

3年間のまとめ

「無症候性 AChR 抗体陽性患者とアセチルコリン受容体・主要免疫原性領域(MIR)抗体」に関する研究

研究分担者：本村 政勝

所属施設名：長崎総合科学大学 工学部 医療工学コース

要旨：本研究の目的は、「無症候性アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性患者の主要免疫原性領域(main immunogenic region: MIR)抗体を測定することにより、近い将来、重症筋無力症(MG)を発症するかを予測すること」である。健康診断で胸腺腫が見つかり術前検査で AChR 抗体陽性と判明した患者は、MG 症状を臨床的に認めず、無症候性 AChR 抗体陽性患者と診断される。我々は、当大学病院とその関連施設からの無症候性 AChR 抗体陽性患者 11 例を検討した。その 6 例の無症候性 AChR 抗体陽性患者で MIR 抗体を測定した。その結果、MIR 抗体陽性患者は 1 例であった。興味深いことに、MIR 抗体価の正常上限値近傍の 3 例はいずれも数年の経過で MG を発症し、未発症群の 3 例と区別される可能性が示唆された。今後、全国的に無症候性アセチルコリン受容体抗体陽性患者を集めて、MIR 抗体が発症予測因子になるか検討する。

A. 研究目的

本研究の目的は、無症候性アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性患者が、近い将来、重症筋無力症(MG)を発症するかを予測することである。健康診断で胸腺腫が見つかり術前検査で AChR 抗体陽性と判明した患者は、MG 症状を臨床的に認めず、無症候性 AChR 抗体陽性患者と診断される。そのような無症候性アセチルコリン受容体抗体陽性患者の主要免疫原性領域(main immunogenic region: MIR)抗体が発症予測因子になるか検討する。本研究は、以前に我々が報告した MIR 抗体が MG の重症度と相関することにさらなるエビデンスを与えることになる。

B. 研究方法

この研究計画では、「無症候性 AChR 抗体陽性患者が近い将来発症するか主要免疫原性領域抗体で予測できるか？」を明らかにするために、患者血清を用いた MIR 抗体測定とそのプロファイルをまとめる。

実際の研究計画の進め方として、

1) 無症候性 AChR 抗体陽性患者を対象として、研究の同意を得て、患者プロフィールと保存血清を集める。その患者数がある程度集まった段階で、保存血清を用いて MIR 抗体測定を行う。MIR 抗体測定の方法は、平成 25 年度の 3 年間のまとめを参照して戴きたい。

2) 無症候性 AChR 抗体陽性患者の予後について分析し、MIR 抗体価が MG 発症因子になり得るかを詳細に検討する。

(倫理面への配慮)

患者の血清サンプルや筋生検標本を用いる研究であるので、その取り扱いに関しては、倫理委員会を通じて患者情報保護を徹底する。

C. 研究結果及び考察

1) MIR 抗体判定結果 2000 年から 2015 年に長崎大学病と関連病院で見つかった無症候性抗 AChR 抗体陽性症例 11 例を対象とした。その 6 例の無症候性 AChR 抗体陽性患者で MIR 抗体を測定した。その結果、MIR 抗体陽性患者は 1 例であった。興味深いことに、MIR 抗体価の正常上限値近傍の 3 例はいずれも数年の経過で MG を発症し、未発症群の 3 例と区別される可能性が示唆された。

2) 無症候性 AChR 抗体陽性患者の予後 MIR 抗体測定以外の結果は、11 例中、男性 2 例、女性 9 例で年齢は平均 58.9 歳であった。初診時及び周術期に全例で易疲労性をはじめ MG 症状はなく waning も認めなかった。5 例で神経筋接合部生検が施行されており、4 例で免疫複合体の沈着が認められた。経過観察中 3 例では MG 症状が顕在化した。以上の結果を総合的に検討し、無症候性 AChR 抗体陽性症例の対応としては、数カ月から数年間で MG 症状を呈する場合があり、フォローアップが必要であると考えられた。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当研究室は、本邦の MG・Lambert-Eaton 筋無力症候群

(LEMS)を診断・治療・研究する上で、センターとしての役割を担っている。現在、この疾患のネットワークを活用し、MG、LEMSなどの自己抗体病を中心とした研究を行なっている。また、本邦では、このように継続的に神経筋接合部疾患の研究を行っている施設はほとんど無い。

E. 今後の展望

我々は、本邦の神経内科施設の重症筋無力症患者の病源性自己抗体を測定することによって、診断と治療に貢献してきた。これまでの経験を活用し、無症候性 AChR 抗体陽性患者を集積したいと考えている。特に神経免疫班会議と JAMG-R 多施設共同コホートの参加施設に呼びかけたいと考えている。無症候性 AChR 抗体陽性患者数が 50 症例以上集まれば、MIR 抗体が無症候性 AChR 患者の発症予測因子なり得るかどうかをはっきりさせることが出来ると考えている。これまでの 3 年間では、予備的な研究を行い、班会議での発表は出来なかった。来年度からは、全国的に症例を集め、班会議での発表と論文化を目指す。

F. 結論

今後も、新しい自己抗体測定法を開発し、MG の診断・治療に役立てたいと考えている。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	(27) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(0) 件

そのうち主なもの

論文発表

該当するものなし

学会発表

- 吉村俊祐, 本村政勝, 木下郁夫, 西浦義博, 六倉和生, 藤本武士, 長岡篤志, 白石裕一, 辻野 彰: 無症候性抗アセチルコリン受容体抗体陽性症例の臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
- 福元尚子, 本村政勝, 宮崎禎一郎, 中嶋秀樹, 辻野 彰: メチルプレドニゾロン大量静注療法が奏功した外筋麻痺を呈した重症筋無力症の 3 例. 第 53 回日本眼科学会総会, さいたま, 2015

- 中田るか, 本村政勝, 白石裕一, 宮崎禎一郎, 檜沢公明, 長根百合子, 鈴木重明, 村井弘之, 増田眞之, 今井富裕, 津田笑子, 紺野晋吾: Anti-MuSK myasthenia gravis in Japan JAMG-R multi-center cohort study. 第 111 回日本内科学会総会・講演会, 東京, 2014
- 本村政勝: 新重症筋無力症診療ガイドラインが目指すもの 診断基準と新規自己抗体. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014
- 白石裕一, 本村政勝: 重症筋無力症診療ガイドライン 2014 とアフェレシス. 第 35 回日本アフェレシス学会, 東京, 2014

2) 海外

口頭発表	(0) 件
原著論文による発表	(2) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(2) 件

そのうち主なもの

論文発表

- Motomura M, Nakata R, Shiraishi H Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 ; 7 : 238-245
- Motomura M, Nakata R, Shiraishi H Chapter 13 Treatment of Myasthenia Gravis After the 2014 Japanese Clinical Guideline in Neuroimmunological Diseases Springer 2016 ; 211-222.
- Okada A, Koike H, Nakamura T, Motomura M, Sobue G, Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report. Neuromuscul Disord. 2015 ; 25(1) : 70-72.
- Suzuki S, Murai H, Imai T, Nagane Y, Masuda M, Tsuda E, Konno S, Oji S, Nakane S, Motomura M, Suzuki N, Utsugisawa K. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014 ; 14 : 142

学会発表

該当するものなし

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし