

NR2B 抗原とその近傍における炎症細胞浸潤が抗 NMDAR 抗体産生の契機となると推測された。

これまでに我々は正常卵巣の卵胞内においても NR2B 抗原の発現を確認している。卵巣奇形腫内の神経組織に含まれる比較的大量の NR2B 抗原と正常卵巣の卵胞内の同抗原が前駆する感染症状により提示されることで抗 NMDAR 抗体が産生されるため、本症が若い女性に多く発症するという推論のもとに、今後の検索を進めたい。

結論

1. 抗 NMDAR 脳炎合併卵巣奇形腫、非合併卵巣奇形腫において、炎症細胞浸潤の頻度や程度、そのリンパ球表面マーカーの種類に一定の傾向は見られなかった。

2. 抗 NMDAR 脳炎非合併卵巣奇形腫には程度の差はあるものの神経組織が含まれており、特に成熟した神経組織の神経細胞内に NR2B 抗原陽性部位を認めた。

協力施設：秋田大学、旭川医大、大分医大、大阪鉄道病院、大阪府立急性期・総合医療センター、刈谷豊田総合病院、九州大学、京都第一赤十字病院、杏林大学、熊本大学、群馬大学、国立病院機構名古屋医療センター、慈恵医大柏病院、湘南鎌倉総合病院、市立秋田総合病院、聖マリア病院、千葉西総合病院、東北大学、徳島大学、都立墨東病院、十和田市立中央病院、日本大学、脳神経センター太田記念病院、広島市民病院、福岡大学

健康危険情報

なし。

知的財産権の出願・登録

特許取得 なし。

実用新案登録 なし。

文献

1) Ffrench NR, Davis RL, Lam C, et al.
Anti-N-methyl-D-aspartate receptor

- (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009 ; 66:11-8
- 2) Dalmau J, Gleichman A, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008 ; 7:1091-8
- 3) Eker A, Sake E, Dalmau J, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor associated encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 1082-3
- 4) Novillo-Lopez ME, Rossi J, Dalmau J, et al. Treatment-responsive encephalitis and NMDA receptor antibodies in man. *Neurology* 2008;70:728-9
- 5) Nishimura T, Miki K, Ogawa K, et al. Pathogenesis of aseptic acute non-herpetic encephalitis: young adult female patients with acute non-herpetic encephalitis who presented with severe prolonged coma, but achieved a good recovery. *Neuroinfection* 1997;2: 74-6 (in Japanese).
- 6) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007;61:25-36
- 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11
- 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
- 9) 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. Intern Med 2008;7:1091-8
- 10) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. Intern Med 2010, 49:2167-2173
- 11) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis : temporal progression of clinical and paraclinical observation in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. Brain 2010;133:1655-67
- 12) Tojo K, Nitta K, Ishii W, et al. A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome. Case Rep Neurol 2011;3:7-13
- 13) 立花直子、有馬邦正、池田修一: 抗 NMDA 受容体脳炎に合併した卵巣奇形腫と正常卵巣における NMDA 受容体の分布. 最新医学, 2011, 66:967-972

抗 VGKC 複合体抗体関連症候群における標的抗原の検討 ～辺縁系脳炎は抗 LGI-1 抗体、ニューロミトニアは抗 Caspr2 抗体でよい？～

分担研究者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 高田良治¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連症候群の真の標的抗原が、中枢神経疾患である自己免疫性辺縁系脳炎では、LGI-1 であり、Isaacs 症候群や Morvan 症候群では、Caspr-2 に対する抗体が関連しているとの報告に基づき、本邦症例での確認と新規抗原の同定を試みた。新規抗原として、Kv の機能と発現を調整する dipeptidyl peptidases (DPPs) および xon ガイダンスに不可欠な分子を同定した。約半数例で抗 LGI-1 抗体、抗 Caspr-2 抗体を含め、複数の自己抗体を有していることを明らかにした。一自己抗体＝一疾患という単純な病態生理ではなく、自己抗体の量比が症例毎の多彩な神経徴候に関連していることが示唆された。

研究目的

何故、「VGKC 抗体」という同一の自己抗体が、後天性ニューロミトニア (aNMT) や辺縁系脳炎 (VGKC-LE) などの異なる神経障害を引き起こすのか疑問であった。昨年、VGKC-LE の多数例で、「VGKC 抗体」の真の標的抗原がシナプス分泌蛋白である LGI-1 であることが明らかになり、その後、aNMT やニューロミトニアに加え、多彩な自律神経症状、および不眠を呈する Morvan 症候群では、Contactin と VGKC を介在させる Caspr-2 が標的抗原となっていることが報告された。LGI-1 も Caspr-2 も VGKC 複体の構成分子であることから、抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の概念が提唱されている。本邦の抗 VGKC 複合体抗体関連疾患における真の標的抗原について明らかにする。

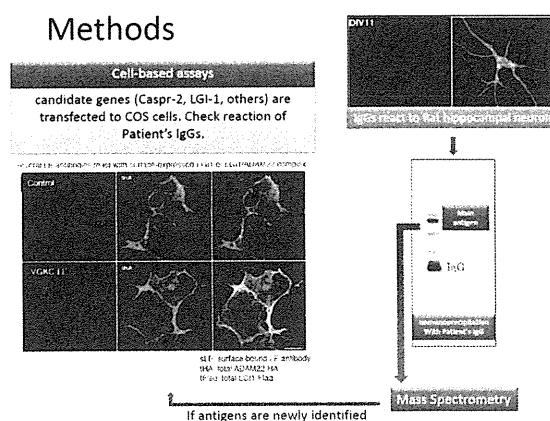
1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

神経病学・老年病学

2) 生理学研究所 細胞膜部門

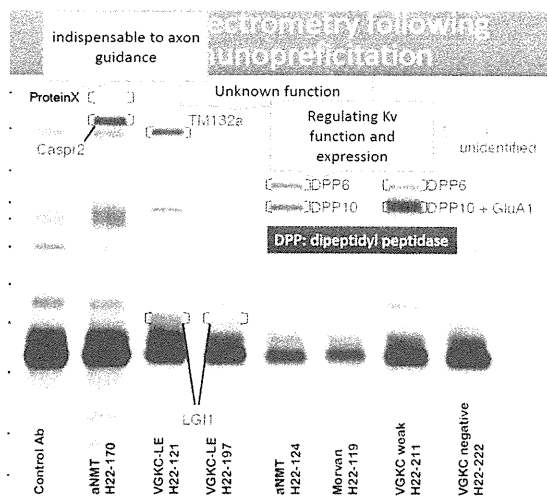
研究対象および方法

抗 VGKC 複合体抗体の測定依頼があった検体から、抗体価 300 pM 以上の症例を対象とした (VGKC-LE 38 例、ニューロミトニア 21 例)。まず候補遺伝子導入による cell-based assays に行った。さらにラット海馬神経細胞への反応を確認後、免疫沈降および質量分析にて標的抗原を同定した。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。



研究結果

VGKC-LE 群では、35 例中、31 例 (88.6%)



Target analysis in CNS VGKC-complex Abs Pos disorders spectrum

Case	Sex	Age	Disorder	Pathology	Antibodies	VGKC	LGI-1	Caspr2	Other
H22-41	F	57	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-42	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-43	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-44	F	55	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-45	F	41	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-46	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-47	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-48	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-49	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-50	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-51	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-52	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-53	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-54	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-55	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-56	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-57	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-58	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-59	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-60	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-61	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-62	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-63	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-64	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-65	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-66	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-67	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-68	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-69	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-70	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-71	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-72	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-73	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-74	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-75	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-76	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-77	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-78	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-79	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-80	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-81	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-82	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-83	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-84	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-85	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-86	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-87	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-88	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-89	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-90	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-91	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-92	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-93	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-94	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-95	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-96	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-97	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-98	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-99	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-100	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	

Target analysis in PNS VGKC-complex Abs Pos disorders spectrum

Case	Sex	Age	Disorder	Pathology	Antibodies	VGKC	LGI-1	Caspr2	Other
H22-101	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-102	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-103	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-104	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-105	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-106	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-107	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-108	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-109	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-110	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-111	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-112	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-113	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-114	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-115	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-116	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-117	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-118	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-119	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-120	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-121	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-122	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-123	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-124	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-125	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-126	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-127	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-128	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-129	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-130	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-131	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-132	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-133	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-134	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-135	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-136	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-137	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-138	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-139	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	
H22-140	F	42	Encephalitis	Encephalitis	VGKC	+	+	+	

で抗 LGI-1 抗体が認められた。抗 Caspr-2 抗体は 6 例 (17%)、Axon Guidance に重要な役割を持つ新規抗原に対する抗体は 11 例 (31.4%) で認められた。抗 AMPAR 抗体については 2 例で認められた。aNMT 群では、Caspr2 抗体が、21 例中 7 例(33.3%)に認められた。一方、LGI-1 抗体も 9 例 (42.8%)

で認められた。LGI-1 抗体陽性者では、健忘などの中枢神経症状は認められなかった。また 8 例 (38.1%) で axon ガイダンスに不可欠な新規抗原に対する自己抗体が認められた。

全体では、Kv の機能と発現を調整する dipeptidyl peptidases (DPPs) に対する抗体が認められた。およそ半数例で複数の自己抗体の存在が確認された。

考察

欧米の報告では、VGKC-LE の多くが、抗 LGI-1 抗体を有しており、Morvan 症候群や aNMT は、抗 Caspr-2 抗体に関連するとされている。今回の検討では、同一の症例が、二つ以上の自己抗体を有する症例が散見された。一抗体一疾患の紋切り型ではなく、自己抗体の量比により神経障害発症が規定される可能性がある。

結論

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患では Kv (VGKC itself)抗体のみならず、LGI-1 抗体, Caspr2 抗体およびその他の自己抗体が症状発現に関与する。多くの症例が、複数の自己抗体を有しており、症状の発現には、自己抗体の量比が関連する可能性がある。cell-based ELISA などの定量的手法による解析が今後の課題である。

文献

1. Lai M, Huijbers MG, Lancaster E, et al. Investigation of LGI1 as the antigen in limbic encephalitis previously attributed to potassium channels: a case series. *Lancet Neurol.* 2010; 9: 776-785.
2. Irani SR, Alexander S, Waters P, et al. Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucine-rich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain.* 2010; 133: 2734-2748.

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

橋本脳症における精神症状の特徴と脳血流 SPECT 所見の解析

研究協力者 米田 誠¹⁾

共同研究者 松永晶子¹⁾、井川正道¹⁾、岸谷 融¹⁾、村松倫子¹⁾

研究要旨

2004 年から 2011 年までに国内外の多施設より、我々に抗 N 末端 α - enolase (NAE) 抗体解析の依頼があった連続 1100 件の解析から、抗 NAE 抗体陽性橋本脳症が 80 例、抗 NAE 抗体陰性橋本脳症 76 例であった (抗 NAE 抗体 特異度 91%, 感度 51%)。橋本脳症患者における精神症状の特徴として、①幻覚・妄想や不穏・せん妄や異常行動などの陽性精神症状を呈する症例が多く、その大部分は急性・亜急性の発症例、②抗 NAE 抗体陽性例では特に不穏・せん妄症状が有意に多い、③慢性経過でうつ・不安などの陰性精神症状が多い傾向が認められた。

また、抗 NAE 抗体陽性脳症の自験例 13 例に対し、脳 ¹²³I-IMP-SPECT を行い橋本脳症に特徴的な脳局所の血流変化を明らかにした。抗 NAE 抗体陽性例では左前頭前皮質、内側前頭前皮質～前部帯状回に血流低下を認めた。精神症状の有無に関わらず、抗 NAE 抗体陽性(橋本脳症)例では網様体賦活系から辺縁系の局所脳血流低下を来していることが示唆された。

研究目的

1. 橋本脳症患者では、多彩な精神・神経症状を呈するが、精神症状の詳細について、多数例で解析し特徴を明らかとする。

2. 橋本脳症の病理学的病態として、脳細動・静脈の血管炎が報告されており、脳循環不全が疑われているが、これまでに多数例での詳細な局所脳血流の評価はなされていない。今回、脳 ¹²³I-IMP-SPECT を用いて、橋本脳症に特徴的な脳局所の血流変化を明らかとする。

研究方法

(1) 対象症例

2004 年から 2011 年までに多施設より抗 NAE 抗体解析の依頼があった連続 1100 件より、精神・神経症状を有し、抗甲状腺抗体 (抗 TG 抗体や抗 TPO 抗体) が陽性、ステロイド

1) 福井大学医学部第二内科 (神経内科)

等の免疫療法に反応性を示し、他の原因が除外され、橋本脳症と診断された症例を対象とした。更に、詳細な臨床経過が得られた中で未治療例や他の自己免疫疾患関与が否定できないもの等は除外した。抗 NAE 抗体陽性 (以下、NAE 陽性) 橋本脳症と診断 80 例。NAE 陰性橋本脳症と診断 76 例 (NAE 特異度 91%, 感度 51%) を対象とした。

NAE 陽性であった自験例 13 例 (平均 59.5 歳 男 5 : 女 8) を対象とし、前記のうち、ステロイド等に反応があり、橋本脳症と診断できた 7 例 (平均 65.9 歳 男 4 : 女 3)、正常対照 8 例 (平均 65.9 歳 男 6 : 女 2) の 3 群に分けて検討した。NAE 陽性例は意識障害、精神症状を有する例、有さない例が混在し、臨床病型も様々。正常対照者は、各対象と年齢をマッチさせた。

(2) 方法

免疫ブロット：NH₂末端側の α -enolase (NAE) (1-157 アミノ酸) cDNA をヒト由来培養細胞 (HEK293) に導入し組み換え蛋白として精製，免疫ブロットにより血清中の自己抗体の有無を検討した。

精神症状の解析：陽性症状（幻覚・妄想，不穏・せん妄，異常行動），陰性症状（無気力，うつ・不安）等，精神症状の詳細について検討した。

対象に脳¹²³I-IMP-SPECT を行い，得られた画像を統計画像処理した。解析ソフト 3D-SSP (version 3.5, 日本メジフィジックス株式会社) にて群間比較で解析した。橋本脳症における SPECT 画像は，ステロイド投与前のものを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は福井大学の倫理委員会において承認を受け，患者本人への十分な説明を行い，文書での同意を得ている。個人の情報の保護に留意し，プライバシー保護には十分に配慮した。

研究結果

(1) 橋本脳症の精神症状の解析

- NAE 陽性/NAE 陰性例で比較；性格変化 1 例/0 例（以下，NAE 陽性/NAE 陰性），幻覚・妄想 7 例/6 例，不穏・せん妄 19 例/8 例 ($p = 0.03, \chi^2$ 検定)，異常行動 3 例/5 例，無気力 4 例/2 例，うつ・不安 5 例/4 例。

- 急性・亜急性発症/慢性発症例で比較；性格変化 1 例/0 例（以下，急性・亜急性発症/慢性発症），幻覚・妄想 11 例/2 例，不穏・せん妄 27 例/0 例 ($p = 0.01, \chi^2$ 検定, Yates の補正)，異常行動 8 例/0 例，無気力 4 例/2 例，うつ・不安 5 例/4 例。

NAE 抗体陽性脳症 13 例と正常対照 8 例の比較

(2) 橋本脳症の局所脳血流の解析

では，左前頭前皮質，内側前頭前皮質～前部帯状回に血流の低下を認めた。NAE 陽性橋本脳症 7 例と正常対照 8 例の比較でも，左前頭前皮質，内側前頭前皮質～前部帯状回に血流の低下を認めた。

考察および結論

1. 橋本脳症患者における精神症状は，幻覚・妄想や不穏・せん妄などの陽性症状を呈する症例が多く，その大部分は急性・亜急性の発症例であった。また，抗 NAE 抗体陽性例では特に不穏・せん妄症状が有意に多かった。慢性経過でうつ・不安の陰性症状が比較的多くみられた。

2. 前頭前皮質と前部帯状回は，密接な神経連絡があり，脳幹の網様体賦活系や大脳辺縁系と連絡して，高次の精神機能において中心的な役割を果たしている。

精神症状の有無に関わらず，抗 NAE 抗体陽性例では網様体賦活系から辺縁系の血流低下を来している。

(謝辞) 橋本脳症患者の抗体の解析の機会を頂き，臨床徴候の情報提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。

文献

なし

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

無為と歩行障害を主徴とし大脳の白質病変と萎縮を伴った患者血清中に見いだされた抗神経抗体に関する検討

協力研究者 千葉厚郎¹⁾

共同研究者 内堀 歩¹⁾、長田純理¹⁾、大石知瑞子¹⁾、宮崎 泰¹⁾

研究要旨

免疫性神経疾患が疑われる患者において、血清中の新規抗神経抗体の検索と抗原蛋白の同定を行った。無為・自発性の低下・歩行障害が2年以上の経過で進行し、髄液細胞数の軽度増加・IgG indexの上昇、頭部MRIにて前頭葉優位の大脳萎縮と側脳室周囲白質の多巣性病巣病変を認めた54歳男性症例血清中にラット大脳の約74kDaの蛋白分子と顕著な反応性を示すIgG抗体が検出した。臨床的にprimary progressive MSと診断された3症例の血清中にも同じ移動度を示す蛋白と反応するIgG抗体を認めた。副腎皮質ステロイドパルス療法により臨床症状の改善と、髄液igG indexの低下・74 kDaの蛋白と反応するIgG抗体の抗体価の低下を認めた。プロテオミクス解析によりIgG抗体により認識される抗原蛋白をsynapsin Iaと同定した。

研究目的

免疫性神経疾患が疑われる患者において、血清中の新規抗神経抗体の検索と抗原蛋白の同定を行い、その病態への関与の可能性を検討する。

研究方法

臨床的に免疫性神経疾患が疑われる患者血清について、各種組織抽出総蛋白分画を抗原とするウェスタンブロット法にて抗体のスクリーニングを行い、陽性例について抗原蛋白の分布・治療に伴う抗体の経時変化・髄液中の抗体を検討と、抗原蛋白の分離同定を行う。

研究結果

無為・自発性の低下・歩行障害が2年以上の経過で進行した54歳男性症例中にラット

大脳の約74kDaの蛋白分子と顕著な反応性を示すIgG抗体が検出された。ラット大脳組織の細胞分画による検討では、抗原蛋白は膜分画中に最も良く回収された。抗体は髄液中にも検出されたが、血清と髄液試料中のIgG濃度を揃えた検討からは髄腔内での抗体産生は示唆されなかった。また患者血清IgGと約74kDaの蛋白との反応は副腎皮質ステロイドパルス療法に後減弱した。ラット大脳膜分画から抗原蛋白の分離同定を行った。通常のIEF/SDS-PAGE二次元電気泳動での分離では74kDaの移動度には抗体の反応性は検出されなかったが、16-BAC/SDS-PAGE二次元電気泳動での分離¹⁾により74kDaの移動度に患者血清IgGと反応するスポットが検出された。このスポットをLC-MS/MSにより分析し、抗原蛋白をsynapsin Iaと同定した。本例の臨床像・経過は次の通りである：覚醒は良好であるものの自発性が著しく低下しており、食事・排泄以外は一日中臥床して過ごしてい

1) 杏林大学医学部第一内科（神経内科学）

た。MMSE は 13 点で質問に対して集中力が続かず投げやりな状態がみられた。上肢の運動障害はみられなかったが、両下肢に錐体路徴候・深部感覚障害を認め、起立は何とか可能だが歩行には介助を要した。腱反射は保たれていた。一般血液検査には異常を認めず、血清梅毒反応、抗 HTLV-1 抗体、抗 HIV 抗体、各種自己抗体は陰性であった。VB12 186 pg/ml、葉酸 2.2 ng/ml と軽度低下していた。髄液検査では、細胞数 $8/\mu\text{l}$ 、蛋白 49.7 mg/dl で、IgG index は 1.027 と高値を示し、OCB、MBP は陰性で、IL-6 は 1.6 pg/ml であった。頭部 MRI で大脳白質に多発する T2WI 高信号病変と共に前頭側頭葉の著明な脳萎縮を呈した。脊髄 MRI には異常を認めなかった。VB12、葉酸を補充し血中濃度の上昇はみられたが神経所見には改善は見られなかった。免疫介在性の疾患を疑いステロイドパルス療法を施行したところ、自発性の改善が見られ、日中はベット上に座ってテレビや本をみて過ごすようになり、MMSE は 18 点となった。歩行も改善し、杖歩行が可能となった。髄液の IgG index は 0.767 に低下した。本例の臨床診断として経過、頭部 MRI 所見、髄液 IgG index からは一次進行型 MS (PPMS) の診断基準を満たすものと考えられた。ラット大脳膜分画を用いたウエスタンブロットでの検討において、臨床的に PPMS と診断された他の 3 症例の血清中にも同じ移動度を示す蛋白と反応する IgG 抗体を認めた。

考 察

Synapsin 1a は神経終末に分布する計算上の分子量 73.9kDa, pI 9.81 の peripheral

membrane protein である。機能的にはシナプス小胞の放出制御に関わる蛋白であり、そのノックアウトにより致死的ではないもの的大脑新皮質・海馬の神経細胞の脱落とグリオシス、行動・学習障害が報告されている²⁾。患者では顕著な前頭側頭葉の萎縮と精神活動の低下を認めたが、これらに synapsin 1a に対する抗体が関連している可能性も考えられる。

結 論

臨床的に PPMS と診断される症例の血清中に新規抗神経抗体を見だし、その認識する抗原を synapsin 1a と同定した。

文 献

- 1) Macfarlane DE. Two dimensional benzyldimethyl-*n*-hexadecylammonium chloride \rightarrow sodium dodecyl sulfate preparative polyacrylamide gel electrophoresis: a high capacity high resolution technique for the purification of proteins from complex mixtures. Anal Biochem, 1989; 176: 457-463
- 2) Cesca P et. al. The synapsins: Key actors of synapse function and plasticity. Progress in Neurobiology, 2010; 91: 313-348.

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

各種神経疾患での自己抗体プロファイルの特徴

研究協力者 三木哲郎

班員 吉良潤一

共同研究者 河野祐治

愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御内科学

九州大学大学院医学研究院神経内科学

国立病院機構大牟田病院神経内科

研究要旨

【目的】本研究では、免疫性神経疾患、それに各種神経変性疾患の病態解明、バイオマーカー開発、再発・予後予測を目的とする。具体的には、1)多発性硬化症(MS), Balo 病, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の自己抗体プロファイル解析。2)筋萎縮性側索硬化症(ALS)を行う。【方法】無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリとアルファスクリーンを用いた。初期スクリーニングでは典型的な MS 患者の再発期の血清を用いた。実際の蛍光強度を、標的抗原蛋白質なしのコントロールと比較し、その比(蛍光強度比)を解析に用いた。【結果】これまでのところ 2181 蛋白を用いて、MS 3 検体、健常者 3 検体行った。蛍光強度比 2 以上をカットオフとした場合、健常者との陽性の割合の比較では、27 蛋白質で MS 患者での陽性率が高く、逆に 76 蛋白質では健常者での陽性率が高かった。【考察・結論】MS 患者で自己抗原となりやすい、反対になりにくい蛋白質の候補が得られ、引き続き後期スクリーニングの選定が進んだ。今後、NMO, Balo 病, CIDP での検討も行う予定である。

研究目的

本研究では、免疫性神経疾患、それに各種神経変性疾患の病態解明、バイオマーカー開発、再発・予後予測を目的とする。具体的には、1)多発性硬化症(MS), Balo 病, 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)の自己抗体プロファイル解析。2)筋萎縮性側索硬化症(ALS)での自己抗体プロファイル解析を行う。

研究方法

愛媛大学無細胞生命科学工学研究センターとの共同研究で行なった。小麦胚芽を用いた無細胞タンパク質合成系で作製された蛋白ライブラリとアルファスクリーンにより自己抗体プロファイルの作成と新規自己抗体の検索を行なった。実際の蛍光強度を、標的抗原蛋白質なしのコントロールと比較し、その比(蛍光強度比)を解析に用いた。

1) MS, Balo 病, CIDP の自己抗体プロファイ

ル解析

昨年までの検討により、2181 蛋白質から MS と健常者で自己抗体プロファイルに差のあったものを 92 種類を選択し、抗原として用いた。対象となる血清は MS 10 例, Balo 病 5 例, CIDP 9 例を用いた。その結果は継続解析中である。

2) 筋萎縮性側索硬化症(ALS)での自己抗体プロファイル解析

ALS 患者 6 名, 画像的に Barkhof の MRI 診断基準を満たす寛解再発型 MS 3 例の再発期血清, 健常者 3 例の血清, 準備できた 182 種類の蛋白質を用いた。

(倫理面への配慮)本研究は個人の情報は決して表に出ることが内容に最新の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

蛍光強度比 2 以上をカットオフとし、それぞれの群で 50%以上の血清で陽性となった

ものを自己抗原と定義した。自己抗原と判定された蛋白質数は、ALS のみでは 31, ALS と MS 両者共通では 2, ALS と健常者両者共通では 14, MS のみでは 2, MS と健常者両者共通では 1, 健常者のみでは 2, ALS, MS, 健常者すべてに共通では 5 であった。残りの 125 蛋白質は自己抗原とはなっていなかった。蛍光強度比 1.5 以上をカットオフとした場合は、自己抗原と判定された蛋白質数は、ALS のみでは 46, ALS と MS 両者共通では 1, ALS と健常者両者共通では 23, MS のみでは 1, MS と健常者両者共通では 2, 健常者のみでは 5, ALS, MS, 健常者すべてに共通では 17 であった。さらに以前に行った重症筋無力症(MG)と、Guillain-Barre 症候群(GBS)患者血清での結果との比較検討したところ、カットオフ 2.0 では、ALS のみ 6, MS のみ 2, GBS のみ 0, MG のみ 1, 健常者のみ 2 であった。カットオフ 1.5 では、ALS のみ 4, MS のみ 1, GBS のみ 1, MG のみ 2, 健常者のみ 6 であった。それらの結果から、ALS 患者に多い自己抗原として chromosome 1 open reading frame 63, transcript variant 2, junctional sarcoplasmic reticulum protein 1, proline/serine-rich coiled-coil 1 などが、MS 患者では potassium channel tetramerisation domain containing 14, transcription factor B1, mitochondrial が、MG 患者では coiled-coil domain containing 11 が、健常者では chromosome 1 open reading frame 57, coiled-coil domain containing 28B が得られた。

考察

神経変性疾患の本質は神経細胞の機能不全と、それに引き続く量的減少であるが、その過程にグリア細胞を中心とした炎症過程が関わっていることが最近注目されている。さらに、ALS の神経変性過程にも免疫-炎症の関与を示す報告が相次いでいる。今回は限られた数の抗原での検索であるが、ALS 患者において多くの抗原に対して自己抗体が生じていた。昨年我々は MS 患者での自己抗体プロファイルを検討したが、今回の ALS 患者では MS とも健常者とも異なった自己抗原プロファイルが得られた。今後は Balo 病を含めた MS と CIDP の比較検討、他の炎症性疾患、変性疾患での検討も予定している。

結論

各種神経疾患において、必ずしも病的とは限らないと思われるが、疾患特異的な自己抗原の候補が得られた。変性疾患においても、ALS においても自己抗原に偏りがあつた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

急性期脳梗塞患者における単球免疫動態の検討

班 員 松井 真¹⁾
共同研究者 垣内無一¹⁾、荒谷信一¹⁾、帆足福子¹⁾、湊奈穂美¹⁾、中多充世¹⁾
中西恵美¹⁾、長山成美¹⁾

研究要旨

近年、脳梗塞の病変形成には免疫機構の関与した炎症反応が関与していることが明らかにされつつある。そこで今回われわれは、急性期脳梗塞患者の単球免疫動態を経時的に解析し、脳梗塞の病態や臨床経過、予後との間に関連性がないかを検討した。16名の脳梗塞患者を同時期に入院した9名の神経変性疾患患者と比較したところ、CD14^{high}CD16⁺中間型単球分画存在率は、経過に関わらず増加する傾向が認められ、とくに神経脱落症状進行群では、対照群に比して早期より有意の上昇が認められた。一方、CD14^{dim}CD16⁺常在性単球分画は、感染症合併群や症状進行群で対照群に比して早期より有意な減少を認めた。梗塞病変の増大には、炎症との関連を指摘されているCD14^{high}CD16⁺中間型単球が関与している可能性が示唆された。また、梗塞後のCD14^{dim}CD16⁺常在性単球の減少が感染症合併を招く可能性について今後追究する意義があると考えられた。

研究目的

近年、免疫応答の関与した炎症反応が脳梗塞の病態形成に関与していることが明らかにされつつある。たとえば、梗塞後早期に末梢リンパ系臓器の免疫抑制現象が起こることや、Tregや $\gamma\delta$ T細胞の重要性を示す報告などが相次ぎ、これらは脳組織損傷の進行あるいは抑制の修飾因子となると想定されている。

ところで、自然免疫を担う単球は、機能的亜分画の解明が進み、動脈硬化症をはじめとして、複数の慢性炎症性疾患において中心的な役割を担うことが示されている。単球は、脳梗塞後、リンパ球が到達するより前に中枢神経内に遊走することが知られており、脳損傷や修復に関与する可能性がある¹⁾と推定される。

そこで、今回われわれは、急性期脳梗塞患者の単球免疫動態を経時的に解析し、脳梗塞の臨床経過、予後との間に関連性がないかを検討した。併せて、梗塞後感染症との関連性にも焦点を当てた。

1) 金沢医科大学神経内科学

対象

2010年8月から11月に入院した急性期脳梗塞患者16名を対象とした。対照群は、脳梗塞の既往のない神経変性疾患患者9名である。一過性脳虚血発作の場合、発症から3日以上経過している場合、慢性感染症を有する場合、慢性炎症疾患を有する場合、3ヶ月以内に抗生剤やステロイドを含めた免疫抑制剤の使用歴がある患者、担癌患者などは対象から除外した。

方法

1) 免疫学的検査：第0～2病日、第3～7病日、第12～16病日、退院時、の計4回、末梢血を採取し、全単球数をモニタリングすると同時に、フローサイトメトリーを用いて、単球の表面マーカー(CD14、CD16)を検知して、単球の機能的亜分画(CD14^{high}CD16⁻、CD14^{high}CD16⁺、CD14^{dim}CD16⁺)を同定し、その存在率の推移をモニタリングした。

2) 重症度判定：入院時、第7、14病日、退院時に、NIHSSを用いて神経症状の評価

を行った。障害の進行も併せて評価した。
3) 感染症合併の有無は以下の条件により判定した。7日以内の37.5度以上の発熱、感染症状、WBC10000以上または4000以下、をすべて満たす。

(倫理面への配慮)

本研究において個人情報保護に配慮してデータの匿名化を行い解析した。

結果

- 1) 全単球数は、感染症を合併した場合や症状が進行した場合に増加する傾向があり、感染症合併群では、対照群および感染症非合併群に比して、有意に増加していた。
- 2) CD14^{high}CD16⁻炎症性単球分画存在率は、特記すべき変動を見せなかった
- 3) CD14^{high}CD16⁺中間型単球分画の存在率は、早期より増加する傾向が認められ、とくに神経脱落症状進行群では、対照群に比して早期より有意の上昇が認められた。
- 4) CD14^{dim}CD16⁺常在性単球分画存在率は、早期より減少する傾向が認められ、感染症合併群および症状進行群では対照群よりも有意な減少を認めた。
- 5) 神経学的重症度は、CD14^{high}CD16⁺中間型単球存在率と正相関の傾向が認められ、CD14^{dim}CD16⁺常在性単球存在率とは負の相関傾向が認められた。

結論と考察

- 1) 近年、アレルギー性疾患、炎症性腸疾患、多発性硬化症、関節リウマチなどの慢性炎症性疾患で、中間型単球の増加が報告されており、この単球亜分画は炎症を持続させる何らかの役割を担っている可能性がある。
- 2) 脳梗塞症状の進行には、この中間型単球の増加が関与している可能性が示唆された。
- 3) 梗塞直後に常在性単球のみが減少した。

したがって、梗塞後早期におこることが知られている末梢血単球の機能抑制は、常在性単球の低下と関連している可能性がある。この低下が感染症合併を誘発しやすいかどうかは、今後の検討課題である。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

MGにおけるAChR MIR抗体の臨床的意義：二変量解析による検討

研究分担者 本村 政勝¹

共同研究者 ○枘田智子¹, 檜沢公明², 長根百合子², 中田るか¹, 福田卓¹, 中嶋秀樹¹
宮崎禎一郎¹, 吉村俊祐¹, 吉村俊朗³, 辻畑光宏⁴, 川上純¹

研究要旨

従来のアセチルコリン(AChR)受容体抗体は、診断的意義は高く、また経時的変化を追うにあたっては有用であるものの、個体間で重症度を比較する際には有用でないと言われている。そこで我々は、より臨床像を反映する抗体を検出するために、AChR α サブユニットの外側端に存在するmain immunogenic region (MIR)に結合する自己抗体を検出し、重症筋無力症(MG)の臨床像との比較検討を行った。MG102例において、mAb35との競合阻害実験でMIR抗体を測定し、検討した。結果は、23例中11例の眼筋型(47.8%)と72例中66例の全身型(91.7%)がMIR抗体陽性であった。全身型MGにおけるMIR抗体価(47.9 \pm 19.2%)は眼筋型(16.4 \pm 8.4%)に比べて有意に高値であった。二変量解析では、従来の結合抗体と比較してMIR抗体は、MGFA分類(p<0.0001)、QMGスコア(p=0.008)、球症状の有無(p<0.0001)と強い正の相関がみられ、一方、眼筋型(p<0.0001)と強い負の相関がみられた。以上より、MIR抗体価は、臨床的に重症度を表す種々の因子とより強い相関がみられた。MIR抗体はMG症状の重症度をよりよく予見し、眼筋型と全身型を区別する上で特に有用である可能性があることが示唆された。

研究目的

抗AChR抗体はMGに対して高い疾患特異性を持ち、診断に有用な抗体である。しかしその抗体価は臨床症状の特徴や重症度を反映しないと考えられている。

実験的自己免疫性重症筋無力症(EAMG)を引き起こすモノクローナル抗体(mAb35)¹は、AChR α サブユニットの外側端に結合することが明らかになっており、この部位がMIRと考えられている²。また、mAb35をラットに静注することで、その神経筋接合部に補体介在性の破壊を引き起こすことが確認されている。

われわれはこのモノクローナル抗体(mAb35)を用いてMG患者血清における阻害抗体を測定し、その抗体価と臨床症状について検討した。

研究方法

1) 対象：MG患者102例(眼筋型23例，全身型79例)，抗MuSK抗体陽性患者24例，抗P/Q型VGCC抗体陽性LEMS患者24例，そして正常者70例について後ろ向きコホート研究を行った。

2) 方法：従来の結合抗体とともにMIR抗体価を測定した。測定方法は、MIRに結合することが証明されているmAb35との競合阻害実験で測定した。種々の臨床的特徴との関連性について、MIR抗体価と結合抗体価を比較し、検討した。対象検体は、長崎大学大学院医学研究科医学部倫理委員会の規定に従って同意が得られたものを用いた。

研究結果

1) 23例中11例の眼筋型(47.8%)と79例中66例の全身型(91.7%)がMIR抗体陽性であった。基準値は正常コントロール70例のmean+3SD、すなわち16.8%とした。疾患コントロールはすべて陰性であった。(Figure)

2) 全身型MGにおけるMIR抗体価(47.9 \pm 19.2%)は眼筋型(16.4 \pm 8.4%)に比べて有意に高値であった。(Figure)

3) 二変量解析では、従来の結合抗体と比較してMIR抗体は、MGFA分類(p<0.0001)、QMGスコア(p=0.008)、球症状の有無(p<0.0001)と強い相関がみられ、一方、眼筋型(p<0.0001)と強い負の相関がみられた。(Table)

考察

これまで種々のMIRに対する検討がなされてきた。Tzartosらは、MIRが α サブユニットの67-76残基に存在することを示し²、UnwinらはmAb35が α サブユニットの外側端に結合することを、電子顕微鏡を用いて形態学的に証

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科(第一内科 神経内科)

²総合花巻病院同病院

³長崎大保健学科

⁴長崎北病院

明した³。最近、そのMIRの部位が更に詳細に解明されている。しかし、MIR抗体の臨床的意義についての検討は不十分であり、臨床応用には至っていない。今回の結果では、AChR抗体と比較してMIR抗体は、MGFA分類、QMGスコア、球症状の有無、眼筋型かどうかといった臨床像と強い関連があることが示された。

結論

MIR抗体はMG症状の重症度をよりよく予見し、眼筋型と全身型を区別する上で特に有用であ

る可能性があることが示唆された。この結果を更に証明するためには、前向きコホート研究が必要である。

参考文献

- 1) Tzartos et al. J Neuroimmunol. 1987
- 2) Tzartos et al. Proc Natl Acad Sci USA. 1980
- 3) Unwin et al. Neuron 1995
- 4) Luo et al. J Neurosci 2009

Figure:(a)MIR Ab (b) AChR binding Ab

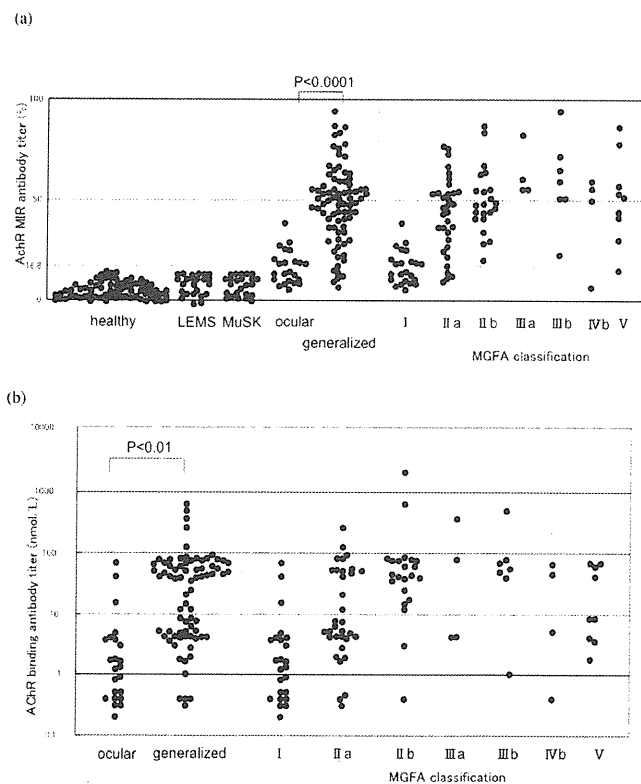


Table: Bivariate (MIR and binding Ab before treatment) regression analysis of clinical factors

Clinical factors	R	AChR MIR Ab		AChR binding Ab	
		Value	Coefficient (95% CI)	P Value	Coefficient (95% CI)
Age (years)	-0.16	-0.13 (-0.30 - 0.04)	0.14	0.00 (-0.04 - 0.04)	0.91
Female sex	0.20	0.005 (0.000 - 0.009)	0.048*	-0.000 (-0.001 - 0.001)	0.52
Age at onset (years)	-0.08	-0.01 (-0.22 - 0.20)	0.91	-0.02 (-0.07 - 0.03)	0.50
Time since onset (years)	-0.19	-0.12 (-0.25 - 0.02)	0.08	0.02 (-0.01 - 0.05)	0.23
EOMG	0.11	-0.001 (-0.006 - 0.004)	0.64	0.001 (-0.001 - 0.002)	0.30
LOMG	-0.21	-0.004 (-0.009 - -0.001)	0.11	-0.000 (-0.002 - 0.001)	0.57
Thymoma	0.25	0.005 (0.001 - 0.009)	0.016*	-0.001 (-0.001 - 0.001)	0.59
Ocular MG	-0.62	-0.012 (-0.016 - -0.009)	<0.0001*	-0.000 (-0.001 - 0.001)	0.64
Bulbar Symptoms	0.45	0.010 (0.006 - 0.015)	<0.0001*	0.000 (-0.001 - 0.001)	0.98
QMG score (n=30)	0.54	0.162 (0.046 - 0.278)	0.008*	-0.002 (0.030 - 0.025)	0.86
MGFA classification (at worst condition)	0.44	0.024 (0.014 - 0.035)	<0.0001*	-0.001 (-0.004 - 0.002)	0.40
Crisis	0.18	0.003 (0.000 - 0.006)	0.08	-0.000 (-0.001 - 0.000)	0.23
Post-intervention Status					
CSR	-0.13	-0.001 (-0.003 - 0.001)	0.29	-0.000 (-0.001 - 0.001)	0.99
PR or better	-0.09	-0.001 (-0.007 - 0.004)	0.66	-0.000 (-0.002 - 0.001)	0.70
MM-3 or better	-0.22	-0.004 (-0.009 - 0.001)	0.08	-0.000 (-0.001 - 0.001)	0.89

動眼神経炎症候群の提唱: 自己抗体、MRI 画像、及びステロイド反応性の検討

研究分担者 本村 政勝¹⁾

共同研究者 ○中嶋 秀樹¹⁾、森川 実²⁾、福田 卓³⁾、吉村 俊祐¹⁾、宮崎 禎一郎¹⁾、
栢田 智子¹⁾、中田 るか¹⁾、辻野 彰¹⁾、吉村 俊朗¹⁾、川上 純¹⁾、
楠 進⁴⁾

研究要旨

動眼神経麻痺の原因として脳動脈瘤、糖尿病、バセドウ眼症、重症筋無力症などがあるが、未だ大部分は原因不明である。脳動脈瘤は生命予後と直結しており、緊急の鑑別が必要となる。また、動眼神経麻痺で生じる複視は、クオリティ・オブ・ライフ (Quality of Life, QOL) の低下を招き、入院治療を要する。今回、我々は、MRI 画像で動眼神経に形態学的に異常を呈し、ステロイドパルスが著効した 4 症例を経験した。以上より、MRI 撮像法を工夫することと自己抗体を検索することで、これまで原因不明と考えられていた特発性動眼神経麻痺の病態解明と治療方針の決定に大いに貢献すると考え、動眼神経炎症候群を提唱する。

【目的】

原因不明の動眼神経麻痺の臨床的特徴を把握し、治療方針決定の一助とする。

近年、急速な一側の動眼神経麻痺をきたし、ステロイドパルス療法を行うことで症状が著明に改善する症例が報告されつつある¹⁾²⁾。ウィルス感染後に 2~3 週間後に発症し、ステロイドパルス療法で治癒する例が多く、何らかの免疫学的機序が推測される。Yuki らは抗 GQ1b 抗体陽性の外眼筋麻痺の 21 症例を報告している。いずれの報告にも MRI 所見について述べているが、動眼神経そのものの詳細な評価・考察を述べているものはない。まとまった症例の検討もなく、治療方針も一定ではないのが現状である。今回、原因不明の特発性動眼神経麻痺の臨床的特徴を検討し、治療方針を決定するための一助とするために上記疾患概念を提案する。

¹⁾長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 (第一内科・神経内科)

²⁾長崎大学病院 放射線科

³⁾東福岡和仁会病院

⁴⁾近畿大学医学部 神経内科

【方法】

急速な動眼神経麻痺をきたした 4 症例につよび画像所見などを調査する。特に、眼窩について、先行感染の有無、自己抗体、髄液お MRI の撮像条件を工夫することで動眼神経の性状を把握する。General Electric 社の IDEAL という磁場が不均一な状態でも良好な画像が得られる技術で、可能な限りスライス厚を薄く、解像度を上げた IDEAL T2WI 冠状断を用い、信号強度を調べる。

【結果】

明らかな先行感染は 1 例で、髄液一般所見の異常例はなかった。抗グングリオシド抗体に関しては、1 例で抗 GM-2、GD3 および GT1a-IgM が陽性であった。4 例で MRI の IDEAL T2WI で動眼神経自体が白質と比べ信号上昇しており、支配外眼筋にも信号上昇があった。4 例とも、ステロイドパルス療法が著効し、複視、眼球運動障害などは消失した(表参照)。

【考察】

上記の動眼神経麻痺の 4 症例を検討した結

果、1)急性発症の動眼神経麻痺、2)MRI で明らかに動眼神経自体の異常を証明できる、できれば Gd 造影効果があること、3)ステロイドパルス療法が著効すること、の3条件を満たすものを動眼神経炎症候群と提唱する。今後は、症例のを蓄積し、自己抗体の検索を通して、その病態解明に迫りたい。

【結論】

今後は、動眼神経炎症候群の症例数を増やし、臨床像を確立する。その後、自己抗体を検索し、病態解明が必要である。

【文献】

1) Sumita N., et al. A case of isolated oculomotor palsy presenting with gadolinium enhancement on MRI and Improved by glucocorticoid. *Shinkei Chiryō*, Vol. 23 No.2(2006).

2) Kuki I., et al. Successful steroid pulse therapy for acute unilateral oculomotor nerve palsy associated with Norovirus infection. *No to Hattatsu*, 40:324-327(2008).

3) Yuki N. et al. Acute ophthalmoparesis(without ataxia) associated with anti-GQ1b IgG antibody. *Ophthalmology* 108:196-200(2001).

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 特発性動眼神経麻痺 4 例の特徴

症 例		1	2	3	4
年齢・性		40歳・女	23歳・男	59歳・女	55歳・女
先行感染		インフルエンザ A	なし	なし	なし
初発症状		複視	複視	眼瞼下垂	複視
左右		左	右	右	左
外眼筋麻痺		あり	あり	あり	あり
内眼筋麻痺		あり	あり	あり	なし
髄液 細胞(/μl)/蛋白(mg/dl)		6/31	3/25	9/32	0/45
MRI	所見	T2 やや高信号	T2 高信号・腫大	T2 高信号	T2 高信号
	Gd 造影効果	なし	あり	あり(右>左)	あり
ステロイドへの反応性		著効	著効	著効	著効

能登半島地震が神経難病患者（MG/MS 等）へ及ぼした心理的影響

分担研究者 吉川弘明^{1), 2)}

共同研究者 丸田高広^{1), 2), 3)}、足立由美¹⁾、根上昌子¹⁾、岩佐和夫²⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

平成 19 年度「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班」班会議にて「能登半島地震における神経難病患者の身体・社会的被害と心身の障害に関する調査」について報告した。その後、平成 23 年 3 月 11 日に東日本大震災が起きた。そこで今回は、能登半島地震後の調査を、心理テストを用いた異なる視点から再解析し、「地震後における神経難病患者の心理的状況」について検討した。その結果、免疫疾患よりも変性疾患が、末梢性疾患よりも中枢性疾患が、震災の心理的障害が明らかであった。さらに、居住地震度は社会的活動障害への、社会的被害（ライフライン障害など）は不安と不眠への、療養環境変化（通院困難など）は身体的症状への影響が顕著であった。疾患の状態（病因や障害部位）や被害の状況（震度、社会的被害、療養環境変化）により、心理的状況が異なってくる。このような調査内容をもとに、平時から個別の被害状況を予測し、災害対策を講じておくことが大切である。

研究目的

平成 19 年 3 月 25 日、能登半島地震（マグニチュード 6.9）が起きた。我々は、同年度「重症難病患者の地域医療体制の構築に関する研究班」班会議にて「能登半島地震における神経難病患者の身体・社会的被害と心身の障害に関する調査」について報告した。その後、平成 23 年 3 月 11 日に東日本大震災が起きた。そこで今回は、能登半島地震後の調査を、心理テストを用いた異なる視点から再解析し、「地震後における神経難病患者の心理的状況」について検討した。

研究方法

対象は能登地域に居住し、文書での同意を得た神経難病患者で、アンケート全項目記載が得られた 46 名（MS; 多発性硬化症 3 名、MG; 重症筋無力症 6 名、変性疾患 37 名；平均年齢 70.1 歳；男性 15 名、女性 31 名；居住地震度 6 強 21 名、6 弱以下 25 名）。石川県内担当地区保健福祉センターから文章にて調査協力の依頼を行った。同意が得られた患者に改めて被害状況に関するアンケート用紙および自己記載式心理テスト（GHQ28 等）を、返信用封筒同封の上、郵送した。その後、各アンケート項目内容と心理テスト結果の関連について解析した。

¹⁾ 金沢大学保健管理センター

²⁾ 金沢大学大学院医科学系専攻
脳老化・神経病態学（神経内科）

³⁾ 金沢西病院脳神経センター

（倫理面への配慮）

金沢大学倫理委員会の承認を得た。

研究結果

高齢者、女性および日常生活動作(ADL)低下者において、心理的障害がより高率にみられていた。特に、高齢者とADL低下者は「身体的症状」が、女性は「うつ傾向」が顕著であった。また、免疫疾患(MS、MG)よりも変性疾患(PD; パーキンソン病、ALS; 筋萎縮性側索硬化症等)、末梢性疾患(MG、ALSなど)よりも中枢性疾患(MS、PDなど)において、心理的障害が明らかであった。さらに、居住地震度は「社会的活動障害」への、社会的被害(ライフライン障害など)は「不安と不眠」への、療養環境変化(通院困難など)は「身体的症状」への影響が顕著であった。

考察

今回の震災後調査では、神経難病患者においても、災害弱者(災害時要援護者等)とされる高齢者、女性、ADL低下者は心理的障害が出易かった。もともと過疎地域では高齢者と女性が心理的弱者になり易いことが知られており、今回の結果も、災害弱者における心理的サポートの必要性を支持するものであった。

また、疾患の状態(病因や障害部位)や被害の状況(震度、社会的被害、療養環境変化)によって、心理的状況が異なっていた。このような調査内容をもとに、平時から個別の被害状況を予測し、災害対策を講じておくことが大切である。

なお、今回使用したGHQ28は自己記載式の簡単な検査であり、心理的障害のスクリーニングに優れている。実際に、本調査で病的な心理障害に陥っていた個人を見いだした場合、担当地区保健福祉センターの保健師による自宅訪問等の直接的な介入を行い、心理的サポートを行うことが出来た。

結論

震災後における神経難病患者の心理状況について調査した。今回の調査から、年齢、性別、災害前ADLだけでなく被害の状況によっても心理的状態が異なることが解った。今後は本調査が、神経難病患者における災害後の心理的ケアの一助になることを期待する。

文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

実用新案登録

なし

免疫性神経疾患の医療費構造 高額医療を中心に

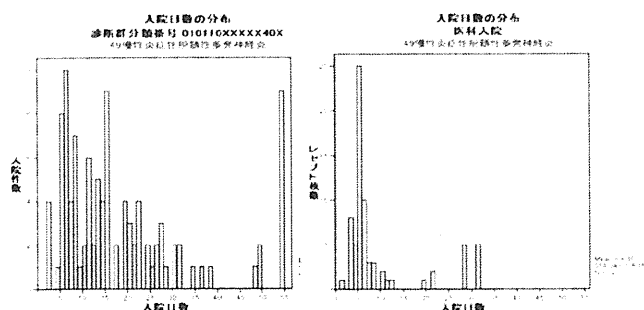
分担研究者 荻野美恵子 (北里大学医学部神経内科学)

【目的】DPC入院においてIVIg療法を行う場合、高額薬剤である免疫グロブリンが包括されているために、IVIg療法の標準プロトコルである5日間の入院のみでは大幅な赤字となり、13日程度まで患者を入院させないと採算がとれない。そこで、採算分岐点まで入院させているような実態があるか検討した。

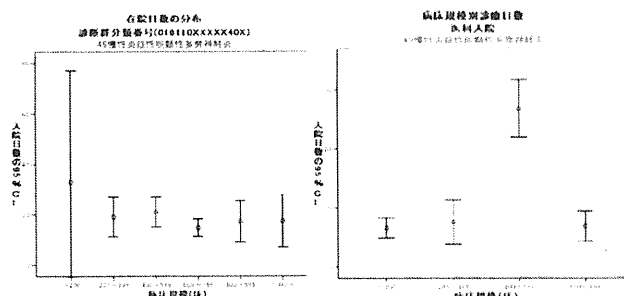
【対象・方法】全国社保データ(平成23年2月~4月請求分)を用いて、法別番号51の公費利用で疾患番号49番のレセプトについて、DPCの診断群分類番号が010110XXXXX40X(免疫介在性・炎症性ニューロパチー ガンマグロブリンあり 副傷病なし)であるレセプトと医科入院で免疫グロブリンを使用しているレセプトの入院日数の検討を行った。また、両者の詳細な医療費等の比較については、医科レセプトには退院日の記録がなく月をまたいだ場合に正確な入院日数の計算ができないなど問題があり、また検討事項であるDPCにおけるIVIg療法は短期入院で比較すべきことから、入退院が同月内に完結している入院データで検討を行うこととした。

【結果】1)DPC入院(入院件数106、入院日数平均値18.6、中央値14.0)と医科入院(同72、9.4、5.0)の比較では、平均値、中央値ともに医科入院が短かった。また、病床数による病院規模別の入院日数では、DPC入院では病院規模による入院日数の差は見られなかった。医科入院では病床数が400~600床の病院で入院日数が長かった。

入院日数の分布



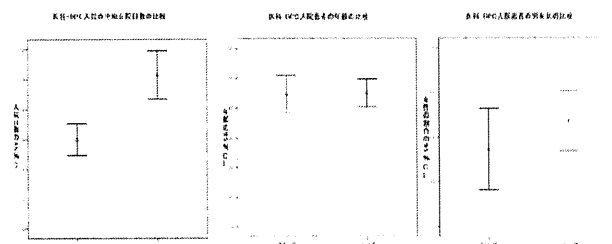
病床規模別在院日数分布



2)短期入院(同月内の入退院)に限定したIVIg療法対象者の医科・DPCの入院日数と請求額の比較

IVIg療法を行っている短期の医科入院(N=29)とDPC入院(N=55)の入院日数の比較では、医科入院の入院日数が有意に短かった(医科:6.0日、DPC:10.3日、 $P<0.004$)。医科患者群とDPC患者群では年齢(医科:44.6歳、DPC:45.0歳、 $P=0.92$)、男女比(女性の割合として医科:0.34、DPC:0.47、 $P=0.27$)において差は見られなかった。

医科・DPC入院の比較



3)医科入院の入院日数と請求額では、入院日数は5日を中心とした単峰性の分布を示し、請求額は100万円~150万円付近への集積が見られた。DPC入院の入院日数と請求額の関係では、線形の比例関係が見られた。入院日数は5~6日(IVIg療法の標準プロトコル)と11~15日(医科入院の請求額と同程度になる日数)の二つのクラスタが見られた。

【考案】医科入院の入院日数が5日を中心とした単峰性の分布を示すのに対してDPC入院は5～6日と11～15日の二つのクラスタが見られたことより、DPC入院でのIVIg対象患者は、IVIg療法の標準プロトコルの入院群と、医科入院と同程度の診療報酬を得られる期間まで入院日数が引き延ばされている群が存在する可能性が示唆された。また、入院日数5～6日の群では、医科入院の請求額と比較から赤字となっている可能性が高いことが示唆された。しかしながら、DPCレセプトからは包括範囲内で行われた診療行為が不明なため、DPC入院の入院日数5～6日のクラ

スタが適正な医療費であった可能性、入院日数11～15日のクラスタがより多くの医療行為を必要としていた可能性は否定できない。また、DPC病院でより重度の患者の割合が高いという可能性も否定できない。上記を明らかにするためには、DPCデータを利用しDPC入院の診療行為について検討する必要があると考えられた。

【結論】法別番号51の公費利用で疾患番号49番CIDPの疾患の入院日数は医科入院では1峰性を示し、DPC入院では2峰性になっていた。IVIg以外の診療内容の比較検討が必要である。

2) 短期入院(同月内の入退院)に限定したIVIg療法対象者の医科・DPCの入院日数と請求額の比較

DPC:疾患番号49で診断群分類番号が010110XXXXX40Xであるレセプトのうち、BUレコードの今回入院日と今回退院日の年月が一致する症例(N=55)

医科:疾患番号49の入院レセプトのうち、IYレコードにガンマグロブリンに対応するレセ電コードが存在し、REレコードの入院年月日の日とHOレコードの診療日数の和から1を減じた数とその月の日数未満となる症例(N=29)

