

論文審査の要旨及び担当者

報告番号	① 乙 第	号	氏 名	石 鎚 啓
論文審査担当者	主 査	内科学	中 原 仁	
微生物学・免疫学	吉 村 昭 彦		感染症学	長谷川 直 樹
微生物学・免疫学	本 田 賢 也			
学力確認担当者：			審査委員長：吉村 昭彦	
			試問日：2023年 1月19日	
(論 文 審 査 の 要 旨)				
論文題名：Immunodeficiency in patients with thymoma-associated myasthenia gravis (胸腺腫関連重症筋無力症における免疫不全例に関する研究)				
<p>重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の20%程度を占める胸腺腫関連MG (thymoma-associated MG: TAMG) において、重篤な感染症を繰り返す症例が存在するものの、単発の報告のみであり臨床的・免疫学的な特徴は明らかではなかった。本研究ではTAMGのうち7%程度の頻度で、重篤な感染症を繰り返すことで定義される臨床的免疫不全を呈する一群がみられ、これらは非常に予後不良であり、胸腺腫の進展度が高く、HLA-DRB1*08:03、DQB1*06:01が比較的高頻度に検出されることを明らかにした。特徴的な随伴症状の存在から、その病態に自己反応性CD8陽性T細胞が関連している可能性が示唆された。</p> <p>審査では、まず臨床的に行った免疫不全の定義についての妥当性が問われた。偶発的な感染症により入院する可能性を考慮し、2回以上の感染症による入院をその定義としたこと、また胸腺腫に低IgG血症を伴うGood症候群に準じ、低IgG血症の有無で区分した解析も行ったと回答された。次に、臨床的に免疫不全と考えられる予後不良の感染症を併発した一群におけるリンパ球の動態について問われた。当該の一群では赤芽球癆、円形脱毛症、移植片対宿主病様症状といったCD8陽性T細胞の異常が考えられる病態の合併を高頻度に認めていたことから、臨床的な免疫不全についても何らかのCD8陽性T細胞の異常が寄与している可能性が示唆された。しかし、存命の患者が1例のみであり、過去の症例においてはデータが不足していたため、リンパ球サブセットに関する検証ができていないと回答された。さらに、HLAと臨床的な免疫不全の関連は確定的なものと考えてよいかについて問われた。1つの傾向とはいえるが、後向き研究かつ少数例の解析であるため、その因果関係まで言及することは困難であると回答された。また、免疫抑制薬の使用により易感染性が生じた可能性について問われた。否定はしきれないものの、他のMG患者と同等の治療を実施しており、定期的に測定されていたカルシニューリン阻害薬の血中濃度は治療域からの逸脱はなかったことが回答された。加えて、胸腺摘除術により臨床的な免疫不全が引き起こされている可能性について問われた。胸腺摘除術を原則行うTAMGにおいて臨床的な免疫不全が生じたのはその一部に過ぎないこと、また同様に胸腺摘除術を行った胸腺過形成を併発したMGにおいて易感染性を呈した例は確認されなかったため、胸腺摘出の直接的な関与は否定的であると回答された。</p> <p>以上、病態の全容解明のためにはより多数例での前向き研究による解析を要し、最終的な目標である診断、治療方法の樹立のためにはさらに検討すべき課題を残すものの、本研究では非常に稀な病態の臨床像を複数例において明らかにしたほか、自己反応性CD8陽性T細胞の関与やHLAの傾向が示唆され、有意義な研究であると評価された。</p>				