

HAM 脊髄における HTLV-I 特異的 CTL およびアポトーシス細胞の検出

研究分担者 出雲周二¹⁾

共同研究者 久保田龍二¹⁾、松浦英治²⁾、有村公良²⁾

研究要旨

HAM は慢性進行性の炎症性脊髄疾患であり、脊髄炎症部位においては血管周囲のリンパ球浸潤と脱髄が病理学的特徴である。末梢血を用いた研究により、その病態に HTLV-I 特異的 CD8+CTL と HTLV-I 感染 CD4+T 細胞の関与が考えられてきたが、脊髄内での炎症の詳細についてはよくわかっていなかった。本研究により、HAM 脊髄には、HTLV-I 特異的 CTL と HTLV-I 感染 CD4 細胞が浸潤し、神経系細胞には HTLV-I は感染していないこと、また、脊髄内で傷害を受けてアポトーシスになっている細胞は、浸潤 CD4 細胞と、血管周囲のオリゴデンドロサイトの一部であることが明らかになった。HTLV-I ウイルスは神経系細胞には感染せず、末梢血の感染リンパ球で運ばれて炎症が起こることが特徴であった。本研究により、末梢血より感染リンパ球を除去しないしは消滅させることが最良の治療法と考えられた。

研究目的

HAM は慢性進行性の炎症性脊髄疾患であり、脊髄炎症部位においては血管周囲のリンパ球浸潤と脱髄が病理学的特徴である。末梢血を用いた研究により、その病態に HTLV-I 特異的 CD8+CTL と HTLV-I 感染 CD4+T 細胞の関与が考えられてきた。脊髄内での炎症細胞は主に CD4+T 細胞と CD8+T 細胞であるが、HTLV-I 特異的 CTL が浸潤しているかについてはわかっていなかった。われわれは近年開発された MHC/抗原複合体を用いて HTLV-I 特異的 CTL を検出しすでに報告した。しかし脊髄内で傷害を受けている神経系細胞についてはよくわかっておらず、今回 HAM 患者脊髄内のアポトーシス細胞の詳

細な検討を行い、HTLV-I 特異的 CTL との関連について考察した。

研究方法

剖検のえられた HAM 患者 3 例の脊髄凍結切片を用い、免疫組織学的検討を行った。症例 1 は炎症細胞の浸潤が強い HLA-A2 陽性患者、症例 2 は炎症細胞浸潤の軽度な HLA-A2 陽性患者。症例 3 は炎症細胞の浸潤が強い HLA-A24 陽性患者。単染色はポリマー増感法にて免疫組織化学を行い、2 重染色は蛍光抗体法にて行い共焦点レーザー顕微鏡で観察した。HTLV-I 特異的 CTL の同定には HLA-A2 陽性患者では HLA-A2/HTLV-I Tax11-19 ペンタマーを用い、HLA-A24 陽性患者では HLA-A24/HTLV-I Tax301-309 ペンタマーを用いた。また CTL の細胞傷害性分子である、

1) 鹿児島大学難治ウイルス研

2) 鹿児島大学神経内科

perforin、granzyme B および FasL の染色を行った。アポトーシス細胞の同定には活性型 Caspase 3 抗体を用いた。また、神経系細胞の同定にはアストロサイトに GFAP 抗体、オリゴデンドロサイトに CNPase 抗体、ニューロンに NeuN 抗体を用い、活性型 Caspase 3 抗体と 2 重染色を行った。HTLV-I 感染細胞の同定には抗 Tax 抗体を用いた。

(倫理面への配慮)

脊髄検体は剖検時、研究使用の許可を得ている。本研究は鹿児島大学倫理委員会の承諾を得て行った。

研究結果

KB 染色で脊髄側索、後索に対称性に脱髄を認め、血管周囲に著名な末梢血単核球の浸潤を認めた。脊髄血管周囲浸潤細胞は主に CD4 陽性細胞と CD8 陽性細胞およびマクロファージ/ミクログリアであった。同部位には HTLV-I 特異的 CTL が多数浸潤しており、CD8 細胞中の 25% 以上であり、末梢血より HTLV-I 特異的 CTL が集積していた。CD8 細胞および HTLV-I 特異的 CTL は granzyme B 陽性であった。また血管周囲に perforin、IFN- γ 陽性細胞の浸潤を認めた。HTLV-I 蛋白陽性細胞は CD4 細胞のみであり、他の神経系細胞での陽性所見は認めなかった。アポトーシスは血管周囲の CD4 陽性細胞とオリゴデンドロサイトに認められた。HTLV-I 特異的 CTL が HTLV-I 感染細胞の近傍に観察された。また、CD8 陽性細胞が HTLV-I 陽性細胞に接触している像が観察された。

考察

HTLV-I 蛋白陽性細胞は CD4 細胞のみであり、過去の HAM 患者剖検脊髄を用いた研究で、HTLV-I DNA および mRNA が CD4 陽性細胞にのみ検出された報告と一致した。一方、アポトーシスは浸潤 CD4 陽性細胞のみではなく、一部のオリゴデンドロサイトにも認められた。HTLV-I は CD4 細胞にのみ検出されており、bystander damage により血管周囲のオリゴデンドロサイトの傷害が起こっていると考えられた。また、このオリゴデンドロサイトの傷害が脱髄に関与していると考えられた。

結論

HTLV-I 感染 CD4 陽性細胞と HTLV-I 特異的 CD8 陽性 CTL の末梢血よりの浸潤により HAM の脊髄で炎症が起こり、炎症部位周囲の非感染オリゴデンドロサイトが主に傷害を受けていると考えられた。通常の神経系のウイルス感染症とは違い、HTLV-I ウイルスは神経系細胞には感染せず、末梢血の感染リンパ球で運ばれて炎症が起こることが特徴であった。本研究により、末梢血より感染リンパ球を除去ないしは消滅させることが最良の治療法と考えられた。

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抑うつ

分担研究者：鈴木則宏¹⁾

共同研究者：鈴木重明¹⁾、檜澤公明²⁾、長根百合子²⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)患者ではしばしば精神的に不安定な面が認められる。本研究では Beck Depression Inventory (BDI)-II を用いて抑うつ症状の定量的な評価を行い、MG の臨床パラメータや定量的重症度との関連につき検討した。対象は外来通院中の MG 127 例 (平均年齢 56.1±16.4 歳、男性 37 名、女性 90 名、罹病期間が 10.5±10.1 年)。MG の臨床像については QMG スコアによる評価を行なった。抑うつ症状の評価は外来受診時に日本語版 BDI-II を用いた質問調査により評価した。MG 患者全体の BDI-II の合計点数は 11.8±8.2 であり (基準値 8.7±6.4)、定量的 MG 重症度スケールである QMG score と PSL の一日服用量と有意な正の相関を示した。重症例の予測因子では、PSL 内服量、胸腺腫が抑うつ関連因子であった。MG の抑うつの原因として特定の臨床像が関連することが示唆された。

研究目的

MG では、長い臨床経過の中で不安や情動不安定などが認められることが多く、易疲労感や不定愁訴との区別が難しい場合がある。これら精神症状は運動機能の評価にも影響を与え、またステロイド (PSL) の副作用である精神症状の可能性もある。

これまで MG 患者の精神的側面についてはいくつかの報告がある¹⁻⁴⁾。運動障害、行動制限による QOL の低下が原因となること、症状不安定による適応困難から不安、抑うつを伴うなどの特徴がある。また、慢性神経疾患と比べ頻度が高く、女性に多い、重症例でより強い、診断の遅れと相関することが指摘されている。さ

らに呼吸筋障害経験例ではパニック障害となること、精神的ストレスや強い情動で MG が悪化することが報告されている。従来までの報告は、少数例であり、また精神症状の側面から解析されたものであり、MG 自体の重要な臨床パラメータや定量的重症度からの検討については不十分である。本研究では外来通院中の MG 患者を対象として Beck Depression Inventory (BDI)-II を用いた抑うつ症状と MG の臨床像との関連につき検討を行なった。

研究方法

対象は慶應義塾大学と総合花巻病院の神経内科に通院中の MG 127 例 (平均年齢 56.1±16.4 歳、男性 37 名、女性 90 名) を対象とした。MG の臨床像は全身型が 77%、眼筋型が 23%、胸腺腫関連 MG が 23%、抗 AChR 抗体陽性例が 73%、胸腺

1) 慶應義塾大学神経内科

2) 総合花巻病院神経内科

摘出例が44%、罹病期間が10.5±10.1年であった。MGの臨床像についてはQMGスコアによる評価を行なった。抑うつ症状の評価は外来受診時に日本語版BDI-IIを用いた質問調査により評価した。

(倫理面への配慮)

各種自己抗体の測定を含め当院の倫理委員会の承認を得ている。

結果

MG患者全体のBDI-IIの合計点数は11.8±8.2であった(基準値8.7±6.4)。BDI-IIとMGのパラメータごとに単回帰を見た場合には定量的MG重症度スケールであるQMG scoreとPSLの一日服用量がBDI-II合計点と有意な正の相関を示した(図)。女性、全身型、胸腺腫の相関係数は0.1前後であり、年齢、罹病期間、カルシニューリン阻害薬の投与、クラーゼの有無、筋アセチルコリン受容体抗体やKv 1.4, titin抗体など抗横紋筋抗体の相関係数は0.1未満であった。一方、適切な診断の遅れは相関係数0.49と高値であったが、スペアマン検定では有意レベルではなかった。ステロイド内服量のレベルごとにBDI-IIの平均値を検討した場合、ステロイド非服用例では8.0±4.9と基準値と同程度であったが、PSL 10mg以上服用例ではBDI-II 17.6±9.7と高値を認めた。

BDI-IIの基準値+2SDレベルを超える例、すなわち抑うつが強いと考えられる例の予測因子を多変量ロジスティック回帰で検討した場合には、PSL内服量(Odds比=1.18,

p=0.003)、胸腺腫(Odds比=4.32, p=0.01)が抑うつ関連因子であり、QMG scoreは関連しなかった。

結論

MGの抑うつの原因として経口PSL量、MGのコントロール不良、胸腺腫関連病態が考えられた。

文献

- 1) Doering S, Henze T, Schussler G. Coping with myasthenia gravis and implications for psychotherapy. *Arch Neurol* 1993;50:617-20.
- 2) Paradis CM, Friedman S, Lazar RM, Kula RW. Anxiety disorders in a neuromuscular clinic. *Am J Psychiatry* 1993;150:1102-4.
- 3) Keeseey JC. Does myasthenia gravis affect the brain? *J Neurol Sci* 1999;170:77-89.
- 4) Shinkai K, Ohmori O, Ueda N, Nakamura J, Amano T, Tsuji S. A case of myasthenia gravis preceded by major depression. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13, 116-7, 2001.

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

MG 嚥下障害に対する簡易嚥下機能評価法と経口摂取選択基準に関する検討

班員 ○本村政勝¹⁾

共同研究者 石飛進吾²⁾, 柘田智子¹⁾, 徳田昌紘¹⁾, 福田 卓¹⁾,
六倉和生¹⁾, 佐藤克也¹⁾, 辻野 彰¹⁾, 吉村俊朗³⁾, 江口勝美¹⁾

研究要旨

MGの摂食・嚥下機能評価に必要な項目を選択し臨床場面で容易に施行可能な評価スケールを考案した。さらに、各診査項目を点数評価し、既存の反復唾液嚥下テスト(RSST)、フードテスト(FT)および改訂水のみテスト(MWST)と組み合わせることにより、経口摂取選択の指標となる簡易嚥下機能評価法を検討した。経口摂取の選択に関しては①経口摂取不可、②訓練摂取可能、③調整食摂取可能、④常食摂取可能の4種類に分類した。また、MG患者10症例について簡易評価法による栄養摂取の選択結果と嚥下造影による栄養摂取の選択結果の比較を行った。両者の結果は全例において一致した。

研究目的

摂食・嚥下障害は重症筋無力症(MG)の好発症状の一つであり、6-24%に出現すると報告されている¹⁾。特にクリーゼを来した場合や抗MuSK抗体陽性患者の場合では摂食・嚥下障害が重症化する可能性も高く、栄養摂取法の選択が問題になる場合も多い。そこで、MGに特徴的な臨床症状をもとに嚥下機能の簡易評価法と経口摂取の選択基準を検討した。

研究方法

1) これまでの研究において摂食・嚥下障害を有したMG患者10症例の嚥下造影検査結果をもとに、MGにおける摂食・嚥下障害の特徴を分析した(平成19年度免疫性神経疾患調査研究班会議にて発表)。本研究ではこの結果をもとに、MGの摂食・嚥下機能評価に必要な項目を選択し臨床場面で容易に施行可能な評価スケールを考案した(表1)。さらに、各診査項目を点数評価し、既存の反復唾液嚥下テスト¹⁾(RSST)、フードテスト(FT)および改訂水のみテスト²⁾(MWST)と組み合わせることにより、経口摂取選択の指標となる簡易嚥下機能評価法を検討した。
2) 本評価法を用いて、上記のMG患者10症例に対する栄養摂取法を決定した。一方同10症例に対して嚥下造影検査の結果をもとに栄養摂取法を決定し、両者を比較検討した。

- 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) 長崎大学附属病院・特殊歯科総合治療部
- 3) 同・保健学科

研究結果

1)簡易嚥下機能評価法による経口摂取選択基準を表2に示す。経口摂取の選択に関しては①経口摂取不可、②訓練摂取可能、③調整食摂取可能、④常食摂取可能の4種類に分類した。なお、訓練摂取とはゼリーを用いた経口摂取訓練を、また調整食摂取とはゼリー食・ペースト食などの嚥下食を意味する。
2)MG患者10症例に対して簡易嚥下機能評価スケールを用いた結果は、0-4点:0名、5-9点:0名、10-19点:5名、20-24点:4名、25点:1名であった。また、簡易嚥下機能評価法による経口摂取選択結果は①経口摂取不可:1名、②訓練摂取可能:0名、③調整食摂取可能:8名、④常食摂取可能:1名であった。なお、簡易評価法による栄養摂取の選択結果と嚥下造影による栄養摂取の選択結果は10症例すべてにおいて一致した。

考察・結論

摂食・嚥下機能の基本診査に関しては統一された基準がなく、評価項目や判定基準は施設によって異なっている。そのため、摂食・嚥下障害の程度を評価し、適切な食事を決定する際は、評価者の主観に頼らざるを得ない場合が多い。不適切な食形態の選択により誤嚥性肺炎を引き起こす症例もあり、経口摂取の選択基準はきわめて重要なものであると言える。今回の簡易嚥下機能評価法は、嚥下障害に関する専門知識や技術を必要とせず、特別な検査器具も不要である。さらに経口摂取選択基準を用いることで、経口摂取に関する方針決定が容易になる。この方法により、嚥下造影や内視鏡を使用できない施設においても、

より適切な嚥下機能評価や経口摂取法の選択が可能になるものとする。

助金「摂食・嚥下障害の治療・対応に関する総合的研究」総括研究報告書.2002,1-17

文献

- 1) 小口和代：機能的嚥下障害スクリーニングテスト「回復唾液のみテスト」の検討、リハ医学、2000；37：375-382
- 2) 才藤栄一：平成13年度厚生科学研究補

健康危険情報

なし

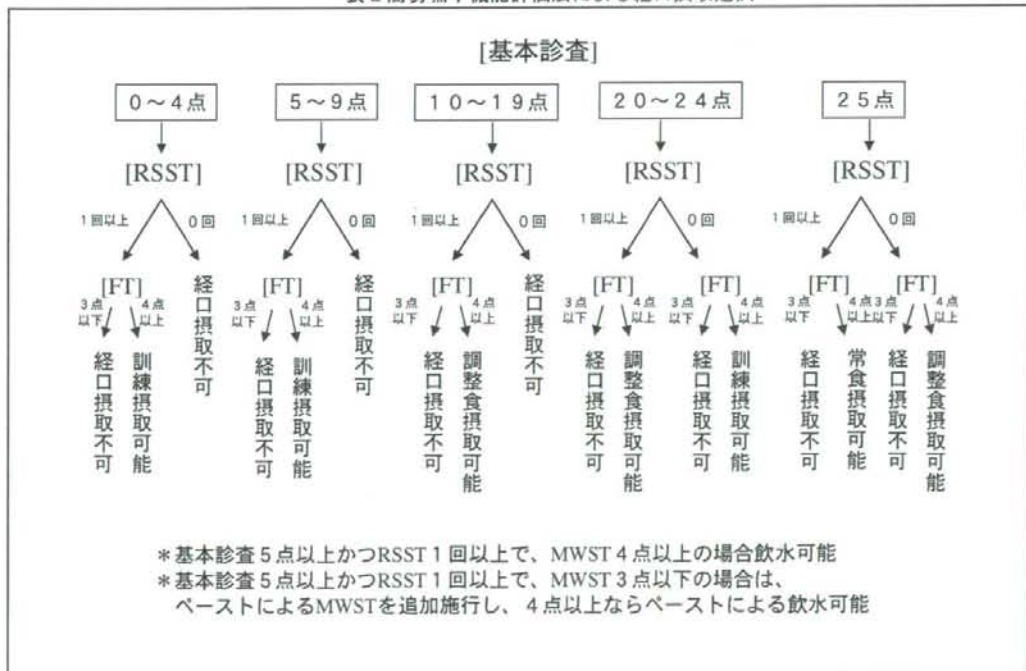
知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

表1簡易嚥下機能評価スケール

A)口唇運動（横引き時の口角移動距離）		D)咀嚼運動（割り箸試験の圧痕と臼歯部歯牙の状態）			
正常	10mm以上	5点	正常	圧痕ありかつ両側歯牙残存	5点
軽度障害	5～9mm	3点	軽度障害	圧痕ありかつ片側のみ歯牙残存	3点
重度障害	0～4mm	0点	重度障害	圧痕なしまたは歯牙残存なし	0点
B)舌運動（前方突出時の舌尖位置）		E)軟口蓋挙上（口蓋垂移動距離）			
正常	下唇を越える	5点	正常	5mm以上	5点
軽度障害	下顎歯列を越え下唇を越えない	3点	軽度障害	1～4mm	3点
重度障害	下顎歯列を越えない	0点	重度障害	0mm	0点
C)喉頭挙上（嚥下時の甲状軟骨触知状態）		*評価はA+B+C+D+Eで、最軽症は25点、最重症は0点			
正常	指の腹を越える	5点			
障害あり	指の腹を越えない	0点			

表2簡易嚥下機能評価法による経口摂取選択



胸腺摘除術式の変遷と臨床経過

研究協力者 小野寺宏^{1),2)}

共同研究者 鈴木靖士³⁾, 齋藤龍史⁴⁾, 松村輔二⁵⁾

研究要旨

抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症患者における胸腺摘除術は重症筋無力症 (MG) 治療において大きな位置を占めている。胸腺摘除術の有効性に関する免疫学的論拠として自己応答性 T リンパ球の胸腺から末梢への移行阻止ならびに胸腺内自己抗体産生源の除去が挙げられる。しかし胸腺摘除術の有効性に関する厳密なエビデンスは乏しく、過去論文を集計して胸腺摘除術は無効とした報告もあるが集計方法が不明確であり治療方法の相違や胸腺摘除手術時期を無視しているなど問題点も多い。そこで我々の関連施設における MG 診断から胸腺摘除術実施までの期間と臨床症状変化との関連を検討した。開胸手術から内視鏡的手術への移行により診断から手術までの期間は著明に短縮した。過形成胸腺合併 MG では診断から胸腺摘除までの期間が短いほど有意に症状は改善した(とくに 6 ヶ月以内)。胸腺腫例でも同様の傾向が認められた。MG における胸腺摘除術の有効性評価には発症から手術までの期間についても検討する必要がある。

目的

重症筋無力症(MG)において胸腺摘除術は重要な治療の選択肢であり、その主な免疫学的論拠は自己応答性 T リンパ球の胸腺から末梢への移行阻止である。しかし胸腺摘除術の有効性に関するエビデンスは乏しい。胸腺摘除術は無効とする報告もあり(集計方法に疑問もあるが)、胸腺摘除術の効果に関する大規模試験が計画されている。今回我々は MG 診断から胸腺摘除術実施までの期間と臨床症状との関連を検討した。

方法

胸腺摘除実施後 1 年以上経過した抗 AchR 抗体陽性の MG 患者 118 例について検討した。MG 診断(多くの症例で発症から 3 ヶ月以内)から胸腺摘除術までの期間と、胸腺摘除直前および胸腺摘除後の慢性期における MG 臨床症状の変化を MGADL (および MGFA ステージ) により比較検討した。なお、我々の関連病院における開胸手術実施時期と内視鏡手術実施時期とでは時間的な隔たりが大きいため両群間の統計学的比較検討は行わなかった。

結果

内視鏡手術移行後には手術への抵抗感が少なくなったためか、診断から手術までの期間は明らかに短縮してきており、

1) 西多賀病院神経内科

2) JST-CREST

3) 仙台医療センタ神経内科

4) 国際医療福祉病院神経内科

5) 太田病院呼吸器外科

最短例では診断(複視発症から2ヶ月後)から1ヶ月後に手術を実施できた。診断から胸腺摘除までの期間が3ヶ月以内であった症例は33%であり、その62%が内視鏡手術によるものであった。一方、胸腺摘除までの期間が6ヶ月以上であった症例のほとんどが開胸手術をうけていた。

胸腺腫合併MG患者においては、発症から胸腺摘除までの期間と胸腺摘除後慢性期における臨床症状(改善)との間に有意差は認められなかった。一方、発症後1年以内に胸腺摘除術を施行しえた過形成胸腺合併MG患者では、胸腺摘除後には有意な臨床症状改善が認められ、手術までの期間を6ヶ月のポイントで線引きした場合でも、6ヶ月以内手術群で改善率(術前MGADL/術後慢性期MGADL)が有意に上回っていた。一方、3ヶ月以内手術群、3~6ヶ月群、6ヶ月以上群に分類すると、3~6ヶ月群の改善率が最も良好であった。

考察

過形成胸腺合併MGでは診断から胸腺摘除手術までの期間が短いほど治療効果が大きいことが明らかになった。胸腺腫合併MGでも同様の傾向が認められたが有意差はつかなかった。これは胸腺摘除後にMGを発症する症例が少なくないためと考えられた。意外なことに、3ヶ月以内手術群のなかには術後になってからMGADLが悪化する症例も散見された。これは術前の臨床症状評価時(いまだ病勢が拡大している時期?)においてMG重症度が過小評価されたことも関与していると推測された。

本研究の結果、早期の胸腺摘除術が臨

床症状改善に有用であることが明らかになった。内視鏡的胸腺摘除術が一般化した現在、過形成胸腺合併MGの治療法選択ならびに胸腺摘除術の治療効果判定(エビデンス・ベース)においては発症から診断までの期間を考慮する必要がある。

結論

MG診断から胸腺摘除術実施までの期間と臨床症状変化との関連を検討した。過形成胸腺合併MGでは診断から胸腺摘除までの期間が短いほど有意に症状は改善し、胸腺腫例でも同様の傾向が認められた。MGにおける胸腺摘除術の有効性評価には発症から手術までの期間について検討する必要がある。

文献

なし

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・胸腺摘出術前ステロイド治療の再評価

—確かに術後のクリーゼを抑制

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 南 尚哉¹⁾、安喰 稔¹⁾、奥水修一¹⁾、藤木直人¹⁾、土井静樹¹⁾、
渡邊幹夫²⁾、大坂喜彦²⁾、佐々木秀直³⁾、島 功二⁴⁾

研究要旨

胸腺摘出術後のクリーゼの発症に対する術前のステロイド投与は有効性について、1991-2008年の18年間に前期・後期に分けて検討した。ステロイド投与率は前期が64.2%、後期は85.3%。ステロイドの平均投与量はプレドニゾン換算で前期27.3mg/日、後期22.8mg/日。クリーゼは前期ステロイド投与群で3.7%、ステロイド未投与群では13.3%に見られ、後期ではステロイド投与群は1.6%、ステロイド未投与群では9.1%に見られた。前後期全体では73.8%にステロイドを投与し、クリーゼは8例 5.0%、ステロイド投与群ではクリーゼは2.6%、未投与群のクリーゼは13.9%に認めた。ステロイド投与群は有意に術後クリーゼが減少した。ステロイド投与は全身型MGの胸腺摘出術後のクリーゼを抑制すると思われ、胸腺摘出術の術前からステロイド投与を勧めたい。

研究目的

1991-1999年の9年間における自験例の検討から胸腺摘出術後クリーゼの要因として、高齢発症、ステロイドの未投与、胸腺腫の合併が挙げられた。その後積極的に胸腺摘出術の術前からステロイド投与を行ってきた。今回、重症筋無力症(以下MG)の胸腺摘出術前のステロイド投与が術後のクリーゼを抑制するのかが検討を行なう。

研究対象・方法

1991-2008年の18年間に当院で胸腺摘出術を施行したMG患者159例を対象とし、1991-1999年の前期群と2000-2008年の後期

群にわけそれぞれステロイドの投与の有無と術後クリーゼ発症について調べる。

(倫理面への配慮)

個人情報には細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

結果

前期群は1991-1999年の9年間のMG患者は84名で発症年齢は45.5歳、胸腺腫の合併は39例、46.4%、術前の最重症度はMGFA分類に基づくとⅠ:5例 Ⅱ:57例 Ⅲ:14例 Ⅳ:3例 Ⅴ:5例であり、後期群 2000-2008年9年間ではMG 75名で発症年齢は平均43.3歳、胸腺腫合併は39例、52.0%、術前の最重症度はMGFA分類でⅠ:8例 Ⅱ:43例 Ⅲ:16例 Ⅳ:6例 Ⅴ:2例であり、後期群で胸腺腫合併率がやや高い以外は両群に大きな

国立病院機構札幌南病院神経内科¹⁾、

同外科²⁾

北海道大学医学研究科神経内科学分野³⁾

さっぽろ神経内科クリニック⁴⁾

差は認めなかった。

前期群ではMG患者84例のうち術後クリーゼは6例7.1%に見られ、後期群では75例のうち、2例、2.7%にクリーゼを認めた。ステロイド投与は前期群は54例の64.2%、後期群は64例投与率は85.3%であった。ステロイドの平均投与量はプレドニゾン換算で前期群27.3mg/日、後期群22.8mg/日であった(表1)。後期群はステロイド投与率が高く、クリーゼの発症率の低下を認めた。ステロイド投与の有無と術後クリーゼ発症率の関連を調べると前期ではステロイド投与群(54例)のクリーゼは2例3.7%、ステロイド未投与群(30例)のクリーゼは4例、13.3%に見られた。また、後期ではステロイド投与群(64例)はクリーゼを(1例)、1.6%に認め、ステロイド未投与群(11例)はクリーゼを(1例)9.1%に認めた。前期、後期ともにステロイド投与群でクリーゼの発症が低かった。投与群、未投与群ともに前期後期で発症率の低下を認めたが、統計学的な有意差はなかった(図1)。前後期全体では118例73.8%にステロイドを投与し、クリーゼは8例、5.0%に見られた。ステロイド投与群では2.6%、ステロイド未投与群でのクリーゼは13.9%であり、ステロイド投与群で術後のクリーゼは有意に減少していた(図2)。また、クリーゼに至った症例は全例、全身型であった。全体では術前に球症状は約半数の症例に認め、クリーゼを起こした症例でも球症状は8例中4例と同等であった。

考察

重症筋無力症の胸腺摘出術前にステロイドを投与すべきか否か議論があるところである。本邦における1999年-2000年の全国調査では

表1.クリーゼと術前ステロイド投与

	前期群 1991-1999年	後期群 2000-2008年
クリーゼ	7.1% 6/84例	2.7% 2/75例
ステロイド投与率	64.2% 54/84例	85.3% 64/75例
*平均投与量	27.3mg/日	22.8mg/日

*prednisolone換算

図1.ステロイド投与とクリーゼ

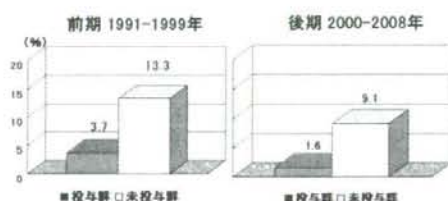
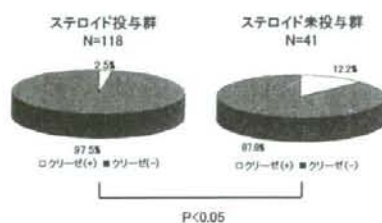


図2.ステロイド投与の有無による比較



64%にステロイドが投与され、胸腺摘出術の術前は39%の症例に投与されていたと報告されている。また術後のクリーゼは5%とされ

ている。術前に球症状を有する例ではクリーゼに陥りやすいことが指摘されている¹⁾。

今回の検討ではステロイド投与率は64.2%から85.3%まで上昇するとともに、クリーゼの率は7.1%から2.7%まで低下した。また前後期合わせるとステロイド投与群はクリーゼが2.6%と未投与群13.9%に比べると有意にクリーゼが減少した。上述した、全国調査におけるクリーゼの発症率5%と比べても、ステロイド投与群では前期は3.7%、後期は1.6%と低頻度であり、このことからステロイドの術前からの投与は胸腺摘出術後のクリーゼを抑制させるものと思われた。また今回の検討では球症状はクリーゼの要因とは言えなかった。

結論

ステロイド投与は全身型MGの胸腺摘出術後のクリーゼを抑制すると思われ、胸腺摘出術の術前からステロイド投与を勧めたい。

文献

- 1) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y :
Treatment and outcome of myasthenia
gravis: retrospective multi-center
analysis of 470 Japanese patients,
1999-2000 J Neurol.Sci 224(1-2)
43-47,2004

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

アセチルコリン受容体 α 67-76/MIR抗体はMG嚥下障害と相関する

研究分担者 本村 政勝¹

共同研究者 柘田智子¹, 徳田昌紘¹, 福田 卓¹, 石飛進吾²

坂井無二子¹, 立石洋平¹, 吉村俊朗³, 辻畑光宏⁴, 江口勝美¹

研究要旨

我々は、Main immunogenic region (MIR)を認識するモノクロナル抗体, mAb35を用いて、AChR α 67-76に対する阻害抗体をMG患者で測定し、その臨床的意義を報告した。その結果、1) 眼筋型の一部と全身型MG患者のほとんどにAChR α 67-76/MIR抗体が存在することを確認した。さらに、2) AChR α 67-76/MIR抗体価は、正常者28例のmean+3SD, 22.0%をcut-off値とすると、眼筋型14例中3例(21%)、全身型20例中17例(85%)が陽性であった。疾患コントロールとしてMuSK抗体陽性患者、LEMS患者を測定した所、すべて陰性であり、疾患特異性は100%であった。3) AChR α 67-76/MIR抗体価を眼筋型と全身型に分けて解析した所、眼筋型のmean \pm SDは13.4 \pm 9.1%、全身型は、45.9 \pm 21.3%で有意な差がみられた($p < 0.001$)。4) AChR α 67-76/MIR抗体価を嚥下障害の有無で分けて解析した所、嚥下障害有り(n=16)はmean \pm SDは52.0 \pm 18.7%、嚥下障害無し(n=6)は、27 \pm 16.6%で有意な差がみられた($p=0.01$)。今後は、前向き研究を開始し、AChR α 67-76抗体とMG重症度の関係を検討すべきと考えられた。

研究目的

今日、重症筋無力症(MG)は自己抗体の種類によって、1) アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性MG、2) 筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)抗体陽性MG、そして、3) 前記の抗体が検出されないdouble seronegative MGに分類される。LindstromらのAChR抗体測定¹⁾と実験的MG動物モデルを惹起するモノクロナル抗体の開発²⁾により、1970年代、MGの原因物質は抗AChR抗体であると結論された。さらには、AChRの α サブユニットの細胞外領域67-76が、病原性を有する主なエピトープ、いわゆる、Main immunogenic region (MIR)と想定され、EAMG惹起性を有するモノクロナル抗体の結合部位であるとされた³⁾。その後、動物モデルとヒトMGのMIRが同じかどうか論争されたが、その結論は出ていない。現在、AChR抗体測定は、その手法により結合抗体と阻害抗体を検索することができる。

今日、結合抗体は非常に高い疾患特異性を有し、MGの診断には欠かせない検査法である。ところが、その抗体価と重症度とは相関しないことが判明している。今回、私達は、MIRを認識するモノクロナル抗体, mAb35を用いて、AChR α 67-76に対する阻害抗体をMG患者で測定し、その臨床的意義を検討した。

研究方法

1) 対象: MG患者34例(眼筋型14例、全身型20例)、抗MuSK抗体陽性患者12例、抗P/Q型VGCC抗体陽性LEMS患者12例、そして、正常者28例の保存血清を用いた。

2) 方法: AChR α 67-76/MIR抗体測定は、抗原としてヒト横紋筋腫瘍細胞由来の培養細胞TE671から採取したAChRに¹²⁵I- α -bungarotoxinを結合させたもの(¹²⁵I- α -BuTX-AChR)を用いた。¹²⁵I- α -BuTX-AChRにヒト血清とラット由来mAb35とを加え反応させた。その後、二次抗体で免疫沈降させた。3回の洗浄後、 γ カウンターで比放射活性を測定した。抗体価は、mAb35単独で免疫沈降させた値を100%として、MG患者の抗AChR抗体との結合阻止率を%表示した。対象検体は、長崎大学大学院医学研究科医学部倫理委員会の規定に従って同意が得られたものを用いた。

¹長崎大学大学院医歯薬学総合研究科、

²同病院特殊歯科総合治療部、

³長崎大保健学科

⁴長崎北病院

研究結果

1) AChR α 67-76/MIR 抗体価は、正常者 28 例の mean+3SD, 22.0% を cut-off 値とすると、眼筋型 14 例中 3 例 (21%)、全身型 20 例中 17 例 (85%) が陽性であった。疾患コントロールとして MuSK 抗体陽性患者、LEMS 患者を測定した所、すべて陰性であり、疾患特異性は 100% であった (図 1)。

2) AChR α 67-76/MIR 抗体価を眼筋型と全身型に分けて解析した所、眼筋型の mean \pm SD は 13.4 \pm 9.1%, 全身型は、45.9 \pm 21.3% で有意な差がみられた ($p < 0.001$) (図 1)。

3) AChR α 67-76/MIR 抗体価を嚥下障害の有無に分けて解析した所、嚥下障害有り ($n=16$) は mean \pm SD は 52.0 \pm 18.7%, 嚥下障害無し ($n=6$) は、27 \pm 16.6% で有意な差がみられた ($p=0.01$) (図 1)。

考察

これまで、MG 患者における MIR 抗体に関する報告は、Tzartos ら⁴⁾、Lennon ら⁵⁾ 報告が散見されるが、その感度や疾患特性、及び、詳細な臨床的意義は不明であり、臨床応用には至っていない。今回、私達は、Tzartos ら⁴⁾の方法を改良して、眼筋型の一部と全身型 MG 患者のほとんどに AChR α 67-76/MIR 抗体が存在することを確認した。さらには、後ろ向き

研究ではあるものの、この AChR α 67-76/MIR 抗体と MG 症状の嚥下障害が相関することを示した。

結論

今後は、前向き研究を開始し、AChR α 67-76/MIR 抗体と MG 重症度の関係を検討すべきと考えられた。

文献

- 1) Lindstrom et al. Neurology 1976;26:1054-1059
- 2) Tzartos et al. J Neurol 1987;15:185-194
- 3) Tzartos et al. Proc Natl Acad Sci USA 1988;85:2899-2903
- 4) Tzartos et al Proc Natl Acad Sci USA 1982;79:188-192
- 5) Lennon et al. Neurology 1989;39:1069-1076

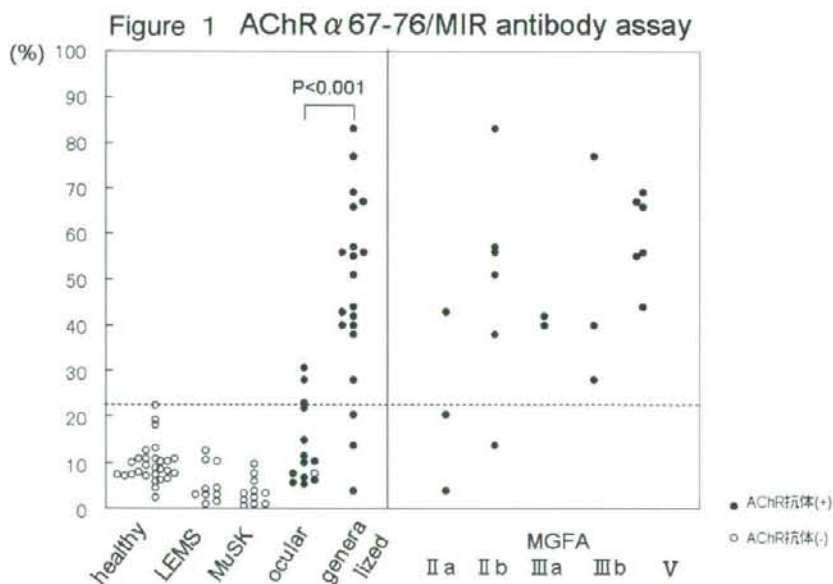
健康危険情報

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



重症筋無力症の筋組織におけるMHC-class Iの発現

研究分担者 吉川弘明¹⁾

共同研究者 岩佐和夫²⁾、石田千穂³⁾、本崎裕子³⁾、丸田高広⁴⁾、
古川 裕⁵⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)は、主にニコチン性アセチルコリン受容体に対する自己抗体が出現することにより神経筋接合部が障害され、発症する自己免疫疾患である。しかし、筋組織内に細胞浸潤を認めることがあり、筋炎を合併する症例も報告されている。この研究では、MGの筋組織内における免疫学的な現象について検討した。MGの生検筋を用いて、主要組織適合抗原複合体(MHC)に対する免疫染色、および浸潤細胞を確認する免疫染色を行った。MGでは10例中7例でMHC class Iに対する免疫染色で、集簇的または数個の筋細胞が染色され、10例中3例ではMHC class IIの発現も認めた。胸腺腫を伴った症例では、全例でMHC class Iの発現を認め、抗リアノジン受容体抗体も陽性であった。また、これらの症例では、抗CD45RO抗体や抗CD68抗体を用いた免疫染色で陽性となる浸潤細胞を筋組織内に認めた。MGの筋組織において、炎症または免疫学的な機序が働いている可能性が示唆された。

研究目的

重症筋無力症(MG)では、筋組織内に炎症細胞浸潤を認めることがあり¹⁾、胸腺腫を伴った症例では筋炎の合併も報告されている。今回、MGの筋組織における炎症や免疫学的背景について検討するために、主要組織適合抗原複合体(MHC)の発現や細胞浸潤の有無を確認するための免疫染色を行った。

研究方法

対象は、MG10例(男性3例、女性7例、平均年齢33.1歳、胸腺腫合併症5例、胸腺

腫非合併症5例)、対象疾患18例(多発筋炎6例、皮膚筋炎5例、封入体筋炎3例、末梢神経障害4例)で検討を行った。MG全例で抗アセチルコリン受容体抗体は陽性であった。また、血清CK値は、MG全例で正常であった。MGでは、胸腺(腫)摘除術の際に、同意を得て大胸筋の一部を生検、凍結標本作製した。対象疾患では、上肢または下肢骨格筋より生検を行った。ヘマトキシリン・エオジン(HE)染色の他に免疫染色(MHC-class I, II, リンパ球サブセット)を行った。抗体は抗HLA-A/B/C抗体(W6/32)、抗HLA-DP, DQ, DR抗体(CR3/43)、抗LCA抗体(PD7/26, 2B11)、抗CD45RO抗体(UCHL1)、抗CD8抗体(C8/144B)、

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

3) 国立病院機構天王病院 神経内科

4) 恵寿総合病院 神経内科

5) 福井県立病院 神経内科

抗 CD20 抗体 (L26)、抗 CD68 抗体 (KP1) を使用した。また、MG では、抗リアノジン受容体抗体の測定も sandwich EIA 法にて行った。

(倫理面への配慮)

各症例の筋生検は、同意を得た上で行った。

研究結果

胸腺腫合併 MG では、HLA-A/B/C 抗体による免疫染色で、全例集簇的に染色される筋組織が散見された。胸腺腫非合併の 2 症例では、一部の筋組織において陽性となっていた。MHC-class II に対する免疫染色では、胸腺腫合併 MG 3 例で陽性となる筋組織を認めた。浸潤細胞の免疫染色では、メモリー T 細胞およびマクロファージの筋組織内への浸潤を MHC class I の発現を認めた 7 例で認めた。抗リアノジン受容体抗体は、胸腺腫合併 MG の 5 例で陽性であった。

考察

MG の骨格筋における MHC-class I および class II の発現について報告した。MHC class I の発現については既に報告があるが²⁾、免疫学的な背景や機序については不明である。MG では、軽度ではあるが骨格筋内への細胞浸潤を認めることがわかっているが、神経筋接合部への特異的な浸潤は確認されていない¹⁾。しかし、このような細胞よりサイトカインが分泌され、MHC の発現が促された可能性が考えられた³⁾。また、筋炎では骨格筋へのストレスにより、MHC class I の発現が誘導されることが推定されており¹⁾、MG においても同

様な機序が背景にある可能性が考えられた。今回、MHC class II の骨格筋での発現が、胸腺腫合併 MG 例で確認された。このことは、骨格筋自身が抗原を免疫担当細胞へ提示しうる可能性を示しており³⁾、抗リアノジン受容体抗体を始めとする抗横紋筋抗体が胸腺腫合併 MG において、有意に認めることと関連する可能性が考えられた。

結論

胸腺腫合併 MG の筋組織において、炎症または免疫学的な機序が働いている可能性が示唆された。胸腺腫非合併例の一部でも、同様の変化がある可能性が推察された。

文献

1. Nakano, S., Engel, A.G., Neurology 43, 1167-1172. 1993
2. Zamecnik, J., Vesely, D., et al, Neuromuscul Disord 17, 935-942. 2007
3. Emslie-Smith, A.M., Arahata, K., et al, Hum Pathol 20, 224-231. 1989
4. Nagaraju, K., Casciola-Rosen, L., et al, Arthritis Rheum 52, 1824-1835. 2005
5. Curnow, J., Corlett, L., et al., J Neuroimmunol 115, 127-134. 2001
6. Wiendl, H., Lautwein, A., et al, J Neuroimmunol 138, 132-143. 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

AChR の MIR に対するモノクローナル抗体 (mAb35) が
神経筋伝達に及ぼす作用の検討

研究分担者 松尾秀徳¹⁾

共同研究者 福留隆泰¹⁾、中根俊成¹⁾、近藤誉之¹⁾、本村政勝²⁾

研究要旨

mAb35 はニコチン作動性アセチルコリンレセプター (nAChR) の α サブユニットの細胞外領域を認識するモノクローナル抗体で補体介在性に運動終板の nAChR を破壊し EAMG を発症させることが知られている。形態学的な知見は得られているが、電気生理学的に検討した報告は少ない。本研究は mAb35 をマウスに投与して神経筋伝達に及ぼす作用を微小電極法にて検討した。mAb35 は MEPP 振幅を低下させると共に EPP quantal content も減少させ、シナプス前後で神経筋伝達を阻害することが示された。

研究目的

mAb35 はデンキウナギの発電器官にあるニコチン作動性アセチルコリンレセプター (nAChR) をラットに免疫して得られるモノクローナル抗体で、nAChR の α サブユニットの細胞外にある main immunogenic lesion (MIR) を認識する。IgG サブクラス 1 に属し、ラットに免疫することにより運動終板では補体介在性に nAChR を破壊して実験的自己免疫性重症筋無力症 (EAMG) を発症させる。

本研究では mAb35 が神経筋伝達に及ぼす作用について微小電極法を用いて検討した。

研究方法

(1) 8-10 週齢の BKTO マウスの尾静脈へ 25 μ g、50 μ g および 100 μ g の mAb35 を静注した。25 μ g を 2 匹、50 μ g を 2 匹、100 μ g を 1 匹に静注した。静注後 36-48 時間で横隔膜神経筋標本を作成した。微小電極法を用いて静止膜電位、微小終板電位 (MEPP) および終板電位

(EPP) を記録し、EPP 記録を用いて quantal content (m) を求めた。一部の EPP 記録の際には高頻度 (40Hz) 反復神経刺激を行った (EPP 40Hz run-down)。

(2) 正常コントロールとして健康成人 3 名から得られた IgG10mg を用いて同様の記録を行った。また、抗 AChR 抗体陽性の重症筋無力症 (MG) 患者 (AChR-MG) 3 名、抗 MuSK 抗体陽性の MG 患者 (MuSK-MG) 3 名および抗 VGCC 抗体陽性の Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) 患者 2 名の IgG10mg を用いた結果と比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎神経医療センターの定める動物実験指針に基づいて行った。

研究結果

(1) 微小電極記録結果を表 1 に示す。MEPP 振幅 (mV) は 25 μ g 投与マウスで 0.51 ± 0.02 と 0.46 ± 0.01 、50 μ g 投与マウスで 0.74 ± 0.04 と 0.43 ± 0.04 、100 μ g 投与マウスで 0.58 ± 0.04 であった。EPP quantal content (m) は 25 μ g 投与マウスで 35.1 ± 2.3 、50 μ g 投与マウスで 30.0 ± 3.6 と 30.8 ± 1.9 、100 μ g 投与マウスで 18 ± 1.5 であった。25 μ g 投与マウスの 1 匹で EPP 記録はできていない。MEPP 振幅は正常コントロールと比較して著明に低下しており、投与量との相関は明らかでなかった。 m は正常コントロールと比較して 50 μ g 投与マウスと 100 μ g 投与マウスで減少しており、100 μ g 投与マウスでより顕著だった。

(2) EPP 40Hz run down を行うと、正常では EPP 振幅が漸減 (図 1) するが、LEMS 患者 IgG10mg を投与すると EPP 振幅は初期漸増 (early facilitation) する (図 2)。mAb35 を 50 μ g 投与したマウスで EPP 40Hz run-down を行ったところ、EPP 振幅の初期漸増 (図 3) を認め、LEMS 患者の IgG を投与した所見と類似していた。

表 1. 微小電極記録結果

	MEPP 振幅 (mV)	EPP (m)
Control (n=3)	1.35 ± 0.06	35.5 ± 2.9
AChR-MG (n=3)	$0.73 \pm 0.04^*$	39.9 ± 2.5
MuSK-MG (n=3)	$0.86 \pm 0.06^*$	38.6 ± 2.3
mAb35		
25 μ g	0.51 ± 0.02	Not recorded
	0.46 ± 0.01	35.1 ± 2.3

1) 長崎神経医療センター臨床研究部

2) 長崎大学医学部第一内科

50 μ g	0.74 \pm 0.04	30.0 \pm 3.6
	0.43 \pm 0.04	30.8 \pm 1.9
100 μ g	0.58 \pm 0.04	18.0 \pm 1.5

m : quantal content, * P <0.01

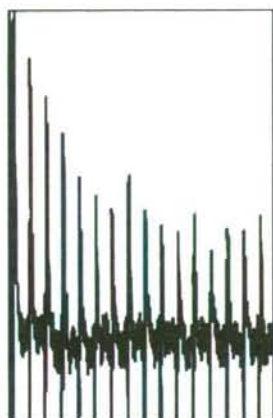


図 1. EPP 40Hz run-down (正常コントロール)

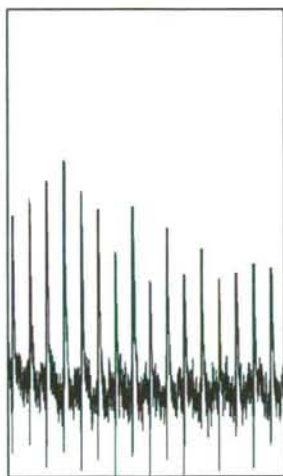


図 2. EPP 40Hz run-down (LEMS 患者 IgG 投与)

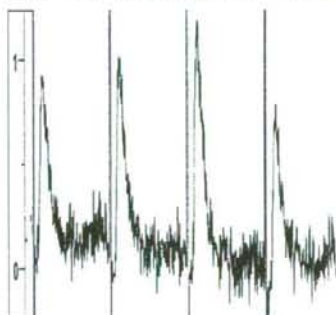


図 3. EPP 40Hz run-down (mAb35 投与)

考察

mAb35 投与により MEPP 振幅が低下した原因として運動終板での AChR 数の減少が考えられる。投与量間で低下の割合に差がないことから運動終板にある $\alpha 1$ サブユニットに対する作用はマウスにおいては 25 μ g で十分と考えられる。MG 患者の IgG を 10mg 投与した結果と比較しても低下の割合は大きく、mAb35 は MG 患者 IgG よりも強力に AChR を減少させると考えられる。

EPP quantal content (m) は 50 μ g 投与および 100 μ g 投与で減少していた。MG 患者 IgG10mg を投与した場合 m は有意差はないものの若干増加することから、25 μ g 投与においても m は減少していると考えられる。このことから m の減少は投与量に依存していると考えられる。mAb35 は神経性 nAChR の $\alpha 3$ や $\alpha 5$ サブユニットも認識することから、 m が減少する機序として mAb35 がこれらのサブユニットに作用することが考えられるが、神経筋接合部でこれらのサブユニットの存在は証明されていない。EPP 40Hz run-down 法で LEMS 患者 IgG10mg を投与した場合にみられる early facilitation を認めることから、 m が減少する機序は LEMS に類似していると考えられる。このことから m が減少する機序として mAb35 がムスカリン作動性の AChR に作用している可能性も考えられる。

筋電図検査で waxing を呈する MG の症例が稀に報告されているが、MG と LEMS の両者の特徴を惹起する mAb35 がその発現機序に関与している可能性が考えられる。

結論

- (1) mAb35 は MEPP 振幅を低下させると共に EPP quantal content (m) を減少させた。
- (2) m の減少は LEMS に類似した機序が考えられた。
- (3) mAb35 は神経筋接合部においてシナプス後とシナプス前の両者に作用して神経筋伝達を阻害した。

文献

なし

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

筋無力症における新規バイオマーカーの検討； 抗 Synaptophysin 抗体

分担研究者 吉川弘明^{1), 2)}

共同研究者 丸田高広^{1), 2), 3)}、高瀬文超¹⁾、吉川弘毅¹⁾、中村紗季¹⁾、琢磨寛孝¹⁾、
角 弘論¹⁾、枝廣茂樹¹⁾、岩佐和夫²⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) および重症筋無力症 (MG) において Synaptophysin (Syp) に対する抗体 (Syp Ab) の検出を試みた。LEMS 患者 23 名および MG 患者 22 名、正常対照 25 名を対象とした。血清から recombinant Syp を抗原とした ELISA 法で Syp Ab を検出した。その結果、LEMS 患者 6 名 (26%)、MG 患者 2 名 (9%) から Syp Ab が検出された。正常対照から同抗体は検出されなかった。SCLC 合併 LEMS では 9 例中 4 例 (44%) が Syp Ab 陽性であったが、SCLC 以外の悪性腫瘍合併 LEMS からは同抗体は検出されなかった。同抗体陽性 MG は全例胸腺腫合併例であった。Syp Ab は LEMS/MG および SCLC のバイオマーカーとなる可能性がある。

研究目的

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) では電位依存性カルシウムチャネル (VGCC) に対する自己抗体 (VGCC Ab) が病因の主役を演じると考えられている。しかし、LEMS の約 15% では VGCC Ab が検出されず、いわゆる seronegative-LEMS といわれる一群も存在する。その上、VGCC Ab 以外にも Synaptotagmin やムスカリン型アセチルコリン受容体 (M1) に対する抗体 (Stg Ab, M1 Ab) の存在が明らかになり、LEMS の病態に複数の免疫学的機序が関係している可能性がある。そこで我々は、シナプス関連タンパクである Synaptophysin (Syp) に着目し、LEMS において Syp に対する抗体 (Syp Ab) の検出を試みた。

研究方法

LEMS 患者 23 名および重症筋無力症 (MG) 22 名および正常対照 25 名を対象とした。LEMS 患者の内訳は、肺小細胞癌 (SCLC) 合併例 9 名、

SCLC 以外の悪性腫瘍 (胃癌、黒色種、悪性リンパ腫) 合併例 3 名、悪性腫瘍未検出例 11 名であった。MG 患者の内訳は、胸腺腫合併例 11 名、非合併例 11 名であった。

上記対象において、recombinant Syp を抗原とした ELISA 法で Syp Ab を検出し、正常対照の平均 + 3x 標準偏差を超えるものを Syp Ab 陽性と定義した。

Syp Ab 陽性例では、ウェスタンブロット (WB) 法にて、血清とラット脳 Syp が結合するかを調べた。

研究結果

ELISA 法にて LEMS 患者 6 名 (26%)、MG 患者 2 名 (9%) から Syp Ab が検出された。一方、正常対照から同抗体は検出されなかった。また、WB 法では、ELISA 法で Syp Ab 陽性患者血清が生体の Syp に対しても結合する事を確認した。

Syp Ab 陽性 LEMS は全例男性であった。MG では男女 1 例ずつ陽性を呈した。

SCLC 合併 LEMS では 9 例中 4 例 (44%) が Syp Ab 陽性であった。悪性腫瘍未検出 LEMS では 11 例中 2 例 (18%) から同抗体が検出された。一方、SCLC 以外の悪性腫瘍合併 LEMS からは同抗体は検出されなかった。胸腺腫合併 MG では 11

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

例中2例(18%)がSyp Ab陽性であった。一方、胸腺腫非合併MGからは同抗体は検出されなかった。

VGCC Ab陽性LEMSでは15例中7例(46.7%)からSyp Abが検出された。一方、VGCC Ab陰性LEMS(いわゆるseronegativeLEMS)でも6例中1例(16.7%)からSyp Abが検出された。一方Syp Ab陽性MGは全例、アセチルコリン受容体(AChR)、リアノジン受容体(RyR)、ジヒドロピリジン受容体(DHPR)に対する抗体が全て陽性であった。

考察

Syp AbはSCLC合併例での検出率が44%と高く、SCLC以外の悪性腫瘍合併例では検出されなかった。このことから、Syp AbはLEMSにおけるSCLCのバイオマーカーとなる可能性がある。また、悪性腫瘍未検出2例からも同抗体が検出された。LEMSでは癌の発見に数年先行して筋無力症状を発症する事がある。特にSyp Ab陽性では、LEMS診断時にSCLCが発見されなくても、その後肺癌が発現する可能性があることを考慮すべきである。

Sypはシナプス小包に存在し、アセチルコリン放出に直接関与するタンパクである。今回、seronegativeLEMS1例からもSyp Abが検出された。このことは、Syp Abが単なるLEMSあるいはSCLCのバイオマーカーとなるのみでなく、LEMSの病態自体に直接修飾を与えている可能性を示唆している。

またMGでは多種類の神経筋接合部タンパクに対する抗体を有する一群があり複数の免疫学的要因が修飾しあっている可能性がある。

結論

LEMSあるいはMGから特異的にSyp Abを検出した。Ayp AbはLEMS/MGおよびSCLCのバイオマーカーとなる可能性がある。

文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願(2009-13654号)；

吉川弘明、丸田高広、角弘論：肺癌、肺癌合併LEMS及びLEMSの検査方法

実用新案登録：なし

重症筋無力症に対する胸腺摘出術後の抗アセチルコリンレセプター抗体価の変動に関する検討

研究分担者 藤井義敬¹⁾

共同研究者 彦坂 雄¹⁾、矢野智紀¹⁾、佐々木秀文¹⁾

研究要旨

重症筋無力症に対する胸腺摘出後に、抗アセチルコリンレセプター抗体価(以下、抗 AChR 抗体価)が上昇する例があることから、我々は過去の重症筋無力症に対する胸腺摘出術施行症例を retrospective な解析を行った。対象症例 48 例中、18 例において術後抗 AChR 抗体価が術前と比べ 10%以上の上昇がみられた。個々の症例を検証したところ、手術侵襲と術後の抗 AChR 抗体価上昇に関連を疑わせる症例を認めた。

研究目的

重症筋無力症に対する胸腺摘出術は、標準治療として認められているが、術後に抗AChR抗体価が上昇する症例が散見される。今回我々は、過去の重症筋無力症に対する胸腺摘出術施行症例を見直し、特に術後抗AChR抗体価が上昇する症例に着目し、それらの臨床的特徴を明らかとすることを目的とした。

対象と方法

2004年1月から2008年10月までに当科で行われた、重症筋無力症に対する胸腺摘出術(重症筋無力症合併の再発胸腺腫に対する切除術を含む)を受けた全患者48名(男20名、女28名 平均47.25±12.37歳)を対象とした。手術適応は、胸腺腫合併は全例、非合併例は70歳

未満で全身型、抗 AChR 抗体陽性で抗コリンエステラーゼ阻害薬ではコントロール不良の症例とした。

データを簡略化するために、抗 AChR 抗体価を術前3ヶ月間、術後3ヶ月間以内、術後3ヶ月～12ヶ月以内、術後12ヶ月以上の四期間に分け、それぞれの期間の抗体価の平均値で評価した。年齢、性別、病理組織型(Minimal Change 群、Hyperplasia 群、Thymoma(再発を含む)群)で分類し、術前治療、術前の症状(MGFA 重症度分類)を検討し、Thymoma 群については、WHO 病理分類、正岡の病期分類についても検討した。

結果

術前の平均値を基準とし、術後の各期間に抗 AChR 抗体価 10%以上の上昇が見られた症例を抽出した。術後 3 ヶ月間

1) 名古屋市立大学医学研究科病態外科学講座
腫瘍・免疫外科学