

急性散在性脳脊髄炎における髄液中タウ蛋白値の検討

**Tau protein concentrations in the cerebrospinal fluid of children with acute
disseminated encephalomyelitis**

岡 桃子

山口大学大学院医学系研究科医学博士課程
情報解析系専攻 生殖・発達・感染医科学講座

平成 26 年 6 月

目次

(1)	要旨	3
(2)	研究の背景、目的	3
(3)	方法	4
	3-1) 対象患者	
	3-2) 対照群	
	3-3) タウ蛋白値の測定方法	
	3-4) 統計解析	
(4)	結果	5
(5)	考察	6
(6)	結語	7
(7)	謝辞	7
(8)	参考文献	14

(1) 要旨

背景：急性散在性脳脊髄炎（Acute disseminated encephalomyelitis 以下 ADEM）は、予防接種や感染後に急性に神経症状をきたすことで知られており、自己免疫機序による脱髄が基本病態である。タウ蛋白は、微小管結合蛋白の1つで、主に神経軸索内に存在する。髄液中タウ蛋白値の上昇は、様々な病態で観察されている。

方法：ADEM における軸索障害のマーカーとして、小児 ADEM 患者 27 例の髄液中タウ蛋白値を測定し解析した。

結果：ADEM 群の急性期髄液中タウ蛋白値は、対照群に比し、有意に高値だった ($p=0.008$)。脳症症状を認めた群と認めなかった群で、髄液中タウ蛋白値に有意差は認めなかった。頭部のフォローアップ MRI において、病変の残存を認めた群は、病変が残存しなかった群に比し、髄液中タウ蛋白値が有意に高値であった ($p=0.014$)。

結論：髄液中タウ蛋白値は、ADEM 患者において上昇することを示した。ADEM の基本病態は炎症性脱髄であることが知られているが、本研究の結果から、一部の症例では、神経軸索障害を伴っている可能性が示唆された。

(2) 研究の背景、目的

急性散在性脳脊髄炎（ADEM）は、中枢神経系に対する自己免疫疾患で、主に広範囲な大脳白質や脊髄の脱髄を特徴とする[1, 2]。ADEM は、臨床的には、先行感染または予防接種後に、急性に神経症状をきたすことで特徴づけられる。

タウ蛋白は、微小管結合蛋白の1つで、主に神経軸索内に存在し、細胞骨格を組織し安定化する重要な役割を果たしている [3]。脳脊髄液でのタウ蛋白値は、中枢神経における神経軸索障害のマーカーとして知られている[4]。髄液中タウ蛋白値の上昇は、頭部外傷やアルツハイマー病、多発性硬化症（multiple sclerosis 以下 MS）など、様々な病態の疾患で報告されている[5-7]。小児領域では、小児 MS や二相性発作と遅発性拡散低下を呈する急性脳症(acute encephalopathy with

biphasic seizures and late reduced diffusion 以下 AESD)でも報告されている [8-10]。しかしながら、これまでに小児 ADEM での髄液中タウ蛋白値の報告はない。そこで、小児 ADEM における軸索障害の有無を明らかにする目的で、髄液中タウ蛋白値を測定し解析した。

(3) 方法

プロトコールは、山口大学病院の the Institutional Review Board (H23-30)の承認を受けている。

3-1) 対象患者

この研究で登録されたすべての患児の親に、インフォームドコンセントが行われている。髄液検体は、1997 年から 2010 年に、ADEM の診断で当科および研究協力 11 施設に入院した 27 例から採取した(表 1)。その内訳は、12 人が男児、15 人が女児で、年齢は生後 11 か月から 14 歳 (中央値 5.7 歳) だった。髄液検体は、神経症状が出現した日を 1 病日とし、1 病日から 22 病日の間に採取され、いずれの検体も治療前に採取された。ADEM の診断は、先行感染後や予防接種後または特発性に発症し、嗜眠、けいれん、失調などの急性に様々な神経症状をきたし、頭部 MRI で散在性の脱髄所見として矛盾しない所見を示すなど、臨床症状、経過を総合的に判断して行った。脳症症状については、錯乱、易刺激性などの行動変化や、嗜眠、昏睡などの意識の変容が、片方または両方認められた場合と定義づけられている[11]。 ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein 以下 MBP) の正常値は、4.0 ng/mL(RIA 法) 以下、または 102 pg/mL (EIA 法)以下とした。

この研究では、平均で 7.4 年間 (0.5~13.8 年間) 経過をフォローしているが、最初に ADEM と診断され、後に MS と診断が改められた症例はなかった。一例のみ、中等度の尿閉をきたし神経学的後遺症を残したが、他の 26 例は、後遺症

を残すことなく回復している。

3-2) 対照群

対照群は 31 例で、その内訳は男児が 20 人、女児が 11 人、年齢は生後 10 か月から 14 歳（中央値 5.8 歳）で、神経疾患（てんかん 5 例、熱性けいれん 4 例など）の精査のために髄液採取された症例で、髄液細胞数と髄液蛋白値が正常の検体を使用した。

3-3) タウ蛋白値の測定方法

髄液検体は、採取された後すぐに -80°C に凍結保存された検体を用いた。タウ蛋白濃度は、ELISA 法で、The Invitrogen Human Tau (Total) キット (Invitrogen Co., Camarillo, CA, USA) を用いて行われ、12 pg/mL を測定限界とした。

3-4) 統計解析

タウ蛋白値は正規分布ではなかった。統計学的解析は、Mann-Whitney U 検定を用い、 P 値 <0.05 を有意とした。解析及び計算は、SPSS 11.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)を用いて行った。

(4) 結果

小児 ADEM 患者の髄液中タウ蛋白値は、対照群に対し有意に高値であった。(ADEM 群中央値 : 355.1 pg/mL、対照群中央値 101.2 pg/mL ; $P = 0.008$) (図 1) MBP の陽性群と陰性群では、髄液中タウ蛋白値に有意差は認めなかった (図 2)。脳症症状を認めた群と認めなかった群でも、髄液中タウ蛋白値に有意差は認めなかった (図 3)。

頭部 MRI をフォローアップすることが出来た 20 例(観察期間は発症から 1 か月から 6 年 3 か月間、中央値 11 か月)のうち、13 例は病変の残存を認めなかった(A 群)。一方で、7 例が初期の病変から改善はしたものの、病変が残存した(B 群)。初期の病変から、不変だった症例はなかった。髄液中タウ蛋白値は、A 群

に比べ有意に B 群で高値であった ($P = 0.014$) (図 4)。

後遺症を残した一例 (No.26) は、髄液中タウ蛋白値が高値であった(表 1)。

(5) 考察

本研究では、小児 ADEM 患者において、髄液中タウ蛋白値が高値を示すことがわかった。この結果から、自己免疫機序による炎症性脱髄が主な病態の ADEM で、軸索障害も生じている可能性が示唆された。MS のような他の脱髄性疾患と比べて、ADEM の軸索障害はあまり認知されていない。致死性の ADEM において、軸索障害の免疫マーカーである β アミロイド蛋白前駆体を指標にして、軸索障害を示した研究がある[12]。本研究では、No.26 の患者を除いて、すべての患者で後遺症を残すことなく回復しており、致死性の ADEM に限らず、軸索障害が起っている可能性が示された。過去の報告では、小児 ADEM における髄液中タウ蛋白値のまとまった報告はなく、小児 MS での髄液中タウ蛋白値の検討の際に、比較として用いられている炎症性神経疾患の中の一例として測定されている報告のみだった[8]。その一例は、対照群に比し有意に上昇しているという結果であり、本研究の結果と一致するものであった。

タウ蛋白は、主に神経軸索に存在することが知られているが、オリゴデンドロサイトにも存在するという報告も散見される[13, 14]。LoPresti らは、タウ蛋白は髄鞘にも含まれており、その分布は MBP と類似しているとしている[13]。このことは、小児 ADEM 患者において髄液中タウ蛋白値が上昇していることが、軸索障害を反映しているものではなく、オリゴデンドロサイトの障害かまたは両方の障害を反映しているものである可能性を示唆している。この研究では、我々は MBP 値も同時に測定しており、MBP 値の陽性群と陰性群では、髄液中タウ蛋白値に有意差を認めなかった (表 2)。この結果より、髄液中タウ蛋白値は、主に軸索障害の結果上昇している可能性が高いといえる。

ADEM の診断基準については、いまだ議論されているところである。2007 年に、International Pediatric MS Study Group から新たな診断基準が提唱されている[11]。そのなかで、ADEM の診断基準の必須項目として、意識障害や行動異常な

どの脳症症状があげられている[11]。この診断基準に基づくと、この研究では 27 例中 12 例が脳症症状を伴わないため、ADEM ではなく clinically isolated syndrome(以下 CIS)に分類されることになる。しかし、脳症症状の有無を除くと、臨床経過や検査結果、画像所見は非常に類似しており、この 12 例も従来通り ADEM の診断で問題ないと考えた。ADEM の診断に脳症症状が必須であることは、ADEM を過度に制限し過ぎで、過少診断の危険があるとする意見もある[15, 16]。過去の文献によると、ADEM での脳症症状の出現は、約 2/3 程度とされる[17, 18]。この研究では、脳症症状を認めた群と認めなかった群では、髄液中タウ蛋白値に有意差は認めなかった(図 3)。この結果より、ADEM と CIS では、神経軸索障害に関して、基本病態に相違を認めないことが示唆された。

MRI 病変の残存を認めた群では、病変が残存しなかった群に比べ、髄液中タウ蛋白値は有意に高値であった。この結果は、タウ蛋白値の上昇が軸索障害を示唆する所見として、矛盾しない結果であった。MRI 病変の残存を認めた症例でも、臨床上の後遺症を残さなかったのは、軸索障害が正常機能に影響を及ぼさない程度の範囲であったと推測される。

この研究では、フォローアップ期間に、後に MS と診断し直された症例はなく、神経学的後遺症を認めた症例は一例のみであった。予後不良例は少なかったため、髄液中タウ蛋白値から予後を予測することは出来なかった。髄液中タウ蛋白値と小児 ADEM の予後との関連を明らかにするためには、更なる研究が望まれる。

(7) 結語

小児 ADEM の髄液中タウ蛋白値を測定し、有意に上昇していることを示した。この結果から、ADEM において、脱髄だけでなく、軸索障害も生じている可能性が示唆された。

(8) 謝辞

本研究にご協力いただいた関連施設、秋田大学医学部小児科 矢野珠巨先生、岩手県立一戸病院 福盛田修先生、呉共済病院 岡島宏易先生、越谷市立病院 岡村隆行先生、市立豊中病院 木水友一先生、徳山中央病院 橋本邦生先生、名古屋記念病院 祖父江文子先生、星ヶ丘厚生年金病院 中河いよう先生、山形県立中央病院 柏原俊彦先生、山形市立病院済生館 秋場伴晴先生 にこの場をお借りして深謝致します。

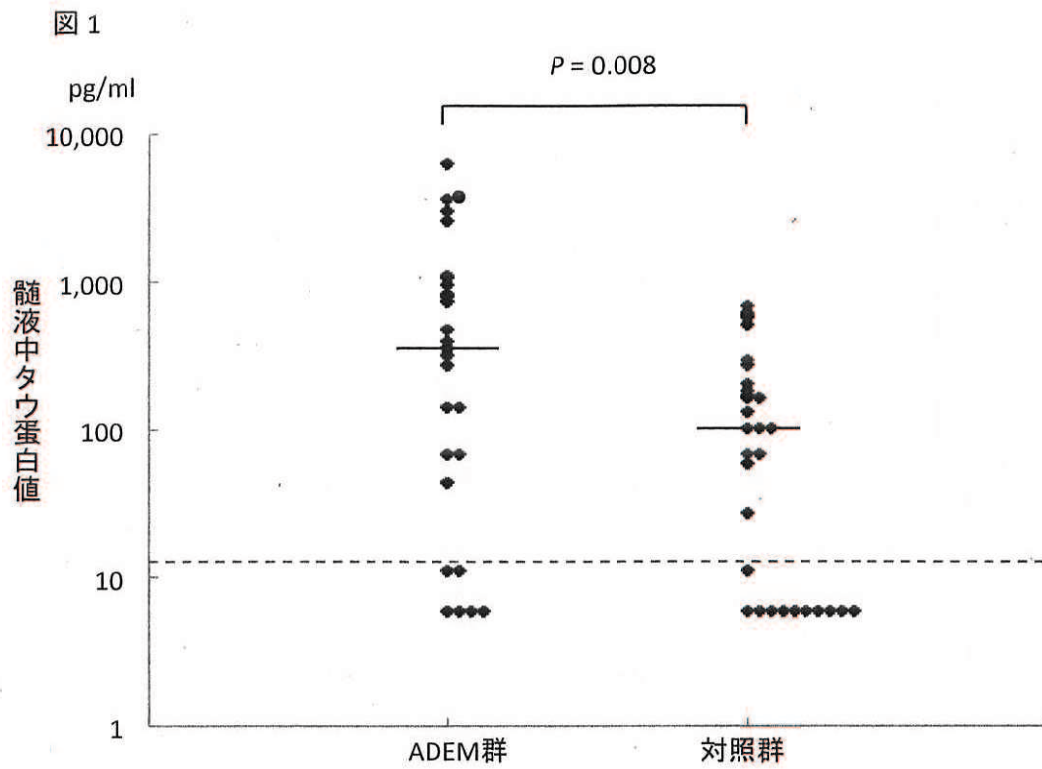


図 1

ADEM 患者(n = 27)と対照群(n = 31)の髄液中タウ蛋白値

後遺症を残した、患者 (No.26) は (●) で表示

横線は中央値、点線は、カットオフ値

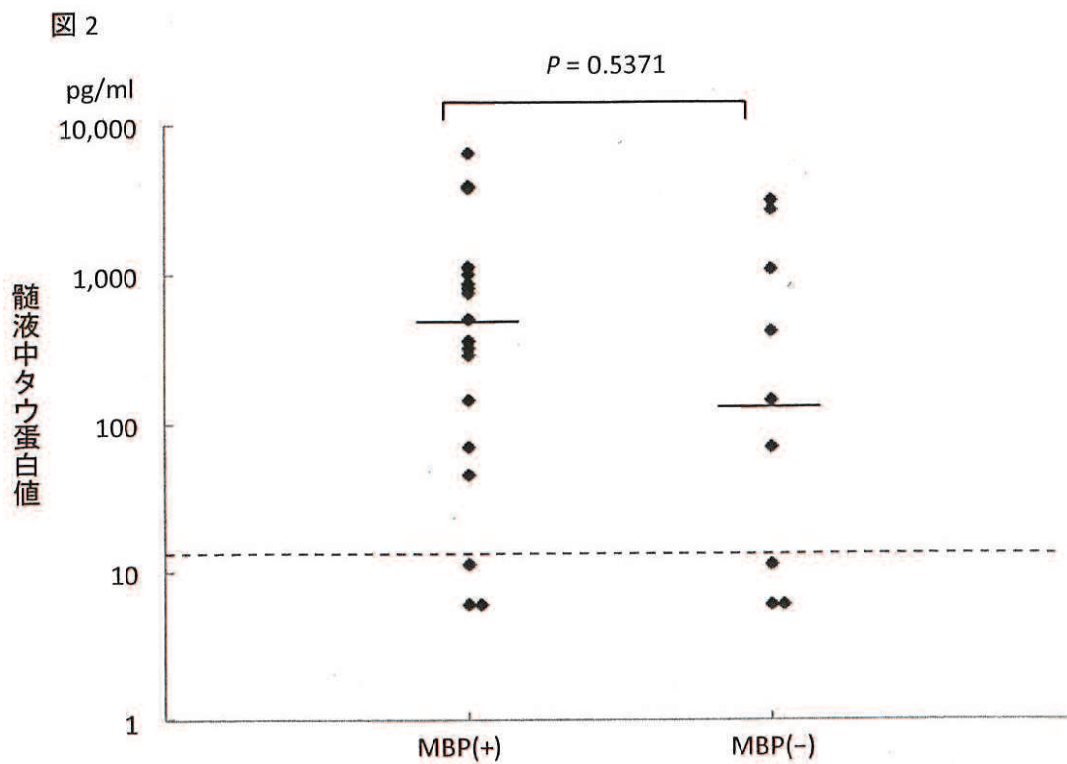


図 2

ADEM 患者における MBP 陽性群(MBP[+], n = 18) と陰性群(MBP[-], n = 9)の髄液中タウ蛋白値

横線は中央値、点線は、カットオフ値

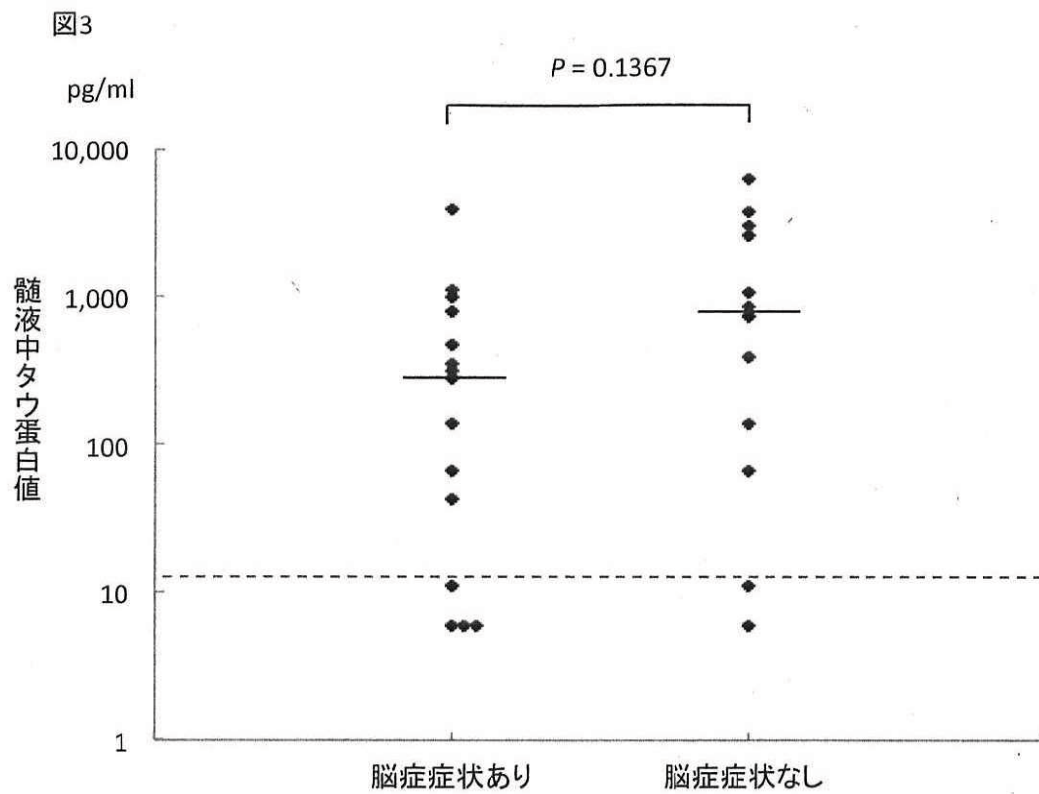


図 3

ADEM 患者において脳症症状を認めた群(n = 15) と認めなかった群 (n = 12)の
髄液中タウ蛋白値

横線は中央値、点線は、カットオフ値

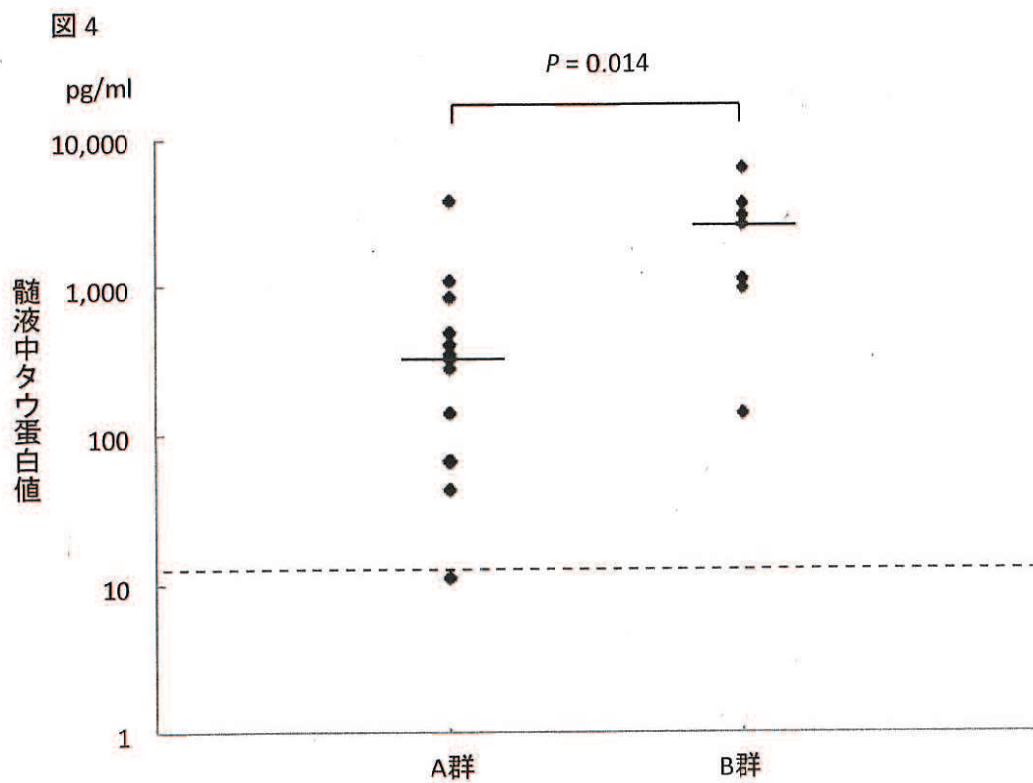


図 4

ADEM 患者において、フォローアップ頭部 MRI の画像病変の残存を認めなかった群 (A 群, n = 13) と病変が残存した群 (B 群, n = 7)

横線は中央値、点線は、カットオフ値

表1 ADEM患者の臨床像

患者番号/年齢/性別	主な症状	脳炎症状の有無	後遺症	頭部MRI画像の残存の有無	髄液中タウ蛋白値 (pg/ml)
1/2歳/男	傾眠傾向	+	-	不明	<12.0
2/3歳/女	視覚低下、体幹失調	-	-	不明	<12.0
3/11ヶ月/女	傾眠傾向	+	-	不明	<12.0
4/13歳/女	意識障害、下肢麻痺	+	-	不明	<12.0
5/4歳/女	けいれん、下肢麻痺	-	-	消失	<12.0
6/8歳/男	傾眠傾向	+	-	不明	<12.0
7/11歳/男	意識障害	+	-	消失	43.9
8/5歳/女	視力障害	-	-	消失	68.5
9/5歳/女	意識障害、歩行障害	+	-	消失	68.5
10/9歳/男	下肢麻痺、尿閉	+	-	消失	142.2
11/12歳/女	視力低下、頭痛	-	-	一部残存	142.2
12/5歳/女	けいれん、発語障害	+	-	消失	281.4
13/7歳/男	けいれん、除脳硬直	+	-	消失	322.4
14/2歳/男	傾眠傾向、小脳失調	+	-	消失	355.1
15/12歳/男	顔面神経麻痺、小脳症状	-	-	消失	404.3
16/11歳/女	けいれん、膀胱傷害	+	-	消失	486.2
17/10歳/男	両下肢痛、尿閉	-	-	不明	740.0
18/2歳/男	意識障害	+	-	不明	797.4
19/6歳/女	視力低下、歩行時ふらつき	-	-	消失	854.7
20/1歳/男	傾眠傾向、失調歩行	+	-	一部残存	985.7
21/3歳/女	左上下肢パリスム	-	-	消失	1075.8
22/7歳/男	意識障害、除脳硬直	+	-	一部残存	1116.8
23/2歳/女	失調歩行	-	-	一部残存	2648.3
24/3歳/女	視力低下	-	-	一部残存	3016.9
25/5歳/女	手指の振戦、頭痛	-	-	一部残存	3713.0
26/14歳/男	傾眠傾向、尿閉	+	尿閉	消失	3844.1
27/9歳/女	視力低下	-	-	一部残存	6309.2

(9) 参考文献

- [1] Tenembaum S, Chitinis T, Ness J, Hahn JS. International Pediatric MS Study Group, Acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2007;68:S23-36.
- [2] Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *J Neuroimmunol* 2011;231:92-9.
- [3] Binder LI, Frankfurter A, Rebhun LI. The distribution of tau in the mammalian central nervous system. *J Cell Biol* 1985;101:1371-8.
- [4] Shahani N, Brandt R. Functions and malfunctions of the tau proteins. *Cell Mol Life Sci* 2002;59:1668-80.
- [5] Ost M, Nylen K, Csajbok L, Ohrfelt AO, Tullerg M, Wikkelso C, et al. Initial CSF total tau correlates with 1-year outcome in patients with traumatic brain injury. *Neurology* 2006;67:1600-4.
- [6] Vandermeeren M, Mercken M, Vanmechelen E, Six J, van de Voorde A, Martin JJ, et al. Detection of tau proteins in normal and Alzheimer's disease cerebrospinal fluid with a sensitive sandwich enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neurochem* 1993;61:1828-34.
- [7] Teunissen CE, Dijkstra C, Polman C. Biological markers in CSF and blood for axonal degeneration in multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2005;4:34-41.
- [8] Rostasy K, Withut E, Pohl D, Lange P, Ciesielcyk B, Diem R, et al. Tau, phospho-tau, and S-100B in the cerebrospinal fluid of Children with multiple sclerosis. *J Child Neurol* 2005;20:822-5.
- [9] Tanuma N, Miyama R, Kumada S, Kubota M, Takanashi J, Okumura A, et al. The axonal damage marker tau protein in the cerebrospinal fluid is increased in patients with acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion. *Brain Dev* 2010;32:435-9.

- [10] Shiihara T, Miyake T, Izumi S, Watanabe M, Kamayachi K, Kodama K, et al. Serum and cerebrospinal fluid S100B, neuron-specific enolase, and total tau protein in acute encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion: a diagnostic validity. *Pediatr Int* 2012;54:52-5.
- [11] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S; International Pediatric MS Study Group. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology* 2007;68:S7-12.
- [12] Ghosh N, DeLuca GC, Esiri MM. Evidence of axonal damage in human acute demyelinating diseases. *J Neurol Sci* 2004;222:29-34.
- [13] LoPresti P, Szuchet S, Papasozomenos SC, Zinkowski RP, Binder LI. Functional implications for the microtubule-associated protein tau: localization in oligodendrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:10369-73.
- [14] Richter-Landsberg C. The oligodendroglia cytoskeleton in health and disease. *J Neurosci Res* 2000;59:11-8.
- [15] Suppiej A, Vittorini R, Fontanin M, De Grandis D, Manara R, Atzori M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children; focus on relapsing patients. *Pediatr Neurol* 2008;39:12-7.
- [16] Neuteboom RF, Boon M, Catstman Berrevoets CE, Vles JS, Gooskens RH, Stroink H, et al. Prognostic factors after a first attack of inflammatory CNS demyelination in children. *Neurology* 2008;71:967-73.
- [17] Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, Shield L, Harvey AS, Kean MJ. Clinical and neuroradiological features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology* 2001;56:1308-12.
- [18] Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow up study of 84 pediatric patients. *Neurology* 2002;59:1224-31.