

HTLV-1 陽性ドナーから陰性レシピエントへの生体腎移植による HAM の特徴

研究協力者 山野嘉久¹⁾、

共同研究者 山内淳司¹⁾²⁾、佐藤知雄¹⁾、八木下尚子¹⁾、新谷奈津美¹⁾、湯沢賢治³⁾

¹⁾ 聖マリアンナ医科大学 難病治療研究センター 病因・病態解析部門

²⁾ 横浜市立大学附属病院 腎臓・高血圧内科

³⁾ 国立病院機構水戸医療センター 臨床研究部

研究要旨

HTLV-1 陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント (R-) への生体腎移植後に、レシピエントでの HAM 発症例が散発的に報告されているがその詳細は不明であり、本邦での生体腎移植は禁忌とされて来なかった。そこで、D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM の発症率と特徴について検討した。研究対象は、2000 年から 2013 年の間に本邦で施行した生体腎移植症例。D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM 発症率は、「HAM 発症者数÷D+/R-生体腎移植症例数」として算出した。その結果、当施設で把握した D+/R-生体腎移植後の HAM 発症例は 5 例であった。これら 5 例いずれも移植後 5 年以内と比較的早期に発症しており、うち 4 例は移植後 1~2 年以内と短期間で発症していた。さらに発症後も、全例が 3 年以内に自立歩行不能となっており、うち 4 例は 3 ヶ月~2 年以内の経過で急速に歩行困難に陥っていた。また腎移植臨床登録集計報告(日本移植学会)に基づくと、期間中の生体腎移植全症例のうち、D+生体腎移植症例数は約 100 例 (D+/R-, D+/R+を含む) と推計され、D+/R-生体腎移植後の HAM 発症率は最低でも 5%は存在すると推定された。以上より、HTLV-1 の D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率は最低でも 5%であり、一般の HTLV-1 感染者における発症率(0.25%)と比較して極めて高いことが判明した。また D+/R-生体腎移植後 HAM の発症および進行は急速である可能性が示された。このように D+/R-腎移植の安全性は確立しておらず、感染率や発症率を明らかにし、ドナーとしての適格性を改めて評価する必要があると考えられた。なお、これらの結果は厚生労働省に健康危険情報として平成 26 年度に健康危険情報として報告し、平成 26 年 12 月 12 日、厚生労働省から注意喚起のプレスリリースが実施された。また日本移植学会において会員施設へ、腎移植症例の HTLV-1 検査の実施・リスクの説明、陽性レシピエントの厳重なフォローアップを周知された。現在、厚生労働省研究班(湯沢班)が日本移植学会と連携して調査を進めている。今後は、神経内科関連施設を対象とした、腎移植後 HAM の実態調査の実施が重要と考えられる。

研究目的

HTLV-1 陽性ドナー(D+)から陰性レシピエント (R-) への生体腎移植後に、レシピエントでの HAM 発症例が散発的に報告されているがその詳細は不明であり、本邦での生体腎移植は禁忌とされて来なかった。そこで、

D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM の発症率と特徴について検討した。

研究方法

対象は、2000 年から 2013 年の間に本邦で施行した生体腎移植症例。D+/R-生体腎移

植後のレシピエントの HAM 発症率は、「HAM 発症者数÷D+生体腎移植症例数」として算出。HAM 発症者数は、当施設で把握した D+/R-生体腎移植後の HAM 発症例。D+生体腎移植症例数は、腎移植臨床登録集計報告(日本移植学会)を用いたが、HTLV-1 抗体検査未実施例が存在し、その集団での感染率を本邦における感染率データから推定して D+症例数を算出。この推定 D+症例数と既報の D+生体腎移植症例数の和を D+生体腎移植症例数とした。

研究結果

当施設で把握した D+/R-生体腎移植後の HAM 発症例は 5 例であった。期間中の生体腎移植全 13299 例のうち、D+生体腎移植は 64 例。術前 HTLV-1 抗体検査未実施例は 4072 例あり、そのうちの推定 D+症例数は 36 例と算出、よって D+生体腎移植による陰性レシピエントの HAM 推定発症率は $5 \div (64 + 36) = 5\%$ であった。

D+/R-生体腎移植後のレシピエントの HAM は、5 例いずれも 5 年以内と移植後比較的早期に発症しており、うち 4 例は移植後 1~2 年以内と短期間で発症していた。さらに発症後も、全例が 3 年以内に自立歩行不能となっており、うち 4 例は 3 ヶ月~2 年以内の経過で急速に歩行困難に陥っていた。

考察

一般に、HTLV-1 関連疾患の生涯発症率は低く、感染から発症までの期間は長いこともあり、D+/R-生体腎移植のレシピエントに対する危険性は乏しいと考えられ、これまで禁忌とはされてこなかった。そこで今回、D+/R-生体腎移植の安全性を評価することを目的とした調査を行った。

まず、D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率であるが、推定 5%以上と本邦の HTLV-1 感染者の HAM 生涯発症率 (0.25%) と比較して著しく高率であった。本研究で把握した D+生体腎移植症例数は D+/R-生体腎移植症例と D+/R+生体腎移植症例を含むため、実際の D+/R-生体腎移植症例数は今回の推定値より少ない可能性が高く、また、HAM 症例は本学で把握している症例のみであり、実際の HAM 症例数は更に多い可能性がある。以上から、HAM 発症率は最低でも 5%であり、D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率は更に高いと考えられる。

次に、腎移植後 HAM 症例の臨床経過であるが、早い症例では 1 年以内と感染後早期に発症し、また発症後の歩行障害の進行も急速であった。

以上から、D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率は、一般の HTLV-1 感染者におけるデータから想定される以上に高く、また、感染から HAM 発症までの期間は短く、HAM 発症後の病状の進行は急速であることが示唆された。

結論

HTLV-1 の D+/R-生体腎移植によるレシピエントの HAM 発症率は最低でも 5%であり、一般の HTLV-1 感染者における発症率 (0.25%) と比較して極めて高いことが判明した。また D+/R-生体腎移植後 HAM の発症および進行は急速である可能性が示された。このように D+/R-腎移植の安全性は確立しておらず、感染率や発症率を明らかにし、ドナーとしての適格性を改めて評価する必要があると考えられた。

Guillain-Barré 症候群の脱髄型/軸索型分類における gold standard について

研究分担者：園生雅弘¹⁾

共同研究者：小川剛¹⁾、角谷彰子^{1, 2)}、川上真吾^{1, 3)}、横田勲⁴⁾、内堀歩⁵⁾、千葉厚郎⁵⁾

研究要旨

我々は Guillain-Barré 症候群 (GBS) において発症 3-6 週に観察される「豊富な」A 波が、Ho らの電気生理学的分類での脱髄型 (急性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー; AIDP) や抗糖脂質抗体陰性と関連すること、また抗体有無との関連は Ho 分類よりも A 波の有無の方が密接であることを報告した¹⁾。また、豊富な A 波の有無が、正中神経運動遠位潜時 (DML) の時間経過と関連が深いことも示した。本研究では、発症 3 週以降の DML の最大値 (DMLmax) という新たなパラメータを導入し、また、GBS の病型分類の“gold standard”の問題について考察した。

前回検討したものと同一 30 例を対象とし、DML の時間経過ないし DMLmax を仮に gold standard として、豊富な A 波、Ho 分類、抗体の 3 つのパラメータを比較した。その結果、豊富な A 波陽性/陰性で、DML の時間経過は遷延性延長か、正常ないし急速正常化かにきれいに二分された。DMLmax でも 6.4 ms を cutoff 値として 2 群が重複なく二分された。抗体陰性、Ho 分類による AIDP には、軸索型の時間経過を取るものが混在し、DMLmax でも 2 群間に重なりがみられた。

正中神経 DML の時間経過 (DMLmax) と、豊富な A 波という互いに独立した電気生理学的分類の結果が完全に一致したことから、これは何らかの電気生理学的本態、すなわち脱髄に対応すると推測され、DML 時間経過と豊富な A 波は、GBS の新たな病型分類の基準として期待される。

研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) を脱髄型、軸索型に分けることは広く行われており、病態機序のみならず、臨床経過や治療反応性において両型が異なることが推測されている。両型の分類は、Ho 分類など神経伝導検査の結果を総合して判定する方法が標準として用いられているが、その基準は恣意的に定められたもので、それが正しいという保証はない。特に、近年軸索型 GBS (急性運動性軸索性ニューロパチー; AMAN) が初期に可逆性の伝導障害を呈して AIDP に誤分類される原因となることから、NCS の経時変

化を追うことの重要性が強調されている²⁾。いずれにしても現状は、GBS の病型分類において「gold standard がない」状態であると解釈され、より良い脱髄型/軸索型の鑑別のためのマーカーが望まれる。

我々は先行研究で、豊富な A 波が GBS の脱髄型と関連が深いことを示唆した¹⁾。また、2012 年の免疫班班会議で、豊富な A 波が正中神経運動遠位潜時 (DML) の時間経過と関連が深いことを報告した。本研究では、発症 3 週目以降の DML の最大値、DMLmax という新たなパラメータを導入し、また gold standard という観点から、先の研究データについて再検討を行った。

- 1) 帝京大学医学部神経内科
- 2) 防衛医科大学学校内科 3
- 3) 大森赤十字病院神経内科
- 4) 東京大学生物統計学分野
- 5) 杏林大学医学部神経内科

研究方法

前回の報告と同じ2004-2010年の間に当科で診療を行ったGBSで、発症3-6週の間になくとも一度は神経伝導検査の記録がある30例(男性21名、女性9名;年齢 43.7 ± 19.5 歳)を対象とした。先行研究同様に正中または尺骨神経において3個以上の独立した頂点を有するA波がみられた場合を“豊富な”A波陽性と定義した。Ho基準ではAIDPとnon-AIDPとに分類した。豊富なA波の判定とHo基準に基づく分類は発症第3-6週に施行された神経伝導検査の結果に基づいて行った。抗糖脂質抗体についてはGM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, asialo-GM1, GM2, GM3, GD3, GD2, GalNAc-GD1aのいずれかの抗原に対するIgG抗体が陽性の場合に抗体陽性と定義した。DMLの時間経過を検討し、また、それを表現する単一パラメータとして、発症3週目以降のDMLの最大値、DMLmaxを採用し、これらをgold standardとして、A波、抗体の有無、Ho分類の3つのパラメータの有用性を比較した。二群間のDMLmax比較にはt検定を用い、DMLmaxに対する3つのパラメータの貢献を分散分析で評価した。本研究は帝京大学倫理委員会の承認をえた。

研究結果

豊富なA波陽性例は全例で正中神経DMLの遷延性延長がみられ、陰性例では全例でDML正常ないし軽度の延長から速やかに改善する“axonal pattern”がみられた。これに対し、Ho分類によるAIDPや抗体陰性例では一部の例で“axonal pattern”を呈した。DMLmaxについても豊富なA波の有無で分けた場合は6.4 msを境に重なりなく両群が二分された。Ho分類、抗体有無では両群に重なりがみられた。分散分析では豊富なA波の有無のみがDMLmaxに対して有意な貢献($p < 0.001$)を有していた。

考察

脱髄型軸索型の分類においては病理所見が得られればgold standardとなるが、通常得るのは困難である。本研究では正中神経DMLの時間経過ないしDMLmaxを仮にgold standardとしてA波、Ho分類、抗体の3者を比較したところ、A波がDMLmaxと最も強く関連していた。互いに直接関係のない2つの電気生理学的パラメータ(A波とDMLmax)に強い関連があったことは、これが何らかの電気生理学的な本態、即ちおそらくは脱髄の有無を表していることを示唆すると思われ、DMLmaxと豊富なA波の脱髄型軸索型の新しい診断基準としての有用性が示唆された。

結論

GBSにおいて、正中運動遠位潜時の経時変化(DMLmax)と、発症3週目以降の豊富なA波とは、脱髄型/軸索型を分類する新たなパラメータとして期待される。

文献

- 1) Kawakami S, et al. A-waves in Guillain-Barré syndrome: correlation with electrophysiological subtypes and antiganglioside antibodies. *Clin Neurophysiol.* 2012; 123 :1234-41.
- 2) Hiraga A, et al. Patterns and serial changes in electrodiagnostic abnormalities of axonal Guillain-Barré syndrome. *Neurology.* 2005; 64: 856-60.

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

CIDP, ALS の筋超音波所見：脱髄と軸索変性での筋超音波所見の違い

研究分担者：園生雅弘¹⁾

共同研究者：北國圭一¹⁾, 山本淳平¹⁾, 千葉隆司¹⁾, 塚本浩¹⁾, 大石知瑞子²⁾, 畑中裕己¹⁾

研究要旨

ALS を代表とする軸索障害をきたす疾患では脱神経に伴い筋超音波検査 (Muscle US: MUS) において筋の輝度 (Echo intensity: EI) の上昇, 筋の厚み (Muscle thickness: MT) の減少が認められる。一方で CIDP を代表とする脱髄性ニューロパチーでは軸索変性を伴わない限り脱神経は認められないとされ, この点で MUS では EI, MT の異常は認められにくい可能性がある。今回, 我々は CIDP 患者と ALS 患者において手内筋における MUS を検討し, 健常対照群のデータをもとに比較検討した。あわせて神経伝導検査 (NCS) との関連についても検討した。結果, EI, MT に関して CIDP 群では有意差を認めなかった。一方で ALS 群では健常対照群に比べ有意な EI の上昇, MT 低下を認めた。また ALS では EI, MT と複合筋活動電位 (CMAP) 振幅との間に有意な相関を認めるものの, CIDP 群では相関は認められなかった。これらの結果は CIDP では脱神経が乏しいことを示唆し, とくに CMAP が低下している症例においては最遠位における伝導ブロックなどの脱髄性の機序が推定された。

研究目的

軸索性末梢神経障害では脱神経に伴い筋組織の変性, 萎縮により, 筋超音波検査 (Muscle US: MUS) において筋の輝度 (Echo intensity: EI) の上昇, 筋の厚み (Muscle thickness: MT) の減少が認められることが知られている。一方, 脱髄性末梢神経障害では二次性軸索変性を合併しない限り針筋電図では脱神経の所見はみられないとされる。この点で CIDP の MUS では筋の輝度上昇, 萎縮は認められにくいと予想されるがこれを検討した研究はない。本研究では MUS において脱髄性末梢神経障害である CIDP と軸索性末梢神経障害を呈する ALS で異なる所見が得られるかを検討した。

研究方法

2014 年 12 月～2015 年 8 月の入院症例で, 初発あるいは再発例で EFNS 基準の definite を満たす CIDP 13 例, revised El Escorial 基準の clinically probable laboratory supported 以

上を満たす ALS 17 例を対象とし短母指外転筋 (Abductor pollicis brevis: APB), 第一背側骨間筋 (First dorsal interosseus: FDI), 小指外転筋 (Abductor digitorum minimi: ADM) を被検筋とした。NCS において正中神経刺激での APB 記録, 尺骨神経刺激での ADM, FDI 記録を行った。MUS に関して, 周波数 11 MHz リニアプローブにて Gain 84, DR 55 の条件で記録した。過去の報告 (Muscle Nerve 52: 221-30, 2015) を参考とし APB, ADM は長軸像, FDI では短軸像を用いた。EI は Photoshop のグレースケールで定量化し, 連続した 3 枚の平均値を用いた。MT に関しては装置付属の計測器で筋の最大径を計測した。EI, MT とともに性別と年齢 (~40 歳, 41~60 歳, 61 歳~) で層別化した健常対照群から Z score で表現した。病的な筋を対象とするために, NCS で遠位複合筋活動電位 (distal compound muscle action potential: dCMAP) 振幅異常が明らかな筋のみを抽出して群間比較を行った。また dCMAP 振幅と EI, MT との相関についても検討した。

(倫理面への配慮)

1) 帝京大学神経内科

2) 杏林大学神経内科

帝京大学倫理委員会の承認を得、被験者から書面による同意を得た。

研究結果

CIDP では 27 筋, ALS では 47 筋が対象となった。EI, MT に関して CIDP 群と健常対象者群の間には有意差を認めなかった (各, $P = 0.97$, $P = 0.17$)。一方で ALS 群では CIDP 群あるいは健常対照群に比べて有意に EI は上昇し MT は低下していた (各, $P < 0.01$, $P < 0.01$) (図 1)。dCMAP 振幅 (3 筋を標準化するために測定値を各筋の dCMAP 正常下限値で除した値を用いた) と EI, MT に関して, ALS 群では有意な相関が認められた (各, $r = -0.64$, $r = 0.60$)。一方で CIDP 群ではこれらの相関は乏しかった (各, $r = 0.12$, $r = 0.21$) (図 2)。

考察

ALS 例では明らかな EI の上昇, MT の低下を認め, 過去の報告に合致していた。EI, MT は dCMAP 振幅との間に相関があり, 脱神経の定量的評価にある程度有用なマーカーとなると考えられた。CIDP 例では健常対照群と比べ有意な EI の上昇, MT の低下は認められなかった。EI, MT と dCMAP 振幅との間にも有意な相関は認められず, これらは脱神経・軸索変性の所見が乏しいことと関係している可能性が考えられた。dMAP 振幅の低下している CIDP 例で EI 上昇や MT の低下が認めら

れない原因としては最遠位における伝導ブロックなどの脱髄性の機序が推定された。二次性軸索変性に伴う dCMAP 振幅の低下は CIDP の不良な治療反応性に関連するとされる一方, 伝導ブロックに伴う dCMAP 振幅の低下は良好な治療反応性に関連するとされる。CIDP の dCMAP 振幅低下に関して通常の電気生理学的検査で両者の鑑別は困難であるが, MUS により伝導ブロックであるか軸索変性によるものかを判断することができる可能性が示唆された。これは治療反応性の評価に有用であるかもしれない。

結論

CIDP では MUS における変化は乏しく, これは脱神経が乏しいことと関連する可能性が考えられた。また MUS により dCMAP 低下の原因が伝導ブロックであるか軸索変性によるものかを判断できる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・取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

図 1

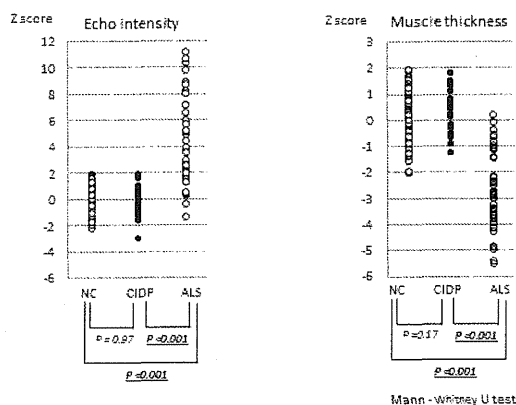
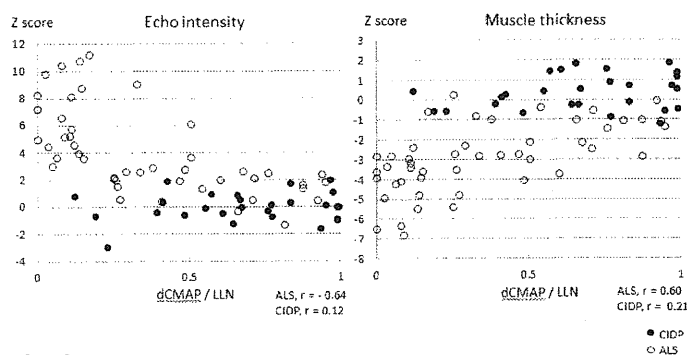


図 2



抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症における経時的な抗体値測定の有用性

班 員 野村 恭一

共同研究者 伊崎 祥子, 田中 覚, 久保田昭洋, 王子 聡, 杉本 恒平,
宮内 敦生, 古谷真由美, 石塚 慶太, 齋藤 あかね, 鈴木 理人,
成川 真也, 原 渉, 田島 孝士, 小島 美紀, 吉田 典史,
三井 隆男, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

研究要旨

目的: 抗 MuSK 抗体陽性の重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)において, 抗 MuSK 抗体が病勢を反映したという報告はあるが, 経時的に複数例を測定した報告は少なく, MuSK 抗体値が臨床経過と相関するか明確ではない. 今回我々は, 抗 MuSK 抗体陽性 MG において経時的に抗体値を測定し, その有用性を検討した.

結果: 検討は 6 例で行った. 治療後に臨床症状は改善し, 経過とともに抗体値が低下した症例, 軽微な症状ながらも再燃し, それを反映して抗体値が上昇した症例, 臨床経過がくすぶり, 抗体値も高値を持続する症例など, 6 例中 5 例は MuSK 抗体値が臨床経過を反映していると考えた. また QMG スコアには反映されないような軽微な症状の増悪も, 抗体値は鋭敏に反映した.

結語: 抗 MuSK 陽性 MG において, 経時的な抗体値測定は病勢, 重症度の把握に有用である可能性が示唆された.

研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は, 神経筋接合部のシナプス後膜上に存在するいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により, 神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である¹⁾. 主な自己抗体として, 抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体, 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体, LDL 受容体関連タンパク 4(low density lipoprotein-4, LRP4)抗体が挙げられる. AChR 抗体陽性 MG と MuSK 抗体陽性 MG

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

の病態, 臨床像は異なることが報告されているが, MuSK 抗体陽性 MG の病態機序は不明な点が多い. AChR 抗体値は症例間では相関しないが, 症例毎に経時測定すれば経過と相関することが多く, 個人間では抗体値の低下とともに臨床像の改善を得る.

近年, MuSK 抗体は抗体値と臨床経過, 重症度に関する報告²⁻⁵⁾があるが, すべての症例において関連があるわけではなく, 一定の見解が得られていない. 今回我々は, 抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 6 名において, 治療経過に

伴い抗体値を経時的に測定し、その有用性について検討した。

研究方法

2006年4月から2015年6月に当科を受診した抗MuSK抗体陽性MG患者6例(全て女性、年齢33～62歳、中央値40.5歳)を対象とした。うち3例については初診時治療開始前に抗体値を測定しえたが、3例については治療開始後にMuSK抗体陽性が判明した。採血時期は、治療開始前、開始後、症状増悪時に行い、そのうち2例は外来受診時に定期的に行った。臨床症状の評価項目としては、quantitative MG score(QMG score)を用いた。定期的な抗MuSK抗体値測定は、コスミックコーポレーションにおいて放射性免疫測定法で行った。なお、本研究は当大学の倫理委員会の承諾を得て行った。

研究結果

症例は6例、治療開始前に測定できた症例3例(case1.2.3)、MGとして加療が開始された後に抗MuSK抗体陽性が判明した症例3例(case4.5.6)である。初発症状は眼筋症状が2例、球症状が2例、四肢筋力低下が2例であった(Table 1)。

それぞれの症例について、治療経過とMuSK抗体値を時系列で示した(Table 2)。MuSK抗体値測定日は診断時からの日数で記した。case1は治療開始後にQMGスコアとともにMuSK抗体値の低下を認め、臨

床経過と抗体値の相関を認めた(Figure 1.)。case2は初診時にMuSK抗体高値であったが、DFPP治療前後で抗体値は低下し、臨床経過の改善も認めた。IgG4主体であるMuSK抗体の除去というDFPPの効果を確認しえた。case3は治療開始後に速やかにMuSK抗体値の低下を認めたが、ごく軽微な球症状の再燃とともに抗体値の上昇を認めた。抗体値の推移と臨床経過の相関を認めた。case4は治療開始後にMuSK抗体陽性が判明したが、QMGスコアも依然高いままで経過した。抗体値も高めで推移しており、臨床経過を反映していると考えた。case5は呼吸困難で入院した際にMuSK抗体陽性が判明したが弱陽性であった。その後DFPPを施行し、内服薬の大きな増量はなく抗体は陰転化した。case6は約10年にわたる長期経過で、症状増悪の度にDFPPやIVIgを繰り返し行った症例である。初回入院時、治療開始後にMuSK抗体陽性が判明した。その後比較的症状が安定している際には抗体値も低値であるが、症状増悪時には高値であり、臨床経過を反映していると考えた。

Table 1. Clinical features of MuSK Ab-positive MG patients

F:M	6:0
Age of onset	23-52(median 40.5years)
Primary symptom	
ocular	2/6(33%)
bulbar	2/6(33%)
respiratory	0
limb	2/6(33%)
Distribution of weakness	
ptosis	3/6(50%)
ocular motor dysfunction	6/6(100%)
bulbar	5/6(83%)
neck	4/6(67%)
respiratory(crisis)	3/6(50%)
limb	4/6(67%)

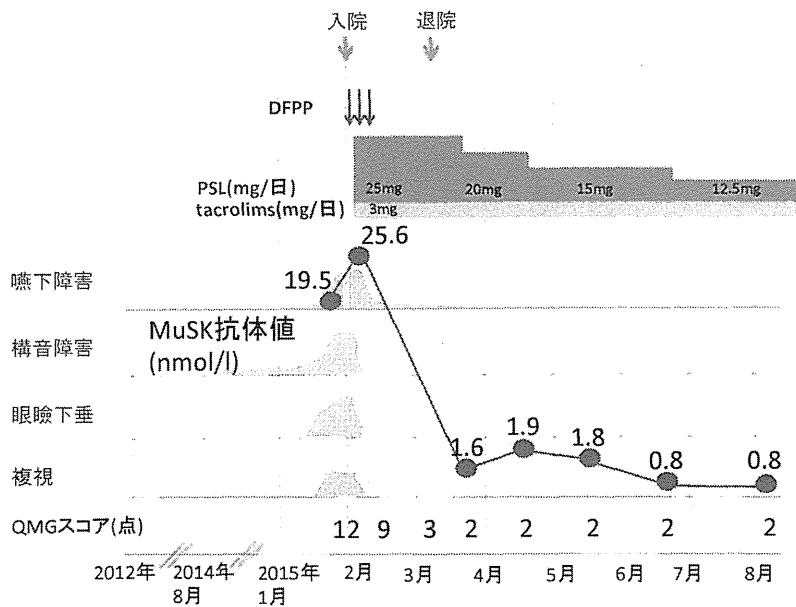


Figure 1. Case1 における抗体値と臨床経過図

Table 2. Changes in MuSK Ab titers and clinical course in each patients

Case	age of onset (years)	age (years)	duration from diagnosis (days)	MuSK Ab (nmol/L)	treatment	QMG score	correlation between clinical course and MuSK-Ab titer	
1.	52	54	0	19.5	(-)	12		
			6	25.6	(-)	12		
			55	1.6	+ / 25 / +	2		
			83	1.9	- / 20 / +	2		
			111	1.8	- / 15 / +	2		
			146	0.8	- / 15 / +	2		
			195	0.8	- / 12.5 / +	2	correlation	
2.	44	45	0	29.2	(-)	6		
			18(pre)	18.0	+ / 30 / -			
			18(post)	7.2	+ / 30 / -			
			19(pre)	9.6	+ / 30 / -			
			19(post)	4.1	+ / 30 / -			
			22(post)	3.2	+ / 30 / -	2	correlation	
3.	42	44	0	17.1	(-)	9		
			27	21.6	(-)			
			94	6.0	+ / 25 / +	2		
			164	11.8	- / 15 / +	2		
			199	12.5	- / 12.5 / +			
			234	14.9	- / 10 / +	3		
			286	16.3	- / 12.5 / +	3	correlation	
4.	28	56	9464	9.25	- / 10 / +	1		
			57	9631	15.2	- / 10 / +	1	
			9694	15.5	- / 10 / +	1		
			9736	14.1	- / 10 / +	1		
			9778	13.6	- / 10 / +	1	correlation	
5.	39	61	n.d.		+ / 0 / +			
			62	995	0	- / 10 / +		
			1037	0	- / 7.5 / +			
			1082	0	- / 7.5 / +		no correlation	
6.	23	24	n.d.	12.6	+ / n.d. / +			
			32	3184	6.4	- / 15 / + / IVIg	16	
			3414	18.8	- / 15 / +	16		
			3451	10.8	- / 15 / +	17		
			3559	20.7	- / 12.5 / +	12	correlation	

考察

抗 MuSK 抗体陽性 MG は, IgG4 主体で補体介在性運動終盤破壊がほとんどみられず, 抗 AChR 抗体陽性 MG とは自己抗体の作用機序が異なることが指摘されている。しかし, 抗 MuSK 抗体の病原性は指摘されているが, 詳細な病態機序は不明である。今回の検討においては, 6 例中 5 例で抗体値の変動が臨床経過を反映していると考えた。中でも DFPP 治療前後で抗体価の低下を認めた点においては, 抗体除去が臨床症状の改善に関与している可能性を示唆しており, MuSK 抗体陽性 MG 治療において抗体産生抑制が重要であると考えられた。また症状増悪時に抗体価の上昇があり, 治療後に低下するという点においては, 経時的測定の有用性を示したと考えた。抗体値と臨床的重症度の相関については, 今後も症例の蓄積を要すると思われる。

結論

MuSK 抗体陽性 MG において, 抗体値は臨床経過を反映して変動を認めた。MuSK 抗体値を経時的に測定することは, 長期的な治療効果の判定や治療法決定に有用であると考えた。

引用文献

- 1) MG 診療ガイドライン. 総論. p2.
- Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR.: Guillain-Barré syndrome: an update. J Clin Neurosci. 2009 Jun;16(6):733-41. Epub 2009 Apr 7. Review
- 2) E. Bartoccioni, et al. Anti-MuSK antibodies : Correlation with myasthenia gravis severity. Neurol. 2006;67:505-507.
- 3) 中濱 大ら. 抗体価が重症度を反映した抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症の 1 例. 臨床神経学. 2007;47:356-358.
- 4) K. Ohta, et al. Clinical and experimental features of MuSK antibody positive MG in Japan. Euro J of Neurol. 2007;14:1029-1034.
- 5) A Hosaka, et al. An ocular form of myasthenia gravis with a high titer of anti-MuSK antibodies during a long-term follow-up. Intern Med. 2012;51:3077-3079.

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

封入体筋炎診断に用いる厚労省基準と European Neuromuscular

Center (ENMC) 基準の比較検討

班 員 清水 潤¹, 吉川弘明², 荻野美恵子³, 梶 龍兒⁴, 清水優子⁵,
鈴木則宏⁶, 竹内英之⁷, 園生雅弘⁸, 新野正明⁹, 野村恭一¹⁰,
酒井康成¹¹, 松尾秀徳¹², 本村政勝¹³, 川口直樹¹⁴, 郡山達男¹⁵,
野村芳子¹⁶, 栗山長門¹⁷, 玉越暁子¹⁸, 松井 真¹⁹

共同研究者 岩佐和夫²⁰, 坂井健二²⁰, 鈴木重明⁶

研究要旨

封入体筋炎 (IBM) の診断のための European Neuromuscular Center (ENMC) 基準は、現在国際的に最も汎用されている基準である。このうち ENMC 基準 probable が最も感度がよいとの報告がある。封入体筋炎症例を含む 158 例の筋疾患症例を封入体筋炎診断のための厚労省基準と ENMC 基準に当てはめ診断の合致度を比較した。比較にあたり厚労省基準の項目の「筋障害分布」および「罹病期間」は非数値化項目であり解釈を要した。ENMC 基準 probable には厚労省基準 Probable が最もよく合致した。非合致例は CK 値 2000IU/l 以上の IBM1 例と発症年齢 40 歳以上の rimmed vacuole を有する遺伝性筋疾患 3 例であった。診断に安静時 CK 値を採用し、疾患鑑別に留意する必要性が明らかになった。国際基準との対応においては非数値化項目の解釈が必要であることが課題である。

研究目的

欧米では European Neuromuscular Center (ENMC) が 2013 年に提唱した IBM の診断基準が汎用されている¹⁾。

厚労省基準と ENMC の IBM の診断基準を比較し、厚労省基準利用上の注意点を明らかにする。

研究方法

IBM 症例を含む 158 例の筋疾患を厚労省基準と ENMC 基準に当てはめ、基準による合致度の差異を解析した。非 IBM 群候補として、rimmed vacuole (RV) を有する例を含む遺伝性筋疾患、他の炎症性筋疾患を含めた probable IBM (ENMC) 基準が診断感度 84% で最も有用性が高いとの先行報告があり²⁾、この基準と厚労省基準を比較検討した。

1) 東京大学, 2) 金沢大学, 3) 北里大学, 4) 徳島大学, 5) 東京女子医科大学, 6) 慶應義塾大学, 7) 名古屋大学, 8) 帝京大学, 9) 北海道医療センター, 10) 埼玉医科大学, 11) 九州大学, 12) 長崎川棚医療センター, 13) 長崎総合科学大学, 14) 同和会神経研究所, 15) 広島市リハビリテーション病院, 16) 野村芳子小児神経学クリニック, 17) 京都府立医科大学, 18) 北海道大学, 19) 金沢医科大学, 20) 金沢大学

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては、匿名可した上で臨床情報、病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった (G10072)。

研究結果

1) 厚労省基準の非数値化項目には解釈を必要とした。「他の部位に比して大腿四頭筋が侵される (厚労省)」 = 「MMT が Knee extension weakness \geq hip flexion」, 「他の部位に比して手指屈筋が侵される (厚労省)」 = 「握力低下」, 「筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行 (厚労省)」 = 「同 12ヶ月以上の経過で緩徐に進行」

2) probable IBM (厚労省) が probable IBM (ENMC) 基準と最もよく合致した。65 例の probable IBM (ENMC) は 64 例が probable IBM (厚労省) であり。厚労省基準で診断されなかった 1 例は CK が 2000IU/L 以上でありかつ病理で RV を有さなかった症例であった。一方, probable IBM (厚労省) で probable IBM (ENMC) と診断されなかった 3 例は発症年齢 40 歳以上の RV を有する遺伝性筋疾患であり, 厚労省基準の除外項目で除外可能であった。

	ENMC probable	
	IBM	non-IBM
Definite	51	0
non-Definite	14	93

	ENMC probable	
	IBM	non-IBM
Probable	64	3
non-Probable	1	90

	ENMC probable	
	IBM	non-IBM
Possible	64	8
non-Possible	1	85

考 察

厚労省基準の筋力分布, 経過の長さは数値化されておらず ENMC 基準との比較には解釈を要し課題である。IBM 例でも CK 値が 2000IU/L 以上のことがあり安静時の値で評価すべきである。40 歳以上発症の遺伝性筋疾患が鑑別上で大事であった。

結 論

probable IBM (厚労省) 基準は probable IBM (ENMC) 基準と最もよく合致し実用的な基準であった。

文 献

- 1) Neuromuscular Disorders 23 (2013) 1044-1055
- 2) Neurology. 2014 Jul 29;83 (5) :426-33

健康危害情報

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

封入体筋炎における筋エコーの有用性

班 員 梶 龍兒¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾，野寺裕之¹⁾

研究要旨

封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) は前腕屈筋群と大腿四頭筋が選択的に侵されることがひろく知られているが、筋生検以外の非侵襲的な検査ツールに乏しい。今回われわれは、筋エコーが IBM を含む炎症性筋疾患に対して有用な検査ツールとなるか検討した。同年代のコントロールと比べ、IBM 患者では、有意に深指屈筋や腓腹筋 (GC) のエコー輝度が上昇していた。IBM における、エコー輝度上昇の背景には、筋線維の著明な大小不同や脂肪組織への置換、線維化など様々な要因があると考えられる。また、IBM 患者における、腓腹筋とヒラメ筋間のエコー輝度の明暗差 (GC-soleus contrast) は、補助診断に有用な所見と考えられた。

研究目的

炎症性筋疾患の診断には、臨床症状に加え、血液検査、筋電図、筋生検が重要であり、骨格筋 MRI も補助検査として使用されている。超音波検査は空間分解能に優れ、非襲侵的で患者のコスト負担も少ないが、筋疾患での検討は少ない。筋エコーが封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) の補助検査として有用であるかを検討する。

1) 徳島大学神経内科

研究方法

①筋病理と筋エコーからみた IBM での傾向

<対象> 当施設にて筋生検と筋エコーを施行された、コントロール 3 例 (女性 2

例、平均年齢 65.3 歳)、多発筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM) 3 例 (女性 2 例、平均年齢 63.3 歳)、IBM 3 例 (女性 1 例、平均年齢 72 歳)。コントロールは明らかな神経筋疾患を呈さない症例で、PM/DM の診断基準はヨーロッパ神経筋センターのガイドラインに、IBM は IBM の臨床病理学的調査および診断基準の精度向上に関する研究班に沿った。

<方法>

超音波診断装置 (LOGIQ7) の周波数 11MHz のリニア型プローブを使用し、四肢骨格筋の観察を行い、IBM での特徴を検討した。また、生検筋の HE 染色標本を顕微鏡で 3 箇所観察し、Image J で筋線維径ならびに脂肪の面積を計測し、3 群での比較検討を行った。

②筋別と隣接筋間のエコー輝度に関する

検討

<対象>当施設にて筋エコーを施行された、コントロール11例（女性5例、平均年齢73.5歳）、PM・DM 11例（女性6例、平均年齢63.2歳）、IBM 11例（女性4例、平均年齢74.5歳）（筋生検は一部の症例で施行）。

<方法>

①と同様の装置を用い、右上下肢の骨格筋のエコー輝度の計測を行った。また4カ所の筋（深指屈筋（FDP）、尺側手根屈筋（FCU）、腓腹筋（GC）、ヒラメ筋（soleus））についてエコー輝度と Heckmatt スコアで評価した。さらに、隣接した筋間の差異（FDP と FCU、GC と soleus）についてもエコー輝度と Heckmatt スコアで検討した。

研究結果

結果①筋病理と筋エコーからみた IBM での傾向

- 1) 筋線維径は IBM でばらつきが目立ち、なおかつ、脂肪の割合が多かった。
- 2) IBM では、コントロールや PM/DM に比べ、エコー輝度が高くなる傾向にあり、FDP と FCU、GC と soleus 間でエコー輝度の明暗差（FDP-FCU contrast、GC-soleus contrast）を認めた。

結果②筋別と隣接筋間のエコー輝度解離に関する検討

- 3) IBM の GC において、コントロールや

PM/DM に比べ、エコー輝度は、有意に上昇していた。一方で、FDP はコントロールと IBM 間では有意差があるものの、IBM と PM/DM 間では有意差を認めなかった。

- 4) IBM では GC-soleus contrast は FDP-FCU contrast より、顕著であった。

考察

IBM の骨格筋 MRI では腓腹筋の内側頭にも脂肪変性を認めていることが報告されている(1)。加齢とともに、筋エコー輝度は上昇するが、今回の調査では、同年代のコントロールと比べ、IBM 患者では、有意にエコー輝度が上昇していた。IBM における、エコー輝度上昇の背景には、筋線維の著明な大小不同や脂肪組織への置換、線維化などがあると考えられる。また、IBM 患者における、腓腹筋とヒラメ筋間のエコー輝度の明暗差（GC-soleus contrast）は、補助診断に有用である可能性がある。

結論

IBM の補助診断に筋エコーは有用である。
文献

(1) Cox FM, et al. Rheumatology 2011

(2) Noto U, et al. Muscle Nerve 2014

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：なし

抗 HMGCR 抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討: 筋炎連続症例における検討

班 員 清水潤²⁾

共同研究者 角谷真人¹⁾²⁾, 平賢一郎²⁾, 池永知誓子²⁾, 内尾直裕²⁾, 肥田あゆみ²⁾, 前田明子²⁾, 海田賢一¹⁾, 辻省次²⁾

研究要旨

筋炎連続症例から抗 HMGCR 抗体陽性症例を抽出し, 治療経過, 長期予後を含む臨床病理像について検討した. 対象は筋炎連続 545 例で, 抗 HMGCR 抗体測定は ELISA 法で行った. 545 例中, 抗 HMGCR 抗体陽性症例は 30 例 (5.5%) で女性優位 (73%) であった. スタチン既往は 7 例 (23%) に過ぎず, 悪性腫瘍合併を 12 例 (40%) で認めた. 臨床的には, 亜急性経過, 高度筋力低下, 筋外症状が乏しい, CK 高値 (平均 9567IU/L) などの特徴を認め, 病理学的には 72% が壊死性筋症に該当した. 初期の筋炎寛解治療として, 73% でステロイド以外の追加治療を要した. 悪性腫瘍合併の 12 例中 8 例は初診から 3 年以内に腫瘍関連死していた. 2 年以上フォローし生存が確認された 15 例では, 12 例が予後良好 (mRS \leq 2) であった. 抗 HMGCR 抗体陽性筋炎において, 悪性腫瘍合併例は極めて予後不良であったが, 筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた.

研究目的

2004 年に筋炎の亜群として, 壊死性筋症が定義された¹⁾. 2010 年に壊死性筋症の一部の症例で HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) に対する新規自己抗体 (抗 HMGCR 抗体) が見出され, HMGCR 阻害薬であるスタチン内服の既往を高率に認めることが報告された^{2,3)}. 以後抗 HMGCR 抗体陽性筋症に関する知見が蓄積されているが, スタチン内服既往の頻度など報告により相違もみられ, 詳細な治療内容や長期予後についても十分検討されていない.

本検討では, 抗 HMGCR 抗体陽性筋症の臨床像および筋病理所見を検討し, 本邦症例における特徴をあきらかにする事を目的とした.

1) 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

2) 東京大学医学部 神経内科

研究方法

既報告³⁾に基づき, 抗 HMGCR 抗体を ELISA 法で測定した. 健常対照 20 例, 疾患対照 90 例を含めて測定し, 補正吸光度 0.5 以上を陽性と判定した. ELISA 法で陽性と判定した症例については, Western blot で確認を行った. さらに抗 Signal recognition particle (SRP) /TIF1- γ 抗体 (免疫沈降法), 抗 Jo-1/PL7/PL12/Mi-2/PM-Scl100 抗体 (Dot blot 法) もあわせて測定した. 臨床情報は調査票により後方視的に把握した. 筋病理については, 凍結標本を作成し, 切片作成後ルーチン筋組織染色, 抗 MHC-class I 染色, 抗 MHC-class II 染色, 抗 C5b-9 染色を施行し, 顕微鏡検討を行った. 統計解析には Mann-Whitney U test または Fisher's exact test を用いた.

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては、匿名可した上で臨床情報、病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった (G10072)。

研究結果

筋炎連続 545 例中、抗 HMGR 抗体陽性例は 30 例 (5.5%) で、女性優位 (22 例, 73%) であった。発症年齢は 61 ± 15 (30-79) 歳で、50 歳未満発症が 6 例であった。30 例中、スタチン内服既往を 7 例 (23% : アトルバスタチン 3, シンバスタチン 2, ピタバスタチン 1, ロスバスタチン 1) にとどまり、悪性腫瘍合併を 12 例 (40% : 消化器系 5, 婦人科系 3, 呼吸器系 2, 泌尿器系 2) で認めた。その他、膠原病合併を 2 例 (7%) で認め、他の筋炎特異自己抗体は抗 SRP 抗体のみ 2 例陽性であった。スタチン内服既往例は有意に高齢だった ($p=0.047$)。亜急性経過、高度の筋力低下 ($MRC \leq 3$, 76%) および ADL 障害を認めたが、無症候性高 CK 血症が 1 年以上先行する症例が 4 例 (13%) 存在した。筋外症状は皮疹を 4 例、間質性肺炎を 1 例、たこつぼ心筋症を 1 例で認めた。治療前 CK 値は 9567 ± 5487 IU/L と著明に高かったが、年齢 (50 歳未満/以上)、性別、スタチン内服/悪性腫瘍の有無で有意差はなかった。病理所見では、21/29 例 (72%, 1 例は脂肪のみで評価不能) が壊死性筋症に該当すると考えられた。その他 1 例のみ縁取り空胞を少数認めた。免疫染色で MHC-class I 発現亢進を 76% で認めたが、MHC-class II 発現亢進は認めず、抗 C5b-9 染色では 3 例のみ細胞質または筋線維膜上に染色性が目立った。初期の筋炎寛解治療として、ステロイド治療 (経口またはパルス) の他、免疫抑制薬およ

び免疫グロブリン静注療法が半数の症例で施行され、73% でステロイド以外の追加治療を要していた。悪性腫瘍合併例は 12 例中 8 例 (67%) が初診から 3 年以内に腫瘍関連死していた。一方、初診時から 2 年以上フォローし、生存が確認された 15 例について、12 例 (80%) で modified Rankin scale 2 以下を維持できており、予後良好と考えられた。7 例は CK 正常化が得られず持続的に高値で経過していたがうち 4 例の mRS は 0 または 1 であった。

考察および結論

本邦の筋炎全体における抗 HMGR 抗体陽性例の頻度や年齢は既報告にほぼ合致していたが、スタチン内服既往例は約 1/4 に過ぎなかった。また一定期間無症候性高 CK 血症で経過する例や、筋病理で壊死性筋症に該当しない例が存在することにも注意が必要である。初期の寛解導入にはステロイドのみでは不十分な場合が多く、IVIg や免疫抑制薬などの追加治療も考慮すべきである。CK 正常化が得られていなくても ADL 改善が良好な場合があり、CK 正常化を治療目標とすべきかどうか検討の余地がある。悪性腫瘍合併例は極めて予後不良であったが、筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。

文献

- 1) Hoogendijk, et al. Neuromuscul Disord 2004.
- 2) Christopher-Stine, et al. Arthritis Rheum 2010.
- 3) Mammen, et al. Arthritis Rheum 2011.

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

多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4A の検討

分担研究者 中辻裕司¹⁾

共同研究者 甲田亨¹⁾、奥野龍禎¹⁾、南波明子¹⁾、山下和哉¹⁾、宮崎雄生²⁾、
新野正明²⁾、深澤俊之³⁾、高田和城¹⁾、木下允⁴⁾、熊ノ郷淳⁵⁾、
佐古田三郎⁶⁾、望月秀樹¹⁾

研究要旨

免疫セマフォリン Sema4A は約 3 割の多発性硬化症 (MS) 患者の血清中で著明高値を示し、Sema4A 高値群の多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことから IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る^(1,2)。IFN- β は現在 MS の疾患修飾薬 (disease-modifying drugs、DMD) として第一選択薬であるが、Sema4 高値 MS 患者に対しては他の DMD を選択すべきと考えられる。そこで第二選択薬であるフィンゴリモドは Sema4A 高値患者にも有効であるかを検討する必要があった。本研究ではフィンゴリモドによる治療歴のある MS 患者を対象に治療前後での効果を Sema4A 値の観点から解析をおこなった。本研究結果からフィンゴリモドは Sema4A 高値 MS 患者に対しても有効であることが示唆された。

研究目的

我々はこれまで、免疫セマフォリン Sema4A が再発寛解型 MS (RRMS) 患者の約 3 割で著明に高値を示し、Sema4A 高値 MS 患者は IFN- β 治療抵抗性であり (1)、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) に対してリコンビナント Sema4A を投与すると IFN- β の治療効果が阻害される (3) ことを報告している。現在我が国の疾患修飾薬 (DMD) については IFN- β が第一選択薬となっており、フィンゴリモドについては疾患活動性が

高い場合や IFN- β で効果が認められなかった患者、IFN- β の副作用などで継続困難であった患者の第二選択薬とした位置づけが望ましいとされている。しかし IFN- β 治療抵抗性が予想される Sema4A 高値 MS 患者に対しては最初から IFN- β 以外の治療が望ましいと考えられるが、どの DMD が適切かは検討されていなかった。そこで現在第二選択薬であるフィンゴリモドについて検討を行った。

研究方法

2010 年の McDonald 診断基準を満たす MS

- 1) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
- 2) 国立病院機構北海道医療センター
- 3) 医療法人セレス さっぽろ神経内科クリニック
- 4) 大阪府立急性期・総合医療センター
- 5) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
- 6) 国立病院機構刀根山病院

患者でフィンゴリモド治療中もしくは治療歴のある53例を対象にSema4A値をサンドイッチELISA法にて測定した。

・MS患者の臨床的特徴を血清Sema4A値の観点から解析した。

・本研究は大阪大学医学部附属病院倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号12091-4）。

研究結果

1) MS患者の血清Sema4A値は 2911 ± 5523 U/mlであった。血清Sema4Aが2500 U/ml以上のSema4高値群の患者数は17例（32.1%）であった。

2) フィンゴリモド投与前後でのSema4A値の変動についてはフィンゴリモド治療前 2952 ± 5629 U/ml、治療開始後 3411 ± 7561 U/mlとフィンゴリモド治療前後で有意な変動は認めなかった。

3) フィンゴリモド治療後の末梢血リンパ球数の減少については、Sema4A高値と低値群で有意差はみられなかった（ 390 ± 126 /mm³ vs. 392 ± 165 /mm³）。

4) 年間再発率（ARR）から見た治療効果として、Sema4A高値群と低値群でフィンゴリモド治療前（ 1.25 ± 1.0 vs. 1.12 ± 1.0 ）、フィンゴリモド治療後（ 0.13 ± 0.2 vs. 0.13 ± 0.5 ）であり、両群ともにARRは著明に低下していた。

5) 年間のEDSSの進行度に関しては、フィンゴリモド平均服薬期間2年間での評価となるが、Sema4A高値・低値群で有意差は認

められなかった（ 0.05 ± 0.2 vs. 0.02 ± 0.4 ）。

考察

RRMSの現在の第一治療選択薬はIFN-βであるが、IFN-β治療抵抗性が予想されるSema4A高値MS患者に対してはフィンゴリモドを第一選択薬として考慮しても良いと考える。

結論

IFN-β治療抵抗性が予想されるSema4A高値MS患者でフィンゴリモドの有効性が示された。

文献

- 1) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN-β therapy in multiple sclerosis. *Journal of Immunology* 188: 4858-65, 2012.
- 2) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN-β Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimmunol* 4: 274-282, 2013.
- 3) Koda T, Okuno T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN-β in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268:43-9, 2014.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願：なし

実用新案登：なし

抗 MOG 抗体陽性疾患は脱髄が主体の病態である

班 員 藤原一男 1)2)

共同研究者 金子仁彦 1), 佐藤ダグラス 1)3), 中島一郎 1), 西山修平 1), 田中覚 4)

黒澤和大 1), 赤石哲也 1), 黒田宙 1), 三須建郎 1)5), 野村恭一 4), 青木正志 1)

研究要旨

多くの視神経脊髄炎(NMO)症例では、アストロサイトに発現する Aquaporin 4(AQP4)に対する自己抗体(AQP4 抗体)が陽性となる。近年、AQP4 抗体陰性 NMO の一部で、ミエリンタンパクであるオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)に対する自己抗体(MOG 抗体)が検出されている。MOG 抗体は再発性視神経炎や小児の急性散在性脊髄炎の一部でも陽性で、AQP4 抗体陽性例より一般に予後が良いことが報告されている。本研究では、MOG 抗体陽性例、AQP4 抗体陽性例、多発性硬化症(MS)、非炎症性疾患の急性期の髄液で、ミエリン塩基性タンパク(MBP)とグリア線維性酸性タンパク(GFAP)を測定し、臨床、髄液所見等を解析した。MOG 陽性例は、AQP4 陽性例や MS に比べ、男性に多く、若年発症し、髄液でタンパク上昇に比べて細胞数増加が目立っていた。MOG 抗体陽性例では AQP4 抗体陽性例のような GFAP の高値はなかったが、MBP は MS よりも有意に高値だった。MOG 抗体陽性疾患は、アストロサイト障害を伴わず MS とも異なる脱髄疾患であることが示唆された。

【研究目的】

炎症性中枢神経疾患の中で、視神経脊髄炎(NMO)ではしばしば Aquaporin4(AQP4)抗体が陽性となるが、近年、AQP4 抗体陰性 NMO や特発性視神経炎、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の一部でオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体検出され、トピックとなっている(文献1)。これらを背景とし、MOG 抗体陽性例と AQP4 抗体陽性例、および多発性硬化症(MS)の急性期髄液において、アストロサイトおよびミエリンの障害の程度を測定し、

臨床情報もふまえて比較検討することで、炎症性中枢神経疾患における MOG 抗体陽性例の位置づけを検討した。

【研究方法】

7 カ国(日本、ブラジル、韓国、フランス、オーストリア、スペイン、タイ)より、Cell based assay(CBA)法で MOG 抗体あるいは AQP4 抗体が陽性であった炎症性中枢神経疾患の症例の髄液を収集した。また対照群として MS(40 例)及び非炎症性疾患(16 例)を設定した。これらの髄液で、アストロサイトの障害マーカーのグリア線維性酸性タンパク(GFAP)・ミエリンの障害マーカーであるミエリン塩基性タンパク(MBP)を測定し、年齢・性別などの臨床情報や、髄液一般所見もふまえ、結果について検討を行った。

-
- 1)東北大学神経内科
 - 2)福島県立医大神経内科
 - 3)サンパウロ大学神経内科
 - 4)埼玉医科大学総合医療センター神経内科
 - 5)国立病院機構八戸病院神経内科