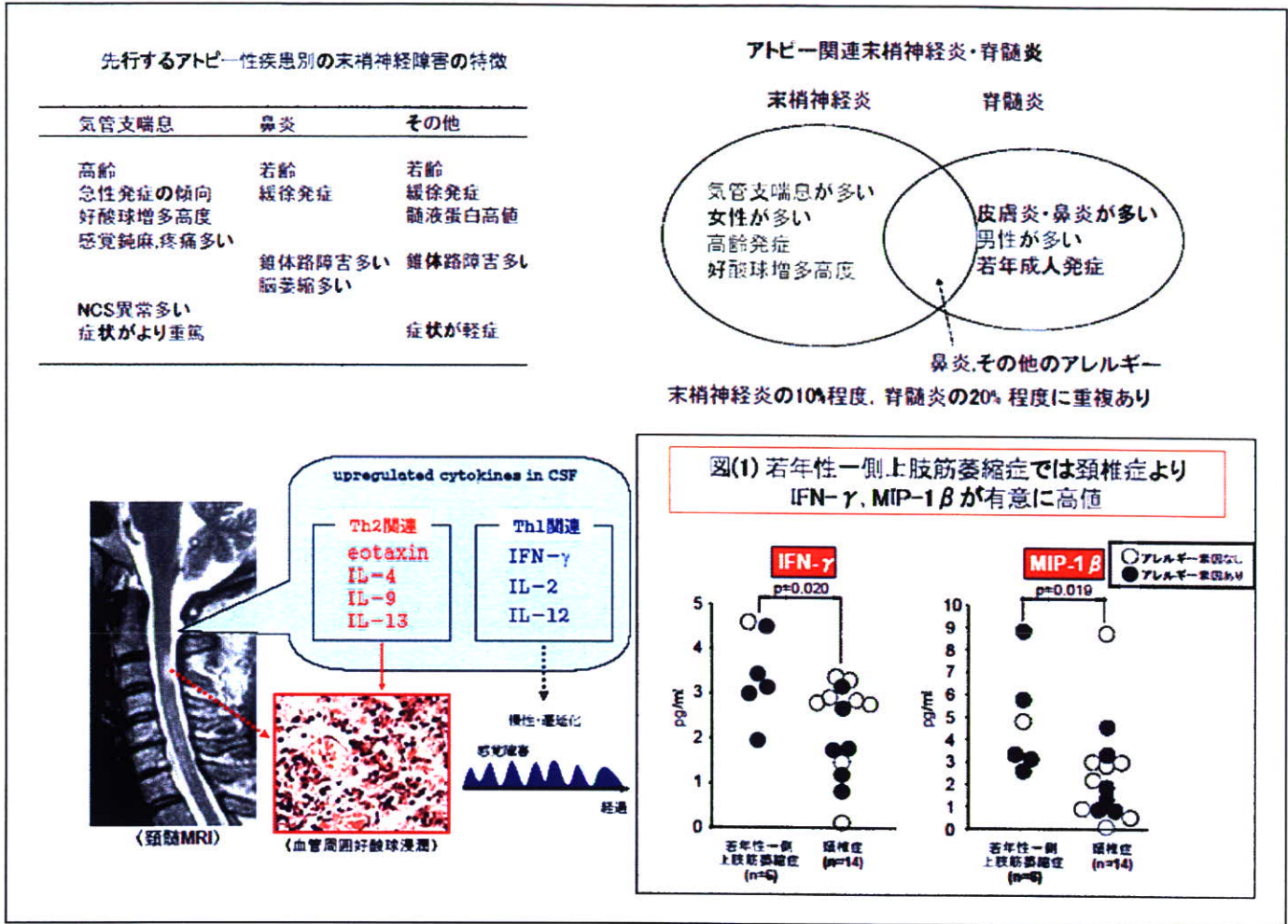
<目的>急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の血液脳関門(BBB)機能を評価する

<方法>ADEM患者の血清MMP-9、TIMP-1を測定し、頭部MRIガドリニウム(Gd)造影所見との関連を検討する

<結果>ADEMではBBB攻撃因子MMP-9が上昇。活動性の強いGd造影病変を有する患者はBBB保護因子TIMP-1が上昇しないが、Gd造影病変を有さない患者はTIMP-1が上昇。

<結論>ADEMの病変形成にMMP-9とTIMP-1が関与する。

アトピー関連脊髄炎, 末梢神経障害, 平山病の病態解明と治療法の開発



解説

<目的>

アトピー関連脊髄炎, 末梢神経障害, 平山病の病態解明と治療法の開発

<方法>

全国疫学調査, サイトカイン/ケモカインプロファイルの解析と, 治療による修飾を検討

<結果, 結論>

全国疫学調査:

- 脊髄炎では皮膚炎, 鼻炎が多く, 男性が多い. そして若年成人発症であった.
- 末梢神経障害では気管支喘息が多く, 女性に多く高齢発症, 好酸球増多も高度
- 末梢神経炎の10%程度に潜在的な脊髄障害
- 脊髄炎の20%程度に潜在的な末梢神経障害

アトピー性脊髄炎

a. eotaxinを中心としたTh2サイトカインの上昇を認め, これらが好酸球浸潤をきたしている可能性

b. Th1関連サイトカインも上昇し, 病態の慢性遷延化への関与が想定された平山病

a. 髄液中IFN γ とMIP1 β の上昇を認めた

b. 平山病においても炎症により発症/遷延化している可能性が示された