

EUROIMMUN Japan 株式会社：セミナーレポート

第37回 日本神経免疫学会学術集会 ブランチセミナー 3

2025年8月9日(土) 11:00 ~ 11:50



MG診療の最前線 ～ irAEから傍腫瘍神経症候群まで

座長：岐阜大学 大学院医学系研究科 脳神経内科学分野 木村 暁夫先生

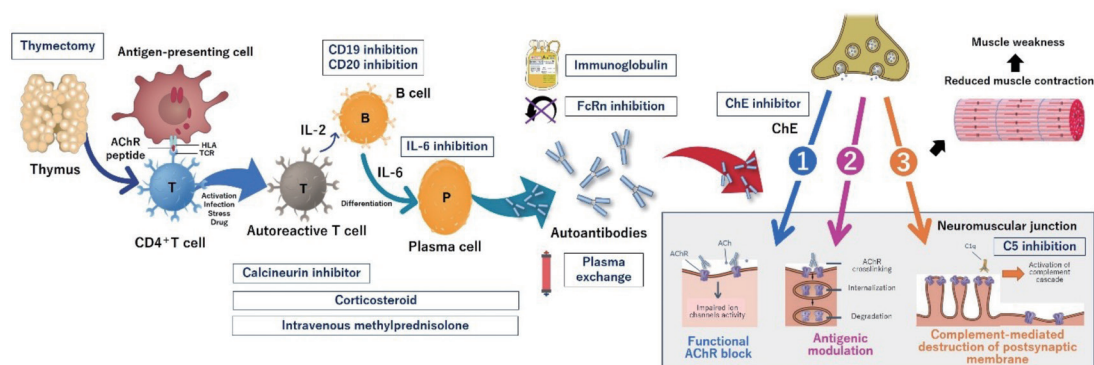
演者：都立神経病院 脳神経内科 鈴木 重明先生

自己反応性T細胞こそが重症筋無力症 (MG) の中心である

MGは日本で最も頻度が高い神経免疫疾患であり、臨床的には約20%が眼筋型、約80%が全身型です。胸腺腫関連MGでは、筋症状の他、多様な症状が現れることが知られています。

アセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己反応性T細胞は、必ずしも胸腺と関連があるわけではありません。AChRのペプチドがT細胞に認識され、活性化されていきます。病原性を持つペプチドは、特にαサブユニットを中心に多様な部位に存在することが研究により示されています(図1)。末梢や胸腺から自己反応性T細胞を同定する研究は1980年代から90年代に盛んに行われましたが、残念ながらそれが有効治療法の開発に繋がった例は少ないのが現状です。自己抗体の研究は、血清を保存して測定できるため比較的容易ですが、自己反応性T細胞の研究は、末梢血単核球 (PBMC) を分離し、AChRで刺激して反応を見る必要があり、手間がかかります。このため、2000年以降、この分野の研究はあまり進んでいません。

図1 MGの病態と治療標的



AChR: acetylcholine receptor (アセチルコリン受容体)
HLA: human leukocyte antigen (ヒト白血球抗原)
TCR: T cell receptor (T細胞受容体)

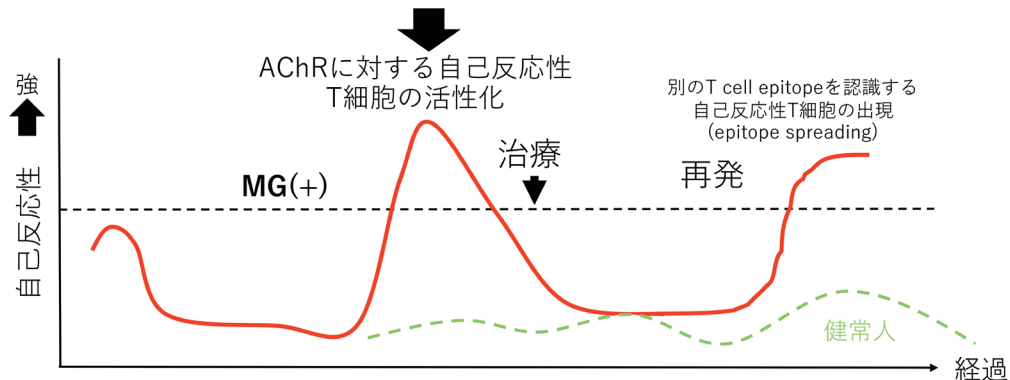
FcRn: neonatal Fc receptor (胎児性Fc受容体)
ChE: cholinesterase (コリンエステラーゼ)

MGとHLAとの間には一定の関連があるものの、日本人と欧米人では特徴が異なり、自己抗体の種類によっても違いが見られます。MGのHLA免疫遺伝学的背景は多様であり、それを認識する自己反応性T細胞も多様であると考えられます。

自己反応性CD4⁺T細胞は、HLAや感染、ストレス、免疫チェックポイント阻害などの薬剤が活性化要因となり、一定の閾値を超えると発症に至ると考えられます。一度症状が改善しても再燃することがありますが、これは自己反応性T細胞が安定化した後、再び活性化するためと考えられています。興味深いことに、健常者にも自己反応性T細胞は存在します。免疫抑制薬の使用が、既存のT細胞を活性化させ、MG発症の一因となることもあります。自己反応性T細胞には、病態を悪化させるTh1、Th17、Tfhのようなタイプと、抑制するTregのようなタイプが存在します。現在使用されている分子標的薬の主流は、FcRn阻害薬のように抗体を標的とする治療です (図2)。

図2 自己反応性CD4⁺T細胞の経時的変化

免疫遺伝学背景 (HLA) + 感染, ストレス, 胸腺異常, 免疫チェックポイント阻害薬など



Suzuki S et al. J Neuroimmunol 137: 177-186, 2003

長期的な経過観察が重要 多様な合併症を伴う胸腺腫関連MG

MGの約20%は胸腺腫関連MGです。一般的に重症例が多いですが、MGの予後が悪いわけではありません。胸腺の中では様々な自己抗原が発現しており、多様な自己反応性T細胞が産生されます。胸腺摘除術は自己反応性T細胞の除去に重要ですが、胸腺腫から末梢血に移動し、完全に消失するわけではないため、術後何年も経ってからMGを発症するケースもあります。

胸腺腫関連MGでは、CD4⁺T細胞からB細胞を介した抗体産生によるMGの他に、以下のような疾患が見られます (表1)。CD8⁺T細胞が直接標的細胞に浸潤することで起こるメカニズムもあります。

表1

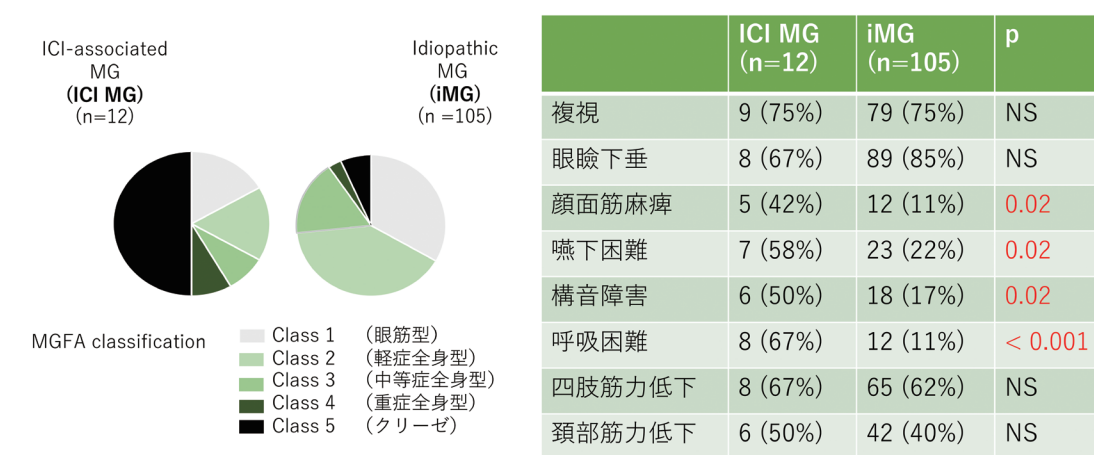
非運動症状	頻度	臨床上的問題点
円形脱毛	12%	外見上の問題、髪の変失に伴う精神的ストレス
味覚障害	10%	料理が困難、食生活やQOLの障害
赤芽球癆	5%	易疲労感や体動時息切れの増悪
心筋炎	2%	心不全や突然死の原因となる不整脈
免疫不全	1%	日和見感染、免疫療法施行に注意

免疫関連有害事象 (irAE) に注意が必要な免疫チェックポイント阻害薬 (ICI)

昨今、癌治療において重要な役割を果たしている免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) ですが、ICI投与の約3~5%に神経系irAEが発生すると言われ、特に症状が重篤なケースやステロイド抵抗性を示すケースで問題となります。

本日のテーマとなっているICIによるMGの特徴として、ICI初回投与から発症するまでの期間が短いこと、ICIの投与量には依存しないこと、球麻痺を伴う重症例が多く、筋炎・心筋炎合併があるためか血清CK (平均4700 IU/L) が高い傾向があること、などが挙げられます (図3)。また、83%の症例で抗AChR抗体が陽性と報告しましたが、実際にはもう少し低い (30%以下) 印象です。

図3 臨床像の比較



Suzuki S et al. Neurology 89: 1127-1134, 2017

治療に関しては、全例でICIを中止し、ステロイドを開始しますが、irAEとしてのMGの診断は決して容易ではありません。臨床所見が明確ではなく、筋炎の要素とMGの要素が重なっている病態を示します。ICIは癌に対してCD8⁺T細胞を活性化させ治療を行うため、潜在的な自己反応性T細胞も活性化してしまうことがこのような病態を示す要因と考えられています。



ELISA法における抗AChR抗体の測定の可能性

抗AChR抗体の測定はRIA法がゴールドスタンダードとされていますが、Radio Isotope Assay市場全体が縮小傾向にあることなどから、世界的にELISA法が普及しつつあります。また、本邦では基準値の設定、高値検査報告値に施設間差があることも課題となっています。今回、Euroimmun社より発売されたELISA法は良好な再現性・希釈直線性を示していることから、RIA法のもつ課題を解決できる可能性があります。

irAE研究の一助となり得るEUROLINE

傍腫瘍性神経症候群や筋炎の抗体測定に用いられているEUROLINEですが、これらは元々癌関連の抗体検査として開発されましたが、一度に多種の抗体を測定できるという特徴から、ICIによる神経系irAEにも有用であり、今後の研究対象となると考えられます。現在、BMLや九州プロサーチといった民間の検査センターへ委託測定が可能です。近日中に、都立神経病院自己免疫ラボではICIによる神経系irAEの症例で測定を開始する予定です。

本セミナーレポートは2025年8月9日(土)に開催された第37回日本神経免疫学会学術集会ブランチセミナー 3を元に編集したものです。

作成：EUROIMMUN Japan株式会社

取扱い製品のご案内

【体外診断用医薬品】

製品名	測定原理	備考
AChRAb ELISA ユーロイミュン	ELISA法	一部の検査センターにて受託可能

【研究用受託検査】 測定をご希望の際は弊社までお気軽にお問合せください。

検査項目名	Igクラス	検出抗体	検体種
Paraneoplastic Neurologic Syndromes 12 Ag	IgG	傍腫瘍性神経症候群に関連する12種 amphiphysin, CV2, PNMA2 (Ma2/Ta), Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, zic4, GAD65, Tr (DNER)	血清
Autoimmune Inflammatory Myopathies 20 Ag	IgG	筋炎に関連する20種 Mi-2 α , Mi-2 β , TIF1 γ , MDA5, NXP2, SAE1, Ku, PM-Scl100, PM-Scl75, Jo-1, SRP, PL-7, PL-12, EJ, OJ, Ro-52, cN-1A, Ha, Ks, Zo	血清
Gangliosides Profile 2	IgG/IgM	自己免疫性末梢神経疾患に関連する7種 GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GT1b, GQ1b	血清
Autoimmune Encephalitis Mosaic 6	IgG	自己免疫性脳炎に関連する6種 NMDAR, CASPR2, AMPAR, LGI1, DPPX, GABABR	血清/髄液
NMOSD Screen 1	IgG	視神経脊髄炎スペクトラム障害に関連する2種 AQP4, MOG	血清/髄液



◀ 研究用受託検査の情報はこちらをご覧ください。

検査のご依頼は ccl@euroimmun.co.jp へお問い合わせ下さい。

EUROIMMUN Japan 株式会社

〒103-0012
東京都中央区日本橋堀留町一丁目 9-10
Web : www.euroimmun.co.jp



ユーロイミュン 研究用受託検査

🔍 検索



EIJP20250903