

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施し、匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

研究結果

MS患者とNMO患者の入院時、退院時の評価項目の結果について表1に示す。入院時のmRS、EDSSはMS、NMOでほぼ差はなかった。FIMは運動項目でMSの方がNMOより低かった。退院時のEDSSはMSで0.2改善し、NMOは0.9改善を認めた($p < 0.001$, Wilcoxon signed-rank test)。FIMの運動項目もMS、NMOともに改善した。

入院時の増悪回数の平均はMS 5.6回、NMO 2.6回であった。MSは増悪回数が多いほどEDSSが高くなる傾向がみられた。NMOは初発、2回目の増悪からEDSSが高い症例が目立った(図1)。NMOで2回目までの増悪症例の平均のEDSS変化(退院時EDSS-入院時EDSS)は-1.28に対して3回以上増悪症例の平均は-0.36であり、増悪回数が少ない症例は入院時EDSSが高くても改善する見込みが高いことが示された(図2)。

リハを必要とした責任病巣は脊髄(MS 8例、NMO 13例)、視神経(MS 3例、NMO 5例)、大脳(MS 1例、NMO 2例)、脳幹(NMO 3例)であり、NMOのみならずMSでも脊髄が責任病巣である症例が多かった。リハ実施日数は両疾患ともほぼ同等であったが、一日あたりの実施単位数はMSよりNMOで1.2単位多かった。MS 6名(67%)、NMO 12名(75%)が自宅退院し、MS 2名(再発1名、イレウス1名)、NMO 2名(再発1名、肺塞栓1名)が急性期病院へ転院した。

考察

回復期リハ対象のMSに対するリハに関する報告はない。既報の9つのRCTの中では唯一Craigらの報告²⁾が回復期リハ患者に類似した症例を対象にしている。彼らはMS再発時にステロイドパルス療法(IVMP)のみを行った20

例とIVMP+リハを入院で行った20例を比較し、リハを行った群で有意に機能、能力、QOLともに改善したと報告している。この報告のリハ期間は3-8日と非常に短く、機能回復の評価はEDSSを用いていない。今回の我々のMS症例の検討で、わずかであるがEDSSの改善が得られたことは、MSの急性増悪後の回復期リハが機能回復に効果的であることを示唆しており意義深い結果と思われる。

一方NMOに対するリハ効果については多数例の報告はない。今回の検討ではMSよりもNMOでより機能回復が得られやすいことが示された。NMOは脊髄、視神経に障害を来し1回の発作で障害度が高くなる可能性がある。我々の検討で入院時のEDSSはMSとNMOでほぼ同等であったが、再発回数はNMOが少なく、NMOで初回発作から障害度が高くなることが裏付けられた。しかし驚くべきことにNMOで増悪回数が少ない症例はリハ介入によってEDSSがかなり改善する傾向にあった。従ってこのような症例は障害度が高くても積極的に回復期リハを行う必要があると思われる。

結論

回復期リハはMS、NMOともに有効である。NMOで増悪回数が少ない症例はリハ介入によりEDSSの改善が得られやすく、積極的にリハを行う必要がある。

文献

- 1) Khan F, et al. Multidisciplinary rehabilitation for adults with multiple sclerosis. Cochrane Database Systematic Reviews Issue 8, 2011
- 2) Craig J, Young CA, Ennis M, Baker G, Boggild M. A randomized controlled trial comparing rehabilitation against standard therapy in multiple sclerosis patients. JNNP 74: 1225-30, 2003

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

表 1. MS、NMO の入院時、退院時の各評価項目とリハ実施単位数

	MS (n=9)			NMO (n=16)		
	入院時	退院時	p	入院時	退院時	p
mRS	3.6	3.3		3.6	2.9	<0.01
EDSS	6.8	6.6		6.6	5.7	<0.001
FIM	82.6	92.3		94	106.3	<0.001
FIM(運動項目)	49	58.4		61.4	73.3	<0.001
FIM(認知項目)	33.6	33.6		32.6	33	
リハ実施日数		53			58.9	
総単位数		322.8			429.5	
1日単位数		6.1			7.3	

Wilcoxon signed-rank test

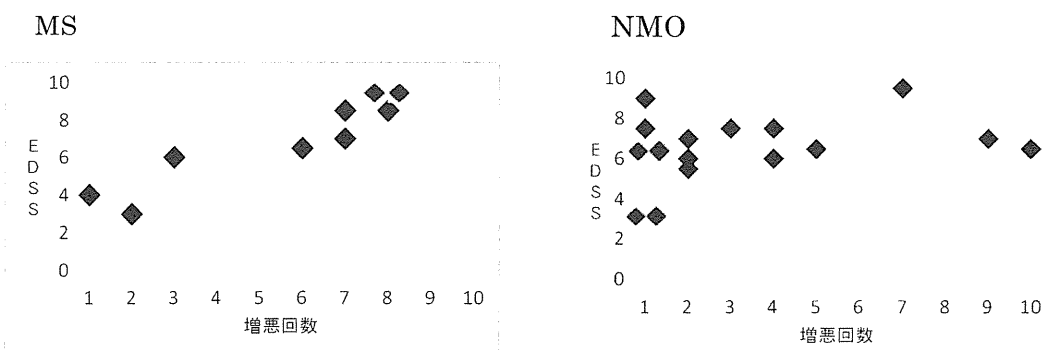


図 1. 増悪回数と入院時 EDSS

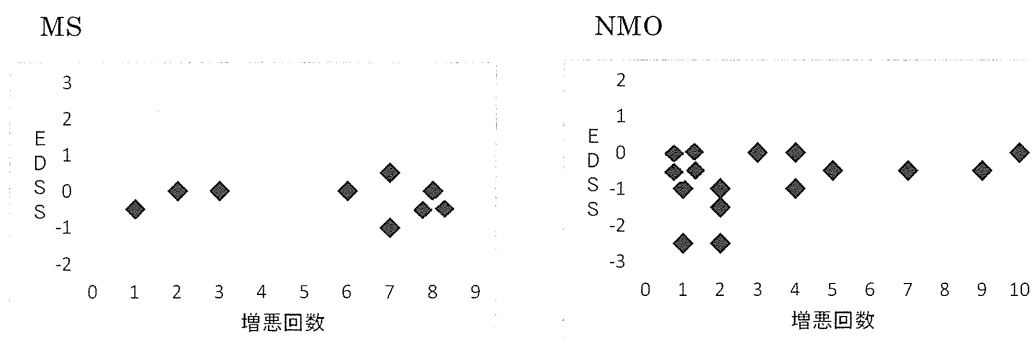


図 2. リハ介入による EDSS の変化 (退院時 EDSS-入院時 EDSS)

多発性硬化症に対する Fingolimod 使用経験と適応について

研究分担者 田中正美¹⁾

共同研究者 朴 貴瑛¹⁾、越智香保²⁾、田原将行¹⁾、小西哲郎³⁾

研究要旨

多発性硬化症(MS)の再発予防薬として初めての内服薬が発売された。本剤は臨床試験で年間再発率や脳 MRI 活動性を低下させるだけでなく、脳萎縮の進行を抑制することが初めて科学的に証明された。ただ、本剤は薬理作用が不明な点もある上、感染症に対するリスク、視神経脊髄炎(NMO)を的確に除外する必要があるなど、使用上の問題もある。当院での使用経験と適応について報告する。

【目的】 Fingolimod が内服薬のトップを切って、いよいよ国内でも2011年秋に発売された。Fingolimod はスフィンゴシン-1-リン酸(S1P)受容体調節剤で、リンパ球 S1P1 受容体に結合してリンパ組織からの S1P1 依存性リンパ球移出を阻害することで流血中リンパ球数を減少させる薬剤である。

リンパ球は死滅しないので、インフルエンザのようなワクチン接種による抗体は産生されるが、炎症部位へリンパ球は動員されないため、抗 HIV、抗 HTLV-1 陽性、B 型・C 型肝炎キャリア、生ワクチン接種は要注意あるいは禁忌と考

えられるし、ヘルペス感染症が2-9%に起こるとされ、TRANSFORMS 試験では2/1292例死亡している。視神経脊髄炎(NMO)は現在のところ、禁忌と考えておいた方がよい。

本剤はカンナビノイド受容体アンタゴニストの作用があり、この作用のある肥満治療薬が2008年に鬱の副作用で発売が中止された。本剤は正常の血液脳幹門さえ通過できることから、今のところ鬱の副作用は注目されてはいないが、今後、注意が必要かもしれない。ホスホリパーゼ A2 阻害作用もあるので、抗炎症作用による疾患活動性への抑制が期待できる。セラミド合成酵素阻害剤としての作用がどのような影響をもたらすのかは不透明で、同じ部位を阻害する、

1) NHO 宇多野病院多発性硬化症センター

2) 同薬剤科

3) 同神経内科

これら未解明の作用もあることや欧米でも発売されたばかりなので、注意深い観察が必要と考えられる。米国では適応制限は付けられなかったが、感染症のリスクのためか EU ではインターフェロン(IFN)β 治療でも活動性の高い患者あるいは年に2回以上再発する患者に投与すべきという第2選択薬剤に指定された。

【結果】2011年12月15日以降、当院では6例に投与している。投与日初日は2泊3日で入院の上、脈拍数をモニターした。指定されている6時間以内には問題はなかったが、深夜、治療を要しなかったが、健康人の日内変動の幅を超えて45以下に減少した患者が2例いた。投与理由はIFNβ治療に抵抗性のBreakthrough disease4例、IFNβ薬疹1例、抗JCV抗体陽性のNatalizumab治験例1例であった。投与8時間後からリンパ球は減少し、2週間後には200以下になった患者が1例いた。3週間後にはL-selectin陽性のCD4、CD8、CD19陽性細胞は末梢血からほとんど消失した。

以下のような選択基準を考えている(神経内科 2011;75:304)。「神

経内科」発表後、Natalizumabの治験が2年を迎えようとしており、最後の1項目を追加した。5条件のいずれかの場合に投与を考慮し、内服薬で手軽ではあっても第一選択薬としては避けるべきと考える。

【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

Fingolimod 投与条件(2011/11)

- 発症から3年以内でblack holesの存在.*
- ARR \geq 2.0*
- IFNβ (GA)治療で、ARR<0.5以下にできない。
- IFNβ (GA)治療で、ARR<0.5以下でもGd+病変(無症候性)が出現。
- Natalizumabの適応だが、抗JCV抗体陽性患者

* これらは第1選択薬の位置づけ

多発性硬化症での経口 Fingolimod (FTY720) の効果、安全性、適応

— 43例、3.5年間の観察 —

研究協力者：斎田孝彦（1, 2, 3）、

郝 琦（1）、森信人（2）、四方祐子（2）、中村慎一（2）、山内三智子（1）、斎田恭子（1, 4）

関西多発性硬化症センター（1）、京都民医連中央病院神経内科（2）、入野医院めまいセンター（3）、京都博愛会病院（4）

【目的】

sphingosine 1-phosphate receptor modulator, fingolimod (FTY720) はCD4⁺CD25⁺T細胞の亜群へ比較的選択的に作用し、リンパ節からのリンパ球遊走を調整することで多発性硬化症(MS)の再発・障害進行を抑制する初の経口薬である。

1年間のインターフェロンβ 1a との比較対照試験と、2年間の偽薬対照試験の2つの国際第3相試験が実施された。いずれの試験でもfingolimod 0.5mg は1.25mg と同等の再発抑制効果を示し、1.25mg より高い安全性が示され、0.5mg が臨床使用量とされ1.25mg 投与は放棄された。IFNβ との比較試験ではIFNβ を明確にしのご効果が示された。

国内では国際第3相試験と平行して、6ヶ月間の第2相3群(1.25mg, 0.5mg, 偽薬)比較対照盲検試験が実施された。その結果、主要評価項目である脳造影病巣数の減少のみでなく、年間再発率の減少も確認された。

本研究では斎田孝彦がMSと診断し治療を行っていて、国内での6ヶ月間のfingolimod 第2相盲検比較試験に参加した43例の患者での効果と安全性についての解析結果を報告する。多施設治験計画には規定されていない投薬前2年前から投薬開始後3~4年まで高い頻度での脳MRI造影画像撮影と臨床評価の解析を加え、日本人MS患者でのfingolimod への反応の特徴を調べ、適応と注意点を考察した。

また、脊髄MRIに3椎体長以上の長い病巣が出現したことがなくMSと臨床診断され本治験に参加した後に、43例全例が初めて抗aquaporin-4(AQP4)抗体測定を東北大神経内科高橋先生に依頼した結果から、診断と抗体陽性の相関を報告する。

【対象】 [表 1、2]

1. 43例のMS患者は全員、臨床経過、神経学所見、各種生化学・免疫検査、長期間の間に撮影された脳・脊髄MRI所見の特徴などから、斎田孝彦が再発寛解型MSと診断し、他神経症状が否定された。

2. Centrally-located long cord lesion (CLCL)の出現が無いことの確認とその方法：

視神経脊髄炎(NMO)を臨床的に鑑別するために、1.5T MRI で過去の脊髄症状発現時の脊髄に3椎体以上の長さのcentrally-located long cord lesion (CLCL) が無いことを確認した。特に、発症時から治験開始までの間で最も重い脊髄症状を呈した急性期時点での脊髄MRIが適切な技法で撮影されていることを確認し、病巣部位のaxialとsagittalのT2および造影MRIを丁寧に評価し、CLCLが出現したことが無いことを確認した。CLCLの定義は、病巣部位axial viewが1椎体当たり2スライス以上検索され、病

巢部 axial slice 数の 2 / 3 以上で「病巣が主として中心部位に位置していて脊髄辺縁の軟膜に接しない局在を示す」とした。

3. 抗 AQP4 抗体検査：

本治験の開始から 1 年以上を経過した 2008 年末までは、我々は CLCL 出現が無く MS 確実と臨床診断された症例では抗 AQP4 抗体検査は、実施せず、NMO である可能性が否定出来ない症例でのみ実施してきた。これは宇多野病院での研究で抗体陽性は CLCL 陽性例に限られる事が示されていたことに基づいていて、本治験に参加した 43 例も MS 確実症例として抗体検査は実施していなかった。

43 人の被験者全員が本治験に参加した後に、治験データとしての抗 AQP4 抗体結果の提出が求められたために、治験参加患者血清を NMO が疑われ治験に参加していない他の症例の血清と同時にコード化し、患者情報無しで東北大神経内科高橋先生に送付し、検索を依頼した。

4. 有害事象・脱落：

基本試験で服薬開始した 37 例中 1 例は偽薬服用 2 ヶ月で治験で定めた基準である正常値上限の 5 倍を超える肝機能障害のため中止。残り 36 例中、肝機能障害で投薬を中止・脱落となったのは fingolimod 1.25mg 服薬群の 3 例（4 週、5 月、7 月目）であったが、中止により正常化した。その他の服薬関連有害事象は全て軽度であった。

5. 長期有効性解析対象：

有効性指標の解析は fingolimod 長期（5 月～48 月）服用 35 例を対象とした。長期服薬評価対照群 35 人の投薬開始時（Baseline）時の臨床特徴は[表 2] としては、平均罹病期間 11.3 年、IFN 治療歴を有する患者が 48.6% を占め、IFN 治療患者での平均 IFN 治療期間は 28 月であった。IFN 治療の中止理由の大半は効果不十分で、1 年間に 1 回以上の臨床再発があった。

【方法】

基本試験期間の 6 ヶ月間は fingolimod 0.5mg, 1.25mg, 偽薬の 3 群に分けられ、その後、短期間の実薬 2 用量をへて全員が fingolimod 0.5mg 投与へと移行し、2011 年 12 月以降に同剤の市販薬利用へと移行した。

fingolimod 服用開始前 12 ヶ月間から開始後 12 ヶ月は造影・脳 MRI 撮影を 4 週毎に実施。その後も 3 月に 1 回以上の頻度で造影脳 MRI 撮影を実施した。同時に臨床再発、重症度、有害事象を記録した。服薬期間は 30 カ月から 48 カ月[表 3]であった。

【結果・考察】

1. 抗 AQP4 抗体は治験参加 43 人全員陰性であった

この事は MS の臨床診断に加えて、注意深い脊髄 MRI 検査による CLCL の否定が抗 AQP4 抗体陰性と強く関連していて、NMO (視神経脊髄炎) spectrum disorder (NMOSD) の鑑別に有用であり、抗体検査に並んで重視されるべきである事を示している。[表 1]

日本における fingolimod 治験では 3 椎体以上の長い脊髄病変(long cord lesion、LCL)が無い患者をエントリーさせるとの規定があったが、治験薬服薬を開始した 171 名のなかで抗 AQP4 抗体が測定されデータ提出に同意が得られたのが 67 人で、うち 3 人が陽性であった。後の副作用報告で別の 1 名も陽性であった。測定された 68 人のうち 38 人は我々の症例であるので、我々を除く多施設での測定は 30 人となる。このうち 4 人が抗体陽性であった。13.3% の陽性率ということとなるが、抗体測定は NMO を疑わせる臨床特徴のあった患者で実施されることが多かった可能性が高く、我々の例を除く 133 例中 4 名の陽性であれば 3.0% であるので、3.0% から 13.3% の陽性率ということとなる。

2. 施設による抗 AQP4 抗体陽性率の差の原因

このように抗 AQP4 抗体陽性率に施設間差があったのは、以下のような例があったことによることが判明している。

1. 抗体陽性が判明してから過去の脊髄MRI を再検討し、過去に出現したLCCLを発見した例
 2. inclusion criteria を誤解し、LCCLの存在を認識しながら治験参加させた例
 3. 病歴が短いNMOSDで抗体陽性だがLCCLが出現しておらず、脳MRIでMS非典型的大型病巣のあった真のLCCL陰性抗AQP4抗体陽性例
- 一般的な可能性としては、脊髄MRI撮影のタイミングや撮影方法が不十分であることもある

3. 有効性：【表2】

- (1) 造影MRI病巣数は1ヶ月目から減少し始めるが、6ヶ月目まで次第に効果が増大し、その後は長期に安定して減少している。
- (2) 臨床再発回数も服薬初期から減少するが、4月を超えてほぼ安定化し、その後は長期に再発数の減少が維持される。初期には効果発現が最大に達しない症例により症例があるので、ステロイドパルス療法の併用や他の適切な処置を考慮すべきである。
- (3) 障害度EDSSは、baseline時の平均障害度(EDSS)が1.9であったが、36ヶ月後1.32、42ヶ月後1.05へと有意に改善し、長期の治療継続で障害度の軽減を期待できることが示された。
- (4) MSの疾患活動性の全ての指標（造影MRIやT2-MRIでの再発、臨床再発、EDSSの変化）のいずれもが治療期間中継続して無い患者を「MS疾患活動性フリー」の患者と定義すると、疾患活動性フリーの患者の割合は、24月の治療で15.6%、36月の治療で13.3%である。本治療では初期の3ヶ月間にMRIや臨床再発抑制効果がやや不十分な傾向が示されたので、治療開始初期の3ヶ月間を除外して評価すると、4~24月が34.3%、4~36月が26.7%となる。初期の3ヶ月を除外しての24ヶ月成績34.3%は、natalizumab治療24ヶ月のMS疾患活動性フリー患者の割合が37%であるのよりやや少ないが、かなり高い治療効果であると言える。
- (5) IFNβ治療中に年1回以上の再発があった患者群でも、その大半で治療歴の無い患者群と同様の強い効果が見られた。IFNβでの治療反応性が低い患者での代替治療として有効性が期待できる薬剤であるといえる。
- (6) 臨床再発やMRI再発を反復し効果不十分と判断された例が35例中2例見られ、いずれもIFNβ無効例であった。IFNβ non-responder/ fingolimod poor-responder であると考えられた。そうした例でも重度の再発や固定的障害度の進行はこれまで経験していない。
- (7) fingolimod 適応判定には、① 脊髄症状急性期の適切なMRI検査によるCLCLの否定と② 感度が高く信頼性のあるAQP4-Ab検査により抗体陰性を確認し、厳密にNMOSDを否定し、MS診断が確実であることの確認が非常に重要である。NMOSDにおける有効性は確認できておらず、増悪を誘発する可能性も否定できない。
- (8) IFN non-responderで3年間のfingolimod治療で良好な経過であったが、妊娠を希望し治療を中止した女性例で、中止3ヶ月後から、過去に経験したことの無い強い再発を反復した1例があった。多数の大型脳病巣が出現し、反復するソルメドロールパルス療法と血漿交換療法実施でも安定化せず、mitoxantrone点滴反復4月でようやく安定化したが、認知症と小脳失調の固定化が残った。活動性の高かった例でfingolimod治療が有効と考えられる場合に、妊娠希望などで投薬を中止し、無治療とすることでreboundを来す可能性があり、代替治療の無い治療中断には十分に慎重であるべきである。

(9) 治療中の副作用として、ほとんどの例で初回投薬時数時間継続する軽度の徐脈を経験した。初回投薬直後の数時間の間、時に不整脈や軽度AVブロックの既往のあった2例でI度、2度の1AVブロックが出現したが、その後の反復する心電図やホルター心電図検査で異常は認められていない。その後の経過中に軽度の肝機能数値の軽度の上昇が69%の例で見られた。二重盲検中の6ヶ月間高用量である1.25mgを服用した群でその頻度が高かった。こうした肝機能数値の上昇はいずれも軽度で臨床症状の変化をきたすことはなかった。また重大な感染症など、その他の重大な副作用は経験しなかった。本治療は必要な注意を払うことで安全に継続することが可能である。

【結論】

Fingolimod 投薬後ほとんどの症例でMRI再発および臨床再発は減少し、再発があっても軽度であった。IFNβ無効例の大半でも高い有効性を示した。効果発現は投薬早期から見られるが、約6月で最大となり、その後効果が持続することが多い。治療早期の再発があっても効果不十分であるとの判定を下すべきでは無い。治療開始時の適応判断にはCLCL、AQP4-Ab、他のNMO特徴的所見の否定が重要である。効果不十分例が約10%存在し、そうした例でも有効な代替治療の開発が必要である。本治療は必要な注意を払うことで長期に安全に継続することが可能である。

表 1. Fingolimod 第2相盲検臨床試験登録43人の Baseline 臨床特徴と抗 AQP4 抗体 CLCL*有り (*CLCL= centrally located long cord lesion extending ≥ 3 vertebral segments)

	0人/43人
AQP4**抗体陽性 (**治験参加後に東北大高橋先生により測定)	0人/43人
不適格：肝機能検査軽度高値2人、徐脈1人、 肺機能検査低値1人、ブドウ膜炎1人	5人
同意撤回	1人
盲検試験服薬開始群 ITT (Intention to Treat)	37人
盲検試験中に偽薬群で肝機能数値上昇により治験中止	1人
Full Analysis Set 群および Fingolimod 服薬患者数	36人
盲検試験終了2月後に実薬群の1名は肝機能数値上昇により治験中止	1人

表 2. 長期投薬患者(Per-Protocol Set)35人の Baseline 臨床特徴

男女比	10 : 25
発症年齢(平均)	25.3歳
罹病期間(平均) (中央値)	11.3 ± 7.4 (SD) 年 8 (3 - 29)
IFNβ治療歴有り	17人/35人 (48.6%)
IFNβ治療期間(平均)	28ヶ月

表 3. MRI造影病巣数の変化：投与前12ヶ月とFingolimod投与後の各時期の比較

評価期間	患者数	MRI 造影病巣数 / Scan				
		Mean±SD	Median (min-Max)	<i>p</i> (vs 0ヶ月)	<i>p</i> (vs 0ヶ月, 50%RTM)	<i>p</i> (vs -12~0ヶ月)
-12~0ヶ月	35	1.05±1.15 (66.9%)	0 (0-4.3)			
0ヶ月	35	1.57±1.77 (100%)	0 (0-7.0)			
1~3ヶ月	35	0.26±0.38(16.6%)	0 (0-1.3)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
4~6ヶ月	35	0.20±0.56 (15.9%)	0 (0-2.7)	0.0001	0.0034	<0.0001
7~12ヶ月	32	0.043±0.16 (2.7%)	0 (0-0.8)	<0.0001	<0.0001	0.0002
13~24ヶ月	32	0.079±0.35 (5.0%)	0 (0-2.0)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
25~36ヶ月	30	0.023±0.07 (1.5%)	0 (0-0.3)	<0.0001	<0.0001	<0.0001
37~42ヶ月	21	0.12±0.26 (7.6%)	0 (0-1.0)	0.0001	0.0004	<0.0001

表 4. 年間臨床再発率の変化：投与前12ヶ月とFingolimod投与後の各時期の比較

評価期間	患者数	年間臨床再発率の変化				
		Mean±SD	Median (min-Max)	<i>P</i> (vs -12~0ヶ月)	<i>P</i> (vs -12~0ヶ月, 50%RTM)	<i>P</i> (vs -24~0ヶ月)
-24~0ヶ月	35	1.40±0.84 (85.9%)	1.5 (0-3.0)			
-12~0ヶ月	35	1.63±1.17 (100%)	2.0 (0-4.0)			
1~3ヶ月	35	1.02±2.02 (62.6%)	0 (0-8.0)	0.0796	0.8817	0.0984
4~6ヶ月	35	0.57±1.72 (35.0%)	0 (0-8.0)	0.0024	0.0267	0.0037
7~12ヶ月	32	0.44±0.84 (27.0%)	0 (0-2.0)	0.0006	0.0802	<0.0001
13~24ヶ月	32	0.31±0.64 (19.0%)	0 (0-3.0)	<0.0001	0.0016	<0.0001
25~36ヶ月	30	0.33±0.66 (20.2%)	0 (0-3.0)	<0.0001	0.0033	0.0001
37~42ヶ月	21	0.19±0.60 (11.7%)	0 (0-2.0)	0.0004	0.0125	0.0005

表5. EDSS の変化： fingolimod 投薬開始時 (Baseline)と投与後の各時期の比較

評価期間	患者数	EDSS		p
		Mean±SD	Median (min-max)	
Baseline	35	1.90±1.77 (100%)	2.0 (0-6.0)	
12ヶ月	32	1.78±1.77 (95%)	1.75 (0-6.0)	0.297
24ヶ月	32	1.64±1.63 (84%)	1.5 (0-6.0)	0.094
36ヶ月	30	1.32±1.69 (68%)	0.5 (0-6.0)	0.0015
42ヶ月	21	1.05±1.54 (53%)	0.0 (0-6.0)	0.0078

表6. MS疾患活動性フリー患者の割合

評価期間	患者数	MRI造影病巣 フリー	MRIT2新病巣 フリー	臨床再発 フリー	EDSS の増悪 フリー	MS疾患活動性 フリー
0～24ヶ月	32	46.8%	56.3%	50.0%	68.8%	15.6%
4～24ヶ月	32	75.0%	68.8%	59.4%	71.9%	34.3%
0～36ヶ月	30	46.7%	53.3%	50.0%	66.7%	13.3%
4～36ヶ月	30	73.3%	66.7%	60.0%	70.0%	26.7%

参考文献

- (1) Cohen JA *et al.* Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing MS.
N Engl J Med 2010; 362:402-415.
- (2) Kappos L *et al.* A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing MS.
N Engl J Med 2010; 362:387-401.
- (3) Saida T *et al.* A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with MS. MS Journal, in press (online publication 済み)

低力価の抗 GAD 抗体陽性小脳失調症 6 例の検討、 とくに自己抗体の意義について

研究分担者 水澤英洋¹⁾

研究協力者 三苫 博²⁾、斎藤文仁³⁾、鈴木秀典³⁾、南里和紀⁴⁾

研究要旨

抗 GAD 抗体が低力価陽性で小脳失調症を示した 6 症例の臨床像と抗 GAD 抗体の作用をスライス・パッチクランプ法にて検討した。低力価陽性の小脳失調症は、高力価陽性の小脳失調症と比較して、臨床経過が緩徐であり、患者髄液中の抗 GAD 抗体もシナプス伝達を阻害しなかった。この結果は、両者において抗 GAD 抗体の認識部位が異なる可能性を示唆するものであり、低力価と高力価の小脳失調症は異なる機序で小脳失調症が生じている可能性が考えられた。

A. 研究目的

抗 GAD 抗体は、抑制性伝達物質 GABA の合成酵素である GAD（glutamic acid decarboxylase）に対する抗体で、1 型糖尿病以外に、Stiff person 症候群、小脳失調症などの神経疾患にも認められる。

抗 GAD 抗体陽性の小脳失調症は、血清抗体価が 2,000 U/ml と高力価であり、小脳失調を主徴とし、けいれん、stiff-person 症候群も合併する。抗 GAD 抗体は、ラット小脳スラ

イス標本で小脳抑制性シナプス伝達を阻害し、さらに、ラット小脳核に注入すると、小脳により調節されている大脳皮質の興奮性に変化を及ぼす。この 2 つの所見から、抗 GAD 抗体は病因であり、その作用により小脳失調症が生じると考えられている（図 1）。抗 GAD 抗体陽性小脳失調症は、初期においては機能障害により、小脳症状が出現するが、進行すると電氣的な過興奮によりプルキンエ細胞等に広範な細胞死が生じる。従って、早期に診断し、ステロイド、IVIg 療法などの治療を早期に行うことの重要性が示唆されている。

一方、我々は、抗 GAD 抗体が低力価陽性で小脳失調を示す症例を見出し、報告してきた。そこで、本研究では、低力価陽性例と高力価

1) 東京医科歯科大学大学院 神経脳機能病態
2) 東京医科大学 医学教育学
3) 日本医科大学 薬理学
4) 東京医科大学八王子医療センター 神経内科

陽性例の病態の差を検討した。この目的のために、臨床症候の差を検討し、さらに、低力価陽性例の髄液中の抗体のシナプス伝達に対する作用を、ラット小脳スライス標本を用いたパッチクランプ法で解析した。

B.研究方法

1 患者 等

東京医科大学に入院した症例と、各施設から、東京医科大学八王子医療センターに髄液検体が送られた症例、計6症例を検討した。

2 解析方法

日齢14日前後のラットから、200 μmの小脳スライス標本を作製し、スライスパッチクランプ法による電気生理学的な解析を行った。すなわち、スライス標本を人工脳脊髄液

で灌流しながら、顕微鏡下にプルキンエ細胞から whole-cell voltage clamp 法で記録を行い、周囲をガラス電極で微小刺激をして、抑制性介在ニューロンからの抑制性シナプス電流 (IPSCs) を誘発した。これに、100倍に希釈した患者髄液を10-15分灌流し、IPSCsの振幅の変化を観察した。

(倫理面への配慮) 被験者からインフォームドコンセントを得た上で、日本医科大学の倫理委員会の承認を得た。

C.研究結果

1 臨床症候の特徴

6症例ともに、緩徐に進行する小脳失調を示し、他の神経症候は認めなかった(表)。

表 抗GAD抗体低力価陽性で小脳失調を示す6例

年齢・性別	抗GAD抗体 血清/髄液 (index)	抗体	MRI 経過	免疫抑制療法
#1 52F	3.0/1.2 (253.2)	TPO	CCA	IVIgが著効 8年の経過で介助歩行が可能
#2 51F	28.6/<0.3 (<1.0)	Negative	CCA	ステロイドが著効
#3 52F	6.7/Negative (<1.0)	SS-A, ANA	CCA	ステロイドが一過性に有効
#4 76F	5.5/n.d	Negative	CCA	無治療 8年の経過で独歩可能
#5 70F	66.1/0.8 (1.4)	TPO	CCA	無治療 10年の経過で介助歩行可能
#6 79M	5.3/10.4 (9.75)	Negative	CCA	無治療 3年の経過で独歩可能

血清の抗 GAD 抗体はいずれも 100 U/ml 未満であり、3 症例において、IgG index が 1.0 を越え、頭蓋内での抗体の産生が示唆された。頭部 MRI は全例において、小脳の委縮のみを示した。3 症例においては、ステロイドまたはIVIg が投与され、いずれも小脳失調は改善した。

4 症例においては 3 年以上に渡って経過が観察されているが、小脳失調の増悪は認められたものの、いずれも、独歩もしくは介助歩行は可能であった。

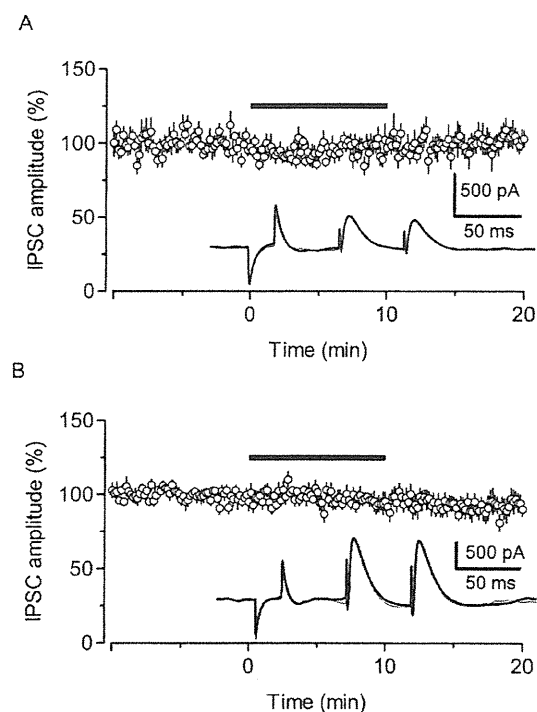


図 1

小脳プルキンエ細胞で記録される抑制性シナプス後電流。100 倍に希釈した患者 1, 2 の髄液を投与しても、その振幅に変化は認めない。

2 スライス標本におけるシナプス伝達に対

する作用

抑制性介在ニューロンであるバスケット細胞を刺激すると、プルキンエ細胞に抑制性後シナプス電流 (IPSCs) が誘発される (図 1 挿入図)。100 倍に希釈した症例 1 と 2 の患者髄液を、灌流液に投与したところ、IPSCs の振幅に有意な変化は認めなかった (図 1)。

D. 考察

抗 GAD 抗体低力価陽性例の臨床像は、高力価陽性例と同様に、小脳委縮を伴い小脳失調を示すものであった。一方、長期間経過を観察しえた 4 症例において、独歩あるいは介助歩行は可能であった。これに対して高力価陽性例においては、1-2 年の経過で歩行が不能になるという報告が多い。従って、低力価例の臨床経過は、高力価例に比較して緩徐である可能性が示唆された。

低力価陽性例の患者 2 名の髄液の生理作用を検討したが、いずれも小脳抑制性シナプス伝達に有意な作用を示さなかった。この結果は、抗 GAD 抗体の epitope が疾患によって、多様である可能性を示唆している。糖尿病では、GAD の middle portion を認識するのに対し、Stiff person 症候群と小脳失調症では GAD の N 末端側を認識することが報告されている。さらに、Stiff person 症候群では GAD の酵素活性が阻害されるのに対し、小脳失調症では GABA のシナプス終末からの放出が阻害されることから、両者においても epitope が異なることが示唆されている。これらの知見から、低力価陽性例の抗 GAD 抗体では、その抗体の

epitope は、Stiff person 症候群や高力価陽性例とは異なっていること、さらに、抗体ではない細胞性免疫などの他の機序を介して小脳失調が生じている可能性が示唆された。今後、症例を増やし、抗体の認識部位などの知見が明らかになることが期待される。

E.結論

抗 GAD 抗体低力価陽性の小脳失調症は、高力価陽性の小脳失調症と比較して、臨床経過が緩徐であり、患者髄液中の抗 GAD 抗体もシナプス伝達を阻害しなかった。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

症例を提供頂いた

刈谷豊田総合病院 神経内科 丹羽央佳先生

北祐会神経内科病院 武井麻子先生

県立広島大学 保健福祉学部理学療法学科

原田俊英先生

広島市総合リハビリテーションセンター 神

経内科 池田順子先生

に深謝いたします。

抗 GAD 抗体陽性小脳失調症の臨床経過： 小脳予測制御はどこまで保たれるか？

研究分担者 水澤英洋¹⁾

共同研究者 寛 慎治²⁾、李 鍾昊²⁾、南里和紀³⁾、三苫 博⁴⁾

研究要旨

抗 GAD 抗体が低力価陽性で小脳失調症を示した 1 症例の IVIg 治療前後の病態を、我々が最近開発した定量的運動指令解析システムを用いて比較検討した。本症例は発症後 15 年以上を経過しても IVIg による免疫抑制療法で手関節運動に見られた予測制御の障害を可逆的に改善することが可能であった。従って、低力価の免疫性小脳疾患では小脳障害の少なくとも一部が細胞変性に至らない機能的なレベルに留まっていることが示唆された。

A. 研究目的

一般に小脳性運動失調症は非可逆的であり、症状を顕著に改善する有効な治療法はない。しかし免疫性小脳疾患では IVIg 等の治療により症状が顕著に改善することが知られている。最近我々は、脳内の予測制御器とフィードバック制御器（図 1）の運動指令を分離し、定量的に評価可能な定量的運動指令解析システム（図 2）を開発した。このシステム

では、被検者に視覚誘導性の予測制御運動（図 3）をゆっくり低周波で行わせ、予測制御の運動指令を速く高周波のフィードバック運動指令と異なる周波数帯域に設定する点に特徴がある。2 種類の運動指令はフーリエ解析によって容易に分離可能である。今回我々は、この計測システムを低力価抗 GAD 抗体陽性運動失調症患者の病態および治療効果の評価

- 1) 東京医科歯科大学大学院 神経脳機能病態
- 2) 東京都医学総合研究所 運動失調プロジェクト
- 3) 東京医科大学八王子医療センター 神経内科
- 4) 東京医科大学 医学教育

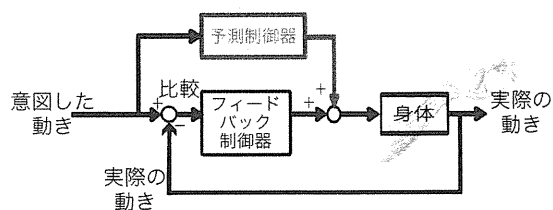


図 1 予測制御器とフィードバック制御器の関係

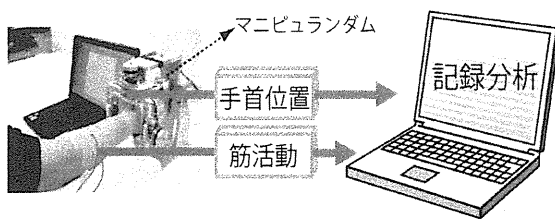


図2 定量的運動指令解析システム：手首の2自由度の動きを「マニピュランダム」で計測し、4個の手首主動筋の筋活動を同時記録し、筋活動を手首の動き（＝キネマティクス）および並列制御器（図1）の観点から分析・解釈できるシステムである（特許出願中）。

に活用する可能性を検討した。

B. 研究方法

正常対象者11名、脊髄小脳変性症（MSA, SCA6, SCA3）32例および低力価抗GAD抗体陽性小脳失調症1名を対象に、図2の定量的運動指令解析システムを用いて手関節による視覚誘導性目標追跡課題を与え、運動軌跡を計測し、予測制御器およびフィードバック制御器の出力の誤差を計算した。さらに低力価抗GAD抗体陽性小脳失調症患者ではIVIg治療を行い、治療前後での予測制御器とフィードバック制御器の病態比較を行い、治療効果を定量的に分析した。

（倫理面への配慮）被験者からインフォームドコンセントを得た上で、東京都医学総合研究所および東京医科大学の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1 抗GAD抗体陽性小脳失調症患者の病歴
症例：50代女性

<家族歴> 弟に小脳萎縮症あり。

<現病歴> 1995年より歩行時ふらつき、呂律障害が出現し、緩徐に増悪した。2000年12月歩行が不安定となり当科受診、MRIで小脳萎縮と診断された。歩行は開脚性で、体幹・四肢の失調も著明であり、構音障害を認めた。遺伝子異常の検索結果は陰性であった。2004年12月に初めてIVIg治療を行なったところ、治療前は起立・歩行困難であったものが、IVIg後は起立のうえ安定歩行が可能となった。上肢失調症状も著明に改善した。2005年5月2回目IVIg治療により重心動揺総軌跡長は2351cm/分から292cm/分と著明改善し、SPECTで明らかな小脳の血流改善を認めた。抗GAD抗体は1.7U/mL(<1.5)と低力価陽性、抗TPO抗体も陽性であった。2006年4月3回目のIVIg治療によりICARS46から35へ改善した。抗GAD抗体2.1U/mL、髄液GAD抗体1.2U/mL、GAD抗体インデックスは253.2であり髄腔内での抗GAD抗体産生が示唆された。以降、年1回の間隔でIVIg治療を行ったが、徐々に歩行障害は増悪し両手介助が必要となった。2009年6月プレドニゾロンの漸減投与(40mg/日～)により歩行障害は改善、片手介助で歩行可能となる。同年10月失調症状が増悪し、歩行に両手の介助が必要となった。このとき7回目のIVIg治療により片手介助で歩行可能となった。2011年10月抗GAD抗体2.9U/mLと上昇し、失調症状の増悪を認め8回目IVIgを行った。自覚症状の改善を認めたがICARS(66→59)では有意な改善を確認することはできなかった。

そこで本症例でIVIg治療の前後で上述の定量

的運動指令解析システムを用いて、被検者が視覚誘導性手首運動課題（図3）を行っている際の予測制御器およびフィードバック制御器の精度を分析した（図4）。

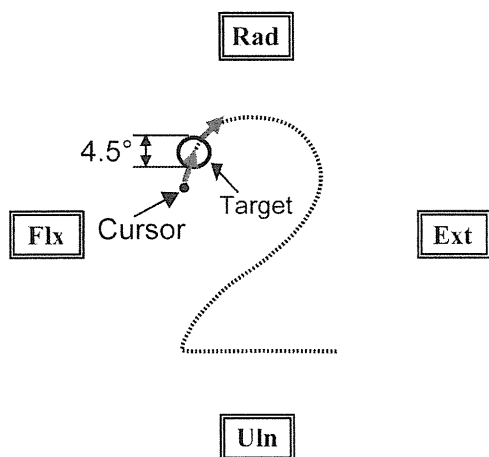


図3 視覚誘導性手首運動課題：○で示された目標が等速で滑らかに数字2の形に動く。被検者は、出来る限りカーソルを目標内に入れ続ける。

目標の追跡成功率

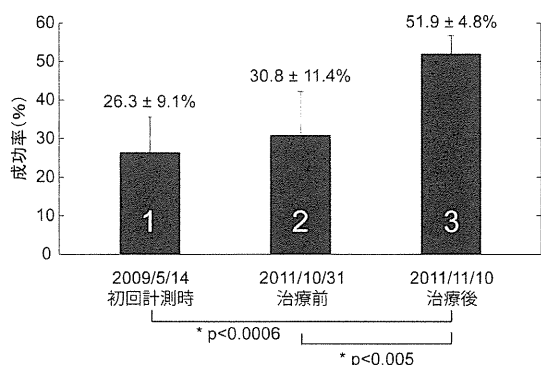


図4 治療前後での目標追跡精度の変化：治療前後（2→3）で顕著な成功率の向上を認める。

図4に示すのが目標の追跡成功率で、1試行の間、目標の円内にカーソルを保持できた時間を%で示す。正常被検者では90%前後であり、2年前の26.3%は、拙劣なスコアである。治療前も同程度であったが、治療により52%

まで改善し、治療前後の変化は統計的にも極めて有意であった（ $p < 0.005$ ）。

図5はこの改善の内容を分析したもので、横軸はフィードバック運動指令の誤差の大き

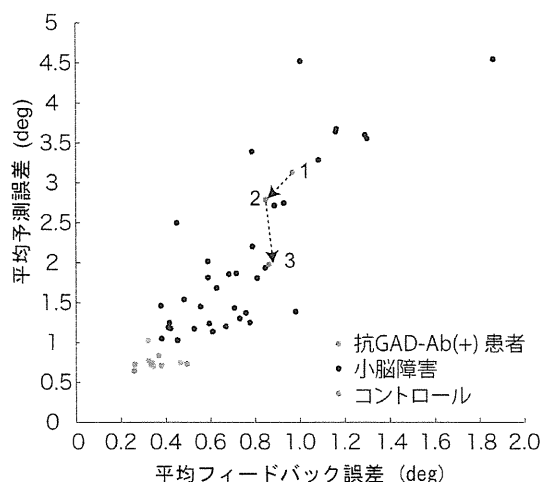


図5 予測誤差とフィードバック誤差による治療効果の評価。1－3の数字は図4の1－3に対応する。

さを、縦軸は予測制御運動指令の誤差の大きさを示す。緑○は正常対象者のデータを示し、青○は他の小脳変性症患者のデータを示す。本症例（ピンク○）の予測誤差・フィードバック誤差の障害の程度が、他の脊髄小脳変性症患者と同様の傾向を示したことは、本症例の失調症状が小脳性であることを示唆する。また、治療前（図5、○2）には予測誤差とフィードバック誤差の両方が対照に比べて著しく増大していたが、治療後（図5、○3）には特に予測誤差が顕著に減少した。従って、治療が予測制御器に選択的に作用し、また本症例の予測制御障害の約50%が未だ可逆的であることも示唆された。

D.考察

抗GAD抗体低力価陽性である本症例の臨

床像は、高力価陽性例と同様に、小脳委縮を伴い小脳失調を示すものであった。しかしながら、本症例では発症後 15 年以上を経過してもIVIgによる免疫抑制療法で予測制御障害を特異的にかつ可逆的に改善することが可能であった。従って、低力価の免疫性小脳疾患では小脳障害の少なくとも一部が細胞変性に至らない機能的なレベルに留まっていることが示唆された。また、本研究に用いた定量的運動指令解析システムは、通常の神経学的診察では明らかでない運動失調の変化を明瞭に検出し、さらにその変化を並列運動制御器に帰着させ、新たな機能的解釈を可能にした。

E.結論

低力価抗 GAD 抗体陽性小脳失調症では、高力

価症例とは異なり、発症後 15 年以上を経過しても免疫抑制療法で予測制御の障害を可逆的に改善することが可能であった。従って小脳障害の少なくとも一部が細胞変性に至らない機能的なレベルに留まっていることが示唆された。

F.文献

- 1) Lee J, Kagamihara Y, Tomatsu S, Kakei S. *Cerebellum* 2012 (*in press*).
- 2) Lee J, Kagamihara Y, Kakei S. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2008;2008:181-184
- 3) Nanri K, et al. *Inter Med* 2009; 48: 783-90

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

抗 NMDAR 脳炎と卵巣奇形腫との因果関係：同脳炎患者から摘出した腫瘍と非脳炎患者からの腫瘍の免疫組織化学的検討

研究分担者： 池田修一¹⁾

研究協力者： ○立花直子²⁾、木下通亨¹⁾、齊藤祐子³⁾、有馬邦正⁴⁾、高橋幸利⁵⁾、田中恵子⁶⁾

研究要旨

抗 NMDAR 脳炎の抗体産生の機序を明らかにする目的で、抗 NMDAR 脳炎合併卵巣奇形腫、非合併卵巣奇形腫を対象に、炎症細胞浸潤の程度とそのリンパ球表面マーカーについて検討した。また、脳炎非合併卵巣奇形腫を対象に神経組織の含有割合とその傾向について免疫組織化学的に検討を行った。炎症細胞浸潤やそのリンパ球表面マーカーの種類に一定の傾向はなかった。しかし、脳炎非合併卵巣奇形腫の成熟した神経組織の中には NR2B 陽性の神経細胞が含まれており、また、それらの神経組織のごく近傍に炎症細胞浸潤が観察された。卵巣奇形腫における炎症が奇形腫内に含まれる NR2B 抗原の抗原提示の契機となり、抗 NMDAR 脳炎発症の引き金になる可能性が極めて高いと考えられた。

研究目的

抗 NMDAR 脳炎とは、神経細胞膜表抗原に対する自己抗体であり、抗 *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体を介して生じる比較的頻度の高い自己免疫性辺縁系脳炎である。現在、本疾患の約 80% は若い女性に発症すると考えられており、卵巣奇形腫の合併はその約 40% 程度である。また、多くの患者が感冒様の先行感染を有し、その後、本症を発症している。以上の事実から我々は、生殖年齢の女性における卵巣奇形腫や正常卵巣における NR2B 抗原の発現が本症発症の契機になると推論し、これまでに、本症患者から摘

出した卵巣奇形腫内の NR2B 抗原の発現を示すと共に、正常卵巣の卵胞内にも NR2B 抗原が発現していることを示してきた。今回、抗 NMDAR 脳炎患者から摘出した卵巣奇形腫と非脳炎患者からの奇形腫において、炎症細胞浸潤の有無と神経抗原の発現を免疫組織化学的に検索し、本症と卵巣奇形腫の因果関係について検討を行ったので報告する。

研究方法

対象は卵巣奇形腫を合併した抗 NMDAR 脳炎患者 21 名（年齢 11 歳から 38 歳、平均 23.7 歳）、卵巣奇形腫を有した非脳炎患者 10 名（年齢 12 歳から 29 歳、平均 21.6 歳）である。方法は以下に示した。

1. 卵巣奇形腫における炎症細胞の検討
 - a) HE 染色で染色し卵巣奇形腫内の炎症

1)信州大学脳神経内科、2)市立岡谷病院神経内科、3)国立精神・神経医療研究センター病院臨床検査部、4)同精神科、5)国立静岡てんかん・神経医療センター臨床研究部、6)金沢医科大学神経内科

細胞浸潤の程度を顕微鏡低倍率下で観察した。細胞浸潤の程度は、無し(炎症細胞浸潤なし)、軽度(全視野に数個)、中等度(全視野に相当数の細胞浸潤、濾胞形成無し)、高度(多数の細胞浸潤と濾胞形成)の4段階で評価し検討した。

b)連続切片を用いて浸潤している炎症細胞をリンパ球表面マーカー抗 CD3、CD20、CD45RO 抗体で染色し免疫組織化学的に検討した。

2. 卵巣奇形腫内の神経組織関連抗原の発現の検討

脳炎を合併していない卵巣奇形腫を対象に、神経組織関連抗原の発現の程度、発現の局在について免疫組織学的に検討した。使用した抗体は GFAP、SMI-31、synaptophysin、MAP-2 と NMDA 型 GluR 抗体(NR1、NR2A、NR2B)、AMPA 型 GluR 抗体(GluR1、GluR2/3)である。

卵巣奇形腫内の神経組織関連抗原の発現の程度は、奇形腫面積中に占める割合として画像解析ソフトウェアを用いて算出した。またその局在についても検討した。

対象とした正常卵巣は他疾患により合併切除摘出した卵巣組織を使用しており、摘出時に研究目的での使用について、信州大学での規定に従い書面で同意を得ている。

研究結果

卵巣奇形腫に見られた細胞浸潤の程度は、脳炎合併例、非合併例いずれも症例により様々であった。細胞浸潤陽性例は抗 NMDAR 脳炎例で 71.4%、非脳炎例で 70.0%であり、両者に明らかな差は見られ

なかった。浸潤している炎症細胞のリンパ球表面マーカーの検討を行うと、T 細胞、B 細胞の両者が混在して観察され、一定の傾向は見られなかった。

脳炎非合併例の卵巣奇形腫における中枢神経組の占める割合は、症例によりばらつきがあり(4.7~32.6%)、一定ではなかった。しかし神経組織が観察された例においては、GFAP 陽性組織の中に SMI31 陽性細胞や MAP2 陽性細胞が見られ、そのごく近傍に炎症細胞浸潤が観察された。例えば、グリア細胞の間に SMI-31 陽性の小型細胞がみられ、一部分に MAP2 陽性の細胞が観察される例や、MAP2 陽性の神経組織内に大型の神経細胞が含まれており、その中の一部の神経細胞は NR2B 陽性で、また別な神経細胞は AMPA 型 GluR2/3 陽性であるという例である。これらの結果から、卵巣奇形腫内の成熟した神経組織、特に神経細胞内に局在して、NR2B 陽性部位が存在することがわかった。

考察

抗 NMDAR 脳炎の約 80%が生殖年齢の女性に発症していること、高い割合で卵巣奇形腫を合併することは既に明らかである。これは本症の発症過程において卵巣奇形腫の存在、特に奇形腫内の神経組織や NR2B 抗原陽性の神経細胞の関与を強く示唆するものと考えられる。今回我々は卵巣奇形腫内の神経組織とその近傍の炎症細胞浸潤が、抗 NMDAR 抗体産生の契機になり得ると考え検索を行い、上記のような結果を得た。現時点では直接的で明らかな因果関係を示すには至っていないが、卵巣奇形腫内の神経細胞に含まれる