



潰瘍性大腸炎患者における脳波

—脳—腸相関に着目した病態理解・病勢評価へのアプローチ—

Encephalographic analysis in UC patients ; A novel strategy for understanding its etiology

福永 健^{*1}・武田 正中^{*3}・樋田 信幸^{*1}・應田 義雄^{*1}・吉田 幸治^{*1}
(Ken Fukunaga) (Masanaka Takeda) (Nobuyuki Hida) (Yoshio Ohda) (Koji Yoshida)

大西 国夫^{*1}・神野 良男^{*1}・日下 剛^{*1}・大島 忠之^{*2}・中村 志郎^{*1}
(Kunio Ohnishi) (Yoshio Jinno) (Takeshi Kusaka) (Tadayuki Oshima) (Shiro Nakamura)

三輪 洋人^{*2}・松本 譽之^{*1}
(Hiroto Miwa) (Takayuki Matsumoto)

兵庫医科大学内科学(下部消化管科)^{*1}
兵庫医科大学内科学(上部消化管科)^{*2}
兵庫医科大学内科学(神経・脳卒中科)^{*3}



背景と目的

潰瘍性大腸炎(ulcerative colitis ; UC)は炎症性腸疾患(inflammatory bowel disease ; IBD)の代表的疾患である。UCの病態の発現・進展の原因は遺伝的素因や環境因子、免疫異常など多くの要因が考えられているが、いまだ完全な解明には至っていない。しかしながら、近年、特に免疫学的観点から研究が進められ、多くの知見が得られてきた。UC患者の大腸粘膜は持続性炎症によるリンパ球とその分化した形質細胞の浸潤を基本とするが、活動期にはマクロファージ、好中球、好酸球や肥満細胞の浸潤も伴い、いわゆる“acute on chronic”と称される複雑な像を呈する。体外循環白血球除去療法(leukocytapheresis ; LCA)は、循環末梢血中の顆粒球を半選択的に除去することによる炎症の沈静を狙った急性期UC患者に対する新しい治療アプローチである¹⁾。われわれはUC患者の免疫システムにおいて重要な役割を果たしている末梢血CD4陽性 T-リンパ球、特に

近年、免疫制御性Tリンパ球(regulatory T-cell ; TR)の特異的マーカーとして注目されているCD25^{High}CD4⁺T細胞(以下、TR細胞)²⁾に着目し、同細胞がUCの病態と相関して、さらにLCAと同様にUCに対する体外循環治療である顆粒球吸着療法(granulocyte/monocytapheresis ; GMA)によって即時的に発現が増強(改善)されることを証明した³⁾。しかしながら一方で、UCの病態に関して環境・遺伝といった多くの因子の独立的あるいは相乗的な関与が強く疑われている⁴⁾。

そこでわれわれは、UCの疾患活動性に関して、炎症活動性に加え中枢系神経反応に制御される“腸管機能異常”の存在を考慮し、より包括的な疾患理解を目指したいと考えた。今回、中枢系神経反応の即時的かつ連続的な可視検査として脳波に着目し、炎症活動性因子である末梢血TR細胞発現と組み合わせ、活動期UC患者におけるLCAが脳波に及ぼす影響を評価し、中枢系神経反応と末梢免疫システムの相関を検討した。



対象と方法

LCAを併用して加療した急性期UC患者4例(男:女=3:1)を対象とした。平均年齢・罹病期間はそれぞれ 37.3 ± 13.7 歳・ 4.8 ± 3.5 年であり、平均UC活動性はLichtigerらのclinical activity index(CAI)⁵⁾において 10.7 ± 2.5 点であった。また、全例で5-アミノサリチル酸製剤の経口投与がなされており、3例で経口もしくは経静脈ステロイド投与が併用されていた。1例(Case A, 39歳女性)は過去のステロイド大量投与による副作用(骨粗鬆症)により、ステロイド投与なしにLCAが導入された。LCA導入前の4例の末梢血平均白血球数($8,327 \pm 3,164/\text{mm}^3$)、C反応性蛋白(CRP: $3.25 \pm 4.62\text{mg/dL}$)、赤沈($23.9 \pm 18.3\text{mm}/1$ 時間)であり、症例間で有意差はなかった。

LCAは専用のカラム(Cellsorba EX[®]:旭化成クラレメディカル株式会社)を使用し、患者の両肘窩静脈よりルートを確保、分速30~50mLの速度で60分間施行した。患者末梢血は十分なインフォームドコンセントの下、初回GMA前後5分以内に肘窩静脈から直接採取した。これまでのわ

れわれの方法³⁾に準じて、得られた全血は速やかに蛍光抗ヒトCD4/CD25, モノクローナル抗体で二重染色し、直ちにflow cytometryに供し、cytogram上にてCD25⁺CD4⁺細胞集団のうち特にCD25発現の強い群(CD25^{high}CD4⁺)をgatingし、TR細胞群とした。

同時にLCA施行中の連続的脳波測定(EEG; electroencephalogram)を行うため、独立・静穏状況で閉眼・仰臥位の頭部に12チャンネルシングルプローベを装着した状態でLCAを施行した。脳波測定はNeurofax[®](日本光電工業株式会社)を用いて行った。脳波測定はLCA開始前・終了後にそれぞれ20分間行い、得られた所見はEscharらの分類⁶⁾によって評価(表1)、Grade 1以上を有所見とした。



結果

図1 Aに4例のLCA前後におけるTRの推移を示す。これまでのGMAにおける結果³⁾、同様に60分のLCA終了にTR細胞発現率(% TR)は増強する傾向がみられた。特にCase Aで著明な% TR増強がみられた(図1 B)。また、同症例において

表1. UC患者におけるEEG所見の分類

Grade 0: No pathological activity (病的活動性なし)
Grade 1: Diffuse occasional theta (θ) wave (びまん性・散発性 θ 波)
Grade 2: Diffuse theta (θ) and delta (δ) activity without focal accentuation (焦点強調を伴わないびまん性 θ および δ 波)
Grade 3: Diffuse theta (θ) and delta (δ) activity with accentuation (焦点強調を伴うびまん性 θ および δ 波)
Grade 4: Paroxysmal, generalized bursts of theta (θ) and delta (δ) waves (周期的・普遍的 θ および δ 波のburst)
Grade 5: Paroxysmal, generalized bursts of spikes and waves (周期的・普遍的spike/waveのburst)
Grade 6: Paroxysmal and nonparoxysmal pathology with focal accentuation (周期的・非普遍的な焦点強調を伴う病的波)

(文献6より引用・改変)

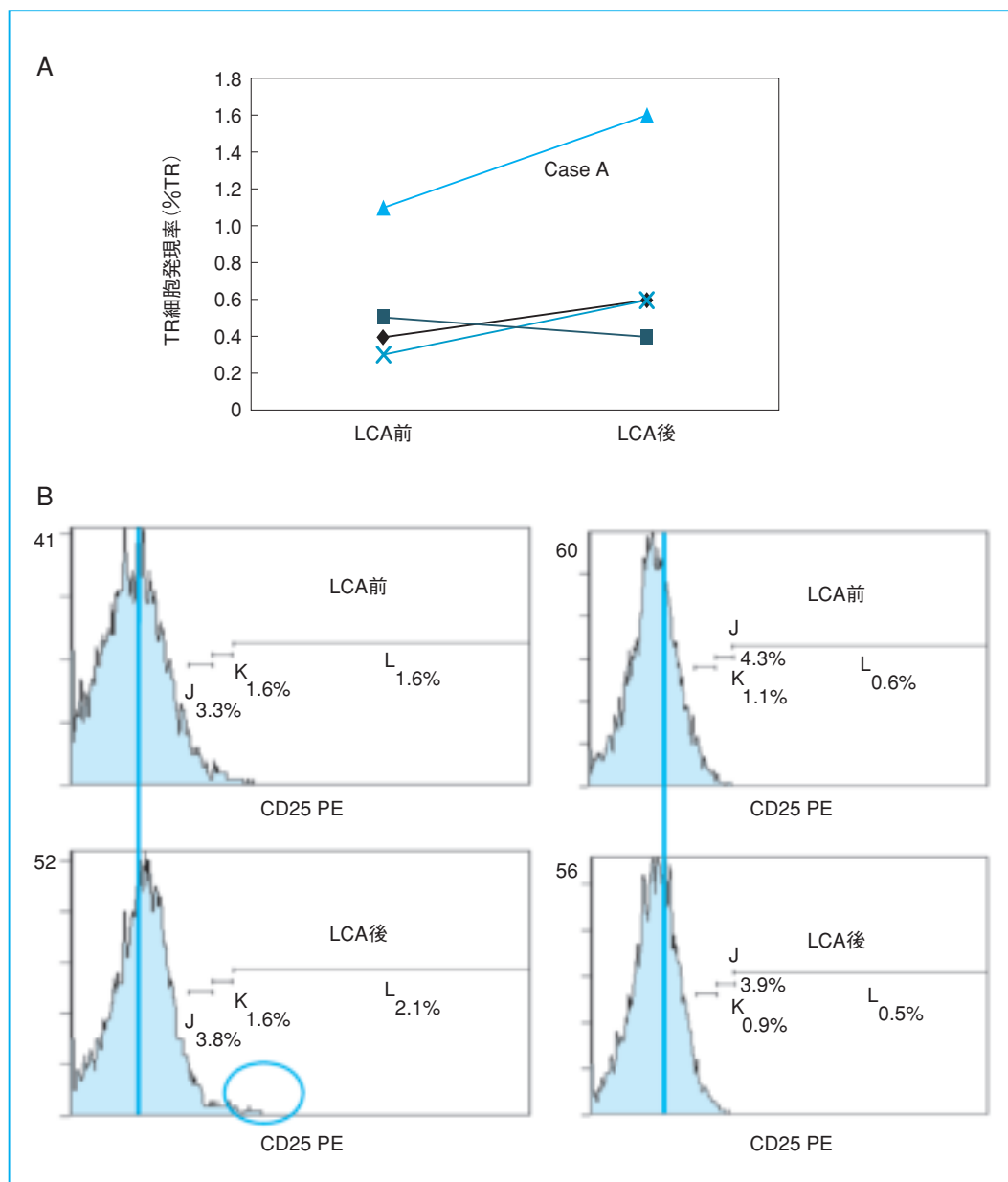


図1. LCA前後における末梢血TR細胞の変化

- A: 全症例のLCA前後の% TRにおける推移を示す。ほぼ全例でLCA直後に% TRは増強されたが、特にステロイドを併用しなかった1例(Case A)で著明であった。
- B: (左) Case AにおけるCD25・CD4二重陽性細胞集団の変化をflow cytometryのcytogram所見で示す。Case Aでは、細胞平均蛍光強度はLCA後に全体に右側に変移し、活動性の増強を示している。さらにTRを表現する(CD25^{high}CD4⁺)細胞集団(丸印)も右側に変移しregulatory活性の増強も同時に示唆された。(右)他症例ではこれらの変化は認められなかった。

LCA施行前でEschar分類のGrade 1, つまり, 10Hz前後の α 波を主体としたEEGにおいて, びまん性・散発性の6~7Hzの θ 波が認められ(図2A), LCA終了直後のEEGではこの θ 波が消失し α 波のみが認められた(Grade 0)(図2B)。その他の症例ではLCA前のEEGに有意な病的所見を認めず(Grade 0), LCA後も変化を認めなかった。



考 察

Escharらは50例のUC患者のEEGを検討し, 健常対照よりも高率に徐波を基調とした異常脳波が検出され(24% vs 8%), さらにEEG上の異常所見の出現が病勢に相関すると報告している⁶⁾。一方, 今回われわれは, 同時にこれまでと同じく病勢に相関することを証明し³⁾, また末梢血%TRを3,000mL/60分間のLCA前後で測定し, 合わせて比較した。

結果, 1症例でLCA直前のEEGで散発的な θ 波出現と, LCA終了直後における同所見の消失が認められた。さらに, 同症例において他症例よ

り著明な%TRの上昇がみられた。本症例におけるEEG所見の変化は中枢系神経の緊張緩和を示唆する所見であり, 末梢免疫システムに作用しUCの活動性抑制に相関するCD25^{high}CD4⁺ Regulatory T-cellの発現増強が示唆する炎症活動性の抑制と併せて考えると, LCAの即時的な抗炎症作用を示唆するのみならず, 急性期UCの病態に脳-腸相関により制御される腸管機能異常が大きな役割を果たしている可能性が考えられ興味深い。下部消化管領域において腸管機能異常を本態とする疾患としては, 過敏性腸症候群(irritable bowel syndrome; IBS)が代表的であり, その原因は内臓知覚過敏であるとされている。しかし, この病態は恒常的に存在するのではなく, 多くはストレス負荷時に出現し視床下部からのCRH(corticotropin releasing hormone)の放出が腸管に対して運動促進に作用するとされている。最近, UC患者の約30%にRome II診断基準によるIBSが当てはまると報告され⁷⁾, 器質的疾患であるUCと機能的疾患であるIBSの間には密接な関係があると想定できる。今回, EEG検査において有所見を得たCase A以外の3症例はいずれも入院・絶

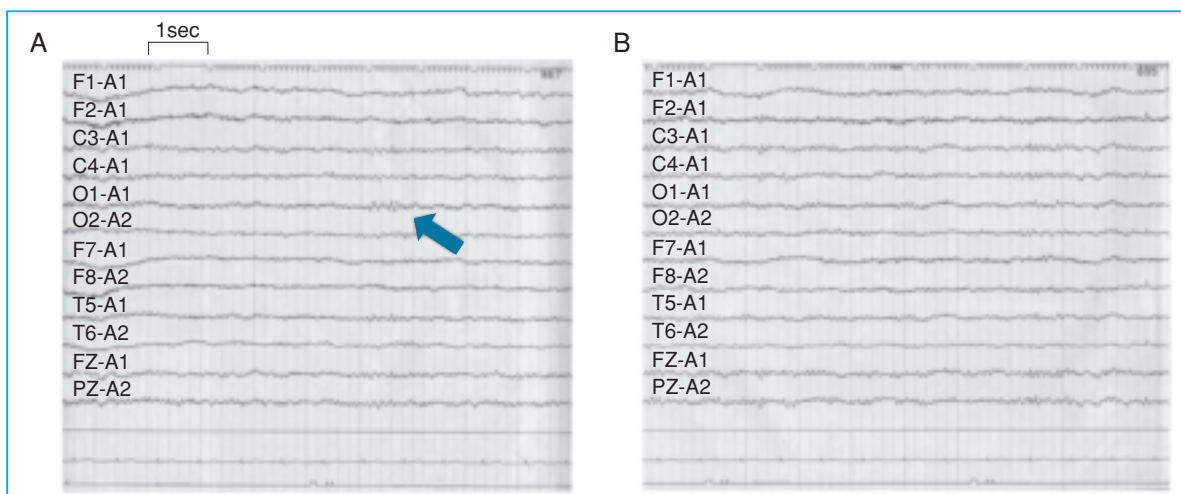


図2. Case AにおけるLCA前後に観察されたEEG所見
LCA前(A)に認められた6~7Hzの θ 波(矢印)が, LCA終了直後(B)では消失していた。

食中のため外来治療中のCase Aと比較して精神的ストレスが緩和されている可能性があり、またCase Aで% TRの増強が著明となったのは他の症例と比較してステロイド剤における持続的免疫抑制が背景になかったことが原因として示唆される。

UCの病態は依然完全には解明されていない。今回の結果は、その病態・病勢を規定する因子には大腸粘膜局所における異常免疫反応以外に精神的ストレスや腸管運動などが直接的・間接的に作用している可能性を示しているのかもしれない。いずれにせよ、今回はpreliminary trialであり今後、さらなる症例蓄積が期待される。

文 献

- 1) Sawada K, Muto T, Shimoyama T, et al : Multicenter randomized controlled trial for the treatment of ulcerative colitis with a leukocytapheresis column. *Curr Pharmaceutical Des* **9** : 307-321, 2003
- 2) Kanai T, Watanabe M : Clinical application of human CD4⁺CD25⁺ regulatory T cells for the treatment of inflammatory bowel disease. *Expert Opin Biol Ther* **5** : 451-462, 2005
- 3) Yokoyama Y, Fukunaga K, Fukuda Y, et al : Demonstration of low-regulatory CD25^{high}CD4⁺ and high-pro-inflammatory CD28⁻CD4⁺ T-cell subsets in patients with ulcerative colitis ; modified by selective granulocyte and monocyte adsorption apheresis. *Dig Dis Sci* **52** : 2725-2731, 2007
- 4) Podolsky DK : Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* **347** : 417-429, 2002
- 5) Lichtiger S, Present DH, Kornbluth A, et al : Cyclosporine in severe ulcerative colitis refractory to steroid therapy. *N Engl J Med* **330** : 1841-1845, 1994
- 6) Eschchar J, Arlazoroff A, Kleinhaus M, et al : EEG in ulcerative colitis. *Digestion* **13** : 49-55, 1975
- 7) Minderhoud IM, Oldenburg B, Wismeijer JA, et al : IBS-like symptoms in patients with inflammatory bowel disease in remission ; Relationships with quality of life and coping behavior. *Dig Dis Sci* **49** : 469-474, 2004