

表1. 寄生虫性脊髄炎の臨床、検査成績

症例	1	2	3	4	5	6	7
年齢/性	27/男	28/女	50/男	55/男	65/男	27/女	42/女
原因	ブタ回虫	ブタ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫	イヌ回虫
誘因	レバ刺し	レバ刺し	-	仔犬飼育	イヌ肉食	-	-
発症	急性	急性	急性	急性	急性	急性	急性
感覚障害	Lhermitte	Lhermitte	paresthesia	感覚低下	感覚低下	paresthesia	paresthesia
運動障害	-	-	-	-	-	-	+
EDSS	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.5
MRI病巣	C8-T1	C1-4	T10-11	C1-T1	C5-T1	T6-8	C5-T1
Gd造影	+	+	+	+	+	+	+
駆虫薬	有効	有効	有効	有効	未治療	未治療	有効
アレルギー歴	+	-	+	-	+	-	-
IgE (IU/l)	186	397	416	5660	1584	948	512
末梢血好酸球数 (%)	7.7	8.4	3.4	0.2	8.2	5.3	35.6
髄液細胞数 (/μl)	7	7	3	0	2	0	0
蛋白 (mg/dl)	65	28	42	27	37	36	85
好酸球	+(10%)	+(50%)	-	-	-	-	-

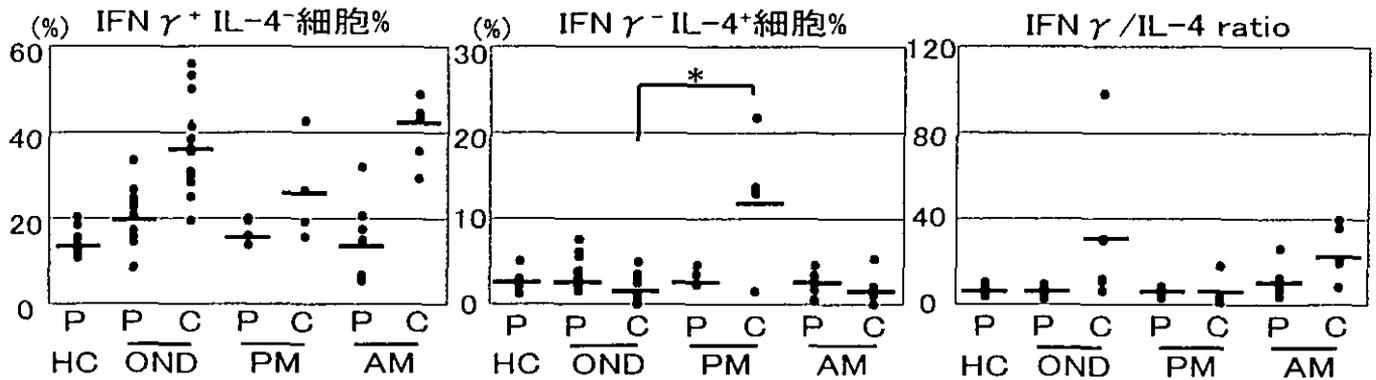
表2. 髄液サイトカイン

(*: p < 0.05/3, 単位pg/ml)

	IL-2	IL-4	IL-6	IL-8	IL-10	IFN-γ	TNF-α	IL-1β
AM (n=14)	0.02	1.05	53.56	17.55	0.25	1.75	0.50	1.08
PM (n=4)	0.04	2.37	31.88	21.55	0.30	1.86	0.35	1.25
OND (n=14)	0.01	0.70	27.15	8.92	0.19	0.63	0.13	0.56

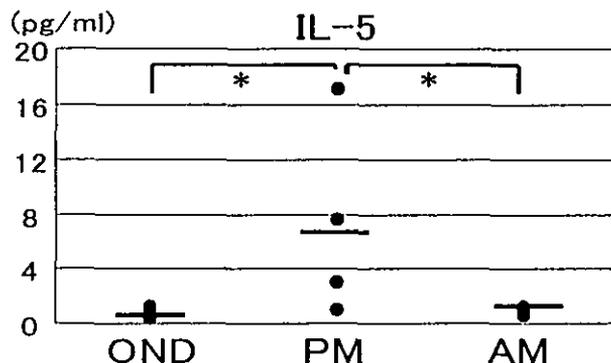
	IL-5	IL-7	IL-12 (p70)	IL-13	IL-17	G-CSF	MIP-1β	MCP-1
AM (n=14)	0.79	0.71	0.03	0.71	3.75	31.19	10.04	127.20
PM (n=4)	7.15	0.48	0.04	1.60	7.79	52.69	9.06	77.57
OND (n=14)	0.75	0.98	0.20	0.24	0.76	25.79	9.46	155.75

図1. CD4陽性T細胞内サイトカイン測定結果



P:末梢血、C:髄液、HC: 健常群、OND: 非炎症性神経疾患、PM: 寄生虫性脊髄炎、AM: アトピー性脊髄炎、*: p<0.05/3

図2 髄液サイトカイン測定結果



OND: 非炎症性神経疾患、PM: 寄生虫性脊髄炎、AM: アトピー性脊髄炎、*: p<0.05/3

厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

HAM/TSP 発症を規定するウイルス因子、宿主因子と病態への作用機構

分担研究者 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経病学講座神経内科・老年病学:納 光弘
共同研究者 同 齊藤峰輝、延原康幸、Amir H. Sabouri、有村公良
同 医療システム情報学:宇宿功市郎
鹿児島大学医学部難治ウイルス研 分子病理:出雲周二

研究要旨: HAM 発症に関連する複数の HLA、non-HLA 宿主要因の解析、変異プロウイルスの分子進化学的解析など一連の解析から、HTLV-I 感染に対する宿主の応答効率の差が HAM 発症に密接に関連していることが示唆された。特に HTLV-I ウイルス量 2% を cut off 値としたときに、感度 80% 以上、特異度 80% 以上で HAM 群と HC 群を区別できることを示した。これら宿主因子、ウイルス因子を考慮した多変量解析から、鹿児島のコホートの約 9 割の HAM 患者を判別できることが明らかとなった。これらの情報は HAM 患者への治療時期選択、キャリアへの治療介入時期の選択に大きな情報を与えるもので、さらに解析を続け、精度の高い HAM 発症予測と治療時期選択を可能にしたい。

A. 目的

HAM は中年女性に多く発症する緩徐進行性の痙性脊髄麻痺で、排尿障害を伴う。また、HAM は HTLV-I 感染者のごく一部に発症し、大部分の感染者は生涯にわたって無症候性キャリアー(HC)として経過する。治療法として副腎皮質ステロイド療法、インターフェロン α 療法が確立され、特にインターフェロン α は治療薬としての保険適応を受けているものの、治療効果、副作用の点で十分ではなく、発病後数年から十数年の経過で歩行不能となる患者が約 40%ほど見られている。より根治的治療につながる HAM 発症機序の解明と、無症候性キャリアーからの発症阻止を最終目標に以下の研究を行なった。

B. 対象・方法

HAM224 例、HC202 例の宿主遺伝子多型の頻度を比較検討した。加えて、ABI Prism 7700™ sequence detector を用いて HTLV-I ウイルス量を定量的 PCR 法により測定した。免疫応答関連因子として HLA、non-HLA 遺伝子の候補遺伝子解析(SNPs、VNTR or CAn repeat など)を行い、HTLV-I ウイルス量と対比した。また、HAM 発症抑制因子である HLA-A2 の有無とプロウイルス量で HAM 患者、HC 計 32 例を 8 群に分け、変異ウイルスの分子進化学的解析を行った。

C. 結果

HLA の解析からは、HLA-A*02、Cw*08 が HAM 発症抑制に、HLA-DRB1*0101、B*5401 が発症促進に関連していることが明らかになった。non-HLA 解析では MMP-9 promoter d(CA)n repeat の延長、aggrecan VNTR 1630bp アリルおよび TNF $\cdot\alpha$ -863A 多型が HAM 発症の危険率を上げる一方で、SDF-1-801A 3'UTR、IL-10 -592A、vitamin D receptor exon 9 Apal 多型が HAM 発

症の危険率を下げるものが明らかになった。IL-15 191C は、HTLV-I ウイルス量が低下している群に多かった。IL-10 -592A は、HAM 発症危険率を下げる的同时に、HC においてプロウイルス量を下げることがあり、これは HLA-A*02、Cw*08 で認められた現象と同じであった。また、HLA、non-HLA 因子の双方で HTLV-I ウイルス量がより低い群に関連する因子、より高い群に関連する因子の存在が示された。これらの因子の作用機序についても検討し、MMP-9 promoter、IL-10 promoter はともに HTLV-I Tax により転写活性化されること、各遺伝子多型が転写活性に影響することを明らかにした。変異ウイルスの分子進化学的解析からは、HC では高ウイルス量群、低ウイルス量群共に HAM 患者より HLA-A2 陽性群で約 5 倍、陰性群で約 1.5 倍 dN/dS 比(非同義アミノ酸置換/同義アミノ酸置換比)が高く、HTLV-I に対する生体内における高い選択圧を示唆しており、これが HAM と HC の CTL 機能の差を反映している可能性が示唆された。さらに HAM と HC を区別できる可能性のある HTLV-I ウイルス量についても検討し、末梢血リンパ球中の感染細胞比率 0.5%ごとに HAM 発症数、HC 数を算出して作成した ROC 曲線から、HTLV-I ウイルス量 2% を cut off 値としたときに、感度 80%以上、特異度 80%以上で HAM 群と HC 群を区別できることを示した。これら宿主因子、ウイルス因子を考慮した多変量解析から、鹿児島のコホートの約 9 割の HAM 患者を判別できることが明らかとなった。

D. 考察

HLA-DRB1*0101 が HTLV-I env gp21 を抗原提示しやすいこと、HTLV-I Tax に対する CTL の dominant epitope (Tax 11-19) が HLA-A2 拘束性であることから、生体内におけるウイルスに対する遺

伝的に規定された免疫応答の効率が HTLV-I 感染の予後に影響することが考えられ、変異ウイルスの分子進化的解析の結果もこの仮説を支持するものであった。遺伝子多型解析において HAM と HC で有意差があった non-HLA 遺伝子についても、各々 HTLV-I Tax の標的遺伝子である、特定の多型がサイトカインの発現効率に影響する等、HTLV-I 感染に対する宿主遺伝子の応答効率に影響を及ぼすことで疾患感受性にかかわっている可能性が考えられた。また、関節軟骨基質や中枢神経系に豊富に存在する細胞外基質構成成分のひとつである aggrecan VNTR 1630bp アリルが HAM において高頻度であったことは、HAM における炎症の場である脊髄 matrix を構成する蛋白の多型が HAM 発症に関連することを示唆しておりきわめて興味深い。

E. 結論

HAM 発症に関連する複数の HLA、non-HLA 宿主要因の解析、変異プロウイルスの分子進化的解析など一連の解析から、HTLV-I 感染に対する宿主の応答効率の差が HAM 発症に密接に関連していることが示唆された。さらに解析を続け、精度の高い HAM 発症予測と治療時期選択を可能にしたい。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sabouri AH, Saito M, Matsumoto W, Kodama D, Farid R, Izumo S, Usuku K, Osame M. A C77G point mutation in CD45 exon 4, which is associated with the development of multiple sclerosis and increased susceptibility to HIV-1 infection, is undetectable in Japanese population. *Eur J Neurol*. 10: 737-739. 2003.
- 2) Furukawa Y, Saito M, Matsumoto W, Usuku K, Tanaka Y, Izumo S, Osame M. Different cytokine production in tax-expressing cells between patients with human T cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis and asymptomatic HTLV-I carriers. *J Infect Dis*. 187: 1116-1125. 2003.
- 3) Furukawa Y, Kubota R, Eiraku N, Nakagawa M, Usuku K, Izumo S, Osame M. Human T-cell lymphotropic virus type I (HTLV-I)-related clinical and laboratory findings for HTLV-I-infected blood donors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 32: 328-334. 2003.
- 4) Takenouchi N, Yamano Y, Usuku K, Osame M, Izumo S. Usefulness of proviral load

measurement for monitoring of disease activity in individual patients with human T-lymphotropic virus type I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neurovirol*. 9: 29-35. 2003.

- 5) Saito M, Braud VM, Goon P, Hanon E, Taylor GP, Saito A, Eiraku N, Tanaka Y, Usuku K, Weber JN, Osame M, Bangham CR. Low frequency of CD94/NKG2A+ T lymphocytes in patients with HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis, but not in asymptomatic carriers. *Blood*. 102: 577-584. 2003.
- 6) Kubota R, Furukawa Y, Izumo S, Usuku K, Osame M. Degenerate specificity of HTLV-1-specific CD8+ T cells during viral replication in patients with HTLV-1-associated myelopathy (HAM/TSP). *Blood*. 101: 3074-3081. 2003.

H. 知的所有権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
特になし。
2. 実用新案登録
特になし。
3. その他
特になし。

HTLV-I 関連脊髄症での IFN- γ 発現亢進における p38 MAP kinase 系の関与

分担研究者 中村龍文¹⁾

共同研究者 福島直美¹⁾、西浦義博²⁾、江口勝美²⁾、山田恭暉³⁾

研究要旨

HTLV-I感染T細胞株での比較解析において phosphorylated (activated)-p38 MAPK の発現が HAM 患者由来株 (高 IFN- γ 産生株)では ATL 患者由来株(低 IFN- γ 産生株) に比較して著明に亢進していることがウエスタンブロット解析で明らかにされ、p38 MAPK の特異的阻害薬である SB203580 処理によって HAM 患者由来株からの IFN- γ 産生は約 50%抑制された。末梢血 CD4 陽性 T 細胞からの IFN- γ 産生も同薬剤処理によって HAM 患者では約 25-80%抑制されたが、対照群ではその抑制は明らかではなかった。さらに、HAM 患者由来株および末梢血 CD4 陽性 T 細胞からの HTLV-I p19 抗原の発現も SB203580 処理によって抑制された。以上の結果より HAM 患者における IFN- γ 発現亢進と HTLV-I の高ウイルス量には p38 MAPK の活性化が一因となっている可能性が考えられた。

研究目的

HTLV-I関連脊髄症 (HAM) 患者末梢血CD4陽性T細胞ではTh1系の代表的サイトカインであるインターフェロン- γ (IFN- γ) の発現が亢進しているのは周知の事実であるが¹⁾、この現象がどのようなシグナル伝達系の活性化に起因しているのか、現在の所不明である。最近、IFN- γ の発現に関与するシグナル伝達分子の一つとして mitogen-activated protein kinase (MAPK) 系の中のp38 MAPKが注目されている²⁾。我々はこのシグナル伝達分子に着目し、IFN- γ 発現との関係においてHAM患者由来HTLV-I感染T細胞株でATL由来HTLV-I感染T細胞株を対照として、比較解析を行なった。さらに p38 MAPK に対する特異的阻害薬SB203580を用いてHAM患者末梢血CD4陽性T細胞からのIFN- γ 産生抑制の検討を行なった。また、HTLV-I 発現と p38 MAPK との関係についても併せて検討した。

研究方法

- 1) 対象：細胞株としてはHAM患者由来IL-2依存性HTLV-I感染T細胞株であるHCT-1およびHCT-4を使用し、ATL患者由来IL-2依存性HTLV-I感染T細胞株KK-1、KOB、およびSO-4を対照とした。また、末梢血での検索ではHAM患者6名(すべて女性)を対象とし、HTLV-I抗体陽性者3名(男性1名、女性2名)およびHTLV-I抗体陰性者4名(男性2名、女性2名)を対照とした。
- 2) IFN- γ 産生能：上記HTLV-I感染T細胞株を 1×10^5 /mlの濃度でIL-2存在下で2日間培養後、培養液中のIFN- γ 濃度をELISA法(Biosource社)にて測定した。
- 3) p38 MAPK 発現の検討：それぞれの細胞株の cell lysate より細胞内蛋白を抽出し、p38 MAPK および phosphorylated (activated)-p38 MAPK (P-p38 MAPK) の発現量をウエスタンブロット法にて解析した。
- 4) SB203580によるIFN- γ 産生抑制およびHTLV-I p19 抗原発現抑制の検討：2)の条件下のHCT-1およびHCT-4の培養系にDMSOのみ、2.5 μ M、5.0 μ M、10 μ Mの濃度のSB203580を同時に添加し、2日間培養。また、HAM

1) 長崎大学・院・感染分子病態学

2) 長崎大学・院・病態解析制御学

3) 長崎大学・院・病態解析診断学

患者および対照患者より末梢血 CD4 陽性 T 細胞を negative selection にて分離し、それぞれ 1×10^6 /ml の濃度にて 10 μ M の SB203580 存在下あるいは DMSO のみの存在下に 3 日間培養。培養後、培養液中の IFN- γ 濃度および HTLV-I p19 抗原量を ELISA 法 (Zeptomatrix 社) にて測定した。

研究結果

- 1) IFN- γ 産生能 : HAM 患者由来 HCT-1 および HCT-4 は ATL 患者由来 KK-1, KOB および SO-4 に比較して明らかに IFN- γ 産生能が亢進していた (表 1)。
- 2) Phosphorylated p38 MAPK の発現 (ウエスタンブロット解析) : HCT-1 および HCT-4 では KK-1, KOB, SO-4 に比較して明らかに Phosphorylated p38 MAPK の発現が亢進していた (図 1)。
- 3) IFN- γ 産生および HTLV-I p19 抗原発現に及ぼす SB203580 の効果 : 高 IFN- γ 産生株である HCT-1 および HCT-4 では SB203580 処理によって用量依存性に IFN- γ 産生が細胞傷害を起すことなく、最大約 50%抑制された (図 2)。さらに、末梢血 CD4 陽性 T 細胞に対する 10 μ M の SB203580 処理によって HAM 患者では IFN- γ 産生は約 25-80%抑制されたにもかかわらず、対照群では IFN- γ 産生抑制は明らかではなかった (図 3)。一方、HTLV-I p19 抗原については 10 μ M の SB203580 処理によって HCT-1 および HCT-4 ではそれぞれ約 50%, 10%発現が抑制された。また、HAM 患者 CD4 陽性 T 細胞では 10 μ M の SB203580 処理によって HTLV-I p19 抗原の発現は約 30-65%抑制された (図 4)。

考察

以上の結果より、HAM 患者における IFN- γ 発現亢進にはその一因として p38 MAPK 系の活性化が強く関与している可能性が示された。この kinase 系は TcR あるいは STAT4 independent にも IFN- γ 発現を制御していると

いう点において、HAM 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞で見られる spontaneous な IFN- γ 発現亢進と合致していると考えられる。一方、HTLV-I の発現・増殖について考えてみると、HTLV-I tax は HTLV-I のプロモーターである LTR に直接に結合するのではなく、転写因子である ATF-2 や CREB を介して結合し、効率のいい HTLV-I の発現・増殖を引き起こすといわれている³⁾。これらの転写因子は p38 MAPK の下流にあり、したがって p38 MAPK の活性化があれば、活性化されていることが予想できる、そのことが HAM 患者における高いプロウイルス量に関係していると考えられた。それで、SB203580 でそのシグナル伝達系を遮断したところ、HTLV-I p19 抗原の発現が抑制され、その結果は HTLV-I の発現・増殖の抑制に起因していると考えられた。HAM 患者において HTLV-I 感染からどのような機序で p38 MAPK の活性化が惹起されるかは不明であるが、HAM 患者における Th1 系の活性化と HTLV-I の高いプロウイルス量には p38 MAPK の活性化がその一因となっている可能性が示された。

結論

HAM 患者における Th1 の活性化と HTLV-I の高いプロウイルス量には p38 MAPK の活性化がその一因となっている可能性が示され、p38 MAPK が HAM における分子治療の molecular target と成り得ることを示していると考えられた。

文献

- 1) Nakamura T. Immunopathogenesis of HTLV-I-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *Ann Med* 32: 600-7, 2000.
- 2) Dong C., et al. MAP kinases in the immune response. *Annu Rev Immunol* 20: 55-72, 2002.
- 3) Franklin A. A., et al. Transactivation by the human T-cell leukemia virus tax protein is

mediated through enhanced binding of activating transcription factor-2 (ATF-2) response and cAMP element-binding protein (CREB). J Biol Chem 268: 21225-31, 1993.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

(表 1)

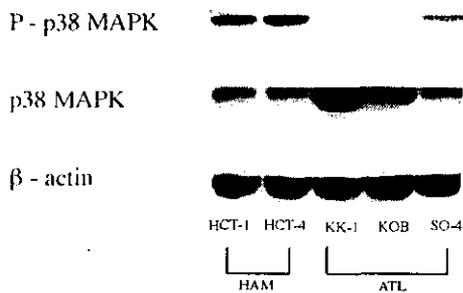
HTLV-I感染T細胞株におけるIFN- γ 産生能

	IFN- γ 値 (IU/ml)
HAM患者由来	
HCT-1	318.00
HCT-4	116.00
ATL患者由来	
KK-1	0.79
KOB	0.66
SO-4	0.77

(測定感度：0.03 IU/ml)

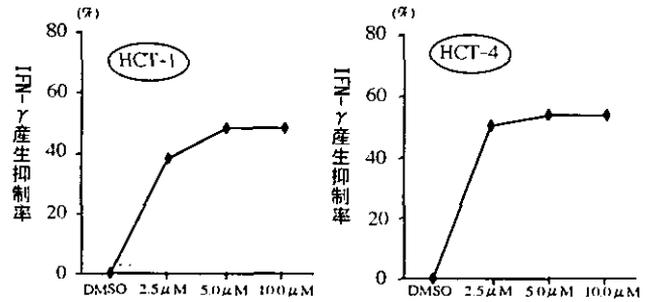
(図 1)

p38 MAPKのウエスタンブロット解析



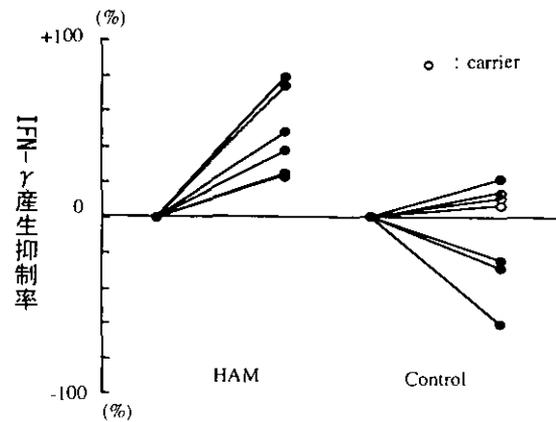
(図 2)

HAM患者由来HTLV-I感染T細胞株におけるSB203580によるIFN- γ 産生抑制効果



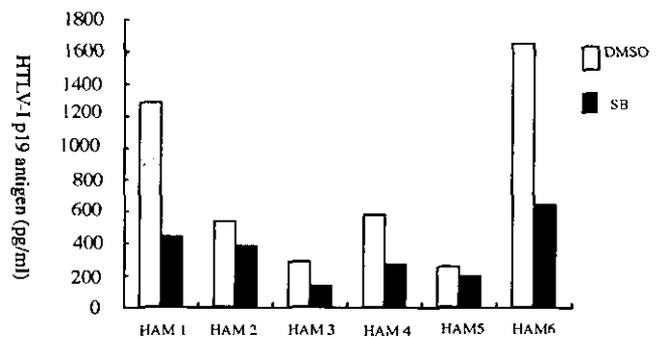
(図 3)

末梢血CD4陽性T細胞におけるSB203580によるIFN- γ 産生抑制効果



(図 4)

SB203580処理によるHTLV-I p19抗原発現の抑制



HAM 患者における CD4+CD25+制御性 T 細胞の異常

分担研究者 出雲周二¹⁾

共同研究者 山野嘉久²⁾、納 光弘²⁾、Steven Jacobson³⁾

研究要旨

HTLV-I 関連脊髄炎 (HAM) 患者において HTLV-I の感染により CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常が引き起こされている可能性を考え検討した。HTLV-I は健常者由来 CD4+CD25+制御性 T 細胞の機能発揮に重要な FoxP3 遺伝子の発現を抑制し、その制御機能を抑制することが示された。また、HAM 患者における CD4+CD25+T 細胞は制御性機能を発揮できず、表面マーカーの解析により HAM 患者において制御性 T 細胞は量的に減少していることが示された。CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常は自己免疫病の原因となることが知られているが、今回の研究は、HTLV-I がその病態を誘導し得る可能性を示唆している。

研究目的

ヒトレトロウイルスである HTLV-I は感染者の一部に HTLV-I 関連脊髄炎 (HAM)、ぶどう膜炎、多発性筋炎、シェーグレン症候群、関節炎などの自己免疫疾患様全身性炎症性疾患を引き起こすことが知られている。近年免疫自己寛容の維持に CD4+CD25+制御性 T 細胞が重要な役割を果たしており、CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常は自己免疫病の原因となることが報告されている。これまで HTLV-I は CD4+CD25+T 細胞にトロピズムを有することが示唆されているため、我々は HAM 患者において HTLV-I の感染により CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常が引き起こされている可能性を考え、検証した。

研究方法

1) CD4+CD25+T 細胞に HTLV-I が優位に感染していることを定量的に検証するために、HAM 患者末梢血単核球(PBMC) を CD4+、CD4+CD25+、CD4+CD25-、CD4+CD45RO+、CD4+CD45RO-、CD8+、CD8+CD25+、CD8+CD25-の分画に分け、それぞれの HTLV-I プロウイルス量を定量的 PCR 法にて測定し比較した。

2) CD4+CD25+制御性 T 細胞の制御機能の発揮に重要であると報告されている FoxP3 遺伝子について、CD4+CD25+T 細胞と CD4+CD25-T 細胞を HAM 患者群 (n=13) 及び健常コントロール群 (n=13) より FACS sorting にて分離、それぞれの FoxP3 遺伝子発現量を定量的 RT-PCR 法にて測定し、比較検討した。

3) HTLV-I による FoxP3 遺伝子発現への影響を調べる為、HTLV-I tax 遺伝子を FACS sorting にて分離した健常者 CD4+CD25+T 細胞に

1) 鹿児島大学難治ウイルス研分子病理
2) 鹿児島大学大学院医歯総合研究科神経内科
3) 米国 NIH 神経免疫部門

Nucleofection 法を用いて移入し、FoxP3 遺伝子発現量の変動を調べた。

4) 健常者における CD4+CD25^{high} 制御性 T 細胞は細胞増殖抑制機能を有することが知られているが、HTLV-I 感染によるその機能への影響を調べるために、FACS sorting にて分離した健常者由来 CD4+CD25^{high}T 細胞に HTLV-I *tax* 遺伝子を移入し、その前後の細胞増殖抑制機能を比較検討した。

5) HAM 患者における CD4+CD25+T 細胞の機能を調べるため、CD4+CD25+T 細胞と CD4+CD25-T 細胞を FACS sorting にて分離し、それぞれの増殖能力を検討した。さらに CD4+CD25^{high}T 細胞が制御性機能を有するか検討するために、HAM 患者 CD4+CD25^{high}T 細胞の、健常者由来 T 細胞の増殖に与える影響について調べた。

6) 健常者末梢血において CD4+CD25+T 細胞は CD69、CD152 (CTLA-4)、GITR (glucocorticoid-induced TNFR family gene)などの T 細胞活性化マーカーを発現しており、特に CTLA-4 と GITR はその制御性機能の発現に重要であることが報告されている。また、CD4+CD25+制御性 T 細胞は、IL-2、IFN- γ らの Th1 系サイトカイン産生が低いことも報告されている。CD4+CD25+T 細胞におけるこれらの表面抗原とサイトカインの発現様式を、HAM 患者群と健常コントロール群にて比較した。

研究結果

1) HAM 患者において HTLV-I は CD4+CD25+T 細胞のほとんどに感染していた。

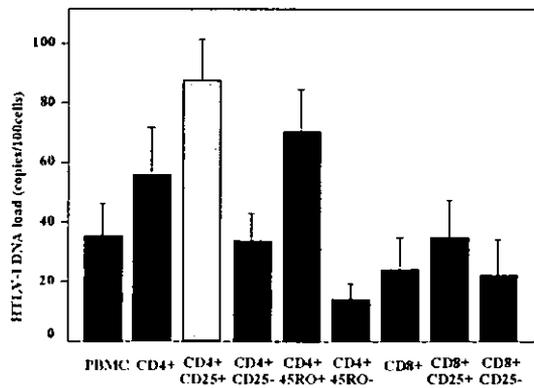


図1：HAM 患者 PBMC 各分画ごとの HTLV-I プロウイルス量

2) 従来マウスの系において報告されているのと同様、ヒトにおいても FoxP3 遺伝子発現量は CD4+CD25+T 細胞において CD4+CD25-T 細胞より高発現であった。HAM 患者においても同様の傾向が認められたが、HAM 患者由来 CD4+CD25+T 細胞における FoxP3 遺伝子発現量は健常コントロール群由来 CD4+CD25+T 細胞の発現量より低値であった。

3) 健常者由来 CD4+CD25+T 細胞への HTLV-I *tax* 遺伝子移入により、FoxP3 遺伝子発現は抑制された。

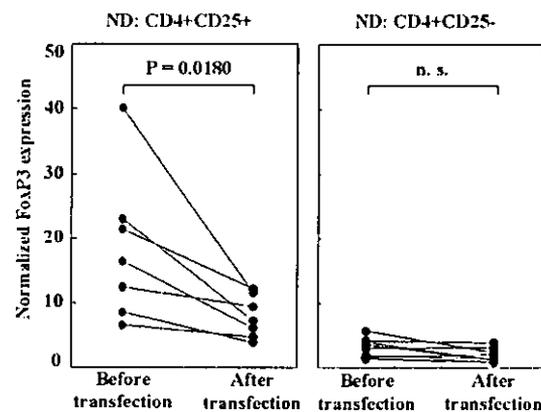


図2：HTLV-I *tax* 遺伝子による FoxP3 遺伝子発現の抑制

4) 健常者由来 CD4+CD25+T 細胞は、CD4+CD25-T 細胞に比べて非特異的的刺激に対

して弱い増殖活性を示した。また、健常者由来 CD4+CD25^{high}T 細胞は、CD4+CD25-T 細胞の増殖を抑制する効果を示したが、HTLV-I tax 遺伝子移入により、その細胞増殖抑制効果は減弱した。

5) HAM 患者由来 T 細胞は、ユニークなことに刺激なしに自発的に増殖し、その増殖活性は健常者と異なり CD4+CD25+T 細胞が、CD4+CD25-T 細胞に比べて強い細胞増殖能力を示した。また、HAM 患者由来 CD4+CD25^{high}T 細胞は制御性機能（細胞増殖抑制効果）を示さなかった。

6) 表面抗原とサイトカインの発現様式に関しては、T 細胞活性化マーカーの一つである HLA-DR の発現は HAM 患者由来 CD4+CD25+T 細胞において健常者より亢進しているにもかかわらず、制御性 T 細胞の抑制機能に重要な役割を果たしているとして報告されている CTLA-4、GITR、CD69 の発現は HAM 患者由来 CD4+CD25+T 細胞ではほとんど認められなかった。また、健常者由来 CD4+CD25+T 細胞ではほとんど認められない IL-2、IFN- γ などのサイトカイン産生が、HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞では異常に亢進していた。

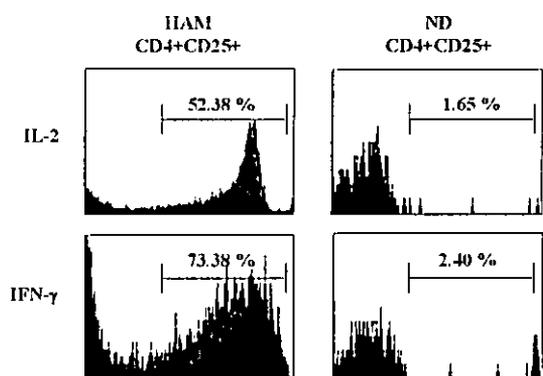


図3 : HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞のサイトカイン発現様式

考察

HAM 患者は、ぶどう膜炎、シェーグレン症候群、関節炎などを高頻度に合併していることが報告されており、これらの自己免疫疾患様全身性炎症性疾患を引き起こす背景として、何らかの共通する病態の存在が考えられる。近年、免疫自己寛容の維持に CD4+CD25+制御性 T 細胞が重要な役割を果たしており、CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常は自己免疫病の原因となることが報告されている。今回、我々は HTLV-I の感染により CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常が引き起こされ、HAM やぶどう膜炎、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患様全身性炎症性疾患の発症に関与している可能性を考え、検証した。

これまで HTLV-I はメモリー (CD45RO+) CD4+T 細胞にトロピズムを有すると考えられていた。一方で、CD4+CD25+T 細胞にもトロピズムを有することを示唆する報告も見られていた。今回、定量的 PCR 法を用いて検証したところ、HTLV-I はメモリー (CD45RO+) CD4+T 細胞にトロピズムを有しているが、それ以上に CD4+CD25+T 細胞により高率に感染していることが証明された。

HAM 患者において制御性 T 細胞の異常が存在するか調べるために、制御性 T 細胞に特異的に発現し、その制御機能の発揮に重要であると報告されている FoxP3 遺伝子について、その発現量を定量的 RT-PCR 法にて検討したところ、HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞では健常者に比べてその発現量が低下していることが示された。この結果は以下の 2 つの可能性

を示唆している。(1) HTLV-I が直接 FoxP3 遺伝子の発現に影響を及ぼしている。(2) HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞の集団において制御性 T 細胞が量的に少ない為に見かけ上低い。そこで、我々はまず一つ目の可能性について検討するために、HTLV-I *tax* 遺伝子を健康者由来 CD4+CD25+T 細胞に移入してその影響を検討したところ、FoxP3 遺伝子発現は抑制され、さらにその制御機能も抑制された。これらの結果は、HTLV-I が CD4+CD25+制御性 T 細胞に感染しウイルスを発現するとその機能異常を誘導する可能性を示唆している。

実際に HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞の機能について調べたところ、興味深いことに、健康者 CD4+CD25+T 細胞には見られない強い増殖活性を示し、さらに制御性機能（細胞増殖抑制効果）も認められなかった。これらの結果は、HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞は、健康者 CD4+CD25+T 細胞とは全く異なる性格を有し、生体内において制御機能を果たしていない可能性を示唆する。

HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞の細胞表面分子とサイトカインの解析は、さらにこの仮説を支持する結果を示した。HAM 患者由来 CD4+CD25+T 細胞では制御性 T 細胞の抑制機能に重要な役割を果たしていると報告されている CTLA-4、GITR、CD69 の発現はほとんど認められず、さらに IL-2、IFN- γ などの炎症性サイトカイン産生が異常に亢進していた。健康者 CD4+CD25+T 細胞はそれ自体は IL-2 を産生せず、過剰の IL-2 存在下ではその抑制（制御性）活性を失うことが報告されており、

IL-2 を自ら過剰に産生する HAM 患者 CD4+CD25+T 細胞は制御性機能を發揮できないことを示唆する。また、CTLA-4、GITR、CD69 の発現がほとんど認められない点より、HAM 患者において、制御性 T 細胞は量的にも減少していることが示唆される。

結論

今回得られた結果は、HTLV-I が CD4+CD25+制御性 T 細胞に感染しウイルスを発現するとその機能異常を誘導し得ることを示唆し、また HAM 患者においては、CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常が存在することも示唆された。CD4+CD25+制御性 T 細胞の量的機能的異常は自己免疫病の原因となることが報告されているが、今回の研究は、HTLV-I がその病態を誘導し得る可能性を示唆している。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

HAM 患者における EB ウイルスの慢性活動性持続感染の影響

分担研究者 出雲周二¹⁾

共同研究者 松崎敏男²⁾、斎藤峰輝²⁾、早川 仁²⁾、納 光弘²⁾、Xing Huiqin¹⁾
栄鶴義人³⁾、宇宿功市郎⁴⁾

研究要旨

EB ウイルスの慢性活動性感染を認めた HAM 剖検例を経験し、HAM における EB ウイルス感染の役割を臨床及び検査所見から検討した。年齢を一致させた HAM 100 例、HTLV-I キャリア 60 例、非キャリア 60 例を対象に血清抗 EBV 抗体を測定した。EB ウイルスの慢性活動性持続感染の基準を満たす群(EBV+)と満たさない群 (EBV-) に分け、臨床及び検査所見を比較検討した。HAM に関し、HTLV-I プロウイルス量及び HLA-A2 の有無を検査した。EBV+は HAM で 23%、HTLV-I キャリアで 5%認めた。EBV+の HAM では髄液の抗 HTLV-I 抗体及びネオオプテリンが高値であった。EBV+群では治療後平均 7 年での HTLV-I プロウイルス量の減少率が低く、HAM の運動障害度は有意に増加した。HLA-A2 と EBV+の間には関連を認めなかった。EB ウイルスの慢性活動性持続感染は HAM の病態を増悪させる因子になると考えられた

研究目的

HAM 患者において EB ウイルス感染に対する免疫応答の異常があることを Itoyama らが 1988 年報告した¹⁾。その後、否定的な報告もあり²⁾、HAM と EB ウイルスの関連は不明のままである。今回、我々は慢性活動性 EB ウイルス感染症の病態を合併して死亡した HAM 患者の剖検例を経験したので、HAM の多数例を対象に、EB ウイルス感染の HAM の病態への影響を臨床像および検査所見から解析し、また、経時的なフォローアップによる予後への関与を検討した。

研究方法

無作為に抽出した HAM 100 例(平均 56.5 歳)、年齢を一致させた健康な HTLV-I キャリア 60 例(平均年齢 53.1 歳)及び健康な非 HTLV-I キャリア 60 例(平均年齢 53.1 歳)の血清抗 EBV VCA-IgG、EADR-IgG、EBNA を測定した。抗 EBV VCA-IgG 640 倍以上あるいは EADR-IgG 160 倍以上を EB ウイルスの慢性活動性持続感染として、その基準を満たす群(EBV+)と満たさない群 (EBV-) に分け、臨床所見及び検査所見を比較検討した。HAM に関し、HTLV-I プロウイルス量及び HLA-A2 を検査した。HTLV-I プロウイルス量は末梢血リンパ球から DNA を抽出し、multiplex PCR 法を用い、ABIprism7700 で測定した。

- 1) 鹿児島大学難治ウイルス研分子病理
- 2) 鹿児島大学神経内科・老年病学
- 3) 鹿児島大学難治ウイルス研分子ウイルス
- 4) 鹿児島大学医療情報管理学

研究結果

HAM では EBV VCA-IgG, EADR-IgG 抗体価が HTLV-I キャリア、非キャリアに比し高値で、EBNA 抗体価もキャリアに比し高値であった (図 1)。男女差はなかった。

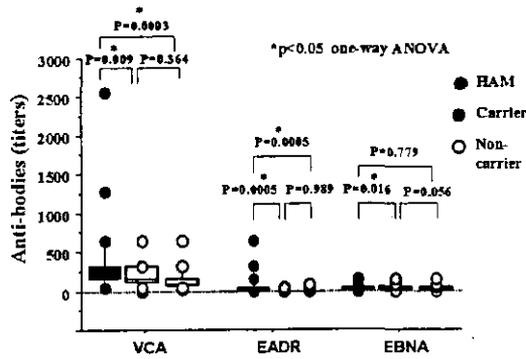


図 1 : HAM, HTLV-I carrier, non-carrier における抗 EB ウイルス抗体

血清学的に EB ウイルス慢性活動性感染の基準を超える抗体価を示した EBV+の者が HAM で 23%、キャリア 5%、非キャリア 1.7% に認めた (表 1)。

	I HAM	II healthy carrier	III healthy non-carrier	I vs II P	I vs III P	II vs III P
総数	100	60	60			
性別(男/女)	32/68	30/30	30/30			
年齢(歳)	56.6±12.5 (15-78)	53.1±7.0 (40-69)	53.1±8.5 (40-68)	0.13	0.13	0.99
EBV-VCA IgG 640x 以上 (EADR IgG 160x以上)	23 (23%)	3 (5%)	1 (1.7%)	0.006*	0.0003*	0.28
EADR-IgG 160x以上	9 (9%)	0 (0%)	0 (0%)	0.017*	0.017*	0.999
EBNA 20以上	85 (85%)	42 (70%)	32 (53%)	0.05	0.06	0.8

*p<0.05 one-way ANOVA

表 1 : HAM, HTLV-I キャリアおよび非キャリア における EB ウイルス抗体の頻度

何らかの薬物治療を受けた HAM 患者で、各治療による臨床症状の改善率は両群で差を認めなかったが、EBV+の HAM では治療による改善後の HAM の進行度が EBV-群より有意に高く、圧迫排尿以上の排尿障害の頻度が

EBV+でやや多い傾向であった。運動障害の推移をみると、EBV+群では治療後平均 7 年で運動障害が増悪していた (図 2)。

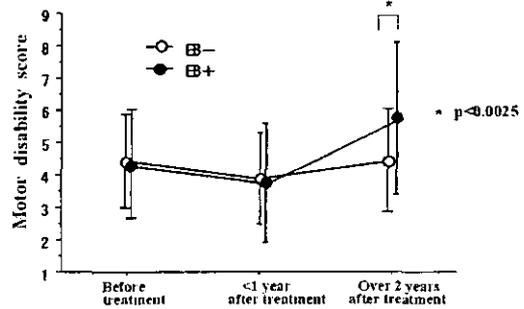


図 2 : HAM 患者の薬物治療による運動障害度の推移

検査所見の推移についての検討では、EBV+の HAM では治療前の髄液抗 HTLV-I 抗体価、及び髄液ネオプテリン値が EBV-の HAM 群に比して高値で (表 2)、EBV+の HAM では何らかの薬物治療による HTLV-I プロウイルス量の減少率が EBV-の HAM 群に比して低かった (図 3)。

	EBV持続感染陽性	EBV持続感染陰性	p
抗 HTLV-I 抗体 (PA)			
血清(2 ⁿ)	14±2	13±2	0.14
髄液(2 ⁿ)	9±3	7±3	0.01*
髄液ネオプテリン (<30 pmol/ml)	193±129 (n=15)	89±92 (n=57)	0.0005*
治療前 HTLV-I プロウイルス量 (中央値) コピー/10 ⁶ PBMC	841±467 (640)	911±792 (599)	0.77
治療後 HTLV-I プロウイルス量 (中央値) コピー/10 ⁶ PBMC	750±410 (622)	542±448 (384)	0.03*
	(n=15)	(n=47)	

P: Man-Whitney U test *p<0.05

表 2 : HAM 患者における EBV 持続感染陽性者と陰性者の検査所見の比較

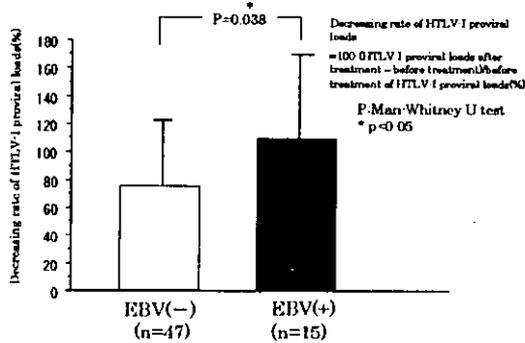


図3：HAM治療前後でのプロウイルス量減少率

また、HLA-A2の有無とEBVの慢性活動性持続感染との間には関連を認めなかった。

考案

我々はHAMの経過中に慢性活動性EBウイルス感染症の病態を併発した剖検例を2例経験し、報告しているが³⁾、今回の検索によりHAM患者において、Itoyamaらの報告¹⁾と同様にEBウイルス抗体、とくに慢性活動性感染の指標となるVCA抗体、EADR抗体の高い群が認められ、その頻度はHTLV-Iキャリアより有意に高かった。血清学的にEBウイルス活動性持続感染を示した群では、治療後も運動障害は進行し、HTLV-Iプロウイルス量の減少率が低いことを示した。このことはHAM患者の一部でEBウイルスの慢性活動性持続感染の状態が続いており、HAMの病態を修飾している可能性があると考えられた。

HLA-A2アリルは本邦HAMの抑制性宿主要因で、HLA-A2(-)がHAMに多いが、今回の検討ではEBウイルスの活動性持続感染のおこしやすさとの関連は見出されなかった。HAMの発症病態においてEBウイルスの慢

性活動性持続感染が生じる機序の解明が必要である。

結論

EBウイルスの慢性活動性持続感染はHAMを増悪させる因子の一つであると考えられる。

文献

- 1) Itoyama Y, Minato S, Goto I, Okochi K, Yamamoto N. Elevated serum antibody titers to Epstein-Barr virus in HTLV-I-associated myelopathy (HAM). *Neurology* 38: 1650-1653, 1988
- 2) Goubau P, Kazadi K, De Castro Costa CM, Carton H, Desmyter J. Absence of Epstein-Barr virus activation in HTLV-I-associated tropical spastic paraparesis. *Neurology*. 41:1158-1159, 1991.
- 3) Hayakawa H, Matsuzaki T, Higashi K, Moritoyo T, Tara M, Nakagawa M, Osame M, Izumo S. Epstein-Barr virus infection in patients with HAM/TSP. *AIDS Res HR*. 19:S-47, 2003(abstract).

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

重症筋無力症全国臨床調査

分担研究者 村井弘之¹⁾，荒賀 茂²⁾，吉川弘明³⁾，藤井義敬⁴⁾

研究協力者 小野寺宏⁵⁾，服部孝道⁶⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) の疫学調査は、1973 年と 1987 年に行われた。2001 年には治療と予後についての調査が実施された。10 万人あたりの有病率は 1987 年の疫学調査での 5.1 人が用いられているが、特定疾患医療受給者証交付者数は 1987 年から現在までの間に倍以上に増加している。また、欧米人に比べアジア人種で多いといわれている小児 MG の有病率や病型・治療・予後などはまだ十分に調べられていない。成人の MG に関しては、非胸腺腫 MG や抗 AChR 抗体陰性 MG にも胸腺摘出術が有効であるか否かの評価が待たれている。今回の臨床調査では、成人及び小児の現時点における有病率を調査すること、小児 MG の病型・治療・予後を調査すること、胸腺摘出術の術式・病型・予後を調査することを目的とする。

研究目的

重症筋無力症 (MG) の疫学に関しては、1973 年に宇尾野らにより初めて全国臨床調査が行われ、人口 10 万人あたりの有病率は 1.45 とされた。1987 年の高守らによる調査では、有病率は 5.1 人、男女比は 1:1.85 と報告された。2001 年には服部らにより MG の治療と予後についての調査が実施された。特定疾患医療受給者証交付者数は、1985 年には 5,136 人であったのが、2002 年には 13,785 人と増加している。

また、欧米人に比べアジア人種では小児 MG の割合が多いというデータがあるが、わが国ではまだ正確に調べられていない。また、小児 MG に対する胸腺摘出術の治療効果に関しても、正確なデータはない。成人の MG に関しては、胸腺摘出術は有効な治療法として確立しているが、欧米ではその根拠は乏しいとする論文もある。また、抗 AChR 抗体陰性 MG にも胸腺摘出術が有効であるか否かは評価が待たれている。

今回の臨床調査では、現時点における MG の有病率 (成人および小児) を調査すること、小児 MG の病型・治療・予後を調査すること、また成人では、特に抗 AChR 抗体陰性例において、胸腺摘出術の術式・病型・予後を調査することを目的とする。

1) 九州大学神経内科

2) 鳥取大学脳神経内科

3) 金沢大学保健管理センター

4) 名古屋市立大学腫瘍・免疫外科

5) 東北大学神経内科

6) 千葉大学神経内科

研究方法

(1) 成人 MG の有病率調査：成人の MG はその大部分が特定疾患を申請していると考えられるので、MG ワーキンググループのメンバーが所属する宮城県・石川県・鳥取県・福岡県の4県において提出された特定疾患臨床調査票を調査する。

(2) 小児 MG の有病率調査：小児 MG の場合、地方自治体の小児医療政策により診療費が負担されているため、特定疾患を申請している割合は低い。このため、有病率調査のためにはアンケート調査が必要である。上記4県における100床以上の小児科を有する病院において平成15年1月1日より12月31日までに診療を受けた12歳未満のMG患者の調査を行う。

(3) 胸腺摘出術の効果に関する調査：抗AChR抗体陰性例の手術効果および術式による効果の差を調査するために、免疫性神経疾患に関する調査研究班班員へアンケート調査を配布する。班員の所属する施設において、平成10年1月1日以降に胸腺摘出術を受けた重症筋無力症患者を対象に、調査を行う。

研究結果

本臨床調査の趣旨を平成15年9月1日の九州大学医学部倫理委員会に提出し、平成15年9月22日付で承認された。

考察

有病率の調査では、アンケート回収率が低ければ、得られる有病率は実際よりも低い数値となってしまう危険性が高い。

このため、成人の調査では特定疾患申請書を利用することとし、また、小児 MG のアンケート調査用紙の内容も、可能な限り簡潔なものとして、記載に時間がかからないように配慮した。胸腺摘出術の効果を調査するために班員に配布する調査用紙も、特定疾患臨床調査個人票をもとにした形式で簡潔な内容にするようにつとめた。ただ、生活保護、老人医療など特定疾患を申請しない重症筋無力症患者がいることも事実であり、その扱いが問題となる。

宮城県・石川県・鳥取県・福岡県の人口の合計は914万人であり、全国の約7.2%である。この4県をもって我が国の全人口を代表させようと考えた。しかし、この4県が全国の重症筋無力症の患者分布を正確に代表しているとはいえないことから全国の有病率を正確に評価できないとの意見がある。また小児 MG については大都市に集中する傾向があることより、この調査では過小評価されるおそれもある。

プライバシー保護の観点より、アンケート調査のデータ収集はすべて主治医を通じて行い、調査用紙は匿名（イニシャル・生年月日・カルテ番号のみ）とする。このため今回の調査に関しては同意書は必要ではない。

結論

これまで十分に調査されていなかった小児 MG の病型・治療・予後を調査すること、抗体陰性例を中心に胸腺摘出術の術式・病型・予後を調査することを目的として臨床調査を行いたい。アンケート

の回収率を上げるために、可能な限り質問項目を簡素化したい。まだ計画に不備が多いため、上記の意見を踏まえて正確な調査を行う予定である。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

長野県における高齢発症の重症筋無力症患者の臨床疫学的検討

分担研究者 池田修一¹⁾

共同研究者 松田正之¹⁾、飯島尚子¹⁾、中村昭則¹⁾、関島良樹¹⁾、
森田洋¹⁾、佐藤俊一²⁾、矢彦沢裕之²⁾、田畑賢一³⁾、
柳川宗平⁴⁾

研究要旨

28年間に発症した長野県在住の重症筋無力症(MG)患者278名を7年ごとに区切って発症率の変化を調べるとともに、特に高齢発症群における胸腺摘出術の臨床的効果と合併症について検討した。発症率は高齢発症群と若年発症群の両方で増加していたが特に前者で著しく、1995年～2001年には胸腺腫非合併例の発症率が1974年～1980年の14.7倍を示した。高齢発症群では年代と発症率との間に有意な正の相関を認めた。胸腺摘出術を施行した高齢発症群ではMGの重症度は若年発症群と同様に有意に改善し、術後に重大な合併症は見られなかった。本邦全体でも高齢発症MG患者が増加している可能性が推測され、また高齢発症者における胸腺摘出術は臨床効果と合併症の両面で若年発症者と同様に有用であることが明らかとなった。本症の治療にあたっては、胸腺腫合併の有無と発症年齢に関係なく胸腺摘出術を積極的に考慮すべきであると考えられた。

研究目的

欧米では高齢の重症筋無力症(MG)患者の増加が報告されている。本症の全身型では従来から胸腺腫の有無にかかわらず胸腺摘出術が有効な治療法として行なわれてきたが、高齢者のMG群(特に胸腺腫非合併例)における本療法の有用性については十分な検討がなされていない。我々は長野県における高齢発症の

MG患者の発症率について調べるとともに、特に本患者群における胸腺摘出術の臨床的効果と合併症について検討した。本療法の臨床的効果と有用性について検討した。

研究方法

対象は1974年から2001年までの28年間に発症した長野県在住のMG患者278名。7年間ずつ1974年～1980年、1981年～1987年、1988年～1994年、1995年～2001年の4期に分けて、それぞれについて人口統計調査をもとに若年発症群(65歳未満)と高齢発症群(65歳以上)

-
- 1) 信州大学医学部第三内科
 - 2) 長野赤十字病院神経内科
 - 3) 佐久総合病院神経内科
 - 4) 飯田市立病院神経内科

Table 1. Incidence of MG in Nagano Prefecture

		1974~1980	1981~1987	1988~1994	1995~2001
Young group (/million/year)	With thymoma	1.26 (0.78~2.05)	1.41 (0.89~2.23)	2.46 (1.73~3.49)	2.94 (2.12~4.07)
	Without thymoma	1.65 (1.08~2.53)	2.12 (1.45~3.08)	2.38 (1.67~3.40)	3.83 (2.88~5.10)
	Total	2.91 (2.11~4.01)	3.52 (2.63~4.72)	4.84 (3.77~6.22)	6.77 (5.46~8.39)
Elderly group (/million/year)	With thymoma	0.62 (0.11~3.49)	0.98 (0.27~3.58)	2.34 (1.07~5.11)	2.20 (1.07~4.55)
	Without thymoma	0.62 (0.11~3.49)	0 (0~1.89)	2.34 (1.07~5.11)	9.13 (6.35~13.11)
	Total	1.23 (0.34~4.49)	0.98 (0.27~3.58)	4.68 (2.68~8.19)	11.3 (8.18~15.68)
Total (/million/year)	With thymoma	1.19 (0.74~1.90)	1.35 (0.87~2.09)	2.44 (1.77~3.36)	2.79 (2.07~3.75)
	Without thymoma	1.54 (1.01~2.32)	1.82 (1.25~2.65)	2.38 (1.72~3.29)	4.92 (3.93~6.16)
	Total	2.72 (1.99~3.72)	3.18 (2.39~4.22)	4.82 (3.83~6.06)	7.71 (6.44~9.23)

Ninety-five percent confidence intervals in parentheses.

の発症率を算出し、その推移について比較検討した。また 1988 年以降に信州大学附属病院で胸腺摘出術を施行した 57 例については、myasthenic severity scale (Qureshi, 1999)、手術から退院までの日数、合併症の 3 点から本療法の有用性について若年発症群と高齢発症群に分けて比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は診療録からの情報を元にした retrospective study であり、個人名が明らかにされることがないことから倫理的に問題はないと判断した。

研究結果

発症患者数とその中における高齢患者の割合(括弧内に示す)は 1974 年~1980 年に 39 名 (5.1%)、1981 年~1987 年に 47 名 (4.3%)、1988 年~1994 年に 73 名 (16.4%)、1995 年~2001 年に 119 名 (30.3%) といずれも増加しており、前者については胸腺腫合併の有無に関係なく有意差を認めた ($p < 0.01$)。平均発症年齢には 4 つの期間に有意差は見られなかった。発症率は高齢者群と若年者群の両方で増加していたが、特に前者で著しく、1995 年~2001 年には胸腺腫合併例で 1974 年~1980 年の 3.5 倍、非合併例

で 14.7 倍を示した (Table 1)。高齢者群では年代と発症率との間に有意な正の相関を認めた ($r=0.42, p<0.05$)。

胸腺摘出術を施行した患者の解析では、高齢者群が 21 例、若年者群が 36 例で、胸腺腫の有無にかかわらず Osserman II 型が多かった。Osserman I 型で胸腺腫摘出術後に完全寛解に至った 1 例を除く全例で、手術後からプレドニゾロン内服あるいは血液浄化療法が行なわれていた。浸潤性胸腺腫を合併した全例で放射線療法が施行されていた。Myasthenic severity scale は若年者群 (胸腺腫合併 $p<0.01$ 、胸腺腫非合併 $p<0.001$) と高齢者群 (胸腺腫合併 $p<0.005$ 、胸腺腫非合併 $p<0.05$) の両者で胸腺摘出術後に有意に改善が見られた。手術から退院までの日数に関しては、胸腺腫合併の有無に関係なく、若年者群と高齢者群との間に有意差は認められなかった。胸腺摘出術後には、発症年齢に関係なく重大な合併症は見られなかった。

考察

欧米諸国では以前から高齢発症 MG 患者の増加が報告されており、我々の今回の検討では長野県でも同様の現象が近年見られていることが明らかとなった。長野県における人口の年齢分布が日本全体でのものと比較して大差ないことを考えあわせると、本邦全体でも高齢発症 MG 患者が増加している可能性が推測される。また胸腺摘出術の臨床効果と合併

症についての検討では、その両面で高齢発症者と若年発症者との間に有意な差は見られなかった。本症の治療にあたっては、胸腺腫の合併の有無と発症年齢に関係なく、胸腺摘出術を積極的に考慮すべきであると考えられた。

結論

長野県在住の MG 患者、特に高齢発症者における発症率の変化と胸腺摘出術の臨床的有用性について検討した。発症率は高齢者非胸腺腫合併例で著しく増加しており、胸腺摘出術は高齢者群でも臨床効果と合併症の両面で有用であると考えられた。本症の治療にあたっては、胸腺腫合併の有無と発症年齢に関係なく胸腺摘出術を積極的に考慮すべきである。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Seronegative MG における神経筋伝達障害に関する研究

分担研究者 桑原 聡
共同研究者 根本有子、川口直樹、三澤園子、
森 雅裕、服部孝道
Angela Vincent
高守 正治

千葉大学医学部附属病院神経内科・講師
千葉大学大学院医学研究院神経病態学
Oxford 大学
金沢西病院脳神経センター

研究要旨

抗アセチルコリン受容体抗体陰性重症筋無力症 (seronegative MG) における神経筋伝達障害の病態を明らかにするために患者 15 名において単一筋線維筋電図 (SFEMG) を行い、その所見を抗体陽性 MG44 名の所見と比較検討した。SFEMG 異常は seronegative 群において positive 群と比較して有意に軽度であった。また Seronegative 患者の 27% で muscle-specific kinase tyrosine kinase に対する抗体が、53% においてリアノジン受容体に対する抗体が陽性であったが、これらの抗体の有無に関わりなく SFEMG 異常は軽度であった。Seronegative MG におけるアセチルコリン受容体を介する神経筋伝達の障害は positive MG に比べて保たれており、その後の筋収縮に至る過程である興奮収縮連関の異常を合併している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症筋無力症 (MG) は抗アセチルコリン受容体抗体により神経筋伝達が障害される自己免疫疾患とされるが、全身型 MG の 10-20% では、抗アセチルコリン受容体抗体が陰性であり seronegative MG と称されている。seronegative MG においても患者血清により受動免疫が成立することから、何らかの抗体依存性機序が推定されてきた。

単一筋線維筋電図 (SFEMG) は神経筋接合部の各運動終板における筋活動電位発生のタイミング (jitter) と blocking を定量することができる、MG の診断において最も感度の高い検査であるとされている。Seropositive 症例における SFEMG 所見として jitter がほとんどの症例で認められることが明らかにされている。神経筋節合部における標的分子が異なる場合には、神経筋伝達障害のパターンも異なることが予想されるため、今回 seronegative MG における神経筋伝達障害のパターン・程度について SFEMG を用いて検討した。

B. 研究方法

(1)対象：2001 年から 2003 年に千葉大学医学部附属病院で診療を行った全身型 MG59 名を対象とした。このうち抗アセチルコリン受容体抗体陽性 (seropositive) が 44 名、陰性 (seronegative) が 15 名であった。重症度分類には Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) の臨床分類を用いた。Seronegative MG の 15 例で抗 muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) 抗体、抗 ryanodine 受容体 (RyR) 抗体を測定した。
(2)単一筋線維筋電図 (SFEMG)：総指伸筋の筋内神経を単極針で電気刺激し、単一筋線維筋電図用電極 (Medelec 社、SF25-53031) により単一筋線維電位を記録した (axonal stimulating SFEMG)。評価項目として jitter (mean consecutive difference : MCD) および blocking の比率を用いた。

倫理面への配慮：患者に検査の目的、方法、有害事象について説明し了承を得た。