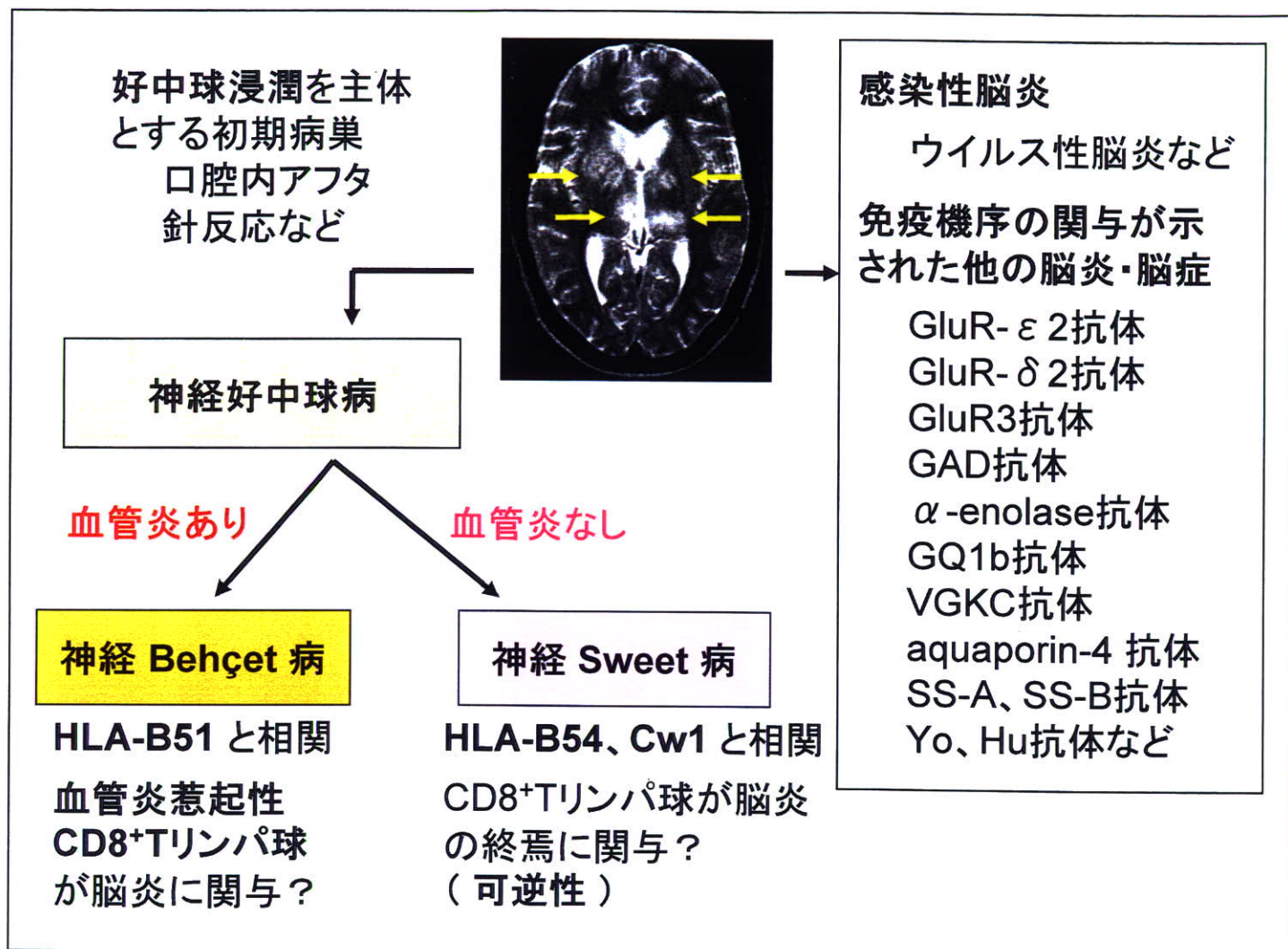


## 神経Sweet病と他の脳炎・脳症の鑑別



### 解説

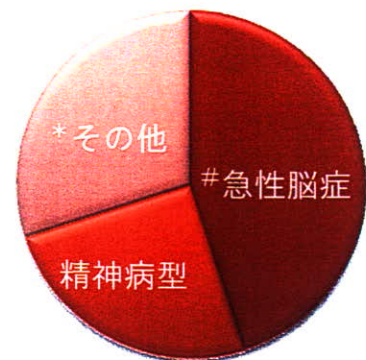
1. 好中球の機能亢進を示唆する臨床所見(口腔内アフタ、針反応など)を示す脳炎の症例は「神経好中球病」として他の脳炎との鑑別を考慮する。
2. 神経好中球病の中では皮疹の生検所見(血管炎の有無)やHLAを参考に神経Behçet病か神経Sweet病かを鑑別する。
3. 皮膚粘膜病変を欠く例では脳炎関連抗体の検索も鑑別の一助となる。

# 抗NAE抗体と橋本脳症の臨床スペクトラム

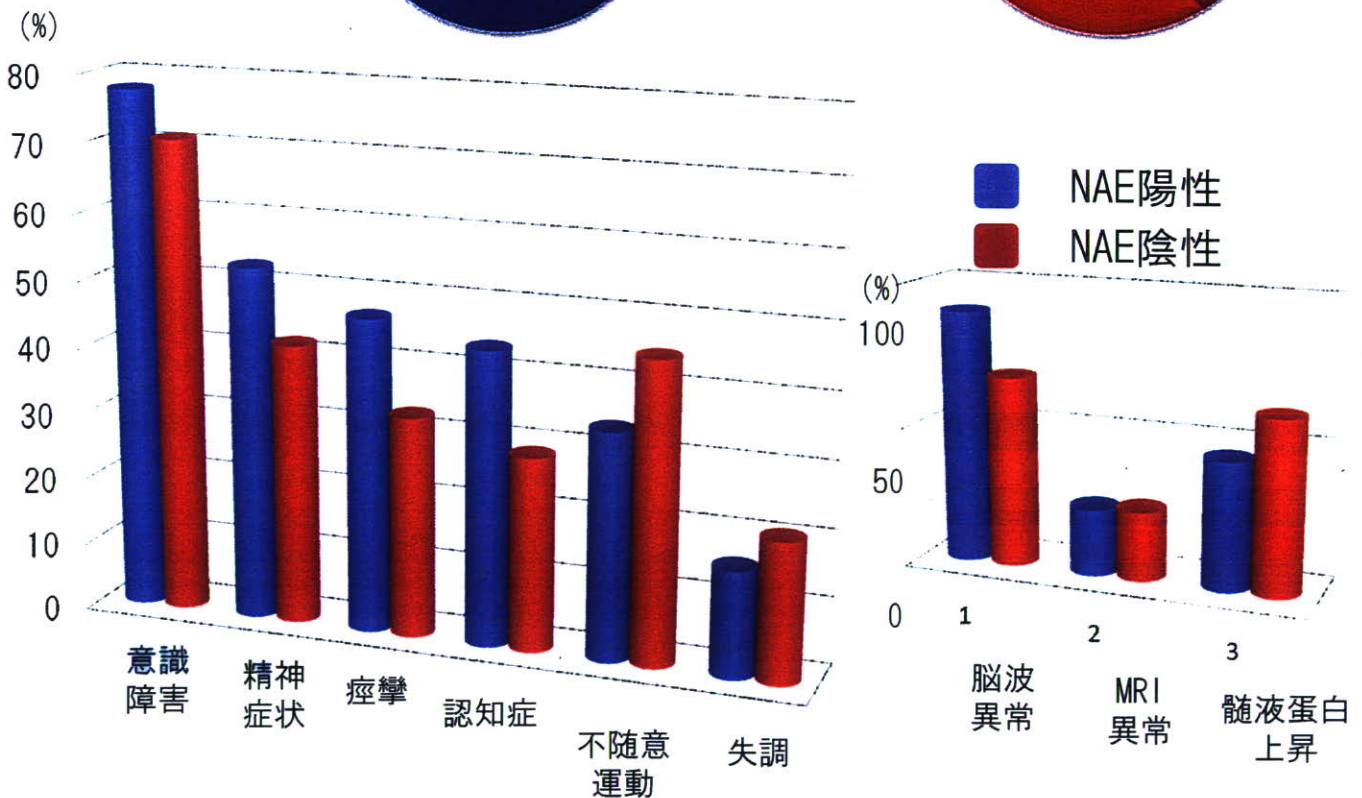
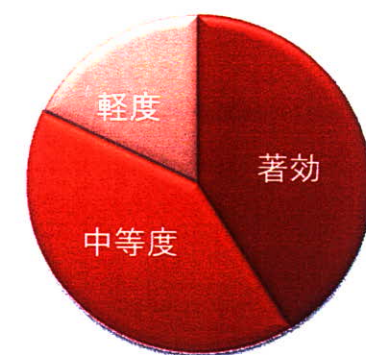
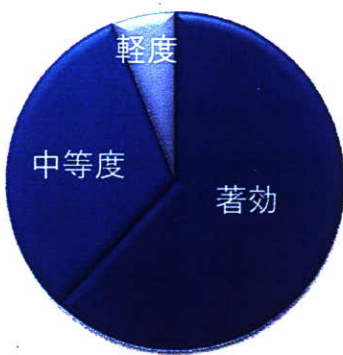
NAE (N末端  $\alpha$ -enolase抗体) 陽性  
(n=32)

NAE陰性  
(n=24)

臨床病型



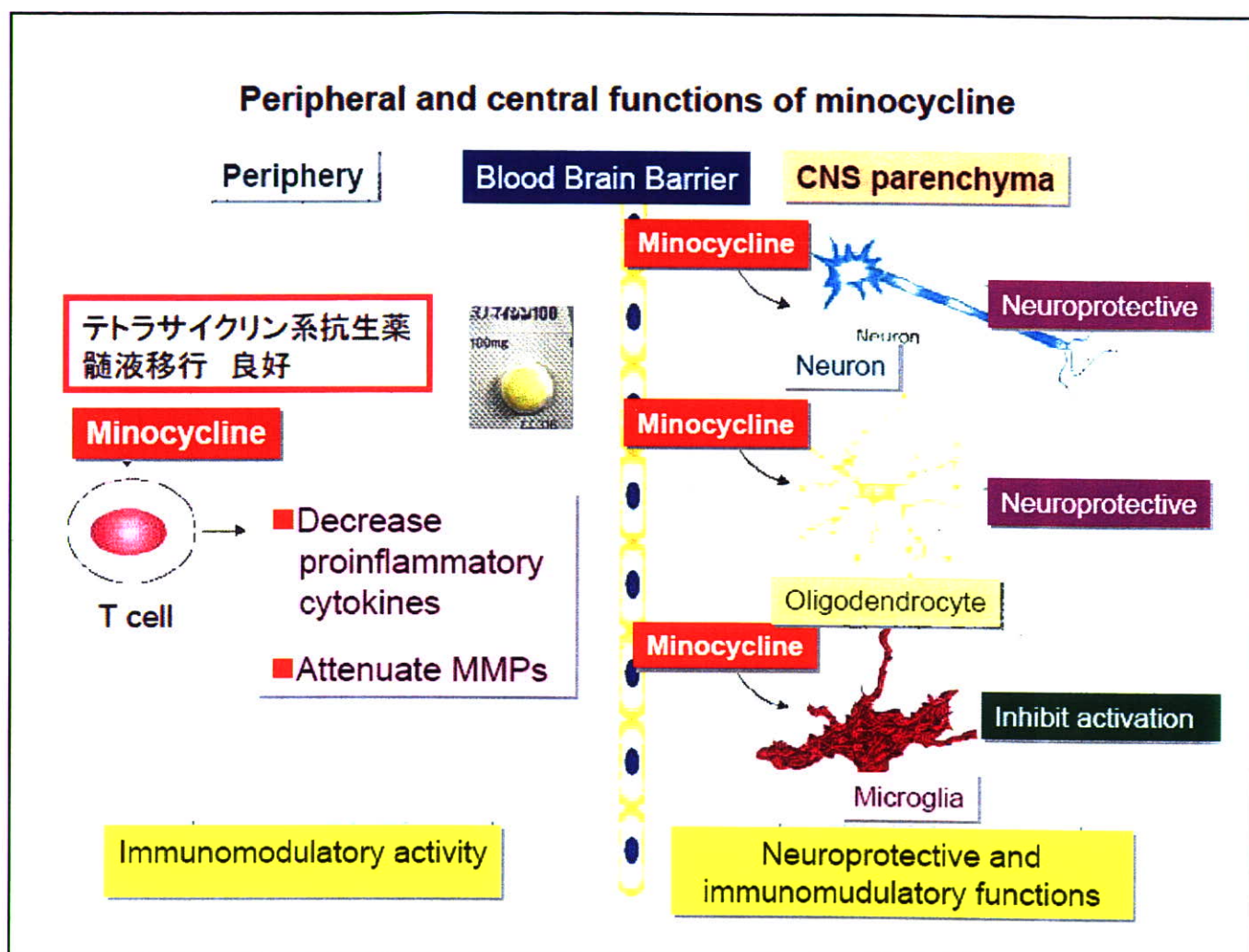
治療効果



## 解説

1. 抗NAE抗体は、橋本脳症の57%に陽性で診断に有用である。
2. 抗NAE抗体陽性の橋本脳症は、治療反応性良好な急性脳症の一群を形成する。
3. 脳波異常が高率にみられる反面、MRIでの特異的変化は乏しい。

# Peripheral and central functions of minocycline (1)



## 解説

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

## Peripheral and central functions of minocycline (2)

### Effect of Minocycline on HAM/TSP

#### Clinical trial

#### Primary outcome

- 6例中4例で運動障害の改善  
(Good 3 cases, Fair 1 case)
- 悪化した症例なし

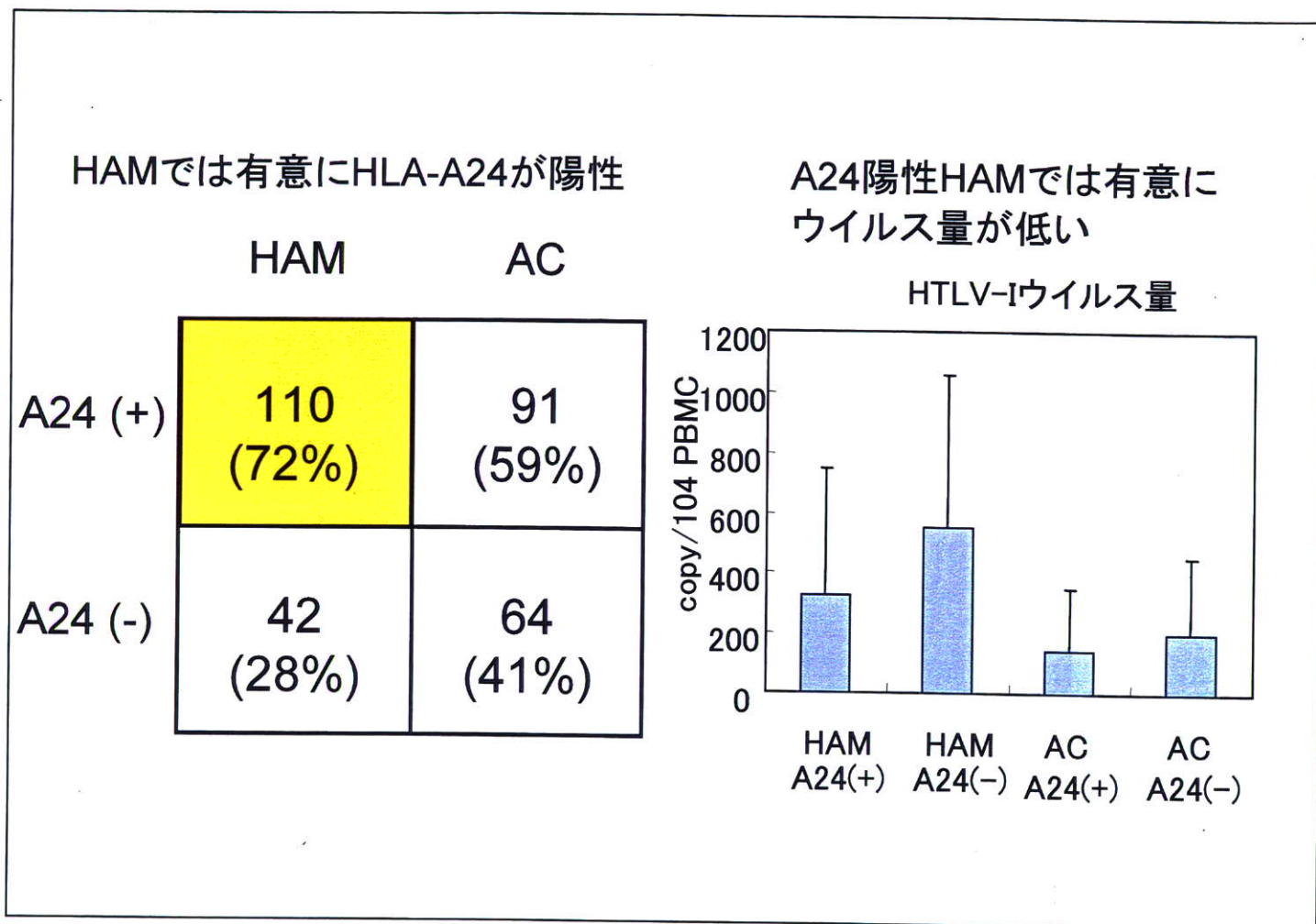
#### Secondary outcome

- HTLV-I provirus量の減少
- 血清TIMP-1の増加  
(MMP-9/TIMP-1は減少傾向)
- 血清MMP-2の増加

#### Side effects

軽度の肝機能障害  
胃腸症状 1例、速やかに中止

# 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

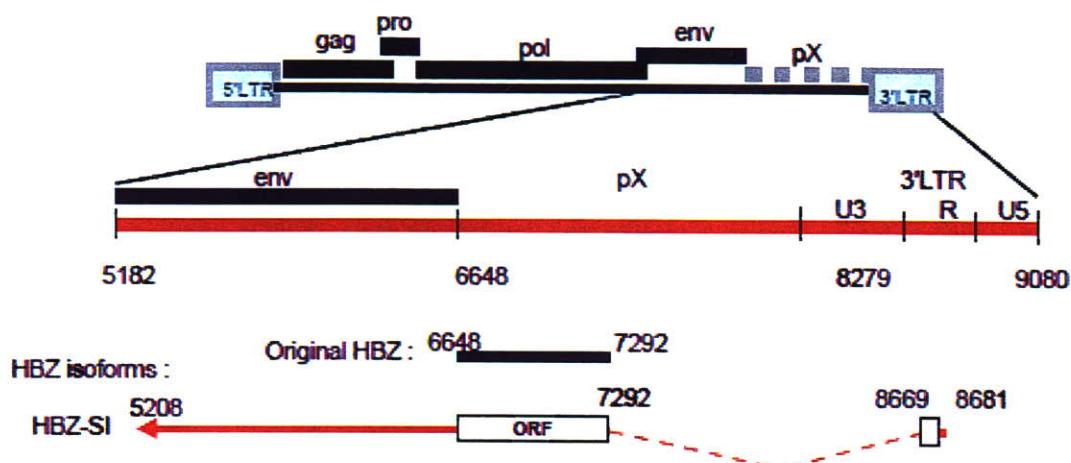


## 解説

1. HAMではHLA-A24の陽性率が高い。
2. HLA-A24陽性患者は陰性患者よりウイルス量が低い。
3. HLA-A24陽性HAM患者では、ウイルス量よりもHAM発症に促進的に働く因子がある。

# 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

HTLV-1 プロウイルスの構造とHBZ遺伝子



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	<b>0.023</b>	0.241	0.401
髄液中ネオプテリン濃度	0.512	<b>0.001</b>	0.437	<b>0.0052</b>	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 (納の運動障害度)

r: Spearmanの順位相関係数

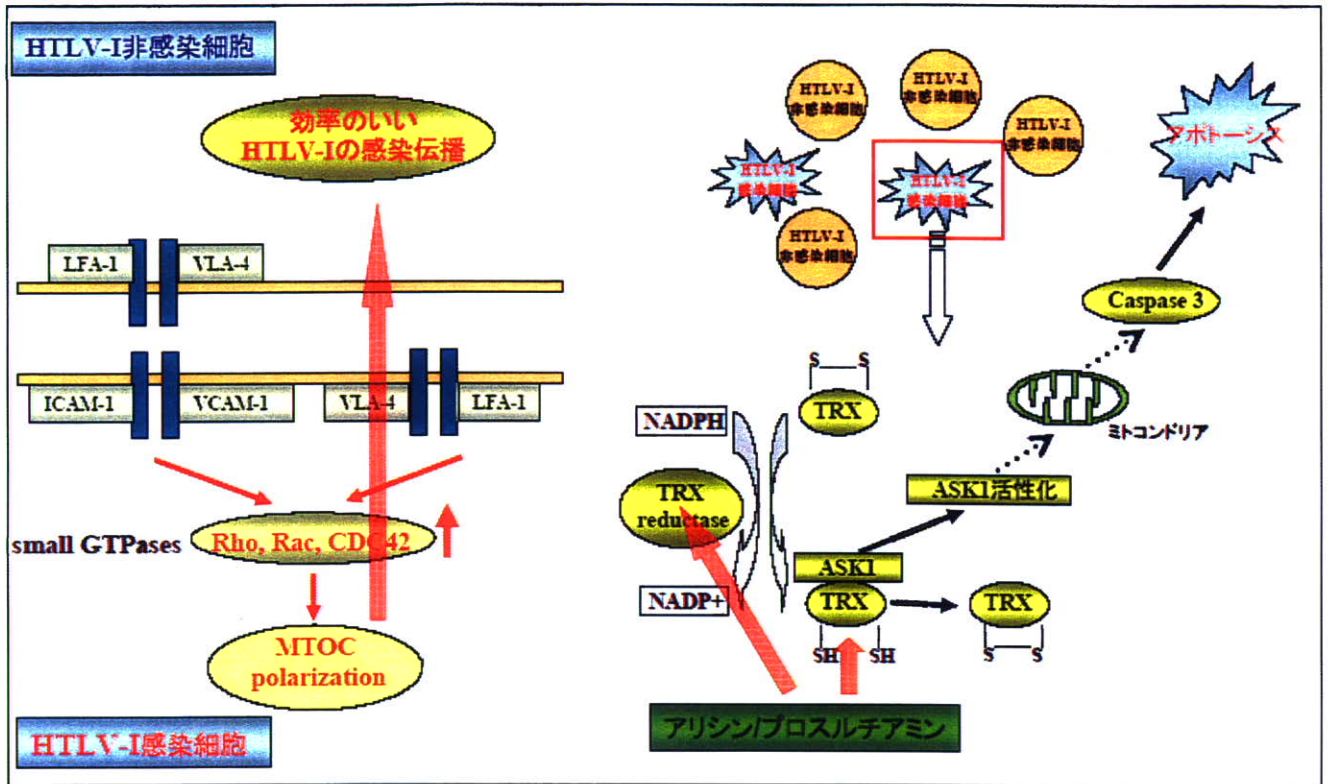
## 解説

HTLV-1 bZIP factor (HBZ) は、HTLV-1プロウイルスのマイナス鎖によってコードされる遺伝子である。

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。

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患者末梢血ではintegrin/ligand signalingの活性化が高HTLV-Iプロウイルス量に關与し, organosulfur compoundはHTLV-I感染細胞にアポトーシスを惹起する。



## 解説

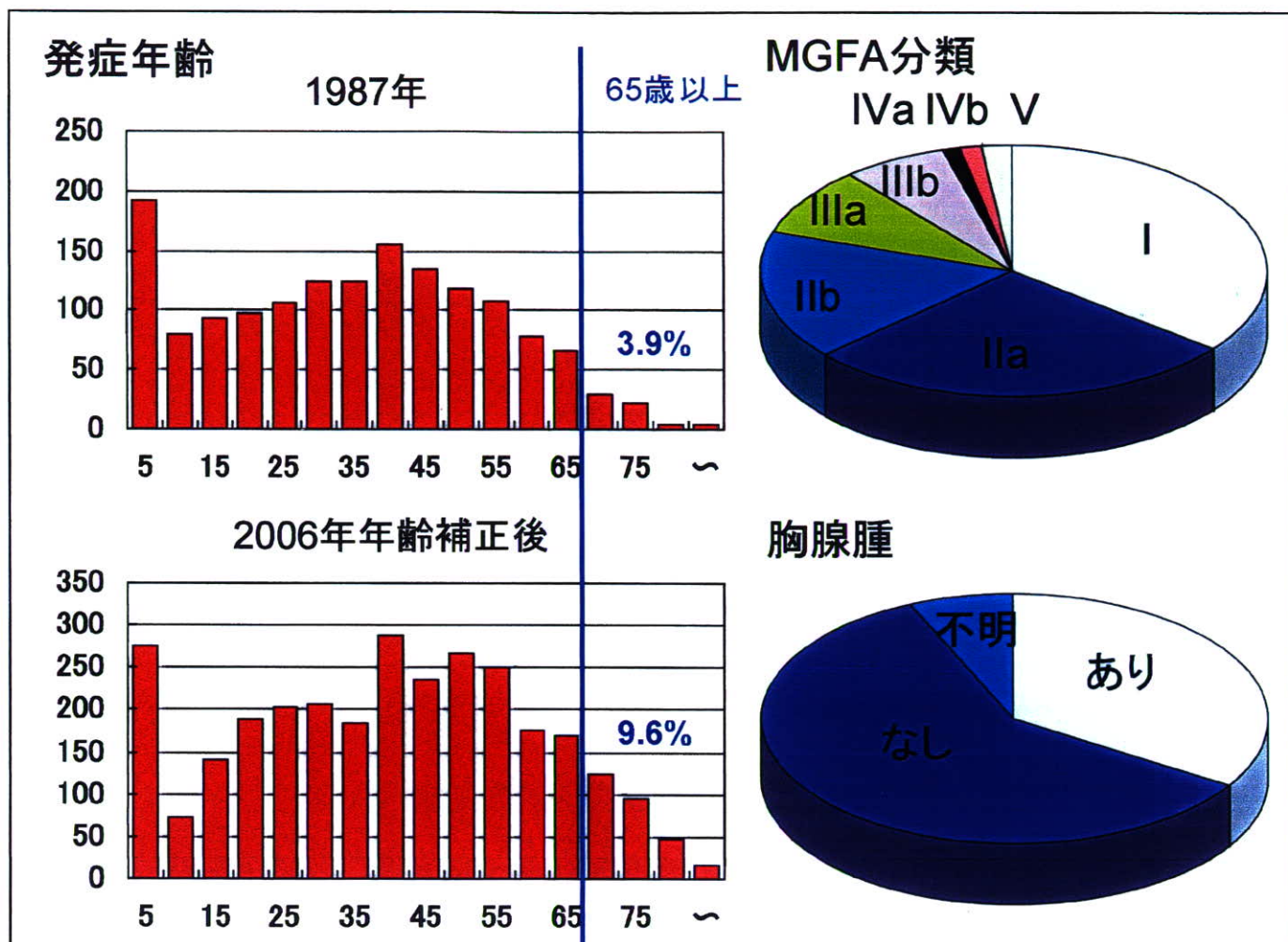
<目的> HTLV-I関連脊髄症(HAM/TSP)患者末梢血高HTLV-Iプロウイルス量の原因究明とHTLV-I感染細胞を標的とした新規治療法開発へ向けた検討。

<方法> 1)HTLV-I産生に及ぼすintegrin/ligand signalingとその下流域small GTPase signalingの關与についての検討。2)Organosulfur compoundによるHTLV-I感染細胞除去効果についての基礎的・臨床的検討。

<結果> 1)HAM/TSP患者由来細胞株ではintegrin/ligand signalingの活性化がHTLV-Iの細胞外放出において重要な役割を果たしている。2)アリシン/プロスルチアミンはHTLV-I感染細胞に対して, ASK1の活性化を介して, Caspase依存性のアポトーシスを惹起する。

<結論> HAM/TSP患者末梢血において, 効率のいい感染伝播によって増加したHTLV-I感染細胞を標的とする新規治療法の開発へ向けた基盤が構築された。

# 2006年重症筋無力症 全国臨床疫学調査 — 中間報告 —

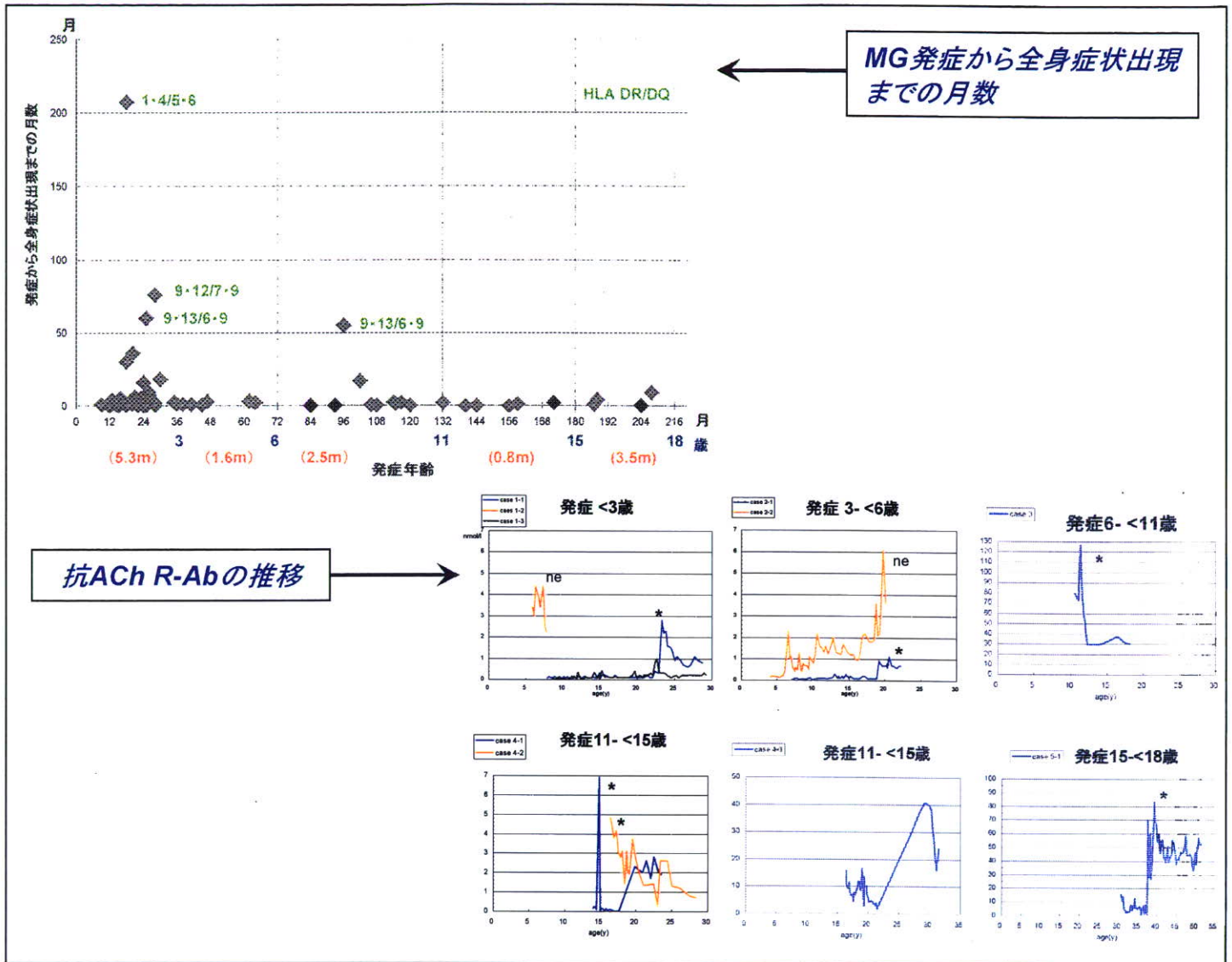


## 解 説

1. MGの患者数は約15,100人、有病率は11.8人/10万と推定された。
2. 1987年調査と比較して高齢発症例が増加していた。  
(2006年補正前は16.8%、1987年を基準とした補正後で9.6%)
3. 胸腺腫合併例が33.9%と増加していた。



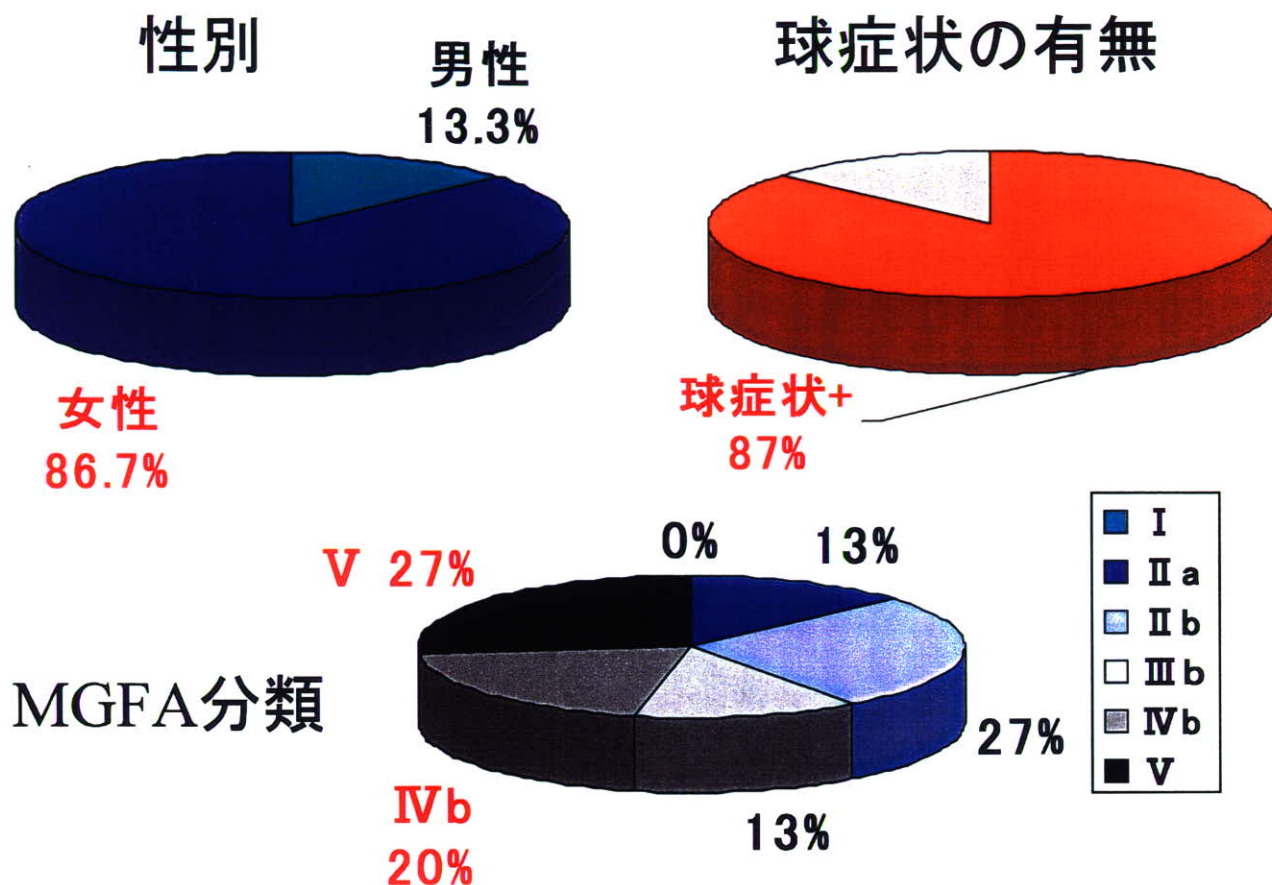
# 小児発症重症筋無力症全身型の特徴



## 解説

1. 重症筋無力症(MG)は眼筋症状で発症することが多いが、全身症状発現までの期間は発症年齢別にみると、3歳未満発症例でやや長く、年長発症例で短かった。
2. 抗アセチルコリン受容体抗体(抗ACh R-Ab)は、成人発症例に比し低かったが、他臨床型に比し陽性率が高かった。また年長発症例にてより高値を示す例が多かった。
3. 小児発症MG全身型は成人発症例に近い臨床的特徴を有し、免疫学的背景は本邦に特徴的な年少発症例とは異なる例が多いことが示唆された。

## 高齢 (75歳~)発症MGの特徴



	75歳-(N=15)	61-70歳(N=24)
ステロイド剤	14名 93.3%	19名 79.1%
最大投与量	25.4mg/d	18.9mg/d
パルス療法	6名 40.0%	2名 8.3%

(投与量: prednisolone換算)

- 女性が多い
- 球症状が出現しやすく、重症例が多い
- ステロイド剤の使用頻度が高い

# 重症筋無力症の嚥下機能評価に関する検討

+異常あり

症例	年齢	性別	MGFA分類	自己抗体	嚥下重症度	鼻咽腔閉鎖	舌骨運動	喉頭挙上	咽頭収縮	食道開大
1	39	F	V	抗AChR抗体+	機会誤嚥	+	+	+	+	
2	81	M	IIb	抗AChR抗体+	軽度問題		+	+		
3	34	M	V	抗AChR抗体+	食物誤嚥	+	+	+	+	
4	63	F	V	抗AChR抗体+	水分誤嚥		+	+		
5	64	M	V	抗AChR抗体+	機会誤嚥		+			
6	73	M	IVb	抗AChR抗体+	水分誤嚥		+	+	+	+
7	44	M	IIb	抗AChR抗体+	軽度問題		+			
8	75	F	V	抗AChR抗体+	水分誤嚥		+	+	+	+
9	28	F	V	抗AChR抗体+	水分誤嚥		+	+	+	+
10	20	M	IIb	抗MuSK抗体+	水分誤嚥	+	+	+	+	+

## 解 説

- 1、MGにおける摂食・嚥下障害の症状は、舌骨の運動不良、喉頭挙上不良、咽頭収縮力低下、食道入口部開大不良などであり、これらを中心とした嚥下機能評価が重要である。
- 2、MGにおける摂食・嚥下障害では不顕性誤嚥が多い。
- 3、摂食・嚥下機能評価は、MGの重症度や治療効果を判定するうえでも重要であり、定期的に詳細な評価を行なうことが望ましい。

## 重症筋無力症患者の自己抗体を認識する中和抗体の作製(2)

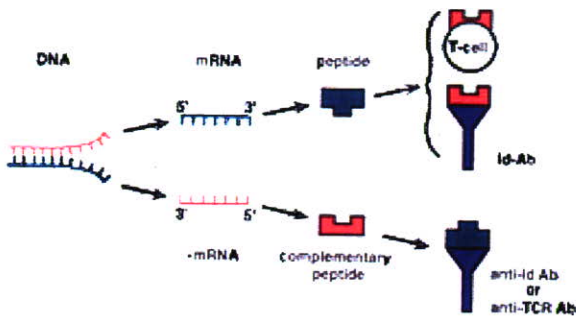


図1. コンプリメンタリーペプチドの導入

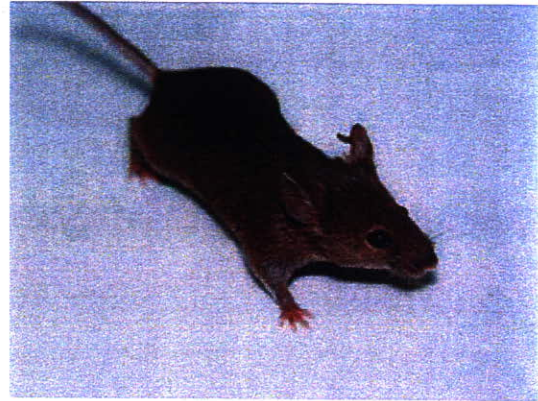


図2. KMマウス™(ヒト抗体産生マウス)



図3. ウサギによるポリクローナル抗体の作製

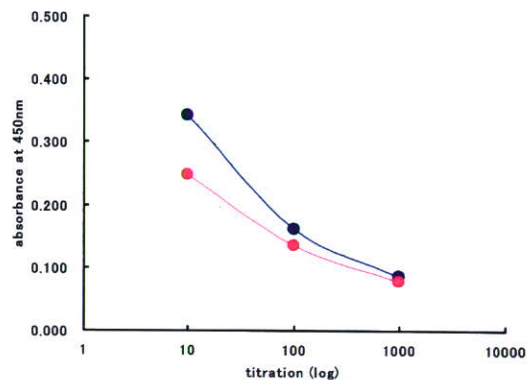


図4. ウサギ抗体とヒト抗体によるMG患者血清中の自己抗体の認識

### 解説

1. コンプリメンタリーペプチドによって得られる抗体は、重症筋無力症の原因である自己抗体を認識する。
2. KMマウス™(ヒト抗体産生マウス)感作により、ヒト型モノクローナル抗体の作製。
3. ウサギへの感作によりポリクローナル抗体の作製。
4. ポリクローナル抗体とモノクローナル抗体により、MGの自己抗体が認識される。
5. ヒトモノクローナル抗体による、副作用の少ない特異療的免疫抑制療法への展開が期待される。

# 重症筋無力症の興奮収縮連関における自己抗体の検討； 抗RyR抗体、抗DHPR抗体のIgG Subclass解析

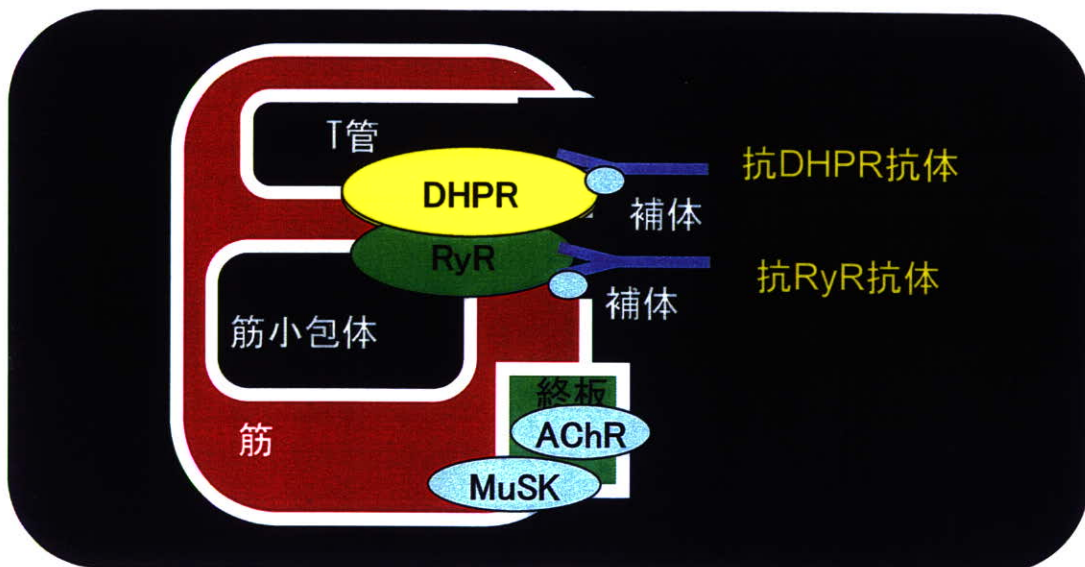
## 抗RyR抗体のIgG subclass陽性率

IgG subclass 1	87%
IgG subclass 2	0%
IgG subclass 3	0%
IgG subclass 4	13%

## 抗DHPR抗体のIgG subclass陽性率

IgG subclass 1	91%
IgG subclass 2	0%
IgG subclass 3	0%
IgG subclass 4	0%

## RyR抗体/DHPR抗体の作用機序モデル



## 解説

1. 重症筋無力症に発現する抗RyR抗体と抗DHPR抗体のIgG subclassを解析したところ、両者においてIgG subclass 1が主体であった。
2. 両抗体が共役して補体介在性障害を誘導する可能性が示唆された。

# 一過性新生児重症筋無力症が疑われた 抗MuSK抗体陽性母児例

## MuSK抗体陽性例の妊娠・出産・産後の治療方針と検証

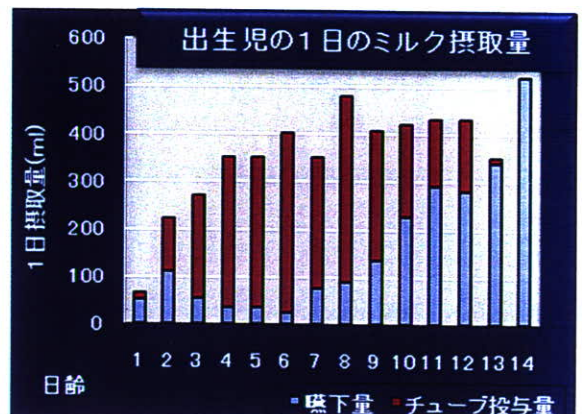
妊娠中： 抗コリンエステラーゼ阻害剤と低用量ステロイドを主剤（ただし、抗コリンエステラーゼ阻害剤の量が多いと筋肉の攣縮が目立つ）⇒ 安静（しゃべらない、噛まない）が有効

出産： 出産前に単純血漿交換（2L, アルブミン置換）（3-5回）（血漿交換の効果が3週間ぐらいのため産後の増悪を考え、出産ギリギリを考えたいが凝固因子の低下, アルブミン低下も考え1週間ぐらい前に行う）、腰椎麻酔で帝王切開  
⇒ 単純血漿交換が即効・著効（母児に影響なし）。効果持続は2週間。帝王切開には問題なし

産後： 初期増悪のない免疫抑制剤で開始しその後、ステロイド増量。ステロイドパルス（母乳は断念）（産後の増悪を考慮）  
⇒ 産後の増悪が産後3週間ぐらいで目立った。産後のステロイドパルスの初期増悪は軽微で効果は顕著ではなく3ヵ月後に追加投与。ステロイドパルス追加投与の効果はよかったが効果持続が短かった。拡大胸腺摘除術直後に改善を認めた

## MuSK抗体陽性例の出生児について

出生児： 一過性に抗MuSK抗体を認め生後7日目をピークに約2週間哺乳力の低下あり。血清の抗MuSK抗体 0.88 nmol/L, 臍帯血 0.60 nmol/L。出生3ヵ月後の血清の抗MuSK抗体は陰性



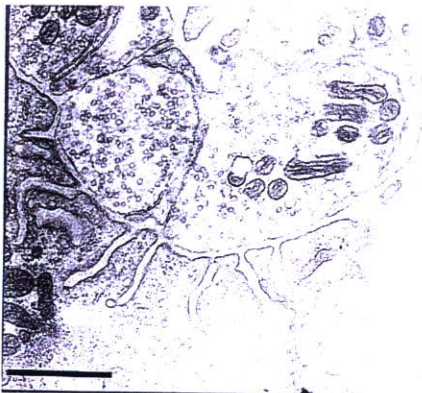
## 解説

1. 抗MuSK抗体の胎盤通過性が証明された
2. 抗MuSK抗体による一過性新生児MGの初めての報告である

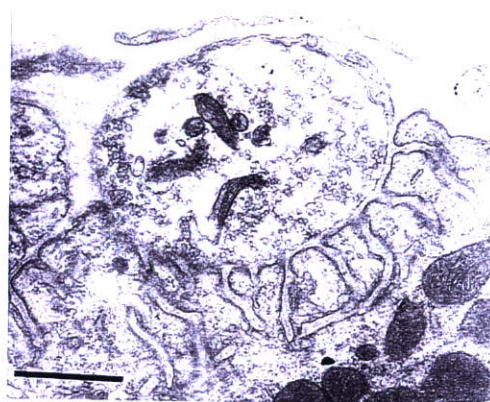
## ヒトMuSK自己抗体がラット 運動終板再生に及ぼす影響

ラットの神経筋接合部：電子顕微鏡による微細構造

MuSK-IgG



Control-IgG

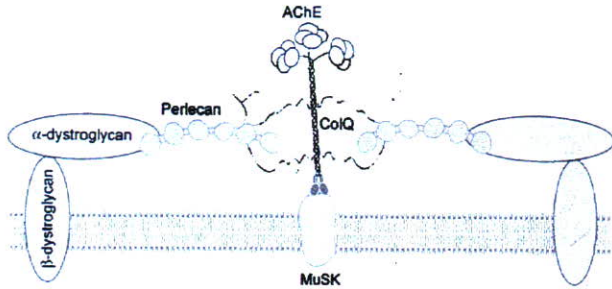


Bar=1  $\mu$ m

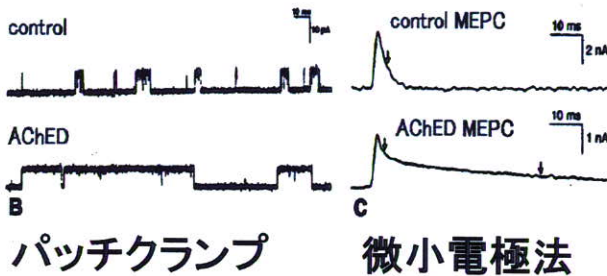
### 解 説

- 1) ラット体内におけるヒトIgGの動態：ヒトIgG血中濃度・ヒト抗MuSK抗体 (IgG) ともに投与から時間の経過により血中濃度が低下し、半減期は約2週間であった。
- 2) 運動終板破壊・再生実験：1) 抗MuSK抗体陽性IgGでは、運動終板のAChR受容体の減少は観察されず、補体の沈着もなかった。2) 微細構造の変化では終板面積は減少し、postsynaptic membrane 密度は保たれていた(上図)。

# 抗MuSK抗体陽性MG患者IgGの作用の検討 -AChEとの関連性について-



・MuSKは運動終板におけるAChE集積に関与している



## 【MG患者IgGを用いた微小電極記録】

	MEPP( $\tau$ )	EPP( $\tau$ )
Control(n=3)	1.63 $\pm$ 0.05	1.80 $\pm$ 0.06
AChR-MG(n=3)	1.78 $\pm$ 0.05	1.76 $\pm$ 0.07
MuSK-MG1	3.11 $\pm$ 0.14*	2.58 $\pm$ 0.11*
MuSK-MG2	1.93 $\pm$ 0.14*	2.14 $\pm$ 0.07*
MuSK-MG3	2.00 $\pm$ 0.05*	2.15 $\pm$ 0.05*
MuSK-MG4	2.59 $\pm$ 0.06*	2.61 $\pm$ 0.13*

## 【MuSK免疫ラットの微小電極記録】

	MEPP( $\tau$ )	EPP( $\tau$ )
Control-1	2.57 $\pm$ 0.25	n.d.
Control-2	2.00 $\pm$ 0.19	1.92 $\pm$ 0.15
MuSK-1	1.66 $\pm$ 0.20	n.d.
MuSK-2	1.76 $\pm$ 0.25	2.36 $\pm$ 0.11
MuSK-3	2.85 $\pm$ 0.16	n.d.

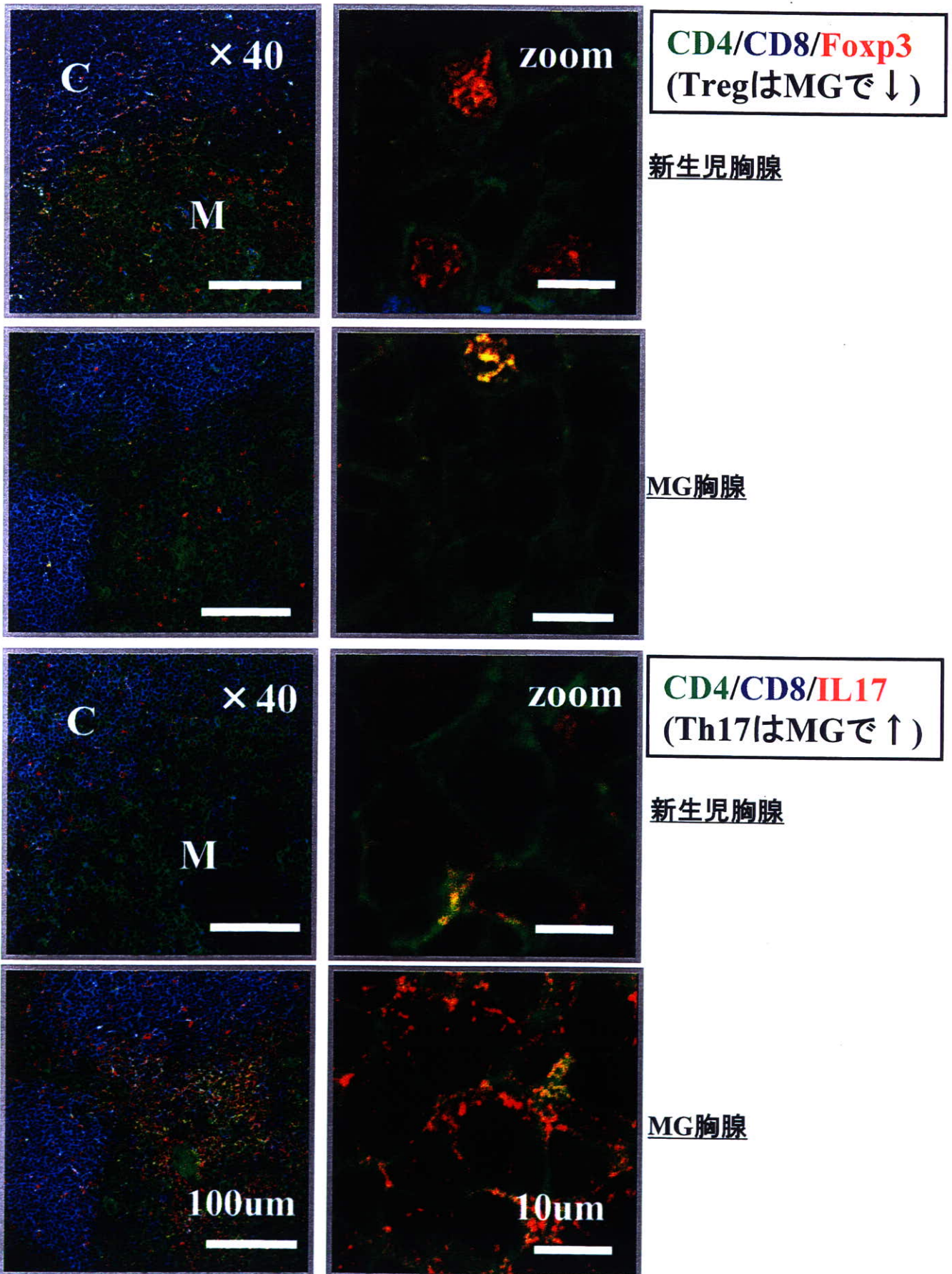
- ・AChEの欠損(AChED)ではシナプス間隙でAChが過量になりAChRの開口時間が延長する。
- ・微小電極記録では減衰時間定数( $\tau$ )が延長する。
- ・シナプス間隙でAChが多量になるとAChRは脱感作状態になる。
- ・AChRの開口時間が延長すると脱分極性ブロックの原因となる。

## 解説

- ・MuSK-MG患者IgGを受動免疫するとMEPPやEPPの $\tau$ が延長し、AChE活性を阻害する可能性を示す。
- ・MuSK-MGの発症機序の一つである可能性が示された。
- ・MuSK蛋白で免疫したラットでは抗MuSK抗体は陽性になったが、MEPPやEPPの $\tau$ の変化は示せなかった



# 重症筋無力症患者胸腺における制御性T細胞とTh17細胞の解析



# 高齢重症筋無力症(MG)は若年MGよりも胸腺の病態への関与が低いことが示唆される。

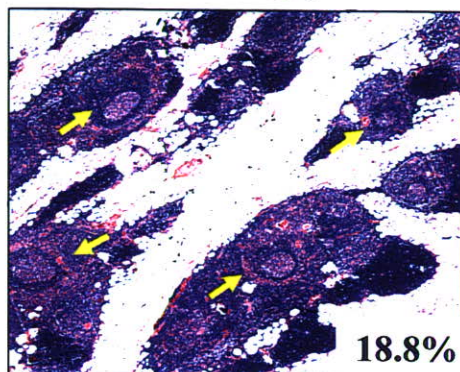
## MGと対照の胸腺面積率の比較

### 若年MGと対照

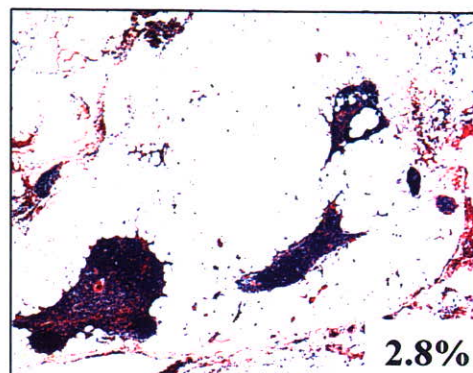
MGは対照に比べて胸腺面積率が高く、胚中心形成も認める。

矢印：胚中心

MG (29歳)



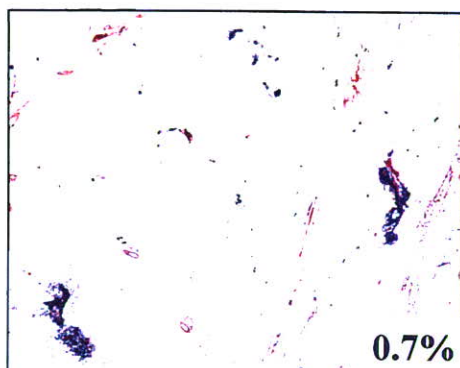
対照 (33歳)



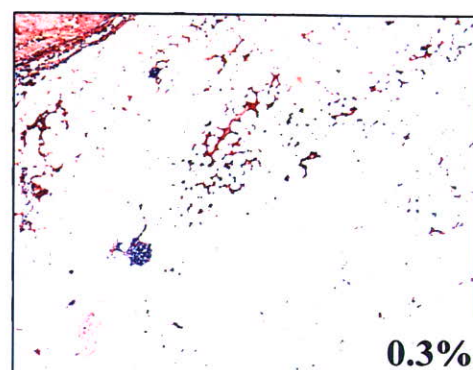
### 高齢MGと対照

MGと対照の差は見られない。

MG (77歳)



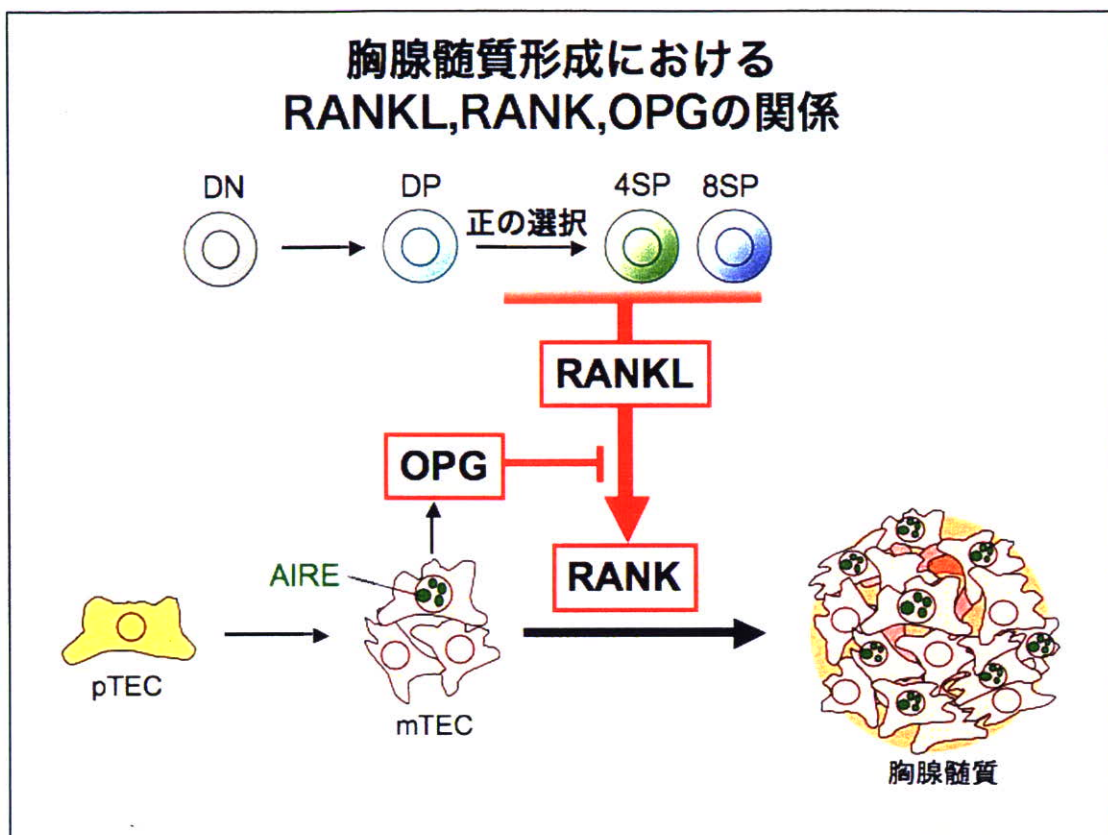
対照 (73歳)



## 解説

1. 正常胸腺は思春期以降に退縮する。重症筋無力症(MG)において胸腺過形成は高率に認めるが、年齢によるMG胸腺の変化については知られていない。本研究ではMGと年齢を一致させた対照例の胸腺病理組織を比較検討し、年齢によるMGの胸腺異常と病態の関連を探ることを目的とした。
2. MGにおいても高齢になるほど胸腺面積率が低下する傾向を認め、高齢MGでは胚中心形成もほとんど認めなかった。胸腺の免疫学的な活動性は高齢MGでは若年MGよりも低い可能性がある。

胸腺細胞の正の選択により発現される RANKL を介した胸腺髄質形成



### 解説

胸腺髄質形成には、胸腺細胞の正の選択に伴って発現される RANKL が重要である。一方で、mTEC は RANK のレセプターである RANK を発現しており、RANKL と結合し、mTEC が増加し、髄質が形成されると考えられる。また、RANKL のデコイレセプターである OPG は髄質形成を負に制御していると考えられる。

## 重症筋無力症では胸腺異常が発症に重要

重症筋無力症では胸腺異常が発症に重要



T細胞と樹状細胞が活性化  
胸腺内自己抗原に反応？

### 解説

リンパ球の移動を調節するケモカインCCL21濃度が重症筋無力症(過形成)胸腺では著明上昇しており, 胸腺内に長期間とどまるとともに活性化されていると推測される.