

である。従って、一つの可能性は、抗 NSE 抗体がシナプス阻害作用を示していた可能性は考えられる。しかしながら、シナプス作用のない症例#71においても、抗 NAE 抗体が認められたことから、もし、抗 NAE 抗体が病因であるならば、epitope 特異的に作用している可能性が示唆される。他の可能性は甲状腺機能低下に関与する抗体である。症例#500 はステロイドによって改善したため、甲状腺機能低下症そのものが神経症状を惹起したとは考えにくい。甲状腺に対する免疫応答が強く、その結果、機能低下と平行して、シナプス阻害作用をも持つ未知の自己抗体が出現する可能性もありうるであろう。

今回の結果は、シナプスの機能障害 (snaptopaty) が橋本脳症で起きている可能性を示唆するものであるが、他の 5 症例においては、シナプス阻害作用は認められず、橋本脳症の病態は均一ではないことを示唆する。

今後は症例を集積し、グルタミン放出阻害が起きる症例の臨床的な特徴を明らかにし、さらに、髄液中のその原因物質の同定が期待される。

D.結論

橋本脳症の一部の症例の髄液は、小脳興奮性シナプスで、グルタミンの放出を阻害した。

E.文献

- 1) Matsunaga A, et al. *Eur Neurol.* 2013; 69: 14-20.
- 2) Mitoma H., et al. *J Neurol Sci.* 2003; 208, 51-56.
- 3) Ishida K, Mitoma H, Mizusawa H. *J Neurol Sci* 2008; 271: 186-190.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
免疫性神経疾患に関する調査研究班（分担）研究報告書

小脳失調患者における抗グリアジン抗体測定の意義
－陽性例 7 例についての検討－

研究分担者 水澤英洋¹⁾

共同研究者 南里和紀²⁾，三苫 博³⁾

東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学¹⁾

東京医科大学八王子医療センター神経内科³⁾

東京医科大学 医学教育学²⁾

研究要旨

グルテン失調症はグルテン感受性による小脳失調症であり，欧米では多く発症しアジアでは稀と考えられてきた。我々は、55人の小脳失調患者について、抗グリアジン抗体を測定し、陽性率を検討したところ、7人（13%）が陽性であった。陽性例7例中6例はIgAのみが陽性となり、IgGのみ陽性は1例のみであった。7例中4例にIVIgを行ったが、1例は著効、2例は有効、1例は無効であった。剖検例では、プルキンエ細胞の中等度消失を認めた。本邦においてもグルテン失調症は小脳失調症患者の中に少ないながらも含まれており、小脳失調症の原因検索では抗グリアジン抗体の測定は重要と考えられた。

A. 研究目的

セリアック病は、小麦や大麦、ライ麦などに含まれるタンパク質の一種であるグルテンに対する免疫反応が引き金になって小腸の吸収不良をきたす遺伝性の自己免疫疾患である。消化管に異常がみられずに、消化管以外の臓器傷害をきたすことがあり¹⁾、神経障害については大脳萎縮、認知障害、てんかん、末梢神経障害、小脳失調などが報告されている。小脳失調に関しては、グルテン感受性によるものであることからグルテン失調症と呼ばれ、抗グリアジン抗体が陽性となることが知られている。グルテン失調症は、無グルテン食により改善が期待され、また免疫治療の有効例の報告もあり²⁾、小脳失調症の診断において重要な鑑別疾患であるが、本邦では、セリアック病自体が極めて稀と考えられていたことから、グルテン失調症についてこれまで注目されることはなかった。しかし、近年、本邦においても、抗グリアジン抗体陽性小脳失調症の報告が散見されている。

本研究の目的は、本邦におけるグルテン失調症発症頻度、病態、免疫治療の有効性について検討することである。

B. 研究方法

2005年以降に当院を受診した運動失調症患者55人について抗グリアジン抗体IgG, IgA, 抗GAD抗体, 抗甲状腺抗体などの自己抗体を測定した。多系統萎縮症, 遺伝性脊髄小脳変性症は除外した。抗グリアジン抗体20 EU以上を陽性とし, 陽性患者について臨床症状, 検査所見について検討, 死亡例1例については剖検を行った。

倫理委員会で承認を得た後, 同意を得た患者について大量免疫グロブリン治療 (IVIg) を行い, その効果についても検討した。

C. 研究結果

55人中7人(13%)が抗グリアジン抗体陽性であった。陽性例7例中6例はIgAのみが陽性となり, 1例はIgG, IgAともに陽性, IgGのみ陽性は1例のみであった。7例中4例にIVIgを行ったが, 1例は著効, 2例は有効, 1例は無効であった。2例にステロイド治療を行い, 意識障害を呈した1例については意識障害の改善を認めた。2例とも運動失調の改善は認めなかった。IVIg有効例1例は老衰状態で死亡し剖検を行ったが, プルキンエ細胞の中等度脱落を認めた。

D. 考察

Hadjivassiliouらは, グルテン失調症は孤発性小脳失調症のうち27%, 多系統萎縮症や遺伝性疾患を除外した場合36.6%, 自己免疫機序の小脳失調症の中では82%と高率であり, 小脳萎縮症の原因として重要な疾患であること³⁾, また, グルテン失調症の診断では抗グリアジン抗体IgAよりもIgGがより特異性が高いと報告している⁴⁾。一方, 本邦では, セリアック病自体が極めて稀と考えられていたことから, グルテン失調症について注目されることはなかった。しかし, Iharaらは, 多系統萎縮症を除外した14人の小脳失調症患者について抗グリアジン抗体検査を行ない, 5人36% (IgA陽性2人, IgG陽性3人) と高率に抗グリアジン抗体が陽性であったこと, 47人の正常コントロールのうち1人(2%)のみ, 疾患コントロール27例(9人のパーキンソン病と18人の筋萎縮性側索硬化症の患者)のうち1例(4%)のみがIgG陽性であったことから, IgAがIgGよりも診断に有用であると報告した⁵⁾。

我々の検討においても, 55人中7人(13%)が抗グリアジン抗体陽性であり, Hadjivassiliouら, Iharaらの報告に比べて低率ではあるものの稀な疾患とはいえない結果となった。また, 陽性7例中6例でIgAが陽性, IgG陽性は2例のみであったことから, 本邦においては, Iharaらの報告と同様, グルテン失調症の診断には抗グリアジン抗体IgAの方がIgGよりも有用と考えられた。

治療については, 無グルテン食による食事療法を行うことが基本となるが⁶⁾, 無効例や高度の失調例では免疫治療を推奨する意見もある。Bürkらは, 抗グリアジン抗体陽性小脳失調症4例にIVIgを行い3例で有効であったと報告しており²⁾, 我々も4例にIVIgを行い3例に有効であり, 意識障害を呈した例にはステロイド治療が有効であった。グルテン失調症では免疫治療が有用である可能性があり, 今後の治療例の蓄積が期待される。

これまでの剖検報告では3例でプルキンエ細胞の脱落が確認されているが⁷⁾, 自験例においても選択的にプルキンエ細胞の中等度の脱落が認められ⁸⁾, グルテン失調症の小脳障害についてはプルキンエ細胞障害が主体と考えられた。

E. 結論

我々の検討では運動失調症の 13%に抗グリアジン抗体が陽性であった。アジアでは、極めて稀とされていたが、本邦においても少ないながらも、無グルテン食、免疫治療が有効なグルテン失調症が存在していると考えられ、小脳失調症患者では、抗グリアジン抗体の測定は重要と考えられた。

F. 文献

1) Ford RP. (2009). The gluten syndrome: A neurological disease. *Medical Hypotheses*, 73, 438–440.

2) Bürk K, Bösch S, Müller CA, Melms A, Zühlke C, Stern M, Besenthal I, Skalej M, Ruck P, Ferber S, Klockgether T, Dichgans J. (2001). Sporadic cerebellar ataxia associated with gluten sensitivity. *Brain*, 124, 1013–1019.

3) Hadjivassiliou M, Boscolo S, Tongiorgi E, Grünewald RA, Sharrack B, Sanders DS, Woodrooffe N, Davies-Jones GA. (2008). Cerebellar ataxia as a possible organ-specific autoimmune disease. *Mov Disord*, 23, 1370–1377.

4) Hadjivassiliou M, Grünewald R, Sharrack B, Sanders D, Lobo A, Williamson C, Woodrooffe N, Wood N, Davies-Jones A. (2003). Gluten ataxia in perspective: epidemiology, genetic susceptibility and clinical characteristics. *Brain*, 126(Pt 3), 685-691.

5) Ihara M, Makino F, Sawada H, Mezaki T, Mizutani K, Nakase H, Matsui M, Tomimoto H, Shimohama S. (2006). Gluten sensitivity in Japanese patients with adult-onset cerebellar ataxia. *Intern Med*, 45, 135-140.

6) Hadjivassiliou M, Davies-Jones GA, Sanders DS, Grünewald RA. (2003). Dietary treatment of gluten ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1221-1224

7) Hadjivassiliou M, Mäki M, Sanders DS, Williamson CA, Grünewald RA, Woodrooffe NM, Korponay-Szabó IR. (2006). Autoantibody targeting of brain and intestinal transglutaminase in gluten ataxia. *Neurology*, 66, 373-377.

8) Nanri K, Shibuya M, Taguchi T, Hasegawa A, Tanaka N. (2011). Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-gliadin-antibody-positive autoimmune cerebellar ataxia. *Diagn Pathol*, 6, 14.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

表：抗グリアジン抗体陽性小脳失調症 7 例の臨床像

年 性	罹病 期間	歩行	神経障害 他	脳萎縮	陽性自己抗体	免疫治療
60 女	9 年	独歩可能	なし	小脳	Gli-IgA 28.7EU ss-DNA	IVIg 無効
77 男	4 年	立位不能	認知症, 意識障害	小脳 大脳	Gli-IgA 40.7EU	意識障害に PSL が有効
84 女	7 年	介助歩行	シェーグレン症候群 ハセドウ氏病の既往	小脳	Gli-IgA 42.7EU, Gli-IgG 21.9EU SS-A, SS-B, TPO, リウマチ因子	IVIg 有効
56 男	10 年	介助歩行	HDS-R 22 構成失行	小脳	Gli-IgA 32.6EU, SS-A	IVIg 著効
50 女	43 年	立位不能	精神遅滞, てんかん ミオクローヌス	正常	Gli-IgG 22.7EU	未治療
89 女	18 年	介助歩行	特発性血小板減少性 紫斑病	小脳	Gli-IgA 20.2EU, 甲状腺抗体, リウ マチ因子, PA IgG	IVIg 有効
61 男	29 年	独歩可能	消化器症状 (下痢) 直腸癌, 結腸壊死	小脳	Gli-IgA 31.5EU, 抗核抗体	PSL 無効

Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究

分担研究者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 高田良治¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連症候群の中核である Isaacs 症候群は、筋けいれん、発汗過多、四肢の疼痛など多彩な臨床徴候を有する。電位依存性カリウムチャネルの機能異常による末梢神経の過剰興奮が病態に関与するものの、抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニング検査での陽性率は 30%に過ぎない。また症状が多彩であるために社会的認知度が十分であるとは言えない。実態調査により診断基準を完成させ、疫学調査による詳細な臨床像の解析を行うとともに、新たな疾患マーカーの開発が急務である。今年度は、臨床像、電気生理所見、血清学的診断を中心とした暫定診断基準を作成するとともに、VGKC 複合体の既知の構成分子に対する自己抗体の Cell-Based ELISA による定量法を完成した。

研究目的

Isaacs 症候群は、筋けいれん、発汗過多、四肢の疼痛など多彩な臨床徴候を呈する疾患として提唱されてきた。電位依存性カリウムチャネルの機能異常による末梢神経の過剰興奮の関与が明らかになり、抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングが用いられているが、陽性率は 30%に満たない。また症状が多彩であるために社会的認知度が十分とは言えない。実態調査により診断基準を完成させ、関連学会でのコンセンサスを得た上で疫学調査による詳細な臨床像解析を行う。標的抗原に関する定量的解析を行い、臨床像との関連性を明らかにし、病態解明を行う。

研究対象および方法

対象は、Isaacs 症候群およびその類縁疾患。

これまでの抗 VGKC 抗体検査の依頼例の解析や実態調査（患者会参加を含む）を行い、

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

神経病学・老年病学

2) 生理学研究所 細胞膜部門

病像の広がりを確認する。そのデータを元にして、暫定的に作成した診断基準を作成する。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

研究結果

抗VGKC複合体抗体の陽性率
(H21年1月-H24年12月)

年次	総検体数	Isaacs 症候群	陽性数	陽性率 (%)
H21年	255	31	10	32.3
H22年	229	48	21	43.8
H23年	283	47	13	27.7
H24年	318	59	18	30.5
合計	1085	185	62	33.5

H21 年以降の当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症例検体は 185 で、うち 62 検体 (33.5%) のみが抗体陽性であった。また、患者会に参加し、患者会参加者に対して実態調査を行った。抗 VGKC 複合体抗体検査依頼例の臨床像解析を行い、暫定診断基準を作成した (参考参照)。免疫性神経疾患調査研究班や神経免疫学会などでコンセンサスを得るべく、シンポジウム開催につい

て協議を開始した。

既知の分子については、定量 Cell-Based ELISA にて症例毎の量比を検討した。多くの症例で複数の自己抗体を有することがあきらかになった。辺縁系脳炎群では、LGI1 抗体が有意に高い傾向にあるが、Isaacs 症候群例では、一定の傾向は得られなかった。

候補遺伝子の一つずつ CBA で検討するだけではなく、一例ずつことなる複数の抗原について Cell-Based ELISA にて網羅的に解析した。

参考

【Isaacs 症候群診断基準（暫定案）】

主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直（必須）
2. myokymic discharge, neuromyotonic discharge など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体（抗 Kv 抗体、抗 Caspr2 抗体、抗 LGI1 抗体など）が陽性
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる。

支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. 自己抗体の存在（抗 AChR 抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体など）

診断

確実（definite）

主要症状・所見のうちすべてを満たす。

可能性が大きい（probable）

主要症状・所見のうち、1 と 2 または 1 と 3 または 1 と 4 を満たす。

疑い（possible）

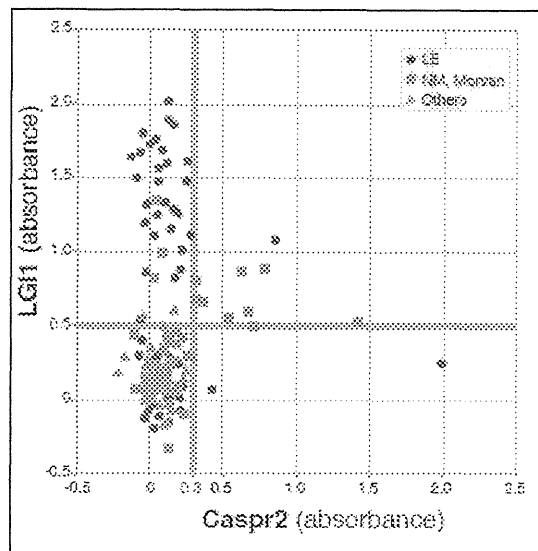
主要症状・所見のうち 1 を満たし、かつ支持症状・所見の 1 つ以上が見られる。

診断のポイント

自己免疫的機序で、末梢神経の過剰興奮による MUP の自発反復発火がおこり、持続性筋収縮に起因する筋けいれんや筋硬直が起こる。末梢神経 origin なので叩打ミオトニアは、生じないが把握ミオトニア様にみえる手指の開排制限は起こりうる。

Stiff-man 症候群や筋原性の myotonia 症候群、McArdle 病などは EMG で除外出来る。

血漿交換療法やステロイド療法などの免疫療法が有効である。



考察

今回の検討では、同一の症例が、二つ以上の自己抗体を有する症例が散見された。一自己抗体→一疾患という今までの単純なパラダイムではなく、症例毎に、自己抗体の組み合わせやその量比による症状に差異が認められた。

結論

今回、作成した暫定診断基準を元に Isaacs 症候群およびその類縁疾患の一次調査に取り組む。

文献

参考文献なし

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

ウシ未受精卵における NMDAR 関連蛋白の分離・同定の試み

研究分担者： 池田修一¹⁾

研究協力者： ○立花直子²⁾、木下通亨¹⁾、亀谷富由樹³⁾、小松洋太郎⁴⁾

研究要旨

卵巢奇形腫非合併女性例における抗 NMDAR 脳炎の抗体産生の機序を明らかにする目的で、ウシ卵巢内の NMDAR 関連抗原について免疫組織化学的に検討した。ウシ卵巢においてもヒトと同様に、原始卵胞の胞体内が抗 NR2B 抗体で染色された。さらにウシ未受精卵を用い卵胞細胞質の蛋白分析を行った結果、140kDa 付近に抗 NR2B 抗体陽性のバンドを認めた。

以上の結果は、卵巢奇形腫非合併例において脳以外に NMDAR 関連抗原が存在することを示しており、また、正常卵巢内の NMDAR 抗原が何らかの機序で提示されることで、本症が若い女性に好発すると推論される。

研究目的

抗 NMDAR 脳炎とは、神経細胞膜表抗原に対する自己抗体である抗 *N*-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 抗体を介して生じる比較的頻度の高い自己免疫性辺縁系脳炎である。本症患者の約 80%は生殖年齢の若い女性であり、発症者の分布は性別・年齢ともに大きな偏りがある。また、卵巢奇形腫は本症における非常に重要な合併症ではあるが、しかしその頻度は約 40%程度で、卵巢奇形腫の合併なく発症するケースの方が多いということは統計的に明らかになっている。

以上の事実から、我々は、生殖年齢の女性においては卵巢奇形腫だけでなく正常卵巢にも NR2B 抗原の発現があり、本症発症の契機になるのではないかと推論し、本症患者から摘出した卵巢奇形腫内の

NR2B 抗原の発現を示すと共に、正常卵巢の卵胞内にも NR2B 抗原が発現していることを示してきた。今回、ウシ卵巢における抗 NMDAR 関連抗原の発現を検索するし、さらにウシ未受精卵を用いて蛋白分析を行ったので報告する。

研究方法

対象はウシ 5 頭(年齢 2~6 歳)の正常卵巢、ウシ未受精卵 80 個である。

方法は、ウシ卵巢の連続パラフィン切片を用い ABC 法により免疫組織化学的染色を施行した。使用した抗体は GFAP、SMI-31、synaptophysin、MAP-2、NMDA 型 GluR 抗体 (NR1、NR2A、NR2B) である。

また、ウシ未受精卵は遠心分離により核と細胞質成分に分離し、細胞質成分を SDS-PAGE 法とそれに続く immunoblotting 法で解析した。

1)信州大学脳神経内科、2)市立岡谷病院神経内科、
3)東京都医学総合研究所 認知症高次機能分析部門、4)長野県畜産試験場

研究結果

5 頭のウシ卵巢に含まれた原始卵胞はいずれも抗 NR2B 抗体で特異的に染色された。

ウシ未受精卵 80 個を用いた細胞質蛋白の蛋白分析では、140kDa 付近に抗 NR2B 抗体に反応する明瞭なバンドが得られた。

考察

抗 NMDAR 脳炎は、当初、卵巢奇形腫を高率に合併することが強調され、そして同腫瘍内の中枢神経組織に含まれる NMDAR 関連蛋白が抗原としはたらき本症を発症するとして、傍腫瘍症候群と位置付けられていた。しかし最近の検索では、本症の 80% が女性に発症するものの、卵巢奇形腫の合併率は 40% であり、卵巢奇形腫を伴わず発症する患者の方が多くなっている。

本症の発症患者が生殖年齢の女性に偏っているという事実から、我々は卵巢奇形腫非合併例においても卵巢および生殖機能などが本症発症に関係しているのではないかと推論し、特に正常卵巢にも注目し検索を行ってきた。その結果、ヒト正常卵巢内の原始卵胞内において NR2B 抗原が発現していることを免疫組織化学的に明らかに報告している。しかしヒトの卵巢をこれ以上検索することは倫理的側面から困難であるため、ウシ卵巢とウシ未受精卵に対象を変更しさらなる検討を行った。

今回の検討で、ウシ卵巢内の原始卵胞の胞体内においても、ヒトと同様に NR2B 抗原が発現していることが確認できた。また未受精卵の蛋白分析からは、卵胞細

胞室内の NR2B 蛋白および NMDAR 関連蛋白の分離・精製も可能であろうことが示された。

以上の結果は、卵巢奇形腫非合併例においても、脳以外に NMDAR 関連抗原が存在することを示しており意味がある。そ

して、正常卵巢内の NMDAR 抗原が何らかの機序で提示されると、本症を発症しうると推論できる。我々は正常の精巣 3 例についても NMDAR 関連抗原の有無を検討し 3 例いずれにも同抗原の発現は認めなかったと報告している。これらの結果は本症が女性に多く発症することを説明しうるかもしれない。今後はこの仮説に基づいて検索を進めたい。

結論

1. ヒト卵巢に含まれる正常卵胞と同様に、ウシ卵巢内の正常卵胞も抗 NR2B 抗体で陽性に染色された。

2. ウシ未受精卵 80 個を用いた細胞質蛋白の解析では、抗 NR2B 抗体に反応するバンドが得られた。

健康危険情報

なし。

知的財産権の出願・登録

特許取得 なし。

実用新案登録 なし。

文 献

- 1) Florance NR, Davis RL, Lam C, et al. Anti-N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) encephalitis in children and adolescents. *Ann Neurol* 2009 ; 66:11-8
- 2) Dalmau J, Gleichman A, Hughes EG, et al. Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 2008 ;

- 7:1091-8
- 3) Eker A, Sake E, Dalmau J, et al. Testicular teratoma and anti-N-methyl-D-aspartate receptor associated encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008 ; 79 : 1082-3
 - 4) Novillo-Lopez ME, Rossi J, Dalmau J, et al. Treatment-responsive encephalitis and NMDA receptor antibodies in man. *Neurology* 2008;70:728-9
 - 5) Nishimura T, Miki K, Ogawa K, et al. Pathogenesis of aseptic acute non-herpetic encephalitis: young adult female patients with acute non-herpetic encephalitis who presented with severe prolonged coma, but achieved a good recovery. *Neuroinfection* 1997;2: 74-6 (in Japanese).
 - 6) Dalmau J, Tüzün E, Wu HY, et al. Paraneoplastic Anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis associated with ovarian teratoma. *Ann Neurol* 2007; 61:25-36
 - 7) Iizuka T, Sakai F, Ide T, et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in Japan: long-term outcome without tumor removal. *Neurology* 2008; 70: 504-11
 - 8) Dalmau J, Lancaster E, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical experience and laboratory investigations in patients with anti-NMDAR encephalitis. *Lancet Neurol* 2011;10:63-74
 - 9) Kamei S, Kuzuhara S, Ishihara M, et al. Nationwide survey of acute juvenile female non-herpetic encephalitis in Japan: relationship to anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Intern Med* 2008;7:1091-8
 - 10) Tachibana N, Shirakawa T, Ishii K, et al. Expression of various glutamate receptors including N-Methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) in an ovarian teratoma removed from a young woman with anti-NMDAR encephalitis. *Intern Med* 2010, 49:2167-2173
 - 11) Irani SR, Bera K, Waters K, et al. N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis : temporal progression of clinical and paraclinical observation in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 2010;133:1655-67
 - 12) Tojo K, Nitta K, Ishii W, et al. A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barré syndrome. *Case Rep Neurol* 2011;3:7-13
 - 13) 立花直子、有馬邦正、池田修一: 抗 NMDA 受容体脳炎に合併した卵巣奇形腫と正常卵巣における NMDA 受容体の分布. *最新医学*, 2011, 66:967-972

組換え蛋白・ペプチドアレーによる SynapsinI 抗体の反応性の検討

協力研究者 千葉厚郎¹⁾

共同研究者 内堀 歩¹⁾

研究要旨

二次元電気泳動と質量分析計による解析により、臨床的に PPMS と診断した症例の血清中に見いだした新規抗神経抗体である synapsin Ia IgG 抗体について、その認識抗原部位を検討した。Rat *synapsin Ia* 遺伝子をクローニングし、それをもとに作製した各種組換え蛋白によるウエスタンブロットでの検討では、PPMS 4 例中 1 例で synapsin Ia の中間 1/3 の部分と、他の 1 例で synapsin Ia の C 末端側 1/3 の部分との反応を認めた。但し、大腸菌を用いた rat synapsin Ia の強制発現系では、C 末端側 1/3 の部分の最も C 末端側の一部は発現していないと考えられた。Rat synapsin Ia の全領域をカバーするペプチドアレーによる検討では、PPMS 4 例中 3 例で複数のペプチドに対する明瞭な反応を認めた。臨床的に PPMS と診断される患者血清中には、synapsin Ia を構成するペプチドと反応する IgG 抗体が存在することを確認した。

研究目的

我々は臨床的に PPMS と診断した患者血清中に、synapsin Ia に対する IgG 抗体を検出した。本抗体の抗原特異性の確認と、多数症例での抗体測定系の確立のために、抗体の認識する抗原部位を検討した。

研究方法

Rat *synapsin Ia* 遺伝子をクローニングし、それをもとに作製した各種組換え蛋白と患者血清との反応をウエスタンブロットにて検討した。また、Rat *synapsin Ia* の全領域をカバーするペプチドアレーを作製し、抗原エピトープ部位の検討を行った。

研究結果

(1) Rat *synapsin Ia* 遺伝子クローニング・組換え蛋白発現と患者血清との反応の

1) 杏林大学医学部第一内科 (神経内科学)
検討：遺伝子 Gene Bank 登録の遺伝子の配列

(NM_019133) をもとに PCR 法と一部区間の合成 DNA を組み合わせて完全長の rat synapsin Ia cDNA を得た。全長を GST 融合蛋白として大腸菌中で発現を試みたが、発現は不良で SDS-PAGE 上での移動度からはその全長は発現していないと考えられた。また患者血清との反応も明瞭ではなかった。Synapsin Ia を N 末端側 1/3、中間部 1/3、C 末端側 1/3 に 3 分割して GST 融合蛋白として発現させた。N 末端側、中間部についてはほぼ全長に渡って合成されたと考えられる遺伝子産物の比較的良好な発現が得られたが、C 末端側遺伝子産物の発現は不良で、また完全長の産物は得られていないと考えられた。患者血清は N 末端側、中間部の遺伝子産物とは反応せず、C 末端側遺伝子産物と反応を示した。他の 3 例の PPMS 患者血清での検討では、1 名で中間部の遺伝子産物との反応が見られたが、他の 2 例ではいずれの部分の産物とも反応は見られなかった。

(2) Rat *synapsin Ia* ペプチドアレーによ

検討: 組換え蛋白としては良好な発現が得られない C 末端側の領域との反応性の検討、ならびに患者血清中の抗体の認識するエピトープ領域の検討、またその結果による合成ペプチドを用いたより効率的なアッセイ系作成の可能性を検討するために、ペプチドアレーでの検討をおこなった。1 ペプチド 17 アミノ酸、隣接ペプチドのオーバーラップ 8 アミノ酸、N 末端ビオチン化した Rat synapsin 1a の全領域をカバーするアレーを作製、これをストレプトアビジンコートしたプレートに固相化し ELISA 法により患者血清との反応を検討した。PPMS4 例中 3 例で、複数のペプチドに対する明瞭な反応が見られたが、それらは特定のペプチドに対するものではなかった。RRMS 4 例、NMO 2 例、健常者 2 例でも検討したが、RRMS 1 例と NMO 1 例でも 1 つのペプチドに対する明瞭な反応を認めた。全てのペプチドに対する反応を合計した比較では、PPMS の 2 例で他の対象と比較して高い値がみられた。

考察

臨床的に PPMS と診断した患者 4 例中 3 例において、組換え蛋白あるいはペプチドアレーによって synapsin 1a の構成ペプチドと反応する IgG 抗体を確認したが、反応するペプチドは、synapsin 1a 分子の全領域にわたっており、一定していなかった。ELISA 法などによるより効率的なアッセイ法の確立のためには、今後完全長の synapsin 1a 分子の発現が必要であると考えた。また一方で RRMS、NMO の各 1 例でも synapsin 1a の構成ペプチドとの反応が見られたが、反応ペプチドは PPMS 例とは異なっていた。本抗体と病態との関連を考える上では、完全長の

synapsin 1a による抗体検討と共に、陽性例についてはさらに認識エピトープを検討する必要がある。

Synapsin 1a 抗体と病態との関連については不明であるが、MBP によるラット EAE において、MBP と反応する T 細胞が synapsin と交叉反応することが報告されている¹⁾。このことから抗体の産生に関しては脱髄を生じさせている免疫学的異常と関連の可能性も考えられる。また一方で、knockout mice を用いた検討において示されている、synapsin 喪失の神経機能に対する影響からは、synapsin に対する抗体が臨床病像に何らかの影響を与えている可能性も考えられる。

結論

臨床的に PPMS と診断される症例の血清中に見いだされた新規抗神経抗体について、その認識する抗原が確かに synapsin 1a であることを、組み換え蛋白・合成ペプチドを用いて確認した。

文献

1) Degano AL, Roth GA. Synapsin-induced proliferation of T-cell lines against myelin basic protein obtained from rats with experimental autoimmune encephalomyelitis. *Autoimmunity*. 2009;42:661-666.

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

自己免疫性脳炎の炎症病態に関する研究

研究分担者 松井 真¹⁾

共同研究者 田中恵子^{1) 2)}, 李 永智¹⁾, 藤田 充世¹⁾, 石垣靖人²⁾, 竹上 勉²⁾

研究要旨

抗 NMDA 受容体抗体 (NMDAR-Ab) を生じる辺縁系脳炎 (NMDAR 関連脳炎) は、若年女性に多く、特徴的な症候を呈する。本研究では、NMDAR-Ab の力価が神経症候の重症度と並行すること、急性期には髄腔内で抗体産生系の活性化を思わせるリンパ球の動員が見られるものの、炎症性サイトカインの変動が乏しいこと、本症における自己抗体は NMDAR を発現する海馬神経細胞の長期増強誘導を阻害することを示した。これらの結果は、本症の特徴的な臨床症候に抗体が直接的に関与することを示しており、また良好な長期予後を裏付けるものであることから、早期に抗体を除去する治療が理にかなうと考えられた。

研究目的

抗 NMDA 受容体抗体 (NMDAR-Ab) を生じる辺縁系脳炎 (NMDAR 脳炎) は、若年女性に多く、先行感染の後、健忘、見当識障害、興奮などの精神症状、けいれん、不随意運動、呼吸不全、自律神経症状など特徴的な症候を呈する。神経症候の重症度と平行して IgG1 subclass の NMDAR-Ab が検出され、抗体の除去または産生抑制療法が有効である。また、本症では神経組織障害が乏しく、長期予後も比較的良好である。NMDAR 脳炎における炎症病態についての知見は乏しいため、本症典型例の血清・髄液を用いて、炎症関連パラメーターの推移を調べ、本症病態における自己抗体の関与について検討する。

研究方法

対象症例は 33 歳女性で、先行感染数日後から精神症状、意識障害、けいれん、呼吸不全、自律神経症状、catatonic な不随意運動を呈した NMDAR 脳炎典型例である。本例においては寛解までの 6 か月間、経時的に 1) 血清・髄液での抗 NMDAR 抗体価を追跡し、2) フローサイトメトリーにて、CD3⁺ T 細胞, CD3⁻CD16⁺CD56⁺ NK 細胞, CD19⁺ B 細胞, CD4⁺(CCR5⁺/CXCR3⁺/CCR3⁺/CCR4⁺/CD29⁺/CD45R0⁺/Foxp3⁺) T 細胞, CD8⁺ (CD28⁺/CD11a⁺/CD11a⁻) T 細胞の発現パターンを治療経過とともに追跡した。また、3) 急性期の血清・髄液でのサイトカイン発現パターンを、membrane antibody array (abcam ab134003) を用いて解析した。さらに 4) 患者由来の髄液・血清を添加したマウス海馬領域のスライス標本を用いて、海馬細胞での長期増強誘導における

1) 金沢医科大学神経内科学

2) 金沢医科大学総合医学研究所

抗体の関与を検討し、5) 培養海馬細胞について、抗体添加による形態変化についても検討を加えた。

(倫理面への配慮)

本研究は金沢医科大学臨床研究倫理審査委員会で承認され、患者へのインフォームドコンセントのもと収集された検体を使用した。

研究結果

1) NMDAR-Ab 価は、急性期は血清 x 16,000、髄液 x 2,560 であったが、治療経過に平行して低下し、ほぼ神経症状が消失して職場復帰直前であった6か月後には、それぞれ、x 20、x 10 に低下した。

2) フローサイトメトリーによるリンパ球亜分画の推移は、病初期に髄液中で helper inducer T 細胞および活性化/メモリーT細胞が高値を示し、制御性T細胞が減少していた。

3) サイトカイン発現パターンは、対照とした炎症性神経疾患、神経変性疾患と比べて、本例のみを特徴づける明らかな発現パターンを認めなかった。

4) 海馬での長期増強誘導は患者髄液で抑制され、髄液中の抗体を NMDAR 蛋白で吸収するとその抑制は解除された。

5) 培養海馬細胞は抗体添加により、細胞表面に発現していた NMDAR クラスタが細胞内にドット状の分布を呈して内在化し、その後、新たに細胞表面に発現することが観察された。

考察

NMDAR 脳炎は、亜急性に重篤な神経症状が進行し、数か月にわたる呼吸管理やけいれん抑制を必要とする経過を呈するが、長期的には後遺症状を残さないほ

どに改善する例が多い。また、本症の剖検神経組織では、血管周囲性にリンパ球浸潤を認める以外、組織破壊を伴う病変を生じない。このことから、NMDAR-Ab は、NMDAR を発現する細胞に、一定期間機能障害を生じるものの、抗体の消失とともに細胞機能が回復すると考えられ、この経過に抗体介在性の組織炎症反応が乏しいことが推定された。今回の検討でも、急性期に抗体産生系の活性化を認めるものの、炎症性サイトカインの産生亢進は認めず、一方で、抗体が海馬神経細胞の機能阻害や細胞表面の NMDAR クラスタの endocytosis を助長するなど、機能活性を有する抗体が病態に関与することを示した。これらの結果から、本症では急性期早期に、抗体除去、抗体産生抑制治療を行うことで、良好な予後を得ることができると考えられた。

結論

NMDAR 脳炎は、特徴的な臨床症候を呈し、症状経過に並行して抗 NMDAR 抗体が検出される。本症における自己抗体は、NMDAR を発現する神経細胞の機能を阻害するが、細胞脱落や組織の炎症反応を惹起しない。このことが、本症の良好な長期予後と関連する可能性があり、早期に抗体を除去する治療が理にかなうと考えられた。

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

中枢神経系の自己免疫発現における GM-CSF の役割

分担研究者 錫村 明生¹⁾

共同研究者 菌部 佳史¹⁾、Bijay Parajuli¹⁾、金 世杰¹⁾、竹内 英之¹⁾、水野 哲也¹⁾

研究要旨

Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)を産生するヘルパーT細胞が多発性硬化症の動物モデルである Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)を発症させるのに重要な役割を果たすことが報告されている。しかし、これら GM-CSF 産生ヘルパーT細胞による EAE 誘導機序は不明である。中枢神経系内における主要な GM-CSF 受容体発現細胞はミクログリアであることから、本研究では、ミクログリアに対する GM-CSF の作用について検討した。その結果、GM-CSF でミクログリアを刺激すると CD11c、MHC class II、CD80、CD86 の発現、IL-6、CCL-2、アポトーシス細胞の貪食に関与する Milk fat globular protein EGF-8 の産生が誘導された。さらに、GM-CSF で刺激したミクログリアは Classical PKC や NADPH oxidase 依存的に活性酸素を産生した。これらの結果から、GM-CSF で刺激したミクログリアは様々な免疫反応を誘導することで、脳内における免疫反応の中心的な役割を担う可能性が考えられる。

研究目的

Granulocyte macrophage-colony stimulating factor (GM-CSF)は約 23kD の糖タンパクである。機能として、骨髄の顆粒球やマクローファージ前駆細胞の分化促進やすでに分化した単球・マクローファージの機能の増強などが報告されている。GM-CSF ノックアウトマウスへの Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 感作や GM-CSF ノックアウトマウス由来の MOG 反応性 CD4 陽性 T 細胞のナイーブマウスへの移入は、ともに多発性硬化症の動物モデルである Experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE)を引き起こすことができないことが報告されている。また、IFN- γ を

大量に産生する Th1 や IL-17A を大量に産生する Th17 よりもむしろ GM-CSF を産生するヘルパーT細胞が EAE の誘導に重要な役割を果たすことも報告されており、GM-CSF が EAE の誘導に不可欠である可能性が示唆されている。しかし、その機序に関しては不明な点が多い。GM-CSF 受容体は GM-CSF 特異的 α 鎖と IL-3、IL-5、GM-CSF に共通な β 鎖の複合体で構成されるが、中枢神経系内における主な GM-CSFR α 発現細胞はミクログリアであることから、本研究では、ミクログリアに対する GM-CSF の作用について検討した。

研究方法

本研究では、C57BL/6J マウスを使用した。

1)名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野

ミクログリアは新生児マウスより混合グリア培養を作成し、shaking off法により単離した。ミクログリアをリコンビナント GM-CSF (20 ng/ml) で刺激し、CD11c、MHC class II、CD80、CD86 の発現に関しては Flow cytometry により解析し、培養上清中の IL-1 β 、IL-6、IL-10、IL-12、TNF- α 、Milk fat globular protein EGF-8 (MFG-E8) の濃度については ELISA で測定した。また、一酸化窒素 (Nitric oxide; NO) の濃度は Griess 法で測定し、Glutamate の濃度は L-グルタミン酸オキシダーゼを用いた比色定量法により測定した。さらに、活性酸素の濃度については DCFH-DiOxyQ 蛍光プローブによる蛍光法により測定し、MFG-E8 mRNA の発現についてはリアルタイム RT-PCR 法により検討した。

(倫理面への配慮) 全ての動物実験は名古屋大学動物実験委員会の指針に則って行われた。

研究結果

GM-CSF はミクログリアに CD11c、MHC class II、CD80、CD86 の発現及び IL-6、CCL-2、MFG-E8 の産生を誘導したが、NO、Glutamate、IL-1 β 、TNF- α 、IL-12p70、IL-10 は誘導しなかった。また、GM-CSF 刺激によりミクログリアは活性酸素を産生した。これらの産生誘導は PKC の阻害剤である PKC inhibitor 20-28 (0.1-10 μ M) や NADPH oxidase の阻害剤である Diphenyleneiodonium (DPI) (0.1-10 μ M) を培養中に添加することにより、濃度依存的に阻害された。

考察

GM-CSF は中枢神経系内でミクログリアに作用し、抗原提示細胞の分化を誘導することで、T 細胞を活性化するだけでなく、CCL-2 の産生を介して末梢から CCR2 陽性マクロファージの遊走を促進するなどし、本来免疫学的特権部位である中枢神経系内において様々な免疫反応を引き起こす誘引となっていると考えられる。また、ミクログリアから産生された活性酸素が脱髄や神経変性を引き起こすことが報告されているので、GM-CSF で刺激されたミクログリアが脱髄や神経変性を引き起こす可能性が考えられる。さらに、オリゴデンドロサイトにおける Fas の発現が EAE の発症に重要であることも報告されている。GM-CSF で刺激されたミクログリアから産生された MFG-E8 が、アポトーシスを起こしたオリゴデンドロサイトの貪食を引き起こすことで脱髄にも関与する可能性が考えられる。

結論

GM-CSF で刺激されたミクログリアは様々な免疫反応を誘導することで、脳内における免疫反応の中心的な役割を担う可能性が考えられる。GM-CSF で活性化されたミクログリアを標的とした治療戦略が有効である可能性がある。

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

実用新案登録：なし

過去 10 年間に当科で経験した重症筋無力症患者の臨床像と治療法の検討 - 高齢発症を中心に -

研究分担者： 池田修一¹⁾

研究協力者： ○小川有香¹⁾、中川道隆¹⁾、吉田拓弘¹⁾、矢崎正英¹⁾

研究要旨

我が国は高齢化社会を迎えるにあたり、疾病の発症年齢も高齢化している。我々は過去に、重症筋無力症においても、長野県内における高齢者の新規発症数が増加傾向にあることを示した。その後、最近 10 年間ににおける高齢発症の重症筋無力症患者の臨床像について検討を行った。過去 20 年間に比べさらに高齢発症者数の増加を認めた。また、高齢者では、少量ステロイド、タクロリムスの投与で経過良好の症例も多く、ステロイド投与量も若年発症 MG より少なかった。本研究では、高齢発症 MG はステロイド、タクロリムスによる免疫抑制療法のみで治療可能であることが示唆された。

1) 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

研究目的

我々は 2001 年までの 20 年間に長野県内で診断された重症筋無力症(MG)患者 213 例の臨床像検討を行い、高齢発症 MG が年々増加していることを報告した¹⁾。高齢発症 MG は治療による副作用や QOL 低下のため治療に難渋する患者をしばしば認める。上記 20 年間の検討から 10 年が経過し、最新の臨床像の検討を行った。

研究方法

2002 年 1 月から 2012 年 9 月までに当科で重症筋無力症と診断した 68 例(男性 30 例、女性 38 例)を対象に、発症年齢、初発症状、重症度、抗アセチルコリンレセプター抗体値、胸腺腫合併の有無、胸腺摘除術施行の有無について検討した。また、65 歳未満の若年発症群および 65 歳以上の高齢発症群に分け、比較検討した。

1) 信州大学脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

過去 10 年間の当科における MG 治療の推移については、当初、胸腺腫非合併例に対する摘除術の有効性が広く報告されていたため、前半は胸腺腫非合併例であっても年齢を問わず胸腺摘出術を施行することが多かった。しかし 2007 年頃からステロイド、タクロリムスによる免疫抑制療法で治療可能な症例も存在することが報告されるようになり、当科でも最近 5 年間は胸腺腫非合併例に対して胸腺摘除術を施行しない症例が多くなっている。

研究結果

過去 10 年に当科で重症筋無力症と診断した全 68 症例のうち、若年発症例は 44 例で、男性 17 例、女性 27 例であった。一方、高齢発症例は 24 例で男性 13 例、女性 11 例であった。若年発症 MG の平均発症年齢は 42.98 ± 14.54 歳、高齢発症 MG は 72.33 ± 4.76 歳であった。

男女比については、若年発症 MG は女性に多い傾向が見られたが、高齢発症 MG は男女比ほぼ同数で、やや男性症例が多かった。全MG発症数における高齢発症MG患者数の割合は35.3%と、1992年から2001年までの25.4%と比べると明らかに増加していた。

MGFA classification の比較では、両群でⅡb以下の割合に差は見られなかったが、I型の割合は高齢発症MG 25%、若年発症MG 9%と高齢発症MGの方が多かった。

初発症状については、眼症状は高齢発症MGの方が有意に少ない結果となったが(眼瞼下垂:若年81.8%, 高齢66.7%; $p=0.015$, 複視:若年72.7%, 高齢50.0%; $p=0.001$)、高齢発症MGでも半数以上は眼症状を伴っていた(眼瞼下垂16例、複視12例)。四肢筋力低下を認めた症例の割合は、高齢発症MGの方が有意に少なく(若年63.6%, 高齢20.8%; $p<0.001$)、当科において高齢発症MGでI型の割合が多かったことと合致していた。球麻痺症状の割合に有意差を認めなかった(若年47.7%, 高齢45.8%)。

治療法の検討では、ステロイド、タクロリムスによる免疫抑制療法を行った症例が若年発症群20名(47.6%)、高齢発症群13名(65%)と、高齢発症MGの方は全体の65%を占め、タクロリムスとの併用を行った症例だけでも1/4以上を占めていた。また、PSL平均投与量も若年 25.6 ± 12.83 mg、高齢 12.9 ± 4.45 mgと若年発症MGの約半分であった。

2006年の全国調査では、MG患者全体の胸腺腫合併率は増加傾向にあったが、当科では1982年～1991年39.1%、1992年～2001年29.4%、2002年～2012年25.0%

と減少傾向を認めた。また、高齢発症MGは、若年発症MGより胸腺腫合併率が低かった(過去10年間の比較では、若年発症群27.3%に対し、高齢発症群20.8%であった)。

胸腺摘除術施行率については、胸腺腫非合併全身型のみで比較すると高齢者で有意に低かった(若年発症56%、高齢発症37.5%)。

抗AchR抗体の陽性率に有意差は見られなかった。

考察

高齢発症MGが増加している理由としては、抗Ach抗体の測定がルーチン化されたこと、神経内科専門医が増加し診療レベルが向上したこと、高齢発症MGが報告されるに伴い、高齢発症MGへの認知度が増し、専門医が診察する機会が増加したこと、などが挙げられるが、明確な理由は不明である。

過去10年間の比較検討については、それ以前の20年間と違い、当科で経験した症例のみの比較となっている。過去10年間において、高齢発症MGではI型症例が若年発症MGより有意に多い結果となったが、全国調査では、高齢発症MGは眼症状に乏しく球症状を認めることが多く、重症例が多い結果となっており、両者の結果に乖離が見られる。過去10年間については当科での症例のみを対象にしている点がbiasとなっている可能性が十分考えられる。今後は、県内全体のMG患者を対象にさらなる調査を行う必要があるだろう。

結論

1. 最近 10 年間ににおける高齢発症 MG 患者の割合はさらに増加していた。

2. 高齢発症 MG では、ステロイド、タクロリムスによる免疫抑制療法のみで治療可能であることが示唆された。

健康危険情報

なし。

知的財産権の出願・登録

特許取得 なし。

実用新案登録 なし。

文 献

- 1) Matsuda M, Dohi N, Nakamura A, et al. Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. *Int Med* 2005 ; 44(6):572-577
- 2) Dohi N, Sekijima Y, Nakamura A, et al. Retrospective analyses of clinical features and therapeutic outcomes in thymectomized patients with myasthenia gravis at Shinshu University. *Int Med.* 2004 Mar ; 43(3) : 189-193

重症筋無力症患者の QOL に影響する因子：多施設共同による横断的データ 640 例と 2 年間追跡データ 282 例の解析

研究協力者 ○ 槍沢公明¹⁾

共同研究者 鈴木重明²⁾, 長根百合子¹⁾, 増田真之³⁾, 村井弘之⁴⁾, 今井富裕⁵⁾,
津田笑子⁵⁾, 紺野晋吾⁶⁾, 王子聡⁷⁾, 鈴木靖士⁸⁾, 中根俊成⁹⁾, 藤原一男¹⁰⁾, 鈴木則宏²⁾

要旨：重症筋無力症 (MG) 患者を多施設共同で詳細に調査し、患者 QOL に影響する因子を同定、適切な治療目標を提案する。国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 640 例 (2 年追跡例 282 例を含む) を対象とした。横断データ (n=640) の多変量解析では MG composite で評価した重症度 ($p<0.0001$)、経口 prednisolone 1 年間投与総量 ($p=0.002$)、クッシング様容姿変化 ($p=0.0004$) が QOL 阻害の主要要因であり、後 2 者は主に社会的活動性を阻害していた。患者の治療後状態では、MM or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day が良好な QOL と最も強く相関し ($r=0.53$, $p<0.0001$)、また 2 年間追跡例の検討でもこのカテゴリーの新規達成が QOL 改善に最も関連した。その QOL に対する良好な統計学的インパクトは完全寛解より強く、主に社会的活動性の改善を介する影響であった。MG では長期完全寛解は得難いことが確認された。長期ステロイドは少量とすべきで、治療は MM or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day の早期達成を先ず目標とする。

【目的】重症筋無力症 (MG) の長期寛解率は低く、不十分な改善状況や長期副腎皮質ステロイドの副作用のため quality of life (QOL) が阻害されている例は少なくない。しかし、データに基づいた問題意識の共有が不十分である。我々は 2010 年の共同調査 (MG327 例) で MG-QOL15 日本語版 (MG-QOL15-J) を作成、その信頼性、妥当性を検証、確立した¹⁾。その際の横断的データ解析から、MG 重症度、経口ステロイド量、抑うつ状態が低 QOL 関連因子として抽出された¹⁾。治療後状態では MM or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day にある患者の QOL が完全寛解例と同レベルに良好であり、これを到達可能な治療目標と提案した¹⁾。今回、さらに大規模、詳細な共同調査を行った。本稿では 640 例の横断的データと 282 例の 2 年間追跡データを用い、再度、QOL に影響する因子を同定、適切な治療目標を提案する。

【対象・方法】国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 640 例 (2012 年 4-7 月) を対象とした (平均年齢 57.6 ± 16.5 歳；平均罹病期間 10.5 ± 9.8 年)。エントリー時の重症度は MGFA quantitative MG score (QMG)²⁾ と MG composite³⁾、治療に伴う改善状況は MGFA postintervention status²⁾ (MGFA-PIS)、主観的 QOL は MG-QOL15-J¹⁾ で評価した。640 例のうち 282 例は 2010 年調査¹⁾からの追跡例 (2 年) であり、この間の臨床パラメータ変動と、MG-QOL15-J 改善・悪化を解析した。

【結果】640 例の横断的データ解析：表 1 に単変量解析で相関 $r \geq 0.25$ であった臨床パラメータを示す。

MG-QOL15-J を従属変数として表 1 のパラメータで多変量解析すると、MG composite (QMG) の有意性は消失、1 年間の経口 prednisolone 総量 (調査時経口 prednisolone 量の有意性は消失)、クッシング様容姿指数が低 QOL に関連した (表 1)。MG composite は個人の活動性、prednisolone 総量とクッシング様容姿は社会的活動性を中心に阻害していた。MM, PR, CSR が高 QOL に関連する因子であった (表 1) が、MM or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day の高 QOL との相関レベル (0.53 , $p<0.0001$) はこれらより高く、特に良好な社会的活動性と相関した。CSR, PR は全般満足度への好影響が特徴的であった。**2010-2012 年の追跡 282 例の解析：**2 年間の MG composite, QMG の平均改善、prednisolone 平均減量は僅かにとどまった。MG-QOL15-J 平均改善は 2.5 ± 6.0 ポイントであった。MG-QOL15-J 改善を従属変数とした多変量解析では MG composite 改善 ($p=0.03$) が関連したが QMG 改善 ($p=0.137$) は関連しなかった。図 1 に 2 年間の MGFA-PIS 比率の変化を示す。CSR 新規達成が 4% あったが、CSR からの脱落例が 1.8% 生じていた。死亡は 2.5% であったが MG 症状によるものはなかった。Kv 1.4 抗体関連の心突然死が 2 例 (0.7%) に生じていた。PIS カテゴリー変化と QOL 変化の解析では、新規 MM or better status with prednisolone ≤ 5 mg/day 達成が最も強く QOL 改善に関連し、QOL に対する良好な統計学的インパクトは新規 CSR, PR 達成よりも大きかった。

1) 総合花巻病院神経内科, 2) 慶應義塾大学神経内科, 3) 東京医科大神経内科, 4) 九州大学神経内科, 5) 札幌医科大学神経内科, 6) 東邦大学医療センター大橋病院神経内科, 7) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科, 8) 仙台医療センター神経内科, 9) 長崎川棚医療センター, 10) 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。