

氏 名（本籍） なか しま いち ろう
 中 島 一 郎

学 位 の 種 類 博 士 （ 医 学 ）

学 位 記 番 号 医 博 第 1 5 0 8 号

学 位 授 与 年 月 日 平 成 11 年 3 月 25 日

学 位 授 与 の 条 件 学 位 規 則 第 4 条 第 1 項 該 当

研 究 科 専 攻 東 北 大 学 大 学 院 医 学 系 研 究 科
 （ 博 士 課 程 ） 内 科 学 系 専 攻

学 位 論 文 題 目 抗 好 中 球 細 胞 質 抗 体 （ ANCA ） 陽 性 の 脊 髓 炎 に 関
 する 臨 床 的 お よ び 基 礎 的 研 究

（ 主 査 ）

論 文 審 査 委 員 教 授 糸 山 泰 人 教 授 佐 々 木 毅

 教 授 北 本 哲 之

論文内容要旨

【目 的】

中枢神経系の免疫性神経疾患を中心に抗好中球細胞質抗体（ANCA）の出現頻度を患者の血清および髄液検体を用いて測定し、ANCA陽性の中枢神経疾患における臨床的特徴を検討する事を目的とし、さらにはANCA陽性の脊髄炎におけるANCA対応抗原の同定を試み、その病態における役割を検討した。

【方 法】

当科および関連病院に入院もしくは外来受診した免疫性神経疾患を中心に間接蛍光抗体法にて血清ANCAの検討を行った。対象疾患は中枢性免疫性神経疾患で、多発性硬化症（MS）58例、MS類似の病態が疑われた原因不明の脊髄炎17例、HTLV-1関連ミエロパチー（HAM）12例、ウイルス性脳炎もしくは髄膜炎4例、ギランバレー症候群4例である。また、神経症候を合併した膠原病16例、原田氏病6例、非免疫性神経疾患10例を含め、計128例において測定した。ANCA陽性の中枢神経疾患患者の臨床的、画像的特徴を検討した。さらに、ANCA陽性患者のANCA対応抗原の同定のため、既知の対応抗原に対する抗体価をELISA法にて測定した。また、HL-60細胞の細胞質蛋白を用いてウェスタンブロットを行い、対応抗原の分子量の推定を試みた。組織中における対応抗原の分布を検討するため、ラットの脊髄標本を用いて免疫組織染色を行った。さらに、対応抗原を同定できた症例の末梢血リンパ球の抗原刺激による増殖反応を検討した。

【結 果】

MS58例中の3例（5.2%）、脊髄炎17例中の2例（11.8%）で血清pANCAが間接蛍光抗体法で陽性であった。他には多発性単神経炎を合併した全身性エリテマトーデス（SLE）の1例および末梢神経炎を合併した多発性動脈炎（PN）の2例でpANCAが陽性であったが、HAM12例をはじめ、その他の中枢性神経疾患においてANCA陽性を示す症例はなかった。ANCA陽性の5症例はすべて女性で、著明な髄液細胞増多と髄液総蛋白増加を示し、脊髄炎を主症状とし、MRIにて広範な脊髄髄内病変をみとめた。抗核抗体陽性率が高かったが、抗カルジオリピン抗体はいずれも陰性であった。オリゴクローナルバンドは1例でのみ陽性であった。いずれの症例も腎障害や末梢神経障害の既往はなかった。

原因不明の脊髄炎を発症した2症例の血清においてELISA法で抗ミエロペルオキシダーゼ（MPO）抗体が陽性であった。その他、多発性動脈炎の患者においても抗MPO抗体が高力価で

みとめられ、SLEの患者血清においては抗ラクトフェリン抗体、抗エラスターゼ抗体、抗カテプシンG抗体がみとめられた。MSと診断された3症例ではいずれの対応抗原のELISAにても抗体はみとめられなかった。ANCA陽性の脊髄炎の血清においてウエスタンブロット法によりいくつか陽性バンドの出現が疑われたが、明確な共通したバンドはみとめられなかった。免疫組織染色では、非特異的に神経細胞核が染色される以外は特異的な所見は得られなかった。抗MPO抗体が陽性であった2症例において、MPO添加によるリンパ球（T細胞）の増殖反応はみとめられず、他のmitogenによる増殖反応も正常コントロールと差はなかった。

【結 論】

脊髄炎を発症した免疫性神経疾患5症例で血清ANCAが蛍光抗体法で陽性であった。これらの症例はいずれも女性で、急性もしくは亜急性に進行する脊髄炎を発症した。著明な髄液細胞増多と蛋白増加を示し、オリゴクローナルバンドが陰性で、MRIで広範な脊髄病変を認めるなど、典型的なMSの臨床像とは異なっていた。髄液細胞増多と髄液総蛋白増加を伴い、MRIにて広範な脊髄内の信号異常をみとめる脊髄炎の一部はANCAに関連した血管炎が発症に関わっている可能性がある。

これまでのところ、これら脊髄炎におけるANCAの病態への関連を直接示唆する所見は得られていないが、原因不明とされるMSや類縁疾患の病態解明に繋がりうる疾患群と考えられ、更なる症例の蓄積と検討が必要である。

審査結果の要旨

中枢神経系の多発性硬化症を中心とした免疫性神経疾患を中心に抗好中球細胞質抗体 (ANCA) の出現頻度を患者の血清および髄液検体を用いて測定し、ANCA 陽性の中枢神経疾患における臨床的特徴を検討する事を目的とした。さらには ANCA 陽性の脊髄炎における対応抗原の同定を試み、その病態における役割を検討した。

対象患者は中枢性免疫性神経疾患で、多発性硬化症 (MS) 58 例、MS 類似の病態が疑われた原因不明の脊髄炎 17 例、HTLV-1 関連ミエロパチー (HAM) 12 例、ウイルス性脳炎もしくは髄膜炎 4 例、ギランバレー症候群 4 例である。また、神経症候を合併した膠原病 16 例、原田氏病 6 例、非免疫性神経疾患 10 例を含め、計 128 例において測定した。ANCA 陽性の中枢神経疾患患者の臨床的、画像的特徴を検討した。さらに、ANCA 陽性患者の ANCA 対応抗原の同定のため、既知の対応抗原に対する抗体価を ELISA 法にて測定し、また HL-60 細胞の細胞質蛋白を用いてウェスタンブロットを行い、対応抗原の分子量の測定を試みた。組織内における対応抗原の分布を検討するため、ラットの脊髄標本を用いて免疫組織染色を行った。さらに、対応抗原を同定できた症例の末梢血リンパ球の抗原刺激による増殖反応を検討した。

MS 58 例中の 3 例 (5.2%)、脊髄炎 17 例中の 2 例 (11.8%) で血清 pANCA が間接蛍光抗体法で陽性であった。他には多発性単神経炎を合併した全身性エリテマトーデス (SLE) の 1 例および末梢神経炎を合併した多発性動脈炎 (PN) の 2 例で pANCA が陽性であったが、HAM 12 例をはじめ、その他の中枢神経疾患において、ANCA 陽性を示す症例はなかった。ANCA 陽性の 5 症例はすべて女性で、著明な髄液細胞増多と髄液総蛋白増加を示し、脊髄炎を主症状とし、MRI にて広範な脊髄髄内病変をみとめたが、いずれの症例も腎障害や末梢神経障害の既往はなかった。

原因不明の脊髄炎を発症した 2 例の血清において ELISA 法で抗ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 抗体が陽性であった。MS と診断された 3 症例では抗 MPO 抗体はみとめられなかった。抗 MPO 抗体が陽性であった 2 症例において MPO 添加によるリンパ球 (T 細胞) の特異的増殖反応はみとめられなかった。

ANCA が陽性であった免疫性神経疾患 5 症例はいずれも女性で、急性もしくは亜急性に進行する脊髄炎を発症した。著明な髄液細胞増多と蛋白増加を示し、オリゴクローナルバンドが陰性で、MRI で広範な脊髄病変を認めた。このような臨床的特徴をもった脊髄炎の一部は ANCA に関連した血管炎が発症に関わっている可能性があり、原因不明とされる MS や類縁疾患の病態解明に繋がりうるもので、本研究は学位に値する。