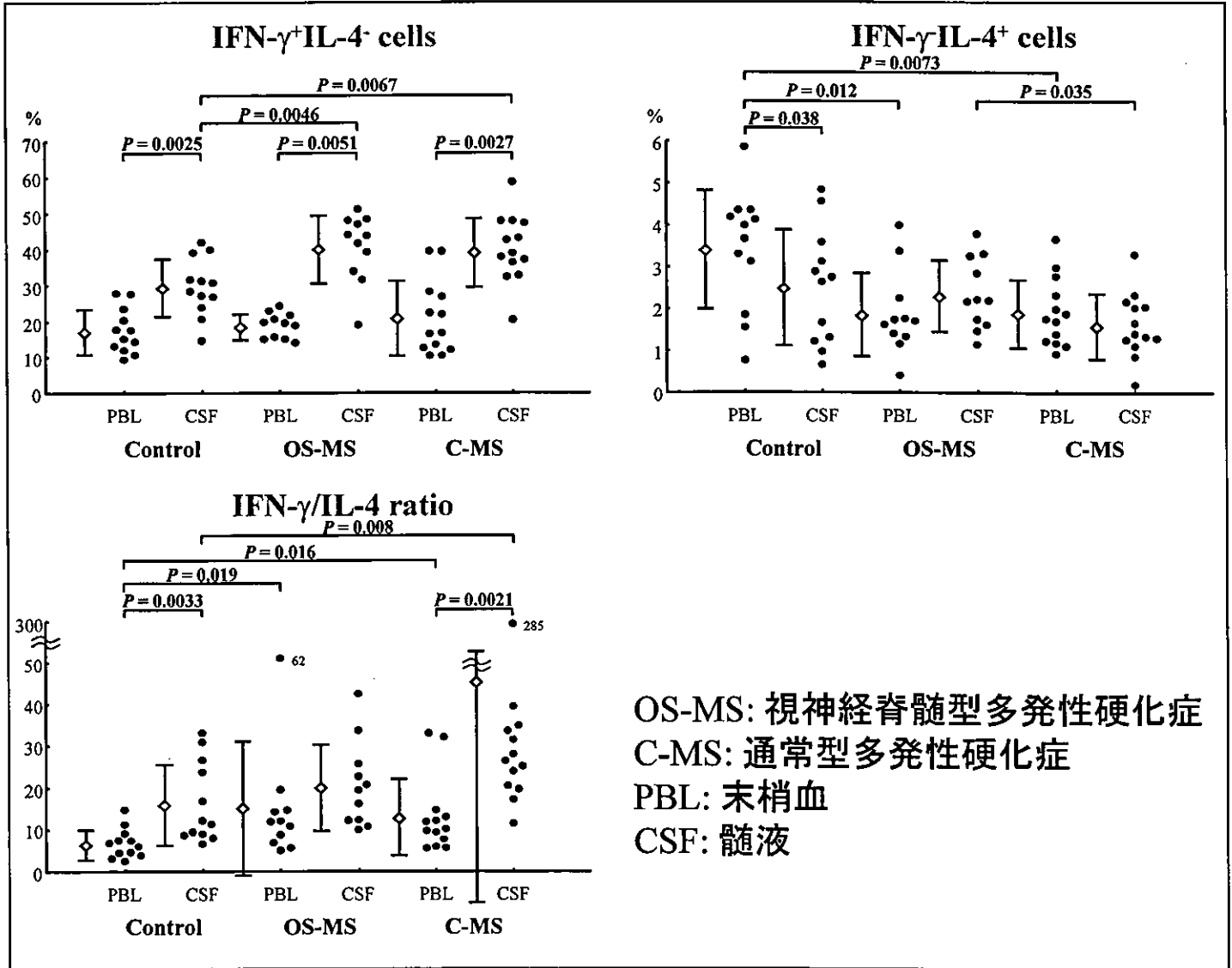


MSの髄液および末梢血リンパ球の 細胞内サイトカイン産生能同時測定法の開発



解 説

多発性硬化症(MS)の2つの臨床病型、視神経脊髄型MS(OS-MS)と通常型MS(C-MS)において、髄液および末梢血CD4陽性T細胞の細胞内サイトカイン産生能を検討する。

<方法>

再発期OS-MS 11名、再発期C-MS 13名、非炎症性神経疾患(Control) 12名を対象とし、髄液および末梢血CD4陽性T細胞のIFN- γ 、IL-4産生能をフローサイトメトリー法を用いて測定した。

<結果>

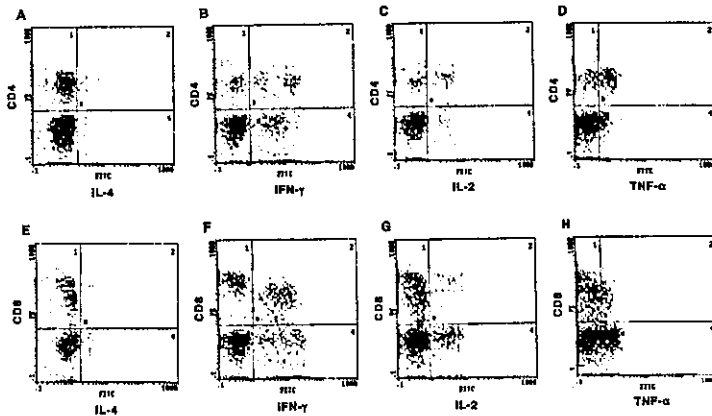
- ・C-MSでは、髄液IFN- γ +IL-4⁻細胞%とIFN- γ /IL-4比がControlに比し有意に高かった。
- ・一方OS-MSでは、髄液IFN- γ +IL-4⁻細胞%はControlに比し有意に高かったが、C-MSより髄液IFN- γ +IL-4⁺細胞%が高いことを反映し、IFN- γ /IL-4比においてはControlとの間に有意差を示さなかった。

<結論>

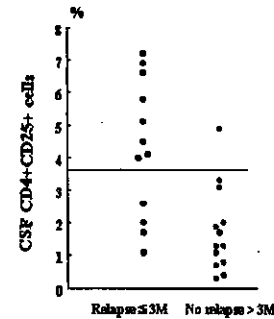
OS-MS、C-MSともに再発期髄腔内でTh1細胞の活性化がみられるが、OS-MSではTh2細胞の抑制がC-MSに比し軽度である。再発期の髄腔内Th1/Th2バランスはOS-MSとC-MSで異なる可能性がある。

多発性硬化症の末梢血・髄液における免疫マーカー解析

末梢血サンプルによる細胞内サイトカイン検索

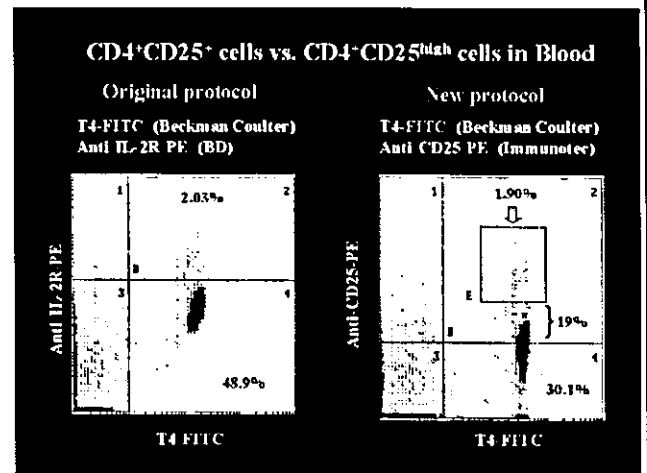


髄液中CD4⁺CD25⁺細胞の増加は3カ月以内に出現する多発性硬化症の再発を予測し得る



多発性硬化症 (MS) の活動性指標

- 末梢血細胞内サイトカイン
- 髄液中CD4+CD25+細胞



解 説

1. 末梢血リンパ球細胞内IL-4陽性CD4細胞の減少は、外来でも検査可能なMS活動性指標として有用である。
2. 髄液CD4+CD25+細胞の増加は、入院して行うべき検査であるが、中期予後の推定に寄与し、ひいては治療法選択の判断基準を提供する。
3. 髄液CD4+CD25+細胞は、表面抗原の点から解析するといわゆる regulatory T cellの特徴を備えているが、機能の解析は今後の重要課題である。

視神経脊髄型MS (OS-MS) の免疫病態の解析: 通常型MS (C-MS) との相違点

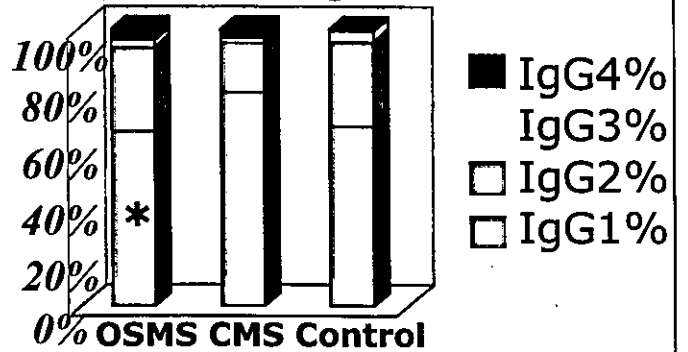
A. CMSと異なるTh1反応

- 1) 髄液IgG1反応の欠如
- 2) 髄液CCR5+CD4細胞群の低値

B. NMO-IgGの発見

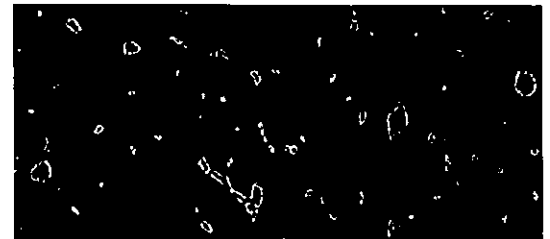
- OSMSに特異な血清自己抗体
OSMSの60~70%で陽性
ハイリスク群でも半数で陽性
脳微小血管など血液脳関門近傍に結合

A 1). OSMSのIgG1%低値



[OSMSはIgG1%の増加なし(*)]

B. NMO-IgG (間接蛍光抗体法)



[脳微小血管が染色されている]

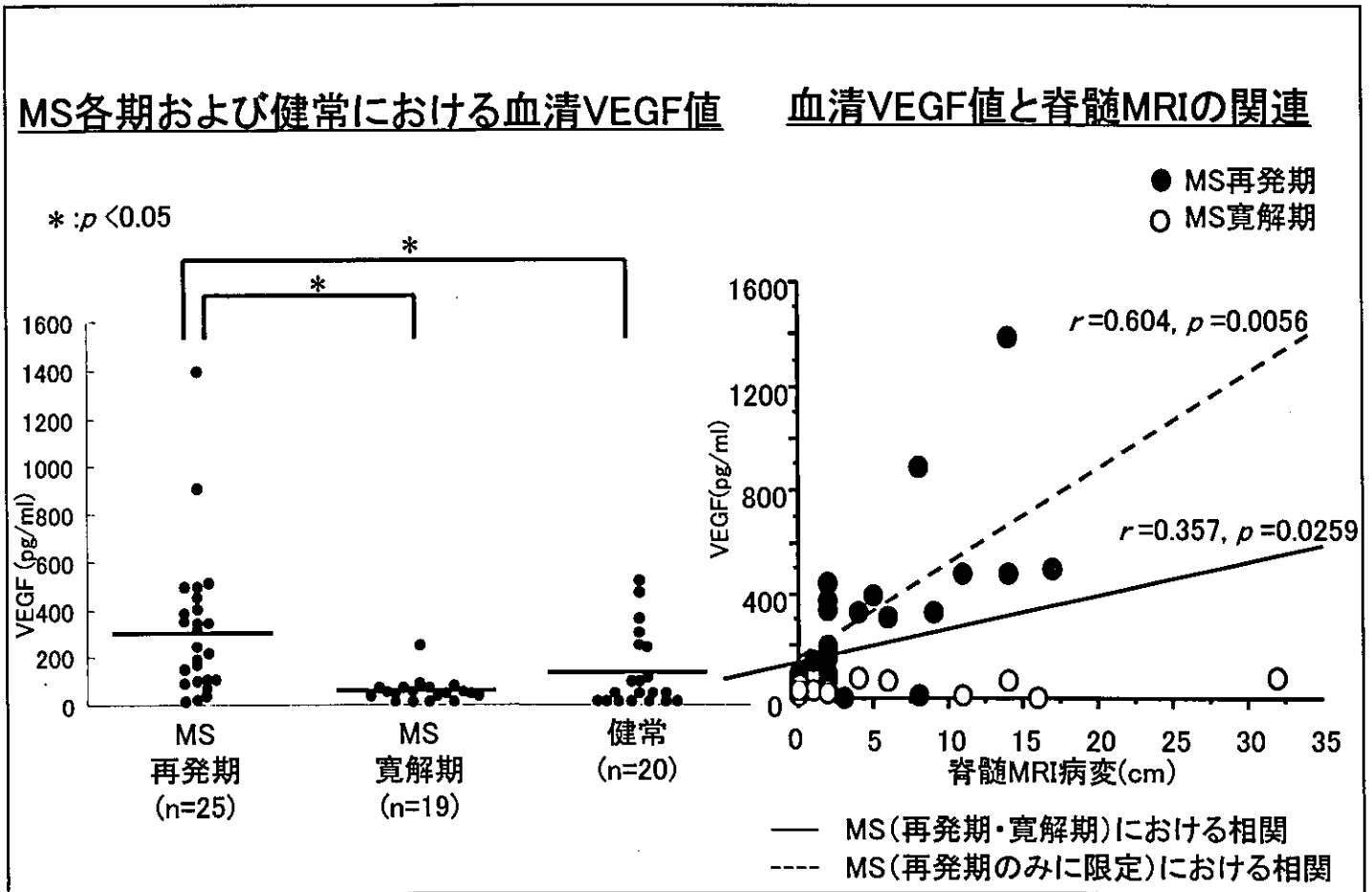
OSMSの特異病態解明、早期診断、
治療法開発への重要な足がかり

解 説

OS-MSの免疫病態をC-MSとの相違点に注意して解析した。

- A OS-MSではC-MSで見られる髄液のIgG1%の上昇がみられず、また髄液CCR5+CD4細胞が低値であった。したがって、Th1優位の病態であるC-MSと比べてOS-MSではTh1反応の関与が少ないことが示唆された。
- B OS-MSの疾患特異的な血清自己抗体NMO-IgGを発見した。NMO-IgGはOS-MSの60-70%に陽性であるが、C-MSでは陰性である。NMO-IgGの標的抗原は不明だが、脳微小血管や軟膜などが染色され、BBBあるいはその近傍に結合すると考えられる。

MSの再発における血管関連因子の役割 — VEGFはMS再発期に上昇し大きな脊髄病巣の形成に関与 —



解 説

< 目的 >

- ・血管関連因子の日本人MSにおける関与を明らかにする

< 方法 >

- ・対象はMS50例 (OS-MS 27例、C-MS 23例) と健常対照22例
- ・血清VEGF、acidic FGF、basic FGF、PDGFをELISA法にて測定し、病型、病期 (再発期・寛解期) ごとに健常対照と比較

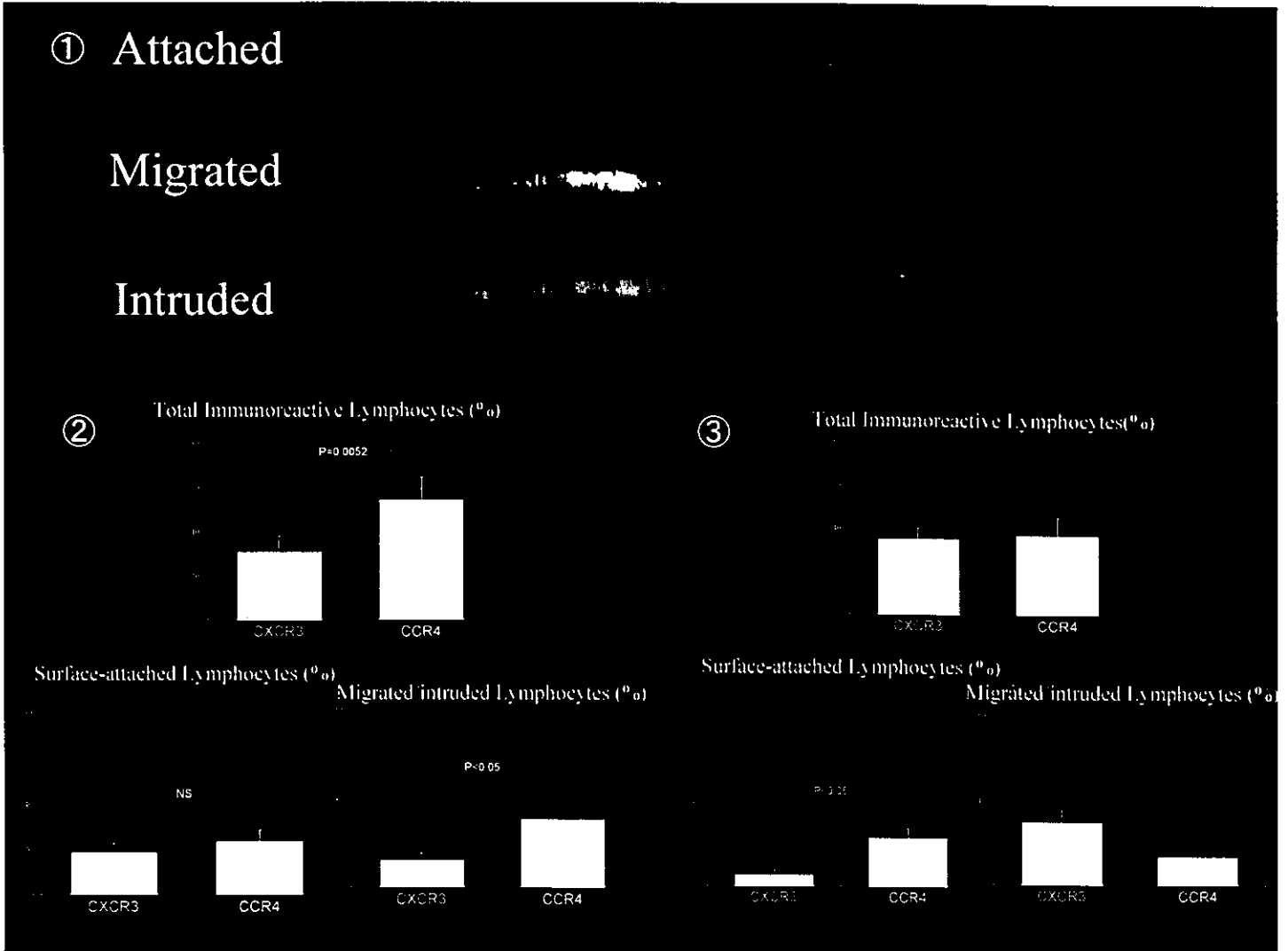
< 結果 >

- ・血清VEGF値は病型にかかわらず、MS寛解期と健常対照に比べ、有意に高値であった
- ・血清VEGF値はMS脊髄病巣の長さと同相した

< 結論 >

- ・血清VEGFはMS急性期の血管透過性に関与している可能性が示唆された

血液脳関門を通過するMSリンパ球の特性



解 説

血液脳関門(BBB)を超えた病的リンパ球の浸潤の解析に当たり、リンパ球とBBB構成内皮細胞の位置関係を可視化する手技を開発した。

①BBB構成内皮細胞を緑色蛍光色素で標識して単層培養し、MS患者あるいは健常者のCD4陽性リンパ球をその上に播種、レーザー顕微鏡を用いてpseudo 3D解析した。

(1) attached：リンパ球が内皮細胞の表面にただくっついているだけのもの

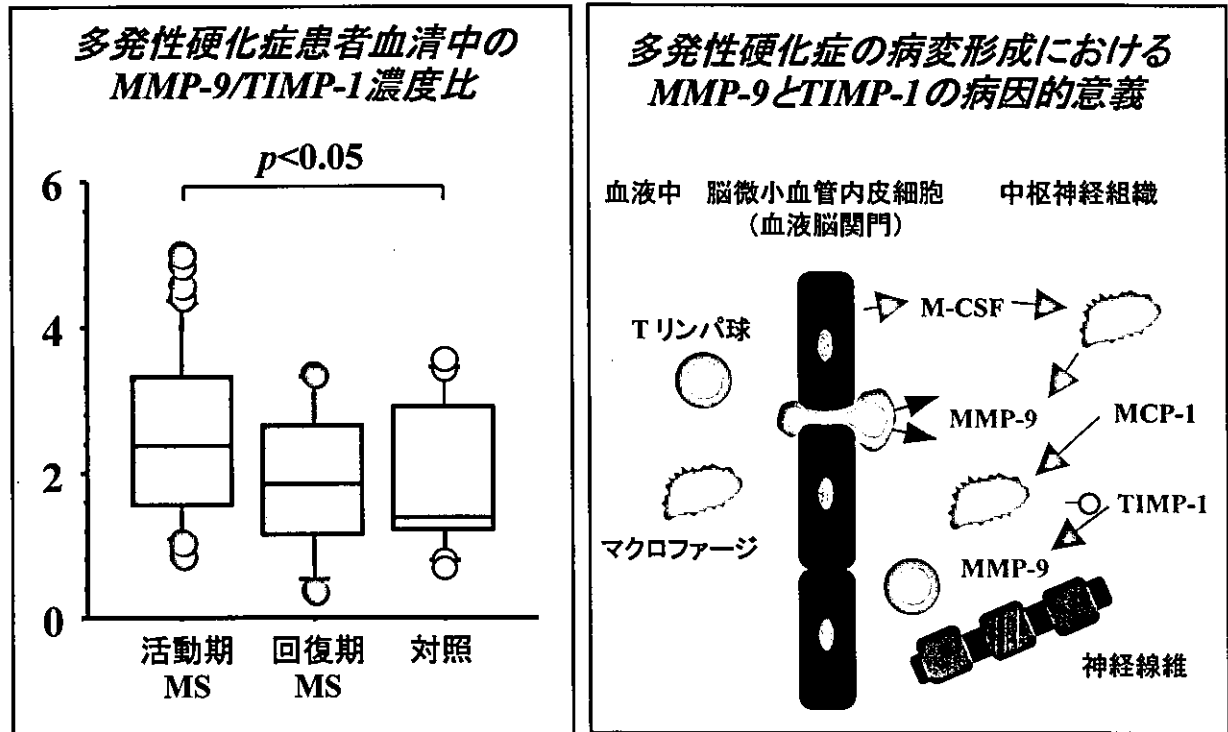
(2) migrated：リンパ球が内皮細胞の内部へと入り込んでいるが底面に達しないもの

(3) intruded：浸潤リンパ球の一端が底面のリンパ球に達しているもの

②健常者リンパ球では接着する総リンパ球と内皮細胞に潜り込んでいるリンパ球が有意にTh2細胞優位であった。

③MS急性期患者から得られたリンパ球ではTh2細胞のほとんどが内皮細胞表面に留まり、Th1細胞の多くは内皮細胞内、あるいは直下へと浸潤していた。

MSの血液脳関門破綻における matrix metalloproteinaseの関与



解 説

- MSの病変形成における血液脳関門の破綻と修復の病態機序を解析するために、白血球の血管外遊走に関与する細胞外基質の蛋白分解酵素であるMMP-9とその組織阻害因子のTIMP-1の検討を行った。
- MSにおいて、マクロファージの増殖因子であるM-CSFはマクロファージからのMMP-9の産生を促進することにより神経組織の傷害に関与し、これに対してTIMP-1は単球とTリンパ球の走化因子であるMCP-1と協力して病変の修復に関与する可能性を示した。
- MSの病態において白血球の血管外遊走に関与するMMP-9とその組織阻害因子のTIMP-1の病因的役割を明らかにしたことはMSの有効な治療法の開発に寄与することが期待される。

磁気共鳴スペクトロスコピーによる 多発性硬化症の病態把握と治療評価

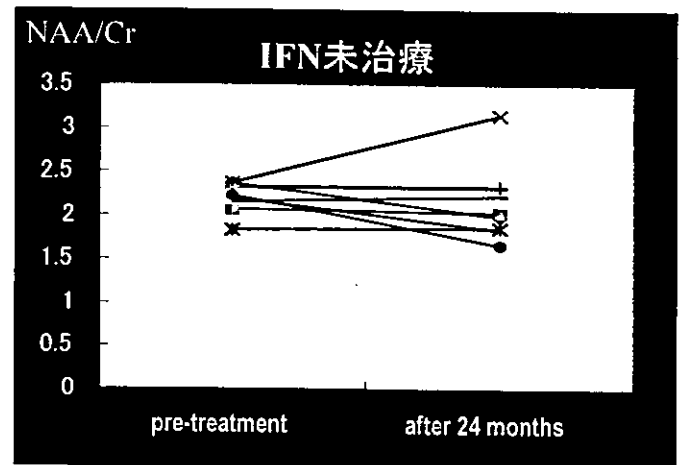
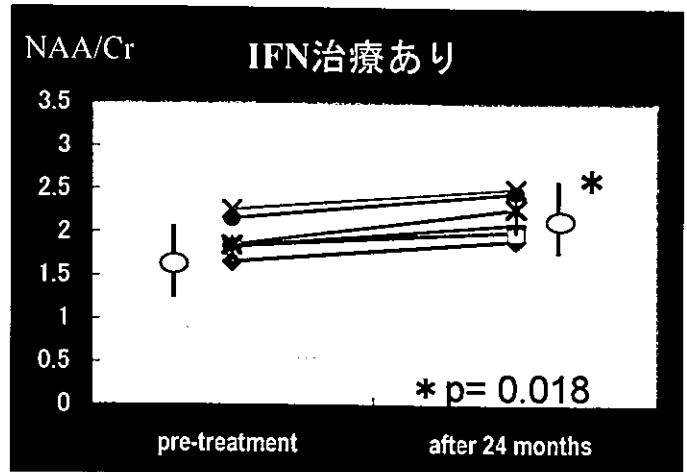
MRSを用いてMS大脳白質の
NAA相対量を検索した。



NAA/Crは健常対照に比べるとMSで低下していた。

しかし、インターフェロン
(IFN)治療により2年後には
増加した。(上図)

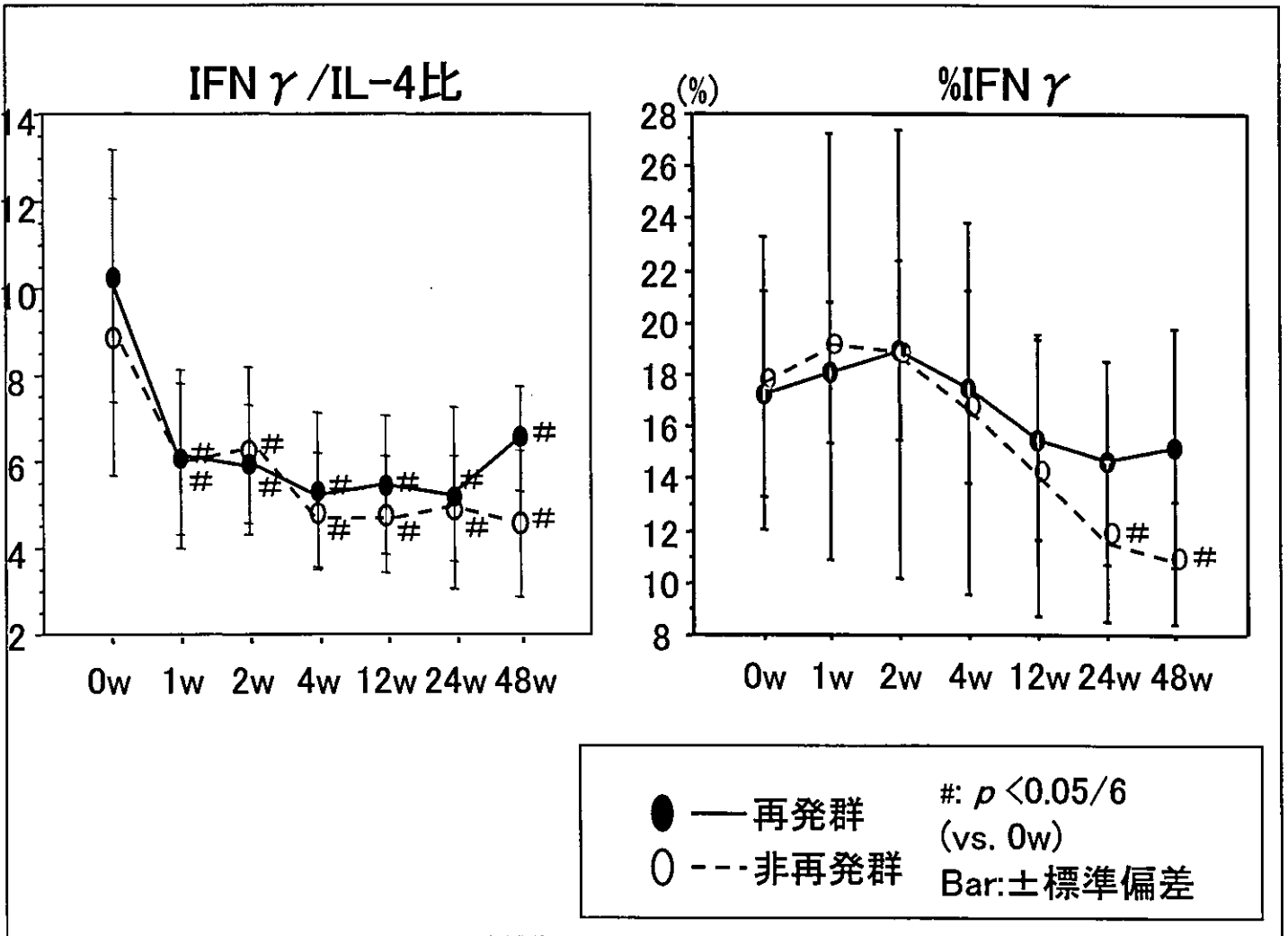
IFN未治療群ではNAA/Cr比
は減少ないし不変であった。
(下図)



解 説

- 磁気共鳴スペクトロスコピー(MRS)でMS大脳白質のN-acetyl aspartate (NAA)の相対量を検索した。
- IFN治療例では2年後の大脳白質のNAA/Cr比は増加し、未治療例では減少ないしは不変であった。
- NAAは神経細胞体の機能や活動性を反映するといわれ、NAA/Cr比によりMSの病態や重症度を推定でき、治療の有効性をより客観的に評価できると考えられた。

IFN β 投与によるMS末梢血リンパ球 サイトカインバランスの変化



解 説

<目的>

IFN- β 1b投与時のT細胞内サイトカイン産生パターンの変化を調べ、再発の有無とサイトカイン産生パターンの関連を解析する

<方法>

- ・再発寛解型MSにIFN- β 1b 800万単位を隔日皮下注射し、開始前、1、2、4、12、24、48週で採血
- ・CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞のPMA、ionomycin刺激時のIFN γ 、IL-4、IL-5、IL-13の細胞内サイトカインを測定

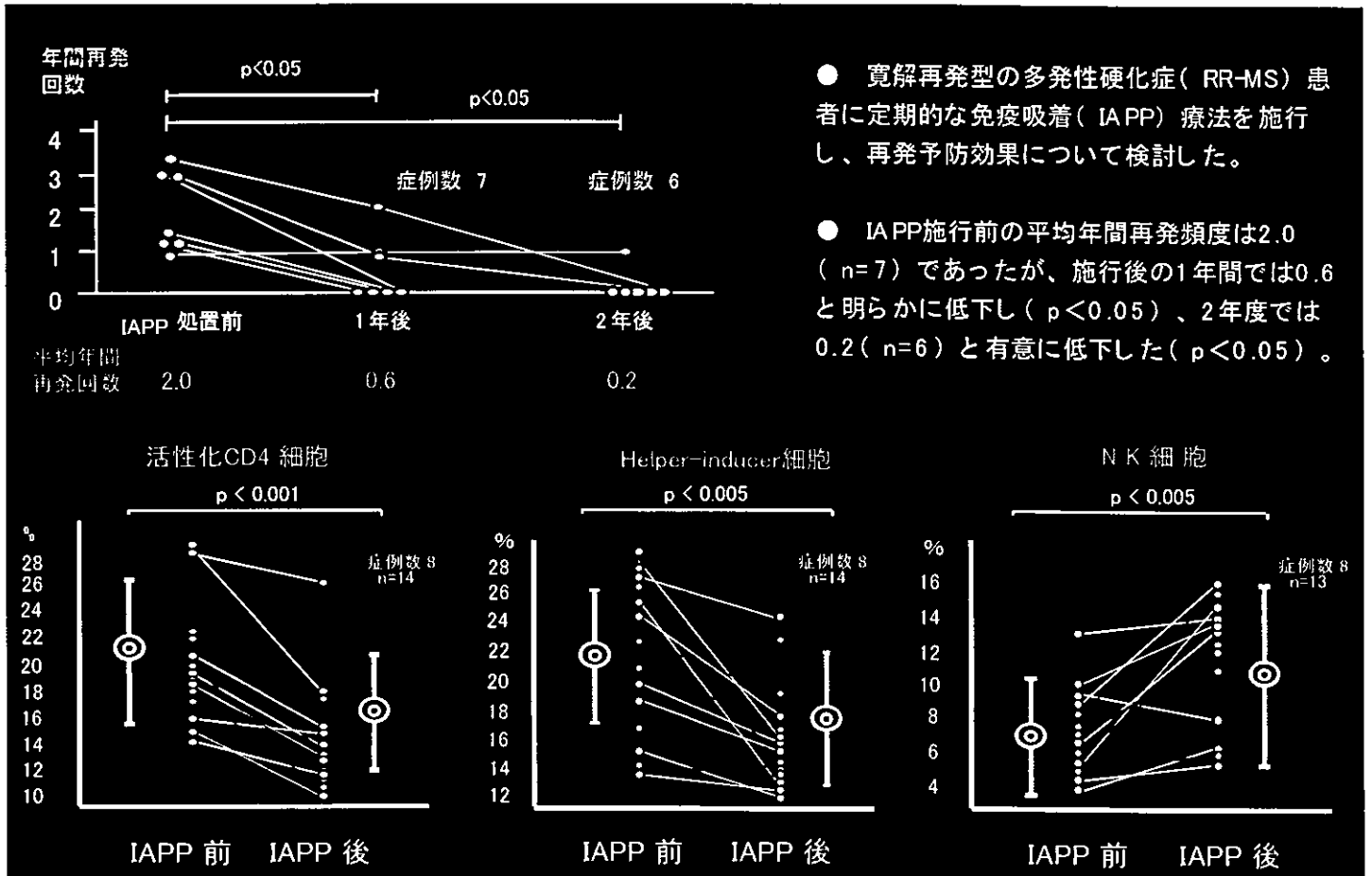
<結果>

- ・再発群において投与初期にはIL-4の増加、後期にはIFN γ の減少がみられ、そのためIFN γ /IL-4比が投与1週間後から48週まで低下した

<結論>

- ・IFN- β 1b投与における治療効果はIFN γ /IL-4比が投与早期から低下することにより説明できる

免疫吸着療法は多発性硬化症の免疫異常を調節し再発を抑制する



解説

<目的>

MSの再発予防としてはインターフェロン(INF)が使用される。しかしINFの再発予防効果が認められるのはMSの約40%であり、新たな再発抑制療法が求められている。

<方法>

RR-MS 8例を対象とし、定期的にIAPP療法を施行、治療前後での年間再発頻度を比較した。施行期間は2年間。IAPPは2日間連続を1クールとし、3-4か月ごとに施行した。IAPP施行前、後4-6週において末梢血リンパ球サブセット、血清サイトカインを測定した。

<結果>

IAPP施行前の平均年間再発頻度は2.0であったが、施行後の1年間の再発率は0.6と明らかに低下し、2年度の年間再発率は0.2と有意に低下した。リンパ球サブセットの検討では、IAPP施行後に活性化CD4細胞、helper-inducer細胞は施行前に比べ有意に低下し、一方NK細胞は明らかに上昇を示した。血清サイトカインの検討では、IAPP施行前後に炎症性サイトカイン (IL-2、INF- γ 、TNF- α) は有意な変化はなかった。抗炎症性サイトカインは施行後にIL-4は有意に低下、TGF- β は低下の傾向、IL-10は変化を認めなかった。

<結論>

IAPP療法はMSの免疫状態を改善し、再発を予防する効果を有することが示された。

Rho kinase inhibitorによるEAEの治療 —Rho kinase inhibitorはMSの動物モデルの発症を抑える—

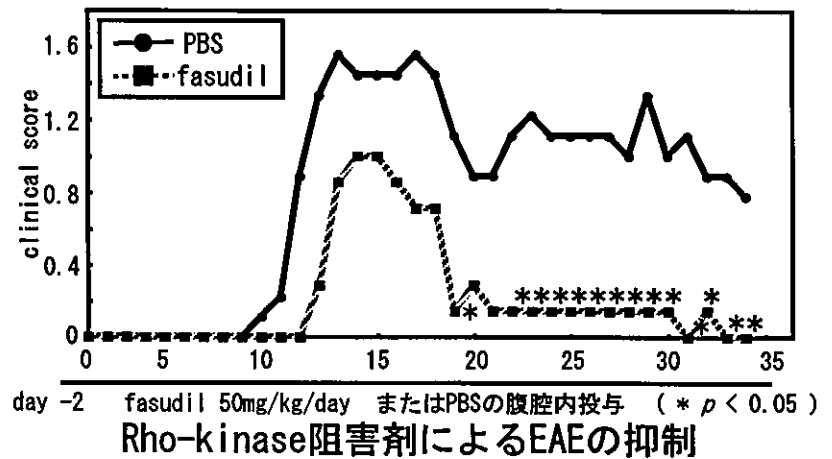
・ EAEに対するRho kinase阻害剤 (fasudil) の効果を検討した。



・ fasudil投与を行ったマウスでは、発症率の低下、および軽症化が認められた (図)。



・ 最終的にはMSでの臨床応用を目指している。



解 説

<背景>

- ・ Rhoファミリーは、さまざまな細胞反応の分子スイッチとして機能している。
- ・ Rhoのエフェクター分子の一つであるRho kinaseは、さらにその下流にシグナルを伝達し、アクチンやミオシンを介した細胞骨格の再編成に基づく細胞反応を制御する。
- ・ Rho kinaseの選択的阻害剤であるfasudilは、既に「くも膜下出血術後の脳血管攣縮およびこれに伴う脳虚血症状」に対して使用されている薬剤であるが、免疫系に対する作用や神経軸索伸張を誘導する作用などがin vitroで報告されている。

<目的>

- ・ 本研究では多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髓炎 (EAE) に対するfasudilの効果を検討した。

<方法>

- ・ 7-8週齢、メス、SJL/JマウスにPLP p139-151ペプチドを免疫することでEAEの誘導を行った。
- ・ fasudilは50mg/kg/dayで腹腔内投与し、コントロールはPBS投与とした。

<結果>

- ・ コントロールでは全例 (100%) でEAEの発症が認められたが、fasudil投与群においては7匹中3例 (42.9%) のみの発症であり、有意に発症率の低下が認められた。
- ・ fasudil群は19日目と22日目以降でPBS群より有意に臨床スコアの低下が認められた (図)。
- ・ 脊髄や視神経の組織への炎症細胞浸潤はfasudil群では認めず、リンパ節細胞のPLPに対する増殖応答やサイトカイン産生も認められなかった。

<結論>

- ・ Rho kinase阻害剤は、EAEの発症・重症化を抑制したことから、MSの新規治療薬として期待される。

ヒストン化脱アセチル化酵素阻害剤による治療

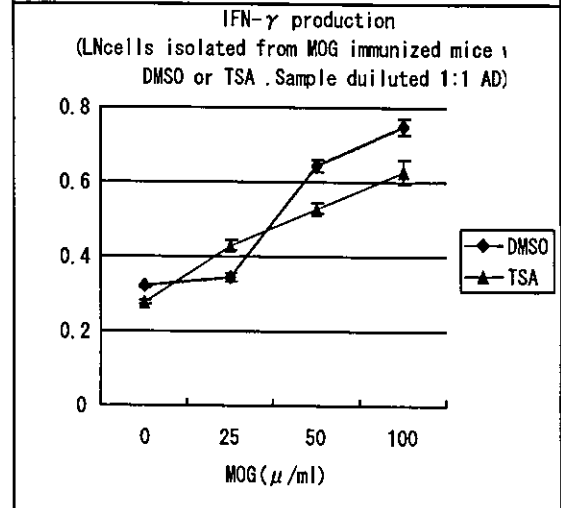
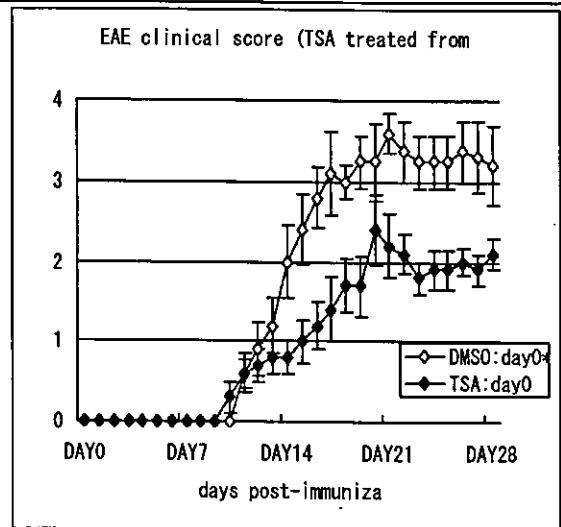
ヒストン脱アセチル化酵素群 (HDAC) 阻害剤をEAEに投与



- ① 最大平均臨床経過スコアが有意に抑制
- ② 感作リンパ節細胞の抗原特異的増殖反応は抑制され、抗原刺激によりリンパ節細胞のINF- γ の産生能が抑制される



この結果は、HDAC阻害薬は多発性硬化症の治療に応用し得る可能性を示唆する



解 説

<背景>

- ・ヒストンアセチル化酵素とヒストン脱アセチル化酵素群 (HDAC) のバランスにより細胞活性はコントロールされている。
- ・Th2病の代表である気管支喘息は安定期ではHDACの活性が低下する等の報告がなされている。
- ・自己免疫でのT細胞活性化にも両者の酵素のバランスが関与している可能性が考えられている。

<方法>

- ・C57Bl/6マウスにMOGにて惹起したEAEモデルを用いHDAC阻害剤の治療効果を検討した。

<結果>

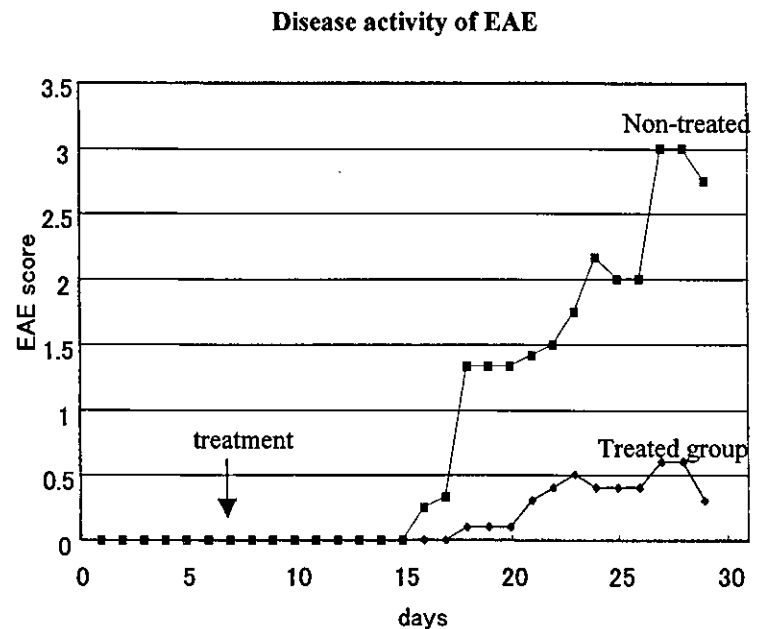
- ・EAEの最大平均臨床経過スコアが有意に抑制される結果を得た。
- ・HDAC阻害剤を投与されたマウスでは、感作リンパ節細胞の抗原特異的増殖反応は抑制され、抗原刺激によりリンパ節細胞のINF- γ の産生能が抑制されていた。このことが、EAEの治療効果に影響を与えた可能性が推定された。

アストロサイト由来の免疫抑制因子 (astrocyte-derived immune suppressor factor, AdIF)による治療

•MSなど自己免疫性脱髄疾患の治療に応用できるような新規の免疫抑制蛋白を同定・開発した。

•アストロサイト細胞株の subtracted cDNA ライブラリーよりPLP反応性T細胞にアポトーシスを誘導する因子として、未知の蛋白 AdIFを発見した。

•このAdIF蛋白は有意にEAEを抑制した。



EAE of C57BL/6J

	Incidence	Maximum score	Cumulative clinical score
control	6/6	3.33 ± 1.63	24.17 ± 13.38
treated	3/6	1.33 ± 0.58	4.20 ± 5.35

解 説

- マウス・アストロサイト細胞株G26-24を用いて、IFN γ 処理と未処理の各cDNAより subtracted cDNA ライブラリーを作成し、PLP反応性T細胞にアポトーシスを誘導する因子として、未知の遺伝子のastrocyte-derived immune suppressor factor, AdIF cDNAをクローニングした。
- 昆虫細胞を用いた蛋白合成系を用いてrecombinant AdIF proteinを作成した。
- C57BL/6JマウスにMOGペプチドで免疫しEAEを発症させ、recombinant AdIFを投与すると有意に症状が緩和された。
- 各マウスの脾細胞を*in vitro*においてMOGペプチドで刺激し、分泌されるTh1/Th2サイトカインを測定したところ、recombinant AdIF投与群では、Th2サイトカインへシフトしていた。
- 多発性硬化症など自己免疫性脱髄疾患の治療に応用できるような新規の免疫抑制蛋白を同定・開発した。

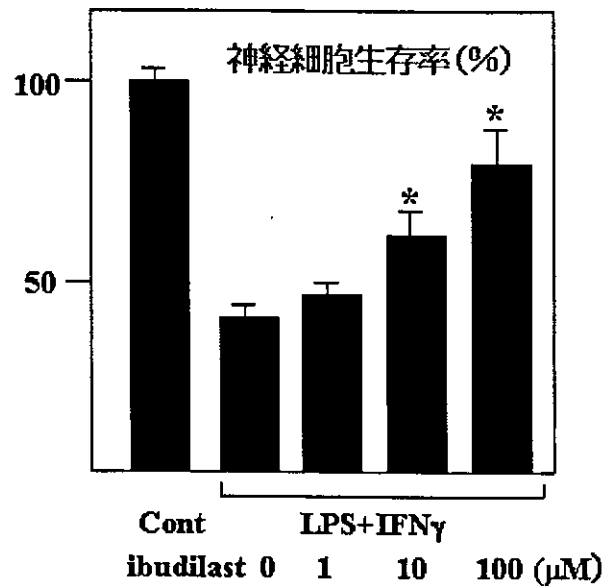
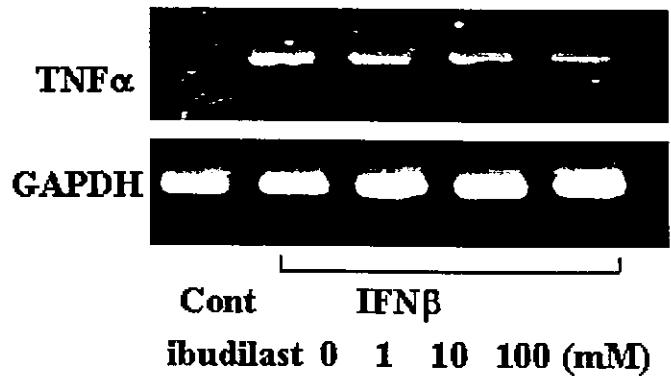
IFN β とイブジラストの併用療法

IFN β は炎症性サイトカイン産生を増強させ感冒様症状などを起こす



フォスホジエステラーゼ阻害薬（イブジラスト）はIFN β によるTNF α 等の炎症性因子産生増強を抑制し、IFN β の主作用は増強する理想的な併用療法と考えられた

イブジラストは炎症性因子を抑制することにより、神経細胞障害を抑制する



解 説

- IFN β はミクログリアに炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF α) を誘導したが、イブジラストはそれを容量依存的に抑制した。一酸化窒素 (NO) も抑制した。
- IFN β は抗原提示関連分子やT細胞の分化増殖を抑制し、この作用がMS治療に有効と考えられているが、イブジラストはこの作用を協調的に抑制した。
- すなわち、イブジラストは主作用には協調的に働き、副作用には抑制的に働く理想的な併用療法剤であると考えられた。
- LPSとIFN γ で活性化したミクログリアは神経細胞死を誘導する。イブジラストは容量依存的にこの神経細胞死を抑制した。
- MSにおける予後決定因子の重要なものは神経細胞障害と考えられているので、炎症性細胞による神経障害を抑制するイブジラストとの併用はMSの長期治療に有効であると考えられた。

Prostaglandin D synthase阻害薬による治療

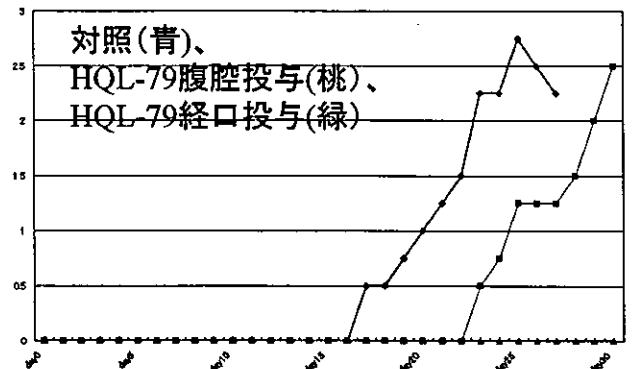
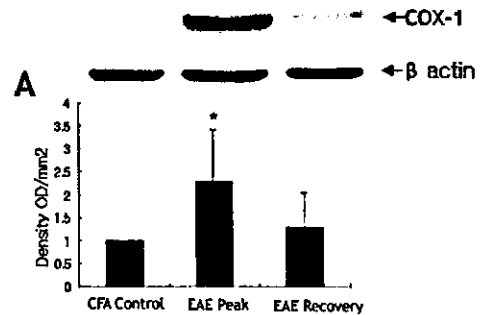
EAEの発症にはCOX-1, COX-2, 5-LOXが重要な役割を果たしており、これらの選択的抑制薬であるPhenidoneはEAEを抑制した。

EAE発症マウス脊髄ではH-PGDS mRNAが上昇しており、選択的H-PGDS阻害薬であるHQL-79はEAEを抑制した。

EAEの発症に凝固系が関与しており、低分子ヘパリン投与によるEAEが抑制された。

H-PGDS : hematopoietic prostaglandine D synthase

Western blot of COX-1 in EAE



解説

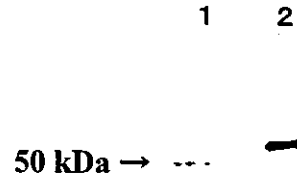
- COX-1、COX-2、および5-LOXはEAEの発症において重要な炎症性メディエーターであり、これらの選択的抑制薬はMSで代表される中枢神経系における炎症性疾患の制御に役立つことが示された。
- H-PGDSはEAE/MSの発症過程で増悪因子として働いている可能性が示唆され、選択的H-PGDS阻害薬であるHQL-79はEAEを抑制し、MSの新たな治療薬としての可能性が示唆された。
- EAEでは発症に先行して凝固系が亢進しており、低分子ヘパリン投与により、EAEが抑制されることを明らかにした。低分子ヘパリンは出血の少ない凝固阻止剤であり、MS急性期の新たな治療薬として有用である可能性が示唆された。

ウイルス性脱髄モデルにおける免疫性脱髄機序

ウイルス性脱髄モデルを用いて、脱髄に深く関与しているウイルス由来の蛋白（L蛋白）の標的分子を探索した結果、clathrin-associated protein AP50を同定し、蛋白レベルでこれらの分子の会合を確認した。

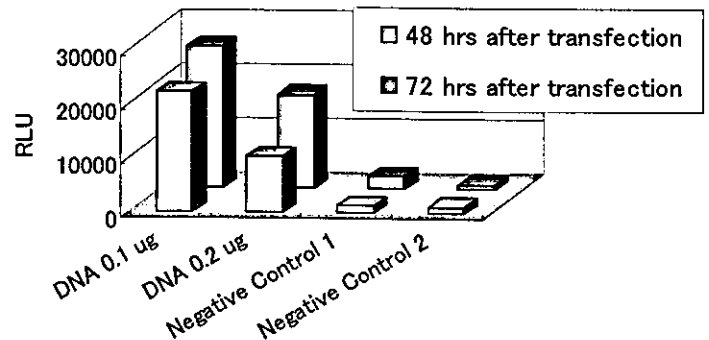
AP50は免疫系の負の調節因子であるCTLA-4のturnoverに関連する分子であることから、AP50、CTLA-4が脱髄の発症に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

Far-Western Blotting



1 : AP50 + L Protein (Probe: L Protein)
2 : L protein/MBP (Positive Control)

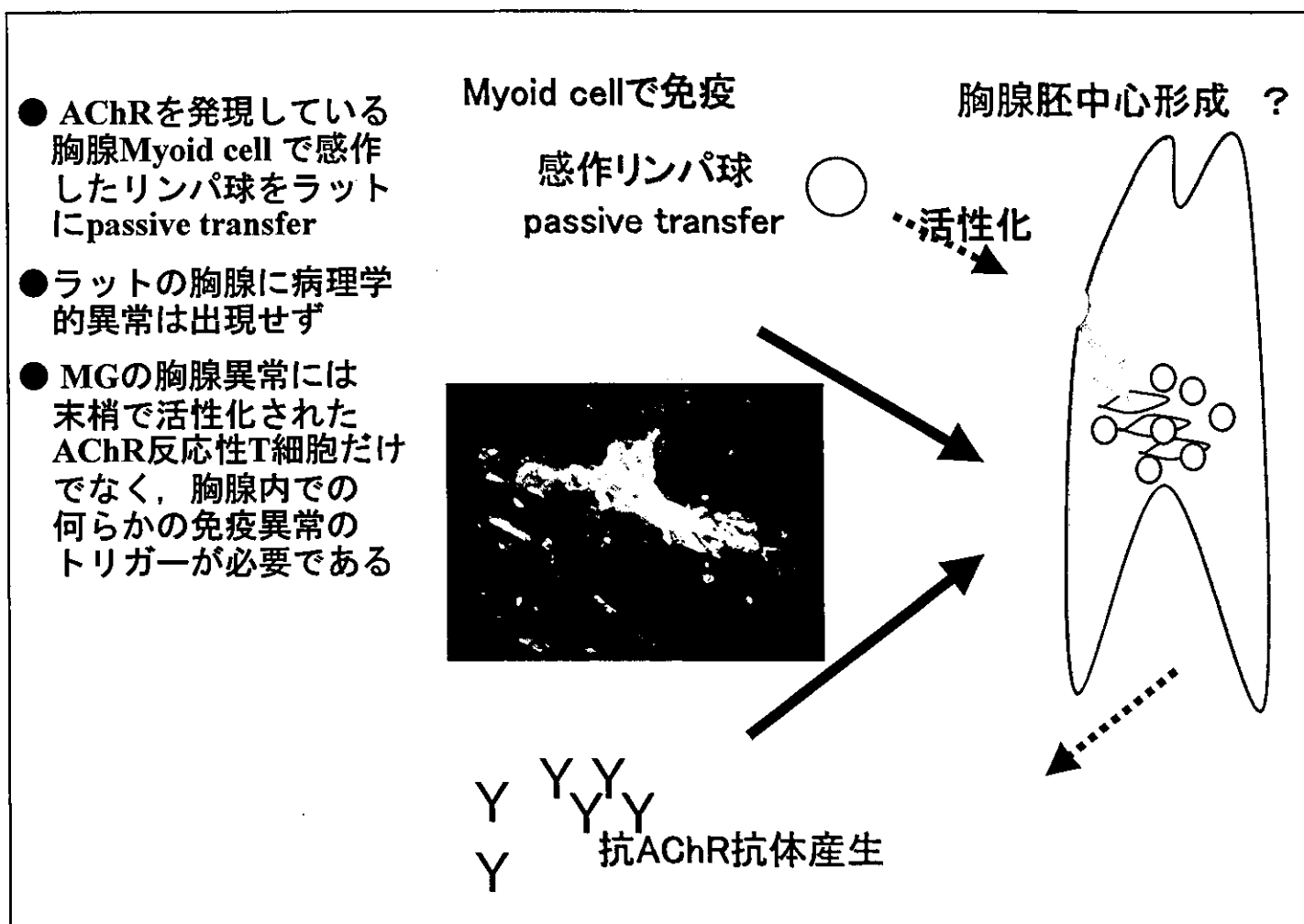
In vivo interaction in 293T cells



解 説

- MSにおける脱髄の機序を解明する目的で、ウイルス性脱髄に重要な役割を果たしていると考えられているTheilerウイルスL蛋白と相互作用を示す標的分子を探索した。
- 2つの異なるcDNAライブラリーよりclathrin-associated protein AP50がクローニングされた。
- さらに詳細な検討でin vitro, in vivoのいずれにおいてもL蛋白とAP50の会合が証明された。
- AP50は細胞膜からのエンドサイトーシスに関与し、免疫系の重要なnegative regulatorであるCTLA-4のturnoverに関連する分子である。またCTLA-4は様々なウイルス感染症や自己免疫において重要な役割を果たすことが示されている。
- 今後このウイルス性脱髄におけるL蛋白, AP50, CTLA-4の役割が明らかになれば、MSにおけるウイルスの果たす役割を解明する一助となる可能性がある。

重症筋無力症(MG)の胸腺異常の発症メカニズム



解 説

- ・ MGの過形成性胸腺では髄質にリンパ節様のT細胞領域と前述の胚中心があることが特徴的で、さらに、そこにmyoid cellが存在する。
- ・ 生体内のどこかでAChRに感作されたT細胞が、末梢で活性化された後胸腺にホーミングし、そこに存在するmyoid cellまたは胸腺上皮細胞上のAChRに反応した結果、免疫反応が進行し、B細胞の活性化、抗体産生、胚中心の形成へと進展するとの仮説に基づき実験を行った。
- ・ myoid cellで感作したリンパ節細胞をConAで活性化し、Cyclosporin Aで免疫系を修飾したratにpassive transfer行なった。
- ・ しかし、胸腺の病理学的変化は確認できなかった。これらの結果からは、MGの胸腺異常には末梢で活性化されたAChR反応性T細胞だけでなく胸腺内での何らかの免疫異常の関与が必要であることが示唆された。

抗MuSK抗体陽性MG由来IgGによる 神経筋伝達阻害機序

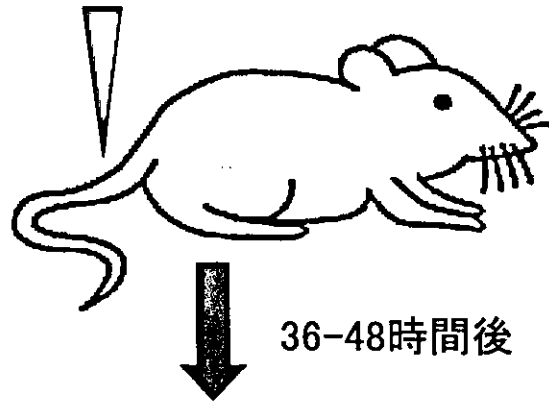
Passive transfer study

●抗MuSK抗体陽性MG (MuSK-MG)患者IgGをマウスに静注した場合、抗AChR抗体陽性MG (AChR-MG)患者IgGを静注した場合と異なる微小電極記録結果が得られた。

● Cobra venom anticomplementary protein で前処理し補体活性を抑制したマウスを用いた場合、MuSK-MG患者IgGではMEPP振幅低下が抑制されず、AChR-MG患者IgGを静注した場合と異なっていた。

● MuSK-MG患者IgGが神経筋伝達を阻害する機序は、AChR-MG患者IgGとは異なる可能性が考えられた。

ヒト血清から
精製したIgG (10mg)



36-48時間後

横隔膜神経筋標本を作成

微小電極記録: MEPP, EPP

解説

- ・抗muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)抗体陽性のMG患者IgGが神経筋伝達に及ぼす作用について、患者およびコントロールのIgGをマウスに静注し、横隔膜神経筋標本を用いて微小電極法で検討した。
- ・抗MuSK抗体陽性MG患者1例のIgGは、MEPP振幅低下と quantal contentの低下を引き起こし、抗AChR抗体陽性MG患者IgGとは異なる機序で神経筋伝達阻害を呈する可能性が示唆された。
- ・Cobra Venum Factor (CVF)で補体活性を抑制したマウスの場合、AChR-MGではMEPP振幅低下が抑制されたが、MuSK-MGでは変化がなかった。
- ・以上よりMuSK-MG患者IgGが神経筋伝達を阻害する機序は、AChR-MG患者IgGとは異なる可能性が考えられた。

KMマウス™によるMGの自己抗体を認識する ヒト型抗イデオタイプ抗体の作成

- コンプリメンタリーペプチドによるMGでの抗イデオタイプ抗体（中和抗体）の導入法を開発した（図1）。
- ヒト抗体産生マウス（KMマウス™）を使い（図2）、MG患者血清中の自己抗体を認識可能なヒト型モノクローナル抗体の作成に成功した（図3）。

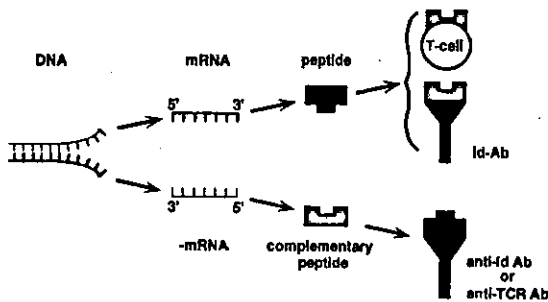


図1. コンプリメンタリーペプチド理論

Generation of KM Mouse™

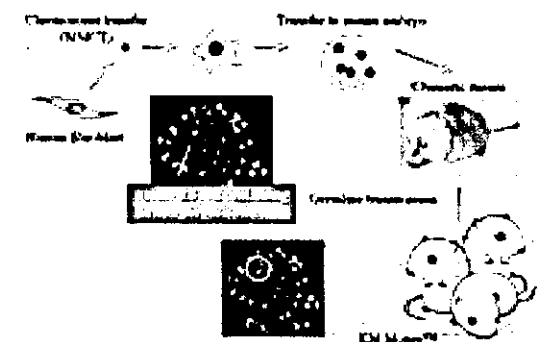


図2. KM（ヒト抗体産生）マウス™

Idiotype antibodies and Anti-AChR antibodies

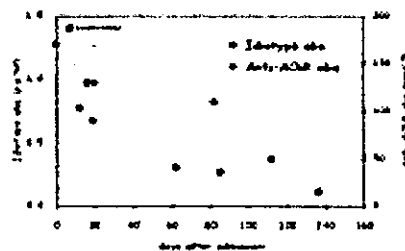
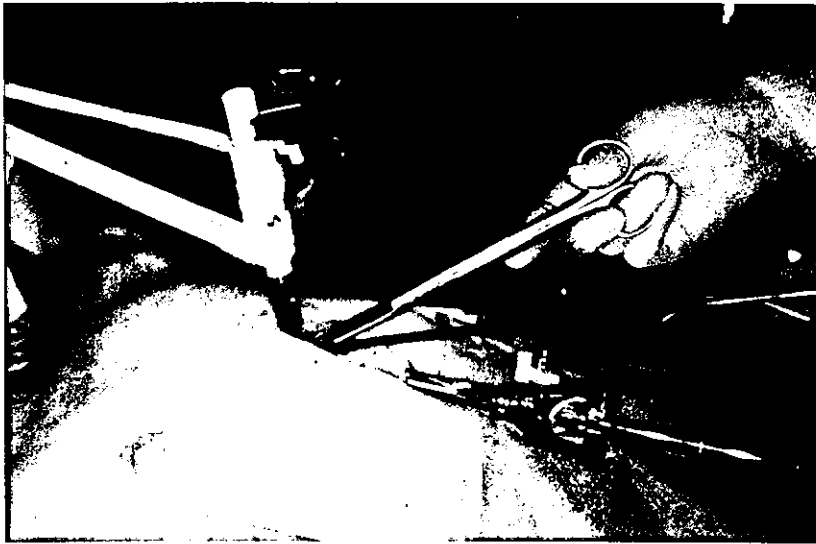


図3. MG患者血清中の自己抗体の検出

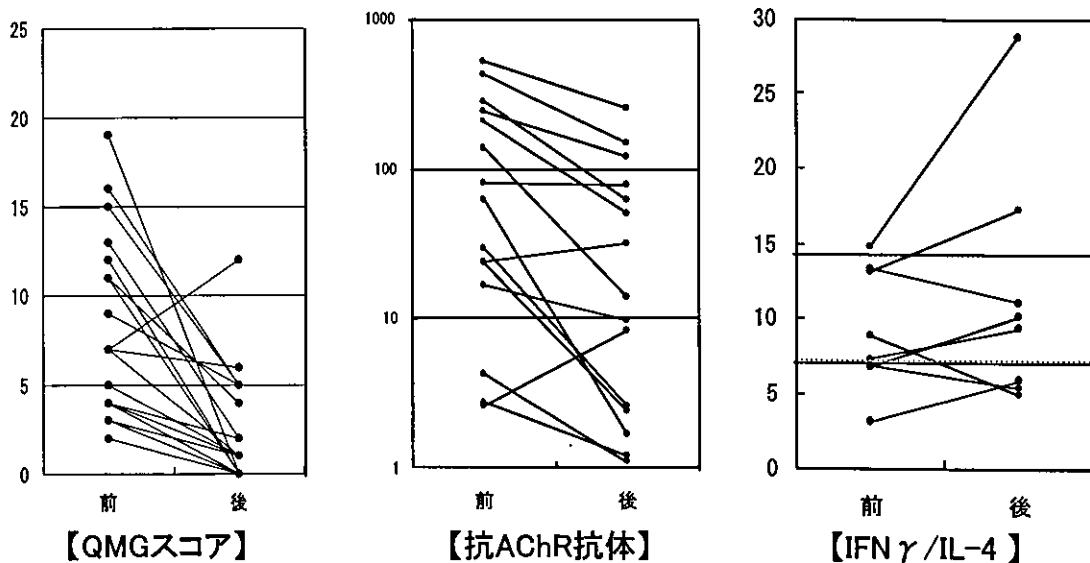
解 説

- MGの治療は胸腺摘出とステロイドを中心とした免疫抑制療法であるが、非特異的免疫抑制であるため、正常の免疫系まで障害する。
- 我々はコンプリメンタリーペプチドでMG発症の原因である自己抗体を認識する中和抗体を導入する特異的免疫抑制療法をはじめて報告した（図1）。
- 臨床応用のための次のステップとして、KMマウス™（ヒト抗体産生マウス）によるモノクローナル抗体作成を行った（図2）。このマウスを使う最大のメリットは、ヒトでの免疫反応系が得られること、得られた抗体はヒト由来のためヒトにとって抗原性がなく、臨床応用が即可能な点である。現在4つのヒト型モノクローナル抗体の作成に成功した。
- この抗体を使って患者血清中の自己抗体の検出が可能であることを示した（図3）。
- このモノクローナル抗体を血漿交換カラムで使われる中空糸に固相化することにより、MG発症の原因である自己抗体の除去が可能でカラムの作成が可能である。コンプリメンタリーペプチドによる新しいテーラーメイド治療法の開発が期待される。

重症筋無力症の内視鏡下胸腺摘除術



縦隔鏡下
胸腺摘除術
の実際

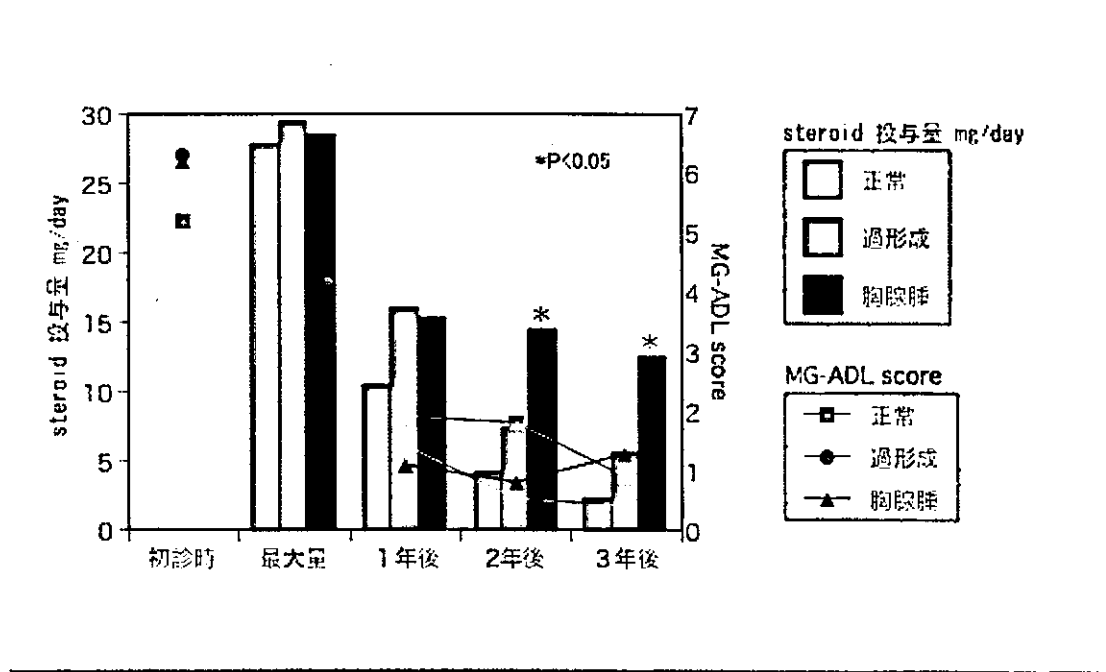


解 説

- 内視鏡下胸腺摘除術のメリット：
 - ① 侵襲が少ない → 疼痛が少なく、入院期間が短い
 - ② 美容上術創が小さい
 - ③ 出血量が少ない
- 臨床症状、抗AChR抗体とも胸骨切開法と比較して遜色なし
- 末梢血CD4陽性T細胞内サイトカインIFN γ /IL-4比は上昇し免疫動的にもTh2シフトを是正する効果あり
- 今後、胸腺摘除術の主流になるべき術式である

重症筋無力症の治療予後からみた ステロイド投与量の検討

- ◆ 重症筋無力症（MG）の胸腺組織別治療予後を検討した。
ステロイド投与量は胸腺腫合併例で他群より多かった。
- ◆ 胸腺腫合併MGでは、大量のステロイドが寛解維持に必要である。



解 説

- MGの治療予後予測因子を127例についてレトロスペクティブに解析した。
- 全身型と眼筋型の比較では、初期ステロイド投与量が全身型の方が多かったが、1年後には両者ともにステロイド量は減量でき、差がなかった。
- 図は胸腺組織別治療予後を示す。患者は全例胸腺摘除術が必要と判断され、病理学的に胸腺組織診断を行った。
MG-ADL scoreで評価した臨床重症度は胸腺組織別で変わりはないが、ステロイド投与量は胸腺腫合併例で治療開始2年後、3年後でも有意に多く、寛解を維持するために胸腺腫群はより多くのステロイド投与が必要であった。
- 長期にわたる大量ステロイド投与は、副作用の面から好ましいとは言えず、今後はよりステロイドの減量を目指した治療プロトコルの開発が必要である。