

免疫性神経疾患の疫学調査およびバイオマーカーについての研究

分担研究者： 楠 進

所属施設名： 近畿大学医学部神経内科

研究要旨

抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎関連疾患の特徴を検討したところ、脊髄炎のみの症例が比較的多く、罹病期間は抗体陽性群より短い傾向がみられた。多発性硬化症において、55 歳以上で疾患活動性の低い患者、複数回の妊娠出産を経験して安定している患者などは、疾患修飾薬の中止を検討できる可能性が示された。わが国の Guillain-Barré 症候群 (GBS) についての多施設共同前方視的検討により、オランダで提唱された mEGOS、IgG、EGRIS は本邦の GBS 症例にも適用可能であることがわかった。Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE) の、GQ1b 関連抗体陽性例は陰性例と比較して、呼吸器感染が先行することが多い、感覚障害を伴う頻度が高い、脳脊髄液の細胞数や蛋白レベルが低値である、画像異常を認める頻度が低い、意識障害の改善が早いということがわかった。インフルエンザ感染後の GBS 関連疾患 (GBS、フィッシャー症候群、BBE) では、カンピロバクター腸炎感染後の例と比較して、フィッシャー症候群の頻度が高く、ジシアロシル基を有する糖脂質に対する抗体の陽性頻度が高かった。またインフルエンザ感染後の GBS では AIDP が多く AMAN はみられなかった。

A.研究目的

2012 年に実施した視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) 全国疫学調査のサブ解析として、抗 AQP4 抗体陰性の症例 (Seronegative NMOSD) の特徴を解析した。

多発性硬化症 (MS) で、疾患修飾薬 (DMD) による再発予防治療を行っていない症例の特徴を検討した。

Guillain-Barré 症候群 (GBS) の予後予測ツールとして、オランダから modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)、IgG、Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS) が報告された。我々は日本の GBS 症例 (177 例) を用いた多施設共同の後方視的研究を行い、これらの予測ツールが日本でも適応可能であるあることを報告した。今回は、多施設共同の前方視的検討 (Japanese GBS outcome study (JGOS)) を行い、後方視的研究の結果を検証した。

Bickerstaff 脳幹脳炎 (Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE) は意識障害、眼球運動麻痺、運動失調を三徴とし、GQ1b に対する自己抗体が高頻度に検出される。今回は、BBE を GQ1b 関連抗体の有無に分け、それぞれの特徴を比較した。

インフルエンザウイルス感染後の GBS 関連疾患

[GBSRD-I; GBS, フィッシャー症候群, Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE)] について、臨床的特徴を調査し、抗糖脂質抗体の有無を検討した。

B.研究方法

Seronegative NMOSD の検討では、NMOSD 全国疫学調査の第二次調査で回収された 1194 人分の調査票の患者情報を用いた。重複症例と診断不適切症例を除いた上で、抗 AQP4 抗体検査の未施行症例と結果不明症例を除いた症例で検討した。

2017 年に近畿大学病院神経内科を受診した MS 患者を対象とし、その後 2 年間の経過をフォローアップした。

2014 年から 2017 年の 3 年間に JGOS に登録された 113 例のうち、フィッシャー症候群、BBE および医師主導治験 (JET-GBS) の参加症例を除き、6 ヶ月後まで評価可能であった GBS 症例 (70 例) を対象とした。mEGOS、EGRIS、IgG のそれぞれの項目と予後との関連性の検討を行った。予後不良因子の抽出のために、年齢・先行感染の有無・MRC sum score・人工呼吸器装着の有無・脳神経障害の有無・運動失調の有無、感覚障害の有無と予後の関連を検討した。予後判定は、6 ヶ月後の GBS disability score (FG) で評価し、FG 3 以上 (自立歩行不能) を予

後不良と判断した。また人工呼吸器(MV)装着の予測因子についても検討した。

2014年から2017年に当院へ抗グングリオシド抗体の測定依頼があった641例のBBE症例の中から、BBEの診断基準に合致する160例を連続抽出した。追跡調査を行い、他疾患と診断された症例や回答が得られなかった症例を除外し、最終的に83例を解析対象とした。抗GQ1b抗体は従来のELISA法で測定し、抗GQ1b抗体陰性であった症例についてはグライコアレイ法およびCa²⁺を添加した溶媒を用いたELISA法でも抗体測定を行い、GQ1b関連抗体陽性例と陰性例で特徴を検討した。2群間比較には分割表とMann-WhitneyのU検定を用いた

2009年9月から2017年3月の間で当科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった症例のうち、先行感染がインフルエンザウィルスの可能性があるGBS及びその亜型を全症例抽出し、診療情報提供書と主治医への追加アンケートに基づいて、インフルエンザ感染後のGBS関連疾患(GBS、フィッシャー症候群、BBE、GBSRD-I)と最終診断された症例について臨床症状と各種糖脂質に対するIgG抗体の有無を調べた。また、対照群として2012年9月から2017年4月の間で当科に抗糖脂質抗体の測定依頼があったCampylobacter jejuni(C.jejuni)感染後のGBSRD(GBSRD-C)を連続82例抽出して臨床的特徴を比較した。さらにインフルエンザ感染後のGBS(GBS-I)とC.jejuni感染後のGBS(GBS-C)の比較も行った。

(倫理面への配慮)

バイオマーカーの解析は、近畿大学医学部倫理委員会に諮り、承認を得て実施した。また多施設共同研究については、各大学の倫理委員会の承認を受け、研究を遂行した。連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、個人情報保護については特段の配慮を行った。

C.研究結果

Seronegative NMOSDは、脊髄炎と視神経炎のみられる群25名(群の中の4.9%)、脊髄炎のみの疾患群52名(群の中の17.4%)であった。平均罹病期間

は、前者は10.8年(抗体陽性は13.2年)、後者は4.9年(抗体陽性は6.6年)。後者は男性の割合が高く、前者は発症年齢が若かった。車イス以上の重症例は、前者は36.0%(抗体陽性は31.4%)、後者は34.6%(抗体陽性は22.8%)であった。

2017年に当科を受診したMSで、DMDが処方されていない患者数は26名であった(28.6%)。内訳は、DMD導入が出来なかった群が16名(55歳以上は4名)、一旦導入したが中止した群が10名であった。前者は患者が治療を拒否した場合と、妊娠や合併症など医学的事由で導入できなかった場合に分けられた。後者は自己判断で中止した場合(6名)、妊娠や副作用などの医学的事由で中止した場合(2名)、55歳以上で疾患活動性が低いと判断した場合(2名)、などに分けられた。DMD導入後に自己判断で治療中止した患者6名のうち4名はその後再発し、身体機能が低下する傾向が顕著であった。一方、55歳以上の病状安定患者6名は、その後も再発なく経過している。また、複数回の妊娠出産を契機にDMDを中断している2名も再発していない。

mEGOS on admission、mEGOS on day 7 of admission、EGRIS、IgGについて、いずれも本邦のGBS症例においても予後(6ヶ月後の自立歩行不能を予後不良とする)との有意の関連が認められた。mEGOSは7日目の方が強い関連がみられた。年齢、入院時・入院7日目のMRC sum scoreも同様に関連がみられた。一方、先行する下痢、上気道感染、顔面神経麻痺・球麻痺・外眼筋麻痺、運動失調、感覚障害は、6ヶ月後の自立歩行不能の割合と統計学的に有意差をみとめなかった。またEGRISは本邦のGBSにおいてもMV装着の予測スコアとして有用であることが確認され、顔面神経麻痺、球麻痺、MRC sum score 低値、頭部挙上不能がMV装着と関連することが示された。

BBE83例中73例が抗GQ1b関連抗体陽性例であった。(男性43例、女性30例、年齢中央値40歳[15-80])。残り10例の抗体陰性例(男性5例、女性5例、年齢中央値50歳[19-84])と比較したところ、抗体陽性例では、(1)呼吸器感染が先行することが多い(69.9% vs 20.0%, p<0.01)、(2)感覚障害を伴う頻度が高

い(56.2% vs 10.0%, $p < 0.01$)、(3)脳脊髄液の細胞数や蛋白が陰性群と比較して低値である(各中央値: $13.0/\mu\text{l}$ vs $81.7/\mu\text{l}$, $p < 0.01$ および 61 mg/dl vs 159 mg/dl , $p < 0.01$)、(4)画像異常を認める頻度が低い(8.2% vs 50.0%, $p < 0.01$)、(5)意識障害の改善が早い(中央値: 10日 vs 23日, $p = 0.015$)という特徴が明らかになった。治療内容に関して、抗体陽性例ではIVIg単独で加療された例は25例(34%)、ステロイド単独で加療された例は8例(11%)、IVIgとステロイドの併用で加療された例は33例(45%)であり、陰性例ではそれぞれ3例(30%)、4例(40%)、1例(10%)であった。また、最終転帰が良好(治療によりFGが1以上改善し最終フォロー時にFGが2以下)であった症例は、抗体陽性例と陰性例ともに治療群間に有意な差を認めなかった。

GBSRD-Iは計64例あり、内訳はGBS48例、フィッシャー症候群15例、BBE1例であった。GBSRD-Cは全82例中GBS74例、フィッシャー症候群7例、BBE1例であり、GBSRD-Iで有意にフィッシャー症候群の頻度が高かった(23.4% vs 8.5%, $p = 0.02$)。抗糖脂質抗体はGBSRD-I 64例中26例(41%)で検出され、GQ1b, GT1aに対するIgG抗体が16例(GBS4例、フィッシャー症候群11例、BBE1例)と最も多く、次にGD1bに対するIgG抗体が9例でみられた。GBSRD-Cでは82例中51例(62%)で抗体陽性を認め、GM1に対する抗体が24例と最多であった。GBS-Iの特徴として、解析が可能であった30例の電気生理学的検査の結果はHoらの分類でAMANが0例、AIDPが18例、Unclassifiedが12例とAIDPが多く、AMANはみられなかった。また、GBS-IはGBS-Cと比較して、脳神経障害(46% vs 15%)、感覚障害(79% vs 46%)、運動失調(29% vs 4%)の頻度が有意に高く($p = 0.002$, $p < 0.001$, $p < 0.001$)、全体としてみた抗糖脂質抗体の陽性率は低かった(31% vs 59%, $p = 0.002$)。先行するインフルエンザウィルス型による臨床症状や抗糖脂質抗体の傾向に差は認めなかった。

D. 考察

本研究のSeronegative NMOSDの中には、当時の測定感度の問題で偽陰性になっている症例や、調査

当時は測定されていなかった抗MOG抗体陽性例が一定の割合で存在すると推定されるため、考慮して解析する必要がある。これらの症例の今後の経過を追跡することが重要であり、疫学調査を定期的に行ってゆく必要がある。

これまでの報告では、DMD治療を受けている患者の20 - 30%が効果不十分や副作用を理由に治療を中止しており、高度の疲労やうつ病を有する場合に多いとされている。また、病状が数年間安定していても、フィンゴリモドやナタリズマブ中止によって多くの例でリバウンドを起こしていることから、second-line薬の中止は危険である。比較的安全にDMDが中止できる患者の特徴として、年齢45歳超、4年間再発なし、造影病変なし、あるいは、60歳以上でDMDを2年以上継続し病状が安定している、などが報告されているが、我々の検討でもほぼ同様の傾向を認めた。

入院7日目のmEGOSの方が入院時のmEGOSと比べ6ヶ月後のFGとのより強い相関が得られたのは入院後も進行する症例があるためと考えられた。

BBEを抗GQ1b関連抗体陽性例と陰性例に分けて比較することで両者の病態の違いが明確となった。病態が比較的均一な陽性例は最適な治療法も陰性例とは異なる可能性があるが、本研究では陰性例が少数であったため、今後はさらに多数例での検討が必要である。

GBSRD-IはGBSRD-Cと異なる臨床病型および抗糖脂質抗体のパターンを示した。GBSRD-Iにおける糖鎖に対する抗体の産生機序は不明だが、ウィルスのもつ糖鎖に対して産生される可能性などが考えられ、今後の検討が必要である。

E. 結論

Seronegative NMOSDは、Seropositive NMOSDと異なった特徴を持っている。症例間のバラつきが大きい、異なる病態の疾患群が混在している可能性がある。

多発性硬化症において、55歳以上で疾患活動性の低い患者、複数回の妊娠出産を経験して安定している患者などは、DMD中止を検討できる可能性

が示された。今後、治療の是非を的確に判断できるマーカーや臨床的特徴を見出してゆく必要がある。

前方視的研究においても mEGOS と IgG, EGRIS は本邦の GBS 症例に適用可能である。顔面神経麻痺、球麻痺、MRC sum score 低値、頭部挙上不能が MV 装着と関連することが確認された。

BBE は抗 GQ1b 抗体の陽性例と陰性例で病態が異なり、最適な治療法も異なる可能性がある。

GBSRD-I では、GBSRD-C と比較して、FS の頻度が高く、ジシアロシル基を有する糖脂質に対する抗体の陽性頻度が高い。病態メカニズムの詳細については今後の検討が必要である。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (99) 件

原著論文による発表 (4) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (27) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 楠 進。免疫性神経疾患と自己抗体。Update。神経治療学 2019; 35: 385-387
2. 楠 進。免疫性末梢神経障害の病態と治療。日本内科学会雑誌 2019; 108: 481-486
3. 桑原基、楠 進。免疫性ニューロパチー。日本内科学会雑誌 2019; 108: 1524-1529

学会発表

1. Kusunoki S. Antibody associated inflammatory neuropathies. XXIII World Congress of Neurology, Kyoto, Japan, Sept 16-21, 2017
2. 楠 進。神経内科疾患における糖脂質抗体測定。第 59 回日本神経学会学術大会(2018 年 5 月 23 日 ~ 26 日、札幌)
3. Kusunoki S. Bickerstaff Brainstem Encephalitis. 59th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, Sapporo, Japan, May 23-26, 2018
4. 山岸裕子、桑原基、寒川真、鈴木秀和、Japanese GBS study group、楠 進。本邦の Guillain-Barré syndrome における抗糖脂質抗

体と予後および予後予測ツールの関連 後方視的多施設共同研究。第 29 回日本末梢神経学会学術集会(2018 年 9 月 7 日 ~ 8 日、下関)

5. 吉川恵輔、桑原基、森川みゆき、楠 進。抗 GQ1b 関連抗体陽性 Bickerstaff 脳幹脳炎の臨床的特徴。第 60 回日本神経学会学術大会(2019 年 5 月 22 日 ~ 25 日、大阪)

(2) 海外発表

口頭発表 (21) 件

原著論文による発表 (33) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (2) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 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. Markers for Guillain-Barré syndrome with poor prognosis: a multi-center study. J Peripher Nerv Syst. 2017; 22: 433-439
2. Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, Ogata H, Yanagimoto S, Sadakane S, Fukumoto Y, Yamana M, Yuhara Y, Yoshikawa K, Morikawa M, Kawai S, Okazaki M, Tsujimoto T, Kira JI, Kusunoki S. Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody. Muscle Nerve 2018; 57: 498-502
3. Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, Fukumoto Y, Yamana M, Yamagishi Y, Kusunoki S. Varied antibody reactivities and clinical relevance in anti-GQ1b antibody-related diseases. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2018; 5: e501.
4. Yamana M, Kuwahara M, Fukumoto Y, Yoshikawa K, Takada K, Kusunoki S. Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection. Neurol

Neuroimmunol Neuroinflamm 2019; 6: e575

学会発表

1. Kusunoki S. CIDP and associated antibodies. 142nd Annual Meeting of the American Neurological Association, San Diego, USA, Oct 15-17, 2017
2. Kusunoki S. Autoantibodies and treatments in autoimmune neuropathies. 14th ISNI Congress,

Brisbane, Australia, August 27-31, 2018

3. Kuwahara M, Matsui T, Yoshikawa K, Yamana M, Fukumoto Y, Kaida K, Kusunoki S. Clinical subtypes and anti-glycolipid antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. PNS Annual Meeting 2019, Genova Italy, June 22-25, 2019

G.知的所有権の取得状況

なし