

令和 3 年 6 月 1 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K17036

研究課題名(和文)抗NF155抗体陽性CIDPの免疫療法抵抗性振戦の責任病巣のモデルでの再現と治療

研究課題名(英文)Analysis of the tremor in patients with anti-NF155 antibody-positive CIDP

研究代表者

稲水 佐江子(Inamizu, Saeko)

九州大学・大学病院・医員

研究者番号：30822994

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):抗neurofascin155(NF155)抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)患者5名を対象に、表面筋電図検査を施行し姿勢時振戦の波数解析を行った。結果、5名中4名で記録可能であり、2名では 11.3 ± 1.2 Hz、残り2名では 6.2 ± 0.6 Hzと周波数の違いにより2群に分けられた。振戦の責任病巣の違いによることが示唆された。また、抗NF155抗体陽性症例13名で視覚誘発電位、12名でblink reflexを施行した。結果、視覚誘発電位で76.9%、blink reflexでは検査を行った12例全例での異常を認め、同疾患では脳神経においても高頻度に伝導異常が存在することを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗NF155抗体陽性CIDPは、同抗体陰性CIDPと異なる臨床的特徴や、治療反応性を有することが明らかとなっており、今後独立した疾患単位となる可能性がある。今回明らかにした振戦の様式により抗NF155抗体陽性CIDP症例を更に細分化できる可能性が示唆された。また、抗NF155抗体陽性CIDPでは脳神経障害が高頻度に生じることが明らかとなったため、同疾患と診断された症例については、積極的に電気生理学的検査を行い、早期に脳神経障害を同定することが望まれる。これらの所見が治療効果判定にも利用できる可能性がある。

研究成果の概要(英文): Surface electromyography was performed on five patients to reveal the nature and source of tremor in anti-neurofascin 155 (NF155) antibody-positive chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP). As a result, patients could be divided into two groups according to the frequencies of hand tremor, indicating that several mechanisms and anatomical sites might cause the tremor in anti-NF155 antibody-positive CIDP.

To elucidate the frequency and patterns of optic, trigeminal, and facial nerve involvement in anti-NF155 antibody-positive CIDP, 13 patients were subjected to neurological examination, visual-evoked potential (VEP) testing, and blink reflex. Absent or prolonged VEPs were observed in 10/13 (76.9%) patients and 17/26 (65.4%) eyes. All 12 patients tested for blink reflex had abnormalities. These results suggest that demyelination frequently occurs in the optic, trigeminal, and facial nerves in this condition.

研究分野：電気生理学

キーワード：neurofascin 155 CIDP 自己抗体 振戦 表面筋電図

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP)は、慢性進行性または再発性の四肢の脱力と感覚障害を主徴とする免疫介在性の脱髄性の末梢神経疾患である。その臨床像は多様であり、症例毎に経過や治療への反応性が異なることから、複数の病態機序が混在する疾患群であると考えられている。私たちは、ランビエ傍絞輪部の細胞膜結合蛋白である neurofascin 155 (NF155)に対する自己抗体の感度・特異度の高いフローサイトメーターによる検出方法を開発し、日本人 CIDP の約 20%で陽性となること、さらに抗 NF155 抗体陽性 CIDP は、若年発症、末梢神経伝導検査で高度の脱髄所見、MRI neurography での神経根腫大、髄液蛋白の高度上昇、中枢神経脱髄の合併、免疫グロブリン大量静注が無効でステロイド長期投与が有効という特徴的な所見を呈することを明らかにした[1]。臨床所見では、振戦、下垂足、歩行障害が特徴で、これらは治療抵抗性で患者の障害度を高める要因となっている。

抗 NF155 抗体陽性 CIDP における振戦の病態機序

振戦は中枢神経から末梢神経まで運動調節に関わるいずれの部位の障害でも生じ得る。中枢性振戦の責任部位は、基底核や小脳 - 視床 - 大脳皮質のネットワーク、赤核、下オリーブ核等が考えられている[2]。振戦は責任部位により異なる臨床的特徴を示す。パーキンソン病など基底核の障害では、静止時に中程度の周波数の振戦を呈する。視床や赤核などの病変では 3Hz 程度の遅い周波数の振戦が静止時及び姿勢時に生じる。小脳病変では企図時の遅い振戦が発生する[3](図 1)。

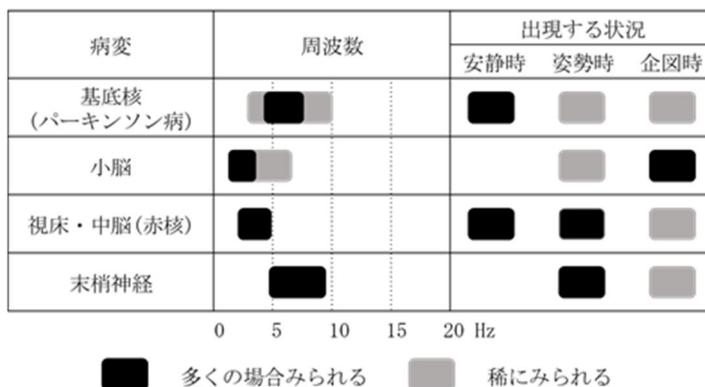


図1. 病変部位による振戦の特徴の違い

したがって振戦の特徴からある程度責任病巣を推察することができる。また、中枢に振戦のリズム発生源がある場合は、末梢からのフィードバック入力(負荷など)で振戦の周波数は変化しない。他方、末梢神経障害による振戦は、末梢からの入力を変えることにより周波数や振幅が著明に変化する(図 2)。これは、末梢からの入力と筋肉への出力、およびそれらを介在する反射中枢からなる反射ループで異常なリズムが発生することや、筋力低下により四肢保持が困難となる物理的な要因が考えられている。

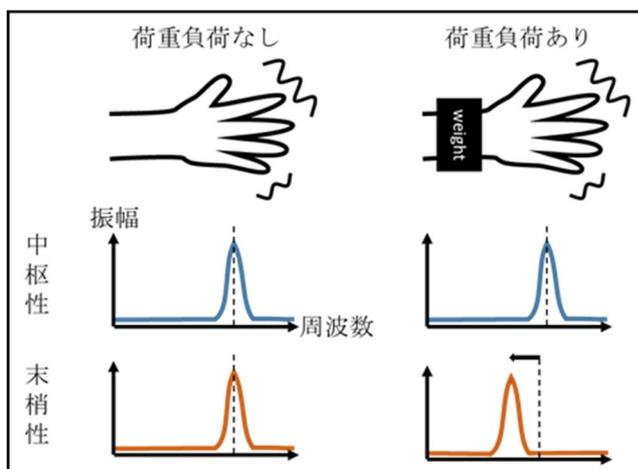


図2. 振戦の機序による違い

中枢性振戦は過重負荷で周波数は変化しない。
末梢性振戦は過重負荷で周波数が低下する。

CIDP のような脱髄性の末梢神経障害は、末梢性振戦を呈するとされる。しかし、NF155 は中枢・末梢神経両者に発現しているため、中枢神経障害に起因する可能性もある。欧米の報告でも抗 NF155 抗体陽性 CIDP 4 例中 3 例に振戦がみられ、これらの患者抗体はラット末梢神経の Ranvier 絞輪部のみならず小脳、大脳、脳幹の神経線維へも結合したことから、抗 NF155 抗体陽性 CIDP の振戦には中枢神経の関与が示唆されている[4]。

抗 NF155 抗体陽性 CIDP における脳神経障害について

近年、脳神経の肥厚をきたした抗 NF155 抗体陽性 CIDP 症例が報告されたが、その詳細は明らかとなっていない。また、同疾患において脳神経(視神経、三叉神経、顔面神経)に対する電気生理学的な検討は十分なされていない。

2. 研究の目的

本研究では、抗 NF155 抗体陽性 CIDP の振戦の特徴および責任病巣を明らかにすること、抗 NF155 抗体陽性 CIDP における視神経、三叉神経、顔面神経の障害の有無を電気生理学的に明らかにすること、を目的として研究を行った。

3. 研究の方法

抗NF155抗体陽性CIDP患者で手指振戦を有する5名(31-68歳(平均48.4歳)男性4名)を対象とした(表1)。日本光電の脳波計(Neurofax EEG-1200)を用いて表面筋電図を記録し、サンプリング周波数は1000 Hz、時定数は0.0003に設定した。記録電極は左右の第一背側骨間筋および第二背側骨間筋、第四背側骨間筋の筋腹に配置し、電極間距離は2 cmとした。記録条件としては、負荷をかけていないとき、手関節に250 g 負荷、500 g 負荷を装着したときに両上肢を挙上保持し、その際出現した振戦の筋電図を記録した。記録した表面筋電図検査のデータはEDFbrowserを用いてEDFフォーマットに変更後、pythonで周波数解析を行った。各記録部位の条件毎に解析をした。解析区間は不随意運動がみられた期間の内5秒ごと

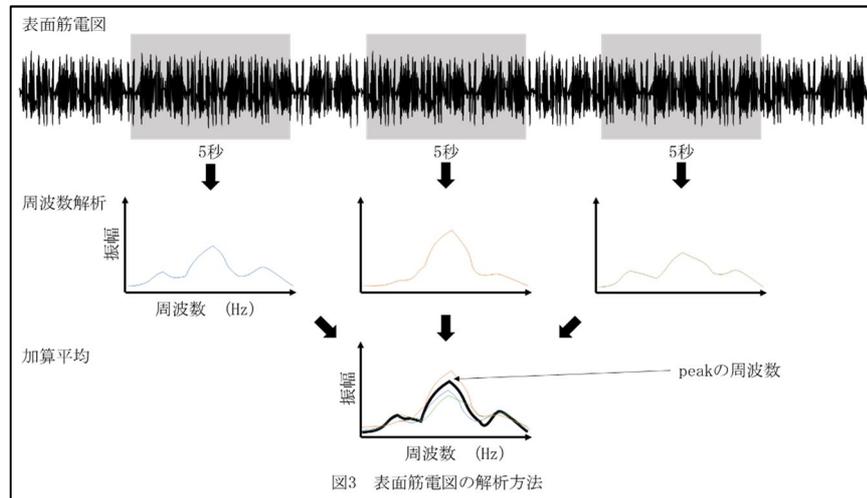
	年齢	性別	部位	負荷なし	負荷 250g	負荷 500g
被験者1	60	女性	左第一背側骨間筋	10.3	11.7	14.0
			右第一背側骨間筋	13.3	12.7	14.7
被験者2	40	男性	左第一背側骨間筋	10.8	-	-
			左第二背側骨間筋	10.8	-	-
被験者3	42	男性	左第一背側骨間筋	6.6	6.2	6.4
			左第二背側骨間筋	6.6	6.2	5.4
被験者4	68	男性	右第一背側骨間筋	6.4	-	-
			右第四背側骨間筋	5.2	-	-
被験者5	31	男性		-	-	-

単位: Hz

表1. 対象症例と検査結果

第一背側骨間筋および第二背側骨間筋、第四背側骨間筋の筋腹に配置し、電極間距離は2 cmとした。記録条件としては、負荷をかけていないとき、手関節に250 g 負荷、500 g 負荷を装着したときに両上肢を挙上保持し、その際出現した振戦の筋電図を記録した。記録した表面筋電図検査のデータは

EDFbrowserを用いてEDFフォーマットに変更後、pythonで周波数解析を行った。各記録部位の条件毎に解析をした。解析区間は不随意運動がみられた期間の内5秒ごと



2001年以降に当院を受診したIgG4抗NF155抗体陽性CIDP連続15例のうち、視覚誘発電位(VEP)を施行した13例を対象とした。そのうち、12名でblink reflexが施行された。男女比は11:2、平均発症年齢は34歳で、顔面の感覚障害は3名、顔面筋力の低下は2名に認め(表2)、2名で視力が軽度低下していた(表3)。MR neurographyでは13例全例で頸部および腰仙骨部神経根が肥厚していた。VEPは全視野刺激でチェックサイズ15分と30分を用いて記録し、P100の潜時を計測した。Blink reflexはR1(基準値<13ms)、ipsilateral R2(基準値<41ms)、contralateral R2(基準値<44ms)の潜時を計測した[5]。

Case		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sex	Sex ratio (M:F)	11:2	M	M	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M
Age at onset (years)	Mean (years)	34	16	67	13	58	47	17	34	26	16	48	50	31
Clinical subtype	T: n/N (%)	11/13 (84.8)	T	T	D	T	T	T	T	D	T	T	T	T
Weakness of facial muscles	n/N (%)	2/13 (15.4)	+	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-
Disturbance of facial sensation	n/N (%)	3/13 (23.1)	-	+	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-
Decreased or absent corneal reflex	n/N (%)	2/9 (22.2)	ND	-	ND	+	-	+	ND	-	ND	-	-	-
CSF protein level (mg/dl)	Mean (mg/dl)	295	412	217	205	255	369	334	328	454	282	227	103	320
Hypertrophy of cervical nerve roots	n/N (%)	13/13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Hypertrophy of lumbosacral nerve roots	n/N (%)	13/13 (100)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

Abbreviations: CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, D = distal acquired demyelinating symmetric neuropathy, CSF = cerebrospinal fluid, F = female, M = male, MRI = magnetic resonance imaging, n = number of positive patients, N = number of patients collated, NF155+ = anti-neurofascin 155 antibody-positive, T = typical, V1 = the first branch of the trigeminal nerve, V2 = the second branch of the trigeminal nerve, V3 = the third branch of the trigeminal nerve.

表2. 脳神経障害を評価したIgG4抗NF155抗体陽性CIDP症例

4. 研究成果

5名中4名、8部位で負荷の無い時の姿勢時振戦の周波数を抽出できた(表1、図2)。2名では11.3 ± 1.2 Hz と比較的速い周波数であり、残り2名では6.2 ± 0.6 Hz と比較的遅い周波数であった。また、負荷をかけたときの記録は2名、4部位で抽出でき、9.7 ± 4.0 Hz であっ

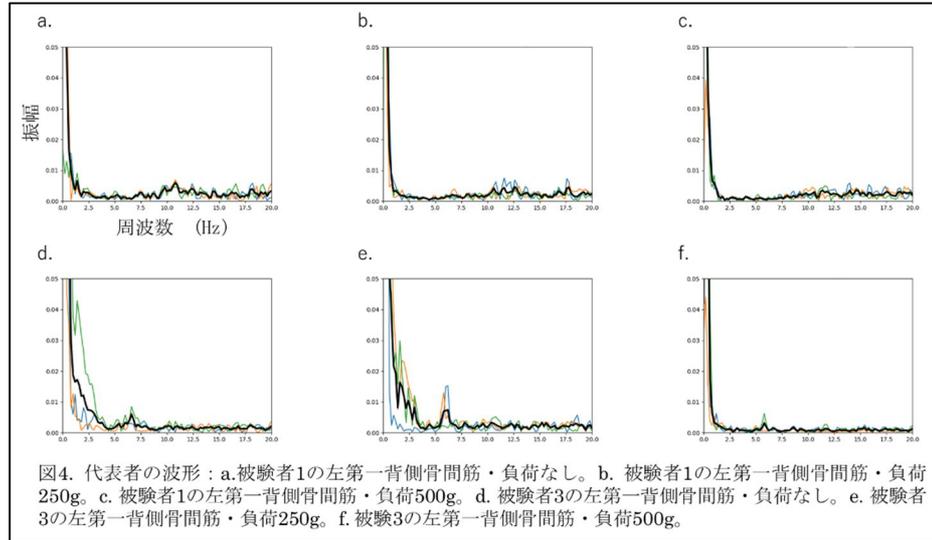


図4. 代表者の波形：a.被験者1の左第一背側骨間筋・負荷なし。b.被験者1の左第一背側骨間筋・負荷250g。c.被験者1の左第一背側骨間筋・負荷500g。d.被験者3の左第一背側骨間筋・負荷なし。e.被験者3の左第一背側骨間筋・負荷250g。f.被験者3の左第一背側骨間筋・負荷500g。

た(表1)。サンプル数が少なく負荷による周波数の変化は評価できなかった。

この結果より、抗NF155抗体陽性の振戦には周波数の違いにより2群に分けられ、両群では振戦の責任病巣が異なる可能性が示唆された。

発症からVEP施行、blink reflex施行までの期間はそれぞれ、3~211か月(中央値33か月)(表3)、5~210か月(中央値70.5か月)(表4)であった。VEPでは10例(76.9%)でP100の異常を認めた。一方で、冠状断T2WIで視神経を評価し得た8名では肥厚や信号異常は同定できなかった。

Case	Median	Abnormal/N (%)	Median	Abnormal/N (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age at VEP test (years)			35		19	68	14	81	50	20	35	32	28	59	59	48	25
Visual acuity at VEP test*			0		0	0	0	-1	0	0	0	0	0	0	0	0	-1
Time from onset to VEP test (months)			33		33	5	9	33	31	37	10	71	117	147	104	211	3
Brain lesions on MRI					-	+ (non-specific)	-	-	+ (non-specific)	+ (ovoid)	-	-	+ (ovoid)	-	-	-	+ (diffuse)
Optic nerve abnormality on coronal MRI					ND	-	ND	ND	-	-	ND	-	-	ND	-	-	-
P100 15' (ms)	125.1	17/28 (60.4)	124.8	8/13 (61.5)	108.3	139.2	111.3	123.3	133.2	122.1	120.6	NE	124.8	151.5	132.8	NE	160
Right eye			129	9/13 (69.2)	111.9	137.1	109.2	125.1	136.8	132.9	117.9	NE	114.6	150.3	139.8	NE	NE
Left eye			116.1	6/13 (46.2)	106.5	125.7	102.3	108	114.3	121.5	116.1	NE	103.8	142.5	119.1	NE	163.5
P100 30' (ms)	119.1	13/28 (50.0)	122.1	7/13 (53.8)	105.9	125.1	107.4	110.4	124.2	125.1	112.8	NE	106.2	154.5	120	126.3	156
Right eye																	

Abnormal values are indicated in bold. *Visual acuity was scored as follows: 0, normal; -1, mild vision impairment; -2, finger counting; -3, light perception; -4, total blindness. Abbreviations: CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, N = number of eyes examined, NE = not evoked, ND = not done, NF155* = anti-neurofascin 155 antibody-positive, VEP = visual evoked potential.

表3. VEP結果

Blink reflexを施行し得た12例のうち、R1の異常を11例(91.7%)、R2の異常を10例(83.3%)で認め、結果、施行した12例全例で何らかの異常を認めた。R1潜時は、正中および尺骨神経の遠位潜時、神経伝導速度、F波潜時と相関を認め、血清抗NF155抗体レベルとも相関していた。

IgG4抗NF155抗体陽性CIDPでは四肢の末梢神経のみならず脳神経(視神経、三叉神経、顔面神経)にも高頻度に伝導遅延が存在することが電気生理学的に証明された。NF155は中枢神経系の有髄神経にも発現しているため、VEP異常も抗NF155抗体に起因すると推察される。IgG4抗NF155抗体陽性CIDP症例では、頸部・腰仙骨部神経根と同様に三叉神経も肥厚が確認された一方で、視神経にはMRIでの異常所見は認めなかった。髄鞘形成細胞(末梢神経系: Schwann細胞、中枢神経系: オリゴデンドロサイト)の違いがこの差を生んでいる可能性がある。

Case	Median	Abnormal/N (%)	Median	Abnormal/N (%)	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Age at blink reflex test (years)			45.5		ND	87	19	80	50	20	40	31	26	80	84	48	43
Time from onset to blink reflex test (months)			70.5		ND	5	72	24	31	37	69	62	117	147	158	210	217
R1 (ms)	19.8	21/24 (87.5)	19.8	11/12 (91.7)	ND	NE	17.3	27.5	30.6	13.5	30	NE	25.7	11.9	14.2	22.2	15.8
Right			19.8	10/12 (83.3)	ND	19.8	16.8	26.9	31.3	12.9	30.9	NE	23.4	12.2	13.4	19.9	17.4
iR2 (ms)	47.8	19/24 (79.2)	51.4	10/12 (83.3)	ND	51.4	81.6	57.6	57.2	37.8	47.8	NE	51.5	43.2	42.8	59.8	38.7
Right			45.4	9/12 (75.0)	ND	44.7	NE	52	82.7	38.3	58.9	NE	53.8	44	35.3	46	39.8
cR2 (ms)	48.9	17/24 (70.8)	48.9	9/12 (75.0)	ND	45.7	63.6	56.8	54.4	40.6	48.9	NE	NE	NE	40.5	51	40.2
Right			48.1	8/12 (66.7)	ND	53.2	NE	56.8	NE	37.4	58.1	NE	NE	43.8	33.8	52.8	39.7

Abbreviations: CIDP = chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, cR2 = contralateral R2, iR2 = ipsilateral R2, N = number of examinations, ND = not done, NE = not evoked, NF155* = anti-neurofascin 155 antibody-positive.

表4. Blink reflex結果

引用文献

- 1 Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, *et al.* Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 2015;**2**:960–71. doi:10.1002/acn3.248
- 2 Puschmann A, Wszolek ZK. Diagnosis and treatment of common forms of tremor. *Semin Neurol* 2011;**31**:65–77. doi:10.1055/s-0031-1271312
- 3 Deuschl G, Raethjen J, Lindemann M, *et al.* The pathophysiology of tremor. *Muscle Nerve* 2001;**24**:716–35. doi:10.1002/mus.1063
- 4 Querol L, Nogales-Gadea G, Rojas-Garcia R, *et al.* Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* 2014;**82**:879–86. doi:10.1212/WNL.0000000000000205
- 5 Ogata H, Zhang X, Inamizu S, *et al.* Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti-neurofascin 155 antibody. *Ann Clin Transl Neurol* 2020;**7**:2297–309. doi:10.1002/acn3.51220

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ogata Hidenori, Zhang Xu, Inamizu Saeko, Yamashita Ken ichiro, Yamasaki Ryo, Matsushita Takuya, Isobe Noriko, Hiwatashi Akio, Tobimatsu Shozo, Kira Jun ichi	4. 巻 7
2. 論文標題 Optic, trigeminal, and facial neuropathy related to anti neurofascin 155 antibody	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Annals of Clinical and Translational Neurology	6. 最初と最後の頁 2297 ~ 2309
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/acn3.51220	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Hidenori Ogata, Xu Zhang, Saeko Inamizu, Ryo Yamasaki, Takuya Matsushita, Noriko Isobe, Jun-ichi Kira
2. 発表標題 Frequent subclinical cranial nerve involvement in IgG4 anti-NF155 antibody-positive CIDP
3. 学会等名 第61回日本神経学会学術集会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------