

度・有効性について両者を比較した場合、CDMS ではIVMP の治療効果が得られやすい一方、NMOsd ではIVMPに加えて血液浄化療法を要する場合は明らかに多い。IVMP 治療抵抗性 NMOsd 増悪期に対する血液浄化療法の有効性は、68% (35/51 例)であり、高い有効性を認めた(図 2)。

2. early combined treatment (ECT)

2-1. ECT の有効性

MS, NMO 症例のいずれにおいても増悪期に対する治療後も後遺症が残存することがあり、増悪期からの速やかな脱却が望まれるが、MS と比較して NMO の神経症候は、より重篤であることが多い。このことから我々は NMOsd 増悪期 4 症例に対し、より早期からの治療として IAPP と IVMP 併用の ECT を試みた。ECT における治療効果の検討では、IAPP 単独群と比較して、1 例を除いて早期から著明な有効性を認めた。有効性を認めた 3 症例のうち、代表的な 1 例を紹介する。

症例は 67 歳・女性。神経徴候は、対麻痺 MMT1-2, Th11 以下の全感覚障害、膀胱直腸障害があり、MRI では long spinal cord lesion(LSCL)があり、AQP4 抗体陽性であった。入院日より ECT を開始した。第 2 病日には残尿あるが、自力で排尿可能となり、第 3 病日には膝立て保持可能となり、感覚障害は 7/10 に軽減した。最終的には第 29 病日に自力歩行で退院した。NMO 増悪期に対して IVMP 治療抵抗性の場合に IAPP を施行する従来の治療方針と比較して ECT では治療早期から著明な有効性を認めた(図 3)。

ECT 施行した 4 症例のうち無効であった 1 例は、視神経炎の症例であるが、視神経炎発症後 1 ヶ月以上経過した慢性期に対する

ECT であった。

2-2. ECT の治療メカニズム

ECT における血清サイトカイン値の変動の検討では、測定した 10 種類の血清サイトカインにおいて、血清 IL-10 値は IAPP 単独では治療後に上昇したが、IVMP 併用により低下する傾向を認めた。ECT 効果は、IAPP による AQP4 抗体除去に加え、IAPP と IVMP による IL-10 低下を含む種々の血清サイトカイン値の変動に伴うものの可能性が考えられた(表 1)。今後、ECT 効果について Expanded Disability Status Scale (EDSS)などを用いたより詳細な評価、ECT の治療メカニズムのさらなる検討を要すると思われた。

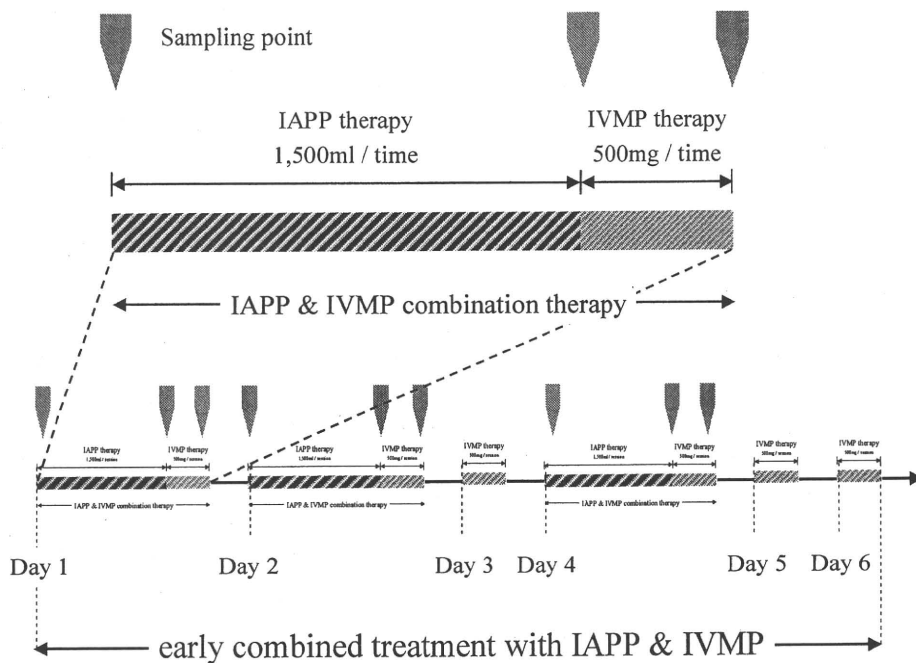
参考文献

- 1) 野村 恭一, 他 :厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成 19 年度報告書:82-84, 2008
- 2) Chris H. Polman, et al: Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis: 2005 Revisions to the “McDonald Criteria”. Ann Neurol 2005; 58: 840-846.
- 3) Wingerchuk DM, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007; 6: 805-15
- 4) 野村 恭一, 他 :厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成 20 年度報告書:52-55, 2009

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録:なし。



- ・ ECTは、IVMP 500mg/日を6日間施行し、そのうち第1, 2, 4病日においてIVMP直前にIAPPを併用した。
- ・ IAPP直前・直後、IVMP直後における血清サイトカインについて検討した。

図 1. ECT 施行方法. ECT における血清サイトカイン値の測定

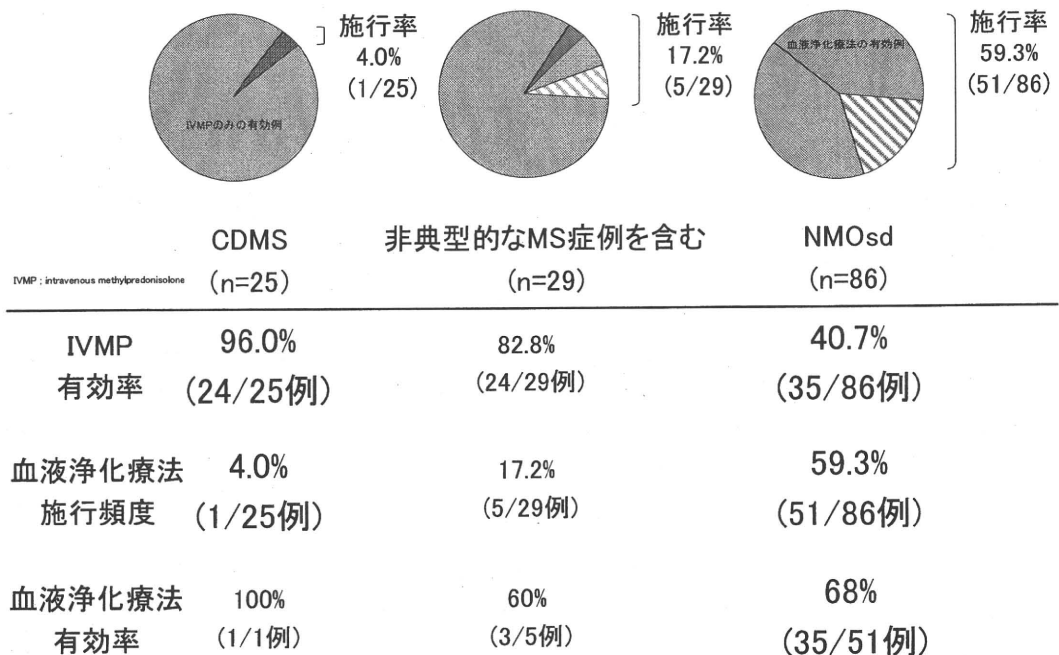
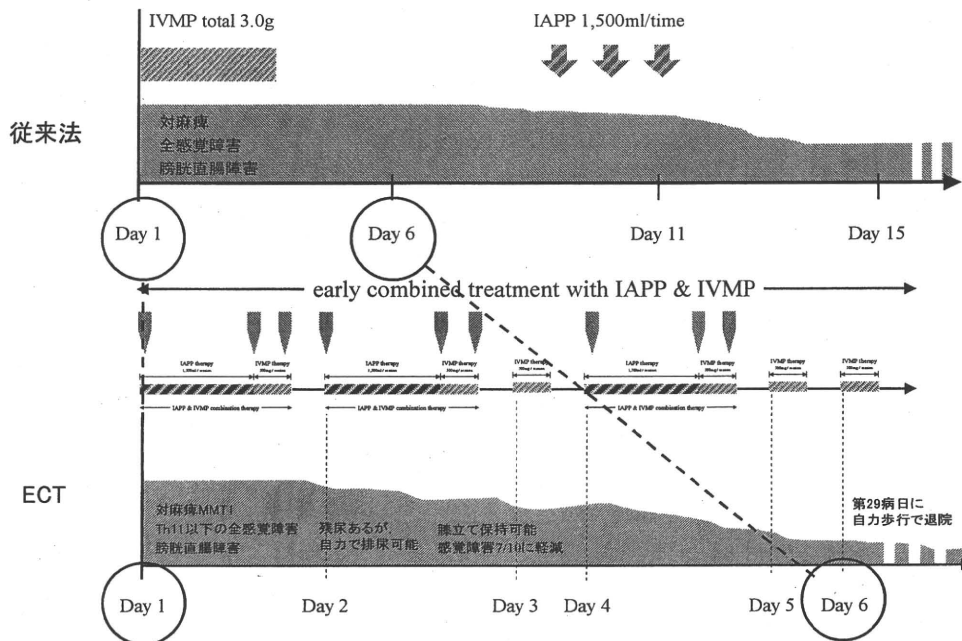


図 2. CDMS, NMOsd 増悪期に対するIVMP の有効性, 血液浄化療法の施行頻度・有効性



- ・有効性を認めた3症例のうち、代表的な1例は、67歳・女性。神経徴候は、対麻痺MMT1-2、Th11以下の全感覚障害、膀胱直腸障害があり、MRIではlong spinal cord lesion(LSCL)があり、AQP4抗体陽性であった。
- ・入院日よりECTを開始した。第2病日には残尿があるが、自力で排尿可能となり、第3病日には膝立て保持可能となり、感覚障害は7/10に軽減した。最終的には第29病日に自力歩行で退院した(下段)。

図 3. NMO 増悪期に対する early combined treatment(ECT)の治療経過

表 1. ECT 治療経過における血清サイトカイン値の変動

Cytokine	①		②	P value ① / ②
	Pre IAPP	Post IAPP	Post IVMP	
TNF- α	4.10 \pm 0.50	4.20 \pm 0.96	2.90 \pm 0.37	0.89 / 0.50
IFN- γ	-	12.20 \pm 4.91	0.00 \pm 4.08	- / 0.14
IL-1 β	2.10 \pm 0.09	2.70 \pm 0.21	3.00 \pm 0.17	0.14 / 0.20
IL-2	65.70 \pm 3.28	65.10 \pm 1.98	67.60 \pm 1.90	0.89 / 0.34
IL-4	6.70 \pm 0.42	6.80 \pm 0.52	7.60 \pm 0.56	0.72 / 0.89
IL-5	1.70 \pm 0.39	1.90 \pm 0.46	2.00 \pm 0.45	0.79 / 0.72
IL-6	1.70 \pm 0.14	2.80 \pm 0.13	3.00 \pm 2.27	0.04 / 0.42
IL-8	7.00 \pm 6.37	12.80 \pm 2.94	10.10 \pm 1.30	0.89 / 0.14
IL-10	3.00 \pm 0.40	5.20 \pm 3.65	4.20 \pm 1.98	0.04 / 0.14
IL-12	0.00 \pm 0.34	1.50 \pm 0.43	0.00 \pm 0.73	0.18 / 0.72

(Wilcoxon signed-rank test)

ECT治療経過では、血清IFN- γ 、IL-1 β 、IL-6、IL-8、IL-10値が変動した。このうちIAPP前・後、IVMP前後で有意差・有意傾向をともに認めたものは、血清IL-10であった。血清IL-10値はIAPP後には上昇したが、IVMP後には低下した。

NMOの予後に影響を与える因子の検討

研究協力者 小川 雅文¹⁾

共同研究者 岡本 智子¹⁾、林 幼偉¹⁾ 山村 隆²⁾、高橋 利幸³⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (NMO) の予後にどのような因子が影響するか検討した。当院に過去 3 年間に受診歴のある患者から Wingerchuk ら (2006) の基準を満たす NMO を抽出し後ろ向きにカルテ調査をおこなった。診断基準をみたしたのは 28 例。インターフェロン使用後に症状が悪化した 3 例を除外した。昨年 の 検討で抗 AQP4 抗体陽性例では視神経炎の程度が歩行・生活動作に比べて著しく重度な症例が多いことがわかったので経過、予後については日常生活能力については総合障害度 (EDSS) の 4.0 相当 (500m 以上歩行不可能) 6.0 相当 (補助歩行 100m 程度) 8.0 相当 (車いす生活、自操不可、身の回りの多くのことは可能)、視覚機能は Functional System (FS) の評価で 4 (片眼矯正視力 0.1 以上 0.2 未満) 5 (片眼矯正視力 0.1 未満) 及び片眼指数 5 以下をエンドポイントとし生存分析を行いハザード比分析でそれぞれの因子が予後に影響するか検討した。すべて危険率 5% 以下を有意とした。性別は、男性 1 例女性 27 例と女性が多かったため検討できなかった。抗アクアポリン 4 抗体については陽性例が 25 とかなり多く偏っていたため有意差はなかったが陽性例で視覚機能障害が高度な傾向はみられた。発症年齢、3 椎体長以上の脊髄病変や大脳病変の有無、初発症状 (視神経炎か脊髄炎か) は予後に有意な影響を与えていなかった。今回の検討では特に予後に影響する因子はあきらかではなかった。初発あるいは数回目の再発で特に視覚機能に重篤な障害を残す例がみられ初期治療が重要であることを示唆していた。

研究目的

抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の存在が明らかにされ視神経脊髄炎 (NMO) は従来の多発性硬化症 (MS) とは異なる病態であることが報告されている。しかし NMO の予後についてはまだ少数の報告しかない。そこで今回は当院の NMO 患者について予後になんらかの因子が影響しうるかを検討した。昨年 の 検討で抗 AQP4 抗体陽性例では視覚機能に比べて比較的日常生活能力が保持される例も多いことが明らかになったので今回の

検討でも予後については視覚機能と日常生活能力を別々に検討することにした。

研究方法

当院に過去 3 年間に受診歴のある患者から Wingerchuk ら (2006) の基準を満たす NMO を抽出した。他の神経疾患を合併した例、視覚機能について眼科的検索をうけていない例、発症 1 年未満の例はすべて除外した。

経過、予後については日常生活能力については総合障害度 (EDSS) の 4.0 相当 (500 m 以上歩行不可能) 6.0 相当 (補助歩行 100 m 程度) 8.0 相当 (車いす生活、自操不可、身の回りの多くのことは可能)、視覚機能は Functional System (FS) の評価で 4 (片

1) 国立精神・神経センター病院神経内科

2) 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部

3) 東北大学神経内科

眼矯正視力 0.1 以上 0.2 未満) 5 (片眼矯正視力 0.1 未満) 及び片眼指数弁以下について、それぞれ治療を受けた後も回復せず後遺症として相当の状態に達した時期をエンドポイントと設定しカルテ調査した。

治療についてはインターフェロンについては投与の有無および投与により症状の悪化をみなかったか全例で検討したがその他の治療については予後への影響について検討しなかった。

予後については生存分析をおこない Kaplan-Meyer 法を用いハザード比分析を用い検討した。すべて危険率 5%以下を有意とした。発症年齢については 30 歳未満と 30 歳以降発症例、40 歳未満と 40 歳以降発症例、50 歳未満と 50 歳以降発症例に分類してそれぞれ検討した。

研究結果

Wingerchuk ら (2006) の基準を満たす NMO 症例は 28 例。男性 1 例女性 27 例とほとんどが女性で抗 AQP 4 抗体陽性者が 25 名であった。そのため男女差は検討できなかった。インターフェロン使用例では視神経炎、脊髄症状、腫瘍様の大きなものを含む大脳病変の出現をみた例があった。これらのうち視神経炎や大脳病変については改善した例が多く後遺症はあまりなかった。脊髄症状は重篤な麻痺をきたした 3 例がありこれは今回の検討から除外した。残りの 25 例の検討では発症年齢は 30 歳、40 歳、50 歳未満・以降のいずれの分類でも日常生活および視覚機能の予後に差はなかった。大脳病変や 3 椎体長以上の脊髄病変の有無も予後に影響していなかった。抗 AQP4 抗体については陽性例が多かったため統計差はなかったが視覚機能については重症化の傾向があり特に初期から悪化している例が多かった。

初発症状 (視神経炎か脊髄炎か) について

も有意差は認めなかった。

考察

今回の検討では統計的に有意に予後に影響する因子はなかった。通常の MS より NMO は発症年齢がやや高いといわれているが特に年齢は予後に影響はあたえていないと考えられる。また初発症状や 3 椎体長以上の脊髄病変も特に影響なかった。

抗 AQP 4 抗体については陽性例が多かったため統計的に有意差はなかったがやはり陽性例では視覚機能の障害が強い傾向はみられた。

今回の検討では特に予後が悪化する因子は特定できなかったが通常の MS に比べ視覚機能が特に初期から悪化する例が多いので特に視神経炎については初期から十分な治療を行う必要があることは間違いない。

結論

今回の検討では NMO の予後に有意な影響を与える因子はみつからなかった。年齢や初発症状にかかわらず NMO はある程度一定の経過をたどるともいえる。視神経炎については特に初期から十分な治療が必要である。

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 吉良潤一

研究協力者 真崎勝久、松下拓也、米川智、吉村怜、磯部紀子

研究要旨

Baló 病は同心円状の脱髄巣を特徴とし、多発性硬化症の最重症亜型とされる。私たちは、Baló 病巣では広汎にアストロサイトの AQP4 発現が低下することをはじめて見出した。今回、Baló 患者血清中の抗 AQP4 抗体を測定し、さらに connexin (Cx) 蛋白の障害を免疫組織化学的に検討した。Baló 病の剖検標本 4 例を用い、アストロサイトマーカーとして AQP4、GFAP、Cx43、オリゴデンドロサイトマーカーとして、Cx32、OSP、MAG の免疫染色を施行した。また、別の Baló 病 6 例の血清を用い、抗 AQP4 抗体を測定した。Cx43 は AQP4 と同様に広範に脱落していたが、GFAP は保たれていた。興味深いことに、Cx32 も非脱髄層を含めて広範に脱落していた。辺縁の初期病変では、Cx32 や OSP は比較的保たれていたが、Cx43 や AQP4 は既に脱落していた。抗 AQP4 抗体は 6 例とも陰性であった。Baló 病では NMO とは異なる抗 AQP4 抗体非依存性アストロサイトパチーが早期から生じており、Cx を介した広範なアストロサイト機能障害が病態に関与している可能性が示唆された。

研究目的

私たちは Baló 病では脱髄層も非脱髄層も含めて広汎に AQP4 の発現が低下していることを見出し、抗 AQP4 抗体非依存性のアストロサイトパチーが存在することを提唱した¹⁾。さらに、多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMO) でも、一定の割合で抗体非依存性アストロサイトパチーが存在することを報告してきた²⁾。

今回、Baló 病におけるアストロサイトパチーの意義をより明らかにするため、アストロサイトとオリゴデンドロサイトを連結する connexin (Cx) 蛋白の障害を免疫組織化学的に検討する。さらに、Baló 病患者血清中の抗 AQP4 抗体を測定し、抗体の関与について評価する。

研究方法

Baló 病の剖検標本 4 例を用い、アストロサイトマーカーとして AQP4、GFAP、Cx43 の免疫染色を、オリゴデンドロサイト/ミエリンマーカーとして、Klüver-Barrera 染色および Cx32、oligodendrocyte-specific protein/claudin-11 (OSP)、myelin-associated glycoprotein (MAG) の免疫染色を施行した。重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の剖検標本 1 例を用いて正常発現パターンを確認した。さらに、アストログリオシスにおける Cx43 発現を評価するため、遺伝性痙性対麻痺 2 型 (spastic paraplegia type 2: SPG2) 1 例、脳炎 2 例に対する免疫染色も施行した。

また、別の Baló 病患者 6 例の血清を用い、間接蛍光抗体法とフローサイトメトリー法で抗 AQP4 抗体を測定した。

研究結果

MG 症例では、Cx43 は大脳皮質のアストロサイトに広く発現しており、脳血管周囲にも発現が確認された。大脳白質では、皮質より劣るものの、アストロサイトや脳血管周囲への発現が広く認められた。Cx32 は、大脳白質でミエリンが強く染色された。

SPG2 症例では、線維性グリオーシスにおける Cx43 発現は著明に亢進しており、また、脳炎症例では、肥大アストロサイトにおける Cx43 の発現亢進が認められた。

Baló 病巣においては、アストロサイトにおける Cx43 は AQP4 と同様に脱髄層、非脱髄層とも広範に脱落していたが、GFAP は保たれていた。興味深いことに、ミエリン蛋白である Cx32 も非脱髄層を含めて広範に脱落しており、一方、ミエリン層内で gap junction を形成する接着蛋白である OSP は非脱髄層ではよく保たれていた。

Baló 病巣辺縁の初期病変では、MAG 脱落に比して Cx32 や OSP は比較的保たれていた (Pattern III) が、Cx43 や AQP4 は既に脱落していた。Baló 病患者の抗 AQP4 抗体は間接蛍光抗体法、フローサイトメトリー法ともに 6 例全て陰性であった。

考察

Baló 病巣における広範な Cx 脱落を初めて見出した。Baló 病はこれまで、MS の病理分類で Pattern III に分類され、MAG および CNPase の選択的脱落と、オリゴデンドロサイトのアポトーシスを特徴とする、dying-back oligodendrocytopathy と考えられてきた。しかし、アストロサイトと連結して機能的、形態的役割を果たすミエリン蛋

白である Cx32 が非脱髄層を含めて広範に脱落していた点や、辺縁の早期病変で既に AQP4 や Cx43 などアストロサイト蛋白の脱落が生じていた点から、

oligodendrocytopathy と同時期、もしくはより早期からアストロサイトの機能障害が生じている可能性が示唆された。

結論

Baló 病では NMO とは異なる抗 AQP4 抗体非依存性アストロサイトパチーが早期から生じており、その病態には Cx を介した広範なアストロサイト機能障害が関与している可能性が示唆された。Baló 病患者の血清を用いた抗 AQP4 抗体測定も初めての試みであったが、全例陰性であり、抗体非依存性アストロサイトパチーの存在を支持する結果であった。

文献

- 1) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, Tabira T, Ordinario A, Kira J (2010) Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 120:651-60
- 2) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, Iwaki T, Kira JI. Reappraisal of Aquaporin-4 Astrocytopathy in Asian Neuromyelitis Optica and Multiple Sclerosis Patients. *Brain Pathology*, in press

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

NMOアストロサイトパッチー病変の病理学的特徴

研究分担者 藤原一男¹

共同研究者 三須建郎¹、高井良樹¹、西山修平¹、高橋利幸¹、中島一郎¹、糸山泰人²

【研究要旨】

視神経脊髄炎 Neuromyelitis optica (NMO)は、視神経と脊髄が選択的に障害される中枢神経系の炎症性疾患である。NMO の患者血清には中枢神経系の微小血管や軟膜に特異的に反応する NMO-IgG が見出され、その標的抗原がアストロサイトの足突起に高発現するアクアポリン 4 (AQP4)であることが報告された (1)。我々は、NMO病巣の免疫組織学的検討により、AQP4 の脱落とともにグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の脱落を伴う事を報告した。一方、急性期病巣では髄鞘蛋白(MBP)の染色性は比較的保たれる例があり、NMO は脱髄を主体とする MS とは基本的に異なる疾患と考えられる (2)。NMO 患者から抽出した IgG は、髄鞘特異的 T 細胞を移入した実験的脳脊髄炎ラットに腹腔内注射することで、補体介在性に AQP4 の脱落病変を呈し重症化させることから、病原性を有する抗体であることが判明している (3)。今回、NMO の特に MBP の比較的保たれる早期炎症性病変において、アストロサイトとオリゴデンドロサイトの数や形態、各種マーカーの発現について検討した。

【研究目的】

NMO 病巣における病理学的検討により、NMO に特徴的なアストロサイトパッチー病変の特徴を明らかにし、MS との病態機序の相違点を明らかにする。NMO における疾患概念を明らかにし、MS や NMO における治療法の開発につながる基盤を研究する。

【研究方法】

NMO 5 例の剖検標本を用いた。対照として、急性 MS (III 型) 4 例、慢性進行性 MS 7 例、正常対照群とした。それぞれに対し、AQP4、

MBP、GFAP、MAG、C9neo の発現を免疫組織学的に検討した。また、NMO 病変において、GFAP と C9neo、GFAP あるいはオリゴデンドロサイトのマーカーである Tubulin polymerization promoting protein (TPPP) と TUNEL 法の二重染色を施行し、病変部におけるアストロサイトとオリゴデンドロサイトの関連を検討した。

【研究結果】

急性炎症期には広範な AQP4 の発現低下が認められ GFAP も低下が認められた。一方、特に急性期の AQP4 および GFAP の発現低下部位において、MBP 陽性の髄鞘が比較的保たれる傾向が認められた。広範な AQP4 陰性病変では

1) 東北大学神経内科・多発性硬化症治療学

2) 国立精神神経医療センター病院

GFAP 陽性アストロサイトは顕著に減少していた。一方、病変周辺部の AQP4 陰性領域には GFAP 陽性の反応性アストロサイトが多数観察されたが、その多くのアストロサイトの足突起は断裂や腫脹を認めるなど変性所見が認められた。特に病変境界域において細胞体の肥大と変性が著明で、足突起の退縮や beading など clasmatodendrosis(突起崩壊)の特徴を有していた。急性 MS(Type III)の脱髄巣は広範に GFAP 陽性の肥大したアストロサイト (gemistocyte)によって覆われ、同部位の AQP4 は部分的に低下する領域が認められたが、NMO におけるびまん性のアストロサイトの脱落パターンとは異なっていた。慢性進行 MS では、GFAP および AQP4 の発現はびまん性に亢進が認められた。MS では、C9neo 陽性のマクローブージを見るが NMO 類似の vasulocentric pattern は認められなかった。

GFAP と C9neo の二重染色により、NMO 病変中心部は周囲と比べて GFAP 陽性細胞は有意に少ないが、病変境界域では血管周囲に加えてアストロサイトの足突起や細胞表面に C9neo が陽性となる特異な染色像が認められた。病変中心部では多くの変性したアストロサイトにびまん性に染色され、また組織断片様の染色像を認めた。比較的 MBP の染色が保たれる急性期 NMO 病変において、TPPP 陽性オリゴデンドロサイトは GFAP と同様に病変中心部で減少する傾向を示し、TUNEL 陽性 TPPP 陽性のオリゴデンドロサイトが多数認められた。

【考察】

オリゴデンドロサイトの有用なマーカーである TPPP を用いると、MBP の染色性の比較的保たれる領域でも GFAP の染色性の低下する病変では TPPP 陽性オリゴデンドロサイトや MAG 陽性髄鞘も減少しており、TUNEL 陽性オリゴデンドロサイトが増加していることから、アストロサイトとオリゴデンドロサイトは bystander に障害されている事が示唆された。MBP の染色性が比較的保たれるのは、何らかのオリゴデンドロサイトの細胞体の障害が生じ遠位性に脱落が生じる状況でも髄鞘繊維の MBP の染色性が残りやすいことが示唆される。

【結論】

疾患概念上、NMO はアストロサイトの広範な障害を特徴とするアストロサイトパチーと考えられ、病理学的には AQP4 抗体・補体を介在する細胞障害と二次性脱髄が関連すると考えられる。

【引用文献】

1. Lennon V, et al. J Exp Med 2005;202:473-7.
2. Misu T, et al. Brain. 2007;130:1224-1234.
3. Bradl M, et al. Ann Neurol 2009;66:630-43.

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

髄膜形態からみた neuromyelitis optica の病態形成メカニズム解析

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 河内 泉¹⁾, 柳川香織¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 横関 明子¹⁾
豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

Neuromyelitis optica (NMO) における NMO-IgG・アクアポリン4 (AQP4) 抗体の発見は、液性免疫機構が NMO の病変形成に重要な役割を果たすことを明らかにした。一方、サイトカインの髄液動態からは髄腔内において盛んな炎症性細胞の集積が推測させるものの、細胞性免疫機構の実態は明らかではない。そこで我々は髄膜形態から NMO 脊髄炎病態を明らかにすることを目的とし、NMO 剖検 7 症例の脊髄病変と髄膜形態を病理学的に解析した。全例で NMO に特異的とされる広範な AQP4 分子染色性の低下を示す pattern-specific loss of AQP4 を脱髄病変に認めた。NMO の active stage 脱髄病変には、著明な炎症細胞浸潤を伴った髄膜を認めた一方、inactive stage には認めず、髄膜の炎症細胞浸潤は活動性のある脱髄病変に特徴的に出現していた。この髄膜には CD45RO 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞の他に、MHC class II 陽性抗原提示細胞の盛んな増生を認めた。尚、NMO の髄膜には、lymphoid neogenesis、すなわち CD35 陽性 CD21 陽性濾胞樹状細胞を含む異所性濾胞と高内皮細静脈 (HEV) 様血管を伴う T 細胞集塊は存在しなかった。以上より NMO では血管器質化と免疫グロブリン・補体沈着、AQP4 発現消失に代表される液性免疫機構の他に、髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性がある。さらに髄膜におけるリンパ類似濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

研究目的

Neuromyelitis optica (NMO) では、NMO-IgG・アクアポリン4 (AQP4) 抗体の発見¹⁾以来、病態形成に液性免疫機構が重要な役割を果たすことが明らかにされてきた。一方、NMO 患者の髄液では interleukin (IL)-6、IL-1β²⁾をはじめとしたサイトカインが高値であることから、NMO の髄腔内には盛んな炎症性細胞の集積が予想されている。さらに10年以上 AQP4 抗体が血清中に存在するにも関わらず、NMO を発症しなかった女性例の報告³⁾から、AQP4 を標的とする自己抗体分子のみでは NMO の発症メカニズムを完全に理解することは困難である。これまでに我々は NMO の脊髄病変におけるリンパ球浸潤形態を解析し、NMO 脊髄炎では髄内にとどまらず、病変に付着した髄膜に著明な細胞浸潤が存在することを明らかにしてきた⁴⁾。そこで本研究では NMO の病態メカニズムの全容を明らかにするために、NMO の脊髄炎に接した髄膜に浸潤している細胞形態の詳細を解析し、細胞性

免疫機構の関連について検討した。

研究方法

NMO 剖検 7 症例 (Wingerchuk らによる改訂 NMO 診断基準⁵⁾を満たす definite form NMO6 例、長椎体に及ぶ脊髄病変のみを認める limited form NMO1 例) の脊髄病変を解析した。全例で、NMO に特異的とされる広範な AQP4 分子染色性の低下を示す“pattern-specific loss of AQP4”^{2), 6)}を脱髄病変に認めた。尚、脊髄病変を認めない 6 症例 (アルツハイマー型認知症など) を疾患対象群とした。

研究結果

NMO 剖検脊髄では、脱髄病変を超える広範な AQP4 染色性の低下の他に、中心灰白質を主体とした central type の脊髄病変と、著明な炎症細胞浸潤を伴った髄膜に接して存在している subpial type の脊髄の周辺白質病変を認めた。特に active stage の脱髄病変には、著明な炎症細胞浸潤を伴った髄膜を認めた一方、

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

inactive stage には認めず、髄膜の炎症細胞浸潤は活動性のある脱髄病変に特徴的に出現していた。この髄膜には CD45RO 陽性 T 細胞、CD20 陽性 B 細胞の他に、MHC class II 陽性抗原提示細胞の盛んな増生を認めた。尚、NMO の髄膜には、lymphoid neogenesis、すなわち CD35 陽性 CD21 陽性濾胞樹状細胞を含む異所性濾胞と高内皮細静脈 (HEV) 様血管を伴う T 細胞集塊は存在しなかった。

考察

ミエリン塩基性蛋白特異的 T 細胞を移入した Lewis rat 実験的自己免疫性脳脊髄炎モデル (EAE) を intravital two-photon imaging 法で観察すると、T 細胞は軟髄膜の血管から血管外へ通り抜けることで軟膜表面に到達し、その場で抗原提示細胞と出会い、活性化 T 細胞となって、炎症性分子を産生し、脳実質内に浸潤し、炎症性脱髄病巣を形成する⁷。NMO の剖検症例において確認された“炎症細胞浸潤が盛んな髄膜”と近接した“脊髄病変”の存在は、EAE における脊髄脱髄病巣⁷と、病変分布形式や炎症細胞浸潤形式において類似している。以上から NMO において T 細胞、抗原提示細胞をはじめとした細胞性免疫機構が何らかの役割を有することが推測される。

さらに近年、多発性硬化症 (MS) の髄膜には、濾胞樹状細胞を含むリンパ濾胞類似構造が存在し、大脳の皮質性脱髄病変の形成に関与する可能性が示唆されている⁸。シェーグレン症候群の唾液腺においても、濾胞樹状細胞を伴う異所性濾胞と HEV 様血管を伴う T 細胞集塊から構成される異所性リンパ濾胞類似構造が存在し、その場で SSA/Ro, SSB/La 抗原に対する自己抗体を産生し、自己免疫病態の維持に関与している可能性が示唆されている。一方、NMO の標的臓器である中枢神経系にはリンパ濾胞類似構造は存在しない。この事実は、MS では髄腔内の免疫グロブリン産生を示唆する髄液オリゴクローナルバンドの陽性率が高いが、NMO では低いという観察結果と関連しているのかもしれない。NMO における自己免疫機構の形成と維持は、MS とは異なる可能性が示唆された。

結論

NMO では血管器質化と免疫グロブリン・補体沈着、AQP4 発現消失に代表される液性免疫機構の他に、髄膜側から供給される細胞性免疫機構も重要な役割を果たしている可能性がある。さらに髄膜におけるリンパ類似濾胞構造の解析から、自己免疫病態の形成と維持において NMO と MS は異なるスペクトラムを有する疾患である可能性が示唆された。

文献

1. Lennon VA et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med.* 2005;202:473-477
2. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology.* 2009;73:1628-1637
3. Nishiyama S et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology.* 2009;72:1960-1961
4. Kawachi I et al. Potential role of cellular immunity in neuromyelitis optica. *J of Neuroimmunol.* 2010;228 (1-2):138.
5. Wingerchuk DM et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006;66:1485-1489
6. Roemer SF et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130:1194-1205
7. Bartholomaeus I et al. Effector T cell interactions with meningeal vascular structures in nascent autoimmune CNS lesions. *Nature.* 2009;462:94-98
8. Magliozzi R et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with early onset of disease and severe cortical pathology. *Brain.* 2007;130:1089-1104

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

発作性呼吸障害，難治性吃逆・嘔吐を呈した

視神経脊髄炎（NMO）剖検例

研究分担者 郡山達男¹⁾

共同研究者 倉重毅志²⁾，森野豊之³⁾，上野弘貴²⁾，越智一秀²⁾，杉本太路²⁾，

片山禎夫⁴⁾，山脇健盛²⁾，松本昌泰²⁾

研究要旨

視神経脊髄炎(NMO)では，延髄中心管周辺部から背内側に病変が認められ，これが吃逆・嘔吐に関連していることが報告されている．中心管周辺部には，舌下神経核，迷走神経背側運動核，疑核，孤束核などがあり，これらが障害される可能性もある．我々は発作性中枢性呼吸障害を呈した多発性硬化症の5例を以前に報告したが，そのうち，後にNMOと診断された1例を病理学的に検討した．本症例の剖検所見では，延髄中心管周辺，第4脳室周辺および中脳水道周囲に慢性期病変を認め，ventral respiratory groupに含まれる孤束核の障害が認められたが，dorsal respiratory groupである疑核に炎症が波及している所見は見られなかった．本症例の難治性吃逆・嘔吐の責任部位として，Misuらの難治性吃逆・嘔吐を呈したNMOの頭部MRIを検討した報告と同様に，最後野と孤束核が関連していることを再確認した．従来から中枢性呼吸障害を発症する障害部位として孤束核と疑核が想定されていたが，本症例は疑核に障害が認められなかったことから，NMOにおいては孤束核の障害のみで中枢性呼吸障害を呈する可能性が示された．また，呼吸中枢に活動性病変がみられなくても，発作性呼吸障害が生じる可能性があり，寛解期の発作性呼吸障害に対しては，抗てんかん薬が有効である可能性が考えられた．

研究目的

難治性吃逆・嘔吐は視神経脊髄炎（NMO）の特徴的な症状の一つである．吃逆・嘔吐の責任部位として中心管周辺部にある最後野，孤束核および疑核が関連しているとされている¹⁾ Misuらは，難治性吃逆・嘔吐を呈したNMOの頭部MRIを検討した結果，最後野と孤束核の障害によって吃

逆・嘔吐が生じると報告している²⁾．中心管周辺部には，最後野以外にも舌下神経核，迷走神経背側運動核，疑核，孤束核などがあり，これらが障害される可能性もある．我々は発作性中枢性呼吸障害を呈した多発性硬化症の5例を以前に報告した³⁾が，そのうち，後にNMOと診断された1例を病理学的に検討することができた．

- 1) 広島市民病院 神経内科
- 2) 広島大学大学院 脳神経内科学
- 3) 広島大学原爆放射線医科学研究所
分子疫学研究分野
- 4) 国立病院機構広島西医療センター
認知機能疾患科

臨床経過

死亡時29歳，女性．主訴：歩行困難・視力障害．
臨床経過：15歳時，吃逆・嘔吐・四肢筋力低下が出現した．その後，視力障害・複視・眼振・聴力障害が出現し，当科（広島大学病院脳神経内科）を受診し，多発性硬化症と診断された．17歳時，

歩行障害・無呼吸発作が出現した。18歳時、嘔吐・過呼吸発作が出現したため、当科に入院した。視力障害・滑動性眼球運動障害・構音障害・四肢筋力低下・下肢振動覚低下を認めた。誘発脳波では上肢短潜時体性感覚誘発電位や聴性脳幹反応で中枢伝導時間の延長を認め、視覚誘発電位ではP100潜時の延長を認めた。レスピソムノグラフィーでは無呼吸発作時に呼吸筋運動の消失は認められたが、脳波異常は認められなかった(図1)。

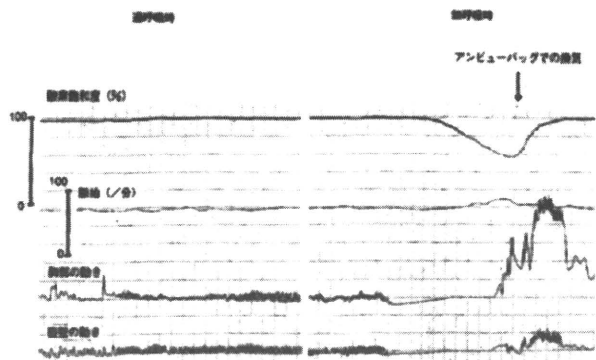


図1 発作性呼吸障害出現時のレスピソムノグラフィー

過呼吸発作が10分程度持続した後、無呼吸発作が出現している。この時、同時に取られた脳波では異常が認められなかった。

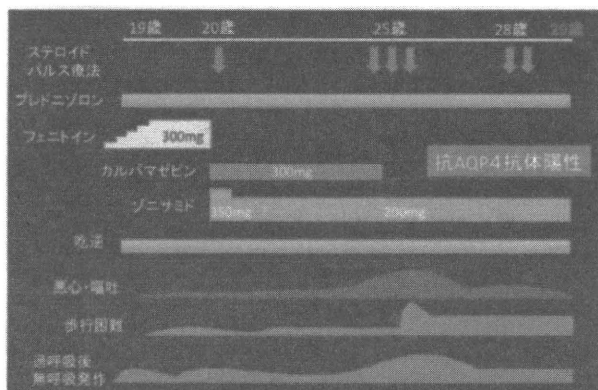


図2 発作性呼吸障害出現後の臨床経過

発作性呼吸障害に対しては、抗てんかん薬で比較的に良好なコントロールが得られた。25歳時に再燃し、ステロイドパルス療法を行ったが、歩行困難・過呼吸後無呼吸発作とも再燃前よりも増悪した。29歳で無呼吸発作の為、永眠された。保存血清より抗AQP4抗体陽性が判明した。

これらの所見から、延髄を中心とした下部脳幹・上部頸髄の病変による症状と考え、副腎皮質ステロイド・免疫抑制剤による加療を行ったところ寛解した。その後も再燃・寛解を繰り返す、フェニトインを開始したところ、無呼吸発作は減少した。その後、抗けいれん薬により比較的に良好なコントロールが得られた(図2)。25歳時に再燃し、ステロイドパルス療法により寛解したが、再燃前よりも歩行障害・無呼吸発作がやや増悪した。28歳時、無呼吸発作で再燃が疑われた時のMRIでは、延髄・頸髄にT2高信号病変を認めたが(図3,4)、いずれの病変も造影効果を認めなかった。29歳時、自宅で呼吸停止し、死亡した。全経過14年。保存血清により抗AQP4抗体陽性であることが判明し

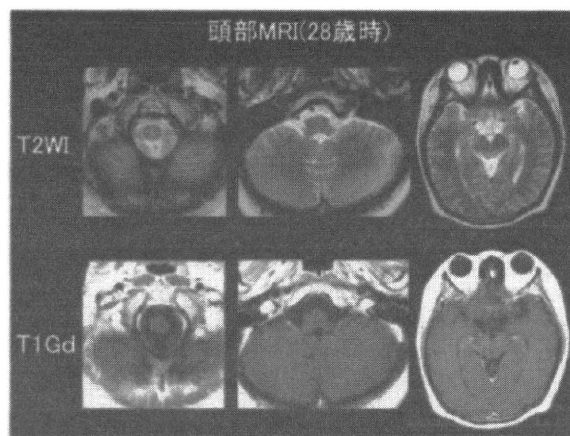


図3 頭部MRI(28歳時, 死亡1年前)

ワーラー変性による右大脳脚のT2高信号病変は見られるが、その他に明らかな異常所見はなく、造影効果も認めない。

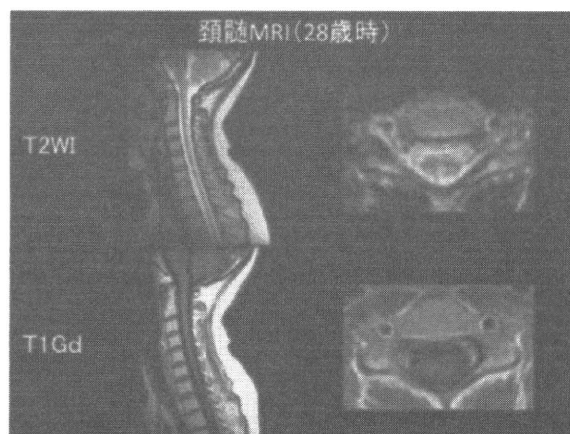


図4 頸髄MRI(28歳時, 死亡1年前)

以前より指摘されていたT2での高信号病変は認めるが、造影効果は認められない。

た (図2).

剖検所見

全身の剖検所見では、特記すべき異常を認めなかった。脳重 1370g。視神経・脳幹・小脳に萎縮は認められなかった。Klüver-Barrera (KB) 染色マクロ像では、臨床経過中に病変が指摘されていた延髄中心管周辺及び最後野周辺の淡明化が認められた (図5)。また、中脳背側に淡明化が見られたが、これに関しては、中脳水道周辺部を除き、抗 Myelin basic protein (MBP) 抗体ではやや免疫染色性が低下しているものの、neurofilament のマーカーである SMI-312 では免疫染色性が保たれており、中脳水道周辺部の病変に随伴した脱髄であった。右大脳脚にも淡明化が見られたが、これはワーラー変性であった (図5)。

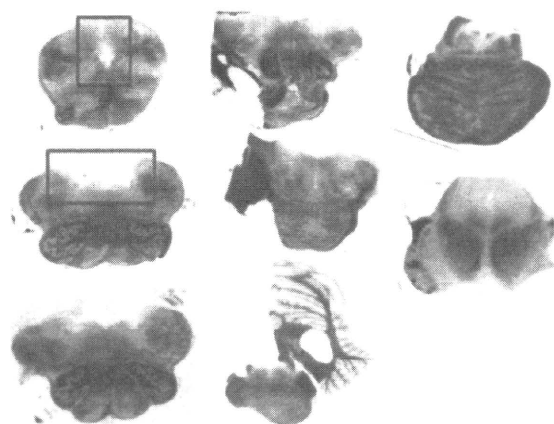


図5 脳幹の KB 染色セミマクロ像。

延髄中心管・第4脳室周囲・中脳被蓋・右大脳脚の淡明化が認められる。このうち、中脳被蓋は中脳水道周辺部を除いて SMI-312 の染色性が低下しており、右大脳脚はワーラー変性であった。

組織学的所見では、延髄中心管周辺の淡明化部位で、延髄中心管から背側にかけて、組織の粗鬆化を認めた。中心管周囲の、本来は舌下神経核、迷走神経背側運動核、孤束核などがあるべき部位まで粗鬆化が広がっており、これらの神経細胞は確認することができなかった (図6)。第4脳室の周辺部の淡明化は、最後野近傍でもっとも高度であり、延髄中心管周囲と同様の粗鬆化が認めら

れた。迷走神経背側運動核は残存していたが、孤束核から最後野にかけて粗鬆化が激しく、孤束核の神経細胞が認められなかった (図7)。免疫染

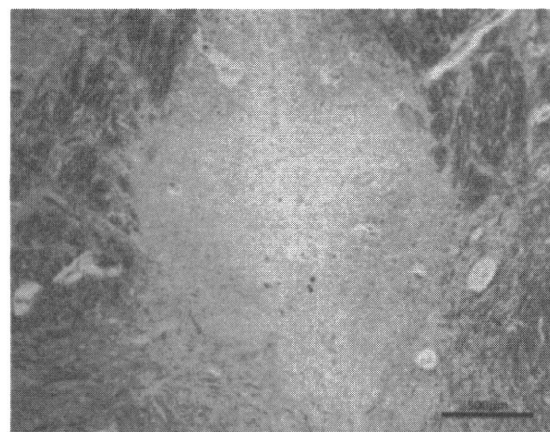


図6 延髄中心管周囲淡明化部位 (KB 染色)。粗鬆化とともに、舌下神経核・迷走神経背側運動核・孤束核が消失している。



図7 第4脳室周囲 (KB 染色)

粗鬆化と共に、神経細胞が脱落しているが、迷走神経背側運動核のみは残存している。

色では、抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体と抗 glial fibrillary acid protein (GFAP) 抗体で免疫染色性が見られたが、抗 MBP 抗体と SMI-312 では染色性が乏しく (図8)、マクロファージのマーカーである CD68 陽性細胞が見られない、慢性期のグリオシスであった。その他の呼吸中枢と考えられている諸核には炎症が波及したことを疑わせる所見が認められなかった。

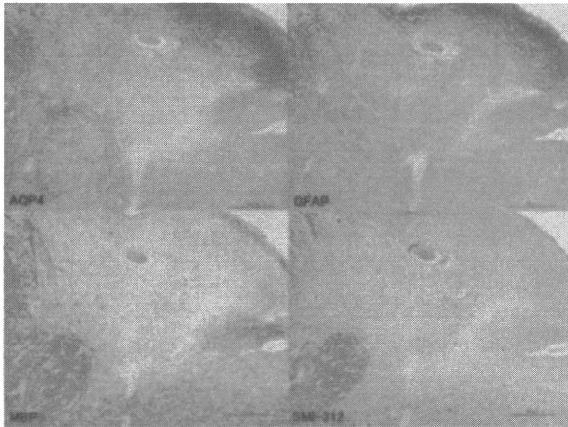


図8 第4脳室周囲（免疫染色）

抗AQP4抗体（左上）・抗GFAP抗体（右上）ではKB染色での粗鬆化部位に染色性が認められるが、抗MBP抗体（左下）・SMI-312（右下）では染色性が低下している。

考察

本症例は発作性中枢性呼吸障害を主訴としたNMOの1例である。生前の検索で下部脳幹での病変が想定されたが、無呼吸発作を繰り返したにもかかわらず、再燃時のMRIでは造影効果が認められず、抗けいれん薬が効果的であった。病理学的にはchronic inactiveと考えられる病変しか認められなかったが、中心管周辺の諸核が脱落していた。従来から呼吸障害を発症する障害部位として孤束核と疑核が考えられていたが、本症例は疑核に障害が認められなかった呼吸障害を伴うNMO症例としては2例目の報告例⁴⁾であり、慢性期に呼吸障害が出現していたNMOとしては初めての報告である。

呼吸中枢には、橋に存在する呼吸調節中枢と延髄に存在する呼吸中枢があり、生理的な呼吸は呼吸中枢で、能動的な呼吸は呼吸調節中枢で調節されていると考えられている。呼吸中枢では、pre-Bötzinger complexがpacemakerとしての役割を果たしており、pre-Bötzinger complexよりventral respiratory group (VRG; 疑核)とdorsal respiratory group (DRG; 孤束核)へのシグナルが伝えられ、その上でDRGは吸息ニューロン、VRGは吸息ニューロンと呼息ニューロンとしての役割を果たしていると考えられている^{1,5)}。呼吸は

呼吸中枢からのシグナルで吸気筋が収縮して吸気が起こり、その際の肺の拡張が肺伸展受容器をはじめとする肺受容器からフィードバックされるが、そのうち、気道粘膜にある刺激受容器であるJ-receptorからのシグナルは吸息ニューロンである孤束核にフィードバックされ、さらなる吸気を生じる悪循環に陥り、最終的には呼吸停止に至

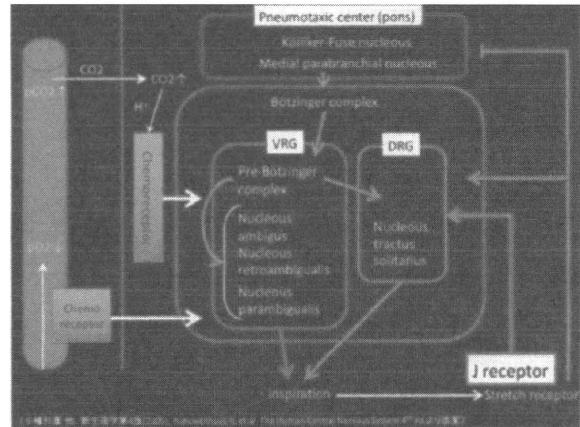


図9 呼吸中枢の生理的機能

DRGは吸息ニューロンのみであるが、J-receptorからのシグナルが孤束核に伝わることで、吸息が生じる。

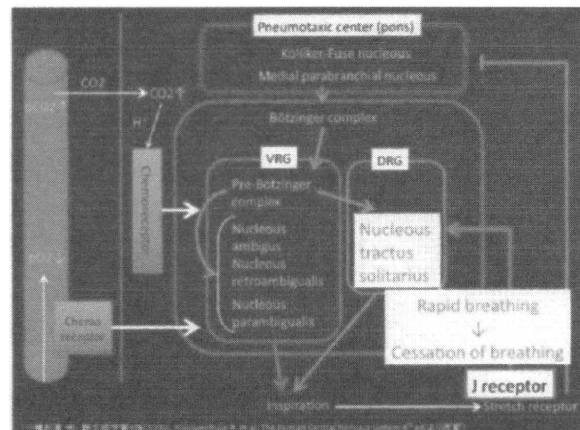


図10 J-receptorと孤束核

J-receptorからの過剰なシグナルは過呼吸を引き起こす。過呼吸が継続すると、過呼吸に続いて無呼吸になることが知られている。本症例のように孤束核が障害されている場合、J-receptorからの通常のシグナルも孤束核には過剰となり、そのために過呼吸の後に無呼吸を生じたと考えられる。

ると考えられている(図9)。本症例においては、孤束核の障害により、J-receptor からのフィードバックの相対的過剰が生じ、そのために過呼吸発作・無呼吸発作が発生している可能性が考えられ(図10)、このことが特に寛解期において抗けいれん薬が有効であった理由と思われた。

結論

本症例では寛解期にも発作性呼吸障害が見られたにもかかわらず、疑核などVRGの障害が生じていなかったことが確認された。従って、抗AQP4陽性NMO患者において、本症例のように下部脳幹に病変が認められた場合、第4脳室周囲のみの障害であっても、孤束核の障害を原因として発作性呼吸障害を起こす可能性が考えられた。また、呼吸中枢に活動性病変がみられなくても、発作性呼吸障害が生じる可能性があり、寛解期の発作性呼吸障害に対しては、抗てんかん薬が有効である可能性が考えられた。

文献

- 1) Nieuwenhuys R, et al. The Human Central Nervous System 4th ed. 2008.
- 2) Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. Neurology 65:1479-82, 2005.
- 3) 郡山達男, 他. 発作性中枢性呼吸障害を呈した多発性硬化症の5症例. 広島てんかん懇話会, 抄録, 1995.
- 4) Kobayashi Z, et al. Intractable hiccup caused by medulla oblongata lesions: a study of an autopsy patient with possible neuromyelitis optica. J Neurol Sci 285:241-245, 2009.
- 5) Smith JC, et al. Pre-Botzinger complex: a brainstem region that may generate respiratory rhythm in mammals. Science 254 :726-729, 1991.

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

日本人 CIS 患者の脳 MRI 所見

研究分担者 田中正美¹⁾

共同研究者 本山りえ¹⁾, 田原将行¹⁾, 松井 大¹⁾, 小西哲郎¹⁾, 田中恵子²⁾

研究要旨

多発性硬化症では早期診断・治療の必要性が求められていて、clinically isolated syndrome (CIS)の段階での治療開始条件が欧米では検討されている。日本人 CIS 患者で欧米の CIS 臨床試験での選択基準をどの程度満足するのかを明らかにすることを目的とし、CIS 患者の脳 MRI 所見について検討した。

【目的】 多発性硬化症(MS)では clinically isolated syndrome (CIS) の段階から脳萎縮が始まっていると言われ、早期からの治療が提唱され、CHAMPS (IFN β 1a: Avonex)、ETOMS (IFN β 1a: Rebif)、BENEFIT (IFN β 1b)、PreCISe (Glatiramer acetate) study で MS への進展抑制が報告された。しかし、CIS の段階では視神経脊髄炎(NMO)やADEM、Leber 病などの他の疾患である可能性もあり、CIS 患者を 20 年間観察しても 28%は CIS のままであったという報告もある。CIS を対象とした大規模な臨床試験では、inclusion criteria に

さまざまな条件をつけ、MS へ移行しやすい患者を集めようとしている。当院では、最近 CIS 患者の受診者が急増しており、長期的な治療計画策定に迫られている。今回は CIS 患者の脳 MRI 所見をまず検討することとした。

【対象】 2009 年 6 月から 2010 年 10 月に MS センターを初診した MS 患者 32 例と 2007 年 12 月から 2010 年 10 月までに初診した CIS 患者 24 例。他に抗 AQP4 抗体が陽性であった 3 例の NMO spectrum についても検討した。全例で OCB は陰性で、2 例で long cord lesion (LCL) が認められた。発症から 3 ヶ月以内に撮影された 1.5T 脳 MRI (必ずしも当院の MRI だけではないため、機種は多様で

1) NHO 宇多野病院多発性硬化症センター

2) 金沢医大神経内科

ある)について検討した。

【結果】

- 1). MS 患者 8 例は発症が 8-27 年前で MRI を入手できなかった。
- 2). CIS 時の脳 MRI が撮影されていない MS 患者が 13 例いて、脊髄炎のためと視神経炎のためが各 2 例ずつあったほか、自然軽快したため医療機関を受診しなかった患者が 6 名いたことが注目される。
- 3). 発症時の脳 MRI を検索できたのは 8 例のみで、全例抗 AQP4 抗体は陰性であった。6/8 例で初発症状の病変が脳幹であったことが脳 MRI を撮影した理由と考えられた。MS と診断されるまでの期間は 2 から 38 ヶ月であった。脊髄液の OCB は 2/5 例で陽性。Paty 基準を満足したのは 2 例のみで、Barkhof 基準の 1 から 3 項目を満足した患者はそれぞれ 3、3、1 例であった。
MS へ移行するまで 2 ヶ月と短かった 2 例では、1 例で OCB が検索されていたが陰性で、2 例とも Paty 基準さえ満足せず、Barkhof 基準はそれぞれ 1 と 2 項目のみであった。一方、3 項目を満足した 1 例は 8 ヶ月後に MS へ移行した。必ずしも満足する項目数と MS への移行期間は相関しなかった。
- 4). 当初から MS が疑われた患者

でも矢状断 FLAIR が撮影されていないことが多く、Dawson's finger を評価できたのは 2 例のみでいずれも陽性であった。Dawson's finger や脳梁病変を解析できるように、矢状断 FLAIR を一般医療機関に広く周知する必要性があると考えられた。

5). CIS 患者では脊髄炎だった 3 例 (1 例は抗 AQP4 抗体陰性だったが LCL 陽性) で脳 MRI が撮影されていなかった。責任病変は視神経が 2 例、脊髄が 13 例、小脳・脳幹が 8 例、大脳が 1 例であった。OCB は 4/24 例で陽性。9/24 例で Paty 基準を満足し、Barkhof 基準では全く該当しないのが 11 例、1 項目が 10 例、2 項目が 3 例であった。5/18 例で造影病変があり、1/18 例で ovoid lesion があり、3/16 例で Dawson's finger が認められた。

6). NMO spectrum では 1/3 例で Paty 基準を満足した。Barkhof 基準では 1 例のみ 1 項目を満足したのみであった。Dawson's finger は全例で陰性、2 例で造影されたが病変はなかった。

【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

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) を呈した症例の画像および末梢血リンパ球表面マーカーの検討

研究分担者：清水優子¹⁾

共同研究者：小林正樹¹⁾、久保幸子¹⁾、蒲澤千昌¹⁾、大橋高志²⁾、太田宏平³⁾、内山真一郎¹⁾
柴田亮行⁴⁾、澤田達男⁴⁾、小林禎雄⁴⁾

【研究要旨】 Tumefactive multiple sclerosis (MS) は 2 センチ以上の大きな脱髄病巣を呈し、その多くは脳腫瘍との鑑別が困難で、脳生検を施行されている。また、通常の MS とは MRI 画像、臨床像が異なり、単発の場合 ADEM の亜型と考えるべきとの意見もあることから見解は一致していない。このような腫瘍様脱髄性病巣 (Tumefactive demyelinating lesion: TDL) をきたす症例の病態機序について、いまだ不明な点は多く、免疫学的に検討したものは少ない。今回我々は TDL の症例について、画像および末梢血リンパ球表面マーカーを検討し、通常の MS との相違の有無について検討した。TDL の髄液 MBP は MS 再発時よりも有意に高値であり、これは TDL の顕著な炎症と脱髄を反映していると考えられた。TDL の末梢血において、Memory/effector T 細胞の作用をもつ CD8+CCR4+細胞が、MS 再発期と比較して有意に高値を示したことから、TDL は MS と異なる病態機序が関与している可能性が考えられた。

【目的】 Tumefactive multiple sclerosis (MS) は 2 センチ以上の大きな脱髄病巣を呈し、その多くは脳腫瘍との鑑別が困難で、脳生検を施行されている。また、通常の MS とは MRI 画像、臨床像が異なり、単発の場合 ADEM の亜型と考えるべきとの意見もあることから見解は一致していない。このような腫瘍様脱髄性病巣 (Tumefactive demyelinating lesion: TDL) をきたす症例の病態機序については、いまだ不明な点は多い。また、免疫学的に検討したものは少ない。今回我々は TDL の症例について、画像および末梢血リンパ球表面マーカーを検

討し、通常の MS との相違の有無について検討を行った。

【対象・方法】 2004 年から 2010 年まで当科入院の患者のうち、TDL を呈した患者 10 例について、発症年齢、臨床経過、頭部 MRI、病理組織像、髄液所見、末梢血リンパ球表面マーカー (CD3+HLA-DR+/CD3+: 活性化 T 細胞、Th1 関連性ケモカインとして CXCR3、Th2 関連性ケモカインとして CCR4 の発現を指標とし、CD4+T 細胞、CD8+T 細胞についてそれぞれについて測定)、および治療・予後について検討した。

【結果】 頭部 MRI で 2 センチ以上の TDL をきたした 10 例の発症年齢は平均 36.3 歳 (21 ~ 61 歳)、男女比は 7 : 3 で男性に多く、臨床経過は 2 週間 ~ 2 ヶ月の急性から亜急性の経過を呈し、再発は 4 例。全例 AQP4 抗体は陰性。頭部 MRI で T2WI における最大径は平

1) 東京女子医科大学 神経内科

2) 同 八千代医療センター 神経内科

3) 東京理科大学 理学部

4) 東京女子医科大学 第一病理学

均 50.0 ± 22.2 mm (20.2~92.5 mm)、ガドリニウム造影効果は TDL に特徴とされている open ring sign は 5 例 (50 %) に認められ、全例に顕著な病巣周囲の浮腫を伴っていた。MRS を施行した 7 症例のうち 4 例で NAA/cho 比は低下、FDG-PET を施行した 3 例のうち 2 例では病巣に軽度の集積が認められた。10 例中 9 例で脳生検もしくは病巣摘出を施行、病理組織像は境界明瞭な脱髄と著明なマクロファージの浸潤、血管周囲に T 細胞優位の細胞浸潤があり、血管新生とマクロファージの浸潤が顕著な部位に MRI の ring enhancement が認められた。髄液所見は細胞数 $12.0 \pm 14.2 / \mu$ と細胞数増多、蛋白 41.3 ± 11.3 mg/dl、IgG index 0.55 ± 0.09 、MBP は 341.1 ± 366.5 pg/ml で MS 再発期 75.7 ± 141.5 pg/ml と比較し有意に高値を示した ($p < 0.05$)。OCB 陽性は 3 例 (30%)。末梢血リンパ球表面マーカーの結果は、活性化 T 細胞は 23.5 ± 13.5 % で当科での健常人の 18.6 % 未満と比較して高値であった。TDL の CD4+CXCR3+/CD4+CCR4+ は健常人、MS 寛解期と再発期よりも低値、CD8+CXCR3+/CD8+CCR4+ も、MS 再発期と比較して低値。CD8+CCR4+細胞は MS 再発期と比較して有意に高値 ($p < 0.05$)、CD4+CCR4+細胞は、有意差はなかったが MS 再発期よりも高値だった。治療効果は 9 例でステロイドパルスを行い 8 例で効果を認め、2 例で IFN- β 投与を行い再発なく経過良好である。しかし、脳生検、病巣摘出を受けた症例では後遺症の不全片麻痺、症候性てんかんが残存した。

【考察】TDL 症例は急性～亜急性に症状が進行し、脳腫瘍と診断され病巣摘出、もしくは確定診断のため脳生検を施行され、病理

組織像から脱髄と診断される症例が多い。TDL 症例の予後は比較的良好であるが、MS と比較し、髄液細胞数増多と MBP 高値、末梢血の活性化 T 細胞増加は、病理組織学に認められている TDL の非常に強い炎症反応と髄鞘の障害を反映していると考えられた。また、TDL 患者末梢血 CD8+CCR4+細胞の増加について、CD8+CCR4+細胞は memory/effector T 細胞の作用をもつと考えられていることから、大きな炎症による組織障害と、その修復過程を反映している可能性があり、MS とは異なる病態機序の関与が示唆された。

【結論】

1. 10 例の TDL について、髄液所見、病理組織像、末梢血リンパ球表面マーカーについて検討した。
2. TDL の髄液 MBP は MS 再発時よりも有意に高値であり、これは TDL の顕著な炎症と脱髄を反映していると考えられた。
3. TDL の末梢血において、Memory/effector T 細胞の作用をもつ CD8+CCR4+細胞が、MS 再発期と比較して有意に高値であったことから、TDL は MS と異なる病態機序が関与している可能性が考えられた。

倫理面への配慮：本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮した。

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