

VGCC抗体陽性でLEMSを合併する場合、乳癌で抗Ri抗体が見られる場合、多様な癌を背景にMa1/Ma2抗体が陽性である例がある。小脳に局限した症候を呈する女性の場合は、その過半数が婦人科癌・乳癌を有し、抗Yo抗体が陽性であり、亜急性に進行する小脳症状を呈する。

c. 辺縁系脳炎型

数日から3ヶ月ほどの経過で急性・亜急性に進行する精神症状、けいれん、意識障害などを呈するものである。潜在する腫瘍は、肺癌(50%)、睾丸癌(20%)、乳癌(8%)、Hodgkin病、未分化奇形腫、胸腺腫などが多い。本症の60%に自己抗体が見られ、抗Hu抗体36%、抗Ma/Ta抗体24%、その他CV2/CRMP5, amphiphysin, VGKC, NMDA受容体に対する抗体が見られる。

d. オブソクローヌス・

ミオクローヌス症候群

眼球のオブソクローヌスと四肢のミオクローヌスおよび小脳失調を呈する。小児では神経芽細胞腫に伴うことが多く、成人ではRi抗体陽性乳癌患者以外はSCLCを有し自己抗体が検出できない例が多い。

2) PNSの診断に重要な抗体

a. 抗Hu抗体

PNSではSCLCを伴い抗Hu抗体を陽性とする病型が多い。一方、抗Hu抗体陽性PNS全体ではその94%がSCLCに伴う。

抗Hu (type II, ANNA-1) 抗体は、免疫組織化学でヒトやラットの中脳および末梢神経細胞核に反応し、神経細胞を抗原としたwestern blotでは35-40kdに複数のバンドが見られる。対応抗原には数種のisotypeがあり、Hu family (HuD, PLE21/Hel N1/HuC, HuR) をなす。いずれも3個のRNA recognition motif (RRM)を有

し、細胞増殖を制御する分子 (*c-fos*, *c-myc*, Gap43, GM-CSFなど) のmRNA 3'-非翻訳領域 AU-rich elementに結合する。Hu蛋白は神経発生の早期から神経細胞に発現し、神経細胞の分化増殖などに重要な役割を担うと考えられている。SCLCや神経芽細胞腫その他の腫瘍細胞にも発現している。

b. 抗Yo (type 1/anti-Purkinje cell antibody

: APCA) 抗体

ほぼ特異的に婦人科癌・乳癌を有する亜急性小脳失調の女性患者に認められる。ヒト小脳切片を用いた免疫組織化学では、選択的にPurkinje細胞の細胞質に反応し、神経細胞を抗原としたwestern blotでは58kd付近に反応バンドを認める。補体結合性のポリクローナルIgG抗体であり、神経症状発症早期から血清・髄液中に高力価で認められ、髄液中での相対力価が高く、中枢神経内でも産生されていると考えられる。この58kdの対応抗原分子は、ロイシンが7アミノ酸毎に繰り返すleucine zipper motif (LZM) 構造を有する。LZM構造は同様のLZM構造を有する蛋白と結合して2量体を形成する性質があり、*c-myc*, *c-fos*, *c-jun*などのproto-oncogeneと結合してDNAの転写に影響を及ぼす可能性が考えられている。

c. 抗Ma-2抗体

抗Ma-2 (Ta) 抗体陽性例は、過眠・高体温などの視床下部症状(70%)、辺縁系・上部脳幹症状を呈する。45歳以下の男性では睾丸腫瘍が多く、癌の摘出・免疫療法により30%の例で症状の軽快が得られている。Ma-2は神経細胞核および細胞質・精巣のspermatogenic cellに発現しており、western blotで40kdのバンドに対応する。

d. 抗VGKC抗体

本抗体陽性例はneuromyotonia, Isaacs症候群, Morvan症候群, 辺縁系脳炎などの病型を呈する。抗体陽性例の1/3がPNSとされ, 胸腺腫やSCLC, 前立腺癌, 乳癌, 造血腫瘍を伴う。

VGKCは, 神経細胞やグリア細胞膜に発現するチャンネル蛋白で,  $\alpha, \beta$ サブユニットからなる4量体を形成し,  $K^+$ イオンチャンネルを形成する。 $\alpha$ サブユニットの構造の違いで, Kv1.1からKv1.6までのsubtypeがあり, 辺縁系脳炎ではKv1.1に対する抗体を有する例が多く, neuromyotoniaを呈する場合は末梢運動神経終末に発現が多いKv1.2およびKv1.6に対する抗体が多いとされる。

e. 抗NMDA受容体抗体

NMDA受容体のNR1およびNR2 subunitを共発現させた細胞を抗原とするNMDA受容体抗体を有する例は, 女性が91%を占め, 平均発症年齢が23歳, 70-80%が精神症状, てんかん, 不随意運動, 中枢性低換気, 自律神経症状を呈し, 55%で何らかの頭部MRI異常所見を呈し, 59%に奇形腫を認める。

NMDA受容体は, グリシンに結合するNR1, グルタミン酸に結合するNR2が重合して形成される陽イオンチャンネルであり, シナプス伝達や可塑性に関わる。NMDA受容体の活動性亢進はneurotoxicとなり痙攣などの症候に繋がる。

3) 抗aquaporin 4 (AQP4)抗体が関連する視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica:NMO)

AQP4抗体関連視神経脊髄炎は高度の視力障害および脊髄障害を生じ, 再発頻度が高い機能予後不良の一群である。本症では, 脊髄に中心部から広がり3椎体長以上に及ぶ長大

な病変を生じる特徴があり, NMO-IgG/抗AQP4抗体が特異的診断マーカーとなる。AQP4-Abの病因的意義を支持する知見として, 抗体陽性者が共通の臨床疫学的特徴を有し, 抗体価と疾患活動性が関連する, 抗体除去治療が有効, 脊髄の早期病変でAQP4が広汎に消失, AQP4発現が多い部位と病変好発部位が一致, AQP4発現細胞に抗体と補体を反応させると細胞が傷害される, などが示されている。

3. 抗体介在性免疫性神経疾患の治療

PNS, 特に細胞内抗原を認識する, 抗Hu・Yo抗体陽性群では神経障害が急速に進行し, 各種免疫療法に反応しないことが多い。しかし, 抗VGCC・VGKC・NMDA受容体抗体陽性例, あるいは胸腺腫・Hodgkin病に伴う例では腫瘍に対する治療や血漿交換療法などに反応して比較的予後良好の傾向がある。睾丸癌を随伴する若年男性でMa-2抗体を有する場合は, 腫瘍の切除や免疫療法に反応して神経症状が改善する例が多い。PNSは, 腫瘍抗原の呈示が引き金となってその後の免疫応答が神経傷害を引き起こす可能性が高い。腫瘍は原発巣内や転移リンパ組織に局限して発見しにくい場合が多いが, 抗体の検出を通して早期に診断し, 免疫源となる腫瘍に対する治療を速やかに行うことが重要と思われる。

AQP4抗体陽性NMOでは, 急性期にメチルプレドニソンパルス療法を行い, 反応不良の場合は血漿交換療法で抗体を除去する治療が有効である。再発予防には,  $\beta$ -interferonは無効の場合が多く, 少量のプレドニン, 免疫抑制剤併用を行う。

## 抗 NMDA 受容体抗体からみた 自己抗原の局在と意義

田中 恵子\*

### 要 旨

自己免疫性神経疾患において、細胞表面抗原に対する抗体を生じる群では血漿交換療法などに良好な反応を示すが、細胞質内・核内抗原に対する抗体を生じる群では抗体除去による神経症状の改善が乏しく、抗体での病態モデル作製が困難であるなど、抗原の存在様式が病態機序および治療反応性に関連すると考えられている。しかし、神経障害に及ぼす抗体の意義には不明の部分が多く、さらに基礎となる知見の集積が必要である。

### はじめに

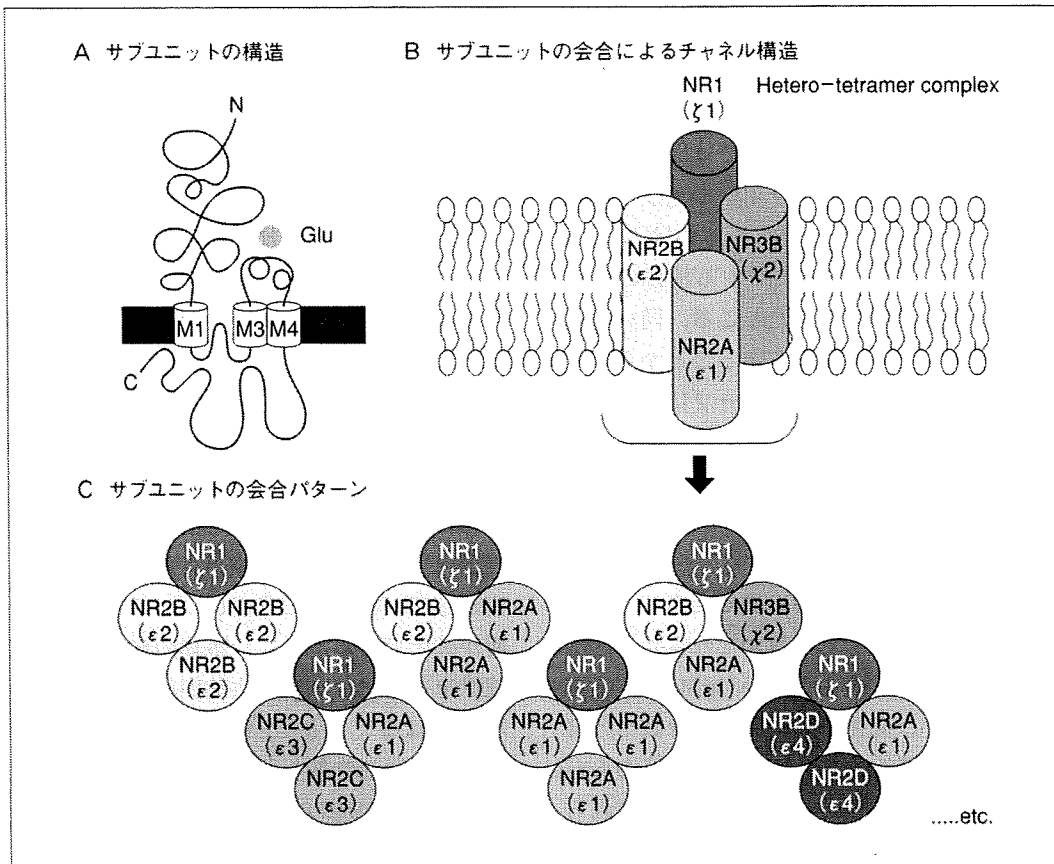
本特集のテーマである奇形腫を伴う抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体関連辺縁系脳炎は、他稿で詳述されるように、主に若年女性に、感冒様の前駆症状を経て、さまざまな精神症状、錐体外路症状、意識障害、痙攣、中枢性低換気などの症状が生じ、その過半数に奇形腫を合併し、腫瘍摘出や免疫療法に反応して予後が良好な辺縁系脳炎の一群である。2007 年、Dalmau らは、NMDA 受容体の NR1 および NR2 サブユニットを共発現させた培養細胞を抗原として患者血清・髄液を反応させ、細胞表面に表出した NMDA 受容体に結合する抗体が存在するこ

とを明らかにした<sup>1)</sup>。さらに、NMDA 受容体抗体が陽性の 100 例について、同様の臨床的特徴を有することを明らかにし、anti-NMDA-receptor encephalitis と呼称した<sup>2)</sup>。この集計には、本邦で若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎 (AJFNHE) と診断されていた例が含まれ、これらの例でも奇形腫を伴うことが明らかになり、両者は同じ範疇の疾患と考えられるに至った。

NMDA 受容体は、グルタミン酸受容体 (GluR) のうちイオンチャネル型 GluR に属し、中枢神経系内の興奮性シナプス伝達の中心的役割を担う分子である。グリシンに結合する GluR $\zeta$ 1 (NR1) サブユニットを基本として、グルタミン酸に結合する GluR $\epsilon$ 1~4 (NR2A~2D) あるいは GluR $\chi$ 1~2 (NR3A~3B) サブユニットが種々の組み合わせで会合して 4 量体を形成し、N 末端側が細胞表面に表出し、4 つの細胞膜貫通部位を経て細

\* 金沢医科大学 脳脊髄神経治療学 (神経内科学) 教授

キーワード：自己抗体, 細胞表面抗原, 細胞内抗原, 病態モデル

図1 NMDA型グルタミン酸受容体の構造 (文献<sup>5)</sup>より引用)

胞質側にC末端が連なるという共通構造を有する陽イオンチャネルであり、シナプス伝達や可塑性にかかわる (図1)。NMDA受容体が活性化されると細胞内に  $\text{Ca}^{2+}$  イオンの流入が活発になり、神経細胞を傷害することで痙攣などの症候が生じやすくなる<sup>3)</sup>。

Dalmau らは当初、anti-NMDA-receptor encephalitis 患者の血清・髄液は NR1 および NR2 のサブユニットが形成する新たな立体構造に結合する抗体として報告したが、その後、抗体結合部位として NR1 サブユニットが重要であると述べている。

一方、以前から本邦では高橋らが GluRe2 N末端のペプチドを用いた ELISA 系で、本群を含む自己免疫性急性辺縁系脳炎の抗体診

断を行っている<sup>4)</sup>。同一症例の検体を用いて行った Dalmau らと高橋ら、両者のアッセイの比較では、Dalmau らの HEK 細胞を用いた NR1/NR2 共発現系での陽性率が 90.9%であったのに対し、NR2 N末端エピトープを用いた ELISA 系では 69.2%であった。この差について高橋らは、Dalmau らの系では NR1 および NR2 のエピトープに反応する抗体が混在するためではないかとしている<sup>5)</sup>。しかしながら、可溶化したタンパク質に対する抗体認識様式と、生細胞に立体構造を保った形で提示される抗原を認識する抗体を直接比較するのは問題もあることから、今後その特異度などについて、さらに本症以外の多数例を加えた詳細な解析が必要と思われる。

ちなみに筆者も、GluR $\zeta$ 1 (NR1) および GluR $\zeta$ 2 (NR2) の cDNA を発現ベクターに共発現させた Dalmau らと同様の測定系を立ち上げ、彼らが解析した同じ検体 6 例を用いて、抗体陽性・陰性については同様の結果を得た。また、同じ検体を用いて免疫組織化学染色を行い、市販の NR1 あるいは NR2 N 末端および NR2 C 末端に対する抗体の染色パターンとの比較を行ったところ、同一検体でも複数のパターンが混在することから、本症患者の抗体は複数のエピトープに反応する抗体が混在したポリクローナル抗体であると考えられる<sup>9)</sup>。

#### 自己抗体の出現機序

健康な人でも、自己の組織に反応しうる抗体や T 細胞を保有している。これらの自己抗体は、抗原との結合力が弱い IgM 抗体であることが多い。発生早期に胸腺や骨髄での自己反応細胞の排除を免れて、免疫寛容あるいはアネルギーの状態が存在している。これらの自然抗体は、感染防御や傷害された細胞・組織を取り除くなどのハウスキーピング的な役割、または免疫系の調節作用を担っている。一方、これらの組織除去過程で何らかの原因により免疫グロブリン H 鎖の抗原結合部 [可変部遺伝子 V(D)] が変異し、抗原への結合力が強い IgG 抗体が生じると、自己の組織を傷害する病態を生じて自己免疫疾患を発症する場合がある。この原因としては、幾つかの可能性が考えられている。① 通常は血液脳関門により末梢リンパ系から隔絶された中枢神経組織が、血液脳関門の破綻や未分化がんなどによって免疫系に抗原提示がなされる場合、② ウイルスや薬物などが自己反応性 B 細胞に結合し、それまでトレランスの状態にあったヘルパー T 細胞が寛容破綻の状態となる場合、③ 微生物感染により分子相同性抗原による免疫系の刺激、④ 感染あるいは

は遺伝的原因によるポリクローナルな B 細胞活性化、⑤ 感染などによりサイトカインが過剰に産生され、それまでアネルギー状態にあった自己反応性リンパ球が活性化される、⑥ 制御性 T 細胞や B 細胞の制御分子の不全状態、なども自己免疫疾患の発症要因となる。

特定の臓器にのみ反応する抗体が生じた場合は、臓器特異的自己免疫疾患（例えば、アセチルコリン受容体に対する自己抗体による重症筋無力症）が生じる。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) などの全身性自己免疫疾患では、広く全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体を生じる場合が多い。

しかしながら、鋭敏な方法で何らかの自己成分に反応する抗体が検出されても、それに病的意義があるかどうかについては慎重な判断が必要である。特に、抗体の検出法として抗原を可溶化（つまり生体内に存在する自然な形ではなく、タンパク質の S-S 結合を断断する界面活性剤などを用いてその立体構造を壊す過程が加わる）したり、ペプチドの一部を合成して抗原とする場合などは、それらの方法で検出された抗体の生体内での意義については慎重な判断が必要である。通常、同じ病型の複数例で同じ抗体が確認され、罹患神経組織との関連があり、抗体除去により症状が軽減し、かつ抗体を用いた病態モデル・疾患モデルが作製されれば、その病的意義は確立されたと考えられる。

#### 自己抗体が結合する抗原の局在と疾患 (表 1)

抗 NMDA 受容体関連脳炎では、自己抗体が神経細胞表面に表出する NMDA 受容体に結合して、細胞機能障害を生じると考えられている<sup>2)</sup>。本症における神経症状の予後は良好であるとされるが、他の自己免疫性神経疾患においても、細胞表面に存在するチャネル受容体などの抗原に対する抗体を生じる群で

表1 細胞内抗原および細胞表面抗原と神経症状

細胞内抗原	主たる神経症状	抗体での病態モデル
Hu	傍腫瘍性辺縁系脳炎, 亜急性小脳変性症, 亜急性感覚性ニューロン症	-
Yo	亜急性小脳変性症	-
Ri	傍腫瘍性オプソクロノス・ミオク ロノス症候群, 亜急性小脳変性症	-
Ma-2	傍腫瘍性辺縁系脳炎	-
CV2/CRMP-5	亜急性小脳変性症, 視神経炎	-
amphiphysin	スティッフマン症候群	+
細胞表面抗原	主たる神経症状	抗体での病態モデル
AChR	重症筋無力症	+
GluR (NMDA 受容体)	多様	+
VGKC	ニューロミオトニア, 傍腫瘍性辺縁系脳炎	+
VGCC	Lambert-Eaton 筋無力症候群, 亜急性小脳変性症	+
AQP4	neuromyelitis optica	-

略語：巻末の「今月の略語」参照

は、一般に血液浄化療法や抗体産生を抑制する治療に良好な反応を示すことが多く、抗原の存在様式が予後に関連すると考えられている。その代表的疾患は、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体を有する重症筋無力症、抗電位依存性カルシウムチャンネル (VGCC) 抗体を有する Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS)、抗電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 抗体を生じるニューロミオトニアなどがある。

一方、これらに対比して取り上げられるのが細胞内のタンパク質などに反応する抗体を生じる一群であり、治療抵抗性であるものが多い。代表例として、傍腫瘍性神経症候群 (PNS) の中核的疾患である、① 小細胞肺癌を有し、感覚性運動失調型ニューロパチーや辺縁系脳炎を含む脳脊髄神経炎を呈する抗 Hu 抗体症候群、② 婦人科がんを伴い、亜急性小脳変性症を呈する抗 Yo 抗体陽性群、

③ 乳がんを伴い、オプソクロノス・ミオクローノスを呈し、抗 Ri 抗体を有する群、などがある。

### 1. 細胞表面に反応する抗体

細胞表面に抗原がある場合は、流血中の抗体が結合しやすい条件にあると考えられる。この場合、抗原の多くは細胞膜に存在して機能分子を細胞外に表出する機会が多いことから、チャンネル機能を競合的に阻害したり、受容体タンパク質を補体介在性に破壊してその代謝回転に影響を及ぼし、細胞機能を障害するなどの可能性が考えられる。このような抗体を保有する疾患では、早期に抗体を除去し抗体産生抑制療法を行うことで、迅速な症状改善をもたらす可能性がある。

実際、神経筋接合部モデルでの抗体による刺激伝導ブロックの証明、パッチクランプ法による抗体の細胞膜電位変化に及ぼす効果の

表 2 各種神経疾患で報告された抗グルタミン酸受容体 (GluR) 抗体  
(文献<sup>3)</sup>より改変引用)

神経疾患	抗 GluR 抗体
Rasmussen 脳炎	GluR3, NR2B
焦点性てんかん	GluR3, GluR1, NR2B
非ヘルペス性急性辺縁系脳炎	NR2B
傍腫瘍性脳症	NR2A, NR2B, GluR5, mGluR1
オリブ橋小脳萎縮症	GluR2
脳虚血/TIA	NR2A, NR2B
SLE	NR2A, NR2B

TIA：一過性脳虚血発作, SLE：全身性エリテマトーデス

解析, 抗体の動物への投与による病態モデルの作製などが成功している疾患がある。

個々の疾患モデルの詳細については誌面の都合で割愛するが, これらの方法で抗体の直接的関与がほぼ認められている疾患には, ①抗 AChR 抗体を有する重症筋無力症, ②抗 VGCC 抗体を有する LEMS, ③抗 VGKC 抗体を有するニューロミオトニアが最もよく知られている<sup>7)8)</sup>。抗 VGCC 抗体は神経筋接合部に結合する以外, P/Q 型 VGCC が豊富な小脳プルキンエ細胞, 顆粒細胞にも結合し, 小脳失調を生じる場合がある。実際, LEMS 患者の抗 VGCC 抗体を含む血清 IgG により, 培養プルキンエ細胞の Ca<sup>2+</sup> 電流が低下することが示されている<sup>9)</sup>。

VGKC は, 中枢神経系では神経細胞やグリアの細胞膜に発現するチャネルタンパク質で,  $\alpha \cdot \beta$  サブユニットからなる 4 量体を形成し, K<sup>+</sup> イオンチャネルを形成する。抗 VGKC 抗体の病態に及ぼす作用については, パッチクランプ法を用いた研究から, 補体非存在下で神経細胞の K<sup>+</sup> 電流を抑制すること, 細胞膜上で VGKC と抗体が結合することによってチャネルタンパク質が変性し VGKC 密度が低下する, などの結果が報告されている<sup>10)</sup>。

このほかにも, 以下に列挙するように細胞

表面に存在する抗原に反応する自己抗体を有する例が多数報告されている。

神経組織に反応する抗体が神経症状の発現に一義的な意義を担っていると考えられる場合の条件として, 血漿交換療法により神経症状が改善する, 抗体陽性患者の血清免疫グロブリンを用いて実験的に病態を再現できる, かつ抗原タンパク質で動物を免疫することによって疾患モデルが作製されることが挙げられるが, 以下の疾患ではいずれも上述の条件を満たしていないことより, 抗体の病態における意義については今後多施設での再現性の確認や, 実験条件の詳細な比較検討が必要と考えられるものである。

④ GluR に対する自己抗体はさまざまな疾患で報告されている (表 2)<sup>9)</sup>。Rasmussen 脳炎では, 当初 GluR3 に対する抗体と病態との関連が考えられたが<sup>11)</sup>, 同様の臨床像を呈する症例で必ずしも検出されないこと, 一方で, さまざまな背景疾患による焦点性てんかん患者にも, 抗 GluR3 抗体や GluR $\epsilon$ 2 (NR2A) に対する抗体が見いだされたことから, Rasmussen 脳炎に対する抗 GluR 抗体の病因への関与は議論のあるところである。しかしながら, ウサギを NR2B や GluR3 のペプチドで免疫することによって痙攣を誘発できること, 抗体除去療法により難治性てん

かんが改善する例が報告されていることから、てんかん発作にはこれらの抗体が関与している可能性がある<sup>12)</sup>。

⑤ 虚血性脳血管障害においても NR2A/NR2B のペプチドに対する抗体が検出され、抗体価と重症度が関連するとの報告がある。脳内出血例では検出されなかったことから脳虚血のバイオマーカーとして有用との報告ながら、さらに多施設からの再現データが必要と考えられている<sup>13)</sup>。

⑥ SLE でも、NR2A/NR2B のペプチドに対する抗体が検出される。SLE における腎などの臓器障害は、補体の活性化を通して免疫複合体の沈着により血管壁や細胞膜などの機能を阻害すると考えられるが、CNS ループスでの神経障害については 2 本鎖 DNA (dsDNA) に対する抗体が GluRε2 (NR2A + NR2B) と交差反応性を有することから、この抗体により神経細胞の NMDA 受容体の傷害が生じ、神経細胞のアポトーシスが誘導されるとの報告がなされている<sup>14)</sup>。また、マウスを NR2A/NR2B に共通に存在するペプチドで免疫すると、高力価の抗 dsDNA 抗体および抗 NMDA 受容体抗体を産生する。この際に血液脳関門を壊す処置をすることで、動物に行動異常が見られた<sup>15)</sup>。

⑦ Hodgkin 病で亜急性小脳変性症を生じ、代謝調節型 GluR1 に対する自己抗体が検出された例の血清 IgG をマウスの脳内に投与し、一過性の小脳失調が見られたとの報告がなされている<sup>16)17)</sup>。

⑧ cancer associated retinopathy (CAR) では、網膜の桿状光受容体に対する抗 recoverin 抗体が検出される群があり、本抗体の眼内投与により網膜神経細胞にアポトーシスを誘導できたとする抗体介在性の病態が報告されている<sup>18)</sup>。

一方で、細胞表面に存在する抗原に対する自己抗体があっても、抗体のみでは必ずしも

病態モデルは作製されず、その他の条件が必要と考えられる場合もある。最近、多発性硬化症と一線を画して考えられるようになっている抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経脊髄炎 (便宜上ここでは neuromyelitis optica : NMO と呼称) では、アストロサイトの足突起で細胞表面に発現するアクアポリン 4 に対する自己抗体が産生される。抗原は細胞表面に存在すると考えられるが、抗体のみでの疾患モデルの作製は困難と考えられている (Lassmann H : ECTRIMS, 2008)。

## 2. 細胞内抗原に対する自己抗体を有する群

細胞深部の細胞質内・核内に存在する抗原を認識する抗 Hu, Yo, Ri 抗体などでは、抗体を含む患者血清免疫グロブリンを動物に移入しての受動免疫、抗原タンパク質での能動免疫、あるいは培養細胞に対する抗体の作用などがさまざまな方法で検討されたが、抗体のみでの病態モデルの再現が成功していない<sup>19-21)</sup>。また、これらの抗体を有する群では血漿交換やその他の免疫療法で神経症状の改善が得られないことが多い。一方で、多くの PNS では、病初期には罹患神経組織および腫瘍内に細胞傷害性 T 細胞 (CTL) のマーカーである CD8 陽性 CD11b 陰性 T 細胞が浸潤しており、髄液中に細胞増多を認めるなど、CTL を介する組織傷害の可能性が考えられている。実際、筆者らも PNS 患者の腫瘍および罹患神経組織に浸潤している T 細胞受容体のレパトアを解析し、いずれの組織でも、特定の抗原を認識して集積したと考えられる一定の受容体モチーフ構造を持った T 細胞を検出している。さらに我々は、抗 Hu 抗体陽性群および抗 Yo 抗体陽性群がそれぞれ共通の主要組織適合抗原 (MHC) クラス I 分子を有することを見だし、抗原となりうるペプチドを用いて、患者の末梢血中の CD8 陽性 T 細胞分画に CTL 活性が認められるこ



と、培養神経細胞に対して CTL 活性を認めることなどを報告してきた<sup>22-25)</sup>。このことより、抗 Yo/Hu 抗体陽性群の病態は、腫瘍組織内で免疫原性の高い抗原が抗原提示細胞を介して免疫応答を誘導し、活性化された CD8 陽性 T 細胞が神経組織に移行して共通抗原を有する神経細胞を攻撃し、一方では CD4 陽性 T 細胞の活性化を介して B 細胞も刺激され、抗体を産生する可能性が考えられる。

一般に、抗 Yo 抗体を有する亜急性小脳変性症や抗 Hu 抗体を有する感覚性運動失調型ニューロパチーでは、神経症状が急速に高度障害に進展することから、抗体が見いだされた時点での血液浄化療法や免疫療法に抵抗性であることが多い。しかし、傍腫瘍性辺縁系脳炎の 24% 程度に見られるとされる抗 Ma-2 抗体は、細胞内奥深くに存在する核小体に強く反応する抗体であるが、若年男性で睾丸腫瘍を伴う例では腫瘍の治療や免疫療法に反応して比較的経過が良好である<sup>26)</sup>。腫瘍の発見が比較的早い群である可能性はあるが、この場合、実際神経症状にかかわるのが抗 Ma-2 抗体であるとの証明はない。何らかの免疫賦活状態では、これまでアネルギーやトランス状態にあるリンパ球を活性化して複数の抗体を産生する状況が生じる場合がある。通常の方法では検出しにくい抗体が、実際は神経障害に深くかかわる可能性も否定できない。

ちなみに、脳炎症状を呈し、抗 Hu 抗体が陽性で、後に LEMS の存在に気づかれ、抗 VGCC 抗体も陽性であった自験例では、小細胞肺癌に対する化学療法と免疫療法で徐々に神経症状が改善し、数年後には腫瘍も神経症状もほぼ寛解した。この場合、神経症状に関与した多くの部分は抗 VGCC 抗体かもしれないが、抗 Hu 抗体のみを検出してその他の抗体の確認をしなければ、両者の併存が分からなかったかもしれない例を経験している。

細胞内抗原に反応する抗体での病態モデル

作製の試みもある。細胞内抗原である amphiphysin に対する抗体を含む血清をあらかじめ実験的アレルギー性脳脊髄炎を生じる T 細胞とともに動物に投与し、ステッフマン症候群様症候を呈したとの報告がある<sup>27)</sup>。

一方で抗体分子、特に IgG は細胞内に入りうることが示されている。抗原の提示条件によっては核内にも入りうる抗核抗体で証明されている。Yo や Hu 抗原は、RNA や DNA に結合して細胞の代謝・維持に重要な機能を有する可能性のあるタンパク質であり、抗体が細胞内で抗原と出会う機会があれば細胞の代謝などに何らかの影響を及ぼす可能性が考えられる。この過程には、細胞表面に対する抗体を生じる場合に比べてより時間経過を要すると考えられ、神経症状発症時点ではすでに不可逆的な細胞傷害が生じている可能性も考えられ、治療に反応しにくい可能性も考えられる。

また、抗原の存在部位が細胞内の場合でも、条件によっては細胞外に表出することが知られている。SLE における抗核抗体での検討がなされており、ある条件、例えば紫外線照射などにより、細胞内・核内抗原は細胞表面に露出するとされる<sup>28)</sup>。

#### おわりに

以上のように、細胞膜表面に発現する抗原を認識する抗体を生じる疾患群では、自己抗体が病態に直接的に関与し、抗体を除去する治療で症状の改善が得られる場合が多い。一方、細胞内抗原に対する抗体の場合、多くは抗体は診断マーカーとして有用ではあるが、直接病態にかかわる証拠が得られないことが多い。しかしながら、病態に直接関与する抗体が必ずしもとらえられていない可能性は残り、また細胞内抗原の発現様式や、細胞内抗原と交叉反応して認識される異なる抗原が細胞表面にある可能性もあり、いまだ不明の部

分が多いことも考慮の必要がある。

文 献

- 1) Dalmau J, et al: Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 61: 25-36, 2007.
- 2) Dalmau J, et al: Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7: 1091-1098, 2008.
- 3) Pleasure D: Diagnostic and pathogenic significance of glutamate receptor autoantibodies. *Arch Neurol* 65: 589-592, 2008.
- 4) Takahashi Y, et al: Autoantibodies to NMDA receptor in patients with chronic forms of epilepsy partialis continua. *Neurology* 61: 891-896, 2003.
- 5) 高橋幸利, 他: 抗 GluR 抗体と脳炎. *神経内科* 69: 350-358, 2008.
- 6) 田中恵子, 他: 奇形腫を伴う傍腫瘍性辺縁系脳炎における NMDAR 抗体の検討. 厚生労働科学研究費補助金 (こころの健康科学研究事業) 2008 年度報告書, 2009.
- 7) Lang B, et al: Autoantibodies to ion channels at the neuromuscular junction. *Autoimmun Rev* 2: 94-100, 2003.
- 8) Kleopa K A, et al: Neuromyotonia and limbic encephalitis sera target mature Shaker-type K<sup>+</sup> channels: Subunit specificity correlates with clinical manifestations. *Brain* 129: 1570-1584, 2006.
- 9) Pint A, et al: Human autoantibodies specific for  $\alpha_{1A}$  calcium channel subunit reduce both P-type and Q-type calcium channels in cerebellar neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 8328-8333, 1998.
- 10) Nagado T, et al: Potassium current suppression in patients with peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 122: 2057-2066, 1999.
- 11) Rogers S W, et al: Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's emcephalitis. *Science* 265: 648-651, 1994.
- 12) Ganor Y, et al: Autoimmune epilepsy: distinct subpopulations of epilepsy patients harbor serum autoantibodies to either glutamate/AMPA receptor GluR3, glutamate/NMDA receptor subunit NR2A or double-stranded DNA. *Epilepsy Res* 65: 11-22, 2005.
- 13) Dambinova S A, et al: Blood test detecting autoantibodies to N-methyl-D-aspartate neuroreceptor for evaluation of patients with transient ischemic attack and stroke. *Clin Chem* 49: 1752-1762, 2003.
- 14) DeGiorgio L A, et al: A subset of lupus anti-DNA antibodies cross-react with the NR2 glutamate receptor in systemic lupus erythematosus. *Nat Med* 7: 1189-1193, 2001.
- 15) Huerta P T, et al: Immunity and behavior: Antibodies alter emotion. *Proc Natl Acad Sci USA* 103: 678-683, 2006.
- 16) Coesmans M, et al: Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 53: 325-336, 2003.
- 17) Sillevs Smitt P, et al: Paraneoplastic cerebellar ataxia due to autoantibodies against a glutamate receptor. *N Engl J Med* 342: 21-27, 2000.
- 18) Adamus G: Autoantibody-induced apoptosis as a possible mechanism of autoimmune retinopathy. *Autoimmun Rev* 2: 63-68, 2003.
- 19) Tanaka K, et al: Passive transfer and active immunization with the recombinant leucine-zipper (Yo) protein as an attempt to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 127: 153-158, 1994.
- 20) Tanaka M, et al: Trial to establish an animal model of paraneoplastic cerebellar degeneration with anti-Yo antibody. I. Mouse strains bearing different MHC molecules produce antibodies on immunization with recombinant Yo protein, but do not cause Purkinje cell loss. *Clin Neurol Neurosurg* 97: 95-100, 1995.
- 21) Sillevs Smitt P A, et al: Immunization with the paraneoplastic encephalomyelitis antigen HuD does not cause neurologic disease in mice. *Neurology* 45: 1873-1878, 1995.
- 22) Tanaka M, et al: Cytotoxic T cell activity against the peptide, AYRARALEL, from Yo protein of patients with the HLA A24 or B27 supertype and paraneoplastic cerebellar degeneration. *J Neurol Sci* 188: 61-65, 2001.

- 23) Albert ML, et al: Tumor-specific killer cells in paraneoplastic cerebellar degeneration. *Nat Med* 4: 1321-1324, 1998.
- 24) Tanaka K, et al: Cytotoxic T lymphocyte-mediated cell death in paraneoplastic sensory neuropathy with anti-Hu antibody. *J Neurol Sci* 163: 159-162, 1999.
- 25) Tanaka M, et al: Cytotoxic T cell activity against peptides of Hu protein in anti-Hu syndrome. *J Neurol Sci* 201: 9-12, 2002.
- 26) Dalmau J, et al: Clinical analysis of anti-Ma2-associated encephalitis. *Brain* 127: 1831-1844, 2004.
- 27) Sommer C, et al: Paraneoplastic stiff-person syndrome: passive transfer to rats by means of IgG antibodies to amphiphysin. *Lancet* 365: 1406-1411, 2005.
- 28) Golan TD, et al: Enhanced membrane binding of autoantibodies to cultured keratinocytes of systemic lupus erythematosus patients after ultraviolet A irradiation. *J Clin Invest* 90: 1067-1076, 1992.

---

Understanding the Significance of Autoantibodies in Relation to Their Antigen  
Location Through Anti-NMDA Receptor Related Encephalitis

Keiko Tanaka  
Department of Neurology, Kanazawa Medical University

# Key words

## 抗アクアポリン4抗体

金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学) 教授 田中恵子

アクアポリン (Aquaporin: AQP) 4は、主に神経系に発現する代表的な水チャネル分子であり、現在13種の分子種 (AQP 0~12) が知られている。各臓器・組織で発現する主な分子種は異なり、それぞれが固有の役割を果たしている<sup>1)</sup>。AQP4は、細胞膜を6回貫通する構造をとり、N末・C末側が細胞内に存在、細胞外に3つのループ構造を配し、水分子を通過させる2箇所のポアをもつもので、これが4量体を形成して細胞膜に存在する。AQP4は中枢神経内での発現が最も多いが、腎、肺、内耳、腸管、筋でも発現している。中枢神経では、脳表軟膜と脳室壁上皮細胞の脳実質側、血管壁外膜側に接するアストロサイトのendfeetでの発現が多い<sup>2)</sup>。このような局在から、AQP4は髄液の循環に関与すると考えられ、脳浮腫とのかかわりが注目されてきた。

一方、2005年、視神経脊髄炎を生じるneuromyelitis optica (NMO) の特異的診断マーカーとして同定されたNMO-IgGの認識抗原がAQP4であることが明らかになった<sup>3)</sup>。われわれはヒトAQP4全長cDNAを発現ベクターに組み込み、培養細胞にtransfectして患者血清を反応させ、蛍光色素をラベルした二次抗体で検出する方法<sup>4)</sup>で、これまで約600例の抗AQP4抗体陽性者を検出した。その結果、本抗体陽性例は79.1%が女性であり、平均発症年齢 $47.2 \pm 16.3$ 歳、平均EDSS  $6.2 \pm 2.1$ 、視神経/脊髄を初発部位とすることが多く、MRIで脊髄に3椎体以上にわたる長大な病変を有する例が74.1%であったことが明らかになった。大脳・小脳・脳幹病変も63%に認められた。高度の視力障害を有する例は約半数あり、年間再発回数も3.6回と、高い例が多くみられた。オリゴクローナルバンド陽性率は10.4%と低く、抗核抗体・SS-A/Bの合併頻度が高かった。AQP4抗体はその90%がIgG1サブクラスに属し、補体介在性に組織傷害を生じる可能性が考えられる。

AQP4抗体の病因的意義を支持する知見として、①抗体価と疾患活動性が関連する場合が多い、②血漿交換などの抗体除去療法が有効、③早期病変部位でAQP4が広範に消失、④AQP4発現が多い部位と病変好発部位が一致、⑤AQP4発現培養細胞に抗体と補体を反応させると細胞が傷害されるなどが示されている。NMOの病変形成における抗AQP4抗体の関与について、現在さまざまな検討が進められている。

### 参考文献

- 1) Agre P, King LS, Yasui M, et al: Aquaporin water channels - from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542: 3-16, 2002
- 2) Verkman AS: More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 118: 3225-3232, 2005
- 3) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202: 473-477, 2005
- 4) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *Mult Scler* 13: 850-855, 2007

# 臨床と疫学

## *Clinical Aspects and Epidemiology in Multiple Sclerosis/ Neuromyelitis Optica and Anti-Aquaporin-4 Antibody*

田中恵子\*

### はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、中枢神経組織に、自己免疫機序によると考えられる炎症性脱髄性病変を多発性・多巣性に生じる疾患であり、視神経・大脳・脳幹・小脳・脊髄に炎症を生じ、再発と寛解をくり返す。本症は欧米白人に多く日本人には少ないとされてきたが、2004年に施行された全国臨床疫学的調査では、過去30年間で患者数が4倍に増加したことが明らかになり、生活環境の欧米化の関与が考えられている。

臨床病型についても、最近大きな変遷があった。すなわち、日本やアジア諸国に特徴的な病型と考えられてきた視神経脊髄型 (optic-spinal form : OSMS) の多くが欧米でMSとは異なる疾患と考えられている neuromyelitis optica (NMO) と同一疾患である可能性が高くなった。

さらに、これまでMSの病態は、中枢神経の白質がおもにCD4陽性T細胞により傷害される機序が考えられてきたが、最近、髄鞘のみではなく早期から軸索にも病変が及ぶこと、白質のみではなく灰白質にも病変が及ぶこと、CD8陽性T細胞もeffectorになっていること、抗体が病変を修飾する可能性があること、これまでTh1/Th2バランス仮説で病態が説明されてきたが、IL-17を産生するTh17細胞が重要なeffectorであることが明らかになってきた。また、これまで、MSの再発予防にわが国では唯一使用可能であったインターフェロン-βが無効と考えられる病型が明らかになり、一方、

MSの再発予防薬としてさまざまな病態を想定した治療薬が次々に開発されてきている。

### I 多発性硬化症の疫学

#### 1. 遺伝的・環境的要因

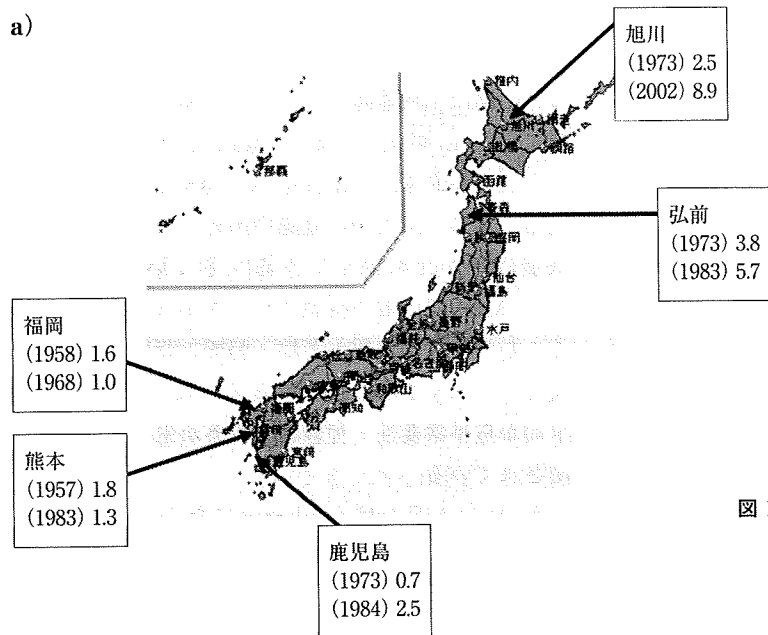
MSは人種や地域により有病率に大きな差がある。北半球でも南半球でも緯度が高いほど有病率が高い。日本国内でも北海道では九州に比べ3~4倍も有病率が高い。環境因子が大きいと考えられる要因として、15歳までに高頻度地域に居住した場合、その後低頻度地域に移住しても、低頻度地域に出生・居住する住民よりも発症率が高いとされる。

典型的な欧米型多発性硬化症 (conventional MS : CMS) について、日本を北緯37°で北と南に分けて比較すると、北で出生しそのまま北に居住する人々では、南で出生しそのまま居住する場合に比べ、MRI (磁気共鳴画像) でも典型的なCMS画像を呈する機会が多いとされる。また緯度が近い地域でも人種により有病率が異なり、北ヨーロッパに出自をもつ北米・オーストラリアなどの国々に居住するコーカソイド人種では特に有病率が高く、40~100人/10万人とされる。アジア・アフリカ系人種では7~10人/10万人と少ない。米国在住の日系二世は同世代の白人よりMSの頻度が低く、南アフリカ在住の黒人でも同地域在住の白人に比し頻度が低い。

このように、CMSの発症には遺伝的要因に加え環境要因が強く関連する。米国の調査では、同胞発症は3~

\* Keiko Tanaka : 金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)  
〔別刷請求先〕 田中恵子 : 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)

a)



b)

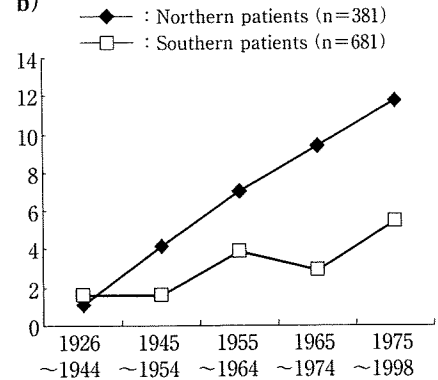


図1 国内でのMS有病率の推移 (a) と生年によるCMS/OSMS比の推移 (b)

(文献1, 2より改変)

5%とされるが、一卵性双生児の場合は20%以上と推計されている。近年多数のMS患者についての疾患感受性遺伝子の解析が進んでおり、HLA (組織適合抗原) その他多数の遺伝子が候補として検討されている。

CMSにおける発症年齢のピークは25~35歳であるが、10歳以前、あるいは60歳以降の発症もある。男女比は1:2~3とされる。米国での統計によると、CMSによる年間死亡率は10万対0.7で、平均死亡年齢が58.1歳と、国民全体の平均死亡年齢70.5歳に比べ短縮している (The US Department of Health and Human Service, 1992)。デンマークでも、MSの生命予後は国民平均より10年短いとの調査がある。

近年、わが国でもMSは増加している。これまで、わが国では1972年、1982年、1989年、2004年に全国疫学調査が施行されている。2004年に厚生労働省の研究班が中心となって行った全国疫学調査によれば、10万対の有病率は、1972年時で0.8~3.9、2004年の調査では7.7と増加しており、さらに発症年齢のピークが30歳代前半から20歳代前半へと移行し、若年者のMSが増加していることが明らかになった。特に北での増加が著しく、旭川での調査によれば、1975年には2.5人/10万人であったものが、2002年には8.9人/10万人と急

速に増加しており、欧米化した生活習慣、土壌中の微生物環境、日照時間が短いことによるビタミンDの産生など、さまざまな環境要因の変化が考えられている<sup>1)</sup>(図1)。また、女性の有病率が増加しており、1972年には男性1に対し1.3であったものが、2004年では3.9であった。女性MSの増加は世界的な現象であるとの報告もある<sup>2)</sup>。

## 2. 臨床病型

日本を含むアジア諸国のMSは、以前から欧米とは異なる臨床疫学的特徴を有すると考えられてきた。すなわち、わが国のMSは、主たる病変分布から、大脳病変を主体とする通常型 (conventional form: CMS)、視神経と脊髄に主たる炎症病巣を呈する視神経脊髄型 (optic-spinal form: OSMS) の2病型に大別され、欧米に比しOSMSの比率が高く、これがわが国を含むアジアのMSの特徴とされてきた<sup>3,4)</sup>。最近の疫学調査では、OSMSはわが国のMSの約20%を占め、CMSのように高緯度地域に多いという地域差がなく、CMSが近年増加の一途を辿るのに比し、OSMSの発症頻度は一定であるなどの特徴が示された (Osoegawa M et al: *Mult Scler* 15: 159-173, 2009; Ishizu T et al: *J Neurol Sci* 280: 22-28, 2009)。

## II 多発性硬化症の臨床

MSは中枢神経の諸処に炎症性脱髄性病変を生じ、増悪と寛解、再燃をくり返すことが特徴とされ、「時間的・空間的多発性を呈する脱髄疾患」として知られている。病型の分類として、多くの場合は再発寛解型 (relapsing-remitting form: RRMS) を呈し、長期経過の後、既存の脱髄斑の周囲に小病巣が重畳したり、軸索変性から神経細胞の脱落が進み、徐々に症状が進行性の経過をとるようみえる二次性進行型 (secondary progressive MS: SPMS) を呈するようになる。その他わが国ではまれとされるが、明らかな再発・寛解の経過をとらず、当初から緩徐に進行する経過を呈する一次性進行型 (primary progressive MS: PPMS) の病型も知られている。

これらの病型の頻度は地域差があり、わが国ではRRMSが90%以上を占め、PPMSは5%程度とされる。一方、欧米では進行性経過を呈する例が多く、85~90%がRRMSで発症し、その約半数が10年以上の経過の後SPMSに移行する。わが国ではまれであるPPMSの頻度は10~15%と高い。

症候としては、脱髄巣を生じた部位によりさまざまであるが、15~20%の患者では視神経炎で発症する。通常は眼痛を伴う片眼の視力低下を呈するが、両眼同時あるいは数日の間隔で反対側にも症状が及ぶ。CMSでは数週間の経過で良好な視力改善が得られるが、後述の抗アクアポリン4抗体陽性群では早期に高度の視力低下を生じ失明に至る場合がある。脳幹病変による複視や小脳脚病変による失調症状がみられる。小脳病変による失調の場合もある。脊髄に病変を生じる場合は、数時間から数日の経過で横断性脊髄症を呈することが多い。この場合、対麻痺や四肢麻痺、膀胱直腸障害、病変部以下の感覚障害を生じる。ときに、脊髄半側症状として障害側の運動麻痺・深部感覚障害と反対側の温痛覚障害を呈するBrown-Séquard症候群を呈する。脊髄病変が生じると、頸部を急に前屈させた場合、背部を上から下に走る電撃痛 (Lhermitte徴候) がみられる。また、脊髄病変の回復期に多い症候として、手足を急に伸展するなどの際に上肢や下肢に発作的に強い疼痛を伴う、有痛性強直性攣縮がみられ、抗けいれん薬の投与を要する場合がある。

大脳病変に起因するものとして、半身の運動・感覚障害を呈する 경우가多いが、ときにけいれんや失語・失行などの高次脳機能障害を呈する。頻度は低いものの、大脳に径2cm以上のmass effectを伴う大きな病変が生じる場合があり、tumefactive MSと呼称される。また近年、記憶力障害や注意集中困難、思考遅延などの認知機能障害が比較的早期から生じているとの報告がある<sup>5)</sup>。MRIで白質の脱髄プラークが目立たない場合も多く、むしろ大脳皮質の萎縮・脳梁の菲薄化・脳室拡大と関連し、MSではこれまで考えられたよりも高頻度に、早期から軸索変性・神経細胞脱落が生じていることが推測されている。

かつて、MSではeuphoricになることが強調されたが、実際はMSの半数程度がうつ状態を呈するとされ、自殺の頻度も高い。

このほか、MSに高頻度に見られるものとして、慢性疲労、性機能不全、restless leg症候群がよく知られており、個々の対策が必要である。MSの症状の多くは、発熱や高温気象、入浴などによる体温上昇により症状が一過性に増悪する (Uhthoff現象)。

MSは、大脳・脳幹・小脳に多数の病変を生じるため、MRI検査が診断および経過観察に非常に有用である。MSの早期診断を目指して、2001年にMRIに重点を置いた診断基準 (McDonaldの診断基準)<sup>6)</sup> が提唱されたが、そのMRIに関する基準はBarkhofの基準<sup>7)</sup> に基づいている。欧米ではこの基準を満たせば、初回の発症時点からclinically isolated syndrome (CIS)として、再発予防の治療導入が開始される傾向があるが、OSMSの診断には有用とはいえず、その早期診断には別の基準が必要である。

## III 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO)

わが国では、CMSは頻度が低いため、かつてはその存在に疑問がもたれた時期もあった。一方で視神経と脊髄に炎症性脱髄性病変を反復する病型が目目され、視神経脊髄型 (optic spinal) MSと呼称されて、わが国のMSを特徴付けるものと考えられてきた。OSMSと診断された例、特に脊髄に3椎体長以上に及ぶ縦長の病変

(longitudinal extensive spinal cord lesion : LESCL)を生じる一群 (LESCL-OSMS) は、欧米で疾患概念が提唱された NMO ときわめて類似点が多く、その異同については長い間議論があった。

2004 年、米国 Mayo Clinic の Dr. Lennon のグループが、NMO に特異的に出現するとされる血清中の抗体：NMO-IgG を発見し<sup>8)</sup>、さらに NMO-IgG が認識する抗原は神経系に発現する水チャネル分子、aquaporin-4 (AQP4) であることを同定した<sup>9)</sup>。この発見により、筆者を含めわが国の複数の施設で抗 AQP4 抗体の検出がなされるようになり、これまで OSMS と呼称してきた例の多くが、本抗体を有する NMO と同様の病態に基づく疾患であることが明らかとなり、MS の疾患概念および治療の選択に大きな変化をもたらした。

### 1. NMO-IgG/ 抗アキアポリン 4 抗体 (anti-aquaporin-4 antibody : AQP4-Ab)

NMO-IgG は、NMO 患者血清・髄液で免疫組織化学染色を行った場合、マウスやラットの中枢神経組織の軟膜、Virchow-Robin 腔、小血管壁に沿う染色パターンを呈する IgG 抗体であり、NMO に特異的に認められる。遠位尿管や胃壁細胞・筋線維も染色されるが、抗原の発現は神経系に優位なパターンを呈することから、水チャネル分子、AQP4 である可能性が考えられ、実際 AQP4 との反応が確認された<sup>9)</sup>。

AQP4 は、脳表の軟膜直下の glia limitans、中小血管の外膜に接する部位、脳室壁上皮細胞に接する部位などでアストロサイトの endfeet に発現し、血液脳関門の機能を担い、脳浮腫に関連することが知られている (図 2)<sup>10)</sup>。

哺乳類のアキアポリンは現在 13 個の分子種が同定されており、そのうち中枢神経系で発現の多いサブタイプは 1 と 4 である。特に 4 は最も発現が多く、その構造は 6 回の膜貫通領域をもち、四量体の形で存在し、水分子が通過するサイズのポアが水分子の出入りをコントロールしている。

筆者の確立した AQP4-Ab の検出系は、ヒト AQP4 の全長 cDNA を作製し、発現ベクターに組み込んで、human embryonic kidney (HEK) 293 細胞に transfect

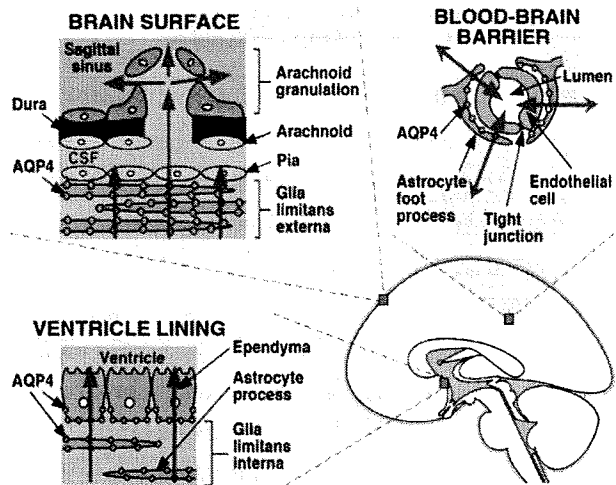


図 2 水チャネルの機能に関連が深いと思われる AQP4 発現部位 (文献 10 より)

して発現させ、患者血清や髄液を反応させ、蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG を二次抗体として検出するもので、同じ検体を用いて免疫組織化学で検出する NMO-IgG との比較でも両者の判定結果がほぼ一致することを確認している<sup>11)</sup>。

AQP4-Ab 陽性連続 20 例での検討では、AQP4-Ab は IgG1 サブクラスに属した。IgG1 サブクラスは補体結合能を有する。NMO の病理所見の特徴として、血管壁への免疫複合体の沈着を伴う血管壁の肥厚がみられ、活性化補体が沈着していることは、本抗体の関与を支持する所見と考えられる。

抗体価を同一患者の血清と髄液とで比較すると、血清のほうが 400~500 倍力価が高い。この関係は各検体でほぼ一定であることから、髄液中の抗体は血液からの流入によると考えられ、抗体産生の際は末梢リンパ系であると考えられている。

### 2. 抗 AQP4 抗体陽性群の特徴

全国諸施設から OSMS または MS の臨床診断のもとに NMO-IgG/AQP4-Ab 検査を目的に筆者のもとに寄せられた約 2,800 検体について解析が終了し、わが国での本抗体陽性例の臨床的特徴が明らかになってきている。全検体における AQP4-Ab 陽性率は 27% であったが、大脳・小脳病変を主とする CMS ではすべて陰性で



表 1 抗 AQP4 抗体陽性例の特徴

	AQP4-Ab 陽性例
総数 (男性/女性)	569 (119/450) (女性: 79.1%)
初発年齢 (歳)	47.2±16.3
病型 (再発寛解型) (%)	75.8
EDSS スコア	6.2±2.1
車いす/寝たきり	85/138 (38.1%)
高度視力障害 (視力喪失)	99/116 (46.0%)
初発部位 (ON/SP/BS/Cbr) (%)	43.9/41.0/8.1/7.0
MRI (cbr/cbl/BS) (%)	35.9/4.8/22.3
MRI LCL (+/-) (%)	74.1/7.6
OCB (+)/MBP (+) (%)	10.4/57.4

RR: 再発寛解型, SP: 二次進行型, PP: 一次進行型, ON: 視神経, SP: 脊髄, BS: 脳幹, cbr: 大脳, cbl: 小脳, LCL: 脊髄長大病変, OCB: オリゴクローナルバンド, MBP: ミエリン塩基性蛋白.

あった。対照として検討した、神経症状を認めない Sjögren 症候群や全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病、その他の神経変性疾患、健康人を加えた 50 例では陽性例はみられなかった。AQP4-Ab 陽性例で詳細な臨床情報が得られた 569 例では、陽性例の 79.1% が女性であり、発症年齢の平均が 47.2±16.3 歳、EDSS (Expanded Disability Status Scale) の平均は 6.2±2.1 と高く、初発部位としては視神経と脊髄が多く、MRI では脊髄に 3 椎体以上にわたる長大な病変を有する例が 74.1% と多数を占めた。大脳・小脳・脳幹病変も 63% に認めた。高度の視力障害を有する例は約半数あり、年間再発回数も 3.6 回と、再発頻度も高い例が多くみられた。オリゴクローナルバンド陽性率は 10.4% と低かった (表 1)。抗体陽性例の脊髄 MRI の代表的所見は、胸髄を中心として上下に長い病変を認め、横断面で見ると脊髄中心部に病変の主座があった。経過の長い一部の例では脊髄が長い範囲にわたり高度に萎縮していた (図 3)。大脳病変はさまざまであり、視床下部病変があり過眠症が目立った例、大脳白質に空洞を伴う大きな病変を有する例もあった。

なお、LESCL を認めるものの、抗体陰性例も存在する。抗体陰性という場合、治療により抗体価が低下して検出できなくなる例があること、また寛解期で症状の安

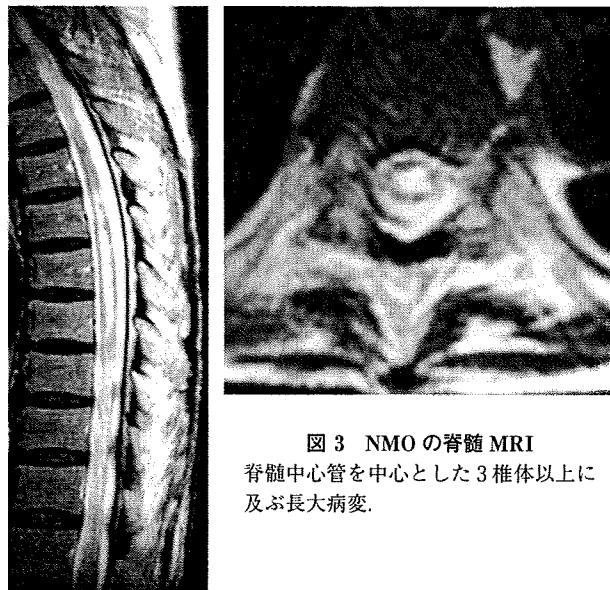


図 3 NMO の脊髄 MRI  
脊髄中心管を中心とした 3 椎体以上に  
及ぶ長大病変。

定化により抗体が検出感度以下になっている可能性も考えられ、ある時点で AQP4-Ab が陰性でも NMO と同様の病態を有する例であることもある。

ちなみに眼科領域からの症例で集計が可能であった 266 例をみると、抗体陽性例は 36/266 (13.5%)、うち初発例 18 (視神経症状のみ 9 例) で、視神経炎のみを 16 年で 5 回反復した例、12 年で 4 回反復した例があった。欧米の統計では、本抗体陽性例の 50% は 5~6 年の経過で脊髄炎を呈するとする報告もある<sup>12)</sup>。

最近、視神経軸索や網膜神経細胞の変性を非侵襲的に評価し、症状経過を追跡する目的で、optical coherence tomography (OCT) が施行され、有用であることが報告されている。すなわち、near infrared light を利用して retinal nerve fiber layer (RNFL) の厚さおよび macular volume (retinal ganglion cells) を測定し、明らかな再燃がない例でもこれらのパラメータが経過とともに増悪し、症状とも相関するとの報告がある<sup>13)</sup>。

なお、抗 AQP4 抗体関連 NMO の多くの例で、急性期にはメチルプレドニゾロンパルス療法が行われており、パルス療法に反応が不良な例では血漿交換療法が加えられて、症状の改善が得られた例がみられる。再発予防には少量のプレドニゾロン継続投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制薬、ミトキサントロン、リツキシマブの投与の試みがあり、良好な経過をとる例の報告が

なされている<sup>14-16)</sup>。

### 3. 抗 AQP4 抗体関連 NMO/OSMS における AQP4 抗体の病因的意義

これまで、AQP4 抗体の病因的意義を支持する知見と考えられている点は、

- a) AQP4-Ab は、NMO/OSMS の病型で特異的かつ高頻度に検出される
- b) 抗体価と病勢（活動性）が並行して推移する場合が多い
- c) 抗体を除去する血漿交換療法や B 細胞を除去する治療が有効とされる
- d) 病理学的に、本症の早期病変で、髄鞘がまだ残存する段階でも AQP4 が広範に消失している<sup>17)</sup>
- e) AQP4 の発現が多い部位と病変好発部位が一致する
- f) AQP4-Ab の免疫グロブリンサブタイプは、IgG1 が主体であり、病理学的に本症病変で観察される、免疫グロブリンおよび活性化補体の沈着する所見を説明できる
- g) 抗体は AQP4 の細胞外ドメインに結合すると考えられ、血液・髄液中の抗体が到達しやすいと考えられる
- h) 培養系で AQP4 発現細胞に AQP4-Ab と補体を反応させると、AQP4 が degradation を受け、細胞が傷害される<sup>18)</sup>
- i) ラットに実験的脳脊髄炎 (experimental allergic encephalopathy : EAE) を作製し、AQP4 抗体陽性 NMO 患者より採取した血清 IgG を投与すると、NMO と同様の病理学的・免疫組織化学的所見が得られる

などの知見が集積されている。上述の多くの知見は本抗体が病態に深く関わっていることを示唆するものであり、今後の治療法の確立にも理論的根拠を与える知見となると考えられる。

#### 文 献

- 1) 吉良潤一：多発性硬化症の臨床疫学—環境要因と遺伝要因

- 一。日本臨牀 **61** : 1300-1310, 2003
- 2) 小副川 学, 吉良潤一：多発性硬化症の疫学—最近の全国臨床疫学調査からみえてくるもの一。医学のあゆみ **219** : 129-134, 2006
- 3) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* **2** : 117-127, 2003
- 4) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y et al : Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : A randomized, multicenter study. *Neurology* **64** : 621-630, 2005
- 5) Chiaravalloti ND, DeLuca J : Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* **7** : 1139-1151, 2008
- 6) McDonald WI, Compston A, Edan G et al : Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* **50** : 121-127, 2001
- 7) Barkhof F, Filippi M, Miller DH et al : Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* **120** : 2059-2069, 1997
- 8) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364** : 2106-2112, 2004
- 9) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* **202** : 473-477, 2005
- 10) Verkman AS : More than just water channels : unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* **118** : 3225-3232, 2005
- 11) Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al : Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis* **13** : 850-855, 2007
- 12) Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al : NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* **70** : 2197-2200, 2008
- 13) Seze J, Blanc F, Jeanjean L et al : Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* **65** : 920-923, 2008
- 14) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE : Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* **51** : 1219-1220, 1998
- 15) Cree BA, Lamb S, Morgan K et al : An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* **64** : 1270-1272, 2005
- 16) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al : Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* **63** : 957-963, 2006
- 17) Misu T, Fujihara K, Kakita A et al : Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Brain* **130** : 1224-1234, 2007
- 18) Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al : Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* **69** : 2221-2231, 2007

## 急性散在性脳脊髄炎

田中 恵子\*

抄録：急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) は、中枢神経内に散在性の炎症性白質病変を急性の経過で生じる免疫性脱髄疾患である。ウイルスや細菌感染後 (感染後 ADEM)、あるいはワクチン接種後 (予防接種後 ADEM) に発症することが多く、通常単相性の経過をとる。少数ながら、初回と同じ部位に炎症を再発する例 (recurrent ADEM)、異なる部位に新たな病変を生じる例 (multiphasic ADEM) が知られる。急性期に様々な疾患との鑑別を要するが、特に、急性ウイルス性髄膜脳炎や多発性硬化症初発との鑑別が重要である。ステロイドパルス療法、大量ガンマグロブリン療法、血漿交換などが奏効する。神経組織由来蛋白などを動物に免疫して作成される experimental allergic encephalomyelitis (EAE) が本症の病態モデルとされる。

精神科治療学 24(11) : 1391-1396, 2009

Key words : acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), child, post-vaccination, post-infection, experimental allergic encephalomyelitis (EAE)

## I. はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) とは、中枢神経組織に炎症性散在性白質病変を急性の経過で生じ、単相性の経過をとる免疫性脱髄疾患とされる。多くはウイルスや細菌感染後 (感染後 ADEM)、あるいはワクチン接種後 (予防接種後 ADEM) に発症するが、はっきりした原因がない特発性 ADEM の場合もある。また、ADEM の劇症型とされる急性出血性白質脳炎 (acute hemorrhagic leukoencephalitis : AHLE, Hurst 型ともいわれる) が知られている。ADEM は単相性の経過をとるの

が一般的であるが、時に再発性であったり (recurrent ADEM)、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と鑑別が困難な多相性経過をたどる場合 (multiphasic ADEM) もある。

## II. ADEM の疫学

ADEM は小児に多い疾患であるが、どの年代にも生じる。小児では 5~8 歳に発症のピークがあり、発症率は米国の調査では年間 0.4 人/10 万人との報告がある<sup>10)</sup>。小児に多いのは、ワクチン接種の機会やウイルス感染症の頻度が高いためと考えられており、実際その 70~77% に先行感染あるいはワクチン接種の既往が確認されている。本症は、ウイルス感染の流行期である冬から春にかけての発症が多い。男女比は MS が 1 : 2 であるのに対して、ADEM では、1 : 0.6~0.8 とやや男性に多い。本邦での大規模疫学調査はないが、厚生労働省「免疫性神経疾患に関する調査研究班」

Acute disseminated encephalomyelitis.

\*金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)  
〔〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1〕

Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.: Department of Neurology,  
Kanazawa Medical University, 1-1, Daigaku, Uchi-  
nada-cho, Ishikawa, 920-0293 Japan.

による疫学調査（第1報：2008年度）によれば、本邦小児 ADEM の頻度は0.8人/10万人とのことである。

先行感染としては、麻疹、带状疱疹、風疹、百日咳、インフルエンザ、肝炎（A型、C型）、EBウイルス感染などのウイルス感染症、A型溶連菌やレジオネラ、サルモネラ、マイコプラズマ感染症など多様である。ワクチン接種によるものでは、狂犬病、麻疹、日本脳炎、破傷風、インフルエンザ、B型肝炎、ジフテリア、百日咳、ポリオなどに対するワクチン接種後 ADEM の報告がある。欧米でのワクチン接種後 ADEM の頻度は0.1~0.2/接種10万件との報告がある。本邦での1994年4月から2004年12月の間の調査では、6,720万例のワクチン接種後7例の ADEM の発症が報告されている（0.01/10万件）<sup>18)</sup>。

### Ⅲ. ADEM の臨床的特徴（表1）

#### 1. 症候および検査所見

ウイルス感染症やワクチン接種の2日から4週を経て、発熱・全身倦怠・頭痛・嘔気・嘔吐が出現し、その後4~5日の間に髄膜刺激症状や意識障害を呈するようになる。この時期には、脳内に多巣性の病変を生じていることから、病変部位に応じて様々な神経症候を呈する。頻度の多い症候としては、意識障害、痙攣性対麻痺や片麻痺、失調、脳神経障害、視神経炎、痙攣発作などが見られるが、発症年齢によってやや異なり、小児では発熱や頭痛が続き、興奮、昏迷、行動異常や痙攣発作が多く見られる。時に痙攣重積状態になることもある。視力低下や視野障害も小児に多い。重症例では、呼吸不全により人工呼吸器の装着が必要となることもある。脊髄病変は横断性となることが多く、対麻痺・四肢麻痺・膀胱直腸障害・全感覚障害を生じる。成人発症例では感覚障害の出現頻度が高く、40%前後の例では末梢神経障害を合併する。

血液検査所見に特異なものはないが、脳脊髄液では単核球優位の細胞増多、蛋白増加が見られ、MSよりも顕著である。また、IgG index が高値となり、オリゴクローナルバンドの検出率は低

表1 ADEM の特徴（文献20より引用改変）

	平均（範囲）
発症年齢（歳）	9.0（0.4~22）
性比（男性比率）（%）	56.8（42~64）
追跡期間（年）	3.0（1.2~19.0）
先行感染あり（%）	73.1（46~100）
精神症状（%）	59.3（33~75）
局所神経症候（%）	42.8（4~89）
けいれん（%）	22.6（10~47）
完全治癒（%）	74.8（57~92）
後遺神経症状（%）	15.9（4~30）
後遺精神症状（%）	16.4（4~50）
再発性/多相性（%）	16.5（2~33）

（2000~2004年の期間に米国、英国、オーストラリア、台湾、アルゼンチン、フランス、ロシア、トルコから報告されたものから集計）

く、検出されても一過性である。

#### 2. 経過

ADEM は基本的には单相性の疾患であるが、発症から3ヵ月以内では症状の再増悪、あるいは新たな病変が加わることがあり、これも含めて单相性経過として考えられる。しかしながら、発症から3ヵ月以降、あるいは初期のステロイド治療が終了して1ヵ月以上経ってから、初回病変と同じ部位に再燃することがあり、再発性（recurrent）ADEM と称される。再発性の病変が、以前の部位とは異なる新たな部位に多発性に生じ、初回とは異なる神経症状を新たに生じる場合は、多相性（multiphasic）ADEM と呼称される<sup>19)</sup>。Tenenbaumらは8例の多相性 ADEM を呈した小児例を3~16年（平均8.2年）追跡し、この間臨床的再燃がなく、MRIでも病変は消失したままで、新たな潜在性病変の出現もなかったとしている<sup>19)</sup>。しかしながら、recurrent ADEMあるいはmultiphasic ADEM と診断された例で、後にMSとの診断に至ったケースが9.5%~27%とされ<sup>3,13)</sup>、また視神経炎あるいは脊髄炎を生じる例のなかに、視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）が含まれる場合があることが指摘されている。