

論 文 内 容 要 旨

題目 CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy

(髄液サイトカインプロファイルによる多巣性運動ニューロパチーと進行性筋萎縮症の鑑別)

著者 Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

平成 27 年 8 月 6 日発行 Neurology Neuroimmunology and neuroinflammation 第 2 巻第 5 号 e138 ページに発表済

内容要旨

多巣性運動ニューロパチー (multifocal motor neuropathy: MMN) は非対称性の上肢の進行性の筋力低下・筋萎縮を特徴とする免疫介在性ニューロパチーであり、免疫療法が奏功するので早期かつ正確に診断する必要がある。MMNは抗GM1 IgM抗体の存在や、神経伝導検査で特徴的な伝導ブロックを認めることで診断されるが、これらの所見を欠く場合は筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis: ALS) や運動ニューロン病の中で下位運動ニューロン徴候しか呈さない進行性筋萎縮症 (progressive muscular atrophy: PMA) との鑑別が困難なこともある。以前に我々は血清のサイトカインプロファイルを行い、MMNでは複数の炎症性サイトカインが高値となるが、ALSではほとんど変動がみられないことを報告した。一方、ALSでは髄液のサイトカインの異常が複数報告されており、変性疾患でありながら中枢神経系での炎症が重要な役割をしていることが示唆されているが、MMNについて髄液のサイトカインプロファイルを行った報告はない。

今回、我々はMMNとPMA、ALSの髄液でのサイトカインプロファイルを行い、それぞれの疾患における中枢神経系の免疫学的機序について検討を行った。

対象はMMNが12例、ALSが26例、PMAが8例、他の非炎症性神経疾患 (疾患コントロール群) が10例である。これらの症例の未治療の段階の髄液について、multiple bead array assayを用いて27のサイトカイン・ケモカインの測定を行った。サイトカインの値について疾患群間での比較を行い、また、ALSについては重症度と進行速度との比較を行った。

MMN群ではinterleukin (IL)-1 receptor antagonist以外は疾患コントロール群と明らかな有意差は認めなかった。対照的に、PMA群とALS群では疾患対照群と比較してIL-4、IL-7、IL-17、eotaxin/CCL11、fibroblast growth factor-2、granulocyte colony-stimulating factor、platelet-derived growth factor BB

様式(8)

は著明に高値であった。また、ALS群において、IL-4は進行速度が遅い例で、また、IL-10は軽症例で、いずれも高い傾向があった。

PMA 群、ALS 群とは全く異なる髄液のサイトカインプロファイルを呈しており、血清のサイトカインプロファイルの結果を考慮すると、MMN 群は末梢神経系中心、ALS は中枢神経系中心に免疫学的機序が関与していることが示唆された。PMA 群では上位運動ニューロン徴候を認めないにも関わらず、髄液のサイトカインプロファイルは ALS と類似しており、PMA は ALS と共通の免疫学的特徴を有していることが示された。

論文審査の結果の要旨

報告番号	甲医第 1303 号	氏名	古川 貴大
審査委員	主査 西岡 安彦 副査 永廣 信治 副査 安友 康二		

題目 CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy

(髄液サイトカインプロファイルによる多巣性運動ニューロパチーと進行性筋萎縮症の鑑別)

著者 Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

平成 27 年 8 月 6 日発行 Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation 第 2 巻第 5 号 e138 ページに発表済
(主任教授 梶 龍兒)

要旨 多巣性運動ニューロパチー(multifocal motor neuropathy: MMN)は非対称性の上肢の進行性の筋力低下・筋萎縮を特徴とする免疫介在性ニューロパチーであり、免疫療法が奏功することから早期かつ正確に診断する必要がある。MMNは抗GM1 IgM抗体の存在や、神経伝導検査で特徴的な伝導ブロックを認めることにより診断されるが、これらの所見を欠く場合は筋萎縮性側索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis: ALS)や進行性筋萎縮症(progressive muscular atrophy: PMA)との鑑別が困難なことがある。

そこで申請者らはMMNとPMAおよびALSにおける髄液のサイトカインプロファイルを解析し、それぞれの疾患における中枢神経系の免疫病態について比較検討を行った。

対象はMMNが12例、ALSが26例、PMAが8例、他の非炎症性神経疾患（疾患コントロール群）が10例である。これらの症例の未治療の段階の髄液について、multiple bead array assayを用いて27のサイトカイン・ケモカインを測定した。サイトカインの値について疾患群間での比較を行い、ALSについては重症度および進行速度との相関について検討した。

得られた結果は以下のとおりである。

- 1) MMN群では疾患コントロール群と比較して、interleukin (IL) -1 receptor antagonistのみ有意に高値であった。
- 2) PMA群とALS群では疾患コントロール群と比較して、IL-4、IL-7、IL-17、eotaxin/CCL11、fibroblast growth factor (FGF)-2、granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF)、platelet-derived growth factor BBが著明に高値であった。
- 3) PMA群とALS群ではMMN群と比較して、IL-8/CXCL8、IL-10、FGF-2、G-CSF、IFN- γ -induced protein-10/CXCL10、monocyte chemotactic protein-1/CCL2、tumor necrosis factor- α が高値であった。
- 4) ALS群において、IL-4は進行速度が遅い例で、IL-10は軽症例で高い傾向があった。

以上の結果からMMN群は、PMA群およびALS群とは全く異なる髄液のサイトカインプロファイルを呈しており、髄液サイトカイン測定がこれらの疾患の補助診断に有効である可能性が示唆された。同時に、PMAは上位運動ニューロン徴候を認めないにも関わらず、髄液のサイトカインプロファイルがALSと類似しており、両疾患が共通の免疫学的特徴を有していること、ALSの初期ではIL-4とIL-10が神経保護的に作用している可能性が示された。

本研究は、運動ニューロン病の鑑別のみならず疾患免疫病態の理解に資するところ大であり学位授与に値すると判定した。