

MAG関連ニューロパチーにおける臨床経過と抗MAG抗体価の変動

加藤知也¹⁾ 荻野美恵子 荻野裕 齋藤豊和
金澤直美 坂井文彦

背景

IgM-M蛋白血症を伴うニューロパチーの約半数の症例において、血清中に抗MAG抗体活性を検出し、抗MAG抗体関連ニューロパチーとしてとらえることができる。それらの症例では抗MAG抗体が発症に関与していると考えられているが、臨床症状と抗MAG抗体価の関係を長期にわたり観察した報告は少ない。

目的

MAG関連ニューロパチーにおいて、血清抗MAG抗体価および血清IgM値を測定し、抗体価の変動と臨床症状とを対比し、抗MAG抗体価またはIgM値が病状および治療効果の指標となりうるかを検討した。

対象

臨床症状として、緩徐進行性で四肢遠位部に優位な、左右対称性の感覚障害または感覚・運動障害を呈し、末梢神経伝導速度検査では、遠位潜時の延長、神経伝導速度の遅延を認め、血清抗MAG抗体陽性で、かつ経過を追うことができた7例につき検討した。以下に、これら7例の臨床像を記載した。

表1 症例のまとめ

症例	性	発症年齢	罹病期間	神経学的所見	治療
1	男	69	8年	下肢感覚障害(表在覚-振動覚), 前庭有痛MMT4の筋力低下	cyclophosphamide
2	男	53	2年	手袋・靴下型感覚障害(表在覚-振動覚)	steroid, plasma exchange
3	女	50	7年	下肢感覚障害(表在覚-振動覚)	plasma exchange, IVIG
4	男	40	22年	手袋・靴下型感覚障害(表在覚-振動覚)	plasma exchange
5	女	64	1年	下肢感覚障害(表在覚-振動覚)	plasma exchange
6	男	56	2年	手袋・靴下型感覚障害(表在覚-振動覚), 下肢MMT4の筋力低下	steroid, plasma exchange
7	男	54	4年	手袋・靴下型感覚障害(表在覚-振動覚), 四肢MMT4の筋力低下	steroid, plasma exchange

方法

①ELISAによる抗MAG抗体価の測定：

¹⁾ 北里大学東病院神経内科

ANTI-MAG AUTOANTIBODY EIA KIT

(BUHLMANN LABORATORIES AG社)を用い測定。standards serumを指標に抗体価(Buhlmann Titer Units: BTU)を求めた。

- ②血清IgM値:turbidimetric immunoassayにて測定。
- ③臨床症状の指標:臨床症状として全例が有し、本疾患の特徴でもある感覚障害を改善の指標とした。感覚障害の改善度を経時的に追ひ、軽度改善、中等度改善、著明改善、不変、悪化と評価した。また、抗MAG抗体価および血清IgM値と感覚障害の改善度を比較した。

結果

抗MAG抗体価の変動は臨床症状とは関連しなかった。

(図1)

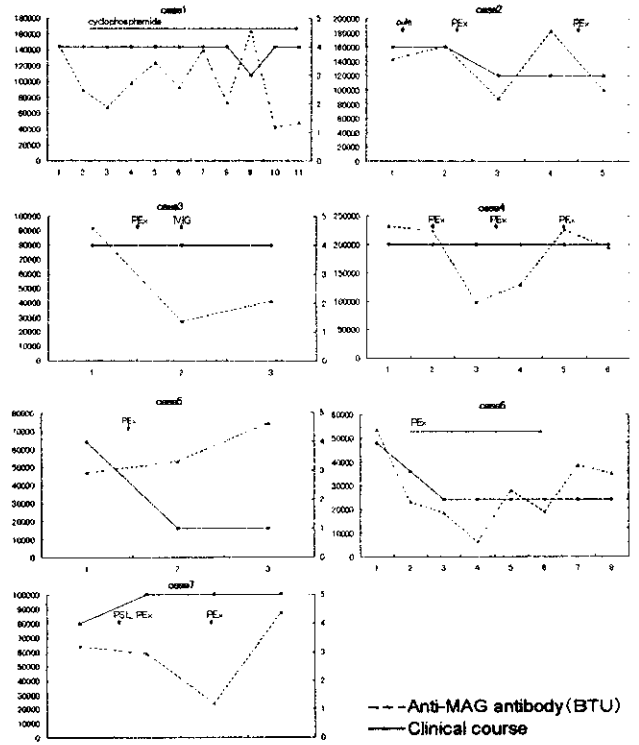


図1 抗MAG抗体価と臨床経過の変動

第1Y軸-抗MAG抗体価 (BTU)、第2Y軸-臨床経過 (1-著明改善、2-中等度改善、3-軽度改善、4-不変、5-悪化)

抗MAG抗体価と血清IgM値は経時的にはほぼ同様に変動した。(図2)

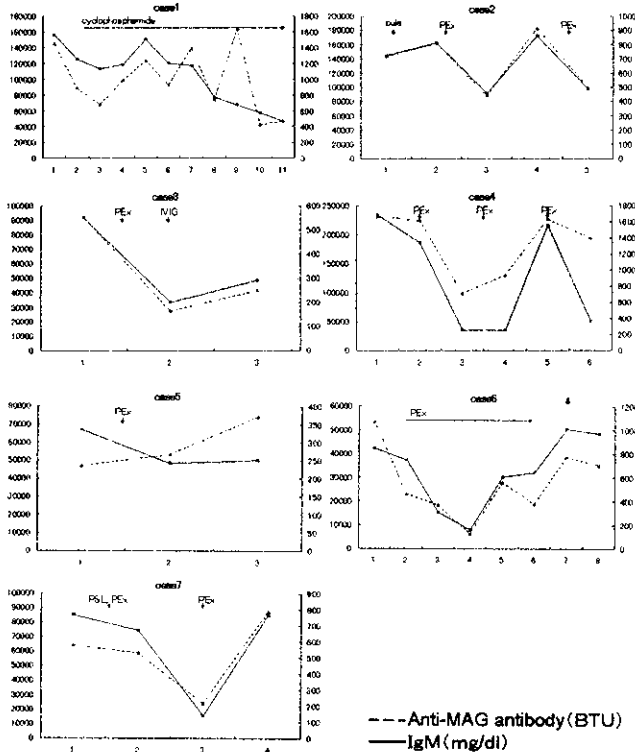


図2 抗MAG抗体価とIgM値の変動

第1Y軸-抗MAG抗体価 (BTU)、第2Y軸-IgM値 (mg/dl)

考察

抗MAG抗体は、疾患特異性が高く、末梢神経生検にて髄鞘主周期線が開大し、同部位にIgMや補体の沈着がみられ、抗MAG抗体を有する症例の血清を用いた受動免疫により、動物にヒトでみられるのと同様な脱髄を惹起し得ることなどの理由により、MAG関連ニューロパチーの神経障害の発症に深く関与していることが推測される。

抗MAG抗体価の変動と臨床症状の関連を検討した報告では、必ずしも臨床症状と相関しないという報告、治療による臨床症状の改善に相関して低下したという報告などが散見されるが、いずれも単一症例の、しかも短期間での報告であり、同一症例での長期にわたる臨床症状の変化と抗MAG抗体価およびIgM値の変化をみた報告は極めて少なく、我々の検索した範囲では以下に示した報告のみである。Nobile-Orazioら¹⁾は、25例のMAG関連ニューロパチーの治療による平均8.5年の長期予後の検討をおこない、経過の初めの抗MAG抗体価と最終時点の神経障害の程度を検討し、病初期の抗MAG抗体の量は予後に関連しないと結論している。Gorsonら²⁾は、平均4.8年の長期経過観察した24例のMAG関連ニューロパチーを検討し、IgM値を25%以上減少させることが持続的改善の予後の

指標となるものの、抗MAG抗体価を減少させることと臨床症状の改善の間には関連はないとしている。いずれの報告も抗体価の経時的な評価はおこなわれていない。一方、Tagawaら³⁾は、1例ではあるが血漿交換療法とシクロフォスファミド静脈内投与による治療が有効であった症例で、抗MAG抗体と同じエピトープを認識するSGPGに対する血清抗体を検討している。治療によりCD57-positive lymphocytes、NK cell activityの改善に伴い抗SGPG抗体も低下し、臨床症状が相関して改善していることより、これらを経時的に測定することが治療効果の判定に有用であると結論している。

今回我々は、7症例の多数例において経時的に臨床症状の変化と抗MAG抗体価およびIgM値の変化を検討した。その結果、抗MAG抗体価と血清IgM値は経時的にはほぼ同様に変動したが、これらの変動は臨床症状とは相関しなかった。この検討結果から、抗MAG抗体は臨床症状の経過とは関連なく推移していると考えられ、抗MAG抗体は発症にはある一定の閾値を越えることが必要であると推測されるが、ニューロパチーの発症後は抗MAG抗体価の増減は症状の変動を反映しないと考えた。従って抗MAG抗体の測定は、臨床診断の確定には極めて重要ではあるが、予後を推測する検討因子としては必ずしも有用でないことが示唆された。

今回検討した症例では、中等度以上の症状改善がみられた症例は7例中2例と少なかった。臨床症状の改善がみられた症例を多数解析すれば、Tagawaらの報告のように抗MAG抗体価と臨床経過が相関する症例が増える可能性があるが、我々の7症例の検討からは、抗MAG抗体とIgM値はほぼ同様に変動していることより、その場合でも抗MAG抗体価の測定より検査が簡単なIgM値の測定を行うことで代用できる可能性があることを指摘したい。

まとめ

抗MAG抗体の測定は、臨床診断の確定には極めて重要ではあるが、予後を推測する検討因子としては必ずしも有用でない。

文献

- 1) Nobile-Orazio et al : Long-term prognosis of neuropathy associated with anti-MAG IgM M-proteins and its relationship to immune therapies. *Brain* 123:710-717, 2000
- 2) Gorson KC et al : Treatment experience in patients with anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *Muscle Nerve* 24:778-786, 2001
- 3) Tagawa Y et al : Parameters for monitoring treatment effects in CIDP with anti-MAG/SGPG IgM antibody. *Muscle Nerve* 24:701-704, 2001

本邦における重症筋無力症治療の現況 —アンケート調査結果—

分担研究者 服部 孝道
(千葉大学医学部神経内科)

研究要旨

班員施設にアンケート調査を施行した。回収した 506 例の内訳は女性 331、男性 175、平均発症年齢は女性 40.7 才、男性 41.5 才だった。全身型症例では原則的に胸腺摘除が施行され (337 例)、術前治療は抗コリンエステラーゼ (ChE) 薬 241 例、ステロイド 129 例、術後は抗 ChE 薬 242 例、ステロイド 232 例などだった。ステロイド術前使用例では早期に寛解を得やすかった。術後増悪は全体の 14.8% (50/337 例)、術後クリーゼは 5.1% (17/337 例) に認められた。球症状を有すると術後増悪を来たしやすいが、術前ステロイド導入群には術後増悪が少なかった。ステロイドの副作用は 108 例 (42.2%) に認めた。本調査において中等症全身型以上の重症度で経過した症例は 4.1% に過ぎず、免疫治療施行が広く施行されている現在、本邦の MG 患者の予後は改善されていると考えられた。

本邦における重症筋無力症治療の現況

—アンケート調査結果—

服部孝道¹⁾

里村洋一²⁾

川口直樹¹⁾

納 光弘³⁾

根本有子¹⁾

目 的

重症筋無力症 Myasthenia gravis (MG) の自己免疫性受容体病としての機序が明らかになるにつれ、治療の原則も従来の抗コリンエステラーゼ薬による対症療法から免疫療法が中心となり、治療成績が向上していると考えられる。そこで、本邦における治療の現況を明らかにするためアンケート調査を施行した。

方 法

免疫性神経疾患に関する調査研究班班員施設に MG 治療の現況についてアンケート調査を施行した。対象は 1999 年 4 月から 2001 年 3 月の間に各施設に受診歴を持つ MG 患者全例である。調査症例につき治療方式、病型、発症から手術までの期間、術後の経過、ステロイド薬による副作用などを検討した。評価は MGFA の臨床分類¹⁾を用いた。

結 果

回収することができた 19 施設 540 例中、記載に不備があったものを除いた 506 例について検討した。女性 331 例、男性 175 例 (1.9:1)、平均発症年齢は女性 40.7 才、男性 41.5 才であり、過去 2 回の本邦の調査^{2,3)}と患者背景に差を認めなかった。

胸腺摘除術を施行されておらず、今後の予定も

ない 153 例 (全症例の 30.2%) 中、MGFA I 度 (眼筋あるいは眼輪筋に症状が限局している) の症例が 94 例、II 度 (軽症全身型) が 53 例と殆どが眼筋型あるいは軽症全身型の症例であった。胸腺摘除術を施行しない理由として多かったものは、症状が眼筋に限局しているため、全身型ではあるが症状が軽微であり安定しているため、あるいは患者が高齢であるため、とする答えが多かった。治療の内容は抗コリンエステラーゼ薬使用が 131 例 (85.6%)、ステロイド薬使用も 69 例 (45.1%) と高率にステロイド薬が使用されていた。

胸腺摘除術を施行された 337 症例 (全症例の 66.6%、平均年齢 39.9 才) の術前治療は抗コリンエステラーゼ薬 241 例 (71.5%)、ステロイド薬 129 例 (38.9%)、単純血漿交換療法 13 例 (3.9%)、二重膜濾過法 22 例 (6.5%)、免疫吸着法 21 例 (6.2%)、免疫抑制薬 0 例 (0%)、術前治療なし 35 例 (10.4%) だった。術後治療は抗コリンエステラーゼ薬 242 例 (71.8%)、ステロイド薬 232 例 (68.8%)、単純血漿交換療法 8 例 (2.4%)、二重膜濾過法 14 例 (4.2%)、免疫吸着法 16 例 (4.7%)、免疫抑制薬 34 例 (10.1%)、治療なし 18 例 (5.3%) であった。

ステロイド薬導入のタイミングは、術前からステロイド薬が使用された例は 129 例 (38.9%)、術後にステロイド薬が導入された例は 125 例 (37.2%) であり、術前後にステロイド薬が併用されなかった症例は 78 例 (23.1%) だった。術後にステロイド薬が導入された 125 例中、87 例 (69.6%) が術後 2 ヶ月以内の早期に導入されていた。

¹⁾ 千葉大学神経内科

²⁾ 千葉大学医学部附属病院医療情報部

³⁾ 鹿児島大学第三内科

ステロイドを術前に使用されていた群（131例）は、ステロイドを術前後を通じて使用しなかった群（78例）と比べて治療前重症度が高い症例が多かった。しかし、術後1年を経た時点での寛解率（MGFA0度に至った率）は31.4%（ステロイドを使用しなかった群は16.7%）と高く、早期に機能改善を得やすかった。

ついで術後増悪に関して検討した。術後増悪は14.8%（50/337例）に認められ、特に増悪ピーク時の重症度はMGFAV度（クリーゼ）が5.1%（17/337例）に認められた。治療前に球症状を有する群では148例中30例（20.3%）に術後増悪を認めたが、球症状が無い群では168例中17例（10.1%）に増悪を認めるに留まっていた。治療前に球症状を有する群において、術前にステロイド薬を用いなかった群75例中19例（25.3%）に、術前にステロイド薬を用いていた群73例中11例（15.1%）に術後増悪を認め、前者に術後増悪例が多かった。術前に球症状を認めなかった群においても術前ステロイド薬を導入しなかった場合47例中6例（12.8%）に術後増悪を来していたのに対して、術前ステロイド薬を導入していた群においては118例中8例（6.8%）に術後増悪を認めたのみであった。一方、ステロイド薬の副作用は108例（42.2%）に認められ、多い副作用は糖尿病36例、高脂血症27例、中心性肥満21例、易感染性16例、病的骨折12例であった。

胸腺摘除術施行後2年を経過した時点においてMGFA0～II度の重症度（寛解～軽症全身型）にある症例は96.3%（182/189例）と高率だった。

考 察

昭和62年に高守らにより施行された疫学調査²⁾と比較・検討した。対象調査期間が本調査においては2年、昭和62年の調査は1年と異なるが、患者背景（性比、年齢）に変化を認めなかった（表1）。

表1 本邦の疫学調査の比較

	平成13年本調査	昭和62年高守ら
対象施設	神経免疫班 班員施設	一般病院、 大学病院
調査期間	1999年4月 ～2001年3月	1987年(1年間)
症例数	506例	1538例
性比 (男対女)	1対1.89	1対1.85
調査時年齢	41.0歳 (平均発症年齢)	40～49歳にピーク

治療において、抗コリンエステラーゼ薬の使用頻度に変化はなかったが、今回の調査では、より広範に免疫治療が施行されるようになっていた（表2）。

表2 治療の変化

	平成13年 本調査	昭和62年 高守ら
抗コリンエステラーゼ薬	76.1%	76.7%
胸腺摘除術	68.8%	54.3%
ステロイド薬	69.9%	49.9%
免疫抑制薬	8.6%	5.3%
血液浄化療法	12.8%	3.7%
放射線治療	1.8%	3.7%

クリーゼを経験した症例は今回の調査においても10.9%存在していたが、日常生活に支障があると思われる、全身型中等症以上の重症度すなわち改善不十分な状態で経過した症例は4.1%と減少しており（表3）、免疫治療施行が広く施行されるにつれてMG患者の機能予後が改善していると思われた。

表3 臨床経過

	平成13年本調 査	昭和62年高守 ら
クリーゼ症例	10.9%	14.8%
改善不十分な症例	4.1%	11.4%

まとめ

本邦におけるMG治療の現況についてのアンケート調査の結果、抗コリンエステラーゼ薬は病型を問わず広範に使用されており、眼筋型MG症例では胸腺摘除術は施行されず、全身型MGでは、軽症で安定している症例や高齢者などを除いて、原則的に胸腺摘除術が施行されていた。胸腺摘除術は全身型MG治療の中心的位置を占めていると思われるが、術前あるいは術後早期にステロイド薬が導入されている症例が多かった。免疫抑制薬は術後のみ導入されていた。

昭和62年の疫学調査と比較して、現在本邦においては免疫治療が広範に施行されるようになっており、MG患者の予後は改善されていると考えられた。なお、ステロイドの導入によって術後増悪の軽減あるいは早期の機能改善が期待されるが、副作用の問題があり今後更に検討すべき問題であると思われる。

謝辞

アンケート調査にご協力いただきました各施設に感謝いたします。

アンケート協力施設：名古屋大学神経内科、金沢大学神経内科、福井医科大学第二内科、名古屋市立大学第二外科、国立療養所宮城病院神経内科、東京医科歯科大学神経内科、九州大学小児科、北海道大学神経内科、鹿児島大学第三内科、長崎大学第一内科、千葉大学神経内科、東京大学神経内科、埼玉医科大学神経内科、新潟大学神経内科、北里大学東病院神経内科、九州大学神経内科、国立精神神経センター国府台病院神経内科、広島大学第三内科、国立療養所宇多野病院神経内科

文 献

1) Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of

America; Jaretzki III A, Barohn RJ, Ernstoff RM et al.: Myasthenia gravis; Recommendations for clinical research standards, *Neurology* 55: 16-23, 2000.

2) 高守正治. 重症筋無力症疫学調査報告. 昭和62年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書, p227-245, 1987.

3) 佐藤 猛. 重症筋無力症のQOLの多施設調査. 平成7年度厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班報告書, p19-21, 1995.

術前ステロイドを用いない重症筋無力症の治療成績

分担研究者 水澤 英洋
(東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学)

研究要旨

本邦では、全身型重症筋無力症に対する拡大胸腺摘出術に際しての術前ステロイド療法の有用性が報告されてきたが、当教室では、原則として術前ステロイドを用いることなく早期の手術を行ってきた。その治療成績について検討した。胸腺腫症例が多数を占めるにも関わらず、従来の報告と比較しても良好な成績と考えられた。術後の経過を通じて、ステロイド治療を必要としない患者は約半数を占め、無視できない割合であった。術前ステロイド療法による長期予後の改善はなく、その意義は術後増悪の頻度減少に限られるが、近年は全身管理技術も向上し術後の悪化を過度に恐れる必要性は低下している。当教室における臨床経験からは、術前ステロイドを使用せずとも適切な術後管理を行うことで、不必要なステロイド長期使用の弊害を避けつつ良好な治療成績を得ることは可能であると考えられる。

術前ステロイドを用いない重症筋無力症の治療成績

水澤 英洋¹⁾ 田中 宏明 山脇 正永

神田 隆 小林 高義 砂盛 誠

目 的

全身型重症筋無力症 (MG) に対しては、拡大胸腺摘出術の有用性が、その完全なエビデンスは未だ得られていないものの²⁾、広く認められ^{1), 5), 8), 9)}、発症早期の施行が推奨されている。従来、本邦では、術前のステロイド療法が術後増悪の発生を減少させる上で有用であることが報告され^{3), 4), 5), 6), 7)}、ルーチンにこれを行う施設もあると考えられるが、必ずしもこれを行わないとする著者^{1), 8), 9)}もあり、見解は一定していない。当教室では、1980年の発症以来、原則として術前ステロイドを用いることなく、早期の拡大胸腺摘出術を行ってきた。当教室における治療成績について検討し、術前ステロイドを行う施設における成績^{3), 4), 5), 6), 7)}との比較を試みる。

方 法

1980年から2001年3月までに当院神経内科病棟に入院し、全身型MGと診断された症例中、入院後に拡大胸腺摘出術を施行され、術後1年ないし5年まで当科外来にて経過観察可能であった25例について、発症から手術までの期間、術前後の治療内容、胸腺組織病理、および術前、術後最も悪化した時、退院時、術後1年、術後5年の時点での重症度を調べた。重症度評価には、MGFAの臨床分類(表1)を応用した¹⁰⁾。

表1 MGFA 臨床分類

class I	眼筋型 (眼輪筋筋力低下も含む)
class II	眼以外の筋の軽度の筋力低下
class III	眼以外の筋の中等度の筋力低下
class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下
class V	気管内挿管 (通常の術後管理を除く)

(class II~IVでは眼症状の程度は問わない)

結 果

症例の内訳は、男性10例(19~59歳)、女性15例(22~69歳)であった。発症から手術までは中央値8ヶ月(3ヶ月~7年)、手術から退院までは平均6.8日(n=19)であった。胸腺腫が15例あり、うち7例が浸潤性であった。術前後の臨床病型は表2に示すごとくで、class IIとclass IIIが大部分を占め、なかでもclass IIIが多かった。ごく軽微なものを含めると大多数の症例(21例)が何らかの球症状を伴っていた。

ステロイドの使用状況は、術前にステロイドを使用した例は2例あり、うち1例は、クリーゼに対し他施設で血漿交換を受けた後にステロイド長期内服を続け、ステロイドミオパチーとなっていた。減量後手術し経過良好であった。他の1例は、医師である患者自身の強い希望でステロイドを服用したが無効で、手術後は著明に改善した。残りの23例中、術後に症状改善の目的でステロイド療法を導入した例は11例、入院中にステロイドを使用しなかった例が12例(全例の48%、術前ステロイド不使用例の52%)であった。そのうち10例(全例の40%)は観察期間を通じてステロイド療法を必要としなかった。術後ステロイドを導入した例の術前重症度が、class IIが3例(27%)、class IIIが8例(73%)であるのに対して、術後ステロイド不使用例の術前重症度は、class IIが6例、class IIIが6例(各50%)で、若干軽症の傾向があったが、画然と分離できるものではなかった。

術後の経過は、術後の最も症状が強い時でもMGFA分類がむしろ改善していたものが12例あり、うち2例は2段階以上改善、10例は1段階改善であった。MGFA分類が不変のものは8例であった。MGFA分類が悪化したものは5例で、いずれも術後クリーゼ(呼吸困難)を呈した。そのうち4例に再挿管が行われ、抜管までに7~14日を要した。この5例の術前の重症度は、class IIが2例、class IIIが3例で、胸腺腫が4例あったが、他の1例は遺残胸腺組織のみを認めた症例で、一定の傾向をなす群とみなすことは困難であった。5例全例に球症状を認めていたが、その程度は軽微なものもあった。術後に血漿交換ないし吸着を行われたものが3例あった。

¹⁾ 東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学

退院時の重症度を入院時と比較すると、MGFA分類が改善したものが20例で、2段階以上改善が3例、1段階改善が17例、MGFA分類が不変のものが5例、MGFA分類が悪化したものはなく、全例がMGFA class II以下であった。死亡例はなかった。

予後については、1年後は24例が状態を確認でき、17例(70%)がMGFA class I以下であった。5年後の評価ができた17例のうち、内服薬なしで無症状のものは2例、薬の内服はしているが無症状のものは5例で、計7例が無症状であった。眼症状のみ(MGFA class I)の例は7例であった。全身症状を呈するもの(MGFA class II以上)は3例(18%)のみであった。5年後の時点では、全例がMGFA分類で1段階以上の改善を示していた。

表2 術前後の臨床病型

MGFA 臨床分類	術前	術後最 悪化時	術後 退院時	術後 1年	術後 5年
症状なし	0	1	1	4	7
class I	0	1	3	13	7
class II	9	14	21	5	2
class III	14	3	0	2	1
class IV	1	1	0	0	0
class V	1	4	0	0	0
total	25	25	25	24	17

考 察

当科における、術前ステロイドを用いない拡大胸腺摘出術の治療成績は、浸潤性のものを含む胸腺腫症例が多数を占めるにも関わらず、術後1年の時点で全身症状のない例が70%を占め、比較的良好と考えられる。症例の選択に偏りのある可能性はあるが、術後も当科外来にて経過観察を要した症例には、むしろ比較的不安定な症例が多いことが想定され、症例の偏りによる影響は過大なものではないと考える。評価法が様々であり、厳密な比較は困難だが、従来の報告^{1), 3), 5), 6), 7)}と比較しても遜色なく良好な成績と考える。術後の入院期間が伊藤らの報告³⁾(非胸腺腫例で16日、胸腺腫例で40日)と比べ若干長い。彼らの報告では術前にステロイド療法を1~2ヶ月以上行っていることを加味すると、入院期間についても大きな差は認められない。

入院期間中ないしその後の外来治療の経過を通じて、ステロイド治療を必要としない患者は、今回の我々の症

例で約半数ないし40%を占め、一般に無視できない割合で存在すると考えられる。従来、術前ステロイド療法は、主として術後増悪の頻度を減少させる目的で推奨されてきたが、近年は集中治療室での全身管理技術も向上し、術後の悪化を過度に恐れる必要性は低下していると考えられる。また、術前に状態改善ないし症状安定を図りたい場合には、現在では血漿交換の選択も可能な施設が多いと考えられる。長期予後に関しては、術前ステロイドの有無による差はないことが報告されており⁹⁾、その意義は、術後増悪の頻度減少に限られるが、術前ステロイドは術後クリーゼを完全に防止しうるものではない^{3), 6)}。また、今回の結果では、術後クリーゼを来す例、あるいは術後ステロイドを導入することになる症例を術前に十分な確度で予想することは困難であると考えられた。従って、術後増悪を懸念することよりも、術後増悪に対し迅速な対応ができる体制を維持すること、また術後ステロイド導入が必要な場合は躊躇せず行うことが重要と考えられる。

経験ある神経内科医であれば、MGにおけるステロイド療法に習熟し、多くの症例を長期にわたり安全に管理できると考えられるが、それでも少なからぬ例に糖尿病、高脂血症、易感染性、病的骨折、不眠等精神症状、あるいはコスメティックな問題などが起こりうることは事実である。ステロイド投与を中止せざるを得ない重大な副作用の頻度は高くないが^{5), 7)}、今回の結果からも明らかのように、現在ではMGは適切に管理されれば比較的予後の良い疾患と考えることが妥当で、術直後のMG症状の軽減のみを理由に、これらの副作用が軽視されて良いものではない。不必要なステロイドの年余にわたる長期内服をさけることは、患者のQOLの観点からも、また、総合的に見た内科的観点からも避けるべきであると考えられる。当科における臨床経験からは、少なくとも大多数の症例では、術前ステロイドを使用せずとも、適切な術後管理を行うことで、良好な治療成績を得ることは可能であると考えられる。

文 献

1) Masaoka A et al.: Extended Thymectomy for Myasthenia Gravis Patients: A 20-year Review. *Ann Thorac Surg* 62, 853-9, 1996.

2) Gronseth GS and Barohn RJ: Practice parameter: Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55, 7-15, 2000.

3) 伊藤ら: 重症筋無力症におけるステロイド・胸腺

摘除併用療法. 臨床神経 23, 338-346, 1983.

4) 平山ら: 重症筋無力症のステロイド・胸腺摘除併用療法—特にステロイド術前・術後投与を中心に—. 神経進歩 30, 160-171, 1986.

5) 小宮山ら: 重症筋無力症における胸腺摘除術の効果—内科的立場より—. 神経内科 32, 13-20, 1990.

6) 原ら: 重症筋無力症 37 例の治療成績—特に術前副腎皮質ホルモン投与の影響—. 神経治療 11, 57, 1994.

7) 新井ら: 全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. 神経治療 12, 437, 1995.

8) 西谷: 副腎皮質ステロイド療法の適応と長期予後. 神経内科 32, 27-36, 1990.

9) 小西: Evidence-based medicine (EBM)の重症筋無力症治療への応用. 神経治療 16, 61-67, 1999.

10) Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of The Myasthenia Gravis Foundation of America; Jaretzki III a et al.: Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. Neurology 55, 16-23, 2000.

筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 自己抗体と重症筋無力症

分担研究者 中村 龍文
(長崎大学大学院医学研究科感染分子病態学)

研究要旨

Hoch らは、運動終板に存在する筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)に対する抗体測定を行い、アセチルコリン受容体抗体陰性 (sero-negative) MG 患者の 70% で MuSK 抗体が検出されると報告した。我々は、sero-negative MG において MuSK 抗体の診断的意義について検討した。Sero-negative MG 患者 14 例 (Osserman 分類 I:2, IIa:6, IIb:6) の血清を用い、COS7 由来の MuSK を ¹²⁵I で標識し、抗 MuSK 抗体測定を行った。その結果、14 例中 3 例で MuSK 抗体が陽性となった。陽性例は Osserman 分類 IIb で、その内 2 例は呼吸不全で気管切開が施行された。3 例中 2 例の運動終板には免疫複合体の沈着が証明された。

筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 自己抗体と重症筋無力症

中村龍文¹⁾ 本村政勝²⁾ 白石裕一²⁾ 岩永 洋²⁾ 辻野 彰²⁾ 江口勝美²⁾
吉村俊朗³⁾ 中尾洋子⁴⁾ 辻畑光宏⁴⁾ Werner Hoch⁵⁾ Angela Vincent⁶⁾

目 的

重症筋無力症 (MG) 患者の10-20%では、血清抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が検出されず [1, 2], sero-negative MGとしてその病態機序の解明が進められてきた [3]. 2001年, Hochらは、運動終板に存在する筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific tyrosine kinase, MuSK) 蛋白をsero-negative MGの標的抗原と考え、抗体測定を行った [4]. その結果, sero-negative MG患者の70%で抗MuSK抗体が検出され、sero-positive MG患者では陽性にならないことを報告した. 本研究では、本邦のMuSK抗体陽性のsero-negative MGの臨床像を明らかにするとともに、神経筋接合部生検の診断的意義について検討した.

方法

抗MuSK抗体測定法は、COS7由来のMuSKを¹²⁵Iで標識し、患者血清を加え、免疫沈降法にてその放射活性を測定した. 抗MuSK抗体価は患者血清10μlが沈澱させうる特異結合量をcpmで表現した.

対象

対象として、sero-negative MG患者14例の血清を用いた. その内訳は、男性5例、女性9例で、平均発症年齢は35.9±15.5歳であった. 病型 (Osseman分類) では、I型: 2例、IIa型: 6例、IIb型: 6例であった. 14例中1例に、画像上前縦隔腫瘍が認められたが、胸腺腫の

1) 長崎大学・院・感染分子病態学, 2) 長崎大学医学部第一内科, 3) 長崎大学医学部保健学科, 4) 春回会長崎北病院, 5) Max-Planck-Institut, Germany, 6) Oxford

University, UK

確定診断には至っていない. すべての症例で神経筋接合部生検が施行され、14例中11例で運動終板に免疫複合体を証明できた.

結 果

1) Sero-negative MG14例中3例で、抗MuSK抗体が陽性となった (Table 1).

2) その3例はOsseman分類IIbで、その内2名は、呼吸不全のために気管切開を施行された. 眼筋型とOsseman分類IIaは、すべて抗MuSK抗体陰性であった.

2) その3例中2例の神経筋接合部では、免疫複合体の沈着が証明され、形態学的破壊像も認められた.

考 察

今回の研究の目的は、1) MuSK抗体陽性MGの臨床像を明らかにすること、2) MuSK抗体陽性MG患者の運動終板の病態を解明することであった.

まず、第一点であるが、今回のMuSK抗体の結果から、症例数は少ないが、3例ともOsseman分類IIbに分類され、球麻痺や呼吸不全を合併していた. 一方、眼筋型MGとOsseman分類IIaでは陽性例はいなかった. 以上より、MuSK抗体は、臨床的に球麻痺や呼吸不全を合併する病態と関連することが示唆された.

さて、次に、MuSK抗体陽性の運動終板であるが、3例中2例で免疫複合体の沈着を証明しえた. これらの症例では、MuSK抗体が補体介在性に運動終板を破壊し、AChRの数を減少させて、MGを引き起こしている可能性が示唆された. 今後、MuSK抗体陽性MGの発症機序を解明するためにも、症例数の積み重ねと共に神経筋接合部でのMuSK自体の量や分布の基礎的研究が必要である.

Table 1

Patient	Age	Sex	Osseman	Endplate	MuSK Ab (<2000 cpm)
K. M.	13	F	II b	positive	2911
J. K.	36	F	II b	negative	14410
H. T.	41	F	II b	positive	14190
H. I.	50	M	II b	positive	1721
N. H.	23	F	II a	positive	1336
S. Y.	46	F	II b	positive	1554
M. Y.	17	F	II a	positive	1338
H. Y.	47	M	II a	positive	1656
H. J.	59	M	II b	positive	1828
K. T.	39	F	II a	positive	1218
M. N.	17	F	II a	negative	1627
W. M.	44	M	II a	negative	1282
T. I.	56	F	I	positive	795
Y. T.	14	M	I	positive	1006

総括

この抗MuSK抗体測定法はsero-negative MG患者の血清学的診断に有用であると考えられた。

謝辞

今回の貴重な症例の臨床資料を御提供頂いた、雪竹基弘先生（佐賀医科大学内科・神経筋）、渋谷統寿先生（国立川棚病院）、そして、松永薫先生（産業医科大学神経内科）に深謝致します。

文献

- 1) Soliven BC, et al. Seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 38:514-517, 1988
- 2) Evoli A, et al. Anti-AChR-negative myasthenia gravis: clinical and immunological features. *Clin Invest Med.* 12:104-109, 1989
- 3) Burges J, et al. Passive transfer of seronegative myasthenia gravis to mice. *Muscle Nerve.* 17:1393-400, 1994
- 4) Hoch W, et al. Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med.* 7:365-368, 2001

胸腺腫の免疫学的機能の解析 (重症筋無力症との関連性についての考察)

分担研究者 藤井 義敬
(名古屋市立大学医学部第二外科)

研究要旨

胸腺腫と重症筋無力症（以下、MG）の合併はよく知られているが、その因果関係は未だ不明である。胸腺腫内には正常胸腺皮質に特異的に認められる CD4⁺CD8⁺ double positive (DP) 細胞が存在することが知られており、胸腺腫の腫瘍上皮細胞には T 細胞の分化誘導能が内在することが示唆されている。そこで、胸腺腫内 T 細胞分化と MG 発症の関連性を検討した。腫瘍内リンパ球中の CD4⁺CD8⁺ DP subset の比率も 0.8%～93.9%と広範囲にわたったが、MG 合併症例では全例で 35%以上であった。CD4⁺CD8⁻ single positive サブセット中の CD3⁺ 細胞の比率の平均値は、MG 合併症例で 60%で MG 非合併症例の 37%に比し有意に高値であった。胸腺腫合併 MG 症例における、胸腺内 T 細胞分化と MG 発症の関連性が示唆された。

胸腺腫の免疫学的機能の解析(重症筋無力症との関連性についての考察)

藤井義敬¹⁾ 奥村明之進²⁾ 門田嘉久²⁾

A. 研究目的

胸腺腫患者の30%に重症筋無力症(以下、MG)が合併するが、その因果関係の詳細は未だ不明である。ところで、胸腺腫内には正常胸腺皮質に特異的に認められるCD4⁺CD8⁺ double positive (DP) 細胞が存在することが知られており、胸腺腫の腫瘍上皮細胞にはT細胞の分化誘導能が内在することが示唆されている。しかしながら、胸腺腫の腫瘍内には、CD3を発現しないCD4⁺CD8⁻ single positive (SP) 細胞(CD3⁻CD4⁺CD8⁻ 細胞、いわゆるImmature CD4⁺ SP細胞)が蓄積しており、胸腺腫内でのT細胞分化には異常があることが知られている。そこで、胸腺腫内T細胞分化における異常とMG発症の関連性の検索、さらにその原因となる分子学的機序の解明を今回の研究目的とした。

B. 研究方法

胸腺腫(89例、MG合併は25例)、および正常胸腺(16例)を用いて以下の研究を行った。

胸腺、あるいは胸腺腫内からリンパ球を採取し、3-color flow cytometryにより、リンパ球表面抗原の評価を行った。

胸腺由来の正常上皮細胞、あるいは胸腺腫由来の腫瘍上皮細胞を初代培養し、Interferon- γ 刺激により上皮細胞にHLA分子を誘導した。誘導されるHLA分子の発現量をflow cytometryにより評価した。

上記で得られた腫瘍上皮細胞からRNAを抽出し、HLA-DRの発現におけるmaster regulatorであるClass II transactivator (CIITA)分子の発現量をRT-PCRにより定量した。

手術により摘出された胸腺および正常胸腺の研究目

的の利用については、研究利用による患者の不利益や危険が無いこと・患者の人権とプライバシーが保護されることを説明し、インフォームドコンセントが得られた上で行われた。

C. 研究結果

- (1) 腫瘍内リンパ球数は $0.4 \times 10^6/\text{1g} \sim 3900 \times 10^6/\text{1g}$ まで広く分布した。腫瘍内リンパ球中のCD4⁺CD8⁺ DP subsetの比率も0.8%~93.9%まで広範囲にわたった。MG合併症例では全例で、腫瘍内リンパ球数が $300 \times 10^6/\text{1g}$ 以上、CD4⁺CD8⁺ DP subsetの比率が35%以上であった。
- (2) CD4⁺CD8⁻ SPサブセット中のCD3⁺細胞の比率(以下、%M4SP)の平均値は、MG合併症例で60%、MG非合併症例の37%に比し高値($p < 0.01$)であった。
- (3) 腫瘍上皮細胞上のHLA-DR発現量は、正常胸腺上皮に比して有意に低下していた。また、腫瘍上皮細胞上のHLA-DR発現量は、%M4SPと有意の正の相関関係を示した。
- (4) 腫瘍上皮細胞上のHLA-DR発現量は腫瘍細胞内のCIITA mRNA量と有意の正の相関関係を示した。

D. 評価

胸腺腫に合併する重症筋無力症の発症機序に関して、HLA-DR発現量が関与することと、遺伝子学的にはCIITAの発現量が関与することが明らかにされたことは本研究分野における大きな進歩である。

ただし今後、胸腺腫患者においては自己免疫疾患の中でも特に重症筋無力症の発症が高いという点で、重症筋無力症と胸腺腫の関連性における特異性をさらに明らかにする必要がある。

¹⁾ 名古屋市立大学医学部第二外科

²⁾ 大阪大学医学部機能制御外科学

E. 結論

重症筋無力症合併胸腺腫は全例、腫瘍内に CD4⁺CD8⁺ DP 細胞を有しており、CD4⁺CD8⁺ DP 細胞誘導能が胸腺腫合併症例においては MG 発症に必須であると考えられる。さらに、CD4⁺ T 細胞分化の評価により HLA-DR 発現レベルを予測すると、重症筋無力症合併胸腺腫では正常胸腺に比し低い、重症筋無力症非合併胸腺腫より高いと予測される。すなわち、重症筋無力症合併胸腺腫内では HLA-DR の発現の軽度の低下により、自己反応性 T 細胞が negative selection されずに positive selection のみを受け、機能的 T 細胞として分化成熟する可能性が考えられる。

また、胸腺腫における HLA-DR の低下は CIITA の発現障害に起因することが明らかとなった。

F. 研究発表

- (1) Okumura M, Fujii Y, Miyoshi S, et al. 3-color flow cytometric study on lymphocytes derived from thymic diseases. *Journal of Surgical Research* 101: 130-137, 2001.
- (2) Okumura M, Miyoshi S, Fujii Y, et al. Clinical and functional significance of WHO classification on human thymic epithelial neoplasms: A study of consecutive 146 tumors. *American Journal of Surgical Pathology* 25:103-110, 2001.

ヒト胸腺細胞における T 細胞ネガティブセレクションの 分子機構 —特に AIF の関与について—

分担研究者 藤井 義敬
(名古屋市立大学医学部第二外科)

研究要旨

ヒト胸腺細胞における negative selection の in vitro 実験モデルとして anti-CD3+CD28 抗体で T 細胞に apoptosis を誘導し、それらの分子機構を解析した。apoptosis は 4-5h 後よりみられ、これは caspase 阻害剤である zVAD.fmk により阻害されたが、完全ではなかった。このことより caspase independent pathway の一つである AIF に注目した。AIF の発現は刺激後 3h 後よりみられ zVAD.fmk の存在により影響が見られなかった。以上のことから T 細胞の negative selection には AIF が関与していることを示した。今後 MG 合併胸腺において apoptosis の機構を解析し、正常とは異なることが証明されれば MG の原因の一つであると考えられた。

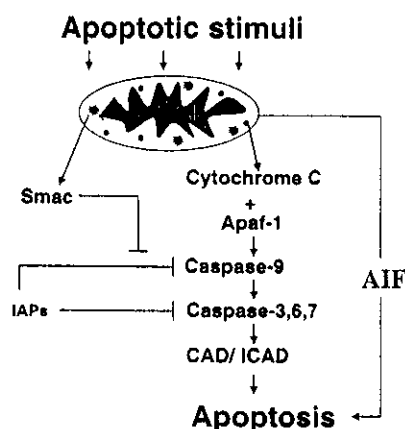
ヒト胸腺細胞における T 細胞ネガティブセレクションの分子機構 -特に AIF の関与について

藤井義敬 小林昌玄

目 的

重症筋無力症 (MG) には胸腺腫や胸腺胚中心形成等の胸腺異常が高率に認められ、胸腺摘出術が有効な治療法として確立している。しかし胸腺摘出術がなぜ有効であるのかは全くわかっていない。胸腺は T 細胞の分化・成熟がおこなわれている臓器で、特に自己反応性の T 細胞が除去される場所であるので、胸腺における自己反応性 T 細胞除去のメカニズムの異常が MG の発症に関係している可能性が十分に考えられる。自己反応性 T 細胞の除去、すなわち negative selection は胸腺細胞中の CD4+CD8+double positive (DP) thymocyte の段階で行なわれる。胸腺 stroma cell が提示する自己 MHC+self peptide に高い affinity を持つ T cell receptor (TCR) を獲得したクローンが negative selection の対象である。すなわち、TCR から強いシグナルが伝達されると最終的に apoptosis が誘導され、そうした DP cell は死滅、除去される。この apoptosis の分子メカニズムには caspase を介した経路の関与が証明されている。しかし caspase 阻害剤を添加した状態でもこの apoptosis は誘導されることから別の因子の関与も現在考えられている。そこで DNA の断片化を引き起こす apoptosis-inducing factor (AIF) に注目した。AIF は caspase 非依存的に mitochondria 膜間腔から細

胞質に放出されて核に移行し、核クロマチンを凝縮し、また large scale の DNA の断片化に関与していると考えられている (図 1)。本研究では胸腺中での negative selection における AIF の関与を明らかにすることを目的とした。



(図 1)

対 象

小児開心術の際、インホームド・コンセントを得た上で、胸腺切除が必要となった症例のヒト正常胸腺から胸腺細胞を抽出し解析に用いた。抽出した T 細胞に negative selection の in vitro の実験モデルとして anti-CD3+CD28 抗体で cross linking することで apoptosis を誘導し、caspase3 の活性、さらに apoptosis body の確認し、同時に caspase inhibitor の存在下での apoptosis への影響および AIF の発現をフローサイトメトリーを用いて解析した。

結 果

negative selection のモデルとしては anti-CD3+CD28 抗体 (各 10ug) で apoptosis を誘導し、caspase3 の活性化、DNA の断片化、apoptotic body を確認した。また pan-caspase inhibitor である zVAD. fmk の存在下における apoptosis に及ぼす影響も解析した (図 2)。

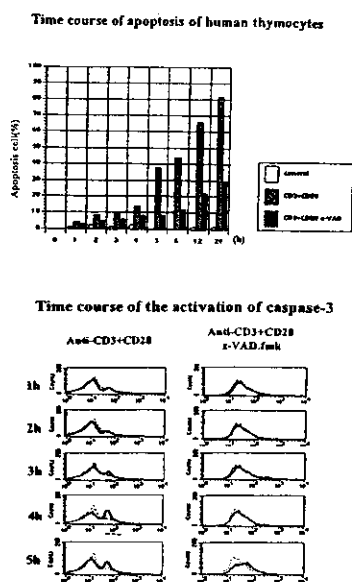


図 2 . Time course of apoptosis human thymocytes and activation of caspase-3

Apoptosis は刺激後 4-5 時間後に誘導され始め、24 時間後には >80% の T 細胞が trypan blue に染色されていた。これは zVAD. fmk の存在下で阻害されていたが、完全に阻害されているわけではなかった。そこで我々は caspase を関与しない経路すなわち caspase independent pathway もこの apoptosis には関与しているのではないかと考え、AIF の発現に注目した。その前に zVAD. fmk が mitochondria の膜電位の変化に関与していないかまた AIF が刺激後何時間後から mitochondria より放出されるのか不明であったために、まず mitochondria の膜電位

の変化を確認した。その結果、mitochondria の膜電位は刺激後 3h 後より変化が見られることが確認された。またこの変化は zVAD. fmk の影響を受けなかった (図 3)。

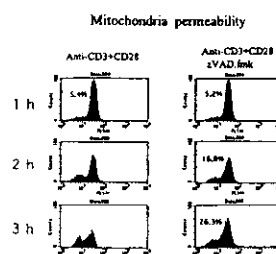


図 3 . Mitochondria permeability

次に AIF の発現をフローサイトメトリーを用い解析した。AIF は zVAD. fmk の影響に関係なく刺激後 3 時間より発現が見られた。Control は刺激を与えていない T 細胞を示す。このことよりこの AIF の発現は mitochondria 内の AIF の発現には影響されず、mitochondria から放出された AIF の発現のみを反映していることを示した (図 4)。

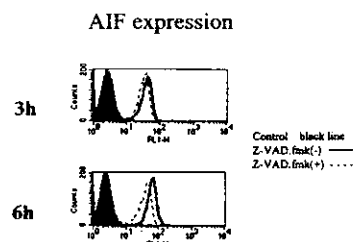


図 4 . AIF expression

考 察

近年我々は MG の原因として胸腺内における negative selection の異常が一因であるのではないかと考え、ヒト胸腺細胞を用い研究をすすめて

きた。今回の解析は *in vitro* における negative selection のモデルとして anti-CD3+CD28 抗体で apoptosis を誘導することが可能であった。さらに caspase-3 の活性が証明された。この結果はマウスなどの動物実験を用いた方法では既に報告されているがヒト胸腺細胞を用いた結果はこれが初めてである。しかし caspase 阻害剤である zVAD. fmk の存在およびトランスジェニックマウスの実験などからこの apoptosis には caspase は必ずしも必須な分子ではなく caspase independent pathway の存在が関与していると報告され、そのなかでも AIF の関与が注目されている。我々の結果からも zVAD. fmk の存在下で apoptosis が誘導され AIF の発現を確認した。これは T 細胞の negative selection には AIF が関与していることを示した。しかし発現を確認しているが本当に核に移行し機能しているかどうかなどの機能的な解析は不明のままである。しかし今後 MG 合併胸腺において apoptosis の機構が正常とは異なることが証明されれば、MG に対する原因追及に大きなインパクトがありまた MG に対する遺伝子導入治療の可能性がひらけると期待できる。

まとめ

ヒト胸腺細胞における negative selection の *in vitro* の実験モデルとして anti-CD3+CD28 抗体で T 細胞に apoptosis を誘導し、それらの分子機構を解析した。

- 1) anti-CD3+CD28 抗体で apoptosis を誘導すると 4-5h 後より誘導され、24h 後には 80%以上の細胞が誘導されていた。これは caspase 阻害剤である zVAD. fmk により阻害されたが、完全には阻害されなかった。

- 2) zVAD. fmk は mitochondria の膜電位の変化には影響を与えなかった。
- 3) AIF の発現は刺激後 3h 後よりみられ zVAD. fmk の存在により影響が見られなかった。以上のことから T 細胞の negative selection には AIF が関与していることを示した。

今後 MG 合併胸腺において apoptosis の機構を解析し、正常とは異なることが証明されれば MG の原因の一つと考えられ、MG に対する遺伝子導入治療の可能性がひらけると期待できる

文 献

- 1) Yoshihiro Kobayashi, Yoshitaka Fujii et al: Developmentally Regulated Expression of Survivin in the Human Thymus. in press.
- 2) N. Bidere et al: Caspase-independent apoptotic pathways in T lymphocytes. Apoptosis 6: 371-375, 2001
- 3) Petra Doerfler et al: Caspase enzyme activity is not essential for apoptosis during thymocyte development. J immunology, 164: 4071-4079, 2000