

スモン患者の神経障害性疼痛に関連した自己抗体の検索

山崎 亮 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

松瀬 大 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

藤井 敬之 (九州大学病院脳神経内科)

磯部 紀子 (九州大学大学院医学研究院神経内科学)

研究要旨

現在でもスモン検診受診患者の約70%で中等度以上の異常感覚の訴えがあり、その中でも痛みは頻度の多い感覚症状である。最近、新しい痛みのメカニズムとして「自己抗体を介した痛み」の存在が知られるようになり、それらの痛みは免疫治療によって改善しうることが報告されている。私たちはすでに神経障害性疼痛患者の中から抗 Plexin D1 抗体を同定し、報告した。これらの痛みに関連する自己抗体は、外傷や炎症によって引き起こされる組織の損傷に続発する可能性が知られており、本研究ではスモン患者血清における抗 Plexin D1 抗体の検索を行った。

今年度、当院でスモン検診を受診した患者に対し、血清を採取。マウスの後根神経節 (DRG ; dorsal root ganglion) と後根神経を使用した間接蛍光抗体法を実施し、患者血清中の抗 Plexin D1 抗体を含む感覚神経に対する自己抗体を検索した。

67歳、78歳、81歳、84歳 (すべて女性) の患者4名から血清を採取した。いずれの患者も、痛みを含めた感覚異常を主に両下肢に自覚していた。間接蛍光抗体法を実施した結果、患者4名においては、感覚神経組織に対する自己抗体は認められなかった。本抗体は主に炎症性神経疾患にみられる抗体であるが、神経障害性疼痛をもつ患者に対する抗 Plexin D1 抗体をはじめとする自己抗体の検索は、その抗体が関与する病態の解明のほか、新たな治療選択肢の提示にもつながる。

A. 研究目的

現在でも SMON 検診受診患者の約70%で中等度以上の異常感覚の訴えがあると言われており、主に両下肢、場合によっては体幹部にも認められる異常感覚 (ピリピリ、ジンジン感、足底付着感、足首締め付け感、玉砂利を踏むような痛み、冷感など) と振動覚低下などが特徴である¹⁾。最近、新しい痛みのメカニズムとして「自己抗体を介した痛み」の報告が複数なされている²⁾。私たちは、神経障害性疼痛を呈する免疫介在性脊髄炎・末梢神経炎患者の10%で、脊髄後根神経節 (DRG) の小径痛覚ニューロンと、それが終止する脊髄後角に特異的に結合する自己抗体を見出し、

その標的抗原が神経伸長や免疫応答に関わる Semaphorin (Sema) の受容体である Plexin D1 であることを世界に先駆けて同定した³⁾。抗 Plexin D1 抗体陽性神経障害性疼痛患者は、感覚障害を伴う灼熱痛、ジンジン感、温痛覚過敏といった神経障害性疼痛を認め、特徴的な臨床所見を有しており、また、ステロイド療法や血漿交換療法などの免疫治療により疼痛の緩和を得られることが示されている³⁾。抗 Plexin D1 抗体は無髄小径 DRG ニューロンに特異的に結合し、また患者由来の抗 Plexin D1 抗体をマウス髄腔内に投与し、受動免疫モデル動物を作製した実験により、抗 Plexin D1 抗体は、機能的に神経障害性疼痛を誘導す

ると考えられている⁴⁾。

本研究では、スモン患者における、自己抗体を介した痛みの存在について調べるため、当院スモン患者に対する患者血清中の抗 Plexin D1 抗体を含む感覚神経に対する自己抗体を検索した。

B. 研究方法

今年度、当院でスモン検診を受診した患者に対し、血清を採取。マウスの後根神経節 (DRG; dorsal root ganglion) と後根神経を使用した間接蛍光抗体法を実施し、患者血清中の抗 Plexin D1 抗体を含む感覚神経に対する自己抗体を検索した。なお本研究は、九州大学倫理委員会で承認を受け、患者から文書での同意を得た上で実施された。

C. 研究結果

67 歳、78 歳、81 歳、84 歳 (すべて女性) の患者 4 名から同意を得たのちに、血清を採取した。それぞれの主な患者情報について表 1 に示す。患者 1 は 67 歳女性、発症後 62 年 (昭和 35 年発症) の方で、感覚障害としては両下肢の感覚鈍麻、ジンジン感を認める。患者 2 は 81 歳女性、発症後 51 年 (昭和 45 年発症) の方で、感覚障害としては両下肢末梢優位の痛み、異常感覚を認める。患者 3 は 78 歳女性、発症後 54 年 (昭和 42 年発症) の方で、感覚障害としては両下肢末梢優位の感覚鈍麻、足底付着感を認める。患者 4 は 84 歳女性、発症後 52 年 (昭和 44 年発症) の方で、感覚障害としては両下肢末梢優位の痛み、異常感覚を認める。いずれの患者も、痛みを含めた感覚異常を主に両下肢に自覚していた。間接蛍光抗体法を実施した結果、患者 4 名においては、感覚神経組織に対する自己抗体

は認められなかった (図 1)。

D. 考察

感覚障害は、スモン患者の多く見られる臨床症状であり、下肢末梢部から異常知覚が出現したのち、神経症状が拡大・上行し、視力障害や脳幹障害も出現することが知られている⁵⁾。スモン患者の感覚障害について、詳細の原因は不明だが、後根神経節細胞の central distal axonopathy を背景に、脊髄後角や脳幹諸核の制御機構が関連する可能性が指摘されている⁶⁾。キノホルムは脊髄後角細胞に inputs する末梢神経線維の中枢端終末部に作用し、興奮性神経伝達物質のグルタミン酸の放出を促進することも報告されている⁷⁾。

一方最近自己抗体を介した痛みの存在が知られるようになってきており、自己抗体の Fab 領域が侵害受容体の表面受容体またはチャンネルに結合し、ニューロンの伝達、または神経ペプチドの放出を直接変化させ、神経障害性疼痛を引き起こすと考えられている²⁾。これらの患者は、免疫療法による痛みの症状の改善を認めることが報告されており⁸⁾、コンタクチン関連タンパク質 2 (Caspr2) や、Plexin D1 といった近年知られるようになった痛みに関連する特異的な自己抗体についても、同様の性質を持つことが考えられている。さらに、痛みに関連する自己抗体は、外傷や炎症によって引き起こされる組織の損傷に続発する可能性が示されている²⁾。抗 Plexin D1 抗体は、無髄 C 線維に特異的に結合することから、小径線維ニューロパチーの新規原因自己抗体として注目をされるようになった抗体である³⁾。抗 Plexin D1 抗体に関する日本 (九州大学) と韓国 (Asan medical center) との共同研究の結果では、原因不明の小径線維ニューロパチーの 15.8% で陽

表 1 患者情報

患者1 67歳女性

発症後62年 (昭和35年発症)
現在の移動手段: 松葉杖
感覚障害: 両下肢の感覚鈍麻、ジンジン感
併存疾患: 腰部脊柱管狭窄症、腰椎すべり症、変形性股関節症

患者2 81歳女性

発症後51年 (昭和45年発症)
現在の移動手段: 独歩もしくは一本杖
感覚障害: 両下肢末梢優位の痛み、異常感覚
併存疾患: 高血圧、腰椎圧迫骨折、腰痛、変形性膝関節症

患者3 78歳女性

発症後54年 (昭和42年発症)
現在の移動手段: 歩行器
感覚障害: 両下肢末梢優位の感覚鈍麻、足底付着感
併存疾患: 頸椎症、腰椎症、

患者4 84歳女性

発症後52年 (昭和44年発症)
現在の移動手段: 外出時車いす、自宅内伝い歩き
感覚障害: 両下肢末梢優位の痛み、異常感覚
併存疾患: 高血圧、糖尿病、腰椎圧迫骨折、腰椎すべり症

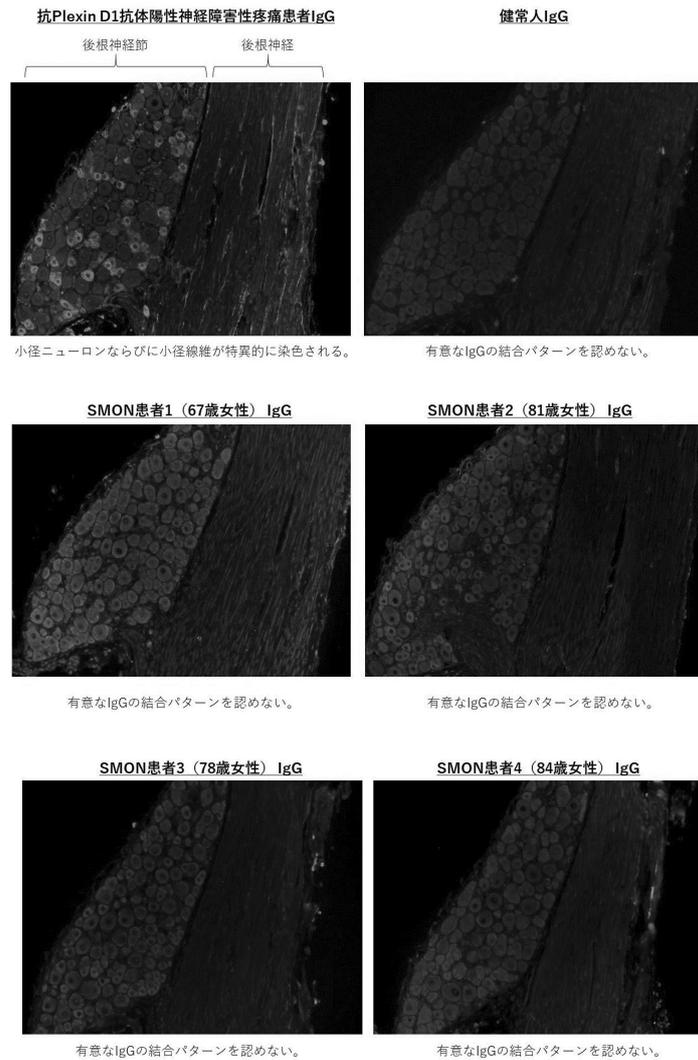


図1 染色結果

性例を認めた⁴⁾。また最近、アメリカの研究グループからも報告があり、原因不明の小径線維ニューロパチー患者の8%で陽性例を認めている⁹⁾。当科で調べた抗Plexin D1抗体陽性症例の患者像について、疾患とそ

の割合を表2に示す。全体として、陽性割合が高いとは言えないものの、おもに炎症性神経疾患にみられる傾向が考えられた。スモン患者に対しても、二次的に抗体が陽性となっている可能性も考えられたが、今回

表2 抗Plexin D1抗体陽性の患者像

当院での、神経障害性疼痛を認める患者における間接蛍光抗体測定法による抗DRG抗体の判定 (疾患別)

・アトピー性脊髄炎	22人中6人 (27.3%)
・Churg-Strauss syndrome	6人中0人 (0%)
・視神経脊髄炎 (AQP4+)	17人中2人 (11.8%)
・多発性硬化症	15人中1人 (6.7%)
・シエーグレン症候群	12人中0人 (0%)
・全身性エリテマトーデス	8人中0人 (0%)
・神経ベーチェット病	7人中0人 (0%)
・神経サルコイドーシス	10人中1人 (10.0%)
・CIDP	14人中0人 (0%)
・その他のニューロパチー (含: 薬剤性2人)	9人中1人 (11.1%) (肢端紅痛症)
・神経変性疾患	15人中0人 (0%)
・健常人	27人中0人 (0%)

検査を行った限りでは陽性者を認めなかった。他の既知の抗体に関しても、中毒や薬剤性の末梢神経障害に対する陽性率が高いものは知られていないが、あらゆる末梢神経障害に対しての自己抗体の検索は、その抗体が関与する病態の解明にもつながるとともに、免疫治療の可能性を提示することにもつながるため、重要である。

E. 結論

スモン患者は神経障害性疼痛に悩まされる患者が多い。今回当院患者4名に抗 Plexin D1 抗体検査を行い、いずれも陰性であった。今回の検査は症例数が少なく、スモン患者全体に関する判断はできないものの、本抗体は主に炎症性神経疾患にみられる抗体であり、その傾向に沿った結果が出たともいえる。神経障害性疼痛をもつ患者に対する抗 Plexin D1 抗体をはじめとする自己抗体の検索は、その抗体が関与する病態の解明のほか、新たな治療選択肢の提示にもつながる。

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

I. 文献

- 1) 小長谷正明：【ニューロトキシコロジー】スモン キノホルム薬害と現状. BRAIN and NERVE : 神経研究の進歩 67 (1) : 49-62. 2015
- 2) Goebel, A.: Autoantibody pain. Autoimmun Rev 15 (6): 552-7. 2016
- 3) Fujii, T., R. Yamasaki, K. Iinuma, et al.: A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain. Ann Neurol 84 (2): 208-224. 2018
- 4) Fujii, T., E.J. Lee, Y. Miyachi, et al.: Antiplexin D1 Antibodies Relate to Small Fiber Neuropathy and Induce Neuropathic Pain in Animals. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 8 (5) 2021
- 5) Sobue, I.: Handbook of clinical neurology 1979
- 6) 今野秀彦, 高瀬貞夫：【スモン 神経難病の原点と今日的意義】スモンの神経病理学的所見 その再考察. 神経内科 63 (2) : 162-169. 2005
- 7) 谷口亘, 泉尚史, 西尾尚子ら. キノホルムによる脊髄後角における疼痛増強作用について. スモンに関する調査研究班令和元年度総括・分担研究報告書 : 131-134. 2020
- 8) Klein, C.J., V.A. Lennon, P.A. Aston, et al.: Chronic pain as a manifestation of potassium channel-complex autoimmunity. Neurology 79 (11): 1136-44. 2012
- 9) Pravesh Saini, P.M., Lawrence Zeidman: Clinical presentation and management in cryptogenic immune small fiber neuropathy with TS-HDS, FGFR-3, or Plexin-D1 antibodies. Neurology 96 2021