

免疫性神経疾患における重症度，治療反応性と関連する臨床的特徴，末梢血リンパ球サブセットに関する研究

分担研究者： 野村 恭一

所属施設名： 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究要旨

免疫性神経疾患のうち，1)再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting multiple sclerosis: MS)，2)抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体陽性神経疾患(MOGND)，3)重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)，4)ギラン・バレー症候群(GBS)における重症度，治療反応性に関連する臨床的特徴，末梢血リンパ球サブセットの相違について明らかとした。結果，以下のことが示された：1)RRMS において Fingolimod は T 細胞のみではなく，B 細胞サブセットも変化させ，治療効果と関連する。Dimethyl fumarate は開始から 3 ヶ月以内では末梢血リンパ球サブセットへの影響は少なく，治療開始早期では，治療効果の発現は乏しい。2)MOGND 症例において，CR に至る症例の臨床的特徴は細胞数，MBP を含むタンパク，blood-CSF barrier の破綻などの脳脊髄液の異常に乏しいこと，視神経炎のみ呈する症例が多い。3)MG のうち，胸腺腫関連 MG の術後クリーゼは plasmablast 上昇の変動幅が大きいことと関連する。MG 女性例において 54.2%の頻度で月経関連時増悪を認め，月経 1 週間前から月経中に症状が増悪する。4)GBS 症例において重症度と関連する因子は，瞬目反射では，R2 異常が退院時 Hughes functional grade 3 以上の重症例と有意に関連する。血清抗 GM1 抗体陽性 GBS 症例では，極期の MRC (medical research council) 合計スコア，複合筋活動電位が低値，血清カリウム低値が関連する。

A. 研究目的

免疫性神経疾患のうち，1)視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)，2)再発寛解型多発性硬化症 (RRMS)，3)抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体陽性神経疾患 (MOGND)，4)重症筋無力症 (MG)，5)ギラン・バレー症候群 (GBS)における重症度，治療反応性に関連する臨床的特徴，末梢血リンパ球サブセットの相違について明らかとする。

B. 研究方法

各疾患における重症度，治療反応性に関連

する臨床的特徴，末梢血リンパ球サブセットの特徴について後方視的に検討した。

末梢血リンパ球サブセットの測定は，各疾患の患者から採取した末梢血 2 mL を使用して，T・B リンパ球の各種細胞表面マーカーを染色し，flow cytometry (FACS Canto2 Becton, Dickinson and Company)を用いて測定した。測定項目は T リンパ球；cytotoxic-T 細胞，活性化 CD8，活性化 CD4，regulatory T 細胞，NK 細胞を含み，B リンパ球では transitional B 細胞，naive B 細胞，memory B 細胞，plasmablast の全リンパ球に占める各項目の割合を測定した。各末梢血リンパ球サブセットと

各疾患における臨床的特徴との関連性について後ろ向きに検討した。

本研究のいずれにおいても、倫理面への配慮として当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) RRMS

RRMS 症例において、Fingolimod (FGM), Dimethyl fumarate (DMF) の免疫動態への影響について末梢血 T リンパ球, および B リンパ球サブセットを解析し, FGM, DMF の末梢血リンパ球サブセットへの影響について検討した。結果, FGM 治療群では, control 群と比較して, T 細胞系のうち, naive CD4 ($p < 0.001$), central memory CD4 ($p < 0.001$), Th2 ($p < 0.001$), Th17 ($p < 0.02$), Tfh ($p < 0.001$) は有意に低下した。B 細胞系について control 群と比較して naive B ($p < 0.001$), memory B ($p = 0.001$) と有意に低下した。FGM は T 細胞のみではなく, B 細胞にも影響及ぼしていることが明らかとなった。一方, DMF による治療効果, 免疫動態についての経時的な検討では, DMF を導入した 12 例のうち 2 例で投与開始後早期 (4 週, 11 週) に再発を認めた。末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較において, 3 ヶ月と治療開始前の比較では T 細胞系, B 細胞系いずれにも明らかな有意差は認めなかった。6 ヶ月では effector memory CD8, central memory CD8 が DMF 投与開始前と比較して有意に低値であった。12 ヶ月は effector memory CD4, effector memory CD8 が DMF 投与前と比較して有意に低値であった。これらのことは DMF のリンパ球サブセットは主に 6 ヶ月で memory T cell を抑制するが, 開始から 3 ヶ月以内ではリンパ球サブセットの影響が少ないことを示している。

2) MOGND

MOGND 急性増悪期における免疫治療の有効性とそれに関連する臨床的特徴についての後方視的研究を行った。結果, ステロイドパする療法 (IVMP) 1 コース (1st IVMP) により complete recovery (CR) に至る MOGND 急性増悪期の症例は 40% に留まったが, 1st IVMP 施行後に IVMP, 血漿浄化療法 (PP) を含む免疫治療を組み合わせることにより, 最終的に約 60% の症例が CR を達成していた。CR に至る症例の臨床的特徴は細胞数, MBP を含むタンパク, blood-CSF barrier の破綻などの脳脊髄液の異常に乏しいこと, 視神経炎のみ呈する症例が多いことが示された。一方, 視神経炎のみを呈する症例では QALB で示される blood-CSF barrier 破綻の頻度は少なかった。このことは視神経炎単独の症例では blood-CSF barrier 破綻は伴わない, もしくは極めて軽度であるため, 免疫治療により CR に至りやすい可能性が推察された。

3) MG

胸腺腫合併重症筋無力症 (thymoma-associated myasthenia gravis : TAMG) の術後増悪と末梢血リンパ球サブセット, および月経と臨床症状との関連性について検討した。

TAMG 術後クレーゼと末梢血リンパ球サブセットの関連性についての検討では, TAMG 症例における術前と術後の病期のリンパ球サブセットを比較では, T 細胞系では NK 細胞は術後早期に低下し, B 細胞系では plasmablast (PB) は術後早期に上昇した。症例を術後安定群と増悪群に分けて検討すると, 術後安定群では術前と術後早期で NK, PB いずれも有意差を認めなかったが, 増悪群では PB の上昇する変動幅が大きいことが判明した。TAMG において術後早期に NK の低下, PB の

上昇が認められた。これらの結果はPBの上昇する変動幅が大きい症例では、術後に神経症状が増悪し、免疫療法の追加を要する経過をとる可能性を示唆した。

MGにおける月経周期と臨床症状との関連性について、女性患者に対するアンケート調査結果を解析した。結果、MG女性例の54.2%に月経関連時増悪を認め、月経1週間前から月経中に症状が増悪することが明らかとなった。月経はMG増悪のリスク因子になりうることが示された。MG症例の診療に当たり、単に疾患の性差だけではなく、女性患者に生じうる症状変動をも認識する必要がある。

4) GBS

ギラン・バレー症候群(GBS)について、瞬目反射と重症度との関連性、および血清抗GM1抗体陽性GBS(GM1-GBS)における短期の運動機能予後と関連する因子について後方視的に検討した。GBS経過中の重症度と瞬目反射を用いた顔面神経麻痺の検査所見との関連性についての検討では、R2異常は極期における重症度との関連性はなかったが、退院時Hughes functional grade(HFG)3以上の重症例と有意に関連した(HFG 3:R2異常あり7/8 vs 異常なし1/8, $p = 0.04$)。発症早期に瞬目反射は、退院時の運動機能予後を予測しうることを示された。

血清抗GM1抗体陽性GBSと短期運動機能予後との関連性についての検討では、GM1-GBSにおける短期の運動機能予後は極期のMRC(medical research council)合計スコア、複合筋活動電位が低値、血清カリウム低値が関連することが示された。血清カリウム低値はGM1-GBSにおける予後不良因子となりうることを示された。

D. 考察

1) RRMS

RRMS症例におけるFGM, DMFの末梢血リンパ球サブセットへの影響について検討では、FGMはT細胞系のうち、naive CD4, central memory CD4, Th, Th1, Tfhの低下、B細胞系のうち、naive B, memory Bの低下が治療効果と関連する。一方、DMFによる治療効果、免疫動態についての経時的な検討では、末梢血T・Bリンパ球サブセットは開始から3ヶ月時点ではいずれも有意な変化はなかったが、6ヶ月ではeffector memory CD8, central memory CD8がDMF投与開始前と比較して有意に低値であった。さらに12ヶ月はeffector memory CD4, effector memory CD8がDMF投与前と比較して有意に低値であった。DMFは3ヶ月以内ではリンパ球サブセットへの影響は少なく、治療開始早期では、治療効果の発現は乏しい可能性が考えられた。

2) MOGND

MOGNDでは、AQP4抗体陽性NMOSDと比較して、IVMP反応性が良好であることが知られるが、本研究ではIVMP1クールによりCRに至るMOGND急性増悪期の症例は40%に留まったが、1st IVMP施行後にIVMP、血漿浄化療法(PP)を含む免疫治療を組み合わせることにより、最終的に約60%の症例がCRを達成していた。CRに至る症例の臨床的特徴は細胞数、MBPを含むタンパク、blood-CSF barrierの破綻などの脳脊髄液の異常に乏しいこと、視神経炎のみ呈する症例が多いことが示された。

3) MG

TAMGにおいて、術後クリーゼはplasmablast上昇の変動幅が大きいことと関連した。そのような症例では術後クリーゼに注意する必要がある。

あるため、免疫療法の追加を要する経過をとる可能性が示された。

MG 女性例において 54.2%の頻度で月経関連時増悪を認め、月経 1 週間前から月経中に症状が増悪することが明らかとなった。月経は MG 増悪のリスク因子になりうることを示された。MG 症例の診療に当たり、単に疾患の性差だけではなく、女性患者に生じる症状変動をも認識する必要がある。

4) GBS

GBS 症例において重症度と関連する因子は、瞬目反射では、R2 異常が退院時 Hughes functional grade(HFG)3 以上の重症例と有意に関連する。一方で血清抗 GM1 抗体陽性 GBS 症例では、極期の MRC (medical research council) 合計スコア、複合筋活動電位が低値、血清カリウム低値が関連することが示された。これらの臨床的特徴を有する GBS 症例では予後不良となりやすいため注意を要することが示された。

E. 結論

1) RRMS

RRMS において FGM は T 細胞のみではなく、B 細胞サブセットも変化させ、治療効果と関連する。DMF は 3 ヶ月以内ではリンパ球サブセットへの影響は少なく、治療開始早期では、治療効果の発現は乏しい。

2) MOGND

MOGND 症例において、CR に至る症例の臨床的特徴は細胞数、MBP を含むタンパク、blood-CSF barrier の破綻などの脳脊髄液の異常に乏しいこと、視神経炎のみ呈する症例が多いことが示された。

3) MG

TAMG において、術後クリーゼは plasmablast

上昇の変動幅が大きいことと関連した。MG 女性例において 54.2%の頻度で月経関連時増悪を認め、月経 1 週間前から月経中に症状が増悪する。

4) GBS

GBS 症例において重症度と関連する因子は、瞬目反射では、R2 異常が退院時 Hughes functional grade(HFG)3 以上の重症例と有意に関連する。一方で血清抗 GM1 抗体陽性 GBS 症例では、極期の MRC (medical research council) 合計スコア、複合筋活動電位が低値、血清カリウム低値が関連する。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (56) 件

原著論文による発表 (4) 件

それ以外(レビューなど)の発表(7) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 伊崎 祥子, 野村 恭一, 他. 特発性 CD4+ リンパ球減少症と関連しメフロキンは有効で、変異型ウイルスを証明した小脳・脳幹型進行性多巣性白質脳症の 1 剖検例. NEUROINFECTION 2017;22:162-168
2. 野村 恭一, 楠 進, 梶 龍兒. Guillain-Barre 症候群に対する液状 PEG 処理人免疫グロブリン製剤の全国多施設臨床試験 IgG の臨床症状改善への影響を含めて. 末梢神経 2018;29:56-67
3. 成川 真也, 野村 恭一, 他. Fisher 症候群と FS/GBS オーバーラップ症候群の横隔神経伝導検査の比較. 末梢神経 2019;30:62-66
4. 王子 聡, 野村 恭一, 他. グラン・バレー症候群において治療前の低アルブミン血症は重症度、および短期的な予後不良と関連する。

末梢神経 2019;30:90-96 該当なし

学会発表

1. 王子 聡, 野村 恭一, 他. ギラン・バレー症候群様の臨床経過を呈し、血液浄化療法後にショック状態に陥った beriberi の 1 例. 神経治療学 2019;36:S239
2. 伊崎 祥子, 野村 恭一, 他. 重症筋無力症患者における月経時関連症状増悪(続報). 神経免疫学 2019;24:167
3. 田中 寛, 野村 恭一. フマル酸ジメチルを使用した多発性硬化症患者における末梢血 T・B リンパ球サブセットの変動. 神経免疫学 2019;4:160
4. 王子 聡, 野村 恭一, 他. 抗 MOG 抗体陽性神経疾患におけるステロイドパルス療法の有効性は blood-CSF barrier の破綻と関連する. 神経免疫学 2019;24:97

(2)海外

- 口頭発表 (6) 件
原著論文による発表 (4) 件
それ以外(レビューなど)の発表(1) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Oji S, Nomura K. Immunoabsorption in Neurological Disorders. Transfus Apher Sci 2017; 56: 671-676
2. Kanai T, Izaki S, Oji S, Nomura K, Kuwabara S, et al. A clinical predictive score for postoperative myasthenic crisis. Ann Neurol. 2017; 82(5): 841-849
3. Izaki S, Tanaka S, Oji S, Kubota A, Fukaura H, Nakayama M, Nomura K: Association between peripheral plasmablasts and postoperative exacerbation in patients with thymoma-associated myasthenia gravis. Clinical and Experimental Neuroimmunology

10 (2): 110-117, 2019

4. Kojima M, Nomura K, et al. Tacrolimus is effective for neuromyelitis optica spectrum disorders with or without anti-AQP4 antibody. Mult Scler Relat Disord. 2019; 39: 101907
5. Sugimoto K, Nomura K, Kuwabara S, et al. The accuracy of flow cytometric cell-based assay to detect anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies determining the optimal method for positivity judgement. J Neuroimmunol. 2019; 336: 577021

学会発表

1. Oji S, Furuya M, Ogawa T, Kanayama Y, Tokui K, Sasak Y, Hara H, Yasuda T, Nomura K: Efficacy of intravenous methylpredonisolone and plasmapheresis in relapsing MOG-IgG+disease: early institution of plasmapheresis. The 12th World Congress of International Society for Apheresis, in conjunction with the 40th Annual Meeting of Japanese Society for Apheresis. 2019, Kyoto; JAPAN
2. Oji S, Yamaga T, Tanaka S, Hashimoto B, Izaki S, Yamamoto M, Suzuki M, Fukaura H and Nomura K: A case of anti-MOG antibody positive neurological disease, mimicking neuromyelitis optica spectrum disorders - comparison of clinical feature between AQP4 and MOG antibody positive cases-. Sendai conference. Miyagi; JAPAN, 2019
3. Mori M, Sugimoto K, Brandt A., Havla J., Tanaka S., Liu J., Zimmermann H., Oji S., Uzawa A., Schmidt F., Bellmann-Strobl J., Ruprecht K., Borisow N., Masuda H., Ohtani

- R., Nomura K., Kuwabara S., Meinl E., Kümpfel T., Paul F. MOG-autoimmunity in Japan and Germany - a retrospective study in MOG-IgG-positive CNS inflammatory disorders. 34th European committee for treatment and research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS), Berlin; Germany, 2018
4. Furuya M, Oji S, Fukaura H, Nomura K. Effectiveness of immunoadsorption plasmapheresis for Bickerstaff's brainstem encephalitis. 14th international society for neuroimmunology, 2nd Global Schools of Neuroimmunology. Brisbane; Australia, 2018
 5. Izaki S, Tanaka S, Oji S, Kubota A, Fukaura H, Nomura K. Elevated postoperative peripheral plasmablasts in thymoma-associated myasthenia gravis predict postoperative exacerbation. World Congress of Neurology and Mental disorders, May 14-16, Rome; Italy, 2018
 6. Oji S, Narukawa S, Ishizuka K, Hashimoto B, Yamaga T, Furuya M, Tanaka S, Miyauchi A, Suzuki M, Saito A, Tajima T, Hara W, Kubota A, Izaki S, Yoshida N, Dembo T, Fukaura H, Kaida K, Nomura K: SERUM POTASSIUM LEVEL AND SHORT-TERM PROGNOSIS IN PATIENTS WITH ANTI-GM1 ANTIBODY POSITIVE GUILLAN-BARRE SYNDROME - PRELIMINARY STUDY -. 23rd World Congress of Neurology, Kyoto; Japan, 2017

G . 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし