

HAM/TSP における HTLV-I 感染伝播効率に関与する因子の検討

分担研究者 中村龍文¹⁾

共同研究者 井田弘明²⁾, 中村英樹²⁾, 山崎聡士²⁾, 江口勝美²⁾

研究要旨

我々はこれまでにHAM/TSP患者HTLV-I感染T細胞はHTLV-Iの効率のいい感染伝播(cell to cell spread)を惹起しうるpotentialを持っている可能性を報告してきた。しかし、その機序については依然として不明な点が多い。HTLV-Iの感染伝播はインテグリンとそのリガンドで構成されるvirological synapseを介して行われることは周知の事実であるが、そこに至るまでの過程においてHTLV-I感染細胞におけるactinやmicrotubulesをはじめとする細胞内骨格の再構成に至るシグナルが重要な役割を果たしている可能性がある。今回、HTLV-I感染T細胞株を用いて、HTLV-Iの感染伝播における細胞内骨格の再構成の役割と、インテグリン/リガンドシグナルと細胞内骨格の再構成の間に介在するシグナルとしてp38 MAPKシグナルを解析し、HAM/TSP患者HTLV-I感染細胞におけるHTLV-I感染伝播効率に関与する因子を検討した。その結果、p38 MAPKシグナルの活性化がHAM/TSP患者HTLV-I感染細胞におけるHTLV-Iの効率のいい感染伝播に関与している因子の一つとなっている可能性が示された。

研究目的

我々はこれまでにHAM/TSP患者HTLV-I感染T細胞はHTLV-Iの効率のいいcell to cell spread(感染伝播)を惹起しうるpotentialを持っている可能性を報告してきた。そこにはインテグリンとそのリガンドで構成されるvirological synapseの下流にあるsmall GTPaseの活性化が一つの因子として関与していると考えられるが、詳細な機序については未だ不明である。HTLV-Iの感染伝播は上述のvirological synapseを介して行われるが、actinやmicrotubulesをはじめとする細胞内骨格の再構成に至るシグナルが重要な役割を果たしていると考えられる。そこで今回、HAM/TSP患者HTLV-I感染細胞における効率のいいHTLV-I感染伝播に関与する因子を解明する目的で、HTLV-Iの感染伝播における細胞内骨格の再構成の役割と、インテグリン/リガンドシグナルと細胞内骨格の

再構成の間に介在するシグナルの一つであるp38 MAPKシグナルに焦点を合わせ、HTLV-I感染T細胞株を用いて解析を行った。

研究方法

- 1) 細胞株：HTLV-I感染T細胞株としてHGT-5(HAM/TSP患者由来HTLV-I感染T細胞株)、TL-Su(HTLV-Iキャリアー由来)を使用した。混合培養の標的細胞としてH9/K30 luc細胞(リンパ球系細胞株であるH9細胞にHTLV-I LTRにレポーターとしてのルシフェラーゼ遺伝子を繋いだプラスミドをpermanent transfectionした細胞株)を使用した。
- 2) HTLV-I感染伝播効率の解析：H9/K30 luc細胞(3.5×10^5 /well)とそれぞれのHTLV-I感染細胞株(5×10^5 /well)と混合培養し、6時間後に細胞を回収、その後ルシフェラーゼアッセイを行い、relative luc activityを算出した。

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

3) HTLV-I 感染伝播に関与する因子の解析:

HCT-5 を各種濃度の microtubules 破壊剤 Nocodazole または p38 MAPK 特異的阻害剤 SB203580 処理にて 1.5 時間処理後, ウェスタンブロット解析を行うと共に, H9/K30 *luc* 細胞と混合培養し, HTLV-I 感染伝播効率の変化を検討した。さらに各種濃度の抗インテグリン(CD11a/LFA-1 および $\alpha 4$ /CD49d)ブロッキング抗体にて H9/K30 *luc* 細胞を 30 分処理後 HCT-5 との混合培養を行い, インテグリン/リガンド遮断による HTLV-I 感染伝播効率の変化を検討した。

4) ウェスタンブロット解析:p38 MAPK とその下流にある MAP kinase-activated protein kinase-2 (MAPKAPK-2), および HTLV-I tax と gp46 発現について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は長崎大学の倫理規定を遵守して行った。

研究結果

1) microtubules 破壊剤 Nocodazole が HTLV-I 感染伝播に与える効果: 図 1a) に示すように, Nocodazole 処理 HCT-5 においては 2.5 μ M という低濃度においてもほぼ完全に HTLV-I 感染を阻害した。この場合, HCT-5 中の MAPKAPK-2 の活性化および HTLV-I tax \cdot gp46 発現(図 1b), さらに virological synapse の感染細胞側接着分子である ICAM-1 の発現に影響を与えなかった(図省略)。

2) HCT-5 と TL-Su の感染伝播効率と p38 MAPK シグナル活性化の関係: 1) に示した事実より HTLV-I の感染伝播には細胞内骨格の再構成が強く関与していることを示している。細胞内骨格の再構成に, p38 MAPK シグナルの活性化が関与していることが報告されている。そこで, HTLV-I 感染効率と p38 MAPK シグナル活性化の関係を解析した。HCT-5 は

TL-Su に比較して, HTLV-I tax \cdot gp46 の発現は低いにもかかわらず(図 2b), 明らかに効率のいい HTLV-I 感染伝播能を持っていた(図 2a)。そこで, 経時的に p38 MAPK シグナルの活性化について, ウェスタンブロット解析を行った結果, HCT-5 においては TL-Su に比較して, MAPKAP-2 の活性化と共に, p38 MAPK の活性化が明らかにされた(図 2b)。

3) p38 MAPK 特異的阻害剤 SB203580 が HTLV-I 感染伝播に与える効果: そこで p38 MAPK の阻害が HTLV-I 感染伝播に及ぼす影響を, SB203580 にて HCT-5 を処理して検討した。その結果, 図 3a に示すように, SB203580 濃度依存性に HTLV-I 感染を阻害した。ウェスタンブロット解析では MAPKAP-2 活性化の down-regulation は最大の HTLV-I 感染阻害効果を示す point で顕著であった。SB203580 処理は ICAM-1 の発現には影響を与えなかった(図省略)。

4) インテグリン阻害が HTLV-I 感染伝播に与える効果: 図 4a に示すように, H9/K30 *luc* 細胞に対する抗インテグリンブロッキング抗体による前処理は HCT-5 からの HTLV-I 感染伝播を約 20% 低下させたが, 図 4b に示すように, ブロッキング抗体量を 2 倍に増やしても, その低下率に変化を与えなかった。

考察

今回の検討によって, HTLV-I の感染伝播には細胞内骨格である microtubules の再構成が重要な役割を果たしていることが, 実際の HTLV-I の感染系で明らかにされた。Microtubules や actin などの細胞内骨格の再構成には, 種々のシグナルが関与しているが, その中の一つに p38 MAPK シグナルがある。したがって, p38 MAPK シグナルの活性化が効率のいい HTLV-I の感染伝播を惹起できる可能性がある。なるほど, HTLV-I の感染伝播効率のいい HCT-5 は効率の悪い TL-Su に比較して, 明らかに p38 MAPK シグナルが活性化されていた。そして, この活性化

が HTLV-I の感染伝播効率に関与しているという事実は p38 MAPK シグナルの阻害実験によって明らかにされた。したがって、HCT-5 では p38 MAPK シグナル活性化を基盤とした細胞内骨格の再構成を通して、HTLV-I の効率のいい感染伝播が regulate されている可能性がある。

これまでに HTLV-I の感染伝播は virological synapse を介して行われることが報告されているが、インテグリン阻害実験の結果からは、他の感染伝播経路が存在する可能性を示されたと共に、HCT-5 における p38 MAPK シグナルの活性化は、単純にインテグリン/リガンドシグナルから small GTPase に至る経路の活性化にのみ起因しているのではなく、他の因子の関与も考えられた。

我々は HAM/TSP 患者末梢血 HTLV-I 感染細胞は組織浸潤能が亢進していることを報告している。細胞の組織浸潤にも細胞内骨格の再構成が強く関与しているが、HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染 T 細胞における p38 MAPK の活性化はこの点にも関与している可能性がある。さらに、我々は HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞における Th1 の活性化にも p38 MAPK の活性化が関与していることを報告している。このように、HAM/TSP 患者 HTLV-I 感染細胞における p38 MAPK の活性化は HAM/TSP の発症と病態において重要な役割を果たしている可能性がある。

結論

HAM/TSP 患者由来 HTLV-I 感染 T 細胞における p38 MAPK の活性化は、HTLV-I 感染伝播において重要な役割を果たしている細胞内骨格の再構成に関与し、HTLV-I の効率のいい cell to cell spread を惹起する一因となっている可能性がある。

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，特開
2007-277223)
実用新案登録：なし。

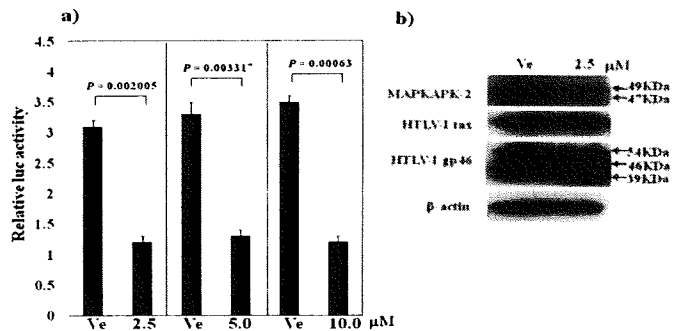


図1. Nocodazole処理HCT-5におけるHTLV-I感染伝播抑制効果

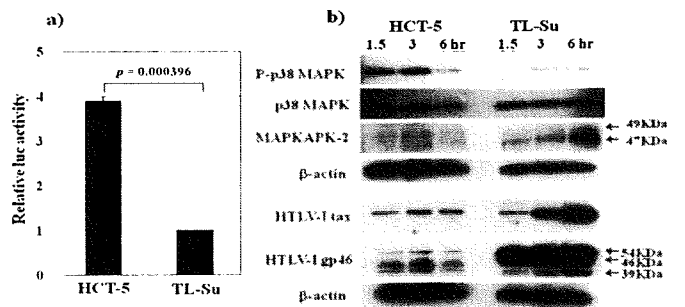


図2. HTLV-I感染伝播効率とp38 MAPK signalingの関係

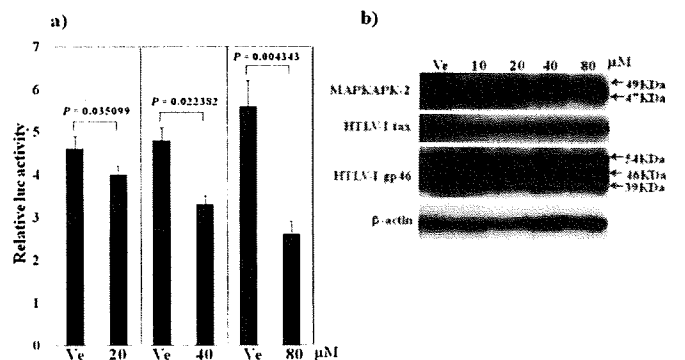


図3. SB203580処理HCT-5におけるHTLV-I感染伝播抑制効果

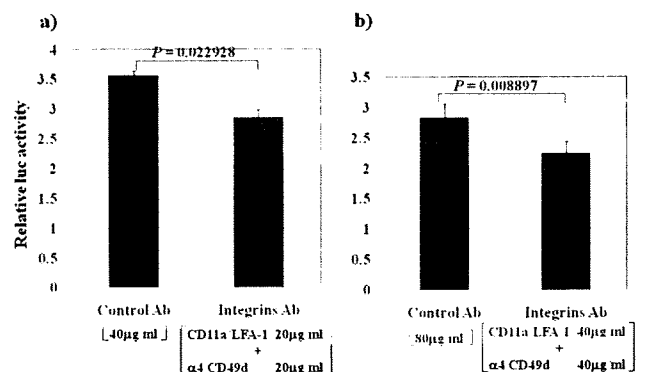


図4. 抗インテグリンブロッキング抗体処理によるHTLV-I感染伝播抑制効果

抗 HTLV-I 抗体・抗 aquaporin-4 抗体共陽性脳幹脊髄炎の病態解析

研究分担者: 鹿児島大学医歯学総合研究科神経病学 梅原藤雄¹⁾

共同研究者: 鹿児島大学神経内科: 道園久美子¹⁾、林 大輔¹⁾、森山 宏遠¹⁾

眼科: 中尾久美子²⁾

佐賀大学医学部神経内科: 岡田竜一郎³⁾、原 英夫³⁾

琉球大学医学部免疫学: 齊藤峰輝⁴⁾

東北大学医学部神経内科: 高橋利幸⁵⁾

研究要旨

脊髄炎症例において、血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体は HAM に血清抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体は Neuromyelitis optica (NMO) の診断において重要な意義を有している。しかしながら、最近血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎の報告が散見されており、その病態について混乱が生じている。今回、自験例を中心にその病態を解析し、HAM, NMO との異同を明らかにする。

【目的】

脊髄炎症例において、血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体は HAM に血清抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体は Neuromyelitis optica (NMO) の診断において重要な意義を有しています。しかしながら、最近血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎の報告が散見されており、その病態について混乱が生じています。今回、自験例を中心にその病態を解析し、HAM, NMO との異同を明らかにする。

【対象・方法】

1. 血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎(当科自験例 3 例、佐賀大学神経内科症例 1 例)について、臨床経過・

神経症状・神経放射線学的所見・ウイルス学的検討を加えた。

2. HAM (30 例), Variant HAM (14 例)における血清中抗 AQP4 抗体を検討した。
3. HAM, Variant HAM 症例における視神経炎・難治性吃逆の合併頻度を検討した。

【結果】

1. 血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎の臨床像の解析(表)

- ① 性・年齢: 全員女性、発症年齢 46-70 歳、
- ② 発症形式: 数時間～数日で進行し、急性発症であった。
- ③ MRI: 脳幹—脊髄に T2 高信号域、

一部に Gd 造影効果を認めた。

- ④ 検査：全例で血清及び髄液中抗 HTLV-I 抗体が陽性。血清抗 AQP4 抗体は、全例で陽性。
- ⑤ 視神経炎の合併：4 例中 1 例で視神経炎の合併があり、視力障害のない 3 例中 2 例で VEP 異常を認めた。
- ⑥ 難治性吃逆：4 例中 2 例で難治性吃逆を合併しており、MRI で延髄病変を認めた。
- ⑦ 経過：ステロイドパルス療法が有効であったが、脊髄炎・視神経炎を繰り返す症例があった。

表 1：血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎

	Case 1	Case 2	Case 3	Case 4
Onset of age	70	75	51	46
Sex	F	F	F	F
Initial symptom	Visual loss	paraparesis	Nausea, Hiccup	Nausea, Hiccup
Mode of onset	acute(hours - days)	acute (days)	acute (days)	acute
Optic neuritis	R(3) & L(2)	-	-	-
Brain stem encephalitis or Myelitis	Th6-8	C5-6 Th6-8	Medulla C3-6	Medulla-cervical Th7-8
Intractable hiccup	-	-	+	+
Anti-HTLV-I ab				
serum	x1024	x512	x2048	x4096
CSF	x1024	x16	x16	x64
Anti-AQP4 ab	+	+	+	+
VEP	n.e.	P100 I (R/L)	P100 I (R/L)	normal

2. HAM 及び Variant HAM における抗 AQP4 抗体

HAM 30 例、variant HAM 14 例の全例で血清中抗 AQP4 抗体は陰性であった。

3. HAM 及び variant HAM における視神経炎・難治性吃逆の合併

- ① 視神経炎：鹿児島大学眼科において検査した HAM 患者 175 例、及び

2002-2009 年に鹿児島大学神経内科に入院した HAM 連続 100 例、Variant HAM 14 例のいずれの群においても視神経炎の合併例は 1 例もなかった。

- ② 難治性吃逆：2002-2009 年に鹿児島大学神経内科に入院した HAM 連続 100 例、Variant HAM 14 例のいずれの群においても、難治性吃逆合併例は 1 例もなかった。

【結論】

- ① 血清・髄液中抗 HTLV-I 抗体陽性かつ血清抗 AQP4 抗体陽性脳幹脊髄炎症例が存在する。
- ② これらの症例の臨床像は NMO に一致しており、HAM・Variant HAM とは異なっていた。
- ③ 急性発症、視神経炎または VEP 異常、難治性吃逆の合併が抗 HTLV-I 抗体・抗 AQP4 抗体共陽性脳幹脊髄炎に特徴的であり、HAM 及び variant HAM との鑑別の重要なポイントである。

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

実験的重症筋無力症ラットを用いた嚥下造影法に関する研究

班員 本村政勝¹⁾

共同研究者 石飛進吾²⁾、江田万恵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

摂食・嚥下障害は重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の好発症状の一つであるが、嚥下障害の発症部位や機序に関しては不明な点が多い。そこでラットの嚥下造影法による摂食・嚥下機能の研究モデルを考案し、実験的MGラットにおける摂食・嚥下機能の解析法を検討した。その結果、MGラットでは連続嚥下時間が有意に延長しており、摂食・嚥下機能が低下していることが示された。今回我々が開発したラットの嚥下造影法はMG患者における摂食・嚥下機能障害の研究モデルとして有用であることが示唆された。

研究目的

摂食・嚥下障害はMGの好発症状の一つであるが、嚥下障害の発症部位や機序に関しては不明な点が多い。一方、ヒトの摂食・嚥下機能に関する研究においては動物実験モデルの適応が困難な場合が多く、動物を対象とした基礎実験は少ない。そのため嚥下障害に対する薬物効果やリハビリテーション効果の証明は困難な場合が多かった。

そこで、我々はラットの嚥下造影法による摂食・嚥下機能の研究モデルを考案し、実験的MGラットにおける摂食・嚥下機能の解析法を検討した。

研究方法

本動物実験は、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、当該の倫理委員会の許可の元に行われた。雌ルイスラット(体重270g-330g)5匹に造影剤入り検査食を摂取させ、X投透視装置(日立製medites3000)を用いて嚥下造影撮影を行い、DVDに動画記録した。撮影時にはケージ内に仕切りを設置し、ラットの方向を一定にしたうえで側面からX線照射を行い嚥下時の側面像を記録した。また、検査食摂取を促す目的で嚥下造影撮影開始48時間前より絶飲食とした。検査食はラット飼育用飼料と100%硫酸バリウムを混合・乾燥させた固形食を用いた。

- 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) 長崎大学病院・特殊歯科総合治療部
- 3) 長崎大学大学院保健学科

記録した動画をスローモーションで再生し取り込み開始から食道通過終了までの食塊通過時間および咀嚼回数を計測した。計測には1/100秒のビデオタイマー、30フレーム/秒のデジタルビデオテープを用いた。

計測項目は、初回嚥下時間(食物の取り込み開始から初回嚥下開始までに要した時間)、連続嚥下時間(連続する2回の嚥下動作において嚥下開始から次の嚥下開始までに要した時間)、咽頭・食道通過時間(嚥下開始から食塊が胃に達するまでに要した時間)、ならびに連続嚥下時間における咀嚼回数とした。なお、連続嚥下時間および咀嚼回数ならびに咽頭・食道通過時間に関しては異なる摂食・嚥下動作3回の平均値を用いた。

上記5匹のうち4匹に対し、MGの惹起性が報告されているアセチルコリン受容体モノクロナル抗体、mAb35(150~320 μ g)をエーテル麻酔下に尾静脈からの静注し、48時間後の平行運動測定および嚥下造影撮影を行った。

研究結果

正常ラット5匹(正常群)の計測結果(平均値 \pm SD)は、初回嚥下時間3.01 \pm 1.14秒、連続嚥下時間3.52 \pm 0.23秒、咽頭・食道通過時間2.00 \pm 0.27秒であった。連続嚥下時間における咀嚼回数は15.6 \pm 0.02回であった。

mAb35を投与した4匹に関しては48時間後に軽度なMG(K.Poulasの分類1)を発症した(MG群)。MG群の結果は初回嚥下時間21.92 \pm 13.15秒、連続嚥下時間6.90 \pm 2.53秒、咽頭・食道通過時間1.97 \pm 0.07秒であった。連続嚥下時間における咀嚼回数は26.3 \pm 6.35

回であった。また、MG 群の連続嚥下時間は、正常群と比較して有意 ($P < 0.05$) に延長した。(図 1)

考察

正常ラットにおける連続嚥下時間 (連続する 2 回の嚥下動作において嚥下開始から次の嚥下開始までに要した時間) を計測した結果、おおむね一定の値を示すことがわかった。これは一嚥下動作に要する時間を反映するものと考えられ、ラットの摂食・嚥下機能の評価するうえで有効である。

本実験では、きわめて軽度な MG 発症においても明らかな嚥下機能低下が認められた。これは、咀嚼障害や嚥下障害を生じていないと思われるような軽症の MG 患者においても、摂食・嚥下障害を引き起こす可能性があることを示唆するものである。

一方実験的 MG 動物の研究として、これまで、四肢筋や横隔膜の神経筋接合部の電子顕微鏡・電気生理評価が精力的に為されて、ヒ

ト MG とほぼ同じ病態であることが証明された。今回、初めて、MG ラットモデルでも嚥下障害が生じることを嚥下造影検査で証明し得たことは大きな成果と考えられる。

結論

我々が開発したラットの嚥下造影法は MG 患者の嚥下障害の機序を解明する動物モデルになる可能性が考えられた。

文献

1. K.Poulas, T.Tsouloufis, S.J.Tzartos . Treatment of passively transferred experimental autoimmune myasthenia gravis using papain. Clin Exp Immunol. 2000;120:363-368

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

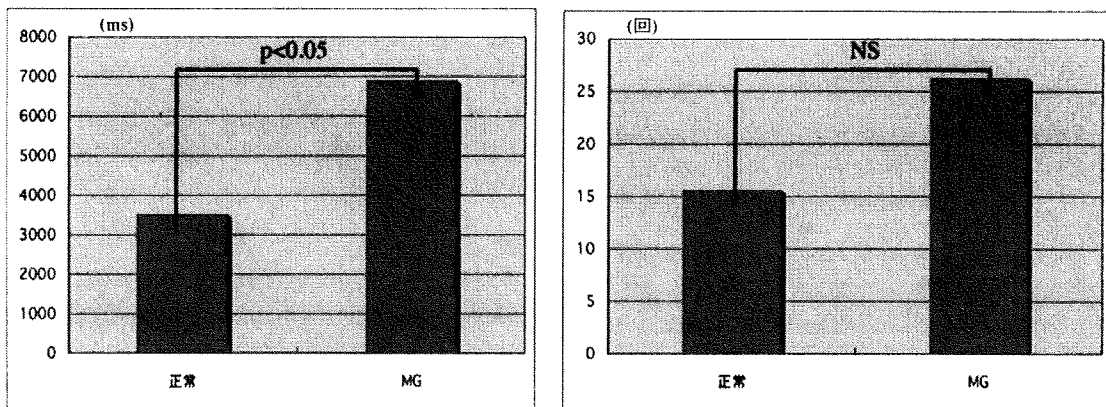


図 1 連続嚥下時間および咀嚼回数の比較

眼筋型、全身型 MG における AChR α 67-76/MIR 阻害抗体の検討

研究分担者 本村 政勝¹⁾

共同研究者 畠田智子¹、中田るか¹、徳田昌紘¹、福田 卓¹、石飛進吾²
吉村俊朗³、辻畑光宏⁴、 檜沢公明⁵、江口勝美¹

研究要旨

1980年から1990年代にかけて、抗アセチルコリン受容体(AChR)モノクロナル抗体による main immunogenic region (MIR)の検討がなされた。そのうちのひとつであるラットモノクロナル抗体である mAb35 抗体は、 α サブユニットの 67~76 近傍に結合することで補体反応を介する膜の破壊をおこし、また、培養筋の AChR を cross-link し、その数を減少させることが確認されている¹⁾。我々は、mAb35 抗体モノクロナル抗体を用いて、MIR に対する阻害抗体を重症筋無力症 (MG) 患者で測定し、その臨床的意義を報告した。結果は、1) AChR α 67-76/MIR 阻害抗体 (以下 MIR 阻害抗体)は、正常者 73 例の mean+3SD、20.2%を cut-off 値とすると、眼筋型 21 例中 3 例(14.3%)、全身型 40 例中 35 例(87.5%)が陽性であった。2) MIR 阻害抗体価を眼筋型と全身型に分けて解析したところ、眼筋型の mean \pm SD は 15.2 \pm 8.2%、全身型は 46.4 \pm 20.4%で有意な差がみられた ($p < 0.001$)。さらに、MIR 阻害抗体価で、眼筋型と MGFA III 以上の全身型の区別が可能であった (図 1)。一方、結合抗体価では MGFA 病型分類を推測することは全く困難であった。3) 施設との二重盲検検討でも同様の結果が得られた。4) 眼筋型 MG の治療前後 (観察期間 5.4 年間、 $n=19$) で MIR 阻害抗体測定をした所、治療前 (mean \pm SD) は 17.9 \pm 10.4%、治療後は 16.7 \pm 9.9%と、抗体価がほとんど変動しなかった。以上より、我々が開発した MIR 阻害抗体は、発症早期に測定することで眼筋型か全身型かを予想できる指標になる可能性が示唆された。

目的

抗 AChR 結合抗体測定は MG に対して高い疾患特異性をもち、診断に有用な抗体である。しかしその抗体価は臨床症状の特徴や重症度を反映しないと言われている。

シビレイや哺乳類の AChR を用いて免疫し作成された種々のモノクロナル抗体を用いてヒト AChR のエピトープ検索がなされ、いくつかの MIR が想定されている。そのうちのひとつである α 67-76 部分に結合するモノクロナル抗体は、補体介在性に実験的自家免疫性 MG を引き起こし、また培養筋細胞の AChR 数を減少させることが確認されている¹⁾。最近の MIR の研究では、mAb35 が高親和性に結合するためには、ループ構造からなる AChR α 67-76 に加えて α ヘリックス構造を持つ α 1-14 との立体構造が重要であると報告されている²⁾。

我々はこのモノクロナル抗体 mAb35 を用い

て MG 患者血清における AChR α 67-76/MIR に対する阻害抗体を測定し、その臨床症状について検討した。

方法

1) 対象: MG 患者 64 例(眼筋型 21 例、全身型 43 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 73 例について検討した。

2) 方法: AChR α 67-76/MIR 阻害抗体測定は、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。AChR 結合抗体測定は、AChAb コスミック II を使用した。7000cpm 以上の高力価の血清は希釈を繰り返し、正確な抗体価を測定した。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

⁵総合花巻病院

結果

1) MIR 阻害抗体価は、正常者 73 例の mean+3SD、20.2%を cut-off 値とすると、眼筋型 21 例中 3 例(14.3%)、全身型 40 例中 35 例(87.5%)が陽性であった。疾患コントロールとして筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性患者、(Lambert-Eaton 筋無力症候群) LEMS 患者を測定したところ、すべて陰性であった。

2) MIR 阻害抗体価を眼筋型と全身型に分けて解析したところ、眼筋型の mean±SD は 15.2±8.2%、全身型は、46.4±20.4%で有意な差がみられた(p<0.001)。さらに、MIR 抗体価で、眼筋型と MGFA III 以上の全身型の区別が可能であった(図 1)。一方、結合抗体価では MGFA 病型分類を推測することは全く困難であった。

3) 他施設症例との 2 重盲験検討においても、同様の結果が得られた。

4) 治療経過を追って MIR 抗体を測定したところ、治療前は mean±SD、n=41 は 35.5±21.5%、治療後は 33.2±22.3%と、ほとんどの症例ではその抗体価に大きな変動は見られなかったが、ごく一部の症例では臨床症状と共に大きな変動がみられた。特に、眼筋型 MG (観察期間 5.4 年間、n=19) の治療前後で、MIR 抗体価は、治療前は 17.9±10.4%、治療後は 16.7±9.9%と、MIR 抗体価がほとんど変動しなかった(図 2)。

考察

これまで種々の MIR に対する検討がなされてきたが、その臨床的意義は不明であり、臨床応用には至っていない。そこで我々は、MG 患者における AChR α67-76/MIR 阻害抗体の臨床的意義を検討した。その結果、眼筋型と全身型で MIR 阻害抗体価に有意な差があることと、眼筋型の症例で臨床経過に伴い変動しないことが観察された。このことから、MG 発症早期に測定することで眼筋型か全身型かを予想できる指標になる可能性が示唆された。

結論

今後は、前向き研究で AChR/MIR 阻害抗体と MG 重症度の関係を検討すべきと考えられた。

文献

- 1) Tzartos et. al. J Immunol.1985 134:23 43-9.
- 2) Luo J, et al. J Neurosci.2009;29:1389 8-908.

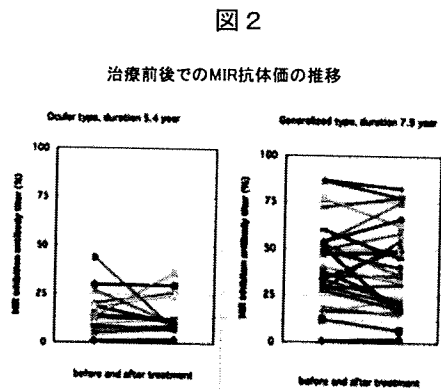
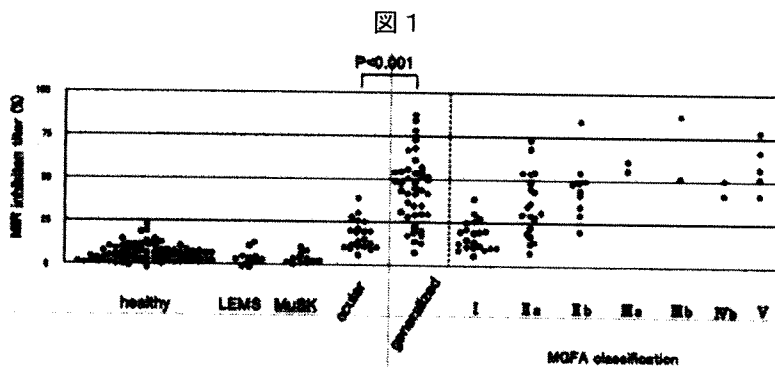
健康危険情報

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 小野寺宏 1)

研究要旨

重症筋無力症 (MG) は抗アセチルコリン受容体抗体(AchRAb)による筋力低下であり病態は明快だが, 症状改善や治療応答性の指標となる信頼すべき免疫学的マーカーは見つからない. そこで慢性期症例について AchRAb 価ならびに種々の免疫マーカーの治療前・慢性期での変化を検討した. 治療後慢性期における AchR Ab 価比 (治療後慢性期/治療前) は, 全症例平均でみると 2.19 と, 予想に反して上昇していた. 治療後慢性期において治療前よりも抗体価が低下していた症例は 42%であった. 術後経過期間が長いほど AchRAb 価比が低下していく症例がふえる印象はあるが統計学的有意差には至らなかった. T 細胞および B 細胞関連免疫分子についても治療期間や重症度と有意に相関する因子は見いだせなかった. 治療が奏功して症状が軽快・消失した症例を追跡し続けることは困難であった. 逆の見方をすれば長期間通院中の患者は治療難渋例とも言え, これらの患者から治療後 MG の全体像を解析するのは危険かもしれない. 精度の高い前向き研究がより良い MG 治療の方向性を示すものと期待される.

研究目的

免疫疾患のなかで MG の病態は明快とされているが, 症状改善や治療応答性の指標となる信頼すべき免疫学的マーカーは見つからない. 抗アセチルコリン受容体抗体 (AchRAb) 価は治療後徐々に低下していくとの報告は多いものの一定した傾向は無い. そこで治療開始から 30 ヶ月以上経過した症例について種々の免疫マーカーの治療前・慢性期での変化を検討した.

研究方法

AchR Ab(binding)陽性で, 摘出胸腺の組織型を確認しえた MG 症例について検討した (治療開始後 30 ヶ月以上の例).

1)西多賀病院神経内科, JST-CREST

AchR Ab については治療前後で同一の方法で測定できた症例に限定した. 末梢血リンパ球については, B 細胞における免疫グロブリンクラス (IgG, IgM, IgD), CD4 細胞における免疫ケモカイン受容体発現率を検討した.

研究結果

治療後慢性期における AchR Ab 価比 (治療後慢性期/治療前) は, 全症例平均でみると 2.19 (治療開始後平均期間 134 ヶ月, 34 例) と, 予想に反して上昇していた. 治療後慢性期において治療前よりも抗体価が低下していた症例は 42%であった. 術後経過期間が長いほど AchRAb 価比が低下していく症例がふえる印象はあるが統計学的有意差には至らなかった. 興味深いことに, ステロイドから離脱でき MG 症状も消失したにも

かかわらず Ach Ab 価高値を持続する例は少なくなかった。症状発現から胸腺摘除までの期間が短い例（2～3ヶ月）に Ach Ab 価比が大きい症例が少なからず存在していた。

ステロイド離脱群（治療開始後平均期間 124 ヶ月, AchR Ab 比 2.19）は, ステロイド継続群（治療開始後平均期間 151 ヶ月, AchR Ab 比 2.32）に比してわずかに AchR Ab 比は小さいものの有意差はなかった。症状改善率（慢性期 MGADL/未療治時 MGADL）と AchR Ab 比との間にも統計学的有意差は無かった。

末梢血 CD4 陽性 T 細胞における免疫ケモカイン受容体のいくつかは, その発現率が未治療 MG 群では健常者に比して有意に変化している。それらは治療後徐々に正常化に向かうものの, 治療後の経過期間や重症度との間で有意の相関はなかった。B 細胞の各免疫グロブリンサブタイプの発現比率についても, 未療治時と治療後慢性期における差はなかった（クラススイッチ認められず）。

考察

治療後慢性期における AchR Ab 価比（治療後慢性期/治療前）は, 全症例平均でみると 2.19 であり, 予想に反して上昇していた。治療後慢性期において治療前よりも抗体価が低下していた症例は約半数であり, 一部の患者における治療開始後の抗体価上昇が関与していると考えられた。T 細胞および B 細胞関連免疫分子についても治療期間や重

症度と有意に相関する因子は見いだせなかった。

長期間の MG 患者のフォローは容易でない。なかでも, 治療が奏功して症状が軽快・消失した症例（とくにステロイドが不要となった例）を追跡し続けることは困難であった。逆の見方をすれば長期間通院中の患者は治療難渋例とも言え, これらの患者から治療後 MG の全体像を解析するのは危険かもしれない。今回の症例は既論文症例に比して発症から治療開始（特に胸摘）までの期間が短い。種々の Ach R Ab の同時解析が必要ではあるが, このことが興味深い結果につながった可能性もある。精度の高い前向き研究がより良い MG 治療の方向性を示すものと期待される。

結論

慢性期 MG 症例について AchR Ab 価ならびに種々の免疫マーカーの治療前・慢性期での変化を検討した。検討しえた関連免疫分子では治療期間や重症度についての有意な相関は認められなかった。精度の高い前向き研究が MG の免疫機能評価に必要である。

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

重症筋無力症骨格筋における BiP/GRP78 蛋白発現

班 員 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²⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)では、神経筋接合部の障害に加え、骨格筋にも病態に係わる変化が生じている可能性があると考え、我々は研究を進めてきた。昨年の報告では、MGの骨格筋において主要組織適合抗原複合体(MHC)の発現を認めることを報告し、この発現には神経筋接合部の障害や浸潤細胞からのサイトカイン分泌により生じた小胞体ストレスが関与している可能性について述べた。本年度は、MGの骨格筋における小胞体ストレスについて確認するため、小胞体ストレスが生じた際に動員されるBiP/GRP78(Immunoglobulin heavy chain binding protein / glucose-regulated protein78)蛋白に注目、MG骨格筋におけるBiP/GRP78蛋白の発現について調べた。その結果、MGの骨格筋ではMHC-class Iの発現とともに、BiP/GRP78蛋白の過剰発現があることを確認した。さらに、MHC-class Iの発現がない筋細胞内でもBiP/GRP78蛋白が発現していた。このことは、MGの骨格筋では、小胞体ストレスが生じており、この小胞体ストレスとMHCの発現は関連があることを示唆させるものであった。近年、BiP/GRP78蛋白は免疫制御機能を有することが報告されるようになっており、MGの更なる病態解明のために注目すべき蛋白と考えられた。

研究目的

我々は、昨年の班会議で、重症筋無力症(MG)の骨格筋において主要組織適合抗原複合体(MHC)の発現を認めることを報告した。また、同骨格筋では細胞浸潤も認めていた。昨年の報告では、神経筋接合部の障害や浸潤細胞からのサイトカイン分泌により生じた小胞体ストレスがMHCの発現に関与している可能性について述べた。今回は、MG骨格筋におけるMHCの発現と小胞体ストレスとの関連を明らかにするため、小胞体ストレスが生じた際に動員されるBiP/GRP78蛋白に注目、MG骨格筋におけるBiP/GRP78蛋白の発現について調べた。

研究方法

対象は、MG12例(男性5例、女性7例、平均年齢32.3歳、胸腺腫合併症5例、胸腺腫非合併症7例)、対象疾患6例(多発筋炎2例、封入体筋炎2例、末梢神経障害2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、凍結標本を作製した。対象疾患では、診断のために上肢または下肢骨格筋より生検を行った際の検体を用いて検討した。6 μ mの厚さの切片を作成後、アセトン固定、ブロッキングを行った。1次抗体として、FITC結合抗MHC-class I抗体、抗BiP/GRP78抗体を使用した。

(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。

- 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) 国立病院機構医王病院 神経内科
- 4) 金沢西病院 神経内科

研究結果

1. MG12例中6例（胸腺腫合併5例、非合併1例）の筋線維にて、MHC-class Iに対する免疫染色が陽性となっていた。MHC-class Iが陽性となっていた筋線維では、BiP/GRP78蛋白に対する免疫染色でも陽性となっていた。
2. BiP/GRP78蛋白の発現に注目すると、MG12例中10例で、BiP/GRP78蛋白に対する免疫染色が陽性となる筋線維を認めた。これらの症例の中には、MHC-class Iに対する免疫染色が陰性であっても、BiP/GRP78蛋白に対する免疫染色が陽性となる筋線維を認める症例もあった。
3. 筋炎の筋線維ではMHC-class I、BiP/GRP78蛋白に対する免疫染色は陽性であったが、末梢神経障害では、これらの免疫染色は陽性とはならなかった。

考察

MGの骨格筋にてMHC class Iの発現およびBiP/GRP78蛋白の発現の亢進があることを確認した。さらに、BiP/GRP78蛋白の発現亢進のみが認められる筋線維も確認された。骨格筋におけるMHC class Iの発現にはBiP/GRP78蛋白が関与していることが報告されている。また、BiP/GRP78蛋白は、小胞体ストレスにより発現が亢進することも報告されている。今回MG骨格筋にて認められた現象は、小胞体ストレスによりBiP/GRP78蛋白の発現が亢進し、MHC-class Iの発現が促された可能性を示すものであると考えられた。骨格筋におけるMHCやBiP/GRP78の発現は、障害を受けた骨格筋細胞の更なる障害や排除、または保守に関与している可能性、骨格筋に生じた障害の単なる結果として発現している可能性が考えられた。さらに、近年注目されているBiP/GRP78蛋白の機能の一つとして免疫制御機能が報告されるようになっており、MGの免疫学的な調整機能と骨格筋における細胞内反応との関連につい

て考察する上で興味もたれ、さらなる研究が必要と考えられた。

結論

1. MGの筋線維の一部ではMHC-class Iの発現に加え、BiP/GRP78蛋白の発現も亢進していた。
2. MHC-class Iの発現に小胞体ストレスが関与している可能性が考えられた。

文献

1. Todd DJ, Lee A-H et al. The endoplasmic reticulum stress response in immunity and autoimmunity. *Nat Rev Immunol* 2008;8:663-674
2. Paulsson KM, Wang P et al. Distinct differences in association of MHC class I with endoplasmic reticulum proteins in wild-type, and b2-microglobulin- and TAP-deficient cell lines. *International Immunol* 2001;13:1063-1073
3. Panayi GS, Corrigan VM. Bip regulates autoimmune inflammation and tissue damage. *Autoimmunity Reviews* 2006;5:140-142
4. Panayi GS, Corrigan VM et al. Stress cytokines: pivotal proteins in immune regulatory networks; opinion. *Curr Opin Immunol* 2004;16:531-534
5. Corrigan VM, Vittecoq O, Panayi GS. Binding immunoglobulin protein-treated peripheral blood monocyte-derived dendritic cells are refractory to maturation and induce regulatory T-cell development. *Immunology*. 2009 ;128(2):218-26.

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

正の選択を受けた胸腺細胞に発現する RANKL を介した胸腺髄質形成のメカニズム

研究分担者 藤井義敬¹⁾

共同研究者 彦坂 雄¹⁾

研究要旨

我々は、重症筋無力症の発症メカニズムを解明する上で、胸腺髄質の分化、形成に着目し、これまでに、正の選択を受けた胸腺細胞に発現する RANKL が胸腺髄質形成に重要な役割を果たす事を明らかとしてきた。今回は、その髄質形成メカニズムについてさらに詳細な検討を行った結果、胸腺内における RANKL の発現は、正の選択を受けた胸腺細胞以外にも、LTi 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞にも発現しているが、胸腺髄質形成には、正の選択を受けた胸腺細胞に発現される RANKL が必須であり、この RANKL により mTEC の増殖がもたらされ、髄質が形成されることが明らかになった。

研究目的

胸腺微小環境は、胸腺細胞の分化と選択を支持することによって、T 細胞の産生とレパトア形成を担っている。即ち、骨髄由来の T 前駆細胞は、まず、胸腺皮質において、CD4CD8 double positive 細胞へと分化し、正の選択を受ける。正の選択を受けた胸腺細胞は髄質へと移動し、自己組織抗原反応性 T 細胞を排除することによって中枢性自己寛容を確立する。その際、髄質上皮細胞は、組織特異的抗原を無差別発現する重要な細胞として働いている。

我々は、これまでに、正の選択を受けた胸腺細胞の発現する RANKL が、胸腺髄質の微小環境形成における主要なクロストークシグナル分子であること、RANKL は RANK と OPG の二つのレセプターを介して胸腺髄質上皮細胞の数を制御しているところを明らかにしてきた。

今回、その髄質形成のメカニズムについてさらに詳細な検討を行ったので、報告する。

これら一連の自己寛容獲得機構の理解が、種々の自己免疫性疾患発症の機序を解明する一助となることが期待される。

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

方法と結果

胸腺内の各細胞 subsets を単離して RANKL 発現を調べたところ、RANKL は SP 胸腺細胞の他に LTi 細胞と gdT 細胞にも発現していることが明らかとなった。そこで、Id2-KO マウス、TCRd-KO マウスの胸腺組織を解析したところ、これらのマウスでは髄質形成は正常にみられ、胸腺髄質上皮細胞 (mTEC) の数に異常はみられなかった。すなわち、SP 胸腺細胞とは異なり、Id2 依存性 LTi 細胞と gdT 細胞は、成体マウスの胸腺髄質形成に必須ではないことが示された。

次に、成熟胸腺細胞の mTEC 誘導能を評価するため、dGuo 処理した胎児胸腺ストロマ細胞との再凝集器官培養 (RTOC) を行った。その結果、DP 細胞との RTOC では mTEC 数は変化しなかったが、CD4SP 細胞との RTOC によって mTEC の著しい増加がみられた。この mTEC の増加は RANK-Fe タンパク質による競合阻害によって抑制されたことから、CD4SP 細胞が RANKL を介して mTEC 増加を誘導することが示された。

最後に、RANKL による胸腺髄質形成の機序を探るために、RANKL 強制発現によって誘導された mTEC の性状を解析した。その結果、RANKL 強制発現マウスの mTEC では、対照群と比べ Ki-67 発現および BrdU の取り込みが増加し

ていた。一方、TUNEL 染色では、両者に有意差はなかった。また、RANKL 強制発現マウスでは AIRE 陽性 mTEC および CD80 陽性 mTEC の増加がみられた。すなわち、RANKL は細胞増殖をともなう成熟 mTEC の増加を誘導することが示された。

結論

1. RANKL は胸腺内では主に CD4SP 細胞、 $\gamma\delta$ T 細胞、LTi 細胞に発現されるが、 $\gamma\delta$ T 細胞と Id2 依存性 LTi 細胞は成体での髄質形成に必要ではなく、SP 細胞の RANKL が最重要である。
2. SP 細胞に産生される RANKL は、mTEC の増殖を促すことで成熟 mTEC 数を増加させ、胸腺髄質の形成にあずかる。

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

小児重症筋無力症の治療に関する研究—治療指針作成の検討

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

本邦の重症筋無力症（MG）の発症年齢は小児期に最大のピークを有する二峰性を呈し、この本邦小児 MG は特定の HLA に規定される。我々は、この小児 MG の治療は臨床型、発症年齢による特徴を有することを報告してきている。一方、一般的に小児神経科医が MG に接する機会は少なく、その治療に関しては一定の見解が認識されているとはいえない。また、日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会による重症筋無力症（Myasthenia Gravis: MG）の治療ガイドラインもあるが、欧米の症例を対象とした報告による。

今回、我々は多くの自験小児 MG 患者を対象とした長年の研究に基づき、本邦の小児 MG の治療ガイドラインの試作を行った。

研究目的

本邦の重症筋無力症（MG）の発症年齢は 1973 年の厚生省班会議にて、従来から知られている成人年齢のほか小児期に最大のピークをもつ二峰性のピークを有することが示され、2006 年に行われた厚生労働省免疫性神経疾患の全国疫学調査においても同様の傾向が認められた。小児期発症のピークが 33 年間の年月を経て不変であったことは、その病態に関して示唆するところが多い。我々は本邦の小児 MG の臨床的特徴、病態、治療に関する研究を行ってきており、この小児 MG は特定の HLA に規定されていること、治療は臨床型、発症年齢による特徴を有することも報告してきている。

しかし、一般的に個々の小児神経科医が経

瀬川小児神経学クリニック

験する小児 MG の患者数は多くなく、診断、治療に関して一定の見解が理解されているとはいえない。

MG の治療ガイドラインに関しては、日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会による重症筋無力症（Myasthenia Gravis: MG）の治療ガイドライン（以後「委員会ガイドライン」）がある。今回、我々のデータ、上記治療ガイドライン、他報告等について検討し、本邦小児 MG の治療のガイドラインの作成を試みる。

研究方法

当クリニックを受診した小児発症 MG は 300 例を越すが、これらの患者を対象とし、臨床型、発症年齢による分類と治療の効果を検討する。委員会ガイドラインを参照する。

また、我々は 2008 年 3 月、日本小児神経学

会評議員を対象に、小児期発症重症筋無力症の治療の概要に関する予備調査をアンケート形式にて施行した（2006年に発足した小児重症筋無力症研究会による）。内容は最近5年間（2003年1月～2007年12月）に経験した小児期発症MG患者で総数、治療の概要、2007年12月現在での転機などであった。

（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

当クリニックにて十分なフォローが可能であった18歳以下発症患者（184例）の臨床型別割合は眼筋型20%、潜在性全身型50%、全身型30%で、全身型の割合は11歳以上の年長発症例に多かった。

治療結果は全臨床型では抗コリンエステラーゼ剤有効15%、ステロイド剤有効・著効60%、ステロイド剤抵抗10%、胸腺摘除10%、他（自然寛解・麻疹による寛解）5%であった。ステロイド剤抵抗例には近年タクロリムスを使用し、良好な結果をみている。各臨床型別では、眼筋型はほぼ全例抗コリンエステラーゼ剤、ステロイド剤で寛解になり、胸腺摘術施行例はなかった。潜在性全身型では抗コリンエステラーゼ剤、ステロイド剤寛解例80%、全身型では胸腺摘除を要した例が30%あった。

委員会ガイドラインでは、11歳以下発症例

では抗コリンエステラーゼ薬、プレドニゾロンで様子を見、12歳以降では成人MGと同様プレドニゾロンに反応しない症例、全身型および球症状を伴う症例では胸腺摘除術を薦めるとされている。

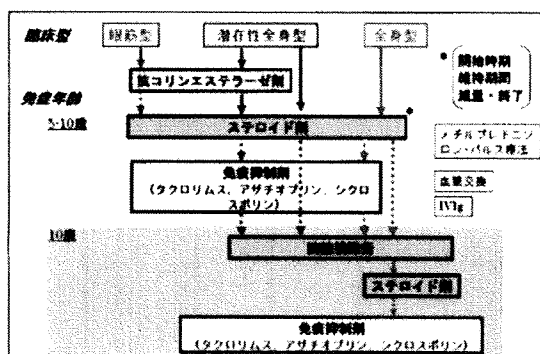
日本小児神経学会評議員対象の予備調査（但し、瀬川小児神経学クリニックの症例は除く）の結果は、送信総数219名、内返信40名、この内19名経験有であった。患者総数は52症例、内解析可能は50例であった。

各種治療の使用例数（但し、カッコ内の%は50症例を分母とした割合である）は抗コリンエステラーゼ剤39（78%）、プレドニゾロン43（86%）、メチルプレドニゾロンパルス13（26%）、タクロリムス3（6%）、ガンマグロブリン大量療法6（12%）、血漿交換1（2%）、その他6（12%）、胸腺摘除術6（12%）であった。また転機は治療中39例、症状消失11例（完全寛解5、投薬継続中4、自然寛解1、投薬自己中止1）であった。

以上の結果を検討し、我々は小児期MGの治療について表1、図1の如くすることをすすめる。

（表1） 発症年齢と治療

<ul style="list-style-type: none"> ・3歳以下：抗コリンエステラーゼ剤、ステロイド剤 ・5-10歳：抗コリンエステラーゼ剤、ステロイド剤 <p>抗コリンエステラーゼ剤有効例も多くの場合ステロイド剤を使用しないと20歳代に再発、または他の自己免疫疾患を発症することがある</p> <ul style="list-style-type: none"> ・10歳以上：成人と同様な病態と考えられ、胸腺摘除術を要する全身型をみる
--



(図1) 小児重症筋無力症治療指針作成の検討(案)

考察

近年、ステロイド剤適応の早期決定、ステロイド剤の早期導入により良好な結果が得られ、漸減・中止可能例が増えている。胸腺摘除術は、11歳以降発症の全身型において適応となるが、他に10歳前発症の症例でもステロイド剤抵抗例はその対象となる。また、近年内視鏡下の胸腺摘除術の効果が小児MGにおいても示されている。

委員会ガイドラインは主として欧米の症例における治療の経験(参照されている文献の年代1983-2000)による。

文献的検討では、小児MGは欧米には少なく、潜在性全身型(特異なHLA抗原を有する)の分類はなされていない。しかし、治療の内容・効果に関しては本邦における経験とほぼ同じ傾向がある。また、ステロイド剤の維持・漸減・中止時期に関しては一定の結果が示されているとはいえない。

結論

本邦の小児MGは特定のHLAに規定され、その発症年齢と臨床的および治療に対する反応性の特徴から、背景にある免疫系の発達と

の関連が示唆されている。

個々の患者の病態解析に関しては臨床的には抗アセチルコリン受容体抗体値、誘発筋電図の所見が参考になる。しかし、前者に関しては小児例ではセロネガティブ例が多く、また成人例と同様に必ずしも臨床経過と平行しない。また、後者に関しては広く施行されていないことが問題点として残る。

病態に基づいた治療法の解析には、特に小児MGでは、その年齢を基礎としたEvidence Based Medicine、State of the art、を参考とした治療法の検討を続けていくことが大切である。

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.
- 2) 日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会: 重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)の治療ガイドライン.

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

重症筋無力症には甲状腺癌の合併が多い？

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 南尚哉¹⁾ 藤木直人¹⁾ 土井静樹¹⁾ 佐々木秀直²⁾ 渡邊幹夫³⁾

国立病院機構札幌南病院 神経内科¹⁾

北海道大学医学研究科神経内科学分野²⁾

国立病院機構札幌西病院 呼吸器外科³⁾

研究要旨

2007年1月から3年間に当院を受診した新規MG 50例と外来フォロー中のMG 52例を対象とし甲状腺腫瘍のスクリーニングのため甲状腺エコー検査を行った。腫瘍性病変の可能性がある場合は、吸引細胞診を行い、悪性腫瘍の有無について精査し、MGと甲状腺癌の合併について調べた。新規MGの患者は全例成人型で、全身型35名、眼筋型15名。甲状腺エコー検査で悪性腫瘍が疑われた、新患8名と外来フォロー7名の15名に吸引細胞診を行ったところ、甲状腺腫6名、濾胞腺腫4名のほか、新患1名、外来フォロー中1名の2名にpapillary carcinomaが発見された。1例は筋膜への浸潤リンパ節転移を認め、切除術の対象になったこと、もう1例は腫瘍が5mm程度とごく小さく、経過観察としているが1年の間でエコー上悪性化の所見へと変化を認めた。MG患者のフォローでは甲状腺癌を念頭に診療に当たることは重要と思われた。

研究目的

平成19年度の研究報告で重症筋無力症(MG)では甲状腺癌の合併が高い可能について報告した。今回は2007年より3年間にわたり、外来フォロー中の患者とともに、新規MG患者全例に甲状腺エコー検査を実施し、MGと甲状腺癌の合併について前向き調査を行った。

研究対象・方法

2007年1月～2009年12月の期間に当院を受診した新規MG52例と外来フォロー中のMG50例を対象とし甲状腺エコー検査を行った。腫瘍性病変の可能性がある場合は、吸引細胞診を行い、悪性腫瘍の有無について精査し、MGと甲状腺癌の合併について調べた。

結果

新規MG患者は全例成人型で、全身型36

名、眼筋型16名、平均53.3歳。罹病期間は2年以内が88%と多数を占め、抗アセチルコリンリセプター(AChR)抗体陽性率は80.8%(42/52)であった。外来フォロー中のMGは全身型の比率が88%(44/50)と高く、平均罹病期間が11年と、著明に長かった。

甲状腺疾患の合併は全身型MG36名のうちBasedow病4名、Hashimoto病1名、hypothyroidism1名、甲状腺腫1名を認め、4名が服薬治療を行っていた。また眼筋型MG15名にはBasedow2名、機能亢進症1名、甲状腺腫1名を合併し、全例服薬治療を行っていた。

甲状腺エコー検査ではのう胞性病変が47例(46.1%)、結節性病変が50例(49.0%)に見られ、その中で10mm以上の病変を有するのは