

CIDP の有病率と長期予後

分担研究者 祖父江 元^{1,2)}
共同研究者 飯島 正博^{1,2)}、小池 春樹^{1,2)}
服部 直樹^{1,2)}、有村 公良^{1,3)}

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー(以下 CIDP)は、臨床的に確立した疾患単位であり、神経内科領域に携わる医師であれば耳にする機会のある末梢神経疾患である。その一方で、有病率等の疫学情報の報告は、本邦では小規模地域を対象としたものにとどまっており、全国を網羅する調査は果たされていない。私どもは有病率算出のためのデザインを、一部無作為抽出を利用して設計し、本邦ではじめての全国疫学情報の収集を行った。その結果、従来よりも信頼性の高い有病率、発症率の算出が可能となった。また各地域別の有病率も明らかとなったが、これにより CIDP の発症に地域偏倚性が認められないことが明らかとなった。さらに今回得られた結果は、海外からの有病率報告とも類似することから CIDP の地域偏倚性が世界規模でも否定的であるとともに、人種間における偏倚性も否定的であることが示唆された。以上は臨床のみならず、CIDP の病態機序解明にも寄与する疫学情報であると考えられる。

研究目的

これまで私どもは、CIDP の初期治療反応性を規定する臨床的特徴を、300 例以上の多数例を対象にした治療反応別解析で明らかにしてきた。免疫グロブリン静注をはじめとする種々の治療に対し、反応性の異なる集団 (responder, non-responder) が存在することが明らかとなり、今後、これら治療反応性を規定する臨床・検査項目と、長期予後を規定する因子との相同性、または相違性を明らかにしていく予定である。

今回は準備段階として、CIDP の有病率等の基本的な疫学情報の収集を、全国調査を施行することにより実施した。また自験 70 例をもとにした長期予後を規定する因子の抽出を試み、今後二次調査として実施予定の長期予後調査のための予備検討を行った。

研究方法

神経内科標榜施設に対しては全抽出、内科(神経内科標榜がなく、内科のみ標榜)および小児科に関しては病床数別の無作為抽出を行い、これらを調査対象施設とした。抽出率は 20 床以上 99 床以下を 5%、100 以上 199 以下を 10%、200 以上 299 以下を

20%、300 以上 399 以下を 40%、400 以上 499 以下を 80%、500 以上は 100%の抽出率とした。以上により全国の一般病院、大学関連施設別の、神経内科 1,471 施設、内科 543 施設、小児科 834 施設を対象とし、2004 年9月から 2005 年8月の1年間における各施設の有病数、発症数を性別に確認した。同時に参考にした診断基準を確認した。これらをもとに施設タイプ(一般病院、大学)、標榜科、病床数別に 30 のカテゴリ化したセルを作成し、それぞれの回答率で統計処理し、推定全有病数、発症数を算出した。その上で総務省統計局による人口推計値(2005年7月)を母集団として(男性 62,231 千人、女性 65,424 千人)、最終的な有病率および発症率を求めた。

長期予後の解析対象は名古屋大学神経内科で診療歴のある CIDP70 例(男性 46 例、女性 24 例)。発症後 3 年以上経過観察が可能であった症例(95%CI: 男性 35.7-51.0 歳、女性 30.1-52.2 歳)を長期経過例と定義した。経過タイプは、monophasic、または multiphasic な再発寛解を認める症例を remission type、慢性経過の症例を chronic progressive type と定義し、経過にともなう ADL の推移を modified Rankin scale(以下 mRs)で検討した。さらに各電気生理所見および CT で確認した筋萎縮について重症度別に比較検討した。

- 1) 難治性ニューロパチー研究班
- 2) 名古屋大学医学部神経内科
- 3) 鹿児島大学医学部神経病学

(倫理面への配慮)

本研究は、CIDP の臨床情報をはじめとする疫学調査の一環として計画された。開始に先立ち、名古屋大学の倫理委員会における審査および承認を受けた。調査は個人情報を含まないデザインで施行された上、協力施設間で用いる文書にも情報保護シールを用いるなど、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

全国調査の回答率は、2005 年末までで 54.3%(神経内科 51.4%、内科 41.4%、小児科 70.0%)。病床数別の回答率は、病床規模が大きくなるにつれ高くなる傾向を認めた(42.3%~64.4%)。診断基準はアメリカ神経学会によるものと INCAT group によるものが大半であった。標榜科別の診療実績は全症例のうち神経内科 90.5%、内科 6.8%、小児科 2.8%であった。施設タイプ別では一般施設(8,756 施設)が 59.0%であるのに対し、残り 41.0%を大学関連施設(242 施設)で診療している実態が示され、CIDP 診療の特殊性、専門性を反映する結果であった。現時点で全国調査事務局に報告された実症例数は 1,218 症例。このことから全年齢層における CIDP の有病率は 1.91/10 万人と算出され、性別有病率比は 1.68:1 と男性が優位であった。発症率は 0.57/10 万人であり、性別比は 1.17:1 と、こちらも男性優位であった。成人/小児別の解析で、成人では有病率、発症率ともに男性が優位であるのに対し、小児については逆に女性の方が高い傾向を示す結果が得られた。

長期予後の検討では、経過が慢性進行型の機能予後が悪い($p<0.0005$)傾向を示し、CMAP の低下と予後不良との関連性が認められた($p<0.01$)。また発症早期の筋萎縮($p<0.001$)も長期経過後の機能予後不良の重要な臨床マーカーであることが示唆された。

考察

末梢神経の脱髄を特徴とする CIDP に対し、中枢系の脱髄を認める多発性硬化症(以下 MS)については、国内における有病率の分布に関する情報が得られている。それによると緯度が高くなるにしたがい、すなわち寒冷地に近づくにしたがい、有病率が高まる傾向が報告されている。病態の類似性が推測される CIDP であるが、今回の地域別の有病率およ

び発症率の分布からは少なくとも緯度に対応する特定の傾向は認められなかった。さらに国外における報告(オーストラリア:全年齢層有病率 1.87/10 万人)との比較からも、今回私どもの算出した有病率報告との差は近い結果であることが判明した。このことから CIDP の発症には地域、人種間の偏倚性は否定的な結果と考えられた。また今回の結果は病態機序を考える上でも参考になると考えられた。

長期予後の検討からは、CMAP の低下、筋萎縮等の軸索障害を合併する症例について、長期機能予後の悪いことを示唆する結果が得られたが、これは先に私どもが報告した初期治療反応性に影響する臨床因子と類似する結果である。全体的にみて、CIDP の長期予後は良好であることが判明したが、一部については機能予後不良/難治性を示すことも示された。今後は治療法選択および新規治療法開発の観点から、軸索障害をきたす機序の解明が重要である。

結論

本邦初の全国を対象とした CIDP の有病率および発症率が明らかとなった。全年齢層で有病率は 1.91/10 万人、発症率は 0.57/10 万人であり、海外における報告と類似した結果が得られた。

CIDP の長期予後の検討からは、発症時における筋萎縮の存在、電気生理的に認める軸索障害所見が、長期機能予後不良を予測する臨床マーカーとなりうる事が明らかとなった。

謝辞

今回の調査デザインおよび統計処理についてご助言いただいた名古屋大学大学院予防医学/医学推計・判断学教室の玉腰暁子先生に感謝申し上げます。

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

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) の治療抵抗性と予後の検討

分担研究者 池田修一¹⁾

共同研究者 田澤浩一¹⁾、五野貴久¹⁾、下島恭弘¹⁾、吉田拓弘¹⁾、加藤修明¹⁾、
松田正之¹⁾、矢彦沢裕之²⁾、田畑賢一³⁾、大原慎司⁴⁾、山崎正志⁵⁾

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) 患者 31 名における治療抵抗性と予後について検討した。29 例で何らかの治療が行なわれており、大量免疫グロブリン療法 (IVIG)、ステロイド療法 (パルス療法を含む)、血液浄化療法が無効な症例は、それぞれ 8 例 (33%)、10 例 (53%)、3 例 (38%) であった。上記の 3 つの治療法全てが無効であった症例はなかった。IVIG、ステロイド療法、血液浄化療法の二つ以上の組み合わせで継続的な効果が得られなかった症例、副作用のためこれらの治療が継続困難となった計 9 例に対して cyclosporin A (CsA) が導入され、7 例で継続的な症状の改善が認められた。従来からの治療に抵抗性を示す、あるいは副作用のためにこれらの治療が困難な症例では、臨床効果と副作用の両面で CsA が有力な選択肢になる可能性があると考えられた。

研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) では大量免疫グロブリン療法 (IVIG)、ステロイド療法、血液浄化療法の有用性が大規模な臨床試験で明らかにされているが、これらに抵抗性で治療に難渋する症例も少なくない。我々はそうした治療抵抗例の頻度および予後を明らかにするために、当院と関連施設で経験した CIDP 患者について、臨床面から retrospective に検討を行った。

研究方法

対象は 1998 年以降に当院と関連病院 4 施設 (長野赤十字病院、佐久総合病院、中信松本病院、諏訪赤十字病院) において、American Academy of Neurology の診断基準で probable 以上と診断された CIDP 患者 31 名 (平均年齢: 52.3 ± 15 歳、男女比: 16 対 15)。診療録から治療の前後で INCAT disability scale を用いて臨床効果を評価し、1 以上の改善を有効、それ以外を無効とした。1) IVIG・ステロイド療法・血漿交換の 3 療法のうち 2 つ以上が無効、2) prednisolone が有効だが 30 mg/日以下で再燃する、3) 年 6 回以上の IVIG を必要とする症例を「治療抵抗性」と定義した。

1) 信州大学神経内科、リウマチ膠原病内科

2) 長野赤十字病院神経内科

3) 佐久総合病院神経内科

4) 国立病院機構中信松本病院神経内科

5) 諏訪赤十字病院神経内科

（倫理面への配慮）

本研究は信州大学の倫理委員会において承認を受けた。研究に際しては個人の情報が決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

臨床症状が軽微なため治療されていない2例を除く29例で何らかの治療が行なわれていた。IVIgは24例、ステロイド療法（パルス療法を含む）は19例、血液浄化療法は8例に行なわれており、それぞれの治療に無効な症例はそれぞれ、8例（33%）、10例（53%）、3例（38%）であった。上記の3つの治療法全てが無効であった症例はなく、「治療抵抗性」を示す症例は2例のみであった。IVIg、ステロイド療法、血液浄化療法の二つ以上の組み合わせで継続的な効果が得られなかった症例、副作用のためこれらの治療が継続困難となった計9例に対してcyclosporin A（CsA）が導入されていた（Table）。1例が腎障害のため継続不能となったが、残りの8例中7例で継続的な症状の改善が認められ（平均観察期間3年）、1例はCsA開始後3.2年で完治した。Cyclophosphamide pulse療法が2例に行なわれていたが、明らかな有効性は認められなかった。

考察

IVIg・ステロイド療法・血液浄化療法の有効率は、それぞれ60%、60-70%、60%と報告されており、ステロイド療法の有効性にやや差が見られた他は今回の我々の検討と比較して大差は見られなかった。従来からの3つの治療が全く無効な症例、あるいは「治療

抵抗性」を示す症例は極めて稀であると考えられた。

また、CIDPの治療抵抗例、あるいは副作用のために従来からの治療が困難な症例9例でCsAが用いられていた。本薬はCIDP治療の有力な選択肢として積極的に考慮すべきであると考えられたが、9例中1例では腎不全の進行のために本薬の中断を余儀なくされており、使用にあたっては腎機能検査を含めた定期的な経過観察が必要である。

結論

CIDPに対する従来からの治療法の中で、無効例の割合はステロイド療法で最も多く、IVIgで最も少ない。血液浄化療法を含めた3つの治療法の全てが無効な症例は極めて稀である。従来からの治療に抵抗性を示す、あるいは副作用のためにこれらの治療が困難な症例では、臨床効果と副作用の両面でCsAがcyclophosphamideより有力な選択肢になる可能性がある。

Table. CsAを使用した9例のまとめ

Case	Age/ Sex	Disease duration (yrs)	Associateed disease	Anti-SGPG antibody	Anti-ganglioside antibody	Treatment response				
						IVIg	Steroid	PE	CsA	CP
1	43M	6.25		-	-	+	-	ND	+	ND
2	51M	9		+	-	+	-	-	+	-
3	60M	6	DM	-	-	-	ND	ND	+	ND
4	67F	10	HCV infection	-	-	-	ND	ND	-	ND
5	31F	8		-	-	+	-	ND	+	ND
6	42M	10	glaucoma	-	-	-	+	ND	+	-
7	51M	7		-	-	+	-	+	+	ND
8	53M	5		-	-	-	+	ND	-*	ND
9	63M	2		NE	NE	+	+	-	+	ND

ND: not done, NE: not examined, DM: diabetes mellitus, IVIG: intravenous high-dose immunoglobulin

PE: plasma exchange, CsA: cyclosporin A, CP: cyclophosphamide

+: 有効、 -: 無効、*腎障害のために中止

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

IVIG を繰り返し必要とする慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー におけるシクロスポリン導入後の再燃回数

分担研究者 結城伸泰¹⁾

共同研究者 小鷹昌明¹⁾, 辰元宗人¹⁾, 平田幸一¹⁾

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) におけるシクロスポリンの健康保険適応拡大を図る治験の基礎的な情報を得た。免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) には反応するが、十分量の副腎皮質ステロイド薬を投与したにも関わらず再燃した CIDP において、シクロスポリン (初期量 3 mg/kg/日, トラフ値 100-150 ng/ml 調節) を用いて 12 ヶ月以上治療できた 11 例を対象とした。臨床症状と再燃回数, 副作用を調べた。11 例中 8 例で IVIG の追加投与を要さなくなった。2 例はシクロスポリン増量により IVIG の投与間隔が延びた。1 例は無効であった。副腎皮質ステロイド薬で寛解を維持できない CIDP に対しては、シクロスポリンを考慮すべきである。本経験から治験の目標症例数は、シクロスポリン投与群および IVIG 継続群それぞれ 25 例ずつ必要であると算出された。

研究目的

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) に反応し、短期予後の改善された慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) において、寛解維持を目的に副腎皮質ステロイド薬を併用する場合が多い。しかしながら、副腎皮質ステロイド薬では寛解を維持できず、IVIG を繰り返さざるを得ない例を経験する。そうした例の治療は確立していない。われわれは、以前に副腎皮質ステロイド療法に反応しない難治性 CIDP に対して、シクロスポリンの有効性を示した¹⁾。現在、CIDP におけるシクロスポリンの適応拡大に向けて治験の準備を進めているが、その基礎となる情報として、当院における治療成績を報告した。

対象と方法

獨協医科大学病院神経内科に入院し、American Academy of Neurology の CIDP の診断基準を満たし、1999 年 8 月よりシクロスポリンを用いて 12 ヶ月以上治療できた 11 症例を対象とした。初期治療の IVIG (0.4 g/kg/日, 5 日間) あるいは単純血漿交換療法に反応し、続いて十分量の副腎皮質ステロイド薬 (プレドニゾロン: 1 mg/kg/日 1 ヶ月以上) を投与したにも関わらず再燃した例では、その時点で IVIG を追加し、シクロスポリンに切り替えた。

シクロスポリンの初期投与量は 3 mg/kg/日で行い、適宜増減しトラフ値を 100-150 ng/ml に調節した。臨床症状を観察し、IVIG 再投与回数 (再燃回数) とシクロスポリンの副作用を調べた。

¹⁾ 獨協医科大学神経内科

(倫理面への配慮)

本研究は、獨協医科大学病院)の倫理規定を遵守して行った。患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

結果 (Table)

副腎皮質ステロイド薬では寛解を維持できず IVIG を繰り返し必要とする CIDP 症例に対し、シクロスポリンは 11 例中 8 例 (患者 1-8) で IVIG の反復投与回数 (再燃回数) が減少し、寛解を維持した (代表例を **Figure** に示す)。2 例 (患者 9 と 10) は、シクロスポリン開始後に IVIG 反復投与回数は増加しているが、シクロスポリンを増量したところ徐々に寛解期間が延長した。しかしながら、うち 1 例 (患者 10) は、3 年目に腎機能障害が出現したため、現在は一時中止している。1 例 (患者 11) は、シクロスポリンを開始して 2 年以上経過しているが、現時点において再燃を抑えられず、IVIG の反復投与を行っている。他 3 例において、筋痛と悪性リンパ腫を発症したために、シクロスポリンを 12 ヶ月間継続できなかった。

本経験から、1 年間投与での CIDP におけるシクロスポリン投与群での平均再発回数減少度を 2 回程度と推定し、IVIG 継続群での平均再発回数減少度を 0 回と推定した。Wilcoxon 順位和検定により、両群の平均再発回数減少度を両側有意水準 5%、検出力 80%以上で検出するためには、1 群 20 例が必要となった。脱落率が両群共通で 10%であると想定すると、1 群 25 例 (合計 50 例)が必要であると算出された。

考察

副腎皮質ステロイド薬では寛解を維持できず IVIG を繰り返し必要とする CIDP に対し、シクロスポリンは 11 例中 10 例で有効であった。IVIG や副腎皮質ステロイド薬で寛解を維持できない場合には、次の選択薬としてシクロスポリン考慮すべきである。オーファンドラッグとして適応拡大の承認を受ければ、さらに使用しやすくなるであろう。

シクロスポリンの副作用として、腎機能障害や横紋筋融解症に加えて悪性リンパ腫などの悪性腫瘍の発生に留意する。しかしながら、本検討中に悪性リンパ腫を発生した患者は、シクロスポリン開始後 6 ヶ月という短期間であったので、新たに発生しただけではなく、潜在していたリンパ腫が一気に増殖した可能性も考えられた。

本検討により実際に治験に必要な目標症例数を設定できた。

文献

1. Odaka M et al., Intractable chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy treated successfully with ciclosporin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76: 1115-1120, 2005

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

Table. Responses and relapse of patients with intractable CIDP treated with ciclosporin A

Patients	Age at onset/ Sex	Initial therapy	Maintenance previous treatments	Number of IVIG during 12 month		Adverse effect	Current treatment	Outcomes
				Before CyA treatment	and After			
1	34/M	Plasma exchange	PSL CP pulse IVIG	6	1	-	CyA	Stabilized for 76 months after last IVIG infusion
2	65/F	IVIG	PSL	3	0	-	CyA	Stabilized for 46 months after last IVIG infusion
3	45/F	IVIG	PSL	3	0	-	CyA	Stabilized for 36 months after last IVIG infusion
4	30/M	IVIG	PSL	4	1	-	CyA	Stabilized for 2 months after last IVIG infusion
5	31/M	IVIG	PSL	4	0	-	CyA	Stabilized for 18 months after last IVIG infusion
6	43/M	IVIG	PSL	3	0	-	CyA	Stabilized for 17 months after last IVIG infusion
7	37/M	IVIG	PSL	2	0	-	CyA	Stabilized for 5 months after last IVIG infusion
8	61/M	IVIG	PSL	3	2	-	CyA	Stabilized for 10 months after last IVIG infusion
9	34/F	IVIG	PSL	3	6	-	CyA Maintained IVIG	Prolongation of remitting period
10	53/M	IVIG	PSL CP pulse	8	10	Nephrotoxicity	Maintained IVIG	Prolongation of remitting period
11	42/M	IVIG	PSL	2	4	-	CyA azathioprine Maintained IVIG	Relapsing and remitting

PSL = oral prednisolone, CP = cyclophosphamide, IVIG = intravenous immunoglobulin, CyA = ciclosporin A

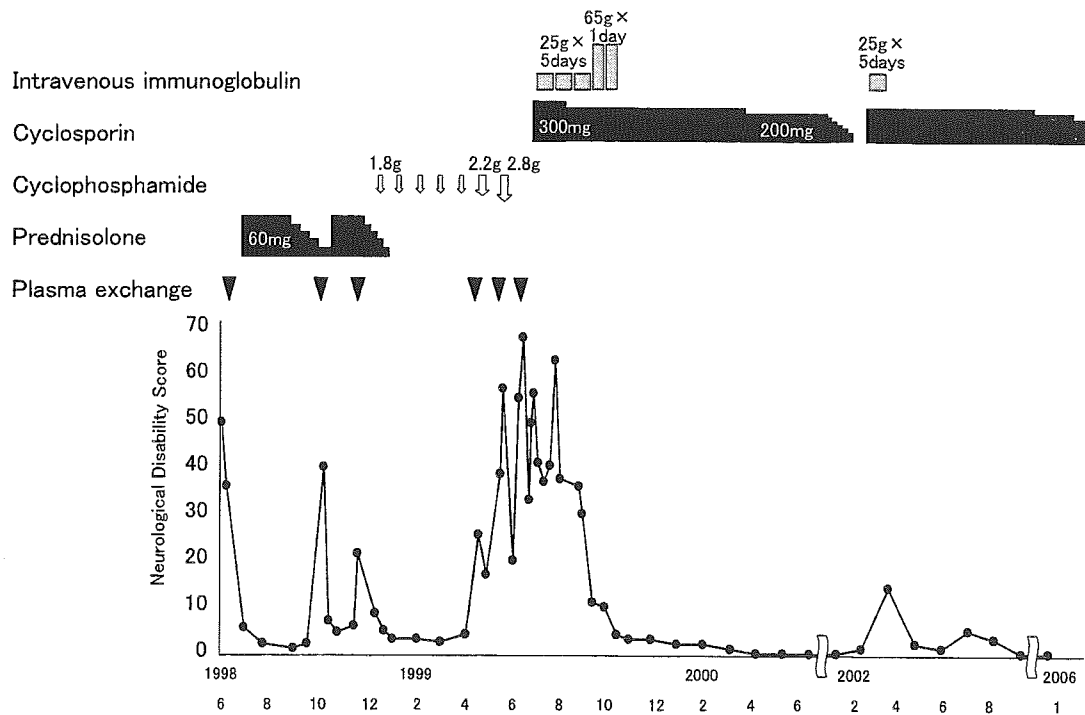


Figure. Clinical course in representative case (Patient 1)

多巣性運動ニューロパチーの診断には伝導ブロックの証明が必須か？ --神経根エコーの有用性

分担研究者 梶 龍児

共同研究者 野寺裕之、和泉唯信、高松直子、中根俊成

(徳島大学 神経内科)

研究要旨 多巣性運動ニューロパチーの診断には電気生理検査による伝導ブロックの証明と抗ガングリオン抗体の検出がよく知られているが、それらを満たさずも、免疫グロブリンなどの治療によく反応する一群が存在する。今回我々は神経根エコーをこのような症例に行い、神経根レベルで脱髄の存在することを示唆する所見を得た。電気生理検査で伝導ブロックの証明できない理由としては、(1)運動神経軸索のみの障害、(2)元々の脱髄が二次性の軸索変性により検出困難になった、(3)神経根などの近位部が主に障害されている、などの可能性が考えられる。神経根エコーは多巣性運動ニューロパチーの補助診断として有用である可能性が示唆され、治療への道を開くものと期待される。

研究目的 多巣性運動ニューロパチー(MMN)は大量免疫グロブリン静注療法(IVIg)にて治療可能な疾患であることから、臨床的に類似した筋萎縮性側索硬化症(ALS)や他の運動ニューロン疾患との鑑別が重要である。MMNの診断に最も特異的な検査所見は神経伝導検査(NCS)による伝導ブロックの検出であるが、感度は必ずしも高くない。その理由として、神経根などの神経近位部に脱髄があったとしても電気生理学的に検出が困難であること、脱髄による二次的な軸索変性等が考えられる。MMNでの神経根肥厚はMRIにて検出可能であることが報告されているが、広範囲を撮影することは容易ではなく、また神経の最大径を必ずしも測定できるわけではない。類似の脱髄疾患である慢性炎症性脱髄性ポリニューロパチーでは神経エコーにより神経根の肥厚が報告されており、今回我々は神経エコー

がNCSにて明らかな伝導ブロックを示さないMMNで脱髄の検出に有用であるか、またALSや正常人と鑑別可能であるかを評価した。

研究方法 患者:MMN患者は次のように規定した。(1)感覚障害を伴わない進行性の末梢神経あるいは神経根分布に沿う運動障害、(2)上位運動ニューロン症状、病的反射、嚥下障害が無いこと、(3)MRIにより脊椎症が鑑別できること、(4)NCSにより伝導ブロックを認めないこと、(5)IVIgにより2筋以上で徒手筋力テスト(4-と4+gradeを含む)が2グレード以上改善したことが複数回確認されていること。ALS患者は revised El Escorial 基準の definiteあるいはprobableを満たした者。神経学的症状や徴候の異常の無い者を正常コントロールとした。東芝 Nemio 超音波装置を用いて頸椎横突起レベルのC5とC6神経根を

描出し、断面の最大径を測定した。3群間でANOVA法とBonferroniのpost hoc解析により $P < 0.05$ の場合統計学的に有意とした。

研究結果MMN 8例(16-61才、平均48.9才)、ALS22例(47-77才、平均60.3才)、コントロール18例(23-79才、平均62.0才)(年齢:P=ND)に行なった。MMN群は平均41.3ヶ月(18-102ヶ月)臨床フォローされ、最終の診察ですべて独歩可能だった。平均IVIg治療は9.8クール(4-16クール)だった。正中並びに尺骨神経NCSにてCMAP振幅、伝導速度、F波最短潜時にMMNとALS群間の差は無かった。神経根エコーにてC5とC6神経根の正常上限は4.0ミリだった。MMNでは脱力・筋萎縮症状のより強い側で神経径の肥厚を認め、C5神経根で50%、C6神経根で75%で正常上限を超えていた。それと比べてALSではすべての例で正常範囲内であり、進行例ではむしろ萎縮していた($P < 0.001$ MMN vs. ALS, $P < 0.01$ vs. control)。神経根で肥厚を認めなかったMMN例では上腕で神経肥厚を認めた。

考察 神経根エコーはMRIと異なりペースメーカーなどの禁忌が無く、無侵襲的に末梢神経の観察を行える点で有用な検査である。最近のBeekmanらの神経エコーを用いた報告でも、MMN患者では電気生理学的異常を認める部位より広範に神経肥厚を認めることが報告されており(Neurology 2005;65:305-7)、我々の結果と合致する。今回の報告は更に進めてMMNとALSは神経超音波により鑑別可能であることが示され

た。臨床的にこの両者の鑑別は困難なことがあり治療可能なMMN患者が誤ってALSと診断されてしまうために、IVIgによる治療を受けられない可能性がある。その原因の一つは電気生理検査で明らかな脱髄所見を示さないことであるが、この場合でもIVIgに対する良好な反応のあることは過去に示されている。その様な場合、今回行った超音波による評価法によりMMNである可能性をより正確に評価できる可能性が示唆される。

結論 他に原因を見出せない非対称性の下位運動ニューロン疾患の中には、IVIgに良好な反応を示しながらも抗ガングリオシド抗体や伝導ブロックなどの異常を検出できない一群が存在する。神経根エコーによりそれらの群で神経根の脱髄を疑わせる所見が認められることからMMNの亜型である可能性があり、IVIgにたいする反応を診断過程に考慮すべきである。

文献

Nodera, H and Kaji, R. Nerve excitability testing and its clinical application to neuromuscular diseases. Clin Neurophys. 2006, in press

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

炎症性筋疾患の血清中サイトカインの変化に関する検討

班員 東京大学医学部附属病院 神経内科
清水潤
共同研究者 東京大学医学部附属病院 神経内科
○杉本泉, 加納聡子, 辻省次
国立病院機構下志津病院 神経内科
三方崇嗣

目的

臨床像と病理像の双方を考慮した診断基準に基づき筋炎群を分類し、治療前の血清中サイトカインに、各病型の臨床的特徴に対応した変化が存在するか検討した。

方法

当科で診断した筋炎 69 例(多発筋炎 polymyositis...PM 群 5, 封入体筋炎 inclusion body myositis...IBM 群 4, 皮膚筋炎 dermatomyositis...DM 群 14, 癌合併筋炎...Ca 群 14, 膠原病合併筋炎...CL 群 16, 分類不能群...UC 群 16)の治療前血清を用い、蛍光ビーズサスペンションアレイシステム(Luminex)にて GM-CSF, IFN- γ , IL-1 \cdot 2 \cdot 4 \cdot 5 \cdot 6 \cdot 8 \cdot 10, TNF- α , TNF-R1 \cdot 2, DR-5 を測定した。統計処理は Kruskal-Wallis test を用い、有意差のみられた項目については、Mann-Whitney U test with Bonferroni correction にて群間比較を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、東京大学附属病院の倫理規定を遵守して行った。患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

結果

DM 群と PM 群の比較では、IL-6 で DM 群が有意に高値を示した。病態に着目し、さらに DM 群 対 PM+IBM 群の比較を行ったところ、IFN- γ , IL-6 \cdot 10 は DM 群において PM+IBM 群より有意に高値であった。なお、UC 群, Ca 群, CL 群は DM 群と類似の傾向を示した。Th1 \cdot Th2 \cdot 炎症性のいずれのサイトカインも PM 群はコントロール群との差を示さなかった。Death receptor は、測定した 3 項目全て DM 群ではコントロール群より有意に高値、PM 群でも TNF-R2, DR5 がコントロール群より高値であった。

考察

特発性筋疾患のうち PM, IBM は細胞性免疫機序が関与し、病理所見は正常筋線維への CD 陽性リンパ球の浸潤が特異的である。一方、DM では液性免疫が関与し、病理所見は perifascicular atrophy (PFA), C5b9 の筋内鞘への沈着、電顕での筋内鞘血管変化が特異的である。

皮膚症状のみを DM と PM の鑑別点とする Bohan の基準は広く用いられているが、機序の異なる病態を同一病型に含め扱うという側面を伴い、病態解明や治療開発に際し不都合を生じる可能性がある。

我々はこれまでに、真の PM 機序筋炎は約 5%, DM 機序筋炎は約 60%, 分類不能筋炎(以下 UC)は 35%であって、PM 機序筋炎が過診断されている可能性を報告した。また、真の PM 群と真の DM 群の臨床像は大きく異なることを明らかにした上で、臨床像と病理像の両方を考慮した診断基準の必用性を指摘してきた。

今回の検討では、細胞性免疫機序のものと液性免疫機序のもの間での、血清サイトカイン・プロファイルの相違を示唆することができた。今後、経時的に測定を継続し、また症例の蓄積を図ることで、更に詳細な情報を得ることが可能と考える。

結論

炎症性筋疾患において、血清中のサイトカイン値が、細胞性免疫か液性免疫かといった病態機序により異なり、病型分類や病勢把握に有用である可能性が示唆された。将来的に、病態解明や治療法の開発を考える上で、意義のある知見と考えられる。

表1: 疾患群別血清サイトカイン値

項目	DM (n=14)	PM (n=5)	コントロール (n=10)	p
DR5	196.6±118.2	126.4±45.2	63.5±28.1	0.0009
GM-CSF	7.78±17.08	ND	2.20±6.94	0.4325
IFN- γ	8.17±9.53	1.24±1.68	4.08±2.74	0.1015
IL-1 β	91.47±157.02	6.82±15.25	15.70±33.10	0.3265
IL-2	27.43±40.85	1.99±3.09	7.50±6.51	0.2159
IL-4	1.16±2.44	ND	0.20±0.65	0.4175
IL-5	2.32±1.36	1.81±0.32	1.94±0.76	0.6756
IL-6	41.32±40.38	5.74±3.71	24.88±62.02	0.0034
IL-8	22.21±17.93	9.50±8.46	38.69±98.82	0.0138
IL-10	9.15±7.68	3.23±0.68	2.41±0.45	0.0014
TNF- α	27.21±76.83	2.54±3.03	18.07±28.30	0.1679
TNF-RI	3958.9±2524.8	2082.7±870.1	1323.3±392.1	0.0012
TNF-RII	4447.8±3071.0	3453.3±795.9	1796.8±549.9	0.0034

** p<0.01, * p<0.05 (単位 pg/ml)

表2: 疾患群別血清サイトカイン値(PM+IBMを1群にまとめたもの)

項目	DM(n=14)	IBM+PM(n=9)	コントロール(n=10)	p
DR5	196.6±118.2	132.6±51.5	63.5±28.1	0.0005
GM-CSF	7.78±17.08	ND	2.20±6.94	0.2910
IFN- γ	8.17±9.53	0.70±1.35	4.08±2.74	0.0060
IL-1 β	91.47±157.02	3.79±11.37	15.70±33.10	0.1582
IL-2	27.43±40.85	1.25±2.39	7.50±6.51	0.0250
IL-4	1.16±2.44	ND	0.20±0.65	0.2812
IL-5	2.32±1.36	1.83±0.37	1.94±0.76	0.6395
IL-6	41.32±40.38	6.34±2.81	24.88±62.02	0.0007
IL-8	22.21±17.93	9.87±8.26	38.69±98.82	0.0141
IL-10	9.15±7.68	2.80±1.22	2.41±0.45	0.0014
TNF- α	27.21±76.83	1.96±2.51	18.07±28.30	0.0231
TNF-RI	3958.9±2524.8	2001.9±760.8	1323.3±392.1	0.0008
TNF-RII	4447.8±3071.0	3772.4±958.0	1796.8±549.9	0.0011

** p<0.01, * p<0.05 (単位 pg/ml)

多発性筋炎でのステロイド抵抗性における granulysin の関与

分担研究者 吉良潤一¹⁾

共同研究者 池添浩二²⁾, 大島幸子¹⁾, 小副川 学¹⁾, 永田欽也³⁾, 小川一行³⁾

研究要旨

多発性筋炎および封入体筋炎の生検筋を用いて、浸潤細胞中の granulysin の発現を免疫組織化学的に検討した。その結果ステロイド抵抗性多発性筋炎において、CD8 陽性細胞中の granulysin 発現率が、ステロイド反応性多発性筋炎および封入体筋炎におけるそれらよりも有意に高いことが判明した。Granulysin は多発性筋炎におけるステロイド抵抗性に関与している可能性が示唆された。

研究目的

Granulysin は近年同定された細胞傷害性 T 細胞 (CTL) および NK 細胞に含まれる細胞傷害性分子である。結核菌等に対する抗菌作用のみならず、各種疾患における病態、特にステロイド抵抗性に関与することが報告されている。多発性筋炎 (PM) は筋線維周囲への CTL および NK 細胞の浸潤を特徴とし、一般にステロイドが有効とされているが、抵抗性の症例も少なくない。また同じく CTL および NK 細胞浸潤を示す封入体筋炎 (IBM) でもステロイド抵抗性が問題となっている。本研究の目的は PM および IBM におけるステロイド抵抗性と granulysin との関連を明らかにすることである。

研究方法

17例のPM (ステロイド抵抗性：維持量としてプレドニゾロン25 mg /日以上必要または免疫抑制剤必要・6例、ステロイド反応性・11例) およびIBM 7例の治療開始前の生検筋に対し、granulysinおよびperforinに対するモノクローナル抗体で免疫染色を施行、またそれらとCD4、CD8およびCD56に対するモノクローナル抗体で二重染色を直接蛍光抗体法で行い、筋線維周囲 (主に筋内鞘) 浸潤細胞の各リンパ球分画における granulysin と perforinの発現率を算出し、各病型間で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、国立病院機構大牟田病院および九州大学の倫理規定を遵守して行っており、患者様からはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究を行った。

-
- 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科
 - 2) 国立病院機構大牟田病院神経内科
 - 3) ビー・エム・エル先端技術開発本部

研究結果

PM、IBM とも筋周鞘において、granulysin、perforin とともに CD4、CD8 および CD56 のいずれの陽性細胞にも発現していた。各リンパ球分画における granulysin の発現率は、

CD4 : PM 0.30 ± 0.13 ,
IBM 0.27 ± 0.06 (p=0.8039)

CD8 : PM 0.37 ± 0.16 ,
IBM 0.22 ± 0.11 (p=0.0549)

CD56 : PM 0.39 ± 0.13 ,
IBM 0.30 ± 0.11 (p=0.4741)

と CD8 陽性細胞において有意な傾向を認めため、さらに PM をステロイド抵抗性とステロイド反応性に分け比較したところ、CD8 陽性細胞においてのみ、別図のように granulysin の発現率がステロイド抵抗性 PM においてステロイド感受性 PM および IBM に対して有意に増加していた。Perforin に関しては、その発現率は CD4、CD8 および CD56 のいずれのリンパ球分画においても各病型間で有意差はなかった。

考察

Granulysin は perforin と同様に CTL および NK 細胞に含まれ、両者は協同して、すなわち perforin が標的細胞の細胞膜に孔を開け、granulysin が細胞傷害作用を示すとされている。事実 perforin もこれまでに PM および IBM における筋線維傷害に関与していることが報告されている。しかし今回の我々の結果では、PM におけるステロイド抵抗性には CD8 陽性細胞中の granulysin のみに関与していること

が判明した。おそらく両者とも PM において発現が増加していると思われるが、何らかの理由で granulysin のみの発現が増加した状態がステロイド抵抗性につながることを考えられた。腎移植後の拒絶反応時のステロイド抵抗性に granulysin が関与しているという報告も我々の結果を支持する。

一方 IBM もステロイド抵抗性であるが、PM とは異なり granulysin の発現との関連ははっきりしなかった。IBM は PM と同じく CTL、NK 細胞の浸潤を示すが、PM とは異なり縁取り空胞の出現が特徴的である。IBM におけるステロイド抵抗性は縁取り空胞形成に関連する granulysin 以外の要因による可能性が考えられた。

結論

PM におけるステロイド抵抗性は CD8 陽性 CTL 中の granulysin の発現と関連している。

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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
Kira, J.	Etiology of multiple sclerosis.	Edited by Oger, J, Al-Aragi, A.	WFN Seminars in Clinical Neurology.	Demos Medical Pub. Inc.	New York	2006	in press
吉良潤二.	多発性硬化症、急性散在性脱髄性脳脊髄 炎.	矢崎義雄、菅野健太郎 編	疾患別最新処方 改訂第4 版	メジカルビュ ー社	東京	2005	630-631
吉良潤二.	多発性硬化症.	山口徹、北原光夫 編	今日の治療指針 2005 年版	医学書院	東京	2005	639-640
小畠川学、吉良潤二.	多発性硬化症の人種差.	柳澤信夫、篠原幸人、 岩田誠、清水輝夫、寺 本明 編	Annual Review 神経 2005	中外医学社	東京	2005	238-246
吉良潤二.	免疫学的検査.	平山恵造 (監)、田代邦 雄、廣瀬源二郎、葛原 茂樹 編	臨床神経内科学 第5版	南山堂	東京	2006	747-750
吉良潤二.	神経内科学特殊治療抗免疫療法.	平山恵造 (監)、田代邦 雄、廣瀬源二郎、葛原 茂樹 編	臨床神経内科学 第5版	南山堂	東京	2006	780-784
三野原元澄、吉良潤二.	多発性硬化症.	小林祥泰、水澤英洋 編	神経疾患最新の治療 2006-2008	南江堂	東京	2006	印刷中
松下拓也、吉良潤二.	多発性硬化症の最新治療法.	岡本幸市、棚橋紀夫、 水澤英洋 編	EBM 神経疾患の治療 2006-2007	中外医学	東京	2006	印刷中
吉良潤二.	HAM.	山口徹、北原光夫、福 井次矢 編	今日の治療指針 2007 年度 版—私はこう治療してい る	医学書院	東京	2006	印刷中
神田 隆.	膠原病に伴う末梢性ニューロパチー.	矢崎義雄、菅野健太郎 編	疾患別最新処方 改訂第4 版	メジカルビュ ー社	東京	2005	636-637
神田 隆.	神経領域.	奈良信雄 編	基本医学略語事典	中外医学社	東京	2005	62-63
神田 隆.	シャルコー・マリー・トウース病.	七川敏次 編	リウマチ病セミナーXVI	永井書店	東京	2005	98-108
楠 進.	Guillain-Barré 症候群、Fisher 症候群.	矢崎義雄、菅野健太郎 編	疾患別最新処方 改訂第4 版	メジカルビュ ー社	東京	2005	632-633

楠 進	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	編 矢崎義雄、菅野健太郎 編	版 疾患別最新処方 改訂第4 版	一社 メジカルビュ 一社	東京	2005	634-635
楠 進	Guillain-Barré 症候群	山本一彦 編	日本臨床 63 巻増刊号 5、 臨床免疫学(下)	日本臨床社	東京	2005	427-431
平川美菜子、楠 進	抗ガングリオシンド抗体	「小児内科」「小児外科」 編集委員会 編	そこが知りたい 小児臨床 検査のポイント	東京医学社	東京	2005	391-394
鈴木秀和、楠 進	抗アセチルコリン受容体抗体	「medicina」編集委員会 編	medicina 増刊号「これだけ は知っておきたい検査の ポイント」	医学書院	東京	2005	443-444
原 寿郎	小児の成長と発達	原 寿郎 編	看護のための最新医学講 座 第2版 第14巻 新生 児・小児科疾患	中山書店	東京	2005	2-15
原 寿郎	小児のエイズ	山口 徹、北原光夫、 福井次矢 編	今日の治療指針 2006 年度 版	医学書院	東京	2006	990-991
原 寿郎	免疫疾患	阿部敏明、飯沼一字、 吉岡 博 編	小児科学・新生児学キヌ ト改訂第5版	診断と治療社	東京		印刷中
原 寿郎	小児の成長・小児の発達	森川昭廣、内山 聖 編	標準小児科学 第6版	医学書院	東京		印刷中
原 英夫、田平 武	アルツハイマー病のAβワクチン療法	柳澤信夫、篠原幸人、 岩田誠、清水輝夫、寺 本明 編	Annual Review 神経 2005	中外医学社	東京	2005	96-102
原 英夫、田平 武	アルツハイマー病のAβワクチン療法		脳神経疾患病態の分子生 物学	南山堂	東京	2005	165-174
田平 武、原 英夫	アルツハイマー病のワクチン療法 update	日本老年医学会雑誌編 集委員会編集	老年医学 update 2004-6			2005	149-153
村井弘之、吉良潤二	ムコール菌症	田村晃、松谷雅生、清 水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患 の基本治療 (第2版)	メジカルビュ 一	東京	2006	356-357
村井弘之、吉良潤二	多発性硬化症	田村晃、松谷雅生、清 水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患 の基本治療 (第2版)	メジカルビュ 一	東京	2006	362-365

村井弘之, 吉良潤二.	急性散在性脳脊髄炎.	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュ	東京	2006	366-368
村井弘之, 吉良潤二.	Bickerstaff 脳幹脳炎.	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュ	東京	2006	369
村井弘之, 吉良潤二.	神経ペーチェット病.	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュ	東京	2006	370-372
村井弘之, 吉良潤二.	神経サルコイドーシスと硬膜炎.	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュ	東京	2006	373-375
村井弘之, 吉良潤二.	膠原病の神経症状.	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫 編	EBMに基づく脳神経疾患の基本治療 (第2版)	メジカルビュ	東京	2006	376-378
村井弘之, 吉良潤二.	362 章 プリオン病.	福井次矢, 黒川 清 編	ハリソン内科学 (日本語版 第2版) 第2巻	メデイカル・サイエンス・インターナショナル	東京	2006	2572-2578
古賀道明, 結城伸泰	ギラン・バレー症候群とカンピロバクタ	光山正雄 編	微生物感染症: 新しい感染の科学	南山堂	東京	2005	277-284
吉川弘明.	全身型重症筋無力症に術前ステロイド治療を行うポイントとは.	岡本幸市, 棚橋紀夫, 水澤英洋 編	EBM 神経疾患の治療 2006-2007	中外医学社	東京	印刷中	

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊号	ページ	出版年
Osoegawa M, Ochi H, Mei F-J, Minohara M, <u>Murai H</u> , Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	Th2 shift in juvenile muscular atrophy of distal upper extremity: a combined allergological and flow cytometric analysis.	JNeurol Sci	228	87-92	2005
Ohyagi Y, Asahara H, Chui D-H, Tsuruta Y, Miyoshi K, Sakae N, Yamada T, Kikuchi H, Ikezoe K, Taniwaki T, <u>Murai H</u> , Furuya H, Shoji M, Kawarabayashi T, Checler F, Iwaki T, Makifuchi T, Takeda K, <u>Kira J</u> , Tabira T.	Intracellular A β 42 activates p53 promoter: a pathway to neurodegeneration in Alzheimer's disease.	FASEB J	19	255-257	2005
Mei F-J, Ishizu T, <u>Murai H</u> , Osoegawa M, Minohara M, Zhang K-N, <u>Kira J</u> .	Th1 shift in CIDP versus Th2 shift in vasculitic neuropathy in CSF.	JNeurol Sci	228	75-85	2005
Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, Kikuchi H, Tanaka M, Takakura Y, Minohara M, <u>Murai H</u> , Mihara F, Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	Intrathecal activation of the IL-7/IL-8 axis in optico-spinal multiple sclerosis.	Brain	128	988-1002	2005
Osoegawa M, Miyagishi R, Ochi H, Nakamura I, Niino M, <u>Kikuchi S</u> , <u>Murai H</u> , Fukazawa T, Minohara M, Tashiro K, <u>Kira J</u> .	Platelet-activating factor receptor gene polymorphism in Japanese patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol	161	195-198	2005
Osoegawa M, Niino M, Tanaka M, <u>Kikuchi S</u> , <u>Murai H</u> , Fukazawa T, Minohara M, Miyagishi R, Taniwaki T, Tashiro K, <u>Kira J</u> .	Comparison of the clinical course of optico-spinal and conventional forms of multiple sclerosis in Japan.	Intern Med	44	934-938	2005
Furuya H, Yamada T, <u>Murai H</u> , Ikezoe K, Ohyagi Y, Matsumoto T, Miyoshi Y, Fujii N, <u>Kira J</u> .	Usefulness of manual muscle testing of pronator teres and supinator muscles in assessing cervical radiculopathy.	Fukuoka Acta Med	96	319-325	2005
Matsuse D, Ochi H, Tashiro K, Normura T, <u>Murai H</u> , Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	Exacerbation of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy during interferon β -1b therapy in a patient with childhood-onset multiple sclerosis.	Intern Med	44	68-72	2005
Su J-J, Osoegawa M, Minohara M, Tanaka M, Ishizu T, Mihara F, Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	Upregulation of vascular growth factors in multiple sclerosis: correlation with MRI findings.	JNeurol Sci	in press		
Mei F-J, Osoegawa M, Ochi H, Minohara M, Shi N, <u>Murai H</u> , Ishizu T, Taniwaki T, <u>Kira J</u> .	Long-term favorable response to interferon beta-1b is linked to cytokine deviation toward the Th2 and Tc2 sides in Japanese patients with multiple sclerosis.	JNeurol Sci	in press		

	CSF cytokine and chemokine profiles in acute disseminated encephalomyelitis.	J Neuroimmunol	in press	
Ishizu T, Minohara M, Ichiyama T, Kira R, Tanaka M, Osoegawa M, Hara T, Furukawa S, Kira J.	HTLV-1 感染を合併し、脳 MRI 上の病巣が大脳皮質に及び SPECT にて広汎な大脳血流低下を呈した進行性多巣性白質脳症の 1 例.	臨床神経	45	426-430 2005
高瀬敬一郎、大八木保政、古谷博和、谷脇考恭、吉良潤二。	Localized lipodystrophy の 1 例.	神経内科	62	374-377 2005
川尻真和、古谷博和、池添浩二、村井弘之、鶴田裕子、山田猛、吉良潤二。	過眼を呈した乳癌による傍腫瘍性辺縁系脳炎の 1 例.	臨床神経	45	575-578 2005
河村信利、川尻真和、大八木保政、三野原元澄、村井弘之、吉良潤二。	IgG 抗 GfI1a 抗体単独陽性で味覚障害を伴った acute oropharyngeal palsy の一例.	末梢神経	16	49-53 2005
真崎勝久、大八木保政、村井弘之、菊池仁志、船越慶、薄敬一郎、谷脇考恭、吉良潤二。	多発脳梗塞を呈した若年女性の脳底動脈 fibromuscular dysplasia の 1 例.	臨床神経	46	35-39 2006
田代研之、重藤寛史、田中正人、川尻真和、谷脇考恭、吉良潤二。	記憶力低下にて発症した一次性慢性進行型多発性硬化症の 1 例.	臨床神経	印刷中	
山下謙一郎、野村拓夫、大八木保政、谷脇考恭、古谷博和、桑原康雄、吉良潤二。	思春期に発症し著明に緩徐な経過を示した脊髄性進行性筋萎縮 III 型の 1 例.	神経内科	印刷中	
河村信利、池添浩二、斎藤加代子、古谷博和、吉良潤二。	多彩な脳神経症状で発症した慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) と考えられた一例.	末梢神経	印刷中	
銚之原敏博、大八木保政、谷脇考恭、吉良潤二。	前腕筋 MRI および神経電図によって診断した Struthers 靭帯症候群.	神経内科	印刷中	
松岡健、重藤寛史、小畠川学、大八木保政、谷脇考恭、吉良潤二。	Altered populations of natural killer cell and natural killer T cell subclasses in myasthenia gravis.	J Neuroimmunol	167	186-9 2005
Suzuki Y, Onodera H, Tago H, Saito R, Ohuchi M, Shimizu M, Itoyama Y.	Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients.	J Neuroimmunol	170	172-8 2005
Saito R, Onodera H, Tago H, Suzuki Y, Shimizu M, Matsumura Y, Kondo T, Itoyama Y.	Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica.	Neurology	65	1479-82 2005
Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y.	An autopsied case of neuromyelitis optica with a large cavitary cerebral lesion.	Mult Scler	11	755-8 2005
Nakamura M, Endo M, Murakami K, Konno H, Fujihara K, Itoyama Y.				

Narikawa K, Mitsu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y.	Soluble CD26 and CD30 levels in CSF and sera of patients with relapsing neuromyelitis optica.	J Neurol.	253	111-3	2006
Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa H, Mitsu T, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y.	Relevance of callosal and periventricular MRI lesions to oligoclonal bands in multiple sclerosis.	Acta Neurol Scand	113	125-31	2006
Suzuki Y, Onodera H, Tago H, Saito R, Ohuchi M, Shimizu M, Matsumura Y, Kondo T, Yoshie O, Itoyama Y.	Altered expression of Th1-type chemokine receptor CXCR3 on CD4(+) T cells in myasthenia gravis patients.	J Neuroimmunol	in press		2006
Mori S, Mizoguchi A, Kawabata M, Fukunaga H, Usuku K, Maruyama I, <u>Osame M.</u>	Bronchoalveolar lymphocytosis correlates with human T lymphotropic virus type I (HTLV-I) proviral DNA load in HTLV-I carriers.	Thorax	60	138-43	2005
Sabouri AH, Saito M, Usuku K, Naghibzadeh Bajestan S, Mahmoudi M, Foroughpour M, Sabouri Z, Abbaspour Z, Goharjoo ME, Khayami E, Hasani A, <u>Izumo S, Arimura K, Farid R, Osame M.</u>	Differences in viral and host genetics risk factors for development of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) between Iranian and Japanese HTLV-I infected individuals.	J Gen Virol.	86	773-81	2005
Saito M, Eiraku N, Usuku K, Nobuhara Y, Matsumoto W, Kodama D, Sabouri AH, <u>Izumo S, Arimura K, Osame M.</u>	<i>Apa1</i> polymorphism of vitamin D receptor gene is associated with susceptibility to HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP) in HTLV-I infected individuals.	J Neurol Sci	232	29-35	2005
Matsuzaki T, Saito M, Usuku K, Nose H, <u>Izumo S, Arimura K, Osame M.</u>	A prospective uncontrolled trial of fermented milk drink containing viable <i>Lactobacillus casei</i> strain Shirota in the treatment of HTLV-I associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neurol Sci	237	75-81	2005
Matsuda T, Tomita M, Uchihara JN, Okudaira T, Ohshiro K, Tomoyose T, Ikema T, Masuda M, Saito M, <u>Osame M, Takasu N, Ohta T, Mori N.</u>	Human T cell leukemia virus type I-infected patients with Hashimoto's thyroiditis and Graves' disease.	J Clin Endocrinol Metab	90	5704-10	2005
Bargham CR, <u>Osame M.</u>	Cellular immune response to HTLV-I.	Oncogene	24	6035-46	2005
Umehara F, Tokunaga N, Hokezu Y, Hokonohara E, Yoshishige K, Shiraishi T, Okubo R, <u>Osame M.</u>	Relapsing cervical cord lesions on MRI in patients with HTLV-I-associated myelopathy.	Neurology	66	289	2006
Furukawa Y, Tara M, <u>Izumo S, Arimura K, Osame M.</u>	HTLV-I viral escape and host genetic changes in the development of adult T cell leukemia.	Int J Cancer	118	381-7	2006