

であった。

考察

平均年齢は比較的若年であった点は CIDP よりも MS に類似しているが、オリゴクローナル IgG バンド陽性率や IgG index 上昇の割合が低い点は MS としては非典型的であった。また、本研究で CCPD 症例ではインターフェロン β の再発予防効果は乏しいことが明らかとなった。以上のような臨床情報、検査データからは CIDP や MS とは異なる病態生理が存在することが示唆される。一方で暫定診断基準では前述のように多くの症例が MS や CIDP の診断基準を満たすため、MS や CIDP の診断する際に CCPD の可能性を考慮する必要がある。特に IFN- β を使用する際には注意が必要であると考えられた。

また本研究により同時発症型は单相性でかつ重症度が高いことが示された。上記のように、同時発症型と分散発症型は異なる臨床症状を呈する可能性があり、2つの亜型として分けて捉えるべきなのかもしれない。

結論

CCPD は従来の脱髄性疾患とは異なる特徴を有しており、独立した疾患の可能性もある。また中枢および末梢神経症状が同時もしくは連続的に顕在化した疾患群と、間隔をあけて顕在化した疾患群は、臨床像が異なることから、2つの亜型として分類するべきかもしれない。

文献

- 1) Ogata H, et al. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry (in press)

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

ヒト単球のサイトカイン制御におけるインターフェロンシグナル経路の蛋白翻訳後修飾に関する研究

班 員 新野正明¹⁾

共同研究者 宮崎雄生^{1,2)}, 深澤俊行³⁾, 高橋恵里¹⁾, 野中隆行²⁾, 網野格²⁾,
越智龍太郎²⁾, 南 尚哉²⁾, 藤木直人²⁾, 土井静樹²⁾, 菊地誠志²⁾

研究要旨

本研究では interferon (IFN) β によるヒト単球のサイトカイン調節における蛋白翻訳後修飾の役割を検討した。12名の健常者, 13名の無治療多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者, 9名の IFN β 治療 MS 患者の末梢血から単球を精製し, lipopolysaccharide に対する interleukin (IL)-10, tumor necrosis factor (TNF) α 産生を解析した。また, 健常者由来単球において, IFN β による IL-10, TNF α 産生調節に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (trichostatin A: TSA), 蛋白メチル化阻害剤 (methylthioadenosine: MTA) の作用を検討した。その結果, IFN β 治療 MS 患者の単球は無治療患者と比べて IL-10 産生が低く, TNF α 産生が高いことが判明した。IFN β は *in vitro* でも単球からの IL-10 産生を抑制し, TNF α 産生を増強した。TSA は IFN β の存在有無にかかわらず IL-10, TNF α 産生を抑制した。MTA は IL-10 には影響を及ぼさず, IFN β による TNF α 産生増強をキャンセルした。以上より, IFN β は単球のサイトカインパターンを pro-inflammatory な方向にシフトさせるが, 中でも TNF α 産生増強には蛋白メチル化が関与しており, この反応に介入することで IFN β の MS における作用を改善できる可能性が考えられた。

研究目的

Interferon (IFN) β の MS への作用機序の一つに免疫担当細胞のサイトカイン産生調節が考えられているが, その機序は解明されていない。IFN β を含む I 型 IFN は IFNAR1 および IFNAR2 受容体に結合し, JAK-STAT によるシグナル伝達を介して遺伝子発現を調節している。一般的にサイトカイン刺激による遺伝子発現は, そのシグナル伝達に関わる分子やヒストン蛋白のリン酸化, アセチル化, メチル化などの蛋白翻訳後修飾によって調節されている。本研究では IFN β による

単球のサイトカイン調節における蛋白翻訳後修飾の役割を検討することで, IFN β の MS への作用機序の理解を深めることを目的とした。

研究方法

(1) 対象

健常者 (HS) 12 名, 無治療 MS 患者 (UT-MS) 13 名, IFN β 治療 MS 患者 (IFN-MS) 9 名。

(2) 方法

対象者の静脈血から末梢血単核細胞を分離し, 磁気ビーズを用いて単球を精製, lipopolysaccharide (LPS) に対する interleukin (IL)-10, tumor necrosis factor (TNF) α 産生を ELISA で測定した。

-
- 1) 北海道医療センター 臨床研究部
 - 2) 同 神経内科
 - 3) さっぽろ神経内科クリニック

加えて、HS 由来単球において、IFN β による IL-10、TNF α 産生調節に対するヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (trichostatin A: TSA)、蛋白メチル化阻害剤 (methylthioadenosine: MTA) の作用を *in vitro* で検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センターおよびさっぽろ神経内科クリニックの倫理委員会の承認を得ており、被検者から検体を採取する際には十分な説明の上、文書で自発的同意を得た。

研究結果

1. LPS 刺激に対する単球からの IL-10 産生は HS と UT-MS で差がなく、IFN-MS で前 2 者に比べ有意に低値であった。TNF α 産生は UT-MS で HS より有意に低く、IFN-MS では UT-MS より高かった。
2. HS の単球を用いた *in vitro* の実験でも、IFN β は LPS 刺激による単球からの IL-10 産生を抑制し、TNF α 産生を増強した。
3. TSA は IFN β 存在下、非存在下のいずれにおいても IL-10、TNF α 産生を抑制した。
4. MTA は IL-10 産生に影響を及ぼさなかったが、IFN β による TNF α 産生増強をキャンセルした。

考 察

今回の検討では予想に反して IFN β は単球からの IL-10 産生を抑制し、TNF α 産生を増強した。このことは MS における IFN β 投与によるインフルエンザ様症状などの副作用や、治療無反応性に関与している可能性がある。

本研究では IFN β による単球のサイトカイン調節における蛋白翻訳後修飾の役割を検討する

ためヒストン脱アセチル化酵素阻害剤 (TSA)、蛋白メチル化阻害剤 (MTA) の作用を検討した。TSA が IFN β の存在有無にかかわらず、IL-10、TNF α 産生を抑制したことから、LPS 刺激による単球からのこれらサイトカイン産生には、ヒストン脱アセチル化が不可欠であると考えられた。

一方、MTA は IFN β による TNF α 産生増強をキャンセルした。このことから IFN β は蛋白メチル化を介して TNF α 産生増強に関与していると考えられ、この経路に介入することで IFN β の副作用を軽減することが出来るかもしれない。なお、MTA は実験的自己免疫性脳脊髄炎を抑制することが報告されているが、この系では内因性の IFN β を介して効果を発揮していた可能性が考えられる。

今回の研究で介入した蛋白修飾酵素が、どの蛋白 (STAT などのシグナル伝達分子、またはヒストン蛋白) の修飾を介して単球のサイトカイン調節に関与したのか、さらなる検討が必要である。

結 論

以上より、IFN β は単球のサイトカインパターンを pro-inflammatory な方向にシフトさせるが、中でも TNF α 産生増強には蛋白メチル化が関与しており、この反応に介入することで IFN β の MS における作用を改善できる可能性が考えられた。

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

視神経脊髄炎におけるアクアポリン4チロシンリン酸化反応の影響

研究分担者 武藤多津郎¹⁾

共同研究者 朝倉邦彦¹⁾, 福田隆男, 植田晃広¹⁾

研究要旨

これまでアクアポリン4(AQP4)の2つの isoform、AQP4M1とAQP4M23を同時に発現するアストロサイト細胞株を作製し、AQP4は脂質ラフトに局在することを明らかにしてきた¹⁾。今回はAQP4自体のリン酸化、とくにチロシンリン酸化の有無について検討した。AQP4発現細胞より全蛋白を抽出し、抗AQP4抗体で免疫沈降した後、抗チロシンリン酸化抗体でウェスタンブロットを行い、チロシンリン酸化を調べた。その結果AQP4のチロシンリン酸化が確認され、正常血清添加ではリン酸化に変化は認められなかったが、NMO患者血清で処理すると、AQP4のチロシンリン酸化が抑制された。この細胞をmethyl- β -cyclodextrinで24時間処理した場合、NMO患者血清によるAQP4のリン酸化抑制反応が消失した。チロシンフォスファターゼ阻害薬であるBVT948では、BVT948によるNMO-IgGの細胞傷害抑制は認められなかった。AQP4及びチロシンフォスファターゼは共に脂質ラフトに局在する事から前者のリン酸化レベルは後者によって制御されている可能性が想定され、NMO-IgGによる細胞障害能がチロシンフォスファターゼ阻害でどの程度抑制されるのかについては今後の更なる検討が必要である。

研究目的

我々はこれまでアクアポリン4(AQP4)の2つの isoform、AQP4M1とM23を同時に発現するアストロサイト細胞株を作製し、AQP4は脂質ラフトに局在することを明らかにした^{1,2)}。また、この細胞に視神経脊髄炎(NMO)患者の血清を添加すると分子量約40kDaの蛋白のチロシンリン酸化が亢進し、コレステロールのキレート剤であるmethyl- β -cyclodextrin処理で脂質ラフトを減少させることにより、このチロシンリン酸化反応の亢進が消失した。MAPKも同様にNMO患者血清によりリン酸化が亢進し、methyl- β -cyclodextrin処理によりこのリン酸化亢進反応が消失した。今回はAQP4自体の

リン酸化、とくにチロシンリン酸化の有無について検討した。

研究方法

ヒトAQP4M1とM23を同時に発現させたアストロサイト細胞株を培養し、正常血清またはNMO患者血清を2%濃度で添加し、添加後0, 5, 30, 60分後の細胞を回収した。回収した細胞より全蛋白を抽出し、抗AQP4抗体で免疫沈降した後、抗チロシンリン酸化抗体でウェスタンブロットを行い、チロシンリン酸化の変化を調べた。また、この細胞を2.5mM methyl- β -cyclodextrinで24時間処理して同様の実験を行った。

さらに、チロシンフォスファターゼ阻害薬であるBVT948を1 μ Mで加えてこのアストロサイト細胞

¹⁾ 藤田保健衛生大学脳神経内科学講座

株を培養し、正常血清または NMO 患者血清から精製した IgG (1 μ g/ml) とヒト補体を添加して、complement-dependent cytotoxicity assay (CDC assay) を行い、死細胞を定量した。

研究結果

AQP4 M1/M23 発現細胞より抽出した蛋白を抗 AQP4 抗体による免疫沈降を行い、抗チロシンリン酸化抗体でウエスタンブロットを行った結果、AQP4 のチロシンリン酸化が確認された。正常血清または NMO 患者血清を 2% 濃度で添加し、添加後の AQP4 のチロシンリン酸化の変化を経時的にみると、正常血清添加では変化は認められなかったが、NMO 患者血清で処理すると、AQP4 のチロシンリン酸化が抑制された。また、この細胞を methyl- β -cyclodextrin で 24 時間処理した場合には、NMO 患者血清による AQP4 のリン酸化抑制反応が消失した。

チロシンフォスファターゼ阻害薬である BVT948 を加えて、正常 IgG または NMO-IgG による細胞傷害を CDC assay によって定量した結果、BVT948 による NMO-IgG の細胞傷害抑制は認められなかった。すなわち、NMO-IgG と補体の添加により約 40% の細胞死が認められたが、BVT948 を加えても細胞死の減少は認められなかった。

考察

AQP4 にはチロシンリン酸化部位が存在し、NMO 患者血清によりそのリン酸化が阻害され、methyl- β -cyclodextrin 処理でその抑制が消失した。AQP4 及びチロシンフォスファターゼは共に脂質ラフトに局在する事から前者のリン酸化レベ

ルは後者によって制御されている可能性が想定され、NMO-IgG による細胞障害能がチロシンフォスファターゼ阻害でどの程度抑制されるのかについては今後の更なる検討が必要である。

AQP4 の 1 次アミノ酸配列のコンピューター解析から、7 つのチロシン残基のうち C 末端側に位置するチロシンがリン酸化されることが推測され、現在この AQP4 のチロシンを他のアミノ酸に置換した変異細胞株を作成し、この細胞を用いて AQP4 のチロシンリン酸化の役割を検討中である。

結論

AQP4 にはチロシンリン酸化部位が存在し、NMO 患者血清によりそのリン酸化が阻害され、脂質ラフト構造を破壊する methyl- β -cyclodextrin 処理でその抑制が消失した。

文献

1. Asakura K, Ueda A, Shima S, Ishikawa T, Hikichi C, Hirota S, Fukui T, Ito S, Mutoh T. Targeting of aquaporin 4 into lipid rafts and its biological significance. *Brain Res.*, 1583:237-44, 2014.
2. Asakura A, Ueda A, Mutoh T. Lipid rafts and their possible involvements in neuroimmunological disorders: new research arena. *Frontiers In Bioscience Landmark Ed.* 20:303-13, 2015.

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 MOG 抗体陽性症例の臨床、画像及び検査所見の特徴

研究分担者 藤原一男¹⁾
共同研究者 サトウ ダグラス カズトシ¹⁾、中島一郎²⁾、金子仁彦²⁾、赤石哲也²⁾、
黒澤和大²⁾、三須建郎¹⁾、高橋利幸³⁾、黒田宙²⁾、西山修平²⁾、青木正志²⁾

研究要旨

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(MOG)に対する自己抗体陽性例が近年報告されている。抗アクアポリン(AQP)4抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の294例の血清を用い、抗MOG抗体を測定した。294例中、72例で抗MOG抗体が同定された。発症年齢の中央値が、は視神経炎や脊髄炎で初発した症例は30歳だったが、脳病変で初発した症例は7歳だった。再発した症例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかった。ステロイド治療により機能予後は良好だった。抗MOG抗体は、抗AQP4抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の一部に關与していると示唆された。

研究目的

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白(Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein; MOG)は、髄鞘を構成する蛋白質のひとつであり、自己免疫の対応抗原として基礎研究ではよく注目されてきている。しかし、抗MOG抗体の測定法により、感度・特異度が異なるという問題があり、Cell-based assay(CBA)法が確立するまで抗MOG抗体の陽性頻度と臨床特徴は明らかになっていなかった。そこで、我々は感度・特異度が高いin-house CBA法を開発し、視神経脊髄炎スペクトラム(NMOSD)と診断された215例の血清中の抗MOG抗体と抗AQP4抗体の陽性頻度を検討し、抗MOG抗体陽性のNMOSD症例の臨床的特徴を解析した¹⁾。抗MOG抗体陽性の16例は全て抗AQP4抗体が陰性であり、二重陽性の症例は存在しなかった。抗AQP4抗体陽性の症例と比較し、抗MOG抗体陽性のNMOSDは、男性に比較的多く、单相性の経過が多かったが、一部では再発性の経過であった。抗MOG抗体陽性症例の臨床的特徴は抗AQP4抗体陽性および

両抗体陰性例とは異なることが明らかになった。さらに、治療的介入により、抗AQP4抗体陽性と両抗体陰性例のいずれより機能的な予後は良好であり、病態が異なる可能性が示された。

本研究では、抗アクアポリン4抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患による抗MOG抗体陽性症例の臨床的特徴を解析した。

研究方法

抗AQP4抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の294例の血清を用い、抗MOG抗体を測定した。抗MOG抗体は、ヒトMOG全長cDNAを移入し、膜上にMOGを強制発現させたHEK293細胞を用いて間接蛍光抗体法(CBA法)で測定した。血清は128倍に希釈し、陽性の場合には希釈倍率で半定量的に抗体価を測定した。

研究結果

294例中、72例で抗MOG抗体が同定された。中央値発症年齢は視神経炎や脊髄炎で初発した症例は30歳だったが、脳病変で初発した症例は7歳だった。男女比(には)は明らかな差異は見られなかった。脊髄炎や脳病変より視神経炎で発症する頻度が高かった。MRIでは大きな白質脳病変や大脳基底核病変が見られた。再発した症例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかつ

1) 東北大学多発性硬化症治療学
2) 東北大学神経内科
3) 国立病院機構米沢病院神経内科

た。ステロイド治療により、機能的な予後は良好であった。

考察

抗 MOG 抗体は、成人で発症した症例は視神経炎や脊髄炎が多かったが、小児では脳病変で発症し、再発もまれではなかった。小児発症による臨床診断は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と小児多発性硬化症 (Pediatric MS) の混乱があり得ると考える。

結論

抗 MOG 抗体は、抗アクアポリン 4 抗体陰性の中樞神経炎症性脱髄疾患の一部に関与していると示唆された。今後、抗 MOG 抗体陽性スペクトラムの概念を確立するため、国

内外の症例の特徴を詳細に解析する必要がある。

参考文献

1. Sato DK, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474-481.

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

	Brain (n = 16)	Myelitis (n = 13)	Optic Neuritis (n = 43)	p value
Onset Age, y	7 (1 - 33)	30 (5 - 79)	28 (6 - 70)	<.0001
Gender, M:F	6:10	6:7	24:19	NS
Single attack	18.8% (3)	61.5% (8)	48.8% (21)	0.0461
N of attacks	3 (1 - 8)	1 (1 - 4)	2 (1 - 10)	0.0110
Final EDSS	1 (0 - 5)	2 (0 - 8)	1 (0 - 8)	NS
<i>Presence of MRI lesions (any attack)</i>				
<i>Brain</i>	100% (16)	46.2% (6)	27.9% (12)	<.0001
<i>Spinal Cord</i>	12.5% (2)	100% (13)	11.6% (5)	<.0001
<i>Optic Nerve</i>	43.8% (7)	7.7% (1)	100% (43)	<.0001
<i>Cerebrospinal Fluid analysis</i>				
<i>Cell counts</i>	13 (0 - 237)	15 (1 - 239)	17 (0 - 90)	NS
<i>Protein, mg/dl</i>	34 (20 - 310)	43 (27 - 276)	29 (19 - 66)	NS
<i>Oligoclonal bands positivity</i>	25% (3/12)	20% (1/5)	25% (2/8)	NS

日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討

班 員：清水優子¹⁾

共同研究者：太田宏平²⁾、北川一夫¹⁾

1) 東京女子医科大学神経内科

2) 東京理科大学理学部

研究要旨：近年、脂肪細胞はアディポサイトカインとよばれる生理活性物質を産生すると考えられており、そのなかのレプチンは代表的なアディポサイトカインである。レプチンは、炎症性サイトカインとして末梢組織に作用し、炎症促進作用を有する可能性が指摘されており、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の病態に関与していることが報告されている。また、最近では、BMI とレプチン高値が MS の発症リスク増大に関連していることが注目されている。今回我々は、健常者および日本人 MS 患者と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) 患者の血清中レプチン濃度を測定し疾患活動性との関連について検討した。対象は、健常者 20 名、診断確定 MS 患者計 33 例と、診断確定 NMOSD 患者 18 例である。MS 患者の血清中レプチン濃度を RIA 法により測定し、疾患活動性、治療、EDSS との関連性について検討した。結果は、各群の BMI に差はなかった。血清レプチン濃度は、MS 再発期において、寛解期、IFN β 、フィンゴリモド治療後と比較し有意に高値を示した。EDSS と血清レプチンは MS、NMOSD 患者群ともに有意に正の相関を認めた。今回の検討から、血清レプチンは日本人 MS、NMOSD 患者においても疾患活動性マーカーとなる可能性が示唆された。

研究目的：近年、脂肪細胞はアディポサイトカインとよばれる生理活性物質を産生すると考えられており、そのなかのレプチンは代表的なアディポサイトカインである。レプチンは、炎症性サイトカインとして末梢組織に作用し、炎症促進作用を有する可能性が指摘されており、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、潰瘍性大腸炎、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の病態に関与していることが報告されている。また、最近では、BMI、レプチンの高値と MS の発症リスクとの関連性が注目されている。今回我々は、健常者および日本人

MS 患者と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) 患者の血清中レプチンを測定し疾患活動性、治療、EDSS との関連性について検討し疾患活動性マーカーとして有用か否か検討を行った。

研究方法：対象は、健常者 20 例 (男女比 10:20、平均年齢 36.3 \pm 15.8 歳) MS 患者 33 例 (男女比 11:22、平均年齢 39.8 \pm 8.4 歳)、NMOSD 患者 18 例 (男女比 5:13、平均年齢 50.5 \pm 12.8 歳) の再発期において、血清中レプチンを RIA 法により測定した。各群の疾患活動性 (再発期、寛解期、治療：

IFN β またはフィンゴリモド治療後)、BMI、血清レプチンとEDSSについて比較検討を行った。統計処理は、Mann-Whitney U-test with Bonferroni correction を用いた。

倫理面への配慮：本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

結果：1. BMIの検討：各群のBMIは平均値<25.0で肥満傾向はなく、有意差もなかった。2. 各群の血清レプチン濃度の結果：健康群、NMOSD再発期に有意差はなかった。MS群では、再発期は治療後（IFN β 、フィンゴリモド）、寛解期と比較し有意に高値を示した（ $p < 0.001$ ）。3. EDSSと血清レプチン濃度について：NMOSD患者血清レプチン濃度とEDSSは正の相関を認めた（ $R^2=0.25$ 、 $p=0.007$ 。またMS患者とEDSSにおいても正の相関を認めた（ $R^2=0.39$ 、 $p=0.004$ ）。

結語：今回我々は、健康者および日本人MS、NMOSD患者血清中レプチン濃度を測定し疾患活動性、治療、EDSSとの関連性について検討を行った。血清レプチン濃度はMS患者群では再発期に高値を示し、寛解期、Disease modifying therapy後に有意に低下した。MS、NMOSD群ともにEDSSと正の相関を認め、日本人においても疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。今後症例を蓄積し、サイトカインなどを含め検討を継続する。

考察：レプチンは中枢神経系の神経ペプチド、カテコールアミン経路、迷走神経を介して、免疫系に作用することが知られており、regulatory T細胞を抑制、TNF $\cdot\alpha$ 、IL-6,IL-2,IFN $\cdot\gamma$ の産生促進により、炎症促進作用を有する。近年、MSと血清レプチン

について相次いで報告がある。BMIとMS発症リスクの検討では、肥満はMS発症リスクに関連し、血清レプチン濃度が高値であることが報告された。また、MS罹患期間と血清レプチンに正の相関が認められた。NMOSD,OSMS患者と健康者を比較し、血清レプチンが高値を示したこと、またNMO患者において女性は男性よりも血清レプチンが有意に高値であったことから、発症の性差に関連している可能性が示唆された。以上の結果から、欧米では中枢神経炎症性疾患の病態に血清レプチンが関与している可能性が指摘され、疾患活動性の新しいバイオマーカーとして注目されている。今後我々も症例を蓄積し、サイトカインなどを含め研究を継続し疾患活動性マーカーとしての有用性を検討する予定である。

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

参考文献

- 1) Eugenia M, et al. (S24.004) AAN 2014 (Abstract)
- 2) Cojocaru M, et al. J Clinical Medicine 8. 75-79; 2013
- 3) Bahrami E, et al. Clinical Experimental Neuroimmunology 5. 77-83; 2014
- 4) Eleftheria M, et al. Autoimmune disease 13. 981-1000; 2014

多発性硬化症の治療選択バイオマーカー としての血清 Sema4A の検討

分担研究者 中辻裕司¹⁾

共同研究者 甲田亨¹⁾、奥野龍禎¹⁾、高田和城¹⁾、オノラ ジョセフ¹⁾、
南波明子¹⁾、木下允²⁾、熊ノ郷淳³⁾、佐古田三郎⁴⁾、望月秀樹¹⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者の一部では血清 Sema4A が著明高値を示し、Sema4A 高値群の多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことから血清 Sema4A 値は IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る^(1,2)。今回、当施設での検体に加えて全国の多くの施設から送っていただいた検体について血清 Sema4A 測定を行い、臨床的特徴との相関について中間解析を行った。血清 Sema4A が 2500 U/ml 以上の MS 患者は当施設で 36%、他施設で 24%であった。Sema4A 高値患者は低値群と比較すると発症年齢が若い傾向であった。治療反応性については当施設検体のみでの検討になるが、Sema4A 高値患者では IFN- β 治療から他剤への変更率が高かった。また Sema4A 低値群では IFN- β 治療反応性が非常に良好な患者が高値群に比べ多い傾向であった。以上の結果は Sema4A 高値 MS 患者には IFN- β 以外の治療を選択すべきであるという治療選択のバイオマーカーであることを支持する結果であった。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (Disease modifying drugs, DMD) は IFN- β が第一選択薬であるが、約 1/3 の患者には無効である。また、我が国でも MS の新規治療薬として Fingolimod や Natalizumab が承認され、さらに治験中の DMD も含めると今後 MS 治療の選択肢はますます広がりを見せてくる。このような状況において MS の治療に関して、個々の患者に対する個別化医療が必要とされる時代になることが考えられる。

そのためには薬剤の治療効果を予測できるバイオマーカーが必要であるが、確立したバイオマーカーはなかった。我々はこれまで、ヘルパー T 細胞の活性化・分化に関与するセマフォリン Sema4A が再発寛解型 MS (RRMS) 患者の約 3 人に 1 人で著明に高値を示し、さらに Sema4A 高値 MS 患者は IFN- β 治療抵抗性であることを報告した^(1,2)。また、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) に対しリコンビナント Sema4A を投与すると IFN- β の

1) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
2) 大阪府立急性期・総合医療センター
3) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
4) 国立病院機構刀根山病院

治療効果が阻害されることも明らかにし、動物モデルにおいても Sema4A と IFN- β 治療抵抗性とに相関が認められることを確認している⁽³⁾。以上より血清 Sema4A 値は IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る。今回、当施設での検体に加えて全国の施設から送っていただいた検体についても血清 Sema4A 測定を行い、臨床的特徴との相関について検討を行ったので、中間解析結果を報告する。

研究方法

・当施設の MS 患者 54 名及び全国の施設より送付いただいた MS 患者 71 名の血清 Sema4A 値をサンドイッチ ELISA 法にて測定した。

・MS 患者の臨床的特徴を血清 Sema4A 値の観点から解析した。他施設からの検体については同封された臨床情報をもとに解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている(承認番号 12091-4)。

研究結果

MS 患者の血清 Sema4A 値は当施設検体で 3871 ± 6767 U/ml、他施設検体で 2343 ± 4464 IU/ml であった。

血清 Sema4A が 2500 U/ml 以上の患者数は当施設で 19 例 (36%)、他施設で 17 例

(24%) であった。

Sema4A 高値 MS 患者と Sema4A 低値 MS 患者との比較では Sema4A 高値 MS 患者は低値群に比べ発症年齢が若い傾向 (28 ± 8.4 歳 vs. 32 ± 9.2 歳) であった。治療反応性については当施設検体のみでの検討になるが Sema4A 高値 MS 患者では IFN- β 治療から他の治療への変更は 14 例中 7 例 (50%) と低値群 (40%) に比べ IFN- β からの変更率が高かった。また Sema4A 低値群では IFN- β 治療反応性が非常に良好な患者が 24 例中 6 例 (25%) と高値群 (14 例中 1 例, 7.1%) に比べ多い傾向であった。

考察

Sema4A 高値 MS 患者は IFN- β 治療抵抗性であることをこれまで報告していたが、全国から送付いただいた MS 患者血清と臨床情報の中間解析でもそれを支持する結果が得られた。

結論

当施設のみならず他施設の MS 患者についても血清 Sema4A が高値の患者が約 3 割程度存在することが明らかとなった。また Sema4A 高値 MS 患者は発症年齢が若い傾向であった。IFN- β 治療反応性と Sema4A 値との相関が認められた。今後更に症例を増やし Sema4A 値の観点から前向きに観察研究を続け、IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとしてのエビデンスを

積み重ねていく必要がある。また、IFN- β 治療のみならず Fingolimod や Natalizumab などの新規治療薬についても同様に検討を行っていく必要がある。

文献

- 1) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- β therapy in multiple sclerosis. *Journal of Immunology* 188: 4858-65, 2012.
- 2) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- β

Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimmunol* 4: 274-282, 2013.

- 3) Koda T, Okuno T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268:43-9, 2014.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願：なし

実用新案登録：なし

免疫沈降アッセイ系による抗 synapsin 1a 抗体の検討

研究協力者 千葉厚郎¹⁾

共同研究者 内堀 歩¹⁾

研究要旨

異なる測定間での定量的比較の可能な、免疫沈降法による抗 synapsin 1a 抗体測定系を確立した。これまでの検討では、一次進行型多発性硬化症 (PPMS) 群 5 例中 2 例、健常対照群 36 例中 2 例で、健常対照群の平均+2.5SD を越える抗体価が検出された。その他の炎症性・変性性中枢神経疾患群 (66 例) ではそれを越える例はなかった。PPMS と健常対照では、陽性として検出された抗体の認識するエピトープが異なっていた。本抗体は、PPMS と臨床的に診断される症例群において、病態機序が異なる症例を識別するマーカーとなる可能性も考えられるが、今後症例数を増やしての検討が必要である。

研究目的

我々は、一次進行型多発性硬化症 (PPMS) と臨床的に診断した患者血清中に、synapsin 1a と反応する IgG 抗体を報告してきたが、多数例での検討が可能な抗体測定系を作製し、本抗体の臨床的意義を検討する。

研究方法

N 末端側に分泌シグナル-6xHis タグ-SUMO 配列を付加したラット synapsin 1a 組換蛋白を、Baculovirus を用いた昆虫細胞発現系で培養上清中の可溶性蛋白として発現した。Ni レジン精製と SUMO プロテアーゼ処理により、末端に殆ど付加アミノ酸の無い完全長の蛋白を得た。それを抗原として患者血清による免疫沈降法での抗体測定を行った。抗原液と患者血清を等量で混合し、4°C で一昼夜反応後、反応液中の全 IgG を Protein G Sepharose で回収、IgG と結合した抗原蛋白を、synapsin 1a の C 末端側を認識する抗体を用いて Western ブロットにより検出した。ブロット

上のバンド強度から抗体価を求めた。

研究結果

まずパイロットスタディーとして PPMS (n=4)、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS, n=8)、視神経脊髄炎 (NMO, n=8)、健常対照 (n=8) を用いて、測定系の再現性に関して検討した。最も強い反応を示した PPMS 症例の血清を標準血清として、その標準血清での反応との反応強度の比を各対象の抗体価とした。3 回の計測を行い、その平均値との各測定との相関を求めたところ、いずれも相関係数 (r^2) は 0.9 前後の値を示し、本測定法の再現性は良好であると考えられた。更に検討数を増やし、前記のパイロットスタディー検討例を含めて、PPMS 5 例、RRMS 17 例、NMO 13 例、脳炎 20 例、アルツハイマー型認知症 16 例、健常対照 36 例を検討した。健常対照群で飛び離れた値を示した 2 例を Grubbs-Smirnov 検定で棄却し、残りの 34 例での抗体価の平均+2.5SD を cut-off に設定した場合に、それを越える抗体価を示したのは、PPMS 群の 2 例と、飛び離れた値として棄却

1) 杏林大学医学部第一内科 (神経内科学)

された健常対照群の2例のみであった。これらの4例で検出された抗体については、ラット synapsin 1a のペプチドアレーを用いたエピトープマッピングを行ったところ、PPMS 群の2例は、synapsin 1a の中で機能的に重要とされる 603 番目のセリンを含むペプチドの近傍に顕著な反応が見られたが、健常対象群の2例ではそのような反応は見られなかった。PPMS 群での陽性例の内の1例に関しては、ステロイドパルス療法前後の比較で抗体価の低下を認めた。また、PPMS 群の中で、抗体陽性例と陰性例での臨床的差違については、各1名のみでの比較に留まっているが、陰性の1名では脳脊髄液中のオリゴクローナル IgG バンドが陽性で、PPMS として発症の約1年半後に急性脊髄炎のエピソードが加わっており、RRMS に連続する病態の可能性がより強く示唆された。

結 論

異なる測定間での定量的比較の可能な、免疫沈降法による抗 synapsin 1a 抗体測定系を

確立した。これまでの検討では、疾患群で健常群の平均+2.5SD を越える抗体価を検出したのは、PPMS 群5例中2例のみで、その他の炎症性・変性性中枢神経疾患群(66例)ではそれを越える例はなかった。健常群36例中2例でも、健常群の平均+2.5SD を越える抗体価が検出されたが、PPMS と健常例では、陽性として検出された抗体の認識するエピトープが異なっている可能性がある。今後更に症例数を増やしての検討・臨床像との対応の検討を要するが、本抗体はPPMS と臨床診断される症例群に関して、更に診断細分化のためのバイオマーカーとなる可能性がある。

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

抗 NMDAR 脳炎における髄液バイオマーカーの探索

研究協力者 犬塚 貴*

共同研究者 木村暁夫*、香村彰宏*、吉倉延亮*、林 祐一*、原田斉子*、
安西将大*、瀬川 一*、竹腰 顕*

研究要旨

今回、我々は抗 NMDAR 脳炎の治療メルクマールとなるバイオマーカーの確立を目指し、抗 NMDAR 脳炎患者の髄液抗 NMDAR 抗体価と髄液サイトカイン (BAFF, APRIL, IL-6) を測定した。結果、抗 NMDAR 脳炎患者の髄液抗 NMDAR 抗体価と、同時点における機能障害レベル (modified Rankin Scale) に関連性を認め、ステロイドパルスおよび単純血漿交換療法により、半数の患者の治療直後の髄液において抗体価の減少を確認した。また、治療早期に抗体価の減少が見られない症例は、治療抵抗性を示す可能性が示唆された。サイトカインに関しては、抗 NMDAR 脳炎患者の髄液中では BAFF, APRIL, IL-6 値の上昇はみられず、対照とした特発性正常圧水頭症患者と同レベルであり、髄腔内における抗体産生細胞の生存・維持に、これらの因子が関与している可能性は乏しいと考えられた。

研究目的

2011年に提唱された抗 NMDAR 脳炎の治療アルゴリズム¹⁾では、治療法は 1st line 免疫療法 (ステロイドパルス, IVIg, 単純血漿交換療法) と 2nd line 免疫療法 (リツキシマブ, シクロファスファミド) の 2 つに分類される。抗 NMDAR 脳炎の診断後、1st line 免疫療法が行われ、治療開始 4 週間目の効果判定により、無効であれば 2nd line 免疫療法を速やかに施行することが推奨されている。しかし、個々の免疫療法の客観的な評価や 2nd line 免疫療法の開始あるいは免疫療法を継続する上での客観的な指標が必要である。今回、我々は、抗 NMDAR 脳炎患者の髄液において、疾患活動性の指標となるバイオマーカーを確立することを目的として本研究を行った。

研究方法

方法①：当科で入院治療を行った 9 名の抗 NMDAR 脳炎患者を対象とし、これら患者より採取した髄液 23 検体の抗 NMDAR 抗体価と機能障害度および治療効果との関連性を検討した。抗体の測定は、Euroimmune 社のキットを用いた cell based assay (CBA) で行い、希釈倍率を抗体価の指標とした。入院 50 日目で評価した治療反応例 (modified Rankin Scale: mRS ≤ 2) と抵抗例 (mRS = 4 or 5) の入院後の抗体価の推移を検討した。ステロイドパルスおよび単純血漿交換療法開始前後における、抗体価の変動を検討した。

方法②：上記の抗 NMDAR 脳炎患者の中の 8 名の初回髄液の BAFF, APRIL, IL-6 値を測定し、感染性髄膜脳炎 47 名 (単純ヘルペス脳炎 9 名、ウイルス性髄膜脳炎 28 名、細菌性髄膜脳炎 6 名、クリプトコッカス髄膜脳炎 4

* 岐阜大学 神経内科・老年学分野

名)、NMO10名、NPSLE6名、特発性正常圧水頭症11名のそれら値と比較検討した。

(倫理面への配慮) 髄液採取においては、患者家族より文書による同意を得て施行した。

研究結果

結果①：髄液抗NMDAR抗体価と、検体採取時のmRSの間に有意な相関関係を認めた($rs=0.45, P<0.05$)。入院50日目における4名の治療反応例では、いずれも治療開始早期(8~17日目)より、mRSの改善に先立ち、髄液抗NMDAR抗体価の低下をみとめた。一方2名の治療抵抗例では、繰り返し1st line免疫療法を施行したが、治療開始63日目および101日目の髄液においても抗体価の減少は認められなかった。また1例の再発例では、初回入院時に治療により一旦抗体が陰性化した。再発時に抗体が再度陽性となった。治療との関連では、ステロイドパルス療法施行直後における髄液中抗体価の減少を4例中2例で、単純血漿交換療法施行直後における髄液中抗体価の減少を2例中1例で観察した。

結果②：髄液BAFF, APRIL, IL-6値の検討では、感染性髄膜脳炎患者では、抗NMDAR脳炎患者と比較し、これら値の有意な上昇を認めた。抗NMDAR脳炎患者では、特発性正常圧水頭症患者と同レベルであった。

考察

髄液抗NMDAR抗体価は、疾患活動性や治療反応性の凡その指標となりうるが、現在のCBAを用いた抗体価の測定は、半定量的な評価法であり、また検査に多くの時間

を要するなど、バイオマーカーとしては実用的でない。今後は、抗体価の測定法の開発が必要と考えられた。また抗NMDAR脳炎患者の一部には、難治例および再発例がみられ、髄腔内における持続的な抗体産生細胞の存在が示唆される。今回の検討では、BAFF, APRIL, IL-6に関しては、抗体産生細胞の生存・維持に関わっていない可能性が示唆された。最近、CXCL13が70%の抗NMDAR脳炎患者の病初期の髄液で上昇し、抗体価と相関がみられ、治療抵抗例では値が遷延することが報告された²⁾。CXCL13は、抗NMDAR脳炎の治療反応性および予後を予測する新たなバイオマーカーとなりうる可能性もあり、今後当科症例においても検討する予定である。

結論

抗NMDAR抗体価は抗NMDAR脳炎の疾患活動性の指標となるが、バイオマーカーの確立には、抗体価の測定法の改良、もしくはその他の病態関連因子の同定が必要と考える。また患者の一部には、複数の免疫療法に抵抗性を示す難治例や再発例が存在し、今後はこれらの原因解明と治療法の確立が重要である

文献

- 1) Dalmau J, et al. Lancet Neurol. 2011
- 2) Leypoldt F, et al. JAMA Neurol. 2014

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 NMDAR 抗体を受容体結合特性と臨床的特徴についての検討

班 員 松井 真¹⁾

共同研究者 田中恵子^{1) 2)}, 藤田充世¹⁾, 筒井 幸³⁾, 神林 崇³⁾

研究要旨

抗 NMDA 受容体抗体を生じる辺縁系脳炎 (抗 NMDAR 脳炎) は、意識障害・認知障害・けいれんなどを主症候とし、様々な臨床亜型がある。NMDAR 抗体は本症の病態に直接関与する可能性があり、我々はこれまで、マウスモデルで本抗体が記憶力障害に関与することを示してきた。今回は、臨床亜型と抗体結合特性の関連を検討した。NMDAR NR1 と NR2 を共発現させた細胞を抗原とした場合、患者抗体の結合様式には、細胞核周囲のみに反応するものと、細胞表面を染め出す 2 パターンがある。それぞれのパターンを呈する 2 群での発症年齢・性・初発症状・頭部 MRI・脳波・髄液の特徴を比較した。後者で卵巣奇形腫合併が有意に多かった以外明らかな差は見られなかったが、今回は、調査票に基づく初発時の症状のみの比較であり、今後経過を含めた詳細な臨床的特徴を比較する必要がある。

研究目的

抗 NMDA 受容体抗体 (NMDAR-Ab) は、自己免疫性脳炎例で検出される抗体として最も頻度が高いものの一つであり、抗体自体が精神症状、けいれんなどの症候に関与する可能性が指摘されている。NMDAR-Ab は GluN1 (NR1) および GluN2 (NR2) サブユニットが会合した 4 量体で構成される細胞膜受容体に対する抗体であるが、抗体結合部位が NR1 の細胞外に存在することが報告されたため NR1 のみを強制発現させた細胞を抗原とする検出法が多用されている。しかし、生体内では NR1 単独で細胞表面に受容体を形成することはなく、生体内での抗原存在様式とは異なる検出系であるため、生体内での抗原発現パターンと考えられる

NR1 および NR2 で構成される受容体抗原を発現させた検出系を用いて、実際の患者抗体の結合特性を検討した。

研究方法

NR1 および NR2 を共発現させた HEK239 細胞を抗原として NMDAR-Ab の検出を行った。抗体陽性と判断した連続 46 例での染色パターンを見ると、陽性細胞の 80%以上が、細胞内核周囲のみに反応するものと、細胞表面を主体とする染色性を呈するものの 2 群に分かれた。前者は NR1 のみを単独で発現させた場合の染色パターンに類似し、後者は共発現系でしか見られない染色パターンであるため、それぞれを NR1 型、NR1+2 型と分類し、各群の臨床的特徴を比較検討した。

研究結果

NR1+NR2 共発現細胞を抗原とした系で抗体陽性と判断された 46 例では、NR1 型、

1) 金沢医科大学神経内科学

2) 金沢医科大学総合医学研究所

3) 秋田大学精神科

NR1+2型の頻度はそれぞれ15/46(32.6%)、31/46(67.4%)であった。それぞれの代表的な症候を比較すると、NR1型/NR1+2型各群で、精神症状(75/86%)、意識障害(88/86%)、けいれん(50/64%)、不随意運動(50/64%)、呼吸不全(25/36%)、自律神経症状(38/38%)、頭部MRI異常所見(38/29%)、脳波異常(57/60%)、髄液異常(63/71%)、奇形腫合併(38/57%)であり、統計的有意差がみられたのは、卵巣奇形腫の合併率のみであった。

考察

NMDAR-Abの検出には、欧米を中心にNR1単独発現細胞を抗原とする系が多用されているが、NR1+NR2共発現により構成された細胞表面受容体を抗原とするほうが生体内での抗原存在パターンに近いと考えられる。我々は、同一検体を用いて、NR1+NR2共発現細胞を抗原として抗体の反応パターンを検討したところ、80%以上の細胞が、細胞内核周囲のみに反応するパターンを呈するものと、細胞表面に沿って染色性を示すものとの2群に分かれた。前者は、NR1を単独で発現させた場合の染色パターンに類似しており、後者は共発現細胞でしか見られない染色パターンであった。抗体陽性の連続46例について、染色パターンによる臨床的特徴の差異は、卵巣奇形腫の合併頻度以外では明らかな差がみられなかったが、今回は、抗体検査依頼時の調査票に基づく初発時の症状のみの比較であり、今後経過を含めた詳細な臨床的特徴を比較する必要がある。また、抗体の結合部位が、シナプス部に存在する受容体か、シナプス外に局在する受容体かで、細胞に及ぼす影響が異なるため、受容体の局在との関連も

含めて検討する必要がある。

結論

NMDAR-Abは、NMDAR NR1とNR2を共発現させた細胞を抗原とした場合、患者抗体の結合様式には、細胞核周囲のみに反応するものと、細胞表面を染め出す2パターンがある。それぞれのパターンを呈する2群での臨床的特徴を比較したところ、卵巣奇形腫合併が後者で有意に多かった以外明らかな差は見られなかったが、今回は、調査票に基づく初発時の症状のみの比較であり、今後経過を含めた詳細な臨床的特徴を比較する必要がある。

(倫理面への配慮)

本研究は金沢医科大学臨床研究倫理審査委員会で承認され、患者へのインフォームドコンセントのもと収集された検体を使用した。

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

Bickerstaff 脳幹脳炎の誘発電位による早期診断

研究分担者：園生雅弘¹⁾

共同研究者：神谷久雄¹⁾、塚本浩¹⁾、小川剛¹⁾、内堀歩²⁾、大石知瑞子²⁾、畑中裕己¹⁾、清水潤³⁾、今福一郎⁴⁾、千葉厚郎²⁾、楠進⁵⁾

研究要旨

Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE) は様々な臨床症状を呈するため、類似疾患との鑑別は難しく、早期診断は困難である。抗 GQ1b 抗体はその診断に有用であるが抗体の結果はすぐに判明しない場合がある。本研究では、当科で経験した BBE 症例 8 例の体性感覚誘発電位 (SEP) と聴性脳幹反応 (ABR) を後ろ向き手法で検討した。Koga らの診断基準で、Definite 5 例、Probable 3 例であった。SEP は延髄由来の P13/14o までは全例正常であったが、8 例中 7 例で頭蓋内での異常が示唆された。ABR は 8 例中 1 例でわずかな潜時延長を認めたのみで、8 例中 6 例が SEP 異常・ABR 正常の組み合わせを呈した。抗 GQ1b 抗体は 8 例中 6 例で陽性であったが、結果の判明におよそ 2-4 週程度を要した。また、抗体陰性の 1 例で誘発電位は前記のパターンを呈した。誘発電位所見から早期に BBE を疑って治療を開始でき、全例が 1 2 週以内に良好な回復を示した。BBE の早期診断に、SEP 異常・ABR 正常のパターンが有用である可能性がある。

研究目的

Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE) は眼筋麻痺、失調、意識障害、錐体路徴候を特徴とする疾患であり、その予後は良いが、様々な臨床症状を呈するため、類似疾患との鑑別は難しく、早期診断は困難である。抗ガングリオシド抗体、特に抗 GQ1b 抗体はその診断に有用である。しかし、抗体の結果はすぐには判明しないことがしばしばである。適切な治療を早期に開始するためには早期診断が望まれる。本研究では、体性感覚誘発電位 (SEP) と聴性脳幹反応 (ABR) の誘発電位検査が早期診断に有用であることを報告する。

研究方法

2001 年以降の当科入院・筋電図データベースを対象とし、Koga et al. (2012) の診断基準¹⁾で、probable 以上の BBE であることをエントリ

ー基準とした。抗ガングリオシド抗体、頭部 MRI、脳脊髄液検査、神経伝導検査、上肢正中神経刺激 SEP、ABR などについて後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究について帝京大学倫理委員会の承認を得た。

研究結果

エントリー基準を満たす症例が 8 例 (男性 5 例、女性 3 例、年齢 30.5 ± 11.2 歳) 抽出された。Koga らの診断基準で、Definite 5 例、Probable 3 例であった。SEP、ABR は全例で施行されていた。SEP は 8 例中 7 例で異常を認めた。P13/14o-N20o 潜時間の延長が 3 例、N20 振幅の低下～消失が 2 例、2 例でこの両者の所見を認めた。P13/14o 潜時までは正常であり、頭蓋内での伝導障害を示唆する所見であった。ABR は 8 例中 1 例のみでわずかな潜時延長を認めた。この結果、6 例が SEP 異常・ABR 正常の組み合わせを呈した。頭部 MRI は全例で正常であった。髄液検査は細胞数増多が 8 例中 3 例、蛋白細胞

1) 帝京大学神経内科

2) 杏林大学神経内科

3) 東京大学医学部附属病院神経内科

4) 横浜労災病院神経内科

5) 近畿大学医学部神経内科

解離が2例、残り3例は正常であった。神経伝導検査は8例中6例が正常、1例で感覚神経伝導検査での abnormal median normal sural パターンを認め、もう1例で下肢運動神経遠位潜時延長を認めた。抗ガングリオシド抗体は8例中6例で陽性であり、すべての例で抗GQ1b抗体が陽性であった。抗ガングリオシド抗体の結果は入院からおよそ2-4週後に判明した。抗ガングリオシド抗体陰性の2例のうち1例は、SEP異常 ABR正常のパターンを呈した。残り1例では、SEP、ABRとも正常であった。全例誘発電位所見も併せて早期にBBEと診断でき、入院第1-6日(中央値2日)にIVIgもしくは免疫吸着法にて治療を開始した。全例が12週以内に良好な回復を示し、独歩退院もしくはリハビリ病院へと転院した。

考察

診断基準でprobable以上のBBE8例中7例で、上肢正中神経SEPは異常で頭蓋内での伝導遅延の所見を示し、うち6例ではABRは正常であった。SEP異常、ABR正常の組み合わせはBBEに特徴的と考えられた。BBEでは抗体が一過性に伝導ブロックを起こし、SEP異常を引き起こしていると思われる。構造的な変化が生じないことが予後良好な理由であろうと推測される。

今回の症例ではMRIは全例正常であったにも関わらず、この特徴的な誘発電位所見を認めたことからいずれの例でも早期にBBEと診断として免疫治療を開始できた。BBEの臨床像は非特異的であり、髄膜脳炎・脳幹脳炎、血管障害、ウェルニッケ脳症、種々代謝性脳症などとの鑑別を要する。早

期診断は効果的な免疫治療を行うためのみならず、不必要な抗ウイルス薬や抗凝固療法を避けるためにも重要である。抗GQ1抗体は確定診断に大きく寄与するが、結果判明まで数週を要する。また、抗GQ1b抗体陰性であった場合、診断が困難となる。これまでBBEにおいてSEP異常ABR正常を報告した文献は、検索した範囲内では2005年の我々の症例報告以外にはない²⁾。SEP異常ABR正常の所見は、BBEの早期診断に役立つ有用な所見であると考えられる。

結論

Bickerstaff脳幹脳炎の早期診断に、SEP異常・ABR正常のパターンが有用である可能性がある。

文献

- 1) Koga M et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 1210-1215
- 2) 塚本浩ほか. 体性感覚誘発電位(SEP)が早期診断に有用であったBickerstaff型脳幹脳炎の1例, 神経内科 2005; 63; 97-101

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし