

stimulation などの重要な pitfall への対処を含む、技術的側面についての議論をあらかじめ十分に行った。各検査法でおよそ 20 個の電位ないし電位ペアを記録し、個々の mean consecutive difference (MCD) 値と、各個人での mean ないし median MCD 値を求めた。正常値については、outlier 法による個々の MCD のカットオフ値と mean/median MCD のカットオフ値を計算した。前者については MCD の 90 パーセンタイル値を  $\text{rank } K = (N+1) * 0.9$  の式で求め、その +2 SD などから計算した。

また、検査結果の施設間差を主要 4 施設を対象に、MCD 90 パーセンタイル値について、一元配置分散分析法ないし Kruskal-Wallis 検定を用いた独立多群の差の検定、及び Bartlett 検定を用いた分散の均一性の検定を行った。

(倫理面への配慮)：各参加施設において、事前に倫理委員会の承認を得た。検査にあたっては被検者に研究目的方法を説明し同意を得た。

## 研究結果

個々の MCD についての +2 SD によるカットオフ値 ( $\mu\text{s}$ ) は、EDC-V 53.5, EDC-S 52.7, FRO-V 52.3, FRO-S 46.5 であった。

Mean MCD の同様のカットオフ値は、それぞれ 35.4, 30.3, 30.2 および 28.3  $\mu\text{s}$  であった。また、全 5036 電位中 8 電位 (0.16%) で blocking を認めた。

施設間差については、平均値の施設間差は見られなかったが、EDC-V を除く 3 検査については分散について有意な施設間差が認めら

れた。ここで一般に熟練検者の管理下の施設程、MCD 90 パーセンタイル値の分散が大きい傾向があった。EDC-V は施設間有意差がなく、最も信頼できるデータと考えられた。

## 考察

本研究で提出された正常値は、Kouyoumdjian and Stålberg が近年精力的に発表しているものに比べて、カットオフ値が明らかに高かった。しかし、SFEMG 針を用いた従来の正常値とはむしろよく一致していた。追加検討で、熟練検者程高い MCD 値や blocking を採用している可能性が考えられた。この理由を以下のように考察した。

CN 針は従来の SFEMG に比べて固定がやや難しく、一瞬でも記録を躊躇するとその電位は永遠に失われる確率が高い。健常者では正常電位が観察されるべきという予断があると、観察された jitter の増大や blocking が技術的な pitfall かどうか十分に自信が持てない検者は、そこで逡巡するうちに電位が容易に失われる可能性がある。重要なのは、MG が疑われる患者においては検者は喜んでそのような異常電位を採用するであろうということである。

## 結論

CN 針を用いた SFEMG 検査の正常値を構築した。従来の研究との違いや施設間差の原因について考察した。

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

## IgG4 関連ニューロパチーの臨床病理学的特徴

研究分担者 祖父江元<sup>1)</sup>

共同研究者 大山健<sup>1)</sup>、小池春樹<sup>1)</sup>、飯島正博<sup>1)</sup>、橋本里奈<sup>1)</sup>、富田稔<sup>1)</sup>、川頭祐一<sup>1)</sup>、  
佐藤啓<sup>2)</sup>、中村栄男<sup>2)</sup>

### 研究要旨

IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤および線維化像と血清 IgG4 高値を持つ疾患群である。この病態は、2001 年に自己免疫性膵炎においてはじめて報告され、現在では他の様々な臓器においても確認されている。今回、我々は IgG4 関連ニューロパチー 5 例について臨床病理学的特徴の検討を行った。臨床像は、数か月から数年の経過で進行し、下肢遠位優位の運動感覚障害を呈する多発単神経炎で発症する傾向にあった。血液検査上は、血清 IgG4 の上昇に加え、IgG や CRP の上昇や血沈の遅延を認めた。神経伝導速度では、下肢優位に CMAP、SNAP の低下していた。腓腹神経生検では、有髄線維の低下、軸索変性像の出現を認め、神経上膜の炎症細胞ならびに IgG4 陽性形質細胞の浸潤像、線維化、血管の閉塞や破壊像がみられた。ステロイドの投与にて神経症状が改善した。IgG4 関連ニューロパチーの機序としては、炎症細胞浸潤による血管の閉塞や線維化による絞扼が考えられた。IgG4-RD は末梢神経障害をきたす疾患の鑑別の一つとして考慮すべきである。

### 研究目的

IgG4 関連疾患(IgG4-related disease: IgG4-RD)は、組織における IgG4 陽性形質細胞浸潤および線維化像と血清 IgG4 高値を持つ疾患群である。この病態は、2001 年に自己免疫性膵炎においてはじめて報告され、現在では、涙腺・唾液腺、腎、胆管等のさまざまな臓器において認められることが知られている。しかしながら、現在までのところ末梢神経障害に

関する報告はない。我々は、IgG4 関連ニューロパチーを経験し、報告した<sup>1)</sup>。IgG4-RD における末梢神経障害について、多数例での検討を行った。

### 研究方法

血清 IgG4 高値を伴う末梢神経障害を呈した 5 症例の臨床経過、検査・病理所見、予後について後方視的に検討を行った。IgG4-RD の診断には「IgG4 関連疾患 包括診断基準 2011」を用いた<sup>2)</sup>。

---

1) 名古屋大学医学部神経内科

2) 名古屋大学医学部附属病院病理部

## 研究結果

(1)対象：対象となった症例は5例で、平均年齢は65.6±11.7歳(54-86)、男性が4名、女性が1名であった。

(2)臨床症候・所見：数か月から数年の経過で進行し、運動感覚障害を呈する多発単神経炎で発症する傾向にあった。筋力低下および感覚障害は下肢遠位に強く、温痛覚、振動覚の低下が主体であった。

(3)血液検査：血清IgG4値の上昇に加え、IgG、IgA、CRPの上昇や血沈の遅延を認めた。

(4)神経伝導速度：下肢優位にCMAP、SNAPの低下がしていた。

(5)腓腹神経病理：有髄線維の低下とともに、軸索変性像の出現を認め、神経上膜の炎症細胞ならびにIgG4陽性形質細胞の浸潤像、線維化、血管炎がみられた。

(6)予後：ステロイドの投与により神経症状ならびにIgG4値の改善が得られた。

## 考察

血清IgG4高値および腓腹神経生検にて線維化を伴うIgG4陽性形質細胞の浸潤を認め、これまで他の臓器にて報告されてきたIgG4-RDの特徴と合致していた。多発単神経炎の臨床症状を呈する症例が多くみられ、IgG4関連ニューロパチーの機序は、炎症細胞浸潤による血管の閉塞や線維化による絞扼が考えられた。IgG4関連ニューロパチーでは、他のIgG4-RDと同様に、ステロイドへの反応

性も良好であり、血清IgG4値とともに臨床症状の改善も得られた。そのため、IgG4関連ニューロパチーに対しても、ステロイドを用いた治療を行う必要があると考える。

## 結論

IgG4関連ニューロパチーを報告した。多発単神経炎、遠位優位の運動感覚障害をきたす軸索変性性ニューロパチーを呈する傾向にあった。IgG4-RDは末梢神経障害をきたす疾患の鑑別の一つであると考えられる。

## 文献

1. Ken Ohyama, et al. IgG4-related neuropathy: A case report. Arch Neurol. In press.
2. Umehara H, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. Mod Rheumatol. 2012;22(1):21-30.

## 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

## TAG-1 ノックアウトマウスにおける EAN 誘導による軸索脆弱性の検討

研究分担者 祖父江元

共同研究者 飯島正博、大山健、橋本里奈、富田稔、川頭祐一、小池春樹

### 研究要旨

我々はこれまでに、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIPD) における一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) 解析から、軸索と髄鞘の両者に分布する TAG-1 が経静脈的免疫グロブリン療法 (intravenous immunoglobulin, IVIg) に対する治療反応性に関連性を有する結果を報告した。今回は TAG-1 ノックアウト (knock out, KO) マウスの表現型解析とともに、本マウスに実験的自己免疫性神経炎 (experimental autoimmune neuritis, EAN) を誘導した際の表現型と軸索障害に着目した特徴を臨床病理学的に検討した。なお EAN の誘導には野生型に対しては軸索障害をきたさないよう末梢神経に特異的に分布する P0 由来のペプチドを野生型 (wild type, WT) ならびに TAG-1 ノックアウトに投与した。投与後の cage activity, rotarod analysis からは TAG-1 KO で WT に比べて顕著な運動障害が確認された。また坐骨神経における病理所見は WT では特異的な所見には乏しかった一方、TAG-1 KO では軸索変性所見を疑う所見が顕著に認められた。これらの結果より TAG-1 は脱髄の病態を誘導した際に軸索障害の合併をきたす可能性が高いことが示唆された。

### 研究目的

炎症性末梢神経疾患である CIPD は、慢性進行性もしくは再発性の臨床経過を特徴とする脱髄疾患であり、確立された治療には副腎皮質ステロイド薬、経静脈免疫グロブリン療法 (IVIg)、血漿浄化療法があり、これらの中で IVIg は国内外ともに第一選択薬の位置にある。ただしこれらのいずれもほぼ同様の割合で反応の乏しい症例群

(non-responder) が存在することが知られている。治療反応性に関する病態の解明は難治例の予測や新規治療法の開発に有用と

考えられる。本研究では軸索-髄鞘間の相互連絡を担う TAG-1 に着目し、TAG-1 欠損による影響の解析と、炎症性脱髄性ニューロパチーを誘導した際の軸索脆弱性の可能性を解析した。

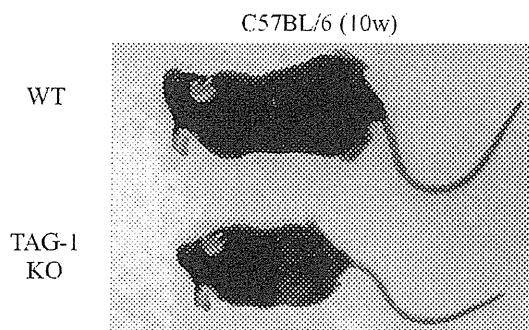
### 研究方法

C57BL/6 マウスに pertussis toxin の経静脈的投与とともに、完全フロイントアジュバントと P0 ペプチド (180-199) を皮下に投与した。なお対象マウスの週齢は 8-15 週、TAG-1 KO 18 例 (male 9 例, female 9 例) と WT 8 例 (male 5 例, female 3 例) とした。これらについて継時的に rotarod analysis,

cage activity による運動機能、sciatic nerve における神経伝導検査と病理所見（エポン包埋トルイジンブルー染色）を EAN 誘導 WT と TAG-1 KO について評価した。

## 研究結果

TAG-1 KO 個体は凍結胚の仮腹への移植と、通常の交配繁殖の両者を試みたが、いずれも KO の出生比率はメンデル比より著明に低かった。なお体格のバランス異常や奇形はないものの、体重は顕著に TAG-1 KO で小さい傾向を示した。



また EAN 誘導後の運動機能障害の比較では、TAG-1 KO は rotarod (post-EAN, WT:127.2 sec, TAG-1 KO: 33.9 sec), cage activity (post-EAN, WT: 4,709/12h, TAG-1 KO: 3,269/12h), foot print analysis のいずれも WT より高度の運動障害を示した。また clinical score も TAG-1 KO は WT に比べて重症化の傾向を示した。

EAN 誘導後の病理所見は WT ではエポン包埋トルイジンブルー染色、HE のともに特徴的な変化が乏しい一方、TAG-1 KO では軸索萎縮ならびに軸索変性とともに、WT より高度の脱髄所見が示唆された。なお、ときほぐし標本でも軸索障害が示唆された。

さらに EAN 誘導後に施行した sciatic nerve の電気生理所見は、TAG-1 KO で振幅

の低下が示唆され、前述の病理所見に矛盾しない結果が示された。

## 考察

TAG-1 KO マウスでは、同じく juxtaparanod に発現する Kv channel の分布異常を伴うことが過去に報告されている。今回の TAG-1 KO への EAN 誘導により、WT と比較して臨床的増悪と電気生理・病理所見から軸索障害の顕在化が認められたことは、本分子が軸索機能に関わるとともに欠損が軸索脆弱性に影響する可能性が示唆された。

## 結論

TAG-1 は胎生期に機能を有するとともに、出生後は炎症性脱髄の誘導等の障害に対する軸索機能の維持に関与する可能性が示された。今後も客観的な評価系を用いて解析を進めていく予定である。

## 文献

- 1: Iijima M, Tomita M, Morozumi S, et al. *Neurology*. 2009;73:1348-52.
- 2: Poliak S, Salomon D, Elhanany H, et al. *J Cell Biol*. 2003;162:1149-60.
- 3: Yu S, Duan RS, Chen Z, et al. *J Neuropathol Exp Neurol*. 2004;63:120-8.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 抗ミトコンドリア抗体陽性/原発性胆汁性肝硬変合併筋炎症例における心合併症に関する検討

研究分担者:清水 潤1)

共同研究者:○ 前田 明子1)2), 肥田 あゆみ1), 上坂 義和2)

### 研究要旨

我々は、これまでに抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例について検討を行い、本抗体陽性症例では高頻度に心臓合併症を有する(33%)ことを報告してきた。本検討では血清抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の中で心臓合併症を有する症例のサブグループ解析、心臓合併症に関する詳細な検討を行い、その臨床的特徴、病理所見の特徴およびその免疫学的機序を明らかにすることを目的とした。抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎心臓合併例では非合併症例と比較して、発症から生検までの時間が有意に長く、原発性胆汁性肝硬変およびその他の膠原病の合併が多く、筋病理所見では中心核線維、肉芽腫性炎症細胞浸潤を有意に高頻度に認め、心臓合併症例は免疫学的に特殊な一群であることが指摘された。心臓合併症を有する抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の臨床像解析では心臓合併症例では重篤な不整脈や心伝導障害を呈することが多く、高率に心臓デバイス加療やアブレーションを施行されていたが、一般的に抗ミトコンドリア抗体陽性例・肝移植後原発性胆汁性肝硬変症例では心臓合併症は稀であることが明らかとなった。また、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では骨格筋発症後、抗免疫治療未施行経過中に心臓合併症が出現する例が多いことが明らかとなった。以上より、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎での心臓合併症発症の背景に存在する免疫学的機序として、抗ミトコンドリア抗体以外の自己抗体や活性物質が関与、患者側因子の免疫反応性も考慮すべきと考えられた。

### 研究目的

抗ミトコンドリア抗体は血清自己抗体の1つであり、原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis:PBC)の患者血清に高率に出現することが知られている。抗ミトコンドリア M2 抗体の主要対応抗原は、ミトコンドリア内膜蛋白に存在する、ピルビン酸脱水素酵素複合体の E2 成分で

あり、分枝鎖 2-オキソ酸脱水素酵素複合体の E2 成分、2-オキソグルタル脱水素酵素の E2 成分が同定されている(1)。

---

1) 東京大学医学部 神経内科

2) 虎の門病院 神経内科

我々は、これまでに筋炎連続症例から抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例 24 例を抽出後、抗体陰性筋炎症例 188 例と比較し、本抗体陽性症例では慢性経過をとり、筋力低下は軽微であるが、筋萎縮を呈する例が多く(54%)、心臓合併症を有する症例が有意に高く(33%)、筋病理所見では肉芽腫性変化を有する例が多い(25%)ことを報告した(2)。

本検討では、血清抗ミトコンドリア抗体陽性の中で心臓合併症を有する症例のサブグループ解析を行い、その臨床的特徴、病理所見の特徴を明らかにすることを目的とした。また心臓合併症を有する抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の臨床像を解析し免疫学的機序の背景を明らかにすることを目的とした。

## 研究方法

1996 年から 2011 年までに筋生検を施行され、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎または原発性胆汁性肝硬変合併筋炎連続症例 26 例を対象とした。臨床所見、病理所見に関して抗ミトコンドリア抗体陽性心臓合併症あり 10 例(心合併症群)を抽出し抗ミトコンドリア抗体陽性心臓合併症なし 16 例(心非合併症群)と Mann-Whitney test, Fisher's exact test を用いて統計学的比較を行った。上記 26 連続症例のうち、1 年以上の臨床情報の追跡が可能であった心臓合併症を有する 9 例に 2 症例を追加した計 11 例に関して 12 誘導心電図, ホルター心電図, 心エコー所見をもとに心臓合併症の解析を後方視的に行い、抗免疫治療, 治療反応性に関する追跡調査を行った。

また 2011 年 1 月から 2012 年 7 月に東京大学医学部付属病院での検査科抗ミトコンドリア-M2 抗体を測定された 1846 検査のうち、Index $\geq$ 7 であった症例 204 例を対象とし、電子カルテ情報より 12 誘導心電図, ホルター心電図, 心エコー所見結果を得た。

筋病理像の光顕検討は、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、免疫染色(抗 HLA class I Antigen 抗体、抗 HLA class II Antigen 抗体、抗 Leucocyte Common Antigen 抗体、抗 C5b-9 抗体(全て DAKO))を施行した。

筋炎の診断基準: Bohan & Peter の診断基準 (Bphan & Peter, 1970)を満たしかつ筋生検で①炎症細胞の浸潤像、②筋線維の壊死・再生所見、③HLA class I Antigen の筋細胞膜上での発現亢進の 3 項目のうち 1 つ以上を満たす場合に筋炎と診断した。

原発性胆汁性肝硬変の診断基準: ①血清アルカリフォスファターゼ上昇、②血清抗ミトコンドリア抗体陽性、③肝生検で非破壊性壊死性胆管炎または小葉間胆管破壊を認める、の 3 項目のうち 2 項目を満たす場合、原発性胆汁性肝硬変と診断した(Lindor et al. 2009)。

## (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

### ① 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例における心臓合併症症例のサブグループ解析

臨床所見に関しては、心臓合併症群では発症から生検までの時間が有意に長く(30±21ヶ月 vs. 15±18ヶ月;p<0.05)、PBC(60% vs. 12.5%; p<0.05)およびその他の膠原病(30% vs. 0%; p<0.05)の合併が多いという結果が得られた。また心臓合併症群では抗ミトコンドリア抗体の抗体価が高い傾向が示された(93±38 index vs. 55±40; NS)。

病理所見に関しては、心臓合併症群で中心核線維(63% vs. 20%; p<0.05)、肉芽腫性炎症細胞浸潤(60% vs. 6%; p<0.01)を有意に高頻度に認めた。

### ②心臓合併症を有する抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の臨床像解析

血清抗ミトコンドリア抗体陽性で心臓合併症を有する症例11例のうち、男性5例、女性6例であり、症状出現時年齢は54.6±5.9歳(36~66歳)、骨格筋症状発現から筋生検までの期間は32.2±21.3か月(1~24か月)、観察期間は6.4±4.9年(2~18年)であった。上室性不整脈を9例(発作性上室性頻拍1例、慢性心房細動2例、発作性心房細動1例、心房粗動5例)、心室性不整脈を4例(持続性心室頻拍1例、非持続性心室頻拍4例)に認めた。伝導ブロックは7例(1度房室ブロック1例、2度房室ブロック1例、3度房室ブロック3例、洞不全症候群1例、左脚ブロック2例、右脚ブロック2例)に認めた。左室壁運動異常は6例(びまん性3例、左室基部後壁1例、基部下壁1例、前壁中隔1例)に認めた。7例で左室駆出分画低下が50%未満であった。7例で

観察期間中に心臓デバイス術またはアブレーションを施行されていた(63.6%)。

心臓合併症出現と骨格筋症状出現の時間経過に関しては、4例で心臓合併症が骨格筋症状発症と同時に、5例で骨格筋症状発症後に、2例で骨格筋症状発症前に指摘された。骨格筋症状出現と心臓合併症出現の間隔は2~6年であった。

また11例中10例で抗免疫療法が施行されていない、もしくは副腎皮質ホルモン少量投与下で新たな心臓イベントが出現していた。

### ③一般的な抗ミトコンドリア抗体陽性例、肝移植後例での心臓合併症の頻度

東京大学病院検査部で1.5年間に抗ミトコンドリアM2抗体を測定した1486症例のうち、抗体価上昇を認めた204例では、房室ブロック0例(0%)、上室性頻拍1例(0.5%)、心室性頻拍1例(0.5%)であり、心臓デバイス加療は2例(0.98%)で施行されていた。また肝移植後原発性胆汁性肝硬変40例においては、房室ブロック、上室性頻拍、心室性頻拍は1例も認めず、心臓デバイス加療を施行されていた症例は0例(0%)であった。

### 考察

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例における心臓合併症の有無によるサブグループ解析結果から、心臓合併症群で高頻度に認める臨床的所見、病理所見が明らかとなった。このことより抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎のうち心臓合併症群では抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の中でも免疫学的に特殊な一群である可能性が示され、抗ミトコンド



ア抗体のみでは無い何らかの免疫機序の異常が存在する可能性が考えられた。

心臓合併症を有する抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例の臨床像解析からは、心合併症例では重篤な不整脈や心伝導障害を呈することが多く、高率に心臓デバイス加療やアブレーションを施行されていることが明らかとなった。しかし不整脈、伝導障害、デバイス加療の頻度は一般的な抗ミトコンドリア抗体陽性症例では非常に稀であり、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎症例では一般的な抗ミトコンドリア抗体陽性症例、肝移植原発性胆汁性肝硬変症例よりも重篤な心臓合併症を呈する可能性が示された。このことより、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎で重篤な心臓合併症を生じる因子として抗ミトコンドリア抗体以外の自己抗体や活性物質が関与している可能性、患者側因子の免疫反応性(HLA など)も考慮すべきと考えられた。

また、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では骨格筋発症後、抗免疫治療未施行経過中に心臓合併症が出現する例が多いことが明らかとなった。副腎皮質ホルモン投与で心イベント発症を防げる可能性に関しては更なる検討が必要である。

## 結論

抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎心臓合併例は臨床所見、病理所見で心臓非合併例とは異なる特徴を有し特殊な一群である可能性が指摘された。また一般的に抗ミトコンドリア抗体陽性例・肝移植後原発性胆汁性肝硬変症例では心臓合併症は稀であることが明らかとなった。以上より抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎での心臓合併症発症には抗ミトコンドリア抗体以外の自己抗体や活性物質、患者側因子の免疫反応性も考慮すべきと考えられた。副腎皮質ホルモン投与で心イベント発症を防げる可能性に関しては更なる検討が必要である。

## 文献

- (1)Gershwin ME, et al. Hepatology. 1988;8:147-151
- (2)Maeda MH, et al. Brain. 2012; 135: 1767-1777

## 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

## 悪性腫瘍合併筋炎の病理組織学的特徴に関する検討

研究分担者 清水 潤<sup>1)</sup>

共同研究者 肥田あゆみ<sup>1)</sup>、前田明子<sup>2)</sup>、辻省次<sup>1)</sup>

### 研究要旨

悪性腫瘍合併筋炎の疫学検討及び病理組織学的特徴の検討を行った。炎症性筋疾患 (IIM) のうち 25% に悪性腫瘍があり、IIM 発症前後 3 年以内の合併例はそのうち 75% であった。IIM 発症前後 3 年間に悪性腫瘍が指摘された症例では、補体 MAC の小血管への濃い沈着と筋線維内空胞化所見を同時に有する割合が有意に高かった。筋線維の空胞様変性所見は、MAC の出現に伴い見られ、単独では認められなかった。この空胞変性所見は MAC に強く相関する所見であると考えられ、小血管への補体沈着による血管破壊に伴う筋線維梗塞などの機序が想定された。

### 研究目的

我々は昨年の本班会議において、219 例の炎症性筋疾患 (IIM、筋病理学的に証明された症例) において、①悪性腫瘍合併率は 28% であり、②悪性腫瘍の臓器では胃、乳房、組織型では腺癌が多いこと、③典型的皮疹の合併率は高く、膠原病の合併頻度が低い、ということを指摘した。本年度は症例数を更に増やした上で疫学的検討を行うとともに、悪性腫瘍合併筋炎の筋病理組織学的特徴について検討した。

### 研究方法

臨床チャートを後方視的に解析し、筋炎発症以前の悪性腫瘍の既往、及び筋炎発症後の悪性腫瘍発見の有無を調べ、悪性腫瘍合併例について筋炎発症と腫瘍発見の時間関係を把握。悪性腫瘍合併群と非合併群で臨床像と病理像を比較検討した。筋病理像はルーチン組織化学染色、及び免疫組織化学

染色 [抗 HLA-ABC(MHC-class1), HLA-DR (MHC-class2), C5b-9(MAC), LCA (Leukocyte common antigen), CD68, CD8, CD4] を施行。炎症細胞浸潤の程度 (筋周膜/筋内鞘それぞれ評価)、壊死・再生・変性線維の頻度、筋原線維間網の構築の乱れの有無、筋線維細胞質内の空胞変性の有無、perifascicular atrophy(PFA)の有無、CD8 陽性リンパ球の非壊死筋線維内への浸潤像の有無、C5b-9 (MAC) の筋内鞘小血管への沈着、MHC-classI/II 抗原の非壊死筋線維膜上への異所性発現の程度について評価した。筋生検時より 3 年以上悪性腫瘍がないことを確認済の症例 144 例 (悪性腫瘍非合併群) と筋炎発症と悪性腫瘍の発見または再発の期間が 3 年以内の症例 71 例 (悪性腫瘍合併群) について各病理項目について比較検討を行った。各病理項目について 2 群間の比較には Fisher 検定を用いた。P<0.05 を有意差ありと判定した。

1) 東京大学神経内科

2) 虎の門病院神経内科

## 研究結果

### 結果 1. 連続 364 例の profile

- ・悪性腫瘍合併例は 89/364 例 (24.5%) であり、71 例が筋炎発症または再発の前後 3 年以内に悪性腫瘍が指摘された。
- ・悪性腫瘍未確認群は 275/364 例であった。そのうち、筋生検時から起算して 3 年 (=1095 日) 以上悪性腫瘍未発見例 (悪性腫瘍非合併群) が 144 例、経過観察 3 年未満または脱落例が 131 例であった。

### 結果 2. 悪性腫瘍合併群 (71 例) と悪性腫瘍非合併群 (144 例) の筋病理像の比較

悪性腫瘍合併群では、

- ・筋周膜の血管周囲の高度の炎症細胞浸潤 (100 個以上) を呈する頻度が有意に低かった ( $P=0.04$ )。
- ・筋原線維間網の構築の乱れを呈する頻度が 71.8% で認められ、有意に高かった ( $P=0.012$ )。
- ・壊死・再生線維の頻度については有意差を認めなかった。
- ・筋内鞘小血管への C5b-9 (MAC) の濃い沈着が 43.5% で認められ、有意に高かった ( $P<0.0001$ )。
- ・筋線維内部の特徴的な空胞変性が 35.7% で認められ、有意に高かった ( $P<0.0001$ )。この特徴的な空胞変性は、補体 MAC の沈着を認める例に限定して認められ、単独では認められなかった。
- ・MHC-class I 抗原の筋細胞膜への広汎な発現亢進 (全体の 75% 以上) を呈する頻度が有意に低かった ( $P=0.039$ )。

## 考察

- ・悪性腫瘍合併例で有意に高頻度だった空胞変性は補体沈着に伴って起こり単独では出現しなかった。
- ・補体沈着 (MAC) + 空胞変性 (Vac) の症例は計 41 例認めたが、うち悪性腫瘍を有したものは 25 例 (61%) であり、この病理像を呈した場合には悪性腫瘍の検索が重要と考えられた。
- ・悪性腫瘍合併筋炎の約 4 割は筋内鞘小血管への補体沈着が関連する筋線維空胞変性が病態機序として関与すると推測される一方で、残りの 6 割に関しては臨床病理学的な特徴の把握及び筋組織破壊機序の検討が必要である。

## 結論

IIM のうち 25% に悪性腫瘍があり、IIM 発症前後 3 年以内の合併例はそのうち 75% であった。悪性腫瘍合併筋炎のうち 4 割は筋内鞘小血管に補体が沈着することによる筋線維空胞変性が病態機序として関与することが明らかとなった。

## 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

## Anti-SRP myopathy の臨床像と抗体エピトープの解析

協力班員：鈴木則宏<sup>1)</sup>

共同研究者：鈴木重明<sup>1)</sup>、桑名正隆<sup>2)</sup>、西野一三<sup>3)</sup>、林由起子<sup>3)</sup>

### 研究要旨

シグナル認識粒子 (signal recognition particle, SRP) は 7SL-RNA と 6 種類の蛋白から構成される細胞質 RNA 結合蛋白である。このうち 54 kD 蛋白 (SRP54) が重要な機能を有するものと考えられ、リボゾームとの結合で膜蛋白や分泌蛋白の N 末シグナル配列を認識し、蛋白の小胞体での移動を調節する。Anti-SRP myopathy と診断した 46 例について臨床経過から亜急性型と慢性型の 2 つの病型に分け、RNA 免疫沈降法と SRP54 リコンビナント蛋白を抗原とした ELISA による抗体測定と比較を行った。Anti-SRP myopathy 46 例中 41 例 (89%) で抗 SRP54 抗体は陽性であった。抗 SRP54 抗体は亜急性型 33 例では全例陽性であったが、慢性型では 8 例 (62%) が陽性であった。慢性型の症例の一部では、抗体エピトープが SRP54 以外にある可能性が示唆された。

### 研究目的

抗 SRP 抗体は RNA 免疫沈降法の手法により、成人筋炎の患者血清中から同定され、筋炎の 5-8% に検出される筋炎特異的な自己抗体として発見された<sup>1-4)</sup>。一方、より簡便な方法として、54 kD リコンビナント蛋白を抗原とした immunoassay も行われている<sup>5,6)</sup>。Anti-SRP myopathy は筋病理では炎症所見に乏しい、immune-mediated necrotizing myopathy が特徴的であり、炎症性筋疾患の中の 1 つの病型である。我々は昨年、anti-SRP myopathy において臨床経過から亜急性型と慢性型の 2 つの病型があることを報告した<sup>7)</sup>。

1) 慶應義塾大学医学部神経内科

2) 慶應義塾大学医学部リウマチ内科

3) 国立精神・神経医療センター神経研究所 疾病研究第一部

### 研究方法

慶應義塾大学で RNA 免疫沈降法により血清中に抗 SRP 抗体を検出した anti-SRP myopathy 46 例 (M:F = 19:27) を対象とした。一般的な筋炎と類似した経過をとる亜急性型 (n = 33) と、1 年以上かけて緩徐進行性に筋力低下がすすむ慢性型 (n = 13) に分け臨床像を検討した。また SRP54 リコンビナント蛋白を抗原とした ELISA 系を確立し、OD450 値を測定し標準血清との比率から抗 SRP54 抗体価を計算した。疾患コントロールとして筋炎 (n = 46)、筋ジストロフィー (n = 40) また健常人 (n = 40) の血清を用いた。健常人の平均値 + 5SD を正常カットオフとした。

(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

慢性型は亜急性型に比べて発症年齢が若い傾向にあった (29 歳 vs 52 歳,  $p = 0.0003$ )。Anti-SRP myopathy は全例で、四肢・体幹を中心とした筋力低下を認めた。慢性型では筋力低下が重篤であり、筋力低下の左右差や顔面筋罹患の頻度が、亜急性型より高頻度であった。また慢性型では全例で筋委縮を伴っており、scapular winging は 62% で認められた。筋痛は亜急性型の 36% だけで認められた。血清 CK 高値は特徴的であり全例で 1000 IU/L 以上であった。

ELISA で判定した抗 SRP54 抗体は筋炎、筋ジストロフィー患者では全例で陰性だった。Anti-SRP myopathy 46 例中 41 例 (89%) で抗 SRP54 抗体は陽性であった。抗 SRP54 抗体は亜急性型 33 例では全例陽性であったが、慢性型では 8 例 (62%) が陽性であった。また抗 SRP54 抗体価と血清 CK 値には相関がなかった。

## 結論

抗 SRP 抗体のエピトープは必ずしも SRP54 とは限らず、SRP54 を抗原とした ELISA などの immunoassay では偽陰性の可能性がある。特に診断が難渋する場合がある anti-SRP myopathy 慢性型の症例の一部では、抗体エピトープが SRP54 以外にある可能性が示唆され、抗体測定結果の解釈には注意を要する。

## 参考文献

- 1) Reeves WH, Nigam SK, Blobel G. Human autoantibodies reactive with the signal-recognition particle. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1986;83:9507-9511.
- 2) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle

in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-1370.

- 3) Kao AH, Lacomis D, Lucas M, Fertig N, Oddis CV. Anti-signal recognition particle autoantibody in patients with and patients without idiopathic inflammatory myopathy. *Arthritis Rheum* 2004;50:209-215.

- 4) Suzuki S, Satoh T, Sato S, et al. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47:1539-1542.

- 5) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-1638.

- 6) Benveniste O, Drouot L, Jouen F, et al. Correlation of anti-signal recognition particle autoantibody levels with creatine kinase activity in patients with necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum* 2011;63:1961-1971.

- 7) Suzuki S, Hayashi YK, Kuwana M, Tsuburaya R, Suzuki N, Nishino I. Myopathy associated with antibodies to signal recognition particle: disease progression and neurological outcome. *Arch Neurol* 2012;69:728-732.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mauri L, Casellato R, Ciampa MG, Uekusa Y, Kato K, Kaida K, Motoyama M, <u>Kusunoki S</u> , Sonnino S.	Anti-GM1/GD1a complex antibodies in GBS sera specifically recognize the hybrid dimer of GM1-GD1a.	<i>Glycobiology</i>	22	352-360	2012
Koga M, <u>Kusunoki S</u> , Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, Kanda T.	Nationwide survey of patients in Japan with Backerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83	1210-1205	2012
Kitada M, Suzuki H, Ichihashi J, Inada R, Miyamoto K, Takahashi T, Mitsui Y, Fujihara K, <u>Kusunoki S</u> .	Acute combined central and peripheral demyelination showing anti-aquaporin 4 antibody positivity.	<i>Intern Med</i>	51	2443-2447	2012
Ogawa G, Kaida K-I, Kuwabara M, Kimura F, Kamakura K, <u>Kusunoki S</u> .	Antibody to the GM1/GalNAc-GD1a complex correlates with development of pure motor Guillain-Barré syndrome with reversible conduction failure.	<i>J Neuroimmunol</i>	254	141-145	2013
Samukawa M, Hirano M, Tsugawa J, Sakamoto H, Tabata E, Takada K, Kuwahara M, Suzuki S, Kitada M, Yamada T, Hara H, Tsuboi Y, Nakamura Y, <u>Kusunoki S</u> .	Refractory acute disseminated encephalomyelitis with anti-galactocerebroside antibody.	<i>Neurosci Res</i>	74	284-289	2012
Kuwahara M, Suzuki H, Samukawa M, Hamada Y, Takada K, <u>Kusunoki S</u> .	Clinical features of CIDP with LM1-associated antibodies.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>			in press
Yamada M, Masami U, Tsuji S, <u>Kusunoki S</u> .	Effects of acidic phospholipids on antiganglioside antibodies in GBS: role of the disialosyl residue.	<i>Clin Exp Neuroimmunol</i>			in press
Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, Katoh N, Tazawa K, Sekijima Y, <u>Ikeda S</u>	Coadministration of cycloporin a with prednisolone in acute interstitial pneumonia complicating polymyositis/dermatomyositis.	<i>Clin Med Insights Musculoskelet Disord</i>	5	43-52	2012

Naito K, Fukushima K, Suzuki S, Kuwahara M, Morita H, Kusunoki S, <u>Ikeda S</u>	Intravenous immunoglobulin(IVIg) with methylprednisolone pulse therapy for motor impairments of neuralgic amyotrophy:clinical observations in 10 cases.	<i>Intern Med</i>	51	1493-1500	2012
Shimojima Y, Ishii W, Matsuda M, <u>Ikeda S</u>	Phenotypes of Peripheral Blood Lymphocytes and Cytokine Expression in Polymyositis and Dermatomyositis before Treatment and after Clinical Remission.	<i>Clin Med Insights Arthritis Musculoskelet Disord</i>	5	77-87	2012
Ueno KI, Matsushima A, Hineno A, Fukushima K, Tazawa KI, Matsuda M, <u>Ikeda SI.</u>	Polyarteritis nodosa with central nervous system involvement mimicking relapsing-remitting multiple sclerosis.	<i>Mod Rheumatol</i>		Published online	2012
Ozawa K, Tazawa K, Kishida D, Fukushima K, Matsuda M, <u>Ikeda S</u>	Transient pulmonary edema following adrenal infarction in a patient with primary anti-phospholipid syndrome.	<i>Clin Med Insights Case Rep</i>	5	163-168	2012
Yasude T, Kishida D, Tazawa K, Matsuda M, Ishii W, Yazaki M, <u>Ikeda S</u>	ANCA-associated Vasculitis with Central Retinal Artery Occlusion Developing during Treatment with Methimazole.	<i>Intern Med</i>	51	3177-3180	2012
Himeda T, Hosomi T, Okuwa T, Muraki Y, <u>Ohara Y</u>	Saffold virus type 3 (SAFV-3) persists in HeLa cells.	<i>PLoS ONE</i>	8	e53194	2013
Himeda T, <u>Ohara Y.</u>	Saffold virus, a novel human cardiovirus with unknown pathogenicity.	<i>J Virol</i>	86	1292-1296	2012
Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Hashiguchi S, Adachi K, Izumi Y, <u>Kaji R.</u>	Detection of anti-glutamate receptor $\epsilon$ 2 and anti-N-methyl-D-aspartate receptor antibodies in a patient with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.	<i>J Neurol</i>	259(5)	985-988	2012
Fujita K, Yuasa T, Takahashi Y, Tanaka K, Sako W, Koizumi H, Iwasaki Y, Yoshida M, Izumi Y, <u>Kaji R.</u>	Antibodies to N-methyl-D-aspartate glutamate receptors in Creutzfeldt-Jakob disease patients.	<i>J Neuroimmunol</i>	251(1-2)	90-93	2012



Fujita K, Yuasa T, Watanabe O, Takahashi Y, Hashiguchi S, Adachi K,, Izumi Y, <u>Kaji R</u>	Voltage-gated potassium channel complex antibodies in Creutzfeldt-Jakob disease.	<i>J Neurol</i>	259(10)	2249-2250	2012
松井尚子	多巣性運動ニューロパチー：疫学と治療の実態	臨床神経学	52(11)	920-922	2012
Koga M, Gilbert M, Takahashi M, Li J, Hirata K, <u>Kanda T</u> , Yuki N.	GQ1b-seronegative Fisher syndrome: clinical features and new serological markers.	<i>J Neurol</i>	252	1366-1374	2012
Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, <u>Kanda T</u> .	Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83	1210-1215	2012
Shimizu F, Sano Y, Takahashi T, Haruki H, Saito K, Koga M, <u>Kanda T</u> .	Sera from neuromyelitis optica patients disrupt the blood-brain barrier.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83	288-297	2012
Shimizu F, Sano Y, Saito K, Abe MA, Maeda T, Haruki H, <u>Kanda T</u> .	Pericyte-derived Glial Cell Line-derived Neurotrophic Factor Increase the Expression of Claudin-5 in the Blood-brain Barrier and the Blood-nerve Barrier	<i>Neurochem Res</i>	37	401-409	2012
Sato S, Isobe N, Yoshimura S, Kanamori Y, Masaki K, Matsushita T, <u>Kira J</u> .	HLA-DPB1*0201 is associated with susceptibility to atopic myelitis in Japanese.	<i>J Neuroimmunol</i>	251(1-2)	110-113	2012
Saiga T, Tateishi T, Torii T, Kawamura N, Nagara Y, Shigeto H, Hashiguchi A, Takashima H, Honda H, Ohyagi Y, <u>Kira J</u> .	nflammatory radiculoneuropathy in an ALS4 patient with a novel SETX mutation.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83(7)	763-764	2012
Isobe N, Yonekawa T, Matsushita T, Kawano Y, Masaki K, Yoshimura S, Fichna J, Chen S, Furmaniak J, Smith BR, <u>Kira J</u> .	Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica.	<i>Mult Scler</i>	18(11)	1541-1551	2012

Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, Yonekawa T, Matsuoka T, Isobe N, Motomura K, Wu XM, Tabira T, Iwaki T, <u>Kira J.</u>	Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction.	<i>Acta Neuropathol</i>	123(6)	887-900	2012
Isobe N, Kanamori Y, Yonekawa T, Matsushita T, Shigeto H, Kawamura N, <u>Kira J.</u>	First diagnostic criteria for atopic myelitis with special reference to discrimination from myelitis-onset multiple sclerosis.	<i>J Neurol Sci</i>	316(1-2)	30-35	2012
Estiasari R, Matsushita T, Masaki K, Akiyama T, Yonekawa T, Isobe N, <u>Kira J.</u>	Comparison of clinical, immunological and neuroimaging features between anti-aquaporin-4 antibody-positive and antibody-negative Sjogren's syndrome patients with central nervous system manifestations.	<i>Mult Scler</i>	18(6)	807-816	2012
<u>Kuwabara S</u>	The motor nerve terminals, as the barrier-free targets in immune-mediated neuropathies.	<i>Clinical Neurophysiology</i>	123(2)	219-220	2012
<u>Kuwabara S.</u>	Clinical neurophysiology and immunology of E-C coupling of muscle.	<i>Clinical Neurophysiology</i>	123(6)	1065-6	2012
<u>Kuwabara S</u> , Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C.	Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome.	<i>Cochrane Database Syst Rev</i>	6	CD006828	2012
<u>Kuwabara S</u> , Misawa S	Immune-mediated neuropathies induced by immunosuppressive treatment.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83(7)	672	2012
Uncini A, <u>Kuwabara S</u>	Electrodiagnostic criteria for Guillain-Barré syndrome: A critical revision and the need for an update.	<i>Clinical Neurophysiol</i>	123(8)	1487-95	2012
Fujinuma Y, Asahina M, Fukushima T, Katagiri A, Yamanaka Y, Misawa S, <u>Kuwabara S</u>	Preserved autonomic function in patients with POEMS syndrome.	<i>J Neurol Sci</i>	318(1-2)	131-4	2012
Kanai K, Shibuya K, Sato Y, Misawa S, Nasu S, ekiguchi Y, Mitsuma S, sose S, Fujimaki Y, Ohmori S, Koga S, <u>Kuwabara S.</u>	Motor axonal excitability properties are strong predictors for survival in amyotrophic lateral sclerosis.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83(7)	734-8	2012

Koga S, Kojima S, Kishimoto T, <u>Kuwabara S</u> , Yamaguchi A	Over-expression of map kinase phosphatase-1 (MKP-1) suppresses neuronal death through regulating JNK signaling in hypoxia/re-oxygenation.	<i>Brain Research</i> , 3 February	1436	137-146	2012
Kokubun N, Sonoo M, Imai T, Arimura Y, Kuwabara S, Komori T, Kobayashi M, Nagashima T, Hatanaka Y, Tsuda E, Misawa S, Abe T, Arimura K: The Japanese SFEMG Study Group.	Reference values for voluntary and stimulated single-fibre EMG using concentric needle electrodes: A multicentre prospective study.	<i>Clin Neurophysiol</i>	123(3)	613-620	2012
Mori M, Kawaguchi N, Uzawa A, Nemoto Y, Masuda S, <u>Kuwabara S</u> .	Seroconversion of anti-aquaporin-4 antibody in NMO spectrum disorder: a case report	<i>J Neurol</i>	259	980-981	2012
Mori M, <u>Kuwabara S</u> , Yuki N.	Fisher syndrome: clinical features, immunopathogenesis and management.	<i>Expert Rev Neurother</i>	12(1)	39-51	2012
Nasu S, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Kanai K, Fujimaki Y, Ohmori S, Mitsuma S, Koga S, <u>Kuwabara S</u> .	Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83	476-479	2012
Sekiguchi Y, Uncini A, Yuki N, Misawa S, Notturmo F, Nasu S, Kanai K, Noto YI, Fujimaki Y, Shibuya K, Ohmori S, Sato Y, <u>Kuwabara S</u> .	Antiganglioside antibodies are associated with axonal Guillain-Barre syndrome: A Japanese-Italian collaborative study.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83(1)	23-8	2012
Shimizu N, Nakaseko C, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Abe D, Yokote K, Iseki T, Kanai K, Misawa S, <u>Kuwabara S</u>	Factors associated with the efficiency of PBSC collection in POEMS syndrome patients undergoing autologous PBSC transplantation	<i>Bone Marrow Transplant</i>	47(7)	1010-2	2012

Shimizu N, Sakaida E, Ohwada C, Takeuchi M, Kawaguchi T, Tsukamoto S, Sakai S, Takeda Y, Sugita Y, Yokote K, Iseki T, Iose S, Kanai K, Misawa S, <u>Kuwabara S</u> , Nakaseko C.	Mobilization of PBSCs in poor mobilizers with POEMS syndrome using G-CSF with plerixafor.	<i>Bone Marrow Transplant</i>	47(12)	1587-8	2012
Uzawa A, Mori M, Muto M, Masuda S, <u>Kuwabara S</u>	When is neuromyelitis optica diagnosed after the disease onset?	<i>J Neurol</i>	259(8)	1600-1605	2012
Uzawa A, Mori M, Sato Y, Masuda S, <u>Kuwabara S</u>	CSF interleukin-6 level predicts recovery from neuromyelitis optica relapse.	<i>J Neurol Neurosurg Psychiatry</i>	83(3)	339-40	2012
Uzawa A, Mori M, Takahashi Y, Ogawa Y, Uchiyama T, <u>Kuwabara S</u>	Anti-N-methyl d-aspartate-type glutamate receptor antibody-positive limbic encephalitis in a patient with multiple sclerosis.	<i>Clinical Neurology and Neurosurgery</i>	114(4)	402-404	2012
Yuki N, Kokubun N, <u>Kuwabara S</u> , Sekiguchi Y, Ito M, Odaka M, Hirata K, Notturmo F, Uncini A.	Guillain-Barré syndrome associated with normal or exaggerated tendon reflexes.	<i>J Neurol</i>	259(6)	1181-90	2012
<u>桑原 聡</u>	検査からみる神経疾患 重症筋無力症における筋興奮収縮連関評価法	<i>Clinical Neuroscience</i>	30(5)	588-589	2012
<u>桑原 聡</u>	Guillain-Barre症候群の脱髄型と軸索型	<i>Clinical Neuroscience</i>	30(5)	572-573	2012
<u>桑原 聡</u>	特集 内科疾患と脳神経疾患：診断と治療の進歩 IX血液疾患と脳神経疾患 2.M蛋白血症と末梢神経障害	日本内科学会雑誌	101(8)	2238-2241	2012
<u>桑原 聡</u>	ギラン・バレー症候群	臨床栄養	120(6)臨時増刊号	741-3	2012
<u>桑原 聡</u>	神経・筋《腫瘍関連症候群》クロウ・深瀬(POEMS)症候群	内科	109(6)	938-40	2012
<u>桑原 聡</u>	第2章 症例を通して学ぶ神経難病のリハビリテーション 13.慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	<i>Journal of Clinical Rehabilitation</i>	別冊神経難病のリハビリテーション-症例を通して学ぶ	188-91	2012