

論文の内容の要旨

論文提出者氏名	本林 光雄
論文審査担当者	主 査 池田 修一 副 査 鈴木 龍雄 ・ 本田 孝行
論文題目	An increase in circulating B cell-activating factor in childhood-onset ocular myasthenia gravis. (小児眼筋型重症筋無力症患者における血清 B 細胞活性化因子の上昇)
(論文の内容の要旨)	<p>〔背景と目的〕 B cell-activating factor (BAFF) は tumor necrosis factor superfamily の一員で、マクロファージ、樹状細胞、および好中球等の骨髄系細胞から分泌され、B 細胞のホメオスタシスを保つ上で中心的な役割を担っている。BAFF の上昇は B 細胞のアポトーシスに対して抑制的に働くため、様々な自己免疫疾患の病態に関連していると考えられている。全身性エリテマトーデスでは BAFF を標的とした分子標的療法も臨床応用されている。</p> <p>重症筋無力症 (MG) は神経筋接合部のアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体の産生に基づく自己免疫疾患で、成人 MG 患者では血清 BAFF 値が上昇することが報告されている。小児 MG は、①眼筋型 (OMG) が多い、②抗 AChR 抗体陰性例が多い、③性差がない、④胸腺腫が少ない、⑤自然寛解が多い、といった成人 MG と異なる臨床的な特徴があるものの、成人 MG との免疫学的背景の相違はほとんど明らかになっていない。</p> <p>本研究では、小児 OMG 患者における正確な病態の評価および合併症の少ない治療の開発に寄与することを目的として、血清 BAFF 値を含めた小児 OMG 患者の免疫学的プロフィールを解析した。</p> <p>〔対象と方法〕 1999 年 4 月から 2014 年 4 月までに信州大学医学部附属病院小児科を受診し、保護者から書面で同意が得られた小児を対象とした。以下の 4 項目、すなわち①日内変動を有する眼筋の筋力低下を認める、②眼筋以外の筋力低下を認めない、③塩酸エドロホニウム試験陽性、④僧帽筋における反復刺激試験で M 波の減衰なし、の全ての項目を満たした患者を OMG と診断した。OMG 患者のうち、免疫抑制療法 (IST) を開始する前の患者を Pre-IST OMG 群とした。Pre-IST 群の中で、IST 後も評価できた患者を Post-IST OMG 群とした。炎症性疾患の合併がないてんかんおよび発達障害患者を対照とした (Control 群)。血清 BAFF 値は enzyme-linked immune-sorbent assay で、血清サイトカイン値 (IL-2、IL-4、IL-6、IL-10、IL-17A、TNF-α、IFN-γ) は cytometric beads array で解析した。統計学的解析には PASW statistics ver 18 を用いた。関連のない 2 群間の有意差検定には、正規分布に従う場合は unpaired <i>t</i> test を、正規分布に従わない場合は Mann-Whitney <i>U</i> test を用いた。Pre-IST OMG 群における 2 つの項目間の相関の評価には、Spearman's correlation coefficient using the rank test を用いた。$P < 0.05$ を統計学的に有意とした。本研究は信州大学医学部医倫理委員会の承認を得て行った。</p> <p>〔結果〕 Pre-IST OMG 群 9 名 (男:女=3:6) および Control 群 20 名 (男:女=7:13) を対象とした両群間の臨床所見および検査所見には有意差は認めなかった。Pre-IST OMG 群の血清 BAFF 値は、Control 群に比べて有意に高値であった。Post-IST OMG 群の 4 名 (男:女=1:3) では、血清 BAFF 値は全例で低下し、統計学的に有意差を認めた。Pre-IST OMG 群の血清 BAFF 値と抗 AChR 抗体価との間には、統計学的に有意な正の相関を認めた。Pre-IST OMG 群において、血清 BAFF 値と CD4+細胞、CD8+細胞、CD4+/8+比、および CD19+細胞との間に統計学的に有意な相関は認めなかった。IL-17A を含む血清サイトカイン値は、Pre-IST OMG 群と Control 群との間で有意差を認めなかった。</p> <p>〔考察〕 BAFF は小児 OMG 患者の病態に重要な役割を果たしており、血清 BAFF 値は病勢の有用な指標になると考えられた。これは成人での既報告と同様の結果であった。一方、血清 IL-17A 値は Pre-IST OMG 群と Control 群との間で有意差はなく、小児 OMG 患者の末梢血リンパ球中の Th17 細胞の割合が上昇しないとの既報告の結果も合わせると、小児 OMG の病態に Th17 細胞は関与していないと思われた。これは成人と異なる結果であり、小児期発症と成人期発症の違いに関連していることが示唆された。</p>