

免疫介在性脱髄性ニューロパチー

(国立病院機構 東京都病院 リハビリテーション科 医長)

岡 伸 幸

(康生会武田病院 神経脳血管センター 所長)

秋 口 一 郎

はじめに

ニューロパチーは全身疾患の一部分症状として出現する場合が少なくないが、ここには末梢神経原発の後天性疾患が多数含まれ、それらの多くは髄鞘をターゲットとした自己免疫性と考えられる。治療可能な疾患が多いので、早期の診断が重要である。また炎症性ニューロパチーという分類でくくられる場合があるが、発熱など全身症状を呈するわけではなく、神経内のリンパ球、マクロファージなどの浸潤を示す。病変の中心が神経根にあつたり多巣性であると、生検病理ではそうした局所的な炎症すら認められないこともある。脱髄の病理には左記のような種類がある。

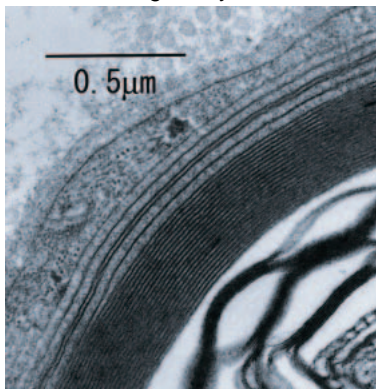
いろいろな脱髄

1. マクロファージによる髄鞘破壊

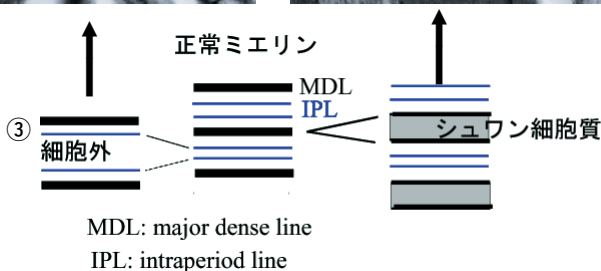
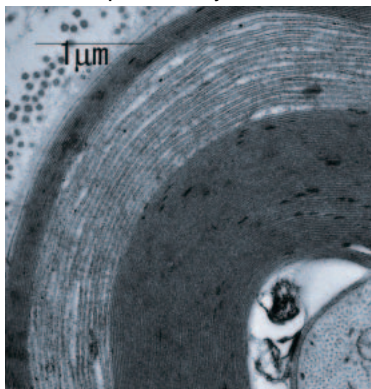
2. vesicular demyelination : 髄鞘が多数の小胞に分解

3. widening of myelin lamella : シュワン細胞膜の最外側同士の間隙により離隔するた

①抗 MAG 陽性ニューロパチーでの widening of myelin lamella



②Crow-深瀬症候群での uncompacted myelin



4. uncompact myelin lamella : 髄鞘の major dense line での離開があり、シュワン細胞の細胞質が髄鞘の中に見られる (図②③)。

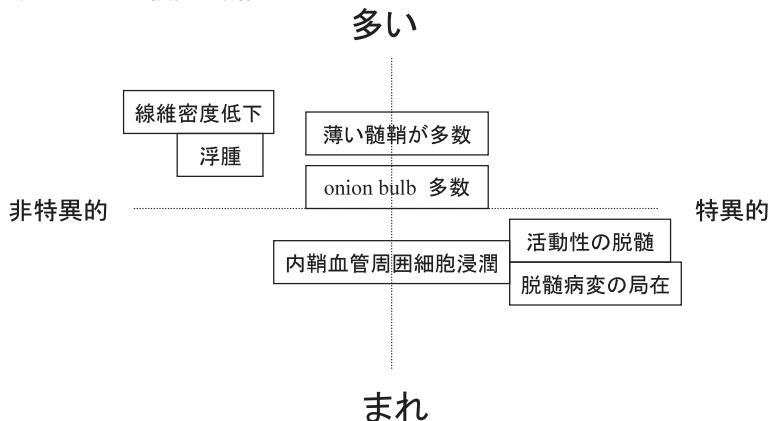
め intraperiod line が見られない。間隙は細胞外の部分
が広がる (図①③)。

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIPD)

10万人当たり2人くらいの有病率で多くはないが、糖尿病性やアルコール性などのより頻度の高いニューロパチーの中に隠れている場合もあり、鑑別が重要である。

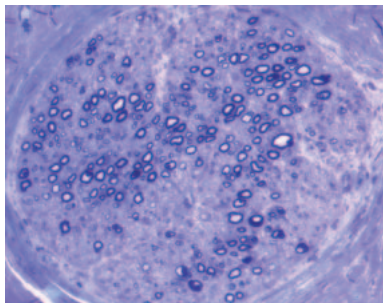
Guillain-Barré 症候群の慢性型ともいえる疾患で、四肢の対称性の

④ CIDP の生検病理所見

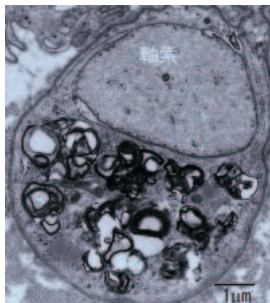


筋力低下が近位筋遠位筋ともに見られ、感覚鈍麻、しびれなど異常感覚が8週間以上に亘って進行する。徐々に進行する型以外に、再発・寛解を繰り返す型がある。電気生理学検査で、運動神経伝導速度の遅延や伝導ブロック（活動電位の局所的な伝導障害で遠位部の伝導は保たれる）が認められる。髄液中の蛋白増加を伴う。免疫グロブリン大量療法や血漿交換、ステロイドが有効なことが多いので診断は重要であり、上記の検査をしても診断が明確でない場合に神経生検を考慮する¹⁾。病変は多巣性で、ふつう感覚神経より運動神経に、小径有髄線維より大径有髄線維に、遠位部より近位部により強い障害を呈するが、生検を行う神経は遠位部の感覚神経であるため、図④に示すように、その病理は必ずしも特異的な病変が見られるとは限らない。典型病変は節性脱髄と再生であるが、軸索変性と線維脱落も見られる。活動部位ではTリンパ球やマクロファージの浸潤や浮腫があるが、このような明らかな炎症所見は生検例の10〜20%に見られる程度である（図⑤）。またさらに、脱

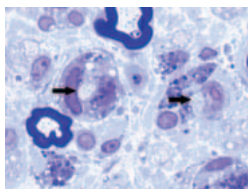
⑤ CIDP の生検病理



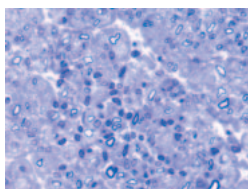
A: 神経束内での病変の局在



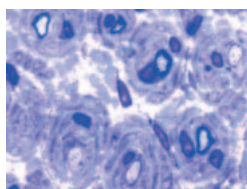
B: 脱髄の電顕像



C: 活動性脱髄 矢印は軸索



D: 多数のリンパ球浸潤



E: onion bulb

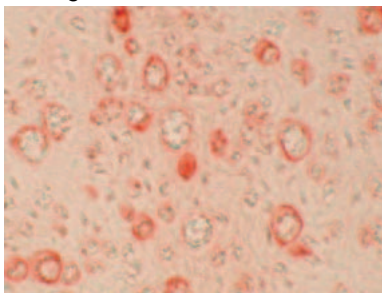
髄と再生を繰り返すことにより onion bulb 形成を生じる。典型的にはマクロファージがシュワン細胞に張り付いて髄鞘を剥がし貪食する像が見られる。しかし、近位部の脱髄や軸索障害の2次的な反映として軸索障害のみのものである。鑑別診断としてしばしば問題になるのは、遺伝性運動感覚ニューロパチーである。CIDPを支持する所見は、神経束間での所見のばらつきや神経束内で病変に局在性があること、現在進行性の脱髄が目立つことである。最近の報告ではCIDPでは血管を取り巻くマクロファージの浸潤が遺伝性ニューロパチーより有意に見られた。

多巣性運動性ニューロパチー

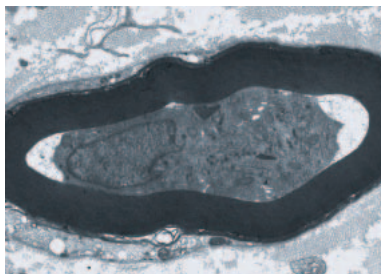
(Multifocal motor neuropathy, MMN)

CIDPの亜型で、上肢に強い四肢の非対称性の筋力低下、筋萎縮を生じる。運動神経に限局した多発性の単神経障害で、伝

⑥ 抗 MAG 陽性ニューロパチーでの IgM 免疫染色



⑦ 軸索型ギランバレー症候群 軸索へのマクロファージ侵入



導ブロックがしばしば認められる。伝導ブロックがない例でも何らかの脱髄を示し、軸索障害を伴う場合がある。筋萎縮性側索硬化症との鑑別が難しい場合がある。血清の抗GM1ガングリオシド抗体 (IgM) が約半数で陽性にでる。CIDPとは異なり、ステロイドは無効、免疫グロブリン大量療法が有効である。伝導ブロック部位の運動神経生検では、脱髄や onion bulb が見られたとする報告²と軸索障害が主で脱髄がなかったとする報告³がある。腓腹神経生検では無症状の部位にもかかわらず、しばしば軽微な脱髄所見が見られる。

IgM パラプロテイン血症に伴う

ニューロパチー

慢性の脱髄性ニューロパチーで CIDP と関連する疾患と考えられている。しかし CIDP とは異なり、血中に M 蛋白である IgM が証明され、さらにその多くが髄鞘成分である myelin-associated glycoprotein (MAG) や sulfated glucuronyl paragloboside (SGPG 糖脂質の一種) に結合する

自己抗体である点である。ゆっくり進行する対称性四肢遠位優位の感覚運動障害を特徴とする。生検では widening of myelin lamellae が特徴的である (図①)。また抗 IgM 抗体を用いて免疫染色を行うと、しばしば髄鞘に一致する陽性反応が得られる (図②)。

Guillain-Barre 症候群 (GBS)

急性に発症、大部分は 4 週までに症状のピークを示して、以後回復に向かう。従来より脱髄が主体と考えられてきたが、近年軸索が 1 次的に障害される軸索型の存在が知られてきた。古典的な脱髄型は acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (AIDP) と呼ばれ、軸索型で運動神経障害が主体のものは acute motor axonal neuropathy (AMAN) と呼ばれる。GBS は特徴的な臨床経過、電気生理学的検査、さらに抗ガングリオシド抗体の存在などにより早期の診断が可能であり、通常生検を行うことはないが、AIDP の病理所見では T リンパ球やマクロファージの

浸潤と広汎な脱髄が見られる。軸索型では髄鞘の内側の本来軸索のある部分にマクロファージが進入している像が見られる (図③)。

Crow 深瀾症候群 (POEMS syndrome)

形質細胞異常症 plasma cell dyscrasia に多発一口パチー、浮腫、皮膚の色素沈着、剛毛、臓器腫大、内分泌障害 (女性化乳房、陰萎、無月経) を伴う。M 蛋白 (多くは IgG か IgA の鎖)、骨硬化像、血清 VEGF の高値を示す。病理学的には神経近位部で脱髄が著明であり、遠位部の生検神経では軸索変性と節性脱髄の混在を示す。電顕では、Uncompacted myelin lamellae を示す線維が高頻度に見られる (図④)。ただし必ずしも特異的とはいえ、Charcot-Marie-Tooth 病 1B 型 (MPZ/PO 遺伝子の変異) でも報告されている。正常神経にある Schmidt-Lanterman 切痕に類似するので注意が必要である。

文献

1) Koller, H., Kieseier, B.C., Jander, S., Hartung, H.P.:

- Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.
N. Eng. J. Med., 352, 1343~1356(2005)
- 2) Kaji, R., Oka, N., et al.: Pathological findings at the site of conduction block in multifocal motor neuropathy. Ann. Neurol., 33, 152~158(1993)
- 3) Taylor, B., et al.: Multifocal motor neuropathy: Pathologic alterations at the site of conduction block. J. Neuropathol. Exp. Neurol., 63, 129~137(2004)
- 4) Vital, A., et al.: Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with dysglobulinemia: a peripheral nerve biopsy study in 18 cases. Acta. Neuropathol., 100, 63~68(2000)
- 5) 有村公良、橋口照人、梅原藤雄：Crow-Fukase 症候群と VEGF 神経研究の進歩 47、545~554 (2003)
- 6) Ohnishi, A., Hirano A.: Uncompacted myelin lamellae in dysglobulinemic neuropathy. J. Neurol. Sci., 51, 131~140(1981)