

アクチュアル  
脳・神経疾患  
の  
臨床 **NEXT**

# 免疫性神経疾患

## 病態と治療のすべて

総編集◎辻 省次  
専門編集◎吉良潤一

Actual Approach to  
Neurological Practice

中山書店

## 序

神経内科領域でも、最近では切れ味のよい分子標的療法が、免疫性神経疾患を中心に日常臨床で用いられるようになりました。このような免疫分子を標的とする生物学的製剤・モノクローナル抗体では、思わぬ重篤な副作用が出現することがあります。したがって、切れ味のいい病態修飾薬が免疫系のどこに作用するかをよく理解したうえで、使用することが不可欠といえます。そこで、本書では、シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》として初めて免疫性神経疾患全般をテーマに取り上げました。

免疫性神経疾患は多種多様であり、新たな自己抗体が発見されると、その数は増えていきます。近年では、免疫性神経疾患の治療薬の進歩も著しいため、新しい治療薬が導入されると、新たな章が付け加えられるということになります。このため、本書はこのシリーズでは、おそらく最も大部なものとなりました。このような多種類の疾患と多様な治療薬を記載するものは、えてして辞典のような教科書になりがちです。本シリーズのコンセプトは、「最新の動向を反映した神経内科医のプロフェッショナルリズムを究める」ということですから、責任編集者としては、教科書とは一味違うものを目指しました。

そこで本書ではまず、最近の知見に基づいた免疫系の仕組みを、「免疫を知る」というセクションで解説しています。また免疫性神経疾患の治療に際しては、診断マーカーや治療反応性に関連するバイオマーカーが着実に開発されつつありますので、次に「免疫を測る」というセクションを設けて、画像も含めて様々な免疫性神経疾患のバイオマーカーについての解説を入れました。そのあとに、免疫性神経疾患で共通する治療法について、「免疫を治す」のセクションで概観しています。以上の総論に続いて各論として、「免疫性神経疾患の病態と治療を学ぶ」のセクションで、個々の疾患について最近の成績も含めて詳しく解説しています。最後に、「Topics ここが知りたい」のセクションを設け、最先端の研究成果を解説しています。

このような免疫性神経疾患の発症機転と病態修飾薬の作用機序を十分に理解した上で、患者さん一人一人の予後や薬剤反応性の予想の下に、最適な治療薬を選択して治療を開始する個別化医療の実践が進むことを願っています。本書がその一助ともなれば幸いです。

2016年2月

九州大学大学院医学研究院神経内科学教授  
吉良潤一

# Contents

## I. 免疫を知る—神経免疫学の基礎

免疫系オーバービュー—自然免疫と適応免疫	近藤誉之	2
T細胞と細胞性免疫	能登大介, 三宅幸子	9
B細胞・形質細胞・免疫グロブリンと液性免疫, 補体	宮崎雄生, 新野正明	15
マクロファージと樹状細胞	山崎 亮	20
好中球, 好酸球, 好塩基球, 肥満細胞	三須建郎, 黒澤和大, 藤原一男	30
血小板と凝固・線溶因子	高 昌星	36
主要組織適合遺伝子複合体 (MHC) と抗原認識	深浦彦彰	42
リンパ器官の構成 (リンパ節と脾臓) および免疫細胞の神経系への移動と接着分子	高橋和也	47
病原微生物に対する免疫とワクチン	齊藤峰輝	52
神経系内の免疫担当細胞—グリアの神経免疫における役割	竹内英之	57
免疫寛容と自己免疫疾患の発症メカニズム	宮本勝一	62

## II. 免疫を測る—バイオマーカーの測定法と解釈

末梢血バイオマーカー・免疫セマフォリン	中辻裕司	70
髄液免疫マーカー	新野正明, 宮崎雄生, 菊地誠志	75
全般的な自己抗体—神経系に特異的でない自己抗体の意義	富岳 亮	79
抗神経抗体—神経系に特異的な自己抗体の意義	高橋利幸	83
抗糖脂質抗体の意義	海田賢一	89
神経筋接合部ならびに炎症性筋疾患における自己抗体	鈴木重明	96
サイトカイン, ケモカインとその受容体	松下拓也	101
リンパ球サブセットと表面マーカー	森 雅裕	108
疾患感受性遺伝子, 疾患抵抗性遺伝子	吉村 怜	117
画像検査所見—MRI, PET, SPECT, 神経超音波	越智一秀	123
電気生理学的検査所見	三澤園子	131
神経・筋病理所見	中野雄太, 尾本雅俊, 神田 隆	136

### III. 免疫を治す—治療薬・治療法

免疫性神経疾患治療の考え方	吉良潤一	144
副腎皮質ステロイド薬	佐藤 滋, 藤原一男	150
血液浄化療法	松尾秀徳	158
免疫抑制薬—細胞毒性薬を中心に	河内 泉, 西澤正豊	164
免疫グロブリン大量静注療法	野村恭一	173
インターフェロン $\beta$ , インターフェロン $\alpha$	甲田 亨	183
フィンゴリモドとフマル酸	田中正美	191
モノクローナル抗体療法	荒木 学	199
胸腺摘除術	村井弘之	209
免疫性神経疾患治療の今後の展望	越智博文	213

### IV. 免疫性神経疾患の病態と治療を学ぶ

多発性硬化症	越智博文	222
tumefactive MS	眞崎勝久, 吉良潤一	237
バロー病	眞崎勝久, 吉良潤一	242
視神経脊髄炎	中島一郎	246
急性散在性脳脊髄炎	鳥巢浩幸, 原 寿郎	253
アトピー性脊髄炎, ホプキンス症候群	藤井敬之, 吉良潤一	259
HTLV-I 関連脊髄症	中村龍文, 中嶋秀樹	264
自己免疫性脳炎	高橋幸利, 西田拓司, 山口解冬	270
橋本脳症	米田 誠	280
stiff-person 症候群と progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	武藤多津郎	285
肥厚性脳・脊髄硬膜炎	米川 智, 吉良潤一	291
ギラン・バレー症候群	上田昌美, 楠 進	295
フィッシャー症候群, Bickerstaff 型脳幹脳炎	竹下幸男, 神田 隆	302

## Contents

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	千葉厚郎	309
多巣性運動ニューロパチー	千葉厚郎	315
中枢・末梢連合脱髄症	緒方英紀	319
POEMS 症候群 (クロウ・深瀬症候群)	三澤園子, 桑原 聡	325
チャグ・ストラウス症候群	下島恭弘, 池田修一	331
抗 VGKC 複合体抗体関連疾患—アイザックス症候群, モルヴァン症候群, 抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎	渡邊 修	338
自己免疫性自律神経節障害	中根俊成, 樋口 理	347
急性自律神経性感覚性ニューロパチー	小池春樹, 祖父江元	355
重症筋無力症	吉川弘明	359
ランバート・イートン筋無力症候群	吉村俊祐, 白石裕一, 本村政勝	370
多発筋炎, 皮膚筋炎	清水 潤	378
封入体筋炎	池添浩二	390
壊死性ミオパチー	鈴木重明	395
neuropsychiatric SLE (NPSLE)	雪竹基弘	402
神経ベーチェット病, 神経スイッチト病	久永欣哉	409
シェーグレン症候群	松下拓也	418
神経サルコイドーシス	熊本俊秀	429
傍腫瘍性神経症候群	長山成美, 田中恵子	437
IgG4 関連疾患に伴う神経障害	大山 健, 飯島正博, 祖父江元	446
GVHD 関連神経・筋障害	中西浩隆, 小池春樹, 祖父江元	452

## Topics ここが知りたい

免疫性神経疾患のガイドラインにはどのようなものがあり, どう使うのがよいか	松井 真	460
慢性ウイルスキャリア・既感染者における免疫療法はどうすればよいか	郡山達男	467
disease modifying drug で多発性硬化症の長期予後は改善するか	中原 仁	474
小児の免疫性神経疾患の治療はどうすればよいか	梶本まどか, 松重武志, 大賀正一	480

妊娠・授乳期の免疫治療はどうすればよいか	清水優子	487
腸管免疫を標的とした免疫療法で免疫性神経疾患の治療は可能か	門脇 淳, 山村 隆	493
小脳性運動失調症に免疫療法は有用か	南里和紀, 大熊美咲, 米田 誠	498
神経変性疾患にワクチン療法・抗体療法は有効か	松原悦朗	503
神経炎症は抑制できるか	錫村明生	508
多発性硬化症における個別化医療は可能か	佐藤準一	514
免疫性神経疾患のトリガーとなる微生物の遺伝子多型は 重症度を決めるか	古賀道明	525
disease modifying drug は患者 QOL を改善するか	新野正明, 菊地誠志, 宮崎雄生	530
超高額な免疫療法はわが国の医療経済を破綻させるか	荻野美恵子	533
ワクチン接種は免疫性神経疾患を悪化させるか	三井良之, 楠 進	539

索引		543
----	--	-----

## 執筆者一覧（執筆順）

近藤 誉之	京都大学医学部附属病院 地域ネットワーク医療部・臨床神経学	三澤 園子	千葉大学大学院医学研究院神経内科学
能登 大介	順天堂大学大学院医学研究科免疫学講座	中野 雄太	東京都健康長寿医療センター神経病理学/ 山口大学大学院医学系研究科神経内科学
三宅 幸子	順天堂大学大学院医学研究科免疫学講座	尾本 雅俊	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
宮崎 雄生	国立病院機構北海道医療センター神経内科	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
新野 正明	国立病院機構北海道医療センター臨床研究部	吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学
山崎 亮	九州大学大学院医学研究院神経内科学	佐藤 滋	社会医療法人将道会総合南東北病院神経内科
三須 建郎	国立病院機構八戸病院神経内科	松尾 秀徳	国立病院機構長崎川棚医療センター神経内科
黒澤 和大	東北大学大学院医学系研究科神経内科	河内 泉	新潟大学脳研究所臨床神経学部門 神経内科学分野
藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座	西澤 正豊	新潟大学脳研究所臨床神経学部門 神経内科学分野
高 昌星	信州大学医学部保健学科生体情報検査学領域	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター神経内科	甲田 亨	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
高橋 和也	国立病院機構医王病院神経内科	田中正美	国立病院機構宇多野病院 多発性硬化症センター
齊藤 峰輝	川崎医科大学微生物学	荒木 学	国立精神・神経医療研究センター 多発性硬化症センター
竹内 英之	名古屋大学大学院医学系研究科神経免疫学	村井 弘之	九州大学大学院医学研究院脳神経治療学
宮本 勝一	近畿大学医学部神経内科	越智 博文	愛媛大学大学院医学系研究科 老年・神経・総合診療内科学
中辻 裕司	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学	眞崎 勝久	九州大学大学院医学研究院神経内科学
菊地 誠志	国立病院機構北海道医療センター神経内科	中島 一郎	東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野
富岳 亮	金沢医科大学神経内科学	鳥巢 浩幸	福岡歯科大学総合医学講座小児科学分野
高橋 利幸	国立病院機構米沢病院神経内科	原 寿郎	福岡市立こども病院
海田 賢一	防衛医科大学校内科学講座 神経・抗加齢血管内科	藤井 敬之	九州大学大学院医学研究院神経内科学
鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科	中村 龍文	長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科
松下 拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学	中嶋 秀樹	長崎大学病院脳神経内科
森 雅裕	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	高橋 幸利	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科
吉村 怜	九州大学大学院医学研究院神経内科学	西田 拓司	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 精神科
越智 一秀	広島大学大学院医歯薬保健学研究院 脳神経内科学	山口 解冬	国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科

米田 誠	福井県立大学看護福祉学部看護学科	長山成美	金沢医科大学神経内科学
武藤多津郎	藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学	田中恵子	金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域／金沢医科大学神経内科学
米川 智	広島赤十字・原爆病院神経内科	大山 健	豊橋市民病院神経内科
上田昌美	近畿大学医学部神経内科／リハビリテーション科	飯島正博	名古屋大学大学院医学系研究科難治性神経疾患治療学
楠 進	近畿大学医学部神経内科	中西浩隆	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学
竹下幸男	山口大学大学院医学系研究科神経内科学	松井 真	金沢医科大学医学部神経内科学
千葉厚郎	杏林大学医学部第一内科学（神経内科）	郡山達男	広島市立リハビリテーション病院
緒方英紀	九州大学大学院医学研究院神経内科学	中原 仁	慶應義塾大学医学部神経内科
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	梶本まどか	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
下島恭弘	信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科	松重武志	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
池田修一	信州大学医学部脳神経内科，リウマチ・膠原病内科	大賀正一	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野
渡邊 修	鹿児島大学大学院医学総合研究科神経内科・老年病学	清水優子	東京女子医科大学神経内科
中根俊成	熊本大学医学部附属病院神経内科（分子神経治療学寄附講座）	門脇 淳	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
樋口 理	国立病院機構長崎川棚医療センター・西九州脳神経センター臨床研究部	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部
小池春樹	名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学	南里和紀	東京医科大学八王子医療センター神経内科
祖父江元	名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症研究部	大熊美咲	東京薬科大学薬学部
吉川弘明	金沢大学保健管理センター健康科学部門	松原悦朗	大分大学医学部医学科神経内科学講座
吉村俊祐	長崎大病院脳神経内科	錫村明生	借行会城西病院神経疾患センター
白石裕一	長崎大病院脳神経内科	佐藤準一	明治薬科大学薬学部生命創薬科学科バイオインフォマティクス
本村政勝	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース	古賀道明	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科	荻野美恵子	北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学
池添浩二	松山赤十字病院神経内科	三井良之	近畿大学医学部神経内科
雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科		
久永欣哉	国立病院機構宮城病院神経内科		
熊本俊秀	九州看護福祉大学看護福祉学部看護学科		

## 免疫系オーバービュー

# 自然免疫と適応免疫



- 自然免疫系は進化的に保存された防御機構であり，初期防御を行う。
- 自然免疫系免疫応答は病原体やダメージを受けた細胞に存在するが，健全な自己には発現していない分子をパターン認識受容体が認識することが端緒となる。
- 適応免疫系は T 細胞や B 細胞が抗原によって活性化，増殖した後には効果を発揮する防御機構である。
- 適応免疫系は「自己」と「非自己」を区別する。「非自己」に対して抗原特異的に免疫応答する。
- 適応免疫系では以前に遭遇した同一抗原に対しては速やかに免疫応答する。
- 活性化した自然免疫系細胞は抗原提示細胞として機能し，T 細胞が免疫応答するに十分なシグナルを提供する。
- 適応免疫系細胞の最初の活性化は，抗原受容体からのシグナル 1 と自然免疫系活性化によってもたらされるシグナル 2 が必要である。
- 抗体や CD4 陽性 (CD4<sup>+</sup>) T 細胞の機能発現は NK 細胞や貪食細胞を介して行われる。
- 適応免疫系が自己に反応しない機序の一部は，自然免疫系の関与なしにリンパ球が活性化できないことによる。
- 自然免疫，適応免疫の異常によって免疫寛容が破綻すると自己免疫異常が誘導される。

免疫 (immunity) とは疾病に対する抵抗性と定義されている。初期防御により効果的に素早く働く自然免疫系と，より特異的な防御をする適応免疫系 (獲得免疫系) は，生体内で協調して感染防御を行っている (1)。自然免疫系の活性化によって適応免疫系が発動できる状況が準備され，適応免疫系の機能発現の一部は感染細胞や生体に不都合な分子を自然免疫系である貪食細胞に取り込ませることによってなされる。

## 自然免疫系

自然免疫 (innate immunity) 系は，正常の宿主細胞には出現しない分子や構造，すなわち，細菌の細胞壁に存在するリポポリサッカライド (lipopolysaccharide : LPS)，細菌や真菌の糖蛋白質末端のマノース残基，ウイルスに特徴的な二本鎖 RNA，非メチル化シトシンリン酸グアニン-オリゴデオキシヌクレオチド (CpG ODN) などの病原体関連分子パターン (patho-

gen-associated molecular pattern : PAMP)，壊死細胞，組織から放出されるダメージ関連分子パターン (damage-associated molecular pattern : DAMP) を認識して活性化する。適応免疫系で認識される抗原は突然変異により適応免疫系の監視から逃れられるが，PAMP は微生物にとって宿主への感染能やコロニー形成に必須である。感染性微生物は自然免疫系の監視を逃れることはより困難である。

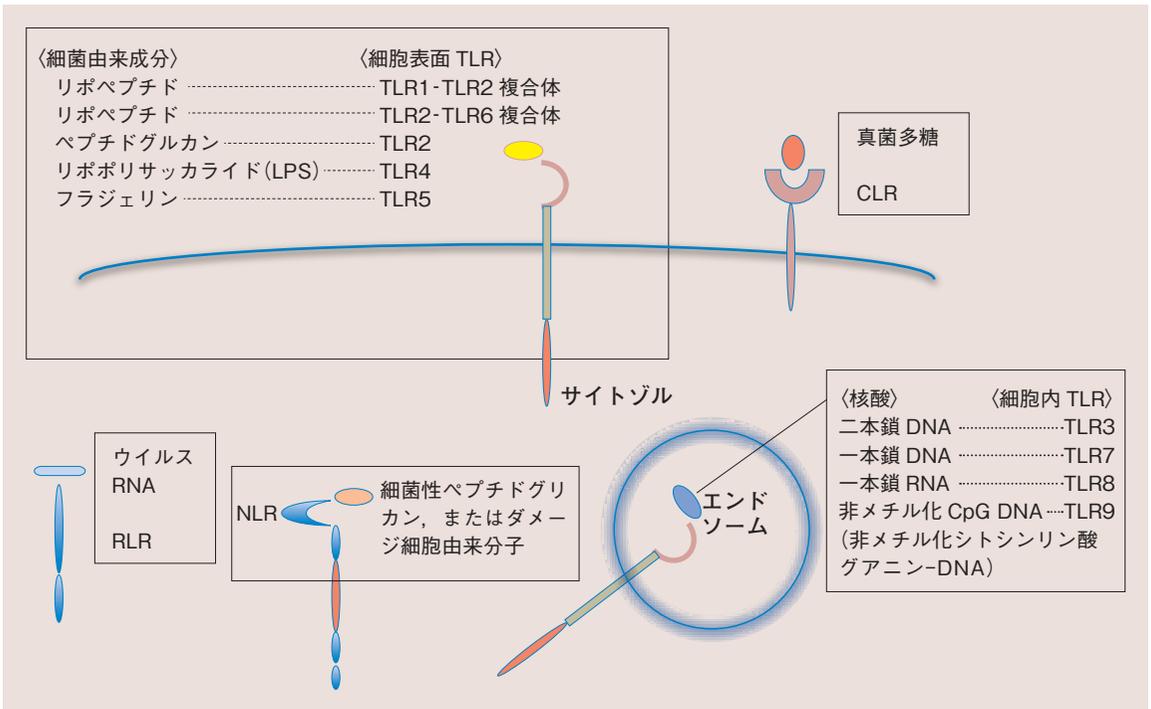
## 自然免疫系の受容体 (2)

PAMP や DAMP を認識するパターン認識受容体 (pattern recognition receptor : PRR) は，Toll 様受容体 (Toll-like receptor : TLR)，NOD 様受容体 (NOD-like receptor : NLR)，RIG 様受容体 (RIG-I-like receptor : RLR)，C 型レクチン受容体 (c-type lectin receptor : CLR) などが同定され (2)，マクロファージ，樹状細胞，リンパ球，上皮細胞，内皮細胞などに発現している。適応免疫系の受容体である T 細胞受容体 (T cell

1 自然免疫と適応免疫

	自然免疫	適応免疫
特異性	<ul style="list-style-type: none"> <li>•微生物により共有される構造 (PAMP)</li> <li>•ダメージ細胞より遊離される分子 (DAMP)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•微生物分子の細部構造を認識</li> <li>•非微生物も認識</li> </ul>
受容体	<ul style="list-style-type: none"> <li>•遺伝子再構成なく多様性に乏しい</li> <li>•パターン認識受容体 (PRR)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•遺伝子再構成により多様性を獲得</li> <li>•異なるリンパ球クローンは異なった受容体</li> <li>•抗原特異的受容体 (T 細胞受容体, 抗体)</li> </ul>
自己と非自己	<ul style="list-style-type: none"> <li>•正常宿主細胞は認識されないか, 自然免疫応答抑制分子発現</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•自己反応性リンパ球は除去されるが不完全</li> <li>•自己反応性リンパ球は不応性に存在するが反応性を獲得しうる (自己免疫)</li> </ul>
免疫記憶	<ul style="list-style-type: none"> <li>•なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•あり</li> </ul>

2 自然免疫系受容体の認識と局在



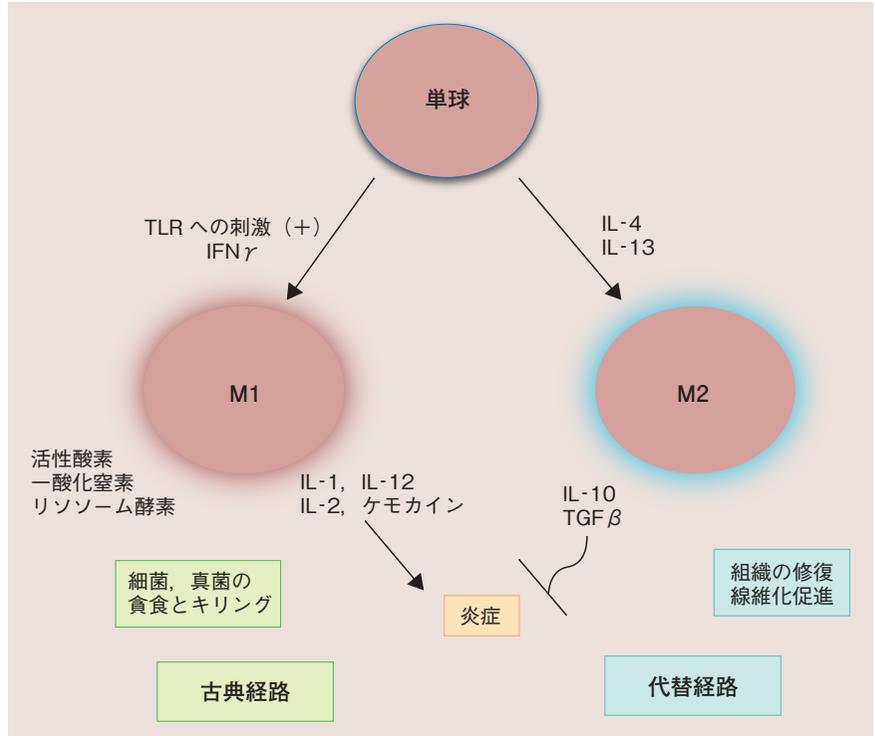
Toll 様受容体 (TLR) は、細菌成分を認識する受容体は細胞表面に、核酸を認識する受容体はエンドソーム内に存在する。NOD 様受容体 (NLR)、RIG 様受容体 (RLR) はサイトゾルに存在し、真菌由来成分を認識する C 型レクチン受容体 (CLR) は細胞表面に存在する。

receptor: TCR) や抗体と異なり、体細胞遺伝子組換えは行われず多様性をもたない。

TLR はショウジョウバエの発生に必要な遺伝子として同定され、後に感染防御に必須な分子であることが判明した Toll と相同性の高い遺伝子である。ヒトでは 10 種類の TLR が同定されている<sup>1)</sup>。微生物の構成成分を認識する TLR1-2, TLR4-6 は細胞表面に、DNA, RNA を認識する TLR3, TLR7-9 は細胞内エンドソームに

存在する。TLR は微生物の特異的分子によって活性化し、二量体となりアダプター分子 myeloid differentiation marker 88 (MyD88) と結合し、シグナルを下流に伝達する。TLR3 による細胞内シグナルと TLR4 の一部のシグナルは MyD88 非依存性である。TLR からのシグナルは nuclear factor-kappa B (NF-κB) やインターフェロン制御因子 (interferon regulatory factor: IRF) などの転写因子を活性化し、I 型インター

## 3 単球からマクロファージへの分化



細菌感染時に組織内に流入してくる単球～マクロファージはTLRと結合する微生物成分やIFN $\gamma$ によって分化誘導されると古典経路活性化マクロファージ(M1)となり、炎症の成立に大きな役割を果たす。IL-4やIL-13によって分化誘導されたマクロファージは代替経路活性化マクロファージ(M2)となり組織修復、抗炎症機能をもつようになる。

フェロン (interferon : IFN) である IFN $\alpha$ , IFN $\beta$  やインターロイキン (interleukin : IL) -1, IL-6, IL-8, IL-17 などのサイトカインの産生を誘導し、炎症を惹起する。PRR から発生するシグナルは樹状細胞をより強力な抗原提示細胞に誘導し、抗原ペプチドを T 細胞に提示することにより適応免疫との架け橋になる。

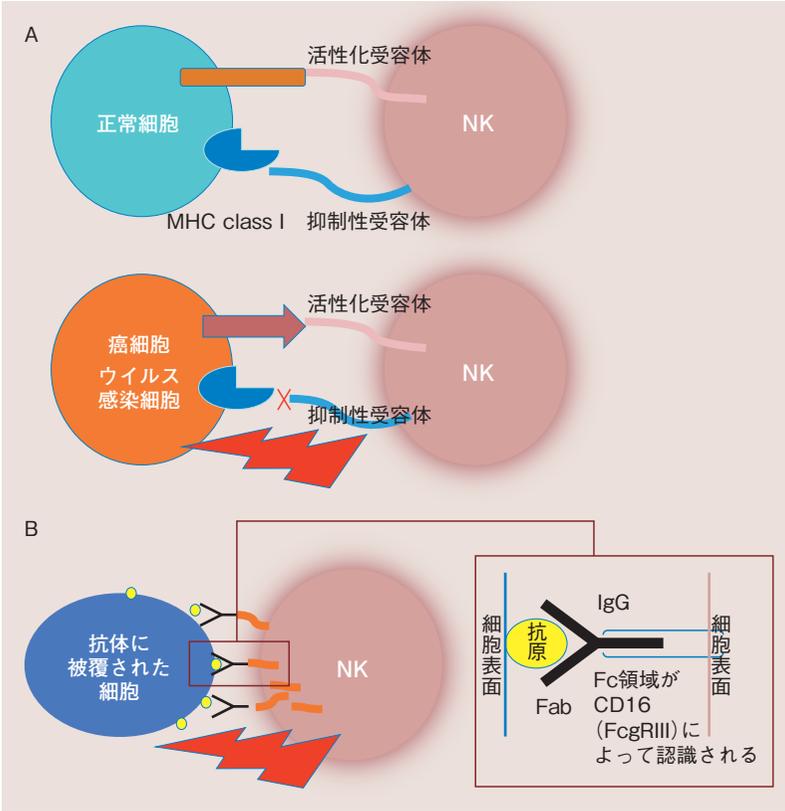
多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) では TLR2, TLR4, TLR7 や TLR9 の活性化によって増悪し、TLR3 の活性化は防衛的に機能することもあることが報告されている<sup>2)</sup>。

## 自然免疫系細胞

好中球と単球は感染部位に移動し、微生物を細胞内に取り込み破壊する。好中球は感染に反応して骨髄から速やかに動員される血液中に最も多い免疫細胞である。単球は微生物を血管内や組織で取り込む食細胞であり、血管外に出るとマクロファージと呼ばれる細胞に分化する。

好中球は組織では数時間しか生存できないが、マクロファージは長期に存在可能で宿主防御に重要な役割を果たしている。マクロファージは PRR を介した刺激や自然免疫系細胞や T 細胞から産生される IFN $\gamma$  によって活性化する。活性化したマクロファージはマンノース受容体やスカベンジャー受容体を微生物や他の微粒体に直接結合させ、貪食する。また、補体受容体や Fc 受容体は補体や抗体に捕捉された微生物やダメージ細胞の食細胞による取り込み、破壊を促進するとともに発生した細胞内シグナルによってマクロファージの活性化を促す。貪食された異物は細胞内のリソソームと融合し、さまざまな加水分解酵素によって分解される。このような PRR や IFN $\gamma$  によって誘導されるマクロファージの活性化を古典経路活性化といい、微生物の破壊や炎症の惹起に強くかかわっている(3)。一方、PRR や IFN $\gamma$  の非存在下で IL-4 や IL-13 によって生じる活性化を代替経路活性化という<sup>3)</sup>。この経路で活性化したマクロファージ (M2) は抗炎症性サイトカインを産生し

4 NK 細胞の活性化受容体と抑制性受容体



NK 細胞の抑制性受容体によって MHC class I 分子が認識されるために宿主正常細胞は NK 細胞による傷害を受けない (A)。感染細胞、ダメージを受けている細胞や癌細胞では活性化受容体が認識する分子を発現し、また MHC class I の発現が低下するために NK 細胞の攻撃対象となる (A)。

標的細胞 (たとえば感染細胞) に結合した抗体の Fc 部位と NK 細胞表面の Fc 受容体とが結合することで、抗体依存的に誘導される細胞傷害活性を抗体依存性細胞傷害 (ADCC) という (B)。

炎症の制御や組織の修復に寄与する。樹状細胞は皮膚組織をはじめ、消化管、呼吸器官など微生物の侵入門戸に存在する最も強力な抗原提示細胞であり、T 細胞に抗原を提示することによって自然免疫系と適応免疫系を媒介し、後の T 細胞の分化に決定的な関与をする。

肥満細胞 (mast cell <マスト細胞>) は粘膜下組織や結合組織に存在する細胞顆粒をもつ骨髄由来細胞で、PRR からの刺激によって活性化する。肥満細胞は免疫グロブリン (immunoglobulin : Ig) E を介して活性化し、I 型アレルギー反応を起こす主細胞である。

ナチュラルキラー (natural killer : NK) 細胞は細胞質に豊富な顆粒をもち、標的とする細胞 (感染細胞や DNA が損傷した細胞や癌化細胞) と遭遇すると活性化し、放出された細胞質内顆粒は標的細胞内に侵入し、アポトーシスを誘導する。NK 細胞はマクロファージや樹状細胞に産生される IL-15, I 型 IFN, IL-12 によって活

性化し、NK 細胞から分泌される IFN $\gamma$  はマクロファージを活性化し、貪食機能を高める。NK 細胞は前感作を必要とせず、すぐに腫瘍細胞や感染細胞に対応可能である。免疫グロブリン (Ig) 受容体や TCR などの抗原受容体をもたないかわりに、抑制性受容体と活性化受容体を発現している (4-A)<sup>4)</sup>。抑制性受容体は主要組織適合遺伝子複合体 (major histocompatibility complex : MHC) class I 分子 / 自己抗原ペプチドに特異的であり、活性化受容体は感染細胞や腫瘍細胞に発現している分子を認識する。抑制性受容体と活性化受容体のバランスによって細胞傷害性がコントロールされる。NK 細胞は抗体に感作された細胞を標的に破壊することも可能で抗体依存性細胞傷害 (antibody dependent cellular cytotoxicity : ADCC) という (4-B)。

CD56 強陽性 NK 細胞の細胞傷害性は自己免疫性 T 細胞にも発揮され、ダクリズマブ (daclizumab : 抗 CD25 抗体, 2015 年現在国内未承認)

## 免疫性神経疾患治療の考え方

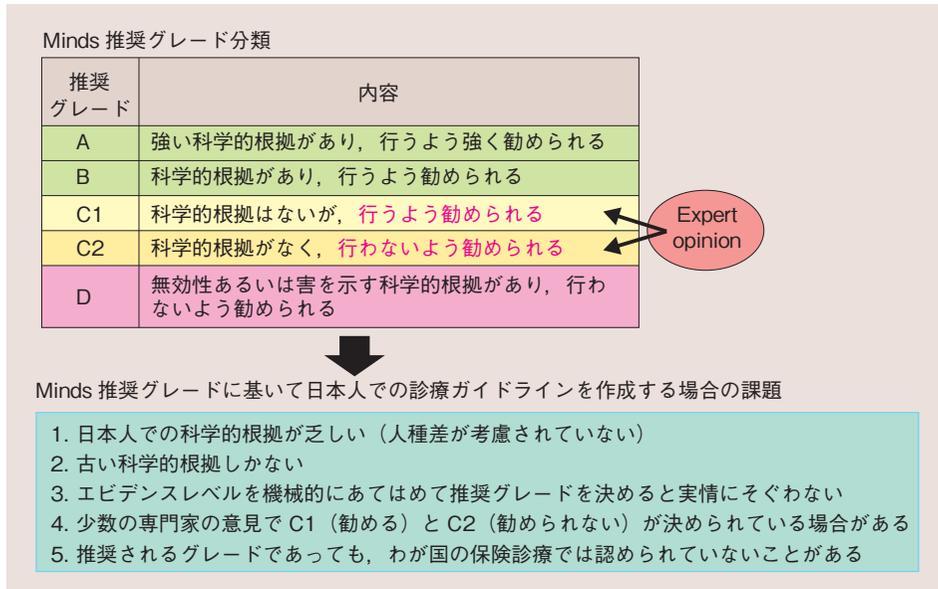


- 主な免疫性神経疾患に関しては、学会主導で作成された日本の治療ガイドラインが存在するので、それらを適切に活用する。
- 免疫性神経疾患の治療薬は、欧米人のエビデンスに基づいていることが多いので、治療法の選択にあたっては常に日本人でのエビデンスはどの程度あるかに留意する。これは免疫性神経疾患の臨床像には人種差があることが少なくないからである。
- 早期治療開始が後遺症や障害の進行を最小限にするために、強く望まれている。早期治療の開始にあたっては診断の正しさを、公表されている診断基準に照らして考慮する。
- 免疫性神経疾患では、自己抗体などのバイオマーカーが治療法の選択に有用な場合がある。
- 分子標的薬などのピンポイントに作用する切れ味のよい薬は、まれに重篤な副作用をきたすことがあるので、リスクとベネフィットを一例ごとに熟考する。
- 免疫性神経疾患の治療薬の選択にあたっては、当該疾病の最新の病態に基づいた治療薬の作用点を理解したうえで使用する。
- 同じ疾患名であっても臨床像は幅広いので、個々の患者について induction therapy がよいか escalation therapy がよいかを検討する。
- 治療薬への反応性に留意し、responder か non-responder かの判断を定期的を実施する。当初、responder と判断していても、生物学的製剤の中和抗体の出現により non-responder に変化することがある。
- 治療法の選択肢を、治療効果や副作用についてのエビデンスに基づいてわかりやすく患者に提示し、インフォームドコンセントを得ることが大切である。

免疫性神経疾患は、標的となる抗原が解明されている自己免疫疾患から、免疫機序の関与が示唆されるレベルのものまで幅が広い。近年、免疫性神経疾患の経過を変えることができる病態修飾薬（disease modifying drug: DMD）が次々と開発、臨床応用されている。たとえば、多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）では、最初の病態修飾薬として登場したインターフェロンβは20年以上世界的に用いられ、ブロードな作用機序をもち再発抑制効果は比較的マイルドだった。最近では切れ味のよい免疫分子標的療法が導入され、顕著に再発は抑えられるようになった。日本でもフィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマーが認可され、今後さらにフマル酸ジメチルの認可も期待されている。MS以外の免疫性神経疾患についてもエクリズマブのよう

な分子標的薬の臨床試験が、わが国でも重症筋無力症（myasthenia gravis: MG）やギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome: GBS）で進められている。このように治療薬の選択肢が増えてきていることは、患者にとって大きな福音であるが、DMDを適切に選択するための指標となる治療反応性バイオマーカーの開発は遅れている。また、切れ味のよい免疫分子標的療法では、思わぬ重篤な副作用が出現することもある。したがって、DMDが免疫系のどこに作用するかをよく理解したうえで、使用することが不可欠となっている。このような免疫性神経疾患の病態とDMDの作用機転の理解のうえで、個々の患者の予後や薬剤反応性の予想の下に、最適なDMDを選択して治療を開始する個別化医療の実践が必要な時代に入りつつあると

## 1 Minds 推奨グレード分類とそれを用いて日本人診療ガイドラインを作成する際の課題



いえる。本稿では、最も DMD の開発が進んでいる MS を例にあげて、免疫性神経疾患治療の考え方について、注意すべき点に絞って述べる。個々の免疫性神経疾患の治療方針については、それぞれの疾患の項目を参照されたい。

### ガイドラインの活用と日本人でのエビデンス

わが国の免疫性神経疾患の治療 / 診療ガイドラインとしては、「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」, 「慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー, 多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013」, 「重症筋無力症診療ガイドライン 2014」がある。これらは日本神経免疫学会や日本神経学会が主導して関連学会と合同でガイドラインを作成したものである（[☞ Topics 「免疫性神経疾患のガイドラインにはどのようなものがあり、どう使うのがよいか」 p.460](#)）。MS のガイドラインは、作成当時には治療ガイドラインを作成する方針であったので、診断まで含めた診療ガイドラインとはなっていないが、診療のフローチャートが示されている。それ以降のものでは、最初から診療ガイドラインを作成する方針であったので、診断と治療の両者がカバーされている。これらのガイドラインは、日常臨

床でよく経験する clinical question に対して、エビデンスレベルに基いた answer が記載されているので、わかりやすい構成となっている。ただし、DMD の開発と臨床応用が日進月歩であるため、ガイドラインも作成後年月が経つと新しい治療薬がカバーされていないことがあり、いつまでの文献を渉猟してエビデンスとしているかを意識してガイドラインを参考にする必要がある。MS などでは、新しく導入された DMD については、日本神経免疫学会のホームページなどで追加情報を入手することもできる。また、フィンゴリモドなど長期の安全性のデータ不足から第二選択薬の位置づけとなっているものが、将来、安全性データが蓄積されれば、第一選択薬に位置づけが変更になることもあり得るので、追加情報を収集することが望ましい。

このような日本人の診療ガイドラインを作成するうえでの課題は、MS のような人種差のある疾患においては、日本人でのエビデンスがない場合に欧米白人のデータに基づいて指針が示されている点である（[1](#)）。また、免疫抑制薬などの以前からある治療薬については古いエビデンスしかないことがあり、最新の評価基準でなされた臨床試験でのエビデンスとの比較が難しいこともある。このためエビデンスレベルを機

械的にあてはめて推奨グレードを決めると実情にそぐわないものになる場合もあり、注意する必要がある。明らかなエビデンスがない場合は、専門家の意見に基づいて、「科学的根拠はないが行わないように勧められる (Minds 推奨グレード C1)」,あるいは「行わないように勧められる (Minds 推奨グレード C2)」に分類されるので、このような場合は個々の症例について慎重な検討が必要であり、専門家の意見を聞くことを考えてもよい。

さらに、わが国では保険収載されていないものも記載されているので、日常臨床では使いにくいことがある。ガイドラインが医師の裁量を拘束したり医療訴訟に悪用されたりすることを懸念する意見もあるが、本来ガイドラインは、医療の標準化ならびに適切な情報提供による医師と患者のコンセンサス形成を円滑にする助けとなるものなので、適切に活用されることが望まれる。

### 早期治療開始と診断基準の活用

免疫性神経疾患の診断基準には、難病法（難病の患者に対する医療等に関する法律）で指定難病となっているものには、診断（認定）基準と重症度分類が公表されているので参考にする。国内国外の診断基準がそれぞれの免疫性神経疾患で参照できる。診断基準は、検査法の進歩とともに改訂されるので、最新の診断基準を参照することが望まれる。たとえば、MS では、世界的には McDonald の診断基準が 2010 年に改訂され、1 回の MRI でも空間的な多発性の基準を満たす病巣があり、かつそのうちの一部がガドリニウムで造影される場合（造影される病巣が新規病巣、造影されない病巣が既存の病巣と考えられるので、異なる時期に病巣が出現している証明となる）に時間的多発性が証明されたとして、MS と診断できるようになった<sup>1)</sup>。これは、DMD が日常臨床で汎用されるようになったことを受け、できるだけ神経障害の少ない早期に治療を開始し、障害の進行を少なくすることをめざしていることによる。ただし、MS の初回発作は急性散在性脳脊髄炎と鑑別が難し

いことが多い。意識障害を伴う脳障害、腱反射の低下、対称性の白質病巣、基底核の病巣、すべての病巣が一様に造影される場合は、急性散在性脳脊髄炎が示唆される。長大な脊髄病巣、両側視神経炎、高度の視神経障害などを呈する例は、抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体の測定が視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の除外診断のために必須である。また、シェーグレン症候群 (Sjögren syndrome)、ベーチェット病 (Behçet disease)、全身性エリテマトーデスなどの膠原病も中枢神経症状で初発することがあるため、末梢血でこれらの疾患に比較的特異性の高い自己抗体を測定することは不可欠である。したがって、早期治療開始をめざして早期診断をする方向は望ましいが、その際には十分な鑑別診断を行うことが不可欠である。他疾患を除外できない場合や非典型的な症例では、DMD の使用を控えて経過を観察することも選択肢となる。

### 経過やバイオマーカーからみた治療法の選択

免疫性神経疾患の予後を予測するバイオマーカーや治療反応性を予測するバイオマーカーの開発はいまだ不十分である。しかしながら、現状でもたとえば抗 AQP4 抗体が陽性であれば、抗体陰性例より再発しやすい、あるいはインターフェロン $\beta$ やフィンゴリモドに反応しない可能性が高いということは示されている<sup>2-5)</sup>。ただ、抗 AQP4 抗体価が高いからといって、再発が起こるというわけではない（抗体価そのものと再発とは直接は関連せず、低力価でも陽性なら再発は起こり得る<sup>2-4)</sup>。また、最近、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーでは、ランヴェイエ傍絞輪部に局在する neurofascin 155 に対する IgG4 クラスの自己抗体が陽性になる例では、免疫グロブリン大量静注療法が効きにくく、ステロイドや免疫抑制薬の長期投与に反応することなどが報告されている<sup>6)</sup>。重症筋無力症では、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase : MuSK) 抗体は IgG4 クラスなので、吸着カラムに結合しないた

め単純血漿交換や二重膜濾過法が行われ、また胸腺摘除術の適応はない (☞ IV. 「重症筋無力症」 p.359)。個々の自己抗体の意義については、本書の各疾患を参照してほしい。今後も新たな自己抗体などの疾患マーカーの開発が進むと予想されるので、この方面の研究の進展を絶えず注視しておくことが望ましい。

免疫性神経疾患では、疫学調査から予後に有意に寄与する臨床的な要因が示されている場合がある。たとえば、MS では予後不良因子として、男性、高齢発症、一次性進行型多発性硬化症 (primary progressive MS : PPMS)、初発時の運動症候・小脳症候・膀胱直腸障害の存在、再発間隔の短さ (年間再発率の高さ)、病初期の再発の多さ、初期からの障害の残存、より多くの神経機能障害、発症5年後の障害度の高さと MRI lesion load の多さなどがあげられている<sup>7)</sup>。したがって、複数のガドリニウム造影病巣の存在など疾患活動性が高く、前記のような予後不良因子を複数もつ患者では、初期から作用の強力な DMD を用いる induction therapy を検討する価値はあろう。現時点では、アレムツズマブなど強力な再発抑制作用を有する DMD で再発を完全に近く抑制した場合に、障害の慢性的な進行も抑えられるかは確実なエビデンスがない。今後、もし病初期から強力な再発抑制効果をもつ DMD で治療開始することで、障害の進行が抑えられるエビデンスが十分蓄積された場合は、induction therapy が主流となる可能性はある。

免疫性神経疾患のなかには、良性型が報告されているものがある。MS では、発症後10年で総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) がスコア3 (2または2.5とするものもある) 以下の MS を benign MS (良性型 MS) ということが多い<sup>7)</sup>。benign MS は発症10年後で MS の約20%あり、女性、若年発症、初発時運動障害がないことが有意に良好な経過と関連するといわれている。しかし、スウェーデンで307人のMS患者を37~59年間の長期にわたって経過観察した報告では、再発寛解型多発性硬化症 (relapsing-remitting MS :

RRMS) で40年後に非進行性である率は22%、50年後では14%にすぎないことから<sup>8)</sup>、初期には benign MS と思われても長い経過で見ると進行性の疾患と考えざるをえない。ただ、それでも1~2割は良性型が存在するとはいえる。日本人 MS では、発症後平均10年経過しても脳 MRI で MS らしい脳病巣を欠き、長大な脊髄病巣も有さない、MRI lesion load の少ない MS が44%を占める (第4回多発性硬化症全国臨床疫学調査)<sup>9)</sup>。これらは、比較的良性の経過をとり、HLA-DRB1\*0405 との関連が報告されている<sup>10)</sup>。したがって、臨床的な活動性の低い、予後良好と関係する要因を多くもつ患者では、作用がマイルドで副作用も少ない DMD から開始する escalation therapy のほうが望ましいといえよう。

小児期発症の MS は、MS 全体の3~5%を占め、従来は成人より予後がよいといわれていた。しかし、最近では、成人発症の MS より再発頻度が高く、二次性進行期に入るまでの期間は成人より10年長いが、年齢では10歳若く進行期に入ることが示されている<sup>7)</sup>。したがって、小児だからといって DMD の使用を控えるということにはならない。なお産褥期 (出産後3か月) には再発が増えるものの長期の障害には寄与していないとされている。また、授乳は産褥期の再発には影響しない。育児希望の場合は、米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration : FDA) の薬剤胎児危険度分類基準などを参考にして胎児への影響のない DMD への変更が望ましい (☞ Topics 「妊娠・授乳期の免疫治療はどうすればよいか」 p.487)。

#### Key words

#### escalation therapy と induction therapy

escalation therapy は、病態修飾薬のなかでも比較的マイルドな作用で副作用も少ない、いわゆる第一選択薬から開始し、反応性をモニターし、non-responder と判断された場合に、より強力な作用を有する (それだけ副作用も強い) 第二選択薬に変更していくものを指す。他方、induction therapy では、最初から強力な作用を有する (それだけに副作用も強い) 病態修飾薬を用いて寛解導入を図る。いずれがよいかは、個々の患者の疾患活動性をみながら、リスクとベネフィットのバランスをよく考慮する。十分なインフォームドコンセントが望まれる。