

佐藤 準一	分子ネットワークからみた多発性硬化症の創薬標的分子. 特集I 神経免疫の新展開.	炎症と免疫	19 (6)	543-552	2011
荒浪利昌	多発性硬化症・視神経脊髄炎に対する免疫療法	細胞工学	30 (10)	1060-1063	2011
荒浪利昌、山村隆	多発性硬化症における $\alpha$ B-crystallinとosteopontinの関与	臨床免疫・アレルギー科	55	223-228	2011
Noto D, Takahashi K, Miyake S, Yamada M	In vitro differentiation of lineage-negative bone marrow cells into microglia-like cells.	Eur J Neurosci	31	1155-63	2010
Satoh J.	Bioinformatics approach to identifying molecular biomarkers and networks in multiple sclerosis.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	1 (3)	127-140	2010
佐藤 準一	多発性硬化症病変分子のネットワーク解析. ヒト免疫疾患研究の新展開-From clinic to bench.	日本臨床免疫学会誌	33 (4)	182-188	2010
富田敦子、荒浪利昌、山村隆	MSの免疫病態のトピックス	Brain Medical	22 (4)	25-30	2010
荒浪利昌、山村隆	Th17細胞のケモカインレセプターの発現	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	4 (3)	28-32	2010
荒浪利昌、山村隆	炎症とT細胞サブセット	治療学	44 (2)	11-13	2010
吉村 元、太木 伸司	Ustekinumabの有効性と疾患	Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology	4 (2)	57-60	2010
能登大介、山村 隆	免疫性神経疾患の免疫学	内科	105	756-761	2010
三宅幸子、山村 隆	NKT細胞と多発性硬化症	Mebio	27 (6)	94-101	2010
千原典夫、山村 隆	神経疾患と炎症-多発性硬化症を中心に-	最新医学	65 (11)	2390-2395	2010
千原典夫、山村 隆	神経疾患と分子マーカー: 多発性硬化症	Clinical Neuroscience	28 (12)	1396-1399	2010
太木 伸司	核内受容体を標的としたTh17細胞制御と自己免疫疾患	生化学	82	745-750	2010
太木 伸司	多発性硬化症の病態解析から新規治療法の開発へ	ファルマシア	46 (8)	745-749	2010
Fujita M, Otsuka T, Mizuno M, Tomi C, Yamamura T, Miyake S	Carcinoembryonic antigen-related cell adhesion molecule 1 modulates experimental autoimmune encephalomyelitis via iNKT cell-dependent mechanism.	Ame J P	175	1116-23	2009
Miyake S, Yamamura T	Ghrelin: friend or foe for neuroinflammation.	Deicov Med	8	64-67	2009

Christian Klemann, Benjamin JE Raveney, Anna K Klemann, Tomoko Ozawa, Stephan von Hörsten, Koichi Shudo, <u>Shinji Oki</u> , <u>Takashi Yamamura</u>	Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates EAE	Am. J. Pathol.	174	2234-45	2009
Theil MM, <u>Miyake S</u> , Mizuno M, Tomi C, Croxford J, Hosoda H, Theil J, von Horsten S, Yokote H, Chiba A, Lin Y, <u>Oki S</u> , Akamizu T, Kanagawa K, <u>Yamamura T</u>	Suppression of experimental autoimmune encephalomyelitis by ghrelin	J. Immunol.	183	2859-2866	2009
Christian Klemann., Benjamin JE Raveney, <u>Shinji Oki</u> , <u>Takashi Yamamura</u>	Retinoid signals and Th17-mediated pathology	Jpn. J. Clin. Immunol.	32	20-28	2009
<u>Satoh J</u> , Obayashi S, Misawa T, Sumiyoshi K, Oosumi K, Tabunoki H.	Protein microarray analysis identifies human cellular prion protein interactors.	Neuropathology and Applied Neurobiology	35 (1)	16-35	2009
Obayashi S, Tabunoki H, Kim SU, <u>Satoh J</u> .	Gene expression profiling of human neural progenitor cells following the serum-induced astrocyte differentiation.	Cellular and Molecular Neurobiology	29 (3)	423-438	2009
<u>Satoh J</u> , Tabunoki H, <u>Yamamura T</u> .	Molecular network of the comprehensive multiple sclerosis brain lesion proteome.	Multiple Sclerosis	15 (5)	531-541	2009
<u>Satoh J</u> , Tabunoki H, Arima K.	Molecular network analysis suggests aberrant CREB-mediated gene regulation in the Alzheimer disease hippocampus.	Disease Markers	27 (5)	239-252	2009
佐藤 準一	ゲノムワイド解析により同定された多発性硬化症のリスクアレル.	Medical Briefs in Brain & Nerve	17 (1)	10-11	2009
大木 伸司、山村 隆	多発性硬化症の病態形成とオーファン核内受容体NR4A2	臨床免疫・アレルギー科	52	111-118	2009
大木 伸司	自己免疫疾患の診断と治療における核内受容体の可能性	日本国際医学協会誌	438	3-4	2009
大木 伸司、山村 隆	多発性硬化症の病態解明から治療標的の同定へ	日本臨床免疫学会会誌	32	214-222	2009

#### IV. 研究成果の刊行物・別刷

# Annual Review 神経 2012

2012年1月25日発行

中外医学社

## 1) 多発性硬化症と Th17 細胞

国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部 佐藤和貴郎  
同 部長 山村 隆

**key words** multiple sclerosis, Th17 cell, EAE, plasticity

### 要 旨

T細胞の介在する自己免疫応答は、多発性硬化症 (MS) の病態の理解に必須である。Th17細胞は新たに同定されたCD4陽性ヘルパー T細胞で、炎症促進作用をもつサイトカインIL-17産生能を有することを特徴とし、感染防御、アレルギー、および自己免疫疾患発症における役割について近年研究が進んでいる。Th17細胞の登場によりTh1細胞とTh2細胞のバランスでMSを理解するTh1/Th2パラダイムは崩れ、Th1細胞とTh17細胞の両者が炎症の促進に関与すると考えられている。一方、最近ではTh17細胞が制御性T細胞と共通の分化経路をもち、またTh1細胞への分化転換がみられるなど、Th17細胞の可塑性が話題になっている。

### 動 向

Th17細胞はIL-17を産生するCD4陽性ヘルパー T細胞で、近年Th1細胞やTh2細胞とは異なる分化経路を辿る細胞として同定された。MSにおける病原性については確立していないが、再発に伴って活動性が上がるという複数の報告がある。最近の話題として、Th17細胞が、環境によっては制御性T細胞やTh1細胞に形質転換する可塑性の問題がクローズアップされている。MSの

病態におけるTh17細胞の重要性が指摘される一方で、IFN $\beta$ の治療反応性とTh17細胞活動性の負の関連が報告されている。多様なMSの病態を説明する免疫細胞の一つとして、Th17細胞を正しく評価し、治療方針の決定につなげていくことが求められている。

### A. 多発性硬化症はTh1病か？

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) は、神経症状発現の時間的および空間的多発性を特徴とする中枢神経系の炎症性脱髄疾患である。発症から5年以内では大部分の症例が再発と寛解を繰り返す病型 (再発・寛解型MS) を取るが、発症から5~10年経過すると、一部の症例では明確な再発を示さずに神経障害が蓄積・進行する (二次進行型MS)。また再発・寛解型MSの経過を取らずに、最初から進行経過を取る症例もある (一次進行型MS)。若年世代に好発し、性差 (女性>男性)、人種差、地域差が認められ、欧米白人に多くアジア人には少ないことが知られている。しかし、我が国では、過去30年間に患者数の著増が認められ、現在14,000名を超す患者が特定疾患医療受給者として登録されている。

MSの病因はいまだ不明で、様々な病態を含む

疾患である可能性があるが、疾患感受性遺伝子の多くが免疫関連分子であることや、リンパ球を標的にした治療の有効性から、自己免疫機序は重要である<sup>1)</sup>。再発・寛解型MSの時期はT細胞やB細胞の関与する獲得免疫系の役割が大きく、進行期になるとマクロファージや樹状細胞などによる自然免疫系の役割が大きいと考えられている<sup>2)</sup>。

CD4陽性ヘルパーT細胞 T helper (Th) は獲得免疫系の「司令塔」であり、MSの再発において中心的な役割を担う。Th細胞の分化については、ナイーブCD4陽性T細胞が抗原提示を受けて活性化しメモリーT細胞に分化する際に、周囲のサイトカイン環境により、Th1とTh2の二つの異なる表現型が誘導されるというモデルが1980年代末に提示された<sup>3)</sup>。すなわち、IL-12の影響下ではIFN $\gamma$ を産生するTh1細胞が分化し、IL-4の影響下ではIL-4, IL-5, IL-13などを産生するTh2細胞が分化する。前者は主に細胞内感染病原体排除の役割を担い、後者は抗体産生やアレルギー反応に関わる。両者は互いに拮抗し、Th1-Th2のバランスが、様々な免疫応答や疾患発症を規定するという考えが、いわゆる「Th1-Th2パラダイム Th1-Th2 paradigm」である。このパラダイムでは、寄生虫・アレルギー性疾患ではTh2が優位になっているのに対し、MS、炎症性腸疾患、関節リウマチ、乾癬ではTh1優位な状態であると考えられた。MSは代表的なTh1病とされ、Th1とTh2のバランスをTh2に偏倚させることで軽快すると考えられた。MSがTh1病とされた根拠としては、MSの代表的な動物モデルEAE (experimental autoimmune encephalomyelitis; 実験的自己免疫性脳脊髄炎) において、Th1細胞を他の動物へ移入することによってEAEが誘導できることや、以前の臨床研究においてTh1応答を促進するIFN $\gamma$ の投与がMSの病態を悪化させたことなどがあげられる。しかし、動物モデルEAEでは、IFN $\gamma$ の投与が病気

を軽減し、IFN $\gamma$ 遺伝子欠損マウスでEAEが増悪することから、Th1-Th2パラダイムには大きな矛盾のあることが指摘されるようになった。

## B. Th17細胞の登場

2003年にCuaらはMS/EAE = Th1病説の反証となる報告をした<sup>4)</sup>。Th1細胞を誘導するIL-12はp40とp35の二つのサブユニットから構成されるが、IL-12とp40を共有する別のサイトカインIL-23はもう一つのサブユニットとしてp19をもつ (p40-p19 heterodimer)。意外なことにIL-12を産生しないp35の遺伝子欠損マウスにおいてEAEは増悪し、IL-23を産生しないp19の遺伝子欠損マウスでEAEは消失した。すなわち、EAEを起こす脳炎惹起性の細胞はIL-12が誘導するTh1細胞ではなく、IL-23が誘導する細胞であることが示唆された。関節リウマチのモデルであるCIA (collagen induced arthritis) においても同様の結果が得られ、臓器特異的自己免疫疾患におけるIL-23の役割に注目が集まった。

IL-23が誘導するT細胞はIL-17AおよびIL-17Fを産生することが明らかにされていたが、IL-17A, IL-17Fは上皮細胞、血管内皮細胞、線維芽細胞にあるIL-17受容体に結合してIL-6やTNF $\alpha$ , GM-CSFなどのサイトカインや、ケモカインなどの産生を誘導し、好中球動員や炎症促進機能を有し、感染防御、アレルギー、自己免疫疾患発症に関わる<sup>5)</sup>。2006年には、IL-17産生T細胞が、ナイーブCD4陽性T細胞にIL-6とTGF- $\beta$ を加えると誘導され、IFN $\gamma$ やIL-4によって分化抑制がかかることが示された (図1)。さらにその後、固有に発現する転写因子としてTh1細胞がT-betを発現するのに対して、この細胞はROR $\gamma$ tとROR $\alpha$ tを発現することが見出された。ここにIL-23依存性に誘導されるIL-17産生T細胞は、Th1・Th2細胞とは異なる分化経路を

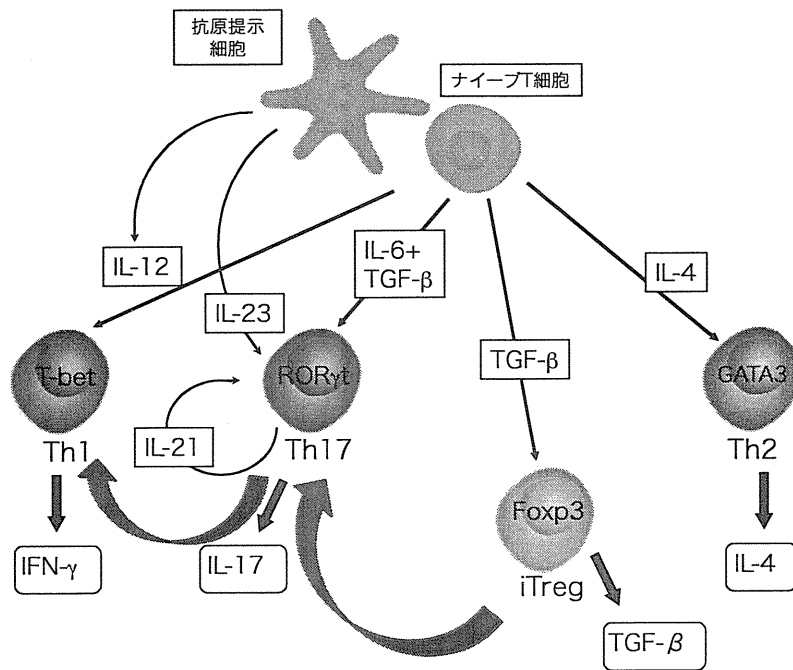


図1 ヘルパーT細胞の分化と機能

経た細胞として「Th17細胞」と名付けられた。なおIL-23はTh17細胞の分化誘導には必要ではなく、分化したTh17細胞の安定化と増殖に必要と考えられた<sup>6)</sup>。

その後、Th17細胞の生物学的な研究が発展し、プロスタグランジンE2 (PGE2) による分化促進<sup>7)</sup> や、レチノイン酸誘導体による分化抑制<sup>8)</sup> がTh17細胞の分化に影響することが明らかにされた。また、Th17細胞がダイオキシンなどの化学物質の受容体であるアリル・ヒドロカーボン受容体 aryl-hydrocarbon receptor (AhR) を発現することも報告され、注目を集めている<sup>9)</sup>。なおIL-17の遺伝子欠損マウスにおけるEAEの改善は軽度である<sup>10)</sup> が、その理由として、Th17細胞がIL-17AやIL-17F以外にもIL-21やIL-22, IL-26, IL-6, TNF- $\alpha$ を産生することが議論されている。

ヒトのTh17細胞については、施設間で分化・誘導の条件が異なり、見解の一致しない点がある

が、炎症性サイトカインの存在下に分化する点についてはマウスの場合と同様である。ヒトTh17細胞の特徴として、NK細胞、NKT細胞のマーカーでもあるCD161を発現すること<sup>11)</sup>、ケモカイン受容体CCR6を発現すること<sup>12)</sup>が海外の研究で明らかにされた。

### C. MSとTh17細胞

MSの病理組織を用いた検討では、MS病変にCD4陽性（およびCD8陽性の）IL-17陽性細胞が存在することが報告されている<sup>13)</sup>。MS患者におけるTh17細胞の活動性について、CD4陽性T細胞中におけるIL-17産生細胞の割合を末梢血と脳脊髄液 cerebrospinal fluid (CSF) で比較したところ<sup>14)</sup>、MSの再発期ではTh1細胞、Th17細胞ともにCSF中で割合が増加していた（ただし、絶対数においてTh17細胞はTh1細胞より一桁少ない）。他の神経疾患ではTh1細胞は増加してい

たが、Th17細胞の増加は有意ではなく、Th17細胞の増加は再発期MSに特異的であると報告されている。また再発期MS患者のCSF由来のTh17クローンの解析では、接着因子MCAM/CD146の発現がTh1クローンよりも高く、ヒト脳の上皮細胞に接着しやすく、また活性化能・増殖能ともに高い傾向にあった。以上からMSの再発にTh17細胞が関わっていると結論している。

MSの再発において、脳炎惹起性のT細胞が血液脳関門 blood brain barrier (BBB) を通って脳実質内へ浸潤するステップが重要であり、現在国内で臨床治験中の抗VLA4抗体 (Natalizumab) はこの過程で重要なT細胞の脳血管内皮への接着を阻害してMSの再発を抑制する<sup>15)</sup>。なお、脳炎惹起性T細胞の脳内浸潤を促進する分子機序としては、その他に、ケモカインCCL2によるCCR2陽性T細胞の動員<sup>16)</sup> や、CSF中に増加するマトリックスメタロプロテナーゼ9 (MMP9) によるBBB破壊などが強調されている<sup>17)</sup>。

ケモカイン受容体の発現とThのサブタイプの間にはある程度の関連性が認められ、Th1細胞はCXCR3やCCR5を特徴的に発現することが知られている。ヒトのTh17細胞のそれは、CCR4+CCR6+あるいはCCR2+CCR5-と報告されている<sup>12,18)</sup>。両者は大部分オーバーラップするが、Th17細胞をin vitroで誘導した実験系ではCCR6がTh17細胞に強く関連すると言われている<sup>19)</sup>。将来MSになる可能性のあるCIS (clinically isolated syndrome) 患者のCSFを調べたところ、CSF中のCCR6陽性T細胞の頻度が末梢血に比べて増加しており、CCR6と結合するCCL20が脈絡叢上皮細胞に発現していることから、Th17細胞は脈絡叢から脳内に浸潤するという仮説が提出されている<sup>20)</sup>。

BBBのin vitroモデルを用いた解析では、Th17細胞の中でIL-22陽性細胞が、Th1細胞やIL-22陰性Th17細胞よりもBBBモデルを通過す

る能力が有意に高いことが示された。このIL-22産生性Th17細胞は、CD8細胞の代表的な細胞障害性因子であるGranzyme Bを有し、上皮細胞を障害し浸潤する能力がある<sup>21)</sup>。Th17細胞を分化・誘導する抗原提示細胞の関与については、BBBモデルを通過した単球がTh17細胞の分化・誘導能をもつことが示されている<sup>22)</sup>。これらの観察はTh17細胞がMSの再発に関わっていることを示唆するが、免疫学的な異常の一つの結果をみているにすぎない可能性も残されている。

#### D. Th1/Th17細胞とTh17細胞の可塑性

マウスに比べてヒトでは、IFN $\gamma$ とIL-17の両方を同時に産生する細胞 (Th1/Th17細胞) の存在が比較的多く認められるが、その意義は不明であった。最近、この細胞が再発期MS患者の末梢血で増加しており、BBBモデルを効果的に通過し、組織学的にもMS病変に存在することが報告された<sup>23)</sup>。これに関連してIL-17Aのリポーターマウスを用いた検討で、EAEが発症する過程でIL-17A産生性の細胞がIFN $\gamma$ 産生性の細胞に分化転換 conversion することが報告された。この結果に基づき、Th17細胞はTh1細胞あるいはTh1/Th17細胞に変化してEAEを発症するというモデルが提唱された<sup>24)</sup>。in vitroの実験下でもTh17細胞からTh1細胞への分化転換は容易に起こる。分化したTh細胞であっても、周囲のサイトカイン環境の変化によって比較的容易に他のThに分化転換することがエピジェネティクスによる解析でも明らかとなっているが<sup>25,26)</sup>、Th17細胞はTh1細胞に比べると不安定であり、高い可塑性 plasticity を有することが明らかになってきた。

このテーマに関連して興味ある動物実験の結果が発表されている<sup>27)</sup>。Dominguesらは、髄鞘抗



原反応性のT細胞をin vitroでTh1およびTh17細胞に誘導したのち、T細胞やB細胞を欠損するRAG2欠損マウスに移入してEAEを発症させたところ、Th1細胞を移入した場合には、脊髄を病変の主座とし下肢から上行する麻痺症状を示す古典的タイプのEAEが発症した。一方Th17細胞を移入すると、失調症状を有する非典型的なEAEが観察された。浸潤細胞は脳内に分布し、Th17細胞以外に、Th1細胞やTh1/Th17細胞が確認された。Th1/Th17細胞は末梢組織にはみられないことから、Th17細胞が脳へ浸潤する過程でTh1/Th17細胞へ分化転換したと考察している。Th17細胞がMSの病変部位と関連する可能性を示唆する興味深い報告である。

Th17細胞の分化に必要なTGF- $\beta$ は制御性T細胞(Treg)の分化を誘導するサイトカインでもある。TGF- $\beta$ は最初にTh17細胞・Treg両者の転写因子、ROR $\gamma$ tとFOXP3を誘導する<sup>28)</sup>。IL-6やIL-1 $\beta$ などの炎症性サイトカインの存在下では、FOXP3の発現低下とROR $\gamma$ tの発現上昇が生じTh17細胞に分化すると考えられている。FOXP3陽性細胞がTh17細胞に分化転換し病原性細胞となった例<sup>29)</sup>やIL-17を産生するFOXP3陽性Treg(抑制機能も有する)の存在が報告されており<sup>30,31)</sup>、正反対の作用をもつ両者が分化経路を共有し、中間的な表現型をもちうる事が示されている。

## E. 治療標的としてのTh17細胞

従来の治療(ステロイドや免疫抑制剤)や現在開発中の薬剤(VLA4抗体やFTY720など)は、特にTh17細胞を標的として開発されたものではないが、Th17細胞の機能を抑制して治療効果を発揮する。抗VLA4抗体はTh17細胞の中枢神経内への侵入を抑制し<sup>15)</sup>、FTY720はTh17細胞のリンパ節外への移出を阻止し<sup>32)</sup>、抗CD20抗体

はB細胞除去を通じてT細胞を減少させることにより<sup>33)</sup>、それぞれ治療効果を示すと考えられる。

現在様々な領域で臨床応用が検討されている抗p40抗体は、IL-12とIL-23の両者を阻害し、Th1・Th17細胞両者の分化を抑制する効果が期待できる。この抗体は乾癬に対しては顕著な効果を認めたが<sup>34)</sup>、MSの再発を抑制する効果は証明できなかった。理由は明らかでないが、抗体が中枢神経内に十分到達しなかった可能性が指摘されている<sup>35)</sup>。

Th17細胞の分化に関わる転写因子やサイトカインを阻害する治療の可能性についても、現在活発に研究が進められている。Th17細胞の分化に関わるIL-6を阻害する抗IL-6抗体は、抗リウマチ薬としてすでに臨床の場で使用されているが、Th17細胞を抑制しEAEを抑制することが報告されている<sup>36)</sup>。オーファン核内受容体NR4A2は寛解期MS患者のT細胞で発現の-highいことが遺伝子発現の網羅的解析で見出されたが、siRNAiで抑制するとTh17細胞機能が抑制される<sup>37)</sup>。レチノイン酸(ATRA)はTh17細胞の分化に対して抑制的に働く<sup>38)</sup>ことが知られている。すでにATLの治療薬として臨床で使用されているレチノイン酸の誘導体Am80はTh17細胞抑制作用をもつと報告されている<sup>39)</sup>。

最後に、MSの治療薬として最も汎用されるIFN $\beta$ とTh17細胞の関係について、大変興味深い報告を紹介する。Th17細胞上のIFN受容体(IFN $\alpha$ 受容体1)の発現はTh1細胞よりも高く、IFN $\beta$ はTh17細胞を抑制する効果をもつと報告された<sup>40)</sup>。しかし、SteinmanらはTh1細胞で誘導したEAEはIFN $\beta$ により軽減するが、Th17細胞で誘導したEAEはIFN $\beta$ により悪化したと報告し<sup>41)</sup>、IFN $\beta$ はTh17細胞の介在する自己免疫病態には無効である可能性を示唆した。実際、MS患者のうちIFN $\beta$ の無効群の血清では、IL-17Aとよく似た性質をもつIL-17Fの発現がIFN $\beta$

有効群 (responder) に比べ高く, Th17細胞の活動性とIFN  $\beta$  の治療効果の間に負の関連があると指摘している。

抗アクアポリン4抗体 anti-aquaporin 4 (AQP4抗体) の発見に伴い<sup>42)</sup>, 視神経脊髄型のMS (optico-Spinal MS: OSMS) の多くが, 視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) としてMSとは区別して扱われるようになってきた<sup>43,44)</sup>。日本人の視神経脊髄型MSでは脳脊髄液中のIL-17が通常型のMSに比べ高値であること<sup>45)</sup>, IFN  $\beta$  によって病態が悪化した症例がNMOで報告されていること, Th17細胞の活動性の高いSLE, 乾癬, 関節リウマチなどではIFN  $\beta$  が病態の悪化につながることから<sup>46,47)</sup>, NMOではTh17細胞の活動性が亢進している可能性がある<sup>48)</sup>。

### むすび

Th17細胞が発見された意義を3つあげてみたい。一つ目は免疫学における学術的な意義である。Th17細胞はTh1-Th2パラダイムという従来のドグマを崩し, その後の多様なTh細胞の発見のさきがけとなった。二つ目は「MSを予防する」可能性を開いたことである。MSは一卵性双生児における発症率が30%前後であり, その発症には環境因子の影響が大きい, これまで議論されてきた危険因子—喫煙, ビタミンD摂取量やストレス—だけでは, ここ30年の日本人MS患者の顕著な増加を説明することはできない。ライフスタイルの変化・食生活の変化が腸内細菌を変え, TregやTh17細胞を介して免疫系が動き, MSが発症しやすくなったという可能性が考えられる。発症の誘因が分かればそこから逆にMSの予防戦略が立てられるかもしれない。三つ目として, MSの多様な病態を説明する一つの指標を提供したことがあげられる。MSの病態は多様であり, 個々の患者ごと, また病期ごとに, Th17細胞の

活動性が異なる可能性がある。近年MSは, 単一疾患ではなく, 多様な病態を含むとの認識が広まりつつある<sup>49)</sup>。経過の多様性, 再発寛解型と進行型のタイプの多様性, 病理学的分類の多様性<sup>50)</sup>, IFN  $\beta$  などの治療効果の多様性などである。しかしバイオマーカーが存在しないために多様なMSの病態を適切に分類することができず, 病態に応じた治療を選択することができていない。もしTh1やTh17, さらにTh1/Th17細胞の活動性を評価するアッセイが確立すれば, MSの病態を説明する一つの指標となり, 治療法の選択も可能になり, MS診療が進歩することが期待される。

### 文献

- 1) McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol.* 2007; 8: 913-9.
- 2) Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis: how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol.* 2009; 65: 239-48.
- 3) Coffman RL. Origins of the T(H)1-T(H)2 model: a personal perspective. *Nat Immunol.* 2006; 7: 539-41.
- 4) Cua DJ, Sherlock J, Chen Y, et al. Interleukin-23 rather than interleukin-12 is the critical cytokine for autoimmune inflammation of the brain. *Nature.* 2003; 421: 744-8.
- 5) Iwakura Y, Ishigame H. The IL-23/IL-17 axis in inflammation. *J Clin Invest.* 2006; 116: 1218-22.
- 6) Korn T, Bettelli E, Oukka M, et al. IL-17 and Th17 Cells. *Annu Rev Immunol.* 2009; 27: 485-517.
- 7) Boniface K, Bak Jensen KS, Li Y, et al. Prostaglandin E2 regulates Th17 cell differentiation and function through cyclic AMP and EP2/EP4 receptor signaling. *J Exp Med.* 2009; 206: 535-48.
- 8) Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal TH17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science.* 2007; 317: 256-60.
- 9) Veldhoen M, Hirota K, Westendorf AM, et al.

- The aryl hydrocarbon receptor links T(H)17-cell-mediated autoimmunity to environmental toxins. *Nature*. 2008; 453: 106-9.
- 10) Hofstetter HH, Ibrahim SM, Koczan D, et al. Therapeutic efficacy of IL-17 neutralization in murine experimental autoimmune encephalomyelitis. *Cell Immunol*. 2005; 237: 123-30.
  - 11) Cosmi L, De Palma R, Santarlaschi V, et al. Human interleukin 17-producing cells originate from a CD161+CD4+ T cell precursor. *J Exp Med*. 2008; 205: 1903-16.
  - 12) Acosta Rodriguez EV, Rivino L, Geginat J, et al. Surface phenotype and antigenic specificity of human interleukin 17-producing T helper memory cells. *Nat Immunol*. 2007; 8: 639-46.
  - 13) Tzartos JS, Friese MA, Craner MJ, et al. Interleukin-17 production in central nervous system-infiltrating T cells and glial cells is associated with active disease in multiple sclerosis. *Am J Pathol*. 2008; 172: 146-55.
  - 14) Brucklacher-Waldert V, Stuerne K, Kolster M, et al. Phenotypical and functional characterization of T helper 17 cells in multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 132: 3329-41.
  - 15) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899-910.
  - 16) Mahad D, Callahan MK, Williams KA, et al. Modulating CCR2 and CCL2 at the blood-brain barrier: relevance for multiple sclerosis pathogenesis. *Brain*. 2006; 129: 212-23.
  - 17) Leppert D, Ford J, Stabler G, et al. Matrix metalloproteinase-9 (gelatinase B) is selectively elevated in CSF during relapses and stable phases of multiple sclerosis. *Brain*. 1998; 121: 2327-34.
  - 18) Sato W, Aranami T, Yamamura T. Cutting edge: Human Th17 cells are identified as bearing CCR2+CCR5- phenotype. *J Immunol*. 2007; 178: 7525-9.
  - 19) Singh SP, Zhang HH, Foley JF, et al. Human T cells that are able to produce IL-17 express the chemokine receptor CCR6. *J Immunol*. 2008; 180: 214-21.
  - 20) Reboldi A, Coisne C, Baumjohann D, et al. C-C chemokine receptor 6-regulated entry of TH-17 cells into the CNS through the choroid plexus is required for the initiation of EAE. *Nat Immunol*. 2009; 10: 514-23.
  - 21) Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med*. 2007; 13: 1173-5.
  - 22) Ifergan I, Kebir H, Bernard, et al. The blood brain barrier induces differentiation of migrating monocytes into Th17-polarizing dendritic cells. *Brain*. 2008; 131: 785-99.
  - 23) Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, et al. Preferential recruitment of interferon-gamma-expressing TH17 cells in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2009; 66: 390-402.
  - 24) Hirota K, Duarte JH, Veldhoen M, et al. Fate mapping of IL-17-producing T cells in inflammatory responses. *Nat Immunol*. 2011; 12: 255-63.
  - 25) Wei G, Wei L, Zhu J, et al. Global mapping of H3K4me3 and H3K27me3 reveals specificity and plasticity in lineage fate determination of differentiating CD4<sup>+</sup> T cells. *Immunity*. 2009; 30: 155-67.
  - 26) Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. *Eur J Immunol*. 2010; 40: 3312-6.
  - 27) Domingues HS, Mues M, Lassmann H, et al. Functional and pathogenic differences of Th1 and Th17 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *PLoS One*. 2010; 5: e15531.
  - 28) Zhou L, Lopes JE, Chong MM, et al. TGF-beta-induced Foxp3 inhibits T(H)17 cell differentiation by antagonizing RORgamma function. *Nature*. 2008; 453: 236-40.
  - 29) Zhou X, Bailey Bucktrout SL, Jeker LT, et al. Instability of the transcription factor Foxp3 leads to the generation of pathogenic memory T cells in vivo. *Nat Immunol*. 2009; 10: 1000-7.
  - 30) Beriou G, Costantino CM, Ashley CW, et al. IL-17-producing human peripheral regulatory T cells retain suppressive function. *Blood*. 2009; 113: 4240-9.
  - 31) Voo KS, Wang YH, Santori FR, et al. Identification of IL-17-producing FOXP3<sup>+</sup> regulatory T cells in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 4793-8.

- 32) Mehling M, Lindberg R, Raulf F, et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75: 403-10.
- 33) Piccio L, Naismith RT, Trinkaus K, et al. Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2010; 67: 707-14.
- 34) Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and safety of ustekinumab, a human interleukin-12/23 monoclonal antibody, in patients with psoriasis: 76-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial (PHOENIX 1). *Lancet*. 2008; 371: 1665-74.
- 35) Segal BM, Constantinescu CS, Raychaudhuri A, et al. Repeated subcutaneous injections of IL12/23 p40 neutralising antibody, ustekinumab, in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase II, double-blind, placebo-controlled, randomised, dose-ranging study. *Lancet Neurol*. 2008; 7: 796-804.
- 36) Serada S, Fujimoto M, Mihara M, et al. IL-6 blockade inhibits the induction of myelin antigen-specific Th17 cells and Th1 cells in experimental autoimmune encephalomyelitis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 9041-6.
- 37) Doi Y, Oki S, Ozawa T, et al. Orphan nuclear receptor NR4A2 expressed in T cells from multiple sclerosis mediates production of inflammatory cytokines. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008; 105: 8381-6.
- 38) Mucida D, Park Y, Kim G, et al. Reciprocal Th-17 and regulatory T cell differentiation mediated by retinoic acid. *Science*. 2007; 317: 256-60.
- 39) Klemann C, Ravency BJ, Klemann AK, et al. Synthetic retinoid AM80 inhibits Th17 cells and ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Am J Pathol*. 2009; 174: 2234-45.
- 40) Durelli L, Conti L, Clerico M, et al. T-helper 17 cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol*. 2009; 65: 499-509.
- 41) Axtell RC, de Jong BA, Boniface K, et al. T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med*. 2011; 16: 406-12.
- 42) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004; 364: 2106-12.
- 43) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1224-34.
- 44) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006; 66: 1485-9.
- 45) Ishizu T, Osoegawa M, Mci FJ, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain*. 2009; 128: 988-1002.
- 46) 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.
- 47) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology*. 2010; 75: 1423-7.
- 48) Axtell RC, Raman C, Steinman L. Interferon-beta exacerbates Th17-mediated inflammatory disease. *Trends Immunol*. 2011; 32: 272-7.
- 49) Disanto G, Berlanga AJ, Handel AE, et al. Heterogeneity in multiple sclerosis: scratching the surface of a complex disease. *Autoimmune Dis*. 2010; 2011: 932351.
- 50) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000; 47: 707-17.

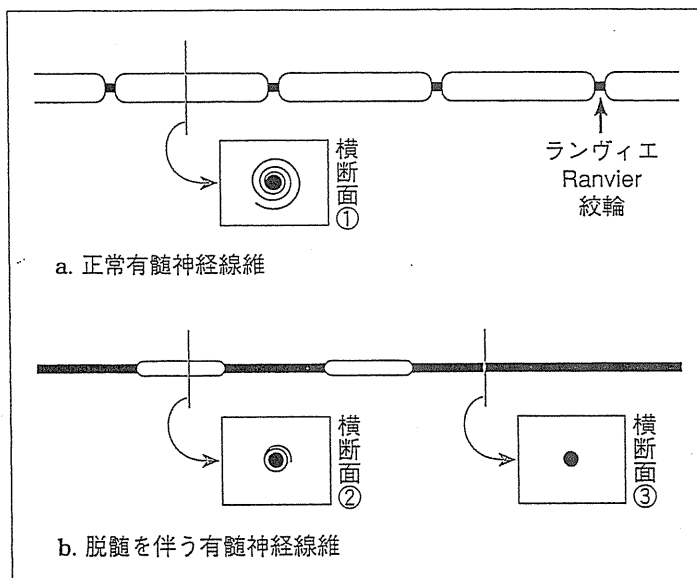
## C. 脱髄疾患

### 【学習目標】

脱髄疾患の代表である多発性硬化症の病態と治療法について基礎的な知識を身につける。

### 1 脱髄疾患とは

神経線維には無髄線維と有髄線維がある。有髄線維では神経の電気活動を伝える神経軸索(アクソン, axon)の周囲を髄鞘(ミエリン, myelin)が取り囲んでいる。中枢神経系の髄鞘は、オリゴデンドログリア oligodendroglia (乏突起膠細胞)によって作られる脂肪に富んだ膜からなっており、有髄神経では神経軸索がその1枚の膜によってぐるぐると何層にも取り巻かれている。この膜の層(髄鞘)が壊れて神経軸索がむき出しになる状態を脱髄 demyelination といい(図 III-25)、脱髄による病気を脱髄疾患 demyelinating disease と総称する。脱髄が起こった部分では神経の電気信号が伝わ



- a : 正常有髄神経線維。黒塗りの部分は軸索を示す。軸索の周囲をオリゴデンドログリアの作る膜が何層にも巻いているが(横断面①)、この膜の層が髄鞘である。有髄神経であっても一定の間隔をおいて髄鞘の巻いていない部分(ランヴィエ絞輪)がある。
- b : 脱髄を伴う有髄神経線維。この図では、髄鞘の崩壊(脱髄)のために軸索のむき出しになっている部分が多いことに注意。脱髄の程度は、髄鞘の厚みが薄くなっているもの(横断面②)から、完全に脱落しているもの(横断面③)までさまざまである。

図 III-25 脱髄の概念

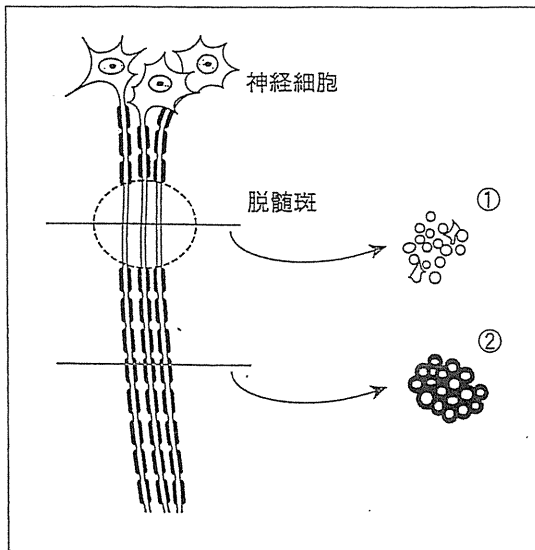


図 III-26 脱髄斑

神経細胞から伸びる軸索は束になって中枢神経内を走行している。この図では局所的な脱髄による脱髄斑(点線で囲んだ部位)の形成を表している。脱髄斑の横断面①では裸になった軸索が観察され、正常な部位の横断面②では髄鞘で被覆された軸索がみられる(縦断面を示す図では、神経線維の大多数が省略され描かれていないことに注意)。

る速度が極度に低下して機能的な障害を生じる。脱髄疾患には中枢神経系脱髄疾患と末梢神経系脱髄疾患がある。

脱髄の原因としては、免疫系、感染、代謝因子、髄鞘蛋白の異常などがあげられる。代表的な脱髄疾患である多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) でみられる脱髄は自己免疫によるものと考えられている。脱髄疾患では髄鞘の崩壊により神経伝達が著しく障害を受け、さまざまな問題が発生する。たとえば多発性硬化症では、失明、下半身麻痺、尿失禁、感覚鈍麻などの多彩な症状がみられる。しかしオリゴデンドログリアには新しい髄鞘を作る能力があり、破壊された髄鞘はある程度再生する(髄鞘再生, remyelination)。したがって脱髄を起こす原因さえ取り除かれれば、脱髄疾患は比較的よく回復する。

## 2 多発性硬化症

多発性硬化症という病名は、亡くなった患者の脳や脊髄を手でさわると固く感じるような病変があちこちにあることからつけられた。この固い部分では髄鞘がまとまって消失している(図 III-26)。髄鞘がなくなると同時にそれを補う形でグリア細胞が増加し、その結果脱髄斑 demyelinating plaque と呼ばれる固い病変が形成される。脱髄斑の大きさ、数、分布などは患者によってさまざまであるが、大脳半球では脳梁、側脳室周辺などにみられることが多い。脱髄病変には通常リンパ球やマクロファージなどの免疫細胞の浸潤がみられる。近年 MRI 検査が普及し、脱髄病変は比較的容易に同定できるようになった(図 III-27)。なお MS では軸索には異常がないといわれてきたが、程度の差はあれ軸索障害を伴うことがわかってきた。

### 原因・疫学

特定のウイルスが原因ではないかと考えられた時期もあった。しかし、今日では

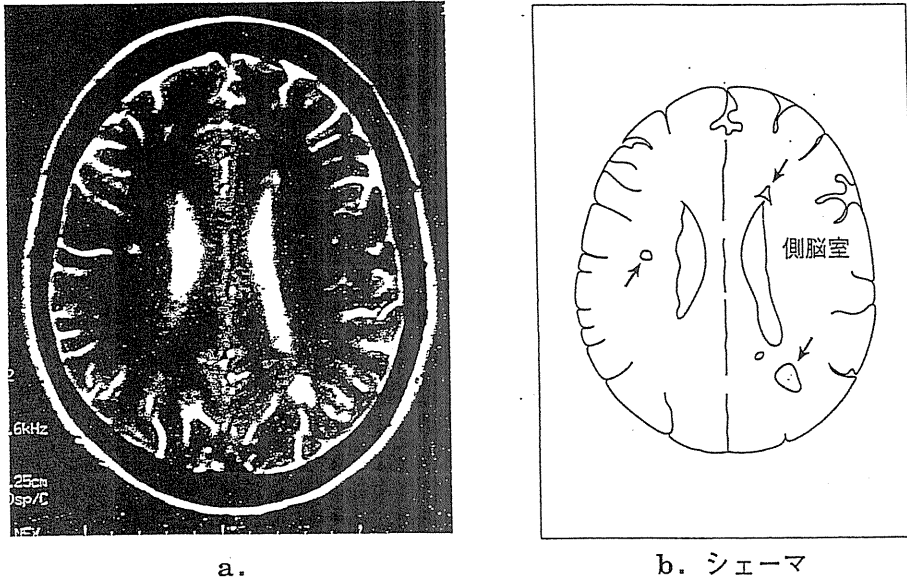


図 III-27 多発性硬化症患者の脳 MRI 画像

本患者(35歳, 女性)では, MRI 検査( $T_2$ 強調画像)により大脳深部白質に複数の病変(bの矢印)が描出された。

MS は自己免疫疾患と考えられ, 患者体内のリンパ球が誤って自分の脳や脊髄の蛋白に反応した結果炎症を起こし, そのために脱髄病変の形成にいたるものと考えられている(I-G 神経免疫学の基礎参照). MS の発症には明らかな人種差があり, 白人に比べて東洋人では少なく, 黒人ではさらに少ない(人種差). ヒトの組織適合遺伝子 HLA-DR2 は MS の疾患感受性(MS のなりやすさ)と有意な関係がある. 世界全体で見ると MS の患者数は 300 万人と推定され, 日照時間の少ない高緯度地域に多いため, ビタミン D を補うことによって予防できるのではないかという議論もある. 日本の現在の患者数は約 1 万 3,000 人であるが, この 30 年間で見ると 10 年ごとに患者数が倍増しており, 生活習慣の変化が関係しているものと推定される. このように MS は遺伝因子と環境因子の両者が密接に関連して起こる病気である。

#### 臨床経過

MS は, 10 代後半から 30 代後半までに初発することが多く, 男性よりも女性に多い. 妊娠中は再発が減少することから, ホルモンが病態に大きな影響を与えることは確実である. 初発例では, ある日突然に視力を失ったり, 手足の動きにくさ, しびれ感などを感じる場合が多い. これらの症状は数週間程度で回復するが, その後再発を繰り返し, 次第に回復が不完全になり後遺症を残す. これを再発・寛解型 MS relapsing-remitting MS といい, 日本人 MS の 70~80% を占める. 再発・寛解型 MS の経過の途中で, 明瞭な再発はみられなくなり, 徐々に障害が進行して行く場合がある. これを二次進行型 MS secondary progressive MS といい, 杖歩行の期間を経た後, 車いす生活になることが多い. しかし, 患者の症状や臨床経過は一人一人異なり, 再発のほとんどない症例, 初発から回復傾向がなく, 急速に進行してゆく症例(一次進行型 MS primary progressive MS)も存在する(図 III-28).

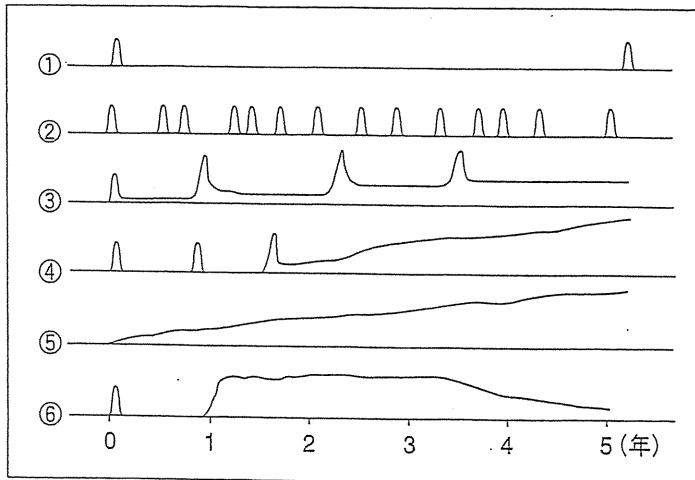


図 III-28 多発性硬化症の臨床経過

多発性硬化症の臨床経過は患者ごとにさまざまである。この図では代表的な患者群の発病後5年間の経過を示した(縦軸は障害度)。ほとんど再発のみられない例①, 再発を頻回に繰り返すが後遺症の残らない例②, 再発のたびに症状が残り徐々に障害度の増悪してゆく例③, 数回の再発ののちに進行性となり回復傾向のみられなくなる例④, 最初から徐々に進行するのみで回復傾向のまったくみられない例(慢性進行型MS)⑤, 長期間重症の機能障害が続いても徐々に回復する例⑥などがある。

### 症 候

視神経が侵されれば失明, 脳幹病変では複視や眼振, めまい, 構音障害, 三叉神経痛など, 脊髄が侵されれば四肢麻痺, 感覚障害, 膀胱直腸障害など, 小脳の病変では運動失調, 歩行障害などがみられる。大脳病変による高次脳機能障害や感情障害もけっしてまれではない。極度の疲労感を感じる例もみられる。また長風呂などにより体温が上昇することによる神経症状の悪化(ウートフ徴候 Uhthoff sign), 首を前屈したときに手足にしびれが走る症状(レルミット徴候 Lhermitte sign)などはMSに比較的多い症候である。有痛性強直性痙攣(痛みとしびれの感覚が走った後1分ほど手足が突っ張る発作)もMSに特徴的である。なお欧米では大脳半球や小脳に炎症がみられる例が多いのに対して, わが国では視神経炎と脊髄炎の割合が多いといわれてきた。近年, このような症例は特殊な抗体(抗アクアポリン4抗体)が陽性で, MSとは治療薬に対する反応性も違うことがわかった。今日では視神経脊髄炎 neuromyelitis optica(NMO)としてMSから分離されることが一般的である(次項参照)。

### 診 断

①2ヵ所以上の中樞神経病変を示す臨床症候があり(空間的多発性), ②2回以上の発作がある(時間的多発性), または6ヵ月以上進行性の経過を示す, ③他の病気[脳血管障害, 脳腫瘍, ヒトTリンパ球向性ウイルス脊髄症(HAM), 膠原病など]が否定される, のすべてが満たされるとき, 臨床的に確実なMSと診断される。最近ではMRI検査(図III-27)を重視したマクドナルド McDonaldの診断基準が海外で標準に



なりつつあるが、日本人に当てはめるには、改訂が必要である。発症年齢(主に 15～40 歳に集中)、髄液所見など(オリゴクローナルバンド oligoclonal band)も参考にする。

### 検査

大脳および脊髄の MRI は今日では MS の診断のために重要な検査であり、大脳に特徴的な白質病変が描出されれば診断的価値が大きい。しかし MRI で決定的な所見が得られない場合もある。髄液検査でオリゴクローナルバンドを検出できれば MS の診断はさらに確実になる。ウイルス性疾患(とくに HAM)や膠原病を除外するために免疫血清学的検査も必要である。また NMO を除外するために、抗アクアポリン 4 抗体を測定する。

### 治療

#### 1) ステロイド

急性期、再発時にはステロイド薬の投与を行う。通常、大量のステロイド(メチルプレドニゾロン 1,000 mg/日)を 1 時間かけて点滴静注し、3 日から 5 日間連続する(ステロイドパルス療法)。効果がなければ数日休みをおいて繰り返すが、3 クール以上行っても効果のない場合には、血液浄化療法 apheresis に移行する。ステロイドは急性期の炎症を抑えるための一時的な治療であるが、なかにはステロイドを中止できない症例がある。長期投与による副作用としては、肥満、胃潰瘍、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症<sup>こしょうしょう</sup>などがある。

#### 2) インターフェロン・ベータ

インターフェロン・ベータ interferon- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) の自己注射を継続すると、再発回数の減少や長期予後の改善が期待される。日本では IFN- $\beta$ 1b(隔日皮下注射)と IFN- $\beta$ 1a(週に 1 回の筋肉注射)が利用できる。NMO には処方すべきではないという考え方があるので、治療を開始する前に抗アクアポリン 4 抗体の測定が必要である。日本人の MS では、IFN- $\beta$  で顕著な治療効果が現れる患者は全体の 3 割程度である。治療効果が実感されない、副作用が強いなどの理由で中止する症例も少なくない。副作用としては、感冒様症状、倦怠感、皮膚潰瘍、肝障害、抑うつ気分、ネフローゼ症候群などが報告されているが、重篤なものはまれである。

#### 3) 免疫抑制薬

インターフェロンに反応しない場合に考慮する。アザチオプリン(イムランなど)の長期投与は比較的安全で、国内で普及している。例外的な重症例に対して、シクロホスファミド(エンドキサン)、ミトキサントロン(ノバントロン)などによる治療が行われている。

#### 4) 補助薬

有痛性強直性痙攣や三叉神経痛、突然起こるしびれ感などに対して、カルバマゼピン(テグレートールなど)やガバペンチン(ガバペン)が奏功する。また、痙性の著しい場合には、ダントロレンナトリウム(ダントリウム)などを投与する。排尿、便秘などの

管理や、うつ状態に対する精神的ケアも重要である。疲労感に対しては、アマンタジン(シンメトレル)などや漢方薬を処方する。

#### 5) 生活管理

再発を誘発するので、感染症の早期治療、予防が重要である。膀胱炎の予防、治療はとくに重要である。精神的ストレス、不眠、過労も再発の誘発因子となりうるので、適宜対応する。体温上昇に伴って症状が悪化するので、長風呂、サウナ、炎天下での運動などは避ける。

#### 6) リハビリテーション

症状が安定期に入れば、脊髄病変による痙性対麻痺、歩行障害などに対するリハビリテーションを行う。ただし、精神的ストレスや疲労を蓄積しないような配慮が必要である。MS では予想外によく回復する症例が存在する。重症例では廃用性筋萎縮<sup>はいようせいきんいしゆく</sup>、関節拘縮<sup>せつこうしゆく</sup>などの予防にも留意する。

#### 予 後

数回の再発の後、長期間の寛解に入る場合もあるが、数ヵ月～数年ごとに再発を繰り返す、徐々に状態の悪化してゆく場合が少なくない。一方で、再発は明確ではないが、歩行障害や高次脳機能の低下が年単位で進んで行く場合もある。全体にみれば早期診断、早期治療により予後は改善しつつある。

### 3 視神経脊髄炎

従来、視神経脊髄型 MS と呼ばれていた MS 患者のなかに、血清抗アクアポリン 4 抗体が陽性の症例が存在することが明らかになった。抗アクアポリン 4 抗体がアストロサイトに対する傷害活性を示すことや、T 細胞と共同して炎症を惹起することがわかり、NMO は MS とは別の疾患単位であると考えられるようになった。男女比は女性 9、男性 1 の割合で、圧倒的に女性に多い。視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO) の臨床的特徴は、視神経炎および脊髄炎を繰り返すことにあり、片眼または両眼が失明することもまれではない。MRI で頸髄から胸髄にかけて、縦に長い連続した病変(3 椎体以上の長さ)が確認されれば診断の根拠となる。病理学的には脱髄に加えてアストロサイトの変性が著しい。髄液のオリゴクローナルバンドは陰性である。

急性期の治療は MS に準じるが、ステロイドパルスの効果が限定的な場合には、すみやかに自己抗体を除去するための血液浄化療法に移行する。慢性期にはステロイドの少量持続投与が推奨されているが、免疫抑制薬を併用することもある。先述のように IFN- $\beta$  の使用は避ける。

## 4 急性散在性脳脊髄炎

### 病態生理を含めた概念

急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) は MS の類縁疾患とされ、ウイルス感染やワクチン接種から 2～3 週間後に急性発症する脱髄疾患である。前者を感染後脳炎 postinfectious encephalomyelitis, 後者をワクチン後脳炎 post-vaccinal encephalomyelitis と区別する場合もある。病理学的には多発性脱髄病巣、静脈周囲性の細胞浸潤がみられる。先行するウイルス感染は、麻疹、風疹、インフルエンザ、<sup>たいじょうほうしん</sup>帯状疱疹ウイルスなどであり、いずれも特殊なウイルスではない。また原因となる可能性のあるワクチンとしては麻疹、風疹、狂犬病、インフルエンザなどが報告されている。脳や脊髄の病変にはウイルスは見いだされず、ウイルスそれ自体ではなくウイルスやワクチンの成分によって引き金を引かれた自己免疫応答の活性化が病態に関与することが推測されている。実際、一昔前の狂犬病ワクチンには脳脊髄の成分が混入しており、この混入成分に対する自己免疫応答が原因であった。急性散在性脳脊髄炎は MS と異なり再発がない。病変は脊髄、脳幹、大脳半球などに及ぶが、脊髄に限局するものは急性横断性脊髄炎 acute transverse myelitis (ATM) と呼ばれる。通常中枢神経の実質病変だけでなく、髄膜病変を伴う。

### 症 候

対麻痺、意識障害、眼球運動障害、感覚障害など、病変分布によってさまざまな症候を呈する。頭痛や項部硬直などの髄膜刺激症状が頻繁にみられる。大脳半球病変の著しい例では、痙攣、意識障害、失語症などもみられることがある。

### 診 断

疾患に特異的な検査所見はない。発疹、急性上気道炎などを伴う感染症(風疹、麻疹、上気道感染など)やワクチン接種後 4～21 日後に神経症状の発症をみれば本疾患を疑う。他疾患の除外(ウイルス性脳炎、代謝性脳症など)が重要である。バロー Baló 病<sup>\*1</sup>、MS を鑑別することも重要である。

### 検 査

CT スキャンや MRI 検査、髄液検査、脳波検査などが補助検査として有用である。

### 治 療

炎症を軽減させて髄鞘の崩壊を抑えるため、急性期には副腎皮質ステロイド薬を投与する。麻痺の強い場合には褥瘡<sup>じよくそう</sup>や膀胱炎などの合併症の予防に留意する。リハビリテーションは早期に開始してよいが、患者に大きな負担とならないようにする。病勢が落ち着けば積極的に行う。

### 予 後

急性期に強い大脳障害のみられる症例では死亡にいたることもまれでない。しかし、

<sup>\*1</sup> 大脳半球に広範な層状の脱髄病変を伴うことが特徴である。精神症状などで初発するケースがある。適当な治療が施されないと無動無言 akinetic mutism の状態になり、死亡にいたる。

適切な治療が施されて合併症もない場合は、約 9 割の患者が完全に回復するといわれる。残りの患者では、さまざまな程度の麻痺、排尿困難、小脳失調などの症状が残る。

## 5 白質ジストロフィー

### 病態生理を含めた概念

髄鞘、オリゴデンドログリアの代謝系に大きな障害を与えるような遺伝子異常による疾患群を白質ジストロフィー leukodystrophies と総称する。オリゴデンドログリアの減少と広範な脱髄を伴う疾患群である。クラッベ病 Krabbe disease, 異染性白質ジストロフィー metachromatic leukodystrophy, 副腎白質ジストロフィー adrenoleukodystrophy, ペリツェウス・メルツバッハー病 Pelizaeus-Merzbacher disease などが代表的なものである。いずれも患者数は少ない。幼小児期に発症することが多いが成人発症例も存在する。

#### 1) クラッベ病

脱髄病変に globoid cell と呼ばれる大型細胞が見いだされ、globoid cell leukodystrophy とも呼ばれる。酵素ガラクトセレブロシダーゼ galactocerebrosidase の欠損によって、その基質であるサイコシン psychosine が上昇し蓄積するのが原因と考えられる。常染色体劣性遺伝病である。

#### 2) 異染性白質ジストロフィー

中枢神経と末梢神経の両方に脱髄がみられる疾患で、酵素サルファターゼ A sulfatase A の欠損によるサルファチド sulfatide の蓄積による。小児期発症から成人発症例まで初発年齢には広がりがある。常染色体劣性遺伝病である。

#### 3) 副腎白質ジストロフィー

X 染色体劣性遺伝で、副腎の萎縮を伴う白質ジストロフィーである。組織や体液中に極長鎖脂肪酸 very long-chain fatty acid が蓄積し、生化学的にはペルオキシゾームの極長鎖アシル CoA シンターゼ (VLCS) の活性低下がみられる。変異を持つ遺伝子とそのコードする蛋白 adrenoleukodystrophy protein (ALDP) も同定されている。本症の発症年齢、病型はきわめて多様であるが、その理由はよくわかっていない。

#### 4) ペリツェウス・メルツバッハー病

X 染色体劣性遺伝で、進行性経過をとる遺伝性脱髄疾患である。近年、髄鞘の構成蛋白であるプロテオリピッド蛋白 proteolipid protein (PLP) の遺伝子変異を伴う症例が報告されている。