

撮像した。

蛍光免疫組織化学：HAM・NCのCD4+T細胞貼付標本でビオチン化UDA、Streptavidin Alexa 488 (緑, Invitrogen)；rabbit polyclonal anti-Galectin-3, goat anti-rabbit IgG Alexa 635 (Far red, Invitrogen) で二重染色。

FCM：HAM、NC各2例のPBMCをN-glycan合成阻害剤 tunicamycin 非存在下または2μg/mL存在下で48時間培養後、ビオチン化UDA、Streptavidin Alexa488 (Invitrogen)；CD4-PEあるいはrabbit polyclonal galectin-3 antibody, goat anti-rabbit IgG (H+L) で染色しFCMを行った。

## 研究結果

### 1) HAM由来CD4+T細胞の糖鎖

レクチンアレイではSTL (ジャガイモレクチン)、UDA (セイヨウイラクサレクチン)の信号が有意に高発現だった (One-way ANOVAで各々 $p=0.001, 0.006$ ) (図1)。

一方、N型糖鎖のMALDI-TOS MSでは6例中2例のみでしかシグナルが得られず濃縮が必要と判明した。

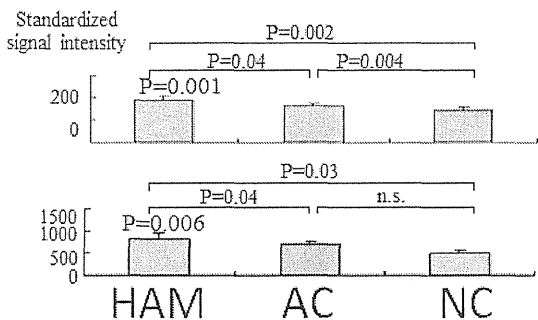


図1. レクチンアレイ結果

### 2) 糖鎖担体蛋白の探索 (図略)

細胞溶解液のSDS-PAGE・CBB染色では多数のバンドが可視化され、Lectin blotでも絞り込み困難だった。PAGEゲルからバンドを切り出しPMF後、MASCOTデータベースでヒットした候補から、N-グリコシル化サイトを持つ細胞膜蛋白の条件に合致するものとしてC6orf25が見つかった。

### 3) 蛍光免疫組織化学 (IHC) (図略)

UDAすなわちN-acetylglucosamineはNCに比しHAMのCD4+T細胞で染色性が良かった。Galectin-3 (CRDを認識する抗体)の染色性は両者とも不良だった。

### 4) PBMCを用いたFCM (代表例) (図略)

HAM、NCでUDA (N-acetylglucosamine)陽性率は98.1%、98.5%と差はないが、CD4+T細胞中での陽性率は55.5%、38.7%とHAMでより高頻度だった。N型糖鎖合成阻害剤 tunicamycin 曝露非存在下培養48時間後のgalectin-3陽性率はHAM、NCで各々24.8%、24.0%から、存在下培養後に8.7%、8.9%と両者とも低下した。

## 考察

レクチンアレイ結果からSTL、UDAが認識するN型糖鎖Galβ1-4GlcNAc(N-acetylglucosamine)が有意に発現していると考えられた。よって感染細胞担体膜蛋白はこの糖鎖を発現し、Tax誘導性に高発現のgalectin-3はそのリガンドなのでレクチン-グリカン格子を形成し、Cell-to-cell spreadに関与するという仮説が成り立つ。FCMによりgalectin-3はN-acetylglucosamineを認識していると考えられる。IHCでgalectin-3の染色性が不良だったのは通常の抗体がC端のCRD (糖鎖認識部位)を認識するので、N-acetylglucosamineをUDAとgalectin-3が奪い合ったためと考えられ、galectin-3 N端に対する抗体で再検討が必要と思われる。

N-acetylglucosamineの担体候補蛋白は今後western blotでの確認が必要である。

## 結論

HAMのHTLV-1感染細胞上にはN型糖鎖N-acetylglucosamineが有意に発現しているかもしれない。

## 文献

1. Hsu DK. Am J Pathol. 1996. 148(5):1661-70.
2. Pais-Correia AM. Nat Med. 2010. 16(1):83-9.
3. Tateno H. Glycobiology 2007. 17(10):1138-46.

## 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

## HTLV-1 標的遺伝子 CCL1 の HAM 発症における病因的意義

分担研究者 大原 義朗<sup>1)</sup>

共同研究者 齊藤 峰輝<sup>2)</sup>

### 研究要旨

HAM 発症危険群の同定と新規治療標的分子の検索のため、HTLV-1 の転写制御因子 Tax の標的遺伝子を網羅的に解析した結果、Tax 発現に伴って最も強く発現誘導される遺伝子としてケモカイン CCL1 を同定した。HTLV-1 の転写制御因子 Tax を発現誘導可能なヒト T 細胞株である JPX9 細胞を用いて CCL1 の発現誘導を解析したところ、CCL1 は Tax 陽性細胞分画に誘導されたが、HAM 患者の末梢血単核球 (PBMC) では CD4 陽性 Tax 陰性の T 細胞分画に発現した。CCL1 は HAM 患者由来 T 細胞株を含む一部の HTLV-1 感染 T 細胞株において mRNA・蛋白ともに高発現しており、一部の HAM 患者の血清中にも高い発現が認められた。CCL1 プロモーターで制御されるレポータープラスミドと Tax 発現プラスミドを培養細胞株に共導入してルシフェラーゼアッセイを行ったところ、CCL1 プロモーターは Tax により転写活性化された。CCL1 を高発現する HAM 患者由来 HTLV-1 感染 T 細胞株に、抗炎症作用と神経保護作用をあわせ持つ抗生物質であるミノサイクリンを添加したところ、容量依存的に CCL1 の産生が抑制された。以上の結果から、一部の HAM 患者において CCL1 が病態に関与する可能性と、ミノサイクリンが HAM に対する治療薬となりうる可能性が示唆された。

### 研究目的

HTLV-1 は世界ではじめてヒトの疾患との関連が見いだされたレトロウイルスであり、HAM および ATL の原因ウイルスである。我が国には、いまだに先進国で最多の約 108 万人もの HTLV-1 感染者が存在する。HTLV-1 感染においては、ほとんどの感染者が生涯にわたって未発症の無症候性キャリアーとして経過するとはいえ、最も難治性の白血病の 1 つである ATL は死亡者数が年間 1000 人を超え、HAM 患者では約 40%が経過中に歩行不能となり生活の質が著しく障害される。HAM に対しては、副腎皮質ホルモン剤やインターフェロン- $\alpha$  による治療が行われているが、その効果は不十分であり、また長期投与における副作用の

出現など多くの問題点がある。

本研究の目的は HAM の発症機序解明と新規発症予防法・治療法の開発である。

### 研究方法

HTLV-1 の転写制御因子 Tax の標的遺伝子をハイスループットな方法で網羅的に抽出するため、ヒト T 細胞白血病細胞株 Jurkat にメタロチオネインプロモーター下流に Tax を結合した遺伝子を安定導入して作製された細胞株 JPX9 を用いて、培地への CdCl<sub>2</sub> 添加により Tax を発現誘導し、前後で変動する遺伝子群をマイクロアレイ解析した。その結果、単球および Th2 細胞の遊走を引き起こして炎症形成に関与すると報告されているケモカイン CCL1 が、

<sup>1)</sup> 金沢医科大学 医学部 微生物学

<sup>2)</sup> 川崎医科大学 医学部 微生物学

Taxによって最も強く発現誘導されることが明らかになったため、HTLV-1感染・非感染細胞株とJPX9細胞を用いて、Tax発現誘導に伴うCCL1発現の変化を解析した。HTLV-1プロウイルス量はReal Time PCR法で定量した。HAM患者の末梢血単核球(PBMC)を短時間培養してTaxを発現誘導し、患者PBMCにおけるCCL1発現を解析した。CCL1プロモーターで制御されるレポータープラスミドとTax発現プラスミドを培養細胞株に共導入してルシフェラーゼアッセイを行った。

#### 倫理面への配慮

本研究は関連各施設の倫理委員会の承諾を得た後に施行した。十分な説明と同意のもと、書面による研究協力承諾書が得られた被験者から採血した検体のみを用い、完全に匿名化した後に行った。

#### 研究結果

ルシフェラーゼアッセイおよびJPX9細胞を用いたマイクロアレイ解析から、CCL1がTaxによって転写レベルで発現誘導される標的遺伝子であることが明らかになった。CCL1は一部のHTLV-1感染細胞株の培養上清中に極めて高いレベルで発現しており、一部のHAM患者の血清中でも高い発現が認められた。短時間培養したHAM患者PBMCでは、CCL1はCD4陽性Tax陰性のT細胞分画に発現していた。CCL1を高発現するHTLV-1感染細胞株に抗炎症作用と神経保護作用をあわせ持つ抗生物質であるミノサイクリンを添加したところ、容量依存的にCCL1の産生が抑制された。

#### 考 察

一部のHTLV-1感染細胞株とHAM患者検体において、Taxの標的遺伝子かつ炎症形成に関与するケモカインであるCCL1が高発現していること、その発現がミノサイクリンによって抑制されることを見いだした。ミノサイクリンの抗炎症作用は、活性化T細胞およびミクログリアに直接作用してNF- $\kappa$ Bの核内への

移行を阻止して炎症性サイトカイン産生を減少させることにより発揮されるが、ミノサイクリンはすでに広く使用されている安全な薬であり、HAMに対する長期投与が可能な維持療法薬となりうる可能性がある。

#### 結 論

一部のHAM患者において、CCL1がHAMの病態に関与する可能性と、ミノサイクリンが一部のHAM患者に対して長期投与可能な維持療法薬となりうる可能性を明らかにした。

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録情報

特許取得・なし 実用新案登録・なし

## 多施設共同研究による純粹眼筋型筋無力症の臨床像

協力班員：鈴木則宏<sup>1)</sup>

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

### 研究要旨

眼筋型重症筋無力症(MG)は日常生活における機能面あるいは外見上で支障を及ぼすことが多い。しかし治療では眼筋型MGに対するステロイドなど免疫治療選択の明確な基準はない。Japan MG registryに登録された676例のMG患者の中で、123例(20%)が眼筋型MGであった。全経過を通じて眼瞼下垂だけを呈した群(29%; P群)と複視を認めた群(71%; D群)で比較した場合には、P群で免疫療法が行われる頻度が低かった。Ocular-quantitative MG scoreはP群で $2.6 \pm 0.7$ 、D群で $4.6 \pm 1.7$ であった( $p < 0.001$ )。治療後の状態は両群で差はなく、軽微症状に到達しなかったのは全体で38%であり、そのQOLは著しく障害されていた。

### 研究目的

重症筋無力症(MG)はptosisやdiplopiaを呈する眼筋型と全身型に分けられる。欧米では眼筋型の頻度は15-20%程度と報告されている<sup>1-4)</sup>。眼筋型MGは全身型MGに比べて軽症と位置づけられることが多いが、日常生活における機能面あるいは外見上で支障を及ぼしている。眼筋型MGはptosisだけの症例から非可逆的な眼球運動障害まで多岐にわたる。また患者QOLという側面からの検討はこれまで充分に行われていなかった。

### 研究方法

Japan MG registry 2012に登録されたMG患者676例を対象としたcross-sectional surveyの中で観察期間が2年以上であり、全経過を通じて眼筋型MGにとどまった123例の臨床像を解析した。治療後の状態については眼筋に関する3項目からなるocular-quantitative MG score (QMGS)の変化、MGFA post interventional statusで評価した。治療後の患者QOLを、MG特異的な15の質問からなる簡便な自己記入式のスコア(日本語版)を用いて評価した<sup>5,6)</sup>。

(倫理面での配慮)

本研究は参加施設のすべての倫理委員会で承認され、患者情報の管理には十分な注意を払っている。

### 研究結果

眼筋型MGの頻度は20%であり、眼筋型MGの中で経過中ptosis単独の症例

1) 慶應義塾大学神経内科, 2) 総合花巻病院神経内科, 3) 九州大学神経内科, 4) 札幌医科大学保健医療学部, 5) 東京医科大学神経内科, 6) 札幌医科大学神経内科, 7) 東邦大学医療センター大橋病院神経内科, 8) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科, 9) 長崎川棚医療センター臨床研究部, 10) 長崎大学病院第一内科

(ptosis group, n = 36)とそれ以外の diplopia を呈する症例 (diplopia group, n = 87) の2群に分けて検討した全経過で Ptosis 単独の眼筋型 MG の頻度は MG 全体の 6%であった。

両群で年齢、性差はなく、抗 AChR 抗体陽性率は diplopia group で高頻度であった。Ptosis group では免疫療法が行われている頻度が diplopia group に比べて低かった。治療による改善を最重症時からの比率で比べた場合には両群で差はなかった。

Post-interventional status で remission あるいは minimal manifestation に到達し、かつ PSL 内服量  $\leq 5$  mg/日となった症例を favorable condition として治療目標と考えた。123 例の眼筋型 MG の中で 76 例 (62%) が favorable condition であり、47 例 (38%) が治療後も治療目標に到達しない unfavorable condition であった。Ptosis group と diplopia group の比較では両群ともその頻度に差はなかった。

治療後の患者 QOL の結果、favorable condition に比べて unfavorable condition では QOL が顕著に障害されていた。MG-QOL15-J スコアの比較では  $15.7 \pm 12.7$  対  $5.7 \pm 8.5$  ( $p < 0.001$ ) であり、15 項目中 11 項目で有意差を認め、「物を見る際に支障が生じる」以外にも運動、精神面の関する QOL が障害されていた。したがって眼筋型 MG 治療後の状態は MG-QOL15-J と強い関連があった。

## 結論

眼筋型 MG 治療の現状として、MG 患者の 38%は不十分な治療結果である。エビデンスの確立した治療方針がない現

状においては、眼筋型 MG 治療は ptosis 単独とそれ以外の diplopia を呈する 2 群に分けて治療戦略を立てるのが適切と考えられる。

## 参考文献

1. Evoli A, Batocchi AP, Minisci C, Di Schino C, Tonali P. Therapeutic options in ocular myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord* 2001;11(2):208-216.
2. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37(2):141-149.
3. Bever CT, Jr., Aquino AV, Penn AS, Lovelace RE, Rowland LP. Prognosis of ocular myasthenia. *Ann Neurol* 1983;14(5):516-519.
4. Benatar M, Kaminski HJ. Evidence report: the medical treatment of ocular myasthenia (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2007;68(24):2144-2149.
5. Bhanushali MJ, Wu J, Benatar M. Treatment of ocular symptoms in myasthenia gravis. *Neurology* 2008;71(17):1335-1341.
6. Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve* 2012;46(2):166-173.

## 健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

## 本邦 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の実態: JAMG-R 多施設共同コホート研究

研究分担者 本村政勝<sup>1,2</sup>

共同研究者 ○中田るか<sup>2</sup>, 白石裕一<sup>2</sup>, 宮崎禎一郎<sup>2</sup>, 槍沢公明<sup>3</sup>, 長根百合子<sup>3</sup>, 鈴木重明<sup>4</sup>, 村井弘之<sup>5</sup>, 増田眞之<sup>6</sup>, 今井富裕<sup>7</sup>, 津田笑子<sup>7</sup>, 紺野晋吾<sup>8</sup>

### 研究要旨

筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 抗体陽性の重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) は症例数が少なく、その頻度に関しては報告によってばらつきがある。我々は MG に関する多施設共同研究グループである Japan MG registry 研究会 (JAMG-R) の症例のコホートで、MuSK 抗体測定を行い、AChR 陽性 MG と比較検討した。その結果、1) 国内 11 施設に通院中の 539 例中 MuSK 抗体陽性は 15 例 (2.8%)、AChR 抗体陽性は 459 例 (85.2%) だった。2) AChR 抗体陽性 MG と比較して、MuSK 抗体陽性 MG は女性が多く、発症年齢が若く、眼筋型が少なく、クリーゼ症例が多かった。また MuSK 抗体陽性 MG では胸腺異常は認めなかった。MuSK 抗体陽性 MG の頻度は MG 全体の 2.8% で、これまでの報告と比べて少なかった。さらには、MuSK 抗体価と重症度には相関は認められなかった。今後は、治療反応と予後などに関しても検討していく。

### 研究目的

本研究の目的は、本邦における筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 抗体陽性の重症筋無力症 (myasthenia gravis; MG) の頻度や特徴を明らかにすることである。MG 患者の大部分を占めるアセチルコリン受容体 (Acetylcholine receptor; AChR) 抗体陽性 MG と異なり、MuSK 抗体陽性 MG はより重症であるにも関わらず症例数が少なく本邦における実態についての研究は少ない。我々は MG に関する多施設共同研究グループである Japan MG registry 研究会 (JAMG-R) の症例のコホートで、MuSK 抗体測定を行い、AChR 陽性 MG と比較検討した。

### 対象・方法

国内 11 施設に通院中の既診断 MG の連続 640 症例のうち、同意を得て、血清の提出があった 539 症例を対象とした。このうち、MuSK 抗体陽性 MG と AChR 陽性 MG について、性別、発症年齢、最重症時の MGFA 分類、胸腺異常などの項目を比較検討した。また、抗体価と最重症時 MGFA 分類と QMG スコアの相関を検討した。

### 研究結果

1) 539 例中 MuSK 抗体陽性は 15 例 (2.8%)、AChR 抗体陽性は 459 例 (85.2%) だった。MuSK 抗体陽性 MG の平均発症年齢は 36 歳で AChR 抗体陽性 MG の 48 歳と比較して若かった。  
2) 最重症時の MGFA 分類は、MuSK 抗体陽性 MG で I 0 例、II 3 例、III 4 例、IV 2 例、V 6 例、AChR 抗体陽性 MG で、I 98 例、II 187 例、III 102 例、IV 28 例、V 44 例だった。MuSK 抗体陽性 MG では眼筋型はおらず、クリーゼ症例が多かった。胸腺摘除術が施行された 276 例中、MuSK 抗体陽性 MG では遺残胸腺

<sup>1</sup> 長崎総合科学大学, <sup>2</sup> 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科, <sup>3</sup> 総合花巻病院神経内科, <sup>4</sup> 慶応義塾大学神経内科, <sup>5</sup> 九州大学神経内科, <sup>6</sup> 東京医科大神経内科, <sup>7</sup> 札幌医科大学神経内科, <sup>8</sup> 東邦大学医療センター大橋病院神経内科

が2例、AChR抗体陽性MGでは胸腺腫が122例、過形成が84例だった。AChR抗体とMuSK抗体について、それぞれ抗体価と最重症時のMGFA分類、最重症時のQMGスコアとの相関を検討したが、相関はみられなかった。

### 考察

AChR抗体陽性MGと比較して、MuSK抗体陽性MGは女性が多く、発症年齢が若く、眼筋型が少なく、クリーゼ症例が多かった。またMuSK抗体陽性MGでは胸腺異常は認めなかった。これらの特徴はこれまでの報告同様であった(Nakata R, et al, Eur J Neurol. 2013)。MuSK抗体陽性MGの頻度はMG全体の2.8%で、これまでの報告と比べて少なかった。多施設における連続症例の検討はこれまで報告がなく、より正確な頻度を反映していると考えた。

### 結論

MuSK抗体陽性MGとAChR抗体陽性MGは異なる特徴を呈することから、診療にあたってはその特徴を考慮する必要がある。今後は、治療反応、予後などについても検討する。

### 文献

Nakata R, Motomura M, Masuda T, et al. Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with MuSK- antibody- positive myasthenia gravis. Eur J Neurol 2013; Sep;20(9) 1272-6.

### 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 MuSK抗体陽性MGとAChR抗体陽性MGの対比

特徴	抗MuSK抗体陽性MG	抗AChR抗体陽性MG
頻度 (%)	15例 (2.8%)	459例 (85.2%)
男女比	1:4	1:2
平均発症年齢 (歳)	36.0	48.3
眼筋型の頻度 (%)	0	21.4
クリーゼ合併率 (%)	40.0	9.6
胸腺腫 (%)	0	26.6
胸腺過形成 (%)	0	18.3

# 金沢大学附属病院通院中の重症筋無力症患者における抗アセチルコリン受容体抗体価の5年間にわたる時系列推移

研究分担者 吉川弘明<sup>1)</sup>

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

## 研究要旨

**背景：**2012年3-5月にかけて、金沢大学附属病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症例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。この現象には外的因子が関与したと推定しており、原因の同定作業を進めている。**目的：**抗体価の上昇に関与した因子はMG既発症者のみでなく、未発症MG患者にも影響を及ぼした可能性があることを明らかにする。**方法：**5年間にわたりMG既発症患者の抗AChR抗体価や症状悪化率、また新規入院患者の動向を調べ、これらの関連性を確認するため交差相関係数やARIMAモデルにて検証した。**結果：**抗AChR抗体価の上昇現象は5年間の観察期間中、2回認められた。抗体価の動向と新規入院患者数の動向および既発症者の症状悪化率は関連があることが推定された。**結論：**既発症者の病態に影響を及ぼした因子は、潜在的MG患者にも影響を与えた可能性があると考えられた。

## 研究目的

2012年3月から5月にかけて、金沢大学附属病院に通院中のMG患者の約6割において抗AChR抗体価が上昇する現象を認め、昨年度の本会議にて報告した。我々は抗体上昇に外的因子が影響したと推定している。外的因子がMGの症状悪化や抗体価上昇に影響したのであれば、2012年に認められた抗体上昇現象が他の時期にもみられた可能性があると考えた。さらに、この様な外的因子は、MG既発症患者のみでなく未発症者(潜在的MG患者)にも影響を及ぼした可能性があると考えた。この研究では、抗AChR抗体価や既発症者の症状悪化率の調査期間を5年間に延長し、この期間のMG新規入院患者数の推移を調べ、抗体上昇に影響を及ぼした外的因子が既発症者のみでなく潜在的MG患者にも影響を及ぼした可能性について検討した。

## 研究方法

2012年9月末日時点で当院に通院中のMG患者56例のうち、2007年10月から2012年9月までの5年間のうち2年間以上経過観察が行われた47例(平均年齢57.3歳、男性18例、女性29例、胸腺腫15例)を対象とした。

抗AChR抗体価は、2007年10月から2012年9月までの5年間の経過の中で最高値を1、最低値は0になるように補正し、その推移を検討した。2007年10月から2012年9月までの月毎のMG通院患者における症状悪化率、新規入院患者数を調べた。月毎のデータは、前後1ヶ月の値を含めた3項移動平均を求め表した。交差相関係数により補正抗AChR抗体価や症状悪化率と新規入院患者数との関連を調べた。また、新規入院患者数のARIMAモデルを補正抗AChR抗体価の推移も考慮して作成し妥当性を検討した。

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

補正抗 AChR 抗体価は平均 0.34 で推移しているが、2012年の4月に最高値 0.54 となる大きなピークを形成していた。2010年3月にも 0.45 となるピークの形成が認められた。抗体価のピーク形成時には新規入院患者が多くなる傾向が認められた。補正抗体価と新規入院患者数の推移の交差相関係数は Lag1 で最大となった ( $r=0.53$ 、 $p<0.0001$ )。既発症者の症状悪化率と新規入院患者数の推移の交差相関係数も Lag1 で最大となった ( $r=0.57$ 、 $p<0.0001$ )。補正抗 AChR 抗体価の推移も考慮して作成した新規入院患者数の ARIMA モデル (0, 0, 2) では、補正抗 AChR 抗体価の Estimate=2.78 ( $p=0.004$ )、 $R^2=0.726$  となり、モデルの妥当性が推定された。

## 考察

金沢大学附属病院神経内科では、外来通院中のMG患者において1-3ヶ月毎に抗AChR抗体価の測定を行ってきた。

2年間の観察期間では抗AChR抗体価の上昇現象は、限られた期間 (2012年3-5月) に認められた現象であった。今回、観察期間を5年間に拡大したところ、2012年に認めたような現象が、2010年にも見られた。測定技術のエラーの可能性は、全例で上昇現象を認めていないことから否定された。2度にわたる抗体価上昇現象は、外的因子が抗体上昇の誘因となった可能性を推定する根拠となり得るとともに、これらの因子を特定する手がかりになると考えられた。

この現象を認めたのは、金沢大学附属病院に通院中の患者で、地域的に限られ

たものであった。広範囲に暴露される外的因子が関与した場合、他の地域でも同様な現象が認められると考えられるが、現時点では他の地域で同様の現象があったことは確認されていない。地域的な広がりがあることから、濃厚な接触や暴露を必要とするものでもないと推定される。

MG既発症者の抗AChR抗体価と新規入院患者数の推移は経時的に関連があると推定された。MGの病態に影響を及ぼす外的因子が存在するとした場合、この因子は既に発症しているMG患者のみでなく、未発症者 (潜在的MG患者) に対しても影響を及ぼし、症状を顕性化させた可能性があることが示唆された。

外的環境因子としては、抗AChR抗体の産生を誘導しうる構造を有するものや免疫学的な活動性を高めるものなどを候補として検索を行っている。

## 結論

抗AChR抗体価のピーク形成は2012年のみでなく、2010年にも認めていた。抗体価の上昇時期には新規入院患者も多くなる傾向があり、MGの抗AChR抗体上昇に影響を与えた因子は既発症者のみでなく潜在的なMG発症者に対しても影響を及ぼした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

## 重症筋無力症における患者参加型の生活クオリティ調査に向けた 取り組み：スマートフォン用アプリ「myMG 日本語版」の紹介

研究協力者 ○ 檜沢公明<sup>1)</sup>

共同研究者 鈴木重明<sup>2)</sup>, 長根百合子<sup>1)</sup>, 村井弘之<sup>3)</sup>, 今井富裕<sup>4)</sup>, 本村政勝<sup>5)</sup>, Ted Burns<sup>6)</sup>, "My MG" アプリ開発チーム<sup>7)</sup>

**要旨：**我々は、①重症筋無力症（MG）患者が容易に自身の病状を記録、解析し主治医に申告出来る、②MG患者の QOL を大規模に調査、追跡、解析する、③疾患や薬剤に関する患者教育を行なうことを目的に、スマートフォンとタブレット端末用のアプリ「myMG 日本語版」を試作した。「myMG」英語版はアメリカ MG 協会（MGFA）の委託により Burns 教授が監修を行ない、TrueNorth Technology Solutions 社開発担当が作成した。我々はすべての画面を日本人患者に扱いやすく判り易い様に翻訳し、開発技術者と連携しながら「myMG 日本語版」を作成した。MG 評価スケールには患者による自己評価が容易な MG-QOL15 日本語版と MG-ADL を用いた。MGFA のデータバンクに送信後の経時グラフ作成機能、患者自身による病歴送信機能、禁忌・注意薬剤情報、自己評価予定日時のアラーム機能などを付随させている。「myMG」の普及により医師と患者のきめ細かい病状把握と連携、患者 QOL の大規模な解析、地域や国別の比較が可能となる。さらには患者参加型の良質な治療戦略の構築にもつながるものと期待される。

**【目的】**重症筋無力症（MG）の治療では、死亡例や重症例が減少したという点で一定の成果は得られている。しかし、最近の多施設研究で、現在でも MG の長期寛解率は低いままであり、不十分な改善状況や長期副腎皮質ステロイドのため quality of life (QOL) が阻害されている例が過半数であることが明らかとなっている。MG 症状は日内変動を示し、患者の活動量によっても変化するため正確な評価が難しい。主治医と患者が MG 症状と QOL を把握・共有しつつ、良好な QOL を目指した治療が行なわれることが望ましい。そのためには、患者が積極的に自身の病状申告を行ない治療に参加する連携システムの構築が必要である。我々は、①患者が容易に自身の病状を記録、解析し主治医に申告出来る、②MG患者の QOL を大規模に調査、追跡、解析する、③疾患や薬剤に関する患者教育を行なうことを目的に、スマートフォンとタブレット端末用のアプリ「myMG 日本語版」を試作した。

**【方法】**アメリカ MG 協会（MGFA）の委託により、バージニア大学神経内科 Burns 教授がチームリーダーとして監修を行ない、TrueNorth Technology Solutions 社開発担当が作成した。米国ではすでに「myMG」アプリは試験運用が始まっており、改良が加えられつつある。我々は「myMG」アプリのすべての画面を日本人患者に扱いやすく判り易い様に翻訳し、アプリ開発技術者と連携しながら「myMG 日本語版」を作成した（例、図 1-6）。MG 評価ス

ケールには患者による自己評価が容易な MG-QOL15 日本語版（図 2, 3）と MG-ADL を用いた。MGFA のデータバンクに送信（図 4）後の経時グラフ作成機能（図 5）、患者自身による病歴記入・送信機能、禁忌・注意薬剤情報、自己評価予定日時のアラーム機能などを付随させている。

**【結果・結論】**図 1-6 に「myMG 日本語版」画面の一部を例示する。操作、理解は比較的容易であり、MGFA データバンクとの同期もスムーズであった。「myMG」の普及により医師と患者のきめ細かい病状把握と連携、患者 QOL の大規模な解析、地域や国別の比較が可能となる。さらには患者参加型の良質な治療戦略の構築にもつながるものと期待される。一方、利用規約や Privacy Statement の周知徹底（特に、匿名化された臨床情報の収集解析、使用の権利が MGFA にあることに同意したうえでアプリを使用する点）も重要と考えられる（図 6）。アプリから得られた情報が MG 患者によるものであることの保証をどのように得るか、患者教育のための医療情報をいかに充実させるかが今後の課題である。

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

1) 総合花巻病院神経内科, 2) 慶應義塾大学神経内科, 3) 九州大学神経内科, 4) 札幌医科大学神経内科, 5) 長崎総合科学大学医療電子, 6) バージニア大学神経内科, 7) アメリカ MG 協会 (TrueNorth Technology Solutions 社)

(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、個人情報の保護は 2 重の匿名化によって徹底されている。

図 1



図 2

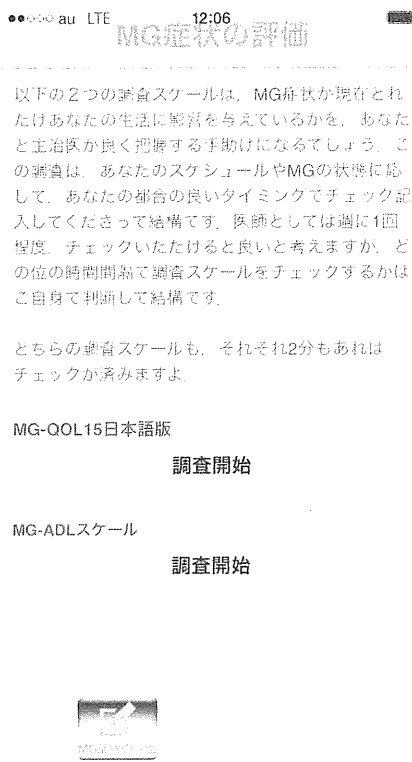


図 3

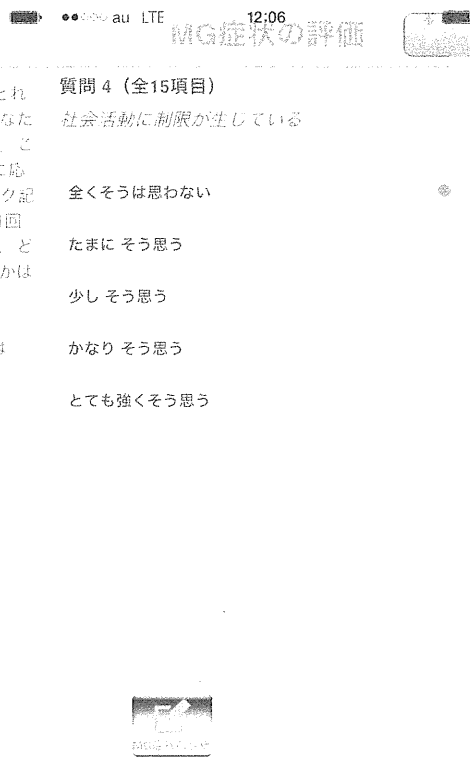


図 4

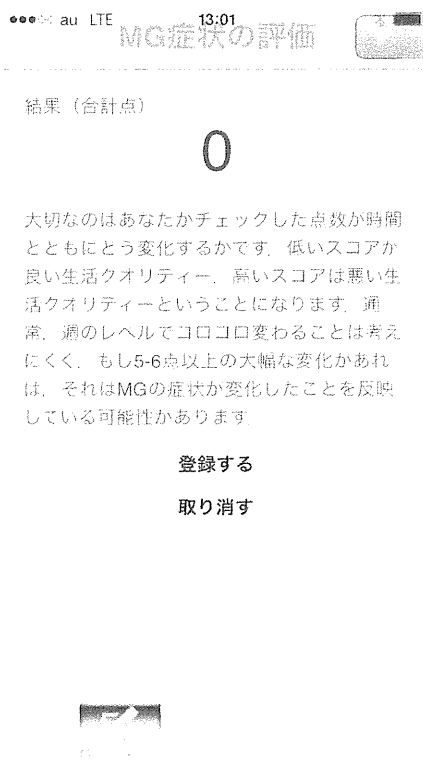
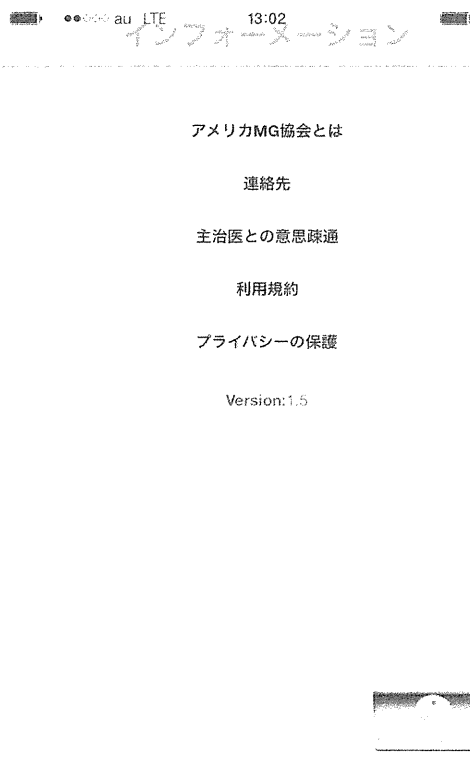


図 5



図 6



## 自己免疫性小児期発症重症筋無力症と先天性筋無力症候群について

研究協力者 野村芳子

共同研究者 長尾ゆり、木村一恵、八森啓、瀬川昌也

### 研究要旨

先天性筋無力症候群（CMS）は神経筋接合部の分子学的異常により筋力低下・易疲労性などの筋無力症状を呈する疾患で、その半数以上が 2 歳以前に発症する。一方、本邦の小児期発症重症筋無力症（MG）は、その発症のピークが 3 歳以下にあることや抗アセチルコリン受容体抗体（抗 AChR 抗体）陰性例が多いために臨床像は CMS と類似する。しかしながらその治療法は異なるため鑑別が重要となる。今回報告した CMS では血族結婚が多く、筋無力症発症前の運動発達の軽度遅れ、乳児期早期の発症、眼症状以外での発症を認めた。これらの臨床的特徴は小児 MG ではみられなかった。今回の検討で得られた結果は遺伝子診断施行前の鑑別に資すると考えられた。

### 研究目的

CMS の病態は神経筋接合部の先天的な分子学的異常であり、一方 MG は自己免疫異常が原因である。両者は病因・病態は異なるが、筋力低下・易疲労性などの臨床症状、検査所見が類似し、発症時期も重なることも少なくない。しかし両者の治療法が異なるためその鑑別診断が重要となる。

また、CMS の確定診断には遺伝学的検査が不可欠である。今回当クリニックで CMS 4 症例を経験したので、MG 例の臨床像と比較検討した。

### 研究方法

対象は当クリニックにて CMS が疑われ、遺伝子異常が証明され診断が確定した 4 症例と、当クリニックを受診した 3 歳以下発症全身型 MG の 12 例。すなわち瀬川クリニックを受診した小児期発症 MG303 例の

中で詳細な病歴を確認しえた 244 例のうち、3 歳以下発症(111 例:45%)の全身型(38 例:3 歳以下発症例の約 15%)で、抗 AChR 抗体価を測定し長期経過を追跡しえた 12 例である。

これら 12 例の抗 AChR 抗体値は、陽性 7 例、偽陽性 3 例、陰性 2 例である。

CMS 群と MG 群の臨床像を比較検討した。

検討項目は、性別、家族歴、発達歴、初発時の年齢と症状、症状の経過、日内変動の有無、誘発筋電図所見、Tensilon test への反応、抗 AChR 抗体、各種自己抗体、遺伝子検査、治療とその効果である。

（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。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

CMS4例とMG12例の臨床像を表に示した。

CMS(表1)では、両親がいとこ同士(2例/4例)、運動発達の軽度の遅れ(2/4)、初発年齢1歳以下(3/4)、初発症状は躯幹筋力低下など眼症状以外(3/4)、抗AChR抗体陰性(全例)、ステロイド剤治療無効(3/3)を認めた。遺伝子検査により3例が抗AChR抗体εサブユニットをコードする*CHRNE*遺伝子変異による終板アセチルコリン受容体欠損症、1例が既報告のslow channel症候群であった。

MG12例(抗AChR抗体:陽性群;表2、偽陽性および陰性群;表3)では、運動発達歴正常(全例)、初発年齢1歳以上(全例)、眼症状で初発(11/12)、明らかな先行感染(8/12)、抗AChR抗体陽性(7/12)、ステロイド剤有効(10/12)を認め、特に抗AChR抗体陽性の7例は眼症状で発症(全例)、ステロイド剤有効(全例)を認めた。

なお抗AChR抗体陰性MG例の1例は、臨床症状からCMSの遺伝子検索が望まれたが通院が途絶している。

## 考察

CMSは、一部の優性遺伝を除き劣性遺伝の形式をとる。今回検討した4例のうち3例で同じ遺伝子の変異が確認され、この3例中2例で血族結婚を認めたことは、劣性遺伝であることと矛盾はない。CMSの臨床像は病因・病態によって異なるが、今回認められた*CHRNE*遺伝子変異による病態は、終板アセチルコリン受容体欠損症であり、臨床像は小児MGと類似する。しかし、臨

床像の比較では小児MGに比べ、その発症がやや早く(3/4が1歳未満発症)、運動発症前の発達の軽度の遅れ(2/4)、眼症状以外での発症(3/4)などの相違を認めた。

我々はこれまで、自験約300例の検討から小児MGの臨床像を報告してきた。即ち本邦小児MGの特徴として、3歳以下の発症が多い、潜在性全身型が多い、抗AChR抗体陰性例が多い、また治療としては眼筋型は抗コリンエステラーゼ剤が有効であるが、潜在性全身型及び全身型ではステロイド剤が必要等である。

CMSと小児MGでは類似点が多いが、詳細な臨床像の検討による差異を認めた。

## 結論

今回CMS4例を経験し、小児MGと比較検討した。

CMSは臨床像が小児MGと類似するため、遺伝子検査が診断に不可欠である。

しかし、詳細な臨床症状の検討は遺伝子診断施行前の鑑別に寄与すると考えられた。

## 謝辞

*CHRNE*遺伝子検査を施行していただきました名古屋大学大学院医学系研究科附属神経疾患・腫瘍分子医学研究センター、大野欽司教授に深謝いたします。

## 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 CMS症例(4例)

	症例1	症例2	症例3	症例4
現在年齢・性別	30y 男	29y 女	42y 女	10y 女
家族歴 血族結婚	母:バセドウ 両親いとこ	なし 両親いとこ	父方伯母小児期眼瞼下垂 なし	なし なし
運動発達歴	定頭6m、独歩1y5m	正常	正常	定頭7m、独歩1y5m
初発年齢	1m	1m	1y6m	乳児期
初発症状	上気道炎・哺乳不良	上気道炎	眼瞼下垂	運動発達遅滞
症状の経過	両側眼瞼下垂・垂い瘦・ 近位筋優位筋力低下	顔面筋力低下・両側眼瞼下垂・ 眼球運動制限・全身筋力低下	両側眼瞼下垂・全身筋力低 下・易疲労性	頸幹筋力低下 上気道炎時の増悪
日内変動	あり	あり	あり	なし
初診時年齢(診断)	6y4m	1y10m(MG)	14y2m(MG)	5y2m
誘発筋電図waning	あり	あり	あり	あり
Tensilon testで改善	あり	あり その後変動	あり	あり
抗AChR抗体 抗MuSK抗体 Dok7遺伝子変異	陰性 陰性 陰性	陰性 陰性 陰性	陰性 陰性 陰性	陰性 陰性 陰性
筋生検	7y*	1y11m**	Not done	Not done
遺伝子変異 病態	CHRNAE 終板AChR欠損症	CHRNAE 終板AChR欠損症	CHRNAE 終板AChR欠損症	CHRNAE Slow channel CMS
治療(効果)	抗コ剤(+) ステロイド(-)	抗コ剤(+) ステロイド(-)	抗コ剤(+) ステロイド(-)	抗コ剤(±)
経過	日常生活安定	日常生活不自由ながら自立	日常生活安定	不変

\* Type II fiber atrophy, Type I fiber増生。NMJではAChE 活性、nonspecific esterase活性は正常。  
\*\* Type II fiber atrophy、大小不同。NMJ見られず。

表2 MG症例(抗AChR 抗体陽性7例)

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5	症例6	症例7
現在年齢・性別	34y 女	31y 女	22y 男	24y 女	17y 男	13y 男	10y 女
家族歴	父方伯母、小 児期眼瞼下垂	母方いとこ、先 天性眼瞼下垂	なし	父、外斜視	なし	なし	なし
血族結婚	母方祖父母い とこ	なし	なし	なし	なし	なし	なし
運動発達歴	正常	正常	正常	正常	正常	正常	正常
初発年齢	1y8m	1y2m	1y3m	1y6m	1y4m	2y	1y4m
初発症状	左眼瞼下垂	右>左眼瞼下 垂	右眼瞼下垂	両眼瞼下垂	左眼瞼下垂	左眼瞼下垂	左眼瞼下垂
先行感染	あり	あり	あり	あり	なし	あり	なし
症状の経過	全身倦怠感・ 易疲労性	球症状	上気道炎・流涎・ 易疲労性・複視	易転倒・嘔声	嚥下困難・ 歩行困難	両側眼瞼下垂・ 嘔声	右斜視・嚥下 障害・球症状
全身症状出現	1y9m	1y3m	1y3m	1y6m	1y6m	2y6m	1y9m
日内変動	あり	あり	あり	あり	あり	あり	あり
初診時年齢	1y9m	2y7m	1y3m	2y8m	4y4m	2y3m	1y9m
筋電図waning	あり	あり	なし	あり	あり	あり	あり
Tensilon testで改善	あり	あり	あり	あり	あり	あり(軽度)	あり
抗AChR抗体 (検査年齢)	陽性:22y~ (7y-32y)	陽性:4y~ (4y-21y)	陽性:1y4m~ (1y4m-10y)	陽性:3y~5y (2y-13y)	陽性:14y (14y-16y)	陽性:2y~11y (2y-13y)	陽性:2y~ (2y-9y)
治療(効果)	ス剤(+) タクロリムス(-)	ス剤(+)	ス剤(+) タクロリムス(+)	ス剤(+)	ス剤(+) タクロリムス (+)	ス剤(+)	ス剤(+)
経過	眼症状・全身 症状を繰り返 す	寛解 治療終	眼症状再燃しタ クロリムスで安定	寛解 治療終	眼瞼下垂を 残す	眼症状残存	寛解 ス剤減量

表3 MG症例(抗AChR 抗体偽陽性3例、陰性2例)

	症例1	症例2	症例3	症例4	症例5
現在年齢・性別	43y 女	42y 女	38y 女	48y 女	23y 女
家族歴	なし	母:アルツハイマー 兄:ダウン症	なし	なし	兄:MG 母方祖母:リウマチ
血縁結婚	なし	なし	なし	なし	なし
運動発達歴	正常	正常	正常	正常	正常
初発年齢	1y3m	1y1m	1y6m	2y	1y9m
初発症状	左眼瞼下垂・左斜視	眼位異常(内転)	右眼瞼下垂	左眼瞼下垂 咀嚼筋筋力低下	歩行障害
先行感染	不明	2ヶ月前に麻疹	あり	なし	あり
症状の経過	全身倦怠感・易疲労性	眼瞼下垂・全身倦怠感	顔面筋筋力低下・嚥下障害・構音不明瞭・鼻閉	内斜視	両眼瞼下垂・全身筋力低下・複視
G症状出現年齢	1y3m	1y5m	4y	2y	1y9m
日内変動	あり	なし 日差あり	あり	なし?	なし 数日周期
初診時年齢	3y11m	6y4m	1y7m	15y4m	4y8m
筋電図waning	あり	あり	あり	あり	あり
Tension testで改善	あり	あり	あり	あり	なし
抗AChR抗体 (検査回数と年齢)	疑陽性×1(22y) 全15回(19y-31y)	疑陽性(15y-17y) -陰性 -疑陽性(19y-30y) 全30回(15y-32y)	疑陽性×1(15y) 全27回(11y-28y)	陰性 全2回(21y, 22y)	陰性 全6回(4y-8y)
治療(効果)	再燃時胸腺摘除(25y) ス剤(+)+DM合併 エンドキサン(+)	ス剤(+)	ス剤(+) タクロリムス検討	抗コ剤(-) ス剤(-) 胸腺摘除術(23y)	なし
経過	再燃を繰り返す 全身症状あり	眼症状固定	眼症状のみ再燃 安定	眼症状残す	SCMの筋力低下

## 重症筋無力症と NMO spectrum disorder の合併について

研究分担者 清水優子<sup>1)</sup>

共同研究者 ○池口 亮太郎<sup>1)</sup>、鈴木 重明<sup>3)</sup>、清水 悟<sup>2)</sup>、蒲澤 千晶<sup>1)</sup>、宇羽野 恵<sup>1)4)</sup>、橋本 しをり<sup>1)</sup>、増田 眞之<sup>5)</sup>、長根 百合子<sup>6)</sup>、槍沢 公明<sup>6)</sup>、鈴木 靖士<sup>7)</sup>、高橋 利幸<sup>8)</sup>、内海 裕也<sup>9)</sup>、藤原 一男<sup>10)</sup>、鈴木 則宏<sup>3)</sup>、内山 真一郎<sup>1)</sup>

- 1) 東京女子医科大学 神経内科、2) 同 統計学、3) 慶應義塾大学病院 神経内科、
- 4) 平成立石病院 神経内科、5) 東京医科大学 神経内科、6) 総合花巻病院 神経内科、
- 7) 国立病院機構仙台医療センター 神経内科、8) 国立病院機構米沢病院 神経内科、
- 9) 社会保険蒲田総合病院、10) 東北大学医学部 神経内科

【研究要旨】近年、自己免疫疾患関連の診断・治療は飛躍的に進歩しているが、発症原因など明らかでないことも多くあり、解決すべき課題は多く残っている。重症筋無力症 (MG) と視神経脊髄炎 (NMO および NMOSD) は自己免疫性疾患であるが、合併する頻度は偶然の確率より明らかに高くその原因は明らかでない。今回我々は MG と NMOSD の合併例を経験したことを契機に、多施設共同研究で合併の頻度、背景などを調査した。また過去の合併例の報告を抽出し検討した。多施設共同研究の結果、MG 症例 631 例のうち NMOSD 診断確実例は 2 例、疑診例は 1 例であった。はじめて本邦の MG 患者における NMOSD 合併例の頻度を報告し(0.5%)、偶然の合併よりも多いと思われた。合併例は early onset MG (50 歳未満発症)、AChR 抗体陽性、女性例、MG 先行が優位であり、early onset MG の病態が NMOSD 発症に関連している可能性が示唆された。

【目的】重症筋無力症 (MG) と NMO spectrum disorder (NMOSD) の合併について明らかにする。

【研究方法】多施設共同レトロスペクティブ研究である。6 つの施設における MG 患者のうち NMOSD 診断例もしくは疑診例を抽出し、過去の報告における MG・NMOSD 合併例とともに検討した。MG の診断は、臨床所見、電気生理学的所見、免疫学的所見により行った。NMOSD の診断は、Wingerchuk による 2006 年の診断基準と 2007 年に Wingerchuk が提唱した NMOSD の定義に基づいて行った。

【倫理面への配慮】本研究は東京女子医科大

学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

【研究結果】本邦の 6 つの施設における MG 患者 631 例うち、2 例が NMOSD と診断、1 例は疑診例であった。MG・NMOSD 合併例 3 例中 2 例は女性であった。全ての患者で MG が NMOSD に先行した。MG の平均発症年齢は 37.7 歳、NMOSD の平均発症年齢は 57.3 歳であった。AChR 抗体は 3 例とも陽性、抗 AQP4 抗体は測定した 2 例で陽性であった。3 例中 2 例で胸腺摘出を施行 (2 例とも NMOSD 発症前に施行)。胸腺病理は 1 例で正常、1 例は浸潤性胸腺腫であった。自験例 2



例で、末梢血 CD4+T cell 中の regulatory T cell が減少していた。

過去の報告では MG と NMOSD の合併例は 46 例（女性 43 例）であった。MG の平均発症年齢は 26.9 歳 ± 10.1 歳で 50 歳未満発症の MG (early onset MG) が 97.7% であった。91.1% で MG が NMOSD に先行していた。NMOSD 発症の平均年齢は 40.5 歳 ± 13.2 歳であった。AChR 抗体陽性は 97.7%、抗 AQP4 抗体は 90.0% で陽性であった。MG 先行例のうち、NMOSD 発症前に胸腺摘出を施行しているのは 80.0% であった。胸腺病理は 75.0% が過形成であった。自験例および過去の報告例から、合併例は early onset MG、AChR 抗体陽性、女性例、MG 先行が優位であった。

【考察】今回の多施設共同研究の結果、MG 症例 631 例のうち NMOSD 診断確実例は 2 例、NMOSD 疑いは 1 例であった。はじめて本邦の MG 患者における NMOSD 合併例の頻度を報告した(0.5%)。合併例は early onset MG、AChR 抗体陽性、女性例、MG 先行が優位であり、early onset MG の病態が NMOSD 発症に関連している可能性が示唆さ

れた。

【結論】MG 患者における NMOSD 発症には early onset MG の病態が強く関与していると思われる。

#### 【文献】

- 1) Suzuki S, et al. Classification of myasthenia gravis based on autoantibody status. Arch Neurol. 64:1121-1124, 2007
- 2) Wingerchuk DM, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 6:805-15, 2007
- 3) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol. 8(5):475-90, 2009
- 4) Leite MI, et al. Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. Neurology. 78(20):1601-7, 2012

【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

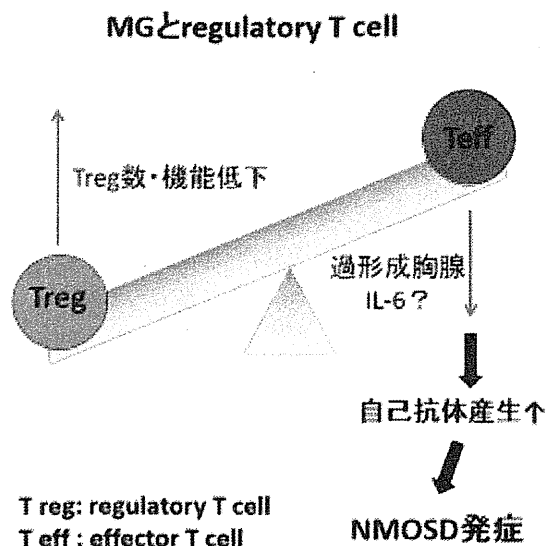
# 「重症筋無力症と NMO spectrum disorder の合併について」

研究分担者 清水優子 共同研究者 ○池口 亮太郎

東京女子医科大学 神経内科

## MG・NMOSD合併例

	自験例 (n=3)	報告例 (n=46)	Total (n=49)
性別(男:女)	1:2	3:43	4:45
MG平均年齢(歳)	37.7 (25-47)	26.9 (10-51)	27.6 (10-51)
Early onset MG (<50歳)	3 (100%)	43 (97.7%) (n=44)	46 (97.8%) (n=47)
MG先行	3 (100%)	41 (91.1%)	44 (91.7%)
AchR 抗体(+)	3 (100%)	43 (97.7%) (n=44)	46 (97.9%) (n=47)
抗体陽性	2 (66.7%)	33 (73.3%)	35 (72.9%)
NMOSD平均発症年齢(歳)	57.3 (49-70)	40.5 (19-67)	41.6 (19-70)
AQP4抗体(+)	2 (100%) (n=2)	36 (90.0%) (n=40)	38 (90.5%) (n=42)
NMO: NMOSD: その他	0: 2: 1	30: 14: 2	30: 16: 3
NMOSD発症前に抗体陽性 (MG先行例で)	2 (66.7%)	32 (80.0%) (n=40)	34 (79.1%) (n=43)
抗体陽性	過形成: 胸腺腫: 胸腺炎: 正常 =0: 50%: 0: 50%	過形成: 胸腺腫: 胸腺炎: 正常 =75%: 4%: 4%: 18%	過形成: 胸腺腫: 胸腺炎: 正常 =70%: 7%: 3%: 20%
MG発症からNMOSD発症 までの年数 (MG先行例で)	19.7年 (12-24)	15.5年 (1年以内-46)	15.8年 (1年以内-46)
Regulatory T cells in CD4+ T cells (CD4+CD25+CD127 <sup>low</sup> )	2例で低下 (2例で測定)	未	



### 解説

1. 本邦の6つの施設より集められたMG患者631例のうち3例(0.5%)がNMOSDと診断もしくは疑われた。また17の文献(1996~2012年)から46例のMG・NMOSD合併例がみつかった。
2. MG・NMOSD合併例では女性、early-onset MG (50歳未満発症)、AChR抗体陽性、MG先行が優位であった。MG患者におけるNMOSD発症には、early-onset MGの病態が関与している可能性が示唆された。
3. MGにおけるRegulatory T cellの減少、抑制機能不全がNMOSD発症に影響している可能性があると思われる。

# 首下がりを呈した重症筋無力症：板状筋単線維筋電図の有用性

研究分担者：園生雅弘<sup>1)</sup>

共同研究者：小川剛<sup>1)</sup>、畑中裕己<sup>1)</sup>

## 研究要旨

首下がりとは様々な疾患が原因となり得るが、その原因疾患を多数例で検討した報告は多くはない。本研究では当施設における首下がり症例について、その原因疾患を検討した。対象は首下がりを主訴とする 27 症例、臨床的・電気生理学的特徴を後方視的に検討した。原因疾患としては、MG と考えた症例が 12 例と最多で、ミオパチー 4 例、筋萎縮性側索硬化症 3 例、パーキンソン病 4 例と続き、パーキンソン病と MG の合併 (MG with PD) と診断した例が 2 例あった。MG 或は MG with PD と診断した 14 例の診断根拠は、日内変動、テンシロンテストへの反応性や大量ガンマグロブリン療法への反応性といった臨床的特徴の他に、板状筋で通常の針筋電図検査で安静時活動が乏しいのに、単線維筋電図で強い jitter や blocking がみられたことであった。首下がり例において板状筋単線期筋電図をは、MG の診断に有用である可能性がある。

## 研究目的

首下がりの原因としてはパーキンソン病、多系統萎縮症や筋萎縮性側索硬化症といった中枢神経系の変性疾患、筋炎・筋ジストロフィーといったミオパチー、重症筋無力症など、中枢から末梢・筋まで多彩な原因疾患が報告されている。しかし、多数例についてその原因疾患の頻度を検討した報告は多くない。本研究では、当施設で経験した首下がり症例の原因疾患別頻度と、最多の原因であった重症筋無力症 (MG) 例について、MG と考えた臨床的・電気生理学的特徴について後方視的に検討することを目的とした。

## 研究方法

1999 年から 2013 年の間に「首下がり」を主訴に当科で診療を行った患者を、患者データベースから後ろ向きに抽出した。選択症例について「首下がり」の原因となった疾患別頻度と、神経筋接合部異常があり、MG を疑った症例の臨床的・電気生理学的所見を検討した。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究について帝京大学倫理委員会の承認を得た。

## 研究結果

### 1) 「首下がり」の原因疾患別頻度

男性 5 名、女性 22 名の 27 名が抽出された。平均年齢は  $67.9 \pm 9.5$  (49-84) 歳、それぞれ男性  $71.2 \pm 9.2$  歳、女性  $67.1 \pm 9.8$  歳であり、高齢女性が多かった。

MG を疑った例が 12 例 (46%) と最も多く、ミオパチーが 4 例 (15%)、筋萎縮性側索硬化症 3 例 (12%)、パーキンソン症候群 4 例 (15%) と続き、2 例 (8%) でパーキンソン病と MG 合併疑い (MG with PD)、1 例 (4%) でパーキンソン病と筋炎合併と診断されていた。1 例において診断が確定していなかった。

MG 或は MG with PD と考えられた 14 症例の特徴は、平均年齢  $71.1 \pm 9.4$  (51-84) 歳 (男性： $70.8 \pm 11.1$  歳、女性： $71.3 \pm 10.0$  歳) と高齢女性に多かった。5 例で首下がりとは初発かつ単独の症状であった。また 5 例で日内変動が観察された。テンシロンテストは 3 例で行われ、2

---

1) 帝京大学神経内科

例が陽性と考えられた。血清学的検査では1例でAChR抗体が弱陽性であったのみで、MuSK抗体を検索した11例はすべて陰性であった。反復刺激生検12例中2例の近位筋で軽度のwaningがみられた。通常のコリチン筋電図は12例の板状筋で記録され、AChR抗体弱陽性であった1例のみで有意な安静時活動がみられたが、他の症例は安静時活動に乏しく、随意収縮では、recruitment patternは全例正常で、かなりの例では低振幅でthinな運動単位電位(MUP)が目立ち、ミオパチーを示唆するものであった。単線維筋電図は眼輪筋1例、前頭筋3例、10例の板状筋において記録された。いずれも、四肢筋の基準に従うと、jitter増大やjitter & blockingを認めるペアが明らかに増大しており、神経筋接合部における障害が示唆された。5例に対し大量ガンマグロブリン療法が行われ、一時的に症状の改善がみられた。また2例において自然寛解がみられた。

## 考察

当施設においては首下がりの原因としてMGが突出して多かった。血清学的な診断や反復刺激試験ではほとんどの例で明らかな異常がみられなかったが、針筋電図において筋炎を示唆するような有意な安静時放電のない板状筋において、単線維筋電図で強い異常を認めたことから、神経筋接合部の障害であり、MGと考えたものである。一部の例でみられた日内変動、テンシロンテストへの反応、大量ガンマグロブリン療法へ

の反応性などはMGの診断を支持すると考える。Parkinson病にMGを合併したと診断においても免疫療法が明確に奏功した。

今回検討した患者群から、高齢、特に女性では首下りを単独の症候とするMGの一群が存在する可能性が示唆される。

板状筋単線維筋電図は首下り症例において、神経筋接合部障害が原因である例を選択するのに有用である可能性がある。

今後の課題としては、正常高齢者における板状筋単線維筋電図の正常値を確立することが挙げられる。また、首下りを呈するParkinson病など、明確なMG以外の疾患の板状筋SFEMG所見を検討も増やす必要がある。

## 結論

- 1) 当施設においては首下がりの原因としてMGが疑われた症例が最多であった。
- 2) 板状筋における単線維筋電図は首下り症例において、神経筋接合部異常を証明する有用なツール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・取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし