

表 1 ランバート・イートン筋無力症 診断基準

A 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性

2. 生理学的所見

反復神経刺激誘発筋電図の異常（以下の 3 項目を満たす）

- ① 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下
- ② 低頻度刺激 (2-5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)
- ③ 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (20~50 Hz) 後の CMAP 漸増現象 (waxing) (1.6 倍以上)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、筋萎縮性側索硬化症

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Probable: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの

Possible: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目以上

Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究

分担研究者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 野妻智嗣¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の患者数は少なくとも 100 例程度と推定される。暫定診断基準を作成し、関連学会での発表を通じ意見の集約を行い確立した。重症度分類については暫定的に、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。診断基準の主要症状・所見の抗 VGKC 複合体抗体については、約 3 割の陽性率であり、早期診断のためには、新たな疾患マーカーが必要である。

研究目的

抗 VGKC 複合体抗体 (VGKC-Ab) が関連する疾患は、末梢神経の過剰興奮症状による Isaacs 症候群 (IS) から、亜急性の自己免疫性辺縁系脳炎 (VGKC-LE) まで、多岐にわたる。また、末梢神経の過剰興奮症状に加え、不整脈に伴う失神や重篤な便秘など自律神経症状、不眠や失見当識などの中枢神経症状を合併する稀な疾患である Morvan 症候群 (MoS) もこれに含まれる。これらの疾患の我が国における発生頻度など疫学は明らかになっていない。抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングを依頼された検体・臨床情報から、頻度などを明らかにし、診断基準を確立し、重症度分類の作成を行う。

研究対象および方法

平成 21 年以降、25 年 10 月までに依頼を受けた延べ 1085 件を対象として実数調査をおこなった。

Isaacs 症候群診断基準を作成し、関連学会等での発表し意見聴取を行った。

研究結果

H21 年から H25 に当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症候群に関する検査依頼は 257 件 (年平均 51.4 件) で、うち 81 検体 (32.1%) のみが抗体陽性であった。本邦での確定診断例は極めて少なく、本

邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人～数 100 人程度と予想される。

Isaacs 症候群の診断基準

A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直 (必須)
2. Myokymic discharges, neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性 (72pM 以上)
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在 (抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する
< 診断のカテゴリー >
Definite: Aのうちすべてを満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Probable: Aのうち1に加えてその他 2 項目以上を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの
Possible: Aのうち1を満たし、Bのうち 1 項目以上

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学・老年病学

2) 生理学研究所 細胞膜部門

<診断のポイント>

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による運動単位電位(MUP)の自動反復発火がおり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経起源なので叩打ミオトニアは生じないが、把握ミオトニア様に見える手指の開排制限は起こりうる

重症度分類については、暫定的ではあるが、他疾同様、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。H27年7月1日より難病指定となった。

供与された臨床情報より Morvan 症候群と考えられる症例は6例に過ぎなかった。一方、自己免疫性辺縁系脳炎全体では約7%が抗VGKC複合体抗体が陽性であった。

考察

Isaacs 症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、軀幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア（叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延）と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。

早期診断・治療が行われない場合は、このように重篤な障害が生じるため、疾患に対する周知に努めると共に早期診断のための新たな病態マーカーが求められる。

結論

Isaacs 症候群は、本邦において少なくとも100人程度は罹患している。診断基準および重症度分類の作成を行ったが、難治例も多く早期診断のための新たな疾患マーカーの開発が期待される。

文献

参考文献なし

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

視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD の臨床的特徴 ～全国臨床疫学調査結果より

研究分担者 楠 進(近畿大学医学部神経内科)

研究協力者 宮本勝一(同上)、玉腰暁子(北海道大学予防医学講座公衆衛生学)

吉良潤一(九州大学医学部神経内科)、藤原一男(福島県立医科大学多発性硬化症治療学)

松井 真(金沢医科大学神経内科)、栗山長門(京都府立医科大学地域保健医療疫学)

研究要旨

NMO 全国疫学調査結果より視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD を抽出し、その臨床的特徴を検討した。同群はほぼ全員が女性で、平均発症年齢は 41.2 歳と他患者群と差はなかったが、平均罹病期間は 6.1 年と短かった。地域別には南日本で有病率が高かった(北日本 0.15、南日本 0.35)。同群は、臨床再発回数が少なく、SLE の合併が多く、大脳病変や脳幹病変が多く、日常生活動作が保たれていることが特徴的であった。

A.研究目的

2012 年に実施された NMO 全国臨床疫学調査では NMOSD 患者数は 4290 人と推計された。

患者群は、①NMO 診断基準を満たす症例、②脊髄病変を欠く NMOSD (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)、③視神経病変を欠く NMOSD (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)、④これら以外で抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の 4 つに分類され、各群の推計患者数は①2040 名、②890 名、③990 名、④370 名であった。本研究は、上記④群、つまり視神経病変や脊髄病変を認めないが抗 AQP4 抗体が陽性の患者群について、その特徴を報告する。

B.研究方法

2012 年に行われた NMO 全国臨床疫学調査の第二次調査で回収された 1194 人分の調査票から基本情報を得た。診断には 2006 年 Wingerchuk 基準を用いた

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学医学部倫理委員会に諮り、承認を得て実施した。

C.研究結果

患者の性別は NMOSD 全体では女性は男性の約 6

倍であったが、④群はほぼ全員が女性であった。平均発症年齢は NMOSD 全体で 42.2 歳、④群は 41.2 歳と差はなかったが、平均罹病期間は NMOSD 全体では 9.8 年、④群は 6.1 年と短かった。地域別には、NMOSD 全体と同様に南日本で有病率が高かった(北日本 0.15、南日本 0.35)。

二次調査結果の概要は表に示した通りである。NMOSD 全体と比較して、④群に特徴があった項目は、臨床再発回数が少ないこと、SLE の合併が多いこと、大脳病変や脳幹病変が多いこと、日常生活動作が保たれていることなどが挙げられる。

D.考察

④群は他と異なった病態をもつ群なのか、あるいは、他群と比べて罹病期間が短いため、今後の経過中に視神経病変や脊髄長大病変を認めて他群に含まれていくのか、今後の経過を追跡して確認する必要がある。

E.結論

④群は大脳病変や脳幹病変が多く、日常生活動作が保たれていた。しかし、他群と比べて罹病期間が短いため、今後の経過を確認する必要がある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

なし

H.知的財産権の出願・登録状況

なし

表

	①NMO		②視神経炎のみ		③脊髄炎のみ		④抗 AQP4抗体陽性		その他		合計	
性別												
男	47	(9.2)	43	(23.6)	50	(16.6)	1	(1.7)	8	(34.8)	149	(13.8)
女	459	(89.6)	137	(75.3)	248	(82.1)	57	(96.6)	14	(60.9)	915	(84.9)
血縁家族または同居人からの発症												
なし	455	(88.9)	140	(76.9)	276	(91.4)	50	(84.7)	17	(73.9)	938	(87.0)
あり	12	(2.3)	1	(0.5)	4	(1.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	18	(1.7)
発症様式												
突発性	49	(9.6)	27	(14.8)	21	(7.0)	7	(11.9)	4	(17.4)	108	(10.0)
急性	329	(64.3)	104	(57.1)	175	(57.9)	29	(49.2)	10	(43.5)	647	(60.0)
亜急性	80	(15.6)	31	(17.0)	84	(27.8)	17	(28.8)	6	(26.1)	218	(20.2)
臨床経過再発回数												
なし	13	(2.5)	50	(27.5)	91	(30.1)	15	(25.4)	6	(26.1)	175	(16.2)
1-5回	228	(44.5)	81	(44.5)	137	(45.4)	33	(55.9)	10	(43.5)	489	(45.4)
6-10回	115	(22.5)	10	(5.5)	23	(7.6)	2	(3.4)	0	(0.0)	150	(13.9)
11-15回	59	(11.5)	5	(2.7)	10	(3.3)	0	(0.0)	1	(4.3)	75	(7.0)
16-20回	24	(4.7)	1	(0.5)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	28	(2.6)
21回以上	28	(5.5)	0	(0.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	32	(3.0)
合併症												
シェーグレン症候群	59	(11.5)	9	(4.9)	38	(12.6)	7	(11.9)	0	(0.0)	113	(10.5)
SLE	10	(2.0)	2	(1.1)	9	(3.0)	4	(6.8)	0	(0.0)	25	(2.3)
橋本病	27	(5.3)	6	(3.3)	21	(7.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	56	(5.2)
臨床症状からみた病巣(全経過を通して)												
大脳	102	(19.9)	24	(13.2)	40	(13.2)	19	(32.2)	3	(13.0)	188	(17.4)
小脳	19	(3.7)	4	(2.2)	9	(3.0)	2	(3.4)	0	(0.0)	34	(3.2)
脳幹	119	(23.2)	11	(6.0)	73	(24.2)	28	(47.5)	0	(0.0)	231	(21.4)
脊髄	512	(100.0)	25	(13.7)	302	(100.0)	21	(35.6)	12	(52.2)	872	(80.9)
視神経	512	(100.0)	182	(100.0)	6	(2.0)	11	(18.6)	16	(69.6)	727	(67.4)
脊髄 MRI 異常 T2 病巣椎体数												
3椎体以上	347	(67.8)	2	(1.1)	235	(77.8)	4	(6.8)	3	(13.0)	591	(54.8)
3椎体未満	67	(13.1)	11	(6.0)	30	(9.9)	14	(23.7)	3	(13.0)	125	(11.6)
受療状況(最近1年間)												
主に入院	20	(3.9)	2	(1.1)	21	(7.0)	1	(1.7)	1	(4.3)	45	(4.2)
主に通院	381	(74.4)	122	(67.0)	214	(70.9)	40	(67.8)	13	(56.5)	770	(71.4)
入院と通院	94	(18.4)	50	(27.5)	56	(18.5)	17	(28.8)	8	(34.8)	225	(20.9)
日常生活動作												
寝たきり	35	(6.8)	1	(0.5)	9	(3.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	46	(4.3)
車椅子	115	(22.5)	8	(4.4)	60	(19.9)	2	(3.4)	2	(8.7)	187	(17.3)
介助歩行	55	(10.7)	6	(3.3)	37	(12.3)	5	(8.5)	0	(0.0)	103	(9.6)
不安定だが独歩可能	112	(21.9)	15	(8.2)	75	(24.8)	9	(15.3)	2	(8.7)	213	(19.8)
正常歩行	174	(34.0)	129	(70.9)	114	(37.7)	36	(61.0)	10	(43.5)	463	(42.9)
合計	512	(100.0)	182	(100.0)	302	(100.0)	59	(100.0)	23	(100.0)	1078	(100.0)

日本人多発性硬化症における緯度及び HLA による臨床像の違い

研究分担者：吉良潤一 1)

研究協力者：中村優理 1), 佐藤眞也 1), 新野正明 2), 松下拓也 1), 宮崎雄生 2) 3), 菊地誠志 4), 吉良潤一 1) Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium

研究要旨

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)の発症や進展には、緯度等の環境要因とヒト白血球抗原(human leukocyte antigen, HLA)等の遺伝的要因の両者が関与する。北海道(北緯 42°-45°)と南日本(北緯 33°-35°)の MS において、緯度や疾患感受性 HLA アレルに関連する臨床像の差異を検討した。高緯度であること、DRB1*04:05 を持つことは MS の重症度と負の相関を認めた。また、Barkhof 基準を満たす脳病巣及び髄液 IgG 異常に対しては、緯度は正の、DRB1*04:05 は負の相関を示した。多変量解析の結果、緯度と HLA class II 遺伝子は独立して臨床像と関連していることが明らかとなった。

研究目的

北海道と南日本の MS において、緯度や疾患感受性 HLA アレルに関連した臨床像の差異を明らかにする。

研究方法

北海道(北緯 42°-45°)と南日本(北緯 33°-35°)より、MS 患者 434 人(北海道 247 人、南日本 187 人)と健常者 394 人(北海道 159 人、南日本 235 人)を対象として集め、日本の南北の MS の臨床像を比較した。また、HLA-DRB1, -DPB1 アレルの頻度を調べ、疾患感受性 アレルが臨床像に与える影響についても検討した。

研究結果

HLA-DRB1*04:05、DRB1*15:01 が疾患感受性を示した。DRB1*04:05 は両地域で共通して MS の疾患感受性アレルであった。DPB1 は疾患感受性との関連を認めなかった。北海道の MS は Barkhof 基準を満たす脳 MRI 病巣や髄液 IgG 異常を呈する率が

高く欧米型の MS 病型を呈する一方、南日本の MS は MS Severity Score (MSSS)が高値でより重症な傾向を認めた。DRB1*04:05 をもつ MS 患者では発症年齢が若く、Barkhof 基準を満たすような脳 MRI 病巣や髄液 IgG 異常を呈する率が低く軽症な MS が多かった。多変量解析でも Barkhof 基準を満たす脳病巣、髄液 IgG 異常に対して、緯度は正の、DRB1*04:05 は負の強い相関を示した。また、MSSS に対しては緯度・DRB1*04:05 とともに負の強い相関を示した。

考察

南日本と北海道の MS を比較すると、南日本の MS は MRI 脳病巣が少なく、髄液 IgG 異常も少なく、SPMS の割合も低いにも関わらず、重症度が高いという結果であった。高緯度地方の方が MS の有病率が高いにも関わらず、MS の重症度が低いという同様の現象は、ニュージーランドの全国調査でも認められており、何らかの緯度と

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学

2)北海道医療センター臨床研究部 3)同神経内科

関連する環境因子がこれら緯度による重症度の違いを生んでいる可能性がある¹⁾。

*DRB1*04:05*を持つMSでは脳病巣や髄液異常を呈する割合が低く、MSの障害度も低かった。脳MRI病巣が多ければMSはより重症になり²⁾、髄液IgG異常があればMSの障害度が高いと報告されており³⁾、これらがHLAによる重症度の違いに影響を及ぼしている可能性も示唆された。

結論

日本人MSの臨床像・検査所見は、緯度やHLAアレルの影響を強く受ける。

文献

- 1) Alla S, et al. *Mult. Scler.* 2015; doi: 10.1177/1352458515605909
- 2) Fisniku L, et al. *Brain* 2008;131:808–17.
- 3) Joseph FG, et al. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009;80:292–6.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

「多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討」

班員：九州大学大学院医学研究院神経内科学 吉良潤一

研究協力者：○眞崎勝久 1)、鈴木諭 2)、林田翔太郎 1)、渡邊充 1)、松下拓也 1)、山崎亮 1)、岩城徹 2)

研究要旨

脳血管からグリア細胞を介した栄養供給に重要な蛋白群 GLUT、MCT のヒト中枢神経系における正常発現パターンと、脱髄性疾患を含む神経疾患における発現変化について検討した。MS や NMO 病巣では、炎症細胞浸潤が顕著な血管でも GLUT1 や MCT1 は保持されていたが、一方でアストロサイトの MCT4 や軸索の GLUT3 は発現低下が認められ、GLUT3 や MCT4 を介した栄養供給や排出機構が障害されている可能性が推測された。NMO でも早期から著明な軸索障害が生じており、その病理所見は MS と類似していることは病態機序を考える上で興味深い知見と思われた。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は、中枢神経の髄鞘抗原に対する T 細胞性炎症を主とする。一方、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)はアストロサイトを標的として抗 AQP4 抗体や補体を主とした自己免疫疾患と考えられている。NMO では早期からオリゴデンドロサイトの脱落や distal oligodendrogliaopathy 型脱髄を合併しているが 1)2)、そのメカニズムは明らかではない。これまで私たちは、MS や NMO、Baló 病の急性期脱髄病巣において distal oligodendrogliaopathy 型脱髄とアストロサイトのコネキシン 43(Cx43)脱落が高率に合併していることを見出した 1)3)。

今回、グリアシンシチウムの破綻による栄養供給障害を解明するため、脳内エネルギー代謝に必須なトランスポーター GLUT と MCT に着目した。MCT は 14 種類のアイソフォームが報告されているが、モノカルボン酸の輸送に関わるものは MCT1-4 といわれる 4)。近年ではオリゴデンドロサイトを介した軸索への乳酸供給が報告され 5)、血液中の栄養を神経細胞まで

伝達する際のグリア細胞の役割がより注目されるようになった 6)。MS および NMO における GLUT や MCT の発現を病理学的に評価し、脱髄病巣における変化について検討することを目的とした。

研究方法

MS6 例、NMO3 例、亜急性期脳梗塞 1 例、細菌性髄膜炎 1 例、筋萎縮性側索硬化症(ALS)4 例、遺伝性痙性対麻痺(SPG2)1 例、進行性多巣性白質脳症(PML)1 例、重症筋無力症(MG)1 例を用い、HE 染色、KB 染色に加え GLUT1、GLUT3、GLUT5 および MCT1、MCT2、MCT4 の免疫染色を施行した。比較のため、アストロサイト指標として AQP4、GFAP、Cx43、オリゴデンドロサイト/ミエリン指標として MBP、MOG、MAG、Nogo-A の免疫染色を施行した。APP の免疫染色により障害軸索の評価を施行した。

研究結果

- 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- 2) 同神経病理学

MG 症例を正常発現コントロールとして、GLUT1 と MCT1 は血管内皮細胞に広く発現が確認された。MCT2 と GLUT3 は神経細胞や軸索に認められた。MCT4 は、アストロサイトに発現を認め、血管周囲足突起や軟膜にも広く分布していた。GLUT5 はミクログリアに染色性がみとめられた。

脳梗塞病巣では、血管内皮の GLUT1、MCT1 は著明に低下し、病巣内の障害軸索の一部で GLUT3 発現は亢進していた。MCT4 は病巣内で発現低下し、周囲の反応性アストロサイトで染色性が認められた。病巣内マクロファージや、辺縁部の活性化ミクログリアは GLUT5 を強く発現していた。PML の脱髄病巣では MCT1、GLUT1 は保持されており、反応性アストロサイトでは GFAP、Cx43、AQP4、MCT4 は全て発現亢進していた。血管周囲のアストロサイト足突起は一部で退縮し、MCT4 の染色性も低下していた。

MS の急性期脱髄病巣においては、perivascular cuff を顕著に認める血管においても GLUT1 や MCT1 の発現は保持されていた。一方、血管周囲のアストロサイト足突起における MCT4 の発現は低下していた。GLUT3 は急性期～慢性期にかけて広汎に発現低下している病巣をみとめた。また、GLUT3 は障害軸索の一部で染色性が強調されており、APP の染色パターンに類似していた。GLUT5 は、病巣内および病巣辺縁部の活性化ミクログリア/マクロファージで強い染色性が認められた。NMO では、高度に変性したアストロサイトをみとめる急性期病巣で MCT4 は染色されず、MCT1 や GLUT1 は保持されていた。また、NMO 急性期病巣では APP で顕著に染色される軸索

断裂や末端軸索腫大と考えられる所見を高率にみとめ、GLUT3 や MCT2 は一部で発現亢進していた。

考察

MS や NMO 病巣では、炎症細胞浸潤が顕著な血管でも GLUT1 や MCT1 は保持されていたが、一方で軸索の GLUT3 やアストロサイトの MCT4 は発現低下が認められ、栄養供給や排出機構が障害されている可能性が推測された。NMO でも早期から著明な軸索障害が生じており、その病理所見は MS と類似していることは病態機序を考える上で興味深い知見と思われた。

結論

脱髄性疾患では急性期から GLUT や MCT の発現パターンの変化が生じており、グリア細胞を介した軸索までの栄養供給機構が障害されている可能性が示唆された。

文献

- 1) Masaki K, et al. PLOS ONE 8: e72919, 2013
- 2) Brück W, et al. Ann Neurol 72: 385-94, 2012
- 3) Masaki K, et al. Acta Neuropathol 123: 887-900, 2012
- 4) Simpson IA, et al. J Cereb Blood Flow Metab 27:1766-91, 2007
- 5) Lee Y, et al. Nature 487:443-8, 2012
- 6) Saab AS, et al. Curr Opin Neurobiol 23:1065-72, 2013

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

視神経脊髄炎と多発性硬化症における

グリア異常を介した神経変性機構の解析

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 河内 泉¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 横関 明子¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 荒川武蔵¹⁾,
柳川香織¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系自己免疫疾患の代表疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的原因であると考えられている。MS は「炎症性脱髄」と「神経変性」の二大要素で構成され、それぞれが重要な役割を果たす。一方、NMO における認知・身体機能障害の背景となる神経変性の詳細は明らかにされていない。そこで NMO における神経変性機構の詳細を明らかにするため、NMO と MS の剖検脳を用いて大脳皮質・白質の神経細胞・軸索の形態変化とアクアポリン分子を含めたアストロサイト動態、神経軸索内のミトコンドリア動態を検討した。NMO 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、アクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認め、MS 群と疾患対照群の脊髄には認めなかった。MS 群と NMO 群の白質では脱髄プラークに SMI31⁺ 軸索腫大や軸索損失を認めた。特に NMO 群では脱髄プラークを超えて、その周囲の periplaque white matter に SMI31⁺ 軸索腫大が認められ、その程度は MS や疾患対照より顕著であった。同部位に一致して、異常な voltage-dependent anion channel 1⁺ ミトコンドリアの著明な集積と transient receptor potential melastatin 4 の異常な集積を神経軸索内に認めた。以上より、NMO の大脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在し、NMO の機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系自己免疫疾患の代表的疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的原因であると考えられている。

MS では大脳白質だけではなく大脳皮質や深部灰白質においても脱髄病変が存在しており、「炎症性脱髄」と「神経変性」が病態進行に大きな役割を果たしていると考えられている¹⁾。一方、NMO における神経変性の詳細は明らかにされていない。そこで我々は、NMO における神経変性機構の存在を明らかにする

ため、NMO と MS の剖検脳を用いて大脳皮質・白質の神経細胞・軸索の形態変化とアクアポリン分子を含めたアストロサイト動態の検討を行った。

研究方法

NMO spectrum disorders (NMOSD) 12 例、MS 5 例、疾患対照 8 例の剖検例を解析した。ヘマトキシリンエオジン染色、Klüver-Barrera 染色、Bodian 染色に加え、pan-neuronal marker、リン酸化ニューロフィラメント (SMI31)、amyloid precursor protein (APP)、voltage-dependent anion channel 1 (VDAC1)、transient receptor potential melastatin 4 (TRPM4)、glial fibrillary acidic protein、aquaporin-4 (AQP4)、ミエリン塩基性蛋白 (MBP)、CD3、CD4、CD8、CD20、CD45RO、

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

C9neo に対する免疫組織学的検索を行った。

研究結果

NMOSD 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着, アクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたが, MS 群と疾患対照群には認めなかった²。

NMOSD 群と MS 群の脳白質と視神経には, 脱髄プラークと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺のスフェロイド軸索が存在し, 顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して, 異常な VDAC1⁺ミトコンドリアの著明な集積と陽イオンチャネル TRPM4 の異常な集積を神経軸索内に認めた。NMOSD 群は MS 群に比較して軸索障害の程度が重度であった³。

脳皮質では NMOSD 群の全例で皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを, II 層に神経細胞の脱落, 反応性 astrocyte の増加, ミクログリアの増加, 髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD 群の脳皮質には皮質性脱髄, C9neo の血管中心性沈着, 髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方, MS 群では subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた⁴。

考察

NMOSD における脊髄炎・視神経炎・延髄最後野病変の病理学的特徴は, 血管周囲性の免疫グロブリン・補体沈着と血管のヒアリン化, アストロサイトの pattern specific loss of AQP4 である。一方, NMOSD の脳皮質には, 血管周囲性の補体沈着や皮質性脱髄は存在しないが, アストロサイトの AQP4 分子動態変化, 神経細胞数の減少, ミクログリアの増加を認める。NMOSD の脳白質と視神経に注目すると, SMI31⁺軸索腫大と APP⁺軸索スフェロイドが脱髄プラークを超えてその周囲の periplaque white matter にも多く認められ, その程度は NMOSD に強かった。MS に比較して, NMOSD の身体機能障害が重度であることを反映している可能性が示唆される³。以上より, NMOSD の脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在

し, NMOSD の機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

結論

NMOSD の脳皮質と白質, 視神経には, MS とは異なる形式で進展する神経変性機構が存在し, 炎症病態と神経保護の両面での治療法の開発が望まれる³⁻⁵。

文献

1. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature reviews Neurology* 2012;8:647-656.
2. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
3. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016 Feb 2. doi: 10.1002/ana.24608. [Epub ahead of print].
4. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
5. Kawachi I, Nishizawa M. Significance of gray matter brain lesions in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 2015;35:481-486.

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

NMO-IgG による細胞障害に及ぼす AQP4 チロシンリン酸化の影響

研究分担者 武藤多津郎¹⁾

共同研究者 朝倉邦彦¹⁾, 植田晃広¹⁾, 村手健一郎¹⁾, 島さゆり¹⁾, 石川等真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て AQP4 は脂質ラフトに局在することを明らかにし、AQP4 自体のリン酸化、とくにチロシンリン酸化の可能性を示してきた。今回、AQP4 のチロシンリン酸化の意義を調べるため予測されるチロシンリン酸化サイトを別のアミノ酸に置換した変異 AQP4 を発現するアストロサイト細胞株 (Y277A) を樹立し、NMO-IgG による細胞障害に及ぼす AQP4 チロシンリン酸化の影響を調べた。チロシンリン酸化部位に変異のない wild type では、チロシンフォスファターゼ阻害剤でチロシンリン酸化の亢進が認められたが、Y277A では、AQP4 のチロシンリン酸化亢進は認められなかった。正常血清添加すると、wild type、Y277A とも形態の変化は認められなかったが、NMO 患者血清を添加すると wild type でも Y277A でも、突起の退縮などの変化が数分以内に認められた。この変化は Y277A の方が大きく、細胞面積の定量解析では、wild type では約 10% 程度の面積縮小が認められたのに対して、Y277A では 30% 以上の細胞面積の縮小が認められた。これらのことから、AQP4 の 277 番目のチロシン残基はリン酸化に重要な役割を果たしていることが想定され、277 番目のチロシンリン酸化反応は NMO-IgG に対する感受性を規定している少なくとも一つの要因である可能性が示唆された。

研究目的

これまで AQP4 M1 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 は膜ラフトに局在することを明らかにした[1, 2]。昨年度 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、コレステロールのキレート剤である methyl- β -cyclodextrin 処理でその抑制が減少することを報告した。今年度は AQP4 のチロシンリン酸化の意義を調べるためこれまでに報告されている

チロシンリン酸化の可能性のある部位を別のアミノ酸に置換した変異 AQP4 を発現するアストロサイト細胞株を樹立し、NMO-IgG による細胞障害に及ぼす AQP4 チロシンリン酸化の意義を明らかにした。

研究方法

AQP4 の 7 つのチロシンのうち、コンピュータ解析と既報告[3]でチロシンリン酸化サイトとして最も可能性の高い 277 番目のチロシンを site-mutagenesis によりアラニンに置換した変異ヒト AQP4 M1 と M23 cDNA を作製し、この 2

¹⁾ 藤田保健衛生大学脳神経内科学講座

つの cDNA の下流に異なる蛍光標識を付け、変異ヒト AQP4 M1 と M23 を同時に発現させたアストロサイト細胞株 (Y277A) を作製した。この Y277A を培養し、シヨ糖密度勾配超遠心法で各画分を分離し、ウエスタンブロット法で変異 AQP4 の局在を調べた。正常 AQP4 M1 と M23 を共発現するアストロサイト細胞株(wild type) と Y277A に対してチロシンフォスファターゼ阻害剤 (sodium vanadate) を加えて培養し、培養後 0 ~3 時間の全蛋白回収し、抗 AQP 4 抗体で免疫沈降して、AQP4 のチロシンリン酸化の変化をウエスタンブロット法で調べた。さらに、wild type と Y277A を培養し、これらの細胞に非働化した正常血清 (n=3) または NMO 患者血清 (n=3) を 2% 濃度で添加し、添加後の形態変化を共焦点レーザー顕微鏡下で経時的に観察し、チロシンリン酸化の形態変化に及ぼす影響を調べた。この形態変化を定量するため、血清添加前と添加後の細胞面積を画像解析装置で計測した。

研究結果

Y277A 細胞を FACS 解析し、変異 AQP4M1 と変異 AQP4M23 が共発現していることを確認し、シヨ糖密度勾配超遠心法と抗 AQP4 抗体によるウエスタンブロットで、wild type の AQP4 と同様に変異 AQP4 は膜ラフトの画分に存在することを確認した。チロシンフォスファターゼ阻害剤を加えると、wild type では AQP4 のチロシンリン酸化の亢進が認められたが、Y277A ではチロシンリン酸化の亢進は観察されなかった。共焦点レーザー顕微鏡下での経時的観察では、wild type と Y277A に正常血清を加えても何ら形態変化は起こらなかったが、wild type に患者血清を

添加すると数分で一部の細胞に形態変化が認められ、細胞突起の退縮が認められた。Y277A に患者血清を添加した場合は、wild type よりも強い形態変化が認められた。面積を測定した結果、wild type では約 10% の細胞面積の縮小が認められ、Y277A では 30% 以上の細胞面積の縮小が認められた。

考察

Wild type と同様に Y277A 変異 AQP4 も膜ラフト画分に存在することが確認された。チロシンフォスファターゼ阻害剤処理を行っても Y277A では AQP4 のチロシンリン酸化亢進が抑制されたことから、AQP4 の 277 番目のチロシン残基はリン酸化されている可能性が高いと考えられた。患者血清を加えた形態変化では、wild type よりも Y277A で強い形態変化が認められたことから、AQP4 の 277 番目のチロシンリン酸化状態は NMO-IgG に対する感受性を規定している少なくとも一つの要因である可能性が示唆された。

結論

AQP4 の 7 つのチロシン残基の内、277 番目のチロシン残基は AQP4 のチロシンリン酸化に重要な役割を果たしている可能性が示された。また、この 277 番目のチロシンリン酸化反応は NMO-IgG に対する感受性を規定している少なくとも一つの要因であると考えられた。

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.

3. Madrid R, Le Maout S, Barrault MB, Janvier K, Benichou S, Mérot J Polarized trafficking and surface expression of the AQP4 water channel are coordinated by serial and regulated interactions with different clathrin-adaptor complexes. **EMBO J.** 20:7008-21 2001.

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

自己免疫性脳炎の臨床スペクトラム：診断基準に関する考察

研究協力者 犬塚 貴¹⁾

共同研究者 木村暁夫¹⁾、林 祐一¹⁾

研究要旨

近年 Dubey らが提唱した自己免疫性脳炎の診断基準に基づき、当科入院患者のうち自己免疫機序が考えられた脳炎・脳症患者 45 例を対象とし、診断基準を満たす患者を抽出し、その臨床的な特徴を検討した。26 例 (57.7%) が診断基準を満たし、自己免疫性脳炎に関連する既知の自己抗体陽性例は 16 例 (61.5%) で、このうちの 14 例が神経細胞膜表面抗原に対する自己抗体陽性例であった。23 例 (88.5%) の患者に免疫療法が施行された。退院時 mRS との間に正の相関関係を認めたのは、年齢 ($P=.009$)、発症から免疫療法開始までの日数 ($P=.011$) であった。最終観察時に社会復帰が可能となった症例は、13 例 (50%) であった。社会復帰を可能にする因子は、若年 ($P<.001$)・抗 NMDAR 抗体陽性 ($P=.015$)・発症から医療機関入院 ($P=.027$) もしくは免疫療法開始までの早さ ($P=.017$) であった。

研究目的

自己免疫性脳炎に関しては、近年の神経細胞膜表面抗原に対する自己抗体の発見により、抗体毎の特徴的な臨床像が明らかにされつつある。一方、多彩な自己抗体の種類と抗体検出法の問題、既知の自己抗体陰性例の存在により、時に診断に難渋し、治療開始が遅れることも少なくない。問題解決のために、自己免疫性脳炎の臨床診断基準の確立が重要である。

研究方法

2003 年 8 月～2015 年 11 月までの当科入院患者のうち自己免疫機序が考えられた脳炎・脳症患者 45 例を対象とし、Dubey らが提唱した自己免疫性脳炎の診断基準¹⁾に基づき、対象患者より診断基準を満たす患者を抽出し、その臨床的な特徴を検討した。

研究結果

診断基準を満たした症例は合計 26 例 (57.8%) あり、平均年齢は 43.4 歳、男性が 17 例 (65.4%) であった。7 例 (26.9%) で腫瘍を合併し、卵巣奇形腫が 3 例で最多であった。自己免疫性脳炎に関連する既知の自己抗体陽性例は 16 例 (61.5%) で、このうちの 14 例が神経細胞膜表面抗原に対する自己抗体陽性例であった。自己抗体別では、抗 NMDAR 抗体陽性例が 8 例 (30.8%) と最も多く、次いで抗 VGKC 複合体抗体陽性例が 4 例 (15.4%) であった。一方、自己抗体が陰性で、診断基準を満たした症例は 10 例 (38.5%) であった。自己抗体陽性群と陰性群の比較では、陰性群では有意に髄液蛋白量が上昇し ($P=.048$)、発症から免疫療法開始までの日数が短い ($P=.017$) 結果となった。

前駆症状を認めた症例は 17 例 (65.4%)

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

であった。主な初発症状は痙攣発作が 12 例 (46.2%)、言動異常が 7 例 (26.9%) であった。経過中認めた症状は、記憶障害 24 例 (92.3%)、意識障害 21 例 (80.8%)、痙攣発作 20 例 (76.9%)、言動異常 19 例 (73.1%)、自律神経症状 14 例 (53.8%)、不随意運動 13 例 (50%) であった。呼吸器管理を 10 例 (38.5%)、ICU 管理を 10 例 (38.5%) で必要とした。辺縁系の異常信号病変を 16 例 (61.5%) で合併し、この中の 10 例は両側性病変であった。髄液細胞数および蛋白量の中央値は 6 (0-108) 個/ μ L、41 (23-98) mg/dL であった。

発症から医療機関入院までの日数の中央値は 4 (1-180) 日で、入院日数の中央値は 60 (10-235) 日であった。23 例 (88.5%) の患者に免疫療法を施行し、21 例で有効であった。発症から免疫療法開始までの中央値は 9 日 (1-180 日) であった。

予後に関しては、入院時 modified Rankin Scale (mRS) の中央値が 5 (1-5) に対し、退院時 mRS の中央値は 2 (1-6) であった。退院時 mRS と、年齢 ($r=0.51$, $P=.009$) および発症から免疫療法開始までの日数 ($r=0.52$, $P=.011$) との間に正の相関関係を認めた。また自己抗体陽性群のみの検討では、発症から医療機関入院 ($r=0.69$, $P=.003$) および免疫療法開始までの日数 ($r=0.56$, $P=.032$) に関し正の相関関係を認めた。

最終観察時に社会復帰が可能となった症例は、13 例 (50%)、在宅もしくは入院療養が必要な症例が 8 例 (30.8%)、死亡例は 5 例 (19.2%) であった。また再発を 5 例 (19.2%) に認めた。社会復帰を可能にする因子は、若年 ($P<.001$)・抗 NMDAR 抗

体陽性 ($P=.015$)・発症から医療機関入院までの早さ ($P=.027$)、発症から免疫療法開始までの早さ ($P=.017$) であった。発症から免疫療法開始までの早さに関しては、自己抗体陽性群および陰性群、それぞれ単独の検討においても、関連性を認めた (陽性群 $P=.024$, 陰性群 $P=.038$)。

考察

Dubey らが提唱する自己免疫性脳炎の診断基準により抽出された患者の臨床像は、彼らの報告とほぼ同様の結果となり、異なる施設で同様な患者集団がリクルートされた。診断基準を満たした自己免疫性脳炎患者では、早期の医療機関への入院と免疫療法の開始が、良好な予後と関連し、自己免疫性脳炎の早期・診断治療の重要性をあらためて確認した。

結 論

今後議論の余地はあるが、自己免疫性脳炎の全国疫学調査およびその後の治療アルゴリズムの確立に、今回用いた Dubey らの診断基準は有用と思われた。

文 献

- 1) Dubey D., Sawhney A., Greenberg B., et al., The spectrum of autoimmune encephalopathies. J. Neuroimmun. 287; 93-97: 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

ANCA 関連血管炎関連肥厚性硬膜炎の早期診断と治療方針の確立を目指した 臨床的・免疫学的背景の検討

班 員 池田 修一
共同研究者 下島 恭弘

研究要旨

本研究では早期診断および治療方針の確立を目的として、ANCA 関連血管炎 (AAV) に合併する肥厚性硬膜炎 (HP) 患者の臨床的背景を調査すると共に、末梢血リンパ球を用いて病態に関与する免疫学的検討を行った。研究対象期間内に AAV と診断された 37 名の中で、HP を合併していた患者は 7 名であった。その中の 6 名が多発血管炎性肉芽腫症と診断された。HP 合併患者では、HP を合併しない AAV 患者群に比して、副鼻腔・気道病変を呈する頻度が有意に高い傾向にあった。患者の末梢血リンパ球を用いた免疫学的解析では、顕微鏡的多発血管炎や結節性多発動脈炎患者との比較において、HP 合併 AAV 患者で有意に Th17 細胞の発現が亢進していた。また CD4 陽性制御性 T 細胞の制御機能は明らかに障害されていた。これら臨床的・免疫学的背景を明らかにすることで、HP を主症状として発症する AAV の早期診断と根治療法の確立に結びつけていくことが期待される。

研究目的

肥厚性硬膜炎 (HP) は頭蓋内や脊髄硬膜に炎症性・線維性肥厚を生じ、慢性頭痛、脳神経障害および痙攣発作などの神経症状を呈する。感染、腫瘍および自己免疫疾患に続発する事が知られており、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) など ANCA 関連血管炎 (AAV) の占める割合は約 30~50% と高頻度であり^{1,2)}、HP 関連の神経症状を初発として AAV の診断に至る場合も少なくない。AAV 患者の多くは副腎皮質ステロイド (PSL) のみの治療に抵抗性の経過を示すため、発症早期から免疫抑制剤を併用することが推奨されている。一方で再燃

する患者も多く、長期にわたって免疫抑制療法の維持を余儀なくされている。

本研究では、早期診断および治療方針の確立を目的として、AAV に合併する HP 患者の臨床的背景を調査すると共に、末梢血リンパ球を用いて、病態に関与する免疫学的背景の検討を行った。

研究方法

2009 年 1 月~2014 年 12 月に当科で AAV と診断された患者の診療録を調査。HP を合併する群と非合併群に分類し、AAV の病型分類、臨床背景および治療予後を調査した。また、HP を合併しない顕微鏡的多発血管炎 (MPA) および結節性多発動脈炎

(PAN) 患者群、健常コントロール (HC) を比較対象として、flow cytometry を用いて末梢血リンパ球表現型の解析を行い、AAV 合併 HP 患者の特徴を検討した。

研究結果

Wattsらの全身性血管炎分類基準³⁾を満たした AAV 患者は 37 名。HP を合併した患者は 7 名 (全 AAV 患者の 19%) で、その中の 6 名が GPA (86%) と診断された。これは、HP 非合併群における GPA 分類頻度の 20% に比して有意に高い結果であった ($p < 0.005$)。HP 合併患者のうち 3 例は HP に関連する頭痛を初発症状として AAV を発症した。HP 合併群は、非合併群に比して、副鼻腔・気道病変を呈する頻度が有意に高い傾向にあった ($p < 0.05$)。HP 合併患者では全例、PSL と免疫抑制剤の併用療法で臨床症状および硬膜肥厚の改善が得られた (臨床的寛解)。

末梢血リンパ球の解析では、HC、MPA および PAN 患者群に比して、HP 合併群の Th17 細胞発現が有意に亢進していた ($p < 0.05$)。Th1 および Th2 細胞の発現は、HC に比して有意に亢進していたが ($p < 0.05$)、他の 2 疾患群とは有意差を認めなかった。CD4⁺制御性 T 細胞 (Treg) の制御機能は明らかに障害されており、CTLA-4 の発現も有意に低下していた ($p < 0.05$)。寛解後も、Th17 細胞発現亢進や CTLA-4 の発現低下に改善は示されなかった。

考 察

HP を合併する AAV では副鼻腔・上気道病変の合併が明らかに多いことから、HP

の原因精査に際して ANCA 測定とともに耳鼻科・呼吸器領域の検索が AAV の早期診断に役立つと考えられる。AAV の治療方針に基づいた免疫抑制療法の迅速な導入で、臨床的寛解の達成が期待できる。一方で、疾患の再発を経験する背景には、自己免疫システム障害の遷延を考慮する。AAV では、MPO および PR3 を対応抗原とする ANCA の誘導産生のほか、炎症性サイトカインの関与や、Th1 や Th17 細胞の過剰発現が病態に関わっている⁴⁾。本研究で示された Th17 細胞の発現亢進や Treg の機能障害は、再発要因の一つと考えられる。

結 論

ANCA 関連 HP の早期診断と疾患根治に向けて、自己免疫経路の障害部位を明らかにするとともに、その標的治療を確立することが今後の課題として上げられる。

文 献

- 1) Yonekawa T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:732-9
- 2) Yokoseki A, et al. Brain 2014;137:520-36
- 3) Watts R, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 222-7
- 4) Jennette JC, et al. Nat Rev Rheumatol 2014;10:463-73

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし

スティッフパーソン症候群の現状と今後の課題

班 員 梶 龍兒¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾，古川貴大¹⁾

研究要旨

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。SPS は突然死をひきこしたり、重篤な後遺症を残すことが多く、診断と治療アルゴリズムの確立が急務である。当施設における抗 GAD 抗体陽性の SPS6 例について、臨床像の検討を行ったところ、中年以降の発症が多く、女性に多い傾向であった。大半が治療前歩行困難となり、複合的な免疫療法を行った例のみ長期予後の改善を認めた。自験例をふまえ、診断基準案、病型分類、重症度分類を提唱する。

研究目的

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、全身の筋硬直や筋痙攣 (こむらがえり) をきたす自己免疫性疾患である。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABA の生成に関わる抗 GAD 抗体や抗 amphiphysin 抗体が、特に重要視されている。SPS は臨床現場において過小診断されている可能性があり、診断と治療アルゴリズムの確立が必要である。SPS の現状について報告し、診断基準、病型分類、重症度を作成し、将来の難病医療制度の拡充に役立つ。

1) 徳島大学神経内科

研究方法

当施設で経験した SPS 6 例について、臨床像を検討し、診断基準、病型分類、重

重症度分類を提唱する。

研究結果

男性 1 例と女性 5 例。平均発症年齢は 49 歳。病型分類では、古典型 SPS2 例、限局型 SPS3 例、脳幹症状随伴型 SPS1 例。すべて抗 GAD 抗体陽性 (抗体価 11500-95600 U/ml)。半数に 1 型糖尿病を合併した。治療はステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、抗痙剤が投与されていた。その後、1 例が死亡、4 例が治療前後で modified Rankin Scale (mRS) に変化なく、1 例で改善 (mRS 5→2) を認めた。

考察

女性に多い点や平均発症年齢は既報告と類似していた(1)。自験例では最重症期に血液浄化療法を行い、その後ステロイド、免疫抑制剤に加え、IVIg を併用している

症例のみ、障害スケールが長期的に改善しており、複合的な免疫療法が予後を改善させる可能性がある。

結論

自験例をふまえ、診断基準、病型分類、重症度分類を提案する。

表1 SPSの診断基準案(文献(2)を改訂)

A. 臨床基準

- (1) 四肢および体幹筋における進行性の筋硬直
- (2) 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣
- (3) 弛緩できない作動筋と拮抗筋の連続共同収縮
- (4) 随意運動が困難となるが、原則として運動・感覚系は正常*

*脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)やミオクローヌスを伴うことがある

B. 検査所見

- (1) 自己抗体の存在**
- (2) 電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮の追認
- (3) ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直の改善

** GAD、amphiphysin、gepherin、GABARAP、GLRA1の抗原に対する自己抗体

C. 鑑別診断

筋硬直と筋痙攣を症状とする他の疾患(アイザックス症候群、ジストニアなど)の除外

<診断基準>

Definite: 臨床基準と検査所見のすべてを満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外

Probable: 臨床基準の全てと検査所見のうち1に加えその他1項目以上を満たし、Cの鑑別すべき疾患を除外

Possible: 臨床基準の全てに加え、検査所見のうち2項目以上を満たす

Probable 以上とする

表2 SPSの病型(案)

- ①古典的SPS: 主に体幹(胸、腹部、腰、背中)を中心として、筋強直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する
- ②限局型SPS: 下肢に比較的症状が限局する
- ③脳幹症状随伴型SPS: 脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)を随伴し、progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus: PERM)とも呼ばれる。

表3 SPSの重症度分類 (案)

modified Rankin Scale 3以上を対象とする

- (1) McKeon A, et al. Arch Neurol 2012
- (2) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

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