

表2 傍腫瘍性神経症候群の神経症候

"Classical syndrome" (PNSとして認知度の高い病型)	"Non-classical syndrome" (PNSとして生じうる病型)
中枢神経系の神経症候 Encephalomyelitis Limbic encephalitis Subacute cerebellar degeneration Opsoclonus-myoclonus	Brainstem encephalitis Optic neuritis Cancer associated retinopathy Melanoma associated retinopathy Stiff person syndrome Necrotising myelopathy Motor neuron diseases
末梢神経系の神経症候 Subacute sensory neuronopathy Chronic gastrointestinal pseudo-obstruction	Acute sensorimotor neuropathy Guillain-Barré syndrome Brachial neuritis Subacute/chronic sensorimotor Neuropathies Neuropathy and paraproteinaemia Neuropathy with vasculitis Acute pandysautonomia
神経筋接合部・筋の症候 Lambert-Eaton myasthenic syndrome Dermatomyositis	Myasthenia gravis Acquired neuromyotonia Acute necrotising myopathy

(文献1, 2より引用)

肺癌が多く、胃癌、胸腺腫もみられる。抗VGCC抗体が多く、シナプトタグミン、amphiphysin、CRMP-5の抗体に対する報告もある。

3 抗腫瘍 / 神経抗体 (表3)

診断ガイドラインでは、抗腫瘍 / 神経抗体のうち「抗Hu抗体、抗Yo抗体、抗CV2抗体、抗Ri抗体、抗Ma2抗体、抗amphiphysin抗体」を“well characterized”，「抗Tr抗体、抗ANNA3抗体、抗PCA2抗体、抗Zic4抗体、抗mGluR1抗体」を“partially characterized”に分類している。

PNSの診断上、抗腫瘍 / 神経抗体は重要な軸であり、腫瘍の局在や組織型などを推測できる。

一方、既知の抗腫瘍 / 神経抗体が陰性の例もありうる。



治療に必要な検査と診断

1 診断アプローチ

PNSの神経症候は、表1, 2のように多彩であるが、PNS以外でも起こり得る。したがって第一にPNS以外の原因を鑑別する。

PNSを疑う場合、原因腫瘍を検索する。腫瘍が極めて小さいこともあり、約半数では腫瘍の発見が困難である。最初の検索で腫瘍が発見されない場合には経時的に検索する。関連の乏しい腫瘍が発見された場合は重複の可能性を考え検索する。また抗腫瘍 / 神経抗体を検索する。

2 診断ガイドライン

表4, 5のようなPNSの診断基準が提唱されている^{1,2)}。PNS以外を除外したうえで、診断チャート(図1)をもとに系統的診断を

表3 傍腫瘍性神経症候群の抗腫瘍 / 神経抗体

Antibody	No of patients reported	Identified by more than one laboratory	Paraneoplastic neurological syndrome	Tumours	% of antibody positive patients without cancer* (number of patients studied)	Frequency in patients without PNS (number studied)
Well characterised onconeural antibodies						
Anti-Hu (ANNA1)	> 600	Yes	Encephalomyelitis ; sensory neuropathy ; chronic gastrointestinal pseudo-obstruction ; paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD) ; limbic encephalitis	Small cell lung cancer (SCLC)	2% (200)	16% (196 SCLC) (1% with titres similar to those patients with PNS)
Anti-Yo (PCA1)	> 200	Yes	Paraneoplastic cerebellar degeneration	Ovary, breast	2% (125)	1% (107)
Anti-CV2 (CRMP5)	> 100	Yes	Encephalomyelitis ; chorea ; sensory neuropathy ; sensorimotor neuropathy ; chronic gastrointestinal pseudo-obstruction ; paraneoplastic cerebellar degeneration ; limbic encephalitis	SCLC thymoma	4% (47)	9% (74 SCLC)
Anti-Ri (ANNA2)	61	Yes	Brainstem encephalitis	Breast, SCLC	3% (61)	4% (181 ovarian cancer)
Anti-Ma2 (Ta)	55	Yes	Limbic/diencephalic encephalitis ; brainstem encephalitis/PCD	Testicular, lung	4% (55)	0% (350)
Anti-amphiphysin	20	Yes	Stiff person syndrome ; various syndromes	Breast, SCLC	5% (20)	0% (25 gynaecological cancer) 1% (146 SCLC)
Partially characterised onconeural antibodies						
Anti-Tr (PCA-Tr)	28	Yes	Paraneoplastic cerebellar degeneration	Hodgkin's disease	11% (28)	0% (30)
ANNA3	11	No	Various syndromes	SCLC	9% (11)	0% (58)
PCA2	9	No	Various syndromes	SCLC	0% (8)	2% (58)
Anti-Zic4	8	No	Paraneoplastic cerebellar Degeneration	SCLC	12% (8)	16% (74)
Anti-mGluR1	2	No	Paraneoplastic cerebellar Degeneration	Hodgkin's disease	50% (2)	?

(文献1, 2より)

進める。



治療の実際

1 基本的な治療方針

1. 原因となる腫瘍そのものに対する治療
それぞれのガイドラインに沿う。
2. 介在している免疫反応に対する治療
抗腫瘍 / 神経抗体の除去, 炎症過程の抑制, 抗体産生の抑制などを目的に, 血液浄化療法,

ステロイド, 免疫抑制剤, 免疫グロブリン量療法 (IVIg) などを単独または組合せ施行する。

現時点では十分なエビデンスはないが, 体が一義的な病因である場合には, 抗免疫療法が有効である。それ以外の場合にも, 主に免疫療法を施行すれば有効性が期待でき, 禁忌, 副作用に十分に注意する。

3. 神経症候に対する対症療法
必要に応じて進める。

表4 傍腫瘍性神経症候群の診断基準

* 確実例 (definite)	
①	“classical” の神経症候の存在と、神経症候の出現の5年以内の悪性腫瘍の存在。
②	“non-classical” の神経症候の存在と、抗腫瘍療法で消失もしくは有意に改善したもの。(免疫療法は併用していないもの、また自然寛解のある症候を除いたもの)
③	“non-classical” の神経症候の存在と、抗腫瘍 / 神経抗体の陽性所見と、神経症候の出現の5年以内の悪性腫瘍の存在。
④	“classical” もしくは “non-classical” の神経症候の存在と、特異性の高い (well characterized) 抗腫瘍 / 神経抗体 (anti-Hu, Yo, CV2, Ri, Ma2, amphihysin) の陽性所見と、悪性腫瘍が発見されていないもの。
* 疑い例 (possible)	
①	“classical” の神経症候の存在と、抗腫瘍 / 神経抗体の陰性所見と、悪性腫瘍が未発見であっても潜在する腫瘍がある危険性が高いもの。
②	“classical” もしくは “non-classical” の神経症候の存在と、ある程度特異性の高い (partially characterized) 抗腫瘍 / 神経抗体の陽性所見と、悪性腫瘍が発見されていないもの。
③	“non-classical” の神経症候の存在と、抗腫瘍 / 神経抗体の陰性所見と、診断の2年以内の悪性腫瘍の存在。

(文献1, 2より引用)

表5 抗腫瘍 / 神経抗体を持たない典型的神経徴候 (classical syndrome) で、腫瘍の併発を示唆する因子

典型的傍腫瘍性神経症候群	腫瘍の併発を示唆する因子
Limbic encephalitis (PLE)	免疫療法の効果が乏しい抗 VGKC 抗体陰性症例
Subacute cerebellar degeneration (PCD)	抗 VGCC 抗体陽性例 LEMS 合併例
Opsoclonus-myoclonus syndrome	5歳以下の症例 40歳以上の症例 免疫療法の効果が乏しい症例
Sensory neuronopathy (SSN)	40歳以上で喫煙歴のある症例
Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)	40歳以上で喫煙歴のある症例
Dermatomyositis	40歳以上の症例

LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome

VGKC: voltage gated potassium channel

VGCC: voltage gated calcium channel

2 Classical syndrome の治療方針

1. 辺縁系脳炎

- 抗腫瘍治療：早期治療による改善例や進行停止例がある。
- 抗免疫療法：IVIg, 血漿交換, ステロイドの有効例がある。抗 Ma2 抗体陽性例では良好である。
- 対症治療：精神症状に抗精神病薬, 痙攣に抗痙攣薬。

2. 亜急性小脳変性症

- 抗腫瘍治療：外科治療による改善例や進行停止例がある。

- 抗免疫療法：早期のIVIgの有効例が散見される。血漿交換は一部に改善例がみられる。ステロイド, 免疫抑制剤の効果は乏しい。抗 Tr 抗体を伴う Hodgkin 病では改善例がある。抗 Yo 抗体を伴う卵巣癌は効果が乏しい。
- 対症治療：歩行, 言語・嚥下リハビリテーション。

3. 傍腫瘍性オプソクローヌス / ミオクローヌス

- 抗腫瘍治療：改善例があるが、多くは治療抵抗性である。

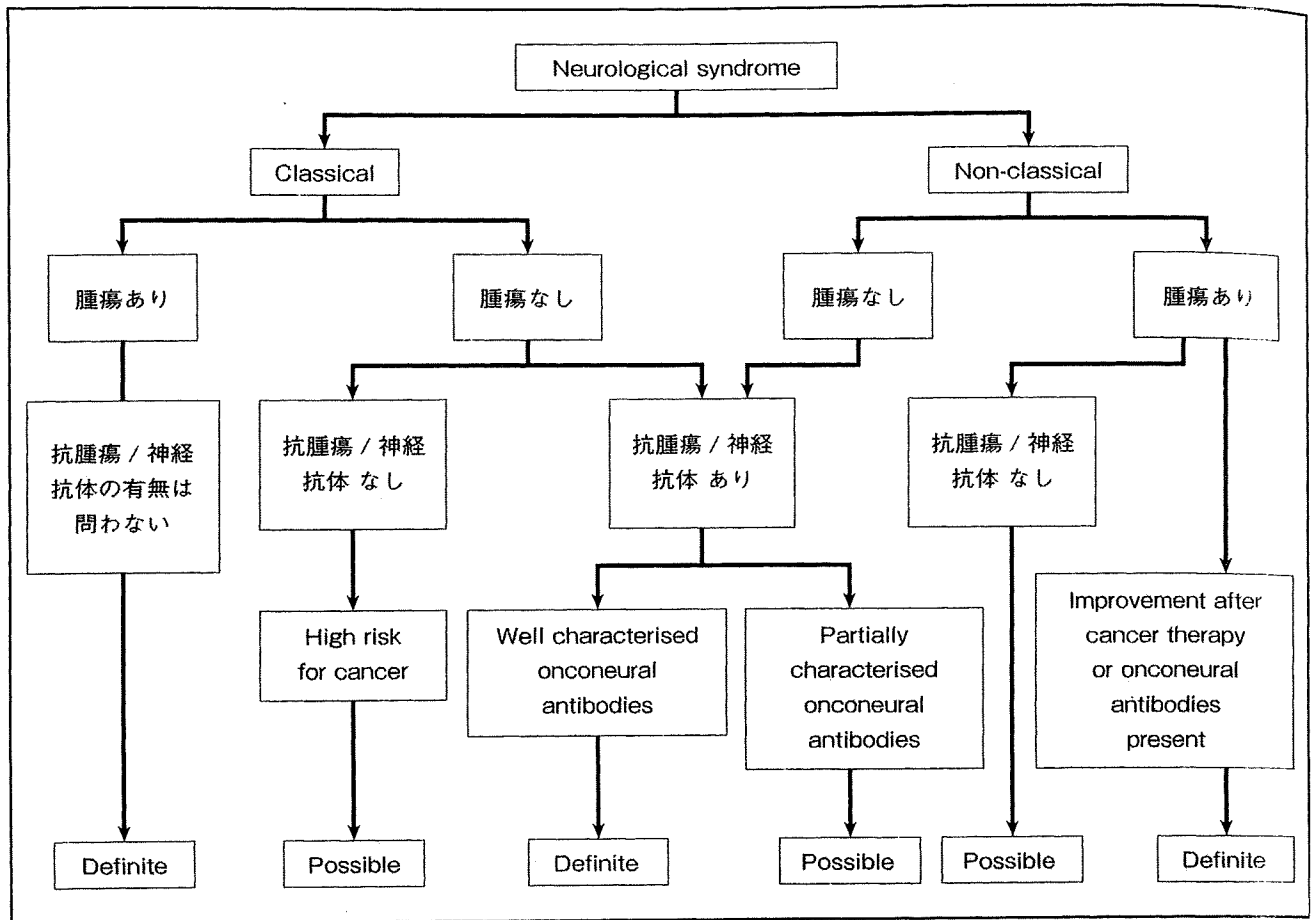


図1 傍腫瘍性神経症候群の診断フローチャート

- 抗免疫療法：ステロイド，IVIg，免疫抑制剤による改善例があるが，一般に治療抵抗性である．protein A カラムによる血漿浄化療法の改善例がある．神経芽腫に伴う小児例ではステロイドやIVIgに反応性である．

- 対症治療：オプソクロノス，眼振，動揺視に，抗痙攣薬，バクロフェン，プロプラノロール，ミオクロノスにクロナゼパム．

4. 亜急性感覚性ニューロン症

- 抗腫瘍治療：外科治療による進行停止例があるが，一般に予後不良である．
- 抗免疫療法：ステロイドは一般に無効である．血漿交換，IVIgの有効例がある．抗Hu抗体を伴う症例では免疫抑制剤の有効例がある．早期治療による有効例，

進行停止例がある．

- 対症治療：しびれ，疼痛に，carbamazepineなど抗痙攣薬，amitriptylineなど抗うつ薬．起立性低血圧に自律神経調節薬．症状によって心ペースメーカーを検討する．

5. Lambert-Eaton筋無力症候群

- 抗腫瘍治療：多くは改善を認める．
- 抗免疫療法：ステロイド，azathioprineの免疫抑制剤，血漿交換，IVIgが行われる．腫瘍の非合併例では血漿交換，免疫抑制剤の併用の有効例がある．
- 対症治療：3,4-diaminopyridine (3,4-DAP)は電位依存性カリウムチャンネル阻害剤であり，神経終末での活動電位を高いままに維持しCa²⁺の流入を増やしシナプス小胞からのアセチルコリン遊

離促進作用がある（本邦では医薬品として入手できない）。抗コリンエステラーゼ阻害薬が使用される。

処方例

副腎皮質ステロイド

処方 プレドニゾロン 1 mg/kg/日

経口 または 点滴静注

*パルス療法は、メチルプレドニゾン 1,000 mg/日の点滴静注を3日間。

免疫グロブリン大量療法

処方 免疫グロブリン 400 mg/kg/日

点滴静注 5日間

血液浄化療法

血漿交換では1回の血漿処理量は2,000~4,000 mL (40~50 mL/kg)で多くは3,000 mL前後。免疫吸着では1回の血漿処理量は1,500~2,000 mL (40 mL/kg)で多くは2,000 mL前後。置換液は通常、5%ヒトアルブミン製剤または新鮮凍結血漿を用いる。血液流量は最大で100 mL/分、血漿処理流量は最大で25 mL/分で行う。処理回数は通常は1週間に2~3回、状況により翌週に2~3回を追加する。経過により月1回の維持治療を進める。

専門医に紹介するタイミング

PNSでは早期診断が重要である。疑いをもった時点で専門医受診を薦める。

！ 専門医からのワンポイントアドバイス

- 早期診断が重要である。同時に悪性腫瘍の検索が重要である。
- 神経症候が腫瘍発見に先行することが多く、潜在する腫瘍の存在を示す重要な症候である。

文 献

- 1) Graus F, Delattre JY, Antoine JC et al : Recommended diagnostic criteria for paraneoplastic neurological syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 75 : 1135-1140, 2004
- 2) Vedeler CA, Antoine JC, Giometto B et al : Paraneoplastic Neurological Syndrome Euronetwork. Management of paraneoplastic neurological syndromes : report of an EFNS Task Force. Eur J Neurol 13 : 682-690, 2006
- 3) 犬塚 貴 : 傍腫瘍性神経症候群の分子機構. 老年医学 update2004-05, 日本老年医学会雑誌編集委員会 編. メジカルレビュー社, pp174-181, 2004

I 筋疾患

1. 多発筋炎と皮膚筋炎の治療

1 序論—疾患の概念・病態

多発筋炎 (PM), 皮膚筋炎 (DM) は急性・亜急性, 時に慢性に発症する炎症性ミオパチーで, 近位筋優位の筋力低下, 血清クレアチンキナーゼ (CK) などの筋原性酵素の上昇, 筋生検では血管周囲や間質にリンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤と壊死・再生線維を認める. 原因は不明だが, 成因に自己免疫機序が関与し, 治療には免疫療法が有効である¹⁾. 臨床的には, DM は, ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候などの特徴的な皮膚症状を伴い, PM と区別される. 悪性腫瘍や間質性肺炎などの合併も多い. 免疫病理学的には, PM では筋組織の間質や血管周囲に主にマクロファージ, CD 8⁺T 細胞が浸潤する. 一方, 非壊死線維の細胞表面には MHC class 1 抗原や ICAM-1 が発現し, 浸潤単核細胞にはそのリガンドである IFA- α , β が発現し, 両者が接着しやすい状態にある. DM では, 細胞浸潤は主に筋周膜の血管周囲や間質に B 細胞, CD 4⁺T 細胞がみられる. 筋内微小血管に IgG, IgM の免疫グロブリンおよび補体 (C3, C9, C5-9 膜傷害性複合体) が沈着し, 血管内皮細胞を破壊し, 小梗塞と炎症により虚血を起こす. その結果, DM に特徴的な筋線維束周辺に循環障害による線維束周囲性萎縮 perifascicular atrophy を生じる¹⁾. このことから, PM は細胞免疫, DM は液性免疫が関与することが考えられているが, 皮膚症状以外には区別できないことも多く, 特発性炎症性筋疾患という同じスペクトラムで捉えようとする意見もある²⁾.

2 指針

PM, DM の病態には自己免疫機序が関与し, 治療は免疫療法を行う. 悪性腫瘍合併例では, その治療を優先し, 間質性肺炎の患者は死亡率が高く, 積極的な治療を行う. 筋炎の治療にはステップ順に下記の薬剤を投与する³⁾.

ステップ 1: ステロイド (重症例では, ステップ 2, 3 の薬剤を併用する)

ステップ 2: 免疫抑制薬

ステップ 3: γ グロブリン大量療法 (IVIg) (ステロイド療法の効果がないことを確認する)

これまでランダム化比較試験, 特にプラセボを用いた二重盲検試験はきわめて少なく, これまで有効とされたものは, IVIg, 免疫抑制薬のメトトレキサート (MTX), アザチオプリン (AZP) のみである. シクロスポリン (CyA) は, 二重盲検試験はないが, ランダム化比較試験で有効とされている⁴⁾.

3 エビデンス

1) ステロイド

American Academy of Dermatology の DM の治療ガイドラインにもあるように, PM,

表 1 PM/DM に対するステロイド療法の主な臨床試験

報告者 (年)	対 象	治療成績
Henriksson & Sandstedt (1982) ⁶⁾	筋炎 107 例 (PM 47 例, DM 16 例, 悪性腫瘍合併 7 例, 小児 21 例, 膠原病合併 16 例)	PM/DM では 50 例 (79.4%) が改善し, うち 27 例 (54%) が完全治癒. PSL は 0.3 mg/kg/日以上の投与群が, それ以下の投与群より改善がみられる.
Hoffman ら (1983) ⁷⁾	27 例 (PM 15 例, DM 12 例)	PSL 連日投与 (平均 59 mg/日), 軽症者は隔日投与 (平均 53 mg/日). 64% で筋力改善
Baron & Small (1985) ⁸⁾	22 例 (PM, DM 各 11 例)	PSL 60 mg/日. 42% が改善
McKendry ら (1987) ⁹⁾	PM/DM 25 例	42% が改善, 残りの 58% は 34 カ月間再発なし.
Oddis & Medsger (1988) ¹⁰⁾	DM 8 例	PSL 60 mg 以上/日, 少なくとも 1 カ月間投与. 血清 CK 値が正常化後も 2~4 週間投与, 10 mg/月で減量. 81% で改善. 改善例の平均減少量は, 6.1 mg/月.
Jofe ら (1993) ¹¹⁾	PM 35 例, DM 40 例	PSL 0.75 mg/kg/日 を 4 週間投与. PM では 85% (完全治癒 10%), DM では 90% (完全治癒 30%) が改善. 3 カ月以内に診断した例では 34% が完全治癒, 18 カ月以上診断が遅れた例では完全治癒なし.
Fafalak ら (1994) ¹²⁾	PM 45 例, DM 20 例	PSL (平均最大投与量 66.54 mg/日) を投与後, 2.54 年間観察. 全体の 43.1% が改善. PM では 35.6%, DM では 60% が改善.
Ponyi ら (2005) ¹³⁾	JDM 38 例, DM 35 例	PSL, PSL + 免疫抑制薬を投与し, JDM は 32 カ月, DM は 78 カ月観察. DM: 51.4% が完全治癒, 再発は 37.1%. 治療別では, PSL では 60% が完全治癒, 再発は 40%. JDM: 60% が完全治癒, 再発は 31.6%. 治療別では, PSL では 60% が完全治癒, 再発は 40%.

DM の治療には 0.5~1.5 mg/kg/日のステロイドが推奨され, 日常診療においては, ステロイド療法がほぼ確立している⁵⁾. しかし, 常に有効とは限らず, また, ステロイド・ミオパチーをはじめ種々の副作用を起こす. 治療にはプレドニゾロン (PSL) の経口投与, 時に重症例や急性増悪例にはステロイド・パルス療法も用いられ, 有効とする報告がほとんどである. その主なものを表 1 に示すが, ランダム化二重盲検群間比較試験の報告はなく, いずれも非ランダム化比較試験か非実験的記述的研究でエビデンスレベルは低い⁶⁻¹³⁾. PM, DM をともに検討した報告では, PSL 単独投与の有効率は 42~79.4% である. 疾患別では, PM 35.6~85%, DM 60~90% と DM で PM より成績がよいが, 大差はない⁶⁻¹³⁾.

メチルプレドニゾロンのパルス療法が PM, DM, 若年性 DM (JDM) に有効との報告がある. 特に重症例や急性増悪例に有用ではないかと推測されるが, ランダム化比較試験はなく, 今後の課題である.

2) IVIg

筋炎に対する多くの IVIg の臨床試験の報告があるが, 難治例 DM では 75~92% が有

効とされる⁴⁾。ランダム化二重盲検比較試験では、難治 DM 15 例に PSL (平均 1 日量 25 mg) とともに毎月 1 回、2 g/kg 体重の IVIg を 3 カ月間投与し、8 例で有効であったが、プラセボ群 7 例では改善しなかった。クロスオーバー試験では、IVIg が投与された 12 例のうち高度障害例の 75% が、ほぼ正常に改善したが、11 例のプラセボ投与例に有効例はなかった¹⁴⁾。そのうち再度筋生検し得た症例では、筋線維径の増加、微小血管数の増加と直径の減少、微小血管に沈着した補体の分解、ICAM-1 と MHC class I 抗原の減少を認めている¹⁴⁾。

PM でも IVIg が有効とする報告があるが、これまでランダム化二重盲検比較試験はない。Cherin らはオープン前向き試験を行い、PM 35 例に PSL、種々の免疫抑制薬後に 1 g/kg 体重/日の IVIg を毎月、連続 2 日間投与し、患者の 71.4% が臨床および生化学検査所見が改善することを認めた¹⁵⁾。IVIg 中止後も 3 年にわたって患者の半数で症状は安定し、6 カ月後には PSL を初期量の半分以上も減量させることができた。有効例の半数は完全寛解し、長期試験でも PSL 中止や 7 mg/日以下に減量できるとした。通常、PM の再燃は 77% 程度だが、IVIg 療法後は 4 年以上経っても 28% しか再燃はみられていない¹⁵⁾。

第一選択療法としての IVIg 単独療法については、PM 5 例、DM 6 例で検討されているが、11 例中ウイルス感染および薬剤誘発性ミオパチーが疑われる 2 例を含む 3 例のみで有意な臨床症状の改善を認めるが、有効とはいえない¹⁶⁾。

3) 免疫抑制薬

MTX, AZP, CyA は臨床試験で有効とされるが、PSL 単独療法と PSL および免疫抑制薬の併用療法とのランダム化比較試験はない。

Miller らは、ランダム化二重盲検試験を行い、PM, DM の 28 例に PSL および MTX (15 mg/週)、または AZP (2.5 mg/kg/日) を投与した¹⁷⁾。両薬の効果は同じであったが、MTX のほうが副作用は少なかった。

Bunch らは、前向きランダム化二重盲検プラセボ比較試験を行い、PM 16 例に PSL 60 mg/日 + AZP (2 mg/kg 体重/日)、またはプラセボを 3 カ月間投与した。PSL + AZA 群と PSL + プラセボ群とも臨床症状は改善したが、3 カ月目では両群間における筋力および筋病理所見に有意差はなかった¹⁸⁾。しかし、3 年間の長期試験では、PSL + AZA がより症状の改善を示した¹⁹⁾。

Villalba らは、MTX、または AZA のみでは効果が不十分な 25 例を含む難治性 DM/PM 30 例のうち、経口 MTX/週 (25 mg/週まで) + AZP/日 (150 mg/日まで) の併用を 6 カ月間と MTX 静注 (500 mg/m²) を 2 週間毎に投与するランダム化クロスオーバー試験を行い、投与開始時および開始後 3、6 カ月目に評価した²⁰⁾。PSL は試験開始時の量を継続し、5 カ月間以上かけて 1 日おきに 0.25 mg/kg を減量した。その結果、最初に経口 MTX/AZP を投与された 15 例のうち 8 例は経口 MTX/AZP で、1 例は MTX 静注で改善した。最初に MTX 静注した 15 例のうち 3 例は MTX 静注で、4 例は経口 MTX/AZP で改善した。MTX 静注の併用も有効だが、経口 MTX/AZP のほうがよ

り効果があり、副作用も少なかった²⁰⁾。

Vencovsky らは、DM 20 例、PM 16 例にステロイドに加え MTX (17 例) および CyA (19 例) を投与し、ランダム化比較試験を行った。経口 MTX (7.5~15 mg/週)、または CyA (3.0~3.5 mg/kg/日) を少なくとも 6 カ月間投与し、両群とも 1, 3, 6 カ月で有意に臨床症状および検査所見は改善した。MTX は、CyA よりも有意差はないが、より改善した²¹⁾。

4 根拠となった臨床研究の問題点と限界

PM, DM の発症率が少ないためか試験対象は少数で、また、PM, DM を区別することなく、一緒にまとめて検討したものも少なくない。診断基準は、多くが Bohan & Peter の基準に準じているが、基本的には論文により診断基準が異なっている。PM, DM の治療には、ステップ 1, ステップ 2, ステップ 3 に準じた治療法³⁾ が推奨され、日常の診療において、広く用いられているが、これまでの臨床試験の多くが後ろ向き試験であり、しかもランダム化二重盲検比較試験はきわめて少なく、ごく限られた報告しかない。多くは非ランダム化比較試験や非実験的記述試験であり、数多くの症例報告や文献を基にしたものである。特に第一選択薬であるステロイドについてはパルス療法を含めてランダム化二重盲検比較試験は全くない。免疫抑制薬についても、ステロイド投与例について MTX, CyA, AZP 間のランダム化比較試験、クロスオーバー試験はあるが、ステロイド単独とステロイド+免疫抑制薬のランダム化比較試験はない。

5 (本邦の) 患者に適応する際の注意点

PM, DM の筋症状に対する治療法に基本的な違いはない。第一選択薬のステロイドは、多くは有効だが、維持療法を含めた長期投与を必要とする。そのため治療はステロイドの連日大量投与より開始し、減量とともに隔日投与に切り替え、維持量を保つことが必要である。通常、PSL 60 mg/日、または 1 mg/kg/日を 1 カ月間連日投与する。血清 CK 値の正常化、ないし低下に続いて筋力の改善がみられれば減量する。減量は、筋力指標に 2~3 週間毎に 5 mg ずつ減量し、副作用予防のため 30 mg/日になった時点で隔日投与に移行し、10~20 mg/隔日で維持する。筋力の改善がないときは、PSL 60 mg/日をさらに 1~2 カ月間継続投与するか、パルス療法を試みてよい。用いる場合は、メチルプレドニゾロン 1 g/回の 3 日間連続投与を 1 クールとして、1 週間毎に 2~3 回クール投与し、続いて経口 PSL 投与に切り替える。それでも効果がない場合は、経口 PSL に加えてステップ 2 の免疫抑制薬かステップ 3 の IVIg を併用する。免疫抑制薬は、MTX, AZP, CyA のいずれかを投与するが、効果がより早く出る、副作用がやや少ないという点からは MTX を用いる。タクロリムスは副作用が少なく、有効とする報告が散見されるが、現時点ではランダム化比較試験による検討はなく、エビデンスは低い。IVIg は、DM, PM ともに PSL との併用で有効であるが、第一選択薬としての単独投与では効果がなく、あくまでもステロイドとの併用投与を行う。しかし、IVIg は高価で、わが国においては現在のところ炎症性ミオパチーは保険適応外である。用いる場合は、0.4 mg/kg を 6 時間かけてゆっくり 5 日間連続点滴静注する。

6 コメント

筋症状が改善するときは、筋力に先立って血清 CK 値が低下ないし正常化し、反対に増悪時は筋力低下に先立って CK 値が増加するが、治療評価は筋力によって判断する。最近、タクロリムスなどの新しい免疫抑制薬とともに抗 CD 20 モノクローナル抗体であるリキツシマブが有効とする報告が散見されるが、PM, DM に対する十分な有効性、安全性についての臨床試験が今後の課題である。

■文献■

- 1) Dalakas MC. Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies: present approaches and a look to the future. *Neuromuscul Disord.* 2006; 16: 223-36.
- 2) Sontheimer RD. Skin manifestations of systemic autoimmune connective tissue disease: diagnostics and therapeutics. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2004; 18: 429-62.
- 3) Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet.* 2003; 362: 971-82.
- 4) Iorizzo LJ 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review. *J Am Acad Dermatol.* 2008; 59: 99-112.
- 5) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al. Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol.* 1996; 34: 824-9.
- 6) Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis—treatment and prognosis. A study of 107 patients. *Acta Neurol Scand.* 1982; 65: 280-300.
- 7) Hoffman GS, Franck WA, Raddatz DA, et al. Presentation, treatment, and prognosis of idiopathic inflammatory muscle disease in a rural hospital. *Am J Med.* 1983; 75: 433-8.
- 8) Baron M, Small P. Polymyositis/dermatomyositis: clinical features and outcome in 22 patients. *J Rheumatol.* 1985; 12: 283-6.
- 9) McKendry RJ. Influence of age at onset on the duration of treatment in idiopathic adult polymyositis and dermatomyositis. *Arch Intern Med.* 1987; 147: 1989-91.
- 10) Oddis CV, Medsger TA Jr. Relationship between serum creatine kinase level and corticosteroid therapy in polymyositis-dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1988; 15: 807-11.
- 11) Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med.* 1993; 94: 379-87.
- 12) Fafalakk RG, Peterson MG, Kagen LJ. Strength in polymyositis and dermatomyositis: best outcome in patients treated early. *J Rheumatol.* 1994; 21: 643-8.
- 13) Ponyi A, Constantin T, Balogh Z, et al. Disease course, frequency of relapses and survival of 73 patients with juvenile or adult dermatomyositis. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 50-6.
- 14) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 329: 1993-2000.
- 15) Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002; 46: 467-74.
- 16) Cherin P, Piette JC, Wechsler B, et al. Intravenous gamma globulin as first line therapy in polymyositis and dermatomyositis: an open study in 11 adult patients. *J Rheumatol.* 1994; 21: 1092-7.
- 17) Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind trial of methotrexate and

steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002; 199(Suppl) : S 53.

- 18) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med.* 1980; 92: 365-9.
- 19) Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 45-8.
- 20) Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 392-9.
- 21) Vencovský J, Jarosová K, Macháček S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000; 29: 95-102.

<熊本俊秀>

筋疾患

1

多発筋炎・皮膚筋炎

熊本 俊秀

多発筋炎 (polymyositis: PM), 皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) は急性・亜急性, ときに慢性の発症様式をとり, 全身性の近位筋優位の筋力低下, クレアチンキナーゼ (CK) などの筋原性酵素の上昇, 筋生検では血管周囲や間質にリンパ球を中心とした炎症性細胞浸潤と壊死と再生線維を認める. 発症に自己免疫機序が関与し, 治療には免疫療法が有効である.

PMでは, 細胞性免疫が関与し, 間質や血管周囲に主にマクロファージ, CD8⁺T細胞が浸潤する. これは非壊死性筋線維にも浸潤し, その多くが細胞障害性である. CD8⁺T細胞はパーフォリンやグランザイム A を有し, これらが非壊死性筋線維に接着するとパーフォリンにより筋細胞膜に小孔が開き, そこからグランザイム A や [Ca²⁺] が流入し, 筋線維内のカルパイなどの蛋白分解酵素を活性化し, 筋線維を崩壊する. 一方, 非壊死性筋線維の細胞表面には MHC class 1 抗原や ICAM-1 が発現し, 浸潤単核細胞にはそのリガンドである IFA- α, β が発現し, 両者が接着しやすい状態にある.

DMでは, 液性免疫が関与する. 細胞浸潤は主に筋周膜の血管周囲や間質に B細胞, CD4⁺T細胞 (ヘルパー T細胞) がみられる. 筋内微小血管に IgG, IgM の免疫グロブリンおよび補体 (C3, C9, C5-9膜傷害性複合体) が沈着し, 血管内皮細胞を破壊し, 小梗塞と炎症により虚血を起こす. その結果, 筋線維末周辺に循環障害による筋線維末周囲性萎縮 (perifascicular atrophy) を生じる.

A 診断と検査

■ 診断基準

従来, 1975年の Bohan & Peterの基準が汎用

表1 特発性炎症性ミオパチーの診断基準の改訂案

1. 対称性の近位筋の筋力低下
2. 血清中筋原性酵素 (CK, アルドラーゼ, AST, ALT, 乳酸脱水素酵素) の上昇
3. 異常筋電図所見 (ミオパチー性運動単位, 線維性収縮, 陽性棘波, 挿入時過敏性の増強)
4. 筋生検所見 (炎症性細胞浸潤および変性/再生, または線維末周囲性萎縮)
5. 筋炎特異自己抗体が1つ陽性 (抗合成酵素, 抗 Mi2, または抗 SRP)
6. 典型的な DMの皮疹: ゴットロンの徴候, ゴットロンの丘疹, またはヘリオトロープ疹
Possible IIM: いずれか2項目
Probable IIM: いずれか3項目
Definite IIM: いずれか4項目
● MRIで筋の炎症を示す所見があれば, 1または2の項目の代わりになる
● 基準項目6を満たすIIM患者はDMとして亜分類される. IBMの診断基準を満たすものは, IBMとして亜分類される
● これらの診断基準を適応するためには, 感染性, 中毒性, 代謝性, ジストロフィー, あるいは内分泌性ミオパチーを適切な評価で除外する必要がある
● 左右対称性であるが, 同程度の障害である必要はない

AST: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ, ALT: アラニンアミノトランスフェラーゼ, IIM: 特発性炎症性ミオパチー, IBM: 封入体筋炎
[Targoff IN et al: Curr Opin Rheumatol 9: 527-535, 1997より引用]

されてきたが, 新しい基準案や厚生労働省特定疾患研究班の診断の手引きが参考になる (表1, 表2).

■ 臨床症状

PM, DMともに上肢, または下肢の近位筋や体幹の筋力低下をみる. ときに発声障害や嚥下障害, 呼吸筋力低下をきたす. DMでは皮膚病変を伴いヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 四肢関

表2 皮膚筋炎・多発性筋炎の診断基準

診断基準項目
1. 皮膚症状 (a) ヘリオトロープ疹：両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑 (b) ゴットロンの徴候：手指関節背面の角質増殖や皮膚移植を伴う紫紅色紅斑 (c) 四肢伸側の紅斑：肘・膝関節などの背面の軽度隆起性の紫紅色紅斑 2. 上肢または下肢の近位筋の筋力低下 3. 筋肉の自発痛または把握痛 4. 血清中筋原性酵素(CKまたはアルドラーゼ)の上昇 5. 筋電図の筋原性変化 6. 骨破壊を伴わない関節炎または関節痛 7. 全身性炎症所見(発熱, CRP 上昇, または血沈促進) 8. 抗 Jo-1 抗体陽性 9. 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性および細胞浸潤
診断基準
皮膚筋炎：1の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に2～9の項目中4項目以上を満たすもの 多発性筋炎：2～9の項目中4項目以上を満たすもの
鑑別診断を要する疾患
感染による筋炎, 薬剤誘発性ミオパチー, 内分泌異常に基づくミオパチー, 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患

[谷本潔昭ら：皮膚筋炎・多発筋炎の改訂診断基準。厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班平成4年度研究報告書, p25-28, 1993より引用]

筋の伸筋表面に紅斑がみられる。皮膚病変のみで筋症状を欠くものは amyopathic DM と呼ばれる。非破壊性関節炎や関節症を伴うことがある。心筋症、心伝導障害、びまん性間質性肺炎、筋の石灰化、悪性腫瘍をしばしば合併する。

3 検査所見

a. 血液生化学検査

血清中の CK, LDH, ALT, AST, アルドラーゼ, ミオグロビンなどの筋原性酵素が上昇する。

b. 筋電図

針筋電図は筋原性所見(低振幅, 短持続, ときに多相性の早期動員を伴う運動単位電位)を示す。線維性収縮, 複雑反復放電, 陽性鋭波などの筋膜興奮による自発電位がみられる。

c. 筋生検

PM では炎症細胞浸潤(主に CD8⁺細胞とマクロファージ)が筋周膜, 筋内鞘, 血管周囲や非壊死性線維にみられる。非壊死性線維は, MHC class I, ICAM-1 を発現する。散在性に壊死, 再生線維(好塩基性線維, タイプ2C線維), 虫食い線維を認める。DM では, 血管周囲, 筋周膜に主に CD4⁺細胞, B細胞などの炎症細胞がみられる。線維束周囲性萎縮や血管内皮細胞の肥厚, 毛細血管の減少, 補体の血管壁沈着などの筋肉内血管の異常を認める。皮膚生検では, 真皮に CD4⁺T細胞を伴った血管周囲の炎症細胞浸潤や毛細血管の拡張を認める。

d. 画像検査

骨格筋 CT, MRI に有意な所見はない。急性 PM, DM の MRI の脂肪抑制 T2 強調画像では, 病変は多巣性, またはびまん性の高信号域を示す。これは amyopathic DM でもみられる。経過例では筋萎縮と T1 強調画像で高信号域を認める。

e. 自己抗体

核や細胞質成分に対する自己抗体がしばしば検出される。それには筋炎に特異的なものと膠原病でもみられる筋炎関連のものがある。抗核抗体は PM, DM の 60～80% で上昇する。

1) PM でみられる主な自己抗体

●抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体(抗 Jo-1, PL-7, PL-12, OJ, EJ, KS 抗体)：抗体陽性例は抗 ARS 抗体症候群と呼ばれ, 筋炎のほか間質性肺炎, 多発関節炎, レーノ現象, 発熱および「mechanic's hands (機械工の手)」(手指の皮膚裂溝, 角質化, 色素沈着)を認める一病型を呈する。Jo-1 抗体はもっとも多くみられ, 筋周膜の炎症所見や筋崩壊と関連する。肺線維症の 50%, DM の 20% で陽性である。抗 EJ 抗体は皮膚病変と関連する

●抗シグナル認識粒子 (SRP) 抗体：筋炎と心障害を伴った急性発症の重症 DM・PM の 5% に検出される

2) DM にみられる主な自己抗体

●抗 Mi-2 抗体：DM に特異的で 35% で高値を示す。ショール徴候および著明な表皮病変を伴った DM の 15～20% にみられる

3) 強皮症-筋炎のオーバーラップ症候群にみられる主な自己抗体

- 抗 PM-1 (多発筋炎-強皮症核抗原複合: PM-Scl) 抗体: 強皮症-筋炎のオーバーラップ症候群の50%に陽性で, 単独のPMや強皮症でもみられる
- 抗 Ku 抗体: 特異度は高く, 強皮症-, または全身性エリテマトーデス (SLE) -PM/DMのオーバーラップ症候群で検出される
- 抗 nRNP 抗体: 混合性結合組織病 (強皮症, PM, SLE および関節リウマチのオーバーラップ症候群) で陽性である

f. 悪性腫瘍の検索

DMでは悪性腫瘍の危険率が高く, PMの2.1~6.5倍である。女性は男性の約2倍で, 50歳以上で高い。悪性腫瘍はDMの診断時や前後に発見される。女性では, 乳癌, 卵巣腫瘍, 男性では肺癌, 消化器癌, 前立腺癌が多い。アジアでは鼻咽頭癌が多い。45歳以上の, とくに女性ではDM診断後も3~5年間は盲目的画像診断も含めて潜在癌の定期的検索を行う。

B 治療の一般方針

■ 治療方針の立て方

PM, DMの診断確定と合併症を明らかにし, 悪性腫瘍合併例ではその治療を優先する。間質性肺炎の患者は死亡率が高く, 積極的な治療を行う。筋炎の治療にはステロイド療法, 免疫抑制薬投与, γ グロブリン大量静注療法 (IVIg) を行う。治療は次のステップ順に行う。

ステップ1: ステロイド (重症例では, ステップ2, 3の薬剤を併用する)

ステップ2: 免疫抑制薬

ステップ3: IVIg (ステロイド療法の効果がないことを確認する)

ステロイドが第1選択薬で, 多くは有効だが, 長期投与が必要である。通常プレドニゾン 60mg/日を1ヵ月間連日投与する。血清CK値の正常化, ないし減少に続いて筋力の改善がみられれば減量に入る。改善がないときは, さらに同量を1~2ヵ月間投与するか, パルス療法を行う。パルス療法はメチルプレドニゾン1g/回の3日

間連続投与を1クールとし, 1週間ごとに繰り返す, 2~3クール投与する。効果がない場合は, 免疫抑制薬かIVIgを併用する。プレドニゾンは, 筋力を指標に徐々に減量し, 維持量にもっていく。

免疫抑制薬にはアザチオプリン, メトトレキサート, 次いでシクロスポリン, シクロホスファミドを用いる。必要に応じ二者併用する。とくに間質性肺炎合併患者は死亡率が高く, 免疫抑制薬による積極的な治療が必要である。メトトレキサートはアザチオプリンよりも効果が早く出る。免疫抑制薬は副作用も強く, 消化器症状, 白血球減少症, 血小板減少症, 肝・腎障害, 二次性悪性腫瘍を生じる。タクロリムスの有効性も明らかにされ, 副作用も他の免疫抑制薬に比べ少なく, ステップ2の第1選択薬になりうる。

IVIg療法はDM, PMの追加療法として有効であるが, それ単独による効果はない。免疫欠損例やステロイドや免疫抑制薬の併用に無効例や禁忌例の第3選択薬として用いる。約10%に副作用がみられ, 早い速度での注入や初回注入時に出現しやすい。多くは頭痛, 嘔気, 嘔吐, 下痢, 発熱, 悪寒戦慄, 発疹などの過敏症状で, 出現したら注入速度を遅くする。まれに血液の過粘調, 無菌性髄膜炎, アナフィラキシーショック, 肺塞栓症, 脳梗塞などの重篤な副作用がみられる。

免疫療法により症状は改善するが, 完全寛解後も6~43%に再燃がみられる。通常, 血清CK値の上昇に続いて, 筋力低下が出現する。DMでは皮膚症状のみ再燃することもある。

増悪時には筋炎の再燃か, 他のミオパチーの合併かを鑑別する。ステロイドミオパチーでは, ステロイド投与後4週目以降に徐々に下肢近位筋優位に四肢筋の筋萎縮と筋力低下を生じるが, 血清CK値は正常である。顔面筋, 頸部伸筋筋は侵されない。再燃の場合, %クレアチン尿 (尿中クレアチン/尿中クレアチン+尿中クレアチン値) は上昇する。筋電図で自発電位が増強すればより再燃を疑う。

再燃時にはステロイドを増量し, 経過をみながら減量する。重篤であれば免疫抑制薬を投与開始し, すでに併用中に増悪した症例では, IVIg療法を行う。

2 薬物療法

処方例

①ステロイド

●ブレドニン® (5mg) 成人1~1.5mg/kg/日, 小児1~2mg/kg/日. 成人では通常, 12錠, 分2, 朝昼, 4週間. 症状改善が悪いときは, さらに4週間投与, 以後, 筋力を指標に2~3週間ごとに5mgずつ減量. 副作用予防のため, 30mg/日になった時点で, 隔日, 1~2週間ごとに5mgずつ減少し, 隔日投与に移行し, 10~20mg/隔日で維持する

●ステロイドパルス療法: ソル・メルコート® 1,000mg/日, 3日間, 点滴静注

②免疫抑制薬

●イムラン® 2~3mg/kg/日経口. 通常, 投与して数ヵ月後に効果が得られる

●メトトレキセート® 最初の3週間は, 7.5~10mg/週, 12時間ごとに2.5mgを3回経口で投与. 次いで総量25mg/週まで2.5mg/週ずつ漸増

●エンドキサン® 50~100mg/日, 連日経口投与. または0.5~1g/m²/月点滴静注

●ネオオラル® 150mg/日, 分2. 5mg/kg/日を超えない. 血中濃度を100~200mg/mLに保つ. NSAIDs(非ステロイド抗炎症薬)の併用は避ける

●プログラブ® 0.075mg/kg経口投与. 12時間後の血清トラフ値を5~20ng/mLに維持する. 通常, 3mg/日, 分1, 夕食後投与

③IVIg

献血グロベニン-I® 0.4mg/kg/日を約6時間かけてゆっくり5日間連日点滴静注

3 その他の治療法

血漿分離交換法, 全リンパ球照射, 全身照射がステロイドや免疫抑制薬に無効例の一部で有効とする報告があるが, 副作用やコストの面では推奨できない.

C 患者指導のポイント

急性期にはステロイド療法の安全性と副作用を説明し, 合併症(呼吸器・泌尿器感染症, 褥瘡など)の予防, リハビリテーションによるADLの

Topics

DMに合併する悪性腫瘍と関連する新しい血中筋炎特異抗体の同定

Kaji K et al : Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis : an association with malignancy. *Rheumatology* 46 : 25-28, 2007

DMに合併する潜在性の悪性腫瘍の検出には, 盲目的内視鏡検査や画像診断によらざるを得ない. Kajiらは, DM患者52例中7人(13.5%)にK562白血病細胞の155および140 kDa蛋白に反応する新しい血中筋炎特異抗体を認めた. 抗体陽性例では陰性例に比べ間質性肺炎の合併はなく, 高率に皮膚症状および悪性腫瘍の合併を認めた. 本抗体はDMに合併する悪性腫瘍の診断マーカーとして有用である.

向上に努める.

慢性期には多くはステロイド維持療法により症状は軽快, 安定するが, 筋力低下や心肺合併症を有する患者や在宅酸素療法中の患者はADLの制限, さらに再燃の不安を余儀なくされる. ADL改善を標的としたリハビリテーションや福祉サービスの提供とともに, QOLを向上させるトータルケアが必要である.

D リハビリテーションのポイント

急性期の炎症症状が安定すれば, 筋の機能を保持し, 筋力低下による廃用性萎縮および関節拘縮予防, 筋力増強などの運動療法を中心とした理学療法を早期に行う.

文献

- 1) Dalakas MC : Therapeutic targets in patients with inflammatory myopathies : present approaches and a look to the future. *Neuromuscul Disord* 16 : 223-236, 2006
- 2) Mastaglia FL, Garlepp MJ, Phillips BA et al : Inflammatory myopathies : clinical, diagnostic and therapeutic aspects. *Muscle Nerve* 27 : 407-425, 2003
- 3) Targoff IN, Miller FW, Medsger TA Jr et al : Classification criteria for the idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 9 : 527-535, 1997

A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4⁺ T cells, TNF α , and Granzyme B in CSF

*†Yukitoshi Takahashi, *Jyun Mine, *Yuko Kubota, *Etsuko Yamazaki, and *Tateki Fujiwara

*National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, Shizuoka, Japan; and †Department of Pediatrics, Gifu University School of Medicine, Gifu, Japan

SUMMARY

Purpose: We studied the immunologic molecules in cerebrospinal fluid (CSF) and discussed their evolutionary changes in pediatric patients with Rasmussen syndrome (RS).

Methods: CSF samples collected from 27 patients with RS (average onset age, 7.5 ± 5.6 years) were studied. Cell count, protein, glucose, albumin, chloride, and immunoglobulin G (IgG) levels were measured by conventional methods. Surface markers of lymphocytes in CSF were examined by a cell sorter. Granzyme B, interferon γ (IFN γ), interleukin 4 (IL-4), tumor necrosis factor α (TNF α), and IL-12 in CSF were quantitated by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Autoantibodies against GluR ϵ 2 (NR2B) were examined by immunoblot.

Results: The data of the first CSF examination showed that IgG levels (Mann-Whitney U test, $p < 0.01$), CD4⁺ T cells ($p = 0.02$), TNF α levels

($p < 0.01$), and Granzyme B levels ($p < 0.01$) were elevated compared with disease controls. White blood cell count, IFN γ level, IL-12 level, and Granzyme B level were elevated, especially in the early stage of disease. CD4⁺ T cells, CD8⁺ cells, CD3⁺ T cells, IgG levels, and TNF α levels were elevated at all stages of disease evolution. Protein levels and albumin levels were elevated in the progressed stage. Autoantibodies against GluR ϵ 2 (NR2B) (IgG) were found in 50% of patients in the early stage, and the positive rate was low at the progressed stage.

Discussion: The present findings suggest that complex pathophysiologic mechanisms involving CD4⁺ T cells and CD8⁺ T cells change evolutionally during the progression of RS. A crucial cytotoxic process occurs in the early stage, and declines in the progressed stage.

KEY WORDS: Rasmussen syndrome, Granzyme B, Interferon γ , Tumor necrosis factor α , GluR ϵ 2 (NR2B).

Rasmussen syndrome (RS) is considered to be an auto-immune disease, and is usually diagnosed by comprehensive consideration of characteristic clinical symptoms, electroencephalography (EEG), magnetic resonance imaging (MRI), and histopathologic findings (Rasmussen et al., 1958, 1978; Anderman & Rasmussen, 1991; Oguni et al., 1991; Bien et al., 2005; Takahashi, 2006). Although a correct early diagnosis is essential to the achievement of a good outcome, patients with RS are usually diagnosed

with localization-related epilepsy at about onset, because they show few characteristic features of RS (including epilepsy partialis continua, hemiparesis, and focal slowing of EEG) at the onset stage.

Lymphocytic infiltration containing predominantly T cells and sparse B cells is found in surgically resected tissues from patients with RS (Farrell et al., 1995), and local central nervous system (CNS) immune responses in RS include local clonal expansion of T cells responding to discrete antigen epitopes (Li et al., 1997). Apoptosis of astrocytes by Granzyme B produced by cytotoxic T cells (CTLs) has been demonstrated in resected tissues from patients (Bien et al., 2002; Bauer et al., 2007). Peripheral blood lymphocytes in patients are sensitized to glutamate receptor (GluR) ϵ 2 = *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) type GluR 2B (NR2B) (Takahashi et al., 2005). Heterogeneous

Accepted October 23, 2008; Early View publication January 21, 2009.

Address correspondence to Dr. Y. Takahashi at National Epilepsy Center, Shizuoka Institute of Epilepsy and Neurological Disorders, 886 Urushiyama, Aoi-ku, Shizuoka 420-8688, Japan. E-mail: takahashi-ped@umin.ac.jp

Wiley Periodicals, Inc.

© 2009 International League Against Epilepsy

autoantibodies against neuronal molecules (including GluR3, GluR ϵ 2 (NR2B), neuronal acetylcholine receptor α 7, and munc-18) and glial cells are detected in RS (Rogers et al., 1994; Yang et al., 2000; Takahashi et al., 2003, 2005; Watson et al., 2005; Roubertie et al., 2005). Autoantibodies against GluR ϵ 2 (NR2B) have epitopes predominantly in intracellular domains, and show epitope spreading evolutionally (Takahashi et al., 2003). In animal models of RS, anti-GluR3B T cells are found (Levite & Hermelin, 1999). From these data, we suggested that cellular autoimmunity mediated by CTLs plays a primary role in the development of RS, and that subsequent humoral autoimmunity mediated by autoantibodies also contributes to the immunopathogenesis (Takahashi et al., 2003).

Autoantibodies against GluR3 were found at first in RS (Rogers et al., 1994). Recent studies have revealed non-RS epileptic patients with the autoantibodies and RS patients without the autoantibodies against GluR3 (Wiendl et al., 2001; Watson et al., 2004; Ganor et al., 2005b). Autoantibodies against GluR ϵ 2 (NR2B) are also detected in patients with RS and other epilepsies, and are rarely negative in patients with RS (Takahashi et al., 2003, 2006). These data suggest that RS is heterogeneous not only in clinical characteristics, but also in immunopathogenesis. Autoantibodies against GluR3 have been shown to induce currents through GluR (Rogers et al., 1994; Twyman et al., 1995) and promote death of cortical neurons by complement-dependent (He et al., 1998) and complement-independent mechanisms (Levite & Hermelin, 1999; Ganor et al., 2004a) as well as neuronal excitotoxicity. Animals immunized with the self alpha-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid (AMPA) GluR3B peptide, to obtain a possible animal model for RS developed excitotoxic anti-GluR3B antibodies, anti-GluR3B T-cells, and brain damage (Levite & Hermelin, 1999; Ganor et al., 2005). Production of autoantibodies against GluR3 may depend on cleavage of GluR3B-containing fragments from the T cell receptor (TCR)-activated T cells by Granzyme B (Gahring et al., 2001; Ganor et al., 2007).

Although reports about the pathogenic role of cytokines in RS are few (Tekgul et al., 2005; Ganor et al., 2004b), cytokines are highlighted as inflammatory mediators that alter neuronal excitability and affect cell survival (Vezzani et al., 2008). We studied surface markers of T cells, cytokines, and Granzyme B in CSF samples from 27 patients with RS, and evaluated their evolutionary changes to reveal their roles in immunopathogenesis, and examine their possible contribution to the diagnosis.

PATIENTS AND METHODS

Patients

We studied CSF samples from 27 patients (male, 12; female, 15), who were diagnosed with RS based on

clinical characteristics at the National Epilepsy Center from 2002 to 2006. Clinical criteria include (1) intractable partial seizures, and (2) interictal symptoms and EEG suggesting progressive involvement of unilateral hemisphere at the early stage. In nine patients, histologic findings at surgical intervention also confirmed the diagnosis. Histologic criteria include microglia nodules and perivascular cuffing. In Japan, it is difficult to obtain a patient's consent to undergo brain biopsy but, for cultural and traditional reasons, it is easy to obtain consent for CSF examination. Of the 27 patients, 16 attended the National Epilepsy Center. They fulfilled the clinical criteria for RS and were included in this study after giving written informed consent (Table 1). The diagnosis was proven histologically in 5 of 16 patients. The remaining 11 patients attended other hospitals and were suspected of having RS. Their clinical data were sent to the National Epilepsy Center for evaluation, which confirmed a clinical diagnosis of RS. The diagnosis was proven by histologic findings in 4 of 11 patients. CSF samples were collected after obtaining written informed consent. CSF samples collected at other hospitals were sent to the National Epilepsy Center for analysis of autoantibodies against GluR ϵ 2 (NR2B).

Clinical characteristics, treatment at sampling points, and surgical outcome are shown in Table 1. Sixteen patients had epilepsy partialis continua (EPC). The average onset age was 7.5 ± 5.6 years. The sampling time ranged from 1–288 months after onset. Epileptic patients without infectious etiology or progressive clinical course served as disease controls ($n = 16$). In disease controls, the average age at examination was 5.8 ± 4.9 years, and the average duration of epilepsy at examination was 4.5 ± 4.0 years. They had seizures at different frequencies ranging from daily to yearly.

Methods

All data analyzed except for those of patients 5, 14, and 25 were obtained before surgical interventions. Cell count, protein level, glucose level, albumin level, chloride level, and IgG in CSF were determined by conventional methods. Cell counts were examined in 29 samples from 18 patients, protein levels in 30 samples from 19 patients, glucose levels in 25 samples from 15 patients, chloride level in 22 samples from 12 patients, albumin level in 18 samples from 11 patients, and IgG levels in 20 samples from 13 patients. Surface markers of lymphocytes in CSF were examined in 17 samples from 10 patients using a cell sorter. Granzyme B (32 samples from 23 patients) were examined by Granzyme B enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kit (Cat. No. KT-078, KAMIYA BIOMEDICAL COMPANY, Seattle, WA, USA), using monoclonal antibody to human Granzyme B and Streptavidin-HRP. Interferon γ (IFN γ) (30 samples from 22 patients), interleukin 4 (IL-4) (29 samples from 22 patients), tumor necrosis factor α (TNF α) (28 samples

Table 1. Clinical characteristics and treatment at sampling points and surgical outcome

Pt	Sex	Age at onset (year)	Age at diagnosis (year)	Sampling stage (months)	Seizure	Motor dysfunction	Mental retardation	Immunologic treatment	Age at surgical intervention and method/surgical outcome	Histologic findings	Elevated molecules in CSF	GluR $\alpha 2$ (NR2B) in CSF (months)
1	F	0.2	0.9	31	D	l-HP	++	-	2Y10M: r-FH/ seizure free	MGN+VBS+EP +SD+PVC	CD4, CD8, TNF α , GrB	8+, 17-, 31-
2	F	1.5	23.0	260	D	r-HP	-	-	-	-	CD4, IFN γ , TNF α , GrB	260-288-4+
3	F	2.4	2.5	288	Y	QP	+++	-	-	-	-	-
4	M	3.6	3.9	4	D	l-HP	-	-	4.8Y: r-FH/ seizure free, MR+ 8Y: left temporal resection / daily EPC	MGN+VBS+EP +SD+PVC	GrB	96+
5	M	3.7	9.0	96	D	-	-	-	-	-	-	-
6	M	3.9	10.4	36	D	r-HP	++	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	36-
				65	W	QP	+++	-	-	-	TNF α , GrB	65+
				68	D	QP	+++	-	-	-	CD4, CD8, TNF α , GrB	68-
7	M	4.0	5.3	18	D	-	-	-	5Y9M: r-FH/ seizure free	MGN+VBS+EP +SD+PVC	TNF α , GrB	18+
8	M	4.1	10.0	172	D	ru-MP	+	-	-	-	-	172+
				184	D	ru-MP	+	Tacrolimus	-	-	CD4, CD8, TNF α , GrB	186+
				186	D	ru-MP	+	Tacrolimus	-	-	CD4, CD8, TNF α , GrB	201-
				201	D	ru-MP	+	Tacrolimus	-	-	CD4, CD8, IFN γ , TNF α , GrB	204-
9	F	4.7	6.0	45	D	l-MP	-	-	-	-	CD8, TNF α , GrB	45-
				51	D	l-MP	-	-	-	-	CD4, CD8, GrB	-
10	F	5.3	6.3	12	D	l-MP	-	-	-	-	-	-
				15	D	l-HP	-	Pulse	6Y10M: r-FH/ weekly SPS	MGN+PVC	-	15-
11	F	5.6	22.0	192	D	l-HP	+	-	-	-	CD4, CD8, TNF α , GrB	192-
12	F	5.8	18.0	31	D	r-HP	++	-	-	-	TNF α	31+
13	F	5.9	6.0	2	D	r-HP	+	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	2+
14	M	5.9	16.0	132	W	-	-	-	15Y:left frontal resection/daily SPS	FCD+PVC+gliosis, phagocyte infiltration	TNF α	132-
15	F	6.0	10.1	36	D	QP	++	-	-	-	GrB	36+
16	M	6.1	7.1	12	D	-	-	-	15Y:right frontal disconnection/ seizure free	Not examined	IFN γ , TNF α , GrB	12+
17	F	6.5	12.7	168	D	r-HP	+	-	-	-	-	4+, 5-
18	F	6.6	6.9	4	D	l-HP	-	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	31-
19	F	7.1	9.2	30	W	l-HP	+	Pulse	9Y8M: r-FH/ seizure free	MGN+VBS+EP +SD+PVC	-	-

Continued

Table 1. Continued.

Pt	Sex	Age at onset (year)	Age at diagnosis (year)	Sampling stage (months)	Seizure	Motor dysfunction	Mental retardation	Immunologic treatment	Age at surgical intervention and method/surgical outcome	Histologic findings	Elevated molecules in CSF	GluR $\epsilon 2$ (NR2B) in CSF (months)
20	M	7.5	7.8	4	D	r-HP	-	-	-	-	CD4, CD8, IFN γ , GrB	4+, 6+
				8	D	r-HP	-	IVIg	-	-	CD4, CD8, IFN γ , GrB	8+
				24	D	r-HP	-	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	
				34	D	r-HP	-	Tacrolimus	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	34-
21	M	7.8	10.0	50	W	l-HP	-	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	
22	F	8.8	9.8	108	D	r-HP	++	-	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	108-
				132	D	r-HP	++	Tacrolimus	-	-	TNF α	132-
23	F	9.0	12.0	38	D	-	-, aphasia	-	-	-	TNF α , GrB	38+, 47+
				72	D	r-HP+l-MP	++	Tacrolimus	-	-	TNF α , GrB	72-
				74	D	r-HP+l-MP	++	Tacrolimus	-	-	CD4, GrB	74+
24	M	12.6	16.0	84	D	QP	+++	-	-	-	TNF α	84-
25	M	15.0	15.4	180	W	r-HP	+	-	26Y: left frontal resection/weekly SPS	MGN+VBS+EP +SD+PVC	CD4	180-
							Psychosis	-				
26	M	16.1	16.4	1	W	-	-	-	-	-	TNF α , GrB	1-, 2-
				3	D	lu-MP	-	Pulse	-	-	IFN γ , TNF α , GrB	3+
27	F	28.0	34.7	72	D	-	+	-	34Y: right frontal resection/daily CPS	MGN+VBS+EP +SD+PVC		

Sampling stage, period between onset of epilepsy and sampling point of cerebrospinal fluid (CSF); seizure, frequency of seizure; D, daily; W, weekly; Y, yearly; HP, hemiplegia; MP, monoplegia; QP, quadriplegia; l, left; r, right; ll, left lower; lu, left upper; ru, right upper; rl, right lower; mental retardation +, mild MR; ++, moderate MR; +++, severe MR; EFD, eye field defect; pulse, steroid pulse therapy; IVIg, intravenous infusion of globulin; FH, functional hemispherectomy; MGN, microglia nodule; VBS, vascular genesis on brain surface; EP, endothelial proliferation; SD, spongy degeneration; PVC, perivascular cuffing; FCD, focal cortical dysplasia. Elevated molecules in CSF show molecules beyond mean + SD of disease controls in CD4, CD8, IFN γ , TNF α , and Granzyme B (GrB); GluR $\epsilon 2$ (NR2B) in CSF (months), presence or absence of autoantibodies against GluR $\epsilon 2$ (NR2B) in CSF at each sampling stage (month), 96+ shows presence of the autoantibodies against GluR $\epsilon 2$ (IgG or IgM) at 96 months after the onset.

from 21 patients), and IL-12 levels in CSF (29 samples from 22 patients) were measured by ELISA (Human IFN γ ELISA kit; Endogen, Rockford, IL, U.S.A.; Human IL-4 ELISA kit; Endogen; Human IL-12 (p70) ELISA kit; Endogen; Human TNF α ELISA kit; Endogen) (Ichiyama et al., 2008). Autoantibodies against GluR $\epsilon 2$ (NR2B) were examined qualitatively in 46 samples from 25

patients by immunoblot (Takahashi et al., 2003, 2005). The mean number of samples per patient was 1.8 ± 1.2 (range 1–5). Some CSF data were not available from some of the 27 patients, because CSF was collected only for the examination of autoantibodies in other hospitals, and some measurements were available only recently. Data are expressed in mean \pm SD.

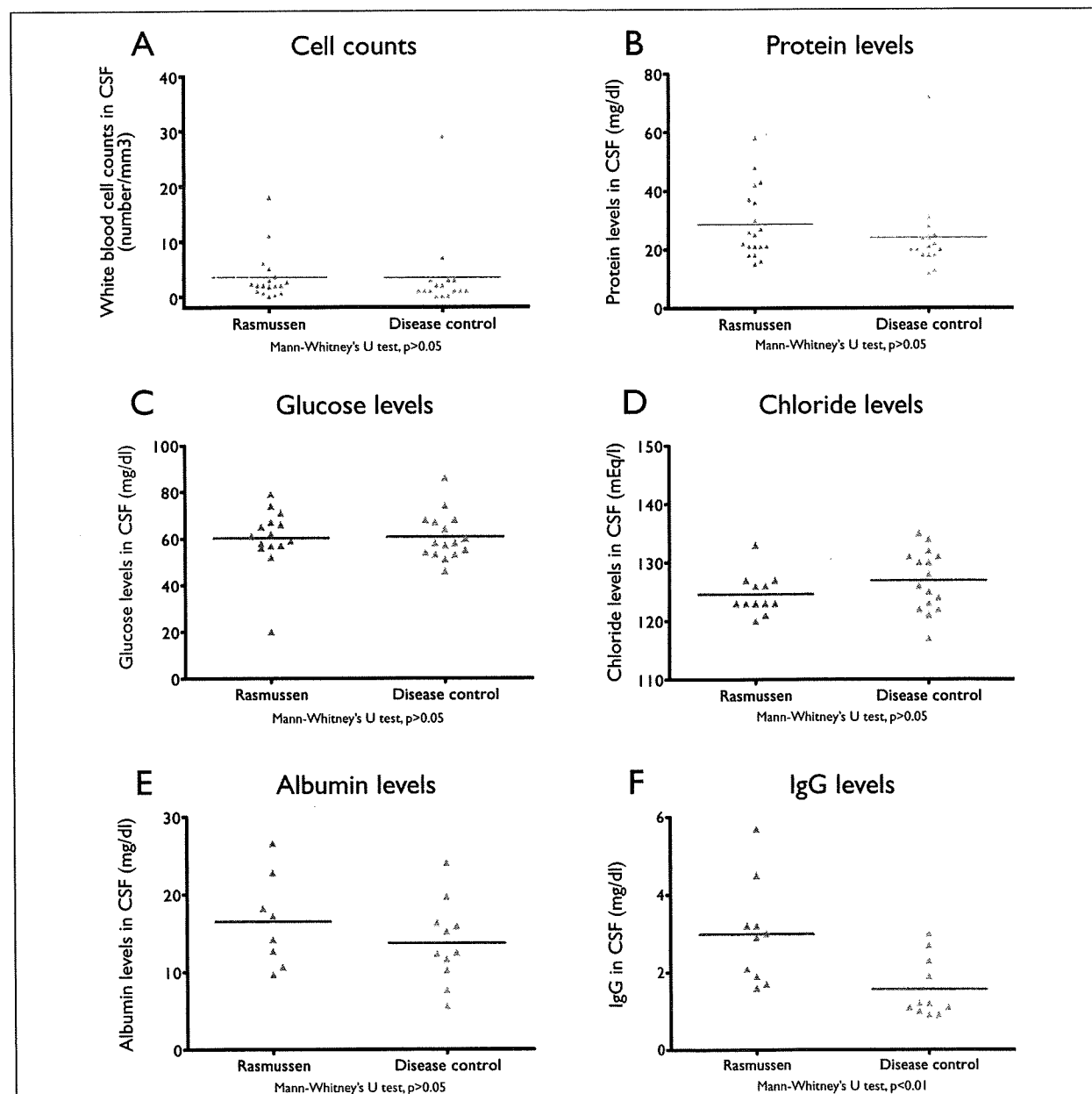


Figure 1.

Data of conventional and immunologic molecules at the first cerebrospinal fluid (CSF) examination. **(A)** White blood cell count in CSF; **(B)** protein level; **(C)** glucose level; **(D)** chloride level; **(E)** albumin level; **(F)** immunoglobulin G (IgG) level. Rasmussen: data from RS patients. Horizontal bars show mean levels. Mean interval between disease onset and first examination of white blood cell counts was 48.8 ± 46.4 months (mean \pm SD).

Epilepsia © ILAE