

—— 研究助成報告 ——

## Rasmussen症候群の補体免疫病態の解明から 免疫修飾治療確立に向けた研究

高橋 幸利<sup>1-3)</sup>，西村 成子<sup>1)</sup>，高尾 恵美子<sup>1)</sup>，  
笠井 理沙<sup>1)</sup>，榎田 かおる<sup>1)</sup>

要旨：Rasmussen症候群（RS）の初期の病態には細胞傷害性T細胞の役割が有名であるが，初期から慢性期における補体の関与を検討した。

Bienの診断基準を満たすRS 22症例の髄液を用い，活性化補体（iC3b，C5a，sMAC）とその抑制因子（CD59）をELISAで測定した。焦点性てんかん等で免疫介在性ではない病因の34例の髄液を疾病対照とした。

C5aは慢性期に増加する傾向を示し，CD59は発病初期に低値でその後正常化していく経過が推測された。sMAC（C5b-9）は発病初期に高値で，免疫修飾治療後に低下した。iC3bは疾病対照に比べて高値で，てんかん重積の多い症例で高値をとる傾向を示した。

発病初期にはMAC形成抑制因子であるCD59が低値で，MAC形成が促進し，細胞傷害が誘導されている可能性がある。慢性期にはiC3bが高値でアポトーシス細胞の排除に関与している可能性がある。

てんかん治療研究振興財団 研究年報 2021；32：107-114

Key Words：Rasmussen症候群，活性化補体，膜攻撃複合体，CD59，免疫修飾治療

### 【はじめに】

1958年に，Rasmussenらが術前には予期し得なかった限局性脳炎の組織所見を有する難治部分てんかん手術症例を3例報告したのがRasmussen症候群研究の始まりである<sup>1)</sup>。Rasmussen症候群は，神経症状のない健常者に何らかの先行感染症（上気道炎など）やワクチン接種があった後に限局性に細胞傷害性T細胞を主役とした自己免疫性炎症が起こり，てんかん発作が発症，難治に経過，次第に片麻痺・知的障害などが出現し，MRIでは半球性の萎縮が明らかとなり，適切な治療がないと“寝たきり”となる慢性進行性の疾患である<sup>2-6)</sup>。

我々は，Rasmussen症候群の免疫病態の検

討，早期診断，早期治療，予後の改善を目指す研究を行ってきた。その中で，①細胞傷害性T細胞（CTL）が1次的な脳侵襲の役割を担い，CTLの分泌する髄液中のGranzyme Bが有力なマーカーとなること<sup>7)</sup>，②患者のCTLがNMDA型GluRペプチドのみならず，インフルエンザウィルスペプチドにも反応してGranzyme Bを分泌でき，感染症後の発症メカニズム，あるいは発病後の感染による悪化のメカニズムとなっていること<sup>8)</sup>，③免疫調節遺伝子の*PDCD-1*，*CTLA4*のSNPが発病規定因子となっていて，素因に基づく感染免疫の持続が発病に寄与すること<sup>9)</sup>，④メチルプレドニゾロンパルス治療（MP），タクロリムスなどの免疫修飾治療が発作予後，知的予後，運動機能予後を改善するこ

<sup>1)</sup> 国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター 小児科  
〔〒420-8688 静岡市葵区漆山886〕

<sup>2)</sup> 岐阜大学医学部小児病態学

<sup>3)</sup> 静岡県立大学薬学部



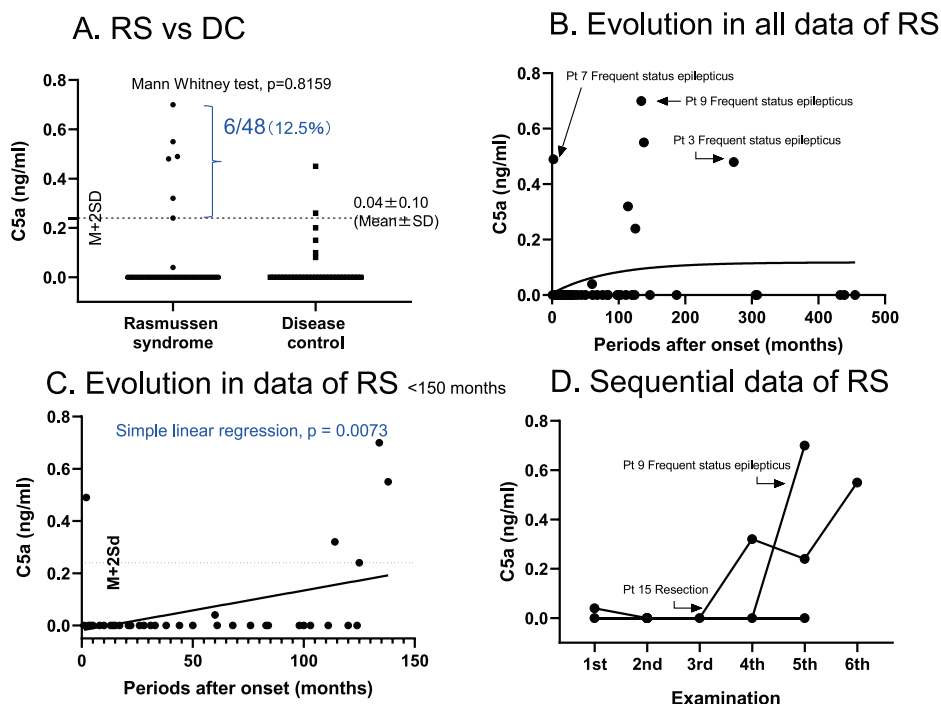


Fig. 2 Rasmussen症候群 (RS) 髄液のC5a  
RS, Rasmussen症候群; DC (Disease control), 疾病対照

染症, 1例は外傷, 1例はその他の感染症が見られた。検査時年齢は $13.6 \pm 10.2$  (10.7-16.5) 歳であった。23検体はMP後の検体で, 32検体はタクロリムス内服後の検体であった。最終観察時のてんかん発作予後は, 日単位13例, 週単位3例, 月単位3例, 年単位2例, 抑制1例であった。最終観察時の運動機能予後は, 四肢麻痺5例, 自力移動可4例, 歩行可6例, 運動障害なし6例であった。最終観察時の認知機能予後 (FSIQ) は $70.8 \pm 25.5$  (57.7-83.9) であった。

疾病対照 (DC) は, 男24例, 女10例からなり, 検査時年齢は $5.2 \pm 7.9$  (2.6-7.8) 歳であった。焦点性てんかん17例, West症候群12例, 分類不能3例, Dravet症候群1例からなっていた。

**2. 疾病対照の活性化補体, 活性化補体抑制因子**  
疾病対照髄液では, iC3b, C5a, sMAC, CD59ともに年齢との関係は認めなかった。

### 3. Rasmussen症候群 (RS) 髄液のC5a

C5aは疾病対照と有意差はないが, 6/48 (12.5%) の検体が疾病対照のM+2SD以上で

あった (Fig. 2)。発病時はゼロの症例が多いが, その後増加し, 100-150か月に高値となる傾向が見られた (Simple linear regression,  $p = 0.0073$ )。C5aは発作頻度との関係は見られなかった。MP使用中の検体ではC5aは全例ゼロであった。

### 4. Rasmussen症候群 (RS) 髄液のCD59

CD59は疾病対照と有意差がなかったが, 42/50 (84%) が疾病対照の平均値以下であった (Fig. 3)。発病から1年以内の発病初期例では10例全例が疾病対照の平均値以下であり, 0.01ng/mlの1例を除いて9例は0.00 ng/mlで, CD59が低値となっていた。発病後5年以降では, 17例中6例は疾病対照の平均値以上で, 11例は平均値以下であった。150か月以内に限ると, 経過とともに増加する傾向を示唆した (Simple linear regression,  $p = 0.0197$ )。CD59は発作頻度との関係は見られず, 免疫修飾治療との関連は見いだせなかったが, 抗発作薬の整理でCD59が増加した症例があった。

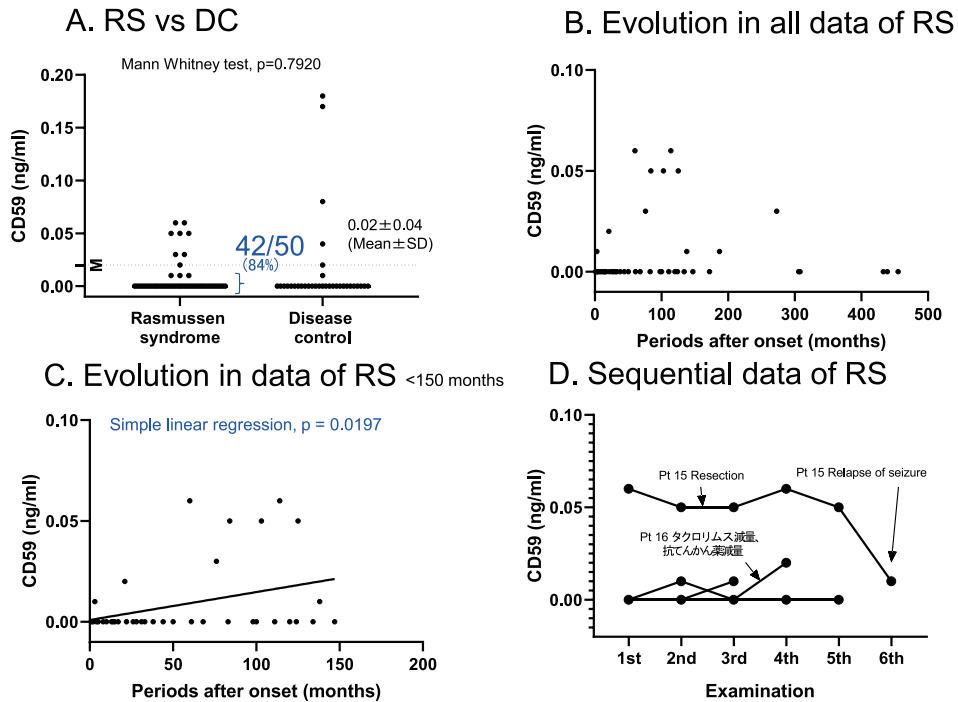


Fig. 3 Rasmussen症候群 (RS) 髄液のCD59  
RS, Rasmussen症候群; DC (Disease control), 疾病対照

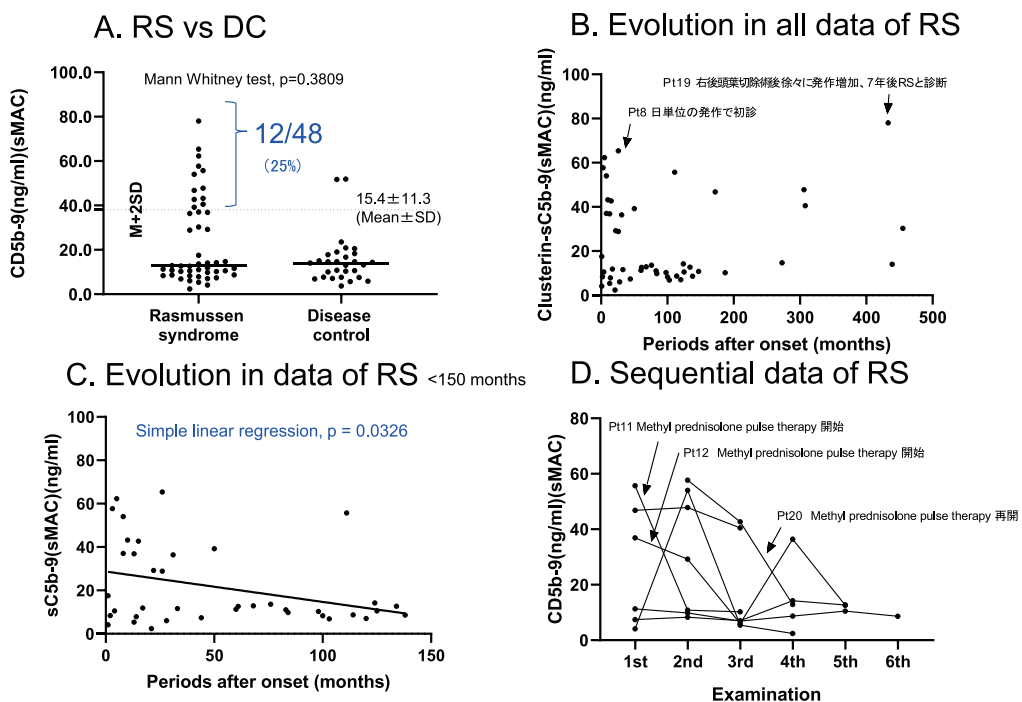


Fig. 4 Rasmussen症候群 (RS) 髄液のC5b-9 (sMAC)  
RS, Rasmussen症候群; DC (Disease control), 疾病対照

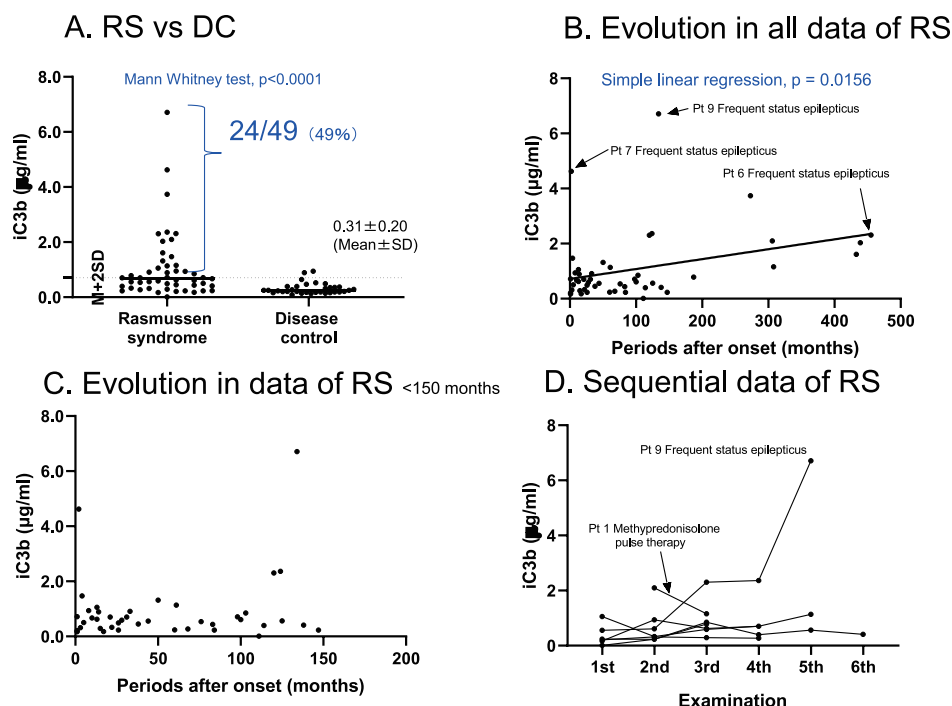


Fig. 5 Rasmussen症候群 (RS) 髄液のiC3b  
RS, Rasmussen症候群; DC (Disease control), 疾病対照

## 5. Rasmussen症候群 (RS) 髄液のsMAC

sMACは疾病対照と有意差がないが、12/48 (25%) が高値であった (Fig. 4)。発病時高値でその後低下する傾向を示唆した (Simple linear regression,  $p=0.0326$ )。発作頻度とは関連がなく、免疫修飾治療による差は見られなかった。経時的にsMACを測定できた症例は5例あり、症例11は55.7ng/mlから定期的なMPとPB減量を経て10.2ng/mlに低下した。症例12は36.4ng/mlからタクロリムス導入、CLB減量中止、PTHとLTG追加を経て12.6ng/mlに低下した。症例16は54.0ng/mlから、タクロリムス導入、LTGとDZP中止して5.4ng/mlに低下した。症例19は78.0ng/mlから定期的MP導入で14.0ng/mlまで低下した。症例20は42.7ng/mlから定期的MP再開とPB増量を経て12.9ng/mlに低下した。

## 6. Rasmussen症候群 (RS) 髄液のiC3b

iC3bは疾病対照に比べて高値で、24/49

(49%) がM+2SD以上であった (Fig. 5)。てんかん重積が頻回の症例で高値で、慢性期に上昇する傾向を示唆した (Simple linear regression,  $p=0.0156$ )。パルス治療で低下する症例があったが、治療の種類による有意差はなかった。iC3bは発作頻度とは無関係にRSで疾病対照に比べて高値であった。

## 【考察】

CD59は補体活性化カスケードの中でC9に作用して、MACの形成を抑制している (Fig. 1)。Rasmussen症候群の髄液CD59濃度は42/50検体 (84%) が疾病対照の平均値以下で、経過を通して低値の症例が多い。特に発病から1年以内の発病初期例では90%が検出できないレベルであった。また、C5b-9 (sMAC) は発病から1年以内の発病初期例では9例中4例 (44.4%) が疾病対照の平均+2SD以上と高値であった。これらの結果から、Rasmussen症候群初期には何らかの理由でCD59低下が中枢神経系で起こ

り、MAC形成抑制が減弱し、増加したMACは細胞膜に穴をあけ、細胞を破壊、進行性の脳萎縮に繋がっていると考えられる。CD59の遺伝的欠損症では、再発性ギランバレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、再発性脳梗塞、慢性溶血を来することが報告されており、MACによる細胞溶解によるとされている<sup>13, 14)</sup>。Rasmussen症候群初期の中枢神経系でのCD59の低下に基づくMAC増加が、細胞傷害の病態に関与していることを支持する。

Rasmussen症候群初期においては、細胞傷害性T細胞のマーカーであるgranzyme Bも発病初期に高値で、細胞膜に穴をあけ、細胞を破壊する<sup>7)</sup>。Rasmussen症候群初期には、MACと細胞傷害性T細胞の相加的な作用で脳萎縮が進行している可能性がある。

EBVやHBVウイルス感染では感染した細胞でCD59の発現低下が起こり<sup>15, 16)</sup>、CMVやHCVなどのウイルスがCD59を取り込むことが報告されている<sup>17)</sup>。Rasmussen症候群初期のCD59の低値は、先行するウイルス感染によりCD59が低下するためかもしれない。しかし、Rasmussen症候群のCD59の低値は慢性期にも継続する症例があり、先行感染症のみでは説明できないかもしれない。発作性夜間ヘモグロビン尿症 (paroxysmal nocturnal hemoglobinuria : PNH) は、後天的なPIGA遺伝子変異を持つ造血幹細胞クローンの拡大によりGPIアンカータンパクが細胞表面から減少する。GPIアンカータンパクのひとつであるCD59の低下-MAC形成が亢進し、血管内溶血などが起こる<sup>18)</sup>。Rasmussen症候群のCD59の低値は、PNHのような後天的な低下の可能性も含めて、今後の検討が必要である。

iC3bは疾病対照に比べて高値で、49%が疾病対照のM+2SD以上で、てんかん重積の頻回な症例で高値であった。iC3bはアポトーシスした細胞などの排除に働くと考えられ、てんかん重積によってアポトーシスした細胞の除去に働いていると考えられた。

経時的にsMACの測定をできた5症例では、治療により全例sMACは低下した。タクロリムス治療で2例が、定期MPで3例が低下した可能

性があり、免疫修飾治療はRasmussen症候群の活性化補体、特にMACによる細胞溶解を防ぐ効果が示唆された。

### 【謝辞】

研究にご協力いただいた患者さん、主治医の先生に深謝します。また、貴重な研究費を授け、頂いたてんかん治療研究振興財団の皆さんに御礼申し上げます。

### 【文献】

- 1) Rasmussen T, Olszewski J, Lloyd-Smith D. Focal seizures due to chronic localized encephalitis. *Neurology* 1958 ; 8 : 435-445.
- 2) Bien CG, Granata T, Antozzi C, Cross JH, Dulac O, Kurthen M, et al.. Pathogenesis, diagnosis and treatment of Rasmussen encephalitis : A European consensus statement. *Brain* 2005 ; 128 : 454-471.
- 3) 高橋幸利, 久保田裕子, 山崎悦子, 松田一己, ラスムッセン脳炎と非ヘルペス性急性辺縁系脳炎, *臨床神経学*, 2008 ; 48 : 163-172.
- 4) 高橋幸利, 植田佑樹, 保立麻美子, 山口解冬, 那須裕郷, 高山留美子, Rasmussen症候群, *小児内科*, 2013 ; 45 (2) : 416-421.
- 5) 高橋幸利, 木水友一, 小池敬義, 堀野朝子, 中川直子, 増刊号 : 免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見- Rasmussen症候群 (脳炎), *日本臨床*, 2015 ; 73 (増刊号7) 619-625.
- 6) Granata T, Hart Y, Andermann F, Rasmussen encephalitis, In : *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*, 6th edition, with Video supplements, edited by Bureau M, Genton P, Dravet C, Delgado-Escueta AV, Guerrini R, Tassinari A, Thomas P and Wolf P, John Libbey, 2019 : 357-377.
- 7) Takahashi Y, Mine J, Kubota Y, Yamazaki E, Fujiwara T. A substantial number of Rasmussen syndrome patients have increased IgG, CD4+Tcells, TNF  $\alpha$ , and granzyme B in CSF. *Epilepsia* 2009 ; 50 : 1419-31.
- 8) 高橋幸利, 西村成子, 高尾恵美子, 笠井理沙, 榎田かおる, 井上有史, Rasmussen症候群の早期診断・効果的免疫調節治療選択に向けた研究,

- てんかん治療研究振興財団研究年報第27集, 2016 ; **27** : 47-56.
- 9) Takahashi Y, Mogami Y, Mine J, Imai K, Koide Y, Matsuda K, et al., Genetic variations of immunoregulatory genes associated with Rasmussen syndrome. *Epilepsy Research*, 2013 ; **107** : 238-243.
  - 10) Takahashi Y, Yamasaki E, Mine J, Kubota Y, Imai K, Mogami Y, et al., Immunomodulatory therapy versus surgery for Rasmussen syndrome in early childhood, *Brain & Development*, 2013 ; **35** : 778-785.
  - 11) Fukuyama T, Takahashi Y, Kubota Y, Mogami Y, Imai K, Kondo Y, et al., Semi-quantitative analyses of antibodies to N-methyl-D-aspartate type glutamate receptor subunits (GluN2B & GluN1) in the clinical course of Rasmussen syndrome, *Epilepsy Research*, 2015 ; **113** : 34-43.
  - 12) He XP, Patel M, Whitney KD, Janumpalli S, Tenner A, McNamara JO, Glutamate receptor GluR3 antibodies and death of cortical cells. *Neuron*. 1998 ; **20** : 153-63.
  - 13) Yamashina M, Ueda E, Kinoshita T, Takami T, Ojima A, Ono H, et al., Inherited Complete Deficiency of 20-Kilodalton Homologous Restriction Factor (CD59) as a Cause of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria, *N. Engl. J Med*. 1990 ; **323** : 1184-1189.
  - 14) Karbani N, Eshed-Eisenbach Y, Tabib A, Hoizman H, Morgan BP, Schueler-Furman O, et al., Molecular pathogenesis of human CD59 deficiency, *Neurol Genet*. 2018 ; **4** (6) : e280.
  - 15) Kawano, M, Tsunoda, S, Koni, I, Mabuchi, H, Muramoto, H, Yachie, A, et al., Decreased expression of 20-kD homologous restriction factor (HRF20, CD59) on T lymphocytes in Epstein-Barr virus (EBV) -induced infectious mononucleosis. *Clin. Exp. Immunol*. 1997 ; **108** : 260-265.
  - 16) Qu Z, Liang X, Liu Y, Du, J, Liu S, Sun W, Hepatitis B virus sensitizes hepatocytes to complement-dependent cytotoxicity through downregulating CD59. *Mol. Immunol*. 2009 ; **47** : 283-289.
  - 17) Yu J, Murthy V, Liu SL, Relating GPI-Anchored Ly6 Proteins uPAR and CD59 to Viral Infection, *Viruses*, 2019 ; **11** : 1060.
  - 18) 植田 康敬, 西村 純一, 発作性夜間血色素尿症 : 病態と治療の最前線, *日内会誌*, 2015 ; **104** : 1397-1404.

