

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）CIDP と自己免疫性ノドパチーにおける病理学的基盤に関する検討

研究分担者 小池 春樹 佐賀大学脳神経内科教授
共同研究者 深見祐樹²、吉川正章¹、井手俊宏¹、八木覚²、古川宗磨²、角谷真人³、
海田賢一⁴、勝野雅央²

¹佐賀大学脳神経内科、²名古屋大学脳神経内科、³国立病院機構下志津病院神経内科、
⁴埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

研究要旨

EAN/PNSガイドライン2021年改訂版の診断基準を満たしたCIDP16例と傍絞輪部に対する自己抗体が陽性であったニューロパチー15例から腓腹神経生検で得られた検体の横断切片と縦断切片を、電子顕微鏡を用いて検討した。陽性となった傍絞輪部に対する抗体の内訳はneurofascin 155抗体11例、contactin 1抗体2例、Caspr1抗体2例であった。CIDPではマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を10例、onion bulbを8例で認めた。一方、傍絞輪部に対する抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像がいずれの標本にもみられず、onion bulbもneurofascin 155抗体陽性の1例で軽度なものを1箇所認めたのみであった。縦断切片を用いた傍絞輪部の検討では、傍絞輪部に対する抗体陽性の14例で髄鞘終末ループと軸索膜の離開を認めた。CIDPでは、髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開は、軸索径に比して髄鞘の薄い部位、すなわち再髄鞘化をきたした部位に限られており、程度もごく軽度であった。傍絞輪部の髄鞘終末ループと軸索膜の間に存在し、両者を接着させる機能を有するneurofascin 155、contactin 1およびCaspr1に対する抗体陽性例では、マクロファージによる脱髄像がみられず、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が伝導障害を惹起していることが明らかになった。これらの抗体陽性例は従来型のCIDPとは異なる病態を有しており、EAN/PNSガイドライン2021年改訂版における分類の妥当性が示された。

A. 研究目的

CIDP の診断基準は EFNS/PNS ガイドラインの 2010 年改訂版が頻用されてきたが、2021 年に改訂第 2 版が EAN/PNS から発表され、ランビエ絞輪部・傍絞輪部に対する自己抗体陽性例は自己免疫性ノドパチーとして従来型の CIDP とは異なる疾患として位置付けられることになった。今回、自検例の検討により CIDP と自己免疫性ノドパチーの差異を規定する病理学的基盤を検証する。

B. 研究方法

対象はEAN/PNSガイドライン2021年改訂版の診断基準を満たしたCIDP16例と傍絞輪部に対する自己抗体が陽性であったニューロパチー15例。腓腹神経生検で得られた検体の横断切片と縦断切片を、電子顕微鏡を用いて検討した。陽性となった傍絞輪部に対する抗体の内訳はneurofascin 155抗体11例、contactin 1抗体2例、Caspr1抗体2例であった。

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報の保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないように配慮している。以上を念頭に作成した末梢神経疾患に関する研究計画書はすでに名古屋大学倫理委員会で審議・承認が完了している。なお、ヒトに対する末梢神経生検については通常の診療行為の

（倫理面への配慮）

一環として海外はもちろん、本邦でも従来から行なわれている。

C. 研究結果

CIDP ではマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を 10 例、onion bulb を 8 例で認めた。多数の onion bulb がみられた 3 例の観察では、マクロファージによる脱髄と再髄鞘化の繰り返しによって onion bulb が形成される過程が観察できた。一方、傍絞輪部に対する抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像がいずれの標本にもみられず、onion bulb も neurofascin 155 抗体陽性の 1 例で軽度なものを 1 箇所認めたのみであった。縦断切片を用いた傍絞輪部の検討では、傍絞輪部に対する抗体陽性の 14 例で髄鞘終末ループと軸索膜の離開を認めた。1 例は傍絞輪部に対する抗体が陽性であったにも関わらず髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開がみられなかったが、血清 IgG4 が著明高値 (2040 mg/dL) で神経上膜への IgG4 陽性形質細胞浸潤を認めるなど、自己免疫性ノドパチーとしては非典型例であった。CIDP では、髄鞘終末ループ・軸索膜間の離開は、軸索径に比して髄鞘の薄い部位、すなわち再髄鞘化をきたした部位に限られており、程度もごく軽度であった。

D. 考察

傍絞輪部の髄鞘終末ループと軸索膜の間に存在し、両者を接着させる機能を有する neurofascin 155、contactin 1 および Caspr1 に対する抗体陽性例では、マクロファージによる脱髄像がみられず、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が伝導障害を惹起していることが示唆された。

E. 結論

傍絞輪部の neurofascin 155、contactin 1 および Caspr1 に対する抗体陽性例は従来型の CIDP とは異なる病態を有しており、EAN/PNS ガイドライン 2021 年改訂版における分類の妥当性が示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Mouri N, **Koike H**, Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, Suzuki M, Kishimoto Y, Murate K, Nukui T, Yoshida T, Kudo Y, Tada M, Higashiyama Y, Watanabe H, Nakatsuji Y, Tanaka F, Katsuno M. Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy. *Eur J Neurol* 2024; 31(1): e16091, 2024.

- 2) Fukami Y, Iijima M, **Koike H**, Yagi S, Furukawa S, Mouri N, Ouchida J, Murakami A, Iida M, Yokoi S, Hashizume A, Iguchi Y, Imagama S, Katsuno M. Autoantibodies Against Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase in Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 11(2): e200199, 2024.
- 3) Nakane S, **Koike H**, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune Autonomic Neuropathy: From Pathogenesis to Diagnosis. *Int J Mol Sci* 25(4): 2296, 2024.
- 4) Ohyama K, **Koike H**, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M. A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med* 62(9): 1273-1278, 2023.
- 5) Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, **Koike H**, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N. Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med* 62(9): 1341-1344, 2023.

2. 学会発表

- 1) Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 4th International Taiwanese Congress of Neurology & Annual Meeting of Taiwan Neurological Society. 2023年4月14-16日. Taipei
- 2) 小池春樹. 日常診療で遭遇する機会の多い薬剤・代謝・栄養性ニューロパチー. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日-6 月 3 日. 千葉.
- 3) 小池春樹. 病理からみた CIDP の病態. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 2023 年 11 月 3-5 日. 東京.
- 4) 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学~この 10 年の進歩~. 第 34 回日本末梢神経学会学術集会. 2023 年 9 月 8-9 日. 京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。