

で7日間培養して上清を回収した。

培養上清中に産生された各種サイトカインはBio-Plex Suspension Array System (Bio-Rad)を用いて測定した。

各群間の比較はJMP IN 5.1.2 (SAS institute)を用いてTukey-KramerのHSD検定を行い、 $p < 0.05$ をもって有意差ありとした。

(倫理面への配慮) 本研究は金沢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。

研究結果

A. 患者背景を表1.に示した。

- 1) 年齢・性別は4群間に有意差をみとめなかった。
- 2) 血清AChR抗体価はMG患者3群間に有意差をみとめなかった。
- 3) ステロイド使用量はPSL群とPSL+FK群に有意差をみとめなかった。

B. 各サイトカインの測定結果(平均値)を表2.に示した。

- 1) IL-4, IL-12 p70, IL-17, GM-CSF, TNF- α , MIP-1 β はPSL+FK群で、IFN- γ はPSL群とPSL+FK群で健常対照群に比べ有意に低かった。
- 2) IL-10はPSL+FK群で他の3群より有意に高かった。
- 3) IL-5は比較に十分な産生をみとめなかった。IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-13, G-CSFでは4群間に有意差をみとめなかった。

表1. MG患者の治療別分類

	MG患者			対照群
	PSL群	PSL+FK群	未治療群	
性別 (男性/女性)	3/4	3/5	2/4	3/5
年齢(歳)	58.7 \pm 17.0	49.6 \pm 18.4	52.6 \pm 24.3	34.6 \pm 6.5
PSL(mg/day)	6.4 \pm 3.5	7.2 \pm 2.9	0	0
タクロリムス (mg/day)	0	2.7 \pm 0.5	0	0
AChR抗体価 (nmol/l)	48.0 \pm 55.6	44.5 \pm 54.7	45.6 \pm 71.2	0

(平均値 \pm 標準偏差)

表2. 培養上清中のサイトカイン (平均値 pg/ml)

サイトカイン	PSL群	PSL+FK群	未治療群	対照群
IL-1 β	6.17	5.44	9.00	12.36
IL-2	8.38	9.90	10.07	9.59
IL-4	9.61	7.03*	12.33	13.75
IL-5	-	-	-	-
IL-6	107.66	90.11	233.34	308.97
IL-7	1.32	1.66	2.25	2.12
IL-10	7.19	22.17*	10.35	8.71
IL-12 p70	3.07	1.87*	2.96	3.99
IL-13	9.27	7.05	17.73	13.56
IL-17	33.66	21.50*	37.03	49.53
G-CSF	21.13	21.23	19.86	23.96
GM-CSF	11.39	5.28*	11.23	17.51
IFN- γ	57.02*	42.28*	80.24	85.78
TNF- α	6.84	4.85*	10.20	15.05
MIP-1 β	788.48	259.80*	741.67	1071.63

* $p < 0.05$

考察

今回の検討ではPSL+FK群においてTh1系サイトカインとされるIL-17, GM-CSF, IFN- γ およびこれらの標的細胞である単球/マクロファージの産生するIL-12, TNF- α , MIP-1 β の産生が低下していた。一方Th2系サイトカインとされるIL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13では一定した傾向は見られなかった。以上よりプレド

ニゾロンとタクロリムスの併用により、Th1-単球/マクロファージ系細胞を特異的に抑制している可能性が示唆された。文献的にはループスの動物モデルである New Zealand black/white F1 mice において、タクロリムスにより Th1 サイトカインの mRNA 発現が特異的に抑制されたとする報告¹⁾があり、今回の我々の結果はこれに矛盾しないものと思われた。

PSL+FK 群では IL-10 の産生が他群に比べ増加していた。IL-10 は抑制系サイトカインとされ、その産生細胞として Th2 細胞²⁾および制御性 T 細胞の一種である Tr1 細胞³⁾⁴⁾が知られている。Th2 系サイトカイン産生については既述のごとく、一定した傾向は見られなかった。一方 Tr1 細胞は IL-10 の他に抑制系サイトカインである TGF- β を産生する³⁾⁴⁾。今回我々は TGF- β の産生について検討していないが、文献的にはタクロリムスが TGF- β の mRNA 発現および蛋白発現を増強するとの報告⁵⁾がある。今回 IL-10 の産生が増強していたことと併せると、プレドニゾロンとタクロリムスの併用により、これら両者を産生する Tr1 細胞の活性化が惹起された可能性があるように思われる。

本邦ではタクロリムスは保険適応上プレドニゾロンとの併用のみ使用が認められているため、今回の我々の検討もタクロリムスとプレドニゾロンの併用に限られたものとなった。今後タクロリムス固有の作用を明らかにするためにはさらなる検討が必要である。

結論

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ある。

文献

- 1) Sugiyama M et al. Predominant inhibition of Th1 cytokines in New Zealand black/white F1 mice treated with FK506. *Scand J Rheumatol* 2004;33:108-14.
- 2) Fiorentino DF et al. Two types of mouse T helper cell. IV. Th2 clones secrete a factor that inhibits cytokine production by Th1 clones. *J Exp Med* 1989;170:2081-95.
- 3) Groux H et al. A CD4+ T-cell subset inhibits antigen-specific T-cell responses and prevents colitis. *Nature* 1997;389:737-42.
- 4) Roncarolo MG, Levings MK. The role of different subsets of T regulatory cells in controlling autoimmunity. *Curr Opin Immunol* 2000;12:676-83.
- 5) Khanna A et al. Tacrolimus induces increased expression of transforming growth factor-beta1 in mammalian lymphoid as well as nonlymphoid cells. *Transplantation* 1999;67:614-9.

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 PD-1 シグナル

研究協力者 小野寺宏¹⁾
共同研究者 田郷英昭²⁾、齋藤龍史³⁾、鈴木靖士⁴⁾、糸山泰人⁵⁾、松村輔二⁶⁾、近藤 丘⁶⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)は T 細胞依存性に神経筋接合部に対する自己抗体が産生される自己免疫疾患であり, MG の病態に関与する自己抗体のほとんどが IgG であることが知られている. 抗体産生はリンパ球内およびリンパ球とリンパ組織間のシグナル伝達により調節され, ケモカイン受容体 CXCR5 シグナルが B helper T 細胞(T_{FH})と B 細胞がリンパ組織の B 細胞領域に局在する際に重要な役割を果たしている. 我々は MG 患者の末梢血 CD4 T リンパ球の CXCR5 発現頻度が有意に上昇している事を明らかにした. さらに, 抗体産生を負に制御する細胞間情報伝達系の PD-1 (Programmed cell death 1) を介する系について MG 患者末梢血リンパ球を用いて検討した. PD-1 陽性 CD4 T 細胞頻度は健常者と MG 患者との間で有意の差は無かった. MG 患者における PD-1 陽性 CD8 T 細胞頻度は健常者よりも有意に低かった. 未治療患者群と治療後(慢性期)患者群との間で PD-1 陽性 CD8 T 細胞頻度に統計学的有意差は認められなかった. 胸腺組織像と PD-1 陽性 CD8 T 細胞頻度との間の関連も無かった. CXCR5 陽性 CD4 T 細胞頻度と PD-1 陽性 CD8 T 細胞頻度との間に関連は無かった. このことから, MG では CXCR5 シグナルとは独立して免疫機能を負に制御するシグナル伝達系が変調していると考えられた.

研究目的

抗体産生はリンパ球内およびリンパ球:リンパ組織間のシグナル伝達により調節されている. ケモカイン受容体 CXCR5 シグナルが B helper T 細胞(T_{FH})と B 細胞がリンパ組織の B 細胞領域に局在する際に重要な役割を果たしているが, 前回重症筋無力症 (MG) 患者では末梢血 CD4 T リンパ球の

CXCR5 発現が有意に上昇している事を報告した. 抗体産生を抑制する細胞間情報伝達系として PD-1 (Programmed cell death 1) を介する系が知られている. PD-1 は T リンパ球細胞死誘導時に発現する抑制性の受容体であり, PD-1 遺伝子欠損マウスでの血中免疫グロブリン増加や T 細胞機能異常が報告されている (SLE, 糖尿病, 心筋炎モデル). 今回 MG 患者末梢血リンパ球における PD-1 発現を検討した.

研究方法

健常者(N=7)と MG 患者(N=41)の末梢血

-
- 1) 西多賀病院神経内科
 - 2) 米沢病院神経内科
 - 3) 国際医療福祉病院神経内科
 - 4) 仙台医療センター神経内科
 - 5) 東北大学神経内科
 - 6) 東北大学呼吸器再建

(急性感染症に罹患していないことを確認済み)における T リンパ球の CXCR5 および PD-1 発現率を FACS で測定した。CD4, CD8, CXCR5, PD-1 に対する蛍光ラベルモノクローナル抗体を用いて、3-color analysis を行った。尚、MG 症例では治療前と胸腺摘出後 6 ヶ月以上 (慢性期) とを区別して解析した。胸腺における遺伝子発現はマイクロアレイにて解析した。

研究結果

・ 末梢血リンパ球における CXCR5 と PD-1 発現 (図)

末梢血リンパ球数は個人差が大きいため、リンパ球種における各受容体陽性率に換算したデータを示す。既報のように (文献) MG 患者末梢血 CD4 T 細胞の CXCR5 陽性細胞比率は対照群に比して有意に増加していた。とくに未治療患者において CXCR5 陽性 CD4 比率が高く、治療後徐々に正常化した。CXCR5 陽性 CD8 T 細胞比率は MG 群と対照群の間で差がなかった。

CD4 T 細胞における PD-1 陽性細胞比率は MG 群と対照群との間で差が無かった。CD8 T 細胞における PD-1 陽性細胞比率は、MG 群において有意に低下していた。過形成胸腺合併 MG 群と胸腺腫合併 MG 群との間で PD-1 陽性細胞比率に差はなかった。未治療 MG 群と治療 (胸腺摘出術 and/or ステロイド) 後の慢性期 MG 群との間で PD-1 陽性 CD8 細胞比率に差は無く、MG 治療は CD8 T 細胞における PD-1 発現率に影響を与えなかった。

・ 胸腺における PD-1 発現

MG 過形成胸腺 (N=5) において PD-1 mRNA レベルは正常胸腺の 3~5 倍に増加していた。胸腺腫での PD-1 発現は一定の傾向を示さなかった。

考察

PD-1 は CD28 family に属し、免疫機能を抑制方向に制御する。AIDS では CD8 リンパ球における PD-1 発現が著明に増加しているが、治療による免疫機能の改善とともに (CD4 数増加に逆相関して) PD-1 発現率が正常化することが最近報告された。このように、臨床的にも免疫機能制御における PD-1 の重要性が明らかになってきている。MG 患者末梢血 CD8 T リンパ球における PD-1 発現変化は、MG が単純な臓器特異的自己免疫疾患では無いことを示唆している。PD-1 発現頻度が胸腺腫合併 MG 症例と過形成胸腺合併症例とで異なることが予想されたが、両者に有意の発現頻度の差は認められなかった。このことは、MG における CD8 T リンパ球の PD-1 レベル制御異常が MG での免疫病態の比較的下流領域に位置することを示すのかもしれない。

MG で認められる PD-1 陽性 CD8 T 細胞減少が、CD8 細胞活性化時の抑制システムの変調を反映しているのか、活性化細胞が血管外に移行していることを示しているかについて今後の検討が必要である。PD-1 発現レベルは“短期的には”免疫細胞活性化により変化するとされるので、PD-1 発現レベルを制御する上位のシグナル伝達系の解明が今後の課題である。

結論

重症筋無力症患者の末梢血では、免疫機能を抑制方向に制御する co-stimulatory family member の受容体 PD-1 の CD8 T 細胞における発現頻度が健常者に比して低下している。

文献

Saito R, Onodera H, Tago H, Suzuki Y,

Shimizu M, Matsumura Y, Kondo T, Itoyama Y. Altered expression of chemokine receptor CXCR5 on T cells of myasthenia gravis patients. J Neuroimmunol. 2005;170:172-8

健康危険情報

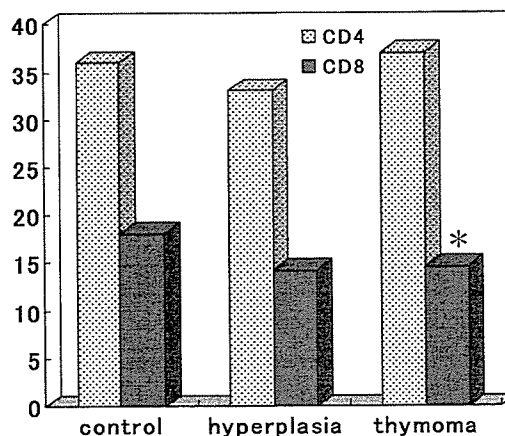
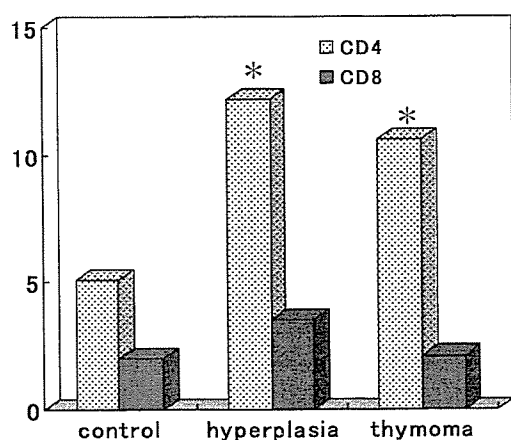
なし

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

未治療 MG 患者の T リンパ球における CXCR5 陽性率% (左図) と, PD-1 陽性率% (右図).



mAb35 のパラトープを認識するヒト抗体の作製

協力研究者 荒賀 茂¹⁾

共同研究者 田原知幸²⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) は、骨格筋の acetylcholine receptor α -subunit (AChR α) に対する自己抗体により発症する。この自己抗体を認識する抗イディオタイプを導入は MG 治療の理想的な方法といえる。我々はこの抗イディオタイプ抗体の導入方法としてコンプリメンタリーペプチドの方法を用いてきた。今回その親和性を高める目的で抗原の最終感作に MG 惹起性のある mAb35 を用いる方法を検討した。さらに臨床応用を目的に感作動物にはヒト抗体産生マウスである KM マウスTMを使用した。KM マウスTMを *Torpedo* AChR 61-76 に対するコンプリメンタリーペプチド RhCA67-16 ペプチドで感作後、最終ブーストとして精製 mAb35 の静注を行った。Sp2/0 細胞との fusion によりモノクローナル抗体(mAb)を作成した。作成したモノクローナル抗体は、RhCA67-16 ペプチドおよび mAb35 に対する親和性を持っていた。さらに mAb35 との結合が RhCA67-16 ペプチドにより阻害されることより、その認識部位が mAb35 のパラトープであることが推察された。今後このモノクローナル抗体による患者血清でのイディオタイプ抗体の検出を試みる予定である。

研究目的

重症筋無力症 (MG) は、ヒト骨格筋 acetylcholine receptor (AChR) に対する自己抗体により発症する。抗 AChR 抗体の主たるエピトープは、 α -AChR 鎖の main immunogenic region (MIR) であることが知られている。この自己抗体は MIR の立体構造を認識するが、ペプチドの一次構造に対しては親和性が低いことが知られている。我々はコンプリメンタリーペプチドによりこの自己抗体を認識する抗イディオタイプ抗体の作製が可能であることを示した。さらにヒト抗体産生マウス (KM マウス) で作製したモノクローナル抗体を使い、MG 患者血清中のイディオタイプ抗体の認識が可能であることを報告した。今回よりその親和性をあげる目的でラットでの MG 惹起性が報告されている mAb35 を使用し、抗イディオタイプ抗体の作製を試みたので報告する

研究方法

1. コンプリメンタリーペプチド抗体の合成：*Torpedo* の α -AChR のアミノ酸配列 61-76 に対するコンプリメンタリーペプチドの N 末に Cystein 残基を加えたペ

チを合成した。そのアミノ酸配列

(RhCA61-76) は、Cys-Asn-Ile-His-Pro-Lys-Gln-Pro-Ile-Try-Gly-Ile-Ile-Thr-Ser-Asn-Tyr である。これに NHS-Esters-Maleimide crosslinker を用いて、KLH および bovine Albumin (Alb) のカップリングを行った。KLH カップリングペプチドは感作用に、Alb カップリングペプチドは抗体測定用に用いた。

2. RhCA61-76 感作：MPLTM+TDM (Corixa) を使い、KLH coupling RhCA61-76 の emulsion を作成した。得られた emulsion で 10 週令オスの KMTM マウスに感作を行った。感作量は 20 μ g /マウスで、皮下に 100 μ l、腹腔内に 100 μ l 投与した。抗体価の推移を見ながら、合計 4 回の感作を行った。十分な抗体が得られた時点で、mAb35 の 10-30 μ g の静注により最終ブーストを行った。
3. mAb 抗体の作成：最終ブースト後 3 日後に摘脾を行い、脾細胞を回収した。これと Sp2/0 細胞との fusion を PEG で行い、HAT 含有 DMEM 培地で培養を行った。抗体価のスクリーニングには、抗原として mAb35 を使い、HAT selection を行った。クローン化陽性細胞は、HT 含有 DMEM で培養処理後に通常 DMEM 培地で培養

1) 藤井政雄記念病院

2) キリンビール株式会社・医薬カンパニー
医薬探索研究所創薬グループ

- した。1つのクローン陽性細胞を得た。
- mAb35 および Alb coupled peptide に対する親和性の検討：それぞれ 2.5 μ g/ml で 96well ELISA plate に coating を行い、Superblock (Pierce) で blocking を行った後、4 倍希釈列のモノクローナル抗体上清で incubation を行った。その後 1000 倍希釈のペルオキシダーゼ標識抗ヒト IgG(γ) 血清を加え incubation 後、TMB 試薬での発色を行い、450nm の吸光度で測定を行った。
 - Peptide によるモノクローナル抗体の mAb35 認識の阻害。mAb35 を coating した plate を使い、モノクローナル培養上清に 4 倍希釈列の Alb coupled peptide を反応させ、阻害実験を行った。

結果

- コンプリメンタリーペプチドおよび mAb35 を認識するヒト型モノクローナル抗体を作製した。
- モノクローナル抗体は mAb35, RhCA67-16 ペプチドの両者に親和性を示した (図 1)。
- 作製したモノクローナル抗体の mAb35 に対する認識がペプチドにより阻害されることより、作製したモノクローナル抗体の認識する部位が mAb35 のパラトープであることが推定された (図 2)。

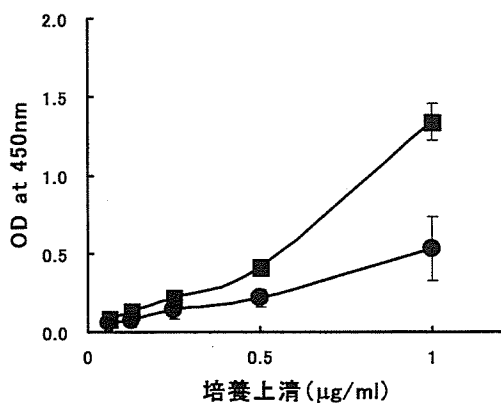


図 1. モノクローナル抗体の mAb35 (●) および RhCA67-16 ペプチド (■) に対する反応
Mean \pm SD

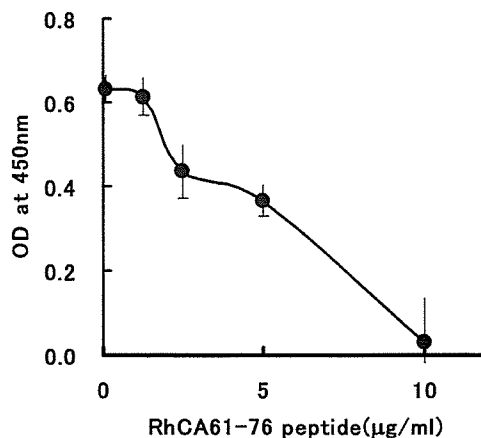


図 2. RhCA61-16 ペプチドによるモノクローナル抗体の mAb35 結合阻害。

Mean \pm SD

結論

今後作製したモノクローナル抗体を使い、MG 患者の自己抗体に対する親和性について検討する予定である。

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

抗A P抗体陽性重症筋無力症の臨床的特徴

分担研究者 田中正美¹⁾

共同研究者 小西哲郎¹⁾、太田潔江¹⁾、齋田孝彦¹⁾、重本宏和²⁾、太田光熙³⁾

研究要旨

我々は当初、重症筋無力症 (MG) 患者血清中の抗 MuSK 抗体を検出する測定系の抗原として、ヒト胎盤由来アルカリフォスファターゼ (AP) を癒合させた recombinant MuSK 蛋白を用いていたが、その際、SPMG において検出されていた抗体が、その後の検討で、AP に対する抗体であることが明らかとなった。今回この抗 AP 抗体の疾患特異性および MG における臨床的意義について検討をおこなったので報告する。

研究目的

重症筋無力症 (MG) 患者におけるヒト胎盤由来アルカリフォスファターゼ (AP) に対する抗体の存在と陽性患者の臨床的特徴を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

249 例の抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 MG (SPMG) と 70 例の抗体陰性 MG (SNMG) 患者、および他の神経・免疫疾患患者 (LEMS 10 例、多発性筋炎 10 例、多発性硬化症 15 例、脊髄性筋萎縮症 5 例、CIDP 5 例、進行性筋ジストロフィー 15 例、甲状腺疾患 15 例、I 型糖尿病 10 例、慢性関節リウマチ 13

例) と 70 名の健常者における血清中抗 AP 抗体を、Radioimmunoassay を用いて定量測定した。AP に対する抗体の存在は、精製した AP を用いた Western blot 法や Radioimmunoassay 法を用いて確認した。臨床指標が解析可能な 99 例の SPMG を抗 AP 抗体の有無で 2 群に分けて臨床的特徴を比較検討した。MG の臨床症状の分類は、最重症時における MGFA Clinical Classification¹⁾ に従って I から V に分類した。統計学的検討には、2 群間の臨床指標の比較には Fisher の直接確率計算法の両側確率を用い、最重症時の MGFA 分類の比較には Mann-Whitney U test を用い、それぞれ危険率 5% 以下をもって有意と判定した。

本研究は当院倫理委員会で承認された。

1) 国立病院機構 宇多野病院 脳神経筋センター

2) 愛媛大学大学院医学系研究科予防医学分野

3) 神戸薬科大学病態生化学

結 果

抗 AP 抗体は、SPMG 患者に特異的に 9% (22/249) の陽性率で検出されたが、SNMG や他の神経・免疫疾患患者、健常者では認められなかった。この抗 AP 抗体は測定系に十分量の cold の AP を添加する吸収試験で陰性化した。2 例の抗 AP 抗体陰性血清と 6 例の抗 AP 抗体陽性血清と 4 名の正常血清による Western blot では、6 例の抗 AP 抗体陽性血清のみ 70 kD の AP に相当する部位にバンドが認められた。さらにこのバンドは AP により吸収された。抗 AP 抗体と抗 AChR 抗体間には交叉反応性はなく、また両抗体価間には相関性はなかった。

臨床解析が可能な 99 例の SPMG 症例 (男性 27 名、女性 72 名) を、抗 AP 抗体の有無で 2 群 (抗 AP 抗体陽性 10 例と陰性 89 例) に分けて臨床的特徴を比較検討した結果、抗 AP 抗体陽性 MG 10 例はすべて女性であり、両群間には有意な性差が認められたが、発症年齢や罹病期間には差がなかった。抗 AP 抗体陽性症例には眼筋型 MG は見られず、眼筋型 MG を省いた全身型 MG において最重症時の症状を比較すると、抗 AP 抗体陽性 MG 群の方が有意に重症に偏っていた。特に抗 AP 抗体陽性群の半数 (5/10) が経過中呼吸器装着を要したが、その頻度は抗 AP 抗体陰性群 (18/74、24%) と有意差はなかった。胸腺腫例は両群で認められその頻度には差がなかった。抗 AP 抗体陽性 MG の治療にはステロイド薬およびその他の免疫抑制薬が 10 例中 8 例

に使用され、臨床症状の改善が得られた。残り 2 例は抗コリンエステラーゼ薬のみでフォローされ臨床症状が改善していた。抗 AP 抗体陽性群で抗 AChR 抗体価が高い傾向にあったが、統計的有意差は認められず、両抗体価間には相関はなかった。

結 論

①抗 AP 抗体は SPMG の約 9% に認められ、この頻度は以前の報告 (20/229、9%)²⁾ と合致した。②抗 AP 抗体は吸収試験および Western blot によって AP に対する特異的抗体であることが確認された。③抗 AP 抗体陽性 SPMG は女性に多く、眼筋型は見られず、全身型で重症例が多く、約半数が経過中に呼吸器装着を要した。

抗 AP 抗体がどのように MG の病態を修飾するかについては今後の検討が必要であるが、SPMG において AP に対する抗体が存在する場合は、MG 症状の重症化に留意する必要があることが示唆された。

文 献

1. Jeretzki A et al (2000) Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. *Neurology* 55: 16-23
2. Ohta K et al (2006) MuSK Ab described in seropositive MG sera found to be Ab to alkaline phosphatase. *Neurology* 65: 1988.

健康危機情報

なし

知的財産権の出願。登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

抗 MuSK 抗体が神経筋伝達に及ぼす作用の検討

分担研究者 松尾秀徳¹⁾

共同研究者 福留隆泰¹⁾、本村政勝²⁾、澁谷統壽¹⁾

研究要旨

全身型重症筋無力症 (MG) の病因となる抗体として、抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体や抗 muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) 抗体が知られている。われわれは、抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の IgG をマウスにパッシブトランスファーすることで抗 AChR 抗体陽性 MG 患者と同様の神経筋伝達阻害を呈することを報告している。今年度は、精製 MuSK 蛋白を用いて抗 MuSK 抗体が神経筋伝達に及ぼす作用について検討した。抗 MuSK 抗体を吸収した IgG をマウスにパッシブトランスファーしても神経筋伝達阻害は成立した。また、MuSK 蛋白で免疫し抗 MuSK 抗体が陽性となったラットでは神経筋伝達阻害を証明できなかった。抗 MuSK 抗体が神経筋伝達阻害をおこす機序のさらなる解明が必要であると共に、抗 MuSK 抗体以外に MG の病因となる抗体の存在が示唆された。

研究目的

抗アセチルコリンレセプター (AChR) 抗体が陽性の重症筋無力症 (MG) 患者 IgG をマウスに静注すると MG 患者と類似した神経筋伝達阻害が生じることが知られている。われわれは、抗 muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK) 抗体が陽性の MG 患者 IgG をマウスに静注することでも類似した神経筋伝達阻害が生じることが報告している。本研究では精製 MuSK 蛋白を用いて、抗 MuSK 抗体が神経筋伝達に及ぼす作用について検討した。

toxin を用いて 2 カ月おきに 3 回行う。コントロールラットには CFA と Bordetella pertussis toxin を注射する。6 カ月後に抗 MuSK 抗体が陽性となったラットと抗 MuSK 抗体が陰性のコントロールラットの横隔膜神経筋標本を作成し微小電極記録を行う。

(倫理面への配慮)

全ての動物実験は、動物愛護の観点より当施設の実験動物取り扱い規定を遵守して行われた。

研究方法

1. HEK293 細胞に MuSK 蛋白を発現させ精製する。
2. 抗 MuSK 抗体価測定は RIA 法を用いる。
3. 微小電極記録はマウスまたはラットの横隔膜神経筋標本を用いる。静止膜電位 (RMP)、微小終板電位 (MEPP) および終板電位 (EPP) を記録し EPP 記録より quantal content (m) を求める。
4. 抗 MuSK 抗体の吸収実験: 1 名の抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 IgG 10mg と 20-50 μ g の MuSK 蛋白を混合後遠沈する。上清の抗 MuSK 抗体が陰性であることを確認し、2 匹の 8-10 週齢の BKTO マウスに静注する。静注後 36-48 時間で横隔膜神経筋標本を作成し微小電極記録を行う。コントロールは 3 名の健常成人の IgG を用いる。
5. MuSK 免疫ラットの作成: 8-10 週齢の Lewis ラットを MuSK 蛋白と完全フロイントアジュバント (CFA) を注射し免疫する。免疫は 20-50 μ g の MuSK 蛋白と 2 μ g の Bordetella pertussis

研究結果

1. 抗 MuSK 抗体の吸収実験 (表 1): 正常コントロールでは MEPP 振幅 (amp)=1.35 \pm 0.06、EPP quantal content (m)=35.5 \pm 2.9 であった。抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 IgG を静注すると、amp=0.88 \pm 0.04、 m =40.6 \pm 1.7 で、MEPP 振幅は有意に低下していた。 m は増加していたが有意ではなかった。過剰の MuSK 蛋白を用いて抗 MuSK 抗体が陰性化した IgG を静注した場合、amp=0.99 \pm 0.07 と 0.72 \pm 0.04、 m =47.2 \pm 3.5 で、MEPP 振幅は有意に低下し m は有意に増加していた。
2. MuSK 蛋白で免疫した 3 匹のラットでは抗 MuSK 抗体が上昇していた (図 1)。コントロール 2 匹と MuSK 抗体で免疫した 3 匹から微小電極記録を行った。MEPP 振幅および EPP quantal content は両群間で差がなかった。

¹⁾NHO 長崎神経医療センター神経内科

²⁾長崎大学第一内科

表 1. 抗 MuSK 抗体 の 吸収 実験 結果

	MEPP 振幅 (mV)	EPP quantal content (m)
Control (n=3)	1.35 ± 0.06	35.5 ± 2.9
抗 MuSK 抗体陽性 MG IgG	0.88 ± 0.04*	40.6 ± 1.7
抗 MuSK 抗体陽性 MG IgG + MuSK 蛋白	0.99 ± 0.07*	47.2 ± 3.5*
	0.72 ± 0.04*	n.d.
		*P<0.01

表 2 .MuSK 免疫ラットの 実験 結果

	MEPP 振幅 (mV)	EPP quantal content (m)
Control-1	0.52 ± 0.04	n.d.
Control-2	0.49 ± 0.02	43.0 ± 4.0
MuSK-1	0.49 ± 0.01	n.d.
MuSK-2	0.56 ± 0.02	42.0 ± 3.9
MuSK-3	0.50 ± 0.02	n.d.

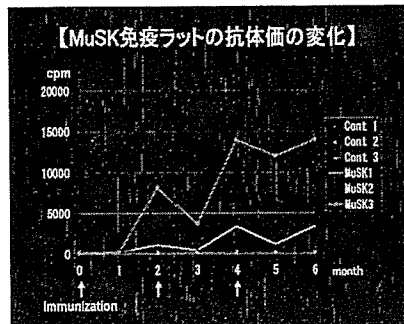


図 1. 抗 MuSK 抗体 価 の 変化

考察

抗 MuSK 抗体 の 吸収 実験 では、抗体 が 陰性 化 した にも 関わらず MEPP 振幅 は 低下 して いた。神経 筋 伝 達 を 阻害 する 抗 MuSK 抗体 以外 の 抗体 が 存在 する 可能性 を 示唆 する が、抗 MuSK 抗体 が 完全 に 消失 して いない 可能性 が ある。MuSK 免疫 ラット では、抗 MuSK 抗体 陽性 である にも 関わらず 神経 筋 伝 達 阻害 を 証明 でき な かった。抗 MuSK 抗体 は 神経 筋 伝 達 を 阻害 しない 可能性 が ある が、抗体 の 量 が 十分 であ った か どうか が 問題 と なる。また 初回 免疫 から 6 カ月 後に 微小 電極 記録 を 行 った が、時期 が 適切 であ った か どうか も 問題 と なる。

今回 の 実験 では 抗 MuSK 抗体 が 神経 筋 伝 達 を 阻害 する こと を 証明 でき な かった。今後は 抗 MuSK 抗体 の 作用 機序 を さらに 解明 すると 共に、抗 AChR 抗体 や 抗 MuSK 抗体 以外 の 重症 筋 無力 症 の 病因 と なる 抗体 について の 解明 も 必要 である。

結論

全身 型 重症 筋 無力 症 の 病因 として、抗 AChR 抗体 や 抗 MuSK 抗体 以外 の 抗体 が 存在 する 可能性 が 示唆 され た。

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新規バイオマーカーの同定： 抗骨格筋ジヒドロピリジン受容体抗体の意義について

分担研究者 吉川弘明^{1), 2)}

共同研究者 丸田高広^{2), 3)}、深澤秀一¹⁾、稲岡義浩¹⁾、梅下 翔¹⁾、古川裕²⁾、本崎裕子²⁾、
枝廣茂樹²⁾、岩佐和夫²⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) における骨格筋ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) 抗体を sandwich ELISA を用いた測定系で定量した。対象は MG 患者 57 名 (胸腺腫合併 30 名)、病的対照 49 名、正常対照 20 名で、正常対照の平均 + 3 標準偏差を超えた検体を同抗体陽性と定義した。その結果、胸腺腫合併 MG 患者 11 名 (37%) は DHPR 抗体陽性であった。一方、胸腺腫非合併 MG、病的対照、正常対照は全て陰性であった。胸腺腫合併 MG 患者で女性や全身型症例で陽性率が高かった。アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陰性例やリアノジン受容体抗体陰性例は全て DHPR 抗体陰性であった。DHPR は AChR, MuSK に続く第三の病因膜タンパクである可能性があり、本抗体は MG 患者の病態把握に重要なバイオマーカーとなるものと期待される。

研究目的

重症筋無力症 (MG) における骨格筋ジヒドロピリジン受容体 (DHPR) 抗体を定量するため、sandwich ELISA を応用した新たな測定系を確立した。また、そこから得られた DHPR 抗体と臨床像の関連について解析を行い、その臨床的意義について検討した。

研究方法

MG 患者 57 名 (男性 22 名、女性 35 名、胸腺腫合併 30 名、胸腺腫非合併 27 名、全身型 44 名、眼筋型 13 名、平均発症年齢 51.9 才)、病的対照 49 名 (MG 非合併胸腺腫 7 名、筋萎縮性側索硬化症 7 名、ランバート・イートン筋無力症候群 [LEMS] 15 名、他の免疫性神経疾患 20 名)、正常対照 20 名を対象とした。

まず、ウサギ骨格筋から DHPR を含む蛋白分画溶解液を抽出した。この溶解液を抗原とし、

抗 DHPR モノクローナル抗体を用いた sandwich ELISA 法により対象血清中の DHPR 抗体を定量した。正常対象の平均 + 3 標準偏差を超えた検体を同抗体陽性と定義した。

研究結果

(1) 胸腺腫合併 MG 患者 11 名 (37%) から DHPR 抗体が検出された。一方、胸腺腫非合併例、病的対象あるいは正常対象では全て DHPR 抗体が陰性であった。(特異度 100%, 表)

(2) 胸腺腫合併 MG の同抗体陽性率は女性 (50.0%) が男性 (16.7%) より、全身型 MG (43.5%) が眼筋型 MG (14.3%) より高かった。一方、40 歳以上発症例 (36.0%) と 39 歳以下発症例 (40.0%) で差は見られなかった。

(3) DHPR 抗体陽性者は全例、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体、リアノジン受容体 (RyR) 抗体とも陽性であった。しかし、抗体陽性者において、DHPR 抗体と他の 2 抗体では抗体価に強い相関はなかった。

考察

MG 病態には、AChR 抗体の神経筋接合部障害に加え、興奮収縮連関障害も関与する。これま

¹⁾ 金沢大学保健管理センター

²⁾ 金沢大学大学院医科学系専攻
脳老化・神経病態学 (神経内科)

³⁾ 恵寿総合病院神経内科

で MG において、興奮収縮連関に関与する RyR に対する抗体が検出されていた。しかし、RyR は細胞質内タンパクであり、RyR 抗体の作用機序は未解明であった。DHPR は RyR と共役して興奮収縮連関に関わる T 管膜タンパクである。今回、胸腺腫合併 MG で RyR 抗体と DHPR 抗体が併存することが解った。また、タクロリムスは興奮収縮連関への直接作用のため、RyR 抗体・DHPR 抗体陽性 MG に対して治療効果が高いことが予測される。これらの抗体は MG の病態把握、治療法選択等で、重要な意味を持つと期待する。

結論

MG において DHPR に対する抗体を検出した。本抗体は、今後、患者のそれぞれの病態に合わせた治療に向けた重要なバイオマーカーとなるものと期待される。

表. 抗 RyR 抗体陽性率

胸腺腫合併 MG (n=30)	37%
胸腺腫非合併MG (n=27)	0%
対照 (n=69)	0%

文献

1. Yoshikawa H, Sato K, Edahiro S, Furukawa Y, Maruta T, Iwasa K, Watanabe H, Takaoka S, Suzuki Y, Takamori M, Yamada M. Elevation of IL-12 p40 and its antibody in myasthenia gravis with thymoma. J Neuroimmunol 175: 169-175, 2006
2. 丸田高広、吉川弘明、岩佐和夫、山田正仁 : < 特集 > 学会賞記念論文 ; Young Neuroimmunologist Award. 筋無力症関連自己抗体測定 の 現 状 と 展 望 . Neuroimmunol 14:157-161, 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：検討中

実用新案登録：なし

倫理面への配慮

本研究は金沢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。

自己抗体の出現パターンによる重症筋無力症の分類

分担研究者 鈴木則宏¹⁾

共同研究者 鈴木重明¹⁾、檜沢公明²⁾、長根百合子²⁾、佐藤隆司³⁾、寺山靖夫⁴⁾、
桑名正隆³⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)患者血清における AChR、titin、Kv1.4 に対する自己抗体を測定し、その出現パターンから MG の分類を行い、臨床像との関連につき検討を行った。MG 患者 209 例において抗 AChR 抗体、抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体はそれぞれ 150 例(72%)、50 例(24%)、26 例(12%)に検出された。抗 titin 抗体と抗 Kv1.4 抗体が検出された患者はいずれも抗 AChR 抗体も陽性であった。抗 Kv1.4 抗体は球症状やクリーゼを有する重症 MG や筋炎・心筋炎の合併と抗 titin 抗体は高齢 MG と関連していた。複数の自己抗体を測定することにより、MG の病型分類が可能であった。

研究目的

MG は発症年齢、病型、重症度、胸腺異常などの点で多様性に富んでおり、いくつかのカテゴリーへ分類可能である。抗 AChR 抗体以外にも、titin、ryanodine receptor、MuSK に対する抗体などの存在が報告されている。また辺縁系脳炎、Morvan 症候群、Neuromyotonia の患者血清では、電位依存性カルウムチャンネル(Kv1.1, Kv1.2, Kv1.6)に対する自己抗体の存在が証明されている。我々は、MG 患者血清において横紋筋由来の電位依存性カルウムチャンネルの α サブユニットの 1 つである Kv1.4 に対する新規自己抗体を同定した¹⁾。本研究では、MG 患者血清における AChR、titin、Kv1.4 に対する自己抗体を測定し、その出現パターンから MG の分類を行い、臨床像との関連につき検討を行った。

研究方法

対象は 209 例(男性 81 例、女性 128 例)の MG 患者血清。抗 AChR 抗体は RIA、抗 titin 抗体は ELISA による測定を行った。抗 Kv1.4 抗体は、³⁵S-methionine でラベルした横紋筋肉腫細胞(RD)の細胞抽出液を用いた免疫沈降法において 70kD の蛋白が沈降し、かつ白血病細胞(K562)の細胞抽出液を用いた免疫沈降法では沈降しない血清を陽性と判断した¹⁾。臨床情報は履歴的に調査を行い、採血時の MG の重症度については、MGFA 分類を基に 6 段階に分類した。

(倫理面への配慮)

本研究は、慶應義塾大学病院ならびに総合花巻病院の倫理委員会により承認を受けた。研究については患者本人への説明と同意を得た上で施行した。

研究結果

MG 患者 209 例において抗 AChR 抗体、抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体はそれぞれ 150 例(72%)、50 例(24%)、26 例(12%)に検出された。抗 titin 抗体と抗 Kv1.4 抗体が検

- 1) 慶應義塾大学神経内科
- 2) 総合花巻病院神経内科
- 3) 慶應義塾大学リウマチ内科
- 4) 岩手医科大学神経内科

出された患者はいずれも抗 AChR 抗体も陽性であった。これら抗体の出現パターンから anti-Kv1.4+/anti-titin+/anti-AChR+ (n = 18)、anti-Kv1.4+/anti-titin-/anti-AChR+ (n = 8)、anti-Kv1.4-/anti-titin+/anti-AChR+ (anti-titin group; n = 32)、anti-Kv1.4-/anti-titin-/anti-AChR+ (anti-AChR group; n = 92)、anti-Kv1.4-/anti-titin-/anti-AChR- (seronegative group; n = 59) の 5 つに分類された。抗 Kv1.4 抗体を有する、前 2 群は臨床像に統計学的有意差はないため anti-Kv1.4 group (n = 26) として一括し、4 群で検討を行った。

表 1 にこれら 4 群の臨床像の比較を示した。発症年齢では、anti-titin group は高齢 MG と、anti-AChR group は若年 MG と関連していた。胸腺腫の頻度は、anti-Kv1.4 group、anti-titin group、anti-AChR group の順で高率であった。

病型では seronegative group で眼筋型が多かった。球症状とクリーゼの既往については、anti-Kv1.4 group において最も頻度が高かった。抗体測定時の各群における MG 重症度を、MGFA 分類を基に 6 段階に分類し比較した結果は、anti-Kv1.4 group が他の 3 群に比べ最も重症であった。

また合併する自己免疫疾患については、anti-Kv1.4 group の 4 例(15%)で筋炎・心筋

炎を合併しており、統計学的有意差を認めた。

結論

複数の自己抗体を測定することにより、MG の病型分類が可能であり、免疫抑制剤や拡大胸腺摘出の施行などの治療法の選択や予後判定において有用であることが示唆された。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」ならびに文部科学省科学研究費の援助を受けた。

文献

- 1) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-149.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許所得：なし

実用新案登録：なし

表 1 各群における臨床像の比較

	anti-Kv1.4 (n = 26)	anti-titin (n = 32)	anti-AChR (n = 92)	Seronegative (n = 59)
発症年齢(歳)	49.5 ± 10.3	59.5 ± 16.9*	37.5 ± 18.4*	43.1 ± 19.0
胸腺腫	73%*	44%	16%	0%
眼筋型	15%	19%	23%	51%*
球症状	73%*	31%	25%	7%
クリーゼ	31%*	13%	9%	2%

*他の 3 群と比較して統計学的有意差あり(p < 0.05)

GBS 疫学調査:わが国における脱髄型、軸索型の頻度および臨床的特徴

分担研究者 楠 進¹⁾

共同研究者 有村公良²⁾, 梶龍児³⁾, 神田隆⁴⁾, 桑原聡⁵⁾, 結城伸泰⁶⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群(GBS)には、近年脱髄型以外に軸索型の存在が認識されるようになった。軸索型の頻度は欧米と比べてわが国で高いとされてきたが、わが国での全国的な疫学調査は未施行であった。今回、本研究班のワーキンググループ構成員の所属する6施設に、12の協力施設を加えて、調査を施行した。全部で221例のデータが集まった。Haddenの基準で分類するとdemyelinatingは101例(46%)、axonal 35例(16%)、equivocal 67例(30%)、normal 17例(8%)、inexcitable 1例(<1%)であり、Haddenらの欧米例の報告に比べて優位にaxonalの頻度が高く、わが国で軸索型が多いことが確認された。また8週の時点での改善度を比べると、軸索型は臨床的改善度が低いことも示された。さらに詳細かつ正確なデータを得るためには、前向き研究が必要と考えられる。

研究目的

Guillain-Barré 症候群(GBS)は、急性の免疫性末梢神経障害である。従来脱髄がその病態である acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP)と同義と捉えられてきたが、近年軸索がプライマリーに傷害される型である acute motor axonal neuropathy (AMAN)や acute motor sensory axonal neuropathy (AMSAN)の存在も認識されるようになった。脱髄型が大部分である欧米の GBS に比して、わが国や中国では軸索型の頻度が高いとされるが、従来わが国における軸索型の全国的な疫学調査は施行されていない。

そこで今回、わが国における軸索型の臨床疫学調査を企画したが、そのためには同時に脱髄型についての情報も集める必要がある。本来は、全国の施設に調査用紙を配布して、全国的な症例数や発症率を把握するべきであるが、脱髄型

と軸索型の正確な電気生理学的判定がきわめて重要であることから、施設を限定して情報を集めることとした。そのため当班のワーキンググループの6施設に加えて、12施設の協力を得て調査を施行した。

研究方法

各施設で、過去5年間(2001年4月～2006年3月)に、GBSと診断され十分な電気生理学的検索がなされた全ての症例を対象とし、発症から15日以内に施行された末梢神経伝導検査所見によりdemyelinating、axonal、equivocal、normal、inexcitableに分類した。分類はHaddenらの基準に基づいて行った¹⁾。各症例について、運動麻痺の分布、脳神経障害、感覚障害、自律神経障害、深部反射、失調、などの情報を記入し、さらに、情報の得られる例については、回復の経過、先行感染、抗ガングリオシド抗体などについても記入することとした。

- 1) 近畿大学神経内科
- 2) 鹿児島大学第三内科
- 3) 徳島大学神経内科
- 4) 山口大学神経内科
- 5) 千葉大学神経内科
- 6) 獨協医大神経内科

(倫理面への配慮)

この調査は、既存資料の提供のみの後ろ向き研究として、近畿大学医学部の倫理委員会の承認を得た。

研究結果

18 施設中 17 施設から回答を得たが、2 施設分は情報として不十分であったため、残りの 15 施設からのデータを解析の対象とした。全部で 221 例のデータが集まり、うち demyelinating は 101 例 (46%)、axonal は 35 例 (16%)、equivocal 67 例 (30%)、normal 17 例 (8%)、inexcitable 1 例 (<1%) であった。

臨床症状との関連では、脳神経障害については、equivocal 群と比較して、外眼筋麻痺は axonal, demyelinating で有意に少なく、顔面神経麻痺は有意に多かった(axonal と demyelinating の間に差はなかった)。感覚障害のない純粋運動型の頻度は全体で 25% であり、demyelinating で 22%、axonal で 25% と両者に有意の差はなかった。その他の臨床症状についても、axonal と demyelinating で差はみられなかった。Hughes の重症度(F score)でみた改善度については、8 週の時点での F score 2 以上の改善は demyelinating で 38%、axonal で 17% であり axonal で改善度が低い傾向を認めた。一方、不変はそれぞれ 7.1% と 37% であり、axonal における改善度が有意に低かった($p = 0.0003$)。抗ガングリオシド抗体との関連では、抗 GM1 抗体の陽性頻度は demyelinating で 19%、axonal で 41% と axonal で有意に高く($p = 0.015$)、抗 GQ1b および抗 GT1a 抗体の陽性頻度はそれぞれ demyelinating で 6.5%、3.3%、axonal で 0%、3.4% と Equivocal の 18.3%、18.3% と比べて有意に低かった。治療は、どの群においても、大部分で IVIg が用いられていた。

一方純粋運動型とそれ以外に分けて検討したところ、8 週の時点での F score 1 以上の改善において純粋運動型の改善が優っていた($p = 0.016$)。また純粋運動型では、外眼筋麻痺、顔面神経麻痺、および球麻痺の頻度は有意に低かった。

考察

電気生理学的分類については、Hadden らの報告では 369 例のうち、demyelinating が 254 例 (69%)、axonal が 10 例 (3%)、equivocal 84 例 (23%)、normal 9 例 (2%)、inexcitable 12 例 (3%)

であり、axonal すなわち軸索型の頻度が欧米と比べてわが国では有意に高いことが確認された ($p < 0.0001$)。

軸索型は臨床的改善度が低いとの結果であったが、軸索型の中でも早期に回復を示すグループの存在が報告されており、さらに細かく解析する必要があると考えられる。

わが国における軸索型の疫学に関する貴重なデータを得ることができた。一方で、施設ごとに十分な検索がなされた症例数に差があり、項目によってはデータのない例もかなり存在した。より正確なデータを得るには、前向き研究が必要と考えられる。

文献

- 1) Hadden RDM, Cornblath DR, Hughes RAC, et al. Electrophysiological classification of Guillain-Barré syndrome: Clinical associations and outcome. *Ann Neurol* 1998; 44: 780-788.

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ニューロパチー（CIDP）全国調査第2報 —経過および重症度を中心に—

分担研究者 祖父江元¹⁾

共同研究者 飯島正博¹⁾、服部直樹¹⁾、有村公良²⁾

研究要旨

本邦における CIDP の臨床経過および重症度の把握を目的とした全国調査を施行した。平均発症年齢、平均罹病期間をはじめ発症回数（初回＝1）、筋萎縮を伴う割合、各症例で施行された治療法について明らかとなった。成人発症例の経過について、発症から症状のピークまでの期間が長期にわたる、いわゆる *slowly progressive type* の症例は ADL 改善度が乏しい傾向を示すことが判明した。重症度では日常生活への障害を一定以上（ODSS で上下肢とも2以上）きたす割合が上肢については半数以上、下肢については約9割で認められ、CIDP が ADL 障害をきたしやすい難治性疾患であることが裏付けられた。

研究目的

CIDP は慢性ないし再発寛解性の経過を特徴とする免疫性ニューロパチーである。診断には四肢の運動障害をはじめとする臨床所見のほかに電気生理検査や神経生検で脱髄を確認することが必要となる。運動感覚障害は上下肢とも認め、ADL 障害を呈することが多い。ただし経過のパターンや重症度については多様であり、CIDP が *heterogeneous* な疾患と指摘されるゆえんである。本疾患の病因は現在のところ不明である。私どもは病因解明ならびに新規治療法開発には多彩な臨床症状、検査所見のなかでどれが病態の本質か、または修飾しているにすぎない因子であるかを明らかにすることが有用と考えている。その準備

段階として今回は本邦の CIDP 症例の臨床経過、重症度分布の把握を目的とした全国調査を実施した。

研究方法

2005年10月から2006年9月までに国内の医療施設を受診した CIDP 症例が対象。調査協力施設は、病床20床以上保有する神経内科と小児科を標榜する計4357施設（神経内科1438施設、小児科2919施設）。アンケート形式の調査票を各協力施設に郵送した。なお本調査の開始に先立ち調査デザイン、調査票ともに名古屋大学倫理委員会にて審査、承認されたものを使用し、プライバシーには十分留意した。返送された調査票から症例の診断基準の適合性を検討し、基準を満たす症例について臨床所見、経過、重症度を中心に解析した。

1) 名古屋大学大学院神経内科

2) 鹿児島大学大学院老年病学

研究結果

現在も調査は実施中だが、平成 18 年末までの時点での回答率は 47.3%、適合症例数は 363 症例。発症時の平均年齢は 53.9±19.4 歳。平均発症回数（初回=1）は 3.0±4.0 回。平均罹病期間は 80.8±82.0 ヶ月。臨床病型では motorsensory が 60.5%、sensorimotor が 27.9%、次いで pure motor 8.6%、pure sensory 3.0%であった。治療薬については IVIg 単独が 24.6%、ステロイド単独が 13.6%。IVIg は他の治療法との併用も含めると 81.9%の症例で使用されていた。重症度では、客観的に機能異常を指摘しうる 2 以上のスコアを呈する症例の割合は上肢で 67.5%、下肢で 91.8%であった。（表 1）

図 1. 経過と Δ ODSS の関係

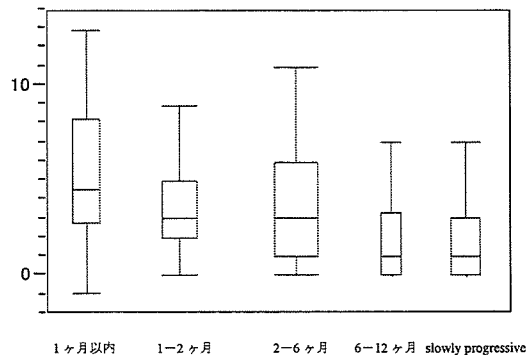


表 1. 重症度分布 (n=308)

ODSS score	上肢 (%)	下肢 (%)
0	12.0	2.7
1	20.5	5.5
2	31.2	35.2
3	8.8	12.3
4	12.7	13.0
5	8.8	13.3
6	6.2	11.3
7		6.8

<上肢スコア>

0:障害なし

- 1:自覚症状のみで、見かけ上異常なし
 - 2:ボタン、ジッパーが使用できない
 - 3:フォーク、ナイフ、スプーンが使用できない
 - 4:洗髪や髪をとかすことができない
 - 5:ボタン、ジッパーのない上着を着ることができない
 - 6:完全に上肢機能は廃絶
- <下肢スコア>

- 0:障害なし
- 1:自覚症状のみで、見かけ上異常なし
- 2:客観的に歩行の異常を認めるが、歩行可能
- 3:歩行には片側の杖を要する
- 4:歩行には歩行器を要する
- 5:車椅子で移動するが、かろうじて立てる
- 6:車椅子が中心だが、膝下の自動運動は可能
- 7:寝たきり

考察

今回の調査項目と ADL 改善度 (Δ ODSS) について Wald 検定を施行したところ、性差、筋萎縮、発症から症状ピークまでの期間（経過）が重要な因子であることが判明した。複合運動神経活動電位（CMAP）は筋萎縮と相関することから予後予測のマーカーにはなりうるが、より再現性の高い生体マーカーの開発が必要と考えられる。

結論

今回、私どもは免疫性ニューロパチーの代表的疾患である CIDP について初の全国臨床調査を施行した。発症からピークまでの期間（経過）の長期にわたる症例では予後（ADL 改善度）は乏しい結果であった（図 1）。また重症度分布の解析から CIDP は特に下肢について ADL 障害を高頻度に合併しうるということが判明した。

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

急性運動失調型ニューロパチーの位置付け

分担研究者 結城伸泰¹⁾

共同研究者 伊藤雅史¹⁾, 小鷹昌明¹⁾, 平田幸一¹⁾

研究要旨

運動失調型 Guillain-Barré 症候群 (GBS) と感覚性運動失調を呈する急性感覚性ニューロパチー (acute sensory ataxic neuropathy : ASAN) との関係を多数例で比較し, 疾患単位の位置づけを行った。さらに, 運動失調を主体とした多発ニューロパチー (acute ataxic neuropathy : AAN) として, ひとつの疾患単位で統合できるかを検討した。発症から 4 週以内に極期に達する比較的左右対称性の多発ニューロパチーの中で, 重度の運動麻痺や外眼筋麻痺, 意識障害を伴わない, 運動失調を主体とした疾患を AAN と位置付け, そのなかで, Romberg 陰性症例を運動失調型 GBS, 陽性症例を ASAN と診断した。AAN 48 例 (運動失調型 GBS 36 例, ASAN 12 例) を対象とし, 疾患対照に FS 466 例と GBS 100 例を用いて臨床像を解析した。運動失調型 GBS と ASAN との間において, 臨床像や免疫学的所見に類似点が多く, 連続性のある疾患群であることが示された。運動失調を主体とした AAN というひとつの疾患単位で位置付けられ, GBS の亜型もしくは FS の不全型として捉えられた。

研究目的

1962 年 Richter¹⁾によって, 眼球運動障害と固有感覚障害を伴わないが, 小脳性運動失調を主体とする Guillain-Barré 症候群 (GBS) の亜型を運動失調型 GBS と称して報告された。一方, 1990 年に Windebank ら²⁾は, 類似した病態として感覚性運動失調を呈する急性感覚性ニューロパチー (acute sensory ataxic neuropathy: ASAN) を提唱した。運動失調型 GBS では, 多数例を対象とする臨床像や免疫学的所見を検討した報告はなかった。本研究では, 運動失調型 GBS と ASAN との関係を比較し, 疾患単位の位置づけを行った。さらに, 運動失調を主体とした多発ニューロパチー (acute ataxic

neuropathy: AAN) というひとつの疾患単位で統合できるかを検討した。

対象と方法

診断基準: 発症から 4 週以内に極期に達する, 比較的左右対称性の多発ニューロパチー症例の中で, 重度の運動麻痺や外眼筋麻痺, 意識障害を伴わない, 運動失調を主体とした疾患を AAN と位置付け, そのなかで, Romberg 陰性症例を運動失調型 GBS, 陽性症例を ASAN と診断した。

症例: 2001 年 3 月から 2006 年 2 月までに, 当研究室へ抗ガングリオン抗体検索依頼のあった AAN 48 例 (運動失調型 GBS 36 例, ASAN 12 例) を対象とし, 疾患対照として, 当研究室にお

1) 獨協医科大学神経内科