

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業
(難治性疾患克服研究事業)

中枢・末梢連合脱髄症の診断基準作成と
臨床疫学調査の実施による
治療指針の確立

平成 24 年度 総括研究報告書

研究代表者 吉良 潤一

平成 25 年(2013 年) 5 月

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
（総括）研究報告書

研究課題：中枢・末梢連合脱髄症の診断基準作成と臨床疫学調査の実施による治療指針の確立

課題番号： H24・難治等（難）一般・055

研究代表者：氏名 吉良 潤一

研究施設 九州大学大学院医学研究院神経内科学・教授

研究要旨

中枢・末梢連合脱髄症(Combined central and peripheral demyelination : CCPD)は、中枢神経と末梢神経を侵す希少な難治性脱髄性疾患であり、原因不明で診断基準も存在しない。私たちは CCPD と考えられる患者で、中枢・末梢神経に共通して存在する neurofascin に対する血清抗体価が極めて高いことを発見した。今回、CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性を確認するとともに、CCPD の診断基準を暫定的に「MRI もしくは VEP で中枢神経に脱髄病巣を有し、末梢神経伝導検査で、脱髄所見を認める症例」とし、全国臨床調査を実施した。

結果、7 例の CCPD 症例で血清抗 neurofascin 抗体を測定したところ、陽性率は cell-based assay で 71%(5/7)、ELISA (cut-off 値 0.435)で 86% (6/7)であった。

全国臨床調査では 38 症例が確認された。発症時の平均年齢は 32.3 ± 14.2 歳で、男女比は 1:2.8 であった。初発症状は中枢神経症状、末梢神経症状、同時または連続発症は、それぞれ 34%(13/38)、45%(17/38)、21%(8/38)であった。臨床症状は何らかの筋力低下、感覚障害が約 90%で確認され、視力障害を 45%に認めた。髄液蛋白は 71% (27/38)で上昇している一方で、オリゴクロナールバンドの陽性率は 7.7%(2/26)にとどまった。MRI 上大脳病変は 71% (27/38)、脊髄病変は 74% (28/38)に認めた。治療はステロイドおよび、大量免疫グロブリン療法を中心に行われ、限定的であるが効果を認めた。

今後は、全国臨床調査で確認された症例を含め、更に多数の CCPD 症例における血清・髄液抗 neurofascin 抗体を測定し、同抗体の診断的、病態生理的意義を確認していく。

研究分担者氏名・所属研究機関名
及び所属研究機関における職名

名古屋大学環境医学研究所神経免疫学・教授 錫村明生
近畿大学神経内科・教授 楠 進
九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学・教授 飛松省三
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・共同研究員 河村信利
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・学術研究員 松下 拓也
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野・助教 松瀬 大

A. 研究目的

中枢・末梢連合脱髄症(Combined central and peripheral demyelination, CCPD)は、原因不明の希少な難治性疾患である。本症は、脱髄性疾患の中でも中枢神経のみを侵す多発性硬化症(multiple sclerosis, MS), 末梢神経のみを侵すギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome, GBS)や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)とは異なり、中枢神経と末梢神経を同時に侵すのが大きな特徴である。欧米の大学病院神経内科では年間 1~6 例の新規患者がいるとの報告もあるが、我が国では調査されたことがない。世界的にみても診断基準は存在せず、大規模な臨床疫学調査が実施されていない。大量ステロイド療法が無効で血漿交換が著効した症例を認めることから、中枢神経と末梢神経に共通して存在する分

子に対する自己抗体等の液性因子の

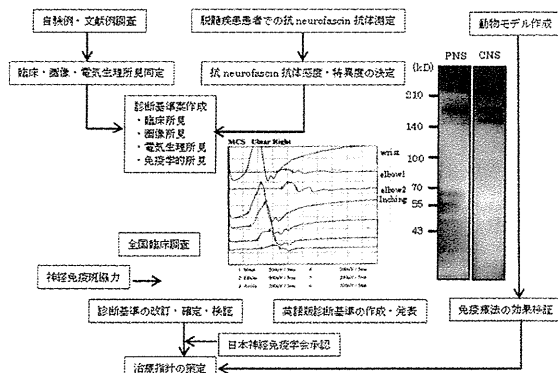


図 1. 研究の流れ図

関与が示唆されているが、原因は全く不明である。

私たちは、最近、多数の脱髄性疾患患者血清の自己抗体探索により、中枢神経と末梢神経と同時に脱髄をきたした患者でのみ、中枢・末梢神経に共通して存在する neurofascin に対する抗体価が極めて高いことを発見した。このような高力価の抗 neurofascin 抗体は、多数例の MS や視神経脊髄炎, GBS, CIDP, その他の神経疾患, 健常対照ではみられず, CCPD に特異的な自己抗体と考えられた。このことは, CCPD が MS や CIDP などの中枢神経あるいは末梢神経に限局した脱髄性疾患とは異なる独立した一疾患単位であることを強く示唆する。

そこで、本研究では 7 例の CCPD 症例で血清抗 neurofascin 抗体を測定し、その有用性を確認するとともに、CCPD の臨床症状, 血液・髄液検査所見, 画像・生理学的検査所見, 治療, 予後の実態を明らかにするため、

CCPD 暫定診断基準

<疾患概念> 同一症例に中枢神経と末梢神経の脱髄炎が生じる疾患

<基準>

① MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳（白質）もしくは脊髄に認める．あるいは視神経に MRI または視覚誘発電位（VEP）で異常を認める．

② 末梢神経伝導検査で脱髄に合致する伝導遅延・伝導ブロック・時間的分散を認める．

③ 原因疾患が明らかでない．

神経ボレリア感染症などの感染症，神経サルコイドーシスや神経ベーチェット病，関節リウマチなど炎症性・自己免疫性，ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患，白質ジストロフィー症などの遺伝子疾患のように，中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない．

慢性虚血性変化と思われる非特異的 MRI T2 高信号病巣は含めない．

糖尿病に伴うニューロパチーのように末梢神経障害の原因が明らかなものは含めない．

なお，発症の様式は，急性（1 週間以内にピーク），亜急性（1 カ月以内にピーク），慢性（1 カ月を超えてピーク）でもよい．

（神経伝導検査 適格基準）

正中神経，尺骨神経，脛骨神経において少なくとも 2 つの神経において，脱髄を示唆する所見（遠位潜時の延長，神経伝導速度の延長，伝導ブロック，時間的分散，F 波潜時の延長）を認める症例

CCPD の暫定的な診断基準を作成して，全国臨床調査を実施した．

B. 研究方法

1) CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性の検討

炎症性脱髄性疾患における抗 neurofascin 抗体の陽性率を，HEK293 細胞にヒトリコンビナント neruofascin 155 蛋白を強制発現させた cell-based assay およびラットリコンビナント neurofascin 蛋白を用いた ELISA で確認した．

2) CCPD 全国臨床調査

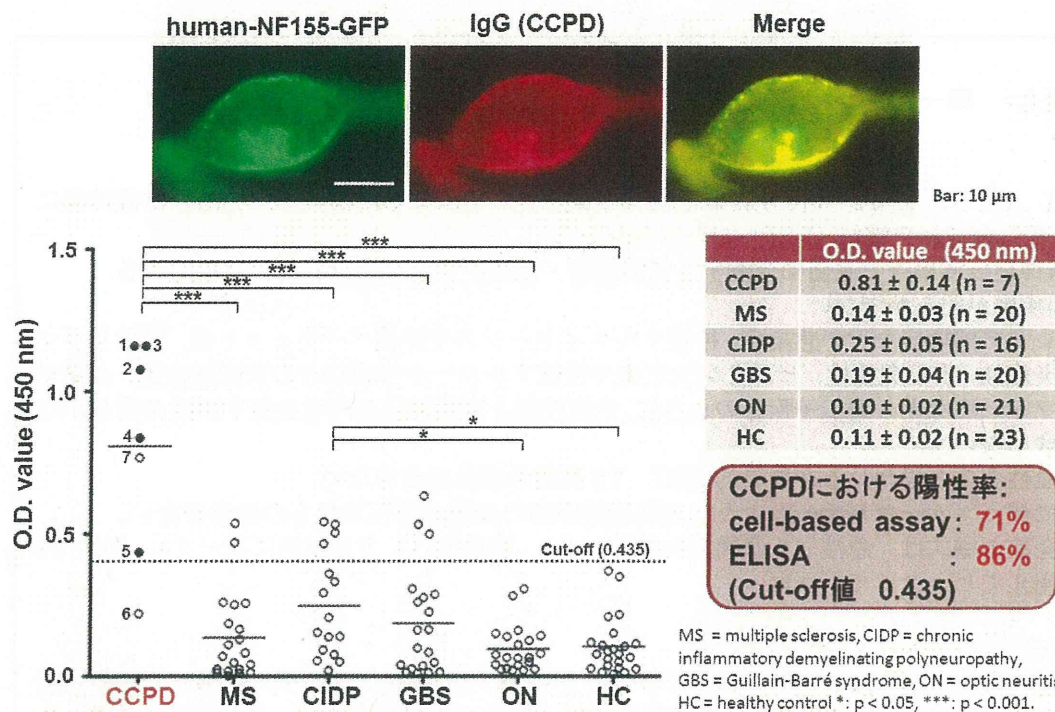
暫定的な診断基準を定め(別記)，平成 19 年 1 月 1 日から平成 23 年 3 月 31 日の期間に，神経内科専門医および小児神経内科医が在籍する 1332 施

設に一次調査票を送付した．回答率は 50.3% (672/1332)で，施設 41 施設において，55 症例が確認された．症例を有する施設に，詳細な情報を得るためのアンケート用紙を送付したところ，38 施設 (92.7%)から返信があり，結果，52 症例 (94.5%) の臨床情報を得た．

その後，神経伝導速度検査の適格基準(別記)を満たさない 14 例を除外し，最終的に 38 症例で検討した．

（倫理面への配慮）

本研究は九州大学倫理委員会の承認を受けて実施した．「疫学研究に関する倫理指針」の「第 3. インフォームドコンセント等」に則り，目的，連



cell-based assay, ELISA

炎症性脱髄性疾患における抗NF抗体の陽性率を、ヒトリコンビナントNF155蛋白を強制発現させたcell-based assayおよびラットリコンビナントNF蛋白を用いたELISAで確認

絡先などを含んだ本研究の情報をWebサイト（九州大学神経内科ホームページ内）における提示により周知した上で調査票を発送した。対象となる患者の診療記録より調査票に基づき情報を収集（既存資料記録などを抽出、加工）する。この過程において、得られた情報は、決して外部に流出しないよう、厳重に保管する。個人情報管理責任者は九州大学神経内科教授吉良潤一とした。臨床情報の収集にあたっては個人が同定される情報は提供を受けない。その公表（学会発表や論文発表）に際しては、被検者の個人名が特定できないようプライバシーの保護に配慮する。

C. 研究結果

1) CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性の検討

7例で検討したところ、cell-based assayでは71%(5/7)、ELISA (cut-off値 0.435)では86%(6/7)が陽性であった。

2) CCPD 全国臨床調査

発症時の平均年齢は32.3±14.2歳で、男女比は1:2.8であった。初発症状は中枢神経症状、末梢神経症状、同時または連続発症は、それぞれ34%(13/38)、45%(17/38)、21%(8/38)であった。経過は、単相性26%(10/38)、再発性47%(18/38)、慢性進行性21%(8/38)、不明5%(2/38)であった。

Basic data

Men:women	10:28
Age at onset,y	32.3±14.2
Initial symptoms (CNS : PNS : both CNS and PNS)	13 : 17 : 8
Course (n=36) (monophasic : relapsing-remitting : chronic progressive)	10 : 18 : 8
Temporal gap between CNS and PNS onsets (n=36)	
within 2 months	8
3 to 6 months	2
6 months to 1 year	5
1 to 5 years	8
more than 5 years	13
Hughes functional scale grade at the peak of illness	0- 1- 2- 3- 4- 5
in remission	10-14-6- 3- 5- 0

Hughes functional scale
 Grade 0 : 正常
 Grade 1 : 軽微な神経症候を認める
 Grade 2 : 歩行器, またはそれに相当する
 支持なしで5mの歩行が可能
 Grade 3 : 歩行器, または支持があれば
 5mの歩行が可能
 Grade 4 : ベッド上あるいは車椅子に限定
 (支持があっても5mの歩行が不可能)
 Grade 5 : 補助換気を要する
 Grade 6 : 死亡

Neurological symptoms	%	MRI and VEP	%
Seizure	5.3 (2/38)	MRI	
Mental disorder	13.2 (5/38)	Cerebral lesions	71 (27/38)
Visual disturbance	44.7 (17/38)	Lesions more than 3cm	33.3 (9/27)
Cranial nerve disorder (other than II)	40.5 (15/37)	Gd-enhancement	29.1 (7/24)
Motor weakness	89.5 (34/38)	Number of lesions	
Respiratory disturbance	9.2 (3/38)	< 3	22.2 (6/27)
Gait disturbance	78.3 (29/37)	4 to 8	40.7 (11/27)
Cerebellar ataxia	22.2 (8/36)	≥ 9	37 (10/27)
Pathological reflexes	47.3 (18/38)	Cerebellar lesions	15.8 (6/38)
Bladder and rectal disturbance	44.4 (16/36)	Brain stem lesions	28.9 (11/38)
Laboratory data	%	Optic nerve lesions	15.8 (6/38)
High CRP level	19.4 (7/36)	Spinal cord lesions	73.7 (28/38)
Hyperthyroidism	2.9 (1/35)	Gd-enhancement	38.5 (10/26)
Hypothyroidism	2.9 (1/35)	LESCL	10.7 (3/28)
ANA above 1:160	6.9 (2/29)	Abnormal VEP latency	63.1 (12/19)
Anti-SS-A antibody	0 (0/33)	Treatment	%
Anti-SS-B antibody	0 (0/33)	I.V. steroids	91.9 (34/37)
MPO-ANCA	3.8 (1/26)	effective	85.3 (29/34)
PR3-ANCA	0 (0/24)	Oral steroids	74.3 (26/35)
Anti-AQP4 antibody	0 (0/27)	effective	73.1 (19/26)
Anti-ganglioside antibodies	8.7 (2/23)	IVIg	68.4 (26/38)
M-protein	3.8 (1/26)	effective	69.2 (18/26)
CSF protein >50 mg/dl	71.1 (27/38)	Plasma exchange	26.7 (8/30)
CSF pleocytosis >10 /ul	18.4 (7/38)	effective	87.5 (7/8)
OCB	7.7 (2/26)	Interferon-β	24.3 (9/37)
High IgG index level	15.4 (4/26)	effective	11.1 (1/9)
		Other immunosuppressive drugs	30.6 (11/36)

全国臨床調査結果

臨床症状については何らかの筋力低下、感覚障害が約 90%で確認され、視力低下を 45% (17/38)に認めた。その他、病的反射は 47% (18/38)、膀胱直腸障害は 44% (16/36)、視神経以外の脳神経症状は 41% (15/37)、小脳失調は 22% (8/36)、呼吸障害は 9.2% (3/38)に認めた。

髄液蛋白は 71% (27/38)で上昇していた一方で、オリゴクロナルバンドの陽性率は 7.7%(2/26)、IgG index 高値は 15% (4/26)にとどまった。

MRI 上、大脳病変は 71% (27/38)、脊髄病変は 74% (28/38)に認めた。治療はステロイドおよび、大量免疫グロブリン療法を中心に行われ、限定的であるが効果を認めた。症例数は限られているが、血漿交換も有効率は 88% (7/8)と高かった。

D. 考察

CCPD 診断における抗 neurofascin 抗体の有用性を確認した。今後は全国調査で明らかとなった CCPD 症例で更なる検討を行う予定である。

全国臨床調査の結果、若年女性に好発する、視神経炎が好発部位であるなど、MS と類似する所見を認める一方で、OCB や IgG index の陽性率は低かった。使用症例は 9 例と少数であったが、インターフェロン β の再発予防効果は 11%(1/9)と低く、増悪例が 2 例確認された。この点も CCPD が MS

と異なる、独立した疾患であることを示唆している。なお、インターフェロン β に関連した末梢神経障害も報告されていることから、同薬の影響により、末梢神経障害が増悪した可能性はある。

視神経障害が 45%にみられたが、LESCL が 10% (3/28)に留まることから NMO とは異なる病態生理と推察する。

neurofascin には 2 つのサブタイプが存在し、それぞれ、中枢神経、末梢神経の絞輪 (NF 186)、傍絞輪部 (NF 155)に発現している。両者がどのように CCPD の病態に関連しているか、今後検討、確認していく。

また予備研究段階ではあるが、血清 neurofascin 抗体陰性で髄液抗 neurofascin 抗体が陽性であった CCPD 症例を確認している。より感度の高い検査ツールとなりうるため、今後は血清と併せて、髄液の抗 neurofascin 抗体も測定していく予定である。

E. 結論

抗 neurofascin 抗体は CCPD の有用な診断ツールになりうる。CCPD の全国調査を行い、現在までに 38 例の症例を確認した。引き続きデータの解析や、抗体の測定を行っていく予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination.

Neurology (In Press)

2) Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, Mitsui Y, Fujihara K, Kusunoki S. Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity.

Intern Med 2012; 51: 2443-2448

3) Kanamori Y, Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Shiget H, Kawamura N, Murai H, Tobimatsu S, Kira J-I. Multimodality evoked potentials for discrimination of atopic myelitis and multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol.

4) 飛松省三:視床障害の症候 体性感覚障害. Clinical Neuroscience, 31(1): 93-95, 2013.

2. 学会発表

1) 緒方英紀, 松瀬大, 松下拓也, 河村信利, 飛松省三, 楠進, 錫村明生, 吉良潤一: 中枢・末梢連合脱髄症における抗 neurofascin 抗体の陽性率の検

討および診断基準作成を目指した全国臨床調査報告. 第 54 回日本神経学会学術大会 2013.5.30 東京. (発表予定)

2) 河村信利, 米川智, 松下拓也, 重藤寛史, 大八木保政, 吉良潤一:

Combined central and peripheral demyelination (CCPD)における抗 neurofascin 抗体. 第 23 回日本末梢神経学会学術集会 2012.9.1 福岡.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許所得
なし.

2. 実用新案登録
なし.

3. その他
なし.

