

病態が形成されると考察している。QIgG 高値 NMOsd 症例が IVMP 治療に抵抗性を示す病態の 1 つとして、本研究において QIgG は BBB 透過性の指標である Qalb と強い相関を示したことから($r=0.918$, $p<0.01$, Figure 1), QIgG 高値はより高度の BBB 破綻を示し、それに伴い抗 AQP4 抗体や抗内皮細胞 IgG 抗体を含む CNS への IgG 流入量が多い状態を反映し、IVMP 治療効果に関連している可能性を考えた。

これまでに NMOsd 増悪期に対して、より効率的な治療方針として IAPP/IVMP 早期併用療法を提案してきた。NMOsd 増悪期における PP は、IVMP 治療抵抗性の症例の Therapeutic option として位置付けられることが多いが、QIgG 高値 NMOsd 症例に対するより効率的な初期治療として、PP をより積極的に用いる早期併用療法が有用である可能性を考えた。

結語

増悪期に髄液/血清 IgG 比(QIgG)高値を認める NMOsd 症例は、ステロイドパルス療法に対して治療抵抗性を示す。

参考文献

- 1) Nishiyama S, et al:Neurology 72:1960-1, 2009
- 2) Shimizu F, et al: J Neurol Neurosurg Psychiatry 83:288-97. 2011.
- 3) 野村 恭一, 他 :厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業, 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成 23 年度報告書:42-43, 2012

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

Table1. non R-NMOsd に対する各変数の Odds ratio(OR)

	OR[95%CI]	p-value	OR = 1.0	Contribute to non R-NMOsd
Age(years)	0.992[0.938-1.048]	0.771		
Female	2.000[0.153-26.187]	0.597		}}
Number of relapse	1.017[0.634-1.629]	0.945		
EDSS	1.539[1.006-2.353]	0.047 †	1.539	
Other auto-antibody	0.333[0.460-2.431]	0.279		
Prednisolone(mg/day)	0.966[0.748-1.249]	0.749		
Dose of IVMP(mg)	0.7699[0.391-1.252]	0.229		
Period to IVMP(day)	0.963[0.837-1.107]	0.596		
CSF-cell(/ μ l)	1.026[0.969-1.087]	0.382		
CSF-TP(mg/dl)	1.188[1.015-1.390]	0.032 †	1.188	
CSF-LDH(U/L)	1.050[0.949-1.162]	0.345		
Qalb	2.008[1.113-3.623]	0.021 †	2.008	
QIgG	4.076[1.356-12.253]	0.012 †	4.076	}}

Univariate logistic regression analysis reveals the significant increase of EDSS, CSF-TP, Qalb, and QIgG in non R-NMOsd.

† means $p < 0.05$

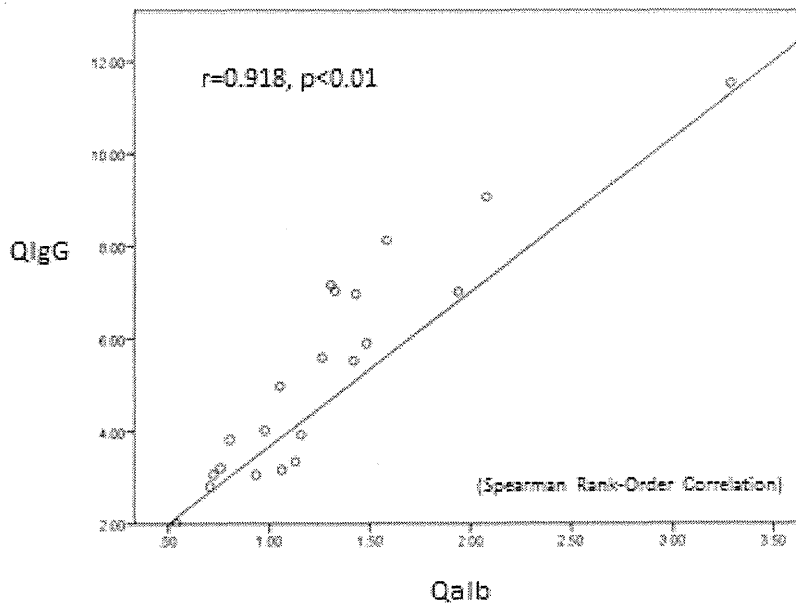


Figure 1. Qalb と QIgG との相関(Spearman Rank-Order Correlation)

Neuromyelitis Opticaに対する抗IL-6受容体抗体トシリズマブの臨床効果の検討

研究分担者 山村 隆^{1) 2)}

共同研究者 荒木 学¹⁾, 松岡貴子²⁾, 中村雅一²⁾, 三宅幸子²⁾, 岡本智子^{1) 3)}, 村田美穂³⁾, 荒浪利昌²⁾

研究要旨

Neuromyelitis Optica (NMO)は单相性もしくは再発性に視神経炎と脊髄炎を呈する疾患であり, 疾患特異的マーカーとして中枢神経系において水輸送の役割を担う蛋白のアクアポリン4 (Aquaporin 4, AQP4) に対する自己抗体の存在が報告されている. 我々はB細胞の亜集団の一つである形質芽細胞 (Plasmablast, PB) が NMO における抗 AQP4 抗体の産生細胞であることを同定し, その増殖維持に IL-6 が重要であることを報告した. 以上より, 抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab (TCZ) を NMO の新規治療薬の候補と定め, 当センターにおいて NMO の対する IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体 TCZ を用いた臨床研究を開始した (視神経脊髄炎におけるトシリズマブの適応外使用に関する研究: UMIN000005889).

6ヶ月間の TCZ 治療 (8mg/kg, 月1回) により, 重篤な再発はなく, EDSS や痛みの評価スケール (Visual analogue scale, VAS) などの臨床症状が著明に改善した. また, 免疫学的にも一部の症例で TCZ 開始後の抗 AQP4 抗体価の低下と PB 頻度の減少を認めた. 研究期間中に発現した有害事象は, リンパ球減少, 収縮期圧低下, ウイルス性腸炎を認めたが, 重篤なものはなかった.

本症例に対する TCZ の高い臨床効果を示されたことから, TCZ は難治性 NMO に対する治療オプションとして有用である.

研究目的

NMO は重症の視神経炎や3椎体以上の長い脊髄炎病巣を特徴とする中枢性の炎症性脱髄疾患であり, AQP4 抗体が高率に検出される. 過去に我々は抗 AQP4 抗体の産生細胞として PB

を同定し, その増殖維持に IL-6 が重要な役割を担うことを明らかにした¹⁾.

この結果より IL-6 シグナルを抑える薬理効果を有する抗 IL-6 受容体抗体 TCZ を新規の NMO 治療薬の候補として定め, その臨床効果と安全性を評価

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院多発性硬化症センター
- 2) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
- 3) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科

した。

研究方法

「視神経脊髄炎における tocilizumab の適応外使用に関する研究」として治験審査委員会の承認を得て (SET-NMO; UMIN000005889), 同意が得られた3名の患者に対して月1回 TCZ 8mg/kg を6ヶ月間投与した。臨床効果は、再発回数、総合障害度評価尺度 (Expanded disability status scale; EDSS) と痛みの評価スケール (Numerical rating scale, NRS) で評価した。バイオマーカーとして血清 IL-6, CD19⁺B 細胞中 PB (CD19⁺CD27^{high}CD38^{high}CD180⁻) 頻度, 血清抗 AQP4 抗体価を測定した。

研究結果

3名はすべて女性で、抗アクアポリン4抗体陽性、初回投与時の平均年齢33.7歳(26-38歳)。平均再発回数は11.7回(6-20)、免疫治療歴は、2例が過去にインターフェロンβ治療を受けており、TCZ治療開始時は副腎皮質ステロイド単剤治療が1名、アザチオプリン単剤治療が1名、その併用治療が1名であった。TCZ治療開始後の年間再発回数 (Annualized relapse rate, ARR) は2.7 (2-4) から0.7 (0-2), EDSS は4.5 (3.5-6.5) から3.5 (2.0-6.0) に低下した。痛みの評価スケール NRS も

3.3 (2-4) から0.3 (0-1) に著明に改善した。血清 IL-6 は全例で投与開始後に高値を示し、2例で PB 頻度と逆相関を示した。また、抗 AQP4 抗体は1例で低下した。有害事象は1名が感染症 (ウイルス性胃腸炎, 上気道炎) に罹患したが、いずれも重篤ではなかった。

考察

TCZ 投与により、全例で血清 IL-6 高値を認めたが、これは TCZ により IL-6 シグナルが阻害されたことを示している。また、全例で EDSS の改善を認めたが、四肢・体幹に認めた慢性疼痛の改善が特徴的であった。IL-6 や TNF-α などのサイトカインと神経障害性疼痛との関連が示唆されることから、TCZ の神経障害性疼痛に対する効果が注目される。PB 頻度や抗 AQP4 抗体価については、併用薬剤や TCZ 血中濃度など、他のパラメーターを含めて解析する必要がある。

結論

TCZ は難治性 NMO に対する治療オプションとして有用である。

文献

1. Chihara N, Aranami T, Sato W, Miyazaki Y, Miyake S, Okamoto T, Ogawa M, Toda T, and Yamamura T. Interleukin 6 signaling promotes

anti-aquaporin 4 autoantibody
production from plasmablasts in
neuromyelitis optica. Proc Natl Acad
Sci U S A 2011; 108: 3701-6.

健康危険情報

血圧低下 (CTCAE v4.0-JCOG にお

けるグレード1), リンパ球低下 (同
グレード3), ノロウイルス腸炎 (同
グレード2)

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

東日本大震災における多発性硬化症および視神経脊髄炎への影響についてのアンケート調査

班 員 藤原一男¹⁾
共同研究者 中島一郎²⁾、金森洋子¹⁾、高井良樹²⁾、ダグラス・サトウ²⁾、
三須建郎¹⁾、佐藤滋³⁾、藤盛寿一⁴⁾、樋口じゅん⁵⁾、黒田 宙²⁾

研究要旨

2011年3月11日に発生したM9.0の東日本大地震は宮城県にも大きな被害をもたらした。我々は震災が多発性硬化症および視神経脊髄炎患者に影響を与えた可能性を考え、震災時仙台市内4施設に通院中であった患者を対象に調査を行った。

しかし、両疾患とも震災後1年間の再発は増加しておらず、EDSSおよび再発率も震災前の1年と比較して増加はなかった。対象患者の約4分の1が避難を余儀なくされたが、避難生活の有無にかかわらず両疾患とも同様の結果であった。また、震災後は全体的にストレスが上昇していたが、避難生活によるストレスも疾患活動性に影響を与えていなかった。

今回の調査では両疾患とも震災の明らかな影響は確認できなかった。しかし、多発性硬化症では疾患活動性の高い患者で震災後も再発が多かったこと、また視神経脊髄炎では治療が中断された患者において再発が多くみられたことから、治療の継続が重要であると考えられた。

研究目的

2011年3月11日に発生したM9.0の東日本大地震は宮城県にも大きな被害をもたらした。県内では約500,000戸の家屋が倒壊または浸水等の被害を受け、約320,000名がなんらかの形で避難を余儀なくされた。死者は10,000名を超え、地震発生から1年以上が過ぎた2012年6月時点でも1,400名以上が行方不明のままであった(宮城県発表)。その後震災による環境の変化やストレスによって深部静脈血栓、肺炎、うつ症状や認知症など疾患が発症または増悪したことが報告された。

我々は、東日本大地震が多発性硬化症患者にも影響を与えた可能性を考え震災時仙台市内4施設に通院中であった患者を対象に調査を行なった。

研究方法

2011年3月当時仙台市内4施設に通院中

でその後1年間経過観察できた多発性硬化症患者宮城県特定疾患受給者203名(県内該当者の62%)を対象に震災前後の再発回数、臨床症状およびMRI所見の変化について解析した。さらに、2011年7月~8月にこれらの患者にアンケート調査を行った。アンケートは震災後の治療状況、避難の有無、体調の変化等について7項目の質問からなり、当科で作成した。ストレスの程度の尺度にはVisual Analogue Scale (VAS)を使用した。アンケートの結果を臨床データと併せて解析した。

研究結果

東日本大地震によって死亡した患者はなかった。アンケートはMS131名、NMO58名から回答があった(回収率93%)。

震災後1年間でMS患者の31名(22%)、NMO患者の10名(16%)に再発が認められたが、震災前1年間の再発患者(MS24%、NMO13%)と比較して増加はなかった。また、震災前後1年間の平均再発率はそれぞれMSで0.38と0.30、NMOで0.19と0.19であり、有意な再発率の増加はみられなかった。EDSSも震災前後1年間で有意な変化がなかった。MRI所見も有意な増悪は認められな

1) 東北大学多発性硬化症治療学寄附講座
2) 東北大学神経内科
3) 広南病院神経内科
4) 東北厚生年金病院神経内科
5) 仙台市立病院神経内科

った。

MS の 131 名中 39 名 (30%)、NMO の 58 名中 13 名 (22%) が震災直後から避難所などに一時避難した。震災後 1 年間の平均年間再発率は避難した群 (MS で 0.23、NMO で 0.39) と避難しなかった群 (MS で 0.33、NMO で 0.14) で有意な差はなかった。

MS の 131 名中 20 名 (15.3%)、NMO の 4 名 (6.9%) が「治療に影響があった」と回答した。MS では 5 日以上「薬が途切れた」と答えた患者 6 名のうち 2 名 (33.3%) が震災後 5 か月以内に、NMO ではステロイド内服の中断を余儀なくされた 1 名が 7 日後に再発した。MS では疾患活動性が高い症例で震災後も再発する傾向にあった。

ストレス VAS スコアは MS、NMO いずれにおいても震災後は震災前に比べて上昇していたが、ストレスと再発の関連は認められなかった。

考察

震災後は環境の変化やストレスによって深部静脈血栓、肺炎、うつ症状や認知症など疾患が発症または増悪したことが報告されており (1-6)、我々も震災が多発性硬化症や視神経脊髄炎患者に影響を与えたと予測していた。しかし、両疾患とも震災前後の再発率に差はみられず、避難の有無やストレスの影響も明らかではなかった。

この原因としては津波の被害をうけた地域に居住していた患者が少なかったこと、仙台市内および周辺の多くの病院が震災後 1~1.5 か月程度で復旧したこと、治療薬が 1 か月分以上の処方であったことで治療が中断された患者が少なかったことなどが考えられる。

前述の既報の他疾患で増悪・発症がみられたものは主に津波の被害が大きかった沿岸部で調査されており、なおかつ年齢が比較的高く、複数の合併症を有する頻度が高い群での解析であった。今回我々の調査対象となった患者は比較的若く、他の疾患の合併なども少なかったことから、短期間の避難生活や衛生環境、栄養状態の一時的な悪化が身体的に

大きな影響を及ぼさなかったと考えられる。

一方で、短期間であっても、こうしたストレス下では治療内容の変更が NMO では再発に繋がるリスクが高いことが示された。今回の調査では未治療の NMO がほとんど含まれておらず、そうした症例への影響は解析できなかったが、治療の継続が NMO の再発予防に最も重要であることが明らかになった。

結論

震災後対象患者の約 4 分の 1 が避難所などに避難していたことが明らかになった。震災によるストレスは MS や NMO の疾患活動性に大きく影響することはなく、避難生活も影響が少なかったと思われる。仙台市内においてはほとんどの医療機関が 1 ヶ月程度で通常診療に戻ったものの、NMO においては短期間の治療中断が再発に繋がりやすく、災害時の供給体制を整える必要があると思われた。

文献

- 1) Ueda S, et al. High prevalence of deep vein thrombosis in tsunami-flooded shelters established after the great East-Japan earthquake. *Tohoku J Exp Med.* 2012; 227(3): 199-202.
- 2) Matsuoka H. The Great East Japan earthquake and mid- and long-term prospect for mental health and welfare in Miyagi Prefecture. *Seishin Shinkeigaku Zasshi* 2012; 114(3): 218-22.
- 3) Furukawa K, et al. Exacerbation of dementia after the earthquake and tsunami in Japan. *J Neurol.* 2012; 259(6):1243.
- 4) Kanno T, et al. Peptic ulcers after the Great East Japan earthquake and tsunami: possible existence of psychosocial stress ulcers in humans. *J Gastroenterol.* DOI 10.1007/s00535-012-0681-1.
- 5) Suzuki M, et al. Shelter-acquired pneumonia after a catastrophic earthquake in Japan. *J Am Geriatr Soc.* 2011; 59(10): 1968-70.
- 6) Nakano M, et al. Increased incidence of tachyarrhythmias and heart failure hospitalization in patients with implanted cardiac devices after the great East Japan earthquake disaster. *Circ J.* 2012; 76(5): 1283-5.

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

多発性硬化症日本人患者での緯度による 有病率の変化に関する考察

班員	NHO 宇多野病院多発性硬化症センター	田中正美
共同研究者	NHO 宇多野病院神経内科	木下真幸子
	NHO 宇多野病院多発性硬化症センター	小畑 馨
	NHO 宇多野病院	小西哲郎

【目的】 多発性硬化症(以下、MS)は高緯度地域で有病率が高いことが欧州を中心とした疫学調査で判明している。この傾向は南半球でも認められ、わが国でも MS は北緯 37° を境に有病率に差があることが吉良により指摘されていた。2004 年の全国調査でも視神経脊髄炎(NMO)は南北差がなく一定だが、MS では緯度による差異があることが再度確認された。この現象の背景の一部には HLA など民族差の影響も関与しているが、主に紫外線照射量とそれに基づくビタミン D 低下によると考えられている。

われわれは全国調査のデータを元に生年月を求め、NMO が示唆された群では差はなかったが、日本人 MS 患者でも 6 月生まれが多く(95%CI: 1.034-1.612)、冬期間の日光照射量の影響が欧米と同様に認められたことを昨年本学会議で報告した。

欧米でのメタ解析の結果、緯度と有病率が相関することが確立しているが、多重比較は行われてはいない。わが国は北海道(都道府県庁所在地:北緯 43°)から沖縄(26°)まで南北に長い上、均一の医療制度のもと、ほぼ均質な医療レベルで医療が実施されているため、緯度による影響を検討するには先進国の中では最も適しているといえる。そこで、緯度だけでなく、日光照射量、紫外線照射量について多重比較を行って、有病率との相関について検討を行った。

【対象・方法】

都道府県別の有病率については、東日本大震災前の 2010 年の特定疾患認定患者数を用いた。この中には NMO も混入しているが、緯度による差はないと仮定して MS 患者数と想定し、2010 年の各都道府県別人口で割って、10 万人当たりの患者数を求めた。緯度は各都道府県庁所在地により、日光照射量と紫外線照射量は気象庁のデータから得た。有病率との相関を SPSS で検討した。

【結果】 緯度が最も良く有病率と相関することが判明した($r=0.689$)。相関する順位は緯度>紫外線照射量>日照時間であった。また、有病率と最も良く相関する変数を一次線形、対数、逆数、2次関数、3次関数、指数関数から求めると、緯度は一次線形、紫外線照射量は指数関数、日照時間は逆数が最良であった。これら最良の数値と有病率とを重回帰しても、緯度のみが有意に有病率と相関した。

【結論】 緯度によりMSの有病率が都道府県別の特定疾患認定患者数からも確認できた。日照時間よりも紫外線照射量のほうが有病率とより相関したことは理にかなっているが、紫外線照射量だけで緯度による有病率の変化を説明できない可能性が示唆された。MSの外因としては、他に喫煙歴とEpstein-Barr (EB)ウイルス感染歴が確立しており、紫外線照射量だけでなく、緯度により抗 EBNA 抗体陽性率あるいは EBウイルス初感染の時期の違いも影響しているのかもしれない。

NMO に関する全国疫学調査—患者数推計結果—

玉腰暁子	(北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野)
楠 進、宮本勝一	(近畿大学医学部神経内科)
吉良潤一	(九州大学医学部神経内科教授)
藤原一男	(東北大学医学部多発性硬化症治療学教授)
栗山長門	(京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学)
浦得明憲、鈴木浩司、筒井 祐智	((株) メディサイエンスプランニング)
福島若葉、廣田良夫	(大阪市立大学大学院医学研究科公衆衛生学)

「免疫性神経疾患調査研究班」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班が共同し、NMO および NMO spectrum disorder の全国疫学調査を実施した。調査ならびに患者数推計は『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版』に則って行った。調査は、一般病院ならびに精神科病院の神経内科、内科（神経内科標榜がない医療機関のみ）、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科を対象とし、2011年中の当該疾患による受診患者数を尋ねた。7,215科（抽出率32.1%）に調査票を郵送したところ、3,796科（回収率52.6%）から回答を得た。全国の2011年中の受診患者数は、①【視神経脊髄炎（NMO）の診断基準を満たす症例】2300（2000～2500）名、②【①以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】770（650～890）名、③【①以外で3椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】830（690～970）名、④【①～③以外でNMO-IgGあるいは抗AQP4抗体陽性症例】510（370～650）名と推計された。

A. 研究目的

近年、視神経脊髄炎（NMO）に関連する抗AQP4抗体が報告され、NMOならびにその関連疾患（NMO spectrum disorder）の病態についての理解が深まっている。この疾患の発生は日本に多いことが報告されているが、にもかかわらずわが国におけるNMOおよびNMO spectrum disorder についての実態は不明である。今回、NMO および NMO spectrum disorder の頻度と分布を明らかにするため、全国疫学調査を実施したので、患者数の推計結果を報告する。

B. 研究方法

今回の全国疫学調査は、「免疫性神経疾患調査研究班」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班の共同で実施した。調査ならびに患者数推計方法は、特定疾患の疫学に関する研究班（主任研究者：永井正規）が2006年度に作成した『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版』¹⁾に準拠した。

調査は、一般病院ならびに精神科病院の神経

内科、内科（神経内科標榜がない医療機関のみ）、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科を対象とし、病床規模に応じて無作為に抽出した。精神病院は以前のMS（多発性硬化症）の調査に準じて対象とした²⁾。調査は第一次、第二次に分けて行い、第一次調査では診療科毎の2011年中の患者数を尋ね、第一次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する第二次調査を依頼した。第一次調査は、2012年1月に診断基準とともに発送し、未返送科への再依頼は2月に行った（10/31締め切り）。第二次調査発送は4月に行い、最終締め切りを11月1日とした。

（倫理面への配慮）「免疫性神経疾患調査研究班」班長の所属する近畿大学医学部倫理審査委員会にて、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

C. 研究結果

対象診療科22,503科（大学病院748、一般病院19,954、精神科病院1,792、特別階層病院9）から7,215科（抽出率32.1%）を抽出し、第一次調査を実施したところ、3,796科（回収率

52.6%) から回答を得た (回収率: 大学病院 67.5%、一般病院 52.4%、精神科病院 37.9%、特別階層病院 88.9%)。

第一次調査では、①【視神経脊髄炎 (NMO) の診断基準を満たす症例】は 318 科から 1,279 名、②【①以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】は 205 科 371 名、③【①以外で 3 椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】は 188 科 422 名、④【①～③以外で NMO-IgG あるいは抗 AQP4 抗体陽性症例】は 136 科 255 名が報告された。

回収された第二次調査票から、報告患者の重複率 (同一患者の別診療科からの報告)、不適格率 (2011 年中に受診していない、あるいは診断基準を満たしていない) を算出した。重複率、不適格率はそれぞれ、①2.0%、2.7%、②2.0%、7.0%、③1.2%、6.9%、④1.9%、3.5%であった。これらの情報を加味し、報告された患者数、回収率、抽出率から推計された全国の 2011 年中の受診患者数は、①2300 (2000～2500) 名、②770 (650～890) 名、③830 (690～970) 名、④510 (370～650) 名となった。

D. 考察

全国疫学調査により、NMO および NMO spectrum disorder の患者数推計を行った。日本では今までのところ全国規模の調査は行われていない。十勝地方で 2011 年の患者を対象として行われた調査では、有病率が 0.9 (0.2～2.5) /100,000 と報告されている³⁾。今回得られた数字を単純に全人口で割ると有病率は 1.9/100,000 (①のみ) となるが、調査方法の違いなどもあり、今後、地域差も含めた第二次調査の検討を行うことが必要である。

E. 結論

NMO と NMO spectrum disorder に関する全国疫学調査を行った。推計された全国の 2011 年中

の受診患者数は、①【視神経脊髄炎 (NMO) の診断基準を満たす症例】2300 (2000～2500) 名、②【①以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】770 (650～890) 名、③【①以外で 3 椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】830 (690～970) 名、④【①～③以外で NMO-IgG あるいは抗 AQP4 抗体陽性症例】510 (370～650) 名であった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 参考文献

- 1) 川村孝編著. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版 特定疾患の疫学に関する研究班、2006
- 2) 坂田清美. 多発性硬化症の全国疫学調査成績. 特定疾患の疫学に関する研究 p.164-5. 平成16年度総括・分担研究報告書 (主任研究者: 稲葉裕)、2005
- 3) Houzen H, Niino M, Hirotsu M, Fukazawa T, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. J Neurol Sci. 2012; 323:117-22.

表. NMO 全国疫学調査対象診療科数と調査対象数、回収数ならびに報告患者数

診療科	層	対象	機関数		①患者数	②患者数	③患者数	④患者数	
			調査#1	回収#2					
内科のみ	大学病院	49	49 (100%)	31 (63.3%)	69	14	27	22	
	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	111	111 (100%)	55 (49.5%)	16	6	5	1
		400~499床	116	106 (91.4%)	53 (50%)	10	0	2	0
		300~399床	302	136 (45%)	74 (54.4%)	6	0	3	0
		200~299床	510	118 (23.1%)	54 (45.8%)	3	3	2	2
		100~199床	1682	190 (11.3%)	83 (43.7%)	0	0	1	0
		99床以下	2394	141 (5.9%)	65 (46.1%)	1	1	1	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	26	26 (100%)	7 (26.9%)	0	0	0	0
		400~499床	41	39 (95.1%)	9 (23.1%)	0	0	0	0
		300~399床	93	51 (54.8%)	21 (41.2%)	0	0	0	0
		200~299床	179	54 (30.2%)	16 (29.6%)	0	0	0	0
		100~199床	217	47 (21.7%)	16 (34%)	0	0	0	0
		99床以下	24	13 (54.2%)	2 (15.4%)	0	0	0	0
		小計	5744	1,081 (18.8%)	486 (45%)	105	24	41	25
神経内科	大学病院	90	89 (98.9%)	67 (75.3%)	396	60	182	90	
	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	218	218 (100%)	118 (54.1%)	219	29	95	33
		400~499床	167	151 (90.4%)	76 (50.3%)	72	3	23	10
		300~399床	265	123 (46.4%)	58 (47.2%)	20	4	11	4
		200~299床	247	69 (27.9%)	37 (53.6%)	11	3	2	1
		100~199床	539	74 (13.7%)	36 (48.6%)	5	2	6	1
		99床以下	286	45 (15.7%)	17 (37.8%)	4	0	0	4
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	1	1 (100%)	0 (%)	0	0	0	0
		400~499床	5	5 (100%)	3 (60%)	0	0	0	0
		300~399床	15	13 (86.7%)	4 (30.8%)	1	0	0	0
		200~299床	29	19 (65.5%)	6 (31.6%)	0	0	0	0
		100~199床	44	24 (54.5%)	11 (45.8%)	0	0	0	0
		99床以下	6	6 (100%)	3 (50%)	0	0	0	0
		特別病院	9	9 (100%)	8 (88.9%)	264	8	26	22
	小計	1921	846 (44%)	444 (52.5%)	992	109	345	165	
小児科	大学病院	125	125 (100%)	95 (76%)	4	12	8	1	
	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	259	258 (99.6%)	198 (76.7%)	1	6	4	1
		400~499床	213	188 (88.3%)	133 (70.7%)	0	0	3	1
		300~399床	367	161 (43.9%)	106 (65.8%)	0	1	0	0
		200~299床	345	84 (24.3%)	53 (63.1%)	1	1	1	1
		100~199床	704	87 (12.4%)	47 (54%)	1	1	1	1
		99床以下	778	63 (8.1%)	31 (49.2%)	0	0	0	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	1	1 (100%)	1 (100%)	0	0	0	0
		400~499床	-	-	-	0	0	0	0
		300~399床	6	4 (66.7%)	3 (75%)	0	0	0	0
		200~299床	4	4 (100%)	2 (50%)	0	0	0	0
		100~199床	9	7 (77.8%)	4 (57.1%)	0	0	0	0
		99床以下	3	2 (66.7%)	0 (%)	0	0	0	0
		小計	2814	984 (35%)	673 (68.4%)	7	21	17	5
整形外科	大学病院	130	130 (100%)	84 (64.6%)	0	1	0	0	
	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	291	291 (100%)	164 (56.4%)	4	1	2	1
		400~499床	239	212 (88.7%)	117 (55.2%)	0	5	1	0
		300~399床	478	208 (43.5%)	106 (51%)	0	0	0	0
		200~299床	545	124 (22.8%)	56 (45.2%)	1	0	0	0
		100~199床	1609	184 (11.4%)	74 (40.2%)	1	1	1	1
		99床以下	1646	106 (6.4%)	42 (39.6%)	0	0	0	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	-	-	-	0	0	0	0
		400~499床	-	-	-	0	0	0	0
		300~399床	1	1 (100%)	0 (%)	0	0	0	0
		200~299床	4	4 (100%)	2 (50%)	0	0	0	0
		100~199床	2	2 (100%)	1 (50%)	0	0	0	0
		99床以下	2	2 (100%)	1 (50%)	0	0	0	0

	小計	4947	1,264 (25.6%)	647 (51.2%)	6	8	4	2
	大学病院	121	121 (100%)	86 (71.1%)	5	2	1	1
脳神経外科	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	262 (100%)	143 (54.6%)	1	0	2	0
		400~499床	195 (89.7%)	95 (54.3%)	0	1	1	0
		300~399床	358 (45.3%)	71 (43.8%)	3	1	1	1
		200~299床	313 (26.5%)	48 (57.8%)	0	0	0	1
		100~199床	665 (13.2%)	42 (47.7%)	0	0	0	0
		99床以下	437 (11.4%)	21 (42.%)	0	0	0	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	2 (100%)	0 (%)				
		400~499床	-	-	-			
		300~399床	1 (100%)	0 (%)				
		200~299床	3 (100%)	1 (33.3%)	0	0	0	0
		100~199床	-	-	-			
		99床以下	1 (100%)	0 (%)				
	小計	2358	948 (40.2%)	507 (53.5%)	9	4	5	3
	大学病院	124	124 (100%)	88 (71.%)	98	99	4	41
眼科	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	278 (99.6%)	156 (56.3%)	20	36	1	9
		400~499床	212 (87.7%)	101 (54.3%)	20	44	2	1
		300~399床	387 (45.%)	92 (52.9%)	8	14	0	1
		200~299床	355 (24.8%)	44 (50.%)	3	6	0	0
		100~199床	640 (12.8%)	46 (56.1%)	0	1	0	0
		99床以下	359 (13.1%)	26 (55.3%)	2	0	0	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	-	-	-			
		400~499床	2 (50.%)	0 (%)				
		300~399床	-	-	-			
		200~299床	1 (100.%)	0 (%)				
		100~199床	-	-	-			
		99床以下	-	-	-			
	小計	2358	980 (41.6%)	553 (56.4%)	151	200	7	52
	大学病院	109	109 (100%)	53 (48.6%)	4	0	0	0
精神科	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	236 (99.2%)	121 (51.7%)	2	1	1	1
		400~499床	167 (90.4%)	64 (42.4%)	0	1	0	0
		300~399床	229 (47.6%)	37 (33.9%)	0	0	0	0
		200~299床	202 (29.2%)	28 (47.5%)	1	1	0	0
		100~199床	235 (20.%)	15 (31.9%)	0	0	0	0
		99床以下	113 (35.4%)	17 (42.5%)	0	0	0	0
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	43 (100.%)	19 (44.2%)	0	0	0	0
		400~499床	67 (95.5%)	30 (46.9%)	1	1	1	1
		300~399床	154 (51.9%)	35 (43.8%)	0	0	0	0
		200~299床	340 (25.3%)	30 (34.9%)	0	0	0	0
		100~199床	411 (16.1%)	24 (36.4%)	0	0	0	0
		99床以下	55 (43.6%)	13 (54.2%)	1	1	1	1
	小計	2361	1112 (47.1%)	486 (43.7%)	9	5	3	3
	大学病院	748	747 (99.9%)	504 (67.5%)	576	188	222	155
合計	一般病院(精神科病院、結核病院を除く)	500床以上	1655 (99.8%)	955 (57.8%)	263	79	110	46
		400~499床	1309 (89.3%)	639 (54.7%)	102	54	32	12
		300~399床	2386 (45.%)	544 (50.7%)	37	20	15	6
		200~299床	2517 (24.8%)	320 (51.2%)	20	14	5	5
		100~199床	6074 (12.4%)	343 (45.6%)	7	5	9	3
		99床以下	6013 (8.2%)	219 (44.5%)	7	1	1	4
	精神科病院(精神病床のみある病院)	500床以上	73 (100.%)	27 (37.%)	0	0	0	0
		400~499床	115 (94.8%)	42 (38.5%)	1	1	1	1
		300~399床	270 (55.6%)	63 (42.%)	1	0	0	0
		200~299床	560 (30.5%)	57 (33.3%)	0	0	0	0
		100~199床	683 (21.4%)	56 (38.4%)	0	0	0	0
		99床以下	91 (52.7%)	19 (39.6%)	1	1	1	1
特別病院	9	9 (100.%)	8 (88.9%)	264	8	26	22	
	合計	22503	7215 (32.1%)	3796 (52.6%)	1279	371	422	255

#1:()は抽出率(%). #2:()は回収率(%).

免疫性神経疾患の医療費構造 ～今後に向けて～

分担研究者 荻野美恵子 北里大学医学部 神経内科学

研究要旨

平成25年4月施行の障害者総合支援法にて難病が障害者として認められるようになり、また、現在「今後の難病対策のあり方」が検討されており、難病に関する制度改革が行われる予定である。全国レセプトデータより多発性硬化症（MS）および重症筋無力症（MG）の医療費について検討し、今後の難病対策におけるこれら神経免疫疾患への影響を考察した。

特定疾患治療研究事業において MS および MG は件数的にも医療費的にも大きな割合を占めており、1レセプト当たりの医療費も他の特定疾患に比較して高額である。再発予防、増悪予防の治療が高額なため、重症度が考慮された認定制度になる場合、治療を継続できる配慮が必要である。

研究目的

全国レセプトデータを分析することにより、免疫性神経疾患の地域別の状況を分析する。また、今後の難病対策における神経免疫疾患について考察する。

対象および研究方法

「難治性疾患の医療費構造に関する研究班」にて平成20年～22年に入手した支払基金および国保連合の全国レセプトデータをもとに免疫性神経疾患の地域別の分析を行った。

支払基金データは平成21年12月～平成22年2月処理分 約2,000万件、うち特定疾患対象患者分46万件（以下、「H21基金」データ）、平成23年2月～4月処理分約2,600万件、うち特定疾患対象患者分52万件（以下、「H22基金」データ）を対象とし、国保データは平成21年3月・10月特定疾患対象患者分48万件（以下、「国保」データ）を対象として分析した。但し、国保データは詳細な項目別データは入手できず、一部で支払基金データからの推測値を用いている。なお調査機関の特定疾患受給者証保持者における受診割合は約60%であった。神経免疫疾患の中でも患者数および医療費が多い多発性硬化症（MS）、重症

筋無力症（MG）について分析した。

（倫理面への配慮）

本研究は北里大学の倫理規定を遵守し、倫理委員会の承認をえて行った。レセプトデータは保険者より匿名化して提供され、個人を特定できる情報は含まれていない。

研究結果

1. レセプト件数順位および医療費順位

治療研究事業対象45特定疾患中のレセプト件数順位は入院:基金MS6位(4.9%) MG15位(2.1%)、国保MS8位(2.1%) MG13位(1.5%)、外来:基金MS6位(4.0%) MG12位(2.4%)、国保MS15位(2.0%) MG10位(3.2%)であった。基金と国保の件数順位の差は比較的若い発症であることが影響している。

一方医療費については基金データでは全特定疾患治療研究事業対象45特定疾患中MS7位、MG15位であり、全特定疾患治療研究事業患者医療費に占める割合はMS約30%、MG約12%であった。国保医療費調査（平成21年3月）では調剤費が含まれず入院外来医療費のみだが、同じくMS12位（約8%）、MG15位（約6%）であった。国保においてはパーキンソン病などの入院

医療費が多額をしめるため、基金データとは異なった分布を示す。

特定疾患治療研究事業においてMSおよびMGは件数的にも医療費的にも大きな割合を占めており、1レセプト当たりの医療費も他の特定疾患に比較して高額である。

2. MSの請求金額ヒストグラム

請求金額ヒストグラムでは国保、基金ともに入院は70万円/月(平均55万円)が最多、外来は1万円/月以下が最多(平均国保3.7万円但し調剤費含まず、基金4.9万円)で、基金年齢階層別データでは年齢層によらずほぼ同額であった。

3. 診療行為別医療費構造

MSの外来医療費において最も医療費がかかっているのは在宅74.8%でありインターフェロンの自己注射が大部分を占めることが推測される。続いて画像、初再診、投薬、リハビリテーションが高額であった。免疫抑制剤は2%程度で使用されていたが、近年上梓した免疫抑制剤は高額なため、プログラムとイムランでは一患者当たり10倍以上の医療費差が認められた。

4. 経過年数と請求金額の散布図

障害が固定する障害者や癌などの比較的短期間の闘病と比べ、難病は長期にわたり治療を継続することになるため、生涯医療費の視点が必要である。MS、MGとも特定疾患の診療開始日からみた経過年数と請求金額の散布図をみると入院外来とも30年以上にわたる患者がおり、経過年数によって入院・外来請求金額は大きな変化はなかった。

5. ジニ係数と専門医療機関への集中

支払基金3ヶ月のデータより、特定疾患56疾患を取り扱った施設は全国で14289施設(日本の医療機関全体の約15%)であった。ジニ係数を求めて専門医療機関への集中の度合いをみたところ、MS5位、MG6位と集中の度合いが強い。各地域で専門医療機関があり、患者が集中している。

6. 都道府県間の差

MSでは北海道と東京の間で性・年齢・診療実日数を調整したうえで10万円弱の医療費の差を認めた。両県で高額薬剤のイ

ンターフェロンβの使用者割合が大きく異なって(46.7%vs26.2%、 $p<0.0001$)おり、診療内容の差が影響している可能性がある。

考案

厚生科学審議会疾病対策部会難病対策委員会「今後の難病対策のあり方」に関する検討会の中間報告がだされた。概念的な内容の記載であり、具体的な現状との変更点については検討中となっている。免疫性神経疾患で問題となる点は、①難病の定義として希少性は満たすが、効果的な治療成績、重症度により見直しが行われる可能性、②認定および受診を自治体の指定を受けた専門医に限る、③対象疾患に対する医療以外は助成対象外とする、④新・難病医療拠点病院、難病医療地域基幹病院、難病治療研究センターのあり方、などがあげられる。

改善が期待されるものとして①データ収集の方法と質を向上する、②難病相談支援センター機能の強化、③難病研究において治療法開発、創薬を重点化し国際協力を推進、④難病医療コーディネーターをおく、⑤難病対策地域協議会等ネットワーク作成、⑥小児難病への対策の充実があげられる。

内容が不確定なものとして①難病手帳、②難病研究のあり方があげられる。

結論

今後の動向が注目し、患者の実態に即した制度になるように専門領域として提言を継続する必要がある。

文献

荻野美恵子：医療経済学的視点からみた多発性硬化症治療の課題、多発性硬化症と視神経脊髄炎、吉良潤一編、中山書店、東京、2012、P291-301

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 NAE 抗体陽性橋本脳症

-免疫療法の有効例と難治例との臨床的特徴の比較-

研究分担者 米田 誠¹⁾

共同研究者 松永晶子¹⁾、亀朋美¹⁾、岸谷 融¹⁾、村松倫子¹⁾、井川正道¹⁾

研究要旨

橋本脳症患者では、免疫療法（ステロイドが主）が大部分の症例で有効であるが、難治例も存在する。そこで、本症における免疫療法の効果の有無を規定する臨床的要因の検討を行った。2004 年から 2012 年までに多施設より、我々の施設に橋本脳症が疑われ抗 N 末端 α -enolase (NAE) 抗体解析の依頼があった症例から、免疫療法が施行された抗 NAE 抗体陽性橋本脳症 101 例を対象とした。そのうち、81 例は免疫療法が奏功（有効群）、20 例は難治であった（難治群）。

有効群と難治群とを比較すると、難治群では、慢性経過（43%）であり、有効群よりも有意に多かった〔有効群（慢性経過（16%, $p=0.02$ ）〕。症状では、有効群で意識障害（66%）、精神症状（53%）が、難治群よりも有意に多かった〔難治群 意識障害（38%, $p=0.01$ ）、精神症状（14%, $p<0.001$ ）〕。難治群では、脳 MRI 異常を 80%の高率に伴い、有効群よりも有意に多かった〔有効群（脳 MRI 異常所見（36%, $p=0.001$ ）〕。上記の 3 点が治療効果を規定する要因であることが明らかとなった。

研究目的

多数例の抗 N 末端 α -enolase (NAE) 抗体陽性患者の解析から、免疫療法の有効例と難治例での差異について臨床免疫学的特徴を明らかにする。

研究方法

(1) 対象症例

2004 年から 2012 年までに多施設より橋本脳症が疑われ、抗 NAE 抗体解析の依頼があった中より、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、ステロイド等の免疫療法を施行され、他の原因が除外された症例を対象とした。

(2) 方法

1) 免疫プロット：N 末端側の α -enolase (1-157 アミノ酸) cDNA をヒト由来培養細胞 (HEK293) に導入し、組換え蛋白として精製。免疫プロットにより 320 倍希釈の患者血清を用いて自己抗体の有無を検討した。

2) 臨床徴候の解析：発症様式、臨床徴候、検査・画像所見、免疫療法に対する反応性等を後方視的に解析した。

3) 治療反応性での比較検討：免疫治療に対して有効例と難治例とで比較検討を行った。統計処理は χ^2 検定を用い、 $p<0.05$ を有意とした。

(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、

¹⁾ 福井大学医学部第二内科（神経内科）

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) 上記条件を満たし抗 NAE 抗体陽性橋本脳症と診断したもの 101 例。

男性 25 例，女性 76 例，平均年齢 62.3 歳。
治療反応性：101 例中，81 例は免疫治療が奏功(有効群)，20 例は難治であった(難治群)。

(2) 各群の治療内容(併用も含む)

ステロイド 78 例/21 例(以下，有効群/難治群)，免疫グロブリン大量療法 5 例/2 例，血漿交換 3 例/0 例，免疫抑制剤 4 例/0 例。

(3) ステロイド治療の詳細(併用も含む)

mPSL パルス療法 20 例/11 例，mPSL/PSL 療法 35 例/5 例，PSL 9 例/5 例，DXE 1 例/0 例。

症例によっては，mPSL パルス療法のみでは軽快せずに，PSL 後療法追加で軽快した症例あり。経口 PSL 漸減時に再燃例もあり。

(4) 経過：急性 49%/38%，亜急性 35%/19%，慢性 16%/43%。

臨床病型：急性脳症型 59%/29%，精神病型 18%/19%，小脳失調型 16%/19%，CJD 様型 3%/9%，その他 6%/24%。難治群では従来，我々が提唱しているような急性脳症型，精神病型，小脳失調型，CJD 様型のいずれにも区分しがたい非典型的な症状が多くみられた。

臨床症状：意識障害 66%/38%，精神症状 54%/14%，認知機能低下 38%/38%，小脳失調 28%/24%，不随意運動 38%/14%，痙攣 29%/14%。難治群では失行，パーキンソニズム，四肢筋力低下，構音障害，眼球運動障害といった橋本脳症としては非典型的な神経症状がいくつかみられた。

検査所見：甲状腺機能正常 74%/71%，甲状腺機能低下 14%/24%，甲状腺機能亢進 11%/5%，髄液蛋白上昇 45%/50%，脳波異常 80%/58%
画像所見：頭部 MRI 異常 36%/80%。難治群では，CJD に類似するような皮質，基底核に異常信号を呈したのものや，小脳萎縮を認めるもの，白質病変を認めるものがみられた。

(4) 有効群と難治群間の治療効果規定因子経過：難治群 慢性経過(43%)であり，有効群よりも有意に高い[有効群(慢性経過(16%， $p = 0.02$)]

症状：有効群 意識障害(66%)，精神症状(53%)であり，難治群よりも有意に高い[難治群意識障害(38%， $p = 0.01$)，精神症状(14%， $p < 0.001$)]。

画像所見：難治群 脳 MRI 異常(80%)であり，有効群よりも有意にも高い[有効群(脳 MRI 異常所見(36%， $p = 0.001$)]。

考察および結論

抗 NAE 抗体陽性橋本脳症患者での免疫療法の効果の有無を規定する臨床的要因は，①急性・亜急性経過，②意識障害や精神症状を伴う，③頭部 MRI 異常所見に乏しい であることが明らかとなった。

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

橋本脳症髄液でみられた小脳シナプス伝達の阻害作用

研究分担者 水澤英洋¹⁾

共同研究者 三苫 博²⁾、斎藤文仁³⁾、鈴木秀典³⁾、米田 誠⁴⁾

研究要旨

小脳失調を示した橋本脳症 6 例の髄液の、ラット小脳のシナプス伝達に対する作用を、スライス—パッチクランプ法で検討した所、1 例において興奮性シナプス伝達が阻害された。その場合、1) 2 発刺激で起きる促通がより顕著になり、また、2) 終末部のグルタミン酸を枯渇させるような頻回刺激を行うと、興奮性電流の振幅が顕著に低下した。これらの結果は、小脳興奮性シナプスのグルタミン酸放出が阻害されたことを示している。橋本脳症の一部において、液性因子、おそらく抗体によるグルタミン酸放出障害が、小脳失調の原因になっている可能性を示唆する。

A.研究目的

免疫的な機序によって発症する非傍腫瘍性の免疫性小脳疾患は、抗 GAD 抗体小脳失調症、gluten ataxia、橋本脳症¹⁾ が知られている。これらは、歩行失調を中心とする失調を示しながら、小脳の委縮の程度が軽く、免疫療法で改善することが特徴である。また、それぞれ、抗 GAD 抗体、抗グリアジン抗体、抗甲状腺抗体という特異的な自己抗体が出現する。これらの、抗体の中で抗 GAD 抗体は、小脳の抑制性シナプスに作用し、GABA の放出を抑制し、病因として作用していることが確立している^{2,3)}。

しかしながら、その他の疾患において、シナプス伝達障害が生じているか否かは、不明である。我々は、一昨年 of 班会議において、橋本脳症小脳型の 6 症例の髄液のシナプス伝達作用を検討し、その中で 1 症例の髄液が平行線維—プルキンエ細胞間の興奮性シナプス伝達を阻害することを見出した。

そこで今回は、この興奮性シナプスに対する抑制作用が、シナプス前性の障害で起きているのか、それとも、シナプス後性の障害で生じているのかを検討した。

B.研究方法

1 患者

各施設から福井大学に送られた検体 6 例を解析した (表)。いずれの症例も、抗甲状腺抗体陽性で小脳失調を示し、ステロイドの効果認められた。実験はブラインドで行い、

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) 福井大学医学部 病態制御医学内科学 2

検者には患者情報が実験後に知られるようにした。

2 電気生理学的解析方法

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、平行線維からの興奮性シナプス電流を誘発した。

あらかじめ、100 倍に希釈した患者髄液中に、スライス標本を 1 時間プレインキュベーションし、対照群との興奮性シナプス電流の差を比較検討した。ラットは、2 個体を用い、それぞれにおいて、最低 9 例ずつの記録を行った。

3 抗 NAE 抗体の測定

NH_2 末端側の α -enolase (NAE) (1-157 アミノ酸) cDNA をヒト由来培養細胞に導入し組み換え蛋白として精製、免疫プロットにより血清中の自己抗体の有無を検討した。

(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 スライス標本を用いたパッチクランプ法の所見

平行線維終末からのグルタミン酸放出に対する作用を検討する目的で、1) PPR (paired-pulse ratio : 2 発刺激において、1 発目の刺激で誘発される EPSC の振幅 / 2 発目の

刺激で誘発される EPSC の振幅)と、2) 1Hz、15 連続刺激下での EPSC の振幅の変化、の 2 つを測定した。

シナプス抑制を示した橋本脳症患者髄液 (#500) では、PPR は正常対照と比べて増加し (図 1)。

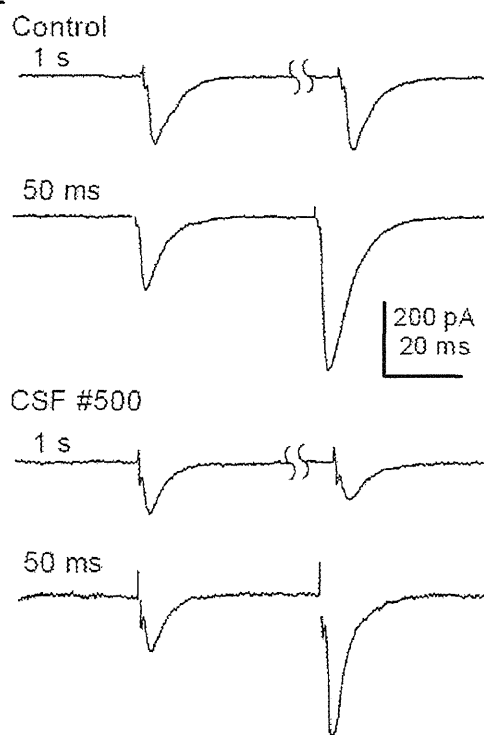


図 1 平行線維シナプスで認められる S1/S2 比。シナプス抑制作用を示す髄液#500 では、有意に増加した。

一方、連続刺激下では EPSC の振幅は低下した (図 2)。これらの変化は、対照例、抑制作用のない橋本脳症患者髄液例と比較し、有意な変化であった。

2 髄液の抗 NAE 抗体の測定

抗 NAE 抗体は、シナプス抑制作用を示す症例#500 の髄液と、シナプス抑制作用のない症例#71 の髄液に認められた。

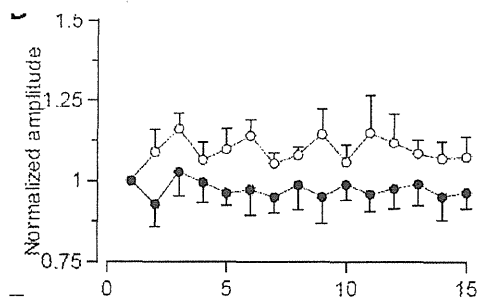


図 2 1Hz、15 連続刺激での EPSC の振幅の変化。シナプス抑制作用を示す髄液#500 では、有意に低下した。

D. 考察

橋本脳症患者#500 の髄液を投与すると、1) 興奮性伝達の PPR は増加し、また、2) シナプス終末からグルタミン酸を枯渇させる連続刺激条件下においては、伝達が容易に阻害された。この2つの結果はともに、症例#500 の

髄液が平行線維終末に作用をし、グルタミン酸の放出を阻害したことを示している。その機序としては、グルタミン酸の合成過程が障害されている可能性と、グルタミンの放出過程に変化が生じている可能性という、2つの病態が考えられる。

近年の生理学的研究によると、免疫性小脳疾患において、シナプス伝達を阻害し失調を惹起するものと同定されたものは、抗 GAD 抗体、抗 VGCC 抗体、抗 mGluR 抗体と、いずれも、シナプス伝達に關与する分子に対する自己抗体であった。従って、今回の症例#500 についても、髄液中の液性因子、おそらく抗体がシナプス伝達を阻害していた可能性は十分に考えられる。では、その場合に候補として考えられる抗体は、何があるであろうか？

表 抗甲状腺抗体陽性で小脳失調を示す 6 例

年齢・性別	抗甲状腺抗体	抗 NAE 抗体	ステロイド反応性	失調症状 / MRI 小脳萎縮
#71 (福井大学)	41F TPO/TG	陽性	著効	四肢、体幹、構音失調 なし
#150 (和歌山県立医科大学)	46F TPO/TG	陽性	軽度	体幹失調 なし
#500 (紀南病院)	46F TPO	陽性	著効	体幹、構音失調 なし
#694 (東京通信病院)	84F TPO/TG	陽性	軽度	四肢、体幹、構音失調 あり
#198 (札幌医大)	55M TPO	陰性	中等度	四肢、体幹、構音失調 あり
#221 (刈谷豊田総合病院)	54M TPO/TG	陰性	中等度	記載なし あり

下線は、橋本病の既往あり。

症例#500 の臨床的な特徴は、髄液で抗 NAE 抗体が陽性で、甲状腺機能が低下していた点