

## 発達障害の要因に関する研究 免疫学的検討 — 髄液免疫グロブリンの検討 —

二瓶健次 国立小児病院神経科

目的：発達障害の原因についての検索は種々の方面からなされているが、この中で感染免疫学側面からのアプローチも重要な方法の一つである。何故ならば先天性胎内感染、あるいは生後も続く中枢神経系への持続感染が発達障害の重要な要因であることが多いためである。免疫学的アプローチとして血清ウイルス抗体価の測定、免疫グロブリンの測定、尿、髄液などからのウイルスの分離などがウイルスの感染の間接的、直接的証明方法として用いられてきた。さらに中枢神経系へのウイルス感染の結果として脳内での免疫反応が起こっていることを知る方法として髄液中の免疫グロブリンの測定も重要である。前回我々は髄液中の免疫グロブリンのうちIg-Gについて検討したが、今回はIg-G、Ig-A、Ig-Mについて検討したので報告する。

対象と方法：対象は何等かの神経学的症状のために国立小児病院神経科に入院した174例の小児である。男112、女62で、生後1月から15才である。これらの例について髄液の総蛋白と免疫グロブリンについてそくていした。また発達障害の要因のスクリーニングとゆう目的のために、2才以下の発達障害のある59例の児についても検討した。

髄液は腰椎穿刺により得られたものを凍結、濃縮することなく、直ちに測定した。測定方法はlasser nephrometer法を用いた。

Ig-Gについては、Ig-G index (=Ig-G/総蛋白×100)が10%を越すものを上昇とした。またIg-Mについては、0.8 $\mu$ g/dlを軽度上昇、1.0 $\mu$ g/dl以上を上昇とした。

結果：174例の神経疾患のうちIg-Gの上昇を示したものは48例、Ig-Mの軽度上昇を示したものは13例、上昇を示したもの21

例で、Ig-GとIg-Mの両方が上昇したものは11例であった。Ig-Gの上昇を示した98例の内訳はSSPE10例、運動知覚ニューロパチー7、てんかん6、脳炎5、変性疾患5、多発性硬化症2、髄膜炎2、ALD2、その他9であった。Ig-Mの増加を示したものは脳炎5(SSPEを含む)、てんかん3、髄膜炎2、リー脳症2、その他ALD、MCLS、運動知覚ニューロパチーなどがそれぞれ1例であった。

2才以下の発達障害の乳児についてみると、59例中Ig-Gの増加を示したものの7例で、このうち3例に点頭てんかんがみられ、3例にヘルペス、風疹、CMVなどのウイルス感染後のもので、一例は原因不明の発達障害によるものであった。Ig-Mが1 $\mu$ g/dl以上の上昇を示したものは3例でCMV、風疹、MCLS後の障害によるものであった。

Ig-Mの0.8 $\mu$ g/dl-1.0 $\mu$ g/dlの軽度上昇した例は6例に、Ig-GとIg-Mの両方が上昇したものは3例出あった。Ig-Aについてははばつきがあるので今回は省略した。

このうちCMVが関与しているとかがえられる点頭てんかんの例について簡単に述べる。

症例：8月の女児で、生後2月より強直性けいれんあり、コントロール不良であった。

次第に点頭てんかんに移行していった。脳波もヒプスアリスミアを呈してきた。ACTHなどが投与されたが、発作はあまり改善していなかった。生後8月のとき、髄液中のIg-G、とIg-Mの著明な増加を示し、髄液中の総蛋白は正常であった。また同時に測定した髄液中のCMVのIg-G抗体、Ig-M抗体ともに上昇を示し、尿からCMVが分離された。白内障、CTで脳萎縮は見られたが石灰化は見られな

った。なお尿のアミノ酸分析でプロリン、ヒドロキシプロリンの上昇を認めた。これらの所見からCMVが関与する点頭てんかんと考えられた。

治療として、インターフェロン、トランスフェクター、グロブリンがとうよされた。とくに、グロブリンに関してはCMVに対する抗体価の高いものを大量療法で用いられる量(200mg/dl)を点滴にて投与した。

脳液はやや改善され、発作もかなり少なくなったが劇的な効果はみられなかった。しかし尿中のCMVは陰性化した。また髄液中の免疫グロブリンも減少した。

考察：先天性感染の指標として古くから血清中の免疫グロブリンとくにIg-Mの増加の有無が用いられてきた。しかし血清のIg-Mのみでは測定の時期やその程度にも問題があり、先天感染の疑いはもたれるにしても、確信され得ないのが現状であった。この点髄液中の免疫グロブリンは中枢神経系の感染、あるいは免疫反応が起こっていることの証明としてより有用である。Ig-Gの増加は脳内の慢性的持続感染の有ることを示し、Ig-Mの増加は現在も新しい感染が起こっていることを示している。Ig-Mについては、脳血管関門を通過することないため、血清中のIg-Mの増加の有無にかかわらず髄中のIg-Mの増加は意味がある。その多くは0.2mg/dl以下であった。

検討した174例中48例にIg-Gの増加を示し、その陽性率が高いがSSPEや多発性硬化症、脳炎など中枢神経系の感染を示すものが多いためである。

発達障害を示す乳児のなかで髄液中のIg-Gが増加するもので3例に点頭てんかんの例があったことは興味あることとおもわれた。

また点頭てんかんを呈さない例で発達障害を示したものにも4例にIg-Gの増加を示していた。これらのなかで2例にヘルペス、風疹などのウイルス感染がはっきりしていた。

またIg-Mの増加した症例は3例に見られたがそのうちの一例は点頭てんかんであり、2例にウイルスの感染が証明されている。症例として呈示されたものはIg-G、Ig-Mともに

増加した例であるが、この例のように従来原因不明とされていたものの中にもウイルスの感染が関与しているものがあることが推察される。先天性感染の場合はしばしば白内障、脳内石灰化などの症状をていすることが多いが、このような症状がなく、生後しばらくしてから点頭てんかんで発症するようなものにも、髄液の免疫グロブリンの上昇を示しウイルス感染が考えられる例があることが示された。

昨年度の本班会議にて阿部らは点頭てんかんの例でCMVを分離した例を報告していたが、これらの報告と考えあわせて興味あることと思われた。またこのような例のあることは、点頭てんかんの治療に従来ACTHが用いられてきたが、このようにウイルス感染が疑われる例にたいしては慎重にしなければならない。また、グロブリン療法が点頭てんかんにも有用とする報告もあるが、ウイルス感染が関与していると思われる例には、我々の例はあまり有効ではなかったが、試みしてみる価値があるかもしれない。

いづれにしても、髄液中の免疫グロブリンの測定は発達障害の要因としての中枢神経系への感染の有無を知るうえでスクリーニングとしても意義は有るものと思われる。

結語：174例の神経疾患について髄液の免疫グロブリンを測定した。Ig-G indexの増加は48例に、Ig-Mの増加は21例に見られた。

2才以下の発達障害をしめす59例の中7例にIg-Gの増加を、3例にIg-Mの増加を、3例にIg-G、Ig-Mの両者が増加していた。このうち3例に原因不明の点頭てんかんがみられた。またヘルペス、風疹、CMVなどの感染が3例に証明された。

髄液中の免疫グロブリンの測定は発達障害の要因を知るスクリーニング検査として有用と考えられた。



## 検索用テキスト OCR(光学的文字認識)ソフト使用

論文の一部ですが、認識率の関係で誤字が含まれる場合があります



目的: 発達障害の原因についての検索は種々の方面からなされているが、この中で感染免疫学側面からのアプローチも重要な方法の一つである。何故ならば先天性胎内感染、あるいは生後も続く中枢神経系への持続感染が発達障害の重要な要因であることが多いためである。免疫学的アプローチとして血清ウイルス抗体価の測定、免疫グロブリンの測定・尿・髄液などからのウイルスの分離などがウイルスの感染の間接的・直接的証明方法として用いられてきた。さらに中枢神経系へのウイルス感染の結果として脳内での免疫反応が起こっていることを知る方法として髄液中の免疫グロブリンの測定も重要である。前回我々は髄液中の免疫グロブリンのうち Ig-G について検討したが、今回は Ig-G、Ig-A、Ig-M について検討したので報告する。