

原 著

多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別における
IgG index, 髄液インターロイキン-6・可溶性インターロイキン-2受容体・
ミエリン塩基性蛋白の有用性

¹東京女子医科大学医学部神経内科学²東京女子医科大学総合研究所

イケグチリョウタロウ¹ シミズ ユウコ¹ シミズ サトル² コバヤシ マサキ¹ ウチヤマシンイチロウ¹
池口亮太郎¹・清水 優子¹・清水 悟²・小林 正樹¹・内山真一郎¹

(受理 平成25年2月25日)

Clinical Usefulness of the IgG Index, Cerebrospinal Fluid IL-6, sIL-2R and MBP in Diagnosis of Multiple Sclerosis, Neuromyelitis Optica and Malignant Lymphoma with Central Nervous System Infiltration

Ryotaro IKEGUCHI¹, Yuko SHIMIZU¹, Satoru SHIMIZU²,
Masaki KOBAYASHI¹ and Shinichiro UCHIYAMA¹

¹Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University School of Medicine²Medical Research Institute, Tokyo Women's Medical University

Multiple sclerosis (MS) and neuromyelitis optica (NMO) are autoimmune demyelinating disorder. NMO was previously considered a subtype of MS. But, by the discovery of aquaporin 4 antibody which are present in the serum and CSF in NMO patients, it becomes clear that both diseases has different pathophysiology. Wingerchuk proposed that NMO spectrum disorder (NMOSD), which has common pathological condition of NMO. And it came to be able to diagnose both diseases smoothly by this concept. But it is still difficult to make diagnosis in many cases, particular in the differential diagnosis with a tumefactive MS (TMS) and malignant lymphoma (ML) with central nervous system infiltration. In this study, we measured IgG index, cerebrospinal fluid (CSF) IL-6, sIL-2R, myelin basic protein (MBP) in patients with MS, NMO/NMOSD, ML (which has central nervous system infiltration). CSF sIL-2R levels revealed significant difference between ML patients and MS patients, NMO/NMOSD patients. CSF IL-6 levels were higher than in NMO/NMOSD patients than in MS patients, but the differences were not statistically significant. CSF MBP levels revealed significant difference between NMO/NMOSD patients and MS patients.

Measurement of, CSF IL-6, sIL-2R and MBP may be useful for a differential diagnosis with MS, NMO/NMOSD and ML.

Key Words: multiple sclerosis (MS), neuromyelitis optica (NMO), malignant lymphoma (ML), tumefactive MS (TMS), cerebrospinal fluid (CSF)

緒 言

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は自己免疫性機序の脱髄性疾患である。30歳前後の女性に多く発症し、典型例では大脳に多発する脱髄巣を特徴とし視神経や脊髄に脱髄を起こすこともある。視神経炎と長大な横断性脊髄炎を繰り返す視神経脊髄炎

(neuromyelitis optica : NMO)は、これまでMSの一亜型として考えられていた。しかし、NMOに特異的な抗体であるNMO-IgGが発見され¹⁾、MSとNMOの臨床的特徴・病態の相違が次々に明らかとなり、MSとNMOは異なる疾患であることがわかってきた。NMOは視力障害や対麻痺など重篤な後遺症を

残すことが多く、MSの再発予防薬であるインターフェロン β の使用により悪化する場合があります。MSとの鑑別は非常に重要である。臨床の場面では両疾患の鑑別に苦慮することが多く、治療を決定する上で難渋することも少なくない。Wingerchukら²⁾は neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) という NMO と共通の病態を持ち、より広いスペクトラムの疾患概念を提唱した。これにより MS と NMO の鑑別は比較的円滑に行えるようになったが、鑑別に迷うことがしばしばある。腫瘍様の画像所見を示す tumefactive MS (TMS) や中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫 (malignant lymphoma: ML), 特に中枢神経原発悪性リンパ腫 (primary central nervous system lymphoma: PCNSL) との鑑別も問題となる。

今回我々は MS, NMO/NMOSD, tumefactive MS (TMS) や中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫 (ML) 患者において、髄液中の細胞数・蛋白などの一般検査に加え、IgG-index, インターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6), 可溶性インターロイキン-2 受容体 (soluble interleukin-2 receptor: sIL-2R), ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein: MBP) の相違について比較検討した。

対象および方法

対象は McDonald 診断基準 (2010 年版) を用いた診断確実な MS 20 例, 2006 年の Wingerchuk らの改訂診断基準および 2007 年の NMOSD の定義³⁾を用いた診断確実な NMO/NMOSD 18 例 (全例抗 AQP4 抗体陽性), TMS 5 例, 中枢神経浸潤を伴う病理所見で診断した ML 10 例 (うち 6 例が中枢神経原発), 対照群として神経疾患群 20 例 (筋萎縮性側索硬化症 6 例, 頸椎症 3 例, 精神疾患 4 例, 脳血管障害 2 例, 多系統萎縮症 1 例, 筋緊張型頭痛 1 例, アルコール性・栄養性脊髄症 1 例, 海綿状血管腫 1 例, 手根管症候群 1 例) の 5 群とした。TMS の定義は過去の文献などから、頭部 MRI 所見が MS として非典型的であり、病変径が 2cm を超え、浮腫や mass effect を伴う MS を TMS 群とした³⁾。

髄液中の細胞数, 蛋白, IL-6, sIL-2R, MBP および IgG index (髄液-IgG/髄液-Alb)/(血清-IgG/血清-Alb) を測定し, 各疾患タイプの影響を比較検討した。統計的解析は統計ソフトウェア JMP 10 (SAS institute) を用い, 目的変数を前述の測定項目とし, 説明変数を疾患タイプとして, 一元配置の分散分析と同時に説明変数の各水準間で post hoc テストで評

価した。また sIL-2R と MBP の測定においては検出限界があるため, 検出限界値以上と未満の 2 群に分け χ^2 検定による評価を行った。いずれも有意水準 5% 未満を有意性ありとした。MS および NMO/NMOSD, TMS 症例の髄液は急性期・亜急性期 (主に急性期) のステロイドパルス療法開始前に採取した検体のみとした (ML 群では一部ステロイドパルス・IVIg による治療を行った 2 例も対象に含む)。

採取した髄液は速やかに遠心したのちに細胞成分を除去, -20°C 以下で保存した。IL-6 はヒト IL-6 測定用カートリッジ (富士レビオ, 日本) を用いた, 2 ステップサンドイッチ法を原理とする化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay: CLEIA) で測定した⁴⁾。sIL-2 はセルフリー N IL-2R 測定キット (協和メデックス, 日本) を用いたサンドイッチ酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay: ELISA) で測定した⁵⁾ (2008 年 11 月以前は DPC・イムライズ IL-2R キット (三菱化学ヤトロン, 日本) を用いた CLEIA 法で測定)。髄液 sIL-2R は研究途中で検査方法を変更しているが, ELISA 法と CLEIA 法については過去の文献で相関性が示されている⁵⁾。しかし両者で検出限界値が異なるため (検出限界値は ELISA 法 54.5U/mL, CLEIA 法 85U/mL), 一部の症例では検出限界値以上か未満について判定できない症例もあったが, 本研究では各検査法ごとの検出限界値による結果を採用した。MBP は MBP ELISA キット (コスミックコーポレーション T994ZB31) を用いたサンドイッチ法による ELISA 法により測定した⁶⁾。抗 AQP4 抗体は, Takahashi ら⁷⁾ が報告したように human AQP4 gene を transfect した human embryonic kidney cell (HEK)-293 細胞に患者血清を反応させる免疫反応法で測定した。

本研究は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得て行われた研究である (承認番号 3002)。

結 果

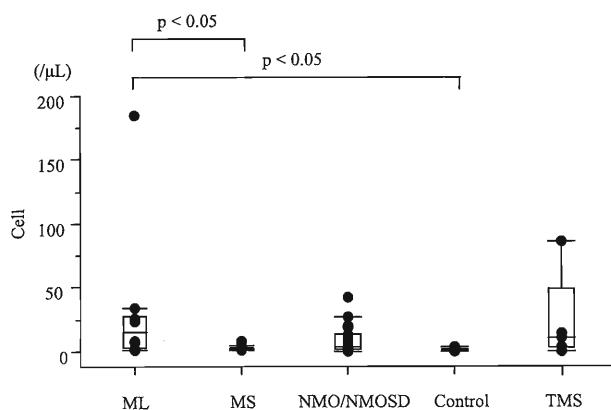
各疾患群の髄液細胞数の平均値は ML 群で $31.3 \pm 55.3/\mu\text{L}$ ($1.0 \sim 184.7/\mu\text{L}$) と最も高値を示した。TMS 群でも $22.7 \pm 35.4/\mu\text{L}$ ($0.3 \sim 85.4/\mu\text{L}$) と高値を示した (Table 1)。分散分析では主効果の p 値は 0.0080, 群間比較の post hoc テストでは, ML 群は MS 群, 対照群と比較し有意性を示した (p 値 < 0.05) (Fig. 1)。

各疾患群の髄液蛋白の平均値は ML 群が $95.2 \pm 67.7\text{mg/dL}$ ($29 \sim 264\text{mg/dL}$) と最も高値を示した。TMS 群でも $55.8 \pm 23.2\text{mg/dL}$ ($36 \sim 94\text{mg/dL}$) と高

Table 1 CSF and blood analyses in patients with MS, NMO/NMOSD, TMS, ML and Control

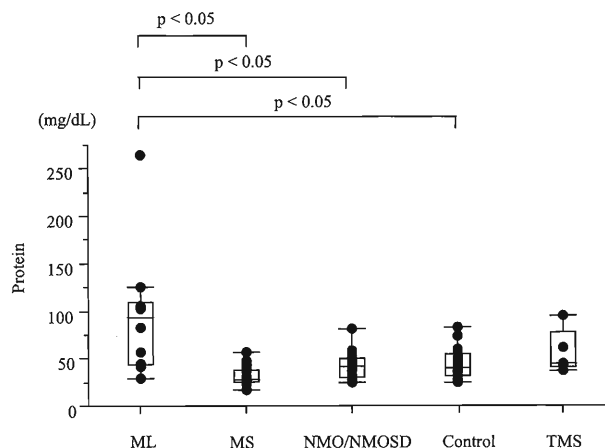
	cell (μL)	protein (mg/dL)	IgG-index	IL-6 (pg/mL)
MS (n=20)	2.7 \pm 1.9 (0.6-7.6)	32.3 \pm 11.2 (17-56)	0.70 \pm 0.27 (0.42-1.30)	2.0 \pm 1.2 (0.9-5.0)
NMO/NMOSD (n=18)	9.2 \pm 11.6 (0.3-42.7)	42.6 \pm 14.1 (25-81)	0.60 \pm 0.24 (0.35-1.43)	76.4 \pm 172.4 (1-672.0)
TMS (n=5)	22.7 \pm 35.4 (0.3-85.4)	55.8 \pm 23.2 (36-94)	0.56 \pm 0.1 (0.50-0.65)	47.2 \pm 93.3 (2.8-214.0)
ML (n=10)	31.3 \pm 55.3 (1.0-184.7)	95.2 \pm 67.7 (29-264)	0.56 \pm 0.08 (0.44-0.70)	43.6 \pm 94.1 (2.0-300.0)
Control (n=20)	1.3 \pm 1.0 (0-3.7)	43.5 \pm 15.9 (24-82)	0.49 \pm 0.07 (0.39-0.66)	2.5 \pm 1.7 (0.8-6.2)
Total (n=73)	9.3 \pm 24.5 (0-184.7)	48.3 \pm 34.0 (17-264)	0.59 \pm 0.20 (0.35-1.43)	29.7 \pm 98.7 (0.8-672.0)

MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis, ML: malignant lymphoma, n: number of patients, CSF: cerebrospinal fluid, IL-6: interleukin 6.

**Fig. 1** CSF cell count in patients with ML, MS, NMO/NMOSD, Control and TMS

CSF cell counts of ML patients were significant higher than in those of with MS or Control (p value < 0.05). The data are represented by Tukey's post hoc test. Boxes extend to cover the middle 50% of the data. Median CSF cell counts are indicated by the horizontal lines within each box.

CSF: cerebrospinal fluid, ML: malignant lymphoma, MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis.

**Fig. 2** CSF protein in patients with ML, MS, NMO/NMOSD, Control and TMS

CSF protein levels of ML patients were significant higher than in those of with MS, NMO/NMOSD and Control (p value < 0.05). The data are represented by Tukey's post hoc test. Boxes extend to cover the middle 50% of the data. Median CSF protein levels are indicated by the horizontal lines within each box. CSF: cerebrospinal fluid, ML: malignant lymphoma, MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis.

値を示した (Table 1). 分散分析では主効果の p 値 < 0.0001 , 群間比較の post hoc テストでは, ML 群は MS 群, NMO/NMOSD 群, 対照群と比較し有意性を示した (p 値 < 0.05) (Fig. 2).

各疾患群の IgG index の平均値は MS 群で 0.70 ± 0.27 (0.42~1.30) と最も高値であった (Table 1). 分散分析では主効果の p 値は 0.0210, 群間比較の post hoc テストでは, MS 群は対照群と比較し有意性を示した (p 値 < 0.05) (Fig. 3).

各疾患群の髄液 IL-6 の平均値は NMO/NMOSD 群で 76.4 ± 172.4 pg/mL (1~672 pg/mL) と最も高値であった (Table 1). 分散分析では主効果の p 値は 0.1124, 群間比較の post hoc テストでは, 5 群間で統計学的な有意性は認められなかったが, 20 pg/mL

以上を示したものは NMO/NMOSD 群で 7 例, MS 群では 0 例であった (NMO/NMOSD 群で 300 pg/mL 以上が 2 例) (Fig. 4).

各疾患群の髄液 sIL-2R の値は, 測定法が 2008 年 11 月以前は CLEIA 法, 以降は ELISA 法で行っており, 検出限界値がそれぞれ 54.5 U/mL, 85.0 U/mL であるため, 検出限界値以上を示す群と検出限界値未満の群の 2 群に分け χ^2 検定で評価した. ML 群では 10 例中 7 例が検出限界値以上を示した (3 例 ELISA 法, 4 例 CLEIA 法) (Table 2). ML 群以外で sIL-2 が検出限界値以上を示していたのは MS 1 例, TMS 1 例のみであった (それぞれ ELISA 法で 240 U/mL, 84 U/mL). 検出限界値以上を示す群と検出

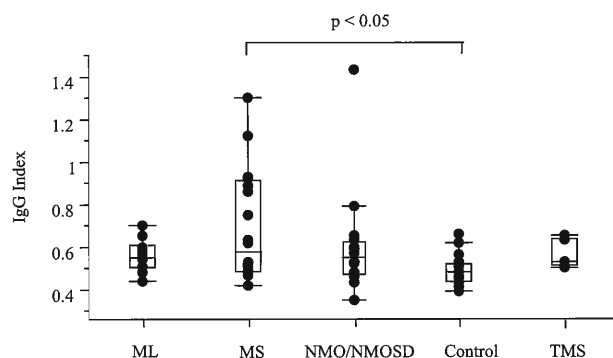


Fig. 3 IgG index in patients with ML, MS, NMO/NMOSD, Control and TMS

IgG index of MS patients were significant higher than in those of Control (p value <0.05). The data are represented by Tukey's post hoc test. Boxes extend to cover the middle 50% of the data. Median IgG index are indicated by the horizontal lines within each box. ML: malignant lymphoma, MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis.

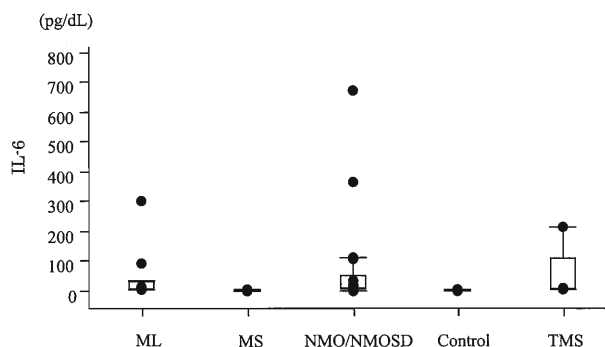


Fig. 4 CSF IL-6 in patients with ML, MS, NMO/NMOSD, Control and TMS. Horizontal line indicates overall mean of CSF IL-6

There was no significant difference between these diseases. The data are represented by Tukey's post hoc test. Boxes extend to cover the middle 50% of the data. Median CSF IL-6 levels are indicated by the horizontal lines within each box.

CSF: cerebrospinal fluid, ML: malignant lymphoma, MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis, IL-6: interleukin 6.

Table 2 CSF sIL-2R in patients with MS, NMO/NMOSD, TMS, ML and Control (above and below lower detection limit)

	CSF sIL-2R < lower detection limit	CSF sIL-2R ≥ lower detection limit	Total	χ^2 p value
MS	19 (95.0%)	1 (5.0%)	20	<0.0001
NMO/NMOSD	18 (100%)	0 (0%)	18	
TMS	4 (80%)	1 (20%)	5	
ML	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10	
Control	20 (100%)	0 (0%)	20	
Total	64 (87.7%)	9 (12.3%)	73	

Contingency table statistics (χ^2 -test) for the CSF sIL-2R revealed significant differences in these diseases (p value=0.0001). MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis, ML: malignant lymphoma, CSF: cerebrospinal fluid, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

限界値未満を示す群の2群に分け χ^2 検定で評価したところ、有意性 (p 値 <0.0001) を示した。ML群と各疾患群の比較では、ML群では検出限界値以上を示す割合が検出限界未満の2倍以上であった。またMS群、NMO/NMOSD群では、検出限界値未満を示す割合が限界値以上の2倍以上であった。 χ^2 検定においてML群とMS群間で p 値0.0001、ML群とNMOSD群間で p 値 <0.0001 と有意性を示した (Table 3, 4)。

各疾患群の髄液MBPの値は、検出限界値が40pg/mLであるため、検出限界値以上を示す群と検出限界値未満の群の2群に分け χ^2 検定で評価した。MS群が20例中5例、NMO/NMOSD群で18例中

11例、TMS群では5例中4例が検出限界値以上を示した (Table 5)。700pg/mL以上の高値を示したのはTMS群2例、NMO/NMOSD群4例であった (1,500pg/ml以上はNMO/NMOSD群2例のみ)。検出限界値以上を示す群と検出限界値未満を示す群の2群に分け χ^2 検定で評価したところ、有意性 (p 値 <0.0076) を示した (Table 5)。NMO/NMOSD群では検出限界値以上を示す割合と未満を示す割合で2倍以上の差を認めなかった。TMS群では検出限界値以上を示す割合が検出限界値未満の2倍以上であった。各疾患群間の比較では、検出限界値以上を示す群と検出限界値未満の群の2群に分けた χ^2 検定ではTMS群とMS群間、NMO/NMOSD群とMS群

Table 3 CSF sIL-2R in patients with MS and ML (above and below lower detection limit)

	CSF sIL-2R < lower detection limit	CSF sIL-2R ≥ lower detection limit	Total	χ ² p value
MS	19 (95.0%)	1 (5.0%)	20	0.0001
ML	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10	
Total	22 (73.3%)	8 (26.7%)	30	

Contingency table statistics (χ²-test) for the CSF sIL-2R revealed significant differences between in patients with MS and ML (p value<0.0001). MS: multiple sclerosis, ML: malignant lymphoma, CSF: cerebrospinal fluid, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

Table 4 CSF sIL-2R in patients with NMO/NMOSD and ML (above and below lower detection limit)

	CSF sIL-2R < lower detection limit	CSF sIL-2R ≥ lower detection limit	Total	χ ² p value
NMO/NMOSD	18 (100%)	0 (0%)	18	< 0.0001
ML	3 (30.0%)	7 (70.0%)	10	
Total	21 (70.0%)	7 (25.0%)	28	

Contingency table statistics (χ²-test) for the CSF sIL-2R revealed significant differences between in patients with NMO/NMOSD and ML (p value<0.0001). NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, ML: malignant lymphoma, CSF: cerebrospinal fluid, sIL-2R: soluble interleukin-2 receptor.

Table 5 CSF MBP in patients with MS, NMO/NMOSD, TMS, ML and Control (above and below lower detection limit)

	CSF MBP < lower detection limit	CSF MBP ≥ lower detection limit	Total	χ ² p value
MS	15 (75.0%)	5 (25.0%)	20	0.0219
NMO/NMOSD	7 (38.9%)	11 (61.1%)	18	
TMS	1 (20%)	4 (80%)	5	
ML	5 (67.5%)	3 (37.5%)	8	
Control	17 (85%)	3 (15%)	20	
Total	45 (63.4%)	26 (36.6%)	71	

Contingency table statistics (χ²-test) for the CSF MBP revealed significant differences in these diseases (p value=0.0076). MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, TMS: tumefactive multiple sclerosis, ML: malignant lymphoma, CSF: cerebrospinal fluid, MBP: myelin basic protein.

間で有意性 (p 値<0.05) を示した (Table 6, 7).

ML 群 2 例で髄液採取前に免疫治療を行っており (ステロイドパルス 1 例, ステロイドパルスと IVIg 1 例), これらによる検査値に対する影響は否定できないと思われる。

考 察

MS や NMO/NMOSD などの脱髄性疾患や CNS ループス・神経ベーチェットなどの炎症性疾患, 中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫などの腫瘍性疾患の鑑別は, 典型例の場合は比較的スムーズに行える。しかし非典型的な症例の場合, 鑑別は難しく治療決

定にも難渋する。特に NMO/NMOSD は治療開始が遅れた場合, 視神経炎による視力障害や脊髄炎による対麻痺など重篤な後遺症を残すことが多い。また悪性リンパ腫ではできるだけ早期の抗癌剤などによる治療開始が望ましく, 脱髄性疾患や炎症性疾患と根本的な治療方針が異なるため早期の診断が非常に重要である。頭部 MRI など諸検査の結果からこれらの疾患の鑑別に難渋した場合, 疾患特異性を有するマーカーがあれば非常に有用である。今回の研究では比較的簡便に行える髄液検査がこれらの疾患の鑑別において有用か否かについて検討した。

Table 6 CSF MBP in patients with MS and TMS (above and below lower detection limit)

	CSF MBP < lower detection limit	CSF MBP ≥ lower detection limit	Total	χ ² p value
MS	15 (75.0%)	5 (25.0%)	20	0.0219
TMS	1 (20.0%)	4 (80.0%)	5	
Total	16 (64.0%)	9 (36.0%)	25	

Contingency table statistics (χ²-test) for the CSF MBP revealed significant differences between in patients with MS and TMS (p value = 0.0219). MS: multiple sclerosis, TMS: tumefactive multiple sclerosis, CSF: cerebrospinal fluid, MBP: myelin basic protein.

Table 7 CSF MBP in patients with MS and NMO/NMOSD (above and below lower detection limit)

	CSF MBP < lower detection limit	CSF MBP ≥ lower detection limit	Total	χ ² p value
MS	15 (75.0%)	5 (25.0%)	20	0.0244
NMO/NMOSD	7 (38.9%)	11 (61.1%)	18	
Total	22 (57.9%)	16 (42.1%)	38	

Contingency table statistics (χ²-test) for the CSF MBP revealed significant differences between in patients with MS and NMO/NMOSD (p value=0.0244). MS: multiple sclerosis, NMO/NMOSD: neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorder, CSF: cerebrospinal fluid, MBP: myelin basic protein.

IgG index に関しては、過去の論文で NMO と比較し MS で高値を示す傾向があることが報告されている^{6)8)~10)}。本研究のように統計学的有意差がないとする報告と⁶⁾⁹⁾、統計学的有意差があったとする報告がみられた⁸⁾¹⁰⁾。IgG index は中枢神経内の IgG 産生の指標として用いられており、またその上昇は液性免疫亢進を示唆している¹¹⁾。MS では Th17 細胞や Th1 細胞などの細胞性免疫が病態に重要な役割を果たしている可能性が示唆されているのに対し、NMO/NMOSD では抗 AQP4 抗体および補体を介した細胞障害によるアストロサイト障害が病態の主体であるといわれており、液性因子の関与が強いと考えられている。しかし IgG index は細胞性免疫が主体と思われる MS でより高値を示す傾向があり、NMO/NMOSD では中枢神経だけではなく全身で IgG の産生が亢進している可能性や、MS と NMO/NMOSD との間で血液脳関門の障害に程度の差がある可能性などが示唆される。

髄液 IL-6 は CNS ループスや神経ベーチェット病で疾患の活動性を示す指標に使われているサイトカインである。今回の研究では NMO/NMOSD 群 18 例中 7 例、ML 群 10 例中 2 例、TMS 群 5 例中 1 例で 20pg/mL 以上を示した。MS 群では 19 例のうち 20 pg/mL 以上を示している例はなかった。MS と

NMO における髄液 IL-6 の比較に関する過去の論文では、NMO 患者は MS 患者と比較し統計学的に有意に高値を示したとの報告がある¹²⁾。今回の研究では髄液 IL-6 は NMO/NMOSD 群で 76.4 ± 172.4 pg/mL、MS 群で 2.0 ± 1.2 pg/mL であったが、統計学的有意差はみられなかった。IL-6 は Th17 細胞などから産生され、B 細胞を活性化する作用を有する抗体産生を促進するサイトカインの一つである。近年、NMO 患者において抗 AQP4 抗体の産生細胞として B 細胞の亜集団の一つである形質芽細胞 (plasmablast) が同定され、再発時に増加することが報告されている¹³⁾。IL-6 はこの形質芽細胞の維持に重要なサイトカインであり、NMO の病態機序に強く関わっている可能性がある。NMO に対する抗 IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体トシリズマブを用いた臨床研究も行われている¹³⁾。今回の検討や過去の報告結果より、髄液 IL-6 は NMO/NMOSD と MS との鑑別にある程度有用であると思われる。

ML や各種白血病では血清・髄液 sIL-2R が高値を示すことが一般的に知られている。血清 sIL-2R は多くの膠原病(慢性関節リウマチ, SLE, シェーグレン症候群)、感染症(ウイルス性肝炎, AIDS)、糖尿病患者、慢性腎不全、移植後の患者など多様な疾患で上昇する¹⁴⁾。髄液中の sIL-2R に関しては未知な

部分は多いが、悪性リンパ腫や成人 T 細胞性白血病の中樞神経浸潤、細菌性・ウイルス性髄膜脳炎でも上昇する。本研究では ML 群で 10 例中 7 例が検出限界値以上を示したが、ML 群以外で sIL-2 が検出限界値以上を示していたのは MS 1 例、TMS 1 例のみであった。ML 群と各疾患群の比較では、検出限界値以上を示す群と検出限界値未満を示す群の 2 群に分けたもので、TMS 群以外では有意性が示された。このように、髄液 sIL-2R は ML と MS・NMO/NMOSD との鑑別に有用である可能性が示唆された。MS における髄液中 sIL-2R についての報告結果は様々であり¹⁵⁾、NMO/NMOSD における髄液 sIL-2R の報告については検索する限り見つけることができなかった。マクロファージなどの抗原提示細胞が産生する IL-1 が T 細胞に作用すると、T 細胞は活性化され IL-2 が放出され、T 細胞上の IL-2R が IL-2 と結合し T 細胞を増殖・分化する。通常時、IL-2R は β 、 γ 鎖の 2 種類の糖蛋白からなるが、抗原刺激を受けると α 鎖が発現する。活性化 T リンパ球膜上に IL-2R の発現が増強し、活性化 T リンパ球上の培養上清中に α 鎖の一部が可溶性 IL-2R (sIL-2R) として遊離する¹⁴⁾¹⁶⁾。悪性リンパ腫 (Hodgkin's 病) の原因として Hodgkin's 細胞と Reed-Sternberg 細胞のいずれの要素が強いかは議論の分かれるところであるが、両細胞とも細胞質内 IL-2R 陽性である¹⁴⁾¹⁶⁾。病巣周辺には IL-2R 陽性の活性化 T 細胞もよく認められ、患者血液中の sIL-2R が、活動期や再発例では健常者と比較し高値を示し病状の重篤度と相関していたという報告がある¹⁷⁾。髄液中の sIL-2R が増加する機序についての検討は少ないが、MS 患者における髄液中 sIL-2R の上昇は CD4+ Th1 リンパ球の活性化を示唆しているといわれている¹⁵⁾。従来自己免疫疾患においては Th1 が過剰に働いており、Th1/Th2 バランスの乱れが関与するといわれているが、このことを考慮すると MS において血清・髄液中の sIL-2R が上昇しても矛盾はない。しかし、本研究では MS 群では検出限界値以上を示したものは 20 例中 1 例のみであった (NMO/NMOSD 群では検出限界値以上を示したものは 18 例中 0 例)。MS 患者の髄液中 sIL-2R に関する過去の報告は複数あり、結果は一致していない。検査結果の相違については、原因として検査法の違いや検体採取時期の違いなどが考えられるが、今後のさらなる検討が必要と思われる。

MBP は中枢神経の髄鞘に存在する蛋白である。MS、神経ベーチェット病、脳血管障害などの疾患で

髄鞘が障害されると上昇することが知られている¹⁸⁾。MS と NMO における髄液 MBP 値についての報告は過去に複数あり、アストロサイトの障害が主体である NMO でも上昇することが報告されている⁶⁾⁸⁾¹⁹⁾。今回の研究では TMS 群で 5 例中 4 例、NMO/NMOSD 群で 18 例中 11 例が検出限界値以上を示した。1,500pg/mL 以上の著明な高値を示したのは NMO/NMOSD 群 2 例のみであった。各疾患群間で検出限界値以上を示す群と検出限界値未満を示す群の 2 群に分けた解析では、TMS 群と MS 群・対照群間、NMO/NMOSD 群と MS 群・対照群間で有意性 (p 値 < 0.05) が示された。過去の報告と同様に MS と比較し NMO/NMOSD では MBP 高値を示す傾向があり、検出限界値以上を示す割合が多く、MBP は通常の MS と NMO/NMOSD の鑑別に有効であると思われる。NMO/NMOSD 急性増悪期の病理では AQP4 と GFAP などのアストロサイト関連蛋白の染色性が広汎に欠失しており、MBP の染色性は比較的保たれていることが特徴である²⁰⁾。しかし本研究や過去の報告から、二次的に髄鞘の障害も起こっていることが示唆される。

本研究は問題点として患者数が少ない、研究途中で一部の検査方法に変更がある、検査前に免疫治療を行われている症例が一部含まれているなどがある。今後は患者背景や頭部 MRI など画像検査の結果も踏まえた検討や複数の髄液検査の組み合わせによる検討など、さらなる研究の蓄積が望まれる。

結 論

髄液検査は脳生検などの侵襲の高い検査と異なり、比較的簡便に行える検査の一つである。今回の結果から髄液 IL-6、MBP は通常の MS と NMO/NMOSD の鑑別に有用な可能性がある。また髄液 sIL-2R は MS や NMO/NMOSD などの脱髄性疾患と中枢神経浸潤を伴う ML との鑑別に有用であると思われる。

謝 辞

本研究で抗 AQP4 抗体を測定していただいた東北大学大学院医学研究科神経内科学分野 高橋利幸先生、同多発性硬化症治療学 藤原一男教授に深謝いたします。

本研究は厚生労働省の厚生労働科学研究費補助金の補助を受けて行った。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al:** A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364**: 2106–2112, 2004
- 2) **Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al:** The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6**: 805–815, 2007
- 3) **Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I et al:** Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* **131**: 1759–1775, 2008
- 4) **竹村正男, 清島 満, 齊藤邦明ほか:** 化学発光法による高感度 interleukin-6 測定について. *医学と薬学* **36**: 1071–1076, 1996
- 5) **宮永雅代, 岩永美奈子, 阿部明生:** セルフリー N IL-2R 測定キットによる可溶性インターロイキン2受容体測定の基礎的検討. *医学と薬学* **63**: 905–912, 2010
- 6) **清水優子, 藤原一男, 久保幸子ほか:** 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液ミエリン塩基性蛋白 (MBP). *医学と薬学* **64**: 281–286, 2010
- 7) **Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al:** Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* **210**: 307–313, 2006
- 8) **Tomizawa Y, Yokoyama K, Saiki S et al:** Blood-brain barrier disruption is more severe in neuromyelitis optica than in multiple sclerosis and correlates with clinical disability. *J Int Med Res* **40**: 1483–1491, 2012
- 9) **Matsushita T, Tateishi T, Isobe N et al:** Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS ONE* **8**: e61835, 2013
- 10) **Kim SM, Waters P, Vincent A et al:** Cerebrospinal fluid/serum gradient of IgG is associated with disability at acute attacks of neuromyelitis optica. *J Neurol* **258**: 2176–2180, 2011
- 11) **松井 真:** 髄液検査. *Clin Neurosci* **26**: 749–751, 2008
- 12) **Uzawa A, Mori M, Ito M et al:** Markedly increased CSF interleukin-6 levels in neuromyelitis optica, but not in multiple sclerosis. *J Neurol* **256**: 2082–2084, 2009
- 13) **Chihara N, Aranami T, Sato W et al:** Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci* **108**: 3701–3706, 2011
- 14) **小原 侃:** 可溶性インターロイキン-2 受容体 (sIL-2R) の測定とその臨床的意義. *CURRENT THERAPY* **10**: 89–99, 1992
- 15) **Sivieri S, Ferrarini AM, Gallo P:** Multiple Sclerosis: IL-2 and sIL-2R levels in cerebrospinal fluid and serum. Review of literature and critical analysis of ELISA pitfalls. *Mult Scler* **4**: 7–11, 1998
- 16) **Pizzolo G, Chilosi M, Semenzato G et al:** Immunohistological analysis of Tac antigen expression in tissues involved by Hodgkin's disease. *Br J Cancer* **50**: 415–417, 1984
- 17) **Pizzolo G, Chilosi M, Vinante F et al:** Soluble interleukin-2 receptors in the serum of patients with Hodgkin's disease. *Br J Cancer* **55**: 427–428, 1987
- 18) **高瀬貞夫, 野村 宏:** 髄液検査の臨床的意義. *神経内科* **37**: 215–232, 1992
- 19) **Takano R, Misu T, Takahashi T et al:** Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO. *Neurology* **75**: 208–216, 2010
- 20) **Misu T, Fujihara K, Kakita A et al:** Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* **130**: 1224–1234, 2007