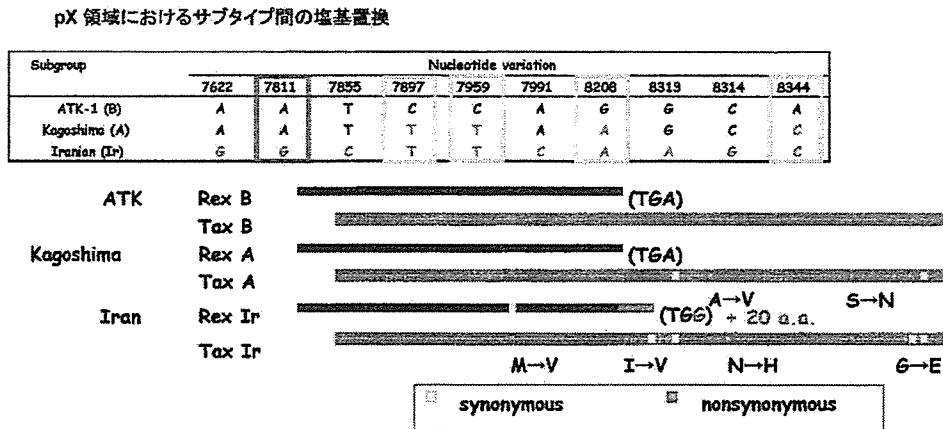
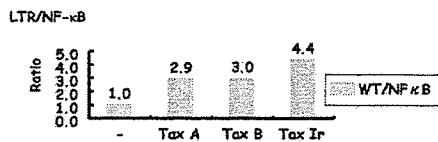


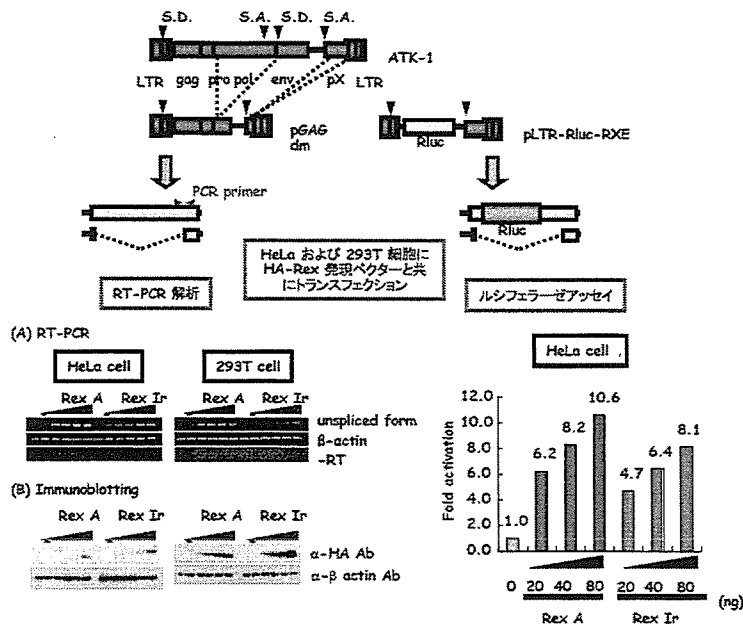
図: HTLV-1 サブタイプ A, B, Ir と、Tax の転写活性化能、Rex の非スプライス型核外輸送能の比較



Tax の転写活性能の比較



・NF-κB 活性化能 に対する LTR 活性化能の比率は Tax Ir において高かった。



Rex A と比較して、Rex Ir を発現させた細胞では 非スプライス型 RNA の発現、および、ルシフェラーゼ活性が低下していた。

Inclusion Body Myositis associated with HTLV-I infection

分担研究者 出雲周二¹⁾

共同研究者 梅原藤雄²⁾、能勢裕久²⁾、松浦英治²⁾、樋口逸郎²⁾、斉藤峰輝³⁾、久保田龍二¹⁾、泉浩太郎²⁾、松岡英二²⁾、有村公良²⁾、納 光弘²⁾

研究要旨

自験6例(発症年齢は62-65歳、男性4例、女性2例)。鹿児島県及び隣接する市町村在住または出身で、症例5・6は兄弟例である。全例60歳代で発症し緩徐進行性の四肢筋萎縮、筋力低下を呈していた。全例で血清抗HTLV-I抗体が陽性で、検査を行った3例では髄液でも陽性であった。筋病理:全例で炎症細胞浸潤、rimmed vacuoleを認めた。浸潤細胞はCD4⁺リンパ球、CD8⁺リンパ球、マクロファージで、ほとんどの筋線維膜上にMHC-class Iの発現を認めた。5症例は、典型的HAMと同様のHAM発症リスクを有していた。PCR in situ hybridizationの結果、HTLV-I proviral DNAはhelper inducer T cellに局在していた。Tax pentamerを用いた結果、筋線維周囲にHTLV-I特異的CTLが浸潤していることを確認した。結論:HTLV-I感染にともなうIBMが存在する。(405字)

研究目的

封入対筋炎(Inclusion body myositis, IBM)は50歳以上で発症する筋疾患としては最も頻度が高く、予後不良な疾患です。今回、HTLV-I感染に伴うIBMが存在する可能性を見出したので、発表する。

対象:自験6例(発症年齢は62-65歳、男性4例、女性2例)。鹿児島県及び隣

接する市町村在住または出身で、症例5・6は兄弟例である。全例60歳代で発症し緩徐進行性の四肢筋萎縮、筋力低下を呈していました。副腎皮質ホルモン剤に対する反応は不良で、多くの例で重篤な筋萎縮・筋力低下による四肢麻痺の状態に至っている。明らかな錐体路障害を示唆する所見を呈した症例はない。全例で血清抗HTLV-I抗体が陽性で、検査を行った3例では髄液でも陽性であった。代表的な症例を提示する。

症例2: 69歳 男性

主訴:手足の力が弱くなってきた。

1.鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

2.鹿児島大学大学院難治性ウイルス疾患研究センター

3.金沢医科大学 微生物学

現病歴 63 歳頃から、下肢筋力低下を自覚。症状は徐々に悪化。

神経学的所見：四肢近位筋優位の筋力低下(2-3/5), 筋萎縮(四肢・肩甲部・背部)を認め、起立は不安定, Gower's sign 陽性、深部腱反射は低下し、Babinski 徴候は陰性 感覚系には異常なし 筋電図では :fibrillation (+), myopathic changes が混在していた。CK 343 IU/l と軽度上昇していた。他の 5 症例も基本的には類似の症状・経過を呈していた。

筋病理：全例で炎症細胞浸潤、rimmed vacuole を認め IBM と診断した。電顕では、glycogen, membranous structure, myeloid bodies.を含んだ vacuole, , 18nm filament の集積を認めた。浸潤細胞は CD4⁺リンパ球、CD8⁺リンパ球、マクロファージで、ほとんどの筋線維膜上に MHC-class I の発現を認めた。

HAM 発症に関わる宿主の遺伝的背景・ウイルスの因子の解析：検索し得た 5 症例において、同様に HAM 発症リスクの odds を計算した。結果：5 症例は、高い odds を示しており、すなわちこれらの症例は、典型的 HAM と同様の HAM 発症リスクを有していることを示していた。

PCR in situ hybridization：HTLV-I proviral DNA は helper inducer T cell の marker である OPD4 陽性細胞に局在していた。

Tax pentamer を用いた HTLV-I 特異的

CTL の検討：症例 5 (HLA-A2 陽性)筋において検討した結果、筋線維周囲に HTLV-I 特異的 CTL が浸潤していることを確認した。

倫理面の配慮：本研究は鹿児島大学の倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は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。

考察

以上の結果、提示した症例は筋病理で典型的な IBM の所見に加え、HTLV-I 感染 helper inducer T 細胞及び HTLV-I 特異的 CTL の浸潤を確認した。血中 HTLV-I プロウイルス量は高く、全例で血清抗 HTLV-I 抗体が陽性、うち 3 例では髄液でも陽性で、HAM 発症リスクは HAM と同様であった。

過去の HTLV-I 感染に伴う IBM の論文報告をまとめてみますと、国内で 2 例、海外で 5 例の報告があり、3 例は HAM を合併していた。国内における HTLV-I 陽性 IBM の報告を学会発表までいれてまとめてみますと、我々の例を含めて 12 例が九州・中国地方・北海道からなされた。発症年齢は 40 代後半から 60 歳代で、男女比は 2:1 と男性に多く、一般的な IBM の特徴に一致していた。2 例は錐体路徴候が陽性、髄液中抗 HTLV-I 抗

体が陽性であることから HAM を合併しているとされている。我々の 6 例では明らかな錐体路症候を呈した例はなかったが、髄液を調べた 3 例では全例で髄液中抗体も陽性であった。以上の結果から、HTLV-I 感染リンパ球と特異的 CTL が一方では脊髄に浸潤し HAM を起こし、一方では筋に浸潤し、IBM に至り、HAM/IBM を合併する場合や、uveitis や arthropathy などの他の HTLV-I 関連症候群がそうであるように、IBM もまたそれのみが単独で発症する例も存在する可能性が示唆された。

結論

HTLV-I 感染にともなう IBM が存在することを報告しました。これは HTLV-I による神経筋障害の新たな側面を指摘したものであり、同時に IBM の病態解明の突破口になる可能性がある。

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

重症筋無力症に合併する甲状腺癌の検討

--頻度とその意義について

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 南 尚哉¹⁾、奥水修一¹⁾、藤木直人¹⁾、土井静樹¹⁾、島 功二¹⁾、渡邊幹夫²⁾、大坂喜彦²⁾、菊地 健²⁾、福良巖宏²⁾、佐々木秀直³⁾

研究要旨

MG と甲状腺癌の合併がどの程度の頻度あるのか、また合併した MG 症例の臨床的特徴について検討することとした。2004 年からの 3 年間に国立病院機構札幌南病院に受診した MG145 例を対象とし、問診・病歴から甲状腺癌を合併する頻度を調べ、臨床的に検討を行なった。

甲状腺癌を合併した MG 患者は 8 名で 5.5% と高頻度に認められ、胸腺摘出術前の検査で発見されるものが 4 例と多く、胸腺と同時に摘出した。甲状腺の病理組織は全例 papillary carcinoma を呈し、7 例が stage III 以上であった。MG には高頻度に甲状腺癌の合併する可能性が示唆され、MG の診療では甲状腺癌の合併をも念頭において検査を行うと甲状腺癌の早期発見につながると思われた。

研究目的

重症筋無力症(以下 MG)はしばしば甲状腺疾患の合併が見られることが知られている。今回我々は MG と甲状腺癌の合併の頻度と、合併した MG 症例にはどのような特徴を有するかを検討する。

研究方法

2004 年からの 3 年間に国立病院機構札幌南病院に受診した MG145 例を対象とし、問診・病歴から甲状腺癌を合併する頻度を調べ、臨床的には性別、MG の発症年齢、病型、胸腺腫の有無や、甲状腺癌を指摘された時期、病理組織型、予後について検討を行なった。

研究結果

甲状腺癌を合併した MG 患者は 8 名で 5.5% に認められた。性別は男性/女性 : 3/5、MG の発症の年齢は 46 歳から 63 歳まで平均 55.1 歳、全例 MGFA 分類で II a~b の軽度全身型 MG で胸腺腫が 4 例そのうち 2 例が浸潤性胸腺腫であった。全例抗 Ach-R 抗体陽性であった。(表 1) 甲状腺癌が指摘された時期は胸腺摘除術の術前検査で偶然判明したのが 4 名、1 例は胸腺摘出術時に摘出した縦隔のリンパ節から転移性甲状腺腫瘍が疑われ発見されたのが 1 例、2 例は胸腺摘出術後、それぞれ 2 年、11 年経過後に指摘された。1 例は 3 年前に甲状腺癌のため甲状腺摘出術を受けていた。その症例は胸腺摘出術時に甲状腺癌のリンパ節転移を認めた。治療は 7 例でステロイド治療が行われ、浸潤性胸腺腫を合併した 1 例には放射線療法

1) 国立病院機構札幌南病院神経内科
2) 国立病院機構札幌南病院外科
3) 北海道大学医学研究科神経内科学分野

が行なわれた。MGの経過は4例で再燃がみられステロイドの増量や免疫抑制剤を開始した。甲状腺癌は全例病理は papillary carcinoma で、病理診断に基づく stage 分類では1例を除きⅢ～Ⅳaであった。(表2)予後については甲状腺の手術を受けてから0ヶ月～15年経過したが、2例以外は再発、転移を認めていない。

考察

MGに甲状腺癌の合併は症例報告として散見されている。癌統計によると甲状腺癌の発生頻度は人口10万人当たり0.3-1.0人程度に過ぎない。¹⁾ 剖検での詳細な検討では5-10%と高率に見出されるがほとんどが1cm以下の微小癌で大多数が放置していても臨床的には問題にならないと考えられている。今回の検討ではMGには高率に甲状腺癌の合併が認められ、胸腺摘出術前の検査で発見されるものが多かった。甲状腺の病理組織は全例 papillary carcinoma を呈していた。この腫瘍は甲状腺悪性腫瘍のなかで最も多く見られる腫瘍であり、比較的予後良好であるが、リンパ節、甲状腺内転移を呈する例があり注意を要する。本検討では8例中7例が stageⅢ以上で看過できない例が多かった。甲状腺癌は無症候なことが多く、診断にはエコー検査が極めて有用である。エコー検査をルーチン化すると更に合併頻度が高くなると予測される。また早期に腫瘍の診断ができると拡大胸腺摘出術と甲状腺摘出術は同時に行なう事が可能であり、術前には甲状腺エコー検査は必須とすべきと思われる。甲状腺癌を合併例の8例中6例はMG発症とほぼ同時期かそれ以前であり、放射線治療を受けた1例以外は甲状腺癌の発症に

対しMGへの治療による影響はないものと考ええる。MGでは橋本病、甲状腺腫を合併しやすいことは知られているがMGと甲状腺癌の発症との関係は不明である。今後もMGと甲状腺癌の合併についてさらに検討していきたい。

表1【MGのまとめ】

症例	性別	年齢	病型 (MGFA)	胸腺	抗Ach-R抗体 (nmol/l)
1	F	62	II a	Hyperplasia	9
2	F	61	II a	Hyperplasia	450
3	F	51	II a	Thymoma I期	36
4	F	46	II a	Hyperplasia	167
5	M	63	II a	Hyperplasia	1.1
6	M	63	II a	Thymoma I期	71
7	M	49	II b	Thymoma Ⅲ期	45
8	F	46	II b	Thymoma II期	490

表2【合併した甲状腺腫瘍】

症例	診断時期	契機	病理組織	Stage
1	0	術中?	papillary	I
2	0	エコー	papillary	IVa
3	11	検診	papillary	IVa
4	0	嗄声	papillary	Ⅲ
5	0	CT	papillary	IVa
6	0.1	リンパ節転移	papillary	Ⅲ
7	2	エコー	papillary	IVa
8	-3	嗄声	papillary	IVa

発症時期: 胸腺摘出術時を0(年)

文献

- 1) The Japan Cancer Surveillance Research Group, Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2000: estimates based on data from 11 Population-based cancer registries. Japanese Journal of Clinical Oncology, 36: 668-675, 2006

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

眼筋型重症筋無力症の全身型移行因子の解析

分担研究者 郡山達男¹⁾

共同研究者 越智一秀¹⁾, 岡野智文²⁾, 松本昌泰¹⁾

研究要旨

眼筋型重症筋無力症(MG)は、眼周囲の筋肉に限局した筋力低下を呈し、比較的予後良好な疾患と位置づけられている。しかし、成人眼筋型 MG では発症後一年以内に全身型へ進展する事が多いとの記載もある。そこで、眼筋型 MG の患者 59 名(平均観察期間 4.7 年)を対象に、臨床的側面から全身型へ移行する因子の解析を試み、治療に応用する事を目的とした後ろ向き研究を行った。その結果、眼筋型 MG の全身型への移行因子として、抗 AchR 抗体陽性であること、眼輪筋以外の筋における、誘発筋電図での反復刺激試験にて waning が見られることが候補としてあげられた。また、比較的若年発症の眼筋型 MG で、2 年以上の長期経過後に全身型に移行する一群をみとめた。さらに、免疫治療との明らかな関連は示されなかったが、胸腺腫を合併し、胸腺摘出術が施行された症例は全身型移行リスクが高いものと思われた。

研究目的

眼筋型重症筋無力症(MG)は、眼周囲の筋肉に限局した筋力低下を呈し、比較的予後良好な疾患と位置づけられている。本症の治療方針については、胸腺摘出術などの積極的な治療法ではなく、コリンエステラーゼ阻害薬などによる、保存的治療が行われることが多い。日本神経免疫学会/日本神経治療学会合同で作成された治療ガイドラインでは、成人眼筋型 MG において、「眼筋型で発症した症例の 50-70%が全身型へ進展するとされており、この全身型への進展は発症後一年以内の頻度が高く、約 80%の症例は発症後 2 年以内に全身型へ進展する」とされ、「胸腺腫を伴わない

眼筋型 MG では、自然寛解例が存在することから抗コリンエステラーゼ薬単独あるいは中等量のステロイド薬の使用を試み、ステロイド薬を含む免疫抑制薬に抵抗性あるいは全身型 MG への進展例は胸腺摘除術を行うのが良いと考えられる」とされている。しかし、全身型へ移行する要因については明らかな記載は認められない。

今回は眼筋型 MG の患者において、臨床的側面から全身型へ移行する因子の解析を試み、治療に応用する事を目的とした後ろ向き研究を行った。

研究方法

広島大学病院に 1993 年から 2005 年の 12 年間に外来受診した MG 患者の内、眼筋型 MG と初発時に診断されている 59 名(平均観察期間 4.7 年)を対象とし、カルテの記載を

1) 広島大学大学院脳神経内科学

2) 福島生協病院眼科

表1. 患者背景, 治療内容のまとめ.

	Total	Ocular type	Generalized type
Number of patients	59	47	12
Age of onset (year) [range]	47.3±21.5 [1.8-78.0]	46.4±22.0 [1.8-78]	50.5±20.2 [5-76]
Gender(M/F)	23/36	20/27	3/9
Anti AChR Ab (nmol/L) [range]	25.8±131.6 [0-980]	27.8±147.1 [0-980]	7.4±6.8 [0-15.7]
Anti AChR Ab positive ratio	33/59 (55.9%)	24/47 (51.1%)	9/12 (75.0%)
Thymoma (+) (%)	13/59 (22.7%)	9/47 (19.2%)	4/12 (33.3%)
Thymectomy(+)(%)	21/59 (35.6%)	12/47 (25.5%)	9/12 (75.0%)*
Interval from onset to treatment (year)	1.7±3.1	1.8±3.3	1.3±2.1
First line treatment (< 1 year)			
(A) only or no treatment	33	28	4
(A)+(B)	24	19	7
immunoabsorbance therapy			1
Thymectomy	13	8	5
Immunotherapy for ocular symptom(%)	27/59 (45.8%)	19/47 (40.4%)	8/12 (66.7%)
Maximum severity			
IIa			2
IIb			7
IIIb			3
(A)Anti-Ch esterase inhibitor			(mean ± SD)
(B)steroid			*p=0.001

retrospective に review した. 背景因子として, 発症年齢, 性別, 抗アセチルコリン受容体 (AChR)抗体価, 抗 AChR 抗体陽性患者比率, 誘発筋電図における反復刺激試験(RNS)での異常所見の有無, 全身型移行期間を抽出し, 加えて治療関連因子として, 胸腺腫合併率, 胸腺摘出術施行の有無, 発症から治療までの期間, 眼症状に対する免疫治療の有無などの各因子について, 眼筋型群(O群)と全身型移行群(G群)に分けて, 統計学的解析を行った.

(倫理面への配慮) 本研究では日常診療で収集された診療情報を用いたが, 個人情報保護に配慮してデータの匿名化を行い解析した.

研究結果

G群の患者は12名(20.3%, 男性3名, 女性9名)であった. 抗AChR抗体陽性患者比率はG群で高い傾向にあった(O群51% vs G群75%,

有意差無し). また, G群の患者において, 12名中7名が2年以内に全身型に移行していたが, 10年以上経過した後に移行した症例も3名認められた. そこで, 2年以内に移行した群と, それ以降に分けて解析したところ, 2年以降に移行した群では発症年齢が有意に若年であり(62.1歳 vs 34.2歳, p=0.019), 胸腺腫を認めた症例はなく, 抗AChR抗体陰性患者が多かった(図1).

また, 2筋以上でRNSを施行された症例21例中3例がG群であり, 眼輪筋以外でwaningを認めた2例はいずれもG群に含まれていた(表2). 治療関連項目では, 胸腺腫合併率(O群19% vs G群33%)は有意差を認めなかったものの, G群に多い傾向にあり, 胸腺摘出術を受けている患者はG群において有意に多かった(O群25.5% vs G群75.0%, p=0.001). G群の中の1例は眼症状発症前, 1例は全身型移

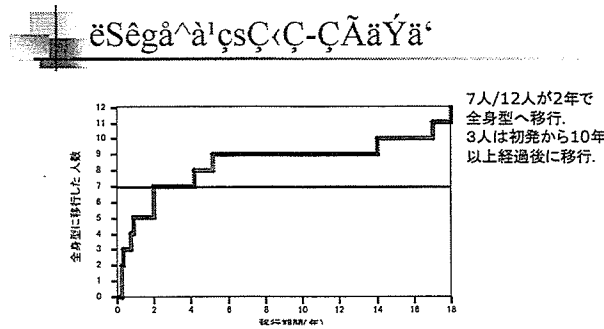


図1. 全身型移行群についての解析.

行後に胸腺摘出術を受けており、初発から胸腺摘出までの期間については有意差を認めなかった。眼症状に対する免疫療法についてはO群で40%、G群で67%に施行されていたが、有意差を認めなかった。

考察

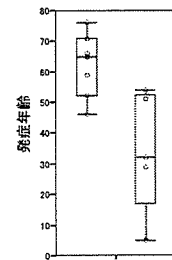
Kupersmithら¹⁾は抗AChR抗体陽性であることは全身型移行リスクとなりうると報告している。今回の検討においても有意差は認めなかったものの抗AChR抗体陽性MGは全身型に移行しやすい傾向にあり上記報告を支持すると考えた。また、G群の一部に2年以上の経過をたどって全身型に移行する一群を認め、比較的若年発症の眼筋型MGでは長期経過後に全身型に移行する可能性が示された。

免疫治療に関しては発病初期の免疫抑制薬の使用は眼筋型MGから全身型への進展を抑制する事を示唆する複数の報告^{1), 2), 3)}がある。今回の検討では免疫療法を行った群で逆に全身型移行率が高い傾向にあったが、G群で胸腺腫合併例が比較的多い事が影響している可能性があり症例の蓄積が必要である。

さらに今回RNSにて眼輪筋以外の筋にwaningが認められることが全身型移行因子の一つである可能性が示された。MGの診断に

全身型移行群の解析

- G群を2年以内に移行した群と、それ以降の群に分けて比較.
- 発症年齢の平均値
 - 2年以内 62.1±10.5
 - 2年以降 34.2±19.7 (p=0.019)
- 2年目以降に移行した症例の特徴
 - thymomaは認めない。(初期移行型では4/7に認める)
 - seronegative MGを3/5に認める。(初期移行型では全例seropositive)



眼輪筋以外のwaning	G群	O群	
(-)	1	18	19 90.5%
(+)	2	0	2 9.5%
	3 14.3%	18 85.7%	21

表2. 電気刺激による反復刺激試験を2筋以上で施行した21例の解析

についての複数の文献のreview⁴⁾では、RNSは眼筋型MGでは感度が著明に低く、全身型においても複数の神経において施行する方がよいと指摘されている。Agiusら⁵⁾も眼筋型MGの半数に四肢筋でのRNSによる減衰が見られ、多くの眼筋発症のMGは1年以内に全身症状を現すとして、ステロイドでの治療を推奨している。

結論

眼筋型MGの全身型への移行因子として、抗AChR抗体陽性であること、眼輪筋以外でのRNSにてwaningが見られることが候補としてあげられた。また、比較的若年発症の眼筋型MGで、長期経過後に全身型に移行する一群をみとめた。さらに、免疫治療との明らかな関連は示されなかったが、胸腺腫を合併

し、胸腺摘出術が施行された症例は全身型移行リスクが高いものと思われた。

文献

- 1) Kupersmith MJ, Latkany R, Homel P. Development of generalized disease at 2 years in patients with ocular myasthenia gravis. Arch Neurol. 2003;60(2):243-8.
- 2) Sommer N, Sigg B, Melms A, Weller M, Schepelmann K, Herzau V, Dichgans J. Ocular myasthenia gravis: response to long-term immunosuppressive treatment. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1997;62(2):156-62.
- 3) Mee J, Paine M, Byrne E, King J, Reardon K, O'Day J. Immunotherapy of ocular myasthenia gravis reduces conversion to generalized myasthenia gravis. J Neuroophthalmol.

2003;23(4):251-5.

- 4) Benatar M. A systematic review of diagnostic studies in myasthenia gravis. Neuromuscul Disord. 2006;16(7):459-67.
- 5) Agius MA. Treatment of ocular myasthenia with corticosteroids. Yes. Arch Neurol. 2000; 57: 750-751.

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

重症筋無力症における嚥下障害の分析

分担研究者 水澤英洋

共同研究者 山脇正永、入岡 隆

研究要旨

嚥下機能は重症筋無力症(MG)のADL/QOLに大きく関与する因子であり、6~24%に合併すると報告されているが、その詳細なメカニズムは必ずしも明らかではない。本研究では嚥下障害の特徴と重症度および予後に関連する因子について、MG 64例を対象とし検討した。嚥下造影検査では口腔保持および口内輸送は良好であったが、咽喉頭筋群の可動性低下・食道入口部機能不全を高頻度に認めた。さらに、画像上誤嚥をきたす症例で嘔吐反射・咳反射が消失している症例(18.1%)・誤嚥を自覚しない症例(13.6%)もあり、このような例ではより重症化した。MGの嚥下障害は口腔相よりも咽頭相、食道相で認められ、silent aspirationのリスクが高いと考えられた。

研究目的

嚥下機能は重症筋無力症(MG)のADL/QOLに大きく関与する因子であり、6~24%に合併すると報告されているが、MGにおける嚥下障害の詳細なメカニズムは必ずしも明らかではない¹⁾²⁾。さらに、MGに合併する嚥下障害は通常治療可能な嚥下障害(treatable dysphagia)であり、そのコントロールは誤嚥性肺炎の予防、嚥下障害の悪循環(vicious cycle)遮断の面からも重要である。本研究ではMGの嚥下障害の特徴と重症度および予後に関連する因子について検討した。

MG 64例(嚥下障害をきたした患者22例、嚥下障害のない患者42例)を対象とした。我々の開発したアンケート調査票・臨床所見・検査所見につき2群間で比較した。さらに、嚥下障害のある群には(videofluorographic swallowing study: VFSS)を施行した。各検査の下位項目についてMGの嚥下障害の特徴を検討し、治療反応性との関連につき解析した。

倫理面への配慮

本研究は、東京医科歯科大学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、同意が得られた場合にのみ研究をおこなった。

研究結果

嚥下障害を伴う例では胸腺腫合併例が多い傾向があり(64.3% vs. 47.4%)、22例全

東京医科歯科大学神経内科

例で血中抗 Ach-R 抗体または抗 MuSK 抗体が陽性であった。嚥下調査票の結果では口腔相の障害よりも、食形態 (food texture) の関与を認めた。VFSS では口腔保持および口内輸送は良好であったが、咽喉頭筋群の可動性低下・食道入口部機能不全を高頻度に認めた。さらに、画像上誤嚥をきたす症例で嘔吐反射・咳反射が消失している症例 (18.1%)・誤嚥を自覚しない症例 (13.6%) もあり、このような例ではより重症化した。嚥下障害を伴わない群に比しステロイド、免疫抑制剤の投与を必要とする症例が多い傾向があった。また治療に対する反応性が、四肢の筋無力症状と嚥下障害で解離する症例もみられた。

考察

MG の嚥下障害は口腔相よりも咽頭相、食道相で認められ、silent aspiration のリスクが高い可能性がある。Linke らの MG における食道内圧測定の結果によると、食道上部における初圧高値及び移送の遅延を認めており、嚥下障害のない症例でも異常を認めている³⁾。今回の結果でも食道入口部の開口不全が、MG の嚥下障害において重要な役割をきたしていることが示唆された。今回の結果では嚥下障害と治療反応性については、嚥下障害が重度の症例で経過中にステロイド、免疫抑制剤の投与が必要となる傾向はあるものの明らかな相関を認めなかった。今後長期に症例の蓄積が必要と考えられる。

結論

- 1) 重症筋無力症の嚥下障害は口腔相よりも咽頭相、食道相で認められ、silent aspiration のリスクも高いことが予想された。
- 2) 嚥下障害を有する例では経過中にステロイド・免疫抑制剤の投与が必要となることが多い傾向にあった。
- 3) 重症筋無力症における嚥下障害は、他の筋無力症状と同様な治療反応性を必ずしも呈さないこともあった。
- 4) 重症筋無力症の嚥下障害の評価・治療効果判定には VFSS が有効であると考えられた。

文献

- 1) Koopman WJ, Wiebe S, et al. Prediction of aspiration in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 29: 256-260, 2004.
- 2) Colton-Hudson A, Koopman WJ, et al. A prospective assessment of the characteristics of dysphagia in myasthenia gravis. *Dysphagia* 17: 147-151, 2002.
- 3) Linke R, Witt TN & Tatsch K. Assessment of esophageal function in patients with myasthenia gravis. *J Neurol* 250: 601-606, 2003.

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

抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の合併症の検討

班員 ○本村政勝¹⁾

共同研究者 白石裕一¹⁾, 福田卓¹⁾, 江口勝美¹⁾, 吉村俊朗²⁾, 福留隆泰³⁾,
松尾秀徳³⁾, 辻畑光宏⁴⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) の合併症と各種自己抗体を抗 AChR 抗体陽性 MG と抗 MuSK 抗体陽性 MG で比較検討した。当科の MG 患者 (n=161) と全国から抗体測定依頼があった抗 MuSK 抗体陽性患者 (n=70) を対象として、その合併症と各種自己抗体を検討した。その結果、当科の MG 患者中 1/161 例 (6.8%) にバセドウ病が合併していた。その 11 例中 6 例が抗 AChR 抗体陽性で抗 MuSK 抗体陽性患者はいなかった。抗 MuSK 抗体陽性患者では、橋本病 3 例、関節リウマチ 3 例、Sjogren 症候群 1 例などの自己免疫疾患が認められたが、バセドウ病の合併は無かった。現時点の結論として、抗 AChR 抗体陽性 MG に比し、抗 MuSK 抗体陽性 MG ではバセドウ病の合併が非常に少ないと考えられた。

研究目的

抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性 MG 患者の合併症の特徴を明らかにするために、抗 AChR 抗体陽性患者の臨床像と各種自己抗体を比較検討した。

研究方法

1) 当科の MG 患者 (n=161) と全国から抗体測定依頼があった抗 MuSK 抗体陽性患者 (n=70) を対象として、その合併症と各種自己抗体を検討した。

2) 各種自己抗体は、以下の自己抗体 (測定キット) を検索した。甲状腺刺激ホルモン受容体刺激抗体 (TRAb 第 3 世代「コスミック」), 抗 Tg 抗体, 抗 TPO 抗体, 抗 GAD 抗体 (GADAb 「コスミック」), 抗 IA-2 抗体 (IA-2Ab 「コスミック」), 抗 dsDNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Ribosomal P 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 Scl-70 抗体, そして、抗 Jo-1 抗体。本研究は、長崎大学の倫理規定を遵守して行った。研究については患者本人へ十分に説明を行い、文書で同意を得ている。個人の情報は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

- 1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科・展開医療科学講座
- 2) 同・保健学科
- 3) 長崎神経医療センター
- 4) 長崎北病院

- 1) 当科の MG 患者中 11/161 例 (6.8%) にバセドウ病が合併していた。その 11 例中 6 例が抗 AChR 抗体が陽性で抗 MuSK 抗体陽性はいなかった (表 1)。
- 2) 抗 MuSK 抗体陽性患者 (n=70) では、橋本病 3 例、関節リウマチ 3 例、Sjogren 症候群 1 例などの自己免疫疾患が認められたが、バセドウ病の合併は無かった。
- 3) 各種自己抗体の陽性率 (AChR, n=23/MuSK, n=39) は、TRAb (4.3/0), GADAb (13.0/2.6), dsDNA (0/8.3), SS-AAb (27.3/33.3), SS-BAb (18.2/16.7), Scl-70Ab (0/0), Jo-1Ab (0/0) であった (表 2)。

考察・結論

MG に合併するバセドウ病の合併率は、3~11%^{1,2)} と報告されている。これらは一般的にいわれている有病率より有意に高い。我々の結果からは、抗 AChR 抗体陽性 MG に比し、抗 MuSK 抗体陽性 MG ではバセドウ病の合併が非常に少ないと考えられた。今後、抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の全国調査が必要である。

文献

- 1) 高守正治 重症筋無力症疫学調査報告書。厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班昭和 62 年度報告書。1988. P227-45
- 2) Christensen PB et al. Associated autoimmune diseases in myasthenia gravis. A population-based study. Acta Neurol Scand.

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 重症筋無力症におけるバセドウ病の重複

● 重症筋無力症	161 症例
● バセドウ病重複	11 症例 (6.8%)
● 男女比	4:7
● 発症形式	
◇ 重症筋無力症が先行	5 人
◇ バセドウ病が先行	3 人
◇ 同時発症	1 人
◇ 不明	2 人
● 重症度 (MGFA 分類)	
◇ MGFA I	6 人
◇ MGFA II	5 人
● 胸腺腫合併	なし

表2 重症筋無力症にみられる各種自己抗体

各種自己抗体	抗 AChR 抗体陽性 MG 患者 (n=23)	抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 (n=39)	健常者
MG に検出される自己抗体			
抗 AChR 抗体	23 例 (100%)	1 例 (2.6%)	(0.0%)
抗 MuSK 抗体	0 例 (0%)	39 例 (100%)	(0.0%)
自己免疫性甲状腺疾患に検出される自己抗体			
TRAb (3rd)	1 例 (4.3%)	0 例 (0.0%)	(0.0%)
抗 Tg 抗体	6 例 (26.1%)	7 例 (17.9%)	(4.0%)
抗 TPO 抗体	6 例 (26.1%)	7 例 (17.9%)	(2.0%)
1 型糖尿病に検出される自己抗体			
抗 GAD 抗体	3 例 (13.0%)	1 例 (2.6%)	(0.0%)
抗 IA-2 抗体	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	(0.0%)
SLE に検出される自己抗体			
抗 dsDNA 抗体	0 例 (0.0%)	2 例 (8.3%)	(0.0%)
抗 Sm 抗体	0 例 (0.0%)	2 例 (8.3%)	(0.0%)
抗 RNP 抗体	0 例 (0.0%)	1 例 (4.2%)	(0.0%)
抗 Ribosomal P 抗体	0 例 (0.0%)	1 例 (4.2%)	(0.0%)
シェーグレン症候群に検出される自己抗体			
抗 SS-A 抗体	3 例 (27.3%)	8 例 (33.3%)	(0.0%)
抗 Ro52 抗体	3 例 (27.3%)	7 例 (29.2%)	(0.0%)
抗 SS-B 抗体	2 例 (18.2%)	4 例 (16.7%)	(0.0%)
全身性硬化症に検出される自己抗体			
抗 Scl-70 抗体	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	(0.0%)
多発性筋炎 / 皮膚筋炎に検出される自己抗体			
抗 Jo-1 抗体	0 例 (0.0%)	0 例 (0.0%)	(0.0%)

小児重症筋無力症の病態に関する研究

研究協力者 野村 芳子

共同研究者 八森 啓、瀬川 昌也

研究要旨

小児重症筋無力症 (MG) の病型別臨床的特徴、治療効果を示した。184 例の患者を対象とし、長期の経過観察の結果を後方視的に解析した。病型別には、潜在性全身型は 6 歳未満発症例に多く、全身型は年長発症者に多い傾向であった。抗アセチルコリン受容体抗体は病型と関連したが、20 歳前後に急に上昇する例があった。治療はステロイド (ス) 剤有効・著抗例が多かったが、全身型にはス剤抵抗例、胸腺摘除例がみられた。ス剤開始は MG 発症後早期に行うことが重要で、その効果と関連した。ス剤の総投与期間、総投与量は眼筋型、潜在性全身型、全身型の順に高値となり、また、完全寛解例、眼症状遺残例、ス剤抵抗例と順に有意に高値となった。これは、背景にある病態を反映していることを示唆した。本邦小児 MG は特有の HLA class II 抗原と関連し、臨床的特徴は免疫機構の成熟・発達と関連することが示唆された。

研究目的

小児期発症の重症筋無力症 (MG) は成人発症例に比し眼筋型が多く、病型は、純粋眼筋型 (O 型)、潜在性全身型 (LG 型)、全身型 (G 型) に分類される。また、抗アセチルコリン受容体抗体 (抗 AChR 抗体) は陰性例が多い。今回、小児期発症 MG の長期治療例を対象にそれぞれの病型の特徴、治療効果、免疫学的背景について検討した。

研究方法

対象は当院通院中の小児期発症 MG 患者 184 例。その臨床的特徴、治療に対する反応を後方視的に解析した。臨床病型は神経学的特徴、誘発筋電図 (M 波回復曲線、連続刺激、

post tetanic cycle study) により O 型、LG 型、G 型に分類した。発症年齢は 3 歳未満、3-6 歳未満、6-11 歳未満、11-15 歳未満、15-18 歳未満に分けた。治療は抗コリンエステラーゼ剤 (抗コ剤)、ステロイド剤 (ス剤; プレドニン 1-2 mg / 体重 kg / 隔日)、タクロリムス、胸腺摘除術であった。

(倫理面への配慮) 本研究は瀬川小児神経学クリニックの倫理規定を遵守して行った。患者本人、患者本人が未成年の場合は保護者に説明し、同意を得られた場合のみ研究を行った。個人の情報、プライバシーの保護に十分配慮した。

研究結果

小児期発症 MG 184 例の病型は O 型 18.5%、LG 型 51.1%、G 型 30.4%であった。発症年齢

瀬川小児神経学クリニック

と病型との関連では、LG型は6歳未満例に多く、G型は3歳未満発症例にもみるが、6歳以上発症例に発症年齢が上がるに従い高率となった。

抗AChR抗体は陰性例が多いが、病型別にはO型では陰性例、LG型では軽度陽性例、G型では中等度陽性例が多かった。長期経過をみると、LG、G型で20歳前後に抗AChR抗体値が急に陽性化する症例があった。これらは眼症状が増悪または再発を繰り返した症例であった。

治療効果は全体では抗コ剤有効16.2%、ス剤有効12.5%・著効45.6%、ス剤抵抗11%、胸腺摘除例9.6%、その他（麻疹寛解および自然寛解）5.1%であった。病型別では、抗コ剤有効はO型、LG型にみられ、ス剤有効・著効はO型、LG型にそれぞれ61.1%、62.2%、G型47.2%、ス剤抵抗はLG型9.8%、G型19.4%にみられ、胸腺摘除例はG型の27.8%であった。ス剤抵抗例に近年、タクロリムスの効果が示唆されている。

ス剤の有効性は、MG発症からス剤開始までの期間が3年以内であることが指摘されている。今回の結果もス剤有効例は発症後2y1m±2y9mに開始した例であり、病型別にはO型4y10m±5y2m、LG型2y1m±2y7m、G型9.7m±6mであった。ス剤総投与日数及び総投与量は完全寛解例、極軽度の眼症状遺残例、ス剤抵抗例の順に、またO型、LG型、G型の順に高値となり、前者には各間に有意差をみた。

胸腺摘除は多くがG型で、10歳台半ば以降にて行われた。

考察

本邦におけるMG発症は3歳以下に最大のピークを有する特異な二峰性のパターンをとり¹⁾、電気生理学的に四肢筋において筋無力症性変化を示すLG型が多く含まれ、LG型は臨床経過、治療に対する反応、予後の点でG型に近いことが指摘されている²⁾。また、本邦の小児期発症MGは特有なHLA class II抗原に規制されており³⁾、LG型は特有なHLA genotypeとの関連が示されている⁴⁾。

今回は多くの患者における長期経過を解析し、発症年齢、病型、治療効果の関連を確認した。小児発症MGの病態には発達過程における免疫学的特異性の関与が示唆される。

結論

小児期発症MG 184例の長期経過観察よりその臨床的特徴、治療に対する効果の解析を行った。発症年齢別病型、病型別各治療法の効果、長期予後の解析を行った。発達過程における免疫学的特徴がその病態、治療効果と関連することが示唆・確認された。

文献

- 1) 平山宗宏, 杉下知子. 重症筋無力症の易学的研究. 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班 昭和48年度研究報告書. 50-66. 1974.
- 2) 瀬川昌也. 小児重症筋無力症—潜在性全身型—. 内科. 31(6). 1222-6. 1973.
- 3) Matsuki K, Juji T, Tokunaga K, Takamizawa M, Maeda H, Soda M, Nomura Y, Segawa M. HLA antigens in Japanese patients with

- myasthenia gravis. J. Clin. Invest. 86(2). 392-9. 1990.
- 4) Shinomiya N, Nomura Y, Segawa M. A variant of childhood-onset myasthenia gravis: HLA typing and clinical characteristics in Japan. Clin Immunol. 110(2). 154-8. 2004.
- 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

胸腺腫における AIRE の発現について

分担研究者 藤井 義敬

共同研究者 鈴木 恵理子、小林 昌玄

研究要旨

AIRE (Autoimmune regulatory element) とは胸腺髄質の胸腺上皮細胞 (Medullary thymic epithelial cells: TECs) にある transcriptional activator で、胸腺固有の抗原の発現に関わっている central tolerance における key factor である。AIRE 遺伝子の mutation は APECED (Autoimmune Polyendocrinopathy Candidiasis Ectodermal Dystrophy: 多腺性自己免疫性内分泌不全症) を引き起こし、AIRE 欠損マウスでは自己抗体産生やリンパ球浸潤といった APECED 様の自己免疫症状を呈する。AIRE の発現低下は negative selection で消去されるべき自己反応性の T 細胞の生存を許すことになり、negative selection に関わることによって central tolerance の成立に必要な不可欠な役割を果たしていると考えられるが詳細は不明である。

また胸腺腫が自己免疫疾患を合併することはよく知られているがその機序は不明な点が多く、今回我々は胸腺腫や重症筋無力症 (MG) と AIRE の発現の関連性につき検討した。

研究目的

ヒトにおける AIRE の発現は、文献では TECs の他に脾臓、リンパ節などに発現しているとされているが、その詳細な分布は不明である。さらに AIRE は免疫寛容において必須であり、AIRE 発現の低下、又は欠損が自己免疫疾患を引き起こすのではないかとという仮説がたてられる。長年胸腺腫の研究を行っている当教室ではこの AIRE に注目し、胸腺腫と AIRE との関係、胸腺腫を合併する MG をはじめとする自己免疫疾患と AIRE との関連について検討した。mRNA を抽出して RT-PCR を行い、AIRE 発現量を

検討したので報告する。

<対象>

当科または関連施設で手術を施行し、病理学的に胸腺腫と診断された症例を対象とした。男性 22 名、平均年齢 51.0 ± 15.2 歳、女性 23 名、平均年齢 56.7 ± 15.5 歳であった。

<検体>

正常胸腺：開心術の際に摘出される免疫学的に正常な小児胸腺を、十分なインフォームド・コンセントを行い使用した。

胸腺腫：当院又は当科関連施設で手術施行し保存してある胸腺腫摘出標本の中から、研究使用に対する同意が得られている標本を使用した。

<方法>

胸腺、胸腺腫組織からそれぞれ mRNA を抽

名古屋市立大学大学院医学研究科

腫瘍免疫外科学

出し、TaqMan による RT-PCR を行った。補正は keratain を用いて行った。

結果

1. 胸腺腫 WHO 分類別内訳

MG 合併の有無, 抗 Ach. R. ab の有無において胸腺腫 WHO 分類別では有意差を認めなかった (Table 1).

2. 胸腺腫 WHO 分類別 AIRE 発現の有無

AIRE 発現の有無を胸腺腫 WHO 分類別に比較したところ, type AB で低く type B2 で高い傾向がみられたが, 有意差は認めなかった (Figure 1).

3. MG の有無と AIRE 発現の有無

有意差を認めなかった。

4. 抗 Ach. R. ab の有無と AIRE 発現の有無

有意差を認めなかった。

5. 正常胸腺と胸腺腫における AIRE 発現量の比較

AIRE 発現量は有意に正常胸腺で高く, 胸腺腫では低値であった (Figure 2).

6. 胸腺腫 WHO 分類別 AIRE 発現量の比較

type AB で AIRE 発現量は最も低値で, type B2 では高値であり, 有意差を認めた (Figure 3).

7. MG の有無別 AIRE 発現量の比較

MG 群で AIRE 発現量は有意に高値であった (Figure 4a).

8. 抗 Ach. R. ab の有無別 AIRE 発現量の比較

抗 Ach. R. B の有無では AIRE 発現量に有意差を認めなかった (Figure 4b).

考察

胸腺での免疫寛容における AIRE の関与が最近注目されている。APECED が AIRE 遺伝子の変異によって引き起こされることや

AIRE が胸腺髄質内で自己抗原の発現を制御して免疫寛容を誘導していることを考慮すると, まず胸腺腫における AIRE の発現はどうなのか, また胸腺腫に合併する自己免疫疾患は AIRE 依存性に引き起こされるのかという疑問が生まれた。またもし関与があるのならば, AIRE の発現が低下している症例の方が自己免疫疾患の合併が多いのではないかと予測された。しかし結果は予測に反するもので, MG の有無や抗 Ach. R. ab の有無と AIRE の発現や発現量においては有意差を認めなかった。MG 群で AIRE 発現量が高いという結果であったが, これは我々が予測した自己免疫疾患で AIRE は低値であるという仮説に反するものであった。胸腺腫では正常胸腺と比較して有意に AIRE 発現量が低下していることから, 胸腺腫や胸腺腫合併自己免疫疾患は AIRE とは別の機序で引き起こされることが示唆された。

文献

1. Nagamine K., Peterson P., Scott H., Kudoh J., et al (1997) *Nature Genetics* 17:393-398
2. Kogawa K., Nagafuchi S., Katsuta H., Kudoh J., et al (2002) *Immunology Letters* 80:195-198
3. Mingzhao Z., Robert K C., Peter A. C. James C. Lo, et. al (2006) *The Journal of Clinical Investigation* 116:2964-2971
4. Jens D., Jana G., Benedikt B., Sascha T., et al (2005) *The Journal of Experimental Medicine* 202:33-45
5. Nitta T., Takahama Y. (2006) *Jpn. J. Clin. Immunol.* 29:8-15

重症筋無力症に対するタクロリムスの薬理学的作用 -サイトカインネットワークの視点から-

分担研究者 吉川弘明¹⁾²⁾

共同研究者 古川 裕²⁾、本崎裕子²⁾、枝廣茂樹²⁾、丸田高広²⁾、岩佐和夫²⁾、
山田正仁²⁾

研究要旨

タクロリムスは主要な免疫抑制剤として重症筋無力症 (MG) の治療に使用されているが、その作用機序については十分な知見があるとは言えない。タクロリムスのサイトカイン産生に与える影響を明らかにするために、MG 患者 21 名(未治療群 6 名、プレドニゾロン単独療法群(PSL 群)7名、プレドニゾロン・タクロリムス併用療法群 (PSL+FK 群) 8名)と健常対象群 8名より得られた末梢血単核球を培養し、培養上清中の各種サイトカインにつき検討した。PSL+FK 群において Th1-マクロファージ・単球系サイトカインである IL-17, GM-CSF, IFN- γ , IL-12, TNF- α , MIP-1 β の産生が低下していた。一方 IL-10 の産生は増加していた。タクロリムスとプレドニゾロンの併用により Th1 細胞の抑制および Tr1 細胞の活性化が惹起されサイトカインネットワークを介し免疫抑制作用を発揮している可能性が示唆された。

研究目的

タクロリムスは本邦において 2000 年に重症筋無力症 (MG) の保険適応を取得して以来、主要な免疫抑制剤として MG の治療に使用されている。タクロリムスはヘルパー T 細胞内の FK 結合蛋白に結合しカルシニューリンを阻害することにより IL-2 の産生を抑制し免疫抑制効果を発揮するとされる。しかしタクロリムスのサイトカインネットワーク全般に与える影響については十分な知見があるとは言えない。そこで我々はタクロリムスのサイトカインネットワークに与える影響を明らかにすることを目的に、タクロリムス治療を

受けている MG 患者末梢血単核球におけるサイトカイン産生を検討した。

研究方法

当科で MG と診断された 21 名(未治療群 6 名、プレドニゾロン単独療法群(PSL 群)7名、プレドニゾロン・タクロリムス併用療法群 (PSL+FK 群) 8名)と健常対照群 8名につき本研究に対する同意を得た後、ヘパリン加末梢血を採取し、密度勾配遠心法により末梢血単核球(PBMC)を分離した。治療群については、いずれも MGFA-Minimal Manifestation を満たしていた。PBMC 浮遊液 (RPMI1640/ 5%CBS/ 1%PC-SM)を 1×10^6 /ml に調整し、24 ウェルプレートに 1ml ずつ分注、37°C/5%CO₂ の条件下

- 1) 金沢大学保健管理センター
- 2) 金沢大学大学院脳老化・神経病態学