

氏 名 はやし ともひろ  
林 智宏

学位の種類 博士 (医学)

学位記番号 富医薬博甲第 389 号

学位授与年月日 令和 4 年 3 月 23 日

学位授与の要件 富山大学学位規則第 3 条第 3 項該当

教育部名 富山大学大学院医学薬学教育部 博士課程  
生命・臨床医学 専攻

学位論文題目  
Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory  
demyelinating polyneuropathy  
(慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者における  
血清ニューロフィラメント軽鎖について)

論文審査委員

(主査)	教 授	黒田 敏
(副査)	特別研究教授	西条 寿夫
(副査)	特 命 教 授	服部 憲明
(副査)	教 授	西田 尚樹
(指導教員)	教 授	中辻 裕司

論 文 要 旨

論 文 題 目

**Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory  
demyelinating polyneuropathy**

(慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者における  
血清ニューロフィラメント軽鎖について)

富山大学大学院医学薬学教育部  
生命・臨床医学専攻  
脳神経内科

林 智宏

## [目的]

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) は免疫介在性末梢神経障害で、本邦の有病率は 10 万人あたり 1~2 人と比較的希少な疾患である。CIDP は欧州神経学連合/国際末梢神経学会 (EFNS/PNS) ガイドラインでは、典型的 CIDP と非典型的 CIDP に分類される。CIDP 患者の約 3 分の 2 がコルチコステロイド、免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、および血漿交換療法によって改善し、定期的 IVIg 療法による維持療法は、持続的寛解をもたらす、さらなる軸索障害を予防できる。一方、これらの各治療法に抵抗性を有する患者が一定数存在することも分かっている。これまで CIDP の疾患活動性や、治療反応性の指標となる確立されたバイオマーカーは無く、これらを反映するバイオマーカーの確立が急務である。ニューロフィラメント軽鎖 (Neurofilament light chain: NfL) は、中枢および末梢神経系の両方におけるニューロンの主要な細胞骨格タンパク質である。神経細胞傷害を反映し、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アルツハイマー病などの神経疾患などにおいて髄液中の NfL が高値を示すことが知られていた。髄液検査は侵襲が大きく繰り返しの測定は困難であるが、最近高感度測定法が開発され末梢血液中でも測定可能となった。そこで、これまでバイオマーカーの極めて乏しかった CIDP 患者において血液中 NfL (sNfL) が疾患活性および治療反応性のバイオマーカーとなり得るかどうかを検証することを目的とした。

## [方法並びに成績]

新たに診断された 11 名の未治療 CIDP 患者 (男性 5 名、女性 6 名、年齢 59.6 歳、罹病期間中央値 16 週間、典型的 CIDP : 非典型的 CIDP = 7 名 : 4 名)、および年齢を一致させた健常者 7 名を対象とし、高感度測定法である Simoa 法により sNfL を測定した。CIDP 患者は測定時期により次の 3 つの群に分類した。1. 治療前群 (Pre-IVIg) : 未治療の CIDP 患者 (n=11)。2. 治療後群 (Post-IVIg) : IVIg による最初の治療の 1 ヶ月後の CIDP 患者 (n=7)。3. 寛解群 : 6 ヶ月以上の長期にわたり再発がなく、無治療または経口プレドニゾロンまたは免疫抑制剤で治療していた CIDP 患者 (n=9)。CIDP 患者は、検体採取のそれぞれの時期に、sNfL 測定、神経診察、神経伝導検査、重症度スコアを経時的に行い評価を行った。


CIDP 患者の sNfL と髄液 NfL は正の相関を認め (Spearman's  $\rho = 0.78$ ,  $p = 0.004$ )、本測定が有効であることが分かった。治療前の CIDP 患者群の sNfL (平均  $166.6 \pm 337.8$  pg/ml) は、コントロール群 (平均  $12.2 \pm 6.3$  pg/ml) よりも有意に高値であり ( $p = 0.015$ )、治療前の sNfL と比べ、IVIg 療法 1 ヶ月後と寛解期に sNfL は徐々に

減少していた (repeated-ANOVA trend test、 $p=0.002$ )。このことから、疾患活動性の高い時期の CIDP 患者では sNfL は高値であり、疾患活動性を髄液のみでなく血清により評価できることが示唆された。また、sNfL レベルと罹病期間 (CIDP の発症とサンプリングまでの間隔) との間には有意な負の相関関係を認め (Spearman's  $\rho = -0.70$ ,  $p = 0.016$ )、発症早期に sNfL が高値であることが推察された。今後、維持療法中に sNfL を定期的に測定し、もし臨床的再発の前に増加傾向がとらえられたら、臨床的再発のごく初期に急性期治療ができる可能性がある。また、治療 1 か月後に sNfL は減少傾向であるので、病態として軸索障害は 1 か月後に落ち着きつつあると推測され、今後、IVIg 維持療法で、個々の患者の適切な治療間隔決定に役立つ可能性がある。Pre-IVIg から Post-IVIg への sNfL の変化は、経時的な sNfL の変化よりも小さいことから、sNfL は単独では治療反応性のマーカーとは言えなかったが、今後複数のバイオマーカーと相補的に検討することで sNfL を治療反応性との関連につなげたい。典型的 CIDP と非典型的 CIDP で治療前の sNfL に差は認めなかったが、既報告でも認めていない。ただし、Nodopathy である NF-155 抗体陽性例では陰性例より sNfL が高値であるとの報告があり、当院でも症例数を増やして検討する必要がある。

#### [総括]

本研究では我が国の指定難病で、免疫介在性末梢神経障害である CIDP を対象として血液中の NfL が新たなバイオマーカーとなりうるかを検証した。新規に診断した未治療の CIDP 患者 11 名の血液中 NfL を高感度測定法で測定し、髄液中 NfL と比較検討したところ、血液中 NfL は髄液中 NfL と正の相関を示し、さらに CIDP 患者の血液中 NfL は、健常コントロール群よりも有意に高値であった。また大量免疫グロブリン療法 (IVIg) による治療前後での血液中 NfL の減少と臨床症状の改善に有意な相関があることを初めて明らかにした。また、治療前 sNfL レベルと罹病期間に負の相関関係を認め、発症早期に sNfL は高値であった。以上より血液中 NfL は CIDP における疾患活動性を反映するバイオマーカーとなり得ることを明らかにした。臨床的再発の前に血液中 NfL 増加傾向がとらえられたら、早期に急性期治療ができ、新たな軸索障害を予防できる可能性がある。血液中 NfL は髄液検査と異なり、侵襲性が低く繰り返し測定できるので、CIDP の疾患活動性および治療効果を反映するバイオマーカーとして確立されることが期待される。

## 学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏名	林 智 宏
論文審査委員	職名 (主査) 教授 (副査) 特別研究教授 (副査) 教授 (副査) 特命教授	氏名 黒田 敏 西条 寿夫 西田 尚樹 服部 憲明	
指導(紹介)教員	教授	中辻 裕司	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本文の場合は英訳を付記すること)		(判定)	
Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) 患者における血清ニューロフィラメント軽鎖について)		合 格	
(論文審査の要旨)			
<p>【背景と目的】慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)は免疫介在性末梢神経障害で、本邦の有病率は10万人あたり1~2人と比較的希少な疾患である。CIDP患者の約3分の2がコルチコステロイド、免疫グロブリン静注療法(IVIg)、および血漿交換療法によって改善し、定期的IVIg療法による維持療法は、持続的寛解をもたらし、さらなる軸索障害を予防できる。一方、これらの各治療法に抵抗性を有する患者が一定数存在することも分かっている。これまでCIDPの疾患活動性や、治療反応性の指標となる確立されたバイオマーカーは無く、これらを反映するバイオマーカーの確立が急務である。ニューロフィラメント軽鎖(Neurofilament light chain: NfL)は、中枢および末梢神経系の両方におけるニューロンの主要な細胞骨格タンパク質である。神経細胞傷害を反映し、筋萎縮性側索硬化症、多発性硬化症、アルツハイマー病などの神経疾患などにおいて髄液中のNfLが高値を示すことが知られていた。髄液検査は侵襲が大きく繰り返しの測定は困難であるが、最近高感度測定法が開発され末梢血液中でも測定可能となった。そこで、これまでバイオマーカーの極めて乏しかったCIDP患者において血液中NfL(sNfL)が疾患活性および治療反応性のバイオマーカーとなり得るかどうかを検証することを目的とした。</p> <p>【方法】新たに診断された11名の未治療CIDP患者(男性5名、女性6名、年齢59.6歳、罹病期間中央値16週間、典型的CIDP:非典型的CIDP=7名:4名)、および年齢を一致させた健常者7名を対象とし、高感度測定法であるSimoa法によりsNfLを測定した。CIDP患者は測定時期により次の3つの群に分類した。1.治療前群(Pre-IVIg):未治療のCIDP</p>			

患者(n=11)。2. 治療後群(Post-IVIg): IVIgによる最初の治療の1ヶ月後のCIDP患者 (n=7)。  
3. 寛解群: 6ヶ月以上の長期にわたり再発がなく、無治療または経口プレドニゾロンまたは免疫抑制剤で治療していたCIDP患者(n=9)。CIDP患者は、検体採取のそれぞれの時期にsNfL測定、神経診察、神経伝導検査、重症度スコアを経時的に行い評価を行った。

【結果】CIDP患者のsNfLと髄液NfLは正の相関を認め(Spearman's  $\rho=0.78$ ,  $p=0.004$ )、本測定が有効であることが分かった。治療前のCIDP患者群のsNfL(平均 $166.6\pm 337.8$  pg/ml)は、コントロール群(平均 $12.2\pm 6.3$  pg/ml)よりも有意に高値であり( $p=0.015$ )、治療前のsNfLと比べ、IVIg療法1ヶ月後と寛解期にsNfLは徐々に減少していた (repeated-ANOVA trend test,  $p=0.002$ )。このことから、疾患活動性の高い時期のCIDP患者ではsNfLは高値であり、疾患活動性を髄液のみでなく血清により評価できることが示唆された。また、sNfLレベルと罹病期間(CIDPの発症とサンプリングまでの間隔)との間には有意な負の相関関係を認め(Spearman's  $\rho = -0.70$ ,  $p = 0.016$ )、発症早期にsNfLが高値であることが推察された。今後、維持療法中にsNfLを定期的に測定し、もし臨床的再発の前に増加傾向がとらえられたら、臨床的再発のごく初期に急性期治療ができる可能性がある。また、治療1か月後にsNfLは減少傾向であるので、病態として軸索障害は1か月後に落ち着きつつあると推測され、今後、IVIg維持療法で、個々の患者の適切な治療間隔決定に役立つ可能性がある。Pre-IVIgからPost-IVIgへのsNfLの変化は、経時的なsNfLの変化よりも小さいことから、sNfLは単独では治療反応性のマーカーとは言えなかったが、今後複数のバイオマーカーと相補的に検討することでsNfLを治療反応性との関連につなげたい。典型的CIDPと非典型的CIDPで治療前のsNfLに差は認めなかったが、既報告でも認めていない。ただし、NodopathyであるNF-155抗体陽性例では陰性例よりsNfLが高値であるとの報告があり、当院でも症例数を増やして検討する必要がある。

【総括】林 智宏氏は、我が国の指定難病で免疫介在性末梢神経障害であるCIDPを対象として血液中のNfLが新たなバイオマーカーとなりうるかを検証した。その結果、CIDP患者では血液中NfLは髄液中NfLと正の相関を示し、CIDP患者の血液中NfLは健康コントロール群よりも有意に高値であった。大量免疫グロブリン療法 (IVIg) による治療前後での血液中NfLの減少と臨床症状の改善に有意な相関があることを初めて明らかにした。治療前sNfLレベルと罹病期間に負の相関関係を認め、発症早期にsNfLは高値であった。以上より、血液中NfLはCIDPにおける疾患活動性を反映するバイオマーカーとなり得ることを明らかにした。血液中NfLは侵襲性が低く繰り返し測定でき、CIDPの疾患活動性および治療効果を反映するバイオマーカーとして確立されることが期待される。以上より本審査会は本論文を博士(医学)の学位に十分値すると判断した。