

図2 初診時動的視野
右眼は周辺視野の残存を認めるのみ。左眼は光覚なしのため、消失。

胞上昇を軽度認めるのみで、ミエリン塩基性蛋白やオリゴクローナルIgGは陰性であった。

以上の結果から、左球後視神経炎と診断し、入院のうえ、ステロイドパルス療法1クール(メチルプレドニゾロン1g×3日間点滴)をただちに施行した。しかし、視力の回復が不良で、また抗AQP4抗体陽性の視神経炎が疑われたため、神経内科と協議のうえ、免疫吸着療法(immunoabsorption plasmapheresis, IAPP)を計7回施行した。IAPP開始後、約1週間で視力は指数弁まで回復し、最終7回目のIAPP後に2クール目のステロイドパルス療法を施行したものの、症状は悪化し再び光覚消失となった。その後、ステロイド10mg/日の内服加療に変更し、当科退院となった(図4)。退院後、入院中に新潟大学に精査を依頼した抗AQP4抗体が陽性との検査結果を得た。経過中に脊髄病変を示唆するような四肢麻痺などの症状は認められなかった。

II. 考 按

NMOの診断基準は1999年にWingerchukら⁶⁾によって報告されたが、彼ら自身によって2006年に診断基準は改訂⁷⁾されるに至った(表)。この診断基準に本症例を照らし合わせると、LCLを欠くため、NMOと診断するのは困難であると考えられた。現時点での本症例の診断は抗AQP4抗体陽性の自己免疫性視神経炎、すなわち抗AQP4抗体陽性OSMS without LCLとするのが妥当と考えられた。目下、経過観察中であるが、これまでにLCLは認められていない。

視神経炎の患者において重症、再発性で抗核

表 NMOの診断基準⁶⁾⁷⁾

以下の3つを満たすこと
・視神経炎
・脊髄炎
・以下の3つの補助基準のうち、少なくとも2項目を満たす
1. 3椎体以上におよぶ連続的な縦長のMRI脊髄病変
2. 脳MRIがMSの診断基準に合致しない
3. 血清NMO-IgG陽性

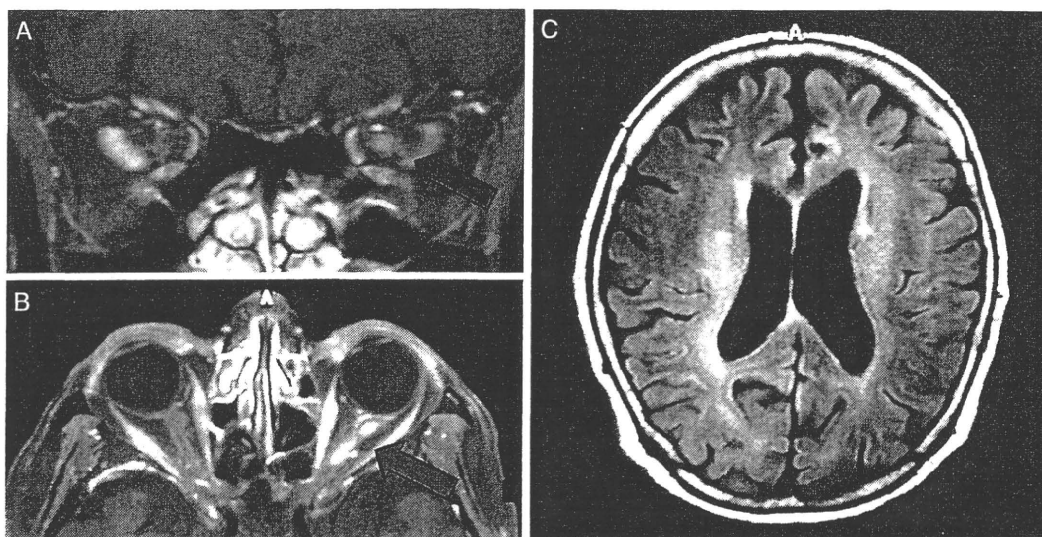


図3 初診時MRI

A : T1 強調画像, ガドリニウム造影, 冠状断, B : T1 強調画像, ガドリニウム造影, 軸位断。左神経は造影により高信号を呈する(矢印)。C : FLAIR, 軸位断, MS を疑わせるような所見は認められない。

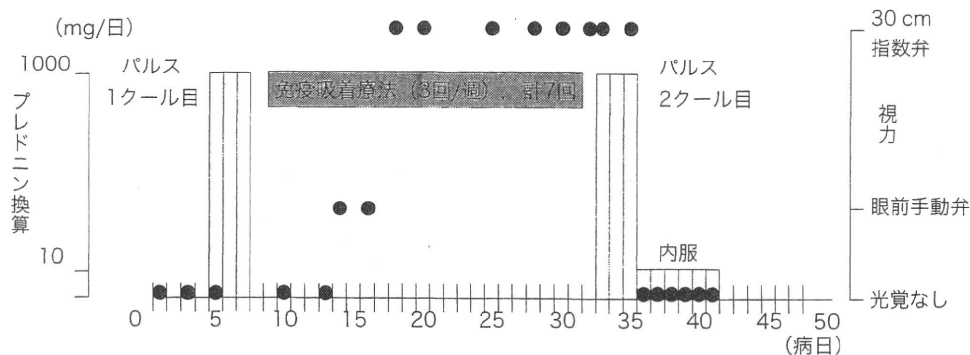


図4 経過

投与ステロイド(縦棒グラフ), 視力(丸印)。

抗体や抗 SS-A 抗体が陽性で, また MRI にて視交叉近傍までの増強効果が著明な症例は, 抗 AQP4 抗体陽性の自己免疫性視神経炎の可能性があり, 検査を積極的に施行することが望ましいと考えられた。

本症例のようにステロイド治療に抵抗性を示す症例や, 急性増悪時の一時的なレスキューあるいは液性免疫の調節目的として, アフェレシス治療が有効なことがある⁸⁾。血漿二重膜濾過

法(double filtration plasmapheresis, DFPP)と異なり, アルブミン置換液の補充が不要で, 保険適応であり低コストという利点から, 今回の症例では IAPP を選択した。吸着剤にトリプトファン固定化ポリビニルアルコールゲルを用いたイムソーバ TR[®] (旭化成メディカル) をカラムに使用し, 血流量 100 ml/分, 血漿分離比 30% で最終処理量約 2,000 ml を 1 回の吸着として, 計 7 回の免疫吸着を行ったが, 視力は一

時、指数弁まで回復したものの、再び光覚が消失してしまった。IAPPの効果が不十分であった原因として考えられるのは、イムソーバTR[®]に固定されたりガンドと、AQP4との間の親和性に問題があったのではないかと思われた。これは吸着の初期においては親和性の低い物質でもカラムに吸着できるものの、より親和性の高い物質がカラム内に流れてきた場合、親和性の高い物質との結合によって替わるため、結合が解除された親和性の低い物質はカラムから放出され、再び流血中へと戻されてしまうという生化学的特徴を意味するものではないかと考えられた。渋谷ら⁹⁾はイムソーバTR[®]の吸着特性としてカラム内で処理された血漿の流量が2,000 mlを超えたあたりから、IgG、抗アセチルコリン受容体抗体、抗ガングリオシド抗体などは急速にカラムから解離して、血漿中に遊離してくるという自己抗体の吸着挙動を強調している。今回の我々の症例では計7回のIAPPを行っており、たとえ上記のような吸着挙動をAQP4が示したとしても、繰り返し施行した吸着で、一定の効果が期待できたのではないかと考えた。したがって、カラム自体のAQP4との親和性が大きな問題ではなかったかと推察した。他の原因としては、IAPPの吸着物質とは成熟B細胞由来のIgGを主体とした自己抗体である以上、サイトカインやCD4⁺8⁺T細胞、CD4⁺8⁺T細胞、NK細胞などは免疫吸着されなため、本症例への細胞性免疫の関与も考えられる。また、いかに免疫吸着による自己抗体の除去を行おうとも、抗AQP4抗体による組織の強い炎症の結果、水チャネルの機能不全が要因となり、疾患が発症するのではないかという可能性も考えられる。しかし現段階ではAQP4は疾患マーカー、活動性マーカー以上の役割が解明されておらず、今後の研究を待たなくてはならない。より効果的な免疫吸着カラムの開発が期待される。

謝辞：本原稿の執筆に関し貴重なお時間を割き、ご校閲ならびにご意見を頂きました新潟大学脳研究所 臨床神経科学部門 神経内科学分野の西澤正豊教授および同教室の河内 泉助教、そして同大大学院医歯学総合研究科 視覚病態学分野の高木峰夫講師に対し、この場をお借りして深謝させて頂きたいと存じます。

本論文の要旨は第46回日本神経眼科学会総会(新潟)において、学術展示にて発表した。

文 献

- 1) Smith CH : Optic neuritis. In : Miller NR, Newman NJ (eds) ; Walsh & Hoyt's Clinical Neuro-Ophthalmology, 6th ed. 293-347, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2005
- 2) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2 : 117-127, 2003
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004
- 4) 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
- 5) 田中恵子 : 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎. *眼科* 51 : 431-437, 2009
- 6) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999
- 7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al : Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66 : 1485-1489, 2006
- 8) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al : Plasma exchange for severe optic neuritis : treatment of 10 patients. *Neurology* 63 : 1081-1083, 2004
- 9) 渋谷統寿, 末永章人 : 免疫吸着材の吸着特性. *Clinical Engineering* 2 : 335-338, 1991

痙攣と視神経炎を反復した抗 NMDA 受容体脳炎の 10 歳女児例

本山 りえ¹⁾ 白石 一浩²⁾ 田中 恵子³⁾ 木下真幸子⁴⁾ 田中 正美^{1)*}

要旨：反復性の視神経炎・痙攣が副腎皮質ステロイド依存性に再燃する抗 NMDA 受容体抗体陽性の 10 歳女児例を報告する。中枢神経内での IgG 産生や脊髄液でのみ抗 NMDA 受容体抗体がみとめられたことは、病変形成への抗体関与を示唆している。本例は世界で 2 例目の視神経炎合併例であるが、視神経脊髄炎合併の可能性を否定できず、今後の症例の集積が必要である。

(臨床神経 2010;50:585-588)

Key words：抗 NMDA 受容体抗体脳炎、抗アクアポリン 4 抗体、多発性硬化症、視神経脊髄炎、視神経炎

はじめに

以前、本邦で「若年女性に好発する急性非ヘルペス性脳炎」として報告された一群の多くは、N-methyl-D-aspartate (NMDA) に対する抗体を有する卵巣奇形種関連傍腫瘍性抗 NMDA 受容体脳炎¹⁾と同一であることが判明した²⁾。腫瘍をともなわないこともあるので広義には抗 NMDA 受容体脳炎と呼ぶ³⁾。小児例は成人例とはことなり、行動異常や痙攣、不随意運動がみとめられ、腫瘍を合併することはまれとされる⁴⁾⁵⁾。

ステロイド依存性に痙攣と視神経炎を反復し、脳 MRI で髄膜に造影病変がみとめられ、視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica : NMO) や多発性硬化症 (MS) がうたがわれた 10 歳女児例の脊髄液中に抗 NMDA 受容体抗体がみとめられた。本報告は再発性視神経炎を呈し、抗 NMDA 受容体抗体が陽性であった世界で 2 例目の報告である。

症 例

患者：10 歳、女児

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：2008 年 12 月、左視力低下が出現し、近医で視神経炎と診断され、プレドニゾロン (PSL) 内服にて 2~3 週間で改善し、漸減中止された。

2009 年 2 月、痙攣発作が出現し、10 分間程意識が消失した。近医にて脳 MRI で皮質に造影病変がみとめられ (Fig. 1a)、脊髄液検査では細胞数 122/μl、蛋白 46mg/dl、IgG index 0.72、オ

リゴクローナルバンド (OCB) 陰性であった。抗アクアポリン (AQP) 4 抗体をふくむ各種抗体は陰性であった。神経学的に異常はなかったが 37~38℃ 台の発熱が続き、5 日間ステロイドパルス療法が施行され、造影病変は消失した。パルス後の PSL 内服は 3 月末に漸減中止された。

PSL 中止 1 週間後、右視神経炎が発症した。他の神経学的異常所見はなかったが、脳 MRI で皮質下白質に多発性造影病変がみとめられた (Fig. 1b)。髄液検査では細胞数 21/μl、蛋白 36mg/dl、IgG index 1.67 であった。5 日間ステロイドパルス療法後症状は改善し、造影病変は消失した。パルス後の PSL 内服は 5 月中旬に中止された。

PSL 中止 3 週間後、意識障害をともなう顔面痙攣が出現した。脊髄液検査では細胞数の軽度上昇、IgG index 0.8 があり OCB は陰性であった。脳 MRI で頭頂葉に造影病変がみとめられ (Fig. 1c)、5 日間ステロイドパルス療法施行した。1 カ月程 PSL の内服をおこなった。

2009 年 8 月初めに当科に入院した。

神経学的所見：意識は清明で知的に問題はなく、脳神経領域、運動および感覚系に特記すべき所見はなかった。眼科的には視力低下はなく、中心フリッカー値は正常で、その他にも所見はなかった。

入院後経過：PSL 中止 3 日目より感染徴候や自覚症状をともなわない 37~38℃ 台の発熱が出現し、脳 MRI では両側大脳半球くも膜下腔に造影効果をとともなう高信号域をみとめた (Fig. 1d)。PSL 中止 10 日後、右顔面から始まる意識障害をとともなう全身痙攣が出現した。この直後に脊髄液を採取した。ステロイドパルス療法 5 日間を 2クール施行後、解熱して造影病変も消失した。2010 年 3 月まで、PSL 治療を継続して

*Corresponding author: 国立病院機構宇多野病院 MS センター [〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町 8]

¹⁾国立病院機構宇多野病院 MS センター

²⁾同 小児科

³⁾金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科)

⁴⁾国立病院機構宇多野病院発作科

(受付日：2010 年 5 月 21 日)

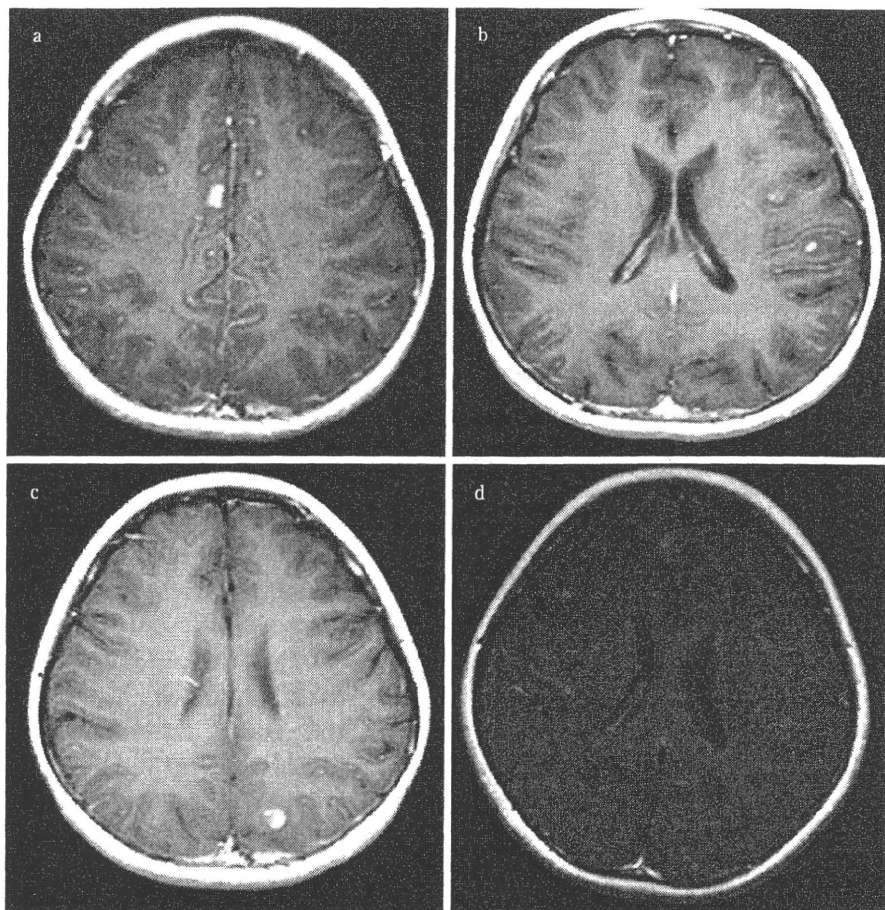


Fig. 1 Brain MRI findings during the clinical course. Gadolinium-enhanced T₁-weighted images (TR=471msec, TE=14msec) show cortical (a), multiple subcortical white matter (b, c), and leptomeningeal enhancement (d).

おり、その後、痙攣などは出現していない。脊髄MRIでは異常所見はなかった。

検査所見：検血、検尿生化学に異常はなく、赤沈値は1時間値28mm、CRP 0.43mg/dl、IgG 656mg/dl、IgA 135mg/dl、IgM 86mg/dl、C3 165mg/dl(正常値：86~160)、C4 73mg/dl(17~45)、CH50 65.1U/ml(32~49)、ACE 8.0mU/ml(6.6~21.4)、リゾチーム 8.8μg/ml(5.0~10.2)、抗核抗体や抗甲状腺抗体などの各種自己抗体や抗AQP4抗体、抗α-enolase抗体、抗glutamic acid decarboxylase(GAD)抗体は陰性であった。痙攣再発3日前の脳波では棘波と徐波がみとめられた(Fig. 2)。

脊髄液所見：細胞数145/μl(単核球251/3、多核球184/3)、蛋白40mg/dl、MBP 59.7pg/ml(102以下)、OCB(等電点電気泳動法)4本陽性、IgG index 0.65(0.59以下)⁶⁾であった。

反復性視神経炎はあるが、PSL反応性の痙攣がみとめられたため、抗NMDA受容体抗体の測定をおこなった。抗体の検出⁷⁾は著者らの一人(KT)により施行された。抗NMDA受容体の測定は、グルタミン酸受容体NR1およびNR2サブユニットそれぞれのcDNAを発現ベクターに挿入し、HEK293細胞にtransfectして、患者検体および、市販の抗NR1/NR2

抗体(ウサギ)を一次抗体、FITC-抗ヒトIgGおよびPE-抗ウサギIgGを二次抗体として二重染色を施し、重なり合う染色パターンを陽性として検出した。入院後に痙攣発作が出現した日の血清(希釈率1:40)では陰性だったが、脊髄液(1:4)で陽性であった。

考 察

自験例ではPSL依存性で、PSLを中止するたびに再燃しており、MSの可能性は低いと考えられた。この経過はむしろNMOを示唆するが脊髄炎や抗AQP4抗体、LCLはなく、脊髄液のIgG index亢進やOCBは中枢神経内でのIgG産生を意味するし、血清では陰性で脊髄液で抗NMDA受容体抗体がみとめられたことは、中枢神経病変の形成に抗NMDA受容体抗体が深く関与していることを示唆している。NMDA受容体脳炎で髄膜が造影されることは記載があり⁸⁾、脳MRI所見も矛盾しない。

最近、NMDA受容体脳炎発症後に視神経炎と脊髄炎を反復する15歳例が報告された。発症当時の所見がNMDA受容体脳炎に典型的であったこと、免疫プロットで同定されてい

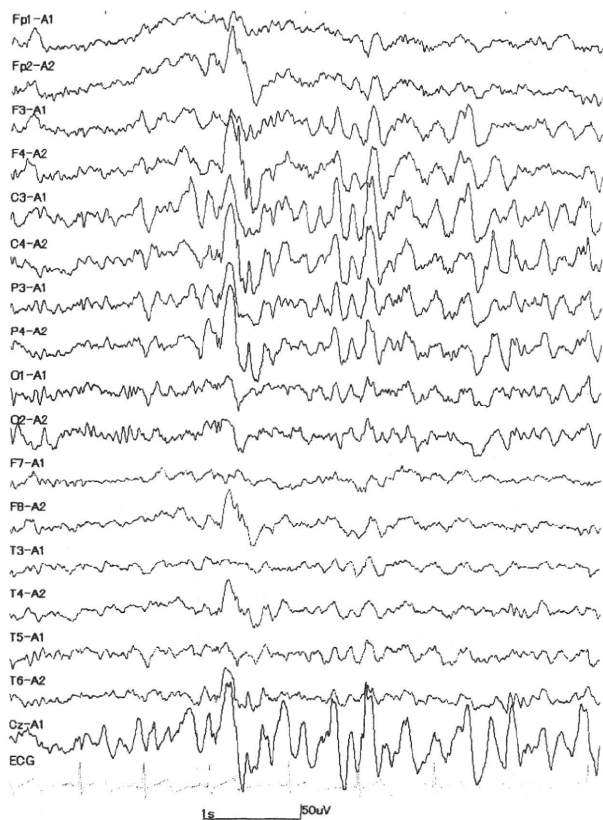


Fig. 2 Electroencephalography on admission. Electroencephalography during sleep shows epileptic activities in the bilateral frontal, central, and parietal regions.

ないものの他の抗神経抗体がみつめられたことから、NMDA受容体脳炎後にエピソード・スプレディングをおこして、seronegative NMO が合併したと考えられた⁸⁾。Kruer 例も自験例も将来抗 AQP4 抗体が陽性になる可能性は否定できないが、自験例では視神経炎で発症し、2カ月後には痙攣を呈しており、エピソード・スプレディングは考えがたい。NMDA受容体は神経細胞表面に発現しており、NMO 類似の病変形成に抗NMDA受容体抗体が関与しうるか否かは不明で、

NMDA受容体脳炎と視神経との関連については類似例の集積を待ちたい。

本例の要旨は第22回日本神経免疫学会学術集会(2010年3月17~19日、東京)で発表した。また、厚生労働省の「厚生労働科学研究費補助金」からの補助による。抗 α -enolase抗体を測定していただきました。福井大学第2内科・米田 誠先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Dalmau J, Tüzün E, Wu H-Y, et al. Paraneoplastic anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36.
- 2) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: Relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Int Med* 2009;48:673-679.
- 3) Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008;7:1091-1098.
- 4) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009;66:11-18.
- 5) Dale RC, Irani SR, Brilot F, et al. N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in pediatric dyskinetic encephalitis lethargica. *Ann Neurol* 2009;66:704-709.
- 6) 田中正美, 荒木保清, 田中恵子. 髄液 IgG index の日本人正常値. *神経内科* 2010;72:337-338.
- 7) 田中恵子. 抗NMDA受容体抗体陽性例の臨床的特徴に関する検討. 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業「急性脳炎・脳症のグルタミン酸受容体自己免疫病態の解明・早期診断・治療法確立に関する臨床研究」研究班平成20年度報告書. p. 127-128.
- 8) Kruer MC, Koch TK, Bourdette DN, et al. NMDA receptor encephalitis mimicking seronegative neuromyelitis optica. *Neurology* 2010;74:1473-1475.

Abstract

Anti-NMDA receptor antibody encephalitis with recurrent optic neuritis and epilepsy

Rie Motoyama, M.D.¹⁾, Kazuhiro Shiraishi, M.D.²⁾, Keiko Tanaka, M.D.³⁾,
Masako Kinoshita, M.D.⁴⁾ and Masami Tanaka, M.D.¹⁾

¹⁾MS Center, Utano National Hospital

²⁾Department of Neuropediatrics, Utano National Hospital

³⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

⁴⁾Department of Neurology, Utano National Hospital

A previously healthy, 10-year-old girl developed left optic neuritis that treated with oral prednisolon (PSL). During the following 8 months, the patient exhibited right optic neuritis 3 days after discontinuation of PSL therapy and three episodes of epileptic seizures 3 weeks after PSL withdrawal. Cerebrospinal fluid (CSF) examination revealed pleocytosis (mononuclear cells), increased IgG index, and positive oligoclonal IgG expression. Brain MRI showed multiple cortical, subcortical, and leptomeningeal enhanced lesions. However, spinal cord MRI revealed no lesions. Neither autoantibodies to nuclear, thyroid, α -enolase, glutamic acid decarboxylase, nor aquaporin 4 was detected. However, anti-NMDA receptor antibodies (NMDAR-Ab) were present in her CSF.

This patient is the second reported case of NMDAR-related encephalitis with recurrent optic neuritis. The possibility of seronegative neuromyelitis optica (NMO) could not be ruled out for the symptom of recurrent optic neuritis. However, the presence of NMDAR-Ab in the CSF together with increased IgG index and oligoclonal IgG bands, which are usually negative in NMO suggested that this patient is NMDAR-related encephalitis combined with rare symptom of optic neuritis for this type of encephalitis, though we need to wait larger number of patients' accumulation to conclude that the optic neuritis could be one of the features of NMDAR-related encephalitis.

(Clin Neurol 2010;50:585-588)

Key words: Anti-NMDA receptor antibodies encephalitis, anti-aquaporin 4 antibodies, multiple sclerosis, neuromyelitis optica, optic neuritis

経過中にposterior reversible encephalopathy syndrome(PRES)と
甲状腺癌を合併した視神経脊髄炎の47歳女性例

嶋崎 晴雄¹⁾ 安藤 綾子¹⁾ 中村 優子¹⁾
神林 崇²⁾ 田中 恵子³⁾ 中野 今治¹⁾

要旨 症例は47歳、女性。脳幹病変を生じ視神経脊髄炎を発症した後軽度の高血圧でposterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)を生じた。約1年後、抗aquaporin 4抗体陽性と判明し、右視神経と長大な脊髄病巣が出現して視神経脊髄炎の再発を来した。入院中発見された甲状腺癌を切除後、脳病変が新たに生じたが、ステロイド治療で徐々に症状は改善した。視神経脊髄炎では、軽度の高血圧でもPRESを生じ、悪性腫瘍が後で顕在化する可能性がある為、慎重な内科的管理が必要であると考えられた。

[日内会誌 99: 1913~1915, 2010]

Key words : 視神経脊髄炎, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), 傍腫瘍症候群, オレキシン

症 例

患者：47歳、女性。主訴：痙攣。既往歴、家族歴：特記事項なし。現病歴：2006年4月頃より嘔吐、5月上旬より回転性めまい、複視、右手感覚障害が出現。頭部MRIで延髄にT2高信号域を認め、ステロイド治療を受け改善した。5月下旬に頭部打撲し、10分間程全身性痙攣を生じ、頭部MRIで両側後頭葉病変を認めたため、当科に入院した。入院時現症：血圧154/82 mmHg、脈拍128/分と軽度高血圧、頻脈を認めた。胸腹部に異常所見なし。神経学的所見では、意識はJCS I-1、左同名半盲、左眼内転障害、水平性注視方向眼振、不明瞭言語および右上下肢軽度筋力低下が見られた。感覚系と自律神経系は異常

なし。入院時検査所見：白血球数は14,700/ μ lと増加。抗核抗体80倍、抗SS-A抗体16倍と陽性で、CPK 268 mU/ml、乳酸37.6 mg/dlと上昇。髄液細胞数14/ μ lと軽度増加を認めた。入院時頭部MRI：両側後頭～頭頂葉のFLAIR、拡散強調画像、apparent diffusion coefficient (ADC) mapで高信号、右延髄にFLAIRで高信号域が観察されたが(図1A)、造影効果は無し。2週後の頭部MRIでは、両側後頭～頭頂葉のFLAIR高信号は消失し、PRESと考えた。延髄の高信号は残存していた(図1B)。入院後は痙攣の再発無く、血圧管理のみで症状は改善した。その後、外来通院していたが、2007年9月より右下肢筋力低下、便秘、排尿困難が出現し、当科に再入院した。

[第567回関東地方会(2009/11/14)推薦][受稿2010/03/04, 採用2010/03/16]

¹⁾ 自治医科大学内科学講座神経内科学部門、²⁾ 秋田大学神経運動器学講座精神科学分野、³⁾ 金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

A case of neuromyelitis optica complicated by posterior reversible encephalopathy syndrome and a papillary thyroid cancer. Haruo Shimazaki¹⁾, Ayako Ando¹⁾, Yuko Nakamura¹⁾, Takashi Kanbayashi²⁾, Keiko Tanaka³⁾ and Imaharu Nakano¹⁾ : ¹⁾ Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Jichi Medical University, Shimotuke, ²⁾ Department of Neuropsychiatry, Akita University School of Medicine, Akita and ³⁾ Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa.

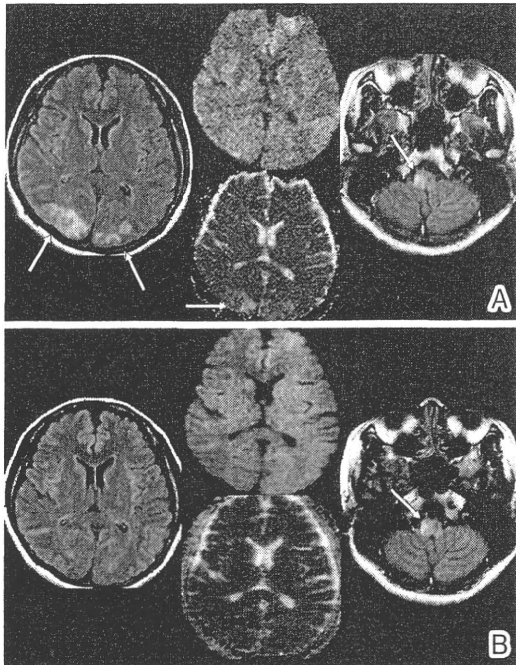


図1. 初回入院時頭部MRI (2006年6月)
 A: 入院時の頭部MRI. 両側後頭から頭頂葉にかけてFLAIR (左), 拡散強調画像 (中上), ADC map (中下) で高信号と, FLAIR (右) で右延髄に高信号域を認めた.
 B: 2週後の頭部MRI. 両側後頭から頭頂葉にかけてFLAIR高信号は消失しており, PRESと考えた. 延髄の高信号は残存し, 視神経脊髄炎の初発病変と考えた.

再入院時神経学的所見: 意識はJCS I-2で, 見当識障害あり. 右視力低下, 右眼瞼下垂, 両眼上下転障害, 左眼外転障害, 対光反射減弱あり. 右上肢, 両下肢の筋力低下があり, 両下肢腱反射は消失し, 両Babinski徴候は陽性であった. Th10以下の全感覚低下, 排尿困難, 便秘を認めた. 頭部MRI: 両側中脳から第3脳室周囲, 視床内側にFLAIR高信号域, 右視神経にgadolinium増強病変あり (図2A). 脊髄MRI: Th8-12のレベルの髄内に長大なT2高信号域あり (図2B). 血清抗aquaporin (AQP) 4抗体が陽性と判明し, 3椎体以上の長大な脊髄病変と視神経病変より, 視神経脊髄炎と診断した. メチルプレドニゾン 1,000 mg/日, 3日間のステロイドパルスを行

い, 症状は改善した. 再発予防のため, プレドニゾン 20 mg/日内服開始した. 初回入院時には見つからなかった甲状腺乳頭癌が発見され, 12月に手術となった. 術後, 傾眠状態となり, 呼吸状態が悪化し四肢麻痺となった為, 当科に転入した. 転科時頭部MRI: 第3脳室周囲, 中脳から橋被蓋, 第4脳室周囲に新たなFLAIR高信号の病変が出現した (図2C). また, 髄液中オレキシン濃度は感度以下の低値であった. メチルプレドニゾン 1,000 mg/日, 3日間のステロイドパルスを行い, 後療法をプレドニゾン 30 mg/日より漸減した. 徐々に傾眠傾向, 四肢麻痺は改善し, 転院となった.

考 察

近年, 抗AQP4抗体の発見により, 多発性硬化症から視神経脊髄炎という疾患概念が独立した¹⁾. 視神経脊髄炎では, 視神経病変や3椎体以上にわたる長い脊髄病変を来しやすい²⁾. 脳病変も稀でなく, AQP4が多く発現する視床下部や第3, 4脳室周囲に多い³⁾. 本症例では, まず延髄病変が生じ, 約1年後の再発時に3椎体以上の長大な脊髄病変と視神経病変, 脳病変を来した. 血清抗aquaporin (AQP) 4抗体が陽性で, 視神経脊髄炎と診断した. 先行した延髄病変はすぐに消失せず, 視神経脊髄炎の病変であったと考えるのが妥当であろう. また, 甲状腺癌術後に傾眠傾向を来した原因は, 髄液オレキシン濃度低値のためと考えた⁴⁾.

PRESは, 高度の高血圧や, 免疫抑制薬使用中などに多く発症する⁵⁾. 本例の様にPRESを来した視神経脊髄炎は, 5例報告がある⁶⁾. それらの例では, 高度な高血圧でなく, 不安定な血圧や, 免疫グロブリン療法などがPRES発症の引き金となっている. AQP4自己免疫による水透過性障害が素因と推定される. 水透過性と脳実質の浮腫に関しては, 水透過性障害が起きると血管原性浮腫を生じ, 本例の様にMRIのADC mapで高信号となる. 一方, 水透過性亢進が起こると細胞障害性浮腫が生じ, ADC mapで低信号となる.

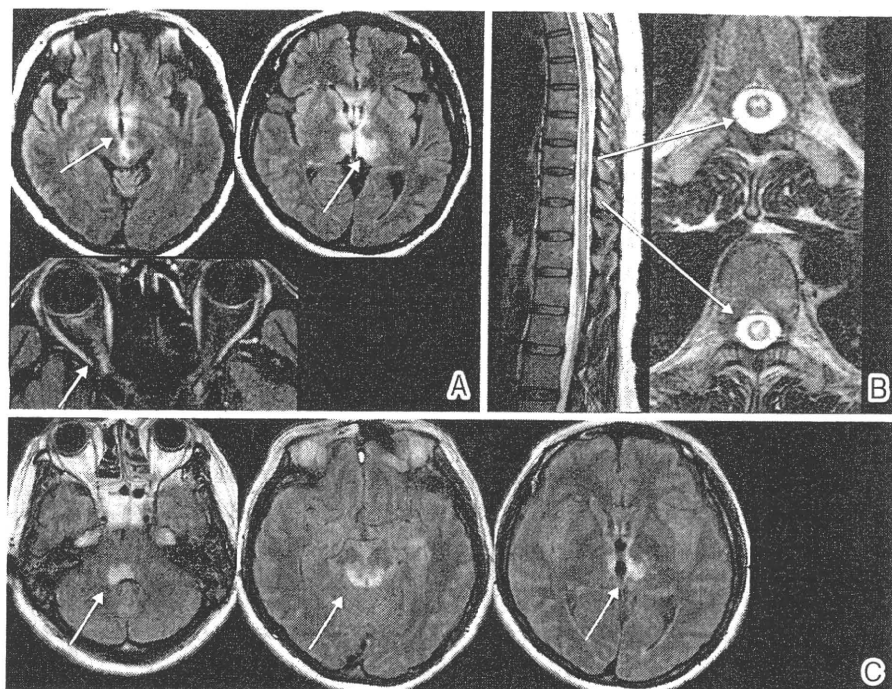


図2. 再入院時頭部、脊髄MRI (2007年9月), 転科時頭部MRI (2007年12月)
 A: 頭部MRI. 上段: 両側中脳から第3脳室周囲, 視床内側にかけてFLAIRで高信号域を認めた. 下段: 右視神経にgadolinium増強病変が確認された.
 B: 脊髄MRI. Th8-12のレベルの髄内に長大なT2高信号域を認めた.
 C: 転科時頭部MRI. 第3脳室周囲, 中脳から橋被蓋, 第4脳室周囲にFLAIR高信号域が新たに認められた.

NMO (視神経脊髄炎) によるPRES病変では血管原性浮腫が関与していると考えられる。

また, 傍腫瘍性に視神経脊髄炎が発症する可能性を指摘した報告がある⁷⁾. この報告の12例中, 5例は乳癌で, 他は肺癌, 胸腺癌, 子宮頸癌, 甲状腺癌などであった. しかし, 厳密には, 腫瘍組織でのAPQ4の発現を確認する必要がある⁸⁾.

視神経脊髄炎では, 軽度の高血圧でもPRESを生じ, 悪性腫瘍が後で顕在化することがあり, 慎重な血圧管理や, 悪性腫瘍が潜在する可能性を念頭に置く必要があると考えた。

文 献

- 1) Lennon VA, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112, 2004.
- 2) Wingerchuk DM, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66: 1485-1489, 2006.
- 3) Pittock SJ, et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63: 964-968, 2006.
- 4) Kanbayashi T, et al: Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis: new neurochemical and immunological implications. *Arch Neurol* 66: 1563-1566, 2009.
- 5) Bartynski WS: Posterior reversible encephalopathy syndrome, part 1: fundamental imaging and clinical features. *Am J Neuroradiol* 29: 1036-1042, 2008.
- 6) Magana SM, et al: Posterior reversible encephalopathy syndrome in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 72: 712-717, 2009.
- 7) Pittock SJ, et al: Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 65: 629-632, 2008.
- 8) 田中正美, 田中恵子: Paraneoplastic NMOは存在しうるか? *神経内科* 70: 223, 2009.



抗aquaporin-4 抗体陽性症例の治療経験*

小田 哲也** 荻田 典生** 濱口 浩敏**
田中 恵子*** 戸田 達史**

Key Words : anti-aquaporin-4 antibody, multiple sclerosis, neuro-myelitis optica, prednisolone, interferon β 1b

はじめに

近年, neuromyelitis optica (NMO) の患者血清中に NMO-IgG と呼ばれる抗体が証明され, 本邦の視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) の一部でも NMO-IgG が陽性となる症例があることが確認された¹⁾. その後, この NMO-IgG の標的抗原として aquaporin-4 (AQP4) water channel protein が²⁾ 同定され²⁾, 本邦において多発性硬化症 (MS) と診断されていた症例の中で抗 AQP4 抗体陽性例の存在が明らかとなり^{3)~5)}, MS とは異なる疾患概念が提唱されている⁶⁾. われわれは, 当院で経験した抗 AQP4 抗体陽性例について調査した.

対象と方法

1996年1月から2008年6月に神戸大学医学部附属病院神経内科を受診し中枢神経系炎症性疾患と診断した96例の中で, MRI で3椎体以上に及ぶ長い脊髄病変 (long cord lesion : LCL) を認めた13例で抗 AQP4 抗体を測定した. 抗体検出系はヒト AQP4 全長 cDNA を作成し, 発現ベクターに組み込んで HEK293 細胞に transfect して発現さ

せ, 患者血清 IgG の反応を蛍光抗体法で検出した⁷⁾. 陽性と判明した10例を対象とし, 2009年6月までの臨床所見, 再発回数, 経過, 治療について診療録を元に調査した. 安定していた神経学的異常の悪化が24時間以上持続し, 前回のイベント発生から30日以上経過して認めた場合を再発とした. また, 慢性期治療の効果について検討した.

結 果

抗 AQP4 抗体陽性の10例は全例が女性であり, 平均発症年齢は42.4歳 (21~69歳) であった (表1). 初発症状は, 4例が視神経炎, 4例が脊髄炎であったが, 1例が中脳病変, 1例が脳梁, 皮質下白質, 中脳, 内包などに多発する病変であった. 全例が LCL を認めることから多くの症例で対麻痺を呈していた. 8例に視神経炎を認め, うち5例で失明や矯正視力が0.1以下の重度視力障害を認めた. 8例に MRI で大脳 (錐体路に沿った病変3例, 脳梁病変4例, 皮質下白質病変2例, 視交叉病変1例, 視床下部病変1例) あるいは脳幹病変 (中脳1例, 橋2例, 延髄2例) を認め, MS としては非典型的な病変をもつ症例もみられた.

* Clinical features and response to treatment in patients with positive anti-aquaporin-4 antibody. (Accepted June 23, 2010).

** Tetsuya ODA, M.D., Fumio KANDA, M.D., Hirotochi HAMAGUCHI, M.D. & Tatsushi TODA, M.D.: 神戸大学大学院医学系研究科神経内科学 [〒650-0017 兵庫県神戸市中央区楠町7-5-2]; Department of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan.

*** Keiko TANAKA, M.D.: 金沢医科大学神経内科学; Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

表 1 Clinical characteristics of anti-AQP4-Ab positive patients

Case	Age at onset (Years)	Disease duration (Months)	Lesion of onset	Relapse (times)	Type of relapse		MRI		EDSS		CSF findings		autoanti bodies	Treatment (Months)				
					ON	M	Brain	BS	LCL	Brain	BS	Acute phase		Stable phase	cell (/μl)	protein (mg/dl)	OB	PSL(-)/IFN(-)
1	43	47	ON	4	3	1	2	+	+	8.5	3.5	27	58	-	7	2.5	7	30.5
2	47	160	BS	12	4	8	0	+	+	6	4	3	49	-	61	39	10	50
3	42	89	M	12	5	6	3	+	+	8.5	7	6	68	-	16	9	22	27.5
4	34	106	M	6	3	5	1	+	+	8	7	1	78	-	15	7	10	74
5	32	32.5	ON	2	1	2	1	+	+	3.5	3	5	32	-	4.5	9	15	4
6	26	104	BS	10	1	9	0	+	+	9	7	332	509	-	16	4	0	6.5
7	21	56	ON	6	2	2	2	+	+	3.5	3	19	47	-	56	0	0	0
8	69	25	M	0	0	0	0	-	-	8	6.5	30	189	-	13	0	12	0
9	52	47	Brain	1	0	1	0	+	+	6	3.5	10	40	-	47	0	0	0
10	58	63	ON	9	2	7	0	+	+	9	9	2	50	-	-	-	-	-

ON : optic neuritis, BS : brainstem, M : myelitis, LCL : long cord lesion, EDSS : expanded disability status scale, CSF : cerebrospinal fluid, OB : oligoclonal band, ANA : antinuclear antibody, *Sjögren syndrome, PSL : prednisolone ≥10mg/day, IFN : interferon β.

2例は脊髄炎のみの症例であり、NMO診断基準は満たさなかった⁸⁾。Kurtzke's Expanded Disability Status Scale (EDSS)は極期で平均7.0, 安定期で平均5.4であった。急性期の髄液細胞数は平均43.5個/μl(1~332個/μl)と上昇していた。髄液オリゴクローナルバンド(OB)は全例陰性であった。抗核抗体は3例で陽性、口唇生検も含めた検査で確定したSjögren症候群の合併は2例であった。発症からの経過は平均73.0カ月(25~160カ月)、再発頻度は平均1.02回/年(0~1.71回/年)であった。

慢性期治療については、prednisolone (PSL)10mg/日以上の内服療法を7例(投与期間12~84カ月, 平均49.4カ月)で行い、そのうち6例でinterferonβ1b (IFNβ)使用歴(投与期間13~89カ月, 平均56.8カ月)があった。また、2例では慢性期治療は行わなかった。IFNβ投与開始30日以内の症状増悪あるいは再発を3例で認めた。全経過をPSL(10mg/日以上)内服療法の有無とIFN治療の有無で4群に分け、年間再発頻度を比較した(図1)。なお、免疫抑制剤併用例(Case 3, 6)はそれらの期間を除外した。また、転院したため治療歴が不明確な1例(Case 10)は治療検討からは除外した。IFNβ治療がなく、PSL単独治療を行った群(PSL(+)/IFN(-)群)は他の群と比較し再発頻度の有意な低下を認めた。また、PSL治療を行わずIFNβのみの治療群(PSL(-)/IFN(+))群)では再発頻度がもっとも高かった。両者の併用例群(PSL(+)/IFN(+))群)は無治療群(PSL(-)/IFN(-)群)と比較し再発頻度は低下傾向を示したが有意差はなかった($p=0.14$)。副作用として、IFNβを使用した6例中3例で治療開始後4~89カ月後に注射部位の皮膚潰瘍を認め、外科的治療を要した。

考 察

本邦における抗AQP4抗体陽性例の報

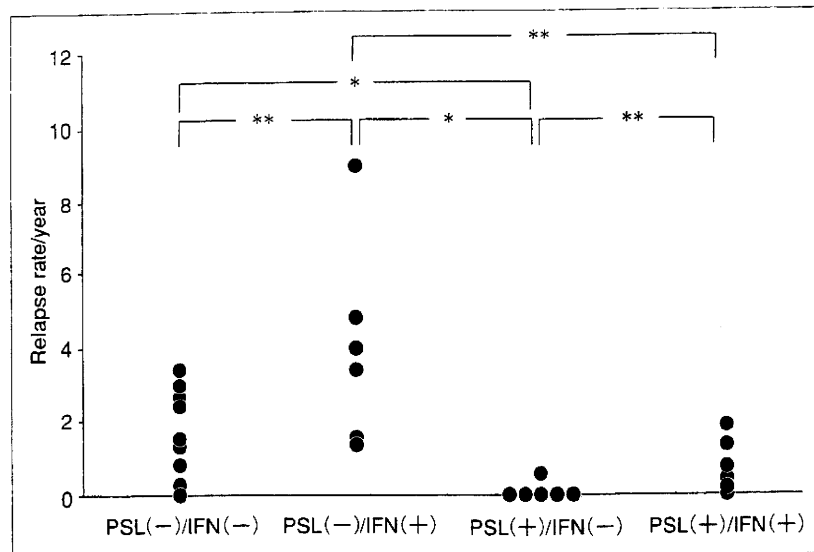


図1 Effect of treatment on relapse rate in each patient

Relapse rate was calculated numbers of exacerbation divided by period of year with or without each treatment. PSL(+): treatment with prednisolone ($\geq 10\text{mg/day}$). IFN(+): treatment with interferon β_{1b} (8 MIU/alternate day). *: $p < 0.01$, **: $p < 0.05$.

告では女性例が多く(88~100%), 発症年齢は古典的MS(CMS, 20歳代後半~30歳前後)よりも高齢(40歳前後)である。MRIで3椎体以上の長い脊髄病変を80%以上の症例で認め、重度の視力障害を合併し、EDSSは5.5前後と重症例が多く、抗核抗体や抗SSA/SS-B抗体などの自己抗体陽性例や自己免疫疾患の合併も多いとされている。また、髄液OBは陰性例が多くを占める。このように抗AQP4抗体陽性例はCMSとは異なった共通の臨床的特徴を有すると考えられているが、われわれの調査した10例も過去の報告例と同様の傾向を認めた³⁾⁻⁵⁾。

MSでは再発抑制療法として効果が証明されていないPSL長期内服治療であるが、NMO症例では低用量PSL内服療法により再発頻度が低下したという報告がある⁹⁾。われわれの抗AQP4抗体陽性例のうち、PSL内服単独療法(10~20mg/日)を行った症例では、IFN β 併用群や無治療の場合と比較し年間再発頻度の有意な低下を認めた。さらにPSL減量あるいは中止後3カ月以内にLCLで再発した症例を3例認めた。PSL内服療法中は急な減量や休薬が再発のリスクとなる可能性も指摘されており⁹⁾、注意が必要である。

一方、MSにおいて再発予防に有効性が確立し

ているIFN β 療法であるが、重度の視神経炎や脊髄病変を有する症例、あるいはNMO症例において治療後に増悪を認めた報告¹⁰⁾⁻¹²⁾や、NMO症例においてIFN β 療法は免疫抑制剤と比較して再発予防効果が乏しい¹³⁾、抗AQP4抗体陽性例は陰性例と比較してIFN β の再発予防効果は乏しい⁴⁾、NMO症例ではIFN β 治療は再発予防効果が乏しい¹⁴⁾¹⁵⁾などの報告がある。われわれの症例では3例でIFN β 投与開始後30日以内の増悪や再発を認めていた。再発頻度については、PSL($\geq 10\text{mg/日}$)を併用しないでIFN β のみの治療を行った場合にもっとも高く、PSLとの併用時には無治療群よりも低下傾向を示したが有意差はなかった。IFN β 治療が有効であったMS例では治療によりサイトカインが1型ヘルパーT細胞(Th1)から2型ヘルパーT細胞(Th2)へシフトする¹⁶⁾が、抗AQP4抗体陽性症例はIFN β 治療を行っていない状態で免疫学的にTh2シフトしている¹⁷⁾という報告もあり、IFN β 治療の効果が乏しい一因かもしれない。今回の調査は少数例の検討であるが、PSL10mg/日以上の内服療法が有効であることが示された。今後、再発予防治療については大規模な症例の蓄積が重要である。MS症例においてIFN β 治療に伴う皮膚潰瘍の発生頻度は7%¹⁸⁾や8%¹⁹⁾との

報告がある。その発生機序については、注射手技の不正確さ¹⁹、IFN β 自体の内因性メディアエーター産生作用や血管攣縮作用²⁰、患者での血小板凝集能の亢進とIFN β による血栓形成の促進²¹などが指摘されているが、現在のところよくわかっていない。われわれの経験した皮膚潰瘍が発生した3症例では注射手技に大きな問題はなかった。また、重度の視神経炎や脊髄病変を有するMS症例においてIFN β 治療で皮膚潰瘍を認めた¹⁰、NMO症例はMS症例に比べIFN β 治療で皮膚潰瘍が多い傾向があった¹⁵とする報告もあり、抗AQP4抗体陽性症例における皮膚潰瘍の発生は病態に関連した原因も推察される。

結 語

われわれの経験した抗aquaporin-4 (AQP4)抗体陽性例は全例女性で重症例が多く、prednisolone少量内服療法(10mg/日以上)の再発予防効果が示唆された。Interferon β 1b治療を行った6例中3例で皮膚潰瘍を認めた。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
- 2) 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* 2005; 202: 473-7.
- 3) 田中恵子. 多発性硬化症における抗アクアポリン4抗体の診断的意義. *臨床神経* 2007; 47: 852-4.
- 4) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007; 130: 1206-23.
- 5) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007; 130: 1235-43.
- 6) 糸山泰人. 変わりつつある疾患の概念—視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)と視神経脊髄炎(NMO). 柳澤信夫, 篠原幸人, 岩田 誠, ほか・編. *Annual Review 神経* 2008. 東京: 中外医学社; 2008. p. 238-45.
- 7) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler* 2007; 13: 850-5.
- 8) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
- 9) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007; 13: 968-74.
- 10) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; 252: 57-61.
- 11) 清水 潤, 長谷川路子, 後藤 順, ほか. 多発性硬化症の診断のもとにIFN- β 治療を行い急性増悪を認めた7症例の臨床像解析. 厚生労働科学研究費補助金免疫性神経疾患に関する調査研究. 平成18年度 総括・分担研究報告書. 東京: 厚生労働省; 2007. p. 54-6.
- 12) Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 2008; 255: 305-7.
- 13) Papeix C, Vidal J-S, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007; 13: 256-9.
- 14) Tanaka M, Tanaka K, Komori M. Interferon- β 1b treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 2009; 62: 167-70.
- 15) Uzawa A, Mori M, Hayakawa S, et al. Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2010; 17: 672-6.
- 16) Mei FJ, Osoegawa M, Ochi H, et al. Long-term favorable response to interferon beta-1b is linked to cytokine deviation toward the Th2 and Tc2 sides in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2006; 246: 71-7.

- 17) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler* 2009 ; 15 : 834-47.
- 18) Gaines AR, Varricchio F. Interferon beta-1b injection site reactions and necroses. *Mult Scler* 1998 ; 4 : 70-3.
- 19) 松井 真, 小澤恭子, 西口悦子, ほか. Interferon- β 1b治療早期における多発性硬化症患者のquality of lifeの検討. *神経治療* 2003 ; 20 : 459-63.
- 20) Webster GF, Knobler RL, Lublin FD, et al. Cutaneous ulcerations and pustular psoriasis flare caused by recombinant interferon beta injections in patients with multiple sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 1996 ; 34 : 365-7.
- 21) Elgart GW, Sheremata W, Ahn YS. Cutaneous reactions to recombinant human interferon beta-1b : The clinical and histologic spectrum. *J Am Acad Dermatol* 1997 ; 37 : 553-8.

<Abstract>

Clinical features and response to treatment in patients with positive anti-aquaporin-4 antibody.

by

Tetsuya ODA, M.D., Fumio KANDA, M.D.,

Hirotohi HAMAGUCHI, M.D.,

*Keiko TANAKA, M.D. & Tatsushi TODA, M.D.

from

Department of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine, Kobe, Hyogo 650-0017, Japan and

*Department of Neurology, Kanazawa Medical University, Ishikawa, Japan.

We studied clinical features of 10 patients who were positive for serum anti-aquaporin 4 (AQP4) antibody. Mean age at disease onset was 42.4 (21–69) years. All of the patients were female and had a long cord lesion (LCL). Five had severe optic neuritis. The mean score on Kurtzke's EDSS was 7.0 (3.5–9) during exacerbations. Long-term oral steroid therapy with prednisolone (10–20mg/day) was administered in seven patients and interferon-beta (IFN β) therapy was commenced in six patients. Oral prednisolone therapy without interferon-beta therapy resulted in statistically significant reduction of relapse rate ($p < 0.05$). The relapse rate was highest in IFN β therapy without prednisolone. Three patients with IFN β therapy had skin ulcer at injection sites. Our study suggested that oral prednisolone therapy could reduce relapse rate in anti-AQP4-positive patients.

* * *



傍腫瘍性神経症候群の発症機序

Pathogenesis of Paraneoplastic Neurological Syndromes

田中 恵子*

Keiko Tanaka*

Abstract

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are thought to be caused by autoimmune processes triggered by the cancer and directed against antigens common to both the cancer and the nervous system. There are several clinical phenotypes in combinations with the neurological syndromes, origin of cancer and the specific autoantibodies.

PNS with antibodies against channel receptors on the cell surface tend to respond favorably to antibody-depletion therapies; this suggests that the antibodies detected in these PNS groups are closely related to their pathogenesis. PNS having the antibodies against intracellular proteins might be caused by cytotoxic T cell-mediated cell death. This is because the following findings; 1) the prominent mononuclear cells in CSF, 2) the infiltration of inflammatory cells, mainly CD8+ T lymphocytes, in the tumor and the nervous tissue. In addition, T cell receptor usage of infiltrated T lymphocytes in the affected CNS lesions has been shown to be oligoclonal.

We observed that the disease model could not be produced using only anti-intracellular antibodies such as anti-Yo or anti-Hu antibodies, but that CTL activity could be induced in CD8+ T cells isolated from the peripheral mononuclear cells obtained from PNS patients with anti-Yo or anti-Hu antibodies. The anti-Yo- or anti-Hu-antibody-positive patients possess common human leukocyte antigen (HLA) class I motifs. This implies that in patients with anti-Yo or anti-Hu antibodies, the presentation of the certain antigen peptides on the cell surface could be used to stimulate CD8+ T lymphocytes that could attack their target tissues as effectors. Antigen-specific CTL-mediated cell death has been observed in cancer immunology and PNS appears to be a potential candidates for a future CTL-mediated neurological disease model.

Key words : autoantibody, cell surface antigen, intracellular antigen, cytotoxic T cells, disease model

はじめに

担癌患者に生じる神経疾患で、腫瘍と密接に関連し、免疫学的機序が関与すると考えられる一群を傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndromes : PNS) と称する。PNS は悪性腫瘍患者全体の 1%前後に生じる比較的稀な病態と考えられているが、診断のマーカーとなる自己抗体の検出方法の進歩や、PET-CT などによる腫瘍診断技術の進歩に伴い、多彩な神経症状を生

じ得るさまざまな症例が知られるようになった。抗体が検出されない場合も多く、実際の頻度はより高く、かつ症候の広がりも多彩である可能性がある。

従来より PNS としてよく記述される典型例は、①亜急性に小脳失調が進行する中高年女性で、血清・髄液中に小脳 Purkinje 細胞に結合する自己抗体 (抗 Yo 抗体) が検出され、ほどなく子宮癌・卵巣癌・卵管癌・乳癌などが発見される、という亜急性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration : PCD)、②亜急性感覚性運動失調型ニューロパシー、または辺縁系脳炎の病像を呈

* 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) Department of Neurology, Kanazawa Medical University, 1-1 Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

し、神経細胞の核に反応する自己抗体(抗 Hu 抗体)が検出される肺小細胞癌の一群、③Lambert-Eaton 筋無力症候群(myasthenic syndrome) (LEMS) を呈し、電位依存性カルシウムチャネル(voltage-gated calcium channel: VGCC) に対する抗体を伴い SCLC を有する群(paraneoplastic LEMS)、④消化器癌などを有する高齢男性に多い皮膚筋炎、などが代表的病型と考えられている¹⁻⁴⁾。

PNS では腫瘍細胞と神経組織に共通に発現する抗原(onconeural protein) に対して生じた免疫反応が、神経組織を攻撃する機序が考えられている。この中には血清・髄液中に存在する抗体が重要な役割を担うと考えられる場合と、細胞傷害性T細胞の関与が考えられる場合がある。

I. 傍腫瘍性神経症候群における抗神経抗体

PNS の神経症候と自己抗体と腫瘍原発巣との間には、ゆるいながら一定の関連がある。特異的な自己抗体の検出は、多くの鑑別すべき疾患の中から PNS であることを診断できる有力なツールとなるだけでなく、潜在的悪性腫瘍の早期発見につながるものである。PNS の60%以上の例では、神経症状発現時には悪性腫瘍の存在が捉えられないが、数カ月～数年を経て腫瘍が発見されたり、剖検で初めて小さな腫瘍が発見される場合もある。

筆者はこれまで、全国諸施設から依頼を受けた約3,000例の検体について、PNS 関連の抗神経抗体の解析を行ってきた。従来のウェスタンブロットや免疫組織化学で既知の抗体が検出された頻度は依頼検体全数の1%程度であり、陽性抗体として既知のものとの検出頻度は、Hu, Yo, CRMP-5, amphiphysin, Ma-2 抗体の順に高かったが、現時点では抗原が同定できないものの、何らかの抗体を有する例も多数存在する⁵⁾。また最近、細胞表面に発現する受容体やチャネル蛋白に対する抗体〔電位依存性カリウムチャネル(voltage-gated potassium channel: VGKC) に対する抗体や glutamate receptor (GluR), NMDA receptor (NMDAR) に対する抗体〕が検出される脳炎症状を呈する一群が注目を浴びている。これらの例で見出される抗体は、存在量が微量な抗原に対応するものである場合が多く、従来のスクリーニングウェスタンブロットでは検出が困難であり、免疫沈降法や抗原蛋白を細胞に発現させる間接蛍光抗体法などの異なる方法で検出する必要がある⁶⁻¹⁰⁾。

これらの抗原の多くは細胞の生存・維持に関わる重要な蛋白であることが多く、神経症状発現時には既に高力

価で、髄腔内での産生が考えられる状況で検出されるものが多いことから、抗体が神経障害に直接関与する可能性が考えられている。

1. 自己抗体の意義

健康人でも、さまざまな組織に反応する自己抗体や自己の組織に反応する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抗体である場合が多い。発生早期に胸腺や骨髄でのnegative selection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house keeping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、何らかの原因で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自己免疫病を発症する。この原因としては、いくつかの可能性が考えられている。通常は血液脳関門(blood brain barrier: BBB)の存在により末梢リンパ系に曝露されない中枢神経組織の“隔絶抗原”が、①BBBの破綻や未分化癌などにより免疫系に抗原提示がなされる状態、②ウイルスや薬物などが自己反応性B細胞に結合した場合、③それまで免疫寛容の状態にあったヘルパーT細胞が微生物感染による分子相同性機序で寛容状態が破綻した場合、④感染あるいは遺伝的原因によるポリクローナルなB細胞活性化が生じる場合、⑤感染などの炎症で過剰に産生されたサイトカインにより自己反応性リンパ球が活性化される場合、また、⑥制御性T細胞やB細胞の制御分子の不全状態、などが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、systemic lupus erythematosus (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。

一方で、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のかについては、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、蛋白のS-S結合を分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・

Table 自己抗体と神経症状

細胞内抗原に対する抗体	主たる神経症状	抗体での病態モデル作製の可否
Hu	PLE・PCD Subacute sensory neuropathy	-
Yo	PCD	-
Ri	POMS・PCD	-
Ma-2	PLE	-
CV2/CRMP-5	PCD・optic neuritis	-
amphiphysin	Stiff-person syndrome	+ ?
細胞表面抗原に対する抗体	主たる神経症状	抗体での病態モデル作製の可否
AChR	MG	+
mGluR1	PCD	+
VGKC	Neuromyotonia PLE	+
VGCC	LEMS・PCD	+
NMDAR	PLE	n. d.

[略語] PLE: paraneoplastic limbic encephalitis, PCD: paraneoplastic cerebellar degeneration, POMS: paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome, MG: myasthenia gravis, LEMS: Lambert-Eaton myasthenic syndrome, n. d.: not done

疾患モデルが作成できれば、その病因的意義は確立されたと考えられる。

一般的には、抗原が細胞表面に存在する場合は、抗体介在性に病変が生じ、細胞内奥深くにある抗原の場合は抗体の関与が乏しい、と考えられているが、抗体分子、特にIgGは細胞内に入り込むことが示されている¹¹⁾。抗原の呈示条件によっては核内にも入り得ることが抗核抗体で証明されている。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では、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し得るとされる¹²⁾。YoやHu抗原は、DNAやRNA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蛋白であり、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、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既に不可逆的な組織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がある。

しかし、細胞内抗原に対する抗体を有する例でも治療反応性のよいものがある。1例として、傍腫瘍性辺縁系脳炎の24%程度にみられるとされる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で比較的経過が良好といわれる¹³⁾。腫瘍が早期に

発見されやすい群である可能性はあるが、この場合、実際神経症状に関わるのがMa-2抗体であるとの証明はない。なんらかの免疫賦活状態では、アネルギーやトランスの状態にある、自己攻撃能力を有するリンパ球を活性化して、複数の抗体を産生する状況は十分想定できる。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関わる可能性も否定できないわけである。

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、VGCC抗体も陽性であった自験例では、肺小細胞癌に対する化学療法と免疫療法で神経症状が改善し、数年後には腫瘍も神経症状もほぼ寛解した。この症例では、神経症状に関与した多くの部分はVGCC抗体であるとも考えられ、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、両者の併存が見逃されたかもしれない。

II. PNSにおける神経障害機序

1. 神経障害に及ぼす抗体の役割

1) 主に細胞表面に存在する抗原に対する抗体が検出され、抗体の直接的関与が示唆される群 (Table)

一般に、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、機能分子を細胞外に表出している状態にあることが多いことから、チャネル機能を競合的に阻害したり、受容体蛋白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、早期に抗体を除去する、あるいは抗体産生抑制などの治療が良好な効果をもたらす可能性がある。

卵巣奇形腫を有する若年女性に多い抗 NMDAR 抗体陽性脳炎や胸腺腫が併存し抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AChR) 抗体を有する重症筋無力症、肺小細胞癌があり抗 VGCC 抗体を有する LEMS、抗 VGKC 抗体を生じる辺縁系脳炎やニューロミオトニアなどが該当する。

抗 AChR 抗体を有する重症筋無力症、抗 VGCC 抗体を有する LEMS、抗 VGKC 抗体を有するニューロミオトニアでは、神経筋接合部モデル系に抗体を含む血清を添加すると刺激伝導ブロックを生じることや、パッチクランプ法を用いて、抗体添加後に細胞膜電位が変化することなどより、抗体の直接的関与が証明されている^{14,15)}。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 Purkinje 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 Purkinje 細胞の Ca current が低下することが示されている¹⁶⁾。

このほかにも、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、①血漿交換療法により神経症状が改善する、②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、かつ抗原蛋白で動物を免疫することにより疾患モデルが作製される、ことが挙げられる。

次に、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、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疾患を以下に記す。

代表的なものとして、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。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、同様の臨床像を呈する症例で必ずしも検出されず、一方で、さまざまな背景疾患による focal epilepsy 患者にも抗 GluR3 抗体や GluRε2 (NR2A) に対する抗体が見出されたことから、Rasmussen 脳炎に対する GluR 抗体の病因への関与は議論のあるところである^{17,18)}。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り痙攣を誘発できること、抗体除去治療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¹⁹⁾。

SLE でも GluR のサブユニットである NR2A および 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 lupus での神経障害については、二重鎖 DNA に対する抗体が GluRε2 (NR2A+2B) と交叉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²⁰⁾。また、マウスを NR2A および NR2B に共通に存在するペプチドで免疫すると、高力価の dsDNA 抗体および NMDAR 抗体を産生する。この際に BBB を破綻させる処置をすると、動物に行動異常を生じる²¹⁾。

また、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、一過性の小脳失調を作出できたとの報告がなされている²²⁾。

Cancer associated retinopathy (CAR) では、網膜細胞の recoverin に対する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視神経細胞のアポトーシスを生じたことから、抗体介在性の病態が示唆されている^{23,24)}。

補体の関与に関しては、一般に PNS で補体の活性化を認めたとの報告は乏しいが、complement regulator protein CD59 が PCD 患者剖検小脳の Purkinje 細胞表面で欠落している²⁵⁾、傍腫瘍性オプソクロームス・ミオクロームス症候群の脳幹に補体の沈着を認めたなどの報告がある²⁶⁾。また、IgG subclass が検討された中では、抗 Yo および Hu 抗体は IgG1 が主体であり、補体活性化を介する組織傷害を生じる可能性も否定はできない。

2) 主に細胞内抗原を認識する抗体が検出され、神経障害への関連が疑われるが、病態モデルによる直接の証明がない群

細胞内の蛋白などに反応する抗体を生じる群の代表である、①肺小細胞癌を有し、感覚失調性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婦人科癌を伴い、亜急性小脳変性症を呈する抗 Yo 抗体陽性群、③乳癌を伴い、オプソクロームス・ミオクロームスを呈し、抗 Ri 抗体を有する群などでは、罹患神経組織と密接に関連する抗体が、病初期から高い力価で検出される。また、血清と髄液との抗体力価の比較では、抗体が中枢神経内で産生されること^{27,28)}、本症の剖検組織では、神経細胞や腫瘍に IgG の沈着がみられるなどの知見がある^{26,29)}。しかしながら、血漿交換やそのほかの

免疫療法で神経症状の改善が得られないことが多い。さらに、これらの抗体を用いた病態モデルの再現には成功していない。両抗体共に動物の脳内投与により IgG が神経細胞に取り込まれるものの^{11,30)}、神経細胞の変性消失はみられなかった。また、それぞれの抗体の対応抗原である HuD 蛋白や cdr2 蛋白を免疫することで、動物が高力価の抗体に持続的に曝露する状況にしても、疾患モデルは作製されなかった^{11,31-34)}。さらに、Carpentier らは神経芽細胞腫を誘導したマウスを HuD DNA で免疫し、抗 Hu 抗体が産生され、腫瘍の増大が抑制されたが、神経症状は出現しなかったとしている³⁵⁾。

これらの抗体に対する動物の感受性の差や能動免疫実験では、BBB で隔絶された神経細胞に有効に抗体を結合させることができたかなどの検討課題は残るものの、これら細胞内抗原に対する抗体を有する PNS については、抗体のみでの組織傷害は生じない可能性が高いと考えられる。

PNS では抗体産生に至る初期のトリガーは末梢リンパ系にあると考えられるが、中枢で神経組織傷害を生じるためには、抗体が BBB を通過する必要がある。

Sommer らは、抗 amphiphysin 抗体が陽性の乳癌を伴う stiff-person 症候群の血清 IgG を用いて、BBB を破壊するために、Lewis rat にあらかじめ活性化したリンパ球とともに抗体を投与することで、ラットに spasm/stiffness の症候が誘導され、ラットの神経組織内の血管壁に IgG の沈着がみられた³⁶⁾。

培養系での検討では、PCD の抗 Yo 抗体が Yo 抗原との結合部位とされる cdr2 leucine zipper domain に結合して、DNA 結合蛋白である c-myc との interaction を妨げ、neuronal apoptosis を誘導するとの論文がある³⁷⁾。また、腸管筋層神経細胞の培養系に抗 Hu 抗体を添加すると、細胞がアポトーシスに陥り、イレウスを生じる PNS (paraneoplastic gastrointestinal pseudo-obstruction) との関連が示唆されたが、これらの例での血漿交換療法は無効であった^{38,39)}。

筆者らは、培養神経細胞に抗 Hu 抗体陽性血清 IgG を添加したところ、神経細胞は傷害されず、むしろ分化が促進される現象を観察したことより、血清 IgG 分画に含まれる何らかの生理活性物質が神経細胞に影響を及ぼす可能性を指摘した⁴⁰⁾。

2. PNS の病態における細胞傷害性 T 細胞の役割

抗 Hu 抗体症候群、抗 Yo 抗体陽性群、抗 Ri 抗体を有する群などでは、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 (cytotoxic T cell : CTL) のマ-

カーである CD8 陽性 CD11b 陰性 T リンパ球が浸潤しており、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。血管周囲に浸潤するリンパ球は、CD4 陽性 T 細胞主体、神経実質内は CD8 陽性 T 細胞主体であった^{26,41-43)}。腫瘍組織での細胞浸潤は、CD8 陽性 T 細胞に加え、形質細胞の浸潤が目立つとの記載もある⁴⁴⁾。また、抗 Hu 抗体陽性脳炎/末梢神経障害の例で、血管周囲のみに CD20 陽性 T 細胞および B 細胞浸潤が観察されたとの報告もある⁴¹⁾。PNS 急性期の髄液では多くの場合、単核球の増加がみられるが、PCD ではこれらのほとんどが $\alpha\beta$ T 細胞で、その 40% が活性化されている⁴⁵⁾。

PCD では Yo 抗原特異的 T 細胞が末梢血、髄液で増えている^{45,46)}。抗 Hu 抗体陽性群の血中にも Hu 抗原特異的に反応する CTL が検出されている⁴⁷⁾。

また、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て、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 (未発表データ)。Voltz らも抗 Hu 抗体陽性 PNS の神経組織内に、免疫組織化学で T 細胞受容体の V β usage が限定されているとの報告をしている⁴⁸⁾。

このようなデータを踏まえ、PNS の一部では神経組織傷害に CTL の関与が考えられる。CTL が病変形成に関与する場合、細胞内抗原は、8~10 個のアミノ酸からなるペプチドのかたちで主要組織適合抗原 (major histocompatibility complex : MHC) class I 分子に結合して細胞表面に呈示され、CD8 陽性 T 細胞の T 細胞受容体 (T cell receptor : TCR) が MHC class I 分子とともに抗原ペプチドを認識して T 細胞が活性化される (Fig. 1)⁴⁹⁾。この場合、class I 分子に結合し得るペプチドには一定の規則性があり、2 番目、8~9 番目のアミノ酸が一定であることが必要である。筆者らは、抗 Yo 抗体陽性 PCD あるいは抗 Hu 抗体陽性 PNS では CTL が重要な役割を担う可能性を考え、本邦の抗 Yo 抗体陽性 PCD および抗 Hu 抗体陽性 PNS 例の HLA を解析した。その結果、Yo 抗体陽性者のほとんどが HLA class I の A24 およびそのペプチド型が共通であり、Hu 陽性者も B7 superfamily に共通のペプチド型を有していることを見出した^{50,51)} (Table)。そこで、HLA A24 に結合するペプチドモチーフを Yo 抗原蛋白のアミノ酸配列から探し出し、このペプチドを発現させた自己の細胞を標的として、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を報告してきた^{50,51)}。米国でも HLA A 2.1 陽性の PCD 3 例の末梢血で、HLA A 2.1 特異的