

## 急性自律性感覚性ニューロパチーの臨床病理学的検討

分担研究者：祖父江元<sup>1</sup>

共同研究者：小池春樹<sup>1</sup>，熱田直樹<sup>1</sup>，両角佐織<sup>1</sup>，川頭祐一<sup>1</sup>，飯島正博<sup>1</sup>，  
服部直樹<sup>1</sup>

### 研究要旨

急性の経過で重度の自律神経障害と感覚障害が完成し、筋力は保たれていた急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN) 21症例の臨床病理学的特徴を検討した。全例著明な自律神経障害と感覚障害を認めたが、自律神経症状と表在感覚障害が先行し、重症例では深部感覚障害が出現する傾向があった。約2/3の症例で上気道または消化管の先行感染症状を認めた。末梢神経伝導検査は、運動神経伝導検査は保たれていたが、感覚神経活動電位の低下を、特に深部感覚障害をきたした例で認めた。生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めたが、深部感覚障害を認めた例では大径有髄線維も高度な脱落を呈した。長期間経過を観察しえた例では、自律神経障害の回復は比較的良好であったのに対し、感覚障害は残存する傾向にあった。剖検例では脊髄の後根および後索の神経線維と、交感神経節および後根神経節の神経細胞がほぼ消失していたのに対し、脊髄の前角細胞および前根は保たれていた。AASNは免疫性の機序が関連したganglionopathyであり、小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると考えられた。

### 研究目的

急性自律性感覚性ニューロパチー(AASN)は比較的まれな疾患であり、症例報告は散見されるが、多数例での検討はされていない。原因、病態については明らかにされておらず、ギランバレー症候群、急性自律性感覚性運動性ニューロパチー(acute autonomic sensory and motor neuropathy)や、近年欧米で報告されている抗ganglionic acetylcholine receptor (AChR)抗体陽性のautoimmune autonomic ganglionopathyなどとの関係も不明である。今回、剖検例を含めた21症例の臨床病理学的特徴を検討した。

1) 名古屋大学医学部神経内科

### 研究方法

急性の経過で重度の自律神経障害と感覚障害が完成し、筋力は保たれていたAASN 21症例(29.0±14.9歳、男性6例、女性15例)の臨床症状、血清生化学的所見、神経伝導検査所見、末梢神経病理所見等を検討した。

#### (倫理面への配慮)

本研究においては、ヒト由来の試料(生検および剖検組織、DNAなど)を用いる場合には、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た後、文書により説明と同意を得た上で研究を行なった。

## 研究結果

発症に先行して上気道または消化管の先行感染症状を13例に認めた。先行感染から発症までの期間は $4.1 \pm 3.5$ 日であった。全例著明な自律神経障害と感覚障害を認めたが、初発症状は自律神経または表在感覚の障害に関連したものであり、障害が進展するにつれて深部感覚障害も出現し、重症化する傾向があった。自律神経と表在感覚の障害のみにとどまった症例は症状のピークに達する期間が $7.0 \pm 0.8$ 日であったのに対し、深部感覚障害も有した例では $17.3 \pm 5.6$ 日と有意に長かった ( $p < 0.01$ )。感覚障害の分布は、ほぼ全身に広がった例が多数を占め、左右差を認める例も多かった。抗 ganglionic AChR 抗体は6例で測定したが、全例陰性であった。末梢神経伝導検査は上下肢ともに motor conduction velocity, compound muscle action potential, sensory nerve conduction velocity は保たれていたが、sensory nerve action potential の低下を認めた。生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めたが、深部感覚障害を認めた例では大径有髄線維も高度な脱落を呈した。剖検例では脊髄の後根および後索の神経線維と、交感神経節および後根神経節の神経細胞がほぼ消失していたのに対し、脊髄の前角細胞および前根は保たれていた。

## 考察

約 2/3 の症例で先行感染症状を認め、何らかの免疫学的機序の関与が示唆された。Autoimmune autonomic ganglionopathy と関連して報告されている抗 ganglionic AChR 抗

体は陰性であり、この疾患とは異なる範疇に入る疾患であることが示唆された。末梢神経伝導検査は感覚神経に限局した軸索障害の所見を呈し、生検腓腹神経では小径線維優位の軸索障害を認めた。感覚障害の分布と剖検例所見からは、自律神経および後根神経節の障害 (ganglionopathy) が示唆された。全例が自律神経または表在感覚の障害という、小径線維の障害を反映する症状から始まっており、時間が経過すると大径線維の障害を反映した深部感覚の障害が出現して重症化していくことと併せると、AASN では小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると考えられた。

## 結論

AASN は免疫学的機序に関連した ganglionopathy であり、小型の神経節細胞から障害され、重症例では大型の神経節細胞の障害に至ると考えられた。

## 文献

Koike H, Sobue G. Small neurons may be preferentially affected in ganglionopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008; 79: 113.

## 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

研究分担者 池田修一

共同研究者 松田正之、五野貴久、森田洋、加藤修明、小平農、吉田拓弘、  
田澤浩一、下島恭弘、下島吉雄、石井亘

### 研究要旨

免疫グロブリン関連アミロイドーシス患者の末梢神経障害について臨床生理学的に検討した。対象患者は化学療法目的で当科に入院した連続43名（男性28名、女性15名、平均年齢：57.0±7.3歳）。多発神経炎は11名（25.6%）に見られ、全例が左右対称性、下肢優位の感覚障害を示した。解離性感覚障害を呈した者はなかった。自律神経症状は8名で見られ、その内訳では起立性低血圧が最も多く、嘔気・嘔吐発作はなかった。これらの臨床的特徴は孤発家系の家族性アミロイドポリニューロパチーに類似していた。電気生理学的検査では36名（83.7%）に終末潜時、MCV、CMAP、SCVのいずれかで異常が見られるとともに、潜在的な手根管症候群の存在が示唆された。小径神経線維が優位に侵されていることを示す所見は得られなかった。本疾患では異常形質細胞に対する化学療法の有用性が確立しており、末梢神経障害を呈する患者でも臓器障害が進行していない早期における診断・治療が重要である。

### 研究目的

免疫グロブリン関連アミロイドーシスは大部分が軽鎖に由来し、ALアミロイドーシスと総称される。骨髄中の形質細胞異常症（plasma cell dyscrasia）が原因となる原発性ALアミロイドーシスでは心臓・腎臓・肝臓などの重要臓器が侵され機能障害をきたすことが多く、約20%の患者では末梢神経障害が見られることが報告されている。我々は原発性ALアミロイドーシス患者の末梢神経障害について臨床生理学的に検討した。

### 研究方法

2000年4月から2007年7月までの間に当科を受診した160名の原発性ALアミロイドーシス患者のうち、化学療法目的で入院した連続43名を対象とした（男性28名、女性15名、平均年齢：57.0±7.3歳）。臓器障害と末梢神経障害について臨床的に検討するとともに、化学療法開始前に正中神経と脛骨神経について神経生理学的検討を行った。自律神経機能についてはCVR-Rを用いて評価した。

#### （倫理面への配慮）

対象患者には研究内容について口頭で説明を行ない、書面で同意を得た。研究の開始にあたっては信州大学医倫理委員会の承認を得た。

## 研究結果

43名中15名(34.9%)に末梢神経障害に起因する症状が見られた。多発神経炎は11名(25.6%)に見られ、全例が左右対称性、下肢優位の感覚障害を示した。有痛性の異常感覚と筋力低下はそれぞれ2名(18%)と3名(27%)に見られたのみで、解離性感覚障害を呈した者はなかった。

電気生理学的検査では36名(83.7%)に終末潜時、MCV、CMAP、SCVのいずれかで異常が見られた。7名(16.3%)では正中神経遠位部のSCV低下が見られたが、そのうち明らかな感覚障害を示した者は4名のみで、潜在的な手根管症候群が存在する可能性が示唆された。MCVとCMAP sizeについての検討では、それぞれが正常値を示す患者数について正中神経と脛骨神経の両方で明らかな差はなく、小径神経線維が優位に侵されていることを示す所見は得られなかった。

自律神経症状は8名で見られ、そのうち7名は多発神経炎を伴っていた。自律神経症状の内訳では起立性低血圧が最も多く、嘔気・嘔吐発作はなかった。CVR-Rは43名中26名(60.5%)が自律神経症状の有無にかかわらず2%未満の値を示した。

## 考察

免疫グロブリン関連アミロイドーシスによる末梢神経障害としては多発神経炎が最も多

く、次のような臨床的特徴が見られた。①左右対称性で下肢優位の感覚障害を示す。②有痛性の異常感覚・筋力低下・解離性感覚障害は少ない。③起立性低血圧を中心とした自律神経障害を伴うことが多いが初発症状になることはない。以上の特徴は孤発家系の中老年(50歳以降)に発症する家族性アミロイドポリニューロパチー(FAP)に類似していると考えられた。

## 結論

1. 免疫グロブリン関連アミロイドーシスでは臨床的に約35%で末梢神経障害が見られ、感覚障害優位の多発神経炎が多かった。
2. 電気生理学的検査ではさらに多くの患者で異常が見られた。潜在的な障害が自律神経を含む広範囲にわたって存在する可能性が示唆された。
3. 本疾患では異常形質細胞に対する化学療法の有用性が確立している。末梢神経障害を呈する患者でも臓器障害が進行していない早期の段階での診断・治療が重要である。

## 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

研究分担者 池田修一<sup>1)</sup>

共同研究者 内藤康介<sup>1)</sup>、渡部理恵<sup>1)</sup>、森田洋<sup>1)</sup>、吉田邦広<sup>1)</sup>、松田正之<sup>1)</sup>、  
武井洋一<sup>2)</sup>

### 研究要旨

一側上肢から始まる神経原性筋萎縮 53 例を分析した。初診時に臨床像、検査所見から診断された疾患は neuralgic amyotrophy 14 例、頸椎症 6 例、多巣性運動ニューロパチー(MMN) 3 例、筋萎縮性側索硬化症(ALS) 3 例、Charcot-Marie-Tooth 病 2 例、悪性腫瘍浸潤 1 例、平山病 1 例であった。また残りの 16 例は既存の疾患概念に当てはまらなかった。これら 16 例と neuralgic amyotrophy 14 例に対して  $\gamma$ -グロブリン大量静注療法やステロイドパルス療法を用いた免疫調整療法を施行した。Neuralgic amyotrophy 患者は全例で症状の改善が得られた。また診断未確定の 16 例中 1 名は橈骨神経浅枝の生検を行い慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の診断がなされ、上記の治療法で改善した。また 6 名においても免疫調整療法で症状が著しく軽快し、これらは疼痛の先行を欠く腕神経叢炎(brachial plexopathy)と考えられた。一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症には多彩な疾患が含まれており、またこれら疾患の一部は治療であるため、きちんとした鑑別診断が重要である。

### 研究目的

一側上肢から始まる神経原性筋萎縮をきたす疾患として頸椎症、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、運動ニューロン病などが含まれる。しかしこの中には症状が一側上肢に限局して、寛解・増悪を示す例、 $\gamma$ -グロブリン大量静注療法やステロイドパルス療法を用いた免疫調整療法が有効な疾患が存在し、ALS を含む運動ニューロン疾患との鑑別が重要である。我々は一側上肢から始まる神経原性筋萎

縮症について、鑑別法、治療法の確立を目指し臨床的な検討を行った。また一部の患者では橈骨神経浅枝の生検も行い、この所見も参照した。

### 研究方法

過去 7 年間に一側上肢の神経原性筋萎縮症で入院した 53 例について、診療録よりその臨床像、画像所見、電気生理学的検査所見、 $\gamma$ -グロブリン大量静注療法(IVIg)またはステロイドパルス療法(SP)の反応性を検討した。

- 1) 信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科
- 2) まつもと医療センター中松本病院神経内科

### (倫理面への配慮)

本研究内容は信州大学医学部倫理委員会の承認を得て行われた。また被検者には本研究の主旨を十分説明して、事前に了承を得た。

### 研究結果

全53例の内訳は6例が神経学的所見から予想される segment に一致して、MRIにて頸椎病変が明らかであることから頸椎症と診断された。この場合にも MCV の低下、conduction block、MRI STIR 法にて神経根の肥厚がないことは確認した。3例では患肢において American Association of Electrodiagnostic Medicine の criteria にて conduction block と判断される CMAP amplitude の低下が確認され、MMN と診断した。14例では疼痛の先行を伴う brachial plexopathy と判断され、Kuhlenbaumer らの診断基準にも照らして neuralgic amyotrophy (NA) と診断した。その他、画像所見、遺伝子解析から2例が Charcot-Marie-Tooth 病、1例が悪性腫瘍浸潤、1例が平山病と診断された。初回入院時に ALS と診断する場合には Airlie Hous criteria において clinically definite に相当するもののみとし、8例がこれに該当した。残りの16例に関しては、既存の疾患概念では明瞭化されなかったが、1例は橈骨神経浅枝の神経生検所見より CIDP と診断した。

NA と診断された14例、および診断未確定の16例に対し、IVIg または SP を施行し経過を観察した。その後の経過であるが、NA と診断された患者では全例で筋力の改善が得られた。診断未確定の16例では、7例が免疫調整

療法に全く反応せず、症状が進行し後に ALS と診断され、2例では追跡調査ができなかった。他の7例に関しては、6例で上肢筋力の部分回復が見られ、1例では改善がないものの進行は停止した。表1にNAの13例(症例1~13)および診断未確定で免疫療法にて症状の改善もしくは進行の停止が得られた7例(症例14~20)の臨床所見のまとめを表に示す。

### 考察

表に示した20例はいずれも分節性の筋萎縮と筋力低下を主症状とし、大部分の例で画像所見、神経生理学的検査所見より神経根から腕神経叢の病変が確認された。NA と診断された症例1~13では、免疫療法施行後2~36ヶ月の経過観察にて全例に筋力の改善が得られ、内6例では完全回復が得られており、既報告より良好な結果であった。残りの7例(症例14~20)では神経痛は明らかでなく、感覚障害を伴わないことから診察所見からだけでは ALS との鑑別が困難であったが、治療後は症状の進行がなく、7例中6例では筋力の改善が得られた。Suarez らは典型的な brachial plexopathy 4例に対し腕神経叢より生検を行い、全例に神経上膜、神経内膜の血管壁への著しい炎症性リンパ球浸潤を認め、1例では onion bulb の形成を認めたとの報告を行い、“immune brachial plexus neuropathy”なる概念を提唱、さらに免疫調整療法の有効性についても言及している。表に示した例でも免疫調整療法が有効であったと考えられ、本疾患概念と合致点が多いと考えられた。

## 結論

一側上肢から始まる神経原性筋萎縮症において、neuralgic amyotrophy、および既存の疾患概念に当てはまらなくとも画像上あるいは電気生理学的に brachial plexopathy と判断される患者では免疫調整療法が筋有効である。ALS を含む運動ニューロン病を鑑別し、治療可能な本疾患群を早期に見つけ出すことは重要である。

## 文献

1. Suarez GA, Giannini C, Bosch EP, et al.  
Immune brachial plexus neuropathy:  
suggestive evidence for an inflammatory

immune pathogenesis. Neurology

1996;46:559-561.

2. van Alfen N, van Engelen BGM. The clinical spectrum of neuralgic amyotrophy in 246 cases. Brain 2006;129:438-450.

## 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

## IVIg、ステロイドパルス療法の治療効果

症例	発症 年齢 性	神経痛の 先行	触痛覚 低下	筋萎縮の 分布	神経 肥厚	Conduction block	F波 出現率 低下	F波最大 伝導速度 低下	治療	ULDS
1	45M	+	-	proximal	ND	-	-	-	SP, IVIg	2-0
2	82M	+	-	proximal	-	+	+	+	SP, IVIg	3-0
3	57M	+	-	proximal	+	-	-	-	SP	2-1
4	51M	+	-	distal	-	-	+	+	SP, IVIg	3-1
5	44F	+	+	distal	+	-	-	-	SP	3-1
6	83M	+	-	proximal	-	-	-	-	SP, IVIg	2-0
7	55M	+	+	proximal	+	-	-	-	IVIg	3-1
8	64F	+	-	proximal	ND	-	-	+	SP	2-0
9	74M	+	+	proximal	+	-	+	+	SP, IVIg	2-0
10	57M	+	-	proximal	-	-	+	+	SP, IVIg	3-2
11	42M	+	+	proximal	+	-	-	-	SP	2-0
12	49M	+	-	proximal	+	-	+	+	SP, IVIg	2-1
13	81M	+	-	proximal	-	-	-	+	SP, IVIg	3-2
14	53F	-	-	proximal	ND	-	+	+	IVIg	3-2
15	74M	-	-	proximal	-	-	+	+	IVIg	3-2
16	57F	-	-	distal	+	-	+	+	SP	2-2
17	72M	-	-	proximal	+	-	-	+	IVIg	2-1
18	78M	-	-	distal	-	-	-	-	SP, IVIg	2-1
19	80M	-	-	distal	-	-	-	+	SP, IVIg	2-1
20	17M	-	+	distal	-	-	+	+	SP, IVIg	3-1

\*1 MRI STIR法での頸・腕神経根径 > 5mm \*2 CMAPの50%以上の低下 \*3 < 60% \*4 > 60m/s.

\*5 upper limb disability score; 0:無症状, 1:機能的問題なし, 2:作業に困難を感じる, 3:作業に介助を要するものがある, 4:全ての作業に介助を要する, 5:完全麻痺

ND: not done



## CIDP 血清は Rho-kinase 依存性にマウス DRG ニューロンの軸索伸長を抑制する

分担研究者 桑原 聡

共同研究者 谷口順子、澤井 撰、森 雅裕、金井数明、三澤園子

### 研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) の一次性病変は末梢神経髄鞘に生じるが、CIDP の予後を規定するもっとも大きな因子は二次性軸索変性であるとされている。一方マウスあるいはラット後根神経節 (DRG) ニューロンの分散培養は、軸索伸長を促進もしくは制御する因子の作用機構解明に有用な実験系として確立されている。今回、この実験系を用いて CIDP 患者血清がマウス DRG ニューロンの神経突起伸長に及ぼす影響について検討した。CIDP 患者血清添加により、軸索伸長は著明に抑制された。この抑制効果は、患者血清により程度には若干差が認められたが、対象とした 4 例の患者血清のいずれにおいても認められたことから、CIDP 患者血清は軸索伸長を抑制する何らかの因子を含有しているものと思われる。さらに患者血清による軸索伸長阻害効果は Rho-kinase 阻害剤である Y27632 により拮抗された。これらの所見から、CIDP 血清による軸索伸長阻害のメカニズムは Rho-kinase 系の活性化によるものと推定された。現在 CIDP の標準的治療法として、免疫グロブリン療法、副腎皮質ステロイド療法、血液浄化療法などの免疫療法が確立されているが、今後軸索変性、筋萎縮を伴い慢性経過をとる症例に対しては、Rho-kinase 阻害剤を用いた軸索進展の促進が治療オプションになる可能性が示された。

### 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) はおそらくは自己免疫機序により惹起される末梢神経脱髄性疾患であるが、その標的分子は明らかにされていない。臨床経過や治療反応性が個々の患者によりかなり異なっているために、複数の病態を含む症候群と考えられている。また CIDP の予後を規定する大きな因子は二次性軸索変性であるとされている。一方、末梢神経細胞である後根神経節 (DRG) ニューロンの分散培養は、神経突起伸長の変化を評価する上で有用であり、軸索伸長を促進もしくは制御する因子の作用機構解明に貢献することができる実験系とされている。今回新たな治療法の確立を目標として、軸索に影響を及ぼしている因子やそのメカニズムを探索するために、マウス DRG ニューロンの分散培養を用いて、CIDP 患者血清が神経軸索に及ぼす影響を検討した。

### 研究方法

(1) 対象: CIDP 患者 4 例の血清を対象とした。対照として健常者、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA)、多発性硬化症、視神経脊髄炎患者の血清を用いた。

(2) 方法: 成熟マウスから単離した DRG ニューロンを Poly-L-lysine でコートしたチャンバースライド上の DMEM/F12 培地中にプレート及び培養後、対象患者血清 (10%濃度) を培養中に添加した。正常コントロールとして B27 サプリメント、軸索伸長阻害効果の陽性コントロールとして、MAG-Fc タンパクを各血清の代わりに添加した。24 時間培養後、4%PFA 固定を行い、ニューロン特異マーカーである  $\beta$ -tubulinIII 抗体 (Tuj-1) にて免疫染色した。

神経突起伸長計測には画像解析ソフト (Scion image Software) を用いて DRG ニューロンの最長突起 (軸索) の長さを測定し、統計解析を施した。さらに、特異的 Rho-kinase 阻害剤 (Y27632) を培養中に添加し、軸索伸長阻害作用を抑制するかを検証した。

---

千葉大学医学研究院神経内科学 (神経内科)

### 倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。血清保存とその研究への利用に関しては患者からはインフォームド・コンセント・同意を得た。個人の情報は決して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十分に配慮した。

### 研究結果

- (1) CIDP 患者 4 例の血清はいずれも正常対照に較べて有意に DRG ニューロンの軸索伸長を抑制した。この抑制効果は MAG-Fc タンパク添加によるものと同程度であった。
- (2) 疾患対照群の血清による軸索伸長への影響は見られなかった。
- (3) CIDP 患者血清による軸索伸長抑制効果は Rho-kinase 阻害剤である Y27632 により有意に抑制された。

### 考察

CIDP 患者血清による軸索への伸長抑制効果は、患者個々により程度には若干差があるが、4 例全例の血清において認められたことから、CIDP 患者血清は軸索伸長を抑制する何らかの因子を含んでいるものと思われる。さらに CIDP 患者血清による軸索伸長抑制効果が Rho-kinase 阻害剤により拮抗されたことから、軸索伸長抑制のメカニズムは Rho-kinase 系の活性化によるものと推定された。MAG は P75 受容体を介して Rho-kinase 系を活性化することにより、中枢神経系の軸索再生を阻害していることが知られているが、末梢神経系にもこの経路は存在する。Rho-kinase 系の活性化に関わる因子として、CIDP 患者血清中の MAG 断片ペプチドが存在する可能性や炎症性サイトカインにより Rho-kinase 系の活性化が生じている可能性があると思われる。

現在 CIDP の治療法として、免疫グロブリン療法、副腎皮質ステロイド療法、血液浄化療法などの免疫療法が行われているが、今後軸索変性、筋萎縮を伴い慢性経過をとる症例に対しては、Rho-kinase 阻害剤を用いた軸索伸長の促進が治療オプションになり得るものと思われる。

### 結論

CIDP 患者血清は Rho-kinase 依存性に軸索伸長を抑制する。今後軸索伸長を抑制する因子の同定及び作用機構の解明が必要である。

### 健康危険情報

特になし

### 知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

研究分担者 園生雅弘<sup>1)</sup>

共同研究者 塚本 浩<sup>1)</sup>、川上真吾<sup>1)</sup>、畑中裕己<sup>1)</sup>、清水輝夫<sup>1)</sup>

### 研究要旨

神経根は CIDP の病変好発部位のひとつであり、末梢神経近位部を評価できる SEP は CIDP 診断に有用な可能性がある。本研究では CIDP 診断における脛骨神経刺激 SEP の近位優位障害の所見の感受性、及び、糖尿病性多発ニューロパチー (DPN) との比較における特異性を検討することを目的とした。また、運動神経伝導検査 (MCS) を主に用いた従来の CIDP 診断基準との比較も行った。臨床情報のみから定義された CIDP のエントリー基準を用いて、後ろ向き手法で患者を抽出し、脛骨神経 SEP の N8、P15、N21 各成分の潜時潜時差・潜時比、振幅・振幅比を評価した。CIDP 12 例、DPN14 例が研究対象として抽出された。近位優位障害を示唆するパラメータとして適切なものを選ぶと CIDP 群では 12 例中 10 例で陽性であったが、DPN 群では全例陰性であった。従来の診断基準と比較しても優れた結果であった。以上より、脛骨神経 SEP での近位優位障害の所見は、高い感受性特異性を有し、CIDP 診断に有用であることが期待される。

### 研究目的

CIDP の病変好発部位のひとつに神経根がある。末梢神経近位部を評価できる SEP は、CIDP 診断に有用な可能性があり、我々は特に脛骨神経 SEP で、遠位の膝での電位は保たれているが、より近位の成分が障害されるパターンが CIDP に特徴的と考え診断に用いている。しかし、この所見の感受性・特異性についてはこれまで検討されていない。本研究では、脛骨神経 SEP の CIDP 診断における感受性、及び、DPN との比較における特異性を検討することを目的とした。また、MCS を主に用いる従来の CIDP 診断基準との比較も行った。

### 研究方法

(1)症例選択：CIDP 群のエントリー基準は、臨床症候 (2 ヶ月以上の進行、近位筋・遠位筋共に障害されるほぼ対称性の筋力低下、腱反射の低下もしくは消失、他の原因の否定) と免疫治療有効性のみから設定した。DPN 群については糖尿病性神経障害を考える会の DPN 診断基準を用いた。1999 年以降の帝京大学病院及び関連施設での脛骨神経 SEP (CIDP については治療前のもの) 施行例から上記のエントリー基準を満たす例を後ろ向き手法で抽出した。

(2)SEP の検査と評価方法：脛骨神経 SEP は当科のルーチンの方法で施行し、N8、P15、N21 の 3 成分について、潜時・潜時差・潜時比、振幅・振幅比を検討した。これらを用いて、

1) 帝京大学医学部神経内科

近位優位障害の所見を定義し、その CIDP 群、DPN 群それぞれにおける頻度を検討した。

(3)MCS を用いた診断基準の評価；CIDP 群について、正中・尺骨・脛骨・深腓骨神経の MCS 及び F 波の検査所見を Review し、以下の 3 つの診断基準を満たすかどうかを検討した。a) アメリカ神経学会 (AAN) 診断基準、b) Saperstein ら(2001)の診断基準、c) ヨーロッパ神経学会/末梢神経学会 (FENS/PNS) 基準。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究として、帝京大学医学部倫理委員会の承認を得た。

## 研究結果

CIDP 群 12 例 (男性 5 名、女性 7 名、年齢 22-70 歳)、DPN 群 14 例 (男性 10 名、女性 4 名、年齢 44-74 歳) がエントリーされた。

脛骨神経 SEP の近位優位の障害の所見として事前に定義したパラメータについて、CIDP 群は 10 例で陽性、DPN 群では N8amp 正常、P15amp 低下のパラメータのみを 14 例中 3 例で認めたのみであった。N8amp 正常、P15amp 低下の所見は DPN のような軸索性多発ニューロパチーにおいても最も見られやすい所見であると考えたためこれを除外したところ、陽性例は、CIDP 群は 12 例中 10 例、DPN 群では 14 例中 0 例となった。

N8o, N8o-P15, P15-N21 の 3 分節、ないし、N8o, N8o-N21 の 2 分節について、正常平均からの偏位を SD の倍数で表してプロットしたところ、後者の 2 分節プロットにおいて、CIDP 群は全例近位程障害が強いが、DPN 群では全例遠位程障害が強いという明確な分離

が得られた。

従来の診断基準は、AAN 基準が 2 例、Saperstein 基準が 3 例、FENS/PNS 基準が 9 例で陽性となった。

## 考察

CIDP において SEP 所見を検討した報告は過去に多くなく、それらにおいても、障害の局在の詳細な検討はなされていない。本研究では CIDP での根を含む近位優位の障害、DPN での遠位優位の障害が明確に示された。

## 結論

1. 適切なパラメータを選ぶと、脛骨神経 SEP における近位優位の障害の所見は CIDP 群 12 例中 10 例、DPN 群 14 例中 0 例でみられ、良好な感受性と完全な特異性が実現された。

2. 末梢神経を 3 分節に分けた評価において、CIDP での根を含む近位優位の障害、DPN での遠位優位障害の所見が明確に示された。

3. 従来の診断基準と比べても、CIDP での近位選択的障害の検出は、CIDP 診断に役立つ有用な所見として期待される。

## 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

## 皮膚筋炎の臨床病理：病理所見とケモカイン及びケモカイン受容体の検討

研究分担者 祖父江元<sup>1)</sup>

共同研究者 松尾幸治<sup>1)</sup>、宮田さやか<sup>1)</sup>、木村正剛<sup>1)</sup>、小池春樹<sup>1)</sup>

### 研究要旨

皮膚筋炎に特徴的な病理所見であるperifascicular atrophy (PA)は診断価値が高いものの、その出現頻度は20-30%程度と言われている。本研究では血管病変との関連が指摘されているPAの有無による臨床症状の相違やIP-10及びCXCR3受容体との関連性について検討を行った。今回の結果からPAを認めるDMの特徴は、1)約半数例に嚥下障害が認められ、統計学的にも有意に多い、2)間質性肺炎の合併が少ない、3)IP-10の発現量が多いことが明らかになり、血管周囲に分布するCXCR3受容体発現細胞の割合はIP-10発現量と正の相関を認め、modified MRC scoreや血清CKとも相関していた。DMではIP-10が血管病変の形成とMyopathyの進展に関与していることが明らかとなり、PAを認めるDMではTh1優位の病態が推測された。一方でILDの肺線維化はTh2優位の病態と言われており、異なる病態機序が存在すると考えられた。

### 研究目的

皮膚筋炎(Dermatomyositis:DM)に特徴的な病理所見であるperifascicular atrophy (PA)は診断価値が高いものの、その出現率は20-30%程度と言われている。2006年度の本学会でDM患者の筋組織内においてIP-10 (INF- $\gamma$ -inducible protein of 10kDa)の発現量が多いことを報告し、血管病変(Vasculopathy)との関連について言及した。今回の検討では血管病変との関連が指摘されているPAの有無による臨床症状の相違やIP-10及びCXCR3受容体との関連性について明らかにする。

1)名古屋大学医学部神経内科

### 研究方法

1993年から2007年までの15年間に名古屋大学付属病院又は関連病院で行った筋生検症例から小児皮膚筋炎や悪性腫瘍に関連したDM症例を除いたDM:91例を対象に解析を行った。

筋病理にてPAを認めた症例をDM+:18例、それ以外をDM-:68例と分類し、amyopathic DM:5例は解析から除外した。

(1)臨床症状の検討 検討項目は発症年齢や性別、筋力低下の出現から筋生検までの期間(月)、筋生検時におけるmodified MRC score(頸部と四肢近位筋の計5 pointで合計50点)、皮膚症状や筋痛、関節痛、嚥下障害、合併症として間質性肺炎の有無及び臨床データについて統計学的な検討を行った。

(2)筋組織内のIP-10発現量の定量 DM+:7例、DM-:6例、正常:8例を対象に2006年の班会議で報告した方法で、凍結筋組織から抽出したIP-10をELISA測定キットを用いて定量した。IP-10発現量は単位蛋白質質量あたりに換算して算出した。

(3)CXCR3受容体発現細胞の検討 DM+:6例、DM-:6例の凍結筋組織を用いてmonoclonal抗体による組織免疫染色を行い、筋組織内に発現している陽性細胞の分布(血管周囲、筋束内、

筋束外間質)とその数を観測し、血管周囲に分布しているCXCR3受容体発現細胞の割合を算出した。

## 研究結果

各疾患の男女数(M/F数)と発症年齢は、DM+:7/11例、37-83歳(中央値:63.5歳、発症のピークは60代)、DM-:19/49例、15-79歳(中央値:55歳、発症のピークは40代以降)であった。筋生検時のmodified MRC score(DM+: $36.6 \pm 6.9$ , DM-: $39.2 \pm 5.9$ )や筋力低下の出現からの期間(DM+:0.3-6ヶ月、中央値:2ヶ月、DM-:0.4-30ヶ月、中央値:2ヶ月)は両群間で有意差は認められなかった。皮膚症状や筋痛、関節痛にも差はなく、嚥下障害(DM+:47.1% > DM-:20.6%,  $P=0.028$ )で有意差が認められた。間質性肺炎の合併率は有意差が認められなかったもののDM+で低かった(DM+:16.7%, DM-:41.0%,  $P=0.058$ )。臨床データでは血清CKや血沈値、抗核抗体及びJo-1抗体陽性率に有意差は認められなかった。IP-10はDM+で有意に多く発現していたものの(DM+: $214.4 \pm 167.1$  pg/mg > DM-: $60.8 \pm 30.7$  pg/mg, 正常: $1.58 \pm 1.22$  pm/mg,  $P<0.05$ )、臨床症状及び臨床データとの有意な相関は認められなかった。一方で血管周囲に分布するCXCR3受容体発現細胞の割合はDM+/DM-群間では差はないもののIP-10発現量と正の相関を認め、modified MRC scoreや血清CKとも相関していた。また統計学的な有意差は認められないが、嚥下障害を合併する症例ではIP-10及び血管周囲に分布するCXCR3受容体発現細胞の割合が高く、一方で間質性肺炎を合併する症例では低い傾向がみられた。

## 考察

今回の結果からPAを認めるDMの特徴は、1)約半数に嚥下障害が認められ、有意に多い、2)間質性肺炎の合併が少ない、3)IP-10の発現量が多いことが明らかになった。IP-10は組織中では単球や線維芽細胞、血管内皮細胞から産生され、CXCR3受容体と結合し単球遊走能やサイトカイン分泌の促進作用を有している。IP-10発現量が増加するにつれてCXCR3受容体発現細胞が血管周囲に多く分布している点はIP-10による単球遊走能を反映していると考えられた。またIP-10は血管新生抑制作用も有しており、DMにおけるvasculopathyの形成にも関与している可能性も考えられる。一方でCXCR3受容体発現細胞は主にTh1細胞であることが知られており、Th1-mediatedの免疫反応がDMの病態(myopathy)の一端を形成している可能性が示唆された。間質性肺炎についてはTh2優位であることが既に報告されており、筋炎とは異なる病態機序によるものと推察された。

## 結論

IP-10はDMの血管病変の形成に関与している可能性が考えられ、Th1-mediatedの免疫反応がDMの病態(myopathy)の一端を形成している可能性が示唆された。

## 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

## 炎症性筋疾患におけるサイトカイン・ケモカインに関する検討

分担研究社 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 橋本 明子<sup>1)</sup>, 久保田 暁<sup>1)</sup>, 古和 久朋<sup>1)</sup>, 岩田 淳<sup>1)</sup>, 辻 省次<sup>1)</sup>

### 研究要旨

抗 signal recognition particle (SRP)抗体陽性症例を抽出し, その臨床および病理学的特徴を明らかにすることを目的とした。当施設で病理学的検討を行った炎症性筋疾患のうち血清を得られた 211 例を対象とし, リコンビナント SRP54 を用いて ELISA 法で抗体陽性例を判定。骨格筋凍結標本の作成およびルーチン, 免疫染色を行い, 超微形態観察を行った。抗 SRP 抗体陽性者は 9 例(男性 2 例, 女性 7 例)抽出され, 炎症性筋疾患全体の 4.3%であった。これらの臨床的特徴としては, 亜急性の経過で進行し, 嚥下障害, 呼吸筋障害を高頻度に認め, ステロイド治療に対して抵抗性であるということが挙げられたが, 慢性経過例や心嚢水貯留症例が存在することは既報告と比較して本検討で特徴的であった。病理学的には, 壊死再生線維を高頻度に認めたが, 炎症細胞集簇は乏しく, HLA class I antigen の異所性発現が乏しいという特徴が見られた。超微形態観察では tubuloreticular profile や破壊血管を有する症例が存在したが, 筋内鞘の小血管への補体沈着は確認されず, この点に関しては既報告とは合致しなかった。抗 SRP 抗体陽性症例では臨床, 病理像が比較的均一で同抗体が疾患の特徴マーカーとなることが示唆されたが, 病態機序に関しては更なる検討を要す。

### 研究目的

筋炎特異抗体は多発筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) の患者血清中における特異的な自己抗体であり, 特定の臨床像との関連が注目されている。抗 SRP 抗体とは, 筋炎特異抗体の 1 つであり, シグナル認識粒子 (signal recognition particle (SRP)) に対する自己抗体である。近年抗 SRP 抗体陽性症例では亜急性の経過で重症化し, ステロイド抵抗性であるなどの臨床的特徴が指摘されている。病態機序に関しては, 補体の関与した血管障害機序を報告するものがあるが, 一定しておらず, 抗 SRP 抗体の意義を含めて不明である。

今回当施設で病理学的検討を行った炎症性筋疾患において抗 SRP 抗体陽性症例を抽出し, その臨床および病理学的特徴を明らかにする。

### 研究方法

対象は当施設で病理学的検討を行った炎症性筋疾患のうち血清を得られた 211 例。組換えバキュロウイルスにより産生させた リコンビナント SRP54 (Direct 社) を用いて ELISA 法で陽性となった症例を抗 SRP 抗体陽性症例と判定。顕微鏡検査は, 骨格筋凍結標本を作成し, 切片作成後ルーチン筋組織染色, 抗 HLA class I Antigen 染色 (DAKO), 抗 HLA class II Antigen 染色 (DAKO), 抗 Leucocyte Common Antigen, CD45 染色 (DAKO), 抗 C5b-9 染色 (DAKO) を施行。超微形態観察は, グルタルアルデヒド固定エポキシ包埋ブロックより超薄切片を作成し染色後に観察。血管変化に関しては, 一症例につき 30 個以上の筋内鞘の小血管において tubuloreticular profile および破壊血管について定量的に評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究でおこなわれている筋生検, 血清保存,

1) 東京大学神経内科

解析の実施にあたっては、各被検者に対してその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施している。

#### 研究結果

抗 SRP 抗体陽性者は 9 例(男性 2 例, 女性 7 例)であり、炎症性筋疾患全体の 4.3%であった。年齢は 40~73 歳に分布(平均±SD 60.1±11.8)。合併疾患は、シェーグレン症候群、甲状腺機能低下症、子宮頸癌を 1 例ずつ認め、間質性肺炎合併例は無かった。初発症状として嚥下障害を呈した例が 2 例、首下がりを呈した例が 2 例存在した。経過は 8 例では 1 ヶ月~3 ヶ月と亜急性であったが(平均 2.0 ヶ月)、1 例で 2 年 10 ヶ月と慢性の経過を認めた。何れの症例も筋力低下の分布は四肢近位筋優位であった。また、嚥下障害を 7 例、心嚢水貯留を 2 例認めた。呼吸筋障害を 5 例に認め、うち 2 例では気管内挿管を行い、1 例では低酸素脳症を来した。また CO<sub>2</sub> ナルコーシスを呈し、NIPPV 導入を行った症例も存在した。心伝導障害、心筋障害を有する症例は存在しなかった。CK は 5000~15000 に分布(平均 7374.0±3475.0)した。抗 Jo-1 抗体陽性例は存在しなかった。ステロイド治療への反応性が不良であり、免疫抑制剤の導入を行った症例は 5 例存在した。治療効果として退院時 CK が正常範囲まで低下した症例は 3 例あったが、4 例では 200~1800 台と依然高値であった。また退院時の ADL が車椅子移動、介助歩行レベルの症例も 1 例ずつ存在した(Table.1)。

病理所見では、9 例中 8 例で、高頻度に壊死、再生線維を認めた。壊死、再生所見の程度に比較して炎症細胞の集簇像は乏しく、非壊死筋線維への小型リンパ球の侵入像や、perifascicular atrophy を呈する症例は存在しなかった。免疫染色では、抗 HLA class I Antigen の筋細胞膜への

異所性発現をほぼ全ての筋線維にびまん性に認める症例は 2 例のみであり、局所に認める症例や異所性発現を認めない症例が 7 例であった。endomysium の小血管への C5b9 の沈着を認める症例は無かった。超微形態観察では、4 例で tubuloreticular profile を認め、その頻度は 2~10%であった。5 例で破壊血管を認め、その頻度は 7~15%であった(Table.2)。

#### 考察

抗 SRP 抗体陽性症例は、過去 20 年間に欧米を中心に約 80 例報告されているが、発症から症状ピークまでは平均 5~6 ヶ月と亜急性の経過であり、悪性腫瘍、膠原病の合併頻度は少ない。また嚥下障害、呼吸筋障害、心合併症の頻度は各々 10~70%、10~50%、10~40%と高頻度であり、免疫抑制剤が導入された症例は 30~100%と高頻度である(1-9)。

今回抽出された 9 例の臨床像は、亜急性の経過を呈する症例が多く、悪性腫瘍、膠原病の合併頻度が少なく、免疫抑制剤の導入を行った症例が多い点は既報告と類似していたが、慢性経過症例が存在することが特徴的であり、また心嚢水を有する症例の報告は過去には無く、特記すべきと考えられた。

病理学的所見に関しては既報告では、豊富に壊死線維を認め、炎症細胞浸潤は乏しく、HLA class I の筋細胞膜への異所性発現は乏しいことが記載されているが(3-8)、これらは本検討とも一致した。また、過去には endomysium の小血管への補体沈着を認め、病態機序として、補体の関与した血管破壊による虚血性機序を推測する報告も存在するが(3)(4)(7)(8)、超微形態観察はされていない。本検討では、tubuloreticular profile、破壊血管は各々症例の 44.4%、55.6%に認められたが、endomysium の小血管への補体



沈着を認めた症例は0%であり、補体の関与に関しては疑問が生じた。また、一般的に補体関連の血管障害機序が存在すると知られている皮膚筋炎症例(n=57)では、当科症例において tubuloreticular profile, 破壊血管を各々症例全体の71.4%, 18.4%と高度に認め、さらに補体沈着を45.6%に認めることから、この点からも抗SRP抗体陽性筋炎はDMとは病態機序が異なる可能性が示唆された。

### 結論

抗SRP抗体陽性筋炎の臨床病理像を検討した。臨床病理像は比較的均一であり、抗SRP抗体が疾患の特徴マーカーとなることが示唆された。しかし、本検討では慢性経過例が1例、心嚢水貯留例が2例存在した。一部の症例では超微形態観察において血管破壊像を認めたが、過去の病理報告と異なり、補体沈着は確認できず、血管障害機序に関しては更なる検討を要すると

考えた。

### 文献

- 1) Targoff, et al. Arth Rheum 1990
- 2) Love, et al. Medicine, 1991
- 3) Miller, et al. JNNP, 2002
- 4) Kao, et al. Arth Rheumatism 2004
- 5) Hangstman, et al. Ann Rheum Dis 2006
- 6) Arlet, et al. Neuromuscular Dis, 2006
- 7) Dimitri, et al. Muscle Nerve 2008
- 8) Rouster-Stevens, et al. The J of Rheumatology, 2008
- 9) Takada, et al. Mod Rheumatol, 2008

### 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

症例	年齢性	合併疾患	初発症状	発症～受診(m)	典型的皮膚像	筋症状					
						肩	肘	腕	手	指	
1	73F	SG	大腿筋痛	2m	(-)	5	2	4	(-)	(-)	(-)
2	40F	(-)	首下がり	2y10m	(-)	2	3	4	(-)	(+)	(+)、MCP低下
3	64M	(-)	胸/腕痛	3m	(-)	4	3	3	心嚢水	(+)	(+)、呼吸
4	72F	(-)	下肢筋力低下	1m	(-)	1	2	4	(-)	(+)	(-)、MRPV
5	42F	(-)	下肢筋力低下	2m	(-)	5	3	5	(-)	(-)	(-)
6	57F	(-)	首下がり	2m	(-)	2	3	4	(-)	(+)	(-)
7	53M	(-)	下肢筋力低下、 嚢下嚢水	1m	(-)	2	3	4	心嚢水	(+)	(-)、呼吸、 腕痛、脚痛
8	65F	子宮頸癌	下肢筋力低下	3m	(-)	2	1	4	不明	(+)	不明
9	65F	甲状腺癌 膵臓7症	下肢筋力低下、 嚢下嚢水	2m	(-)	2	3	(-)	(-)	(+)、MCP低下	

Table 1

症例	年齢性	ルーチン染色				免疫染色			組織形態	
		免疫・再生	炎症細胞集積 (Endo)	炎症細胞集積 (Dend)	非免疫性筋線維へのリンパ球浸潤	FFA*	HLA class I 免疫染色	CD8浸潤 (小血管)	TFP**	破壊血管 (%)
1	73F	(+++)	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
2	40F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	0	12.2
3	64M	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	2.4	7.0
4	72F	(+++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
5	42F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	2.4	0
6	57F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
7	53M	(+++)	(+)	(+)	(-)	(-)	びまん性; 50%<	(-)	4.8	11.1
8	65F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	びまん性; 50%<	(-)	0	12.5
9	65F	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	9.1	14.3

Table 2

免疫・再生  
+ : 数個～5/筋束  
++ : 6～20/筋束  
+++ : 21～筋束

炎症細胞集積  
+ : 数個～10/一筋束  
++ : 11～20/一筋束  
+++ : 21～/一筋束

\*FFA: perivascular atrophy  
\*\*TFP: tubuloreticular profile

# Isaacs 症候群と臨床的に鑑別困難な小児期発症 slow K<sup>+</sup> channelopathy (新しい自己免疫疾患との関連の可能性について)

研究分担者 梶 龍児<sup>1)</sup>

共同研究者 川畑 佳子<sup>1)</sup>, 野寺 裕之<sup>1)</sup>

## 研究要旨

従来の抗 VGKC 抗体は, fast K<sup>+</sup> channel に対する抗体で, 神経の過興奮性を引き起こすことにより, 後天性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群) の原因になるとされている. 一方 slow K<sup>+</sup> channel の機能障害でも, 神経の興奮性が亢進する. fast K<sup>+</sup> channel と slow K<sup>+</sup> channel の機能障害は, 臨床症状が類似し, 通常の電気生理学的検査では鑑別が困難である. 以上より, 抗 VGKC 抗体陰性のニューロミオトニアの中には fast K<sup>+</sup> channel の機能異常のみでなく, slow K<sup>+</sup> channel の機能異常が存在すると考えた. 膜電位とイオンチャネル機能を非侵襲的に評価できる threshold tracking 法を用い, 従来の抗 VGKC 抗体陽性および陰性ニューロミオトニア症例に対して, チャネル機能を評価し, 抗 VGKC 抗体陰性例において, in vivo で slow K<sup>+</sup> channel の機能異常を検出した. 抗 VGKC 抗体陰性のニューロミオトニア症例に, slow K<sup>+</sup> channelopathy が存在し, slow K<sup>+</sup> channel に対する抗体が存在する可能性がある.

## 研究目的

抗電位依存性 K<sup>+</sup> channel (VGKC) 抗体は, fast K<sup>+</sup> channel の機能障害からくる神経過興奮性を引き起こし, 後天性ニューロミオトニア (Isaacs 症候群) の原因となる. 一方, slow K<sup>+</sup> channel の機能障害も, 神経過興奮性の原因となりうる. これらは, 臨床的に類似の症状を示し, また通常の電気生理学的検査では鑑別困難である. 今回我々は, ニューロミオトニアを呈した抗 VGKC 抗体陽性症例 (Isaacs 症候群) と陰性症例それぞれに対し, in vivo で種々の K<sup>+</sup> channel 機能障害につき鑑別が可能かについて検討した.

## 研究方法

臨床的にニューロミオトニアを呈し, 従来の抗 VGKC 抗体陽性例 (Isaacs 症候群) 1 例・抗 VGKC 抗体陰性例 1 例に対し, 電気閾値追跡法 (threshold tracking 法) のうち, threshold electrotonus 法と recovery cycle 法を用いて, slow K<sup>+</sup> channel, fast K<sup>+</sup> channel の機能異常について評価した.

## (倫理面への配慮)

本研究に対し, 説明と同意を得た.

## 研究結果

- 1) threshold electrotonus 法: 抗 VGKC 抗体陽性例は, 正常コントロールと比較して

1) 徳島大学医学部神経内科

著変なし。抗 VGKC 抗体陰性例は、S2 成分 (slow K<sup>+</sup> channel 機能を反映) が消失。

- 2) recovery cycle 法: 抗 VGKC 抗体陽性例は、正常コントロールと比較して late subexcitability が上方に変位。抗 VGKC 抗体陰性例は、late subexcitability が消失。

Threshold tracking 法にて、抗 VGKC 抗体陽性例 (Isaacs 症候群) は、これまでの報告と同様の変化を示した。抗 VGKC 抗体陰性例は、slow K<sup>+</sup> チャネル阻害薬 (XE991) 投与ラットにおける報告 (Schwarz, Nodera, Kaji, 2006) と類似した変化を示し、slow K<sup>+</sup> channel の機能障害を示唆する結果であった。

#### 考察

fast K<sup>+</sup> チャネルの機能障害と、slow K<sup>+</sup> channel の機能障害を、in vivo で鑑別した。

本研究で slow K<sup>+</sup> channel の機能障害を示した抗 VGKC 抗体陰性例は、小児期発症で先天性疾患と考えられるが、抗 VGKC 抗体陰性の後天性ニューロミオトニアにも slow K<sup>+</sup> channel の機能障害が含まれている可能性があり、threshold tracking 法が診断に有効である可能

性がある。また、後天性 slow K<sup>+</sup> channelopathy には、新たな抗体が関与している可能性がある。

slow K<sup>+</sup> channel のうち末梢神経に存在するのは KCNQ2・3 であるが、この遺伝子変異は Benign familial neonatal convulsion の原因とされ、KCNQ channel opener である retigabine が治療薬として市販化に向け開発中である。Slow K<sup>+</sup> channel の機能低下による先天性および後天性の末梢神経疾患に対しても、retigabine が有効である可能性がある。

#### 結論

1. Slow K<sup>+</sup> channel 機能異常と、fast K<sup>+</sup> channel 機能異常を in vivo で鑑別した。
2. 抗 VGKC 抗体陰性のニューロミオトニア症例には、slow K<sup>+</sup> channelopathy が存在する。

#### 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表