

ヒトカルジオウイルスと免疫性神経疾患の関連 <第二報>

研究分担者 大原義朗¹⁾

共同研究者 姫田敏樹¹⁾、大桑孝子¹⁾、村木靖¹⁾、西山修平²⁾、高橋利幸^{2) 3)}、
藤盛寿一⁴⁾、三須建郎^{2) 5)}、中島一郎^{2) 5)}、藤原一男^{2) 5)}、糸山泰人⁶⁾、
青木正志²⁾、石崎義人⁷⁾、原寿郎⁷⁾、中村龍文⁸⁾

研究要旨

Saffold ウイルス (SAFV) は、2007 年に病原性不明のウイルスとして同定されたが、近年、動物実験により神経向性を持つことが証明され、神経疾患との関係が強く疑われている。本研究では、SAFV 検出例は小児に多いこと、マウスに脱髄を起こすカルジオウイルスは単核球に持続感染することを考慮し、小児 MS 髄液および血清、成人 MS 単核球を対象として、nested RT-PCR および抗 SAFV 抗体価測定を実施した。その結果、小児および成人のいずれからでも SAFV は検出されず、MS における SAFV 持続感染の可能性は低いことが示された。また、抗 SAFV 抗体保有率は 78%であり、MS 患者と健康人の SAFV 感染歴に有意差は認められなかった。以上の結果は、SAFV の MS への関与に否定的であるが、多くの症例が IFN 療法中であり、ウイルス検出を困難にしている可能性が考えられるため、最終結論を得るにはより詳細な解析が必要である。

研究目的

Saffold virus (SAFV) は、2007 年の発見以来、欧米およびアジア諸国において、呼吸器疾患、胃腸炎、手足口病様疾患、および、無菌性髄膜炎など、様々な臨床検体から検出されており、ヒトの間で広く伝播している可能性が示されている。SAFV は通常マウスに自然感染しないが、マウス腹腔内に SAFV を接種すると、ウイルス抗原は、中枢神経、心臓、脾臓において検出されることが報告され、さら

に、脳内接種により脳炎を起こすことが報告された。これらの報告は、SAFV が神経向性を持つことを示唆している。さらに SAFV は、マウスに脱髄を引き起こすタイラーウイルス (TMEV) と高い相同性を保持していることから、ヒトの多発性硬化症 (MS) を初めとした脱髄疾患と関係している可能性が強く疑われる。

本研究では、神経疾患と SAFV 感染との関連を調査することを目的とし、種々の神経疾患の成人髄液検体を対象とした

¹⁾ 金沢医科大学 医学部 微生物学部門

²⁾ 東北大学 大学院 神経内科学

³⁾ 国立病院機構米沢病院 神経内科

⁴⁾ 東北厚生年金病院 神経内科

⁵⁾ 東北大学 大学院 多発性硬化症治療学寄附講座

⁶⁾ 国立精神神経医療研究センター病院

⁷⁾ 九州大学大学院成長発達医学分野 (小児科)

⁸⁾ 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 感染免疫学講座

SAFV 感染のスクリーニングを行ったが、SAFV ゲノムは検出されなかったことを昨年度報告した。そこで、SAFV の検出例が小児に多いこと、さらに、TMEV の持続感染細胞はマクロファージであること等を考慮し、今回は、対象疾患を MS に絞り、小児の髄液および血清、さらに、成人の末梢血（単核球）を対象として、MS と SAFV 感染との関連を調査した。

研究方法

小児 MS 患者の髄液および血清の凍結検体（各 3 例）200 uL から、High Pure Viral RNA Kit (Roche) を用いて RNA を抽出し、One step RT-PCR Kit (QIAGEN) による逆転写および PCR 反応を行い、その反応液の一部を KOD plus Neo (TOYOBO) による Nested-PCR に供することで、SAFV ゲノムを検出した。さらに、成人 MS 患者の新鮮末梢血（23 例）から、Histopaque1077 を用いて単核球および血漿を分離し、単核球から RNeasy mini kit (QIAGEN) により全 RNA を抽出し、上記同様に Nested RT-PCR を行った。また、血漿を用いて抗 SAFV 中和抗体価をウイルス中和試験により測定し、SAFV 感染歴を調査した。

研究結果

Nested RT-PCR による解析では、小児 MS 患者の髄液および血清（3 例）、成人 MS 患者末梢血から分離した単核球（23 例）、対照として用いた NMO を含む神経疾患患者（7 例）および健康人（5 例）の末梢血から分離した単核球のいずれからも、SAFV ゲノムは検出されなかった。また、血漿を用いたウイルス中和試験では、MS 23 例中 18 例（78%）に SAFV に対

する中和抗体が検出され、その抗体価は $x4 \sim x128$ であった。

考察・結論

小児 MS 患者の髄液および血清に加え、成人 MS 患者末梢血由来単核球のいずれからも SAFV が検出されなかったことから、MS における SAFV の持続感染はないことが示唆された。また、MS 患者における抗 SAFV 中和抗体の保有率（78%）は、8 歳以上の健康人における抗 SAFV 中和抗体保有率（75%）と一致しており、健康人と MS 患者の間の SAFV 感染歴に有意差はないことが示唆された。

以上の結果は、SAFV が MS 発症の要因の一つである可能性に否定的であるが、今回検索した MS 症例の多くが IFN 療法中であるため、ウイルスゲノムの検出が困難になっている可能性は否定できない。また、2012 年 1 月、小児髄液検体からの SAFV 検出は、319 例中 2 例程度であり、検出例は死亡を含む重篤例であることがデンマークの研究グループにより報告された。発症例はエンテロウイルスによる脳炎と類似の経過を示し、欧米におけるエンテロウイルスによる脳炎の発症率と同様、極めて少数であることが示された。

これらのことから、SAFV の神経病原性を解明するためには、症状の程度、治療の前後等を加味した、より詳細で大規模な調査が必要であると考えられる。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得 : なし

実用新案登録 : なし

神経保護ミクログリアによる慢性神経炎症制御の検討

分担研究者 錫村明生¹⁾

共同研究者 水野哲也¹⁾、野田万理子¹⁾

研究要旨

アルツハイマー病や多発性硬化症の慢性神経炎症病変を制御する分子として、傷害神経細胞から産生されるフラクタルカインによりミクログリアから産生される milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) に着目して、MFG-E8 の慢性神経炎症制御における役割について検討した。MFG-E8 は、CD47 を介してミクログリアの amyloid β (A β) 貪食を促進し、ミクログリアに抗酸化酵素 HO-1 産生を誘導することにより、A β 神経毒性に対し神経保護作用を示した。さらに、MFG-E8 は、LPS 投与による活性化ミクログリアのグルタミン酸、TNF- α 、IL-1 β 、NO、活性酸素産生を抑制した。MFG-E8 は、ミクログリアを神経保護的に誘導し、慢性神経炎症の制御に有用な因子と考えられた。

研究目的

アルツハイマー病や多発性硬化症における変性神経の周囲にグリア細胞の増殖、活性化が認められる。これは従来の癥痕形成としてのグリオーシスではなく、より活発な慢性神経炎症として神経系の種々の病態形成、特に神経変性の誘導に関与するものと考えられている。ミクログリアは、種々の炎症性サイトカイン、ケモカイン、グルタミン酸、活性酸素を産生することにより炎症病変の形成および神経細胞傷害に関与しているが、一方で抗炎症性サイトカイン、抗酸化酵素、神経栄養因子を産生し、炎症を終結させる神経保護ミクログリアとしての機能も有している。このようなミクログリアの作用発現には、変性神

経細胞から産生されるシグナル分子の関与が示唆されている。本研究では、傷害神経細胞から産生されるフラクタルカインがミクログリアに産生誘導する milk fat globule-EGF factor 8 (MFG-E8) の、慢性神経炎症制御における役割を検討した。

研究方法

C57BL/6 マウス由来の初代培養大脳皮質神経細胞およびミクログリアの共培養系を用いて、MFG-E8(1,10,100 ng/ml) 前処置後、amyloid β oligomer (oA β) 添加により神経細胞変性を誘導し、MFG-E8 の神経保護作用を免疫染色にて検討した。次に、MFG-E8 のミクログリア oA β 貪食能への影響を検討した。さらに MFG-E8 刺激によるミクログリアの種々のサイトカイン、貪食作用関連分子、および抗酸

1) 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫分野

化酵素 heme oxygenase-1 (HO-1) の発現を RT-PCR 法および ELISA 法により検討した。また、LPS 活性化ミクログリアによる種々の炎症因子産生に対する MFG-E8 の効果について検討した。すべての動物実験は、動物愛護の観点より、名古屋大学の動物実験指針（動物実験委員会の指針）の範囲内で行われ、倫理委員会の承認を得て行なった。

研究結果

神経細胞・ミクログリア共培養系の $\alpha\text{A}\beta$ による神経細胞障害は、MFG-E8 (10, 100 ng/ml) 添加により有意に抑制された。一方、神経細胞単独培養においては、MFG-E8 の神経保護作用は認められなかった。MFG-E8 は、CD47 を介してミクログリアの $\text{A}\beta$ 貪食を促進するとともに、ミクログリアに抗酸化酵素 HO-1 産生を誘導した。CD47 阻害剤および HO-1 阻害剤により MFG-E8 の神経保護作用は抑制された。さらに、LPS 投与による活性化ミクログリアのグルタミン酸、TNF- α 、IL-1 β 、NO、活性酸素産生は、MFG-E8 により抑制された。

考察

変性神経細胞から産生される分子が、ミクログリアを神経保護的に制御する機序は十分に解明されていない。これまで、MFG-E8 は、フラクタルカインによりミクログリアから産生され主に貪食作用を有するものと考えられていたが、今回の検討で、新たに抗酸化作用、抗炎症作用を有することが示された。

結論

MFG-E8 は、ミクログリアの貪食シグナルを誘導するとともに HO-1 発現を介した抗酸化作用および抗炎症作用により、ミクログリアを神経保護的に誘導し、慢性神経炎症の制御に有用な因子と考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

アミロイドβ蛋白毒性に対する G-CSF の神経保護作用の解明

班員 : 錫村明生¹⁾

共同研究者 : 土井由紀子¹⁾、川ノ口潤¹⁾、水野哲也¹⁾

【研究要旨】

アミロイドβ (Aβ)の蓄積は、アルツハイマー病に特徴的な病理所見である。この Aβ の蓄積は、Aβの産生とクリアランスのバランスが破綻した結果であると考えられる。本研究において、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF)は oligomeric Aβ (oAβ)1-42 神経毒性を軽減することが明らかとなった。この神経保護効果は、成熟神経細胞に発現している Aβ分解酵素ネプリライシンの酵素活性を増強することに因るものであることがわかった。本研究から、G-CSF はアルツハイマー病の新規の治療薬となる可能性が示唆された。

【研究目的】

アルツハイマー病の主要な病理所見である老人斑は、不溶性のアミロイドβ蛋白(fAβ)を主成分としている。この fAβは、Aβ神経毒性の一つであるタウのリン酸化を誘導することが知られている。近年、可溶性の oligomer Aβ (oAβ)にも、シナプスの可塑性の障害、長期増強の阻害、活性酸素の産生増加などの神経細胞毒性を有することが報告されている。この oAβの神経細胞傷害作用は、fAβよりも強いものであり、アルツハイマー病の病態形成に深く関与していると考えられている。

granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) は、好中球の分化、増殖を促す因子であり、好中球が産生する炎症性サイトカインを抑制することが知られている。

最近、G-CSF の受容体 G-CSFR が神経細胞にも発現していることが明らかとなり、抗アポ

トーシス効果や神経新生を亢進させることが報告されている。さらに、アルツハイマー病モデルマウスに G-CSF を投与すると、神経幹細胞の活性化による神経新生を誘導し、認知障害を改善することも報告されており、神経系においても G-CSF が重要な働きをすると考えられる。しかしながら、oAβ神経細胞毒性に対する G-CSF 活性化成熟神経細胞の詳細は明らかとなっていない。そこで本研究では、成熟神経細胞の oAβ神経毒性に対する G-CSF の神経保護作用について検討した。

【研究方法】

(1) *in vitro*

C57BL/6 マウス大脳皮質神経細胞を用い、1, 10, 100 ng/ml G-CSF で前処理した培養神経細胞に 5 μM oAβ1-42 を加え、神経細胞傷害を誘導した。この培養における G-CSF の神経保護作用を免疫染色法、RT-PCR、Western

1)名古屋大学 環境医学研究所 神経免疫分野

blotting、ELISA、酵素活性測定を用いて検討した。

(2) *in vivo*

9 から 15 ヶ月齢のアルツハイマー病モデルマウス APP/PS1 トランスジェニックマウスを用いて、脳室内に 3 pg/3 μ l G-CSF を投与した。投与後 3 日目に大脳を取り出し、ネプリライシン(NEP)の ELISA、酵素活性を測定した。

【研究結果】

成熟神経細胞は G-CSF の受容体 G-CSFR を発現しており、 α A β 1-42 神経毒性に対して G-CSF は保護的に作用することが明らかとなった。*in vitro* の結果より、G-CSF は成熟神経細胞に、A β 分解酵素ネプリライシンの酵素活性を増強させることが示された。さらに、G-CSF 活性化成熟神経細胞の培養上清中の A β 含有量が低下していることも明らかとなった。また、G-CSF の刺激は MEK5/ERK5 の signaling pathway を経由していることも明らかとなった。*in vivo* においても、G-CSF を脳室内投与したマウスでは、NEP の産生量が増加する傾向にあり、酵素活性は有意に増強することが明らかとなった。

【考察】

G-CSFR を成熟神経細胞が発現していることから、G-CSF は直接作用し、MEK5/ERK5 の signaling pathway を経由し、NEP の酵素活性を増強させると考えられる。この酵素活性の増強により、oligomer A β のクリアランスが促進し、 α A β 神経毒性を軽減したと考えられ

る。

G-CSF は既に好中球減少症の治療に用いられていることから、ヒトへの安全性が保証されている。また、G-CSF は血液脳関門を通過することが報告されていることから、末梢で投与した G-CSF を比較的容易に脳内に移行できると考えられる。しかしながら、長期にわたる G-CSF の投与は白血球増加症を誘導する可能性があるため、中枢神経系内でのみ作用するための改良が必要である。

【結論】

G-CSF は成熟神経細胞において、ネプリライシンの機能を活性化し、 α A β 分解能を亢進させることにより神経保護作用を示すことが明らかとなった。G-CSF のアルツハイマー病における新規治療薬の可能性が示唆された。

【健康危険情報】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

特許取得：なし

実用新案登録：なし

小児期発症重症筋無力症患者の妊娠・出産についての研究

研究協力者 野村芳子

共同研究者 磯野有章子、木村一恵、八森啓、瀬川昌也

研究要旨

成人発症重症筋無力症 (MG) 患者の妊娠についての報告はこれまでいくつかなされているが、小児期発症 MG 患者の妊娠・出産についての報告はない。小児期発症 MG 患者の多くは適切な治療で妊娠年齢前に寛解が得られるが、一部に症状が残存するものや再発例など妊娠年齢に達するものが存在し、その際の治療指針が必要である。当院で経験した小児期発症 MG 患者の妊娠・出産についてまとめ、考察を行った。

研究目的

我々はこれまで小児期発症 MG の研究を行ってきた。小児期発症 MG の長期予後に関しては、80-90%は適切な治療で妊娠年齢前に寛解が得られるが、一部の患者で、症状が残存するもの、再発例など、妊娠年齢に達するものがある。しかしこれらの患者の妊娠・出産に際し、治療について一定の見解が確立されているとはいえない。

これまで我々が経験した小児期発症 MG 患者の妊娠・出産についてまとめ、考察を行った。

研究方法

当院を 1973 年 11 月から 2011 年 10 月までの 38 年間に受診した MG 患者は 327 例で、内女性は 211 例、このうち小児期 (15 歳以下) 発症は 168 例であった。このうち、当院通院中に妊娠が確認された 19 名を対象とし、後方視的に解析、検討、考察を行った。

瀬川小児神経学クリニック

(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。患者本人に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

対象とした 19 名のうち出産までフォローできたのは 17 名であった。1 名は現在妊娠継続中で、1 名は 30 週以降の通院がなかった。19 名の臨床型は全身型 5 名 (26%)、潜在性全身型 10 名 (53%)、眼筋型 4 名 (21%) であった。

17 名の発症年齢は、当院全体の小児期発症女性 MG 患者と有意差はなかった。

妊娠時の MG の状態は、症状なし 17 例、軽度眼症状 3 例、中等度眼症状 4 例で、全身症状を呈している例はなかった。

出産回数は 1 回が 14 名、2 回が 1 名、3 回が 2 名で、延べ出産数は 22 回であった。

これに妊娠継続中・通院中断の 2 例も加えた妊娠 24 例の、妊娠までの経過と治療内容としては、抗コリンエステラーゼ剤のみ

で寛解が 6 例、抗コリンエステラーゼ剤が無効でエンドキサンで寛解が 1 例、それ以外の 17 例では抗コリンエステラーゼ剤に加えステロイド剤による治療が行われていた（うち 2 名は妊娠時も内服を継続中）。

ステロイド剤の投与期間は平均 7 年 6 か月 ± 6 年 11 か月で、このうち 2 例はタクロリムスも併用していた。今回対象例には胸腺摘除例はなかった。

24 例中、妊娠判明時に治療を継続していたものは 5 例(21%)であった。内訳は症例①PSL 2.5mg 隔日投与、②ピリドスチグミン 120mg/日、③PSL 5mg 隔日投与、④タクロリムス 3mg/日、⑤タクロリムス 3mg/日、であった。これら 5 例中、自己中断を含め内服を中止できたのは 3 例であった。出産まで治療を継続した 2 例中、1 例は PSL5mg 隔日を継続しており、もう 1 例(現在妊娠継続中)は、タクロリムスを中止後に症状が増悪したため PSL 内服を再開している。

妊娠判明時の抗アセチルコリンレセプター抗体は、陰性 17 例、疑陽性 2 例、陽性 3 例、不明 2 例で、陽性例の値はそれぞれ 3.0、18、5.7 nmol/l であった。

妊娠から出産までの症状は、軽快傾向を認めたもの 1 例、不変 21 例であった。

出産後に症状が再出現したものが 3 例あり、このうち 1 例は産後間もない 1 か月後の再燃であったが、2 例は約 2 年後の再発で、出産との因果関係はないと考えられた。1 例は現在妊娠中で、妊娠 6 週時にタクロリムス内服中止後、15 週頃より眼瞼下垂と複視が出現したため PSL 内服を開始した。症状は改善したが、現在慎重に経過観察中である。

新生児 MG に関しては、MG 症状を呈したものはなかった。妊娠中毒症のため 28 週、598g で出生したものが 1 例、Small for date および臍腸管開存を認めたもの 1 例があったが、いずれも母体 MG や治療との因果関係は不明であった。自然流産を経験したものが 3 名いたが、因果関係は明らかでなかった。

以上の結果を表にまとめる。

臨床型 (※1)	出産 年齢	症状 (※2)	抗体	治療 (※3)	PSL 投与期間	経過
O	29	中	—	—	7y6m	不変
	33	中	—	—	7y6m	不変
G	30	—	—	—	7y1m	再発
G	28	—	18	—	1y	不変
LG	24	—	—	—	なし	再発
LG	27	軽	—	—	9y2m	不変
LG	16	—	—	①	8y3m	不変
LG	37	—	不明	—	3y6m	不変
LG	20	—	—	—	なし	不変
	22	—	—	—	なし	不変
	26	—	—	—	なし	不変
O	29	—	±	—	4y2m	不変
O	35	—	—	—	18y2m	不変
LG	33	—	不明	—	なし	不明
LG	27	—	—	—	3y4m	不変
LG	28	—	—	—	11m	不変
LG	34	—	±	—	1y9m	不変
G	23	軽	—	②	なし	軽快
	24	—	—	—	なし	再発
G	31	軽	—	—	4y3m	不変
LG	24	—	—	③	2y7m	不変
O	30	—	—	—	20y8m	不変
LG	33	—	3.0	④	21y	不変
G	—	中	5.7	⑤	12y	増悪

※1 眼筋型：O、潜在性全身型：LG、全身型：G

※2 中：眼症状が持続的であるもの

軽：眼症状が一過性であるもの

※3 結果本文中に内訳を明記

※表中の左括弧は同一患者であることを示す。

考察

成人発症 MG の妊娠・出産については、妊娠中の症状増悪 15–20%、出産後の増悪約 30%にみられたという報告がある¹⁾⁴⁾。しかし今回の我々の結果では、妊娠中の増悪および出産による再燃はいずれも 24 例中 1 例 (4%) と、成人例に比しきわめて少なかった。また、新生児筋無力症は 5–30% で起こると報告されている²⁾が、今回解析対象の全例に新生児筋無力症は認めなかった。

これらの結果は、寛解例が多かったこと、非寛解例であっても症状が軽度で、内服継続例では PSL 5mg 隔日投与でのコントロールが可能であったことによると考えられる。

妊娠時の治療については、PSL は 20mg/日以下であれば問題はないとされているが、タクロリムスの使用は禁忌とされている。今回、タクロリムス内服例のうち 1 例は内服中断後に症状の増悪をみた。今後は小児期発症 MG においてもタクロリムス治療例の増加が予想されるため、慎重なフォローと解析が必要である。

結論

今回の結果では、小児期発症 MG の妊娠に関して、成人例の報告に比し症状の増悪はきわめて少なく、新生児筋無力症はみなかった。

小児期発症 MG は可及的早期の診断と適切な治療により妊娠年齢前に寛解またはそれに準ずる状態に持つていくことによって、ほぼ問題のない妊娠出産が可能となると考えられた。

妊娠中の薬剤投与 (特にタクロリムス)

に関しては今後も更なる検討を要する。

文献

- 1) Téllez-Zenteno, Hernández-Ronquillo L, Salinas V, Estanol B, da Silva O. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical implications and neonatal outcome. BMC Musculoskelet Disord, 5:42,2004.
- 2) Djelmis J, Sostarko M, Mayer D, Ivanisevic M. Myasthenia gravis in pregnancy: report on 69 cases. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 104:21-5,2002.
- 3) Ramirez C, de Seze J, Delrieu O, Stojkovic T, Delalande S, Fourrier F, Leys D, Defebvre L, Destée A, Vermersch P. Myasthenia gravis and pregnancy: clinical course and management of delivery and the postpartum phase. Rev Neurol (Paris), 162:330-8,2006.
- 4) Batocchi AP, Majolini L, Evoli A, Lino MM, Minisci C, Tonali P. Course and treatment of myasthenia gravis during pregnancy. Neurology, 52:447-52,1999.

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

タクロリムスの投与量、血中濃度と重症筋無力症状の

コントロールについての検討

研究分担者 藤井 義敬

共同研究者 横田 圭右

研究要旨

重症筋無力症の治療として、免疫抑制剤の適応があるが、これまでに MG に対して投与されるタクロリムスの血中濃度と、その効果についての報告は今までなされていない。当科で MG の診断でプロGRAFを投与している 28 例を対象とし、開始時及び観察期（一番直近の観察時）において、プロGRAF投与量の推移、タクロリムス血中濃度の推移、抗 AchR 抗体値の推移、MGFA 分類の変化、について検討を行った。プロGRAF平均投与量は、開始時 2.89 ± 0.86 mg/day、観察期 3.45 ± 2.55 mg/day で、タクロリムス平均血中濃度は、開始時 5.3 ± 4.8 ng/ml、観察期 4.3 ± 2.7 ng/ml であった MGFA 重症度分類では、22 例（78.5%）で臨床症状が改善し、また 21 例（抗 AchR 抗体 20 例 + 抗 MuSK 抗体 1 例：77.8%）で抗 AchR 抗体値の低下を認めた。プロGRAF投与により MG 症状の改善が期待できるが、MG 症状コントロールには、血中濃度の評価が重要であり、時に用量を超えた投与も考慮すべきである。

研究目的

重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部の後シナプス膜に存在するアセチルコリンレセプター (AChR) に対する自己抗体により、神経筋伝達が障害される自己免疫疾患である。MG の治療として、免疫抑制剤の適応がある。当科の方針として、ステロイド投与 20~25mg/隔日でもコントロールが不良な症例においては、免疫抑制剤タクロリムスの投与を行っている。これまでに、MG に対して投与されるタクロリムスの血中濃度とその効果についての報告は今までなされていない。

研究方法

{対象} 2011 年 10 月時点で、当科で重症筋無力症の診断でプロGRAFを投与している 28 例を対象とした。男性 13 名、女性 15 名で、平均年齢は 51.8 歳 (31~85 歳) 平均投与期間は 1143 日 (56~2424 日)、胸腺摘出歴は 20 例にあり、抗 AchR 抗体は 26 例で陽性であった。また 1 例は抗 MuSK 抗体陽性だった。ステロイドの投与は 25 例で行われており、観察期間中に投与量を変更した症例はなかった。

{方法} 開始時及び観察期（一番直近の観察時）において、①プロGRAFの投与量の推移、②タクロリムス血中濃度の推移、③抗 AchR 抗体値の推移、④MGFA 分類の変化、について検討を行った。プロGRAF投与量のコントロールについて

は、初期投与量で効果不良例であれば、血中濃度が 5ng/ml 以上になるまで増量し、血中濃度 10ng/ml 以上の場合はそれ以下になるよう減量を行った。

研究結果

プログラムの平均投与量は、開始時と観察期で、それぞれ 2.89 ± 0.86 mg/day (1-5 mg/day)、 3.45 ± 2.55 mg/day (0.5-10 mg/day) であった。開始時では、用量 3 mg/day を超える 5 mg/day が 2 例 (7.1%) に投与され、観察期においては 10 例 (35.7%) で 3 mg/day を超える量 (4 mg/day:4 例 6 mg/day:2 例 7, 8, 9, 10 mg/day:各 1 例) が投与されていた。

タクロリムスの平均血中濃度は、開始時と観察期で、それぞれ 5.3 ± 4.8 ng/ml (0.1-19.4 ng/ml)、 4.3 ± 2.7 ng/ml (0.1-10.2 ng/ml) であった。開始時では、3 例 (10.7%) で血中濃度が 10 ng/ml を超過したが、一方、観察期においては 1 例 (3.6%) のみであった。

抗 AchR 抗体値の推移は、抗体陽性の 26 例で検討した。抗体値の平均は、開始時と観察期で、それぞれ 153.4 ± 278.2 nmol/l (0.2-1100 nmol/l)、 82.4 ± 149.0 nmol/l (0.2-620 nmol/l) であった。抗体値の低下は 20 例 (76.9%) で認められ、また、抗 MuSK 抗体陽性の 1 例は、抗体値が 31.0 nmol/l から 21.0 nmol/l へと低下した。

MGFA 分類については、開始時 class 0:0 例、I:1 例、II:18 例、III:8 例、IV:1 例であったが、観察期では、class 0:3 例、I:10 例、II:15 例、III:0 例、IV:0 例であった。22 例 (78%) で臨床症状の改善を認めた。

考 察

タクロリムスは、細胞で FKBP (FK506 binding protein) と複合体を形成してカルシニューリンと結合する。それにより、NFAT の脱リン酸化反応を阻害することで、IL-2 などのサイトカイン発現を抑制し、免疫抑制剤として作用する。

本研究において、22 例 (78.5%) で臨床症状が改善し、また 21 例 (抗 AchR 抗体 20 例+抗 MuSK 抗体 1 例:77.8%) で抗体値の低下を認めた。観察期間中にステロイド投与量の変更があった症例はないため、プログラムの効果により、MG 症状の改善と、抗体値の低下が得られたと考えられる。

また本研究では、初期投与量での MG 症状コントロールが不良であれば、タクロリムス血中濃度を 5~10 ng/ml に維持するように投与量の調節を行った。その結果、10 例 (35.7%) で適応量を超過すると必要が必要であった。さらに、同量投与でも、血中濃度の個体差が大きいため、血中濃度の評価が重要であり、時に用量を超えた投与も考慮すべきであると考えられた。

結 論

- ・プログラム投与により MG 症状の改善が期待できる
- ・MG 症状コントロールには、血中濃度の評価が重要であり、時に用量を超えた投与も考慮すべきである

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

胸腺腫関連重症筋無力症の長期予後

協力班員：鈴木則宏¹⁾

共同研究者：鈴木重明¹⁾、槍沢公明²⁾、長根百合子²⁾

研究要旨

重症筋無力症(MG)の中で胸腺腫関連重症筋無力症 (TMG)の頻度は24%である。一般的に重症なMGが多いが、その長期的な予後については不明である。TMG56例を抗Kv1.4抗体陽性と陰性の2群に分け、胸腺腫とMGの臨床経過について比較した。胸腺腫再発やMG再燃の頻度は抗Kv1.4抗体陰性例にくらべて陽性例で有意に高かった。抗Kv1.4抗体検出はTMGの予後判定に有用である。

研究目的

TMGでは抗横紋筋抗体の出現頻度が高く、一般的に重症なMGが多い¹⁾。TMGの長期予後は、非胸腺腫MGに比べて予後不良とする報告がある。一方、胸腺腫は必ずしも予後を悪くする因子にならないという報告も存在し²⁾、1987年の厚生省免疫性神経疾患研究班の全国調査でもこの結果を支持している。近年、MGの生命予後は改善し長期間にわたる経過観察が必要である。TMGの長期経過において胸腺腫再発やMG再燃に対する有用な指標はないのが現状である。

抗横紋筋抗体の1つである電位依存性カルウムチャンネル α サブユニットKv1.4に対する自己抗体 (muscular VGKC 抗体)はTMG患者でしばしば検出され、MGの重症度や致死的な合併症である心臓合併症と関連している³⁻⁵⁾。TMGの長期経過観察における予後を予測する血清学的指標として抗Kv1.4抗体に注目し、解析を行った。

1)慶應義塾大学医学部神経内科

2)総合花巻病院神経内科

研究方法

慶應義塾大学で経過観察を行ったTMG56例を抗Kv1.4抗体陽性と陰性の2群(Kv1.4(+))群, Kv1.4(-)群、各n=28に分け、胸腺腫とMGの臨床経過について比較した。抗Kv1.4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³⁾。

(倫理面での配慮)

自己抗体測定に関する研究は両施設の倫理委員会で承認され、検体保存や患者情報の管理には十分な注意を払っている。

研究結果

浸潤型胸腺腫はKv1.4(+))群で79%、Kv1.4(-)群で57%、WHO分類TypeBはKv1.4(+))群で89%、Kv1.4(-)群で50% (p=0.001)、胸腺腫再発はKv1.4(+))群で43%、Kv1.4(-)群で14% (p=0.01)であった。ほとんどのMGは胸腺腫摘出時に診断されていたが、5例は手術後にMGを発症した。

MGFA grade3以上の重症MGはKv1.4(+))群で82%、Kv1.4(-)群で32% (p=0.0001)、MG再燃はKv1.4(+))群で

64%、Kv1.4(-)群で 21% (p=0.001)であった (図)。胸腺腫再発時に MG 再燃を伴っていたのは Kv1.4(+)群で 21%、Kv1.4(-)群で 28%であった。死亡は Kv1.4(+)群で 21%、Kv1.4(-)群で 18%であり、Kv1.4(+)群では心筋炎、心不全、突然死など心臓関連による死因が含まれていた。

結論

抗Kv1.4抗体の検出は TMG の経過で胸腺腫再発、MG 再燃の指標となる。

参考文献

- 1) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 230: 148-152, 2011.
- 2) Bril V, Kojic J, Dhanani. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology* 1998;51:1198-1200.

3) 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.

4) Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. *Arch Neurol* 2007;64:1121-1124.

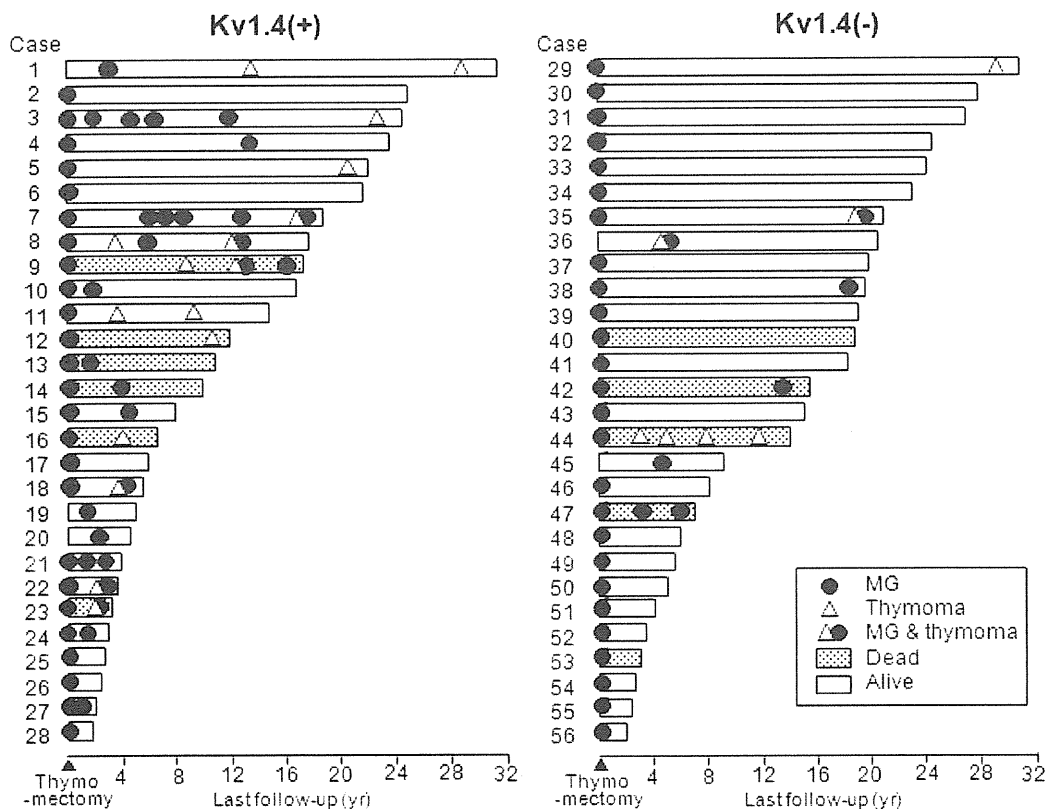
5) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 2009;66: 1134-1138.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし



50 歳以上発症の重症筋無力症における臨床像

—64 歳まで vs65 歳以上—

班員 梶 龍児¹⁾

共同研究者 ○酒井和香¹⁾, 松井尚子¹⁾, 藤田浩司¹⁾, 寺澤由佳¹⁾, 佐藤健太¹⁾, 鎌田正紀¹⁾, 和泉唯信¹⁾,

研究要旨

近年高齢発症の重症筋無力症(Myasthenia gravis : MG) が増加しており、本邦の 2006 年全国疫学調査でも 50 歳以上で発症した MG 患者は 1987 年の 20%から 42%に増加した。高齢発症の MG 患者では、若年発症 MG と比較して、眼筋型の比率が高いことなどが報告されている。また高齢発症の MG 患者では、ステロイドの副作用を抑えるために少量のステロイドと免疫抑制剤の併用が標準的治療になる。今回当施設における高齢発症の MG 患者について、65 歳という境界値でさらに 2 群に分類し、臨床像を検討する。

研究目的

50 歳以上発症の MG を 65 歳の境界値で 2 群に分類し、臨床像を比較する。

(ステロイド開始時、1 年後、5 年後)、1 年後のステロイド使用量、免疫抑制剤の使用料について調査する。

研究結果

1) 徳島大学神経内科

研究方法

対象：当院で加療した 50 歳以上発症の MG 患 47 例。(50～64 歳発症 27 例、65 歳以上発症 20 例)

方法：発症時 MGFA 分類、全身型への移行率、抗 AChR 抗体陽性率、抗 AChR 抗体価、治療内容について調査する。治療内容については、全身型で発症した MG または全身型に移行した MG の症例でステロイド漸増漸減療法を行った。内服ステロイド最大使用量によって①少量群(PSL10mg/day 未満)、②中等量群(PSL10～40mg/day)、③高用量群(PSL40mg/day 以上)に分類した。それぞれについて MG-ADL スコア

	50～64 歳	65 歳以上
総数(人)	27	20
男：女	14：13	8：12
平均年齢(歳)	56.0	74.0
追跡期間(年)	3.59	2.55

- 1) 発症時の MGFA は 2 群間で差はなく、どちらも I 型の割合が最も高かった。
- 2) 全身型への移行率は 65 歳以上の症例で有意に高く、全身型への移行期間は 50～64 歳で 11.7 ヶ月、65 歳以上で 8.3 ヶ月であった。
- 3) 抗 AChR 抗体陽性率は 2 群間で差はなく、どちらも 85%以上と高率であった。

- 4) 抗 AChR 抗体価は 50-64 歳で高い傾向にあった。
- 5) 治療内容について、PSL 最大使用量は 50～64 歳で平均 26.7mg/day、65 歳以上で 28.3mg と差は認めなかった。
- 6) 免疫抑制剤の併用率は 50～64 歳:55.6%、65 歳以上:75.0%であった。
- 7) MG-ADL スコアは 2 群とも、中等量、高用量使用群で十分に低下していた。
- 8) 1 年後の PSL 内服量は PSL 最大内服量にかかわらず 10mg/day 以下に減量可能であった。

考察

- 1) 眼筋型から全身型移行に関連する因子として、①抗 AChR 抗体陽性、②胸腺腫がある事、③PSL の未使用が知られているが、これに加え加齢が関係している可能性があると考えられた。
- 2) 高齢発症 MG に対する長期経口 PSL は少量(10mg/day 未満) がよいとされている。また、早期強力治療(血漿交換+ステロイドパルス療法)によって、PSL 維持量を早期に少量にできる事が知られている。免疫抑制剤(カルシニューリン阻害薬)は発症早期に開始する方が反応性が高い事も知られている。ステロイド漸増漸減療法においても、早期か

ら免疫抑制剤を併用することで、短期間で内服 PSL 量を減量できる可能性があると考えられる。

結論

65 歳以上発症の MG でも発症早期から積極的な治療を考慮する必要がある。

文献

- 1) 高齢発症重症筋無力症：標準的治療
日本神経治療学会
- 2) Y Nagane et al: Early Aggressive Treatment Strategy against Myasthenia Gravis. Eur Neurol 2011;65:16-22
- 3) Y Nagane et al: Factors Associated With Response To Calcineurin Inhibitors In Myasthenia Gravis. Muscle Nerve 41: 212-218, 2010

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

高齢発症重症筋無力症 (MG) に対する治療の検討

班 員 新野正明¹⁾

共同研究者 南尚哉²⁾ 田代淳²⁾ 藤木直人²⁾ 土井静樹²⁾ 菊地誠志²⁾

【研究要旨】

65歳以上の高齢発症のMGの治療状況について他の年齢群と比較検討を行った

65歳以上の高齢発症MGでは球症状は53.7%と高率に見られ、MGFA分類で4-5の重症者が17.1%を占めた。65歳以上ではステロイド剤の使用率は58.5%で他の群の69.2-91.9%に比べ低く、また平均最大投与量もprednisolone 19.2mg/日で他の群の20.5-23.6mg/日に比べると少なかった。また、免疫抑制剤の使用率も他群が27.7~43.6%に比し、65歳以上は17.1%と低かった。65歳以上高齢発症群では胸腺摘出術は胸腺腫例が9例で、非胸腺腫例は3例と少なかった。またCT検査で胸腺腫疑い例でも行わない例が多く見られた。51-64歳では若年群と同様に胸腺摘出術を受けていた。1年以上の経過観察で50%の症例で症状の改善、ステロイドの減量が可能であった。今後65歳以上の高齢発症MGでは免疫抑制剤やγグロブリン大量療法を組み合わせ、治療効果を上げていくことが重要と思われた。

【目的】

高齢発症のMGについて実際どのような治療が行われているのか、実情を把握し、その有効性や安全性について他の年齢群と比較検討を行い今後の診療に役立てたい。

【対象】

当院を受診中の65歳以上発症のMG41例(65~90歳)を中心に、51-64歳発症のMG47例、41-50歳発症のMG39例、21-40歳発症のMG37例と比較検討を行う。

【方法】

ステロイド剤、免疫抑制剤 血液浄化療法 胸腺摘出術の各治療法が行われている頻度を各群で調べる高齢発症MGに対する胸腺摘出術の是非について検討する。

【結果】

51-64歳群は男女比は約1:1であるが、65歳以上では男性32% 女性68%、21-40歳41-50歳の群はおおよそ1:2であり同等であった。65歳以上群では53.7%に球症状を認め、51-64歳群46.5%、41-50歳群41.0%より高いが21-40歳群54.1%と同等であった。抗AChR抗体価は90.2%で陽性で21-40歳の群41-50歳の群が81.0% 79.5%で陽性率はやや高かったが、51-64歳の群91.5%とは変わらなかった。

経過中の最重症度をMGFA分類で見ると65歳以上ではMGFA分類で4-5の重症度の高い群は17.1%を占め、他の年齢群が7-13%と比べて、重症者は少なくなかった。65歳以上ではステロイド剤の使用の比

1) 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部¹⁾ 同神経内科²⁾

率は 58.5%で他の群の 69.2-91.9%に比べ低く、また prednisolone の平均最大投与量も 19.2mg/日で他の群の 20.5-23.6mg/日に比べると少なかった。免疫抑制剤の使用頻度も 65 歳以上 17.1%、他の群 27.7~43.6%より低かった。血液浄化療法施行例も他群の 10.2~16.2%に比べて 65 歳以上は 9.8%と低かった。

65 歳以上の群では胸腺摘出術を受けたのは 29.3%に留まり、他の年齢群の 63.8% 69.2% 81.1%と比べ、明らかに低かった。

65 歳以上高齢発症群では胸腺摘出術は 12 例であり、全例、全身型で胸腺腫 5 例(65~69 歳 平均 66.2 歳) 浸潤性胸腺腫 4 例(65~74 歳 平均 69.8 歳)。非胸腺腫 3 例(66-71 歳 平均 69.0 歳)であり、若年者では胸腺摘出術が適応になる全身型 MG が未施行例 29 例のうち 19 例もあり、また CT 検査で胸腺腫疑い例が 6 例 (67~79 平均 72.6 歳)見られたが、高齢であること、合併症が重度であることから手術を受けていなかった。51-64 歳の群では胸腺腫非合併 12 例でも 7 例が胸腺摘出術を受けており、受けていない例でも全身型でも症状が軽度であることや、経過が非典型的であることがその理由であった。

術後の予後は胸腺腫合併群では 65 歳以上の群では 55.5%、51-64 歳の群では 43.8%が良好の経過をたどっており、胸腺腫を合併しない例でも 65 歳以上の群では 66.6%が良好の経過をたどり、33.4%が不良、61-64 歳の群では良好が 66.7%不良は 8.3%に過ぎず、65 歳以上で不良を示すことが多

かった。各種治療を組み合わせた予後は 1 年以上経過観察可能であった 65 歳以上 36 例と 61-64 歳 35 例について良好、不変、再燃にわけて評価した。65 歳以上 良好 18 例 不変 5 例 再燃 9 例 1 例が不慮の事故で亡くなった。51-64 歳の群では良好 19 例、再燃 12 例、3 例が悪化し 1 例が浸潤性胸腺腫の悪化のため亡くなった。共に 50%の症例で PSL の減量や症状の改善が得られた。

【考察】

今後 65 歳以上の胸腺摘出術については慎重な対応が必要と考えられた。免疫抑制剤の使用を積極的に行っていき、重症例、難治例では IVIg の導入について検討していきたい。

【結論】

M65 歳以上の高齢発症 MG では球症状や重症度の高いものが見られた。高齢であること、合併症から胸腺摘出術やステロイド治療を控える傾向が強いが 50%の症例で症状の改善、或いは PSL 減量可能となった。

(倫理面への配慮)

個人情報には細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。また、当院倫理委員会にて研究計画の承認を得た。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

重症筋無力症患者 QOL 調査 : MG-QOL15 日本語版の作成と QOL 阻害因子の検討

研究分担者 槍沢公明¹,

共同研究者 増田眞之², 鈴木重明³, 長根百合子¹, 伊藤傑², 蒲澤千昌⁴, 鈴木靖士⁵, 清水優子⁴,
内海裕也², 藤原一男⁶, 内山真一郎⁴ 鈴木則宏³

要旨 : 我々は, The 15-item MG-specific QOL scale (MG-QOL15)日本語版の作成, 信頼性・妥当性の検討と, これを用い MG 患者の QOL 調査, QOL 阻害因子の検討を多施設共同で行った. 国内 6 施設に通院中の既診断 MG 連続 327 例を対象とした. MG-QOL15 日本語版の信頼性評価では Cronbach's alpha 係数 0.93, test-retest 相関係数 0.91 など, 良好な結果が得られた. SF-36, QMG, MG composite, MGFA postintervention status との併存妥当性も良好であった. MG-QOL15 日本語版は患者の主観的重症度, 病状への満足・不満足を医師が把握する上で簡便・有用なスケールとして期待される. 多変量解析では調査時重症度 (MG composite, $p < 0.0001$), prednisolone 内服量 ($p < 0.0001$) と抑うつ (BDI-II スコア, $p < 0.0001$) が低 QOL に関連し, Minimal Manifestations, あるいは, より良い postintervention status が高 QOL に関連する独立因子であった.

【目的】重症筋無力症 (MG) の完全寛解率は低く, 多くの患者は副腎皮質ステロイドなどの内服を長期間余儀なくされている. 不十分な改善状況や薬剤の副作用のため, quality of life (QOL) が阻害されている例は少なくない. また, 患者が自覚する症状レベルが主治医には十分に把握されないことも多い. MG 症状は, 時間帯や活動量によっても変動するため, 外来診療での筋力測定のみでは十分な評価が困難である. 欧米では MG 特異的 QOL 評価法の必要性が指摘され¹⁾, いくつかの自己記入式評価スケールが提唱されている²⁻⁴⁾が, 我が国では, この点についての認識は不十分である. 我が国の言語や生活習慣は欧米と大きく異なるため, 複雑な質問項目や多くの質問項目を含む英文評価スケールでは, 日本語翻訳の作成に際し, 信頼性・妥当性を等価に維持する困難性も予想される. 最近, The Muscle Study Group (米国)^{3,4)}が提唱した MG-QOL 15⁴⁾は, 15 項目の短いシンプルな質問文からなる評価スケールであり, 日本語版作成ならびに実地臨床使用が容易と想像される. 我々は, MG-QOL15 日本語版の作成と信頼性・妥当性の検討を行い, これを用い, MG 患者の QOL 調査と QOL 阻害因子の検討を多施設共同で行った.

【対象・方法】国内 6 施設に通院中の既診断 MG 連続 327 例 (2010 年 5-9 月) を対象とした.

MG-QOL15 に加え, 疾患非特異的 QOL 評価スケール (SF-36), 抑うつ評価スケール (Beck Depression Inventory-Second Edition, BDI-II) を全患者で評価した. エントリー時の重症度は MGFA quantitative MG

score (QMG)¹⁾ と MG composite²⁾で, 治療に伴う改善状況は MGFA postintervention status¹⁾で評価した. その他, 多くの臨床パラメータについて解析を行った.

【結果】MG-QOL15 日本語版 (図 1) : 信頼性評価では Cronbach's alpha 係数 0.93, test-retest 相関係数 (repeatability) 0.91 など, 良好な結果が得られた. 併存妥当性の評価では SF-36 サブスケールとの相関係数は -0.69 から -0.53, QMG, MG composite との相関係数が 0.52, 0.56 と良好. さらに MG-QOL15 の 15 項目中 14 の項目別得点は, 特に Minimal Manifestations (MM) と Improved (I) に相当する患者間で有意差を示し, 日常生活における支障のあり/なしを明解に区別し得た.

MG-QOL15 に影響する臨床パラメータ : 単変量解析で有意な関連を示すパラメータを用い多変量解析を行った所, MG composite ($p < 0.0001$), prednisolone (PSL) 内服量 ($p < 0.0001$) と BDI-II ($p < 0.0001$) が MG-QOL15 スコアと正の関連 (すなわち低 QOL に関連), MM と Pharmacologic Remission (PR) postintervention status が負の関連 (高 QOL に関連) を示す独立因子であった.

postintervention status と PSL 内服量を用いた decision tree model : MM またはより良い postintervention status にある患者群がまず QOL 良好群に分離され, 次いで, PSL 内服量 ≤ 6 mg/day の患者群が QOL 最良群としてさらに分類された (図 2 A) .

1 総合花巻病院神経内科, 2 東京医大神経内科,
3 慶応義塾大学神経内科, 4 東京女子医大神経内科,
5 仙台医療センター神経内科, 6 東北大学神経内科

(倫理面への配慮)
厚生労働省による「臨床研究に関する倫理指針」に基づき,
個人情報保護は 2 重の匿名化によって徹底されている.

postintervention status と **QOL**: PSL 内服量 \leq or $>5\text{mg/day}$ で2群に分けて検討すると, MM with PSL $\leq 5\text{mg/day}$ にある患者群の MG-QOL15 スコアは MM with PSL $>5\text{mg/day}$, I, Unchanged (U), Worse (W)の患者群に比し有意に低値 (QOL が良い) で, さらに Complete Stable Remission (CSR)や Pharmacologic Remission (PR) with PSL $\leq 5\text{mg/day}$ の患者群と同程度に低値 (QOL が良い) であった (図2B).

【結論】 我々が作成した MG-QOL15 日本語版は日本人 MG 患者において十分な信頼性と妥当性を示した. MG-QOL15 日本語版は患者の主観的重症度, 病状への満足・不満足を医師が把握する上で簡便・有用なスケールとして期待される. 調査時重症度, PSL 内服量と抑うつが MG-QOL15 高値 (低 QOL) に関連していた. 治療に伴う改善状況では PSL $\leq 5\text{mg/day}$

で MM を達成することが, 良好な QOL を達成するための最初の到達目標と考えられる.

文献

- 1) Jaretzki A et al. Neurology 2000;55:16-23.
- 2) Pauda L et al. Nuerol Sci 2002;23:59-68.
- 3) Mullins LL et al. Muscle Nerve 2008;38:947-956.
- 4) Burns TM et al. Muscle Nerve 2010;41:219-226.
- 5) Burns TM et al. Neurology 2010;74:1434-1440.

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

図 1 : MG-QOL 15 日本語版(MG 症状に関し答えてもらう)

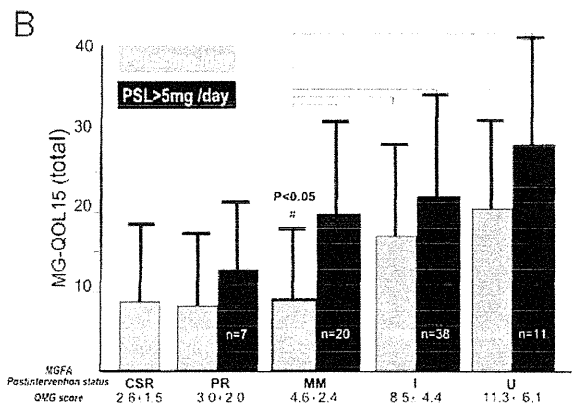
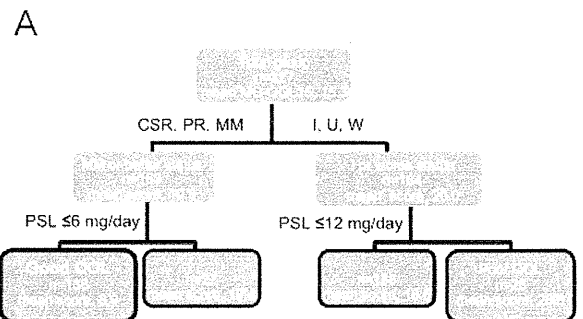
以下の文がどれ位あなたに当てはまるか、 最近約1ヶ月の状況についてお答え下さい。	EJMG				
	全くその様 に思わない	たいてい その様	少し その様	かなり その様	とても強く その様
1. 病状に不満である					
2. 物を見る際に支障が生じる					
3. 食べる際に支障が生じる					
4. 社会活動に制限が生じている					
5. 趣味や娯楽を以前ほど楽しめない					
6. 家庭での役割を十分に果たせない					
7. 症状のため行動に工夫が必要					
8. 仕事や立場に悪影響が生じた					
9. 話し際に支障が生じる					
10. 車の運転に支障が生じる					
11. 病気のため気持ちが落ち込む					
12. 歩行に支障が生じる					
13. 周囲と同じ早さで行動出来ない (公共の場所などで)					
14. 病気がつらくて精神的に 押し潰されそうになる					
15. 身支度に支障が生じる					

重症筋無力症 生活クオリティー質問表
"MG-QOL15"
Burns et al. Muscle and Nerve 2008
(日本語版: East Japan MG study group)

合計ポイント

図 2

CSR, complete stable remission; I, improved; MG composite, MG composite scale; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; MM, minimal manifestations; PR, pharmacologic remission; PSL, prednisolone; QMG, MGFA quantitative MG score; U, unchanged; W, worse.



重症筋無力症における血清GRP78濃度

研究分担者 吉川弘明¹⁾

共同研究者 岩佐和夫²⁾、古川 裕³⁾、本崎裕子³⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

我々は、重症筋無力症 (MG) の骨格筋においてGRP78 (glucose-regulated protein78) の発現が亢進していることを確認しているが、今回骨格筋に発現したGRP78が末梢血中に遊離していると仮定し、MG患者における血清GRP78濃度を測定した。さらに、GRP78には免疫抑制作用があることが報告されていることから、血清GRP78濃度とMGの免疫学的な応答について関連を調べた。その結果、MGでは正常対象者に比して有意に血清GRP78が上昇していることが示された。また、血清GRP78濃度と免疫抑制薬による治療前後の抗アセチルコリン受容体抗体 (AChR) 価の低下率との関連を検討したところ負の相関を認めた。すなわち、血清GRP78濃度の高い症例は低い症例に比べ、免疫抑制薬治療により抗AChR抗体価が速やかに低下することが示された。このことは、MGにおいてもGRP78は直接もしくは間接的に免疫抑制作用を有している可能性を示唆しており、今後治療への応用も含め研究を進めていく予定である。

研究目的

重症筋無力症 (MG) 骨格筋では、小胞体ストレス応答関連蛋白である GRP78 (glucose-regulated protein78) の発現が亢進している。GRP78は、細胞内で細胞保護作用やアポトーシス誘導に関連するが、免疫抑制作用も有するとされている。今回、骨格筋への小胞体ストレス応答により骨格筋に過剰に発現した GRP78 が血清中に遊離している可能性を考え、MGにおける血清 GRP78 濃度を測定した。

研究方法

MG16例、炎症性筋疾患 (多発筋炎または皮膚筋炎) 8例、正常対象 16例を

対象とした。MG および炎症性筋疾患では治療前の血清を使用した。血清 GRP78 濃度測定は ELISA 法にて行った。MG では血清 GRP78 濃度と MGFA 分類、反復神経刺激検査所見、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体価との関連について調べた。

(倫理面への配慮)

各症例の血清使用は、同意を得た上で行った。

研究結果

正常対象に比べMGでは有意に血清 GRP78 濃度が上昇していた ($p < 0.05$)。炎症性筋疾患ではMGでの最高値の約5倍の値を示す症例があった。MGFA 分類と血清 GRP78 濃度との間には関連はなかった。反復神経刺激検査での減衰率や複合筋活動電位と血清 GRP78 濃度との関連について調べ

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