

多数例から見た脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の病像と抗糖脂質抗体

研究協力者 武藤多津郎¹⁾

共同研究者 島さゆり、¹⁾新美芳樹、¹⁾水谷泰彰、¹⁾村手健一郎、¹⁾植田晃広¹⁾伊藤信二、¹⁾

研究要旨

EMRN 患者 20 例について臨床学的に検討した。平均年齢は 50.7 + 16.1 歳(25-84 歳)、男性 10 例、女性 10 例であった。全例に、神経伝導速度検査、脳波などの電気生理学的検査と頭部・脊髄 MRI 及び脳血流 SPECT を行った。最終的な重症度は、modified Rankin Scale (mRS)で評価した。

抗中性糖脂質抗体測定は、既報告の Far-Eastern blot 法で急性期及び症状の回復した時期の最低 2 時点で評価した。抗-lactosylceramide (LacCer)抗体の培養アストロサイトへの細胞生物学的作用を解明するため KT-5 細胞を用いた。その結果、同抗体はアストロサイトからの炎症性サイトカインの発現を増加させた。さらに、同抗体は細胞内 LC3-II の発現を増加させた。

研究目的

脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN)は、中枢神経 (CNS)・末梢神経系 (PNS)両系統を広範に障害する疾患として知られてきており、近年これらの患者に抗中性糖脂質抗体が存在する事から、本邦での類似例の存在が注目を集めてきた。我々の抗中性糖脂質抗体発見以来 (Neurology 2014)、国内外の医療機関からの抗体測定依頼も多数となり、潜在的な本症患者数は必ずしも少なくないと考えている。一方やはり CNS と PNS 両系が障害さえる中枢末梢脱髄症 (CCPD)も本邦には多数存在する事が知られているが、EMRN との異同については未だ不明な点が多い。本研究では、自験 EMRN について、その臨床像、検査所見、治療法及びその反応性をサマリーすると共に抗中性糖脂質抗体の免疫学的特徴を解明する事を試みた。

研究方法

EMRN 患者 20 例について臨床学的に検討した。平均年齢は 50.7 + 16.1 歳(25-84 歳)、男性 10 例、女性 10 例であった。全例に、神経伝導速度検査、脳波などの電気生理学的検査と頭部・脊髄 MRI 及び脳血流 SPECT を行った。最終的な重症度は、modified Rankin Scale (mRS)で評価した。

抗中性糖脂質抗体測定は、既報告の Far-Eastern blot 法で急性期及び症状の回復した時期の最低 2 時点で評価した。

抗-lactosylceramide (LacCer)抗体の培養アストロサイトへの細胞生物学的作用を解明するため KT-5 細胞の培養系を用いた。同抗体を KT-5 細胞に一定時間作用させ、同細胞からの各種サイトカイン、神経栄養因子類の発現を調べた。さらに、同抗体を KT-5 細胞に作用させ、LC3-II の発現を Western blot 法で調べた。

¹⁾ 藤田保健衛生大学脳神経内科学講座

(倫理面への配慮)本研究にリクルートされた全ての患者及びその家族にはICを得ており、本研究は本学倫理委員会より承諾を受けている。

研究結果

臨床像を纏めると、何らかの先行感染を伴う症例が14/20例あり、意識障害以外の中枢神経症状として痙攣を伴う症例が3例あった。全例で、末梢神経伝導検査に異常が見られ、F波の消失や軸索型神経障害を示す例が多かった(脱髄型障害のみを顕著に示す例は見られなかった)。更に、興味深い事に直腸膀胱障害や発汗異常、除脈などの自律神経症状を呈する症例が19/20例と高頻度に見られた。頭部・脊髄MRIで異常所見が見られなかった症例が4例見られた。大多数の例で、IVIgやステロイド、血漿交換などの免疫療法に良好な反応(80%が退院時mRS3点以内)を示したが、当科診察までに時間のかかった症例では一部不良例も見られた。

1例を除く全例で、抗-LacCer抗体を中心に他の中性糖脂質である glucosylceramide (GlcCer)や galactosylceramide に対しても抗体活性を急性期血清に認めた。血清で陰性だった1例は、髄液で抗-LacCer抗体が陽性であり、髄液での抗体測定も重要と考えられた。症状の回復した時期の患者試料からは如何なる抗中性糖脂質抗体活性も検出されなかった。

抗-LacCer抗体は、KT-5細胞の形態学的変化を誘導し、同細胞からの炎症性サイトカインの発現を増大させた。更に、同細胞にLC3-IIの発現増大を来し autophagy 反応が引き起こされる可能性が示唆された。

考察

本症患者では、全例で急性期の血清あるいは髄液で抗-LacCer抗体が検出され、回復期には同抗体活性は消失した。臨床的には、全例で中枢神経系の障害と根・末梢神経の障害を呈し、高率に自律神経障害も呈していた点は特記すべきと考えられた。多くの例で、迅速な診断により良好な転帰が得られた。最近の報告では、多発性硬化症患者のプラーク部位のアストロサイトからLacCerが分泌され、局所でのLacCer濃度が有意に上昇していること、又GlcCerが蓄積するGaucher病では免疫系にGlcCerが抗原提示され抗-GlcCer抗体が産生されそれが神経炎症を惹起している事が報告されており、本疾患で何故抗LacCer抗体が産生されるのかを考える上で大変興味深い。現在、LacCerを中心に中性糖脂質と免疫系とのクロストークについて更なる詳細な研究を続けている。

結論

本症患者20例での検討によると、髄液、血清などの患者試料中には全例で抗中性糖脂質抗体が検出され、かつその抗体価は個々の症例の臨床状態とよく相関していること、又、一部抗体価の低下に時間のかかった症例では、その予後は必ずしも良くなかった。さらに、抗-LacCer抗体は、アストロサイトからの炎症性サイトカインの発現を増大させたことから、病態発現に積極的な役割を果たしている可能性が示唆された。いずれにしても、今後の症例の蓄積と同抗体の免疫学的、細胞生物学的な作用の詳細とそのシグナル伝達系の解明が必須と考えられた。

文献

- Niimi Y, Ito S, Murate K, Hirota S, Hikichi C, Ishikawa T, Maeda T, Nagao R, Shima S, Mizutani Y, Ueda A, and Mutoh T. **J Neurol Sci** 377:174-178, 2017
- Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, Ueda A, Murate KI, Hikichi C, Shima S, Kizawa M, Komori M, Murayama K, Toyama H, Ito S, Mutoh T. **Muscle Nerve** 55(4):483-489, 2017
- Hoshino M, Suzuki Y, Akiyama H, Yamada K, Shima S, Mutoh T, Hasegawa Y. **Clin Neurol** 57(12):747-752, 2017
- Yamagishi Y, Suzuki H, Sonoo M, Kuwabara S, Yokota T, Nomura K, Chiba A, Kaji R, Kanda T, Kaida K, Ikeda SI, Mutoh T, Yamasaki R, Takashima H, Matsui M, Nishiyama K, Sobue G, Kusunoki S. **J Peripher Nerv Syst** 22(4):433-439, 2017
- Ueda A, Nagao R, Maeda T, Kikuchi K, Murate K, Niimi Y, Shima S, Mutoh T. **Clin Neurol Neurosurg** 161:14-16, 2017
- Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, Doi S, Kokubun N, Kamijo M, Yoshikawa H, Abe K, Nishida Y, Okada K, Sekiguchi K, Sakamoto K, Kusunoki S, Sobue G, Kaji R; Glovenin-I CIPD Study Group. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 88(10):832-838, 2017

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：なし