

Neurofascin155 抗体陽性 CIDP 例における IgG subclass・脳脊髄液中抗体と臨床症状との相関に関する検討

研究協力者 海田賢一¹⁾

共同研究者 山崎啓史¹⁾、角谷真人¹⁾、高崎寛¹⁾、堀内碧¹⁾、小牟田縁¹⁾、永田栄一郎²⁾

研究要旨

NF155 抗体陽性 CIDP 21 例の血清、うち 5 例の脳脊髄液を ELISA 法により解析し、抗体サブクラスおよび脳脊髄液中抗体と臨床像との関連を検討した。血清 NF155 抗体の優位 IgG サブクラスは、19 例で IgG4 (IgG4 優位群)、2 例で IgG1・IgG3 だった。IgG4 優位群の臨床的特徴は既報告と合致したが、非 IgG4 優位症例ではステロイド・IVIg に対する治療反応性が IgG4 優位群と異なった。脳脊髄液中抗体は 5 例中 3 例で検出された。陽性例は全て病型が typical であり、各症例の補正吸光度は髄液蛋白・Qalb 値と正の相関を示し、血清抗体の髄腔内移行が推定された。大脳病変を有する症例では、脳脊髄液中抗体活性が血清に比し相対的に高い傾向を認めた。抗体の優位サブクラス、脳脊髄液中抗体は病型や治療反応性、中枢神経病変の有無と関連する可能性が示唆された。

研究目的

Neurofascin (NF) 155 抗体は慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) の一部 (4-18%)^{1,2} で陽性となり、我々はその測定における ELISA 法の有用性を示した³。同抗体陽性 CIDP は比較的均一な臨床像を示し、抗体サブクラスは補体活性化能のない IgG4 優位であり、補体非介在性の axo-glial detachment が病理学的特徴とされる⁴。しかし他のサブクラスの抗体も出現する場合がありますその病的意義は不明である。また、中枢末梢連合脱髄症の一部でも同抗体が血清・脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) より検出され⁵、その臨床スペクトラムはより広い可能性があるが、髄腔内抗体産生や中枢病変と

の相関を十分に解析した報告はない。本検討では、NF155 抗体陽性 CIDP における抗体の IgG サブクラス、CSF 中の NF155 抗体 (CSF-NF155 抗体) と臨床像との関連を解析し、その臨床的意義を検証することを目的とした。

研究方法

2004-2018 年に当施設で収集した、先行研究の protocol³ を用いた ELISA 法によりリコンビナントヒト NF155 蛋白抗原に対する IgG 抗体が血清中から検出された CIDP 21 例、およびそのうち 5 例から得た CSF を対象とした。ELISA 法を用いて、血清 NF155 抗体の IgG サブクラスを解析し、免疫蛍光染色 (Rat 坐骨神経) により各症例における免疫反応性を確認した。希釈倍率を変えた CSF を一次抗体とした ELISA 法により NF155 抗体を測定した (200 倍, 100 倍, 50 倍, 25 倍)。調査

1) 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

2) 東海大学 神経内科

票より収集した臨床情報との相関を後方視的に解析した。統計解析には JMP Pro14(SAS Institute)を用いた。

(倫理面への配慮) 本研究での検体、臨床情報の解析にあたっては、各被検者にその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施している。

研究結果

血清 NF155 抗体のサブクラス解析では全例で IgG4 抗体が検出され、優位 IgG サブクラスは 19 例で IgG4 (IgG4 優位群)であり、IgG1・IgG3 優位例を各 1 例認めた。補体活性化能に着目して、IgG1 および IgG3 抗体を有する群(n=9)と有さない群(n=12)を比較し、臨床像に明らかな群間有意差を認めなかった。IgG4 優位群は若年発症・遠位優位型・振戦・CSF 蛋白高値を特徴とし、経静脈的免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin, IVIg)抵抗例 64.3%・ステロイド奏功例 90%であり、既報告¹⁻³と合致した。一方、IgG1 優位例はIVIg・ステロイドともに無効、IgG3 優位例はIVIg が奏功した。非 IgG4 優位 2 例の免疫蛍光染色では、抗 Caspr1 抗体染色部位に合致する Ranvier 傍絞輪部の染色を認め、IgG4 優位例と同様の染色パターンを示した。

CSF-NF155 抗体解析では、5 例中 2 例で 25 倍希釈としても corrected optical density(cOD 値)が 0.1 未満であり、陰性例と判定した。CSF-NF155 抗体は 3 例で認められ、うち 1 例は 50 倍以下の希釈濃度では検出不能だった。各症例の cOD 値は、CSF 蛋白量($r^2 = 0.73$ $p = 0.034$)、および血液脳関門破綻の指標である Q albumin 値(Qalb, $r^2 = 0.91$ $p = 0.044$)と正の相関を示した。CSF-NF155 抗体陰性 2 例は病型が遠位優位型であった一方、陽性 3 例は全て typical だった。陽性例のうち 1 例で大脳病変の合併を認め、

CSF/血清抗体の cOD 値比が他の 4 例に比し高い傾向を示した (0.72 v.s. 0.19 ± 0.16 , $p = 0.2$)。

考察および結論

NF155 抗体陽性 CIDP において、優位 IgG サブクラスにより治療反応性が異なる可能性が示唆された。抗傍絞輪部蛋白抗体陽性 CIDP に関し、IgG3 優位でIVIg が奏功した抗 contactin1 抗体陽性例の報告がある⁶。本検討でも IgG3 優位例はIVIg が奏功し、抗体の優位 IgG サブクラスが治療法選択に影響し得ることが推察された。

また、本検討では CSF-NF155 抗体価と CSF 蛋白、Qalb 値との正の相関を認めた。血液脳関門ないし血液神経関門の破綻による血清抗体の髄腔内移行が推定され、神経根障害や中枢神経障害を生じている可能性がある。一方、中枢病変合併例では顕著な CSF 抗体活性を示し、中枢病変存在の指標となると考えられた。髄腔内抗体産生の可能性は今後の検討課題である。抗体の優位サブクラスおよび CSF 抗体は本疾患の臨床像の差異を反映する可能性がある。

文献

1. Querol L, et al. Neurology. 2014
2. Ogata H, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2015
3. Kadoya M, et al. J Neuroimmunol. 2016
4. Koike H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017
5. Kawamura N, et al. Neurology. 2013
6. Appeltshauer et al. Exp Neurol 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

実用新案登録:なし