

## ギラン・バレー症候群に対するIVIg前後の血清IgG値の変動と治療効果

分担研究者 梶 龍児<sup>1)</sup>

共同研究者 宮崎由道<sup>1)</sup>，松井尚子<sup>1)</sup>，藤田浩司<sup>1)</sup>，大崎裕亮<sup>1)</sup>，森敦子<sup>1)</sup>，丸山恵子<sup>1)</sup>，島谷佳光<sup>1)</sup>，野寺裕之<sup>1)</sup>

### 研究要旨

ギラン・バレー症候群(GBS)患者において、高用量ヒト免疫グロブリン静注療法(IVIg)後の血清IgG値は、本邦においても、健常者に比べその上昇に乏しく、特に重症患者においてその傾向が強く、治療予後とも相関が見られた。また軸索型GBS(AMAN)、脱髄型GBS(AIDP)のいずれにおいても、神経伝導検査で広範な障害を示唆する所見を有する患者ほど、血清IgG値の上昇に乏しい傾向が見られた。

### 研究目的

高用量ヒト免疫グロブリン静注療法(IVIg)後の血清IgG値は、その投与量に伴い上昇することが知られており、通常行われる、ヒト免疫グロブリン製剤を400mg/kg日、5日間連日点滴静注する投与方法では、血清IgGは投与開始後に急激に上昇し、通常血清IgGの3~5倍に達し、その後3~4日で約半分に、約4週で正常範囲に回復する<sup>1)</sup>。近年、ギラン・バレー症候群(GBS)患者において、IVIg治療後の血清IgG値は、健常者に比べその上昇に乏しいことがわかり、また特に重症患者においてその傾向が強いことが明らかとなった<sup>2)</sup>。こういった背景をふまえ、本邦のGBS患者におけるIVIg治療後の血清IgG値の上昇が、IVIgの再投与の必要性、またその投与時期や投与量に関する指標の一つになりうるか検証する。

### 研究方法

○対象 当施設にてIVIgを施行されたGBS13例とFisher症候群(FS)4例。

GBSについては電気生理学的診断をもとにAcute motor axonal neuropathy(AMAN)とAcute inflammatory demyelinating polyneuropathy(AIDP)に分類した。

### ○方法

これらの患者群においてIVIg治療前、治療後(治療開始より2週後:治療5日間+8-10日後)の血清IgG値を測定し、その上昇( $\Delta$ IgG値:IVIg治療後IgG値と治療前IgG値との差)を測定した。重症度評価としてHughes functional grade(Hughes)、人工呼吸器使用の有無などを用い、治療効果について評価した。また、神経伝導検査や髄液蛋白値などとの関連についても調査した。

### 研究結果

1) 全GBS/FS症例の $\Delta$ IgG値は平均

---

1)徳島大学医学部神経内科

1132.8mg/dl であり、報告されている<sup>1)</sup> 健常者での推定値 1500-1600mg/dl と比較し低下していた。

2)  $\Delta$  IgG 値を 1000mg/dl をカットオフ値とし 2 群比較を行ったところ、 $\Delta$  IgG 値 1000mg/dl 未満群 (n=5) では人工呼吸器使用例が 2 例 (40%) であったのに対し、1000mg/dl 以上群 (n=12) では 0 例であった。また  $\Delta$  IgG 値 1000mg/dl 未満群ではピーク時の重症度が全例で Hughes 4 以上と寝たきりであったのに対し、1000mg/dl 以上群ではピーク時も歩行可能な症例 (Hughes 2 以下) が 3 例 (25%) みられた。

3) 治療予後としては、ピーク時歩行不能 (Hughes 3 以上) であった症例 (n=14) において、 $\Delta$  IgG 値 1000mg/dl 以上群では治療後 4 週間の評価で 70%以上の症例が歩行可能 (Hughes 2 以下) であったのに対し、1000mg/dl 未満群では治療後 8 週間の評価でも半数以上が歩行不能 (Hughes 3 以上) のままであった。(P=0.036)

4) 治療前の髄液蛋白値と  $\Delta$  IgG 値とのあいだに相関関係は見られなかった。

5) AMAN においては神経伝導検査で伝導ブロックを示唆する所見が見られる群で  $\Delta$  IgG 値が高値となる傾向があった。また AIDP では、CMAP の低下と関連して  $\Delta$  IgG 値が低値となる傾向があった。

#### 考察

重症群、予後不良群では  $\Delta$  IgG 値はより低下しており、これらは個々の病勢に対す

る免疫グロブリン製剤の消費量を反映したものと考えられた。神経伝導検査においても、AMAN、AIDP 両群でより広範な障害を示唆する症例で  $\Delta$  IgG 値は低下しており、免疫グロブリン製剤の消費量との関連を裏付ける結果と思われた。以上の事から、 $\Delta$  IgG 値が著しく低下する症例では、予後の不良が予測され、IVIg の再投与をより早期に行うなどの対応を検討することが必要と考えられた。また  $\Delta$  IgG 値を測定することで、各病型における治療予後因子の検証に役立つ可能性が示唆された。

#### 結論

GBS/FS 患者に対する IVIg 治療前後の血清 IgG 値は、ピーク時の重症度や予後と相関がみられた。

#### 文献

- 1) 野村恭一. 神経疾患に対する免疫グロブリン療法. 日本内科学会雑誌 2007;96:246-253
- 2) Kuitwaard K, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain-Barré syndrome. Ann Neurol 2009;66:597-603

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

## ギラン・バレー症候群における IgM 型抗糖脂質抗体の意義

分担研究者 神田 隆<sup>1)</sup>

共同研究者 古賀道明<sup>1)</sup>、高橋正樹<sup>2)</sup>

### 研究要旨

ギラン・バレー症候群(GBS)の急性期血清に検出される抗糖脂質抗体は、通常 IgG 型である。病的意義が曖昧なまま日常検査として測定されている IgM 型抗体に関して、測定意義を明らかにすることが本研究の目的である。IgG 抗体陰性かつ IgM 抗体陽性の症例は GBS 122 例中 4 例(3.3%)であった。4 例全例が小児ないし若年で、カンピロバクター腸炎の先行が確認された(2 例は菌分離)。TLC 免疫染色による検討で、菌分離例の血中 IgG が、分離菌株のリポオリゴ糖(LOS)上のガングリオシドエピトープと反応することが示唆された。GBS を合併していないカンピロバクター腸炎 22 例中 6 例(27%)でも IgM 抗ガングリオシド抗体が検出された。これらの結果から、IgM 型抗糖脂質抗体は、GBS の続発に関係なくカンピロバクター腸炎のみでも誘導され、GBS の診断マーカーとしての有用度は低いことが明らかとなった。また、既知の糖脂質に対する IgG 抗体はいずれも陰性であるにも関わらず、カンピロバクター分離株上のガングリオシドエピトープと反応していると考えられる IgG 型抗 LOS 抗体を検出した。この結果は、日常の抗糖脂質抗体検査で IgM 型抗体のみが検出される症例でも、未同定のガングリオシドに対する IgG 抗体が存在し、IgG 抗体が GBS 発症に関与していることを示す所見である。

### 研究目的

ギラン・バレー症候群(GBS)の急性期血清に検出される抗糖脂質抗体は通常 IgG 型であり、IgG 抗体は診断的価値が高く GBS の発症に関与すると考えられている。本研究では、意義が明らかにされていない IgM 型抗体のみが検出される症例の病態機序を検討した。

### 研究方法

- ・対象: GBS(臨床亜型を含む)122 例およびカンピロバクター腸炎 22 例を用いた。
- ・抗糖脂質抗体測定: 各種ガングリオシド(GM2,

GM1, GD1a, GalNAc-GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GM1/GD1a 複合体, GM1/GT1a 複合体)に対する抗体(IgM/IgG)を ELISA で測定し、OD490 $\geq$ 0.5 を陽性と判定した。

- ・菌体分析: Proteinase 処理した菌液を粗リポオリゴ糖(LOS)として用いて、血中の抗 LOS 抗体(IgM/IgG)を ELISA<sup>1)</sup> ないし薄層クロマトグラフィー免疫染色<sup>2)</sup>で検討した。
- ・倫理面への配慮: 血清学的な検討に関して山口大学医学部倫理委員会による承認を得た上で、研究への協力を文書で説明し同意を得た。個人が特定できないようにサンプルを匿名化し、プライバシーの保護に配慮した。

1) 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

2) 東京都健康安全研究センター

### 研究結果

IgG 抗体が陰性で IgM 抗体が陽性の症例が

GBS 122 例中 4 例 (3.3%) 同定された。4 例全例が小児ないし若年 (13-22 歳) で、標的抗原は 2 例が GalNAc-GD1a、1 例が GM2、残り一例は GM1 など複数のガングリオシドであった。4 例全例でカンピロバクター腸炎の先行が確認された (2 例は菌分離)。菌分離例では血中の IgM だけでなく IgG も分離菌株の LOS と反応性を有しており、薄層クロマトグラフィー免疫染色による解析では、IgG・IgM とも LOS 上のガングリオシドエピトープと反応していることが示唆された。さらに、IgG 抗 LOS 抗体価は経時的に減少した。GBS を合併していない腸炎症例 22 例中 6 例 (27%) でも IgM 抗ガングリオシド抗体が検出された。

## 考察

IgM 型抗糖脂質抗体は、GBS の続発に関係なくカンピロバクター腸炎のみでも誘導され、GBS の診断マーカーとしての有用度は低いことが明らかとなった。カンピロバクター以外にも、サイトメガロウイルス感染やマイコプラズマ感染でも GBS の続発の有無に関係なく IgM 型抗体 (GM2 や galactocerebroside) が検出されることがすでに報告されている<sup>3)4)</sup>。カンピロバクターを含めこれらの病原体には小児期に感染する頻度が高いことから、特に小児例においては IgM 型の抗糖脂質抗体が検出されても GBS の診断を積極的に示唆する所見ではないことに留意すべきである。

既知の糖脂質に対する IgG 抗体はいずれも陰性であるにも関わらず、カンピロバクター分離株上のガングリオシドエピトープと反応していると考えられる IgG 型抗 LOS 抗体を検出した。この結果は、日常の抗糖脂質抗体検査で IgM 型抗糖脂質抗体のみが検出される症例においても、未同定のガングリオシドに対する IgG 抗体が存在し、IgM 抗体ではなく IgG 抗体が GBS 発症に関与していることを示す所見である。

## 結論

IgM 型の抗糖脂質抗体が陽性であっても、かならずしも GBS の診断を積極的に示唆する所見ではない。また、日常の抗糖脂質抗体検査で IgM 型抗体のみが検出される症例でも、未同定のガングリオシドに対する IgG 抗体が存在し、IgG 抗体が GBS 発症に関与していることが想定される。

## 引用文献

- 1) Koga M, Gilbert M, Takahashi M, et al. GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological markers. *J Neurol* 2012; 259: 1366-1374.
- 2) Koga M, Takahashi M, Masuda M, et al. *Campylobacter* gene polymorphism as a determinant of clinical features of Guillain-Barré syndrome. *Neurology* 2005; 65: 1376-1381.
- 3) Yuki N, Tagawa Y. Acute cytomegalovirus infection and IgM anti-GM2 antibody. *J Neurol Sci* 1998; 154: 14-17.
- 4) Ang CW, Tio-Gillen AP, Groen J, et al. Cross-reactive anti-galactocerebroside antibodies and *Mycoplasma pneumoniae* infections in Guillain-Barré syndrome. *J Neuroimmunol* 2002; 130: 179-183.

## 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

## 抗糖脂質抗体陰性 Guillain-Barré syndrome における抗 neurofascin 抗体の検索

研究協力者 海田賢一<sup>1)</sup>

共同研究者 森口幸太<sup>1)</sup>、高崎寛<sup>1)</sup>、池脇克則<sup>1)</sup>、桑原基<sup>2)</sup> 楠 進<sup>2)</sup>

### 研究要旨

これまで Guillain-Barré 症候群(GBS)において GBS 発症に関わること蛋白抗原が明らかにされたものはなかったが、近年髄鞘蛋白である neurofascin(NF)が標的抗原となる可能性が示唆されている。今回我々は抗糖脂質抗体陰性 GBS を対象に抗 NF 抗体の存在を検証した。抗糖脂質抗体陰性 GBS 群 39 例、疾患対照群 36 例、正常対照群 15 例を対象に ELISA、Western Blot により IgG 抗体を検索し、臨床情報を解析した。ELISA 法により得られた IgG 抗 NF 抗体 OD 値は正常対照群  $0.036 \pm 0.034$ 、疾患対照群  $0.096 \pm 0.083$ 、GBS 群  $0.19 \pm 0.28$  (平均 $\pm$ SD) であり GBS 群は正常対照より有意に高値( $P=0.0004$ )であった。対照群の最大補正 OD 値を cut off とし抗体陽性を定義すると GBS 群で抗体陽性は 4 例(10%)であった。抗体陽性例は Western Blot で再現性を確認した。抗体陽性症例は全例 FS3 以上の重症例であったが、臨床像に共通性は見出せなかった。NF155 は抗糖脂質抗体陰性 GBS において標的抗原となる可能性が示唆された。

### 研究目的

Guillain-Barré 症候群(GBS)の約 60%で末梢神経に存在する糖脂質に対する抗体が検出され、標的抗原として糖脂質の重要性が示されてきたが、約 4 割は抗体陰性であり未知の標的抗原の存在が示唆されている。これまで GBS 発症に関わることが明らかにされた蛋白抗原はない。近年 GBS 等免疫性神経疾患において髄鞘蛋白である neurofascin(NF)が標的抗原である可能性が示唆されている<sup>1)2)</sup>。今回 GBS における抗 NF 抗体の意義を調べるため抗糖脂質抗体が陰性であった GBS を対象に抗 NF 抗体の存在を検証した。

### 研究方法

(1)対象：2008 年 2 月～2012 年 10 月に近畿大学神経内科に抗糖脂質抗体測定依頼のあった症例の血清より 10 種の糖脂質抗原 (GM1・GM2・GM3・GD1a・GD1b・GD3・GT1b・GQ1b・Gal-C・GalNAc-GD1a) に対する抗体、さらにこれらの各糖脂質抗原に phosphatidic acid (PA)を加えた複合抗原、及び GD1a/GD1b 複合体に対する抗体を検索し、これらの抗体がすべて陰性である GBS39 例を抗体陰性 GBS 群と定義し、対象とした。また 2012 年 8 月から 2013 年 10 月の間当科で収集した正常対照 15 例、疾患対照 36 例を対照群とした。抗体測定は rat recombinant NF 155 を抗原として ELISA、Western Blot により IgG 抗体を測定した。臨床情報はアンケート用紙より収集した。

1) 防衛医科大学校内科 3 神経・抗加齢血管内科

2) 近畿大学医学部神経内科

## 研究結果

(1)抗 NF 抗体： IgG 抗 NF 抗体補正 OD 値は正常対照群  $0.036 \pm 0.034$ 、疾患対照群  $0.096 \pm 0.083$ 、GBS 群  $0.19 \pm 0.28$  (平均 $\pm$ SD) であり GBS 群は正常対照より有意に高値 ( $P=0.0004$ ) であった。対照群最大補正 OD 値は 0.42 であり、補正 OD 値 0.5 以上を抗体陽性と定義した。この定義では GBS 群 39 例中 4 例 (10%) が抗体陽性であり、OD 値は  $0.91 \pm 0.32$  (平均 $\pm$ SD) であった。ELISA 陽性血清を Western Blot 法を用いて signal が得られる事を確認した。

(2)臨床所見：抗体陽性であった 4 例の病型は AIDP3 例、AMAN1 例であった。先行感染は発熱のみ 1 例、呼吸器感染 2 例、消化器感染 1 例、平均 F-score 4.0、脳神経障害合併 1 例、呼吸筋障害による人工呼吸器装着例が 1 例であった。IVIg 施行例は 3 例、うち有効例は 2 例、もう 1 例は抗 NF 抗体が最高値で IVIg 中に呼吸筋麻痺が進行し、人工呼吸器を装着したが、その後症状軽快し 10 日で呼吸器離脱となった。

## 考察

抗糖脂質抗体陰性 GBS 群は正常対照群と比較し有意に抗 NF 抗体 OD 値が高く、IgG 抗 NF 抗体が GBS の標的抗原である可能性を示唆している。疾患対照群も OD 値が正常対照群より高値であったが、疾患対照群にも抗 NF 抗体陽性例が含まれている可能性があり、他の免疫性神経疾患においても広く抗 NF 抗体を検索し、それを元に適切な cut off 値を設定する必要がある。抗 NF 抗体陽性例は全例 FS3 以上であり重症度と関連する可能性が示唆さ

れたが、陽性例が少なく、抗体陽性例に共通した臨床像を見出すことは困難であった。今後症例の蓄積が必要である。

市販の rat 由来 NF を抗原とした場合、健常者群における非特異的反応が問題とされていたが、今回の検討では正常対照群の OD 値は全例低値 ( $< 0.2$ ) であり、スクリーニング抗原として利用可能と考えた。しかし ELISA、Western Blot で用いる抗原は立体構造が保たれず生体内の NF と構造が大きく異なる為、ELISA の OD 値のみで病的意義を検討する事は不十分である。今後 cell based assay といったより生理的な条件や NF155 の isoform である NF186 を用いた検討、動物の神経組織を用いた免疫組織化学的な検討を行っていく必要がある。今回用いた cut off 値では抗体陽性率は 10% であり既報告とほぼ同等であった<sup>1)2)</sup>。

## 結論

抗糖脂質抗体陰性 GBS の 10% に NF155 に対する抗体を認めた。NF は GBS の標的抗原となる可能性がある。

## 文献

- 1) Ng JK, et al. Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* 2012; 79:1-8
- 2) Kawamura N, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central peripheral demyelination. *Neurology* 2013; 81:714-722

## 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 ganglionic アセチルコリン受容体抗体陽性症例の検討

研究分担者 松尾秀徳<sup>1)</sup>

共同研究者 中根俊成<sup>1,2)</sup>, 樋口 理<sup>2)</sup>, 酒井和香<sup>1)</sup>

### 研究要旨

抗 ganglionic アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は自己免疫性自律神経節障害の病態において主たる役割を担っていると推測されている。我々は簡便、高感度、且つ定量性を備えた新規の抗 gAChR 抗体測定系確立を報告し、全国からの抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。抗 gAChR 抗体陽性症例の臨床像解析を行い、自律神経症状が多様であること、自己免疫疾患・炎症性疾患を合併し得ること、を明らかにし、本抗体陽性症例において感覚障害が発現する機序について考察した。また重症筋無力症や脳症の症例において本抗体陽性症例が存在し、ほかの nicotinic AChR のサブユニットに対する抗体など測定対象を拡げていくことを計画している。

### 背景・目的

抗 ganglionic アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は自己免疫性自律神経節障害 (AAG) の病態において主たる役割を担っていると推測されている。我々は2011年度本会議にて簡便、高感度、且つ定量性を備えた新規の抗 gAChR 抗体測定系確立を報告するとともに、全国からの抗体測定依頼を受ける態勢を整備した。現在、各症例の臨床的特徴と抗 gAChR 抗体測定の結果に関する解析を進めている。

今回の研究の目的は1) 抗 gAChR 抗体陽性症例の臨床的特徴を明らかにする、2) 臨床診断別の抗体陽性頻度を検討し、さらにその臨床的特徴を把握する、の2つである。

### 研究方法

- 対象：当院における抗 gAChR 抗体測定依頼のあった自律神経障害を呈する195症例 (256検体)。

1. 長崎川棚医療センター 神経内科
2. 長崎川棚医療センター 臨床研究部

- 測定期間：当院で抗 gAChR 抗体測定受付を開始した2012年1月27日から2014年1月10日まで。
- 方法：本研究では生物発光を利用したタンパク質間相互作用解析法であるカイアシルシフェラーゼ免疫沈降 (GLIP) を応用した検出法にて抗 gAChR 抗体 (・3サブユニット、・4サブユニット) 測定を行った。臨床像解析としては臨床診断に加え、通常疫学的項目のほか、経過、先行感染の有無、自律神経症状、自律神経機能検査、合併症、治療内容などの項目について調査した。なお臨床診断については送付された書類中の担当医の記載によった。

### (倫理面への配慮)

当院倫理委員会にて承認を得て実施した。

### 研究結果

- 現在までに抗 gAChR 抗体陽性症例は35症例存在した (17.9%)。
- 抗 gAChR 抗体陽性症例の頻度は臨床診断別にみると、AAGで44.4%(16/36症例)、

acute pandysautonomia (APD) では 50.0% (3/6 症例) であり, 慢性偽性腸閉塞症の症例, 起立性低血圧のみの症例でも各 1 例陽性であった.

- 抗 gAChR 抗体陽性 AAG/APD20 症例は起立性低血圧で発症するケースが多く, 消化管障害や排尿障害を高率に認めた. また内分泌障害や発作性咳嗽を呈した症例もそれぞれ 5 症例, 4 症例みられた.
- 上記の 20 症例では 7 症例において自己免疫疾患や炎症性疾患の合併を認めた.
- 自律神経障害を呈するニューロパチーにおける抗 gAChR 抗体陽性症例の頻度は AASN/AASMN で 30.0% (6/20 症例), ギラン・バレー症候群で 12.5% (1/8 症例), 慢性炎症性脱髄性多発神経炎では 25.0% (1/4 症例) であった. これらの症例における自律神経症状の出現パターンは抗 gAChR 抗体陽性 AAG/APD20 症例と類似していた.
- 他の疾患において自律神経症状を呈した症例における抗 gAChR 抗体陽性症例の頻度は重症筋無力症で 16.7% (1/6 症例: クリーゼで発症した抗 AChR 抗体陽性例), 原因不明の脳症で 33.3% (2/6 症例), であった.

#### 考察・結論

1. 抗 gAChR 抗体陽性 AAG/APD では多様な自律神経症状のほか, 他の免疫疾患や腫瘍の合併・先行など, 自己免疫や腫瘍免疫の介在も示唆された. 症例蓄積継続が改めて重要であり, これまでの症例報告についても review が必要であろう.
2. この gAChR は自律神経節だけではなく, 後根神経節にも存在することが近年多数

報告されている. 抗 gAChR 抗体陽性症例において感覚障害が発現する機序として, 本抗体が自律神経節と後根神経節において作用していることが推察される.

3. 感覚障害と自律神経障害が併存する場合の診断として, どちらの障害が優位か, また主たる障害部位を検討する上で神経生検や皮膚生検による自律神経障害の評価などが必要となってくるであろう.
4. 重症筋無力症や Lambert Eaton 筋無力症候群において自律神経障害を呈した症例で本抗体の陽性例が存在した報告がなされている. 引き続き症例蓄積を行う.
5. 脳症を来した 2 症例, 精神症状を来した AAG/APD の 2 症例では認知機能低下, けいれん, 性格変化 (アパシー様・幼児性・易怒性など) を認めており, 中枢神経系に存在する nicotinic AChR に対する抗体産生などを確認する必要がある.
6. 自律神経系を標的とする抗体介在性疾患のメカニズム解明として取り組み始めた本研究であるが, gAChR だけではなく, 中枢神経系に存在する nicotinic AChR のサブユニットに対する抗体など測定対象を拡げていくことを計画している.
7. 全国調査「免疫異常の介在する自律神経障害に関する調査」を上記 1-6 に平行して継続する.

#### 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



## シェーグレン症候群の自律神経機能異常と抗 ganglionic AChR 抗体の関連性について

研究分担者 松尾秀徳<sup>1)</sup>

共同研究者 樋口 理<sup>2)</sup>, 中根俊成<sup>1,2)</sup>, 酒井和香<sup>1)</sup>, 向野晃弘<sup>3)</sup>, 川上 純<sup>3)</sup>

### 研究要旨

今回、我々は腺分泌障害を主訴とする膠原病・シェーグレン症候群の23.5%に抗 ganglionic アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体が潜在することを明らかにした。また、自律神経障害が著明な症例においては当該抗体陽性率が autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) や acute pandysautonomia (APD) にも匹敵する高頻度 (55.6%) に達する可能性を示した。後方的に抗体陽性症例の臨床情報を解析した結果、膠原病関連の診療科においては、起立不耐のように明確な症状を呈さない限り、自律神経障害を上位で疑う可能性は極めて低く、当該抗体検査の重要性が示唆された。今後は、神経疾患で既に実施されているような各種免疫療法が膠原病の自律神経障害に対しても同等の効果を示すかどうかについても検証が必要だろう。既に、関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどのその他の膠原病においても当該抗体の関連を示唆するデータを得ており、それら疾患における当該抗体と自律神経障害の因果関係を解明する研究に着手している。

### 研究目的

自律神経機能異常を示す症例には一定の頻度で抗 gAChR 抗体が潜在する可能性が考えられ、その実態を明らかにすることは、それら症例の分子病態解明と新たな治療戦略の策定に結びつく可能性がある。そこで、我々は、AAG と同様に自己免疫疾患であり、臨床的に自律神経障害を呈することが一部で報告されているシェーグレン症候群 (SS) に着目した。自律神経障害を呈する SS 患者群についての報告については数報が散見される (Goto et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 69, 2000; Sakakibara et al. *Eur. J. Neurol.* 11, 2004; Mori et al. *Brain* 128, 2005; Yamashita et al. *Mod. Rheumatol.* 23, 2013)。

また、SS と抗 gAChR 抗体の関連性については、京大の高橋らが SS 1 症例にて抗 gAChR 抗体が陽性であったことを報告している (Kondo et al. *Auton. Neurosci.* 146, 2009)。このように、国内外双方において、SS に併発する自律神経障害と抗 gAChR 抗体の関連性に着目した大規模かつ詳細な検討を実施した研究報告は未だ存在しない。そこで、本研究では、本邦の SS 症例における抗 gAChR 抗体の陽性率を明らかにするとともに、SS に認められる自律神経機能異常と抗 gAChR 抗体の関連性について検討する。

### 研究方法

#### 【対象】

1) 2002 年に改訂された American-European Consensus Group 分類基準を満たす診断確実な SS 51 症例 (長崎大学医学部第一内科にて集積) で、自律神経を含む神経症状の

- 
1. 長崎川棚医療センター 神経内科
  2. 長崎川棚医療センター 臨床研究部
  3. 長崎大学医学部 第一内科

有無の区別は特になし。

- 2) 抗 gAChR 抗体検査目的で全国から当院に寄せられた自律神経障害著明な検体のうち臨床診断名(合併症も含む)として SS が候補として記載された 9 症例

#### 【方法】

本研究では生物発光を利用したタンパク質間相互作用解析法であるカイアシルシフェラーゼ免疫沈降(Gaussia Luciferase Immunoprecipitation: GLIP)を応用した検出法にて抗 gAChR 抗体( $\alpha$  3 サブユニット,  $\beta$  4 サブユニット)測定を行った。臨床像解析としては臨床診断に加え、通常の疫学的項目のほか、経過、先行感染の有無、自律神経症状、自律神経機能検査、合併症、治療内容などの項目について調査した。なお臨床診断については送付された書類中の担当医の記載によった。

(倫理面の配慮)

当院倫理委員会にて承認を得て実施した。

#### 研究結果

- 1) 長崎大学医学部第一内科にて集積された SS 51 症例中 12 症例を抗 gAChR 抗体陽性と判定した(抗体陽性率:23.5%)。
- 2) 当院に抗 gAChR 抗体検査目的で送付された SS 9 症例中 5 症例で抗 gAChR 抗体が陽性であり、その陽性率は 55.6%(であった。

#### 考察・結論

1) 神経症状の有無を問わずに集積された SS51 症例中 12 例(23.5%)で抗 gAChR 抗体が陽性であったのに対して、自律神経障害が著明な SS 例においては、9 症例中 5 例(55.6%)と高い抗 gAChR 抗体陽性率が認められ、当該抗体と自律神経障害の関連性が示唆された。

2) 抗 gAChR 抗体陽性 SS に関しては、起立不耐、消化器障害、膀胱機能障害等の自律神経機能異常を想定した問診および検査の重要性が示唆された。今後は Mayo Clinic が提唱する COMPASS31 (Sletten et al. *Mayo Clin Proc.* 87, 2012) 等の利用により自律神経障害レベルを数値化することで客観的・前向きに評価する必要がある。

3) SS 症例に認められる自律神経障害に関しては低容量のステロイド剤投与では症状改善が認められていないケースが多く、今後は、AAG と同様のステロイド剤大量投与、ステロイドパルス、IVIg、血漿交換等のより強力な免疫療法の対治療効果について検討が必要である。

4) 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症についても SS と同様に一定の割合で抗 gAChR 抗体が潜在する可能性があり、自律神経障害の関連性について精査が必要である。

5) 当院が実施している抗 gAChR 抗体検査サービスにおいては、AAG や APD 等の神経疾患での抗 AChR  $\beta$  4 サブユニット抗体単独陽性例は 1 例も認めなかったのに対して、SS を含む膠原病群には抗 AChR  $\beta$  4 サブユニット抗体単独陽性例が潜んでいることが判ってきた。この新規 AChR サブユニット自己抗体が自律神経障害を引き起こす性質を有しているかどうかについては、今後モデル動物の作出及び解析により解明する必要がある。

#### 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

# 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの臨床病型 Typical CIDP、MADSAM の病態と長期予後

分担研究者 桑原聡  
共同研究者 三澤園子、磯瀬沙希里

## 研究要旨

CIDP の臨床病型ごとの特徴・予後について検討する。当施設にて診療を行った CIDP 116 例中、その他の神経疾患を合併する 8 例を除く 100 例（男性 63 例、平均年齢 41 歳）を対象とし、病型分類の内訳、typical CIDP・MADSAM の臨床所見・予後について解析した。病型分類の内訳は、typical CIDP 60 例、MADSAM 34 例、その他 6 例であった。Typical CIDP は MADSAM と比較し、発症年齢が高く、急・亜急性発症が多く、筋萎縮の合併が少なく、治療前の重症度が高く、髄液蛋白が高い傾向を認めた。また、上肢の神経伝導検査所見では、typical CIDP では神経終末優位の脱髄所見を認める例が多い一方で、MADSAM では神経幹の中間部に脱髄所見が限局する傾向を認めた。Typical CIDP の治療反応性は良好で、最終観察時点において、完全寛解 55%、免疫治療に基づく寛解 24%であった。MADSAM の治療反応性は typical CIDP よりも乏しく、最終観察時点での寛解率は完全寛解 33%、免疫治療による寛解 27%であった。Typical CIDP と MADSAM は、臨床症状・治療反応性・機能予後・脱髄病変の分布が異なり、恐らく背景に存在する病態が異なると推測される。両者の脱髄病変の分布の差異は、神経血液関門の存在に基づく可能性があり、神経血液関門の機能しない神経終末・根優位の病変を有する typical CIDP は液性免疫学的な、神経血液関門の機能する神経幹中間部に局所的な病変を有する MADSAM は細胞免疫学的な機序を有する可能性がある。

## 背景・研究目的

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) は、2005 年の EFNS/PNS 基準<sup>1)</sup>により、typical CIDP、multifocal acquired demyelinating sensory and motor (MADSAM) を始め、複数の臨床病型に分類された。しかし、それぞれの病型の臨床的・免疫学的特徴に関しては、明確になっているとは言えない。CIDP の臨床病型ごとの特徴・予後について検討する。

## 研究方法

1984 年から 2013 年までに、当施設にて診療を行った CIDP 116 例中、その他の神経疾患を合併する 8 例（多発性硬化症 2 例、重症筋無力症 3 例、Churg-Strauss 症候群 1 例、Charcot-Marie-Tooth 病 1 型 1 例、脳性麻痺 1 例）、抗 MAG 抗体陽性の判明した 8 例を除く 100 例（男性 63 例、平均年齢 41 歳）を対象とした。100 例における病型分類の内訳は、typical CIDP

60 例、MADSAM 34 例、その他 6 例であり、typical CIDP・MADSAM の臨床・検査所見、治療反応性、機能予後 (Hughes grade) について解析した。

## 倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。個人の情報は決して表に出ることがないように、またプライバシーの保護についても、十分に配慮した。

## 研究結果

### 1. Typical CIDP・MADSAM の臨床的特徴

Typical CIDP は MADSAM と比較し、発症年齢が若く ( $P=0.001$ )、急・亜急性発症が多く ( $P=0.006$ )、筋萎縮の合併が少なく ( $P=0.005$ )、治療前の重症度が高く ( $P<0.0001$ )、髄液蛋白が高い ( $P=0.01$ ) 傾向を認めた。また、正中・尺骨神経前腕部の神経伝導検査所見では、typical CIDP では神経終末優位の脱髄所見である遠位潜時の延長を認める例が多く、MADSAM では遠位潜時の延長を伴わない前腕部の伝導遅延/ブロックを認める例が

多かった ( $P<0.0001$ )。

## 2. Typical CIDP の治療反応性・機能予後

Typical CIDP の治療反応性は良好で、ステロイド・免疫グロブリン・血液浄化のいずれかの治療に対して全例で Hughes grade 1 以上の改善が認められた。治療後は 41% が単相性の経過、57% が再発・寛解の経過を示した。正中神経の前腕部の伝導検査所見で伝導遅延が遠位潜時延長のみに留まる症例で、単相性の経過を示す率が高かった ( $P=0.04$ )。最終観察時点において、大部分の症例で寛解 (Hughes grade 0 または 1) を達成できており、完全寛解 55%、免疫治療に基づく寛解 24% であった。

## 3. MADSAM の治療反応性・機能予後

MADSAM の治療反応性は typical CIDP よりも乏しく、23% では免疫治療への反応が認められなかった。MADSAM も typical CIDP と同様に単相 (20%) もしくは再発寛解 (53%) の経過を辿る症例が存在する一方で、治療への反応性の乏しい慢性進行性 (10%) もしくは停止性 (17%) の経過を示す症例が存在する点が特徴的であった。最終観察時点での寛解率は MADSAM では typical CIDP より低く、33% で完全寛解、27% で免疫治療による寛解を示した。MADSAM は typical CIDP より治療前の重症度が低く進行が緩徐なため、治療反応性の不良な症例も含めて、中期的な機能予後は比較的保たれる傾向であったが、長期的には予後不良な症例も存在した。

## 考察

Typical CIDP と MADSAM は、臨床症状のみならず、発症様式・治療反応性・機能予後が異なる<sup>2,3)</sup>。神経伝導検査・髄液検査所見より、脱髄病変の分布は typical CIDP は神経終末・根優位、MADSAM は神経幹中間部優位であることが推測され、臨床的特徴・予後と合わせても、背景に存在する免疫学的病態が異なる可能性がある。

Typical CIDP は多くの症例で寛解を目指せる可能性があり、診療に際し、高い機能予後を目指した治療戦略を立て、かつ免疫治療の適切な減量・中止時期を念頭に置くべきである。

MADSAM の一部では治療への十分な反応が得られない一方で、神経症状の悪化は非常に緩徐な慢性進行性もしくは停止性である。リスク・ベネフィットの視点に立つ免疫治療戦略を立てるとともに、新規の治療選択肢の検討が必

要である。

Typical CIDP、MADSAM の脱髄病変の分布の差異は、神経血液関門の存在に基づく可能性がある。神経血液関門の機能しない神経終末・根優位の病変を有する typical CIDP は液性免疫学的な、神経血液関門の機能する神経幹中間部に局所的な病変を有する MADSAM は細胞免疫学的な機序を有する可能性がある。また、臨床経過・治療反応性も考慮すると、typical CIDP の大部分は比較的均一な集団であるが、MADSAM にはさらに複数の病態が存在すると予測され、病態の基礎的な検討に際し、考慮が必要であると考えられる。

## 結論

Typical CIDP と MADSAM の臨床的特徴・脱髄病変の分布・予後には相違があり、両者の病態は異なる可能性がある。

## 文献

1. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. 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. *J Peripher Nerv Syst* 2005;10:220-228
2. Kuwabara S, et al. Distribution patterns of demyelination correlate with clinical profiles in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002;72:37-42.
3. Kuwabara S, et al. Long term prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a five year follow up of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:66-70.

## 健康危険情報

なし

## 知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

# 神経超音波検査を用いた慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーと脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病の鑑別診断

研究分担者 郡山達男<sup>1)</sup>  
 共同研究者 杉本太路<sup>2), 3)</sup>, 越智一秀<sup>2)</sup>, 細見直永<sup>2)</sup>, 上野弘貴<sup>2)</sup>,  
 高橋哲也<sup>2)</sup>, 丸山博文<sup>2)</sup>, 松本昌泰<sup>2)</sup>

## 研究要旨

われわれはこれまでに健常成人における末梢神経の大きさを超音波検査によって評価し、神経の大きさが測定部位や性別などによって異なることを明らかにするとともに信頼性の高い測定部位を同定し報告している。神経肥厚は慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) や脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) において報告されているが、両疾患での比較検討は十分ではなく、神経肥厚の分布パターンもいまだ不明である。われわれは、両疾患における神経肥厚の程度、ならびにその肥厚分布パターンの相違を調べ、両疾患の鑑別に適した測定部位を検証した。脱髄型 CMT 患者 10 名と CIDP 患者 16 名を対象とし、超音波診断装置を用いて正中神経 5 か所、尺骨神経 5 か所の神経断面積、頸神経根 C5-C6 の直径を両側で測定した。測定部位を遠位部、中間部、頸部の 3 領域に分けて神経肥厚分布パターンを検討した。各領域において神経肥厚を認める測定部位数 (enlargement site number; ESN) を求めた。末梢神経のどの測定部位においても、脱髄型 CMT 患者群では CIDP 患者群と比較して神経肥厚の程度が有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。一方で、頸神経根の直径は両疾患群で有意な差を認めなかった。中間部におけるスクリーニング部位を用いた ESN (ESN<sub>it-S</sub>) は脱髄型 CMT 患者群で CIDP 患者群よりも有意に大きかった ( $p < 0.001$ )。ESN<sub>it-S</sub> の cut-off 値を 4 とすると感度 0.90, 特異度 0.94 であった。両疾患の病態把握や治療方針を検討する際に神経超音波検査が有用である。

## 研究目的

われわれはこれまでに、健常成人における末梢神経の大きさを超音波検査によって評価し、神経の大きさは測定部位や性別などによって異なることを明らかにしている<sup>1)</sup>。また、そのなかで信頼性の高い測定部位を同定し、スクリーニング検査に有用である可能性を示した<sup>1)</sup>。さらに、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) において頸神経根の肥厚が超音波にて検出可能であることを報告している<sup>2)</sup>。EFNS/PNS の CIDP 診断ガイドラインにおける診断支持基準<sup>3)</sup>にも神経根の肥厚について触れられており、診断の補助的役割として有用とされている一方で、この現象は CIDP のみならず脱髄型シャルコー・マリー・

トゥース病 (CMT) においても報告されている<sup>4)</sup>。両疾患での比較検討は十分ではなく、神経肥厚の分布パターンもいまだ不明である。また、鑑別に適した測定部位の検討も行われていない。脱髄型

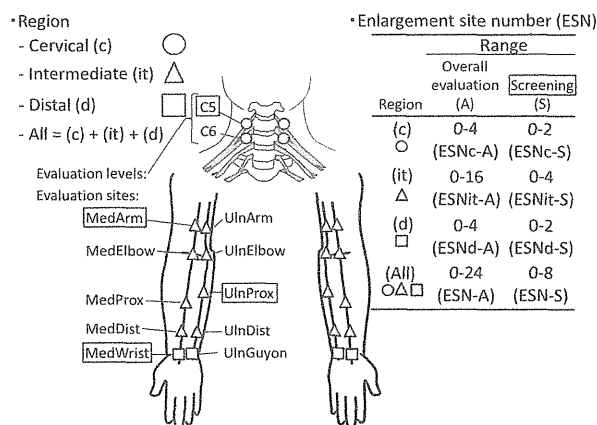


図 1. 測定部位と enlargement site number (文献 5 より一部改変)

1) 広島市総合リハビリテーションセンター  
 2) 広島大学大学院脳神経内科学  
 3) 中国労災病院神経内科

CMT および CIDP 患者における正中神経、尺骨神経、頸神経根の神経の大きさ（末梢神経では断面積、頸神経根では直径）を複数の部位で測定することにより神経肥厚の程度、ならびにその肥厚分布パターンを調べた。その上で両疾患の鑑別に適した測定部位を検証することで神経疾患への超音波検査の有用性を明確にすることを目的とした。

## 研究方法

対象は 2007 年 6 月から 2012 年 8 月の期間中に当施設で神経超音波検査を実施した脱髄型 CMT 患者 10 名（23-84 歳，女性 3 名）と CIDP 患者 16 名（30-85 歳，女性 5 名）とした。脱髄型 CMT の診断は家族歴を含む病歴，身体所見，電気生理学的所見，神経生検により行った。CIDP の診断は EFNS/PNS の診断ガイドライン<sup>3</sup>に従い，診断カテゴリーで definite，かつ臨床診断基準で typical と判定された患者を対象とした。

超音波診断装置は Toshiba SSA-770A を使用し，7-14 MHz のリニアプローブを用いた。両側正中神経，両側尺骨神経，両側頸神経根を測定対象とした（図 1）<sup>5</sup>。正中神経は次の 5 か所を測定部位に選び，断面積を測定した：(1) distal wrist crease (MedWrist)，(2) distal forearm (MedDist)，(3) proximal forearm (MedProx)，(4) antecubital fossa (MedElbow)，(5) mid-humerus (MedArm)。尺骨神経は次の 5 か所を測定部位に選び，断面積を測定した：(1) distal wrist crease (UlnGuyon)，(2) distal forearm (UlnDist)，(3) arterial split (UlnProx)，(4) tip of the medial epicondyle (UlnElbow)，(5) mid-humerus (UlnArm)。頸神経根については第 5 神経根 (C5)，C6 の長軸像での平均直径を求めた（3 か所で測定）。測定部位毎に性別で分けた基準値を用いて<sup>1</sup>，その平均+2 標準偏差以上の場合を肥厚と定義した。

神経肥厚の分布パターンを検討するために，測定部位を 3 領域に分けて定義した：遠位部（両側 MedWrist と UlnGuyon），中間部（両側 MedDist，MedProx，MedElbow，MedArm，UlnDist，UlnProx，UlnElbow，UlnArm），頸

部（両側 C5 と C6）。各領域の測定部位において少なくとも 1 部位に神経肥厚がある場合を，その領域において神経肥厚があると定義した。また，各領域において神経肥厚を認める測定部位数を enlargement site number (ESN) と定義した（図 1）。また，既報<sup>1</sup>で提唱したスクリーニングのための 4 部位（MedWrist，MedArm，UlnProx，C5）を用いて各領域での ESN を計算した。群間比較には Mann-Whitney *U* 検定または Fisher の直接確率検定を用いた。さらに各領域における ESN に関する ROC 曲線下面積を求めた。

## （倫理面への配慮）

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し，広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。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

患者背景は検査時年齢，身長，体重，body mass index いずれにおいても両疾患群で差を認めなかった。脱髄型 CMT 患者 10 名のうち，*peripheral myelin protein 22* 遺伝子の重複を認めた患者は 6 名で残りは家族歴や病歴によって診断した。末梢神経のどの測定部位においても，脱髄型 CMT 患者群では CIDP 患者群と比較して神経肥厚の程度が有意に大きかった（図 2； $p<0.01$ ）。一方で，頸神経根の直径は両疾患群で有意な差を認めなかった。神経肥厚の分布パターンについての検討では，すべての領域において神経肥厚がみられる患者の頻度は，脱髄型 CMT 患者群で CIDP 患者群よりも有意に多かった（表 1； $p<0.05$ ）。とくに脱髄型 CMT 患者では中間部で必ず神経肥厚がみられた。CIDP 患者ではさまざまな神経肥厚分布パターンが確認された。全測定部位を用いた ESN のみならず，中間部における ESN (ESNit-A) は脱髄型 CMT 患者群で CIDP 患者群よりも有意に大きかった（いずれも  $p<0.001$ ）。中間部におけるスクリーニング部位を用いた ESN (ESNit-S) でも同様に有意差を認めた（ $p<0.001$ ）。ROC 曲線下面積は，ESNit-A で

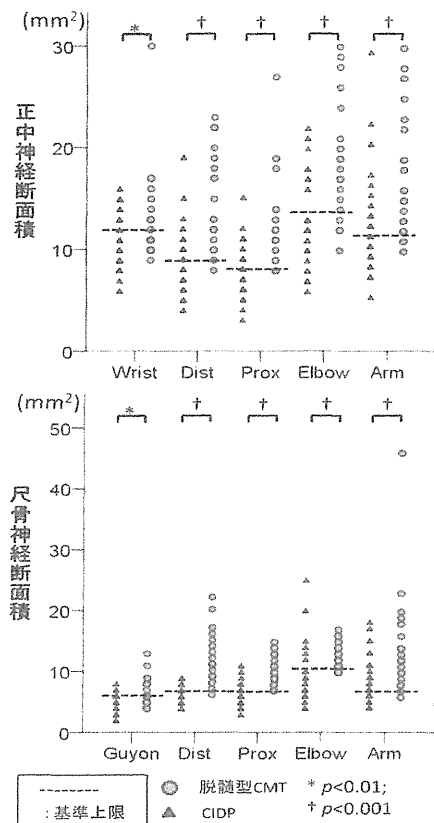


図 2. CIDP ならびに脱髄型 CMT における正中神経・尺骨神経の大きさの比較 (文献 5 より改変)

表 1. CIDP と脱髄型 CMT における神経肥厚パターン (文献 5 より改変)

	神経肥厚パターン			
	中間部	遠位部+中間部	遠位部+中間部+頭部	その他
CIDP (%)	12.5	31.3	25.0	31.2
脱髄型 CMT (%)	10.0	20.0	70.0	0.0
<i>p</i>	<i>n.s.</i>	<i>n.s.</i>	<0.05	-

*n.s.* : 有意差なし

0.96 (図 3;  $p < 0.001$ ; 95% confidence interval [CI] 0.89-1.00), ESNit-S で 0.93 ( $p < 0.001$ ; 95% CI 0.83-1.00) であった. ESNit-A の cut-off 値を 11 とすると感度 0.90, 特異度 0.94, ESNit-S の cut-off 値を 4 とすると感度 0.90, 特異度 0.94 であった.

### 考察

EFNS の CIDP 診断ガイドラインでは MRI に

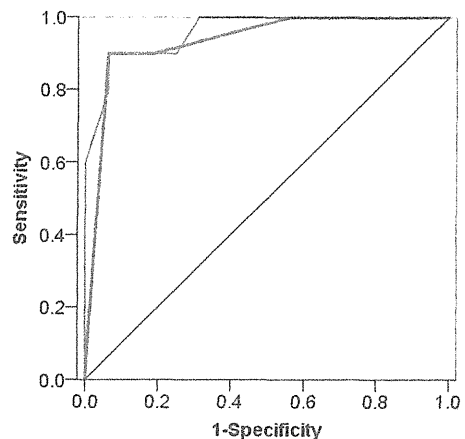


図 3. ROC 曲線下面積 (文献 5 より引用)  
細線: HNit-A; 太線: HNit-S

よる頸神経根の肥厚が鑑別補助診断の基準として挙げられている. 本研究では頸神経根の肥厚は脱髄型 CMT と CIDP で同じように観察されたことから, 頸神経根の大きさの測定では両疾患の鑑別は必ずしも容易ではないと考えられる. より末梢の神経肥厚を超音波検査で検索することにより両疾患の鑑別が可能となる.

### 結論

脱髄型 CMT では CIDP と比較して正中神経, 尺骨神経で神経肥厚の程度が強く, 神経中間部を含む神経肥厚分布パターンが必ずみられることを明らかにした. 一方で CIDP では多様な神経肥厚分布パターンを認めることを確認した. さらに神経肥厚部位数を算出することで脱髄性ニューロパチーが疑われる患者において両疾患を鑑別する一助となりうることを示した. 両疾患の病態把握や治療方針を検討する際に神経超音波検査が有用である.

付記 本報告の詳細については文献 5 に掲載されている.

### 文献

- 1) Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med*

Biol 2013;39:1560-70.

2) Matsuoka N, Kohriyama T, Ochi K, et al. Detection of cervical nerve root hypertrophy by ultrasonography in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Sci 2009;40:960-6.

3) Van den Bergh PY, Hadden RD, Bouche P, 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 - first revision. Eur J Neurol 2010;17:356-363.

4) Cellerini M, Salti S, Desideri V, et al. MR imaging of the cauda equina in hereditary motor sensory neuropathies: correlations with

sural nerve biopsy. AJNR Am J Neuroradiol 2000;21:1793-8.

5) Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 2013; 260: 2580-7.

#### 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



## TAG-1 欠損マウスに対する EAN 誘導後の軸索への影響の解析

研究分担者： 祖父江 元<sup>1)</sup>

共同研究者： 飯島正博<sup>1)</sup>、小池春樹<sup>1)</sup>、川頭祐一<sup>1)</sup>、中西浩隆<sup>1)</sup>

橋本里奈<sup>1)</sup>、大山健<sup>1)</sup>、高橋美江<sup>1)</sup>

### 研究要旨

我々は近年、CIDP の治療反応性に軸索障害の合併が関連することを CIDP 患者の臨床的解析から見出した。さらに軸索 - 髄鞘間相互作用を担う TAG-1 (transient axonal glycoprotein-1) における一塩基多型解析から、同分子の構造異常が治療反応性に相関し得ることを報告した。今回は TAG-1 を欠損した動物モデルに炎症性脱髄を誘導し、軸索障害が顕在化し得るかを検証した。P0 ペプチドによる選択的な脱髄を誘導した TAG-1 KO マウスは野生型より高度の運動障害と体重減少の遷延化を示した。さらに運動障害発症後の坐骨神経におけるときほぐし標本では、TAG-1 KO マウスのみ軸索障害の顕在化した。以上より TAG-1 は脱髄後の再髄鞘化機序への関与が推定されるとともに、同機序の破綻が二次性軸索障害の顕在化をもたらす可能性が示唆された。

### 研究目的

TAG-1 は神経系への特異的発現が知られており、本分子の欠損は juxtaparanode に共存する Caspr2 や Kv channel の分布異常をきたすことが知られている (文献 1)。しかし TAG-1 のみを欠損したマウスは末梢神経の形態学的変化はきたさず、juxtaparanode における分子群の役割はいまだ明らかではない。本研究の目的は juxtaparanode の担う役割の検討であり、TAG-1 欠損の条件下に脱髄 (実験的自己免疫性神経炎, EAN) を誘導することで、臨床的・病理学的にどのような変化をきたすのかを検証した。

### 研究方法

対象は C57BL/6J 系統の TAG-1 KO マウス (10 匹、すべてオス) と野生型 (10 匹、すべてオスで、ノックアウトマウスの littermate control) である。これらに pertussis toxin (経静脈) による賦活と完全型フロイントアジュバントと髄鞘構成分子由来の P0 peptide (SSKRGRQTPVLYAMLDHSRS、経皮下) を投与し、EAN による選択的脱髄モデルの作成を試みた。運動障害の評価は体重、rotarod、cage activity、foot printing などの臨床所見と、誘導後に採取した坐骨神経の病理所見 (HE、エポン包埋トルイジンブルー染色、ときほぐし標本) である。

---

1) 名古屋大学医学部神経内科

## 研究結果

EAN 誘導前の TAG-1 ノックアウトマウスと野生型との間に各種運動機能の差異は認められなかった。EAN 誘導後約 2-3 週間をピークに体重減少を示し、野生型はその後に体重が回復した一方、TAG-1 ノックアウトマウスの体重減少は長期にわたり遷延し下肢における筋萎縮は顕在化した (図 1)。また foot printing、cage activity とともに野生型より高度の運動障害をきたし、目視による歩行不安定性も顕在化した。EAN 後の坐骨神経のときほぐし標本は、TAG-1 KO のみ軸索変性像が認められた (図 2)。

## 考 察

TAG-1 単独欠損が下流分子の Caspr2 と Kv channel の分布異常をきたすことは知られていたが、末梢神経の形態変化を伴わないことから、これらが分布する juxtaparanode の役割は不明とされている。今回 TAG-1 KO に末梢神経選択的な脱髄を誘導した結果軸索障害の顕在化が示されたことから、同部位が再髄鞘化機序に関与する可能性が示された。近年 internode における NRG1, 3 が再髄鞘化の最終段階を担う分子であることが示されていることから、juxtaparanode は脱髄を検知する再髄鞘化の早期の段階で役割を担う可能性が示唆される (文献 2)。

## 結 論

TAG-1 KO に脱髄を誘導することにより、二次性の軸索障害が顕在化することが明らか

となった。

## 文 献

- 1: Traka M, Goutebroze L, Denisenko N, et al. Association of TAG-1 with Caspr2 is essential for the molecular organization of juxtaparanodal regions of myelinated fibers. *J Cell Biol.* 2003;162:1161-72.
- 2: Stassart RM, Fledrich R, Velanac V, et al. A role for Schwann cell-derived neuregulin-1 in remyelination. *Nat Neurosci.* 2013;16:48-54.

## 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

図 1. TAG-1 KO における高度の筋萎縮

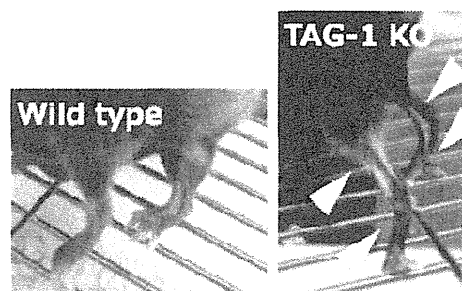
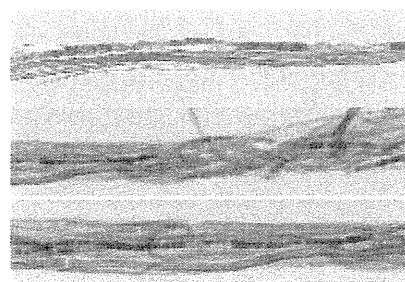


図 2. TAG-1 KO における軸索変性所見 (ときほぐし標本)



## 病理所見で分類した筋炎グループにおける血清液性因子に関する検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

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

### 研究要旨

筋炎は病理所見ごとに分類した以下の4つの筋炎グループ: 皮膚筋炎(DM)、多発筋炎(PM)、封入体筋炎(IBM)、壊死性筋症(NM)に分類され、各々の背景に存在する病態機序はそれぞれ異なると考えられる。一方、種々のサイトカインの筋炎の病態機序への関与が指摘されており、分子生物学的な治療ターゲットを検討する上でもサイトカインの検討は重要である。しかし、筋病理所見で分類した筋炎グループでの血清サイトカインに関する既報告は乏しい。本検討では、筋炎 162 例、正常コントロール(NC) 30 例を対照とし、その凍結保存血清において Bio-Plex(BIO-RAD)を用いて計 27 種類のサイトカインを測定した。筋炎症例は病理所見から DM、PM、IBM、NM の筋炎 4 群に分類した。結果は、筋炎各群とコントロールとの比較において DM では IL-1b、IL-1RA、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、Eotaxin、FGF、G-CSF、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1 の 12 種類、NM では IL-1RA、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、VEGF の 13 種類、IBM では MIP-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$  の 2 種類の上昇を認めた。PM で上昇していたサイトカインは無かった。以上より DM、NM では複数の血清サイトカイン上昇を認めたことから、DM 液性免疫機序が関与した疾患であることを再確認し、NM でも DM と同様に全身性に液性免疫機序が存在する可能性が指摘された。PM では上昇する血清サイトカインは無く筋局所の細胞性免疫機序を反映していると考えられた。IBM での少数の血清サイトカインの上昇に関しては更なる検討が必要であると考えられた。

### 研究目的

筋炎は病理所見ごとに分類した以下の4つの筋炎グループ: 皮膚筋炎(DM)、多発筋炎(PM)、封入体筋炎(IBM)、壊死性筋症(NM)に分類され、その背景に存在する病態機序はそれぞれ異なると考えられる。

DM では補体の関与した筋内鞘の血管障害説、I 型インターフェロン(特に IFN $\beta$ )を主体とした液性免疫機序説が知られている。PM と IBM では MHC class I を発現した筋線維に細胞傷害性 CD8 陽性細胞が攻撃するといった細胞性免疫が関与しており、さらに IBM では細胞性免疫に加え筋線維の変性機序が存在することが知られている。NM ではマクロファージ、自己抗体、B リンパ球の病態への関与を指摘するものもあるが、詳細は明らかになっていない。

1) 東京大学大学院医学系研究科神経内科

2) 虎の門病院神経内科

筋炎患者の血清および筋組織で種々のサイトカインが上昇することが知られており、筋炎の病態機序にこれらのサイトカインが関与していることが指摘されている。筋炎の病態機序に関する血清サイトカインを明らかにすることは、分子生物学的な治療ターゲットを検討する上で有用である

しかし、血清サイトカインに関する既報告は、'PM/DM'でのまたは'炎症性筋疾患'でのサイトカイン報告が多い。また、筋病理所見で分類したPM、NMでの報告は存在せず、IBMでの報告は乏しい。

本検討では、病理組織で分類したDM、PM、IBMに加え、以前検討できなかったNMを新たに追加した筋炎の4群における、計27種類の血清サイトカインを測定し、各々のサイトカインプロファイルを明らかにすることを目的とする。

## 研究方法

筋炎162例、正常コントロール(NC)30例の凍結保存血清において、Bio-Plex(BIO-RAD)を用いてIL-1b、IL-1RA、IL-2、IL-4、IL-5、IL-6、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、IL-12、IL-13、IL-15、IL-17、Eotaxin、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\alpha$ 、PDGF、MIP-1 $\beta$ 、RANTES、VEGF、TNF- $\alpha$ 計27種類のサイトカインを測定した。

筋炎症例は全て病理学的検査を行っており、各々の病理所見の特徴から下記5群に分類した。なお、本検討では、悪性腫瘍合併、膠原病合併の影響を考慮し、これらの合併疾患を有する症例は除外した。

各々血清サイトカインの値をDM(29例)、PM(5例)、IBM(21例)、NM(21例)の各群とNCの間でMann-Whitney U検定を用いて統計学的に比較した。

## (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

[筋炎各群とコントロールとの比較において]

- ・DMではIL-1 $\beta$ 、IL-1RA、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、Eotaxin、FGF、G-CSF、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1の12種類の上昇を認めた。
- ・NMではIL-1RA、IL-4、IL-6、IL-8、IL-13、FGF、G-CSF、GM-CSF、IFN- $\gamma$ 、IP-10、MCP-1、MIP-1 $\beta$ 、VEGFの13種類の上昇を認めた。
- ・IBMではMIP-1 $\alpha$ 、TNF- $\alpha$ の2種類の上昇を認めた。
- ・PMで上昇していたサイトカインはなかった。

## 考察

本検討結果では、DM、NMでは上昇する血清サイトカインの種類が各々12種類、13種類と多く存在したが、IBMでは2種類のみしか存在せず、PMでは1種類も存在しなかった。

DMではIFN $\beta$ を中心とするI型IFNが血液中で増加することが知られている。血清IFN $\beta$ 値は血球でのI型IFN遺伝子発現量に相関する(1)。I型IFN誘導的蛋白であるIFN-stimulated gene 15(ISG-15)およびMyxovirus Resistance 1