

有意に高頻度であった。初発症状として、複視(27%)、四肢末梢の“しびれ(感)”(19%)、意識障害(7%)の順で多くみられ、特に四肢末梢の“しびれ(感)”はBBE以外の脳幹脳炎と比べ有意に高頻度であった。BBE診断基準における三主徴(複視、運動失調、意識障害)を除き、BBEに特徴的であった神経所見は、口咽頭筋麻痺(62%; $P=0.03$  [BBE以外の脳幹脳炎との比較])や腱反射の低下・消失(67%; $P=0.01$  [同])、四肢末梢での感覚障害(33%; $P=0.01$  [同])、眼球運動における外転制限優位性(58%; $P=0.08$  [同])であった。BBE症例の約6割は発症後一週間以内に症状のピークを迎え、人工呼吸器管理を要したのは2割の症例であった。

血中IgG抗GQ1b抗体は32例中24例で検出されていた。脳脊髄液検査では29例中17例(59%)で異常を示し、細胞数増多( $6/\text{mm}^3$ 以上)が44%、蛋白上昇(45mg/dl以上)は38%の症例でみられ、蛋白上昇はBBE以外の脳幹脳炎と比べ有意に低頻度であった。蛋白細胞分離は14%で確認されたのみであり、オリゴクローナルIgGバンドが検出された症例はなかった。脳波では何らかの異常が20例中10(50%)でみられ、主に基礎脳波の徐波化による異常の判定であった。神経伝導検査では29例中11例(38%)において異常な結果が得られ、複合運動筋電位振幅の低下やF波出現率の低下が主であった。脳MRIでは35例中8例(23%)で異常所見がみられ、BBE以外の脳幹脳炎(58%)と比較し有意に低頻度であった( $P=0.02$ )。MRIでの異常所見の主は脳幹・小脳におけるT2強調/FLAIR画像での高信号(一部異常造影)であった。

・「Definite BBE」例と「Probable BBE」との比較:  
BBE例の中でも「Definite BBE」とされた症例と比べ「Probable BBE」では、症状のピークまでの期間が比較的長い症例が存在すること(Definite例では全例で2週以内に対し、

Probable例は4例[22%]で2-4週)や、脳脊髄液蛋白の上昇(69% vs 13%; $P=0.003$ )・脳MRI異常(39% vs 5.9%; $P=0.04$ )の頻度が有意に高く、血中IgG抗GQ1b抗体の陽性率は有意に低い(82% vs 38%; $P<0.001$ )などの特徴があった。脳脊髄液の細胞数については、中間値や異常( $>5/\text{mm}^3$ )頻度の比較では統計学的有意差はなかったものの、Definite例では $51/\text{mm}^3$ 以上となることは極めて稀(1/16例; 6.3%)であるのに対し、Probable例では13例中5例(38%)と比較的高頻度にみられた。一方、有意差はないものの、BBEの特徴として見出された神経徴候の多く(眼球運動制限の外転制限優位性、四肢末梢の“しびれ(感)」、腱反射の低下・消失)は、Definite例と比べProbable例ではみられにくい傾向にあった。

#### ・転帰との関連:

転帰については、発症3カ月後までに9割近くの症例で介助なしで歩行できるまでの回復しており、この割合はProbable例やBBE以外の脳幹脳炎例と比べてDefinite例で高い傾向がみられた( $P=0.074$ ,  $P=0.057$ )。発症1年後でもProbable例と比べDefinite例で自力歩行のできる割合が高い傾向にあった( $P=0.11$ )。免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)単独治療群、IVIgと副腎皮質ステロイド併用群、IVIgとアシクロビル併用群の間で、発症3カ月後と1年後における、自力歩行できる割合に差はなかった。

#### 考察

脳幹脳炎の中でもBBEは三主徴(眼球運動障害、運動失調、意識障害)に加え、四肢末梢の“しびれ(感)”での発症、口咽頭筋麻痺や腱反射の低下・消失、四肢末梢での感覚障害、眼球運動における外転制限優位性という特徴を有していた。さらに、症状のピークに至るまでの期間が短く、発症3カ月後までに約9割の症例で良好な転帰をとっていた。このような特徴は、特

に IgG 抗 GQ1b 抗体陽性でかつ神経徴候が典型的な BBE (診断基準では「Definite BBE」に相当) で目立ち、一方で IgG 抗 GQ1b 抗体陰性例や臨床徴候が BBE として非典型的な例 (診断基準では「Probable BBE」に相当) においては、脳 MRI で異常所見がみられ、後遺症をきたしやすい傾向にあった。この結果は、「Definite BBE」とは異なる病因を有する症例が「Probable BBE」の中に一定の割合で含まれていることを強く示唆している。本研究では BBE 症例における IgG 抗 GQ1b 抗体陽性率は 75% であったが、残り 25% の症例で他の抗糖脂質抗体が検出される症例は少数であることが予想され、抗 GQ1b 抗体陰性 BBE の少なくとも半数程度は他の自己免疫性疾患 (神経 Behçet 病や急性散在性脳脊髄炎など) やウイルス性脳幹脳炎により BBE と

類似する神経徴候を呈した症例である可能性が高いと考えられた。

#### 結論

BBE は主として抗 GQ1b 抗体を伴う転帰良好な病態であるものの、一部は異なる病態により非典型的ながら BBE の臨床像をとり、予後不良例が含まれる疾患概念であることが明らかとなった。

#### 引用文献

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

**Table 1** Diagnostic criteria for Bickerstaff brainstem encephalitis

---

以下の(1) (2) (4)をいずれも満たすものを Definite Bickerstaff 型脳幹脳炎とする。

(1) (4)、あるいは(2) (3) (4)を満たすものを Probable Bickerstaff 型脳幹脳炎とする。

(1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差はあってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合

(4) 以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経 Behçet 病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ボツリヌス中毒、橋本脳症

---

## CIDP と MMN に対する 献血グロベニンの調査

### — 反復投与症例における臨床効果

分担研究者 梶 龍兒<sup>1)</sup>

共同研究者 宮城 愛<sup>1)</sup>，松井 尚子<sup>1)</sup>，島谷佳光<sup>1)</sup>，和泉 唯信<sup>1)</sup>，楠 進<sup>2)</sup>

#### 研究要旨

1999 年に献血グロベニンの慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) と多巣性運動ニューロパチー (MMN) に対する効能が取得された。CIDP と MMN に対しては免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) によって効果が得られるケースが多いものの、長期にわたって反復投与を要するケースが多い。今回、1999 年から 2008 年にかけて 2 回以上 IVIg を施行した CIDP と MMN の症例で評価項目 (発症年齢、罹病期間、投与前重症度、初回と 2 クール目の投与間隔、投与回数 (5 日間施行例のみ抽出)、全投与期間) 別にその有効性を検討した。CIDP では罹病期間が短い程、IVIg の治療効果が得られやすく、MMN では罹病期間が長くても、IVIg は有効であると考えられた。(400 字程度)

#### 研究目的

献血グロベニンの慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)・多巣性運動ニューロパチー (MMN) に対する効能取得後 9 年間に、1,980 名の患者より収集された使用成績調査が 2010 年に報告された。CIDP や MMN においては免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg) によって効果が得られるケースが多いものの、長期にわたって反復を要するケースが多い。また幅広い年齢層にわたって IVIg は使用されている。そこで我々は、反復投与例の実態について、日本製薬株式会社の使用成績調査票に基づき解析を行った。

#### 研究方法

対象：1999 年～2008 年に、2 回以上 IVIg を施行した CIDP633 例と MMN152 例 (表 3)。

上記の例について評価項目 (発症年齢、罹病期間、投与前重症度、初回と 2 クール目の投与間隔、投与回数 (5 日間施行例のみ抽出)、全投与期間) 別に、IVIg の有効性について検討した。有効性の判定基準としては、以下に挙げる重症度 (表 1) と臨床効果判定基準 (表 2) を使用し、IVIg 施行後 5 週間前後に効果判定した。各群間の比較には Kruskal-Wallis test を用いた。

#### 重症度の判定基準 (表 1)

I : 正常

II : 症状はあるが、日常生活又は就労に問題なし

1) 徳島大学医学部神経内科

2) 近畿大学医学部神経内科

Ⅲ：症状があり、日常生活又は就労に問題あり

Ⅳ：他者の介助を必要とする

Ⅴ：床上

臨床効果の判定基準（表 2）

有効：重症度評価が 1 段階以上改善

無効：重症度評価は不変

悪化：重症度評価が 1 段階以上悪化

研究結果

1) CIDP の年齢別の解析では小児で改善率が高かった。

2) CIDP では罹病期間が短い程、治療効果が得られやすかったが、MMN では罹病期間が 5 年以上でも改善率が 20%以上に保たれていた。

3) CIDP・MMN とともに重症例ほど改善率が高かった。

4) CIDP では投与間隔や投与回数と改善率の間には有意差を認めなかったが、MMN では投与間隔を 120 日未満にした群で治療効果を維持する割合が高かった。

考察

1) CIDP では罹病期間が長くなると、軸索変性など不可逆的変化を生じ、改善が得られにくいものと思われ、早期の診断、治療が望まれる。<sup>1)</sup>

2) 平均罹病期間が 11 年の MMN の報告では罹病期間が長くなると、IVIg に対する反応が悪いと報告されているが<sup>2)</sup>、本調査では 5 年以上の罹病期間でも改善する例が 20%程

度あった。

3) EFNS/PNS ガイドラインでは MMN の維持療法として IVIg (2g/kg) を 1~2 か月ごとに行うことを推奨しており、本調査の結果と合致する。<sup>3)</sup>

結論

CIDP では罹病期間が短い程、治療効果が得られやすい傾向にあり、MMN では罹病期間が長くても、IVIg は有効である。

文献

1) Hahn AF, et al. Intravenous Immunoglobulin treatment in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. A double-blind, placebo-controlled, cross-over study. Brain 1996;119:1067-77

2) Cats EA, et al. Correlates of outcome and response to IVIg in 88 patients with multifocal motor neuropathy. Neurology 2010; 75(9):818-25

3) Hughes RA, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: report of a joint task force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Society. Eur J Neurol. 2006 ;13(4):326-32

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 実用新登録：なし

対象（表 3）

		CIDP	MMN
	総数	633	152
	男性：女性	374：259	90：62
発症年齢	～14歳	15	2
	15～59歳	314	89
	60歳～	304	61
罹病期間	≤1年	268	37
	1年< ≤5年	219	65
	5年<	145	50
投与前重症度	I	1	0
	II	59	23
	III	375	99
	IV	149	25
	V	49	5
初回と2クール目の	～60日	275	60
投与間隔	61～120日	155	38
	121～180日	77	20
	181日以上	126	34
全投与期間	～0.5年	300	50
	0.5～1年	96	26
	1年～5年	206	59
	5年以上	31	17
投与回数	2回	293	49
	3回	109	20
	4回	68	18
	5回	163	65

## 抗 Myelin-associated-glycoprotein 抗体陽性 IgM-MGUS ニューロパチーにおける Rituximab 療法の有用性

分担研究者:祖父江元

共同研究者:川頭祐一, 橋本里奈, 富田稔, 飯島正博, 小池春樹

### 研究要旨

IgM-M タンパク血症に伴うニューロパチーは, その約 70%に myelin-associated glycoprotein(MAG)に対する抗体活性を有し, 緩徐進行性の経過をとる運動感覚ニューロパチーである. 免疫グロブリン大量療法(IVIg)や種々の免疫抑制剤による治療に抵抗することが多く, 難治性ニューロパチーとして知られている. 今回われわれは, 本疾患に対する Rituximab の有用性と治療効果に関連する因子について検討した.

男性 5 例, 女性 2 例に対して投与を行った. 7 例の平均 modified Rankin Scale(mRS)は 2.9 であり, 統計学的には重症度, 年齢, 罹病期間, 血清 IgM 値, 抗 MAG 抗体価との相関はみられなかった. 徒手筋力は 2 例で改善した一方, 4 例は不変であり, 1 例では悪化した. 感覚は 4 例で四肢末梢のしびれ軽減と範囲の縮小がみられ, 2 例が不変, 1 例で悪化した. 全体を通していずれかの臨床スコアが改善したのは 7 例中 4 例であった. 治療有効群と無効群間の検討では, Rituximab 投与開始までの経過年数と腓腹神経の有髄線維密度で有意差がみられ, 本疾患では早期から Rituximab 療法を考慮する必要があると考えられた.

### 研究目的

IgM-M タンパク血症に伴うニューロパチーは, その約 70%に myelin-associated glycoprotein(MAG)に対する抗体活性を有し, 緩徐進行性の経過をとる運動感覚ニューロパチーである. 免疫グロブリン大量療法(IVIg)や種々の免疫抑制剤による治療に抵抗することが多く, 難治性ニューロパチーとして知られている. 本疾患に対して Rituximab 療法の有用性が散見されるが, 治療効果に関連する因子についてはよく分かっていない. 今回われわれは, 本疾患に対

する Rituximab の有用性と治療効果に関連する因子について検討した.

### 研究方法

対象は当院および関連病院で本疾患と診断し, IVIg などに反応の乏しかった 7 例. 投与方法は悪性リンパ腫に準じ, 体表面積あたり 375mg を 1 週間に 1 度, 4 週間にわたり投与した. 投与後の神経学的所見, 血清および電気生理所見について検討した.

### 倫理面への配慮

本研究は名古屋大学倫理委員会の審査・

承認を経て実施した。症例には番号を付与して匿名化するなど倫理的配慮を行った。

## 研究結果

投与時の平均年齢は  $66.9 \pm 7.0$  歳(56-77), 男性 5 例, 女性 2 例. 投与開始までの平均罹病期間は 4.9 年(1.3-10)であった. 平均の modified Rankin Scale(mRS)は 2.9 であり, 統計学的には重症度, 年齢, 罹病期間, 血清 IgM 値, 抗 MAG 抗体価との相関はみられなかった. Rituximab 投与後 6 ヶ月時点での評価では, 徒手筋力は 2 例で改善し, 4 例で不変, 1 例で悪化した. 不変であった 4 例のうち, 投与前から筋力低下がみられなかった症例は正常筋力を維持した. 感覚は 4 例で四肢末梢のしびれ軽減と範囲の縮小がみられ, 2 例が不変, 1 例で悪化した. 全体を通していずれかの臨床スコアが改善したのは 7 例中 4 例であり, 2 例が不変, 1 例で悪化した. 有効であった 4 例中の 2 例で mRS の改善がみられた. この 2 例に関しては, 投与開始から 2 年 3 ヶ月, 1 年 8 ヶ月経過し, 血液中の B cell の比率は投与前の状態に戻っているが, rituximab の再投与や他の追加治療を必要とせず, 寛解状態を維持している. 血清 IgM は全例で低下したが, 抗 MAG 抗体価は 4 例で低下, 3 例は不変であった.

治療有効群と無効群間の検討では, 治療時の年齢, 運動感覚スコア, 血清 IgM や抗 MAG 抗体価, 末梢神経伝導検査とは関連はなかった. 有意差がみられたものは, Rituximab 投与開始までの経過年数と腓腹神経の有髄線維密度であった.

7 症例中 1 例で投与時に発熱がみられた

が, ステロイド投与で速やかに軽快した. 他の症例に目立った副作用はみられなかった.

## 考察

治療効果に関連する因子について, いくつかの報告における有効例をまとめると, 発症から 3~4 年と比較的経過の短い症例が多くを占めているのが特徴である. Rituximab 有効例における治療前の抗 MAG 抗体価や運動感覚スコアとの関係については, これまで一定した見解は得られていないが, 今回の検討では, 治療効果と治療前の mRS, 運動感覚スコアとは相関がみられなかった. これは, 投与前の重症度が高い場合でも, 経過が短くて病理学的な形態変化が乏しい時期であれば効果が期待できることを示唆しており, 早期診断・早期治療が重要と考えられる.

## 結論

Rituximab 有効群は罹病期間が短く, 形態学的変化が比較的軽い時期に治療を開始した症例であるため, 本疾患では早期から Rituximab 療法を考慮する必要があると考えられた.

## 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



# MMN と ALS におけるサイトカイン・プロファイル

班員 梶 龍児<sup>1)</sup>

共同研究者 古川貴大<sup>1)</sup>、松井尚子<sup>1)</sup>、藤田浩司、和泉唯信<sup>1)</sup>、高橋幸利<sup>2)</sup>

## 研究要旨

多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy:MMN) は、免疫学的機序が推定されているが、その詳細は未だ不明である。MMN の血清サイトカイン・プロファイルについて、臨床的に鑑別を要する疾患である筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) と比較することで検討した。MMN では ALS と比較して血清サイトカインの変動は乏しく、IL-8/CXCL8 の上昇のみを認めた。

## 研究目的

多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy:MMN) においては、GM1 などのガングリオシド抗体が検出されることや免疫グロブリン大量静注療法が有効なケースが存在することより、免疫学的機序が推定されている。しかし、その詳細は未だ不明であり、サイトカインに関してもほとんど報告がない。一方、末梢血で natural killer 活性が強いリンパ球の割合が増加していた<sup>1)</sup>という報告や、妊娠中に増悪して出産後に回復した症例報告<sup>2)</sup>などがあり、NK 細胞や Th2 の活性化が予想される。また MMN は治療可能な疾患であるにもかかわらず、筋線維束攣縮があることや感覚症状の欠落により、筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) と誤診されることがある。今回、我々はサイトカインと MMN の病態の関連性を ALS と比較の上で検討するため、MMN と ALS 患者における血清のサイトカイン・ケモカインを解

析した。

- 
- 1) 徳島大学神経内科
  - 2) 静岡てんかん・神経医療センター

## 研究方法

疾患群は MMN ワーキンググループによる改訂 EFNS/PNS 診断基準を満たす MMN 11 例と改訂 El Escorial 診断基準を満たす ALS 16 例を登録した。MMN 群は年齢  $41.9 \pm 15.5$  歳、罹病期間  $47.8 \pm 65.1$  ヶ月。ALS 群は年齢  $61.9 \pm 7.4$  歳、罹病期間  $15.6 \pm 9.7$  ヶ月。疾患対照として 31 例 (ALS 以外の神経変性疾患 12 例、非炎症性てんかん 19 例) を登録した。Bio-Plex suspension array system (Bio-Rad, San Francisco, CA) を用いて、3 群の血清中のサイトカイン・ケモカイン 27 種 (IL-1 $\beta$ , IL-1ra, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8/CXCL8, IL-9, IL-10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin/CCL11, FGF-2, G-CSF, GM-CSF, IFN $\gamma$ , IP-10/CXCL10, MCP-1/CCL2,

MIP1  $\alpha$  /CCL3, MIP1  $\beta$  /CCL4, PDGF-BB, RANTES/CCL5, VEGF, TNF  $\alpha$ ) を測定した。

- (1) 血清は MMN、ALS、疾患対照の 3 群
- (2) 統計解析は Kruskal-Wallis test および Dunn' s Multiple Comparison Test によった。

#### 研究結果

- 1) MMN 患者の血清においては、他の 2 群の血清に比べ IL8/CXCL8 のみ上昇していた。MMN 患者の血清において IL-2 と IL-4 は ALS 患者血清より有意に増加していた。
- 2) MMN/ALS とともに疾患対照血清に比べ、血清の IL-10 は有意に減少していた。
- 3) ALS 患者の血清の IL-12, Eotaxin/CCL11, GM-CSF, MIP1  $\alpha$  /CCL3 は対照血清に比べ、有意に増加し、TNF  $\alpha$  は有意に低下していた。

#### 考察

- 1) MMN は ALS と比較して血清サイトカインの変動は乏しく、MMN と ALS の鑑別にサイトカインプロファイルが参考になる可能性がある。
- 2) NK 細胞に関連するサイトカイン(IL-15 や IFN- $\gamma$ )や Th2 活性化を示唆する所見は得られなかった。
- 3) MMN 患者血清において TNF  $\alpha$  が上昇しているとする報告もあるが<sup>3)</sup>、今回の解析では変化に乏しく、罹病期間や重症度な

どが影響している可能性も考えられる。

- 4) 今後、MMN と ALS における髄液でのサイトカインプロファイルを追加検討していく必要がある。

#### 結論

MMN 患者の血清では、NK 細胞に関連するサイトカイン (IL15, IFN- $\gamma$ ) の変動は認めず、IL8/CXCL8 の上昇を認めた。

#### 文献

- 1) Mizutani-K, et al. CD16+CD57- natural killer cells in multifocal motor neuropathy. Eur Neurol 2005(53): 64-67.
- 2) Chaudhry V, et al. worsening of multifocal motor neuropathy during pregnancy. Neurology 2002(59): 139-141.
- 3) Fabrizia et al. Journal of the Peripheral Nervous System 2006:11: 67-71

#### 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

## 抗 Jo-1 抗体陽性筋炎症例の臨床病理学的検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 前田 明子<sup>1)2)</sup>, 肥田 あゆみ<sup>1)</sup>, 辻 省次<sup>1)</sup>

### 研究要旨

本検討では、炎症性筋疾患連続症例より血清抗 Jo-1 抗体陽性症例を抽出し、免疫組織学的所見、超微形態的所見を含めた筋病理所見の特徴を明らかにし、さらに臨床的特徴と筋病理所見の関連性を明らかにすることを目的とした。対象は、筋生検を施行された筋炎連続症例 490 例で、生検時の血清を用いて抗 Jo-1 抗体陽性を検出し、抗 Jo-1 抗体陽性症例を抽出し筋病理所見の観察を行った。抗 Jo-1 抗体は 38 例抽出され、臨床的特徴としては、筋症状は軽微であり、間質性肺炎の合併率が高いことが明らかとなった。また筋病理所見の特徴として、筋線維の壊死・再生所見は顕著ではなく、筋周膜が主体の炎症細胞浸潤像、および MHC class1, 2 の筋細胞膜への発現を高頻度に認め、MHC class1, 2 の間質への染色性亢進も少数例で認めた。約 40%の症例で皮疹を有したが、皮疹の有無と皮膚筋炎の特徴的病理所見(perifascicular atrophy, 小血管への補体複合体沈着、小血管内の封入体/小血管破壊像)の有無の相関は認めなかった。以上より抗 Jo-1 抗体陽性症例では、臨床的にも筋病理所見上も筋自体よりも間質への免疫異常が病態機序の中心となっている可能性があると考えられた。

### 研究目的

筋炎の病態機序には多様性があり、各種病態機序に特異的な治療の開発が求められてきている。また近年筋炎の病態機序に対応する筋病理所見が明らかになってきた。

抗 Jo-1 抗体は 10~30%の筋炎症例で陽性となる(1-2)。抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素(ARS)抗体の一つであり、ARS 症状(間質性肺炎、機械工の手、関節炎、レイノー症状、発熱など)を伴う筋炎症例の約 50%に合併する(3)。また抗 Jo-1 抗体は IFN $\alpha$  の内因性増加因子として働くという報告(4)や、対応抗原は T リンパ球にケモカイン様に作用するという報告(5)、Jo-1 を免疫したマウスで筋炎、間質性肺炎を発症するという報告(6)など、本抗体の筋炎病態機序への関与を示唆する報告も存在する。

しかし、抗 Jo-1 抗体陽性症例での筋病理所見の特徴に関する報告は乏しく、特に免疫組織学的所見、超微形態的所見に関する既報告は

存在しない

本検討では、筋炎連続症例より血清抗 Jo-1 抗体陽性症例を抽出し、筋病理所見を詳細に観察し、所見の特徴を明らかにし、さらに臨床的特徴と筋病理所見の関連性を明らかにすることを目的とした。

### 研究方法

対象は 1992 年~2011 年 8 月に筋生検を施行し、Bohan & Peter の炎症性筋疾患診断基準を満たした上で、筋生検で 3 項目(炎症細胞の浸潤像、筋線維の壊死、再生所見、免疫染色で MHCclass1 の異所性発現を認める)のうち 1 つ以上を認め、生検時血清が得られた筋炎連続症例 490 例。なお筋ジストロフィー、封入体筋炎(Grigg の診断基準)、サルコイドーシスに伴う筋障害例は本検討対象より除外した。

1) 東京大学医学部 神経内科

2) 虎の門病院 神経内科

血清学的方法:リコンビナント Jo-1 蛋白 (DiarectAG 社) を抗原に用い, 1000 倍希釈患者血清と反応させ, Dot blot 法で抗 Jo-1 抗体陽性症例を抽出した.

病理学的方法:筋病理像の光顕検討は, 骨格筋凍結標本を作成し, 切片作成後ルーチン筋組織染色, 抗 MHC class I Antigen 染色, 抗 MHC class II Antigen 染色, 抗 Leucocyte Common Antigen, 抗 C5b-9 染色(全て DAKO)を施行した. 超微形態観察では, 1 症例あたり筋内鞘の小血管を 30 個以上ずつ観察し, 1 個以上の血管で管状封入体がある場合, 3 個以上の血管で破壊像を認める場合各々陽性所見と判断し定量化した.

臨床情報は, カルテ記載と生検時の質問票を用い後方視的に把握した.

統計学的方法:臨床および病理所見に関する抗 Jo-1 抗体陽性症例と筋炎自己抗体陰性症例(抗 Jo-1 抗体, 抗 SRP 抗体, 抗 PL-7 抗体, 抗 PL-12 抗体, 抗 PM/Scl100 抗体陰性)との比較には Mann-Whitney test, Fisher's exact test を用いた.

(倫理面への配慮)

本研究でおこなわれている筋生検, 血清保存, 解析の実施にあたっては, 各被検者に対してその内容を説明し, 文書による同意を得た上で実施している.

## 研究結果

抗 Jo-1 抗体陽性症例は 38 例抽出され, 男性 5 例, 女性 33 例であり, 年齢は 31~71 才に分布した(57±12 才(平均±SD)). 発症から生検までの期間は 3.4±4.2 月(平均±SD)であり, Gotoron 徴候や Heliotrope 皮疹を認めた症例は 16 例(42%)であった. 合併疾患に関しては, 間質性肺炎 32 例(84.2%), 膠原

病 9 例(3.2%), 悪性腫瘍 3 例(7.9%)であった. 筋力に関しては, MMT が 4 以上と保たれていた症例が頸部では 21 例(84.0%), 四肢では 24 例(66.7%)であり, 嚥下障害を併発した症例は 1 例(4.2%), 不整脈・心伝導障害 5 例(16.7%), 心筋障害 0 例であった. 血清 CK は 3225.9±3188.2U/l(平均±SD)であった.

筋炎自己抗体陰性症例(135 例)との比較では, 間質性肺炎の合併が有意に多く( $p<0.001$ ), 嚥下障害が有意に少なかった( $p<0.05$ ).

筋病理所見の特徴に関しては, 11 例で筋生検時に何らかの免疫抑制剤の投与が開始されていたため筋生検時に未加療であった 27 例の抗 Jo-1 抗体陽性症例を対象とした.

10 例(37.0%)に壊死線維, 再生線維を筋束に 10 個以上認め, 12 例(44.4%)に筋線維の大小不同, 8 例(29.5%)に間質の増加, 24 例(88.9%)に Type2 線維萎縮, 3 例(11.1%)に perifascicular atrophy を認めた. また 20 例(74.1%)で 1 か所に 10 個以上の炎症細胞集簇像を認め, 全例で筋周膜主体に炎症像を認めた. 正常筋線維への炎症細胞の侵入像は 1 例も認めなかった. 免疫組織学的所見に関しては, MHCclass1 の筋細胞膜への発現亢進を 25 例(92.6%)に, MHCclass2 を 8 例(29.6%)に認め, MHCclass1 および 2 が間質にも発現亢進を認めた症例が 10~20%存在した. 皮膚筋炎で認められることが知られている小血管への補体複合体沈着は 7 例(25.9%)であった.

超微形態的観察は 17 例に施行しており, 皮膚筋炎での特徴的病理所見として知られている小血管内皮の管状封入体は 7 例(41.2%), 小血管破壊像は 2 例(11.8%)に認めた.

筋炎自己抗体陰性症例との比較では, 炎症細胞の浸潤像( $p<0.01$ ), および MHC クラス

1および2の筋細胞膜への発現亢進が有意に高頻度であった(p<0.01).

27例の抗 Jo-1 抗体陽性症例のうち、皮疹を有する症例 12例と有さない症例 15例の筋病理所見(perifascicular atrophy, 小血管への補体複合体沈着像, 小血管内皮の管状封入体, 血管破壊像の頻度)を比較したが、いずれの項目でも両群間に有意差は認めなかった。

### 考察

抗 Jo-1 抗体陽性症例での臨床的特徴として、筋症状は軽微であり、間質性肺炎の合併が多いことが明らかとなった。また筋病理所見の特徴として、筋線維の壊死・再生所見は顕著ではなく、炎症細胞浸潤部位は筋周膜が主体であり、MHC class1/2 の筋細胞膜への染色性の亢進の頻度が高いことが示された。また、約 40%の症例で皮疹を認めたが、皮疹の有無と皮膚筋炎の特徴的病理所見(perifascicular atrophy, 小血管への補体複合体沈着, 小血管内の封入体/破壊像)の有無の相関は認められなかった。また、低頻度であるが MHC class1/2 の間質への染色性亢進を認める症例が存在した。

以上より、抗 Jo-1 抗体陽性症例では、臨床的にも筋病理所見上も筋自体よりも間質への免疫異常が病態機序の中心となっている可能性が指

摘できると考えられた。

### 結論

抗 Jo-1 抗体陽性症例の臨床的特徴および筋病理所見の特徴を検討した。本抗体陽性例では、臨床的にも筋病理所見上も、筋自体の障害よりも筋外の変化が目立つことが明らかとなった。また本抗体陽性例では、皮疹を高率に合併するが、皮疹は従来知られている皮膚筋炎での特徴的病理所見と関連しないことが示された。

### 文献

- 1) Love, et al. Medicine.1991
- 2) Hirakata, et al. Arth Rheum. 1992
- 3) Hochberg, et al. J Rheumatol. 1984
- 4) Howard, et al. J Exp Med. 2005
- 5) Eloranta, et al. Arth Rheum. 2007
- 6) Katsumata, et al. J Autoimmun. 2007

### 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

## 悪性腫瘍合併筋炎の臨床疫学的検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 肥田あゆみ<sup>1)</sup>、前田明子<sup>2)</sup>、辻省次<sup>1)</sup>

### 研究要旨

悪性腫瘍合併筋炎の疫学について検討した。IIM の 28%が全経過で悪性腫瘍を合併していた。16/62 例で悪性腫瘍が筋炎発症に先行した。74%が筋炎の症状出現から前後 3 年以内に、37%が前後 3 カ月以内に腫瘍が指摘された。筋炎発症後に診断された癌の半数以上が進行癌であり、徹底的な癌検索が必要と考えた。腫瘍の臓器別では胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。膠原病の合併頻度が低く、典型的皮疹の合併率は高かった。多くはステロイド内服が筋炎の症状改善に有効だったが、癌の病勢が予後を決定した。

### 研究目的

炎症性筋疾患は、様々な病態機序を基盤とした heterogeneous な疾患であると考えられる。悪性腫瘍を背景に発症する筋炎の疫学検討について、過去に海外での population based cohort study はなされているが筋病理組織所見との対応はなされていない。本研究では、悪性腫瘍関連筋炎の病態機序を明らかにするための基盤として、炎症性筋疾患と悪性腫瘍の関連性について疫学を中心に検討した。

### 研究方法

1990 年から 2011 年までの 12 年間に当科に組織診断の依頼があり、組織学的に筋炎と診断が確定された症例で、カルテ上での情報を追跡可能であった 4 施設の連続症例 238 例を対象とした。検討 238 症例は、いずれも筋ジストロフィーやその他の myopathy を除外し得たもので、①壊死再

生像を伴う炎症細胞浸潤、②筋細胞膜上への MHC-class I 抗原の発現亢進 のいずれかを満たし、治療反応性も含め炎症性筋疾患に合致するものとした。カルテ上で状況が確認できる最終確認日を調べ、便宜上、筋生検実施日からの日数を数え、経過日数と定義した。筋炎発症以前の既往及び、筋生検後の最終確認日までの間で悪性腫瘍の合併の有無を調べた。悪性腫瘍合併群と非合併群における、臨床のパラメーター（膠原病合併の有無、典型的皮疹の有無、間質性肺炎の有無、抗核抗体）との関連について、 $\chi^2$  乗検定で検討した。また両群の CK 値を t 検定で検討した。また、癌の種類、進行情、治療、予後などについて検討した。

### 研究結果

全 238 例の内訳は、IIM 219 例(男性 76, 女性 143, 平均年齢 54.6±15.5 歳, IBM 19 例(男性 12, 女性 7, 平均年齢 70.8±8.2 歳)。  
1.筋炎における悪性腫瘍の合併頻度:IIM 群 62/219 例 (28.3%)、IBM 群 4/19 例 (21.1%)であった。

1) 東京大学神経内科

2) 虎の門病院神経内科

2. IIM 群における筋炎発症と悪性腫瘍発見の時間的関連:16/62 例で悪性腫瘍が筋炎の発症に先行した。腫瘍が先行例した例の内訳は、3 ヶ月以内 2, 3 ヶ月～1 年 2, 1～3 年 4, 3～5 年 1, 5 年以上 7、筋炎より後に腫瘍が確認された例の内訳は 3 ヶ月以内 23, 3 ヶ月～1 年 10, 1～3 年 5, 3～5 年 5, 5 年以上 3 であった。52/62 例(84%)が筋炎の発症前後 5 年以内に、41/62 例(77%)は前後 3 年以内に、3/62 例(37%)は筋炎発症と同時～3 か月以内に癌が明らかになっていた。

3. 合併する悪性腫瘍の種類: 臓器別では胃12、乳房9(癌8、肉腫1)、肺7、大腸5、血液リンパ系4、肝臓4、膀胱・尿路4、子宮4、食道3、甲状腺3、卵巣3、胆嚢・胆道2、腎臓2、上咽頭2であった。組織別では、腺癌38(58%)、扁平上皮癌11(17%)、移行上皮癌4(6%)、血液リンパ系4(6%)、小細胞癌(肺)1、大細胞癌(肺)1、未分化癌(甲状腺)1、悪性葉状腫瘍(乳房)1、不明4であった。

4. 臨床像:悪性腫瘍合併例に膠原病合併例が有意に少なかった( $P=0.029$ )。また悪性腫瘍合併群で典型的皮疹が有意に高かった( $P=0.002$ )。間質性肺炎( $P=0.42$ )、抗核抗体( $P=0.58$ )、CK 平均値( $P=0.98$ )については有意差を認めなかった。

5. 悪性腫瘍進行期との関連:癌が筋炎発症に先行した例のうち、69%が癌発見時に進行癌であった。同時～筋炎発症後 3 年以内に癌が発見された症例の53%が癌発見時に進行癌であった。

6. 治療及び予後との関連:62 例中、現在まで生存例が 34% (経過平均 5.6 年)、悪性腫瘍による死亡が 27% (経過平均 2.0 年)であった。生存例の大部分は腫瘍の根治と免疫療法によって多くの症例が改善を得た。

死亡例の多くは、筋炎に対する治療が有効であることが多いものの、癌の病勢自体により死亡することが多かった。

#### 考察

219 例の炎症性筋疾患 (IIM) において、悪性腫瘍合併率は 28%と、既報告とほぼ同様の結果であった。筋炎発症後に診断された癌の半数以上が進行癌であったため、筋炎を発症した場合、徹底的な腫瘍検索が必要と考えられた。また、悪性腫瘍関連筋炎を発症前後何年までとするかは議論の大きいところであるが、本研究では 74%が前後 3 年以内、84%が前後 5 年以内という結果であり、3 年または 5 年をカットオフと考え、更に検討していく必要があると考えた。

#### 結論

悪性腫瘍合併筋炎について疫学を中心に検討した。IIM の 28%が全経過で悪性腫瘍を合併していた。16/62 例で悪性腫瘍が筋炎発症に先行した。74%が筋炎の症状出現から前後 3 年以内に、37%が前後 3 か月以内に腫瘍が指摘された。腫瘍の臓器別では胃、乳房が多く、組織型では腺癌が多かった。膠原病の合併頻度が低く、典型的皮疹の合併率は高かった。今後は組織型との関連、抗体との関連について研究をすすめていく方針である。

#### 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

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表



発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Moriguchi K, Miyamoto K, Takada K, <u>Kusunoki S</u> .	Four cases of anti-ganglioside antibody-positive neuralgic amyotrophy with good response to intravenous immunoglobulin infusion therapy.	J Neuroimmunol	238	107-109	2011
Kuwahara M, Suzuki S, Takada K, <u>Kusunoki S</u> .	Antibodies to LM1 and LM1-containing ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	J Neuroimmunol	239	87-90	2011
Zitman FMP, Greenshields KN, Kuijf ML, Ueda M, Kaida K, Broos LAM, Tio-Gillen AP, Jacobs BC, <u>Kusunoki S</u> , Willison HJ, Plomp JJ.	Neuropathophysiological potential of Guillain-Barré syndrome anti-ganglioside-complex antibodies at mouse motor nerve terminals.	Clin Exp Neuroimmunol	2	59-67	2011
<u>Kusunoki S</u> , Kaida K.	Antibodies against ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and related disorders.	J Neurochem	116	828-832	2011
Suzuki H, Samukawa M, Kitada M, Ichihashi J, Mitsui Y, Tanaka K, <u>Kusunoki S</u> .	A case of anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis with systemic sclerosis.	Eur J Neurol	18	e145-146	2011
Mauri L, Casellato R, Ciampa MG, Uekusa Y, Kato K, Kaida K, Motoyama M, <u>Kusunoki S</u> , Sonnino S.	Anti-GM1/GD1a complex antibodies in GBS sera specifically recognize the hybrid dimer of GM1-GD1a.	Glycobiology	22	352-360	2012
海田賢一、 <u>楠 進</u>	抗ガングリオシド抗体ーギラン・バレー症候群とその関連疾患における病態への関与ー	日本臨床免疫学会会誌	34	29-39	2011
<u>楠 進</u>	Guillain-Barré症候群の治療：最近の話題	神経治療学	28	135-138	2011
<u>楠 進</u>	免疫性神経疾患のガイドラインをめぐって	神経内科	75	33-37	2011

Tojo K, Nitta K, Ishii W, Sekijima Y, Morita H, Takahashi Y, Tanaka K, <u>Ikeda S.</u>	A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome.	Case Rep Neurol	3	7-13	2011
Matsuda M, Kishida D, Kinoshita T, Hineno A, Shimojima Y, Fukushima K, <u>Ikeda S.</u>	Leukoencephalopathy induced by low-dose methotrexate in a patient with rheumatoid arthritis.	Intern Med	50	2219-2222	2011
Matsuda M, Gono T, Morita H, Katoh N, Kodaira M, <u>Ikeda S.</u>	Peripheral nerve involvement in primary systemic AL amyloidosis: a clinical and electrophysiological study.	Eur J Neurol	18	604-610	2011
Abdelbary NH, Abdullah HM, Matsuzaki T, Hayashi D, Tanaka Y, Takashima H, <u>Izumo S.</u> , Kubota R.	Reduced Tim-3 expression on HTLV-I Tax-specific cytotoxic T lymphocytes in HTLV-I infection.	J Infect Dis	203(7)	948-959	2011
Abdullah HM, Higuchi I, Kubota R, Matsuura E, Hashiguchi A, Abdelbary NH, Inamori Y, Takashima H, <u>Izumo S.</u>	Histopathologic differences between human T-lymphotropic virus type 1 (HTLV-1)-positive and HTLV-1-negative polymyositis.	Clin Exp Neuroimmunol	2	12-17	2011
Himeda T, <u>Ohara Y.</u>	Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity.	J Virol	86	1292-1296	2012
Himeda T, Nojiri M, Okuwa T, Muraki Y, <u>Ohara Y.</u>	Reverse Genetic Analysis of the Recombination in Theilovirusbased on the Infectious cDNA Clones.	J Plant Pathol Microbiol	2	112	2011
Himeda T, <u>Ohara Y.</u>	Roles of two non-structural viral proteins in virus-induced demyelination.	Clinic Exp Neuroimmunol	2	49-58	2011
Himeda T, Hosomi T, Asif M, Shimizu H, Okuwa T, Muraki Y, <u>Ohara Y.</u>	The preparation of an infectious full-length cDNA clone of Saffold virus.	Virol J	8	110	2011

Himeda T, Okuwa T, Nojiri M, Muraki Y, Ohara Y.	The anti-apoptotic protein L* of Theiler's murine encephalomyelitis virus (TMEV) contains a mitochondrial targeting signal.	Virus Research	155	381-388	2011
Kitamura E and <u>Ogino M.</u>	Occurrence of cholelithiasis and cholecystitis in amyotrophic lateral sclerosis patients with long-term tracheostomy invasiveventilation.	Intern. Med.	50	2291-2295	2011
Dirienzo A., <u>Ogino M.</u> , Rabkin J, Goetz R, Pasmantier M., Mcelhiney M, Mitsumoto H and TIV STUDY GROUP	Opinions and behaviors of Japanese and American neurologists regarding tracheostomy with invasive ventilation (TIV)	ALS	12 (suppl.1)	29-30	2011
<u>Ogino M.</u> , Kitamura E, Miyakawa S, Utino A., Urano Y, Nagai M and Ogino Y.	Analysis of the end of life situation in 115 consecutive ALS patienta in the past nine years.	ALS	12 (suppl.1)	61	2011
北村英二, <u>荻野美恵子</u> , 濱田潤一, 望月秀樹, 土肥直樹	筋萎縮性側索硬化症患者における携帯型輸液ポンプを用いた在宅でのmorphine hydrochloride持続皮下注について	神経治療学	28	163-166	2011
<u>荻野美恵子</u>	神経難病と緩和医療・終末期医療 オピオイド・モルヒネの使用を中心に	神経治療	28	25-28	2011
<u>荻野美恵子</u>	経内科領域における終末期の倫理的問題 ALS終末期ケアに関するアンケート調査結果	月刊神経内科	74 (2)	170-175	2011
<u>荻野美恵子</u>	終末期の苦痛緩和ケア [第4部] NPPVと終末期ケア	難病と在宅ケア	17 (2)	21-25	2011
<u>荻野美恵子</u>	ALSの治療とケア 介護・支援システム	Clin Neurosci	29 (9)	1068-1071	2011
<u>荻野美恵子</u>	そのやり方でOK?先輩エキスパートに学ぶ吸引・排痰テクニックのすべて 6 機器を用いた排痰	呼吸器ケア	9 (9)	908-911	2011
<u>荻野美恵子</u>	L-ドパの至適用量は300mg/日を超えてよいか? 「Yes」の立場から	Front Parkinson Dis	4 (4)	190-192	2011

Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, <u>Kanda T.</u>	Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	in press		2012
Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, <u>Kanda T.</u> , Yuki N.	GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological markers.	J Neurol	in press		2012
Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, <u>Kanda T.</u>	Pericyte-derived Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Increase the Expression of Claudin-5 in the Blood-brain Barrier and the Blood-nerve Barrier.	Neurochem Res	37	401-409	2012
Shimizu F, Sano Y, Haruki H, <u>Kanda T.</u>	Advanced glycation end-products induce basement membrane hypertrophy in endoneurial microvessels and disrupt the blood-nerve barrier by stimulating the release of TGF- $\beta$ and vascular endothelial growth factor (VEGF) by pericytes.	Diabetologia	54	1517-1526	2011
Kashiwamura Y, Sano Y, Abe M, Shimizu F, Haruki H, Maeda T, Kawai M, <u>Kanda T.</u>	Hydrocortisone enhances the function of the blood-nerve barrier through the up-regulation of claudin-5.	Neurochem Res	36	849-855	2011
Koga M, Takahashi T, Kawai M, Fujihara K, <u>Kanda T.</u>	A serological analysis of viral and bacterial infections associated with neuromyelitis optica.	J Neurol Sci	300	19-22	2011
Sano Y, Shimizu F, Kawai M, Omoto M, Negoro K, Kurokawa T, Fujisawa H, Suzuki M, Okayama N, Suehiro Y, Hinoda Y, <u>Kanda T.</u>	p.Arg332Cys mutation of NOTCH3 gene in two unrelated Japanese families with CADASIL.	Intern Med	50	2833-2838	2011
Riwanti E, et al.	Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin4 anti body-positive and –negative Sjögren's syndrome patients with central nervous system manifestations.	Multiple Sclerosis	in press		2012
Isobe N, et al.	Revised diagnostic criteria for atopic myelitis with special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis.	Journal of the Neurological Sciences	in press		2012