

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

#### 多巣性運動ニューロパチー診断基準（表1）

##### 主要項目

- (1) 慢性進行性（通常6か月以上）非対称性の筋脱力・萎縮があり、その少なくとも一部が2本以上の末梢神経または根支配で説明できる
- (2) 他覚的感覚障害を認めない
- (3) バビンスキー徴候を認めない
- (4) 脳神経障害を認めない\*\*
- (5) 電気生理検査で局所性伝導ブロックまたは局所性脱髄を示唆する所見を認める\*

##### 補助項目

- (6) 経過中、少なくとも一時期に筋線維束攣縮または自覚的な筋攣縮を認める
- (7) 下肢よりも上肢に症状が強い
- (8) 腱反射は罹患肢で低下する\*\*\*
- (9) 抗GM1-IgM抗体価の上昇を認め、M蛋白を認めない
- (10) 脳脊髄液で著明な蛋白上昇は認めず（蛋白<100mg/dl）、細胞数は正常
- (11) 画像所見・治療反応性\*\*\*\*

##### 診断：

(1)から(5)のすべてを満たす。(6)～(11)を満たす場合にはより確実である。

\*活動依存性伝導ブロックやF波の非対称性異常を含む

\*\*半側の舌下神経障害の報告はあり

\*\*\*まれに亢進する場合もある

\*\*\*\*画像上、神経根の肥厚やガドリニウム造影効果を認める。免疫グロブリン大量静注療法後の臨床的に改善のあるものを治療反応性とする。

## 多巣性運動性ニューロパチー (MMN) における抗糖脂質抗体および抗糖脂質複合体抗体についての検討

研究分担者 楠 進<sup>1)</sup>

共同研究者 桑原基<sup>1)</sup>、松井尚子<sup>2)</sup>、梶龍兒<sup>2)</sup>

### 研究要旨

多巣性運動性ニューロパチー (MMN) の病因は未だ不明であるが、従来より GM1 に対する IgM 抗体陽性例が多い事が報告されている。今回、ガングリオシドを含む 7 種の各種糖脂質、及び糖脂質複合体抗体について MMN7 例と MMN 疑い 3 例で検討し、陽性となった複合体抗体については正常対照 15 例、CIDP20 例、GBS20 例でも検討した。MMN では 1 例で GM1/LM1, GD1b/LM1, GA1/LM1 および GD1a/GA1 に対する IgG 抗体がみられた。また別の 1 例で GD1a/GA1 に対する IgG 抗体が陽性であった。これら複合体抗体は一部の CIDP、GBS 症例にも認められ、MMN に特異的ではないと考えられたが正常対照例には認めなかった。これらの複合体を構成する成分として LM1 が比較的多く、CIDP においては LM1 に対する IgG 抗体が 4 例で陽性であった。LM1 は末梢神経ミエリンに局在しており、これらの病態に関与している可能性があると考えられた。

### 研究目的

多巣性運動性ニューロパチー (MMN) では従来から抗 GM1 抗体陽性例が多い事が報告されているが、病因との関連性は不明である。最近、GBS や Fisher 症候群において、2 種類のガングリオシドの混合抗原に対する抗体活性 (抗ガングリオシド複合体抗体) の存在が報告されている。2 種類のガングリオシドの糖鎖同士が相互作用して形成した新たなエピトープを認識する抗体と考えられる。特に、GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する抗体は、GBS の亜型として提唱されている acute motor conduction block neuropathy に関連する(1)。そこで、本研究では、MMN 患者血

清中のガングリオシドを含む各種糖脂質および複合体に対する抗体活性を検討した。

### 研究方法

MMN7 例と MMN 疑い 3 例で GM1, GD1a, GD1b, GalNAc-GD1a, LM1, Gal-C, GA1 を、ELISA プレートに格子状に装着して、血中抗体を測定した。単独抗体、および複合体抗体陽性の判定は既報告の基準にしたがい、血清は治療前のものを用いた。陽性所見のみられた複合体抗原については、正常対照 15 例、CIDP20 例と GBS20 例の血清についても反応を検討した。また、CIDP、GBS については上記 7 種類の単独抗原に対する抗体活性も検討した。

1) 近畿大学医学部神経内科

2) 徳島大学神経内科

## 研究結果

MMN では、複合体に対する抗体は 1 例で GM1/LM1, GD1b/LM1, GA1/LM1, GD1a/GA1 に対する IgG 抗体がみられた。また別の 1 例で GD1a/GA1 に対する IgG 抗体が陽性であった。単独抗原に対する抗体は、抗 GM1 IgM 抗体が 2 例みられた。正常対照においてはこれら複合体に対する IgG 抗体は認めなかった。一方、CIDP では 2 例で抗 GD1b/LM1 IgG 抗体が、1 例で抗 GM1/LM1 IgG 抗体が、さらに 1 例で抗 GD1a/GA1 IgG 抗体が陽性であった。単独抗原に対する抗体は GM1 に対する IgM 抗体が 3 例、GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体が 1 例、IgG 抗体が 6 例、LM1 に対する IgG 抗体が 4 例、GA1, GD1a に対する IgG 抗体が各 1 例でみられた。GBS は抗 GD1a/GA1 IgG 抗体が 3 例で、抗 GA1/LM1 IgG 抗体が 2 例で、抗 GM1/LM1 IgG 抗体が 1 例で陽性となった。

## 考察

Acute motor conduction block neuropathy の特徴を有する GBS との関連が示唆されている GM1/GalNAc-GD1a 複合体に対する抗体は MMN ではみられなかったが、一部の症例で他の糖脂質複合体に対する抗体活性を認め、正常対照例ではこれらの複合体に対する IgG 抗体はみられなかった。CIDP、GBS においても同様の複合体に対する抗体陽性例が

みられ、これらの複合体に対する抗体活性の上昇は MMN に特異的な所見ではないと考えられた。LM1 がこれら複体の片方の構成要素であることが多く、また CIDP では LM1 に対する IgG 抗体陽性例が 20 例中 4 例でみられた。LM1 は末梢神経ミエリンに局在することが知られ、免疫介在性ニューロパチーの重要な標的抗原である可能性があり、LM1 を含む他の糖脂質複合体抗体も検討する必要がある。また、今回の検討では CIDP において GalNAc-GD1a に対する IgG 抗体が 6 例で陽性であり、今後 MMN、CIDP の症例数を増やし更に検討する必要がある。

## 結論

1. MMN、CIDP の慢性免疫介在性ニューロパチーにおいても、一部に糖脂質複合体に対する抗体活性を認めた。
2. 複体の構成成分として末梢神経ミエリンに局在する LM1 が比較的多く、病態に関係している可能性がある。

## 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

## 副腎皮質ステロイドが血液神経関門に及ぼす影響； ヒト BNB 由来細胞株を用いた解析

研究分担者 神田 隆<sup>1)</sup>

共同研究者 佐野泰照<sup>1)</sup>、柏村陽子<sup>1)</sup>、清水文崇<sup>1)</sup>、春木明代<sup>1)</sup>

### 研究要旨

【背景】慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) などの自己免疫性末梢神経疾患では血液神経関門 (blood-nerve barrier ; BNB) の破綻が病態の進展に深く関与している。副腎皮質ステロイド薬は CIDP の有効な治療法の一つとして日常的に使用されているが、BNB に直接影響を与えるか否かは明らかになっていない。【方法】ヒト BNB の本体であるヒト末梢神経神経内膜内微小血管内皮細胞 (HPnMECs) を用い、ヒドロコルチゾン (HC) が HPnMECs の tight junction (TJ) に与える影響について検討を行った。【結果】HC 群では、コントロール群と比較して mRNA レベルおよび蛋白レベルで claudin-5 の発現が有意に増加した。また HC 群は control 群に比し電気抵抗値が有意に高かった。【結論】副腎皮質ステロイドは血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞における claudin-5 の発現を増加させることで、BNB のバリア機能を増強させていると考えられた。

### 研究目的

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) やギラン・バレー症候群などの自己免疫性末梢神経疾患では血液神経関門 (blood-nerve barrier ; BNB) の破綻が病態の進展に深く関与している<sup>1)</sup>。副腎皮質ステロイド薬は CIDP などの自己免疫性末梢神経疾患の有効な治療法の一つとして日常的に使用されている<sup>2),3)</sup>が、その作用機序は未だ不明な点が多い。今回我々は BNB の本体である末梢神経神経内膜内微小血管内皮細胞 (peripheral nerve endoneurial microvascular endothelial cells : PnMECs)

を用い、副腎皮質ステロイドが BNB に与える影響について検討した。

### 研究方法

ヒト坐骨神経由来の PnMECs 株を基礎培地 (DMEM, 10%FBS) (control 群) および 200nM のヒドロコルチゾンを含む基礎培地 (HC 群) で 48h 培養し、両群での tight junction 構成分子発現の差異を real-time PCR および western blot で検討した。また、セルカルチャーインサートに PnMECs を播種し、基礎培地に 200nM の濃度でヒドロコルチゾンを添加し (HC 群)、48 時間後に電気抵抗値を測定し、control 群との比較を行った。

1) 山口大学大学院医学系研究科神経内科学

### (倫理面への配慮)

細胞株 (HPnMECs) の樹立に際し、山口大学医学部倫理委員会による承認を得た後、組織提供者および家族に対し十分な説明の後、同意を得た上で組織を採取した。細胞株として樹立後も、サンプルの匿名化に配慮し、プライバシーの保護に万全を尽くした。

### 研究結果

HC 群では、コントロール群と比較して mRNA レベルおよび蛋白レベルで claudin-5 の発現が有意に増加した。また HC 群は control 群に比し電気抵抗値が有意に高かった。

### 考察

Ohtsuki らは、blood-brain barrier モデルを用いた研究で、数ある TJ 構成分子の中で claudin-5 が TJ の形成・維持に最も重要な分子であると報告した<sup>4)</sup>。また、興味深いことに、CIDP では BNB の首座である末梢神経神経内膜内微小血管における claudin-5 の発現が低下すると報告されている<sup>5)</sup>。すなわち CIDP 例において、claudin-5 の発現が低下し破綻した BNB に副腎皮質ステロイドが作用すると、BNB の PnMECs における claudin-5 の発現が増加し、BNB のバリア機能の回復へとつながっていることが想定される。副腎皮質ステロイドは claudin-5 の発現を増強させるように BNB に働きかけることによって、BNB のバリア機能を回復させ、CIDP の臨床症状の改善に寄与している可能性が示唆された。

### 結論

副腎皮質ステロイドは血液神経関門を構成する微小血管内皮細胞における claudin-5 の発現を増加させることで、BNB のバリア機能を増強させていると考えられた。

### 文献

- 1) Kanda T, Yamawaki M, Iwasaki T, Mizusawa H. Glycosphingolipid antibodies and blood-nerve barrier in autoimmune demyelinating neuropathy. *Neurology* 2000; 54: 1459-1464.
- 2) Dyck PJ, O'Brien PC, Oviatt KF, Dinapoli RP, Daube JR, Bartleson JD, Mokri B, Swift T, Low PA, Windebank AJ. Prednisone improves chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy more than no treatment. *Ann Neurol* 1982; 11: 136-141.
- 3) Hughes R, Bensa S, Willison H, Van den Bergh P, Comi G, Illa I, Nobile-Orazio E, van Doorn P, Dalakas M, Bojar M, Swan A. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. Randomized controlled trial of intravenous immunoglobulin versus oral prednisolone in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Ann Neurol* 2001; 50:195-201.
- 4) Ohtsuki S, Sato S, Yamaguchi H, Kamoi M, Asashima T, Terasaki T. Exogenous expression of claudin-5 induces barrier properties in cultured rat brain capillary endothelial cells. *J Cell Physiol* 2007; 210: 81-86.
- 5) Kanda T, Numata Y, Mizusawa H. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: decreased claudin-5 and relocated ZO-1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 765-769.

### 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

## シェーグレン症候群に関連するニューロパチーの剖検 2 例: Ataxic form と Painful form の比較

分担研究者：祖父江元<sup>1</sup>

共同研究者：川頭祐一<sup>1</sup>，藤岡祐介<sup>1</sup>，富田稔<sup>1</sup>，両角佐織<sup>1</sup>，飯島正博<sup>1</sup>，小池春樹<sup>1</sup>

### 研究要旨

シェーグレン症候群に伴うニューロパチーは、多彩な臨床像を呈することが知られている。中でも頻度の高い感覚性ニューロパチーには、感覚性運動失調を主体とする Ataxic form と四肢の疼痛が主体の Painful form があり、臨床上重要となっている。これまでシェーグレン症候群に伴うニューロパチーの剖検は、我々が報告した Ataxic form の 1 例のみであり、後根神経節への細胞浸潤と末梢神経での陳旧性血管炎を報告した (Mori et al., 2005)。Painful form の剖検例としては世界初の報告であり、障害される神経細胞や神経線維の特徴を Ataxic form と比較する形で検討した。両病型ともに後根神経節細胞、交感神経節細胞の脱落と細胞浸潤がみられ、障害される神経細胞の大きさは、Ataxic form が大型の神経細胞優位に、Painful form は小型の神経細胞優位であった。両病型ともに神経節が病変の主座であり、障害される神経細胞の大きさが臨床像の違いに反映されると考えられた。

### 研究目的

シェーグレン症候群は眼・口腔乾燥を主徴とする臓器特異的自己免疫疾患で、涙腺や唾液腺に高度のリンパ球浸潤を認め、それによって外分泌腺の機能が障害される。末梢神経障害はその主要な合併症の一つであり、これまでに多彩な臨床像が存在することを報告してきた (Mori et al., Brain 2005)。今回、病型の異なる 2 例の剖検を経験したので、その病理学的特徴について比較検討した。

1) 名古屋大学医学部神経内科

### 研究方法

シェーグレン症候群に関連する感覚ニュー

ロパチーの中で、感覚性運動失調が主体の Ataxic form と四肢疼痛が主体の Painful form の臨床像の異なる 2 剖検例について、脊髓横断像、前根、後根、脊髓前角細胞、後根神経節、交感神経節、腓腹神経における病理像を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究においては、ヒト由来の試料 (生検および剖検組織, DNA など) を用いる場合には、名古屋大学医学部倫理委員会の承認を得た後、文書により説明と同意を得た上で研究を行った。

## 研究結果

症例 1 は Ataxic form で 88 歳の女性。三叉神経領域と四肢末梢のしびれ、ふらつきで発症。肺炎による呼吸器不全で死亡した。

剖検所見 腰髄 (L4) 横断像では後索の明瞭な淡明化を認めた。腰髄前根には神経線維脱落はみられなかったのに対し、後根では大径有髄線維の脱落が顕著であった。脊髄前角細胞には異常はみられなかった。腰髄後根神経節では神経細胞が顕著に脱落し、Nageotte's nodules も観察された。胸髄交感神経節では神経細胞の脱落を認めた。腓腹神経では大径有髄線維の脱落が目立った。

症例 2 は Painful form で 70 歳の男性。四肢末梢に痛みを伴う感覚異常を発症。肺炎で死亡した。

剖検所見 腰髄 (L4) 横断像では後索の淡明化がみられた。腰髄前根には神経線維脱落はみられなかったのに対し、後根では小径有髄線維優位の脱落がみられた。脊髄前角細胞には異常はみられなかった。腰髄後根神経節では小型の神経細胞を中心に脱落がみられた。胸髄交感神経節では神経細胞の軽度脱落を認めた。後根神経節と交感神経節では細胞浸潤がみられた。腓腹神経では小径有髄線維の脱落が目立った。

## 考察

今回の検討から Ataxic form, Painful form の両病型で後根神経節細胞、交感神経節細胞の脱落と炎症細胞浸潤が確認された。また、障害される神経細胞の大きさは各病型で優位性があり、それぞれの臨床像を反映している

と考えられた。後根や腓腹神経の障害の程度および線維脱落の選択性は、後根神経節細胞の障害とほぼ並行の関係にあり、いずれの病型も病変の主座が神経節であることが明らかとなった。神経節間で障害の程度に差異がみられるのも、これを示唆するものと考えられた。後根神経節、交感神経節ともに Ataxic form でより神経細胞の障害が高度であったのは、ニューロパチーそのものの進行によるものと考えられた。

## 結論

Ataxic form と painful form はともに神経節が病変の主座であり、障害される神経細胞の大きさが臨床像の違いに反映されると考えられた。

## 文献

Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology*. 2009;73:1348-52.

## 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

# 外眼筋炎における臨床像と筋病理の検討

分担研究者 梶 龍兒<sup>1)</sup>

共同研究者 松井尚子<sup>1)</sup>、渋谷佳子<sup>1)</sup>、三ツ井貴夫<sup>2)</sup>

## 研究要旨

外眼筋炎は、自己免疫機序によっておこる、眼窩軟部組織の炎症とされているが、全身の骨格筋における変化についてはこれまでほとんど報告されていない。そこで我々は、外眼筋炎患者について、四肢骨格筋の組織学的変化と臨床経過について検討した。神経学的には明らかな異常所見を認めないものの、四肢筋の針筋電図でミオパチーが疑われる症例について、骨格筋生検を行ったところ、筋線維の大小不同や炎症細胞の浸潤といった変化を認めた。ステロイドパルスが有効であったケースが多いが、ステロイド内服薬減量中に再燃を呈することが多く、筋電図や筋生検において subclinical inflammatory change を認めることから、治療抵抗例では免疫抑制剤、免疫グロブリン大量静注療法、放射線療法を考慮する必要があると思われた。

(400 字程度)

## 研究目的

外眼筋炎 (ocular myositis) は主に甲状腺疾患に関連したものと、関連しない特発性 (idiopathic) のものがある<sup>1)</sup>。いずれも甲状腺や眼窩軟部組織に対するエпитープをもつ自己免疫機序によっておこると推定されている<sup>2)</sup>。外眼筋炎は眼窩軟部組織における炎症とされているが、全身の骨格筋における変化についてはこれまでほとんど報告されていない。

そこで我々は、外眼筋炎の患者について、四肢骨格筋の異常の有無を電気生理学的、組織学的に検討した。さらにこれらの症例に対する治療効果についても検討を行った。

## 研究方法

対象：外眼筋炎 4 例 (表 1 を参照、いずれも針筋電図で筋原性変化を認める)

上記の患者について、神経学的所見、眼窩部を中心とした CT/MRI 検査、四肢筋の針筋電図を行った。さらに、四肢のミオパチーが疑われた症例については、骨格筋生検を行い、組織学的に検討した。一部の症例については、罹患部外眼筋の摘出標本から組織学的検討を行った。またそれぞれの治療法とその効果について検討した。

## 研究結果

1) 甲状腺疾患の有無に関わらず、外眼筋炎を呈した患者の骨格筋において筋線維の大小不同、筋線維周囲や血管周囲への炎症細胞浸潤を確認し得た。

---

1) 徳島大学神経内科  
2) 徳島病院臨床研究部



2) 4 例中 3 例にステロイド治療が施行されており、いずれも治療に反応していた。ステロイド抵抗性（ステロイド内服薬の減量が困難）の症例においては、放射線療法や免疫グロブリン大量静注療法が奏功した（表 2 参照）。

3) 特発性外眼筋炎の 1 例は数年後、悪性リンパ腫を呈した。

### 考察

外眼筋炎においては、甲状腺の自己抗体の有無に関わらず皮膚筋炎や多発性筋炎に類似した自己免疫機序が背景にある可能性がある。また個々の症例によって、治療反応性が異なることより、さらなる症例の蓄積と免疫組織学的な検討も必要であると考えられた。

### 結論

筋電図や筋生検において subclinical inflammatory change があることから、ス

テロイド抵抗性の外眼筋炎では免疫抑制剤や免疫グロブリンなどの免疫調整療法を考慮する必要がある。

### 文献

- 1) Gordon LK. Orbital inflammatory disease: a diagnostic and therapeutic challenge. Eye 2006 (20):1196-1206.
- 2) Kloprogge SJ, Busuttil BE, Frauman AG. TSH receptor protein is selectively expressed in normal human extraocular muscle. 2005 (32):95-98.

### 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1

	No.1	No.2	No.3	No.4
年齢	82歳	76歳	27歳	39歳
性別	女性	女性	男性	女性
初発症状	右眼瞼腫張	右眼瞼腫張、複視	右眼瞼腫張、複視	右眼窩部痛
炎症部位	右上下直筋 左内直筋	右内直筋 右上下直筋	右外直筋	右上直筋
筋力低下	四肢近位筋(軽度)	四肢近位筋(軽度)	なし	なし
CK (U/l)	(30-150) 71	98	40	60
FT3 (pg/ml)	(2.30-3.70) 2.9	2.2 ↓	2.7	2.0 ↓
FT4 (ng/dl)	(0.93-1.75) 1.08	0.55 ↓	0.81 ↓	1.39
TSH (μ U/ml)	(0.65-5.55) 5.56	19.4 ↑	0.82	1.02
TRAb (IU/l)	(<1.5) <1.0	65.9 ↑	<1.0	<1.0
TSAb (%)	(<180) 108	282 ↑	85	n.e.
TPOAb (U/ml)	(<0.3) 543 ↑	1920 ↑	<0.3	<0.3
TgAb (U/ml)	(<0.3) 2.5 ↑	73.5 ↑	<0.3	<0.3
抗 Jo-1 抗体	(-) (-)	(-)	(-)	(-)
骨格筋病理	筋線維の大小不同 細胞浸潤	あり あり	なし あり	なし あり
	(血管周囲)	(筋線維周囲)	(血管周囲)	(血管周囲)
治療経過				
ホルモン補充	-	反応なし	-	-
パルス療法	効果あり	-	効果あり	効果あり
ステロイド内服	効果あり	反応なし	減量により増悪	減量により増悪
免疫抑制剤	効果あり	-	効果あり	効果あり
免疫グロブリン	-	-	効果あり	効果あり
放射線療法	-	-	効果あり	効果あり

# 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床像および病理像に関する検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 橋本 明子<sup>1)</sup>, 久保田 暁<sup>1)</sup>, 古和 久朋<sup>2)</sup>, 岩田 淳<sup>2)</sup>, 辻 省次<sup>1)</sup>

## 研究要旨

炎症性筋疾患症例から抗ミトコンドリア抗体陽性症例を抽出し、臨床所見および筋病理所見を詳細に検討し、その特徴を明らかにする事を目的とした。対象は炎症性筋疾患 211 例、さらにカルテ記載より抗ミトコンドリア抗体陽性が明らかであった 5 例で、抗体検出は市販キット(ELISA 法)を用いて行った。その結果、炎症性筋疾患 211 例中、抗ミトコンドリア抗体陽性症例は 23 例(10.9%)であった。抗体陰性炎症性筋疾患症例 188 例との比較において、抗ミトコンドリア抗体陽性症例では、臨床的には、経過が慢性であり、不整脈・心伝導障害、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮を有する頻度が有意に高く、病理学的には、筋線維の大小不同、間質の増加などの慢性筋原性変化に加え、肉芽腫性炎症所見を有意に高頻度に認めることが明らかとなった。また、抗体価が高いほど経過が長いことが示され、抗ミトコンドリア抗体は炎症性筋疾患でのサブグループの疾患マーカーになると考えられた。

## 研究目的

抗ミトコンドリア抗体は、原発性胆汁性肝硬変(PBC; primary biliary cirrhosis)で陽性となる他、強皮症、シェーグレン症候群の一部で陽性となることが知られ<sup>1)</sup>、また特殊な末梢神経障害との関連も報告されている<sup>2)</sup>。本抗体は、しばしば炎症性筋疾患に伴って出現することが知られており<sup>3)</sup>、本抗体陽性筋炎の症例報告は存在するが、多数例での病理所見を含めた検討はない。

本検討では、抗ミトコンドリア抗体を有する炎症性筋疾患において、臨床所見および筋病理所見を詳細に検討し、その特徴を明らかにする事を目的とした。

1) 東京大学医学部神経内科

2) 東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学講座

## 研究方法

対象は当施設で病理学的検討を行った炎症性

筋疾患のうち、治療前血清を得られた 211 例。さらにカルテ記載より抗ミトコンドリア抗体陽性が明らかであった 5 例。市販の Mesacup-2 テストミトコンドリア M2 キット(医学微生物学研究所)を用い、ELISA 法で吸光度を測定し、インデックス値を算出し、インデックスが 7 以上で陽性と判定した<sup>4)</sup>。臨床情報は、カルテ記載と生検時の質問票を用い後方視的に把握した。筋病理像の顕微鏡検査は、骨格筋凍結標本を作成し、切片作成後ルーチン筋組織染色、抗 HLA class I Antigen 染色、抗 HLA class II Antigen 染色、抗 Leucocyte Common Antigen, CD45 染色、抗 C5b-9 染色(全て DAKO)を施行。各種臨床所見、病理所見における抗体陽性群と陰性群の 2 群間比較には Graph Pad Prism5 を使用し、Mann-Whitney U test または Fisher's exact を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究でおこなわれている筋生検, 血清保存, 解析の実施にあたっては, 各被検者に対してその内容を説明し, 文書による同意を得た上で実施している。

## 研究結果

炎症性筋疾患 211 例中, 抗ミトコンドリア抗体陽性症例は 23 例(10.9%)であり, 抗ミトコンドリア M2 抗体は 7~124.3 インデックス(平均 67.8±42.7 インデックス)に分布した。

抗体陽性症例 28 例(男性 9 例, 女性 19 例)中, 厚生労働省の診断基準で PBC と診断された症例は 15 例であり, このうち症候性 PBC は 2 例(PBC 症例の 13.3%), 無症候性 PBC は 13 例(PBC 症例の 86.7%)であった。発症年齢は 32~86 歳(53±13 歳)で, 症状発現から生検までの期間(受診前期間)は 1~60 ヶ月(21±20 ヶ月)であった。

合併疾患に関しては, 他の膠原病の合併例は 9 例(強皮症 2 例, SLE2 例, 潰瘍性大腸炎 1 例, シェーグレン症候群 1 例, シェーグレン症候群+強皮症 1 例, 関節リウマチ 1 例, 橋本病 1 例), 悪性腫瘍の合併例は 5 例(大腸癌 3 例, 肺癌 1 例, 舌癌 1 例), 間質性肺炎の合併例は 8 例存在した。初発症状は, 四肢筋力低下が 18 例と最多であったが, 自覚症状を欠き高 CK 血症で受診した症例が 8 例(28.6%)存在した。また, 2 型呼吸不全が 1 例, 関節痛が 1 例であった。

筋力低下の分布は四肢近位筋優位であったが, 頸部のみ MMT3 以下で四肢は MMT4 以上症例であった症例が 8 例(28.6%)存在した。嚥下障害は 3 例(13.6%), 拘束性呼吸障

害は 6 例(26.1%)に認められ, うち 2 例で補助人工呼吸(NIPPV)を使用していた。不整脈・心伝導障害を認めた例は 9 例(60.0%)あり, カテーテルアブレーション術を 3 例, ペースメーカー挿入術を 1 例に施行していた。左室収縮機能低下は 6 例に認められたが, いずれも不整脈・心伝導障害を有す症例であった。骨格筋萎縮を 14 例(82.4%)に認めた。筋 CT では, 評価されていた 6 例全例で頸部傍脊柱筋の筋萎縮または脂肪浸潤を認め, 腰部傍脊柱筋に関しても約半数で筋萎縮または脂肪浸潤を認めた。抗ミトコンドリア抗体陰性群 188 例との比較では, 抗体陽性群で有意に受診前期間が長く, 不整脈・心伝導障害, 左室収縮機能障害, 骨格筋萎縮が有意に高頻度であった。

病理所見では, 21 例で筋線維の大小不同, 6 例で筋線維内部の微細構築の乱れ, 12 例で中心核を有する筋線維の増加, 13 例で筋内鞘の間質の増生を認め, 慢性筋原性変化が主体であった。また, 肉芽腫様炎症細胞浸潤を 28 例中 8 例(28.6%)に認めた。抗ミトコンドリア抗体陰性群 188 例との比較では, 抗体陽性群で筋線維の大小不同, Type2 線維萎縮, 筋内鞘の間質の増生, 肉芽腫様炎症細胞浸潤を有意に高頻度に認め, 壊死再生変性線維, 筋内鞘の小血管への補体複合体沈着は有意に少なかった。皮膚筋炎に診断的な病理像(perifascicular atrophy, 筋内鞘の小血管への補体複合体沈着, tubuloreticular profile, 破壊血管像), 多発筋炎として特徴的な病理像(非壊死筋線維へのリンパ球侵入像)を有する症例は少数例のみであり, 抗体陰性群との比較において有意差は無かった。

また、抗ミトコンドリア抗体価と受診前期間は有意に相関し、抗体価が高いほど受診前期間が長いことが示された。

#### 考察

抗ミトコンドリア抗体陽性症例では、臨床的には、慢性経過をとり、不整脈・心伝導障害、左室収縮機能障害、骨格筋萎縮を有する頻度が高いという特徴が明らかとなった。病理学的には、筋線維の大小不同、間質の増加などの慢性筋原性変化に加え、肉芽腫性炎症所見を高頻度に認めることが明らかとなった。

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では、特徴的な臨床像、病理像を呈し、本抗体陽性症例は炎症性筋疾患の中で独立した一群を形成する可能性が示唆された。また、抗体価が高いほど経過が長いことが示され、抗ミトコンドリア抗体は炎症性筋疾患でのサブグループの疾患マーカーになると考えられた。

#### 結論

抗ミトコンドリア抗体陽性症例は炎症性筋疾

患の約 10%を占めることを初めて報告した。また、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎は、特徴的な臨床病理像を呈することが示された。

#### 文献

- 1) Mader, et al. J Rheumatol. 1991; 18: 1767-1768
- 2) Thomas PK, et al, Brain. 1965; 88: 1079-1088
- 3) Sherlock, et al, N Engl J Med. 1973;289:674-678
- 4) Kadokawa, et al. Clin Biochem. 2003; 36: 203-210

#### 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

# 炎症性筋疾患における、筋線維上の MHC 抗原発現亢進所見を診断に用いる上での、感度・特異度に関する検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 角谷 真人<sup>1)</sup>, 橋本 明子<sup>1)</sup>, 久保田 暁<sup>1)</sup>, 古和 久朋<sup>2)</sup>, 辻 省次<sup>1)</sup>

## 研究要旨

筋炎の診断における MHC 抗原発現亢進所見の感度・特異度を求め、組織切片上の発現度に関する半定量的評価を併用した。対象連続経験症例の筋炎群 62 例、疾患コントロール群 54 例（筋ジストロフィー14、血管炎 9、免疫機序のニューロパチー6、非免疫機序のニューロパチー4、ミトコンドリアミオパチー8、その他のミオパチー5、横紋筋融解 4、運動ニューロン疾患 3、中枢神経疾患 1）を用いた。MHC 抗原発現亢進所見は、class I は感度 96.8%、特異度 66.7%、class II は感度 56.5%、特異度 94.4%であった。半定量的評価では、発現亢進線維が切片の 25%以上存在する所見は筋炎に特異的であった。

## 研究目的

筋炎の病理組織変化として、非壊死筋線維膜上の MHC 抗原発現亢進所見があり、診断に有用であることが知られている。<sup>1)2)</sup> 本検討では、筋炎の診療方針決定や治療ガイドライン等の作成のために、疾患コントロールを含む多数の連続症例を用いて MHC 抗原発現亢進所見の感度・特異度を求め、同所見を筋炎の診断に用いる上での注意点を明らかにする事を目的とした。

1) 東京大学医学部神経内科

2) 東京大学大学院医学系研究科分子脳病態科学講座

## 研究方法

対象は 2006 年 9 月から 2009 年 12 月まで当施設で生検筋の病理診断を行った筋炎および疾患コントロールの連続症例とした。筋炎群は 62 人 62 筋、疾患コントロール群は 51 人 54 筋を用い、凍結切片を作成し、ルーチン組織染色、抗 MHC-class I 染色（抗 HLA-ABC 抗体、

DAKO）、抗 MHC-class II 染色（抗 HLA-DR 抗体、DAKO）を施行した。非壊死筋線維の MHC 染色性について半定量的評価を行い、発現亢進線維が全く認められないものを陰性、1 本以上切片の 25%未満を 1+、25%以上 50%未満を 2+、50%以上 90%未満を 3+、90%以上を 4+とした。

（倫理面への配慮）

本研究の実施にあたっては、各被検者に対してその内容を説明し、文書による同意を得た。

## 研究結果

筋炎群 62 例中、MHC-class I は 60 例で陽性で、1+を 19 例、2+以上を 41 例認めた。Class II は 35 例で陽性であり、1+が 26 例、2+以上が 9 例であった。疾患コントロール群 54 例では、MHC-class I で 18 例、class II で 3 例が 1+であったが、2+以上は認めなかった。

筋炎の診断における MHC 抗原発現亢進所見

の感度・特異度は、1+以上を発現亢進とした場合、class I は感度 96.8%、特異度 66.7%、class II は感度 56.5%、特異度 94.4%であった。2+以上を発現亢進とした場合、class I /class II とともに特異度 100%となった。

疾患コントロール群では、MHC-class I 1+を筋ジストロフィー14 例中 6 例(顔面肩甲骨腕型 Becker 型 2, Dysferlinopathy 2, 肢帯型筋 1), 血管炎 9 例中 6 例, 免疫機序のニューロパチー6 例中 2 例(抗 SGPG 抗体陽性 1, GVHD 関連 1), 非免疫機序のニューロパチー4 例中 1 例, ミトコンドリアミオパチー8 例中 1 例, その他のミオパチー5 例中 1 例(ネマリンミオパチー), 運動ニューロン疾患 3 例中 1 例で認めた。MHC-class II 1+は筋ジストロフィー, 血管炎, 運動ニューロン疾患で各 1 例認めた。

MHC-class I 1+症例について発現分布パターンを検討したところ、筋炎群 19 例では、集簇型(局所に 10 個以上)12 例, PF 型(筋周膜に沿って 10 個以上)3 例, 散在型(10 個以上散在)4 例, 疾患コントロール群 18 例では、集簇型 8 例, PF 型 2 例, 散在型 8 例であった。

疾患コントロール群のMHC-class I 1+の18例中 16 例では、各種染色で病理所見のみで筋炎との鑑別可能であったが、顔面肩甲骨腕型, 肢帯型の計 2 例は鑑別が困難であった。

#### 考察

筋炎の診断における非壊死筋線維上の MHC 抗原発現亢進所見の感度・特異度は、class I は高い感度、class II は高い特異度を示した。半定量的評価で 2+以上は筋炎に特異的で診断に有用と考えた。

疾患コントロール群でも MHC-class I は 33%の症例で 1+程度に陽性であり筋炎の診断の際に注意を要すると考えた。この数値は既報告<sup>1)2)</sup>と比較し高率であり、従来報告のある顔面肩甲骨腕型, Becker 型, Dysferlinopathy 以外にも、多彩な疾患で 1+程度の MHC-class I 発現亢進を認めることが明らかになった。疾患コントロール群と筋炎群の鑑別に関しては、MHC 発現分布パターンは参考所見にとどまったが、多くの例では他染色も含めた筋病理所見から鑑別が可能であった。しかし、少数の慢性の筋ジストロフィーでは筋病理所見のみからの鑑別は困難であり、臨床情報の確認が必要であった。

#### 結論

筋炎の診断における非壊死筋線維上の MHC 抗原発現亢進所見の感度・特異度を求め、半定量的評価で 2+以上は筋炎に特異的であることを明らかにした。半定量的評価で 1+程度の MHC-class I 発現亢進所見は筋炎以外の多彩な疾患でも認め、少数例ではあるが筋病理のみでの鑑別が困難な症例が含まれるため臨床情報の確認が必要である。

#### 文献

- 1) Van der Pas J, et al. J Neurol Neurosurg psychiatry. 2004; 75:136-139
- 2) Ayushi Jain, et al. Arch Pathol Lab Med. 2007; 131:1070-1076

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

封入体筋炎の臨床像：40例の横断的検討から

名古屋大学神経内科

松尾 幸治 宮田 さやか 木村 正剛 川頭 祐一 小池 春樹 祖父江 元

## 目的

封入体筋炎（IBM）は多発筋炎や皮膚筋炎とともに自己免疫性機序で発症する筋炎の一つに分類されているが、50歳以上の男性に多い、比較的緩徐に筋力低下が進行する、大腿四頭筋や深部深指屈筋などの特有の筋が侵される、血清CK値が低い、ステロイドや免疫グロブリン療法が無効または反応が乏しいなどの臨床的特徴をもつ。このような抗炎症作用や免疫抑制作用をもつ薬物治療の効果が乏しい一つ理由に骨格筋細胞内のアミロイド前駆蛋白（A $\beta$ ）の沈着など変性疾患としての側面も推察されている。今回の検討では多数例の症例で臨床症状の特徴を明らかにし、時間軸を中心とした横断的検討によりIBMの自然歴について解析をすすめていく。

## 対象・方法

1993年から2008年までの16年間に名古屋大学付属病院又は関連病院で行った筋生検症例からJerry R. Mendellらの提唱した診断基準に従い、probable以上のIBM 40例を対象に解析を行った。

臨床症状の検討：性別や発症及び診断年齢、発症から診断（筋生検）までの期間（年）、初発症状、筋生検時におけるmodified Rankin scale (mRS)、筋痛や関節痛、嚥下困難の有無、併発症及び臨床データ（血清CK、抗核抗体、Jo-1抗体）について検討を行った。更に当院で診断した12例について筋生検時の四肢筋力についても検討を行った。まず筋力はmodified MRC scoreを用いて0-10段階で評価し、1) 頸部屈筋群、2) 上肢近位筋：両側の肩関節外転+肘関節屈曲+伸展、3) 上肢遠位筋：両側の手関節屈曲+伸展、4) 下肢近位筋：両側の股関節屈曲+膝関節屈曲+伸展、5) 両側の膝関節伸展のみ、6) 下肢遠位筋：両側の足関節屈曲+伸展の各部位について最高10点に換算したscoreを算出した。

## 結果

男女数（M/F数）は38/2例、発症年齢は38-73歳（中央値：63歳、ピークは60代前半）、診断時（筋生検）の年齢は48-76歳（中央値：67.5歳、ピークは70代前半）であった。発症から診断までの期間は0.3-11.7年で平均3.9 $\pm$ 2.5年であり、5年以内の症例が80%を占めていた。初発症状は下肢の筋力低下・筋萎



縮（大腿）が全体の80%（32例）で最も多く、上肢の筋力低下が5%（2例）、上下肢の筋力低下がほぼ同時が12.5%（5例）であった。筋力低下より先行して嚥下困難で発症したのは2.5%（1例）にすぎなかったが、診断時には嚥下困難は28.2%（11例）の症例に認められた。発症からの期間で見ると2年以内の症例では嚥下困難で発症した例も含め2例しかなく、5年を超えると6割以上にみられた。筋生検時のmRSと発症から診断までの期間の関連では、2（18例）は $2.8 \pm 1.5$ 年、3（8例）は $4.4 \pm 1.8$ 年、4（7例）は $7.5 \pm 2.8$ 年であった。発症から2年以内の症例は全て2であり、4年を超える頃から4が認められた。また筋痛や関節痛を伴う症例はなかった。併発症で最も多かったのが糖尿病（6例）で、HCV陽性例（慢性C型肝炎も含む）が5例あり、内1例にHCCの合併が認められた。筋生検時の血清CKは $540.5 \pm 380.3$  IU/l と他の炎症性ミオパチーに比べ低く、正常例も23.1%（9例）存在した。抗核抗体（n=32）、Jo-1抗体（n=28）の陽性例は各々34.4%、0%であった。

12例で筋生検時のmodified MRC scoreと発症から診断までの期間との関連を検討したところ、上肢近位・遠位筋、下肢近位・遠位筋で有意な相関がみられた。時間軸による筋力低下の勾配は膝関節伸展（大腿四頭筋）で最も大きく $-0.692$ /年であり、上肢遠位筋や下肢近位筋、遠位筋では $-0.35$ /年前後、上肢近位筋が $-0.174$ /年と最も小さかった。

## 結論

IBMの臨床症状の特徴として発症から2年以内では筋力低下の進行が軽度なため歩行もほぼ自立しており、嚥下困難の合併もほとんど認められなかった。一方で5年を超えるとほとんどの症例で歩行に何らかの介助を要するかほぼ不可能になっており、嚥下困難も60%以上に出現していた。時間経過に比例して四肢の筋力低下の進行が認められ、特に大腿四頭筋でより進行が早い傾向が認められた。また上肢に関しても症状を自覚する以前より既に筋力低下が進行している可能性が示唆された。

# 皮膚筋炎・多発筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎における重症化の 要因解明とシクロスポリン A 持続静注療法の効果について

研究分担者 池田修一

共同研究者 下島恭弘、松田正之、加藤修明、東城加奈、福島和広

## 研究要旨

皮膚筋炎 (DM)・多発筋炎 (PM) に合併する間質性肺炎 (IP) では cyclosporin A (CyA) の内服治療を行っても、急速進行性に致命的転帰を来すことが経験される。当科では、本症に対する CyA 持続点滴療法の有用性を検証した。2002 年から当科で診療した DM・PM 合併 IP 患者、寛解 12 例、死亡 5 例を対象とし、その臨床的比較から CyA 持続点滴療法の適応基準を決定した。死亡群は寛解群に比して、 $PaO_2$  および %VC が有意に低値であった ( $P < 0.05$ )。以上の結果から、①胸部画像検査で IP を認め、②呼吸器症状をともなう患者で、③ $PaO_2 < 70\text{mmHg}$  もしくは %VC  $< 70\%$  の場合、ステロイド治療開始と同時に CyA 持続静注療法を選択。2009 年 4 月から 2 例に施行し寛解が得られた。CyA 内服はその吸収と血中濃度維持に個人差がある。持続点滴による早期からの確実で迅速な血中濃度維持は、病勢の進行抑制に有用であると期待される。

## 研究目的

皮膚筋炎 (DM)・多発筋炎 (PM) に合併する間質性肺炎 (IP) は、副腎皮質ステロイド療法のみでは予後不良であることが知られている<sup>1)</sup>。発症早期から Cyclosporin A (CyA) の導入が妥当と考えられているが<sup>2)</sup>、CyA の内服治療を開始しても急速進行性に致命的転帰を来すことが経験される。当科では過去に経験した DM および PM に合併する IP 症例の検討を踏まえて、本症に対する CyA 持続点滴療法の適応と有用性を検証した。

## 研究方法

2002 年 1 月から 2009 年 3 月の間に、当科で診断と治療を行った DM・PM 合併 IP 患者 17 例を、死亡群 5 例 (DM5 名: 男性 2 名、女性 3 名、平均年齢  $46.5 \pm 16.9$  歳) と寛解群 12 例 (DM10 名: 男性 3 名、女性 7 名、平均年齢  $55.4 \pm 12.1$  歳、PM2 名: 女性 2 名、平均年齢  $62.0 \pm 1.4$  歳) に分類。死亡群と、PM 患者を除いた寛解群の 2 群間で臨床的比較検討を行い、CyA 持続点滴療法の適応基準と投与方法を決定した。

(倫理面への配慮)

CyA 持続点滴療法の適応対象と判断された患者には、研究内容について口頭で説明を行ない、書面で同意を得た。研究の開始にあたっては信州大学医倫理委員会の承認を得た。

---

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

## 研究結果

対象患者全例で抗 Jo-1 抗体は陰性であった。2 群間で血清 CK 値に有意差は認めなかった。死亡群は寛解群に比して、PaO<sub>2</sub> (61.6 ± 6.3mmHg vs 77.8 ± 15.0mmHg, P=0.014) および %VC (58.3 ± 18.7% vs 86.9 ± 13.6%, P=0.013) が有意に低値であった。死亡群は全例、ステロイドに加えて CyA 内服を行っていた。CyA の開始時期 (入院日からの日数) に有意差はなかった (死亡群: 24.8 ± 21.3 日 (1 ~ 51 日) vs 寛解群: 32.3 ± 39.0 日 (1 ~ 103 日))。

以上の結果から、①胸部画像検査で IP を認め、②呼吸器症状をともなう患者で、③PaO<sub>2</sub> < 70mmHg もしくは %VC < 70% の場合、ステロイド治療開始と同時に CyA 持続静注療法を選択。③を満たさない患者は、ステロイド治療開始と同時に CyA 経口投与を行った。CyA の点滴静注療法は、12 時間ごとに血中濃度を測定し、血中濃度を 250ng/ml ~ 350ng/ml に調整した。2009 年 4 月から DM 患者 2 例 (男性 1 名、女性 1 名、平均年齢 54.5 ± 3.5 歳、PaO<sub>2</sub> 60.9 ± 0.4mmHg、%VC 53.5 ± 11.2%) に CyA 持続点滴療法を施行し寛解が得られた。有害事象の出現はなかった。

## 考察

DM および PM に合併する急速進行性 IP に対する治療の問題点として、CyA 導入の遅れを考慮する必要がある。死亡群と寛解群で CyA 導入までの期間に有意差は認めなかったが、初期からの CyA 導入が予後を明らかに改善させる報告もなされており<sup>3)</sup>、当科の死亡群に

おける 24.8 ± 21.3 日という導入までの期間は改善すべき点と判断された。しかし、死亡群において入院当日から CyA 導入を行った症例も経験された。CyA の内服にはその吸収および血中濃度の安定化に個人差があることが考察される。CyA の持続点滴療法による早期からの確実に迅速な血中濃度維持は、病勢の進行抑制に有用であると期待された。臓器移植後の免疫抑制に関する CyA 持続点滴療法の報告を参考に<sup>4)</sup>、当科における目標血中濃度を決定した。現時点で有害事象の出現なく治療効果を認めている。更なる症例の蓄積を介して、本治療の有用性を検証していく。

## 結論

1. DM および PM に合併する急速進行性 IP は、ステロイド単独療法に抵抗性を示す。
2. IP 増悪後からの CyA 導入は治療効果が乏しいと判断され、発症早期からの CyA 導入が妥当である。
3. 迅速な CyA 有効血中濃度維持にて、急速進行性 IP 例に持続点滴療法は有効な治療と期待される。

## 文献

- 1) Nawata Y, Kurasawa K, Takabayashi K, et al. Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis/polymyositis: prediction and treatment with cyclosporine. J Rheumatol 1999;26:1527-33
- 2) Nagasaka K, Harigai M, Tateishi M, et al. Efficacy of combination treatment

with cyclosporine A and corticosteroids for acute interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis. Mod Rheumatol 2003;13:231-8

- 3) Takada K, Kishi J, Miyasaka N. Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis/polymyositis: a retrospective study. Mod Rheumatol 2007;17:123-30

- 4) Takeuchi H, Matsuno N, Hirano T, et al. Evidence of different pharmacokinetics between cyclosporine and tacrolimus in renal transplant recipients: why cyclosporine is monitored by C2 level and tacrolimus by trough level. Transplant Proc. 2008;40:2240-2

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