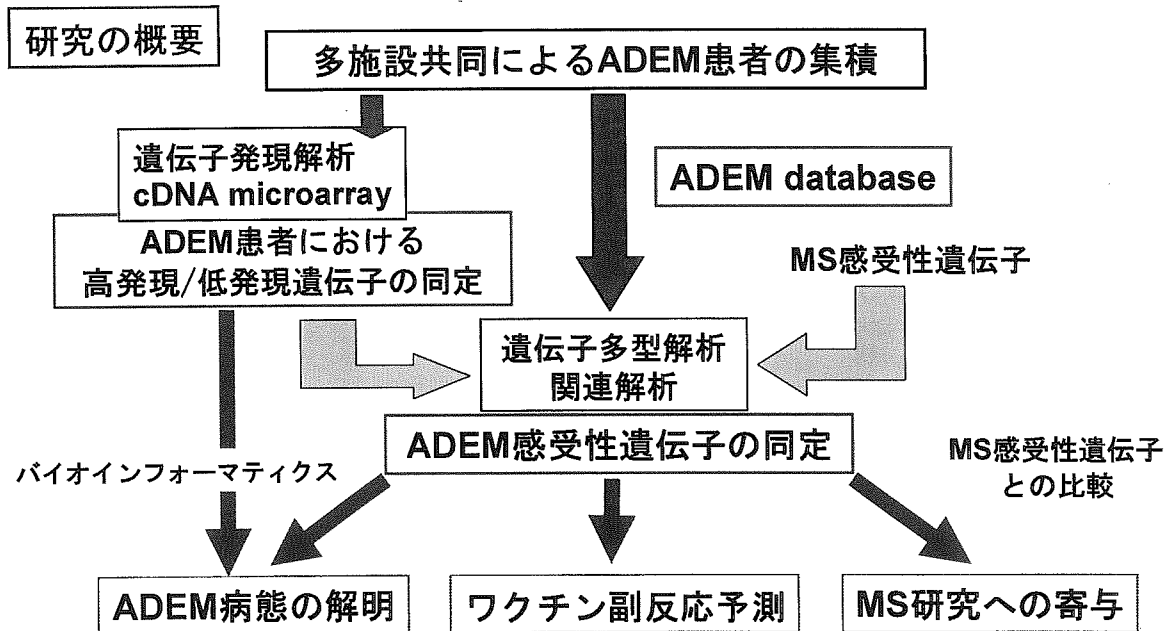


急性散在性脳脊髄炎の宿主遺伝因子の解析

急性散在性脳脊髄炎の宿主遺伝因子の解析

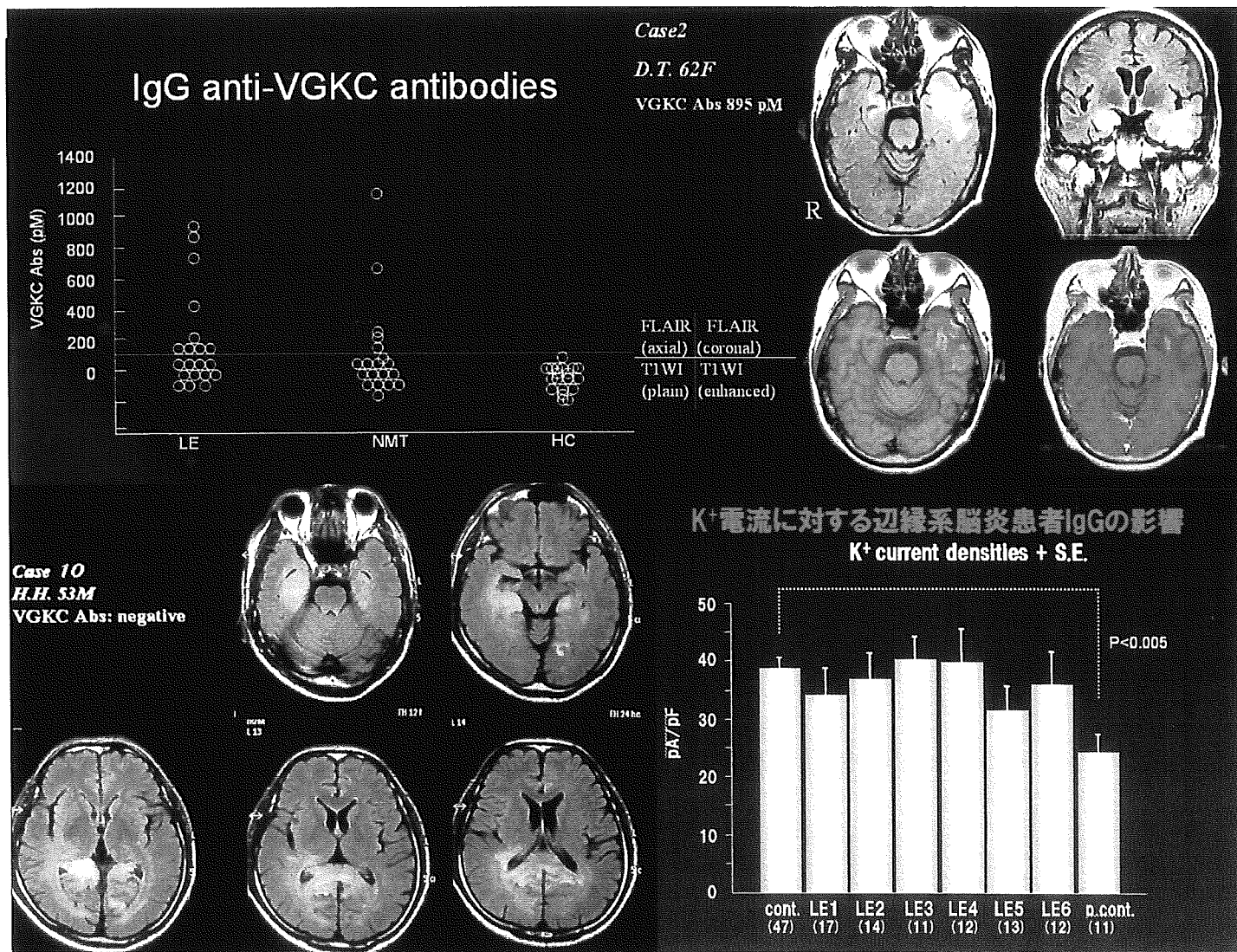
九州大学大学院医学研究院成長発達分野(小児科)では, 2005年より急性散在性脳脊髄炎患者の遺伝的要因を研究するために、多施設共同で症例を集積できるよう準備をすすめています。



解 説

1. 多施設共同でADEM患者の集積を行い、データベースを構築し、宿主遺伝因子の解析を行う。
2. ADEM感受性遺伝子の同定はADEMの病態解明のみならず、多発性硬化症の研究に寄与し、ワクチン副反応予測にも貢献しうる。

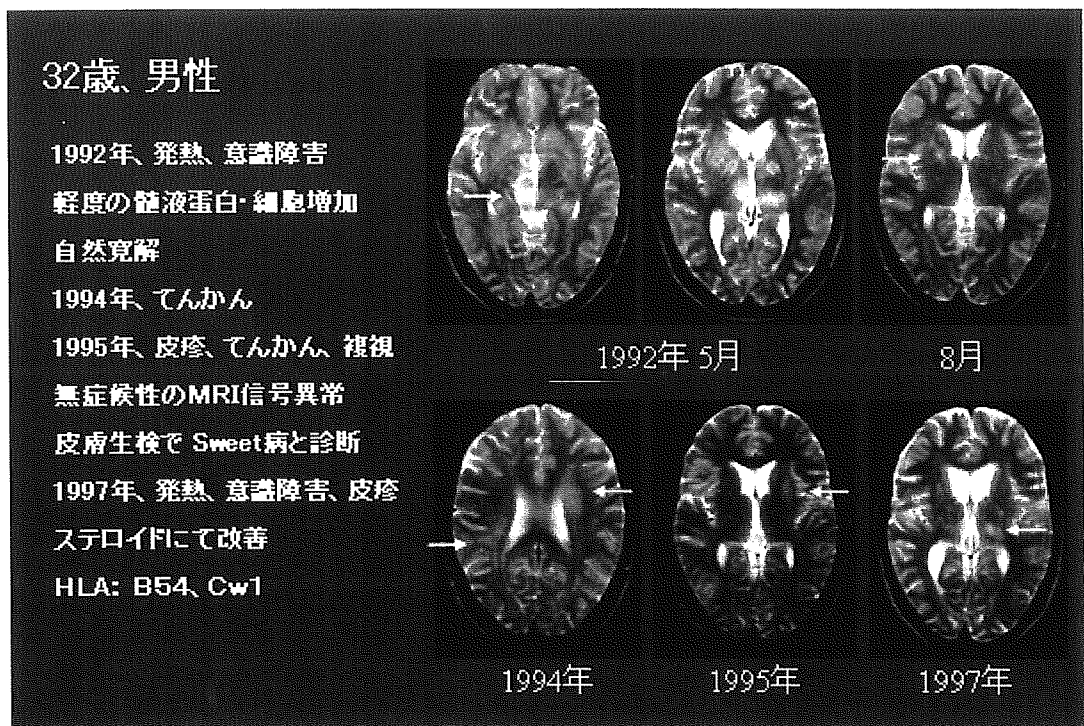
抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎



解説

1. 辺縁系脳炎20例中9例で抗VGKC抗体が陽性であった。
2. 抗VGKC抗体の有無で、記憶障害・情緒障害・頭部MRI・髄液・脳波所見に差はない。
3. Isaacs症候群とは異なり、抗VGKC抗体陽性辺縁系脳炎例IgGはNB-1細胞のK⁺電流を抑制しない。

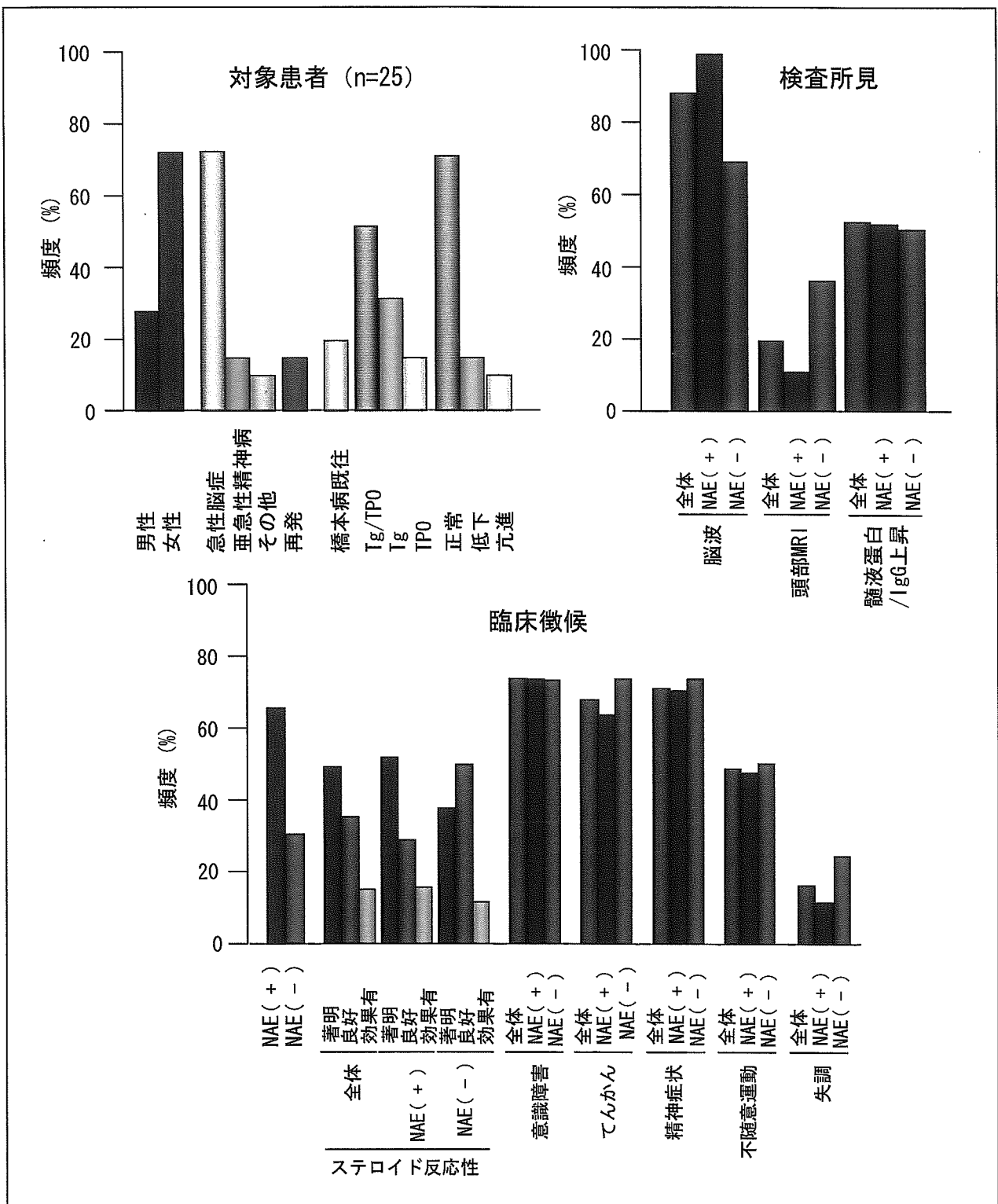
神経Sweet病の脳MRI画像



解 説

1. 神経Sweet病の診断基準に該当する16症例の脳MRI画像を検討した結果、T2/FLAIR高信号域には特に好発部位はなく、脳の様々な部位に同様の頻度で見られた。
2. 大脳皮質の所見は散在性で特徴的だが、大脳白質、辺縁系、基底核・脳幹の所見はそれぞれ、多発性硬化症、非ヘルペス性辺縁系脳炎、神経Behçet病と類似していた。
3. Sweet病の皮疹が明らかでない症例を脳画像所見とHLA (B54、Cw1)だけで他の疾患と鑑別するのは困難であり、特異的な診断マーカーの発見が今後の最重要課題である。

橋本脳症における自己抗体と臨床徴候の検討



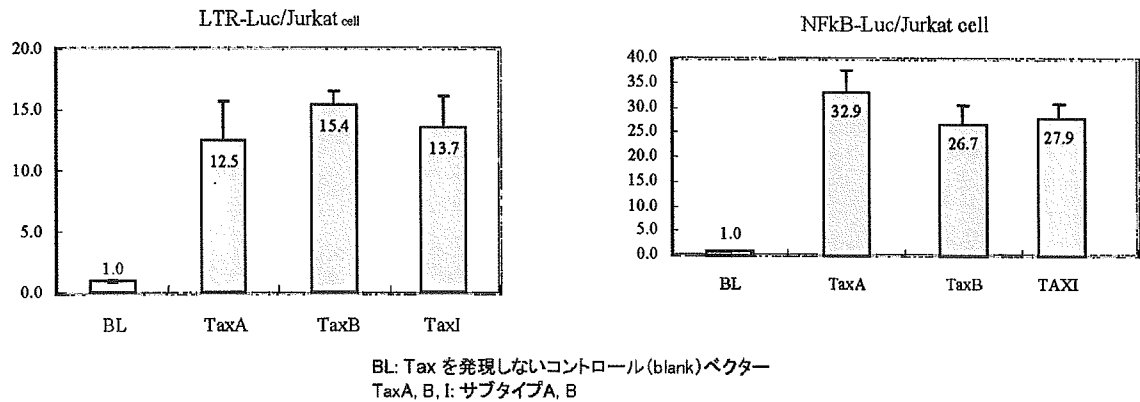
解説

1. 橋本脳症患者血清中には、高頻度・特異的に抗NH₂末端α-エノラーゼ(NAE)抗体が存在する。
2. 抗NAE抗体陽性患者は、治療反応性が良好である。

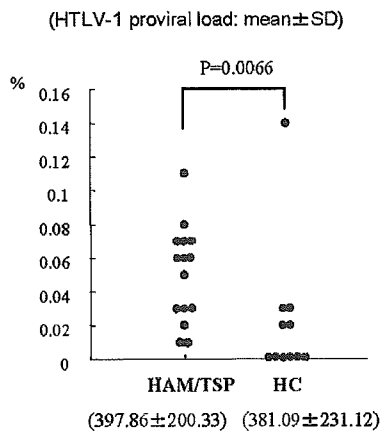
HAM/TSP発症を規定する

ウイルス因子・宿主因子とHTLV-1に対する免疫応答

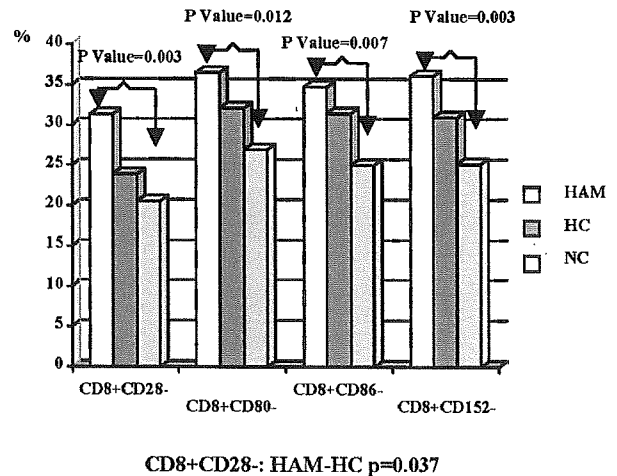
HTLV-1 LTRおよびNFkBプロモーターに対するHTLV-1TaxサブタイプA, B, Iの転写活性化能の比較



HTLV-1感染者末梢血リンパ球中のDRB1*0101/env tetramer陽性CD4+ T細胞



HTLV-1感染者のCD8陽性T細胞における共刺激分子群の発現低下

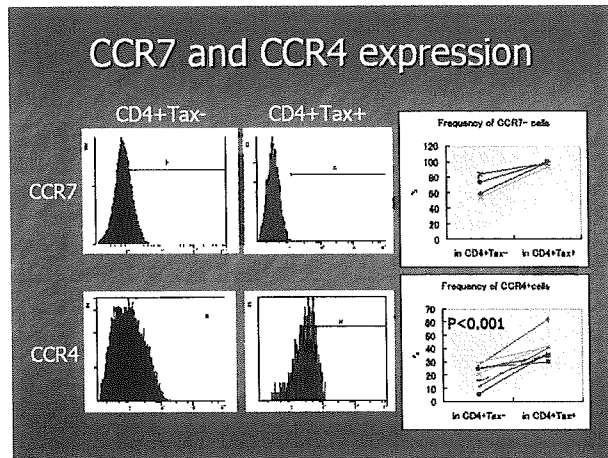


解説

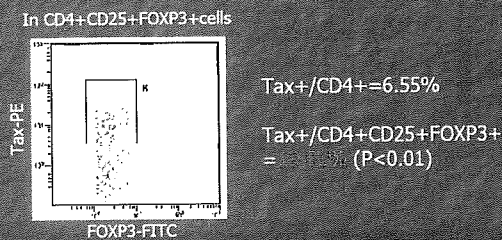
- HTLV-1 LTRおよびNFkBプロモーターに対するHTLV-1 Taxサブタイプの転写活性化能に有意な差は認められない。
- HAM患者ではプロウイルス量が同じHTLV-1感染無症候性キャリアーと比較して末梢血リンパ球中のHTLV-1 env特異的CD4+ T細胞が高頻度に検出される。
- CD8陽性T細胞上に発現する共刺激分子群の発現がHTLV-1感染者では低下している。

HAMのHTLV-I感染細胞

HTLV-I感染細胞は
CCR7を発現しなくなり
CCR4を発現する



HTLV-I infection in CD4+CD25+FOXP3+
regulatory T cells

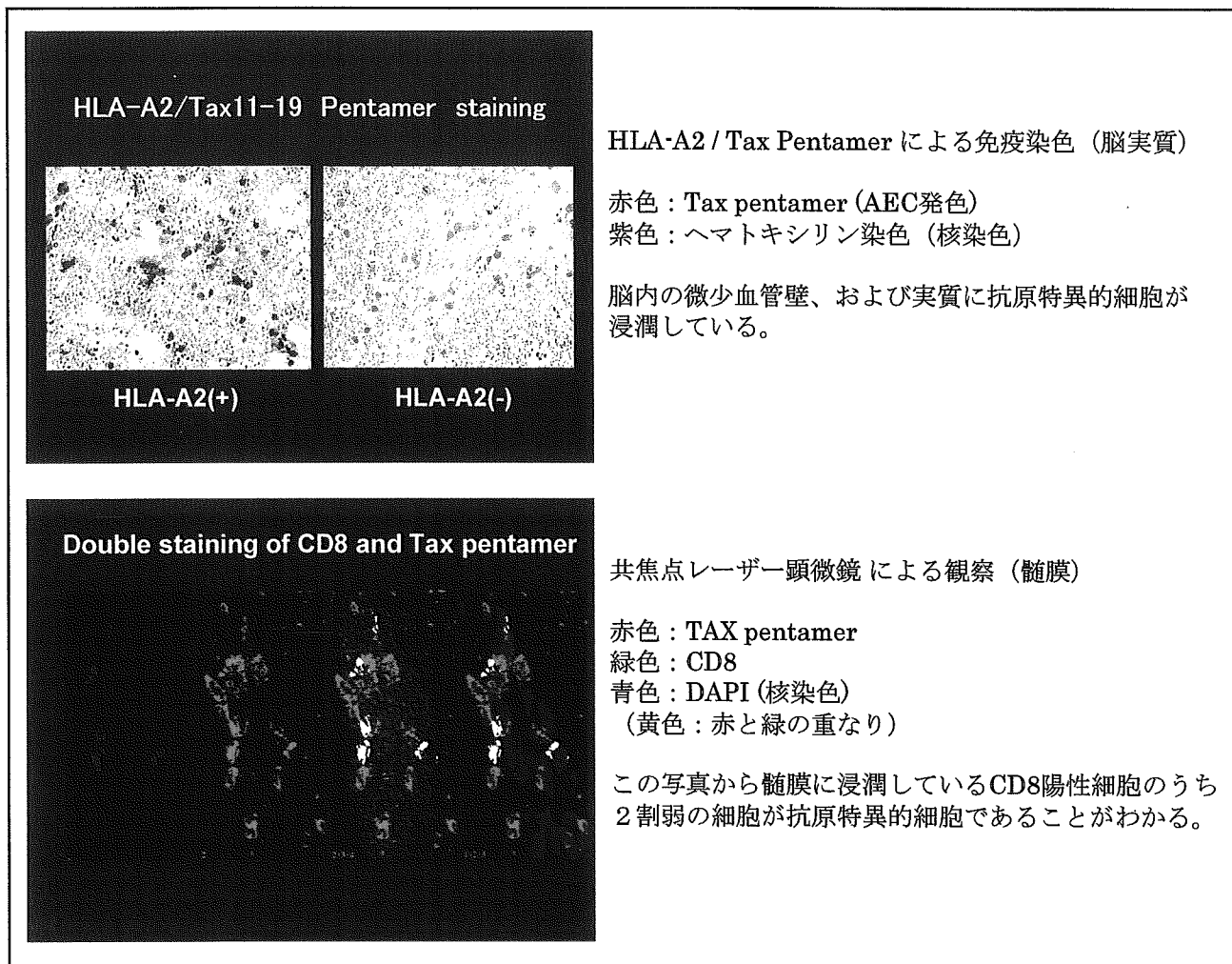


CD4+CD25+FOXP3+
制御性T細胞にもHTLV-I
は感染している

解説

1. HAMのHTLV-I感染リンパ球はCCR4を優位に発現しており、感染細胞同定の新たな表面マーカーとなりえる。
2. CD4+CD25+FOXP3+制御性T細胞にも高率にHTLV-Iは感染している。
3. HTLV-I感染制御性T細胞はHAMの免疫異常に関与している可能性がある。

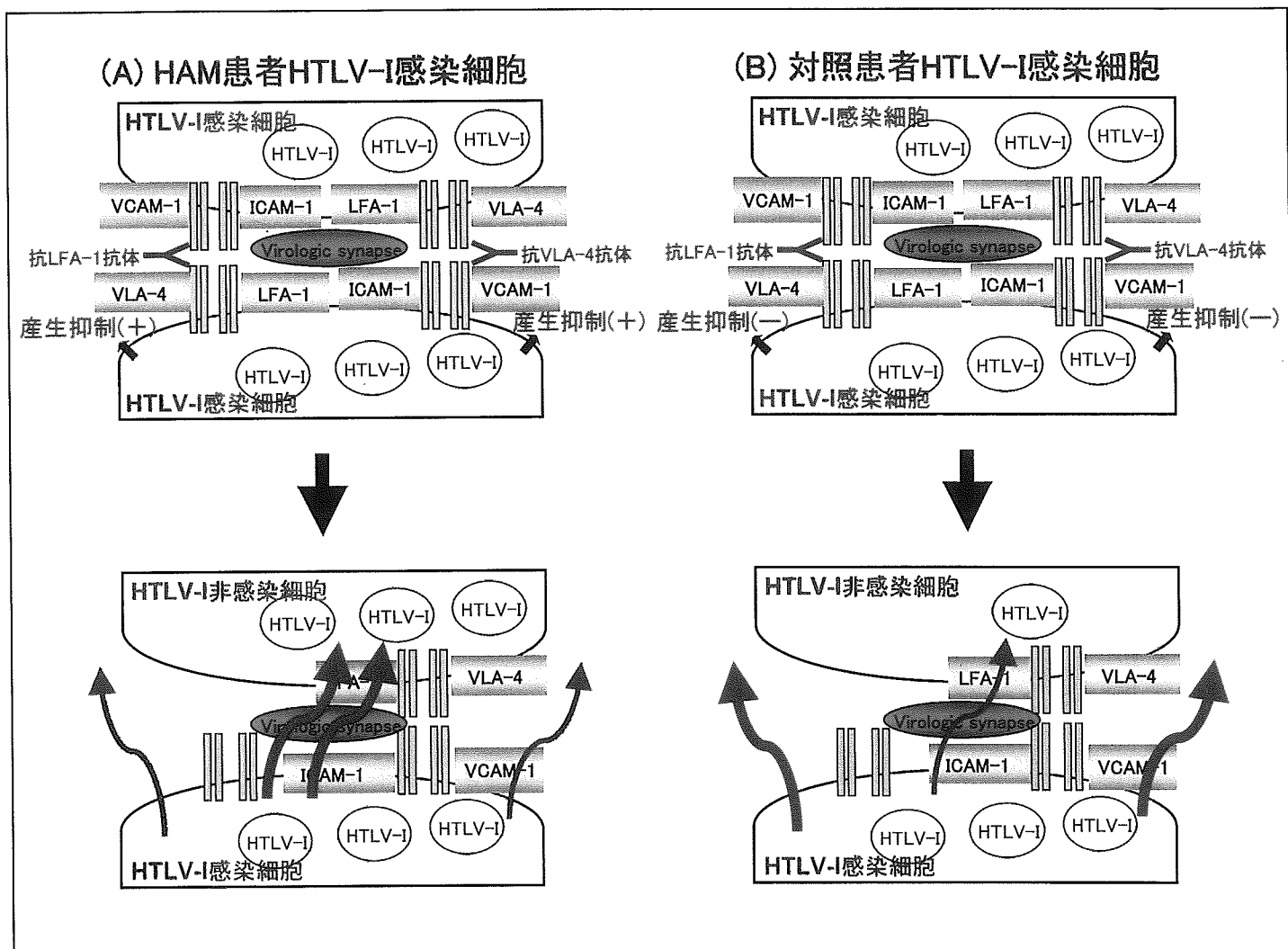
HTLV-1ウイルス特異的細胞障害性Tリンパ球 (CTL) をHAMの患者脊髄から検出する



解 説

- 1 いままでわかっていなかった抗原特異的な細胞障害性T細胞 (CTL) の中枢神経系内への浸潤が実際に確認されHAMの病態の理解につながった。
- 2 中枢神経系内に抗原特異的なCTLが、HAM患者で一般的に知られている末梢血中の割合よりも高い割合で存在することがわかり、CTLがHAMの病態に大きく関わっている事がわかった。

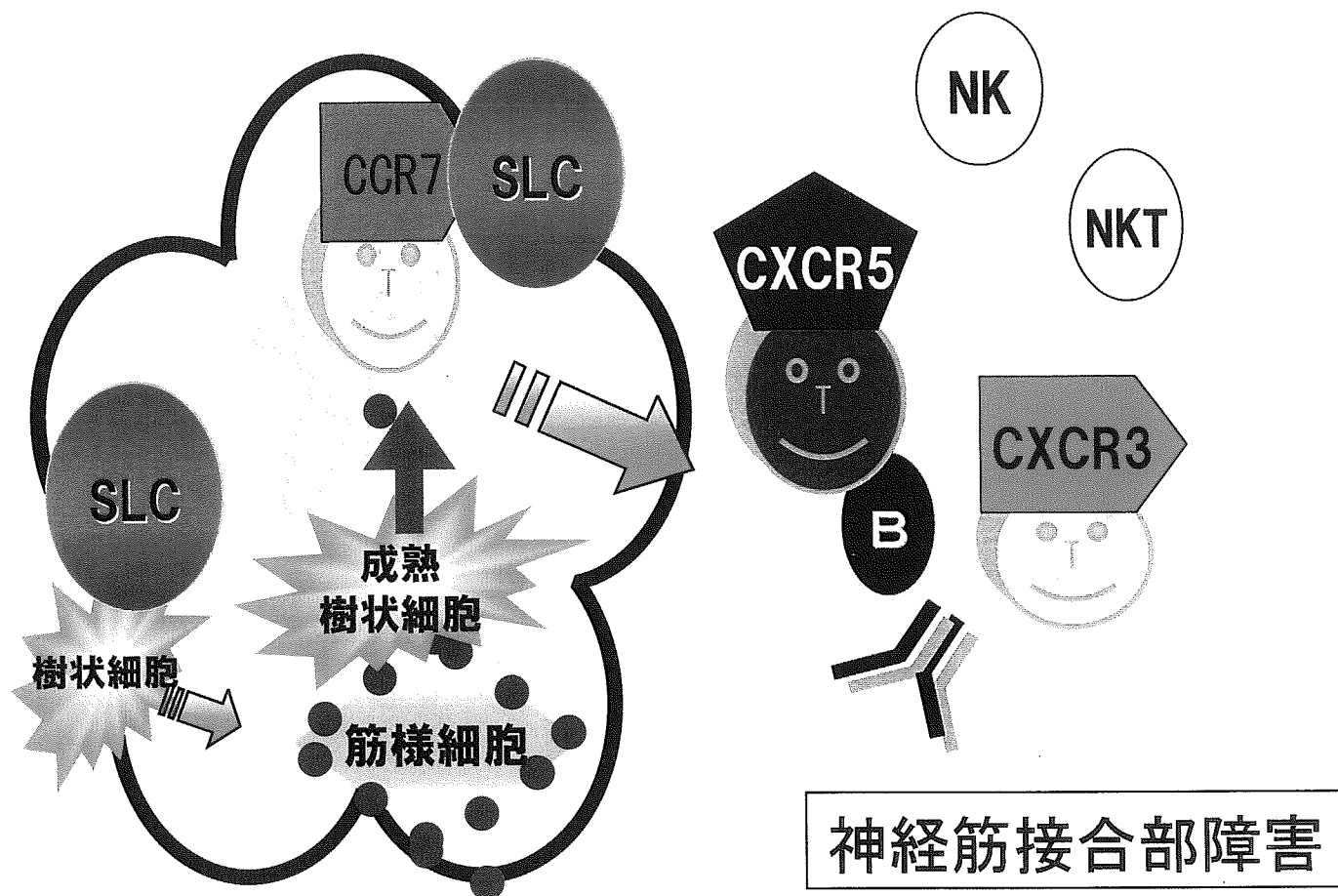
インテグリンとそのリガンドの相互作用からみた HAM患者末梢血におけるhigh HTLV-I proviral loadの原因究明



解説

1. HTLV-Iはインテグリンとそのリガンドで形成されるvirologic synapseを介して、cell to cell spreadで感染する。
2. HAM患者HTLV-I感染細胞では抗インテグリン抗体によってHTLV-I産生（細胞外放出）が対照患者HTLV-I感染細胞に比較して強く抑制される。
3. HTLV-Iの効率のいいcell to cell spreadがHAM患者末梢血におけるhigh proviral loadの一因になっている可能性がある。

重症筋無力症のホーミング関連シグナル異常



過形成胸腺

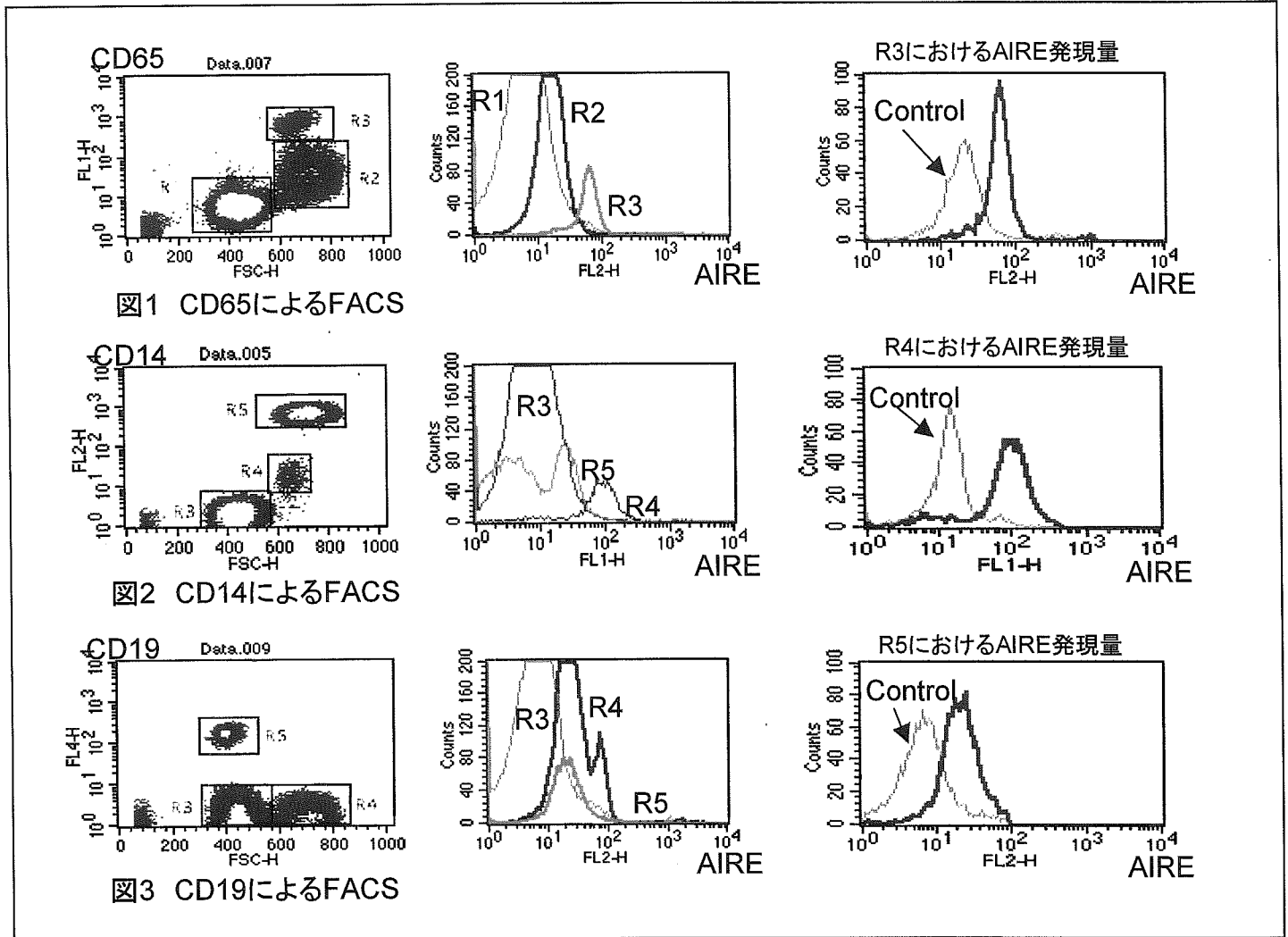
解説

重症筋無力症患者の多くが胸腺の異常を合併する。胸腺異常のなかでも、胸腺過形成が過半数の患者で認められる。

過形成の胸腺ではケモカインSLCが高濃度に存在するため、リンパ球と樹状細胞はSLCに導かれて胸腺に移動し(ホーミング)、成熟と活性化、筋様細胞由来のアセチルコリン受容体抗原による感作を受けると考えられる。自己抗原に対して反応性を獲得したT細胞の一部はCXCR5受容体を高密度に発現してB細胞による抗アセチルコリン受容体抗体産生を促す。

我々は本班研究のなかで、重症筋無力症では種々のケモカインシグナル伝達系(CCR7, CXCR3, CXCR5)が変調していることを明らかにした。

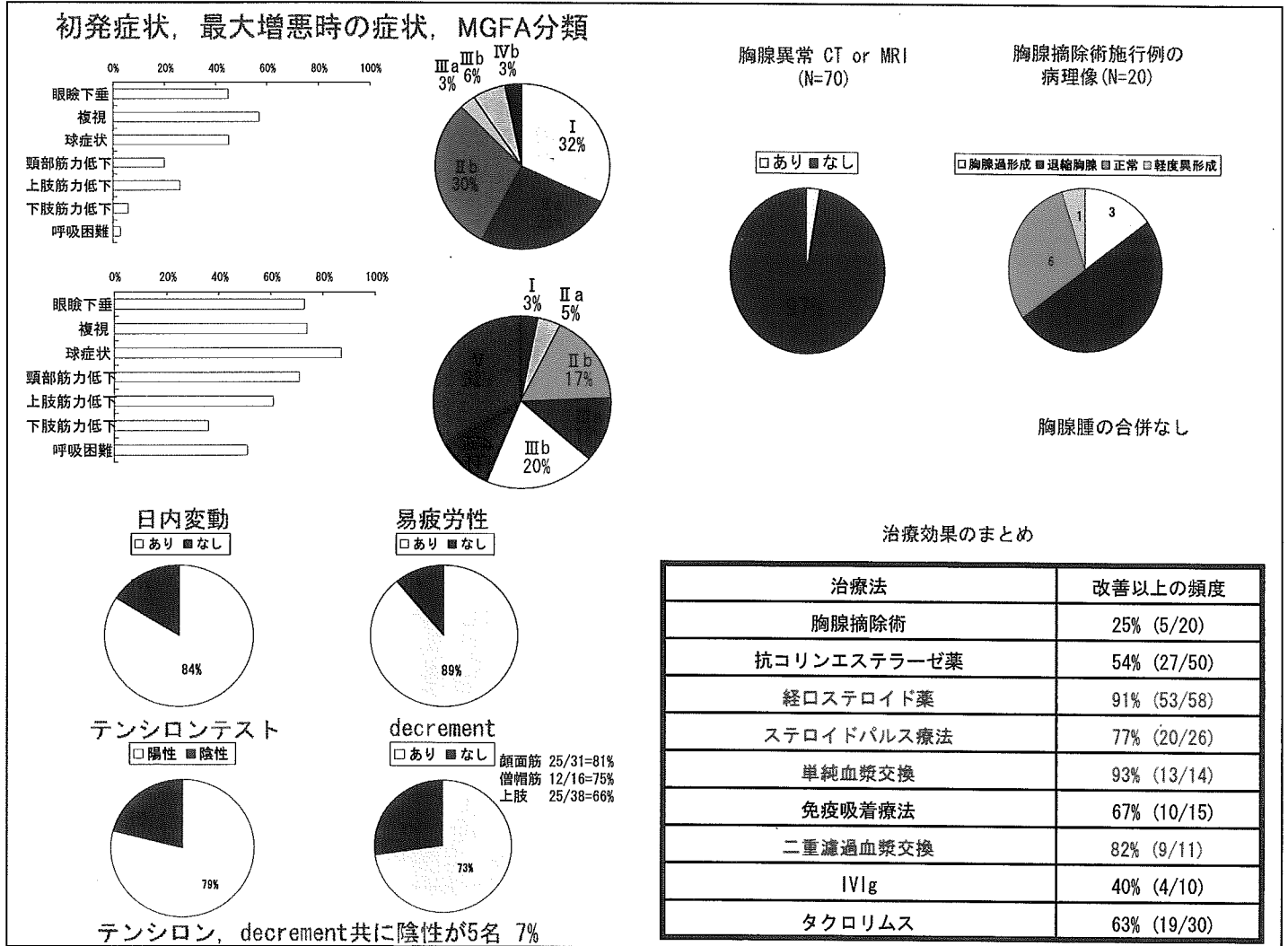
末梢血におけるAIREの発現



解説

1. CD65によるFACSでは強陽性群(顆粒球)と弱陽性群(単球)にAIREの発現を認めた。
2. CD14によるFACSでは強陽性群(単球)と弱陽性群(顆粒球)にAIREの発現を認めた。
3. CD19によるFACSでは強陽性群(B細胞)とCD19陰性群のうち細胞の大きさの大きい群にAIREの発現を認めた。

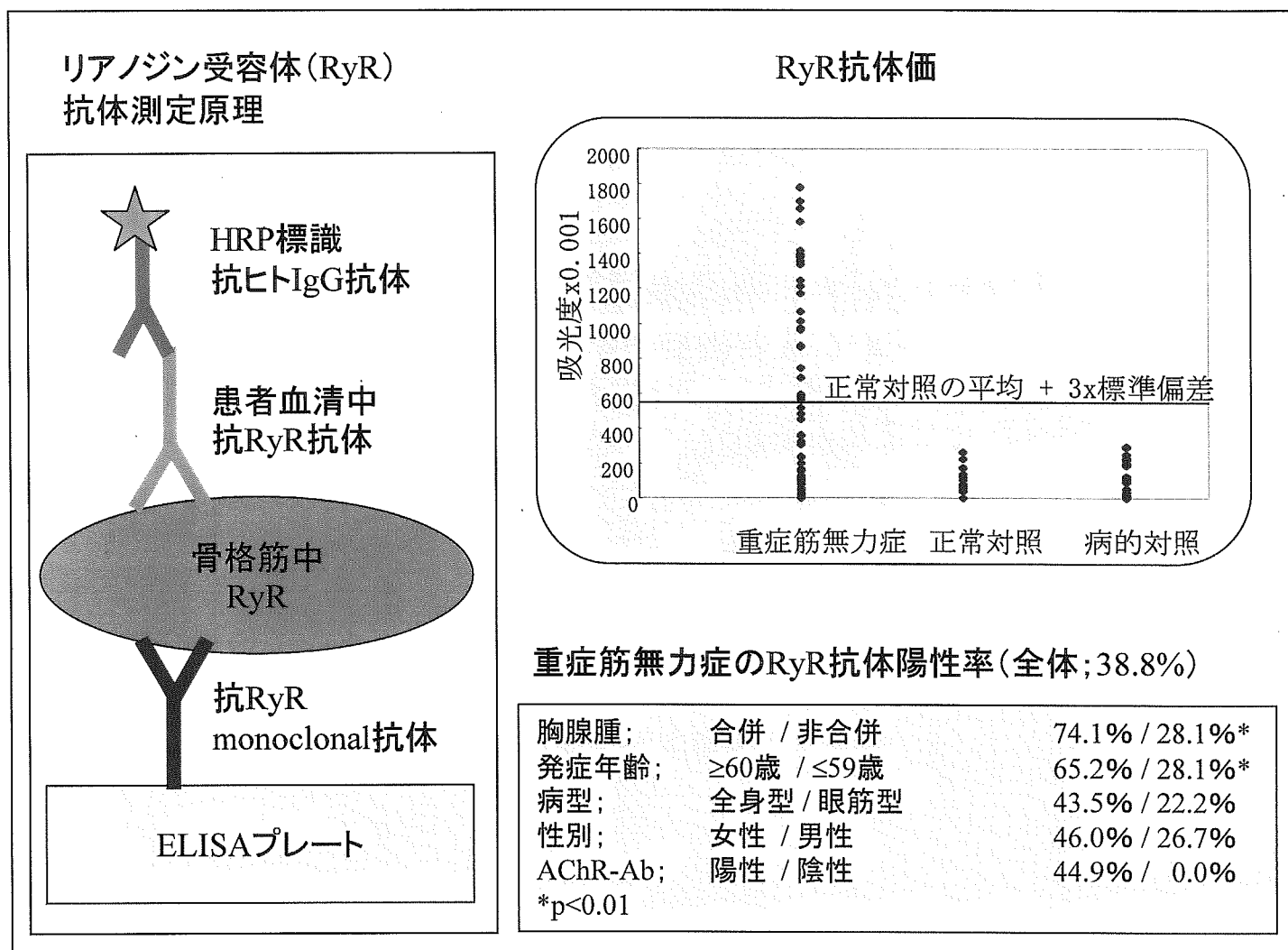
本邦の抗MuSK抗体陽性重症筋無力症 70症例の臨床的検討



解説

- 1 男性:女性=1:3,発症年齢は2-75歳. 眼症状, 球麻痺症状が初発症状として多く, 頸部筋力低下, 呼吸不全が進行する. クリーゼを来しやすい.
- 2 テンシロンテスト, decrementとも陰性で, ミオパチー, 運動ニューロン病様の経過をとる症例もみられる.
- 3 胸腺腫の合併はない.
- 4 治療はステロイドによる免疫抑制療法が第一選択と考えられる. 重症, 難治例には単純血漿交換, ステロイドパルス療法, タクロリムスなどを考慮する. 抗コリンエステラーゼ薬は, 効果に乏しい症例, 副作用がみられた症例も多く, 慎重を期すべきである. 免疫吸着療法は効果のない症例もみられる. 胸腺腫を認めず, 胸腺摘除術の適応は少ない.

骨格筋リアノジン受容体抗体の定量



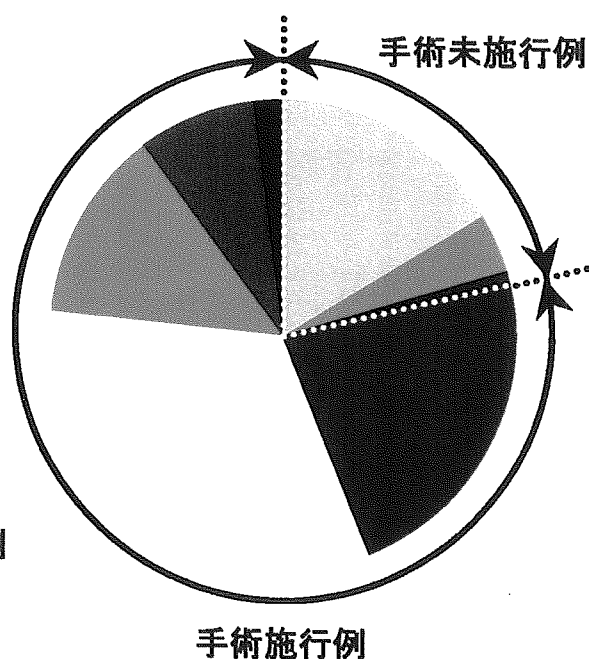
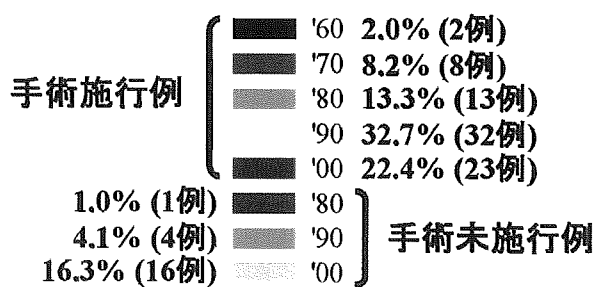
解説

1. Sandwich ELISAによるRyR抗体測定法を考案した。
2. 本法により重症筋無力症特異的に抗体検出が可能であった。
3. 本法は重症筋無力症の重要なマーカーになるものと期待される。

徳島大学病院における重症筋無力症96例の検討

胸腺摘出の年代別グラフ

1. 胸腺摘出術施行:77例(98例中)
2. 手術法は全例:拡大胸腺摘出術
3. 手術例数は近年減少し、未施行例は増加傾向にある。



解説

1. MGの発症数は増加している。
2. 胸腺摘除術は減少している。
3. 発症年齢は高齢化している。

重症筋無力症の長期タクロリムス治療に関する検討

図1. タクロリムス投与の有無によるステロイド投与量およびMG-ADL scaleの推移の比較

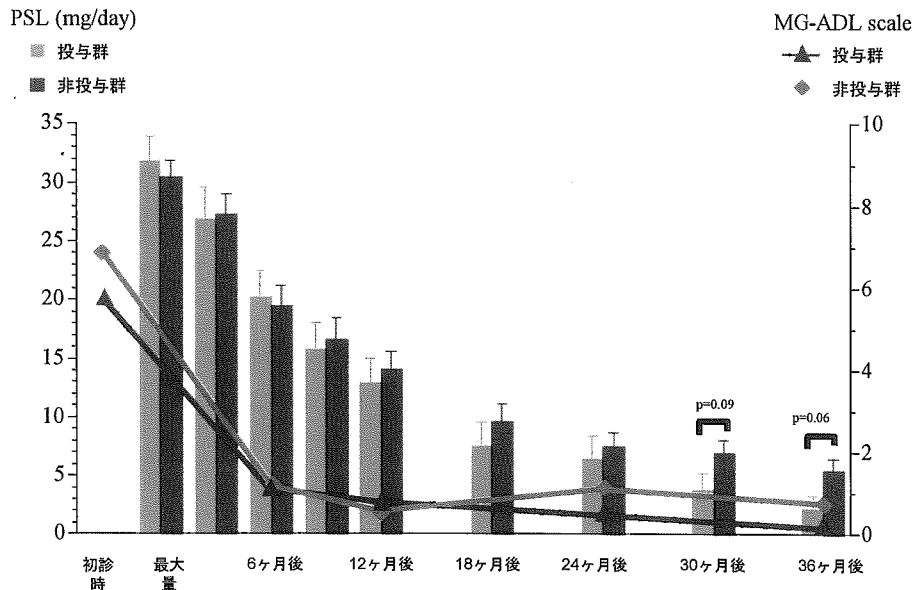
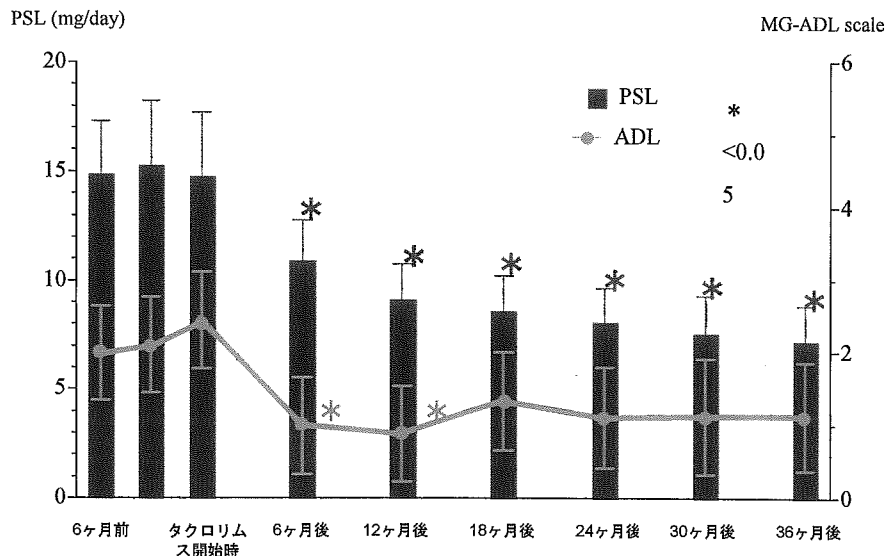


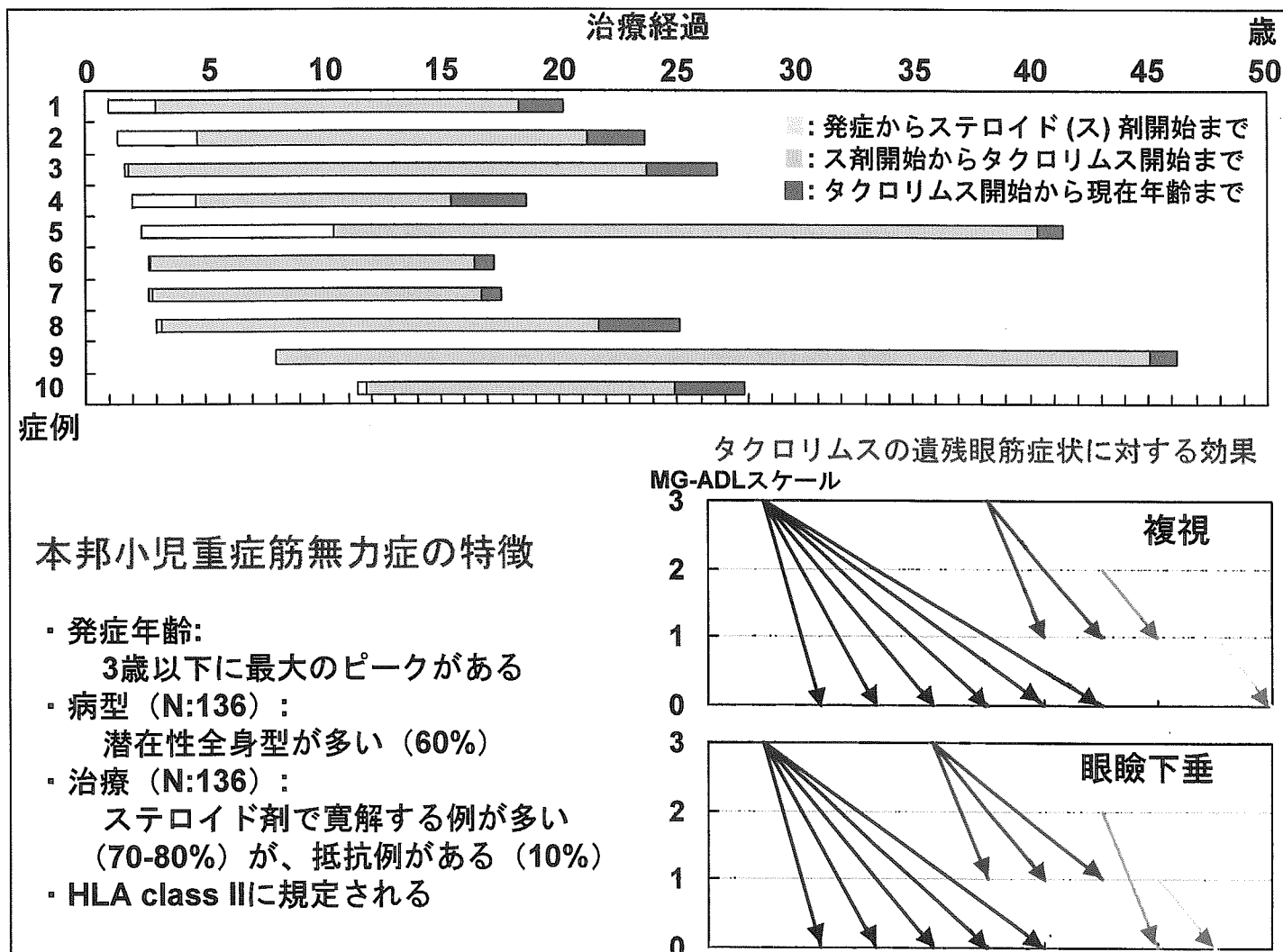
図2. ステロイド減量困難例におけるステロイド投与量およびMG-ADL scaleの推移



解説

1. タクロリムス使用群では非使用群に比ベステロイド治療開始後30および36ヶ月後でステロイドの投与量が少なかった。
2. ステロイド減量困難な症例においてはタクロリムスを併用することにより、良好なMG-ADL scoreを維持しながらステロイドの減量が可能であった。

小児期発症重症筋無力症に対する タクロリムスの効果



解説

1. タクロリムスは、小児発症MGにおいて、発症後13年5ヶ月-38年経過した症例においても有効であった。
2. 複視、眼瞼下垂に対する効果をMG-ADLスケールにて評価。全例で改善を示している(各線が各症例を示し、矢印は治療前から後への変化を示す)。

進行胸腺腫に対するステロイドパルス療法の効果判定

表1 Distribution of Masaoka Tumor Stage in Thymoma Subtypes

| Stage | Thymoma Subtype | | | | |
|-------|-----------------|----------|----------|----------|----------|
| | A (n=0) | AB (n=3) | B1 (n=5) | B2 (n=6) | B3 (n=3) |
| I | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| II | 0 | 3 | 0 | 0 | 0 |
| III | 0 | 0 | 1(1) | 2(1) | 0 |
| IV | 0 | 0 | 4(2) | 4(1) | 3 |

図1

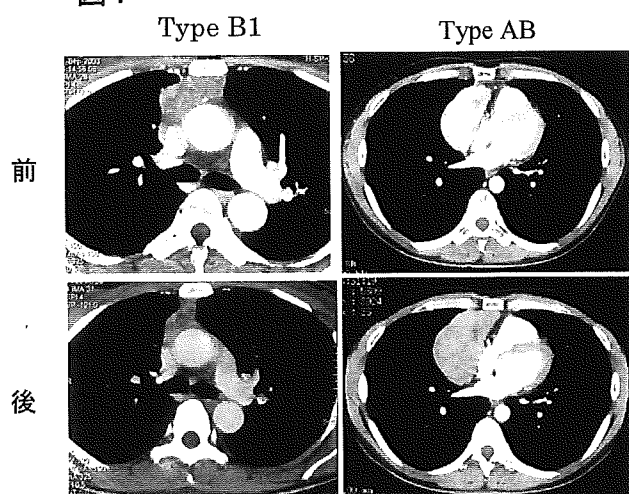
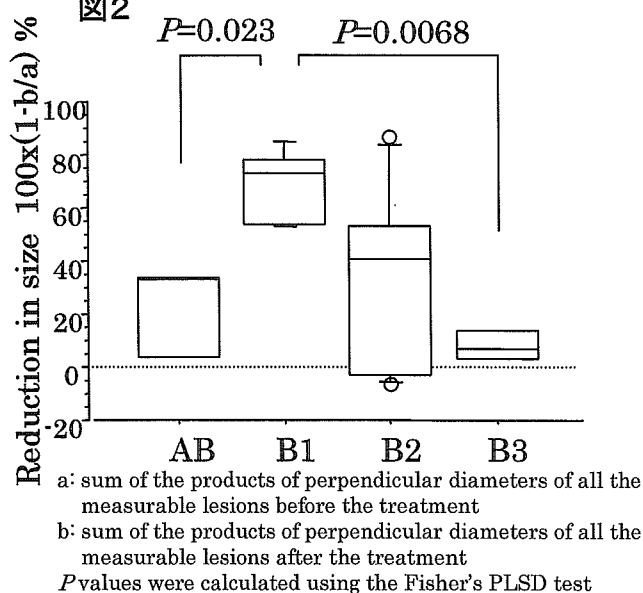


図2



解 説

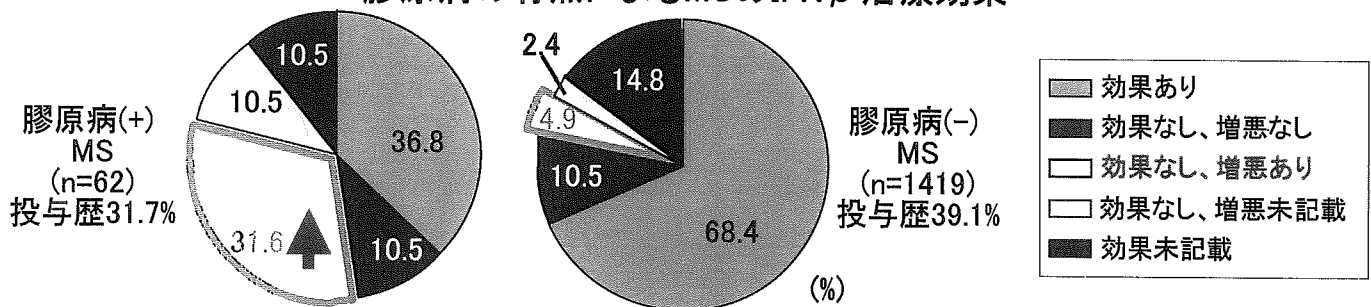
1. 表1 対象患者17例の正岡病期分類と組織型の関係を示す。()内の人数は重症筋無力症の人数を示す
2. 図1 ステロイドパルス療法の治療前後での腫瘍像をCTにて示す。Type B1ではType ABに比べ腫瘍が縮小している。
3. 図2 ステロイドパルス療法による腫瘍縮小効果を組織別に示す。Type B1での縮小率は他に比べ著明でType AB、Type B3との間に有意差を認めた。

MS2004年全国臨床疫学調査結果第3報： 合併症からみた日本人MSの病像

膠原病の有無によるMS病像の差異

| | 膠原病(+) (n=62) | 膠原病(-) (n=1431) | p値 |
|---------------------------------|---------------------------|---------------------|--------|
| 膠原病の合併 | SjS 23、RA 13、SLE 4、その他 22 | | |
| 発症時年齢(歳) | 36.3±12.7 ↑ | 31.4±13.0 | 0.0041 |
| 罹病期間(年) | 12.2±11.4 | 10.2±8.1 | n.s. |
| 男女比(男:女) | 4: 58 (1: 14.5) ↑ | 383: 1048 (1: 2.74) | 0.0006 |
| EDSS | 4.6±2.6 ↑ | 3.5±2.7 | 0.0026 |
| 臨床経過(再発寛解型: 二次進行型) | 9/62 (14.5%) | 168/1430 (11.7%) | n.s. |
| 経過中に両側視力低下が出現した割合 | 22/62 (35.5%) | 456/1418 (32.2%) | n.s. |
| 経過中に対麻痺が出現した割合 | 31/61 (50.8%) | 594/1379 (43.1%) | n.s. |
| 経過中に横断性脊髄炎徴候が出現した割合 | 28/61 (45.9%) ↑ | 359/1351 (26.6%) | 0.0009 |
| 最終時に高度以上の視力障害をきたす割合 | 19/62 (30.6%) ↑ | 225/1412 (15.9%) | 0.0023 |
| 最終時に中等度以上の脊髄障害をきたす割合 | 29/61 (47.5%) ↑ | 369/1395 (26.5%) | 0.0003 |
| 3椎体以上の長大な脊髄病変を有する割合 | 24/55 (43.6%) ↑ | 283/1221 (23.2%) | 0.0005 |
| 髄液細胞数増多を示す割合 | 24/52 (46.2%) | 433/1172 (36.9%) | n.s. |
| 髄液細胞数50/mm ³ 以上を示す割合 | 7/52 (13.5%) | 88/1172 (7.5%) | n.s. |

膠原病の有無によるMSのIFNβ治療効果



解説

1. 膠原病合併例は、女性に多く、高齢発症であった。またOSMSあるいはOS/OBS/S-MSの割合が高く、脊髄MRI上3椎体以上にわたる長大な病変を有する割合が高かった。EDSSは有意に高値で、高度以上の視力障害および中等度以上の脊髄障害を呈する割合は有意に高かった。
2. 膠原病非合併例では効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は4.9%であった。これに対し、膠原病合併例では効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は31.6%と有意に増加していた。

MSQOL大規模調査

予備調査

FGM

大規模調査における留意点

- 調査目的・データ扱い・結果活用に関する患者にわかりやすい説明（資料準備）.
- 調査は専門の調査担当者（主治医とは別）が実施.
- 適切な時間と場所の確保.
- データの扱いに関する患者の意向を確認.
（原則として、主治医にはデータを開示しない）.
- 調査結果・結果の活用に関する患者への積極的なフィードバック.

実施要項

- 対象数：200例 全国調査に基づく層別抽出法
- 参加施設：MSワーキンググループ施設
- 実施尺度：FAMS, NAS-J, EQ5D, EDSS, 追加項目
- 調査期間：平成18年9～12月
- 解析：クロンバック α , ピアソン積率相関, 多変量解析

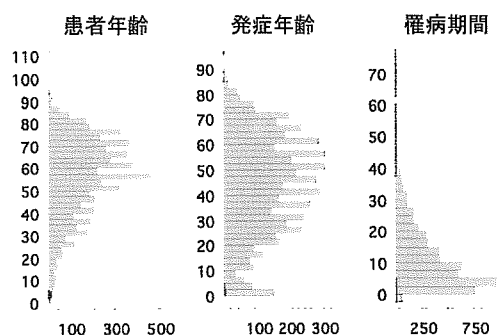
解 説

1. QOL大規模調査に先がけて予備調査の実施
2. 患者, 家族, 調査者からなるフォーカスグループミーティングを実施
3. QOLにおける多面的な要因の存在の確認
4. QOL調査における問題の存在
5. 患者の意向をふまえた調査の実施計画案作成

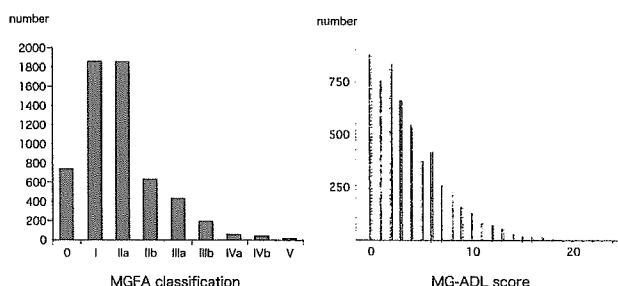
特定疾患治療研究事業臨床調査個人票を用いた 重症筋無力症の疫学的研究

性別と年齢分布

女性:3949人、男性1932人



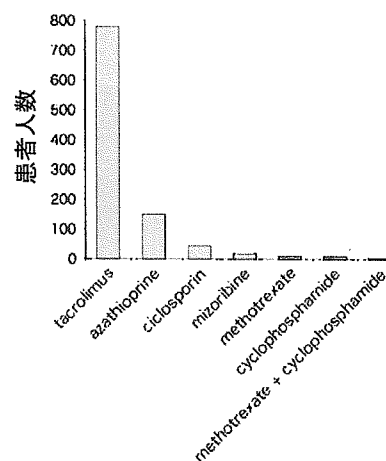
MGFA分類とMG-ADLスコア



治療方法の比較

| | The present study (2004) | Kawaguchi's study (1999-2000) | Takamori's study (1987) |
|--------------------------|-----------------------------|----------------------------------|----------------------------|
| Number of patient | 5881 | 470 | 1538 |
| Male:Female | 1:2.0 | 1:1.9 | 1:1.9 |
| Age of onset | 45 | 41 (years, mean) | 40-49 (peak distribution) |
| Treatment (%) | | | |
| Thymectomy | 3742 (64.5%) | 319 (68%) | 832 (54%) |
| Cholinesterase inhibitor | 4041 (69.0%) | 403 (86%) | 1179 (77%) |
| Corticosteroid | 3532 (60.4%) | 301 (64%) | 767 (50%) |
| Immunosuppressant | 1035 (17.5%) | 44 (9%) | 81 (5%) |
| Plasmapheresis | 162 (2.8%) | 70 (15%) | 58 (4%) |

免疫抑制薬の使用頻度



解説

- 重症筋無力症 (MG) の臨床調査個人票データベースを用いて、患者の年齢分布と治療状況を中心に解析を行った。平成16年更新分の患者は女性3949人、男性1932人の計5881人で、新規申請分は女性247人、男性172人の計419人であった。
- 患者年齢中央値は58.0歳で、発病年齢中央値は女性が43.0歳、男性49.1歳で有意に女性患者の発病年齢が低かった。
- 抗アセチルコリン受容体抗体価(AChRAb)の中央値は女性6.5 nmol/L、男性3.8 nmol/Lで有意に女性患者において高値であった。
- 胸腺摘除術は3742人 (63.6%) が受けており、ステロイド治療は3532人 (60.4%) が受けていた。プレドニン換算の投与中央値は連日換算で7.5 mg/dayであり、他の免疫抑制薬の中ではタクロリムスが最も多く使われており、778人(13.4%)に投与されていた。

DPC制度下における免疫性神経疾患診療

① DPCを完全に理解していますか。

| | | |
|------------|------------------|------------|
| はい(43.75%) | 大筋では (18.75%) | いいえ(37.5%) |
|------------|------------------|------------|

② 免疫性神経疾患における現在のDPCに満足していますか。

| | |
|----------------|-------------|
| はい (18.75%) | いいえ(81.25%) |
|----------------|-------------|

③ DPCに対するご意見, ご要望などございましたら, 遠慮なくお書きください。また現場で苦慮されたケースなどの実例を挙げての記載でも結構です。

解 説

- 病名はむしろ重要であるが, 治療内容, 処置は重要である。
- 多くの疾患で「処置等1あり・なし」を設けていない。
- 「処置等2あり・なし」はさらに細かく分類して各治療がスムーズに使用できるように改定してみても…(病名分類が多すぎるという指摘には逆行するが)。

高額薬剤(IFN- β , タクロリムス, IVIg), 高額材料(血漿交換におけるカラム使用), 個々の症例によって使用量が異なる(IVIg)ものは包括評価になじまないのでは…。