

世界臨床検査通信シリーズ-28

多発性硬化症の診断に新しい血液検査 ～ニューロフィラメントL鎖蛋白の測定～

国際臨床病理センター・自治医科大学名誉教授 河合 忠

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患で、わが国では指定難病 13^{*1}として登録され、2004年の時点で9900人の患者がいると推定され、過去30年間に約4倍に増加している。世界では、2013年の推計で230万人存在する。発症機序として自己免疫的背景が想定されているが原因は不明で、根治療法はなく、再発寛解を繰り返して経過は長期にわたり、神経学的診察を中心に定期的または必要時にMRI検査と髄液検査を繰り返し、身体的、経済的負担が大きい。血液／髄液検査でもMSに特異的なバイオマーカーはなく、髄液検査では細胞数、総蛋白、IgG定量のほか、主として高感度の等電点電気泳動法によるオリゴクローナルIgGバンド (OB) の出現とIgGインデックスを参考にしている。OBの出現率は欧米では約90%と報告されているが、わが国では約60～70%程度と低い。^{*2}また他の中枢神経系疾患、とくに感染症などでも一過性に出現するため、負担が少なく簡易な血液バイオマーカー検査の開発が渴望されてきた。

今回紹介する研究成果は、分子量の小さなニューロフィラメントL鎖のELISA法による血液検査についての報告である (ノルウェーのBergen大学, Varhaug et al.: *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. Nov 29, 2017, on line.)。ニューロフィラメント (Neurofilament, NF) は、神経細胞に特異的な蛋白で、軸索、樹状突起の主要な細胞骨格成分として、中枢神経系 (脊髄を含む) の神経細胞、末梢神経系の神経節に広く分布している。NFは4種のサブユニット、すなわち、NF-H ([neurofilament high], mol.wt 200 kDa), NF-M ([neurofilament middle], 160 kDa), NF-L ([neurofilament light], 68 kDa) および α -internexin (or peripherin, 66 kDa) から構成され、それぞれ異なる遺伝子によりコードされている。これらのサブユニットに対するモノクローナル抗体が1980年頃から作成され、神経病理学の進歩に大きく貢献するとともに、他方、体液中のNFの酵素免疫測定法にも利用された。神経細胞が何らかの原因により軸索の変性や炎症によって破壊されると、軸索からNFのフラグメントが体液中に放出されるが、MSに特異的現象ではなく、軸索の破壊を伴う他の炎症性脱髄疾患でもNF-Lは血液中に移行する。彼らの研究成果から、MSにおいて、NF-Lの測定値とMRIのガドリニウム造影病変の障害度と正の相関関係が認められ、疾患活動性を判断するのに役立つという。今後、さらに多くの症例についての検証が必要であるが、とくに臨床的に再発徴候の見られない比較的安定した病状の患者について、疾患活動性を早期に察知するのに有用とのことであり、本血液検査を繰り返し実施することで、MRIおよび／または髄液検査の実施頻度を減らすことが可能となろう。

*1 指定難病 13：多発性硬化症／視神経脊髄炎(neuromyelitis optica spectrum disorders, EMOSD)。近年、視神経脊髄炎で血液中に抗アクアポリン抗体が半数以上の症例で検出され、MSから独立した病態と考える傾向がある。

*2 日本神経学会：「多発性硬化症／視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」