

表1 GD1a、GD1b 遺伝子多型

【Total GBS & CIDP】															
CD1a															
	n	MFS		GBS		r GBS		GBSTotal		CIDP		GBS&CIDP		Control	
		7		20		8		35		11		46		36	
CD1a *01/01		0	0%	1	5%	1	13%	2	6%	0	0%	2	4%	3	8%
CD1a *01/02		1	14%	9	45%	1	13%	11	31%	2	18%	13	28%	13	36%
CD1a *02/02		6	86%	10	50%	6	75%	22	63%	9	82%	31	67%	20	56%
CD1e															
	n	MFS		GBS		r GBS		GBSTotal		CIDP		GBS&CIDP		Control	
		7		20		8		35		11		46		36	
CD1e *01/01		1	14%	3	15%	2	25%	6	17%	0	0%	6	13%	5	14%
CD1e *01/02		5	71%	10	50%	3	38%	18	51%	8	73%	26	57%	17	47%
CD1e *02/02		1	14%	7	35%	3	38%	11	31%	3	27%	14	30%	14	39%
CD1a & CD1e															
	n	MFS		GBS		r GBS		GBSTotal		CIDP		GBS&CIDP		Control	
		7		20		8		35		11		46		36	
CD1a *01/01-CD1e*01/02		0		0		0		0		0		0		0	
CD1a *01/02-CD1e*01/02		1	14%	5	25%	1	13%	7	20%	1	9%	8	17%	6	17%
CD1a *02/02-CD1e*01/01		1	14%	3	15%	2	25%	6	17%	0	0%	6	13%	5	14%
CD1a *01/02-CD1e*02/02		0	0%	4	20%	0	0%	4	11%	1	9%	5	11%	7	19%
CD1a *02/02-CD1e*01/02		4	57%	5	25%	2	25%	11	31%	7	64%	18	39%	11	31%
CD1a *02/02-CD1e*02/02		1	14%	2	10%	2	25%	5	14%	2	18%	7	15%	4	11%
CD1a *01/01-CD1e*02/02		0	0%	1	5%	1	13%	2	6%	0	0%	2	4%	3	8%
CD1a *01/01-CD1e*01/01		0		0		0		0		0		0		0	
CD1a *01/02-CD1e*01/01		0		0		0		0		0		0		0	

表2 Allele 出現頻度の人種差

Allele	Our Data		Previously reported frequencies					
	Japan		Italy		China	N Ameri	European	UK
	GBS	Control	GBS	Control		diverce	Caucasian	
	(n=35)	(n=36)	(n=65)	(n=100)	(n=44)	(n=110)	(n=70)	(n=342)
CD1A *01	0.21	0.26	0.05	0.11	0.35	0.13	0.05	0.05
CD1A *02	0.79	0.74	0.95	0.89	0.64	0.87	0.95	0.95
CD1E *01	0.43	0.38	0.73	0.61	N/A	0.49	N/A	0.67
CD1E *02	0.57	0.63	0.27	0.39	N/A	0.51	N/A	0.33

Italian : Christina M C. et al : J. Neuroimmunology 177, 112-118, 2006

Chinese : Oteo M. et al : Tissue Antigens 53, 545-550, 1999

North American diverse ethnici background : Han M. et al : Tissue Antigens 54, 122-127, 1999

Bedfordshire area (Oxford) UK : Jones D C. et al : Tissue Antigens 58, 19-23, 2001

CIDP の治療反応性と長期予後

分担研究者 祖父江元
協力研究者 飯島正博、両角佐織、川頭祐一、小池春樹、服部直樹
有村公良

研究要旨

免疫性末梢神経障害である CIDP は、臨床・病態ともに多様性を示すのが特徴である。我々は CIDP に複数の病態の関与を推定し、治療反応性ととも長期予後を解析することでコアとなる病態の抽出を試みている。IVIg 治療反応性については多数例の解析から発症時における軸索障害機転（筋萎縮、CMAPs 低下）が IVIg nonresponder の特徴であることを報告してきた。今回は疾患宿主側の遺伝子背景の関与を明らかにするため、synonymous SNPs を含めたハプロタイプ解析を施行した。また長期予後からみた CIDP の特徴を明らかにするため、全国調査で得られた情報をもとに臨床電気生理所見の経時的な変動を解析した。

研究目的

- 1) CIDP の治療反応性に対し軸索障害の重要性を我々は過去に報告した。今回は機能改善度と電気生理所見の推移を明らかにし、予後に関与する因子を検索する。
- 2) 過去に CIDP の治療反応性を規定する候補遺伝子の解明を目的に遺伝子多型解析を施行した。CIDP の病態への関与が推察されている候補遺伝子における nonsynonymous SNP の相関解析から、TAG1 と CLEC10A の治療反応性への関連性が示唆された。今回はこれらの対象 SNP 範囲を拡大し、統計的有意性をさらに検証する。

研究対象・方法

- 1) 対象は AAN 診断基準をみたす CIDP 症例。ODSS(overall disability sum scale)を含む臨床情報(419 症例)と、ピーク時と罹病後の 2 回の電気生理検査を施行した症例(146 症例)について、機能改善度 (Δ

ODSS/ピーク時 ODSS) と電気生理所見の推移を解析した。

- 2) 対象は AAN 診断基準をみたす CIDP100 症例。対象とする候補遺伝子は、前回の nonsynonymous SNP の相関解析で有意であった TAG1 と CLEC10A。今回のハプロタイプ解析の対象 SNP はアليل頻度や nonsynonymous などの制限を設けず、dbSNP (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>) から全配列に比較的均等に位置する SNP (TAG-1=10SNPs, CLEC10A=5) とした。治療反応性は ODSS で 1 点以上の改善を認めたものを responder (72 症例)、それ以外を nonresponder (28 症例) と規定し、haploview version 4.0 (<http://www.broad.mit.edu/mpg/haploview/index.php>) による解析を施行した。

(倫理面への配慮)

本研究は名古屋大学倫理委員会にて、臨床疫学調査、SNP 解析ともに審査され承認され

たのち開始した。

研究結果

- 1) 罹病後 1 年未満に上肢 ODSS は 63.3%、下肢は 62.1%の改善を示したのに対し、6 年以上の長期罹病例では 40-50%に低下。電気生理所見は正中神経で MCV がピーク時平均 34.3m/s、罹病 1 年未満で 38.5m/s と早期改善を認めた一方、6 年以上の長期罹病症例は 33.6m/s と低下。CMAP も同様の傾向を示し、正中神経でピーク時 5.4mV、1 年未満で 6.4mV と改善したのに対して、10 年以上で 5.5mV と低下。尺骨神経、脛骨神経についても同様の傾向を示した。なお電気生理所見の改善は臨床所見改善が 1-3 年で顕著なのに対して 3-5 年でも持続するなどやや臨床所見に遅れて認められる傾向が示唆された。発症形式別では急性～亜急性進行型（ピークまでの期間が 6 ヶ月未満）の割合は罹病長期化につれて減少するのと同様に、慢性進行型（1 年以内にピークが確認できない）は増加傾向を示した。
- 2) TAG1 における連鎖不平衡ブロックが rs895932-rs2275697-rs2229866 の範囲で存在することが明らかとなった。さらに IVIg 治療反応別の解析から、responder-nonresponder ratios は各 SNP が G-G-T のハプロタイプについて、responder=0.185、nonresponder=0.446 と有意（p value<0.0005, permutation p value=0.0018）であった。なお CLEC10A についてはハプロタイプ解析で有意性を保ちうる LD block は確認できなかった。

考察

- 1) 急性～亜急性進行型は治療後早期に各種所見の改善を示す症例に対応する一方、慢性進行型は長期罹病症例の多くを占め、運動機能障害・電気生理所見ともに改善の乏しい治療抵抗・難治例に対応する可能性が示唆された。
- 2) TAG1 を含めた軸索上に分布する分子は多発性硬化症の病態機序への関与も示唆されている。末梢における脱髄疾患である CIDP についても TAG1 の関与は遺伝統計的に強く示唆される。

結論

- 1) CIDP の長期予後について、運動機能障害・電気生理所見ともに治療後早期に改善を示す症例が存在する。一方で 5-10 年以上経過した長期罹病症例については運動機能障害・電気生理所見ともに改善の乏しい治療抵抗性・難治性 CIDP の存在が示された。
- 2) CIDP の治療反応性に関与する候補遺伝子として TAG1 の重要性が再確認された。TAG1 は末梢神経の軸索-髄鞘間の連絡に関与する可能性が指摘されることから CIDP 以外の末梢神経疾患においても軸索障害機序との関連性を検討する必要がある。

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

Crow-Fukase 症候群に対する自己末梢血幹細胞移植を伴う高用量化学療法

分担研究者 桑原 聡¹⁾
共同研究者 三澤園子¹⁾、金井数明¹⁾、森 雅裕¹⁾、吉川由利子¹⁾、西村美樹²⁾、
中世古知昭²⁾、趙 龍桓²⁾、服部孝道¹⁾

研究要旨

Crow-Fukase 症候群における標準的治療法は確立されていないが、近年自己末梢血幹細胞移植を伴う高容量化学療法およびサリドマイド療法は新規治療として注目されている。今回 20 名の本症候群患者に移植療法の適応を設定し、この 2 つの治療法の効果を体系的に検討した。移植療法は 65 歳以下で多臓器不全のない 11 名に、サリドマイド療法を移植適応にならない 9 名に対して行った。移植の臨床症状の改善は劇的であり、浮腫、胸水・腹水の消失、神経症状の改善が 1-6 ヶ月で得られた。また異常高値であった血清血管内皮増殖因子 (VEGF) 値は 3 ヶ月ではほぼ正常化した。サリドマイド療法群においても、全例で症状の改善あるいは進行停止と VEGF 値の低下が認められた。移植療法の短期-中期的効果は従来型の化学療法より明らかに優れている。またサリドマイド療法は高齢者にも比較的安全に施行可能であり、短期的に一定の効果が認められた。移植療法は今後適応患者に対して、サリドマイド療法は移植適応のない患者に対しての第一選択となるものと思われる。長期効果については今後の検討が必要であるが、これらの新規治療法は Crow-Fukase 症候群の生命予後、機能予後を改善できる治療法として今後さらなる検討が期待される。

研究目的

Crow-Fukase 症候群は形質細胞腫に伴い、浮腫、胸腹水、色素沈着、多発ニューロパチーなどの特異な臨床症状を呈する疾患であり、おそらく形質細胞により分泌される血管内皮増殖因子 (VEGF) が病態に深く関わっている。本症候群に対する標準的治療法は確立されておらず、副腎皮質ステロイド、化学療法、骨硬化性病変を有する場合の手術的、放射線療法が症例毎に行われているのが現状であった。我々は 1980 年代に副腎皮質ステロイドの単独療法または短期化学療法が行われた自験 7 症例の生命予後が極めて不良 (平均生存期間 28 ヶ月で全例が死亡) であったことから、1990 年から 8 名の本症候群患者に対してメルファラン・プレドニゾン (MP) の大量間欠投与を長期に (2 年間) 行う治療法をとってきたが、2 名が治療開始 8 年および 10 年後に骨髄異形成症候群により死亡した。これは長期 MP 療法の副作用と考えられ、この治療法の問題点であると思われた。

長期 MP 療法は本来、多発性骨髄腫に対する治療を本症候群に応用したものであったが、

近年骨髄腫に対する治療法の主流は末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法 (Auto-PBCST)、サリドマイド療法に移行しつつある。今回 auto-PBCST を伴う大量化学療法とサリドマイド療法について治療適応基準を設定し、それぞれの治療法の効果について体系的に検討した。

研究方法

「65 歳以下の症例では auto-PBCST を伴う大量化学療法を第一選択とし、高齢、多臓器障害などのために移植療法の適応にならない症例ではサリドマイド療法を選択とする」という暫定的治療方針を設定した。臨床症状、血清 VEGF 値、M 蛋白、末梢神経伝導検査所見を指標とし治療効果を検討した。

(1) Auto-PBCST を伴う大量化学療法

末梢血幹細胞採取はシクロフォスファミド大量静脈内投与 (計 4g/m² 体表面積) + G-CSF または G-CSF 単独投与により行った。その 1-3 ヶ月後にメルファラン大量投与 (計 200mg/m² 体表面積) の前処置後、幹細胞輸注を行った。

(2) サリドマイド・デキサメサゾン療法

4 週を 1 クールとし、サリドマイド 100-200mg を連日内服、day1-4 はデキサメサゾン

1) 千葉大学医学研究院神経病態学 (神経内科)
2) 千葉大学医学研究院細胞治療学 (血液内科)

(12mg/m²/日)を併用した。75歳以上の患者には両剤とも半量とした。

倫理面への配慮

本研究は、千葉大学医学部附属病院 IRB および千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。治療法、起こりえる副作用について複数回の面接を行い、全患者から文書によるインフォームドコンセントを得た。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

(1) Auto-PBSCT を伴う高用量化学療法

11 例を対象とした。2 例は幹細胞採取ができず、サリドマイド療法に移行した。移植を行えた 9 例では重篤な副作用はなかった。観察期間は 6-48 ヶ月で、浮腫、胸・腹水、神経症状、皮膚症状の明らかな改善を認めた。四肢麻痺のため寝たきり状態であった 3 例は、約 6-12 ヶ月で介助歩行が可能なまでに回復した。血清 VEGF 値は 8 例で、治療後 3-6 ヶ月でほとんど正常化した。1 例では PBSCT 施行後の VEGF 高値の持続、1 例では VEGF 高値の再上昇がみられ慎重に経過観察中である。M 蛋白を有した 7 例中 6 例で M 蛋白は残存した。

(2) サリドマイド療法

9 例を対象とした。4 例で薬疹のために減量あるいは休薬を要した。観察期間は 5-20 ヶ月であった。末梢神経障害の増悪、深部静脈血栓症を含む重篤な副作用の発生は現在のところ認めていない。全例で浮腫、胸腹水、ニューロパチーの改善または進行抑制を認め、7 例で有意な血清 VEGF 値の低下を認めた。

考察

本症候群患者に対する auto-PBSCT を伴う大量化学療法は短-中期的効果、特に末梢神経障害に対する効果は従来療法より明らかに優れている。しかし、本症候群では神経症状のために performance status が不良になることが多く、安全に移植療法を行うためには、早期の診断・治療が必要である。また、1 例では移植 3 年後に、一旦正常化した血清 VEGF 値の再上昇がみられ、

M 蛋白は多くの例で残存することから、この治療法により根治をえるのは困難な可能性があり、再発例に対する再移植や tandem 移植を含めた長期治療計画を要する。また、サリドマイド療法は、高齢者または移植療法が行えない患者に適応があり、短期的に一定の効果が明らかに認められた。長期効果、副作用としての末梢神経障害の発現などに関して今後の経過観察が必要である。

結論

POEMS 症候群に対する新規治療法である auto-PBSCT を伴う大量化学療法、サリドマイド療法は短-中期的には有効な治療であるが、長期予後は未だ不明である。長期的視野に基づく治療計画が必要である。

健康危険情報

特になし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

Stiff-person 症候群に対するタクロリムス治療の試み

班員 梶 龍児¹⁾

共同研究者 中根俊成¹⁾, 川畑佳子¹⁾, 藤田浩司¹⁾, 漆原 良¹⁾, 西田善彦²⁾, 原田雅史³⁾

研究要旨

Stiff-person 症候群 (SPS) は自己抗体が高率に陽性となる自己免疫疾患である。この抗 GAD 抗体は抑制性の GABA ニューロンを障害し、脊髄前角細胞の活動を亢進させる働きがある。臨床的には全身性、持続性の有痛性筋痙攣・硬直で、これは音・痛みや情動などの刺激で容易に誘発される。

今回、我々は SPS の 2 症例を経験し、SPS に対しタクロリムス治療を導入し良好な経過を得たので報告する。ふたつの臨床症状スコア、抗 GAD 抗体価 (血清、髄液)、MR スペクトロスコピーにおける大脳各部での GABA レベルの測定、経頭蓋磁気刺激 (TMS) による大脳皮質の易興奮性評価をパラメータとして使用し、その有効性を確認した。その機序としては免疫調節作用のみではなく、神経薬理学的作用、神経保護作用によるものを考えた。

【目的】

Stiff-person 症候群 (SPS) は抗 GAD (glutamic acid decarboxylase) 抗体が高率に陽性となる自己免疫疾患である。この抗 GAD 抗体は抑制性の GABA ニューロンを障害し、脊髄前角細胞の活動を亢進させる働きがある。臨床的には全身性、持続性の有痛性筋痙攣・硬直で、これは音・痛みや情動などの刺激で容易に誘発される。今回、我々は SPS の 2 症例を経験した。SPS に対する治療としてはこれまでも血漿交換 (PE)、大量 γ -グロブリン静注療法 (IVIg) などが報告されているが、これらでは持続的な効果に乏しい。ステロイド (PSL) の経口内服のほか近年ではリツキシマブ投与の持続的効果が報告されているが、我々は SPS に対しタクロリムス治療を導入し良好な経過を得たので報告する。

【方法】

SPS と確定診断した血清中抗 GAD 抗体陽性 SPS の 2 症例に対し、なんらかの治療を開始する前の時点で病歴など臨床像を把握し、

- 1) distribution of stiffness index (DOI index)
 - 2) heightened-sensitivity-scale (HS scale)
 - 3) 抗 GAD 抗体価 (血清・髄液) による評価を行い、さらに
 - 4) MR スペクトロスコピー (MRS) による大脳各部での GABA レベル測定
- もしくは
- 5) 経頭蓋磁気刺激 (TMS) による大脳皮質の易興奮性評価を行った。

2 症例とも IVIg と PE の一方もしくは両方を早期に施行され、その後 1 カ月以内に、インフォームドコンセントを得た上でタクロリムス (3mg/kg) の経口内服が開始された。上記 a-e は①無治療、②IVIg / PE 治療終了後 1 カ月以内、③タクロリムス内服開始し血中濃度が 5.0-7.0 ng/ml で安定した時点の 3 点で経時的に評価した。

1) 徳島大学 神経内科

2) 伊月病院 神経内科

3) 徳島大学医学部保健学科診療放射線技術学

【結果】

- 1) 今回の SPS2 症例はいずれも悪性腫瘍の合併はなく、自己免疫機序による典型的 SPS と考えた。
- 2) また、臨床症状の客観的評価には DOI index および HS scale が、ほかのパラメーターとして MRS による GABA レベル測定、TMS を用いた検査が有用であった。
- 3) タクロリムス投与により臨床症状の改善の維持は可能であり、それは上記 a-e の経時的変化からも明らかである。DOI index、HS scale および抗 GAD 抗体価では低下傾向の維持が明らかであった。また MRS における GABA レベルの上昇、TMS による大脳皮質興奮性の低下も維持していた。

【考察・結論】

- 1) タクロリムスは SPS に対して持続的効果を有する治療として今後期待できる。
- 2) ほかの免疫調節治療(PSL 内服や IVIg)の減量・減少など economizer としても期待できる。
- 3) 副作用として合併している糖尿病の程度を考える必要がある。
- 4) 今回の study は preliminary である。頻度は希少な疾患ではあるが、症例の蓄積が必要である。臨床症状評価、抗 GAD 抗体価については客観的評価用ツールとして確立しているが、他のパラメーター(MRS、TMS など)の設定について引き続き検討する。
- 5) SPS の病態とその疾患スペクトラム、タクロリムスが効く機序についての考察、解明が必要である。それには neuroimmunophilin として抗体産生抑制など免疫調節が主作用と考えていたが、諸パラメーターの変動からはカルシニューリン阻害薬としての

GABAergic ニューロンを介した皮質興奮性の抑制、神経保護作用などによることも推測できた。

【健康危険情報】

なし

【倫理面への配慮】

現在、当院倫理委員会提出中。

【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

脳アミロイドアンギオパチー(CAA)に対するステロイド療法の有効性： A β アミロイドの免疫原性との関連で

分担研究者 池田修一

共同研究者 町田香津子、内藤康介、松田正之

研究要旨

CAAは高齢者に発現する非高血圧性脳出血の原因としてよく知られているが、近年本病変が非対称性白質脳症を来すことが注目されている。この白質脳症はCAAに関連した血管炎が原因であり、ステロイド、シクロフォスファミド等で治療可能である。本研究では当科で経験した2例を提示する。症例1は69歳男性、不定のめまい感に続いて認知機能の低下が出現。73歳時に痙攣発作があり、脳画像上腫瘍が疑われて生検を施行。大脳皮質の広範な領域にCAAがあり、一部のCAA病変には血管炎が併発していた。症例2は67歳時に左前頭葉の皮質下出血の既往がある69歳女性である。転倒して左側頭部を打撲後徐々に右不全片麻痺、意識混濁が出現。頭部MRIでは左半球の腫大と同部位のくも膜下出血と髄膜の造影効果が見られた。ステロイド投与で症状は一時軽快したが、再増悪して水頭症を併発。脳室腹腔シャント時に脳生検を施行。CAAで侵された髄膜血管の一部に血管炎の所見が見られた。再度ステロイド療法を行い、症状は改善した。CAA関連の白質脳症(CAA-related leukoencephalopathy or CAA-related inflammation)は中高年者に進行性の認知障害、痙攣を出現させる。本障害は治療可能なCAA病変と言う点で注意が必要である。

研究目的

近年、CAAのアミロイド構成蛋白であるA β の免疫原性についてはAlzheimer病のA β ワクチン療法、それに関連した無菌性髄膜脳炎との関連で注目されている。われわれは23日間に4回の皮質下出血を繰り返した65歳女性例に対してCAAを疑いステロイド療法を行い、脳出血が止まった。その後の脳生検でA β 型CAAの存在を確認した。本例の経験以後CAAに起因する大脳病変の発現には何らかの免疫機序が働いていることを想定して、症例の検索を行っている。一方、CAAは皮質下出血に加えて、種々な白質病変を呈することが知られており、またその機序として血管炎(CAA-related isolated angiitis in CNS)の関与が考えられている。

研究方法

今回は大脳白質病変を呈し、脳生検にて血管炎が

証明されたA β 型CAA2例について、その臨床像とステロイド反応性について検討した。

(倫理面への配慮)

本患者の脳生検に際してはご家族に十分な説明を行い、同意を得て施行した。

結果

症例1：69歳男性、高血圧歴なし。不定のめまい感に続いて徐々に認知機能の低下が出現。71歳の脳CTでは両側大脳白質にlow-density areaが散在しており、多発脳梗塞に起因する血管障害性認知症と考えられた。73歳時、全身性痙攣発作が出現し、頭部CT/MRIで右前頭葉を中心にmass-effectを示す広汎な白質病変が見られた。脳腫瘍疑いで同部位から生検が行われた。A β 陽性のCAAに加えて無数の老人斑が見られ、CAAを有する皮質血管の一部では血管壁周囲に単核球浸潤と壁内にアミロイドを貪食する異物型巨細胞がみられた。本例では確定診断時、

信州大学医学部脳神経内科、リウマチ・膠原病内科

既に全身状態が不良であり、ステロイド療法は見送られた。

症例2：69歳女性、高血圧歴なし。67歳時に左前頭葉の皮質下出血の既往あり。転倒して左側頭部を打撲後1ヶ月の経過で徐々に言語障害、右不全片麻痺が出現。頭部CTでは左大脳半球の腫大と白質の散在性のlow-density area、MRI-FLAIRで脳溝間、くも膜下腔に高信号像を認めた。その後症状は悪化、MRI-FLAIRでの高信号像は両側大脳の脳溝間、くも膜下腔に広がり、髄液検査は外観がキサントクミー、細胞数16/mm³、総蛋白444mg/dlであり、gadoliniumを用いたMRIでは左大脳半球の髄膜に沿った造影効果が見られた。以上よりくも膜下出血、髄膜脳炎を疑いデキサメサゾン16mg/dayからのステロイド投与を開始して、同薬を漸減した。症状は一時的に軽快して歩行可能となり、MRI画像上の異常所見も消失したが、再び症状は悪化して無言無動状態になった。脳画像上、両側脳室の拡大が見られ、RI-cysternography所見と合わせて水頭症と診断して、脳室腹腔シャント術を施行。同時に右前頭葉から脳生検を施行した。組織学的には無数のmicrobleed、Aβ型CAAが見られ、また、くも膜下腔の一部の血管には血管周囲と血管壁自体に単核球浸潤が認められた。術後患者は昏睡状態に陥り、MRIにて右大脳半球白質の広範な異常信号と浮腫が見られた。再度ステロイド療法を行い、症状と脳画像所見は改善。患者は車イス状態で退院、1年以上を経た現在、症状の再発を経験していない。

考察

CAA病変が血管障害に至る機序としてはi)血管壊死による皮質下出血、ii)髄膜皮質枝の慢性虚血による深部白質変性、iii)髄膜皮質枝の血管炎による皮質下白質の浮腫・変性、の三つが考えられる。また、CAA病変が血管炎を誘発する原因としてはAβの免疫原性が注目されており、またその傍証としてAlzheimer病患者にAβワクチン療法を施行した際の副作用として出現する自己免疫性脳炎が挙げられ

ている。CAA関連白質脳症を疑う画像所見としてはMRIT2*にて微小出血の多発、浮腫性(mass-effect)変化を伴う白質病変の存在があるが、確定診断には脳生検が必要である。一方、CAA病変が高度な患者への脳生検は本報告の症例2のごとく術後の出血等の危険があり、その適応は慎重でなくてはならない。CAA関連白質脳症に対してステロイドが有効な機序として1)血管炎の抑制、2)Aβ産生を抑える、3)脳浮腫の軽減が考えられる。本疾患はCAAの治療可能な表現型として今後更に検索を進めていく必要がある。

結論

本2例は画像上大脳白質病変が見られ、病理組織学的にCAA-related isolated angiitisが証明された。こうした病変はステロイド治療に反応するため、臨床的には高齢者のMSとの鑑別を要する。また症例2の術後の広範な白質病変はCAA-associated reversible leukoencephalopathyと呼ばれている病態に類似しており、本病態もステロイド反応性である。一方、症例2ではCAAで侵されたくも膜下腔の血管において血管炎の所見が見られ、また画像所見でも髄膜炎の所見が示された。CAA-related isolated angiitisが髄膜炎様の病変を来した記載は従来なく、本所見は新しい知見と考えられる。いずれにしてもCAAが脳症状を発生する過程では何らかの免疫異常が発生しており、またこれらの病態にはステロイド療法が有効であることが改めて実証された。

文献

Hoshi K, Yoshida K, Nakamura A, et al. Cession of cerebral hemorrhage recurrence associated with corticosteroid treatment in a patient with cerebral amyloid angiopathy. *Amyloid* 7: 284-288, 2000.

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

炎症性ミオパチーの臨床像：筋生検症例の解析から

分担研究者 祖父江元
協力研究者 松尾幸治、木村正剛、飯島正博、犬飼晃

研究要旨

当科では当院と関連病院を含めて年間平均 80 件近い筋生検を行っており、総症例数は 1000 件を超えている。その内訳は炎症性ミオパチーが約半数を占め、成人発症のミオパチーの中では最も多い疾患である。一方で炎症性ミオパチーは多発筋炎 (PM)、皮膚筋炎 (DM)、封入体筋炎 (IBM) などの様々な疾患群から形成され、臨床症状も多種多様である。我々は個々の臨床症状・データや筋病理学所見を十分に検討した上で診断を行っているものの、炎症性ミオパチーの分類に苦渋する症例も少なくないのが現状である。今回は過去に蓄積された症例の解析により炎症性ミオパチーの臨床像を明らかにし、今後の診断への応用について検討する。

研究目的

現在までに蓄積されている筋生検にて病理学的に診断の確定した炎症性ミオパチーの症例を再検討し、個々の臨床症状やデータ、病理所見の解析にて炎症性ミオパチー全体の臨床像の特徴を明らかにする。

検討項目は、各々の炎症性ミオパチーの発症年齢や性別、初発症状、発症から筋生検 (診断) までの期間 (月)、筋生検時における modified MRC score (頸部と四肢近位筋の計 5 point で合計 50 点)、Raynaud 症状、嚥下障害、筋痛、関節痛の有無、合併症として間質性肺炎の有無について評価した。

研究対象・方法

過去 13 年間に名古屋大学付属病院又は関連病院で行った筋生検症例の内、炎症性ミオパチーと診断した 424 例を対象に解析を行った。

まず診断基準として Bohan and Peter (*N Engl J Med.* 1975) らの提唱した criteria に従い、Group I-V へ分類した。IBM については Jerry R. Mendell らの提唱した診断基準 (*Ann Neurol.* 1995) を満たす probable IBM 以上の症例とした。今回の検討では、症例数の少ない Group IV やその他の炎症性ミオパチーは除外した。

研究結果

疾患別の症例数、発症年齢、男女比 (F/M 比) は、PM: 191 例 (45.0%)、57.9 ± 15.0 歳、1.39、IBM: 24 例 (5.7%)、62.9 ± 6.2 歳、0、DM: 77 例 (18.2%)、56.2 ± 16.0 歳、1.96、Group III: 36 例 (8.5%)、62.6 ± 13.0 歳、1.25、Group V: 59 例 (13.9%)、51.0 ± 15.5 歳、1.41 であり、発症年齢のピークは Group V が 50 代、PM、IBM、DM が 60 代、Group III が 70 代であった。発症から筋生検までの期間は IBM を除く各疾患が約 10 ヶ月前後に対し、IBM が

40.1ヶ月と有意に長かった。筋生検時における modified MRC score は Group III で低い傾向が認められた。

初発症状の3大症状は筋力低下、筋痛、皮疹であり、その内容はDM以外では筋力低下が最も多く、44.1% (Group V) から95.9% (IBM) を占めていた。部位別にはPM、IBM、Group III は下肢>四肢>上肢型、DM は下肢>上肢>四肢型、group V は四肢>下肢>上肢型の順であり、疾患別の相違がみられた。一方でDMの初発症状は皮疹が約40%と最も多く、次いで筋力低下、筋痛の順であった。

筋生検時の症状の検討では Raynaud 症状は Group V の約40%に認められた一方、他の群では稀(10%以下)であり、Group V に特徴的な症状であった。嚥下障害は症例全体の約25%に認められ、特に Group III では約半数の症例にみられた。筋痛は症例全体の約50%にみられたが、IBMでは稀であった。関節痛は症例全体の約25%で筋痛と同様の傾向が認められたが、特に Group V に多くみられた。

間質性肺炎の合併は症例全体の約25%に認められ、特にDMやGroup Vでは40%前後と最も多く、IBMでは4%と極めて少なかった。発症から筋生検までの期間で検討すると全般に急性に経過する症例程多い傾向にあったが、DMのみ逆に慢性に経過する症例に多く認められた。

考察

今回の解析結果から疾患別の臨床症状の特徴が明らかにすることができたが、炎症性ミオパチー全体像を把握するため診断の分類や検討項目に不十分な点があっ

たのも事実である。今後はPM、DM、Group III、Group Vを更に細かく分類した上で、臨床データや病理学的所見も加えて詳細な検討を行っていく必要がある。

結論

炎症性ミオパチーの臨床像は多様であり、その病態も極めて複雑である。今回の解析でも各疾患群の中でも臨床像のばらつきがあったが、今回の検討は筋生検時のデータを基に解析したものであるため、診断の不確定さも大きな問題であった。今後の課題として診断後の十分な前向きなデータ収集のシステムを構築することが重要と考えられた。

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

炎症性筋疾患におけるサイトカイン・ケモカインに関する検討

分担研究社 清水 潤¹⁾

共同研究者 橋本 明子¹⁾, 杉本 泉²⁾, 辻 省次¹⁾

研究要旨

筋炎の新診断基準 (Dalakas 2003, Grigg 1995) に基づき診断した DM 33 例, PM 7 例, IBM 7 例において、治療前の 25 種類の血清サイトカイン, ケモカインを測定した。3 群のいずれでも IP-10, MIG, IL-8, IL-12 は有意に上昇していたが DM 群でより高値であった。IL-1 β , IL-10, TNF- α , Eotaxin, IL-1RA, IL-6, IL-15, MCP1 は DM 群でのみ上昇、MCP-1, IL-2R は DM 群で PM 群に比較して有意に上昇していた。一方、PM 群と IBM 群の比較においては、検討項目で有意差を認めたものはなかった。DM, PM, IBM の 3 群に特徴的な血清サイトカイン, ケモカイン上昇パターンが存在することが明らかになった。

研究目的

現在でも依然用いられている、皮膚症状の有無で DM と PM を区別する Bohan の筋炎診断基準では、PM が過診断されるため DM と PM の病態像を捉える上で不適切である。臨床像と病理像の双方を考慮した新基準に基づき筋炎症例を皮膚筋炎 (DM), 多発筋炎 (PM), 封入体筋炎 (IBM) の 3 群に分類し、25 種類の血清サイトカイン, ケモカインの上昇パターンに群ごとの特徴的があるかを検討した。

研究方法

3 群の筋炎の診断にあたっては Dalakas らの DM, PM の診断基準、Griggs らの IBM の診断基準を用いた。当科経験の筋炎の連続症例の

中より、治療前の血清を得られた DM definite または probable 33 例 (56.6 \pm 17.3 才), PM definite 7 例 (62.7 \pm 8.3 才), IBM definite 7 例 (71.6 \pm 7.2 才) の血清を検討した。正常対照 11 例 (35.8 \pm 9.9 才) をコントロールとした。測定にあたっては蛍光ビーズサスペンションアレイシステム (Luminex) を用い、IL-1 α , IL-1 β , IL-2, 4, 5, 6, 7, 8, 10, 12, 13, 15, 17, IFN- α , γ , GM-CSF, TNF- α , monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α , MIP-1 β , eotaxin, RANTES (regulated on activation, normal T cell expressed and secreted), IFN-inducible protein-10 (IP-10), monokine induced by IFN- γ (MIG), IL-1RA, IL-2R 計 25 種類のサイトカイン, ケモカインを測定し、統計解析には Kruskal-Wallis test を用い、Mann-Whitney U test with Bonferroni correction にて群間比較を行った。

1) 東京大学神経内科

2) 横浜労災病院神経内科

(倫理面への配慮)

東京大学の倫理規定を遵守し、各被検者に研究内容を説明し、文書による同意を得た上で実施した。

研究結果

DM, PM, IBM の3群のいずれでも有意な上昇を認められたのは IP-10, MIG, IL-8, IL-12 の4項目であったが、DM 群でより高値の傾向があった。DM 群でのみ有意な上昇を認められたのは IL-1 β , IL-10, TNF- α , Eotaxin, IL-1RA, IL-6, IL-15, MCP1 の8項目であった。DM 群で PM 群に比較して有意に上昇していた項目は MCP-1, IL-2R の2項目であった。PM 群と IBM 群の比較においては、検討項目の中で有意差を認められたものはなかった。

考察

従来の皮膚所見のみを DM と PM の鑑別点とする Bohan 分類では、DM 群, PM 群の血清学的特徴を明らかにできなかったが、今回、筋炎の新分類を適応して DM, PM, IBM の3群を明確に区別することにより、

1) DM, PM, IBM の3群に特徴的な血清項目の変化が存在する。 2) 血清項目の立場からも DM 群と PM 群は大きく異なり、新分類基準の妥当性が示唆される。 3) PM 群と IBM 群は、血清項目の観点から類似している。 の3点が明らかになった。

結論

DM 群, PM 群, IBM 群において特徴的な血清中のサイトカイン、ケモカイン上昇パターンが存在する。

血清サイトカイン・ケモカイン測定値 (pg/ml)

cytokine/ chemokine	DM (n=33)	PM (n=7)	IBM (n=7)	control (n=11)	p
GM-CSF	97.55±105.45	69.11±182.40	11.25±28.14	N.D.	N.S.
IFN- α	79.52±225.71	7.37±19.49	100.66±263.82	2.52±8.35	N.S.
IFN- γ	0.68±0.97	0.15±0.26	0.08±0.20	0.05±0.16	N.S.
IL-1 β	1332.69±1903.91	214.89±340.16	27.19±71.95	N.D.	p<0.05
IL-1ra	13406.50±21164.78	595.76±2706.67	370.73±504.81	265.95±128.20	p<0.01
IL-2	444.95±873.98	34.70±65.53	5.55±14.69	3.56±3.97	p<0.05
IL-2r	1641.03±3508.12	248.96±111.63	273.13±94.30	171.57±18.74	p<0.01
IL-4	9.70±23.23	0.70±1.85	N.D.	0.74±2.45	N.S.
IL-5	2.01±4.18	0.49±0.46	0.33±0.25	0.30±0.24	N.S.
IL-6	263.24±814.83	11.23±12.01	7.24±3.91	3.56±5.25	p<0.01
IL-7	64.66±20.62	52.63±23.48	33.61±16.59	47.17±16.87	p<0.01
IL-8	3689.58±18917.59	56.50±63.77	36.58±30.54	7.15±5.65	p<0.01
IL-10	106.00±228.01	140.58±359.71	34.31±68.41	4.68±3.83	N.S.
IL-12	1933.59±3860.65	870.87±697.08	756.98±482.56	107.59±31.75	N.S.
IL-13	34.85±85.05	N.D.	N.D.	N.D.	N.S.
IL-15	515.52±1255.90	23.89±51.04	9.04±15.92	0.69±1.05	p<0.01
IL-17	72.99±210.48	17.92±47.41	2.76±7.30	N.D.	N.S.
TNF- α	136.36±387.81	5.04±13.33	N.D.	N.D.	p<0.05
Eotaxin	232.60±105.45	162.77±83.40	128.85±60.65	125.00±73.53	p<0.05
IP-10	6274.09±12489.69	460.74±4363.51	820.74±639.17	33.86±15.24	N.S.
MCP-1	6397.95±4913.79	868.70±482.56	937.04±681.67	531.87±311.39	p<0.01
MIG	1164.67±184.52	514.66±437.80	390.41±316.54	58.80±6.50	p<0.01
MIP-1 α	632.12±1242.35	70.94±70.96	33.93±23.40	31.82±5.26	p<0.01
MIP-1 β	1615.98±2562.53	1222.26±2329.8	105.76±55.79	106.53±43.04	p<0.01
RANTES	12030.22±11517.67	927.04±5880.20	4827.39±10262.53	395.99±3642.61	N.S.

average \pm S.D. (pg/ml) **<0.01 * p<0.05
N.S.: not significant ND: not detected

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

筋疾患の鑑別診断における抗 SRP 抗体の意義

分担研究者：鈴木則宏¹⁾

共同研究者：鈴木重明¹⁾、佐藤秀樹¹⁾、佐藤隆司²⁾、佐藤慎二²⁾、大友学³⁾、川井充³⁾、石原傳幸⁴⁾、桑名正隆¹⁾

研究要旨

多発筋炎 (PM)の鑑別診断における抗 SRP (signal recognition particle) 抗体の意義を検討した。11歳発症のミオパチーで2回の筋生検からも確定診断に至らず、発症21年後に抗 SRP 抗体陽性が明らかになった症例を呈示した。次に、PM84例と筋ジストロフィー(MD)105例の患者血清を対象に、RNA免疫沈降法により自己抗体を同定した。PMでは抗 SRP 抗体が7例(8.3%)に検出されたが、MDでは1例も認められなかった。抗 SRP 抗体はPMに特異的と考えられ、筋疾患の鑑別に有用である。

背景

PMの患者血清中には抗 Jo-1 抗体など aminoacyl tRNA synthetase に対する筋炎特異的な自己抗体が存在し、膠原病疾患の中で診断や病型分類に有用である。一方、抗 SRP 抗体はPMの5-10%に検出され肺病変を伴わず、筋症状が重篤かつステロイド抵抗性・再発性の臨床像が特徴である。また抗 SRP 抗体陽性PMの筋病理所見は、炎症細胞浸潤を証明するのがしばしば困難であり、臨床像と病理所見からMDなど他のミオパチーとの鑑別を要する^{1,2)}。

本研究では、筋疾患の鑑別診断における RNA 免疫沈降法による自己抗体の検出の意義について検討を行う。

症例呈示

11歳の時に、走るのが遅くなり、他院受診しミオパチーと診断された。筋生検では、再生壊死の所見があったが炎症細胞浸潤がなかった。

その後、四肢筋力低下が進行し、ステロイド治療にも反応しなかった。15歳時にわずかに筋力は回復したが、移動には車いすを要し、その後症状に変動はなかった。2回目の筋生検の結果は、脂肪組織が多く認められ、炎症細胞浸潤はなかった。

32歳時に診断確定を求めて当院を受診。神経学的所見では、近位筋優位の筋力低下(MMTは下肢3/5、上肢4/5程度)であり、腱反射は消失。採血上では、CPKは正常、抗核抗体、リウマチ因子、抗 Jo-1 抗体(ELISA)では陰性。筋電図では筋原性変化を認め、下肢MRIではT1強調画像で high intensity を認めた。

対象・方法

対象はPM84例とMD105例の患者血清。RNA免疫沈降法は白血病細胞(K562)の抽出液を用いて10% polyacrylamide-urea gel で泳動後、銀染色により自己抗体を同定した。

(倫理面での配慮)

慶應義塾大学病院ならびに国立病院機構東埼玉病院の倫理委員会により承認をうけた。研究については説明と同意を得た。

- 1) 慶應義塾大学神経内科
- 2) 慶應義塾大学リウマチ内科
- 3) 国立病院機構東埼玉病院神経内科
- 4) 国立病院機構箱根病院神経内科

上で施行した。

結果

呈示した症例では、既知の SRP 陽性患者と同様に 7S RNA に相当する自己抗体を認めた。他の SRP 陽性患者と陰性患者による immunodepletion の結果の比較から、陽性患者でのみ depletion され、抗 SRP 抗体と証明された。

MD 患者血清では、Duchenne 型と先天性 MD の 2 例(1.9%)で 7-2 RNA に相当する自己抗体を認めた。間接蛍光法で核小体パターンを示し、蛋白の免疫沈降法の結果からいずれも抗 Th/To 抗体であった。その他の PM に特異的とされる自己抗体は検出されなかった。一方、PM では抗 SRP 抗体が 7 例 (8.3%)と抗 Jo-1 抗体などの aminoacyl tRNA synthetase に対する自己抗体が 28 例 (32%)に認められた(表)。

結論

抗 SRP 抗体は筋疾患においても PM に特異的であった。呈示した症例は、小児期発症の抗 SRP 抗体陽性の PM と考えられた。筋疾患の鑑別において RNA 免疫沈降法による自己抗体のスクリーニングは有用である。

謝辞

本研究の一部は、厚生労働科学研究費補助金難病性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」ならびに文部科学省科学研究費に援助を受けた。

参考文献

- 1) Targoff IN, Johnson AE, Miller FW. Antibody to signal recognition particle in polymyositis. *Arthritis Rheum* 1990;33:1361-70.
- 2) Hengstman GJ, ter Laak HJ, Vree Egberts WT, Lundberg IE, Moutsopoulos HM, Vencovsky J, et al. Anti-signal recognition particle autoantibodies: marker of a necrotising myopathy. *Ann Rheum Dis* 2006;65:1635-8.

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

Table Frequencies of autoantibodies detection by RNA immunoprecipitation in patients with MD and those with PM.

Autoantibodies	MD (n = 105)	PM (n = 84)	p Value
Myositis-specific			
Anti-SRP	0	7 (8.3%)	0.008
Anti-ARS (anti-Jo-1)	0	17 (20.2%)	< 0.0001
Anti-ARS (non-anti-Jo-1)	0	10 (11.9%)	0.0009
Others			
Anti-SSA/Ro	0	4 (4.8%)	NS
Anti-U1 RNP	0	4 (4.8%)	NS
Anti-Th/To	2 (1.8%)	0	NS

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	刊号	ページ	出版年
Pineda AAM, Ogata K, Osoegawa M, Murai H, Shigeto H, Tobimatsu S, <u>Kira J</u>	A distinct subgroup of chronic inflammatory demyelinating disease with CNS demyelination and a favorable response to immunotherapy	J Neurol Sci	255	1-6	2007
Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, Osoegawa M, <u>Ochi H</u> , Ishizu T, Minohara M, Kikuchi H, Mihara F, Ohyagi Y, <u>Kira J</u>	Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese	Brain	130	1206-1223	2007
<u>Kira J</u>	Response to a letter to the editor. Authors' response	J Neuroimmunol	188	190	2007
Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, <u>Ochi H</u> , Kawano Y, Mihara F, Ohyagi Y, <u>Kira J</u>	Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings	J Neurol Sci	266	115-125	2008
Matsushita T, Matsuoka T, Ishizu T, Kikuchi H, Osoegawa M, Kawano Y, Mihara F, Ohyagi Y, <u>Kira J</u>	Anterior periventricular linear lesions in optic-spinal multiple sclerosis: a combined neuroimaging and neuropathological study	Multiple Sclerosis	in press		
Kawajiri M, Mogi M, Osoegawa M, Matsuoka T, Tsukada K, Kohara K, Horiuchi M, Miiki T, <u>Kira J</u>	Reduction of angiotensin II in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis	Multiple Sclerosis	in press		
Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, Kawano Y, Minohara M, Mihara F, Nishimura Y, Ohyagi Y, <u>Kira J</u>	Association of the HLA-DRB1 alleles with characteristic MRI features of Asian multiple sclerosis	Multiple Sclerosis	in press		
<u>Kira J</u> , * Isobe N, Kawano Y, Osoegawa M, Ohyagi Y, Mihara F, Murai H *Equal contribution	Atopic myelitis with focal amyotrophy: A possible link to Hopkins syndrome	J Neurol Sci	in press		
<u>Kira J</u>	Neuromyelitis optica and Asian phenotype of multiple sclerosis	Open J Neurology	in press		
<u>Kira J</u>	Multiple sclerosis: delineation of neural damage hoping by early intervention	Lancet Neurology	in press		
萩原鋼一, 越智博文, 村井弘之, 重藤寛史, 大八木保政, 吉良潤一	潰瘍性大腸炎の経過中に脊髄炎を発生した1例	日本内科学会雑誌	96	137-139	2007
松瀬大, 池添浩二, 重藤寛史, 村井弘之, 大八木保政, 吉良潤一	限局性結節性筋炎から好酸球性筋炎へ移行した一例	臨床神経	48	36-42	2008
越智博文, 吉良潤一	多発性硬化症の病態と TGF-β	Current Insights in Neurological Science	15	10-11	2007

松岡健、松下拓也、河野祐治、小畠川学、 越智博文、吉良潤一	MS 自験例の解析結果からみた抗 AQP4 抗体の位置づけ	神経免疫学	15	163-168	2007
萩原綱一、吉良潤一	多発性硬化症の痒み	Visual Dermatology	6	698	2007
松岡健、吉良潤一	多発性硬化症と Aquaporin 4	Current Insights in Neurological Science	16	10-11	2008
吉良潤一	神経と免疫のクロストークが明かす神経障害のメカニズム	Medical Science Digest	34	7-9	2008
吉良潤一	中枢神経の自己免疫とアレルギー	日本内科学会雑誌	印刷中		
吉良潤一	免疫性神経疾患 update. 疾患動向	日本臨床	印刷中		
吉良潤一	多発性硬化症と Aquaporin-4 autoimmune syndrome	神経眼科	印刷中		
越智博文、吉良潤一	多発性硬化症の免疫制御	小児科	印刷中		
三野原元澄、吉良潤一	ギラン・バレー症候群において細菌毒素の果たす役割	医学のあゆみ	印刷中		
磯部紀子、河野祐治、吉良潤一	アトピー性骨髄炎	モダンイジション	印刷中		
松下拓也、吉良潤一	インターフェロン治療の現在と今後	Clinical Neuroscience	印刷中		
磯部紀子、吉良潤一	重症筋無力症の治療. ガイドライン：治療全体の流れ	Clinical Neuroscience	印刷中		
河村信利、吉良潤一	Crow-深癩症候群の治療	Brain and Nerve	印刷中		
Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y	Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica	Mult. Sclr	13	128-132	2007
Miyazawa I, Nakashima I, Petzold A, Fujihara K, Sato S, Itoyama Y	High CSF-neurofilament heavy chain levels in neuromyelitis optica	Neurology	68	865-867	2007
Nakamura M, Nakashima I, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y	Clinical and laboratory features of neuromyelitis optica with oligoclonal IgG bands	Mult. Sclr	13	332-335	2007
Misu T, Fujihara K, Kakita A, Komno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y	Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis	Brain	130	1224-1234	2007
Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y	Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer	Brain	130	1235-1243	2007
Watanabe S, Nakashima I, Miyazawa I, Misu T, Shiga Y, Nakagawa Y, Fujihara K, Itoyama Y	Successful treatment of a hypothalamic lesion in neuromyelitis optica by plasma exchange	J Neurol	254	670-671	2007

Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, Nohara C, Warabi Y, Ohashi T, Miyazawa I, Fujihara K, Itoyama Y	Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan: clinical and laboratory features	JNeurol	254	488-492	2007
Nakamura M, Kuramasu A, Nakashima I, Fujihara K, Itoyama Y	Candidate antigens specifically detected by cerebrospinal fluid-immunoglobulin G in oligoclonal immunoglobulin G bands-positive multiple sclerosis patients	Proteomics-Clinical Applications	1	681-687	2007
Nakashima I, Fujinoki M, Fujihara K, Kawamura T, Nishimura T, Nakamura M, Itoyama Y	Alteration of Cystatin C in the cerebrospinal fluid of multiple sclerosis	Ann Neurol	62	197-200	2007
Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y	Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis	Mult Sclr	13	968-974	2007
Ohkuma K, Sasaki T, Kamei S, Nakano H, Okuda S, Hamamoto T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Itoyama Y	Modulation of dendritic cell development by immunoglobulin G in control subjects and multiple sclerosis patients	Clin Exp Immunol	150	397-406	2007
Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Watanabe S, Takahashi T, Itoyama Y	Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica: an MRI study	JNeurol	in press		
Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, Itoyama Y, Iwata M	Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis	JNeurol	in press		
渡部承平、藤原一男、糸山泰人	有痛性強直性けいれん	脊椎脊髄ジャーナル	20	715-718	2007
Umehara F, Nose H, Saito M, Fukuda M, Ogino M, Toyota T, Yuhji T, Arimura K, Osame M	Abnormalities of spinal magnetic resonance images implicate clinical variability in human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy	JNeurovirol	13	260-267	2007
Arimura K, Nakagawa M, Izumo S, Usuku K, Itoyama Y, Kira J, Osame M	Safety and efficacy of interferon-alpha in 167 patients with human T-cell lymphotropic virus type I-associated myelopathy	JNeurovirol	13	364-372	2007
Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, Fukutake T, Arimura K, Osame M, Hattori T	Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma	Clin Neurol Neurosurg	109	858-861	2007
Matsuura E, Umehara F, Nose H, Higuchi I, Matsuoka E, Izumi K, Kubota R, Saito M, Izumo S, Arimura K, Osame M	Inclusion body myositis with human T-lymphotropic virus-type I infection: eleven patients from endemic area in Japan	J Neuropathol Exp Neurol	67	41-49	2008