

16例(16.6%)に認められた。また、石灰化を含む結節性病変は10例(9.9%)見られた。

病変が10mm以上と大きいもの、高輝度エコーや、石灰化を認める15例に対し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例、外来フォロー中1例の2例にpapillary carcinomaを認めた。

1例目は56歳女性。浸潤性胸腺腫を合併した眼筋型MG。甲状腺エコーにて峡部に石灰化を伴う12-13mm大の腫瘤性病変を認め、吸引細胞診を行いpapillary carcinoma ClassIVの診断。浸潤性胸腺腫に対する化学療法を施行後、拡大胸腺摘出術(心嚢、肺一部合併切除)、播種巣切除、甲状腺切除術を一期的に行った。胸腺腫の病理所見はWHO typeB2、甲状腺腫瘍の病理所見はpapillary carcinoma -120- x1pN1aであった。

また、2例目は58歳女性、胸腺腫を合併した全身型MG、21年前に胸腺摘出術を受けていた。1年前の甲状腺エコー検査で左葉に約5mm mass 峡部に5-6mmのcystを認め、甲状腺エコー再検した。峡部のcyst大きさは不変だが、微小石灰化を認め、吸引細胞診を行った。細胞診はpapillary carcinoma classIVの診断。現在、腫瘍がごく小さいため嚴重な経過観察の方針としている。

考察

後ろ向き研究で行った前回の調査では甲状腺癌を合併したMG患者は145名中8名であった。性別は男性/女性：3/5、MGの発症の年齢は46歳から63歳まで平均55.1歳、全例軽度全身型MG。今回の甲状腺癌の合併が判明した2名も56歳、58歳とともに女性であり胸腺腫を合併していた。また、エコーで腫瘍の鑑別を要する所見が見られたのは全員50歳以上であったことから、40~60歳代の

全身型MG、胸腺腫合併、女性では甲状腺癌の合併について特に注意を要すると思われた。

検診での甲状腺エコーの有所見率は腫瘤性病変で19.4%、10mm以上のものは8.4%¹⁾に対し、新規のMG症例ではそれぞれ57.8%、17.3%といずれも高値を示した。また甲状腺癌の頻度は検診では40歳代から発見率が上昇するが、女性は0.5~0.8%、男性は0.3~0.4%²⁾であり、今回検討したMGでは新規、フォローともに2.0%と高率であった。

甲状腺癌は乳頭癌の頻度が高いが、発育速度が遅く、臨床的に経過観察で十分の場合もある。しかし、自験例では1例は筋膜への浸潤リンパ節転移を認め、手術の対象になったこと、もう1例は腫瘍が5mm程度とごく小さいが1年の間でエコー上悪性化の所見へ変化が見られ、今後十分注意が必要なることから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やはり重要と思われる。

MGに甲状腺癌の合併頻度については例数が少なく、統計学的な有意差は論じられなかった。さらなる症例の蓄積が必要であり、今後も引き続き新規MG患者には甲状腺エコー検査を行っていきたい。

文献

- 1) 志村他 日本人間ドック学会誌 2001; 16(2) 146-51
- 2) 那須他 日本人間ドック学会誌 1997; 12(1) 60-64

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

重症筋無力症の発症年齢による臨床像と免疫学的特徴の比較

分担研究者：鈴木則宏¹⁾

共同研究者：鈴木重明¹⁾、槍澤公明²⁾、長根百合子²⁾、佐藤隆司³⁾、桑名正隆³⁾

研究要旨

50歳以上で重症筋無力症(MG)を発症する Late-onset MG の頻度が増加傾向にある。対象は260例のMG患者で、抗AChR抗体、抗titin抗体、抗muscular VGKC抗体、抗MuSK抗体を測定した。また正常コントロールとして健常人229例を用いてHLA-DRB1のgenotypingを行った。Late-onset group ではearly-onset group に比べて眼筋型の頻度が高かった。自己抗体では抗titin抗体、抗Kv1.4抗体の陽性率は、thymoma-associated group、late-onset group、early-onset group の順であった。抗MuSK抗体の頻度は低頻度であった。HLA-DRB1の解析ではearly-onset group はlate-onset group に比べてDR2(15)の頻度は低かった。高齢発症MGの自己抗体やHLA-DRB1などの免疫学的特徴は若年発症MGと異なる特徴を有している。

研究目的

近年、重症筋無力症(MG)の頻度は世界的に増加しており、特に胸腺腫を伴わない高齢発症の頻度増加が顕著である。最近の報告によると、50歳以後に発症する場合をlate-onsetと定義するのが一般的である。MGは発症年齢により、病型や重症度、自己抗体や免疫遺伝的背景が異なる可能性があるものの¹⁾、その詳細は不明である。

本研究では、MG患者を発症年齢により分類し、臨床像、各種自己抗体、HLA-DRB1の比較を行った。

研究方法

対象は260例のMG患者(M:F=93:167)。臨床像はMGFA分類をもとに履歴的に調査した。抗AChR抗体はRIA、抗titin抗体はELISAによる測定を行った。電位依存性カルウムチャネルの α サブユニットの1つであるKv1.4に対する自己抗体(muscular VGKC抗体)は、³⁵S-methionineでラベルした横紋筋肉腫細胞(RD)の細胞抽出液を用いた免疫沈降法で同定した^{2,3)}。AChR seronegativeな症例については、さらに抗MuSK抗体をRIAにより測定した。また末梢血よりgenomic DNAを抽出し、HLA-DRB1のgenotypingを行った。正常コントロールとして健常人229例を用いた。

(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。

1) 慶應義塾大学神経内科

2) 総合花巻病院神経内科

3) 慶應義塾大学リウマチ内科

結果

MG 患者 260 例のうち、胸腺腫は 62 例 (24%) に認められた (Thymoma-associated group)。非胸腺腫例は発症年齢 50 歳を cut-off とし、early-onset group (n = 115) と late-onset group (n = 83) に分け、全 3 群で比較検討をおこなった。

性別は 3 群で差を認めなかった。眼筋型は late-onset が最も多く、thymoma-associated group で最も低かった。球症状とクリーゼの既往は thymoma-associated group で最も多かった。MG の最重症度を MGFA で評価した場合は、thymoma-associated group が他の 2 群に比較して重症であった。

自己抗体の結果 MG 全体では抗 AChR 抗体、抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体はそれぞれ 72%、20%、10% に検出された。抗 titin 抗体と抗 Kv1.4 抗体が検出された患者はいずれも抗 AChR 抗体も陽性であった。thymoma-associated group では全例が抗 AChR 抗体陽性であった。抗 titin 抗体、抗 Kv1.4 抗体の検出頻度は、thymoma-associated group、late-onset group、early-onset group の順であった。また AChR seronegative の症例 (n = 72) で検討した際にも、early-onset group に比べて late-onset group で眼筋型の頻度が高かった。また抗 MuSK 抗体の頻度は early-onset group で 2%、late-onset group で 3% と両群において低頻度であった。

HLA-DRB1 の解析は healthy control を加えた 4 群で比較した。MG の各群と健常人を比較した場合に DR2(15) は early-onset

group で低頻度であったが、統計学的有意差はなかった。また early-onset group は late-onset group に比べて DR2(15) の頻度は低く (22% vs 42%, $P = 0.003$, corrected $P = 0.04$)、逆に DR9 の頻度が高い傾向にあった。

結論

高齢発症 MG の自己抗体や HLA-DRB1 などの免疫学的特徴は若年発症 MG と異なる特徴を有している。

文献

- 1) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol* 2009;8:475-490.
- 2) Suzuki S, Satoh T, Yasuoka H, et al. Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2005;170:141-149.
- 3) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* 2007;64:1121-1124.

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タクロリムスのプラセボ対照二重盲検 群間比較試験の結果報告

班 員 吉川弘明¹⁾
協同研究者 高守正治²⁾、齋田孝彦³⁾

研究要旨

MG 治療におけるタクロリムスの有効性に関して Class I のエビデンスを確立するために、次の2つの臨床試験を行った。1) ステロイド非抵抗性の MG 患者におけるタクロリムスのステロイド投与量減量効果および安全性を検討するプラセボ対照二重盲検群間比較試験 (タクロリムス群: 40 例、コントロール群: 40 例)、2) ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の MG 患者におけるタクロリムスの有効性および安全性を検討する非盲検非対照試験 (10 例対象のオープン試験)。二重盲検群間比較試験の主解析 (FAS) では有効性が示せなかったものの、副解析 (PPS) では、タクロリムス投与群で治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量の減量効果が見られた。オープン試験では、タクロリムス投与により QMG score の改善が見られた。副作用に関しては、投与期間 28 週間ではプラセボ群と差がなかった。以上より、タクロリムスは全ての MG 患者に対し治療薬の選択に加えることが出来ると考えられた。

研究目的

重症筋無力症 (MG) に対するタクロリムスの効能追加は、1997 年より行われた臨床前期第 II 相試験を経て、2000 年 9 月に「全身型重症筋無力症 (胸腺摘出後の治療において、ステロイド剤の投与が効果不十分、又は副作用により困難な場合)」を効能・効果として承認された。その後、全ての MG 患者に使用出来るよう適応拡大を目指して医師主導型治験を立案した。しかし、制度的な難しさから実現不可能と思われたが、医師主導型治験のコン

セプト (Class I のエビデンスの確立) はそのままに、メーカーとの共同プロジェクトとして、臨床試験を行った。

研究方法

(1) ステロイド非抵抗性の MG 患者におけるタクロリムスのステロイド投与量減量効果および安全性を検討するプラセボ対照二重盲検群間比較試験

対象はステロイド非抵抗性の MG 患者 80 例 (タクロリムス群: 40 例、コントロール群: 40 例)。治験薬投与開始前 12 週間 (84 日間) のステロイド投与量の変動が 5mg/隔日以内、ただし、治験薬投与開始前 4 週間 (28 日間) のステロイド投与量は 20~40mg/隔日 (1 日平均投与量として 10~20mg/日) の範囲内で変

- 1) 金沢大学保健管理センター
- 2) 金沢西病院脳神経センター
- 3) 京都民医連中央病院

動なく一定であり、MGFA Post-intervention Status の MM である 16 歳以上 65 歳未満の者である。タクロリムス 3mg またはプラセボを 1 日 1 回、夕食後経口投与した。治験薬投与 4 週後からプレドニゾン換算で 5mg/隔日/4 週の割合で連続的に減量した。主要評価項目は、治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量とした。

(2)ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除の MG 患者におけるタクロリムスの有効性および安全性を検討する非盲検非対照試験（オープン試験）

10 例を対照に、有効性・安全性を検討した。タクロリムス 3mg を 1 日 1 回、夕食後経口投与し、投与期間は 28 週間。主要評価項目は、合計 QMG スコアとした。

（倫理面への配慮）

本研究においては、研究参加施設の医学倫理委員会の承認を受け、GCP に準拠して行われた。

研究結果

(1)プラセボ対照二重盲検群間比較試験

治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量は、FAS（主解析：各群 40 例）では、タクロリムス群 4.91mg/日、プラセボ群 6.51mg/日で、両群間に有意差はみられなかった（ $p=0.078$ ）。一方、治験薬投与終了前 12 週間のステロイド平均投与量は、投与期間不足 3 例（タクロリムス群 2 例、プラセボ群 1 例）、投与期間不足かつ服薬違反 1 例（プラセボ群）の計 4 例を FAS から除外した PPS（副解析：各群 38 例）では、タクロリムス群 4.45mg/日、プラセボ群 6.19mg/日であり、両

群間に有意差が認められた（ $p=0.046$ ）。治験薬投与終了前 12 週間のステロイド投与量の 75%減量達成率は、タクロリムス群 50.0%（20/40 例）、プラセボ群 37.5%（15/40 例）であり、タクロリムス群がプラセボ群を上回っていたが、有意差は認められなかった。時期別の評価では、最終時のステロイド投与量の 75%減量達成率は、タクロリムス群 67.5%（27/40 例）、プラセボ群 45.0%（18/40 例）であり、両群間に有意差が認められた。副作用の発現率は、タクロリムス群 87.5%（35/40 例）、プラセボ群 80.0%（32/40 例）で、副作用、重篤な副作用、投与中止に至った副作用の発現率は、いずれもタクロリムス群とプラセボ群との間に有意差（Fisher 検定）はみられなかった。

(2) 非盲検非対照試験（オープン試験）

筋力の指標である合計 QMG スコアの平均値は、投与開始時から 28 週後まで経時的に減少した。症例別の検討では、最終時のスコアは、投与開始時と比べて 10 例中 8 例が減少、1 例が不変、1 例が悪化であった。日常生活活動度を示す合計 MG-ADL スコアの平均値は、投与開始時から 16 週後まで経時的に減少し、その後は特に大きな変化はなかった。副作用の発現率は 70.0%（7/10 例）で、副作用による死亡例はなく、重篤な副作用、投与中止に至った副作用の発現もみられなかった。

結 論

タクロリムスは、ステロイド非抵抗性 MG 患者において、症状の安定を維持したまま、ステロイドを減量することが可能であり、安全性においてもプラセボと大きな差がないこ

とがわかった。また、ステロイド抵抗性かつ胸腺非摘除のMG患者において、合計QMGスコア、合計MG-ADLスコアを改善することが示された。重篤な副作用、投与中止に至った副作用はなかった。タクロリムスはステロイドと併用することにより、今後、MG治療のファーストラインとして推奨できる。

文 献

1. Yoshikawa H, Iwasa K, Satoh K, Takamori M. FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis. *J Autoimmun* 1997;10:11-16.
2. Konishi T, Yoshiyama Y, Takamori M, Yagi K, Mukai E, Saida T. Clinical study of FK506 in patients with myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2003;28:570-574.
3. Nagane Y, Utsugisawa K, Obara D, Kondoh R, Terayama Y. Efficacy of low-dose FK506 in the treatment of Myasthenia gravis--a randomized pilot study. *Eur Neurol* 2005;53:146-150.
4. Ponseti JM, Azem J, Fort JM, et al. Long-term results of tacrolimus in cyclosporine- and prednisone-dependent myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:1641-1643.
5. Takamori M, Motomura M, Kawaguchi N, et al. Anti-ryanodine receptor antibodies and FK506 in myasthenia

gravis. *Neurology* 2004;62:1894-1896.

6. Furukawa Y, Yoshikawa H, Iwasa K, Yamada M. Clinical efficacy and cytokine network-modulating effects of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 2008;195:108-115.

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

インフルエンザウイルス感染と GBS

研究分担者 荻野美恵子
共同研究者 入江幸子、金澤直美、望月秀樹

北里大学医学部神経内科学

研究要旨

新型インフルエンザウイルス (InfV) 感染の流行にあたり、InfV 感染とギラン・バレー症候群 (GBS) につき検証した。これまでの報告では InfV 感染は GBS の呼吸器系先行感染として有力であり、傍証より相関があると考えられるが、先行感染と GBS の発症に腸炎の場合よりもタイムラグがあるため直接的な証明は困難である。また、インフルエンザワクチン接種と GBS も相関がある場合があるが、ワクチンの製造やロットによっても発症率が異なるため、一概にいけない。当院の GBS 自験例において InfV に対する抗体を検索したが、高力価のものはなかった。古い検体での測定のため、限界がある可能性もあり検証できなかった。今後アジュバンド入りワクチンが用いられたときにどの程度 GBS が発症するか検証する必要がある。

研究目的

ギラン・バレー症候群 (GBS) では、約 60% に先行感染をみとめ、そのうち約 60% が呼吸器感染である。先行感染病原体は確認できないことが多いが、インフルエンザウイルス (InfV) 感染も先行感染のひとつとしてあげられている。また、InfV ワクチン接種後に GBS を発症した報告もある。新型インフルエンザ (A/H1N1) は、平成 21 年 4 月から世界的に大流行しているが、日本国内でも平成 21 年夏頃から若年層を中心に感染者数が増加し、11 月には累計患者数が 900 万人以上にのぼった。国内産のワクチン接種は、平成 21 年 10 月から医療従事者、11 月から優先接種対象者に対して開始され、今後はアジュバ

ンドを含んだ輸入ワクチンの使用が予定されている。今回我々は、これまでの InfV 感染後および InfV ワクチン接種後 GBS の報告をレビューするとともに、過去約 15 年間の GBS 自験例において InfV に対する抗体を検索し、InfV 感染と GBS との関連を検討した。

研究方法

1) これまでの InfV 感染および InfV ワクチン接種後 GBS についての報告をレビューし、関連性のエビデンスにつき把握する。2) 1999 年に施行した第 3 次 GBS 全国調査の結果を InfV 感染に注目して再検討する。3) '93 年秋～2009 年の春まで、北里大学病院、東病院、北里メディカルセンター病院で血清を保存した

GBS・MFS 150 例につきインフルエンザ抗体検査（CF：補体結合反応）を施行した。C.jejuni, CMV, Mycoplasm の感染が確認された症例は除外した。病歴上 InfVA 型感染が確認されている 2 例を含んでいた。経過で血清を保存し得た症例についてはペア血清にてインフルエンザ抗体を検索した。

研究結果

1) InfV 感染と GBS については米国において論議があった。1976 年に米国東部ニュー・ジャージー州の陸軍基地で H1N1 豚インフルエンザ（今回の新型インフルエンザとは異なる）感染が集団発生した。スペイン風邪の原因ウイルスとの抗原近似性から、大流行が懸念されその感染拡大防止のため 4500 万人に予防接種を行った結果、接種後 6～8 週以内に約 500 人が GBS を発症（1/9 万人）し、25 人が死亡した。これはそれまでの GBS の発症率（100 万人あたり 1～2 人）の約 9 倍にあたり、ワクチン接種 2～3 週間後の発症が最も多かった。その後当初の解析には問題があったことがわかり、18 歳以下では GBS 発症の危険率の増加はなく、成人での危険率は 5 倍とされ、特に GBS 重症例で相関が強かった。しかしそれ以降のワクチンでは過去の GBS の発症率とほぼかわらず、1976 年のワクチンに特異的な現象であったといえる。後にこのワクチンを mice に用い抗 GM1 抗体を産生したとの報告¹⁾もあり、ワクチンの抗原性が抗体を産生しやすいものであった可能性が考えられる。現在 CDC(米国疾病予防管理センター)は InfV 感染に

よる死亡率を考えると予防接種は行ったほうがよいと結論している。

また、米国においてワクチン後の GBS に関しての報告では、1990～2005 年に 1000 症例の報告があり、そのうち 744 例は接種後 6 週間以内の発症であった。32 症例（3.2%）が死亡もしくは重度後遺症を残した。634 例はインフルエンザワクチン後、94 例は B 型肝炎ウイルスワクチン後であった²⁾。さらに、これらの頻度はワクチンの製造会社やロットによっても異なると報告されている³⁾。

一方、英国では一般診療における GBS と先行感染の関係を流行状況から調査し、35 歳以上ではインフルエンザとの相関が強かった⁴⁾。また、フランスでも同様の調査の報告があり、インフルエンザ様感染症と相関があったと報告している⁵⁾。

また、日本においては厚生労働省が平成 21 年度薬事・食品衛生審議会医薬品等安全対策部会 安全対策調査会及び新型インフルエンザ予防接種後副反応検討会にて新型 InfV ワクチン関連の情報収集・公開を行っている。これによると推定 1600 万人接種において副作用情報からなんらかの神経兆候をきたしたとされる 110 例中 GBS 確診例 1 例、疑診例 5 例が報告されている。

2) 1999 年に施行した GBS 全国調査では一次調査において日本における GBS の発症頻度は 10 万人あたり 1.15 人と推定した。80%で前駆症状がありその 56%は上気道感染であった。1993 年から 97 年の年次別に InfV 感染の流行の程度と比較すると InfV 感染が多かった 95 年には GBS 発生数が前年に比して多くなっていたが、調査

自体も調査時点に近いほど報告数が多かったため、有意とはとれない。3次調査で前駆感染が同定できたのはA型3例、B型1例であった。

3) インフルエンザCFの基準値は4倍であるが、InfVAの先行感染が確認された例を含み16倍が最大であり、それ以上の高い抗体価の症例はなかった。InfVA型のみ16倍が25例(16.7%)、InfVB型のみ16倍8例(5.3%)、InfVA型とB型両方が16倍8例(5.3%)、InfVA型のみ判定不能1例、InfVA型とB型両方が判定不能11例であった。経時変化を検索した38症例で2fold以上の変化があった症例はなかった。但し、長期保存による検出感度の低下や治療や採血時期の影響があり、この結果をもって否定できない。

考 察

過去に遡ってInfV感染の流行とGBSの関係の検証を試みたが、明らかな関連はみいだせなかった。GBS発症は感染後1～2週間のため、検体採取時にはすでに抗体価が低下している可能性もあり、ペア血清で感染を確認することも困難が予想された。

それにしても感染に伴い高い抗体価を示す症例もあるであろうと考えたが、今回の検索方法では明らかな抗体価高値の症例はなかったが、明らかなInfV先行感染があった2例についても8倍、16倍と高値ではなかったため、古い検体では補体結合反応が低下しているため検出できなかった可能性も否定できない。

赤血球凝集反応(IH)法についてはその年の流行ウイルス株に対する検査が設定

されるので、過去に流行したウイルス株が入手できず施行できなかった、

今回の新型InfVワクチン接種後GBSについては、通常の季節性ワクチンに対する反応と同様かは不明であり、GBSの希少性から現在までのワクチン接種状況では今後の発症率の推測は不可能である。しかし、これまで使用したことのないアジュバンド入りのワクチンは抗原性を高めることが明らかなため、国内産ワクチンを使用した場合よりGBSのリスクは高まる可能性があり、検証が必要である。

結 論

日本においてInfV感染とGBSの強い関連性は今回の方法では確認できなかった。しかし、新型インフルエンザ感染に対する反応やワクチン接種の反応は認識する抗原部位により異なってくることが予想されるため、十分な注意と前向きな観察が必要である。

文 献

- 1) Nachamkin I et.al. Anti-Ganglioside Antibody Induction by Swine(A/NJ/1976/H1N1) and Other Influenza Vaccines : Insights into Vaccine-Associated Guillain-Barre Syndrome. JID 2008;198:226-33
- 2) Souayah H et.al. Guillain-Barre syndrome after vaccination in United States : data from the Center for Disease Control and Prevention/Food and Drug Administration Vaccine Adverse Event Reporting System(1990-2005). J Clin Neuromuscul Dis, 2009;11:1-6

- 3) Geier MR et.al. Influenza vaccination and Guillain Barre syndrome. Clinical Immunology, 2003;107:116-121
- 4) Clarence C et.al. Guillain-Barre Syndrome and Preceding Infection with Campylobacter, Influenza and Epstein-Barr virus in the General Practice Research Database. PloS ONE 2, 2007;4:e344
- 5) Sivadon-Tardy V et.al. Guillain-Barre Syndrome and Influenza Virus Infection. Clinical Infectious Disease, 2009;48:48-56

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 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性例の解析

研究分担者 楠 進¹⁾

共同研究者 小川剛²⁾、海田賢一²⁾、木村文彦²⁾、鎌倉恵子²⁾、上田昌美¹⁾

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 からなる GM1/GalNAc-GD1a に対する抗体活性を有する GBS の臨床的特徴を多数例で検討した。GBS1,749 例中 58 例が同抗体陽性であった。同抗体陽性血清は GM1 の代わりに GD1b や GA1 を GalNAc-GD1a と混合した抗原、GM2 と GA1 の混合抗原に交叉反応を示す場合が多く、これらに共通する末端構造が重要な標的となっている可能性がある。臨床的には同抗体陰性の GBS128 例と比較すると、呼吸器先行感染が有意に多く、脳神経障害と感覚障害が有意に乏しかった。電気生理学的所見を検討できた 28 例において Hadden らの分類で軸索型 4 例、脱髄型 16 例であり、12 例 (43%) にいずれかの神経で CB が確認された。GM1/GalNAc-GD1a 複合体は運動神経幹中間部に伝導ブロックを呈する純粋運動型 GBS の標的抗原であると考えられた。

研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) 患者の一部に 2 種の糖脂質を混合した「複合抗原」に対して特異的に活性を示す抗糖脂質複合体抗体の存在が知られている。近年、我々は純粋運動型 GBS の標的抗原とされる GM1 と GalNAc-GD1a からなる複合体に対する抗体を GBS 血清に見出した。同抗体陽性 GBS10 例の検討で、臨床的に純粋運動型であり、電気生理学的に運動神経幹中間部における可逆性 conduction block (CB) の存在を特徴とすることを報告した (1)。今回は抗 GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陽性 GBS を多数例で解析し、同抗体の臨床的意義、反応特異性を検討した。

研究方法

(1) 対象および抗糖脂質抗体測定：2005 年 10 月から 2009 年 2 月の間に近畿大及び防衛医大において GBS の診断で抗糖脂質抗体測定を行った 1,749 例のうち GM1/GalNAc-GD1a 抗体

陽性であった 65 例を対象に、10 種の糖脂質抗原 (GM1, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, Gal-C, GA1; 各 200ng) に対する IgG 活性を incubation time を over night に延長して ELISA 法で測定し、補正 OD 値が 0.1 以上を陽性とした。また 2008 年 3 月～2009 年 2 月に抗糖脂質抗体測定を行った GBS671 例から無作為に 130 例を抽出し対照とした。(2) 糖脂質複合体に対する IgG 抗体の測定：GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対して反応がみられた症例について、上記のうち GalNAc-GD1a 以下を除く 7 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ガングリオシド複合体抗原に対する IgG 抗体活性と、末端構造が共通する GalNAc-GD1a と GM1, GD1b, Gal-C, および GA1 からなる複合体抗原、GM2/GA1 複合体抗原に対する IgG 抗体活性を ELISA 法で測定した。複合体を構成するいずれの糖脂質の OD 値よりも 0.2 以上高い OD 値が得られた場合に、抗複合体抗体陽性とした。

(3) 対象の 65 例に対して TLC (thin-layer chromatography) 免疫染色を行い、複合体

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

GM1/GalNAc-GD1a への反応性を検討した。

(4) ELISA もしくは TLC 免疫染色で IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性と判定した症例について臨床症状、電気生理学的所見を後ろ向きに解析した。電気生理分類は Hadden、Ho らの分類を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学及び防衛医科大学校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) Incubation time を延長した ELISA では抗 GM1 抗体活性が増強し、上記基準で IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性と判定されたのは対象 65 例のうち 28 例のみであった。TLC 免疫染色による検討では 65 例中 58 例に GM1 と GalNAc-GD1a のオーバーラップする箇所に明瞭な反応を認め、これを抗

GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性と判定した。末端構造が共通する複合体抗体については、上記 58 例中 43 例が GA1/GalNAc-GD1a に、35 例が GD1b/GalNAc-GD1a に、33 例が GA1/GM2 に反応を示した。

(2) 58 例の検討では先行感染は呼吸器感染が 38 例 (66%) と多く、脳神経障害は 9 例 (16%) と少なく、32 例 (55%) で感覚障害がみられなかった。これらは GM1/GalNAc-GD1a 複合体抗体陰性を確認した 130 例中 128 例の対照群と比較して有意差がみとめられた ($p < 0.01$, Mann-Whitney s U test)。Hughes grading scale による重症度分類では対照群と差は認められなかった。電気生理学的所見を確認できた 28 例では Hadden らの分類で軸索型 4 例、脱髄型 16 例、Ho らの分類で軸索型 3 例、脱髄型 14 例であり、12 例 (43%) にいずれかの神経で CB が確認された。

考察

今回の多数例の検討で、IgG 抗 GM1/GalNAc-GD1a 抗体陽性例は呼吸器感染の先行する純粋運動型 GBS と関連することが明らかとなった。約半数で CB が認められるなど前回の検討と相反しない結果であった。今回の ELISA 法で陽性例が減少した理由は GM1 に対する反応が over night で増強したものが多く、OD 値 0.2 以上の差がつかなくなったためである。今回同時に検討した [Gal β 1-3GalNAc β 1-] と [GalNAc β 1-4Gal β 3-2 α NeuAC] からなる共通末端構造を有する複合体への反応性も上昇している症例が多く、この部分が重要な標的分子となっている可能性がある。病態機序として、運動神経の Ranvier 絞輪部の軸索膜に豊富に存在する GM1 と GalNAc-GD1a からなる複合体に対する抗原抗体反応が起こることで、同部の機能障害や微細構造の変化などにより GBS が発症することが推察される。

結論

1. GM1/GalNAc-GD1a 複合体は純粋運動型 GBS の標的抗原である。
2. その抗原抗体反応には Ranvier 絞輪部における [Gal β 1-3GalNAc β 1-4Gal β 1-4Glu β 1-] と [GalNAc β 1-4Gal β 3-2 α NeuAC] からなる立体構造が重要である。

文献

1. Kaida K, et al. Neurology 2008;71:1683-90.

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

軸索型ギラン・バレー症候群は underestimate されている：電気診断の問題点

分担研究者 桑原 聡

共同研究者 三澤園子、関口 縁、森 雅裕

研究要旨

軸索型ギラン・バレー症候群 (GBS) の発症には、*Campylobacter* 菌体外膜と運動神経軸索膜に発現するガングリオシド GM1、GD1a の分子相同性が関与することが既に証明されている。抗ガングリオシド抗体陽性 GBS の臨床的・電気生理学的特徴を検討することにより、既存の電気診断基準における軸索型 GBS の定義の妥当性を検証することを目的とした。1997 年から 2009 年までに当院を受診し、発症 28 日以内に神経伝導検査を行った連側 103 例を対象に、抗ガングリオシド抗体の有無と臨床症状、電気生理学的所見の関係について解析を行った。抗 GM1・GM1b・GD1a・GD1b・GalNac-GD1a 抗体が高力価のものを抗ガングリオシド抗体陽性群と定義した。103 例中、38 例が抗ガングリオシド抗体陽性であった。抗体陽性群は 92% で臨床または神経伝導検査での感覚障害を伴わず、純粋運動障害を示しほぼ均一な一群と考えられた。しかし、抗体陽性群において Ho 基準により acute motor axonal polyneuropathy (AMAN) と診断されたのは 45% に過ぎず、21% は遠位潜時の延長により acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) と判定された。運動神経伝導検査のパラメーターについて、抗体陽性群と抗体陰性群での比較を行ったが、両群間の値のほとんどがオーバーラップしており、これらのパラメーターに基づいた軸索型、脱髄型の電気診断は困難である。抗ガングリオシド抗体に関連した軸索型 GBS の診断において、既存の電気診断基準は限界がある。臨床症状 (純粋運動型)、感覚神経伝導検査所見を含めた新しい診断基準の作成が、軸索型、脱髄型 GBS の診断に必要であると考えられる。

研究目的

軸索型 GBS の家兎モデルでは、ランビエ絞輪部において Na チャネルクラスターの消失や傍絞輪部のミエリン離開が認められ、軸索変性が生じる以前に伝導遅延及び伝導ブロックをきたすことが予想される。しかし、既存の電気診断分類基準では軸索型ギラン・バレー症候群では単純軸索変性のみが想定され伝導遅延の可能性は考慮されていない。そのため軸索型ギラン・バレー症候群が脱髄型ギラン・バレー症候群と診断されている可能性が否定できない。一方、ガングリオシド GM1、GD1a が *Campylobacter* 菌体外膜と運動神経軸索膜に発現しており、この分子相同性によって軸索型ギラン・バレー症候群が発症することが既に証明されている。

抗ガングリオシド抗体陽性 GBS の臨床的・電気生理学的特徴を検討することにより、既存の電気診断基準における軸索型 GBS の定義の妥当性を検証することを目的とする。

研究方法

(1) 対象：1997 年～2009 年に当院を受診し、発症 28 日以内に神経伝導検査を行ったギラン・バレー症候群患者連続 103 例。

(2) 方法：IgG 抗 GM1、GM1b、GD1a、GalNacGD1a、GD1b 抗体のいずれかの抗体が高力価で陽性の患者を抗ガングリオシド抗体陽性群と定義し、抗体陽性群及び陰性群の各々において、既存の電気診断基準 (Ho et al., 1997) に基づき、急性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (AIDP)、急性運動性軸索型ニューロパチー (AMAN) に分類し、さらに臨床症状、運動・感覚神経の神経伝導検査の各パラメーターについて両者の比較を行った。

倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究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。

千葉大学医学研究院神経内科学 (神経内科)

研究結果

- (1) ギラン・バレー症候群患者 103 例中、抗ガングリオシド抗体陽性患者は 38 例、陰性患者は 65 例であった。
- (2) 抗体陽性群では 92% で明らかな感覚障害（他覚的感覚障害または 2 神経以上の感覚神経伝導異常）を示さず、純粹運動障害を呈するほぼ均一な一群と考えられた。一方で、陰性群では 60% で明らかな感覚障害を呈した。
- (3) 抗体陽性群において、Ho 基準に基づく分類は AMAN 45%、AIDP 21%、分類不能が 33% であり、AIDP の診断は全例で遠位潜時延長に基づいていた。
- (4) 運動神経伝導検査のパラメーターである、遠位潜時、運動神経伝導速度、複合筋活動電位振幅、F 波潜時について、抗体陽性群と抗体陰性群での比較では、全てのパラメーターにおいて、両群間の値のほとんどがオーバーラップしており、これらによる両者の分類は困難であると考えられた。特に遠位潜時は抗体陰性群において延長が目立つが、抗体陽性群においても、脱髄域の延長をきたす例が認められた。

考察

軸索型ギラン・バレー症候群と関連すると考えられる抗ガングリオシド抗体陽性群は純粹運動神経障害をきたすほぼ均一な一群であると考えられる。既存の電気診断基準の設けられている運動神経伝導検査のパラメーターは抗体陽性群と陰性群でオーバーラップが大きく、抗体陽性群においても 21% が遠位潜時の延長により脱髄型と判定され、これらに基づく電気診断分類には限界がある。

抗体陽性群でしばしば認められた遠位潜時の延長は、神経終末における、ランビエ絞輪部の Na チャネルクラスターの消失や傍絞輪部のミエリン離開に基づく伝導遅延による可能性がある。

結論

既存の電気診断分類基準では軸索型ギラン・バレー症候群は underestimate されている。感覚神経伝導検査所見も含めた新しい電気診断基準の作成が必要であると考えられる。

健康危険情報

特になし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

Guillain-Barré 症候群(GBS)における A 波についての検討

研究分担者 園生雅弘¹⁾

共同研究者 川上真吾¹⁾、塚本浩¹⁾、畑中裕己¹⁾、田地礼衣¹⁾、清水輝夫¹⁾

研究要旨

複合筋活動電位 (CMAP) と F 波の中間潜時に出現する後期成分である A 波は、脱髄性ニューロパチーとの関連を示唆する報告が一部にあるが、これまでこの点を十分に検討した報告はない。本研究では Guillain-Barré 症候群 (GBS) の電気生理学的分類と A 波出現の有無との関係について検討した。対象は GBS 25 例、Ho (1995) の基準を用いて AIDP、AMAN、unclassified に分類した。正中・尺骨・脛骨神経において、A 波の有無を検討し、特に正中・尺骨神経については刺激を近位にずらした時に潜時が早まるもののみを真の A 波とみなした。結果として、正中・尺骨神経で真の A 波が認められるのは AIDP10 例中 5 例、non-AIDP15 例中 0 例と、AIDP に完全に特異的であった。ここで、近位での検討を考慮せず A 波様の波形を全て含めると、AIDP に対する特異性は低下した。真の A 波は脱髄と関連があり、AIDP 診断に役立つものと考えられた。

研究目的

A 波はかつて軸索反射 (axon reflex) と呼ばれていたもので、多くは、CMAP と F 波の中間潜時に認められ、constant に出現する後期成分である。急性期 GBS や CIDP において豊富に出現するなどの報告があり、脱髄との関係も示唆されているが、これまでこの点について十分調べた報告は少ない。また、中間潜時に認められ得る成分には様々なものがあるが、特に単なる CMAP の後期成分は A 波と呼ばれるべきではなく、これを鑑別するためには刺激点を近位にずらして、潜時が早まることを確認するべきだが、この検討は過去の多くの報告では必ずしもなされていない。

本報告では、GBS を対象として、A 波と脱

髄との関係を検討することを目的とした。

研究方法

(1) 対象：2004 年から 2008 年までの当院の GBS 入院症例 25 例(男:女=17:8、年齢 19-85 歳)。Ho (1995) の基準を用いて、主に発症 2 ~ 4 週の神経伝導検査 (NCS) 所見に基づき、AIDP、AMAN、unclassified に電気生理学的に分類した。

(2) 方法：正中・尺骨・脛骨神経の F 波検査時の A 波出現の有無について、発症 4 週以内の結果に絞り、後方視的に検討した。正中・尺骨神経については刺激点を 3 cm 近位にずらした時に、潜時が早まるもののみを真の A 波とし、これが 1 つでも見られるものを異常と判定した。また A 波様の波形が認められるが、3 cm 近位刺激で潜時が遅れる、ないし再現性

1) 帝京大学医学部神経内科

がないものも別個に集計した。これらについては、3 cm 近位の刺激を行わないと、A 波と判定してしまうことになる。脛骨神経では、3 cm 近位の刺激は不可能なので、多数の A 波が出現し F 波が同定不能な場合のみを異常と判定した。

(倫理面への配慮)：後ろ向き研究として、当該施設倫理委員会の承認を得た。

研究結果

Ho の基準では AIDP10 例、AMAN7 例、unclassified8 例に分類された。正中・尺骨神経で真の A 波が認められたのは AIDP10 例中 5 例で、non-AIDP (AMAN、unclassified) では A 波は認められなかった ($p < 0.01$)。ここで 3 cm 近位刺激によって分類しないですべての中間潜時波形を A 波としてしまうと、AIDP10 例中 8 例、AMAN7 例中 4 例、unclassified10 例中 1 例で A 波があると判定された。

脛骨神経では AIDP10 例中 5 例、AMAN 7 例中 1 例で豊富な A 波が認められた。

考察

A 波の臨床的意義に関する過去の記載としては、GBS 初期に多数出現するとする報告 (Kornhuber et al., 1999; Roth and Magistris, 1999; Vucic et al., 2004)、脱髄との関連があるとする報告 (Rowin and Meriggioli, 2000) が見られるが、GBS において、電気生理学的タイプ分けと A 波出現の有無を対応させて検討した報告はない。また、前述のように、過去の報告の多くでは、近位に刺激をずらしての検討 = indirect

response であるかの検討が十分行われていない。これでは、例えば著明な時間的分散他の理由で生ずる CMAP の後期成分との区別がつかないものと思われる。

我々は、A 波出現の有無と GBS の電気生理学的分類との関係を検討し、特に正中・尺骨神経においては、必ず 3 cm 近位刺激による検討を行った。その結果、3cm 近位で潜時の早まる真の A 波は AIDP と特異的に関連することが示された (感受性 50%、特異性 100%)。

3cm 近位の検討を行わないと、この特異性は不明確となる (感受性 80%、特異性 67%)。

脛骨神経においては、その解剖学的特性から 3 cm 近位での確認が困難であり、また正常者でも少量の A 波が認められる事もある事から A 波異常の定義を異なるものとしたが、AMAN でも 1 例が A 波異常と判定されたものの、やはり AIDP の方が異常の頻度は高く、脛骨神経刺激での多数の A 波様波形も脱髄と関連があるものと思われた。

結論

- 1) GBS 症候群 25 例において、電気生理学的分類と A 波出現の関係について検討した。
- 2) 正中・尺骨神経で近位刺激を行って確認した真の A 波の出現は、AIDP に完全に特異的であった。近位刺激での確認を行わないと、この特異性は弱まる。
- 3) 真の A 波は、脱髄と関連があり、AIDP 診断に役立つと考えられる。

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

sensory CIDP4 例：SEP の診断的役割について

研究分担者 園生雅弘¹⁾

共同研究者 大石知瑞子²⁾、畑中裕己¹⁾、塚本浩¹⁾、清水輝夫¹⁾、千葉厚郎²⁾

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) は通常運動感覚障害の両者を呈するが、純感覚型 (pure sensory variant; sensory CIDP) の存在が以前から報告されている。本報告では、筋力低下を有しない sensory CIDP 4 例を対象に、体性感覚誘発電位 (SEP)、神経伝導検査所見を後ろ向きに検討した。運動神経伝導検査 (MCS) では、抗 MAG 抗体陽性の 2 例は EFNS/PNS の CIDP 基準を満たしたが、抗 MAG 抗体陰性の 2 例はいずれの診断基準も満たさなかった。感覚神経伝導検査 (SCS) でも軸索障害は明らかだが、脱髄を示唆する程の遅延は一般に見られなかった。しかし、脛骨神経 SEP で、Tsukamoto et al. (2010) の提唱した、typical CIDP に特徴的な所見である近位優位の障害の所見が、全例で見られた。また、遠位潜時の著明な延長が特徴である抗 MAG 抗体陽性例でも、SEP では神経根での強い遅延が示された。他の方法では証明が難しい sensory CIDP の診断に、SEP が役立つ可能性が示唆された。

研究目的

CIDP は通常運動感覚神経の両者を障害するが、純感覚型 (pure sensory variant; sensory CIDP) の存在が以前から報告されている。しかし、SCS から脱髄を証明するのは一般に困難なため、通常 CIDP 同様、MCS 所見から診断されているのが現状である (Oh et al., 1992)。

CIDP では一般に末梢神経の近位部から神経根優位の障害を呈すると考えられ、その部分を評価できる体性感覚誘発電位 (SEP)、特に脛骨神経 SEP が CIDP の診断に有用であることを筆者らは示した (Tsukamoto et al., 2010)。

本研究では、sensory CIDP の診断における SEP の有用性について検討した。

研究方法

(1) 対象：2002 年以降の 8 年間で、下記のエントリー基準を満たし sensory CIDP と診断した 4 症例。後ろ向き手法によって、臨床症候、神経伝導検査 (NCS) 所見、SEP 所見について検討した。

(2) エントリー基準：以下のすべてを満たすこと。a) 異常感覚を含む感覚障害が主訴、b) 筋力低下がないこと、c) 腱反射の低下ないし消失、d) 糖尿病など他のニューロパチーの原因となる疾患がないこと、e) SEP を含む何らかの電気生理学的検査から脱髄が示唆される。

(3) MCS を用いた診断基準：以下の 3 つの

1) 帝京大学医学部神経内科

2) 杏林大学医学部神経内科

CIDP 診断基準を満たすかどうかを検討した。

a) アメリカ神経学会(AAN)基準、b) Saperstein et al. (2001)の基準、c)ヨーロッパ神経学会／末梢神経学会 (EFNS/PNS) 基準。

(4) 脛骨神経 SEP:近位優位の障害を示す所見 (proximal-dominant findings) の有無と、各分節の Z-score によるプロットを検討した (Tukamoto et al., 2010)。

(倫理面への配慮): 後ろ向き研究として、当該施設倫理委員会の承認を得た。

研究結果

(1) 臨床特徴: 全例筋力低下はなし。四肢遠位優位の異常感覚、感覚低下を認め、1例で強い痛みを伴っていた。Romberg 徴候を2例で認めた。腱反射は全例で低下ないし消失。2例で抗 MAG 抗体陽性、全例で髄液蛋白の上昇を認めた。治療としては IVIg は試した3例のうち1例のみ有効、ステロイドは使用した2例で共に有効であった。

(2) 神経伝導検査: AAN 基準を満たす例はなし。Saperstein の基準は抗 MAG 抗体陽性の例が満たすのみ。EFNS/PNS 基準は、抗 MAG 抗体陽性の2例が definite で満たしたが、抗 MAG 抗体陰性の2例はいずれも CIDP 診断基準を満たさなかった。SCS では、全症例で SNAP 振幅の低下を認めたが、伝導遅延は抗 MAG 抗体陽性の1症を除くと一般に軽度で、感覚神経の脱髄と言うのは困難であった。

(3) SEP: 脛骨神経 SEP で、4例全例に proximal-dominant findings を認めた。Z-score プロットでは、抗 MAG 抗体陽性の2例でも神経根での障害が最も強かった。

考察

遠位潜時の著明な延長が特徴である抗 MAG 抗体陽性例でも、SEP では神経根での強い遅延が示されたのが注目される。sensory CIDP と sensory neuronopathy (ganglionopathy) との鑑別に SEP が役立つ可能性がある。

結論

1) sensory CIDP 4例で、EFNS/PNS 基準を満たすのは抗 MAG 抗体陽性の2例のみであった。一方、脛骨神経 SEP では全例で proximal-dominant findings が認められた。

2) 運動遠位潜時の著明な延長を特徴とする抗 MAG 抗体陽性の2例でも、神経根での強い遅延があることが SEP から示された。

3) 他の方法では証明が難しい sensory CIDP の診断に SEP が役立つ可能性がある。

文献

Oh SJ, Loy JL, Kuruoglu R: "Chronic sensory demyelinating neuropathy": chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy presenting as a pure sensory neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 55: 677-680, 1992.

Tukamoto H, Sonoo M, Shimizu T: Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. Clin Neurophysiol, 121(1): 77-84, 2010.

健康危険情報: なし

知的財産権の出願・登録状況: なし

多巣性運動性ニューロパチー（MMN）ワーキンググループからの報告～全国疫学調査に向けて

班員 梶 龍児¹⁾

共同研究者 ○宮城 愛¹⁾, 島谷 佳光¹⁾, 松井 尚子¹⁾, 和泉 唯信¹⁾, 有澤 孝吉²⁾, 馬場 正之³⁾, 小森 哲夫⁴⁾, 桑原 聡⁵⁾, 園生 雅弘⁶⁾, 川又 純⁷⁾, 人見 健文^{7) 8)}, 目崎 高広⁹⁾, 幸原 伸夫¹⁰⁾, 有村 公良¹¹⁾, 楠 進¹²⁾

研究要旨

多巣性運動性ニューロパチー（MMN）は診断基準が確立されておらず、早期の筋萎縮性側索化症（ALS）と鑑別が困難である。また MMN は稀な疾患であることから、疫学調査は現在までほとんど行われていなかった。そこで我々は EFNS/PNS による MMN の診断基準を改訂し、国内 8 施設において、後方的に過去 5 年間にわたって MMN と ALS の調査を行った。1) MMN は ALS と同様に男性の比率が高いが、平均年齢は MMN 50.5 歳、ALS 65.1 歳と MMN の方が若かった。2) 概算であるが ALS との比較で MMN の発生率は約 23 分の 1 であった。3) また施設間での MMN の患者数に差異を認めた。4) ガングリオシド抗体は約 40% に認められた。施設間での患者数の差については、今後伝導ブロックの証明法に工夫が必要であると考えられた。

（400 字程度）

研究目的

多巣性運動性ニューロパチー（MMN）は診断基準が確立されておらず、早期の筋萎縮性側索化症（ALS）と鑑別が困難である。また MMN は稀な疾患であることから、疫学調査は現在までほとんど行われていなかった。そこで我々はワーキンググループを立ち上げ、MMN の診断基準を作成した。さらに一定期間に電気生理学的検査が可能であった施設において、MMN と ALS 患者を調査し、これらの患者数を比較することで、MMN の発生率(incidence)を推測した。

- 1) 徳島大学神経内科
- 2) 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部予防医学
- 3) 青森県立中央病院神経内科
- 4) 埼玉医科大学神経内科
- 5) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学
- 6) 帝京大学神経内科
- 7) 京都大学神経内科
- 8) 京都大学大学院医学研究科呼吸管理睡眠制御学講座
- 9) 白鳳病院神経内科
- 10) 神戸市立医療センター中央市民病院 神経内科
- 11) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経

研究方法

対象は2005年1月～2009年12月にMMNもしくはALSと診断しえた症例とした。今回は正確な発症時期の調査は行わないこととした。MMNの診断基準としてはEFNS/PNSのガイドラインをワーキンググループで改訂した案(表1)を使用し、ALSの診断基準としては改訂El Escorialでclinically probable-supportive-laboratory ALSまたは、臨床経過からALS以外の疾患を除外できるものとした。

調査施設は以下の8施設の神経内科(青森県立中央病院、埼玉医科大学、千葉大学大学院医学研究院、帝京大学医学部、京都大学、神戸市立医療センター中央市民病院、鹿児島大学大学院、徳島大学)に選定した。

(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(『多巣性運動ニューロパチーの実態調査ならびに末梢神経に対する自己抗体の検索』)の承認を取得している。

研究結果

	MMN	ALS
総数(人)	17	390
男:女	2.4:1	1.5:1
平均年齢(歳)	50.5	65.1
罹患年齢(歳)	17-79	33-87

○MMN:ALSの発生率比 17:390 = 1:22.9

○年齢分布は50-60歳代が最も多く、58.9%を占める。

○施設間でのALSとMMNの発生率の差があり、0%~14.5%である。

○ガングリオシド抗体の陽性率は41.2%。

○自験例では9例中6例に免疫グロブリン大量静注療法を施行し、全例で有効であった。

考察

アイルランドで過去5年間のALSとALS類似例を調査した疫学調査があり、この報告ではALS:MMNは405:7(2%)であり¹⁾、今回の調査結果よりもかなり少ない頻度であった。施設間でもMMNの患者数に差異があることから、診断に重要な伝導ブロックの証明法の工夫が必要と考えられた。

結論

今後の課題として、①診断基準を統一し、MMN患者の頻度と治療反応性をさらに多施設で調査する。②伝導ブロックの証明法を検討する。③MMNにおいて末梢神経に対する自己抗体の検索を通して病因を解析する。が挙げられた。

文献

- 1) Traynor BJ, Codd MB, et al. Amyotrophic lateral sclerosis mimic syndromes: a population-based study. Arch Neurol. 2000 Jan;57(1):109-13.

健康危険情報