

【結論】主観的 QOL には QMG よりも MG composite がよく相関する。低 QOL には調査時経口 prednisolone 量よりも 1 年間の prednisolone 総量が関連し、副作用を介しての影響と考えられる。MG において長期 CSR は得難く、QOL の見地から MM or better status with prednisolone ≤5 mg/day 達成は現実的な治療目標として適切であることが再度確認された。合併自己抗体に関連する死亡があり得るため、MG は全身の免疫性疾患として注意深い観察を要する。

謝辞：長崎グループ（代表、中根俊成先生）としてご協力頂いた長崎大学、本村政勝先生に深謝いたします。

【略語】CSR, complete stable remission; I, improved; Kv1.4, muscular voltage-gated potassium channel (VGKC), Kv1.4; MG composite, MG composite scale; MGFA, Myasthenia

Gravis Foundation of America; MM, minimal manifestations; PR, pharmacologic remission; QMG, MGFA quantitative MG score; U, unchanged; W, worse.

文献

- 1) Masuda M, et al. Muscle Nerve 2012;46:166-173..
- 2) Jaretzki A et al. Neurology 2000;55:16-23.
- 3) Burns TM et al. Neurology 2010;74:1434-1440.

健康危険情報
なし

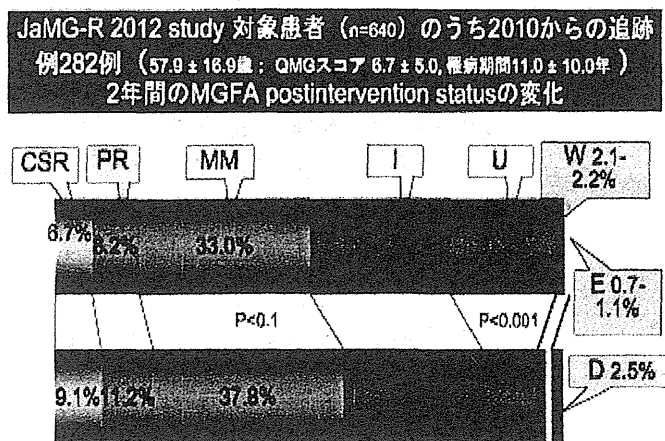
知的財産権の出願・登録状況
特許取得：なし
実用新案登録：なし

表 1 . MG-QOL15-J と単変量相関 $r \geq 0.25$ を示し、多変量解析の変数としたパラメータ (Pearson's correlation or Spearman's rank correlation[#]). 多変量解析で有意相関を示したパラメータは太字下線。括弧内 p 値は多変量解析の結果。(本文参照)

Clinical factor	Characteristics in the patient sample (n=640)	Correlation (95% CI)	P value
Current QMG score	7.0 ± 5.2	0.57 (0.52 – 0.62)	<0.0001 (0.49)
Current MG composite	5.2 ± 6.1	0.60 (0.54 – 0.64)	<0.0001 (<0.0001)
Current dose of PSL (mg/day)	4.4 ± 5.9	0.25 (0.18 – 0.33)	<0.0001 (0.21)
Total dose of PSL during the last one year (mg)	1789.2 ± 1946.5	0.29 (0.21 – 0.37)	<0.0001 (0.002)
MGFA classification (Worst) [#]	I/II/III/IV/V 151/255/138/38/58	0.25 (0.18 – 0.33)	<0.0001 (0.090)
Bulbar symptoms (Worst)	n=319 (49.8%)	0.25 (0.18 – 0.33)	<0.0001 (0.690)
QMG score at worst condition (n=527)	13.1 ± 6.8	0.30 (0.22 – 0.38)	<0.0001
MGFA post-intervention status			
CSR[#]	n=36 (5.6%)	-0.26 (-0.33 – -0.18)	<0.0001 (0.005)
PR[#]	n=62 (9.7%)	-0.29 (-0.36 – -0.22)	<0.0001 (0.0001)
MM[#]	n=227 (35.5%)	-0.27 (-0.34 – -0.20)	<0.0001 (0.0005)
I[#]	n=228 (35.6%)	0.33 (0.26 – 0.40)	<0.0001 (0.056)
U[#]	n=71 (11.1%)	0.28 (0.21 – 0.35)	<0.0001 (0.81)
Cushingoid appearance index[#]	0.5 ± 0.8	0.34 (0.26 – 0.41)	<0.0001 (0.0004)

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.

図 1



重症筋無力症での骨粗鬆症関連パラメータ

多施設共同横断的データ 364 例の解析

協力班員：鈴木則宏¹⁾

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

研究要旨

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副腎皮質ステロイド (prednisolone : PSL) の副作用のため quality of life (QOL) が阻害されることが報告されている。代表的な副作用に骨粗鬆症があり，脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折を経験する。また近年，高齢発症の MG が増加していることから MG 患者における PSL の骨へおよぼす影響は治療方針の決定のために重要と考えられる。国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 676 例 (2012 年 4-7 月) のうち，骨粗鬆症に関する検討を行った 364 例を対象とした。過去 1 年間の総 PSL 量は骨代謝剤選択に影響を与えた。またの使用に関連があった。女性では bisphosphonate 使用の基準に妊娠可能年齢も考慮されている可能性があった。PSL 量 5 mg/day 以下 (女性 : では骨代謝剤が非併用であっても骨代謝マーカーへの影響は少なかった。

研究目的

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副腎皮質ステロイド (prednisolone : PSL) の副作用のため quality of life (QOL) が阻害されることが報告されている。PSL の代表的な副作用に骨粗鬆症がある。PSL 長期使用例では，脊椎圧迫骨折や大腿骨頸部骨折も経験する。

また近年，高齢発症の MG が増加していることから MG 患者における PSL の骨へおよぼす影響は治療方針の決定のために重要と考えられる。MG 患者における PSL 使用状況と骨粗鬆症関連マーカーや骨代謝剤投与の状況把握のために多施設共同研究による分析を行った。

研究方法

国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 676 例 (2012 年 4-7 月) のうち，同意を得て以下の骨粗鬆症関連データを得られた 364 例を対象とした。測定項目は大腿骨頸部および腰椎骨密度，骨形成マーカーである血清骨型アルカリフォスファターゼ (BAP)，骨吸収マーカーである血清 I 型コラー

1) 慶應義塾大学神経内科，2) 総合花巻病院神経内科，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

ゲン架橋 N-テロペプチド (NTx). 臨床的危険因子を質問紙で行い, 骨折リスク評価ツール (FRAX[®]) を用いて 10 年以内の骨折 (主要骨粗鬆症性骨折, 大腿骨頸部骨折) 発生リスクを算出した. 男女別に PSL と骨代謝剤の使用状況を調査し, ステロイド性骨粗鬆症のガイドラインにより骨代謝剤の併用が推奨される群を推奨 (PSL \geq 5mg/day \times 3M) 群, その他を非推奨 (PSL < 5mg/day or < 3M) 群に分類し, 骨粗鬆症関連パラメータと MG の臨床評価項目を比較検討した. MG の臨床重症度や quality of life (QOL) は MGFA 分類, MGFA quantitative MG score (QMG), MG composite, MG-QOL15 日本語版 (MG-QOL15-J) を用いて定量的に評価した. 治療に伴う改善は MGFA postintervention status を用い評価した.

(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

女性は 248 例: 推奨群の 191 例中 150 例 (78.5%) で骨代謝剤が併用されていた (bisphosphonate (BP): 102 例, Vit.D: 40 例, other: 8 例), 非併用は 41 例. 非推奨群では併用はされていなかった. 現在の年齢は Vit.D 群で BP 群と非推奨群よりも低かった ($p < 0.01$). また, 非併用群は BP 群に比べ現在の PSL 量と過去 1 年間の総 PSL 量が少なく ($p < 0.01$, $p < 0.01$), Vit.D 群より過去 1 年間 PSL 量が少なかった ($p < 0.05$). 大腿骨頸部骨密度 (T score) は Vit.D 群

が BP 群より高値であった ($p < 0.05$). BAP は非併用群と非推奨群で BP 群より高値であった ($p < 0.01$, $p < 0.01$). 男性 116 例: 推奨群の 89 例 (47.2%) で骨代謝剤が併用されていた (BP: 42 例, Vit.D: 15 例, other: 0 例), 非併用は 32 例. 非推奨群では併用はされていなかった. 現在の年齢は非併用群と非推奨群で BP 群より低く ($p < 0.05$, $p < 0.05$), 非併用群は BP 群に比べ現在の PSL 量と過去 1 年間の PSL 量が少なかった ($p < 0.01$, $p < 0.01$). NTx は Vit.D 群で BP 群と非推奨群より高値であった ($p < 0.01$, $p < 0.01$). 男女とも非推奨群は最重症時 MGFA 分類で軽症例が多かったが, MGFA postintervention status の分布には差がなく, QMG score, MG composite, MG-QOL15-J も差がなかった.

結論

PSL の投与期間や最大 PSL 投与量よりも過去 1 年間の総 PSL 量と骨代謝剤の使用に関連があった. 女性では Vit.D 群の年齢が低かったが BP 剤と Vit.D の使い分けには妊娠可能年齢も考慮されている可能性がある. 女性では NTx に差がないが, BAP は PSL 投与量の多い群 (BP 群) で低下しており PSL 量と関係した骨形成抑制が考えられた. 男性では NTx が Vit.D 群で BP 群より上昇しており, 骨吸収は Vit.D のみでは抑制が不十分であることが示唆された. 現在の PSL 量の平均が 5 mg/day 以下 (女性: 2.3 ± 3.7 mg/day, 男性: 4.3 ± 4.7 mg/day) では骨代謝剤が非併用であっても骨代謝マーカーへの影響は少ないと考えられた. 骨密度や FRAX[®] は年齢による影響を多く受けていると考えられた.

Fingolimod は重症筋無力症の治療となりうるか？

分担研究者 梶 龍児¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾，古川貴大¹⁾，宮崎由道¹⁾，佐藤健太¹⁾，寺澤由佳¹⁾

研究要旨

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) 患者では、胸腺から末梢循環に移動するナイーブ T 細胞 (recent thymic emigrant) すなわち T 細胞のアウトプットが亢進することが多い。多発性硬化症患者の末梢血を用いて、T 細胞のアウトプットを評価したところ、Fingolimod 内服後、T 細胞のアウトプットは著明に低下し、その効果は半年後も持続していた。さらに未治療の MG 患者末梢血においては、同年代の健常者と比べて T 細胞のアウトプットが増加していた。若年者では胸腺が発達しており、ナイーブ T 細胞の割合が多い。今後若年で T 細胞のアウトプットが亢進した MG 患者において、Fingolimod は有効な治療オプションのひとつとなる可能性があると考えられた。

研究目的

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) 患者では、胸腺から末梢循環に移動するナイーブ T 細胞を反映する TCR excision circle (TREC) が増加している。この TREC は recent thymic emigrant すなわち T 細胞のアウトプットを意味する。recent thymic emigrant のマーカーとしては CD31 も用いられている。多発性硬化症患者の再発予防薬である Fingolimod (FTY720) は、S1P1 受容体のアンタゴニストで、S1P1 受容体は胸腺にも発現する¹⁾。Fingolimod 内服によって、胸腺内の S1P1 受容体に作動することで T 細胞のアウトプットがどのように変化するか検証した。

研究方法

○対象 (コントロール 4 例、重症筋無力症 4 例、多発性硬化症 4 例)

コントロール：年齢は 20-70 歳で免疫疾患を有さない健常者で 1 回のみ採血

重症筋無力症：全身型で胸腺摘出術を必要とする (最終的に正常胸腺であった)。

胸腺摘出前と摘出後に採血施行

多発性硬化症：FTY720 服用前、服用後 1 か月、6 か月に採血施行

○方法

1) 採血後 Ficoll を用い、末梢血単核球 (PBMC) を分離

2) PE-Cy5-Propidium iodid, PE/Cy7-CD3, FITC-CD4, PerCP-Cy5.5-CD45RA,

PE-CD45R0, APC-CD31 に対する抗ヒト抗体による細胞染色ののちフローサイトメ

1) 徳島大学医学部神経内科

ーターを用い解析した。ナイーブ T 細胞 (=CD3+CD4+CD45RA+CD45RO-)、さらにナイーブ T 細胞の中でも recent thymic emigrant を反映する CD31(+)ナイーブ T 細胞、メモリー T 細胞 (=CD3+CD4+CD45RA-CD45RO+) の割合 (CD3+CD4+T 細胞中に占める)を確認する。○本臨床研究については、当院倫理委員会にて承認を受けている。

研究結果

- 1) Fingolimod 内服の多発性硬化症患者では1ヵ月後から CD31(+)ナイーブ T 細胞分画は低下し、半年後もその効果は持続していた。
- 2) 胸腺摘出前の MG 患者では、同年齢のコントロールと比べて、CD31(+)ナイーブ T 細胞分画は増加していた。
- 3) 胸腺摘出から半年後の MG 患者では CD31(+)ナイーブ T 細胞分画は低下していなかったが、1年後では低下していた。

考察

MG 患者では、胸腺細胞分化の過程で T 細胞受容体 (TCR) 再構成時に生じる遺産物である環状の DNA すなわち TCR excision circle (TREC) が増加する。特に胸腺腫を有する MG 患者では TREC が増加し、胸腺摘出後減少すると報告されている²⁾。また MG 患者において、胸腺摘出をうけた場合、胸腺摘出から半年後より、TREC が低下し始めるといわれている³⁾。

今回の少数例の検討では、T 細胞のアウトプットの是正には最低でも半年以上要する可能性があり、今後長期経過を検証する必要があると思われた。また多発性硬化症患者においては、Fingolimod 内服から短期間の間に CD31(+)ナイーブ T 細胞は減少していた。思春期以降胸腺は退縮し、加齢に伴い T 細胞のアウトプットは減少する。若年で胸腺腫や過形成を有さない MG 患者において、T 細胞のアウトプットが亢進している場合、Fingolimod が有効な治療オプションとなりえる可能性がある。

結論

FTY720 内服後の患者では recent thymic emigrant が低下した。

文献

- 1) 松井尚子ら 胸腺と免疫形成
Brain and Nerve 2011;63:679-684
- 2) Buckley C, et al. Mature, Long-lived CD4+ and CD8+ T cells are generated by thymoma in myasthenia gravis. Ann Neurol 2001;50:64-72
- 3) McCune JM, et al. Factors influencing T-cell turnover in HIV-1-seropositive patients J Clin Invest 2000;105:R1-R8

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 実用新登録:

当科における眼筋型重症筋無力症の治療成績:ステロイドパルス療法の有用性

分担研究者 本村 政勝¹

共同研究者 ○宮崎禎一郎¹, 吉村 俊祐¹, 柘田 智子¹, 中田 るか¹, 向野 晃弘¹, 中嶋 秀樹¹, 吉村 俊朗², 川上 純¹

研究要旨

眼筋型重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の治療は一定していない。我々は眼筋型 MG に対するステロイド治療の有効性を検討するため、当科の眼筋型 MG 患者に対する治療について retrospective に解析を行った。その結果、24 例の対象に対して 12 例でステロイドパルス療法を行っており、そのいずれでもステロイドパルス療法により症状の改善を認め、重篤な副作用を生じた例はなかった。また、当科を眼症状を主訴に受診した MG 患者に対しステロイドパルスを行った症例の初期増悪について検討したところ 14 例中 2 例に初期増悪と思われる症状の増悪を認め、うち 1 例は球症状が出現したが、クリーゼには至らなかった。ステロイドパルス療法が治療抵抗性の眼筋型 MG の寛解導入に有用である可能性が示唆された。

研究目的

MG の約 50%は眼症状で発症する。その後、その 50~60%は 2 年以内に全身型へ移行するが、眼筋型 MG についてその治療は一定しておらず、コリンエステラーゼ阻害薬による治療や、ステロイドによる治療が多く行われている。ステロイドパルス療法を行った報告も散見されるものの、その数は少ない。我々は眼筋型 MG に対するステロイドパルス療法を含む、ステロイド治療の有効性を検討するため、当科における眼筋型 MG 患者に対する治療について後ろ向き解析を行った。

研究方法

1) 対象: 1970 年から 2010 年の間に当科を受診した眼筋型 MG 患者 24 例。眼筋型 MG の診断については、2 年以上の経過があり眼筋に症状が限られている症例において、厚生労働省の基準に従って、もしくは神経筋接合部生検で補体の沈着を確認したものとした。また、ステロイドパルスに対する初期増悪について検討する目的で、2001 年~2010 年の 10 年間に当科を受診した眼症状を主訴とする MG 患者 14 例(上記患者との重複あり)を抽出した。
2) 方法: 眼筋型 MG 患者 24 例について、その臨床像および治療内容、副作用について把握し、特にステロイドパルス療法に注目し、治療の有用性を retrospective に検討した。また、眼症状のみを訴えた MG 患者 14 例について、ステロイドパルス後の初期増悪の有無

とその程度について検討した。

研究結果

当科を受診した眼筋型 MG 患者 24 例の発症年齢は 2~78 歳で中央値は 41 歳、9 例に自己免疫疾患を合併していた(Basedow 病 5 例、慢性甲状腺炎 2 例、全身性エリテマトーデス 2 例)。

ステロイドパルス療法は 12 例で行われており、ステロイドパルス療法は 0.5g または 1g を 3 日間投与したものを 1 クールとし、最大 5 クールまで行われていた。これら 12 例において、MGFA postintervention Status に準じて評価したところ、完全寛解 5 例、薬理学的寛解 2 例、Minimal manifestation 5 例 (MM-1:1 例、MM-3:4 例) と全例で改善が得られた(表 1)。

ステロイドパルス療法の副作用としては不眠が 4 例と最も多く、発熱を 2 例、血糖上昇を 2 例、胃潰瘍を 1 例、一過性の上下肢浮腫を 1 例に認めたが、重篤な副作用はいずれの例でも生じなかった。また 1 例は開始直後 3 日間は眼瞼下垂が一過性に軽度増悪した。その他の薬剤では 5 例に嘔気・下痢・唾液増加などの副作用を認めた(表 1)。

また、眼症状のみを訴えた MG 患者 14 例に対するステロイドパルス療法後の初期増悪について検討したところ、うち 2 例に初期増悪と思われる症状の増悪を生じており、うち 1 例は球麻痺を生じたが、いずれの例もクリーゼには至らなかった。一方ステロイドパルス療法前に眼症状以外の症状を生じていた例では、23 例中 10 例が初期増悪をきたし、うち 2 例はクリーゼに至った(図 1)。

¹長崎大学大学病院 第一内科 神経内科,

²長崎大保健学科

考察

眼筋型 MG の治療として、Benetar ら 1) はその Review において、いずれの治療が優れているとも明らかでなかったとしている。また栗本ら 2) はコリンエステラーゼ阻害薬無効の眼筋型 MG 11 例にステロイドパルス (mPSL 1g 3 日間、3 クール) を行い、7 例が完全寛解、3 例が薬理的寛解を得、1 例は臨床的に改善が認められなかったとしている。

今回の検討では、眼筋型 MG においても、ステロイドパルス療法が寛解導入に有効であり、重篤な副作用が少なく、全身型と比較して初期増悪の割合も少なく程度も軽かった。ステロイドパルス療法が眼筋型 MG に対して比較的安全で有効である可能性が示された。

結論

眼筋型 MG 患者において、コリンエステラー

ゼ阻害薬に抵抗性を示す例においても、ステロイドパルス療法が症状を寛解状態に導入させる可能性が示唆された。今後、その適応とどの程度の量と期間が適当か検討する必要がある。

文献

- 1) Michael Benatar et al. Medical and surgical treatment for ocular myasthenia. The Cochrane Library. 2011
- 2) 栗本拓治ら. 眼筋型重症筋無力症に対するステロイドパルス療法. あたらしい眼科. 2006

健康危険情報 なし

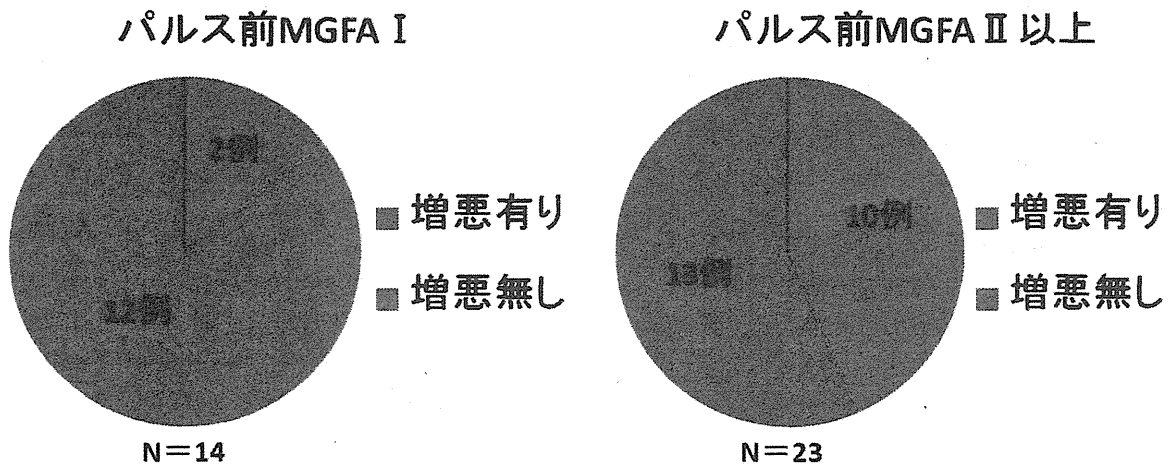
知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

表 1

発症年齢	IVMP開始までの期間	性別	初発症状	AChR抗体価	合併症	治療	胸腺摘除	MGFA Post Intervention	副作用
59 3か月		女	複視	1.2	甲状腺腫	mPSL1g×3クール	なし	PR	発熱、上肢筋力低下
27 11か月		男	複視	1.5	Basedow	mPSL1g×1クール	過形成	CSR	血糖上昇
71 9か月		男	左眼瞼下垂	1.8	なし	mPSL1g×4クール	なし	PR	なし
6 17年		男	右眼瞼下垂	1.3	なし	mPSL1g×5クール	過形成	CSR	血糖上昇
66 3か月		男	右眼瞼下垂	3.7	なし	mPSL1g×3クール	なし	MM-3	不眠
7 13年0か月		女	左眼瞼下垂	<0.3	なし	mPSL1g×2クール	なし	MM-3	なし
63 5か月		男女	複視	4	SLE	mPSL1g×5クール	なし	CSR	胃潰瘍、発熱、CRP上昇
57 1か月		男女	複視	0.3	なし	mPSL1g×5クール	なし	CSR	なし
29 3か月		男	複視	0.4	Basedow	mPSL500g×4クール	なし	MM-3	眼瞼下垂初期増悪3日
2 26年		女	外眼筋麻痺	0.3	なし	mPSL1g×3クール	なし	MM-1	不眠、頭痛、両上下肢浮腫
68 2週間		男女	眼瞼下垂	0.3	なし	mPSL1g×3クール	なし	MM-3	不眠
36 4か月		女	複視	3.3	橋本病	mPSL1g×5クール	なし	CSR	不眠、肝機能上昇

図 1



重症筋無力症での経口ステロイド療法の現状とアウトカムとの関連：多施設共同横断的データ 676 例の解析

研究協力者 槍沢公明¹,

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

要旨：我々は、現在本邦で行われている経口ステロイド療法の実態を把握し、投与方法による有効性や副作用発現の差異を解析するため、国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 676 例を対象として多施設共同研究を行った。最高用量時に Minimal Manifestations (MM) に達した群は現在も重症度が低く QOL も高かったが、MM に達するか否かと PSL の最高用量に相関はみられなかった。MM 非達成例は副作用のため PSL 増量困難や PSL 減量を余儀なくされており、PSL20mg/日以上での投与期間が長期化すると QOL アウトカムが不良であった。初期からの PSL10mg/日以下の維持療法では長期的に低重症度が維持できており、現在の QOL も高く、積極的な他治療の併用が功を奏している可能性があった。早期からの Calcineurin inhibitors や Early aggressive treatment の併用によって PSL 最高用量が抑えられると、良好なアウトカムが得られていた。

【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。高用量経口ステロイドの漸増・漸減療法は初期増悪を軽減させるものの効果発現が遅く、中等量 (prednisolone 20 mg/day 前後) 以上のステロイド服用期間が長いこと、ステロイド長期連用の問題が指摘されてきた。我々は、現在本邦で行われている経口ステロイド療法の実態を把握し、投与方法による有効性や副作用発現の差異を解析するため、多施設共同研究を行った。

【対象・方法】国内 11 施設に通院中の既診断 MG 連続 676 例 (2012 年 4-7 月) を対象として、診療録から経口ステロイド使用経過と臨床経過について詳細に調査した。MG の重症度や quality of life (QOL) は MGFA¹ 分類, quantitative MG score (QMG)¹, MG composite², MG-QOL15 日本語版 (MG-QOL15-J)³ を用いて定量的に評価した。治療に伴う改善は MGFA postintervention status¹ で評価した。はじめに、経口ステロイドの使用様式によって最重症時および現在の重症度や QOL に差異が生じるか否かを調べるために表 1, 2 に示した調査項目に関して yes/no に群分けし、Mann-Whitney U 検定を用いて 2 群間の比較検定を行った。次に、現在の QMG, MG composite, MG-ADL, MG-QOL 15 の 4 つの量的変数を目的変数とし、経口ステロイド療法に関連した前出の量的変数・質的変数を説明変数として回帰式を作成した上で、多変量重回帰分析によって現在のアウトカムへの貢献度の高い説明変数を特定した。

【結果】

1. yes/no 調査項目に関する群間比較

ステロイド投与方法と最重症時の重症度 (表 1) :

最高用量時に Minimal Manifestations (MM)¹ に達したか否かで PSL の最高用量に有意差は認めなかった。ただし、MM に達しない群の方が最重症時に重症であった。副作用のため PSL が増量出来なかった群でも充分量の PSL が投与されていた。副作用のため PSL の減量を余儀なくされた群の最高用量は有意に多く、最重症時に重症であった。Calcineurin inhibitors (CNIs) の投与によって 25% 以上 PSL が減量できた群は最高用量が多く、最重症時に重症であった。初期から 1 日 10mg 以下の維持療法が施行された群は最重症時の重症度が低かった。早期から CNIs を併用されていた群は最重症時の重症度が高かった。早期から CNIs や Early aggressive treatment (EAT)⁴ が併用された群は PSL 最高用量が低かった。

ステロイド投与方法と現在の重症度・QOL (表 2) : 最高用量時に MM に達した群は現在も重症度が軽度で QOL も高かったが、最高用量時に MM に達しなかったり、症状が残存しているのに副作用のために増量できなかった群は現在も有意に重症で QOL も低かった。初期から 1 日 10mg 以下の維持療法を行った群は現在有意に軽症で QOL も高かった。早期から EAT を導入した群は現在の QMG と MG composite が有意に低かった。

2 重回帰分析

最重症時の重症度が低いこと、最高用量時に MM を達成すること、CNIs の投与によって 25% 以上 PSL が減量できることが現在の QMG や MG composite の改善に最も貢献度が高かった ($p < 0.001$)。PSL 投与期間や投与量と現在の MG 症状の間に相関はみられなかった。現在の QOL は最高用量時に MM を達成すること ($p < 0.0001$) や CNIs の投与によって 25%

1 総合花巻病院神経内科, 2 札幌医大神経内科, 3 慶応義塾大学神経内科, 4 九州大学神経内科, 5 東京医大神経内科, 6 東邦大学医療センター大橋病院神経内科, 7 仙台医療センター神経内科, 8 長崎川棚医療センター, 9 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。

以上 PSL が減量できること (p< 0.001) と正の相関を示し、逆に 1 日 20mg 以上投与する期間が長くなることと負の相関傾向を示した (p= 0.056)。

【結論】PSL 最高用量時に MM を達成した患者は非達成患者に比し QOL をふくめた現在のアウトカムが良好であった。MM 非達成群の PSL 量は MM 達成群と同レベルまで増量されており、MM に達しないのは PSL 量が少ないためではなかった。MM 非達成例は副作用のため PSL 増量困難や PSL 減量を余儀なくされているがむしろ投与期間は長期化しアウトカムも不良であった。初期からの PSL10mg/日以下の維持療法では最重症時の重症度が低く元々軽症であった可能性があるが、長期的に低重症度が維持できており、QOL も高く、積極的な他治療の併用が功を奏している可能性があった。早期からの CNIs や EAT の併用によって PSL 最高用量が抑えられ、良好

なアウトカムが得られていた。

謝辞：長崎グループ（代表、中根俊成先生）としてご協力頂いた長崎大学、本村政勝先生に深謝いたします。

文献：

- 1) Jaretzki A et al. Neurology 2000;55:16-23.
- 2) Burns TM et al. Neurology 2010;74:1434-1440.
- 3) Masuda M et al. Muscle Nerve 2012;46:166-173.
- 4) Nagane Y et al. Eur Neurol 2011;65:16-22.

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 ステロイド投与方法と最重症時の重症度

調査項目	回答	人数	PSL最高用量		最重症時MGFA		最重症時QMG		最重症時MG composite	
			用量 (mg/日)	p	重症度	p	点数	p	点数	p
最高用量時MMあるいはbetterを達成した	yes	271	29.0±18.8	0.916	yes<no	0.0036	13.6±6.6	0.001	15.4±10.0	0.104
	no	208	29.1±18.3		15.9±7.0	17.1±10.7				
最高用量時 non MMだが副作用のため増量できなかった	yes	61	31.0±18.7	0.363	yes>no	<.0001	17.6±6.6	0.0003	20.4±11.3	0.0014
	no	417	28.8±18.5		14.2±6.7	15.5±10.0				
症状は残っていたが副作用のためPSLを減量した	yes	104	34.4±17.0	0.0003	yes>no	0.0004	16.5±6.7	0.0013	18.9±11.2	0.007
	no	374	27.7±18.7		14.1±6.7	15.4±9.9				
CNIs投与後 PSLを25%以上減量できた	yes	192	31.0±17.7	0.0002	yes>no	<.0001	16.7±7.5	0.0007	19.7±11.1	<.0001
	no	165	24.7±19.3		13.6±5.9	14.6±9.0				
初期から1日10mg以下の維持療法として投与した	yes	-	-	-	yes<no	0.0009	12.6±6.3	0.0002	13.1±8.3	0.0015
	no	-	-		15.3±6.9	17.2±11.0				
早期からCNIsと併用した	yes	88	13.5±11.3	0.0001	yes>no	0.0607	14.3±6.5	0.0032	15.9±9.0	0.0003
	no	207	22.2±18.5		11.8±6.1	11.8±8.3				
早期からEATと併用した	yes	75	10.2±7.3	<.0001	yes<no	0.651	13.3±6.2	0.322	14.8±8.2	0.015
	no	219	22.8±18.4		12.6±6.5	12.7±9.1				

MM: minimal manifestations; PSL: prednisolone; CNIs: calcineurin inhibitors; EAT: early aggressive therapy

表 2 ステロイド投与方法と現在の重症度・QOL

調査項目	回答	人数	QMG		MG composite		MG-QOL 15-J	
			点数	p	点数	p	点数	p
経口PSL療法を受けた	yes	471	7.3±5.4	0.1739	5.6±6.5	0.033	14.6±13.2	0.09
	no	179	6.5±4.6		4.1±4.8		12.3±11.4	
症状が軽微なためPSLを使用しなかった	yes	110	4.9±3.5	<.0001	2.4±3.4	<.0001	8.5±8.1	<.0001
	no	113	8.8±5.7		6.1±5.8		16.8±13.2	
症状が軽微とは言えなかったがPSLを使用しなかった	yes	52	9.9±5.1	<.0001	7.8±5.8	<.0001	20.1±12.5	<.0001
	no	171	5.9±4.8		3.2±4.3		10.4±10.6	
EATなど他の免疫治療で対応しPSLは使用しなかった	yes	27	6.6±5.1	0.682	4.9±6.2	0.431	15.9±14.8	0.281
	no	196	6.9±5.1		4.2±4.9		12.2±11.2	
最高用量時MMあるいはbetterを達成した	yes	271	5.3±4.0	<.0001	3.3±4.4	<.0001	10.4±10.6	<.0001
	no	209	9.5±5.5		8.1±7.0		19.8±14.0	
最高用量時 non MMだが副作用のため増量できなかった	yes	61	9.8±5.9	<.0001	8.7±7.5	<.0001	21.3±15.7	0.0001
	no	418	6.8±4.9		4.9±5.8		13.4±12.3	
症状は残っていたが副作用のためPSLを減量した	yes	104	9.8±6.0	<.0001	8.4±7.5	<.0001	20.6±14.7	<.0001
	no	375	6.4±4.6		4.6±5.5		12.7±12.0	
CNIs投与後 PSLを25%以上減量できた	yes	192	7.7±5.3	0.677	6.3±6.7	0.769	16.2±14.2	0.898
	no	168	8.0±5.7		5.9±6.6		15.4±12.6	
初期から1日10mg以下の維持療法として投与した	yes	123	6.0±4.5	0.0012	4.0±4.6	0.0044	12.2±11.6	0.028
	no	389	7.7±5.5		6.2±6.9		15.3±13.5	
早期からCNIsと併用した	yes	89	6.8±4.7	0.216	5.2±5.2	0.367	13.8±12.7	0.695
	no	210	7.9±5.9		6.7±7.5		14.2±12.4	
早期からEATと併用した	yes	75	5.7±4.5	0.0004	4.0±4.6	0.0012	12.4±11.7	0.202
	no	223	8.2±5.8		7.0±7.4		14.5±12.7	

PSL: prednisolone; EAT: early aggressive therapy; MM: minimal manifestations; CNIs: calcineurin inhibitors

小児期発症重症筋無力症の胸腺摘除術についての研究

研究協力者 野村芳子¹⁾

共同研究者 磯野有章子¹⁾、長尾ゆり¹⁾、木村一恵¹⁾、八森啓¹⁾、瀬川昌也¹⁾

北河徳彦²⁾、山下純正²⁾

研究要旨

我々は小児重症筋無力症の治療法の選択について、発症年齢・臨床型が重要であることを報告してきている。即ち、多くの症例でステロイド剤が著効・有効であり、完全寛解に至る例が多いこと、しかし、11歳以上発症、全身型はステロイド剤に抵抗、胸腺摘除術(Thx)を要する症例があることを報告してきた。今回当クリニックの症例でThx施行例につき詳細な解析を行い、また、近年、神奈川県立こども医療センターで縦隔鏡下拡大Thxが積極的に行われており、そのデータも加え検討した。

以上より、小児MGにおけるThxの適応は11歳以上発症、全身型、に加え8歳以上発症全身型抗アセチルコリン受容体(抗AChR)抗体高値例も適応といえる。

また、Thxは発症から1-2年にて行うことが良好な結果を呈するといえる。

小児MGにおけるThxは長期予後、免疫系全体に対する影響など更に検討が必要と考えられる。

研究目的

我々は小児重症筋無力症(MG)の治療は発症年齢及び臨床型による特徴を有することを述べてきている¹⁾。

即ち、抗コリンエステラーゼ剤は純粋眼筋型の一部において、また、抗コリンエステラーゼ剤無効眼筋型、10歳以下発症潜在性全身型の多くはステロイド剤が有効・著効を示し、完全寛解に至る例が多いこと、11歳以上発症の全身型ではステロイド剤に抵抗、胸腺摘除術(Thx)を要する例があることを報告してきた。

MGに対するThxは拡大胸腺摘除術で、その手術方式は、従来の胸骨正中切開法の

他に、近年、胸腔鏡下及び縦隔鏡下でのThxが施行されてきている²⁾。

今回、当クリニックのThx症例に加え、積極的に縦隔鏡下Thxを施行している神奈川県立こども医療センターの症例についても合わせ報告し、小児MGのThxについて検討する。

研究方法

当クリニックを受診した小児期発症MG患者327例中、Thxを受けた16例、および神奈川県立こども医療センターの症例でThxを施行された11例、計27例を対象とした。

これらの臨床的特徴を後方視的に調査し検討・考察を行った。

1) 瀬川小児神経学クリニック

2) 神奈川県立こども医療センター

(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

これら 27 例の臨床的特徴の概要を当クリニック例とセンター例に分け、発症年齢順に示した。(表 1、2)

当クリニック例の解析

臨床型

全身型 15 例、潜在性全身型 1 例

発症年齢

1 歳 3 か月 - 17 歳

これを発症年齢により 3 群 A, B, C にわけた。

A: 1 - 3 歳 ; 5 例

B: 8 - 9 歳 ; 5 例

C: 10 - 17 歳 ; 6 例、LG の 1 例を含む

Thx の年齢

8 歳 3 か月 - 31 歳 5 か月

A: 4 例は 10 - 14 歳

但し、25 歳の一例 '症例 1' は MG に対してステロイド治療が始まる前の患者で、抗コリンエステラーゼ剤にて寛解に至ったが、成人後出産を期に全身型で再発した例。

B: 4 例は 8 - 11 歳

但し、24 歳の一例 '症例 6' は MG に対するステロイド治療が確立した以前の患者で、眼症状で発症、抗コリンエステラーゼ剤にて寛解、23 歳球症状にて再発した例。

C: 5 例は 12 - 16 歳

但し、31 歳の一例 '症例 16' は 17 歳眼症状で発症、眼科にて加療、改善、30 歳眼症状及び全身症状にて再発し、当クリニッ

ク初診。

発症から Thx までの期間

3 か月 - 24 年 8 か月

A: 7 - 13 年、'症例 1' は 24 年

B: 3 か月 - 2 年、'症例 6' は 16 年

C: 1 - 4 年、'症例 16' は 14 年

Thx の効果

当クリニックの 8 例著効、3 例軽度～中等度眼症状残、4 例全身症状残、1 例不明であった。

症状残は A: 3/5 B: 2/4、1 例不明、C: 3/6 症例 1, 6, 16 は特殊例でいずれも症状残であった。

即ち、8 歳以上発症全身型で、発症から 3 か月 - 4 年以内に Thx がなされた 9 例中 5 例にて良好な結果をみた。但、内 1 例は不明。

Thx の効果につきセンター例を合わせ全体としては、発症から Thx までの期間が短い例で有意に効果が高かった (表 3)。

センター例は術後観察期間が短い例も多いが、手術翌日から症状が改善した例や、発症から長期経過例にも有効例があった。

抗 AChR 抗体値

当クリニック例では、Thx 前後にて

A: 陰性 4/5、軽度陽性 1/5

B: 強陽性 4/5、陰性 1/5

C: 強 - 中等度陽性 5/6、不明 1/6 (表 4)

総体的には Thx 前異常高値例は、Thx 後緩徐低下を示す傾向であった。

胸腺病理所見

過形成が主であったが、退縮胸腺、正常例もあり一定の傾向は認めなかった (表 1、2)。

Thx 術式

拡大 Thx の術式は、当クリニック 16 例

中 12 例は胸骨正中切開にて、3 例は縦隔鏡下、1 例は胸腔鏡下であったが、センター例は全例縦隔鏡下であった。

術式間の差は症例数が少なく現時点では正確な判定はできないが、今回の対象例からは同等と考えられた。

センター例の解析

センター例の Thx 適応はステロイド剤抵抗例および拒否例、重症例とされた。センター例は潜在性全身型と全身型の各 1 例を除き全て眼筋型で、発症年齢は 1-15 歳(平均 4 歳 5 か月)、発症から Thx までの期間は数か月-15 年であった。

考察

小児 MG の Thx に関しては一定の見解がない。少数例での検討で、発症から Thx までの期間が短い例の予後が良いとの報告がある。今回の結果もそれを支持するものであった。

小児 MG における Thx の適応について、これまで我々は、11 歳以上発症、全身型、ステロイド剤抵抗性に対して施行し有効であることを報告してきている。

今回当クリニック例の詳細な解析から、これまで述べてきた 11 歳以上発症全身型は発症から 1-2 年以内の Thx が良好な結果を呈するといえる。加えて、8-10 歳発症全身型で抗 AChR 抗体高値例は同様に早期の Thx の適応といえる。

今回のセンター例は眼筋型および比較的低年齢での発症例においても施行され、結果は良好であった。しかし、術前の臨床型、治療内容、経過、との関連を解析する必要がある。また、4-5 歳での Thx 例があるが、これらについて MG 及び免疫系全体に対す

る影響を含め長期予後の検討が必須といえる。

センターで積極的に行われている縦隔鏡下 Thx は、低侵襲、術野良好、また術後の整容性が良好であることが特徴とされる。今後、術式の差による長期予後の検討を要する。

結論

小児 MG の Thx の適応はこれまで述べてきているように 11 歳以上発症、全身型といえるが、8 歳以上発症、全身型、抗 AChR 抗体高値例も適応といえる。

このような症例では発症後 1-2 年以内の Thx が良好な効果を示すといえる。

長期予後、発達過程における Thx の免疫系に与える影響などを含めさらなる検討を行うことが必要と考えられる。

文献

1. 北河徳彦: 小児重症筋無力症に対する、胸骨吊り上げ式縦隔鏡下拡大胸腺摘出術: 日本小児外科学会雑誌、48(2), 198-203, 2012.
2. Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, Segawa M, Kimura K, Segawa M: Childhood myasthenia gravis in Japan - clinical analysis of 184 cases at Segawa Neurological Clinic for Children for 30 years. Neuro-Ophthalmology 31(5-6); 201-205, 2007.

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 当クリニック 16 例の臨床的特徴

Case	Gender	Onset of MG	Clinical type	Age of Thx	Onset-Thx duration	胸腺病理/摘出胸腺重量	Outcome
1	F	1y3m	G	25y11m	24y8m	Hyperplasia,GC+,25g	球症状
2	M	1y3m	G	14y	13y	25g	中等度眼症状
3	F	2y	G	14y6m	12y6m		軽度眼症状
4	F	2y4m	G	10y3m	7y11m		症状なし
5	F	3y	G	12y5m	9y5m	Hyperplasia-	改善
6	F	8y	G	24y3m	16y3m	involuted thymus	全身症状残
7	F	8y2m	G	8y5m	3m		改善
8	F	9y	G	11y3m	2y3m	Hyperplasia,GC++,42g	不明
9	M	8y6m	G	11y5m	2y1m	Hyperplasia,60g以上	完全寛解
10	F	9y9m	G	10y9m	1y	Hyperplasia,35g	中等度眼症状
11	F	10y5m	LG	14y5m	4y		軽度眼症状
12	F	11y	G	12y1m	1y1m	Hyperplasia-,tumor-,16g	著効
13	F	12y	G	13y5m	1y5m		neck weak
14	M	13y	G	14y4m	1y4m	Hyperplasia,49g	完全寛解
15	F	14y4m	G	16y3m	1y11m	Hyperplasia	症状なし
16	F	17y	G	31y5m	14y5m	Hyperplasia	neck weak±

表 2 神奈川こども医療センター11 例の臨床的特徴

Case	Gender	Onset of MG	Clinical type	Age of Thx	Onset-Thx duration	胸腺病理/摘出胸腺重量	Outcome
17	M	1y3m	O	4y	2y	Hyperplasia-,10.6g	軽度残
18	F	1y3m	LG	11y	10y	Nodular hyperplasia,55g	著効
19	M	1y	O	12y	11y	Hyperplasia-,25g	下垂消失
20	F	2y	O	5y	3y	Hyperplasia-,22g	軽度残
21	M	2y	O	5y	3y	Hyperplasia-,67g	下垂消失
22	M	2y	O	12y	10y	Hyperplasia-,19.5g	下垂消失
23	F	3y7m	O	19y	15y	Atrophic,33g	無効
24	F	3y	O	13y	10y	Hyperplasia-	下垂消失
25	F	4y	O	4y	1y未滿	Hyperplasia-,11g	著効
26	F	13y	G	13y	1y未滿	Moderate hyperplasia,26g	筋力改善
27	M	15y	O	15y	1y未滿	Hyperplasia-	下垂消失

表 3 発症年齢、Thx 年齢とその効果 (平均±1SD)

	発症年齢(歳)	Thxの年齢(歳)	発症-Thxの期間(年)
完全寛解・ほぼ消失(16)	7.09±5.76	12.09±6.15	5.05±4.81
軽度眼症状残(4)	4.81±4.86	11.31±5.46	6.5±5.22
中等度眼症状残(2)	5.5±6.01	12.38±2.30	7.0±8.49
無効・全身症状残(4)	6.21±4.77	20.65±5.65	14.33±9.62

表 4 術前・術後の抗 AChR 抗体値
(nmol/l)

Case	術 前	術 後				
		3か月	1年	3年	5年	10年
1	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2		<0.2
2	2.1		3.5			
3	不明			<0.2	<0.2	
4	<0.2			<0.2		
5	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.2	<0.7
6	<0.2					
7	120	23				
8	243	127				
9	127	72.2		30		
10	580	190	98	82	45	
11	不明					0.3
12	95	16.4	12	10	7.2	
13	不明		6.9	<0.2	<0.2	2.1
14				4.81	3.75	2.6
15	26.4	15.7	7.07	2.92	4.06	29.7
16	13	3.7	3.1	5.6	3.7	44
17	7.3					
18	0.5					
19	6.5	5.2				
20	1					
21	0.7					
22	0.7					
23	0.4	0.9				
24	0.6		0.5			
25	<0.2					
26	2800			750		
27	2.4			1.6		

抗アセチルコリン受容体抗体が陰性化した重症筋無力症症例の検討

研究分担者 藤井義敬¹⁾

共同研究者 設楽将之¹⁾

研究要旨

我々は近年、重症筋無力症（MG）における抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体についての研究を重ねてきた。今回は抗 AChR 抗体陽性にて MG と診断された患者で、治療経過において抗 AChR 抗体が陰性化した症例について検討を行った。199 例の MG 患者のうち 4 例で抗体が陰性化した。治療前の抗 ACh-R 抗体値はいずれも 1nM/L 以下であった。4 例中 1 例で、抗体は陰性ながらも症状の大きな変動を認めた。抗 ACh-R 抗体により症状の変動があるものの、測定感度以下なので陰性となっていると考えられた。

研究目的

重症筋無力症の患者の殆どが抗 AChR 抗体が陽性となり、病勢によって、その抗体価は変動する。治療経過において、まれに抗 AChR 抗体が陰性化することがあり、その症例について考察を行う。

研究方法

1999 年 10 月から 2012 年 9 月の間に抗アセチルコリン受容体抗体陽性の重症筋無力症にて名古屋市立大学、腫瘍・免疫外科を受診したのは 198 例。胸腺腫合併例は 73 例、非合併例 116 例、その他 9 例。そのうち、抗 AChR 抗体が陰性化した症例は 4 例であり、これについて検討を行う。また 2005 年 1 月以降の手術症例について、術前後の抗 AChR 抗体価の推移についても検討を行った。

(倫理面への配慮)

研究対象となる個人のプライバシーを保護し人権を擁護している。

研究結果

①治療経過中に抗 AChR 抗体が陰性化した症例

<症例 1>

59 歳男性。2000 年頃より複視自覚。2003 年に他院にて MG と診断。2004 年 7 月当科紹介受診。初診時抗 AChR 抗体価 0.6 nmol/l。マイテラーゼにて症状のコントロール難しく 2005 年 3 月拡大胸腺摘出術施行、胸腺腫は認めなかった。術後も症状安定せず、6 月よりプレドニゾロン開始。10 月にステロイドパルス施行、11 月に抗 AChR 抗体陰性化するも、症状不安定にて 2006 年 6 月ステロドパルス 2クール施行。12 月に抗体陽性となり症状悪化したため、2007 年 3 月ステロドパルス 2クール施行。4 月に再度抗体陰性化したものの、症状安定せず、6 月よりプログラフの投与を開始した。現在まで抗 AChR 抗体価は陰性を保っているものの、症状は増悪寛解を繰り返しており、適宜プレドニゾロン、タクロリムスの調節を行っている。

1) 名古屋市立大学医学部 腫瘍・免疫外科

<症例 2>

33 歳女性。2005 年 1 月他院にて前縦隔腫瘍指摘され当科紹介。初診時抗 AChR 抗体価 0.6 nmol/l にて潜在型 MG 指摘。CT 生検にて胸腺腫と診断。2005 年 2 月拡大胸腺摘出術施行。2005 年 6 月より抗体陰性化。現在まで投薬なしで無症状で経過している。

<症例 3>

10 歳女性。2006 年 3 月より複視自覚、4 月他院にて MG と診断。5 月当科紹介。初診時抗 AChR 抗体価 0.4 nmol/l。プレドニゾン開始し症状軽快、抗体も陰性化。プレドニゾンは減量の後に中止。

<症例 4>

36 歳男性。2009 年 3 月複視、眼瞼下垂自覚、他院にて MG と診断。11 月当科紹介。初診時抗 AChR 抗体価 0.7 nmol/l。2010 年 1 月拡大胸腺摘出術施行、胸腺腫は認めなかった。術後も眼瞼下垂改善せず、7 月よりプレドニゾン開始。12 月より抗体陰性化、眼瞼も改善。プレドニゾンは継続しているが抗体価は陰性を保っている。

②手術前後の抗 AChR 抗体価の推移

2005 年 1 月より 2012 年 9 月まで当科で胸腺腫または重症筋無力症にて拡大胸腺摘出術を施行したものは 60 例。胸腺腫合併例が 40 例、非合併例は 20 例であった。術前の抗 AChR 抗体価の平均値は胸腺腫合併例で 33.9 nmol/l、非合併例で 63.2 nmol/l。術後の抗体価の平均値は胸腺腫合併例で 18.6 nmol/l、非合併例で 31.8 nmol/l であった。胸腺腫非合併例の方が手術による抗体価が低下する傾向にあった。

考察

抗 ACh-R 抗体が陰性化した症例に関しては、症例 1 が特に興味深い。拡大胸腺摘出術後、抗体価は陰性となっていたが、症状の変動があり、そのコントロールのためにステロイドパルス療法や免疫抑制薬(タクロリムス)の投与を要した。やはり抗 ACh-R 抗体により症状の増悪軽快があるものの、測定感度以下なので陰性となっていると推察される。

結論

1. 治療により抗 ACh-R 抗体が陰性化する症例は存在する (約 2%)。
2. これらの症例の治療前の抗 ACh-R 抗体値はいずれも 1nM/L 以下であった。
3. 抗体が陰性化した例においても測定感度以下の抗体が存在する可能性がある。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

金沢大学附属病院における2012年上半期の重症筋無力症患者抗アセチルコリン受容体抗体価の上昇現象

研究分担者 吉川弘明¹⁾

共同研究者 岩佐和夫²⁾、小野賢二郎²⁾、濱口 毅²⁾、篠原もえ子²⁾、
佐村木美晴²⁾、中村裕之³⁾、山田正仁²⁾

研究要旨

2011年暮れから2012年初夏にかけて、金沢大学附属病院に通院中の重症筋無力症患者において臨床症状の増悪するケースや抗アセチルコリン受容体抗体価が上昇する症例が増えた。この研究は、今回認めた現象に影響した因子を明らかにし、この現象の原因について推考することを目的とした。抗体価上昇に影響する因子として、発症時の年齢が高齢であること、胸腺腫非合併例では胸腺摘除術が未施行であること、胸腺摘除術施行例ではステロイド服用のないことが示された。高齢発症者では環境因子に応答する免疫機序を有し抗体上昇が誘導された可能性が考えられ、胸腺摘除術やステロイド服用に関しては抗体上昇が誘導される環境下ではそれを抑制する可能性が示唆された。

研究目的

2011年暮れから2012年初夏にかけて、当院に通院中の重症筋無力症(MG)患者において臨床症状の増悪するケースや抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体価が上昇する症例が増えた。この間に治療内容の変更を行ったことはなく、抗体測定法が変更になったこともない。これらの現象は、ほぼ同時期に集中していたことから、この現象の原因について何らかの環境因子が背景にあることが考えられた。この研究は、当院に通院中のMG患者全体で臨床症状、治療内容、抗AChR抗体価の推移を調査、患者背景について解析し、今回認めた現象の原因について推考することを目的とした。

研究方法

当院通院中で9ヶ月以上経過を迫えるMG患者54例を対象とした。男性21例(平均年齢58.8歳;15-83歳)、女性33例(平均年齢53.7歳;22-83歳)、調査期間は2010年9月1日から2012年8月31日までの24ヶ月とし平均観察期間は22.6ヶ月であった。患者の年齢、発症年齢、観察期間中に測定された抗AChR抗体価、胸腺腫の有無、胸腺摘除術の有無、治療内容(2012年1月現在)を調査した。抗体価の推移を相対的に評価するため、2010年9月から2012年6月までの期間で認めた各個人の測定値の最高値を1、最低値を0となるように計算し解析を行った。抗体価上昇の定義は、2010年9月から2012年3月までの抗体価を回帰分析し、2012年1月から6月までの間の抗体価の少なくとも一つが外れ値となった場合、抗体価上昇ありと判断した。解析はSPSS ver. 19を用いて、Student's t-test、 χ^2 乗検定(Fisher's Exact検定)、Fisher's 多重比較検定、ロジスティック解析を行った。

1) 金沢大学 保健管理センター

2) 金沢大学 脳老化・神経病態学

3) 金沢大学 環境生態医学・公衆衛生学

(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学医学倫理審査委員会の承認を得て行った。

研究結果

2012年3月から2012年5月までのMG患者の抗AChR抗体価は観察期間の他の時期と比較して統計学的に有意に上昇していた。抗体上昇あり群と抗体上昇なし群の平均年齢は60.8歳±14.8歳と48.2±18.2歳であり抗体上昇群で有意に高齢であった($p=0.007$)。発症年齢は51.8±16.3歳および36.7±16.歳であり、発症年齢も抗体上昇群で有意に高齢であった($p=0.002$)。男女比、通院期間、胸腺腫の有無、胸腺摘除術の有無、副腎皮質ステロイド(PSL)服用の有無については両者に有意差は認めなかった。

それぞれの因子について、単変量解析および多変量解析を行ったところ、年齢は抗体上昇現象に対する有意な影響因子であった。胸腺腫、胸腺摘除術、PSL服用における多変量解析では、胸腺摘除術を行っていること(OR 0.18、95%CI 0.04-0.83)、PSL服用(OR 0.27、95%CI 0.08-0.94)が抗体上昇の抑制因子となっていた。発症年齢における解析では、60歳以上のORを1とした場合、40歳以下の発症が抗体上昇の抑制因子となっていた。(30歳以下 OR 0.06、95%CI 0.01-0.61、31-40歳 OR 0.07、95%CI 0.01-0.84)。胸腺腫、胸腺摘除術、PSL服用におけるサブ解析では、非胸腺腫MGでは胸腺摘除術を施行していることが抗体上昇抑制因子となり(OR 0.19、95%CI 0.04-0.85)、胸腺腫を含めた胸腺摘除術施行例ではPSL服用が抑制因子となっていた(OR 0.17、95%CI 0.04-0.79)。

考察

2012年1月から2012年6月の期間に当院

に通院中のMG患者で認めた抗AChR抗体価が上昇する現象は、ほぼ同時期に集中していたことから、何らかの環境因子が背景にあることが考えられた。発症年齢が高齢であることが抗体上昇に影響しており、高齢発症MGでは環境因子に応答する免疫機序を有している可能性が考えられた。Somnier (Neurology, 2005)は、高齢発症MGの増加は環境因子が関与している可能性を示し、若年発症MGと発症機序が異なることを指摘している。今回の解析では、胸腺摘除術やPSL服用も抗体上昇を抑止する因子であった。環境因子に関連する免疫機序を考える上で興味ある所見であった。今回の調査では、観察期間が短かったため疫学的な解析が十分できなかった。今後、観察期間を延ばし検討することや環境因子に関する調査を行い、今回認めた現象の原因について追及していく予定である。

結論

1. 当院に通院中のMG患者において2012年上半期に抗AChR抗体価が有意に上昇する現象が認められた。
2. 抗体価が上昇した群は発症年齢が有意に高く、抗体上昇のリスクに関与した可能性がある。
3. 抗体価上昇が誘導される状況となった場合 1) 発症年齢が高齢 2) 胸腺腫非合併例では胸腺摘除術が未施行 3) 胸腺摘除術施行例ではPSL服用のないことが抗体上昇のリスクになる可能性が示された。

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

神経型ニコチン性アセチルコリン受容体を標的とする自己免疫疾患の病態

-抗 $\alpha 3$ サブユニット抗体による受容体機能障害作用-

研究分担者 吉川弘明¹⁾

共同研究者 小林星太^{1,2)}、横山茂³⁾、光本泰秀²⁾、室山明子²⁾、岩佐和夫⁴⁾、山田正仁⁴⁾、丸田高広⁵⁾

研究要旨

神経型ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) $\alpha 3$ サブユニットに対する自己抗体は、重篤な自律神経障害を誘発することが明らかとなっている。しかし本自己抗体による病態形成機序は不明である。そこで我々は、 $\alpha 3$ サブユニットより構成されるnAChRを安定過剰発現させたヒト胎児腎臓由来培養細胞HEK293に対して、ラット由来抗 $\alpha 3$ 抗体を処置して受容体機能障害の機序を検討した。その結果、抗体は細胞表面に発現する $\alpha 3$ への結合とエンドサイトーシスを誘起した。さらに、細胞表面に発現する機能性nAChRが減少した。以上の結果より、抗 $\alpha 3$ 自己抗体が神経節におけるシナプス伝達障害を引き起こすことで、臨床症状が発現している可能性が示唆された

研究目的

神経型ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR) $\alpha 3$ サブユニットに対する自己抗体は傍腫瘍性神経症候群の原因抗体と考えられている¹⁾。特に Autoimmune autonomic ganglionopathy (AAG) 患者では約 50%が本自己抗体陽性であり²⁾、自律神経症状への関与が強く疑われている。しかし、本自己抗体に関する病態形成機序は不明である。これまでに我々は、患者血清中から本自己抗体を検出する方法の確立に取り組んできた。また、本自己抗体が細胞表面に発現する $\alpha 3$ サブユニットを細胞内へ移行させる事実を

確認した³⁾。そこで今回はさらに、 $\alpha 3$ サブユニットの細胞外領域を認識するラット由来モノクローナル抗体を用いて、抗体が細胞表面受容体の局在や機能に及ぼす影響を検討した。

研究方法

まず遺伝子導入法により、 $\alpha 3$ と $\beta 4$ サブユニットを安定過剰発現する HEK293 細胞 (HEK293- $\alpha 3\beta 4$) を作製した。この HEK293- $\alpha 3\beta 4$ 細胞に対して $\alpha 3$ サブユニットの細胞外領域を認識するラット由来モノクローナル IgG 抗体を処置した。細胞内のラット IgG 及び $\alpha 3$ サブユニットの局在は免疫蛍光法で観察した。また、抗体の細胞内移行におけるエンドサイトーシスの関与を確認するために、IgG と初期エンドソームのマーカータンパク Early endosome antigen1 (EEA1) の二重染色を行った。細胞

1) 金沢大学保健管理センター

2) 北陸大学大学院

3) 金沢大学医薬保健研究域・医学類脳細胞遺伝子学分野

4) 金沢大学大学院 脳老化・神経病態学

5) 金沢西病院 神経内科

表面に残存するラット抗体や $\alpha 3$ サブユニットは cell-surface ELISA により定量した。また、ニコチン刺激で誘発される細胞内カルシウムイオン濃度変化は、蛍光色素 Fluo-3 AM を用いて検討した。

研究結果

HEK293- $\alpha 3\beta 4$ 細胞をラット抗体で4°C、30分間処置した場合、IgGは細胞表面に局在した。一方37°Cで処理した場合、IgGは細胞内に顆粒状に蓄積し、さらに $\alpha 3$ サブユニット及びEEA1と局在が一致した。また、cell-surface ELISAにより、抗体処置30分後には細胞表面の $\alpha 3$ サブユニットが約60%減少することが分かった。Fluo-3による解析では、ニコチン刺激により誘発される細胞内カルシウムイオン濃度の上昇が抗体処置により有意に低下した。

結論

$\alpha 3$ サブユニットの細胞外領域を認識する抗体は、細胞表面に発現する $\alpha 3$ サブユニットへ結合した後、エンドサイトーシスを誘発した。その結果、細胞表面の受容体数が減少し、シナプス伝達障害とそれに起因す

る臨床症状が誘発される可能性が示唆された。

文献

1. Vernino, S., Adamski, J., Kryzer, T.J., Fealey, R.D., Lennon, V.A., 1998. Neuronal nicotinic ACh receptor antibody in subacute autonomic neuropathy and cancer-related syndromes. *Neurology*. 50, 1806-1813.
2. Vernino, S., 2008. Neuronal acetylcholine receptor autoimmunity. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1132, 124-128.
3. Kobayashi, S., Yokoyama, S., Maruta, T., Negami, M., Muroyama, A., Mitsumoto, Y., Iwasa, K., Yamada, M., Yoshikawa, H. 2013. Autoantibody-induced internalization of nicotinic acetylcholine receptor $\alpha 3$ subunit exogenously expressed in human embryonic kidney cells. *J. Neuroimmunol.* in press.

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