

## 免疫性神経疾患

## 1. 中枢神経系の免疫疾患

## (1) 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis : MS)

疫学：緯度の高い地域ほど頻度が高い (有病率：1人から30~80人/10万人)

遺伝的要素 (HLA-DR2, DR3, B7, A3 など) < 環境的要素 (温帯域・北欧)

15歳からの60歳まで (高齢者にはまれ)

原因：免疫機構 (Th1・Th17 リンパ球が関与) による中枢神経内の髄鞘破壊→脱髄疾患

悪化因子：感染症, 外傷, 過労, 妊娠 (産褥), 入浴 (Uhthoff 現象)

臨床症状：「時間的・空間的多発」

視神経, 脳, 脊髄など病変部位により様々な神経症状が寛解・増悪を繰り返す「寛解増悪型」が多い。各々の症状は, 数日から数ヶ月間進行, 多くは数週間程度で快方に向かう。数ヶ月後に3分の1は完全に回復するが, 繰り返すうちに症状が固定化, 蓄積し「二次進行型」に移行する。

運動麻痺...両下肢優位のことが多い (脊髄障害)。上位運動ニューロン障害, 痙性。腱反射亢進, クローヌス, 病的反射 (Babinski, Hoffmann) など。

感覚障害...しびれ感, 疼痛。障害部位に相当する感覚低下。帯状の締め付け感 (girdle sensation)。

視覚障害...一側あるいは両側に急性の視力低下, 視野障害。

眼球運動障害...MLF 症候群は, 血管障害など他の疾患では比較的稀なので, 特異的といわれる。

小脳失調...構音障害, 四肢体幹の失調症状による歩行障害など。

膀胱・直腸障害...頻尿, 尿閉, 尿失禁など障害部位により様々な症状となる。

精神症状...多幸症, うつ病など。末期には認知症を呈することもある。

その他...有痛性痙攣, Lhermitte 徴候 (頸前屈にて背部電撃痛) など。

検査所見：

髄液検査...3分の1程度は  $50/\text{mm}^3$  程度の細胞増多, 40%は蛋白が軽度上昇。

IgG index = IgG がアルブミンに対して相対的に上昇。

oligoclonal IgG band = 中枢神経内での IgG 産生を示し活動性の指標。

myelin basic protein = 髄鞘の破壊。

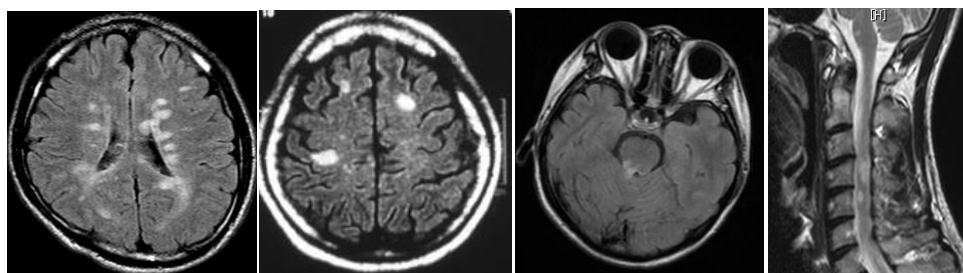
電気生理学的検査：中枢神経内での伝導障害

SEP (somatosensory evoked potential) = 体性感覚誘発電位

VEP (visual evoked potential) = 視覚誘発電位

ABR (auditory brainstem response) = 聴覚脳幹誘発反応

MRI 検査：側脳室近傍、皮髄境界、テント下、脊髄に T2WI や FLAIR で高信号病変が多発



側脳室近傍の楕円形の病変

皮髄境界

テント下 (脳幹・小脳)

脊髄病変

T1WI+Gd では急性期病変のみ造影される (open ring enhancement) ことから、造影される病変とされない病変の混在は「時間的多発」を示す

病理所見：肉眼所見...境界鮮明, 大小様々, 新旧様々な多数の硬化巣。分布は白質, 特に側脳室周囲の白質に多く, 脳梁は好発部位。

組織所見...基本的には髄鞘の障害であり, 軸索は残存し, 神経細胞は比較的保持されるが, 再発を繰り返すことで軸索も破壊される→脳萎縮  
急性期は血管周囲や軟膜下に, リンパ球浸潤を伴った髄鞘の破壊像。  
多くの食細胞出現。陳旧化すると線維性グリオース→「硬化」。

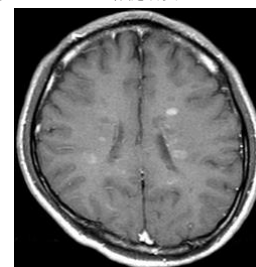
臨床経過：最初の attack から1年以内に再発するのが30%で, 2年以内は

20%, 10年以内に20%, 30年後には全部で70%が再発→寛解増悪型 (remission relapsing = RR)

再発を繰り返すうちに, 寛解せずに進行悪化→2次進行型 (secondary progressive = SP)

10%は最初の attack から進行性に増悪→1次進行型 (primary progressive = PP)

1 治療：急性増悪期の治療→ステロイドのパルス療法



再発予防への治療→インターフェロンβ, グラチラマー酢酸塩, フィンゴリモド, フマル酸ジメチル, ナタリズマブ

#### \*視神経脊髄炎 Neuromyelitis optica (NMO)

≡Devic 病：視神経炎と急性横断性脊髄炎がほぼ同時に発症し機能予後不良の MS 類縁疾患

血中抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性

→星細胞を標的とする液性免疫が主体

脊髄では3椎体以上にまたがる Long cord lesion (LCL) が特徴.

頭部では第三脳室, 第四脳室, 中脳水道周囲, 延髄背内側, 中心管, 視床下部, 左右対称性, 広範な病巣を来すことが多い

オリゴクローナル IgG バンドは陰性のことが多い

再発予防に経口ステロイド, インターフェロン等は無効・増悪

## (2) 急性播種性脳脊髄炎

(Acute disseminated encephalomyelitis = ADEM)

様 virus 感染やワクチン接種後に発症することが多い. 病変が急激に播種し数週間のうちに意識障害から場合によっては死の転機をとることもある.

小児では抗 MOG 抗体が関連

病理学的には脳・脊髄の中小の血管周囲に炎症細胞の浸潤と脱髄巣が散在する.

治療は早期のステロイド治療が有効なので迅速かつ正確な診断が必要.

## 2. 末梢神経の免疫疾患

### (1) ギラン・バレー (Guillain-Barré) 症候群

(急性脱髄性多発性根神経炎 = AIDP)

原因：感染後の自己免疫機序による抗グングリオシド抗体を介した末梢神経を標的とする疾患

起因感染症：Campylobacter jejuni, Cytomegalovirus, EB virus, Mycoplasma pneumoniae など

臨床症状：数日から数週間前に感染症様症状（発熱, 下痢, 咽頭痛, 下痢）が先行

下肢から始まる左右対称性の運動神経優位の障害, 知覚障害は手袋・靴下型

腱反射消失, 軽い筋力低下から重症の場合は呼吸筋麻痺に至ることもあり

数日～数週間で進行し, 症状は一旦固定し, 数週間から数ヶ月で快方に向かう

脳神経障害（特に外眼筋麻痺→Fisher 症候群）, 自律神経障害を伴うこともある

検査所見：髄液における蛋白細胞解離（細胞数増多を伴わない蛋白上昇）

血中抗グングリオシド抗体（抗 GM1 抗体, 抗 GD1b 抗体は予後不良の AMAN と関連）

筋電図では神経原性変化と末梢神経伝達速度の低下, 脱髄所見あり

治療法：重症例では血液浄化療法（血漿交換, 免疫吸着）, 免疫グロブリン大量静注（IVIg）療法,

呼吸不全の症例では人工呼吸器管理

予後：多くは後遺症を残さず治癒するが, 軸索型（AMAN）ではしばしば後遺症残す

麻痺が重篤で人工呼吸器の装着例, 筋萎縮（軸索型）・CPK 上昇等を伴うものは予後が悪い

#### \*フィッシャー (Miller Fisher) 症候群

外眼筋麻痺と小脳失調を主症状とする. 四肢の腱反射は低下あるいは消失

髄液に蛋白細胞解離を認め, 血中抗グングリオシド抗体のうち, 抗 GQ1b 抗体が陽性

### (2) 慢性炎症性脱髄性神経炎

(Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy = CIDP)

2ヶ月以上緩徐進行性の経過をとる. 寛解増悪する場合もある

末梢神経伝導検査で脱髄所見（時間的分散・伝導ブロック）, 髄液検査で蛋白細胞解離

ステロイドが有効. 難治例にはパルス治療, 血液浄化療法（血漿交換, 免疫吸着）, 免疫グロブリン大量静注（IVIg）療法

\*多巣性運動ニューロパチー (Multifocal motor neuropathy = MMN)

→運動神経のみ多発単神経炎型に伝導ブロックを主体とする脱髄がおこる.

## 3. 神経筋接合部の免疫性疾患

## (1) 重症筋無力症 (Myasthenia Gravis)

原因：神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) を標的とした自己免疫疾患  
 実験的に AChR を種々の動物に接種することにより重症筋無力症を作成できる  
 抗 AChR 抗体は AChR を破壊するだけでなく、degradation を促進し、新生を阻害する  
 ブロッキング抗体として働く場合もありうる

D-ペニシラミンが、抗 AChR 抗体陽性の重症筋無力症を引き起こすこともある

頻度：4.3~8.4/10 万人，男性：女性 = 1 : 2~3

女性は 20~30 歳，男性は 50~60 歳に多く，胸腺腫の合併は高齢男性に多い  
 10 歳以下と 65 歳以上はまれ

臨床症状：筋力低下を主徴とし，外眼筋に好発する（眼瞼下垂，複視）

筋肉の易疲労性（朝良くて夕方悪い→日内変動，使うと悪く，休むと良くなる）

ときに一過性の急性増悪（クリーゼ = crisis）で呼吸筋麻痺を呈する

抗コリンエステラーゼ剤が有効

ほとんどの症例で胸腺の異常が発見される：胸腺過形成・胸腺腫・悪性胸腺腫

他の自己免疫疾患を合併することが多い（特に甲状腺疾患）

Class 0	無症状
Class I	眼筋筋力低下。閉眼の筋力低下があってもよい。他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下。眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
II a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
II b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下。眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
III a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
III b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない
IV a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
IV b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす。それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない。通常の術後管理における挿管は除く。挿管がなく経管栄養のみの場合は IVb とする

検査所見：

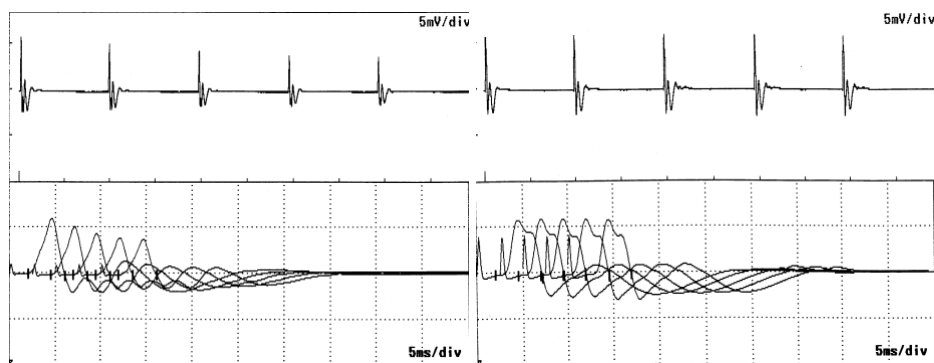
血中抗アセチルコリン受容体 (ACh-R) 抗体陽性：85%~90% で陽性だが必ずしも重症度を反映しない

抗 ACh-R 抗体陰性例で抗 MuSK (muscle specific kinase) 抗体陽性例は重症型が多いといわれる

抗横紋筋抗体 (striational antibodies StrAbs) が検出されることもある

→胸腺腫やクリーゼと関連？→リアノジン受容体 (筋小胞体から Ca<sup>2+</sup> の遊離) が抗原

誘発筋電図検査での反復刺激試験での漸減 (waning/decrement) 現象



重症筋無力症で見られる漸減現象

正常では連続刺激でも CMAP は不変

テンシロン・テスト：エドロフォonium (抗コリンエステラーゼ薬) を投与すると、劇的に症状が改善し，短時間 (数分間) で元に戻る現象がみられる→陽性

より簡便な方法として，ice test や enhanced ptosis などの方法もあるが特異性は低い。

その他の膠原病に関連した自己抗体を認めることがある

治療法：最近の治療法の進歩により死亡率は劇的に低下した (死亡率は数%以下)

従来は拡大胸腺摘除術とステロイド大量療法が推奨されたが，近年は長期 QOL を考慮した低用量治療の推奨

**拡大胸腺摘除術**：胸腺腫で行う。

非胸腺腫例でも全身型、抗体陽性、発症早期、若年女性例では予後改善が期待出来る

**ステロイド大量療法**：プレドニン 1 mg/kg/day を 1~2 ヶ月，その後漸減する

初期増悪 (1 週間前後) に注意/効果不十分の場合は免疫抑制剤を併用

**免疫抑制剤**：タクロリムス、シクロスポリン、

近年エクリツマブ (補体 C5 モノクローナル抗体) が保険適応となった。

**血液浄化療法・免疫グロブリン大量静注 (IVIg) 療法**：クリーゼなど重症例への対症療法

**抗コリンエステラーゼ薬**：対症療法としてピリドスチグミン、アンベノニウムなどが使用される。

**クリーゼ**：急性増悪現象（呼吸困難，嚥下困難，全身筋力低下）→呼吸管理が重要

感染症・ストレス・過労などにより誘発される→ **myasthenic crisis**

治療：血液浄化療法（血漿交換，免疫吸着），免疫グロブリン大量静注（IVIg）療法やステロイドパルス療法

抗コリンエステラーゼ薬の過剰により発症する **cholinergic crisis** もあり，硫酸アトロピンで治療

禁忌薬：神経・筋接合部を阻害するアミノグリコシド系抗生剤は禁忌

呼吸抑制を来す精神安定剤や眠剤は慎重投与

特殊な病態：

(1) 悪性胸腺腫

時に浸潤性の胸腺腫を合併し，手術では根治しない

化学療法や放射線治療を行うが，しばしば胸腔内転移し難治性

(2) 新生児重症筋無力症

重症筋無力症の母親から出生した新生児のうち，約 12% にみられる

一過性の筋無力症状を呈するが数日から数週で回復

時に人工呼吸器や抗コリンエステラーゼ剤必要

(3) 先天性重症筋無力症（まれ）

新生児期から外眼筋麻痺などで罹患するが抗 AChR 抗体は陰性

筋電図では **waning** 現象を認めるし，テンシロンテストも陽性

神経筋接合部（presynaptic, synaptic, postsynaptic defect）の先天異常

## (2) 筋無力症候群

（ランバート・イートン Lambert-Eaton 症候群：LEMS）

日内変動があり，重症筋無力症と同様に運動により筋力低下が顕在化する

重症筋無力症との相違点：

近位筋の筋力低下が強い（特に下肢）

腱反射が極端に低下

神経終末の Ca<sup>2+</sup> チャンネルの障害

→アセチルコリンの放出の障害

抗 VGCC 抗体陽性：

誘発筋電図で極端な低電位

低頻度刺激では **waning**，

**高頻度反復刺激では waxing**

肺小細胞癌等の悪性腫瘍に伴うことが多い（60%）

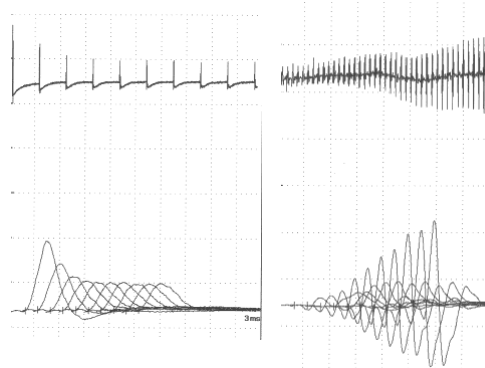
= paraneoplastic syndrome

治療は原疾患の根治療法，

塩酸グアニジンが有効だが毒性強い

ステロイド剤や免疫抑制剤

抗コリンエステラーゼ剤も使われる



低頻度（3Hz）刺激では漸減現象

高頻度（50Hz～）刺激では漸増現象

## その他の免疫性疾患

### 1. 血管炎：

中枢神経の血管に発生した場合は多発性脳梗塞，末梢神経では多発性単神経炎の形態をとる  
髄液所見では全く正常のこともあるが，多くの場合は蛋白増加や細胞数増多（単核）を認める

シェーグレン症候群：NMO に合併することが多い。他，多発性単神経炎など

全身性エリテマトーデス（SLE）：けいれん・精神症状を呈する

多発動脈炎（PN）：多発性単神経炎を呈する。腎障害を伴うことが多い

側頭動脈炎：高齢者に多く頭痛と側頭部の動脈の腫脹がみられる

### 2. ベーチェット病：

口腔内アフタ，結節性紅斑，ぶどう膜炎，外陰部潰瘍等に加えて神経症状を示す

全身のベーチェット症状を全く伴わないこともある（神経ベーチェット病）

脳炎・髄膜炎・脳幹脳炎，あるいは血管炎により多発性硬化症に似た症状を来すことがある

### 3. サルコイドーシス（sarcoidosis）：

肺門リンパ節腫張・ぶどう膜炎・結節性紅斑など多彩な症状を呈する慢性炎症性疾患

神経症状としては多発性脳神経炎・髄膜炎・多発性単神経炎，筋障害（サルコイドミオパチー）

時に頸髄に肉芽腫性病変を形成し，多発性硬化症と類似する