

症を整理して検討していく必要がある。

Sweet 病の典型疹がみられない症例でも口腔内アフタや針反応は好中球の機能亢進がある場合にみられる所見であり、神経 Behçet 病以外の脳炎・脳症と神経 Sweet 病を鑑別する一助にはなり得ると思われる。

また、Kimura らは“probable”神経 Sweet 病の症例における 2 度の髄膜炎のエピソードにおいて、髄液中の IL-6、IL-8、IFN- γ 、IP-10 の上昇を認め、臨床経過や髄液中の好中球の上昇とよく相関していたと報告している（文献 5）。すなわち、IL-6 や IL-8 など好中球機能亢進と関連の深いサイトカインの髄液での変動は好中球病である神経 Sweet 病の診断を支持する項目にはなりうると考えられる。しかしながら、例えば髄液 IL-6 は神経 Behçet 病、細菌性髄膜炎、ウイルス性脳炎、非ヘルペス性辺縁系脳炎、視神経脊髄炎（または視神経脊髄型多発性硬化症）、CNS ループスなどでも高値を示し、特異性は高くない。

その他には、髄液細菌培養や各種ウイルス検査が陰性であること、抗生剤や抗ウイルス薬に対する反応が乏しいこと、MRI 拡散強調画像で ADC 高信号であること（可逆的な細胞外浮腫を示唆）などが診断支持項目となると考えられる。

以上を鑑み、既報および全国調査で報告された“possible”の症例、計 30 例の鑑別診断につき検討した。

（倫理面の配慮）

本研究は国立病院機構宮城病院の倫理規定を遵守して行った。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・考察

30 例中、皮膚生検にて Sweet 病の診断はなされたものの、Behçet 病様の皮疹もみられ、

“probable”に該当しなかった例は 6 例である。このうち 4 例は HLA が不明で、2 例は神経 Behçet 病と関連性が高い HLA-B51 が陽性であった。また 1 例のみ HLA-B54、Cw1 陽性でありながら皮膚生検で Behçet 病と診断された症例があった。他の 23 例は HLA-B54 または Cw1 陽性の脳炎または髄膜炎で、皮疹がない例が 13 例、皮疹はあったが皮膚生検未実施の症例が 10 例であった。

23 例中 18 例でステロイドが用いられ、全例で有効であったが再発抑制が困難な例もみられた。好中球の機能亢進を示唆する皮膚粘膜症候群（口内アフタ、針反応）を呈した症例は 11 例、髄液 IL-6 に関する記載がされている症例は 6 例で、いずれも高値を呈した。これらのいずれかを示している例は延べ 15 例であった。経過から抗生剤や抗ウイルス薬は無効であった例がほとんどであると推測されるが記載が明確な症例はそれぞれ 5 例であった。

好中球の機能亢進を示唆する所見が明確でない計 8 例のうち 3 例は皮疹を呈しており、可能性は十分あると考えられる。他の 1 例は原因不明の髄膜炎を反復した症例であった。1 例は髄膜炎の既往があり脳幹障害由来と考えられるステロイド反応性の難聴発作を繰り返している症例である。1 例はステロイド反応性の単発性の脳幹脳炎であった。2 例では画像所見より、非ヘルペス性辺縁系脳炎も疑われている。

ステロイドが有効とされる脳炎・脳症には非ヘルペス性辺縁系脳炎の他に多発性硬化症、橋本脳症、Sjögren 症候群、CNS ループス、GAD 抗体症候群、ウイルス感染後脳症などが知られているが、GluR ϵ 2 抗体、GluR δ 2 抗体、 α -enolase 抗体、VGKC 抗体、aquaporin-4 抗体などの検討は今後の課題と考えられる。

神経 Sweet 病と神経 Behçet 病を鑑別する際には皮膚生検の所見と HLA の違いで大部分の

症例は鑑別可能と考えられる。むしろ好中球が初期病態の主体をなすこのグループ(神経好中球病)と他の脳炎・脳症の鑑別が重要である(文献6)。

結語

“possible” 神経 Sweet 病と他の脳炎・脳症との鑑別にあたっては HLA やステロイド有効性に依存せず、好中球の動態に注意するとともに、現在、検索可能となった様々な脳炎・脳症の関連抗体などを検討する必要がある。臨床の現場では多くの医師が脳脊髄炎・脳脊髄症・髄膜炎に含まれる多彩な疾患の鑑別診断に苦悩している現状があり、特に免疫機序の関与が示唆されている様々な脳脊髄疾患の診断ガイドランスにもなりうる適時アップデートされていくデータベースの構築が有用であると考えられる。

謝辞

当研究を進めるにあたりましては全国 100 余施設の諸先生の御協力を頂いております。なお、神経 Sweet 病の神経病理所見に関する詳細な情報を御提供頂きました三重大学神経内科の小久保康昌先生、葛原茂樹先生(現、国立精神・神経センター)に深謝致します。

文献

- (1) Hisanaga K, et al. “Neuro-Sweet disease” Benign recurrent encephalitis with neutrophilic dermatosis. Arch Neurol 56: 1010-3, 1999

- (2) Hisanaga K, et al. Neuro-Sweet disease. Clinical manifestations and criteria for diagnosis. Neurology 64: 1756-61, 2005
- (3) Fukae J, et al. Successful treatment of relapsing neuro-Sweet’s disease with corticosteroid and dapsone combination therapy. Clin Neurol Neurosurg 109: 910-913, 2007
- (4) Kokubo Y, et al. Neuro-Sweet disease: report of the first autopsy case. J Neurol Neurosurg Psychiatry 78: 997-1000, 2007
- (5) Kimura A, et al. Longitudinal study of patient with neuro-Sweet disease presenting with recurrent encephal meningitis. J Neuroimmunol Suppl 1: 240, 2006
- (6) Hisanaga K. Neuro-neutrophilic disease: Neuro-Beçet disease and neuro-Sweet disease. Intern Med, 46: 153-154, 2007

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

多数例による橋本脳症の臨床・免疫学的解析

分担研究者 米田 誠¹⁾

共同研究者 松永晶子¹⁾, 藤井明弘¹⁾, 横山広美¹⁾, 井川正道¹⁾, 栗山 勝¹⁾

研究要旨

橋本脳症は、橋本甲状腺炎にともなう自己免疫性脳症であり、抗甲状腺抗体の存在と免疫療法（主にステロイド）に対する良好な反応性を特徴とする。しかし、多彩な神経徴候を呈することから、診断は容易ではない。我々は、橋本脳症患者血清中に、 α -enolase の NH₂ 末端に対する自己抗体（抗 NAE 抗体）が特異的に存在することを報告してきた。本年度は、症例を増やし、多数の橋本脳症患者における臨床徴候を抗 NAE 抗体の有無で比較検討した。その結果、抗 NAE 抗体は、57%の橋本脳症患者で陽性であり、抗 NAE 抗体の診断における有用性が確認された。また、抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症患者は、治療反応性が良好な急性脳症型の一群を形成することも分かった。

研究目的

これまで私どもは、橋本甲状腺炎に伴う自己免疫性脳症（橋本脳症）において、NH₂ 末端側 α -enolase (NAE) に対する自己抗体が本症に特異的に存在することを明らかにしてきた。本年度は、症例を増やし、多数の橋本脳症患者の臨床徴候を抗 NAE 抗体の有無で比較検討した。

研究方法

Shaw らの橋本脳症の診断基準（精神・神経症状の存在、抗甲状腺抗体の存在、免疫療法 [主にステロイド] に対する反応性）を充たし、脳症をきたす他の原因が除外された 56 名の患者で、抗 NAE 抗体陽性の 32 例と陰性の 24 例の臨床像を比較検討した。

免疫ブロットによる血清中の抗 NAE 抗体の解析

pcDNA3.1 に組み替え挿入し、リポフェクشن法によりヒト由来培養細胞 HEK293 に

導入・発現した後、Ni カラムを用いて組み替え蛋白を精製した。組み替え NAE 蛋白を 12%SDS-PAGE を行い、PVDF 膜に western NH₂ 末端側の α -enolase (NAE) (1-157 アミノ酸) cDNA を哺乳類発現ベクターである blot、血清添加後、蛍光発色し、抗体の有無を検討した。

臨床徴候の検討

対象症例の年齢・性、橋本甲状腺炎の既往、甲状腺機能、抗甲状腺抗体の存在、再発の有無、ステロイド反応性、臨床徴候（意識障害、精神症状、けいれん、認知障害、不随意運動、小脳失調）、脳波、頭部 MRI/SPECT、髄液蛋白/IgG 上昇を比較検討した。臨床徴候を急性脳症型（辺縁系脳炎含む）、慢性・亜急性精神徴候型、その他（純粹小脳失調、CJD 様など）に分類した。

（倫理面への配慮）本研究は福井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の十分な説明を行い、文書で同意を得ている。個人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

1) 福井大学医学部第二内科

バシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

- 56 例中 32 例で抗 NAE 抗体陽性 (57%)。
- 年齢・性 (以下 NAE 陽性/NAE 陰性) : 平均年齢 60 歳 [28-85 歳] /59 歳 [23-82 歳]), 男 : 女 6:26/9:15
- 甲状腺 : 機能 正常 84%/41%, 低下 0%/41%, 亢進 16%/18%, 抗 Tg+ 抗 TPO63%/58%, 抗 TPO12%/25%, 抗 Tg25%/17%。
- 臨床病型 : 急性脳症型 (辺縁系脳炎) 72% (6%/45%(12%)), 精神徴候型 19%/25%, その他 9%/30% (純粹小脳失調/CJD 様含む)。
- 免疫療法 [主にステロイド] 反応性 : 著効 62%/41%, 中等度 32%/41%, 軽度 6%/18%。
- 臨床徴候 : 意識障害 78%/71%, 精神症状 53%/42%, けいれん 47%/33%, 認知症 44%/29%, 不随意運動 34%/45%, 小脳失調 16%/21%。
- 脳波・画像 : 脳波異常 (基礎波徐波化, 鋭波) : 90%/68%, 頭部 MRI 異常 : 24%/25%, 頭部 SPECT : 8 例で検討し 6 例で脳血流の低下 (75%)。
- 髄液蛋白/IgG 上昇 : 46%/62%。

考察

1. 血清の抗 NAE 抗体は, 橋本脳症の 57% で陽性で, 臨床診断に有用であることが確認された。
2. 橋本脳症では, 多くは急性脳症型 (辺縁系脳炎含む) を呈するが, 他の病型 (小脳失調, CJD 様など) も存在し, 広い臨床スペクトラムを有する。しかし, 抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症では, 治療反応性が良好な急性脳症型の一群を形成することが明らかとなった。

3. 橋本脳症では, 脳波異常と SPECT での血流低下を高率に認める反面, MRI での異常所見に乏しく, 本症を疑う上で重要と考えられた。

結論

抗 NAE 抗体陽性の橋本脳症患者は, 治療反応性が良好な急性脳症型の一群を形成する。

橋本脳症患者の抗体の解析の機会と臨床徴候の情報提供を頂いた多施設の先生方に深謝致します。

文献

1. M. Yoneda, A. Fujii, A. Ito, H. Yokoyama, H. Nakagawa, M. Kuriyama. High prevalence of serum autoantibodies against the amino terminal of α -enolase in Hashimoto's encephalopathy. *J Neuroimmunol* 2007;185:195-200.
2. H. Nakagawa, M. Yoneda, A. Fujii, K. Kinomoto, and M. Kuriyama. Hashimoto's encephalopathy presenting with progressive pure cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007;78:196-7.
3. N. Katoh, T. Yoshida, Y. Shimoji,ma, T. Gono, M. Matsuda, M. Yoneda, S. Ikeda. An 85-year-old case with Hashimoto's encephalopathy, showing spontaneous complete remission. *Int Med* 2007;46:1613-1616.

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

HAM に対する minocycline hydrochloride の治験

分担研究者 有村公良¹⁾

共同研究者 梅原藤雄¹⁾、松浦英治¹⁾、松崎 敏男¹⁾、久保田龍二²⁾

研究要旨

HAM患者に対する Minocycline hydrochloride (Minomycin®) 長期投与の安全性、臨床効果を検討した。HAM 患者末梢血リンパ球培養上清の MMP-9 の発現量は、Minocycline 添加により用量依存的に抑制された。臨床治験：6 例中 4 例では歩行時間の短縮がみられた。末梢血単核球中の HTLV-I proviral load は、3 例で 50%以上の減少、2 例では 18-34%程度の減少が見られた。6 例では治療前後において統計学的有意なプロウイルス量の減少を認めた。MMP-9 レベルには有意な変動を認めませんでした。TIMP-1 は治療 6 ヶ月後において有意な上昇を認めた。以上の結果は、HAM 治療において Minocycline が有用である可能性を示唆している。

研究目的

HAM の治療薬として、副腎皮質ホルモン製剤の有効性が報告されているが、長期投与の際に生じる合併症（骨そしょう症、糖尿病、ステロイド筋症、易感染性など）が問題になり、薬剤の中止を余儀なくされる場合がある。Interferon- α は自己注射が認可されておらず、外来治療では中断せざるを得ない場合も多い。また、特定疾患に指定されていないため、継続するには医療費が高くなるという問題がある。ビタミン C などの免疫調整薬には、長期投与での evidence がない。免疫抑制薬は、悪性腫瘍の合併、特に ATL の発症の不安がある。これらの問題を解決するためには、経口可能で、長期投与においても副作用が少なく、ステロイド剤/Interferon- α の代替または補完になりうる薬剤の開発が望まれる。

我々は、これまでに HAM における Matrix metalloproteinase (MMP) の役割に関して以下の点を明らかにしてきた。1) HAM 患者血液中、髄液中 MMP-2, MMP-9 が増加し、HAM 脊髄浸潤細胞（リンパ球、マクロファージ）に MMP-2, MMP-9 が発現している。2) HAM 患者末梢血リンパ球の MMP-9 の発現は亢進し、浸潤能は MMP-2・MMP-9 選択的インヒビターによって抑制される。3) MMP-9 promoter の遺伝子多型は HAM 発症に関与し、HTLV-I tax による MMP-9 転写活性が高い人ほど、HAM を発症しやすい。これらの結果は、MMP-2, MMP-9 が HAM の発症に関与し、治療の標的分子になりうる可能性を示している。

Minocycline hydrochloride (Minomycin®) はテトラサイクリン系抗生薬で、髄液移行も良好な薬剤である。抗細菌効果以外に免疫系に及ぼす効果があり、T リンパ球の proinflammatory cytokine 産生抑制、MMP に対する産生抑制・活性化抑制効果を有するこ

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) 難治性ウイルス疾患研究センター
分子病理

とが報告されてる。ニューロン、オリゴデンドロサイトの保護作用、microglia の活性化抑制作用などがある。これらの現象は、HAM の治療薬として有用である可能性を示唆している。本研究の目的は、HAM患者に対する Minocycline 長期投与の安全性、臨床効果を検討することである。

研究方法

1. HAM 患者末梢血リンパ球 MMP 発現に対する minocycline の影響

HAM 患者末梢血リンパ球を培養し、Minocycline 添加による gelatinase (MMP-2, MMP-9) 発現に対する効果を gelatin zymography で検討する。

2. 臨床治験

当科で経過観察中の HAM 患者に対して、書面で承諾を得た後に、Minocycline hydrochloride 200mg (1日2回朝夕食後) の内服を6ヶ月間継続した。Primary outcome として納の運動障害度スコア、10m歩行テスト、secondary outcome として末梢血中 HTLV-I プロウイルス量、MMP-2、-9、TIMP-1、TIMP-2 を治療前後で測定した。Minocycline 服用中は HAM の病状に影響する可能性のある薬剤の追加・変更は行わなかった。

(倫理面への配慮)

鹿児島大学大学病院倫理委員会で本研究の認可を受けた。

研究結果

1. Minocycline の末梢血リンパ球 MMP への影響

培養上清の MMP-9 の発現量は、Minocycline 添加により用量依存的に抑制された。MMP-2 の発現量には影響しなかった。

2. 臨床治験

現時点で6例での治験が終了している。男性1例、女性5例、57歳から73歳。罹病期間は2年から14年である。2例は車椅子生活だが、5例は歩行可能な状況である。併用薬として、ビタミンCが3例、プレドニンが1例で投与されている。これ以外に2例が登録されたが、服用1週間以内に1例は胃腸症状、1例は発疹が出現したため、速やかに中止した。6ヶ月間の Minocycline 服用後、納の運動障害度では、2例において1段階の改善が見られた。10m歩行テストでは、4例において25%以上の時間短縮が見られた。過去の論文での評価に習い、納の運動障害度1段階の改善または10m歩行時間の25%以上の短縮を good, 納の運動障害度の改善がなく、かつ10m歩行時間の10%以上25%以下の短縮を Fair と定義した。この評価では、3例が good, 1例が fair, 2例は変化なしという結果になった。10m歩行テストの結果を示す。車椅子の例を除き、4例では歩行時間の短縮がみられた。歩行時間が9秒と比較的軽微な例では、明らかな時間短縮効果は見られなかったが、歩きやすくなった、近所の人から歩き方がよくなったと言われるようになった例もある。末梢血単核球中の HTLV-I proviral load は、3例で50%以上の減少、2例では18-34%程度の減少が見られた。6例では治療前後において統計学的有意なプロウイルス量の減少を認めた。血中 MMP-9 及びそのインヒビターである TIMP-1 の変化を示す。MMP-9 レベルには有意な変動を認めませんでした。TIMP-1 は治療6ヶ月後において有意な上昇を認めている。MMP-9/TIMP-1 比は治療後で低下傾向を示したが、有意差はなかった。MMP-2 レベルは治療後有意に上昇しているが、

TIMP-2 有意な変動は認めなかった。

考察

今回の結果では、6 例中 4 例で歩行状態の改善が見られ、末梢血 HTLV-I proviral DNA 量の有意な減少を認めた。血清 TIMP-1 の増加 (MMP-9/TIMP-1 は減少傾向)、血清 MMP-2 の増加を認めた。副作用では、6 ヶ月投与した 1 例で経過中に軽度の肝機能異常が見られたが、自然に正常化している。

今回の結果で注目すべき点は 2 点あって、ひとつは HTLV-I プロウイルス量の減少が見られたことである。HIV-1 においては microglia への感染抑制効果、実験モデルである SIV 脳炎の抑制効果、中枢神経内でのウイルス複製抑制効果があることが報告されている。West nile virus においてもウイルス複製抑制、神経細胞のアポトーシス抑制効果が報告されている。現在まで HTLV-I への抗ウイルス効果の報告はないが、何らかの作用を持っている可能性が示唆される。免疫調整及び神経保護作用に関しては、TIMP-1 の有意な増加が見られた。Minocycline は EAE では症状の軽減効果、MMP-9 産生抑制、神経細胞の保護効果が報告されてる。MS においても MMP-9 産生抑制、Gd 病変の減少が報告されている。今回の study では MMP-9 には有意な変動は見られなかったが、TIMP-1 の増加が見られたことは、MMP-9 活性の抑制の方向へ作用した可能性が示唆される。また、脊髄損傷において神経保護作用があることが報告されており、運動障害度の改善や進行が見られなかったことに関しては、神経機能障害の抑制作用があった可能性もあります。以上の結果は、HAM 治療において Minocycline が有用である可能性を示唆しています。

結論

Minocycline は HAM 治療において、劇的な効果はないものの、ステロイドや interferon の代替または補完になりうる可能性がある。

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

HLA-A24 はウイルス量を減少させるが HAM 発症のリスクを上げる

分担研究者：出雲周二¹⁾

共同研究者：久保田龍二¹⁾、竹之内徳博²⁾、有村公良²⁾

研究要旨

HAM 発症の最大の要因は HTLV-I ウイルス量が高いことと考えられている。増加した HTLV-I ウイルスに対する過剰な免疫反応が発症に関与していると考えられているが、よく分かっていない。近年 HLA-A24 に拘束された強い HTLV-I 特異的 CTL 反応が報告されており、HLA-A24 が HAM 発症に関与しているのかにつき検討した。HLA-A24 は HAM 患者では陽性率が高く、HAM 発症のリスクと考えられた。一方、HLA-A24 陽性 HAM 患者は陰性患者よりウイルス量が低く、ウイルス量が低くても HAM 発症に促進的に関与していると考えられた。これらのことより、HLA-A24 陽性 HAM 患者では HLA-A24 拘束性 CTL が発症に促進的に関与している可能性が考えられた。

研究目的

HAM 発症の最大のリスクは、HTLV-I ウイルス量が高いことが指摘されている。HAM 患者では HLA-A2 陰性例が有意に多く、HLA-A2 陽性患者ではウイルス量が低いことが報告され、HLA-A2 に拘束された CTL がウイルス量を減らして HAM 発症のリスクを低下させていることが推察されている。ウイルス感染のコントロールには CTL が重要であり、近年 HLA-A24 に拘束された強い HTLV-I 特異的 CTL 反応が報告された。我々はこの HLA-A24 が HAM 発症に関連しているかを調べるために、HAM および無症候性キャリア(AC)における HLA-A24 の頻度および CTL の頻度を測定した。

研究方法

- 1) 対象は 152 例の HAM 患者および 155 例の AC。
- 2) HLA の同定は sequence specific primer を用いた PCR で行った。
- 3) HTLV-I プロウイルス量は、定量的 PCR によって測定した。
- 4) HLA-A*2402 に拘束された immunodominant epitope は Tax301-309 であり、HLA-A*2402/Tax301-309 pentamer を合成した。ウイルス量をマッチさせた HAM 患者 20 例および AC 患者 20 例において、A24/Tax301-309 pentamer を用いて末梢血中の A24/Tax301-309 特異的 CTL を検出し比較した。

(倫理面への配慮)

臨床検体はインフォームド Consent のもとに採取を行い、無作為化して用いた。本研究は鹿児島大学倫理委員会の承認を得て行った。

1) 鹿児島大学難治ウイルス研

2) 鹿児島大学神経内科

研究結果

1) HLA-A24 陽性者は HAM では 110 例 (72%)、AC では 91 例 (59%) で、陰性者は HAM では 42 例 (28%)、AC では 64 例 (41%) であった。HAM では有意に HLA-A24 の陽性率が高かった ($p=0.0165$)。

2) HAM および AC において、A24 陽性者と陰性者で HTLV-I プロウイルス量を比較したところ、A24 陽性 HAM 患者では有意にウイルス量が低かった ($p=0.009$) (表 1)。

表 1. HLA-A*24 vs. HTLV-I proviral load in HAM and in AC

| Patient | Proviral load (copy/10 ⁴ PBMC) | P value* |
|--------------------|---|------------|
| HAM A*24 (+) n=110 | 325 ± 422 | 0.009 |
| HAM A*24 (-) n=42 | 550 ± 506 | |
| AC A*24 (+) n=91 | 142 ± 206 | NS (0.148) |
| AC A*24 (-) n=64 | 198 ± 255 | |

The values are shown in mean ± SD. *by Mann-Whitney's U-test, two-tailed.

3) A24 陽性の HAM および AC において末梢血 CD8+ リンパ球中の HTLV-I Tax301-309 特異的 CTL の頻度はそれぞれ 4.34 ± 5.08 および 1.68 ± 3.00 であった。HAM で CTL の頻度が高い傾向を認めた ($p=0.081$)。

4) A24/Tax301-309 特異的 CTL の頻度は、HTLV-I プロウイルス量と有意に逆相関した。

考察

HAM では AC と比べ有意に HLA-A24 の陽性率が高かった。このことより HLA-A24 は、HAM 発症のリスクを上げると考えられる。しかし HLA-A24 陽性の HAM 患者は陰性患者に比べ、HTLV-I ウイルス量が有意に低かった。一般に HAM

発症の最大のリスクは HTLV-I ウイルス量が高いことと考えられているが、HLA-A24 陽性者ではウイルス量が低いのに HAM 発症のリスクが高いことになる。言い換えれば、HLA-A24 陽性 HAM 患者ではウイルス量が高いことよりも、HLA-A24 そのものあるいは HLA-A24 に関連した他の因子が HAM 発症に促進的に働くことを示唆している。HAM の発症に関しては、中枢神経における HTLV-I 特異的 CTL による過剰な免疫反応が促進的に関与しているという仮説と、そうでなく CTL がウイルス量を下げることにより抑制的に働いているという仮説があり未だ結論がついていない。今回の検討では、HLA-A24 陽性 HAM 患者では HTLV-I 特異的 CTL が、HAM 発症に促進的に関与している可能性を示唆している。

結論

A24/Tax301-309 特異的 CTL はウイルス量を低下させるが、HLA-A24 は HAM 発症のリスクである。A24/Tax301-309 特異的 CTL は、HAM 発症に促進的に関与している可能性がある。

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

HTLV-1 マイナス鎖にコードされる HBZ 遺伝子の HAM 患者末梢血中における高発現

分担研究者 大原 義朗¹⁾
共同研究者 齊藤 峰輝¹⁾、斎藤 孔良¹⁾、有村 公良²⁾

研究要旨

ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型 (HTLV-1) 感染症においては、ウイルス由来の転写制御因子 tax が感染細胞の癌化、炎症の形成に重要であると考えられているが、tax 遺伝子の発現は約半数の HAM 患者末梢血単核球や ATL 細胞で検出されず、また発現量がきわめて微量であることから、Tax だけで HTLV-1 関連疾患の病態を説明することは困難である。HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子は、HTLV-1 プロウイルスのマイナス鎖にコードされる遺伝子であり、近年 ATL 発症への関与が注目されている。HAM における HBZ の役割を解明するため、HAM 患者、無症候性キャリアー末梢血単核球 (PBMC) 中における HBZ 遺伝子発現を定量し、臨床的パラメーターとの関連を検討した。HBZ mRNA の発現量が、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) 患者において無症候性キャリアーより有意に高値であること、HTLV-1 プロウイルス量のみならず HAM の運動障害度、髄液中ネオプテリン濃度の双方と有意な正の相関を示すことが明らかになり、HAM 発症に関与する可能性が示唆された。

研究目的

HTLV-1 bZIP factor (HBZ) 遺伝子は、HTLV-1 プロウイルスマイナス鎖によってコードされる遺伝子であるが、近年、全ての ATL 症例で HBZ 遺伝子の発現が認められること、発現を shRNA により抑制すると ATL 細胞の増殖が低下すること、IL-2 依存性 T 細胞株に発現させると IL-2 に対する反応性が亢進すること、CD4 特異的プロモーター・エンハンサーにより HBZ を発現するトランスジェニックマウスで CD4 陽性 T 細胞数の増加を認めること等が次々と報告され、ATL 発症への関与が注目されている[1]。本研究では、HTLV-1 関連脊髄症 (HTLV-1 associated myelopathy: HAM) における HBZ の役割を解明するための端緒として、HAM 患者、無症候性キャリアー末梢血単核球 (PBMC) 中における HBZ 遺伝子発現を定量し、各種臨床的パラメーターとの関連

を検討した。

研究方法

HAM 患者 56 例、無症候性キャリアー (Healthy Carrier: HC) 38 例、非感染正常コントロール 20 例の末梢血単核球 (PBMC) および HTLV-1 感染 T 細胞株 6 株 (C5MJ, SLB1, HUT102, MT-1, MT-2, MT-4)、HTLV-1 非感染 T 細胞株 3 株 (Jurkat, MOLT-4, CEM) から cDNA を調整した。HBZ および tax 遺伝子発現量は、Applied Biosystems 社の 7900HT Fast Real Time PCR システムと TaqMan Probe を用いて、各 mRNA の splice junction 特異的な塩基配列を認識して検出する系により定量した。tax, HBZ 遺伝子の発現は、hypoxanthine ribosyl transferase (HPRT) 遺伝子の発現量で補正した上で、抗 HTLV-1 抗体価、HTLV-1 プロウイルス量、髄液中 Neopterin 濃度、運動障害度と

¹⁾ 金沢医科大学 医学部 生体感染防御学部門

²⁾ 鹿児島大学大学院 医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

の関連について解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、各研究者の所属施設の倫理委員会において承認を受けた。文書によるインフォームドコンセントを得たうえで提供者から検体を採取し、研究に供した。

研究結果

- ① HPRT 遺伝子の発現量で補正した HBZ mRNA の発現量は、HAM 患者において HC より有意に高値であった。また、HAM・HC の双方で HTLV-1 プロウイルス量と有意な正の相関を示したが、tax mRNA 発現量とプロウイルス量との有意な正の相関は HC においてのみ認められた。
- ② HPRT 遺伝子の発現量で補正した HBZ mRNA の発現量は、運動障害度、髄液中ネオプテリン濃度の双方と有意な正の相関を示したが、tax mRNA 発現量とこれらの因子との相関は認められなかった。
- ③ 感染細胞 1 個 (HTLV-1 プロウイルス 1 コピー) あたりの mRNA 発現を計算して比較したところ、HBZ mRNA 発現量は、HAM 患者、HC 双方で tax mRNA 発現量より 1,000 倍以上高かった。
- ④ 感染細胞 1 個 (HTLV-1 プロウイルス 1 コピー) あたりの HBZ mRNA 発現量は、HAM 患者、HC とも HTLV-1 感染 T 細胞株に匹敵するほど高い一方で、tax mRNA の発現量は感染細胞株と比較して低かった。
- ⑤ 感染細胞 1 個 (HTLV-1 プロウイルス 1 コピー) あたりの HBZ、tax mRNA の発現量は、双方とも HAM/TSP 患者-HC 間で有意な差を認めなかった。

考察

HTLV-1 は、HIV と異なり、in vivo におけるウイルス遺伝子および蛋白質の発現はきわめて少ない。これは、ウイルス遺伝子発現を限定的に制御して宿主の免疫応答を回避する

ことで潜伏感染を維持する巧妙なシステムが存在するためとされている。HBZ は、HTLV-1 の発見から約 20 余年を経た後に注目されはじめた遺伝子であるが、近年特に ATL の病態における重要性が指摘されている。今回の我々の研究で、感染者の PBMC 中における HBZ 遺伝子発現量が HTLV-1 感染 T 細胞株に匹敵するほど高いことがはじめて示された。このことと、HBZ 遺伝子発現を shRNA により抑制すると ATL 細胞の増殖が低下するという過去の報告から、CTL からの攻撃を回避するために HBZ が蛋白質でなく、主に RNA として機能して細胞増殖制御にかかわる可能性が考えられる。一方、HBZ mRNA の発現量が HTLV-1 プロウイルス量のみならず HAM の運動障害度、髄液中ネオプテリン濃度の双方とも有意な正の相関を示すという今回の結果は、CD4 特異的プロモーター・エンハンサーにより HBZ を発現するトランスジェニックマウスで CD4 陽性 T 細胞数の増加を認めるとい報告とあわせ、HBZ の in vivo における発現が HAM の最大の発症関連因子である CD4 陽性感染 T 細胞の増殖にかかわることを示唆している。今後もさらに研究を進め、HBZ が HTLV-1 関連疾患の治療標的分子となりうるかどうかについて検討したい。

結 論

HBZ の in vivo における発現が HAM 発症に関与する可能性が示唆された。

文 献

- [1] Matsuoka M, Jeang KT. Human T-cell leukaemia virus type 1 (HTLV-1) infectivity and cellular transformation. *Nat Rev Cancer* 2007;7:270-80.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録情報

特許取得・なし 実用新案登録・なし

図 1: HAM 患者および無症候性キャリアー末梢血中における tax および HBZ mRNA 発現量

| | HAM 患者 (n=56) | 無症候性キャリアー (n=38) |
|---------------------|------------------|------------------|
| 年齢 | 56.5 ± 1.5 | 48.4 ± 1.9 |
| 性 (男性:女性) | 18:38 | 15:23 |
| 血清中抗 HTLV-1 抗体価 | ×19,307 ± 5,420* | ×3,342 ± 660 |
| HTLV-1 プロウイルス量* | 7.33 ± 0.99 | 2.44 ± 0.46 |
| HTLV-1 HBZ mRNA 量* | 2.69 ± 0.67 | 0.78 ± 0.24 |
| HTLV-1 tax mRNA 量** | 1.46 ± 0.81 | 0.11 ± 0.03 |
| HBZ mRNA/DNA 比† | 53.6 ± 0.09 | 274.5 ± 196.7 |
| tax mRNA/DNA 比†† | 1.94 ± 0.89 | 0.34 ± 0.29 |

*: p<0.0001 **: P=0.071 †: P=0.347 ††: P=0.254

HPRT 遺伝子 (内部標準遺伝子) の発現量で補正した HBZ mRNA の発現量は、HAM 患者において HC より有意に高値であった。

図 2 : HAM 患者末梢血中 HTLV-1 mRNA 発現量と各種パラメーターとの相関

| | HTLV-1 プロウイルス量 | | HBZ mRNA | | tax mRNA | |
|-----------|----------------|--------------|----------|---------------|----------|-------|
| | r | p | r | p | r | p |
| OMDS | 0.169 | 0.285 | 0.328 | 0.023 | 0.241 | 0.401 |
| Neopterin | 0.512 | 0.001 | 0.437 | 0.0052 | 0.228 | 0.544 |
| 血清抗体価 | 0.117 | 0.431 | 0.185 | 0.194 | 0.234 | 0.332 |
| 髄液抗体価 | 0.071 | 0.639 | 0.042 | 0.801 | -0.0029 | 0.322 |

OMDS: Osame Motor Disability Scale
Spearman's rank correlation coefficients

HPRT 遺伝子の発現量で補正した HBZ mRNA の発現量は、HAM 患者において運動障害度 (OMDS)、髄液中ネオプテリン (Neopterin) 濃度の双方と有意な正の相関を示したが、tax mRNA 発現量とこれらの因子との相関は認められなかった。

HAM/TSP に対する新規治療法開発に向けての検討

分担研究者 中村龍文¹⁾

共同研究者 西浦義博²⁾, 中村英樹²⁾, 井田弘明²⁾, 江口勝美²⁾

研究要旨

HTLV-I 関連脊髄症(HAM/TSP)における HTLV-I 感染細胞を標的とした新規治療法開発に向けて, organosulfur compound であるアリシンおよびプロスルチアミン(アリナミン[®])を用いて基礎的・臨床的検討を行った。HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染細胞株に対して両者の compound は caspase 依存性のアポトーシスを惹起し, この現象は apoptosis signal-regulating kinase-1(ASK1)の活性化に基づいていることが明らかにされた。HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞を両者の compound によって処理すると, HTLV-I プロウイルス量は有意に減少し, この現象は HTLV-I 細胞のアポトーシスに起因していることが示唆された。これらの基礎的結果をもとに, HAM/TSP 患者 6 名に対してプロスルチアミン(40mg/日, 14 日間連日点滴静注)による臨床試験を施行した。その結果, 著効例は 1 例のみであったが, その他の 5 例でも何らかの臨床効果を示した。しかし, 6 例全例で末梢血 HTLV-I プロウイルス量は約 30-50%にまで減少した。以上の事実より HAM/TSP においてプロスルチアミンは HTLV-I 感染細胞を標的とした新規治療薬と成り得ることが強く示唆された。

研究目的

HTLV-I 関連脊髄症(HAM/TSP)の治療法としては現在までに, 副腎皮質ホルモンやインターフェロン- α 療法などといった慢性炎症を標的とした免疫修飾療法が主流をなしてきた。しかし, これらの治療法は短期的にはある程度の効果を挙げてはいるものの, 長期的には副作用などの問題もあり, HAM/TSP に対する治療法は未だ確立されてはいない。HAM/TSP を HTLV-I 感染症という立場から考えれば, その理想的治療は HTLV-I 感染細胞の選択的排除にあると考えられる。今回, organosulfur compound であるアリシンおよびプロスルチアミン(アリナミン[®])を用いて, HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染細胞株に対する傷害性を検討すると共に, これら compound 処理による HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の HTLV-I 感染細胞に対する除去効果を検討し

た。さらに, これらの成績を下に HTLV-I 感染細胞を標的としたプロスルチアミンによる HAM/TSP 患者に対する臨床試験を施行した。

研究方法

- 1) 細胞株: HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株である HCT-1, HCT-4 および HCT-5 の 3 株を使用した。非 HTLV-I 感染 T 細胞株として Jurkat 細胞を使用した。
- 2) 細胞株傷害性におけるアリシンまたはプロスルチアミンの効果: 上記細胞株を 2×10^5 /ml の濃度で, 各種濃度のアリシンおよびプロスルチアミン存在下で培養し, MTS assay を行った。
- 3) 細胞傷害性の評価: HCT-1 にてアリシンまたはプロスルチアミン処理による a) ミトコンドリア膜電位の変化 b) z-VAD-fmk 前処理における細胞傷害性抑制効果を検討した。

1) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科展開医療科学

- 4) ウエスタンブロット解析: HCT-1 をアリシンあるいはプロスルチアミンにて処理し, 経時的に細胞を回収。蛋白を抽出し, 抗 apoptosis signal-regulating kinase 1(ASK1), p38MAPK, JNK, および caspase-3 抗体を使用し, これらの分子の活性化についてウエスタンブロット解析を行った。
- 5) 両者の compound の *in vitro* 処理による HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の HTLV-I プロウイルス量の変化: 10 μ M アリシンまたは 5 μ M プロスルチアミンまたは vehicle 存在下に 1×10^6 /ml の濃度にて, それぞれ 24 時間, 48 時間培養, annexin V microbeads column にて死細胞を除去後, 培養細胞から DNA を抽出, LightCycler によって定量化 PCR を行い, HTLV-I プロウイルス量を算出した。
- 6) プロスルチアミンによる臨床試験: 6 例の HAM/TSP 患者(女性:男性=4:2, 罹病期間:1-46 年)に対して, プロスルチアミン 40 mg/日, 14 日間連日点滴静注を行い, 経時的に臨床効果および末梢血単核球中の HTLV-I プロウイルス量の変化を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究のすべては, 本大学倫理委員会の承認を受け, 文書によるインフォームド・コンセントを得て, 施行した。

研究結果

- 1) HTLV-I 感染 T 細胞株傷害性におけるアリシンおよびプロスルチアミンの効果: HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株に対して両者の compound は用量依存性に傷害性を示した。非 HTLV-I 感染 T 細胞株である Jurkat 細胞は傷害性に対してやや抵抗性を示した。
- 2) HTLV-I 感染 T 細胞株傷害性の機序の解析:

両者の compound (それぞれ 40 μ M) の処理によってミトコンドリア膜電位は低下し, caspase-3 の cleavage がウエスタンブロット解析によって確認された。そこで, pan-caspase 阻害剤である z-VAD-fmk の前処理後, この両者の compound による細胞傷害性を解析した結果, 細胞傷害性がほぼ完全に rescue されると共に, ミトコンドリア膜電位の低下も抑制された。さらに, 上流域のウエスタンブロット解析によって, プロスルチアミン処理によって非常に短時間に ASK1, p38 MAPK, および JNK がリン酸化(活性化)されることが明らかにされた。

3) 両者の compound の *in vitro* 処理による HAM/TSP 患者末梢血 CD4 陽性 T 細胞中の HTLV-I プロウイルス量の変化: HTLV-I プロウイルス量はアリシンまたはプロスルチアミン処理によって, それぞれ 28.5-92.8% (平均: 61%), 29.9-80.2% (平均: 60.7%) にまで減少した。

4) プロスルチアミンによる臨床試験: 臨床的には 6 例中, 著効を示したのは罹病期間が 1 年という短い 1 例のみであったが, 他の 5 例においても歩行時間の短縮, 痙縮の改善などの何からの臨床効果を示した。末梢血 HTLV-I プロウイルス量は一過性のもも含めて, 投与後終了後 1 週目までに約 30-50% にまで減少した(図 1)。副作用としては, 点滴静注時の軽度の血管痛のみであった。

考察

HAM/TSP における最も理想的な治療は, 安全に且つ安価に体内から HTLV-I 感染細胞を選択的に除去することであろう。したがって, 長期間の治療に副作用の出現なく耐え得る薬剤の出現が強く望まれる所である。今回, HTLV-I 感染細胞を標的とした HAM/TSP に対する新規治療法開発の可能性を考え, 検討を行った。

アリシンは garlic から抽出された organosulfur

compound であるが、化学的には非常に不安定な物質である。一方、プロスルチアミン(アリナミン[®])はチオール型ビタミン B1 とアリシンとの合成によって作られたアリチアミン誘導体の一つであり、化学的には非常に安定している。アリシンやプロスルチアミンはその構造の中に-S-S-結合を持ち、その構造が細胞内レドックスにおいて重要な役割を果たしている thioredoxin/thioredoxin reductase system と相互作用をする可能性がある。通常、還元型 thioredoxin は ASK1 に結合し、その活性化を抑制しているが、一旦 thioredoxin が酸化されると ASK1 が解離し、リン酸化され、その下流域の p38 MAPK や JNK を活性化し、細胞をアポトーシスに陥らせることは周知の事実である。この両者の compound は細胞内レドックスの破綻により ASK1 の活性化を通して、最終的には HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞株に対してミトコンドリアを介した caspase 依存性のアポトーシスを惹起し得ることが明らかにされた。

プロスルチアミンによる臨床試験においては、著効例は罹病期間の短い 1 例のみであったが、他の 5 例でも、罹病期間の長い症例も含めて何らかの臨床効果を示した。さらに、本臨床試験において特筆すべき点は、14 日間という短い投与期間であっても、一過

性的のものも含めて末梢血における HTLV-I プロウイルス量が約 30-50%にまで低下したことである。プロスルチアミンは例え長期投与を行ったとしても、既に安全性が高く、安価なビタミン剤であることは周知の通りであるが、現時点では残念なことに注射薬としてしか存在しない。HAM/TSP 患者において HTLV-I 感染細胞を標的とした治療においては、長期に亘る投与が必要であり、今後プロスルチアミンの経口薬の再生産が望まれるところである。

結論

プロスルチアミンは HAM/TSP 患者における HTLV-I 感染細胞に対して抗ウイルス薬として作用し、HAM/TSP に対する新規治療薬と成り得ると考えられた。

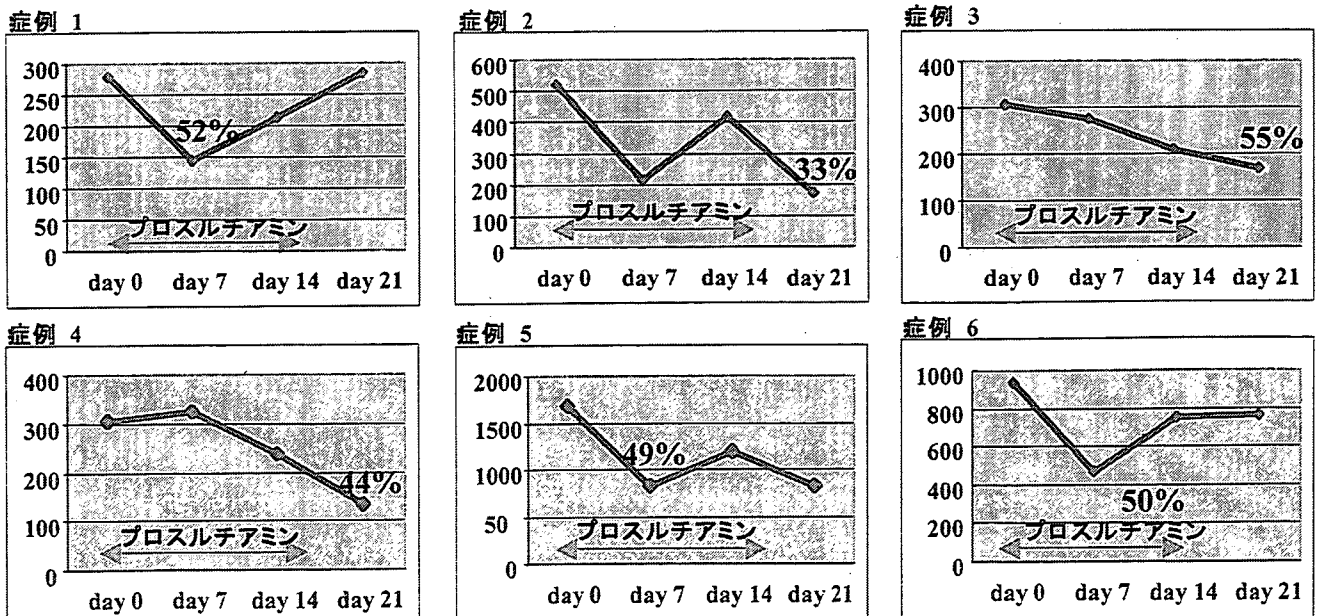
健康危険情報

なし。

知的所有権の出願・登録状況

特許取得：HTLV-I 関連脊髄症の予防・治療剤
およびアポトーシス促進剤（特許出願中）
実用新案登録：なし。

図1. 末梢血中のHTLV-I プロウイルス量の経時的变化



2006年重症筋無力症全国臨床疫学調査 一中間報告一

分担研究者 越智博文¹⁾、吉川弘明²⁾、本村政勝³⁾、藤井義敬⁴⁾、吉良潤一¹⁾
研究協力者 小野寺宏⁵⁾、荒賀 茂⁶⁾、野村芳子⁷⁾
共同研究者 ○村井弘之⁸⁾、川口直樹⁹⁾、服部孝道⁹⁾、渡邊 至¹⁰⁾、中村好一¹⁰⁾、
永井正規¹¹⁾、山下夏美¹²⁾

研究要旨

1987年以來18年ぶりの重症筋無力症(MG)全国臨床疫学調査計画案を実施した。一次調査で8,542人が登録され、3,156人分の二次調査票が集積した。一次調査の解析により、本邦におけるMG患者数は約15,100人(男5,600人、女9,500人)と推定された。男女比は1:1.7で、人口10万人当たりの有病率は11.8人と計算された。二次調査票の解析により、高齢発症例、胸腺腫合併例が増加していることが示唆された。

研究目的

MGに関しては、免疫性神経疾患に関する調査研究班による全国調査が1987年に実施され、患者数は6,000人、有病率は10万人あたり5.1人と推測されている。しかし、その後MGの臨床疫学調査は実施されていない。この間に特定疾患医療受給者数の増加、免疫抑制薬の導入、内視鏡的胸腺摘除術の開発、抗MuSK抗体の発見などMGをめぐる診療状況は変化してきた。今回18年ぶりとなる調査を、特定疾患の疫学に関する調査班と合同で実施した。

研究方法

一次調査用紙送付後に二次調査用紙を送付するという標準的な疫学的手法を用いた。一次調査票は患者数を問うもので、その送付先の抽出率は、大学病院、特別階層(MGが特に集積している無床のクリニックなど)、500床以上の病院は100%、それ以外は病床数に応じて階層化した。送付先の診療科は、内科、神経内科、小児科、外科、胸部外科、心臓外科、脳神経外科、耳鼻咽喉科、眼科とした。二次調査票は一次調査票を返送していただいた医療機関すべてに発送した。対象患者は2005年に診療したすべての患者とした。重点調査項目は、①小児MGの臨床像の把握、②抗AChR抗体陰性MGにおける治療効果の評価、③術式の差による胸腺摘除術の効果、④抗MuSK抗体の臨床的特徴の把握、とした。

本調査実施に際しては、患者が特定できないよう匿名化をおこない、プライバシーの保護には十分配慮した。また、本研究は九州大学倫理委員会の承認のもとに実施した。

¹⁾九州大学神経内科
²⁾金沢大学保健管理センター
³⁾長崎大学第一内科
⁴⁾名古屋市立大学腫瘍・免疫外科
⁵⁾西多賀病院
⁶⁾藤井政雄記念病院
⁷⁾瀬川小児神経学クリニック
⁸⁾飯塚病院神経内科
⁹⁾千葉大学神経内科
¹⁰⁾自治医科大学公衆衛生学
¹¹⁾埼玉医科大学公衆衛生学
¹²⁾久留米大学バイオ統計センター

研究結果

A 調査票集積状況

一次調査では 8,542 人が登録された。二次調査票は 3,156 人分が集積した。

B 一次調査解析結果

抽出率に応じた割り戻し作業を行った。この結果、日本における MG の患者数は 15,100 人 (男 5,600 人、女 9,500 人) と推定された。男女比は 1:1.7 で、人口 10 万人当たりの有病率は 11.8 人と計算された。

C 二次調査解析結果

(a) 重複例の除外

性別・生年月日・出生地・発症地・発症年が同一の 15 例は重複例と判断し、ID 番号が大きい方をデータより削除した。

(b) 医療費公費負担

85%の症例が何らかの医療費公費負担を受けており、そのうちの 94%は特定疾患医療受給者であった。

(c) 発症年齢 (図 1)

図 1a に 1987 年調査での発症年齢分布、図 1b に 2006 年調査での発症年齢分布 (年齢補正前)、図 1c に同 (年齢補正後) を示す。今回の調査でも前回と同様に 5 歳未満に一つのピークがあることが確認できた。特徴的だったのは高齢発症 MG の頻度が 1987 年調査時と比べて増加していることであった。65 歳以上発症例は 1987 年には 3.9%にすぎなかったが、2006 年調査では年齢補正前で 16.8%、1987 年を基準とした年齢補正後で 9.6%であった。

(d) 初発症状・診断時症状 (表 1)

表 1 に初発症状とその頻度、診断時症状とその頻度 (いずれも複数回答可) を示す。初発症状は眼瞼下垂、複視などの眼症状が多く、診断時には球症状も 27.6%認められるなど症状がさらに多彩になっていることが明らかとなった。

(e) MGFA 分類・MG-ADL スコア (表 2)

表 2 に MGFA 分類を呈示する。MGFA 分類では I (眼筋型) が 35.7%、II (軽症

全身型) が 44.3%でありこれらで全体の 80%を占めた。また、診断時の MG-ADL スコアは 5.85 ± 3.87 (平均 \pm SD) であり、中央値は 5 であった。

(f) 検査所見 (表 3)

テンシロンテストは、陽性 75.6%、陰性 3.2%、不明 21.2%であった。筋電図での waning は、陽性 47.3%、陰性 20.7%、不明 32.0%であった。抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体は、陽性 73.9%、陰性 15.4%、不明 10.7%であった。抗体価は 93.9 ± 296 nmol/l (0.18-7000)。抗 MuSK 抗体は、陽性 1.4%、陰性 3.9%、不明 94.7%であり、大部分未検査であった。抗体価は 78.6 ± 164 nmol/l (1.19-713) であった。

(g) 胸腺および胸腺腫 (図 2)

胸腺腫の合併については、合併あり 33.8%、合併なし 59.5%、不明 6.7%であった。遺残胸腺の病理は、過形成 38.4%、正常/退縮胸腺 33.4%、不明 28.3%であった。胸腺摘除術は 72.6%で施行され、26.7%で未施行、不明 0.7%であった。胸腺摘除術の術式としては、胸骨正中切開が 80.5%を占め、以下、胸腔鏡下 7.5%、縦隔鏡下 2.8%、その他 0.4%、不明 8.8%と続いた。胸腺腫の正岡分類は stage I 36.8%、stage II 18.4%、stage III 11.8%、stage IVa 4.1%、stage IVb 1.0%、不明 27.8%という内訳であった。また、胸腺腫の WHO 分類は、A 1.6%、AB 5.9%、B1 7.3%、B2 9.7%、B3 5.2%、不明 70.3%という結果であった。

考察

わが国における MG の患者数は 15,100 人と推定され、1987 年の調査時 (患者数 6,000 人、有病率 5.1) に比べると、約 2.5 倍以上に増加している。増加の要因としては平均年齢の高齢化、治療方法の進化、診断技術の向上、環境の変化などさまざまな事項が考えられよう。

今回、高齢発症 MG の増加が明らかに

なった。高齢者では合併症を有しているケースが多く、薬剤の副作用も出現しやすいなど診療に際して問題となる点が多く、胸腺摘除術を施行すべきかどうかなど未解決の部分が多い。

発症年齢 5 歳未満にひとつのピークがあるのは前回同様であり、欧米人と異なるアジア人（特に日本人や中国人などモンゴロイド系）特有のパターンが現在も維持されていることを示している。

今回の調査で明らかになったことのひとつに、胸腺腫合併例の増加がある。これは発症年齢の高齢化との関連があるのかもしれない。また、今回初めて全国規模で胸腺腫の正岡分類や WHO 分類の頻度を明らかにすることができた。胸腺腫の大部分は比較的良性のステージに分類されたが、播種や遠隔転移が認められる悪性度の高い症例も一定の割合で認めら

れることが示された。

今後、合併症や治療に関する評価、病型別の各種臨床データの解析などを行い、本邦における MG の病態や診療の実態を明らかにしていく予定である。

結論

18 年ぶりとなる MG 全国臨床疫学調査を実施し、わが国の患者数や有病率の推定を行った。ひきつづきデータの解析を行っていく。

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

図1 発症年齢分布

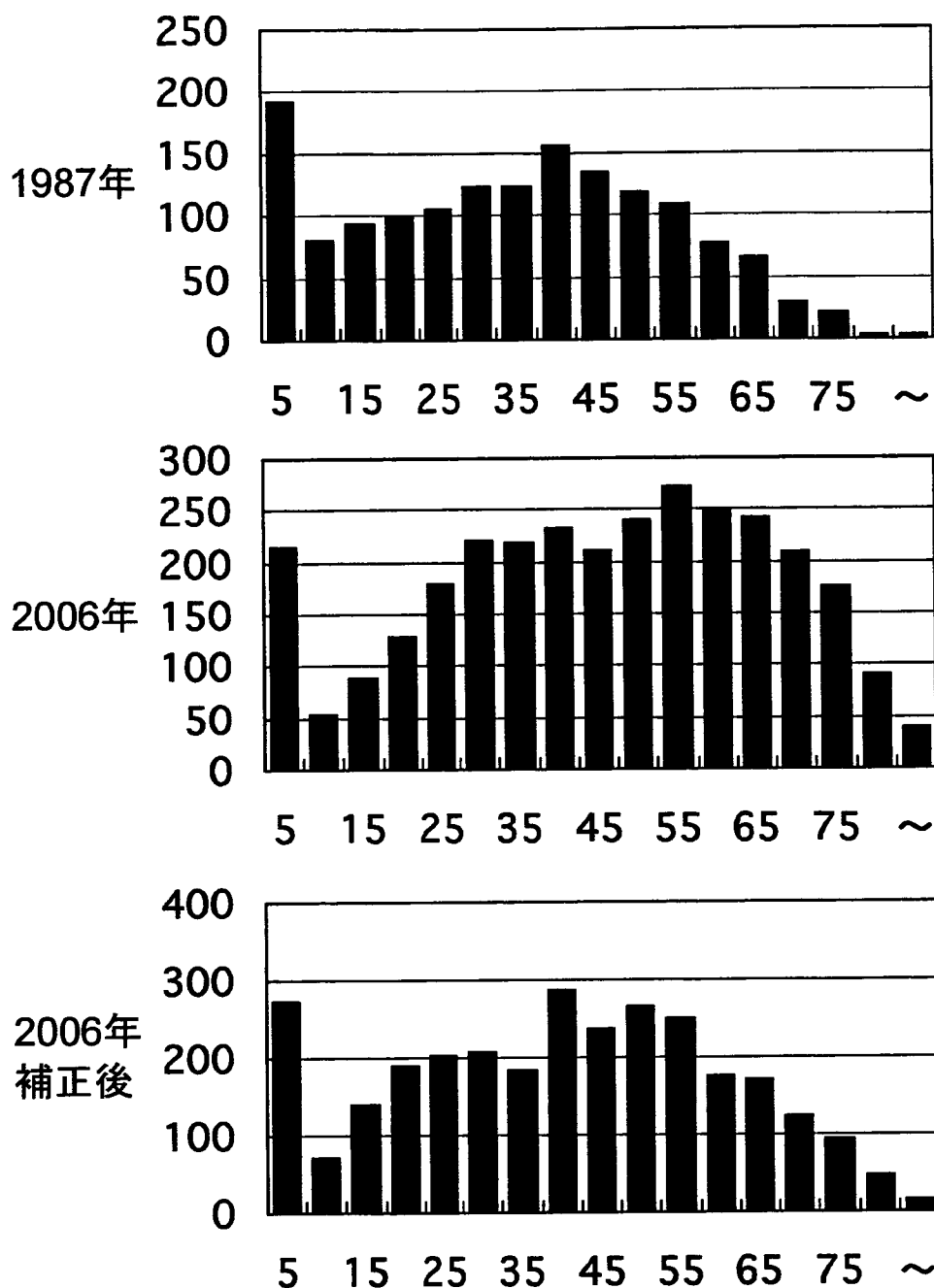


表1 初発時・診断時の症状(複数回答可)

| | 初発時 | 診断時 |
|----------|-------|-------|
| 眼瞼下垂 | 71.9% | 81.9% |
| 複視 | 47.3% | 59.1% |
| 顔面筋力低下 | 5.3% | 13.9% |
| 球麻痺 | 14.9% | 27.6% |
| 頸部四肢筋力低下 | 23.1% | 44.1% |
| 呼吸困難 | 2.3% | 4.9% |

表2 MGFA分類

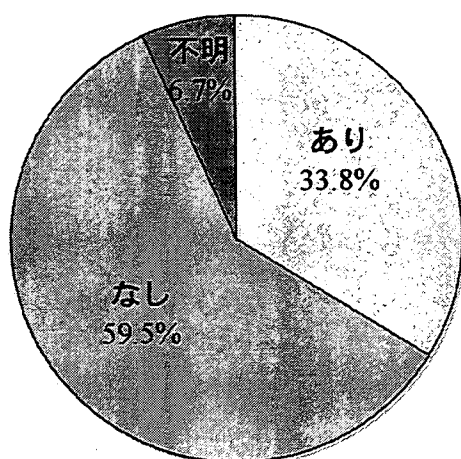
| | |
|------|-------|
| I | 35.7% |
| IIa | 27.8% |
| IIb | 16.5% |
| IIIa | 9.0% |
| IIIb | 6.6% |
| IVa | 1.1% |
| IVb | 1.4% |
| V | 2.0% |

表3 検査所見

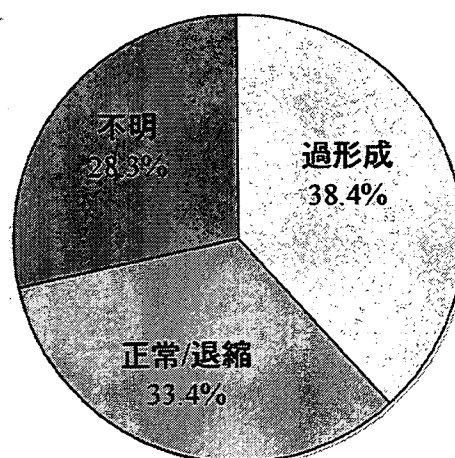
| | 陽性 | 陰性 | 不明 |
|-----------|-------|-------|-------|
| テンシロンテスト | 75.6% | 3.2% | 21.2% |
| 誘発筋電図漸減現象 | 47.3% | 20.7% | 32.0% |
| 抗AChR抗体 | 73.9% | 15.4% | 10.7% |
| 抗MuSK抗体 | 1.4% | 3.9% | 94.7% |

図2 胸腺および胸腺腫の病理

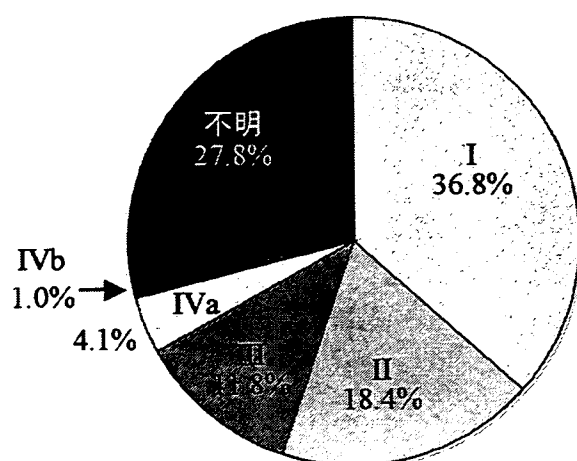
胸腺腫の有無



遺残胸腺



正岡分類 (Stage)



WHO分類

