

のみの一時的な上昇を示した例が5例、術後1年以内は上昇していてその後、低下した例が5例、術後1年以上持続的に上昇していた例が3例、その他上記の部類に属さない例が5例であった。これら上昇例は Minimal Change 群7例中2例、Hyperplasia 群15例中6例、Thymoma 群26例中10例であった(表を参照)。その他、術前治療、術前の症状、WHO 病理分類、正岡の病期分類については、特定の傾向を認めなかった。

次に、術後に抗 AChR 抗体価が顕著に上昇した症例を示す。【症例1】51歳男性、胸腺腫(正岡Ⅲ期、WHO 病理分類 B2+B3)合併の重症筋無力症(MGFA class I)にて、拡大胸腺胸腺腫摘出術+肺部分切除と術後放射線療法を施行。術後3ヶ月目に抗 AChR 抗体価が160nmol/l まで上昇(術前は14 nmol/l)した。術後1年後に胸腺腫再発に対し化学療法を行い、一時、抗 AChR 抗体価は、15nmol/l まで低下した。初回手術から約2.5年後に再発播種巣の切除術を行ない、その後、抗 AChR 抗体価が再び上昇し、150nmol/l に達した。【症例2】胸腺腫合併の重症筋無力症(MGFA class I)にて 他院において拡大胸腺胸腺腫摘出術、腕頭静脈、心膜部分切除を施行された。その後、局所再発と胸腔内播種を認め、当院にて手術施行するも、切除不能であった。術後抗 AChR 抗体価が160 nmol/l に上昇し(術前は5.4 nmol/l)、症

状も悪化した。【症例3】53歳女性、胸腺腫(正岡Ⅲ期、WHO 病理分類 B2)合併重症筋無力症(MGFA class II b)にて拡大胸腺胸腺腫摘出術を施行。心嚢浸潤あり不完全切除であった。術後クリーゼとなり、ステロイドパルス療法を施行した。抗 AChR 抗体価は250 nmol/l に達した(術前は150 nmol/l) (図を参照)。

考 察

重症筋無力症に対する胸腺摘出術後の抗 AChR 抗体価の上昇の機序は明らかでないが、提示した三症例に注目してみると、播種巣の切除など胸腺と関係のないものも含まれており、これらの症例では手術侵襲により、炎症性サイトカイン(Lymphotoxin、IL-6など)が産生され、これが抗 AChR 抗体価の増加に関与した可能性が考えられた。

結 論

1. 重症筋無力症にて対し、胸腺摘出術を行った全48例中の18例において、術後抗 AChR 抗体価の上昇がみられた。胸腺腫を合併した26例中では、10例で術後抗 AChR 抗体価の上昇を認めた。
2. 手術侵襲と抗 AChR 抗体価の上昇に関連を疑う症例を認めた

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

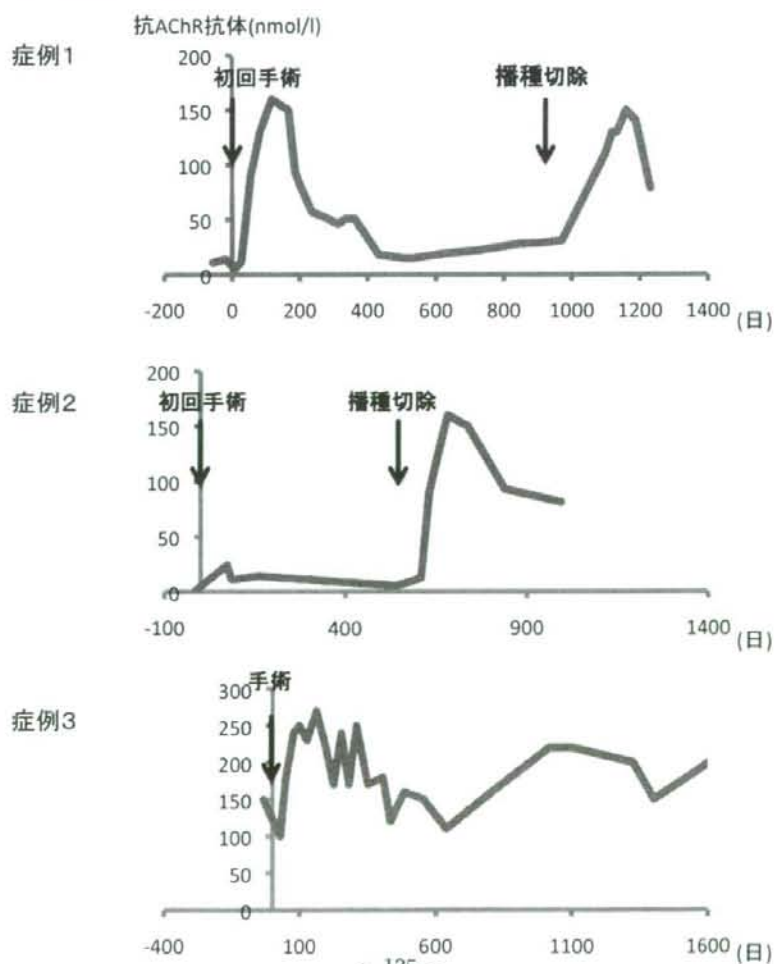
表:術後抗AChR抗体価上昇症例のまとめ

術前の平均値を基準とし、術後のそれぞれの期間の平均値が10%以上の上昇がみられた症例を抽出

	症例数	術後、抗AChR抗体価が上昇した症例数の合計	少なくとも術後3ヶ月間上昇	少なくとも術後1年間上昇	術後1年間以上上昇	分類不能
Minimal change	7 (5,2)	2 (2,0)	1 (1,0)	1 (1,0)	0	0
Hyperplasia	15 (3,12)	6 (1,5)	3 (1,2)	1 (0,1)	0	2 (0,2)
Thymoma	26 (12,14)	10 (3,7)	1 (1,0)	3 (1,2)	3 (1,2)	3 (0,3)
合計	48 (20,28)	18 (6,12)	5 (3,2)	5 (2,3)	3 (1,2)	5 (0,5)

括弧内は男女別の数

図:術前後における抗AChR抗体価の変動



胸腺腫術前後の抗アセチルコリンレセプター抗体の変化と術後重症筋無力症発症の関連

研究分担者 藤井 義敬¹⁾

共同研究者 中島 淳²⁾

研究要旨

胸腺腫全摘術を施行した後にはじめて重症筋無力症 (MG) を発症する病態は post-thymectomy myasthenia gravis (PTMG) として知られている。本研究では胸腺腫切除 67 症例について、術前術後の抗アセチルコリンレセプター抗体価 (ARAB) と術前術後の MG 発症との関連について検討した。術前から MG を合併した症例では術前 ARAB は 12 例全例で高値、術前 MG 非合併例では 55 例中 13 例 (24%) が高値であった。PTMG は 55 例中 5 例発症したが術前 ARAB 高値例では 3 例 (23%)、ARAB 陰性例では 2 例 (4.8%) であり、有意に術前 ARAB 高値例で PTMG の頻度が高かった。術前 ARAB 陰性、PTMG 発症例の 2 例とも MG 発症時は ARAB 高値であった。一方、術前 ARAB 高値、MG 非合併例については MG 発症の有無にかかわらず ARAB は高値が続いた。

研究目的

胸腺腫と重症筋無力症 (MG) に関連があることは周知であり、胸腺腫を伴う MG では正常胸腺には退縮所見以外に何ら病理学的変化を認めないことが多く、胸腺腫の存在そのものが MG 発症のメカニズムに関与していると考えられている。

MG を伴う胸腺腫に対しては腫瘍の治療と MG の治療の目的で胸腺全摘術が行なわれるが、一方術前 MG を発症していない胸腺腫症例が腫瘍切除術を受けた後に MG を発症する病態が知られており、post-thymectomy myasthenia gravis (PTMG) と呼ばれている。

胸腺腫を伴う MG 患者の血清抗アセチルコリンレセプター抗体 (ARAB) は高値である事

が知られている一方、術前 MG を合併していない胸腺腫症例の中にもこの ARAB が高値を示すものがあることが知られている。われわれは胸腺腫患者の手術前後における ARAB 値と MG 発症の関連性について検討を行なった。

対象と方法

1994 年から 2007 年の間に東京大学医学部附属病院で胸腺腫の切除手術を受けた 67 症例を対象とした。術前および術後に血清 ARAB を測定した。ARAB として抗アセチルコリンレセプター結合抗体を RIA 法で測定、0.3 nmol/L 以下を正常値、0.3 nmol/L を超える値を異常高値と定義した。術前および術後に MG 発症の有無について診断を行なった。問診・理学所見において MG が疑われた場合、エドロフォニウムテスト、筋電図によって確定診断を行なった。

胸腺腫に対しては胸骨正中切開下拡大胸腺全摘術を全例に施行した。浸潤型胸腺腫に対し

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、腫瘍・内分泌学

2) 東京大学大学院医学系研究科 臓器病態外科学講座 呼吸器外科

ては近隣臓器合併切除を行なった。胸膜播種を伴う症例に対しては一側胸膜肺全摘による肉眼的完全腫瘍切除(N=2)または播種巣の可及的切除(N=2)を施行した。術後3~6ヶ月毎にフォローアップし、腫瘍の再発の有無、およびMG発症または症状の変化について観察した。なお、コントロールデータとして胸腺嚢胞または胸腺癌の術前ARAB値を測定した。(倫理面への配慮:このretrospective studyは「No. 1780 術前重症筋無力症を伴わない胸腺腫手術症例における術後重症筋無力症発症の後ろ向き解析」として、東京大学医学系研究科倫理委員会の許可のもとに行われた。)

研究結果

67例の胸腺腫症例について解析を行なった。MGを術前から合併例していたものは12例(18%)、非合併例は55例(82%)であった。MG合併の有無と正岡病期、WHO組織分類との関連については有意な傾向は認められなかった。ARAB高値の割合はMG合併例で12例全例、MG非合併例で13例(24%)であった。一方コントロール(胸腺嚢胞・胸腺癌症例)のARAB値は11例いずれも正常範囲であり、3グループの間で有意差が認められた($p<0.0001$)。

術前MG非合併胸腺腫例55例中5例でPTMGを発症した。術後から発症までの期間は3~46ヶ月であった。5例中1例(IVa期症例)に胸腺腫の再発が認められたが、他の4例では再発は明らかでなく、PTMGの発症時期と胸腺腫再発については明らかな関連が認められなかった。

術前ARAB高値でPTMGを発症したのは13例中3例(23%)、術前ARAB正常値でPTMGを発症したのは42例中2例(4.8%)であり、術

前ARAB高値の胸腺腫症例において、有意にPTMG発症頻度が高かった($p=0.045$)。

術前ARAB正常値でPTMGを発症した2例はMG発症時にはARAB高値であった。また、術前ARAB高値、MG非合併例においては術後MG発症の有無にかかわらず、ARAB高値が経過中持続していた。術前MG合併胸腺腫例においても、術後はARAB高値が経過中持続していた。

結論

胸腺腫手術症例において、術前術後のARAB値とMG合併の有無、PTMG発症との関連について検討を行なった。67例中12例が術前MG合併、55例の術前非合併例のうち5例にPTMGが発症した。術前ARABは術前MG合併例全例、MG非合併例55例中13例で高値であった。

術前無症状、ARAB値高値の症例ではARAB陰性の症例と比べると有意にPTMGを発症する危険が高かった。術前MG合併例、およびPTMG例ではいずれもARAB高値となったが、術前MG非合併、ARAB高値症例はPTMG発症の有無にかかわらず術後もARAB高値が続いた。

文献

Nakajima J, Murakawa T, Fukami T, et al. Ann Thorac Surg 86: 941-945, 2008

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

研究協力者 野村芳子

共同研究者 八森 啓、長尾ゆり、木村一恵、瀬川昌也

研究要旨

小児 MG の全身型、11 歳以上の発症例ではステロイド剤に抵抗し、胸腺摘除術 (Thx) を要する症例がある。Thx が施行された 15 例 (女 13、男 2) に関して報告する。Thx の効果は、最終受診時の状況にて、完全寛解・症状ほぼ消失 (I 群) 8 例、眼症状軽度残 (II 群) 2 例、眼症状中等度残 (III 群) 1 例、全身症状残 (IV 群) 3 例であった。Thx の年齢は IV 群で最も高く、発症から Thx までの期間も IV 群で長かった。Thx 前の MGFA はほぼ同じで I 群の半数は術後 1 ヶ月以内に、半数はその後効果が生じた。Thx 前後の抗 AChR 抗体は必ずしも一定の経過を示さなかった。胸腺病理は過形成が多かった。全例中 3 例にて種々の自己免疫疾患の合併、1 例にて Thx 15 年後に悪性腫瘍を発症した。これらの結果は MG の病態の多様性も示唆し、今後の課題である。Thx の長期予後につき MG のみでなく、免疫系全般に対する影響についての検討も必要である。

研究目的

これまで我々は小児重症筋無力症 (MG) について研究してきており、治療に関しては臨床型、発症年齢による特徴を有することを報告してきている。小児 MG に多い潜在性全身型の症例ではステロイド剤が有効であるが、全身型、11 歳以上の発症例ではステロイド剤に抵抗し、胸腺摘除術 (Thx) を要する症例がある¹⁾。今回我々は当院を受診した小児期発症 MG の患者において Thx が施行された症例に関して報告する。

研究方法

当クリニックを受診した小児期発症の MG 303 例の内、Thx を受けた 15 例の臨床的特徴

を後方視的に解析した。Thx の効果は、最終受診時の状況にて、完全寛解・症状ほぼ消失 (I 群)、眼症状軽度残 (II 群)、眼症状中等度残 (III 群)、全身症状残 (IV 群) の 4 群に分け、Thx 前後で MGFA にて判定した。Thx の術式は、12 例は transsternal 拡大 Thx で、最近の 1 例は胸腔鏡下、2 例は縦隔鏡下にて行われた。

(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

これら 15 例 (女 13 例、男 2 例) の概要を表

瀬川小児神経学クリニック

1に示す。発症年齢は3歳未満3例、3歳以上6歳未満1例、6歳以上11歳未満6例、11歳以上15歳未満4例、15歳以上1歳未満1例であった。

臨床型は全身型14例、潜在性全身型1例であった。

Thxの年齢は8歳5ヶ月から31歳5ヶ月で、MG発症からThxまでの間隔は3ヶ月から24年8ヶ月であった。

(表1)

case	gender	onset of MG	clinical type	age of Thx	onset - Thx	胸腺病変	発症年齢(年齢) ± 標準偏差 (n)	multifocal MG / other
1	F	1y3m	G	25y11m	24y6m	hyperplasia OC + (25y)	25y6m (2y6m)	o-nj +
2	F	2y	G	14y6m	12y6m		22y7m (8y7m)	遠隔o
3	F	2y4m	G	10y2m	7y11m		28y1m (17y1m)	-i +
4	F	3y	G	12y6m	9y6m	hyperplasia +	27y11m (14y6m)	mild o
5	F	8y	G	24y2m	18y6m	hyperplasia + thymus	23y16m (17y7m)	o-gj +
6	F	8y2m	G	8y6m	5m		8y7m (2m)	better
7	F	8y	G	11y3m	2y6m	hyperplasia + OC + (12y)	11y2m (1y)	非観
8	M	9y6m	G	11y6m	2y1m	hyperplasia (60y)	18y7m (8y7m)	complete remission
9	F	9y6m	G	10y6m	1y	hyperplasia (25y)	12y16m (2y16m)	o
10	F	10y6m	LG	14y6m	4y		28y6m (14y)	mild o
11	F	11y	G	12y11m	1y11m	hyperplasia - tumor - (16y)	12y26m (11m)	good
12	F	12y	G	13y6m	1y6m		22y7m (10y7m)	neck weak
13	M	13y	G	14y6m	1y6m	hyperplasia (16y)	28y6m (14y)	complete remission
14	F	14y6m	G	16y3m	1y11m	hyperplasia	31y8m (16y8m)	-i +
15	F	17y	G	31y6m	14y6m	hyperplasia	32y7m (21y2m)	neck weak

o: 全身型, LG: 潜在性全身型, OC: germinal center; Gj: thymusの萎縮; +: complications or other disease; o: 縦隔鏡下, g: 縦隔鏡, n: 全身鏡下

I (8例)、II (2例)、III (1例)、IV (3例) 群間の MG 発症年齢、Thx の年齢、発症から Thx までの期間は表2の如くであった。Thx の年齢はIV群で最も高く、発症から Thx までの期間もIV群で長かった。

(表2)

	胸腺摘除術と予後 (14例*)			
	MGの発症年齢(歳)	Thxの年齢(歳)	発症-Thxの期間(年)	Thx-現在(年)
完全寛解・ほぼ消失 (8)	9.79 ± 4.86 (2y4m-17y)	14.57 ± 6.74 (8y6m-31y6m)	4.8 ± 4.8 (2m-14y6m)	11.35 ± 7.52 (11m-21y2m)
軽度残 (2)	6.21 ± 4.21 (2y-10y4m)	14.46 ± 0.05 (14y6m, 14y6m)	8.25 ± 4.25 (4y, 12y6m)	11.04 ± 2.96 (14y, 8y1m)
軽度残 中等度残 (1)	8y9m	10y9m	1y	2y1m
全身症状残 (3)	7.08 ± 4.44 (1y2m, 8y, 12y)	21.19 ± 5.55 (20y11m, 24y2m, 25y6m)	14.11 ± 9.62 (4y, 18y6m, 18y6m)	4.69 ± 3.83 (2y6m, 1y7m, 13y1m)

Thx: 胸腺摘除術 * 1例はThx直後までのフォローで、この解析では除く

Thx 前の MGFA は I-IV 群に大きな差はなかったが、後は I,II 群にて改善、III,IV 群はほぼ変化がなかった (表3)。I群の半数は術後1ヶ月以内に、半数はその後効果が生じた。

(表3)

Thymectomy前後の変化 (MG FA分類)

	発症年齢	Thx前	Thxの年齢	Thx後	
				術後1ヶ月以内	その後
完全寛解・ほぼ消失 (8)	12y	II-III	14y6m	0	0
	8y6m	IIIa-IIIa	11y6m	IIa	6m後 0
	11y	IIIa	12y1m	0	0
	8y2m	II (III)	8y5m	0	0
	2y	増悪 II (III)	12y6m	II	1年後 I-0
	2y4m	増悪 IIIa	10y3m	IIIa	I
軽度残 中等度残 (2)	17y	増悪 IIIa	31y6m	IIIa	I
	14y4m	II	16y2m	I	4年後 IIIa
	10y6m	I	14y6m	I	I
軽度残 中等度残 (1)	9y9m	II	10y9m	II	6m後 IIIa, 1年後 I
全身症状残 (3)	12y	IIIa-IIIa	13y6m	IIIa +	4m後 II, 8m後 I
	1y3m	増悪 IIIa	25y11m	IIIa	IIIb
	8y	高々残 II	24y2m	IIIa	IIIa

Thx: 胸腺摘除術, n.a.: information not available

術式による差は胸腔鏡下、縦隔鏡下の手術の数が少なく、follow-up 期間も短く判定は困難であった。

Thx 前後の抗 AChR 抗体の変化を表4に示す。Thx 後低下する例もあったが必ずしも一定の経過を示さなかった。IV群の2例は前陰性、内1例は後も陰性、他例の情報なし。他の1例は前情報なしであったが後軽度上昇した。

(表4)

Thymectomy前後の抗AChR抗体の変化

	Thx前	Thx後
完全寛解・ほぼ消失 (8)	正常 (2人)	① 正常 ② 正常, 6y9m後 上昇 (0.7-0.9)
	軽度 (10-15) 高価 (1人)	1m-6y後 減少 (5)・6y21y後 上昇 (70-26)
	中等度 (25) 高価 (1人)	3ヶ月後 (16)・5年後まで正常 (10-40)
	高価 (60-130) 高価 (2人)	① 寛解より前 (22-24) ② 寛解不安定, 6年後まで中々減 (26-40) ③ 3ヶ月後減 (16)
	n.a. (1人)	
	軽度残 中等度残 (2)	n.a. (2人)
軽度残 中等度残 (1)	160-580	寛解の中減 (400-75) 1年後 96, 2年後 86
全身症状残 (3)	正常 (2人)	① 正常, 2y6mまで ② n.a.
	n.a. (1人)	1年後正常, 以後6y4m間正常・軽度上昇 (2.3-2.8)

n.a.: information not available

胸腺病理は表5の如くで、過形成が多かった (情報があつた10例中7例)。

(表 5)

胸腺病理と予後

完全寛解・ ほぼ消失 (4)	過形成	4
	正常	2
	i.n.	2
眼症状 軽度残 (2)	i.n.	2
眼症状 中等度残 (1)	過形成	1
全身症状残 (3)	過形成, GC+	1
	退縮胸腺	1
	i.n.	1

i.n. information not available 予後診断から隠れた1例は過形成, GC+

全例中 3 例にて種々の自己免疫疾患の合併をみ、1 例にて Thx 15 年後、悪性腫瘍を発症した。

考察

小児 MG の Thx に関しては一定の見解は無い。少数例における検討で発症から胸腺摘除までの期間が短い例の子後が良いとの報告がある。今回の我々の結果もそれを支持するものであった。

Thx の効果は大部分の例で良好であったが、全身症状を残した 3 例中 2 例が seronegative であった (他の 1 例は前の情報がなかった)。これは、MG の病態の多様性を示唆すると言えるが、胸腺病理では Thx 有効群と共通であった。今後の検討課題と言える。

全例中 3 例にて種々の自己免疫疾患の合併、1 例にて Thx 15 年後に悪性腫瘍を発症した。

若年における胸腺摘除に関して他の免疫系

への影響についても、長期経過の検討を要する。

今回我々が検討した症例は 1970 年代から最近までの症例であり、この間における MG の治療法には変遷があり、また当院以外での治療例もあり、一定の条件下での比較が困難であった。

結論

小児 MG で Thx はステロイド抵抗性の全身型に有効であることが多い。病態とも関連付け、さらに詳細な検討を要する。その長期予後につき MG のみでなく、免疫系全般に対する影響についての検討も必要である。

文献

- 1) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, Segawa M, Kimura K, Segawa M: Childhood myasthenia gravis in Japan - clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 31 (5-6): 201-205, 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

重症筋無力症患者における制御性 T 細胞と胸腺 IL-17 細胞の解析

班員 梶 龍兒¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾, 中根俊成⁵⁾, 三ツ井貴夫¹⁾, 中川靖士²⁾, 近藤和也³⁾,
高浜洋介⁴⁾

研究要旨

重症筋無力症(Myasthenia Gravis, MG)は神経筋接合部を標的とする自己免疫疾患で、大部分の患者において抗アセチルコリン受容体抗体を認める。MG では、胸腺病変の合併や、一部ではあるが胸腺摘出術の有効性から、発症に胸腺が深く関与していると言われている。今回我々は、自己免疫疾患の発症に関与するといわれている制御性 T 細胞 (Treg) と、IL-17 を産生する Th17 細胞 (Th17) の 2 つのヘルパー T 細胞に着目して、患者サンプルを解析し、MG の病態への関与を検討した。当院で胸腺摘出術を施行された胸腺凍結標本を用い、免疫組織染色を行ったのち、共焦点レーザー顕微鏡による多重蛍光解析を用いて Foxp3 ならびに IL-17 の発現を確認した。また末梢血リンパ球中の CD4+CD25+細胞数の比較検討も行った。その結果、Treg は MG の有無に無相関であったが、MG を有する胸腺で、IL-17 のシグナルが優位に増加していることを見出した。また IL-17 のシグナルと臨床像の間には関連がみられなかったが、MG を有する胸腺では、年齢が高くなるにつれ、胸腺内 IL-17 シグナルは高くなる傾向にあった。

研究目的

これまで我々は、当院における重症筋無力症 (MG) 患者の疫学や臨床像について報告を行ってきた¹⁾。MG 患者では胸腺腫や過形成などの胸腺異常を高率に合併し、一部の患者においては胸腺摘出術により、症状の著明な改善を認めることより、MG の病態に胸腺が何らかの関わりを持っていると認識されている。また胸腺には、アセチルコリン受容体様構造をもつ筋様細胞が存在し、何らかの原因によりヘルパー T 細胞が感作され、自己免疫が惹起されると推定されている。近年、免疫寛容に重要な T 細胞 (Treg) や、IL-17 を産生する Th17 細胞 (Th17) のなど存在が知られるようになってきた。MG の発症において T

細胞が重要な役割を担っていると考えられているが、これまで MG 患者胸腺における Treg の一定した報告はなく、Th17 については全く知られていない。今回我々は、MG 患者胸腺における Treg と Th17 の発現を解析することにより、MG の病態にどのように関与しているか検討を行った。さらに、胸腺で高産生がみられた IL-17 について、年齢や臨床経過との相関を検討した。

- 1) 徳島大学神経内科
- 2) 徳島大学胸部・内分泌・腫瘍外科
- 3) 徳島大学臨床腫瘍医療学
- 4) 徳島大学疾患ゲノム研究センター遺伝子実験施設
- 5) 長崎神経医療センター神経内科・臨床研究部

研究方法

対象として 1986 年から 2008 年の間、当施設にて胸腺摘出術を施行された 50 例の胸腺凍結標本を用いた。内訳は MG 非合併 26 例 (① 子供の胸腺 8 例, ② 成人の胸腺 18 例) と MG 合併 24 例 (③) で, MG 非合併例については心臓血管手術もしくは胸腺腫のため, 胸腺摘出を要した症例で, MG 合併例はすべて抗アセチルコリンレセプター抗体陽性で, 術前にステロイドや免疫抑制剤を投与されている症例は除外した。また胸腺腫群では腫瘍周辺の正常胸腺部分を解析に用いた。これらの胸腺から得た凍結組織切片について, CD4, CD8 に加え, Foxp3 または IL-17 に対する抗体を用い, 免疫染色を行った。その後, 共焦点レーザー顕微鏡にて多重蛍光解析を行った。また Foxp3 の細胞数と IL-17 のシグナルを, ImageJ による画像処理にて胸腺髄質部と皮質部に分けて定量化し (Foxp3 陽性細胞数/mm² と IL-17 のシグナル pixels/mm²), 3 群間での比較検討を行った。また末梢血を用い, 健常者 12 例と MG 患者 12 例について, フローサイトメトリにより, CD4 と CD25 の染色を行った後, 両群の CD4+CD25+細胞数を比較検討した。臨床像と胸腺における IL-17 あるいは年齢と胸腺における IL-17 シグナルの相関を評価するため, 回帰分析と Spearman の順位相関の解析を行った。臨床像については, 手術前の抗体価ならびに MG-ADL スコア, 手術前後での抗体価とスコアの推移に注目した。

(倫理面への配慮)

徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会において, 本研究 (『重症筋無力症における胸腺の

免疫学的検討』) の承認を取得している。

研究結果

- 1) 新生児胸腺において CD4/CD8 により髄質と皮質領域を同定した。CD4+T 細胞の核内に Foxp3 のシグナルを認める細胞 (Foxp3+細胞) を Treg と同定した。
- 2) いずれの群においても皮質より髄質に Treg を多く認めた。小児胸腺 (①) で, Foxp3+細胞は最も多くみられ, 成人胸腺 (②) では半減していたが, MG を有する胸腺 (③) と比べ, 有意差は認めなかった。
- 3) 末梢血でも CD4+CD25+細胞数に異常は認めなかった。
- 4) また新生児胸腺において CD4+T 細胞の一部と皮質の CD4+CD8+T 細胞に IL-17 のシグナルを認めた。
- 5) いずれの群においても皮質より髄質に IL-17 のシグナルを多く認めた。小児胸腺 (①) で, IL-17 のシグナルが最も多くみられ, 成人胸腺 (②) では減少していたが, MG を有する胸腺 (③) で, 有意差に増加していた。
- 6) 臨床像と胸腺における IL-17 シグナルに関連は認めなかった。
- 7) MG 非合併患者の胸腺では, 年齢が高くなるにつれ, IL-17 シグナルが低くなっていたが, MG 合併胸腺では年齢が高くなるにつれ, IL-17 シグナルが高くなっていた。

考察

これまで MG の胸腺では Treg が減少したり, あるいは量的異常はないものの, Treg の機能が低下しているという報告があるが, 今回の

研究では Treg の量的な異常が MG の発症に関与しているとは言い難い結果であった。

また胸腺での IL-17 増加については、なぜ増えているのか（胸腺内で産生が増加しているのか、あるいは末梢から流入してくるのか）、また MG の病態にどのように関与しているのかさらに検討が必要である。

Treg/Th17 のバランスシフトは近年いわれている高齢発症 MG の原因のひとつになっている可能性があると思われた。

結論

MG の病態に胸腺 IL-17 が関わりをもつ可

能性が示唆された。

文献

1. Matsui N, et al. Increasing incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and psychiatry* 2009 (in press)

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

サルモネラ属菌によるギラン・バレー症候群発症への関与

研究分担者 神田 隆¹⁾

共同研究者 古賀道明¹⁾、山城知恵美¹⁾、高橋正樹²⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群 (GBS) では、多くの先行感染病原体が症例報告という形で報告されているものの、それら病原体が実際に GBS を惹起しているかは慎重に判断すべきである。今回、われわれはサルモネラ属菌腸炎後に発症した、抗ガングリオシド抗体陽性の GBS 症例を経験した。カンピロバクター腸炎後 GBS の発症機序として証明されている「分子相同性」の観点から、サルモネラ属菌が GBS を惹起したか検証した。血中抗サルモネラ属菌抗体が陽性であったのは、GBS 135 例中 1 例 (0.7%)、Fisher 症候群 32 例中 1 例 (3%) のみで、BBE 5 例と健常者 104 例は全例陰性であった。さらに GBS 症例から分離されたサルモネラ属菌のリポ多糖上にガングリオシド様構造は検出されなかった。さらに、サルモネラ属菌分離 GBS 症例で検出された抗ガングリオシド抗体は、サルモネラ属菌のリポ多糖と交差反応性はみられなかった。以上の結果から、GBS 症例の一部ではサルモネラ腸炎の先行がみられるものの、その頻度は非常に低く、「分子相同性」の観点からは、自験例でサルモネラ属菌が GBS の発症に関与したとは考えづらい。

研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) は各種感染症を契機に発症する自己免疫性末梢神経疾患である。非常に多くの先行感染病原体が症例報告という形で報告されているものの、それら病原体が実際に GBS を惹起しているかは慎重に判断すべきである。サルモネラは腸チフスやパラチフスの原因菌である *Salmonella Typhi* や *S. Paratyphi-A* と、食中毒を生ずるサルモネラ属菌とに分けられる。今回、われわれはサルモネラ属菌腸炎後に発症した GBS 症例を経験した。*Campylobacter jejuni* 腸炎後 GBS の発症機序として証明されている「分子相同性」の観点から、サルモネラ属菌が GBS を惹起したか検証した。さらに、サルモネラ属菌の先行感染頻度を血清学的に検討した。

症例

23 歳女性。水様性下痢が 3 日間持続、その約 3 週間後、四肢の脱力感と歩行時のふらつき、しゃべりにくさ、複視が出現、日ごとに症状が増悪するため当科緊急受診。受診時、意識障害 (JCS-1) と両眼外転制限、両側眼瞼下垂、呂律緩慢があった。四肢筋力は上肢優位に MMT 4 レベルと低下し、腱反射は上肢正常で両下肢では亢進、ふらつき強く歩行不可で四肢運動失調がみられた。血算・生化学検査、および髄液検査は正常で、脳 MRI 検査でも異常はみられなかった。神経伝導検査では上肢で F 波の出現率が低下していた。GQ1b と GT1a に対する IgG 抗体が陽性。入院後、IVIg を行うも意識障害や四肢筋力低下は進行、発症 6 日目頃に症状はピークとなり、以降は軽快した。Bickerstaff 脳幹脳炎を合併した GBS と診断。入院時に採取した糞便より *S. Stanley* (YB-1) が分離培養された。咽頭培養では病原菌は検出されず、*C. jejuni* や *Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma*

- 1) 山口大学大学院医学系研究科・神経内科
- 2) 東京都健康安全研究センター

pneumoniae、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどの血中抗体はいずれも陰性であった。

研究方法

- ・抗サルモネラ抗体：大量培養した *S. Stanley* (YB-1) をグリシン-塩酸緩衝液 (pH 2.2) を用いて菌体外膜蛋白を抽出し、これをサルモネラ抗原 (100ng/100 μ l PBS/well) として血中抗体 (IgG/IgM/IgA) を ELISA で測定した。GBS 135 例、Fisher 症候群 32 例、Bickerstaff 脳幹脳炎 5 例、および健常者 104 例の血清を用いた。健常者の平均吸光度+3SD 以上を陽性とし、IgG/IgM/IgA のうち 2 クラス以上が陽性を示す場合に「サルモネラ感染あり」と判定した。*S. Stanley* (YB-1) が分離された自験例では、この基準で IgG と IgA クラスの抗サルモネラ抗体が陽性であり、血清学的にも「感染あり」と判定された。
- ・リポ多糖 (LPS) の分析：分離された *S. Stanley* (YB-1) を血液寒天培地を用いて 37 度で一晩好気培養し、煮沸処理で死菌化した後に Protease 処理したものを粗 LPS として実験に用いた。コントロールとして、Fisher 症候群患者から分離された *C. jejuni* 株 (GC-033 ; GD1c-mimic) の LOS や市販されている *S. Typhimurium* LPS (List Biological Laboratories Inc., CA, USA)、*S. Minnesota* R595 (Re) LPS (同)、*Escherichia coli* K12 LPS (同) を用いた。LPS 上に GQ1b エピトープが存在するかについては抗 GQ1b モノクローナル抗体 (FS1) を用いて検討した。
- ・倫理面への配慮：菌株や患者は全てナンバリングし個人特定できないようにした後に、本研究に用いた。

研究結果

- ・抗サルモネラ抗体：「サルモネラ属菌の感染あり」と判定されたのは、GBS 135 例中 1 例 (0.7%)、Fisher 症候群 32 例中 1 例 (3%) のみ

で、Bickerstaff 脳幹脳炎 5 例と健常者 104 例は全例陰性であった。「感染あり」と判定された 2 症例は *C. jejuni* や *H. influenzae*、*M.*

pneumoniae、サイトメガロウイルス、EBウイルスなどに対する血中抗体はいずれも陰性であることが確認された。GBS 例は GM1 や GD1a に対する IgG 抗体が陽性で、Fisher 症例は IgG 抗 GQ1b 抗体が陽性であった。

- ・LPS の分析：*S. Stanley* (YB-1) の LPS は薄層クロマトグラフィー上、レゾルシノール発色で染色されず、ガングリオシド構造を特徴づけるシアル酸を含有していることを示すことができなかった。菌が分離された自験例の血清 IgG は *S. Stanley* (YB-1) の LPS と反応することが ELISA で示された。しかし、本菌 LPS 以外にも *S. Typhimurium* の LPS と同程度に結合したことから、自験例の血清の反応性は *S. Stanley* (YB-1) に特異的なものとは考えられなかった。自験例で検出された IgG 抗 GQ1b 抗体は、GQ1b 類似エピトープを有する *C. jejuni* (GC033) LOS と交差反応性を有することが吸収試験で示されたが、*S. Stanley* (YB-1) LPS とは交差反応性はみられなかった。

考察

GBS の先行感染症の起炎病原体として非常に多くの細菌・ウイルスが症例報告という形で報告されているものの、疫学的に GBS との因果関係が証明されているのは *C. jejuni*、サイトメガロウイルス、EBウイルス、*M.*

pneumoniae の 4 つだけである。GBS 症例で予想外の先行感染がみられても、これら 4 つの病原体のいずれかが co-infection していた可能性につき培養・血液検査で検討することが望まれる。自験例では、サルモネラ腸炎以外の先行感染を示唆する検査結果はなく、サルモネラ腸炎が GBS を引き起こした可能性が考えられた。

サルモネラ腸炎後に発症した GBS の症例

報告が少数あるも^{1,2}、いずれの症例でも抗ガングリオシド抗体は陰性ないし未測定であり、サルモネラ腸炎がGBSを引き起こす機序は全く明らかにされていない。今回、自験例で抗ガングリオシド抗体が検出されたことから、*C. jejuni* 腸炎後GBSと同様に、病原体と生体組織との間の「分子相同性」の存在がGBS発症に関与したとの作業仮説のもとで検証を試みた。しかしながら、検出された抗ガングリオシド抗体は分離サルモネラ菌株のLPSと交差反応はせず、本例で「分子相同性」が発症に関与したことを示せなかった。LPS以外の菌体成分が分子相同性を有している可能性や、分離菌株が継代培養過程で相変異した可能性は残っているものの、「分子相同性」の観点からは、サルモネラ属菌がGBSの発症に関与したとは考えづらい。GBSやFisher症候群症例の一部ではサルモネラ腸炎の先行がみられるものの、その頻度は非常に低く、GBS/Fisher症候群の発症に関与しているかは「分子相同性」以外の機序の可能性について検討して判断すべきである。

結論

サルモネラ属菌感染症の後に発症するGBS

やFisher症候群は存在するものの、その頻度は非常に稀である。さらに、「分子相同性」の観点からはサルモネラ属菌がGBSやFisher症候群を惹き起しすとは考えづらい。

文献

1. Sachdev D, Wimalaratna H. Reactive arthritis in association with the Guillain-Barré-Strohl syndrome. *Brit J Rheumatol* 1989; 28: 359-360.
2. Henriot M, Manto M, Jacquy J. Acute motor axonal neuropathy with favourable outcome after *Salmonella* Ohio infection. *Rev Neurol* 1994; 150: 732-733. (in French)
3. Blanche P, Passeron A, Gombert B, et al. Acute motor axonal Guillain-Barré syndrome after *Salmonella typhimurium* bacteremia and cryptococcal meningitis in AIDS. *J Neurol* 2001; 248: 334-335.

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

研究分担者 楠 進¹⁾

共同研究者 金田 明子¹⁾、上田 昌美¹⁾、青松 宏美¹⁾

研究要旨

ギラン・バレー症候群(GBS)において、抗 GD1a/GD1b 複合体抗体上昇例では、人工呼吸器装着率が高く、重症化の指標とされている。今回、本抗体陽性症例の臨床経過を追跡し、重症度・予後について検討した。抗 GD1a/GD1b 抗体が陽性で、臨床経過について追跡しえた、92 例について解析した。ピーク時の Functional score (FS)は、FS5 が 20 例 (22%)、FS4 30 例 (33%)、FS3 13 例 (14%)、FS2 20 例 (22%)、FS1 8 例 (8.8%) と FS4 が最も多く、死亡例はなかった。自律神経障害・眼球運動障害・下位脳神経障害は、FS の高い重症例ほど出現頻度が高かった。また、ピーク時の FS と抗体の OD 値には相関関係がみられた。治療内容では、全症例中、25 例 (27%) でステロイドの併用があった。FS5 における、ステロイド使用の有無と、その後の回復経過については、2 ヶ月後の FS では、ステロイド使用群で、有意差はなかったが、回復良好な傾向がみられた。今回の検討では、Kaida らの報告と比べ、人工呼吸器装着率がやや低い傾向にあったが、その理由として、治療にステロイドを併用する例が増加したことによるという可能性が考えられた。

研究目的

近年、2 種類のガングリオシドの混合により生じるガングリオシド複合体(ganglioside complex, GSC)に対する抗体が Guillain-Barré 症候群(GBS)血清中に存在することが報告されている。その中で、最初に見出されたのが GD1a と GD1b の複合体に対する抗体¹⁾であり、本抗体は人工呼吸器装着の必要な重症例で陽性となる率が高く、重症化の有用な指標となる可能性が示されている²⁾。今回、本抗体陽性症例について、症例数を増やして、その臨床像について解析を行った。

研究方法

(1) 対象: 2005 年から 2008 年の間に当施設に送付されてきた GBS (疑い例含む) の急性期血清 1168 例中、IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体が陽性であった 110 例を対象とした。

(2) IgG 抗 GD1a/GD1b 抗体の測定: GD1a と GD1b を 1:1 で混合して作成した GSC 抗原に対する IgG 抗体活性を ELISA 法で測定した。抗体活性の強さは、得られた吸光度(Optical Density, OD)値で表した。

(3) 対象とした 110 例に対して、発症年齢・性別・年齢・ピーク時の重症度 (FS)・臨床症状・回復過程・治療内容について、症例のサマリーを検討し、さらに聞き取り調査を行った。回答の得られた 92 例について、検討を行った。

1) 近畿大学医学部神経内科

研究結果

(1) 患者背景：平均年齢は40.1±14.1才。男女比は2:1と男性優位だったが、FS1のみ女性優位であった。先行感染は83例(92%)に認め、その内訳は消化器感染61例(67%)、呼吸器感染19例(21%)、その他3例(3.3%)であった。

(2) ピーク時のFunctional score (FS)及び臨床像：FS5が20例(22%)、FS4 30例(33%)、FS3 13例(14%)、FS2 20例(22%)、FS1 8例(8.8%)とFS4が最も多く、死亡例はなかった。再発例を2例(2.2%)認めた。Kaidaらの報告と比べ、FS5の割合は少ない傾向であった。自律神経障害・眼球運動障害・下位脳神経障害は、FSの高い重症例ほど出現頻度が高く、軽症例ではいずれも低かった。

(3) ピーク時のFSと抗体価：ピーク時の重症度とOD値には相関関係がみられ、重症度が高いほどOD値は高かった。

(3) 治療内容：全症例中、25例(27%)でステロイドの併用があった。その内訳は、FS5が7例(7.7%)、FS4が10例(11%)、FS3が3例(3.3%)、FS2が3例(3.3%)、FS1が2例(2.2%)であり、無治療で軽快した例を4例(4.4%)認めた。

(4) 回復経過：FS5における、ステロイド使用の有無による2ヵ月後のADLは、有意差は認めなかったが、ステロイド使用群の方が、回復が良好な傾向であった。また、共に重症度の高いFS4とFS5では、2ヶ月の時点で有意にFS4の方が独歩可能となる率が高かった。

考察

今回の検討では、Kaidaらの報告²⁾と比較し、FS5の割合が少なく、FS4の割合が多い結果であった。この理由として、近年、ステロイドを併用する例が増えたことによる可能性が考えられた。GBSの治療として、ステロ

イドの単独使用の有用性は否定されているが、IVIgとの併用により、有意差はみられなかったが、回復が早まる傾向が報告されている。このことから、重症例に積極的にステロイドが併用され、重症化が防げた可能性がある。また、重症度と抗体価には相関関係が見られたことから、高力価の本抗体陽性例には、積極的にステロイドを使用することで、重症化を防げる可能性がある。重症化のメカニズム・ステロイド併用の効果については、まだ詳細は不明であり、今後さらなる検討が必要である。

結論

1. 抗GD1a/GD1b抗体陽性例での人工呼吸器装着率は、既報より低かった。その理由として、治療にステロイドを併用する例が増えたことによるという可能性が考えられた。

2. 重症度と抗GD1a/GD1b抗体価には相関関係があることから、本抗体が高力価の症例には、ステロイドを併用することにより、重症化を防げる可能性がある。

文献

1. Kaida K, et al. Ann Neurol 2004;56:567-571.
2. Kaida K, et al. J Neuroimmunol 2007;182:212-218

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

抗ガングリオシド抗体陽性急性炎症性ニューロパチーにおける抗体の長期経過

研究分担者 荻野美恵子¹⁾

共同研究者 入江幸子¹⁾、金沢直美¹⁾、濱田潤一¹⁾、坂井文彦¹⁾、荻野裕²⁾

研究要旨

急性炎症性多発ニューロパチー(AIP)における抗ガングリオシド抗体の陰性化時期と病状経過や治療との関連を検討した。ELISAによる血清IgG抗GM1またはGQ1b抗体が陽性で、2回以上測定後陰性または1ヶ月以上陽性であった抗GM1抗体陽性Guillain-Barré症候群(GBS)16例、抗GQ1b抗体陽性GBS16例、Fisher症候群(FS)27例を対象とした。抗GM1抗体陽性GBSでは、1ヶ月以内陰性化は12例中4例(33%)、半年以内陰性化は12例中10例(83%)、抗GQ1b抗体の1ヶ月以内陰性化は13例中6例(46%)、半年以内陰性化は9例中8例(89%)であった。FSでは、抗GQ1b抗体の1ヶ月以内陰性化は25例中4例(16%)、半年以内陰性化は13例中8例(62%)であった。8例で半年以上陽性であった。陰性化時期と重症度及び免疫学的治療の有無との関連はなかった。AIPにおける抗ガングリオシド抗体の陰性化は発症後1ヶ月以内では少なく、半年以内が多かった。抗体は診断の指標として有用であるが、改善度や予後の指標としては有用性が低いと考えられた。

研究目的

Guillain-Barré症候群(GBS)およびFisher症候群(FS)を含む急性炎症性多発ニューロパチー(AIP)における血清抗ガングリオシド抗体の存在は、発症と密接に関連すると考えられている¹⁾。しかしながら、発症1ヶ月前後での回復期以降の臨床経過と抗体との関連や、抗体がいつ陰性となるかという報告はなく、抗体が改善度や予後の指標となるかどうか明らかではない。今回我々は、GBSおよびFSにおいて抗ガングリオシド抗体の陰性化時期をretrospectiveに検索し、急性期の抗体価、重症度、免疫学的治療の有無等との関連を検討した。

1) 北里大学医学部神経内科学

2) 東芝林間病院神経内科

研究方法

血清IgG抗GM1またはGQ1b抗体が陽性で、抗体測定を2回以上行って陰性化したか1ヶ月以上陽性であった、抗GM1抗体陽性GBS16例(男:女12:4、発症年齢 49.0 ± 19.0 歳)、抗GQ1b抗体陽性GBS16例(男:女11:5、発症年齢 48.1 ± 16.1 歳)、FS27例(男:女12:15、発症年齢 41.1 ± 15.8 歳)を対象とした。4例では2回目の測定まで1~7年以上経過していた。抗体価の測定にはELISAを用い²⁾、1:100以上を陽性、1:100未満を陰性とした。経過の血清で陽性のままであった場合はその間の抗体も陽性、陰性化した場合は最終陽性時から陰性時までの抗体の有無は不明とした。発症から抗体が陰性化するまでの期間を陰性化時期とした。陰性化例と陽性持続例の最高

抗体価、臨床経過を知り得た例においては最大重症度、免疫学的治療の有無について比較検討した。GBSの重症度にはHugh's gradeを用い、FSの重症度はHugh's gradeに準じて0から4まで分類した。

(倫理面への配慮)

抗体測定は患者の同意を得て行った。

研究結果

抗GM1抗体陽性GBS12例、抗GQ1b抗体陽性GBS10例、FS14例で7日から約15年の範囲で抗体の陰性化が確認された(図)。抗GM1抗体陽性GBSでは、発症後1ヶ月前後で経時的に評価し得た12例中1ヶ月以内に陰性となったのは4例(33.3%)、同様に2ヶ月以内では11例中8例(72.7%)、半年以内では12例中10例(83.3%)であった。抗GQ1b抗体陽性GBSでは、1ヶ月以内に陰性となったのは13例中6例(46.2%)、半年以内(全例4ヶ月以内)では9例中8例(88.9%)であった。抗GQ1b抗体陽性FSでは、1ヶ月以内に陰性となったのは25例中4例(16%)、4ヶ月以内では13例中7例(53.8%)、半年以内では13例中8例(61.5%)であった。半年以内の平均陰性化時期は抗GM1抗体陽性GBSでは 52.4 ± 46.2 日、抗GQ1b抗体陽性GBSでは 41.9 ± 42.2 日、FSでは 61.9 ± 51.1 日で、各群間で有意差はなかった。抗体の陽性持続期間は1日から約8年であった。半年以上陽性8例中4例では発症後3年から8年の範囲で陽性であった。抗GM1抗体、抗GQ1b抗体とも半年以内陰性化群と半年以上陽性群の最高抗体価に差はなかったが、抗体価の高

い例は半年以上陽性群でみられた。半年以内抗体陰性化群と半年以上陽性群の最大重症度、免疫学的治療の有無に有意な差はなかったが、FSでは免疫学的治療を受けていたのは、半年以内陰性化8例中6例であったのに対し、半年以上抗体陽性であった5例では1例のみであった。抗体が陽性でも5例で症状がみられず(抗GM1抗体1例、抗GQ1b抗体4例)、陰性化しても21例(抗GM1抗体9例、抗GQ1b抗体12例)で症状がみられた。

考察

AIP患者のほとんどが予後良好なため、1ヶ月前後で退院した後、定期的に臨床経過と抗体を追跡するprospectiveな研究は困難である。今回のretrospectiveな解析では、陰性化時期が特定できない例が多く含まれたが、血清抗をングリオシド抗体の陰性化は発症後1ヶ月以内では比較的少なく、1ヶ月後以降半年以内に多いと思われる。早期陰性化例では詳細な長期経過が不明で解析困難であったが、抗体価の低下が病状の回復と関連した可能性はある。また、免疫学的治療も抗体価の低下を促す可能性が高い。しかし、早期陰性化例と長期間陽性例の重症度や治療内容に有意な違いはみられず、抗グングリオシド抗体と病状経過との関連は未だ不明である。

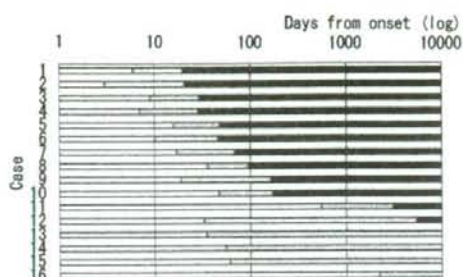
結論

AIPにおける抗グングリオシド抗体の存在は診断の指標として有用であるが、重症度や予後を含めた病状経過の指標としては有用性が低いと考えられる。

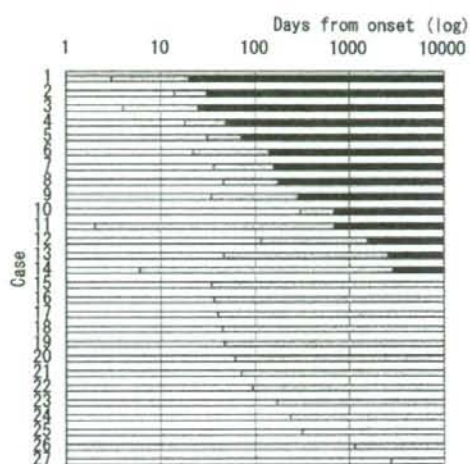
図. 抗ガングリオシド抗体陰性化時期

□ 陽性 □ 不明 ■ 陰性

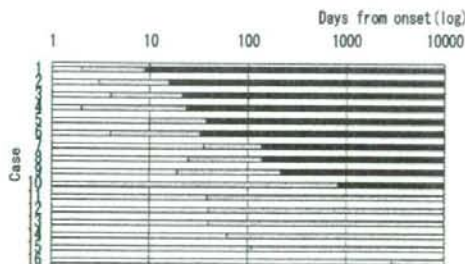
1) GBS における抗 GM1 抗体陰性化時期



3) FS における抗 GQ1b 抗体陰性化時期



2) GBS における抗 GQ1b 抗体陰性化時期



文献

1) Chiba A, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: Clinical and immunohistochemical studies. Neurology 43, 1911, 1993

2) Irie S, et al. Detection of Serum Anti-ganglioside Antibodies by Latex Agglutination

Assay in Guillain-Barré Syndrome: Comparison with ELISA. Internal Medicine 42, 490, 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

研究分担者 楠 進¹⁾

共同研究者 海田賢一²⁾、小川剛²⁾、汐崎祐²⁾、鎌倉恵子²⁾、元吉和夫²⁾、
上田昌美¹⁾、園生雅弘³⁾

研究要旨

純粋運動型 Guillain-Barré 症候群(GBS)の標的抗原である GM1、GalNAc-GD1a を混合した複合抗原、GM1/GalNAc-GD1a に対する抗体活性を GBS 血清で検討した。GBS224 例中 10 例に IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体を認め、10 例とも純粋運動型 GBS であり、5 例に病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられた。Hadden の電気生理分類で 10 例中 4 例が脱髄型、2 例が軸索型であった。この伝導ブロックは速やかに改善し再髄鞘化を示す所見に乏しいことから、一次的な脱髄によるものではなく Ranvier 絞輪部における可逆性伝導障害であると考えられた。GM1 と GalNAc-GD1a は Ranvier 絞輪軸索膜上で複合体を形成し、GM1 と GalNAc-GD1a とは立体構造の異なるエピトープを発現して純粋運動型 GBS の標的抗原となっている可能性がある。

研究目的

2 種類のガングリオシドの混合により生じるガングリオシド複合体(ganglioside complex, GSC)に対する抗体が Guillain-Barré 症候群(GBS)血清中に存在することを我々は見出した(1)。ガングリオシドは細胞膜上で cluster を形成してコレステロールや機能蛋白分子とともに機能的複合体(lipid raft)を構成すると考えられており、GSC は lipid raft 上で形成されている可能性がある。GM1、GalNAc-GD1a は純粋運動型 GBS の標的抗原であり、運動神経 Ranvier 絞輪軸索膜に密に存在することが知られている。今回、これらが絞輪部で共局在し GSC を形成している可能性を考え、GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する IgG 抗体を GBS 多数例で検索し、その病的意義を検討した。

研究方法

(1) 対象および抗ガングリオシド抗体測定：1994 年から 2005 年の間に防衛医大に入院した GBS 患者 35 例の急性期血清、および 2005 年 10 月から 2006 年 4 月の間に近畿大学に集められた GBS189 例の急性期血清を用いて、9 種の糖脂質抗原(GM1, GM2, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a)に対する IgG 抗体を ELISA 法で測定した。補正 OD 値が 0.1 以上の場合、陽性とした。

(2) GSC に対する IgG 抗体の測定：上記 9 種のガングリオシド抗原のうち 2 種を重量比 1:1 で混合して作成した GSC 抗原に対する IgG 抗体活性を ELISA 法で測定した。

(3) 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性の代表的症例の検討：代表的症例について神経伝導検査(NCS)を経時的に解析した。Thin-layer chromatography (TLC) 免疫染色、および GM1、GalNAc-GD1a 抗原を用いた吸収試験を行ない、抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体の反応特異性を検

1) 近畿大学医学部神経内科
2) 防衛医科大学校内科 3 神経内科
3) 帝京大学医学部神経内科

討した。

(4) IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性例の臨床的、電気生理的所見を集積し、解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学の倫理委員会において承認を受けた。プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

(1) GBS224 例中 10 例 (防衛医大例 4 例、近畿大 6 例) が IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性であった。10 例中 3 例は抗 GM1 および抗 GalNAc-GD1a 抗体とも陰性であった。

(2) 代表的症例の検討: 血清 IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体活性は 1:1280 であった。TLC 免疫染色では GM1、GalNAc-GD1a 単独抗原には反応せず、GM1 と GalNAc-GD1a のオーバーラップする箇所に強い反応がみられた。吸収試験では同抗体は GM1/GalNAc-GD1a に特異的に吸収された。経時的 NCS では病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックを認めたと、IVIG 投与後速やかに回復した。急性期以降、遠位潜時の延長、伝導速度低下、時間的分散はみられなかった。

(3) IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS の臨床的、電気生理学的解析: 先行感染は 10 例中 6 例が呼吸器感染、2 例が消化器感染であった。8 例に感覚障害がなく、3 例で腱反射が保たれていた。7 例は遠位優位の筋力低下を示した。NCS では 5 例に病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックを認めた。Hadden の分類で 10 例中 4 例が脱髄型、2 例が軸索型、Ho の分類で脱髄型が 4 例、軸索型が 3 例であった。

考察

GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する IgG 抗体を GBS 急性期血清に見出した。抗 GM1/

GalNAc-GD1a 抗体陽性例は純粋運動型 GBS であり、病初期から運動神経幹中間部に伝導ブロックがみられることが特徴であった。この伝導ブロックは、速やかに改善し再髄鞘化を示す所見に乏しいことから、一次的な脱髄によるものではなく Ranvier 絞輪部における可逆性伝導障害であると考えられた。Ranvier 絞輪軸索膜に豊富に存在するとされる GM1 と GalNAc-GD1a が同部位で複合体を形成し、GM1、GalNAc-GD1a とは立体構造の異なるエピトープを発現している可能性がある。抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性 GBS の伝導ブロックの機序として、Ranvier 絞輪軸索膜上の抗原抗体反応が同部位に集積している Na⁺チャンネルの機能に何らかの作用を及ぼした可能性、およびその近傍の傍絞輪部の構造に変化をもたらした可能性が考えられる。

結論

1. GBS224 例中 10 例 (4.5%) に IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体が陽性で、全例純粋運動型であった。

2. GM1 と GalNAc-GD1a は Ranvier 絞輪軸索膜上で複合体 GM1/GalNAc-GD1a を形成し、純粋運動型 GBS の標的抗原となっている可能性がある。

文献

1. Kaida K, et al. Ann Neurol 2004;56:567-571.

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