

201024189A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び
治療方法の更なる推進に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 隆

平成 23(2011)年 5 月

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び
治療方法の更なる推進に関する研究

平成 22 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 神田 隆

平成 23(2011)年 5 月

目次

I 総括研究報告	
ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究	1
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
II 分担研究報告	
1. ビッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態解明	8
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	分担研究者 古賀道明
自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門	
	分担研究者 中村好一
2. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における血液脳関門障害に関する研究	11
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	主任研究者 神田 隆
3. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における抗GQ1b抗体の反応特異性の検討	14
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
4. ビッカースタッフ型脳幹脳炎の免疫病態の評価に関する研究	17
独)国立精神・神経医療研究センター神経研究所	
	分担研究者 山村 隆
5. ビッカースタッフ型脳幹脳炎における感染症の関与の解明	20
山口大学大学院医学系研究科神経内科学	分担研究者 古賀道明
近畿大学医学部神経内科	分担研究者 楠 進
III 研究成果の刊行に関する一覧表	22
IV 研究成果の刊行物・別刷	24

I. 平成 22 年度総括研究報告

ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の 更なる推進に関する研究

研究代表者 神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)

研究要旨

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は生命中枢である脳幹を首座としておこる原因不明の自己免疫疾患である。BBE の国内における実態を把握し、液性免疫機序の解析、先行感染因子の解析、血液脳関門の動態という3つの側面から BBE の病態を明らかにすることを主要な目的とし、本研究に先行して平成 21 年度に行った“ビッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態把握と病態解明に向けた研究(研究代表者 神田 隆)”の成果を踏まえて初年度に以下のような成果を得た。1. BBE 二次調査を実施し、73 症例につき詳細な臨床情報につき回答を得た。BBE 症例の臨床像の特徴として、(1) 先行感染症状があることが多く、(2) 発症から2週間以内にピークを迎え、(3) 眼球運動障害は外転障害が優位、(4) 四肢筋力低下をきたしやすく、(5) 腱反射は低下・消失、(6) 血中 IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性、(7) 頭部 MRI で異常がみられることは比較的稀、(8) 全例で免疫グロブリン大量静注療法が行われている、などが明らかとなった。2. BBE では、GT1a より GQ1b に強く反応する抗体がみられることが多く、抗原への PA の添加により抗 GQ1b 抗体の反応性が増強しない例が多かった。3. NMO 末梢血では、古典的多発性硬化症および健常者と比較して、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性細胞が有意に増加しており、この異常 B 細胞の培養上清は抗アクアポリン 4 抗体活性を有していた。4. BBE での先行感染パターンは GBS のそれと全く異なっており、BBE で高頻度に急性期感染が示唆されたのは、水痘帯状疱疹ウイルス、*Haemophilus influenzae*、ムンプスウイルスの3つの病原体であった。5. MFS 患者血清は BBB/BNB モデルに影響は及ぼさなかったが、BBE 患者血清は BBB モデルの電気抵抗値を有意に低下させた。また BBE 血清は BBB 由来内皮細胞株における claudin-5 の発現を低下させた。上記の成果をふまえ、BBE 診断基準の策定と病態の解明、特異的治療法の開発を行う基盤が整備できた。

分担研究者

楠 進 (近畿大学医学部神経内科)

山村 隆 (国立精神・神経医療センター神経研究所免疫研究部)

古賀道明 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学)

中村好一 (自治医科大学公衆衛生学)

研究協力者

海田賢一 (防衛医科大学第三内科)

郡山達男 (広島市民病院神経内科)

A. 研究目的

ピッカースタッフ型脳幹脳炎（以下 BBE）は生命中枢である脳幹を首座としておこる炎症性疾患で、我が国では年間数百人単位の発症が見込まれる原因不明の自己免疫疾患である。希少疾患の特性として国内各施設に少数の患者が分散し、現時点では確立した診断基準、治療指針はない。このため、診断や治療に関する確固たる指針のないままに各医療施設の少ない経験に基づく加療ないし経過観察が行われているのが実情であり、早急な、かつ科学的根拠に基づいた治療環境の整備は急務である。本研究の目的は、BBE の国内における実態を把握し、液性免疫機序の解析、先行感染因子の解析、血液脳関門の動態という 3 つの側面から BBE の病態を明らかにすることを通じて治療の指針を作成することにある。

B. 研究方法・結果

1. 疫学調査（神田、古賀、中村）

平成 21 年度に行った先行研究で第一次調査を行い、症例数は累計 181 例（男性 107 例、女性 74 例）で、本邦における脳幹脳炎の患者数は 704 人（95%信頼区間 478-930 人）と推測された。本年度は各症例につき二次調査を実施し、73 症例につき詳細な臨床情報につき回答を得た（回答率 40.3%）。その結果、過去 3 年間に各担当医により BBE と診断された症例は 29 例であり、脳幹脳炎症例の 40%を占めることが分かった。BBE の発症年齢（中央値）は 33 歳であり、他の脳幹脳炎症例（58 歳）よりも若年発症が多かった（ $P=0.01$ ）。一方で、男女比は 1.9:1 であり、他の脳幹脳炎症例と差はなかった。BBE 症例の臨床像の特徴として、(1)

先行感染症状があることが多い（86%の症例が該当）、(2)発症から 2 週間以内にピークを迎え（82%）、(3)眼球運動障害は外転障害が優位（58%）、(4)四肢筋力低下をきたしやすく（56%）、(5)腱反射は低下・消失（68%）、(6)血中 IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性（59%）、(7)頭部 MRI で異常がみられることは比較的稀（21%）、(8)全例で免疫グロブリン大量静注療法が行われている、などが明らかとなった。

2. BBE の病因解明に向けた研究（神田、楠、山村、古賀）

a) 液性免疫の解析:

ミラー・フィッシャー症候群(MFS)、BBE とも同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも、BBE においてのみ中枢神経障害をきたす原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討するため、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA(GQ1b とフォスファチン酸の混合抗原)に対する血中 IgG 抗体の反応特異性と臨床病型との関連を調べた。その結果、BBE では、GT1a より GQ1b に強く反応する抗体がみられることが多く、抗原への PA の添加により抗 GQ1b 抗体の反応性が増強しない例が多かった。抗 GQ1b 抗体の反応特異性の違いが、意識障害の病態機序に関連するひとつの因子であることが示唆された。（楠）。BBE における血中自己抗体の産生機構は不明であるが、その解明には産生細胞の同定が重要である。BBE と同じ中枢神経炎症性疾患である視神経脊髄炎 (NMO) では、血中自己抗体 (抗

アクアポリン 4 抗体) とその標的抗原 (アクアポリン 4) が同定されていることから、抗体介在性中枢神経炎症性疾患のプロトタイプとして、自己抗体産生細胞の同定を試みた。山村らは、フローサイトメトリー技術を用いて、NMO 末梢血では、古典的多発性硬化症および健常者と比較して、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性細胞が有意に増加していることを見出した。この異常 B 細胞をセルソーターで分離し、試験管内で培養したところ、その培養上清は抗アクアポリン 4 抗体活性を有していたが、同一患者から分離したその他の B 細胞および健常者の B 細胞には、そのような活性は認められなかった。以上より、NMO 患者末梢血で増加しているこの異常 B 細胞が自己抗体の主要な産生細胞であることが示唆された。フローサイトメトリーによる自己抗体産生細胞の同定技術は、BBE の自己抗体産生機構解明に有用であると考えられた。(山村)。平成 22 年度以降にここで確立した系を用い、BBE 患者血清および B 細胞の解析から、本症の病因に迫る研究を展開する準備が完了している。

b) 先行感染病原体の解析

平成 21 年度の先行研究で、ギラン・バレー症候群の主要な原因とされる 4 種の病原体 (カンピロバクター、サイトメガロウイルス、EB ウイルス、マイコプラズマ) の BBE での先行感染頻度を検討、BBE ではわずかに約 1 割であることを明らかとした。本年度は、他の 14 種のウイルス・細菌感染につき網羅的に血清学検討を行った。その結果、昨年度の結

果と合わせ、急性期の感染が示されたのは BBE 29 例中 11 例 (38%) であり、対照群 (33 例中 5 例 [15%]) よりも高頻度であった ($P=0.04$)。高頻度に急性期感染が示唆されたのは、水痘帯状疱疹ウイルス、*Haemophilus influenzae*、ムンプスウイルスの 3 つの病原体であり、それぞれ BBE 症例の 10% でみられることが分かった。ギラン・バレー症候群と同様に BBE では、感染症が発症に関与しているが、原因となる病原体はギラン・バレー症候群と大きく異なっていることが示された(古賀)。

c) 血液脳関門の動態の解析

BBE および MFS の患者血清をヒト BBB および血液神経関門 (BNB) モデルに対する影響を検討した。MFS 患者血清は BBB/BNB モデルに影響は及ぼさなかったが、BBE 患者血清は BBB モデルの電気抵抗値を有意に低下させた。また BBE 血清は BBB 由来内皮細胞株における claudin-5 の発現を低下させた。BBE 血清は BBB において claudin-5 の発現を低下させることにより BBB を破綻させることが示唆された (神田)。

C. 考察

二次調査が終了して、BBE の本邦での実体を正確に把握するという目的がほぼ達成できた。一次調査、二次調査で得られた情報をもとに、正確かつ日常診療業務の中で使用可能な診断基準の策定を行う基盤が整備できた(神田、古賀、中村)。

BBE は MFS の近縁疾患と位置づけられ、いずれも液性因子が重要と考えられている。NMO 末梢血では、古典的多発性硬化症お

よび健常者と比較して、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性細胞が有意に増加しており、この異常 B 細胞の培養上清は抗アクアポリン 4 抗体活性を有していたが、同一患者から分離したその他の B 細胞および健常者の B 細胞には、そのような活性は認められないという結果を得た。BBE での同手法を用いての解析が可能となった (山村)。

BBE と MFS は多くの共通点を有するが、同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも前者は中枢神経症状、後者は末梢神経症状が主体となる理由は未だに明快な解答がない。本研究では、BBE と MFS の症状の違いが、それぞれの病的液性因子の①中枢神経、末梢神経エピトープへの親和性の違いに基づく可能性 (楠)、②BBB、BNB に対する親和性の違いに基づく可能性 (神田) の 2 つを想定し、それぞれ新しい知見 (抗 GQ1b 抗体に対する親和性の違い、BBB モデルに対する透過性亢進効果の違い) を得た (楠、神田)。予防医学の観点からは先行感染因子の同定とその対策も極めて重要である。BBE で高頻度に急性期感染が示唆されたのは、水痘帯状疱疹ウイルス、*Haemophilus influenzae*、ムンプスウイルスの 3 つの病原体であった。BBE では GBS での先行感染パターンと全く異なることが示された。(古賀)。

D. 結論

1. BBE 二次調査を実施し、73 症例につき詳細な臨床情報につき回答を得た。BBE 症例の臨床像の特徴として、(1) 先行感染症状があることが多く、(2) 発症から 2 週間以内にピークを迎え、(3) 眼球運動障害は外転障害が優位、(4) 四肢筋力低下をきたしやすく、(5) 腱

反射は低下・消失、(6) 血中 IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性、(7) 頭部 MRI で異常がみられることは比較的稀、(8) 全例で免疫グロブリン大量静注療法が行われている、などが明らかとなった。

2. BBE では、GT1a より GQ1b に強く反応する抗体がみられることが多く、抗原への PA の添加により抗 GQ1b 抗体の反応性が増強しない例が多かった。

3. NMO 末梢血では、古典的多発性硬化症および健常者と比較して、CD180 陰性 CD38 強陽性 CD27 陽性 CD19 弱陽性細胞が有意に増加しており、この異常 B 細胞の培養上清は抗アクアポリン 4 抗体活性を有していた

4. BBE での先行感染パターンは GBS のそれと全く異なっており、BBE で高頻度に急性期感染が示唆されたのは、水痘帯状疱疹ウイルス、*Haemophilus influenzae*、ムンプスウイルスの 3 つの病原体であった。

5. MFS 患者血清は BBB/BNB モデルに影響は及ぼさなかったが、BBE 患者血清は BBB モデルの電気抵抗値を有意に低下させた。また BBE 血清は BBB 由来内皮細胞株における claudin-5 の発現を低下させた。

6. 上記の成果をふまえ、BBE 診断基準の策定と病態の解明、特異的治療法の開発を行う基盤が整備できた。

E. 研究発表

1. 論文発表

邦文(5)

1. 柏村陽子, 川井元晴, 小笠原淳一, 古賀道明, 根来 清, 神田 隆: Thalidomide 単独投与が奏効し、血中 M 蛋白が消失した POEMS 症候群の 55 歳男性例. 神経治療 2010 ; 27: 585-590.
2. 神田 隆: ギラン・バレー症候群. 各疾患領域の治療の現状とメディカル・ニ

ーズ DATA BOOK. 2010 ; 249-255. 技術情報協会.

3. 神田 隆 : 血液脳関門・血液神経関門. 特集免疫性神経疾患-新たな治療戦略へ向けて. 内科 2010 ; 105: 846-851.
4. 神田 隆 : 血液脳関門の分子機構. 内皮細胞を中心に. 分子脳血管病 2010 ; 9: 251-256.
5. 神田 隆 : CIDP の治療選択. Current Insights in Neurological Science 2010 ; 18(2): 8-9.

英文(3)

1. Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, Kanda T: A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica. J Neurol Sci 2011; 300: 19-22
2. Sano Y, Shimizu F, Abe M, Maeda T, Kashiwamura Y, Ohtsuki S, Terasaki T, Obinata M, Kajiwara K, Fujii M, Suzuki M, Kanda T: Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. J Cell Physiol 2010; 225: 519-528.
3. Shimizu F, Sano Y, Abe M, Maeda T, Ohtsuki S, Terasaki T, Kanda T: Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. J Cell Physiol 2010 ;217:388-399.

2. 学会発表

国内学会(22)

1. 古賀道明, 川井元晴, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆 : 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 13 回山口臨床ウイルス研究会. 宇部, 2010 年 3 月 4 日.
2. 古賀道明, 楠 進, 山村 隆, 神田 隆 :

ピッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態把握と病態解明にむけた研究. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業・研究奨励分野平成 21 年度研究成果発表会. 東京, 2010 年 3 月 12 日.

3. 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆 : 視神経脊髄炎の発症における感染症の関与. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
4. 清水文崇, 佐野泰照, 藤澤美和子, 柏村陽子, 春木明代, 神田 隆 : Neuromyelitis optica (NMO)患者血清が血液脳関門(BBB)に及ぼす影響の解析. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
5. 柏村陽子, 神田 隆 : 副腎皮質ステロイド薬が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 22 回日本神経免疫学会学術集会. 東京, 2010 年 3 月 17-19 日.
6. 古賀道明, 川井元晴, 高橋利幸, 尾本雅俊, 小笠原淳一, 根来 清, 神田 隆 : Neuromyelitis optica 発症における感染症の関与. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.
7. 佐野泰照, 清水文崇, 柏村陽子, 春木明代, 神田 隆 : アミロイド β 蛋白のヒト脳微小血管内皮細胞の tight junction への影響. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.
8. 尾本雅俊, 清水文崇, 小笠原淳一, 古賀道明, 川井元晴, 森 雅裕, 桑原 聡, 神田 隆 : Crow-Fukase 症候群 (CFS) 生検腓腹神経の神経内膜内微小血管の病理学的検討. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.

9. 清水文崇, 佐野泰照, 富永 磨, 柏村陽子, 春木明代, 神田 隆: AGE が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.
 10. 春木明代, 佐野泰照, 柏村陽子, 清水文崇, 神田 隆, 中田 力: NMO の病態解析のためのヒト glio-vascular unit model の作製. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.
 11. 柏村陽子, 佐野泰照, 清水文崇, 春木明代, 神田 隆: 副腎皮質ステロイド薬が血液神経関門に及ぼす影響の解析. 第 51 回日本神経学会総会. 東京, 2010 年 5 月 20-22 日.
 12. 春木明代, 川井元晴, 古賀道明, 小笠原淳一, 尾本雅俊, 神田隆: 臨床のおよび血清学的にも抗 GT1a 抗体が陰性で Guillain-Barré 症候群亜型の オーバーラップ症状と考えられた 79 歳男性例. 第 88 回日本神経学会 中国・四国地方会. 松山, 2010 年 6 月 26 日.
 13. 田崎彩子, 川井元晴, 小笠原淳一, 根来清, 神田隆: 複合的免疫療法が奏効した autoimmune autonomic ganglionopathy の 60 歳男性例. 第 28 回日本神経治療学会総会. 横浜, 2010 年 7 月 16 日.
 14. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 神田隆, 中田力: NMO の病態解析のためのヒト glio-vascular unit model の作製. 第 114 回山口大学医学会学術講演会. 宇部, 2010 年 7 月 17 日.
 15. 清水文崇, 佐野泰照, 斎藤和幸, 春木明代, 神田 隆: AGE による血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 21 回日本末梢神経学会総会. 東北, 2010 年 9 月 4 日.
 16. 春木明代, 佐野泰照, 清水文崇, 神田隆, 中田力: NMO の病態解析のためのヒト glio-vascular unit model の作製. 第 15 回グリア研究会. 福岡, 2010 年 10 月 23 日.
 17. 清水文崇, 佐野泰照, 斎藤和幸, 春木明代, 安部真彰, 前田敏彦, 神田 隆: ヒト血液神経関門 in vitro model を用いた難治性ニューロパチーの病態解明. 「難治性ニューロパチーの診断技術と治療法の開発に関する研究」班. 平成 22 年度班会議. 東京, 2010 年 12 月 2 日.
 18. 神田 隆: ポリニューロパチーの臨床. 愛媛大学神経内科セミナー. 松山, 2010 年 1 月 15 日.
 19. 神田 隆: コメンテーター: インターフェロンをどのように継続するか? アボネックス発売 3 周年学術講演会. 東京, 2010 年 2 月 27 日.
 20. 神田 隆: ニューロパチーと血液神経関門. 第 4 1 回横浜神経カンファレンス. 横浜, 2010 年 6 月 30 日.
 21. 神田 隆: 血液脳関門の基礎と最近の話題. 第 9 回 MS ワークショップ. 仙台, 2010 年 7 月 31 日.
 22. 神田 隆: 多発性硬化症と血液脳関門. 第 8 回千葉 MS フォーラム. 千葉, 2010 年 11 月 13 日.
- 国際学会(3)
1. Sano Y, Shimizu F, Haruki H, Saito K, Kanda T: Establishment of a new conditionally immortalized human brain

microvascular endothelial cell line
retaining an in vivo blood-brain barrier
function. The First International Conference
on Neural Tissue Culture. Seoul, Korea,
June 25, 2010.

2. Shimizu F, Sano Y, Haruki H, Kanda T:
The effect of advanced glycation
end-products on blood-nerve barrier.
Neuroscience 2010. San-Diego, Nov 13,
2010.
3. Kanda T: A New Model for Studying
Human Blood-Brain Barrier and
Blood-Nerve Barrier. Neuroimmunology
Kyoto Conference. Kyoto, August 20,
2010.

F. 健康危険情報

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」
分担研究報告書

ビッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態調査

研究代表者 神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)
研究分担者 古賀道明 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学講師)
中村好一 (自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門教授)
研究協力者 郡山達男 (広島市立広島市民病院神経内科主任部長)
海田賢一 (防衛医科大学第三内科講師)

研究要旨

昨年度は全国 3,524 機関を対象に一次調査を行った。その結果、118 機関で過去三年間に「脳幹脳炎」症例を経験しており、症例数は累計 181 例(男性 107 例、女性 74 例)で、本邦における脳幹脳炎の患者数は 704 人(95%信頼区間 478-930 人)と推測された。本年度は各症例につき二次調査を実施し、73 症例につき詳細な臨床情報につき回答を得た(回答率 40.3%)。その結果、過去 3 年間に各担当医により BBE と診断された症例は 29 例であり、脳幹脳炎症例の 40%を占めることが分かった。BBE の発症年齢(中央値)は 33 歳であり、他の脳幹脳炎症例(58 歳)よりも若年発症が多かった($P=0.01$)。一方で、男女比は 1.9:1 であり、他の脳幹脳炎症例と差はなかった。BBE 症例の臨床像の特徴として、(1)先行感染症状があることが多い(86%の症例が該当)、(2)発症から 2 週間以内にピークを迎え(82%)、(3)眼球運動障害は外転障害が優位(58%)、(4)四肢筋力低下をきたしやすく(56%)、(5)腱反射は低下・消失(68%)、(6)血中 IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性(59%)、(7)頭部 MRI で異常がみられることは比較的稀(21%)、(8)全例で免疫グロブリン大量静注療法が行われている、などが明らかとなった。今後は得られた二次調査票もとに、複数の神経内科専門医でその診断の妥当性について協議したうえで BBE の診断指針を作成し、また本邦における BBE の年間発症率と疫学的特徴につき検討する予定である。

A. 研究目的

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は、生命中枢である脳幹を炎症の主座とする自己免疫神経疾患である。希少疾患ゆえに、国内各施設に少数の患者が分散し、患者の実態は明らかになっていない。本研究の目的は、BBE の実態調査を行い、その臨床像を明らかにするとともに、臨床の現場で有用な診断基準を作

成することである。昨年度は全国 3,524 機関を対象に一次調査を郵送で行い、1,526 機関から回答を得た(回答率 43.3%)。118 機関では過去三年間に「脳幹脳炎」症例を経験しており、症例数は累計 181 例であった。本邦において推計される「脳幹脳炎」の患者数は 704 人(95%信頼区間 478-930 人)であった。本年度は、その臨床像を明らかにすべく二次調査を

実施した。

B. 研究方法

- ・対象:昨年度に行った一次調査で過去三年間に「脳幹脳炎」症例を経験しているとの回答を得た 118 機関(累計 181 例:男性 107 例、女性 74 例)を対象に二次調査(図 1)を郵送した。
- ・倫理面への配慮:本研究の実施に際し、山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の了承を得た。

C. 研究結果

- ・二次調査票の回収:73 症例につき二次調査票が回収された(回答率 40.3%)。
- ・BBE 症例:過去 3 年間に各担当医により BBE と診断された症例は 29 例であり、脳幹脳炎症例の 40%を占めていた。BBE の発症年齢(中央値)は 33 歳であり、他の脳幹脳炎症例(58 歳)よりも若年発症が多かった($P=0.01$)。一方で、男女比は 1.9:1 であり、他の脳幹脳炎症例と差はなかった。
- ・BBE 症例の臨床的特徴:BBE 症例の臨床像の特徴として、(1)先行感染症状があることが多い(86%の症例が該当)、(2)発症から 2 週間以内にピークを迎え(82%)、(3)眼球運動障害は外転障害が優位(58%)、(4)四肢筋力低下をきたしやすく(56%)、(5)腱反射は低下・消失(68%)、(6)血中 IgG 抗 GQ1b 抗

体が陽性(59%)、(7)頭部 MRI で異常がみられることは比較的稀(21%)、(8)全例で免疫グロブリン大量静注療法が行われている、などが明らかとなった。

D. 考察

BBE は脳幹脳炎の主要な原因であり、他の原因による脳幹脳炎よりも若年で発症していることが明らかとなった。今後は得られた二次調査票もとに、複数の神経内科専門医でその診断の妥当性について協議したうえで BBE の診断指針を作成し、また本邦における BBE の年間発症率と疫学的特徴を明らかにする予定である。

E. 結論

BBE は脳幹脳炎の主要な原因であり、他の原因による脳幹脳炎よりも若年で発症している。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

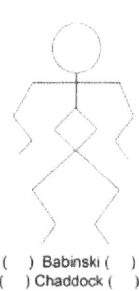
1. 特許取得:なし
2. 実用新案登録:なし
3. その他:なし

図 1: 二次調査票

ビッカーstaff型脳幹脳炎 第二次調査票

事務局使用欄
 力:
 通:

記入者氏名: _____ 記入年月日: 20__年__月__日

患者情報	調査番号	患者イニシャル		生年月日	性別	発症時年齢	貴科の臨床診断
	1	姓	名	平成・昭和 大正・明治 年 月 日生	男・女	歳	
初発症状							
先行感染症状	・先行感染(発症 3 週-3 日前): 有・無・不明 (いずれか○で囲んでください) 有の場合 発熱: 有・無・不明 上気道炎: 有・無・不明 下痢: 有・無・不明						
ピーク時の所見  () Babinski () () Chaddock ()	・発症(神経症状)からピークまでの日数: (以下からお選びください) 1 週以内・1 週以上 2 週未満・2 週以上 3 週未満・3 週以上 4 週未満・4 週以上 ・意識障害: 有・無 (有の場合、JCS=_____) ・脳神経障害: 視神経障害 有・無 外眼筋麻痺 有・無 (有の場合、外転障害優位で: ある・ない) 内眼筋麻痺 有・無 顔面筋麻痺 有・無 (有の場合、中枢性・末梢性・不明/評価不可) 咽頭筋麻痺 有・無 (有の場合、中枢性・末梢性・不明/評価不可) ・四肢筋力低下(MMT3 以下): 有・無 (有の場合、上肢優位・下肢優位・片麻痺・四肢麻痺) ・反射: 左図へ記入をお願いします ・運動失調: 有・無 (有の場合、体幹優位・四肢優位・判別不能・小脳性・感覚性・不明:) ・感覚障害: 有・無 (有の場合、片側性・四肢末梢・その他_____) ・自律神経障害: 有・無 (有の場合、排尿障害・不整脈・血圧変動・その他_____) ・重症度: 評価不可・走ることができる・介助や補助具なしで 5m 歩行可・ 介助や補助具ありで 5m 歩行可・5m 歩行不可・人工呼吸器管理・死亡						
血液・髄液検査 ・その他	・抗ガングリオシド抗体測定: 実施・未実施 実施の場合 依頼先: 大学・商業検査機関・その他(_____) IgG 抗 GQ1b 抗体: 陽性・陰性・判定保留・不明 IgG 抗 GM1 抗体: 陽性・陰性・判定保留・不明 その他に陽性であった抗体(_____) ・髄液検査: 異常あり・異常なし・未実施 異常ありの場合 細胞数: ____/μL [M-P= :], 蛋白____mg/dl, 糖____mg/dl (BS____), 抗 HSV 抗体: 上昇あり(IgG or IgM)・上昇なし・未実施 HSV DNA(PCR): 陽性・陰性・未実施 Oligoclonal IgG band: 陽性・陰性・未実施 ・針試験: 陽性・陰性・未実施 HLA タイピング(B-51): 陽性・陰性・未実施						
電気生理検査	脳波検査(鎮静 有・無): 異常あり・異常なし・未実施 異常ありの場合 基礎律動徐波化(有・無)、突発性異常波(有・無)、その他(_____) 末梢神経伝導検査: 異常あり・異常なし・未実施 異常ありの場合 具体的にご記入ください(_____)						
画像検査 (頭部 MRI)	脳 MRI(造影 あり・なし): 異常あり・異常なし・未実施 有の場合、具体的にご記入ください(_____)						
治療	行った治療(全て選択): 免疫グロブリン大量静注・ステロイドパルス・ステロイド経口投与(最大 PSL 換算 ____mg/日)・ アシクロビル(バラシクロビル)・血漿交換(単純・免疫吸着・二重膜)・その他(_____)						
転帰	退院時(発症 ____ 日後)ないし最終診察時(発症 ____ 日・月後) 後遺症: 有・無・調査不可 有の場合、具体的にご記入ください(_____) 重症度: 評価不可・走ることができる・介助や補助具なしで 5m 歩行可・ 介助や補助具ありで 5m 歩行可・5m 歩行不可・人工呼吸器管理・死亡						

同封した封筒で返送をお願いいたします。大変面倒な依頼にご協力いただき本当に有難うございました。

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」
分担研究報告書

ビッカースタッフ型脳幹脳炎における血液脳関門障害に関する研究

研究代表者 神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科神経内科学教授)

研究要旨

【目的】ビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)は生命中枢である脳幹を首座としておこる炎症性疾患である。BBEにおける血液脳関門(BBB)の動態を明らかにすることを目的とする。

【方法】BBEおよびフィッシャー症候群(FS)の患者血清をヒトBBBおよび血液神経関門(BNB)モデルに対する影響を検討した。【結果】FS患者血清はBBB/BNBモデルに影響は及ぼさなかったが、BBE患者血清はBBBモデルの電気抵抗値を有意に低下させた。またBBE血清はBBB由来内皮細胞株におけるclaudin-5の発現を低下させた。【結論】BBE血清はBBBにおいてclaudin-5の発現を低下させることによりBBBを破綻させることが示唆された。

A. 研究目的

ビッカースタッフ型脳幹脳炎(以下BBE)は生命中枢である脳幹を首座としておこる炎症性疾患¹⁾で、我が国では年間数百人単位の発症が見込まれる原因不明の自己免疫疾患である。希少疾患の特性として国内各施設に少数の患者が分散し、現時点では確立した治療指針はない。一般的には一峰性の経過をたどる予後良好な疾患として理解されていたが、現在ではギラン・バレー症候群や急性散在性脳脊髄炎などとオーバーラップする重症症例も多数存在することが明らかになっており、機能予後・生命予後ともに必ずしも良好ではなく、罹患患者に重大な生活面の支障をきたす可能性のある疾患である。ギラン・バレー症候群(GBS)では血液神経関門(blood-nerve barrier:

BNB)の破綻が発症や増悪の鍵とされている²⁾。その一方でBBEは血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)の破綻が発症や増悪に深く関わっている可能性が想定されるが、これまで十分な検討はなされていない。本研究の目的は、BBEにおけるBBBの動態を解析することを通じて治療の指針を作成することにある。

B. 研究方法

主任研究者(神田)らが開発したヒト血液脳関門由来内皮細胞株³⁾およびヒト血液神経関門由来内皮細胞株⁴⁾を用いたBoyden chamberモデルを用い、BBE患者血清および類縁疾患であるFisher症候群(FS)患者血清のBBB/BNBに対する透過性亢進効果を検証するため電気抵抗値を測定した。また、

両群血清のヒト BBB/BNB 構成内皮細胞の tight junction 構成分子の発現への影響を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究はヒト脳組織、末梢神経組織由来の細胞株およびヒト血清を用いるため、山口大学医学部倫理委員会による承認を得た上で研究を開始した。組織提供者に対し十分な説明の後、同意を得た上で組織を採取した。内皮細胞株および血清ともにサンプルの匿名化に配慮し、プライバシーの保全に万全を尽くした。

C. 研究結果

BBE 血清はヒト BNB モデルの電気抵抗値に変化を及ぼさなかったが、ヒト BBB モデルの電気抵抗値を有意に低下させた。また、BBE 血清を作用させた BBB 由来内皮細胞株の claudin-5 の発現は低下したが、同様の血清を作用させた BNB 由来内皮細胞株の claudin-5 の発現量は変化しなかった。

FS 血清はヒト BBB/BNB モデルの電気抵抗値に有意な変化をもたらさず、BNB/BBB 由来内皮細胞株の claudin-5 の発現に有意な影響は及ぼさなかった。

D. 考察

BBB と FS はともに血清抗 GQ1b 抗体の出現が特徴的であり、共通の病態を有する疾患と考えられているが、何故 BBE は中枢神経系に、FS では末梢神経系に病変の中心が存在するかについては明らかになっていない。今回のわれわれの検討により、BBE 患

者血清に含まれる未知の因子が BBB を破綻させていることが間接的に実証された。近年、claudin-5 は BBB や BNB において tight junction の機能維持の中心を担う分子であることがあきらかになっている⁵⁾。BBE 血清が BBB 構成内皮細胞の claudin-5 の発現を低下させ、tight junction を破綻させていることが想定された。

E. 結論

BBE 血清中に含まれる未知の液性因子が BBB の破綻を惹起し、BBE で主体となる中枢神経症状の発現に関与しているものと考えられた。

文献

- 1) Odaka M et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis: clinical features of 62 cases and a subgroup associated with Guillain-Barré syndrome. *Brain* 2003; 126: 2279-2290.
- 2) Kanda T et al. Sera from Guillain-Barré patients enhance leakage in blood-nerve barrier model. *Neurology* 2003;60:301-306.
- 3) Sano Y et al. Establishment of a new conditionally immortalized human brain microvascular endothelial cell line retaining an in vivo blood-brain barrier function. *J Cell Physiol* 2010;225:519-528.
- 4) Shimizu F et al. Peripheral nerve pericytes modify the blood-nerve barrier function and tight junctional molecules through the secretion of various soluble factors. *J Cell*

Physiol 2011; 226:255-266.

- 5) Ohtsuki S et al. Exogenous expression of claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells.

J Cell Physiol 2007; 210: 81-86.

- 6) Kanda T et al. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: decreased claudin-5 and relocated ZO-1. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2004 ;75:765-769.

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 健康危険情報

なし

H. 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

厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
「ビッカースタッフ型脳幹脳炎の診断及び治療方法の更なる推進に関する研究」
分担研究報告書

ビッカースタッフ型脳幹脳炎における抗 GQ1b 抗体の反応特異性の検討

研究分担者 楠 進 (近畿大学医学部神経内科教授)

研究要旨

抗 GQ1b IgG 抗体は、フィッシャー症候群(MFS)や眼球運動障害を伴うギラン・バレー症候群(GBS)などの自己免疫性末梢神経障害で高頻度に検出されるが、意識障害を呈するビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)でも高率に陽性となることが知られている。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも、BBE においてのみ中枢神経障害をきたす原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討するため、GQ1b、GT1a、GQ1b+PA(GQ1b とフォスファチジン酸の混合抗原)に対する血中 IgG 抗体の反応特異性と臨床病型との関連を調べた。その結果、BBE では、GT1a より GQ1b に強く反応する抗体がみられることが多く、抗原への PA の添加により抗 GQ1b 抗体の反応性が増強しない例が多かった。抗 GQ1b 抗体の反応特異性の違いが、意識障害の病態機序に関連するひとつの因子であることが示唆された。

A. 研究目的

抗 GQ1b IgG 抗体は、フィッシャー症候群(MFS)や眼球運動障害を伴うギラン・バレー症候群(GBS)などの自己免疫性末梢神経障害で高頻度に検出されるが、意識障害を呈するビッカースタッフ型脳幹脳炎(BBE)でも高率に陽性となる。抗 GQ1b 抗体陽性血清では、糖鎖末端構造が同じである GT1a にも抗体活性がみられることが多く、それぞれの相対的な反応の強さは症例により異なる。また GQ1b 単独よりも、フォスファチジン酸(PA)の共存下で GQ1b に強く反応する抗体もある。同じ GQ1b を標的とする抗体が上昇しながらも、一部の症例でのみ中枢神経障害を伴う原因が、抗体の微細な反応性の違いにある可能性を検討した。

B. 研究方法

＜対象＞

2006 年 10 月から 2009 年 7 月までに近畿大学神経内科に検査依頼のあった全ての抗 GQ1b IgG 抗体陽性例 347 例(BBE(n=20)、MFS(n=197)、GBS(n=78)、その他(n=52))

＜方法＞

BBE、MFS、GBS の 3 群間で、また意識障害が有る群 (+) と無い群 (-) とで、以下の項目を比較した。

- a) GQ1b と GT1a に対する相対的な抗体活性の強さ
- b) GQ1b と GQ1b+PA に対する相対的な抗体活性の強さ
- c) GQ1b、GT1a、GQ1b+PA に対する抗体

価

<診断基準>

BBE…急性の外眼筋麻痺と運動失調に加えて、意識障害または病的反射陽性を呈するもの

MFS…急性の外眼筋麻痺、運動失調、深部腱反射低下～消失の3徴を満たし、筋力低下が目立たないもの

GBS…Asbury & Cornblath の診断基準 (Ann Neurol 1990)を満たすもの

以上の基準に含まれないものをその他と分類した。

C. 研究結果

BBEとMFSは、抗GQ1b抗体価が抗GT1a抗体価より高い症例が70%と57.9%で、GBSの38.5%に比し高く($p=0.015$)、BBEは抗GQ1b抗体活性が+PAで増強する例が35%で、MFSの69.5%に比し少なかった($p=0.004$)。

意識障害が有る例と意識障害がない例とで、GQ1bとGQ1b+PAに対する抗体価に差はなかったが、意識障害がある例は抗GQ1b抗体活性がPA添加で増強する例が35%で意識障害がない例の62.7%と比し少なかった($p=0.026$)。

D. 考察

相互のオーバーラップは大きく、明確に分かれるものではないが、BBEまたは意識障害を伴う例にはGQ1bによりaffinityの強い抗体が、GBSにはGT1aにaffinityの強い抗体が、それぞれ関与していることが示

唆された。

E. 結論

BBEにおける抗GQ1b抗体は、抗原へのPAの添加により反応が増強しない例が多い。また、GT1aよりGQ1bに強く反応する抗体がみられることが多い。これらの反応性が中枢神経障害を来す要因の一つと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表:

1) Kaida K, Kusunoki S. Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: Mini-review. J

Neuroimmunol, 2010; 223: 5-12.

2) Kusunoki S, Kaida K. Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders. J Neurochem, 2011; 116:

828-832

3) 楠 進。GBSとガングリオシド複合体抗体—最近の知見—。Annual Review 神経 2011 (鈴木則宏 他、編、中外医学社、東京) pp293-299, 2011

2. 学会発表:

1) Kusunoki S. Gangliosides and ganglioside complexes as targets for