

200936085A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

疾病の診断基準等作成のための奨励研究：
アトピー性脊髄炎診断基準の作成とそれに基づいた臨床疫学調査の実施に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 吉良 潤一

平成 22 (2010)年 4 月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

疾病の診断基準等作成のための奨励研究：
アトピー性脊髄炎診断基準の作成とそれに基づいた臨床疫学調査の実施に関する研究

平成 21 年度 総括研究報告書

研究代表者 吉良 潤一

平成 22 (2010)年 4 月

目次

I. 総括研究報告	
疾病の診断基準等作成のための奨励研究： アトピー性脊髄炎診断基準の作成とそれに基づいた臨床疫学調査の実施に関する研究	----- 1
吉良潤一	
(資料) 図1 アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国調査成績	
図2 小児のアトピー性脊髄炎全国臨床疫学調査成績	
図3 アトピー性脊髄炎と脊髄初発の多発性硬化症の誘発電位比較	
図4 アトピー性脊髄炎新診断基準 (案)	
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 15
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 20

総括研究報告書

疾病の診断基準等作成のための奨励研究：

アトピー性脊髄炎診断基準の作成とそれに基づいた臨床疫学調査の実施に関する研究

研究代表者 吉良潤一 九州大学大学院医学研究院 神経内科学 教授

研究要旨

アトピー性脊髄炎はアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎などのアトピー性疾患に伴う脊髄炎である。患者は脊髄障害による四肢の異常感覚(じんじん感)、筋力低下、感覚低下、歩行障害、腱反射異常、排尿障害などの症状により長期にわたり日常生活に重大な支障をきたし、一部では末梢神経障害を合併する難治性疾患である。アトピー性脊髄炎では早期に診断、治療されることが重要と考えられるが、現行におけるアトピー性脊髄炎の診断基準は臨床所見に基づくものしかなく十分とはいえない。本研究では、従来の診断基準でのアトピー性脊髄炎の臨床疫学調査結果の解析や免疫学的、神経生理学的な手法を用いた新規診断マーカーに関する検討を行い、より感度・特異度の高い新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成する。また、その診断基準を用いた日本国内や海外での本疾患の実態を把握や治療指針の作成を行うことにより、新規治療法や予防法の開発を目指した。本年度は、1) アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析、2) 小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査の実施、3) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析、4) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討、5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討を行った。

研究成果として、1) アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析により、アトピーに関連する神経障害は中枢神経のみならず末梢神経にも見られ、先行するアトピー性疾患により神経障害の分布、臨床症状に異なる特徴を有することが示唆された。2) 小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査の実施により、小児のアトピー性疾患に関連する神経障害は比較的稀であることが明らかとなった。少数例での解析ではあるものの、小児のアトピー性脊髄炎では発症様式や初発症状、経過中の臨床症状が成人例と比べて若干異なる可能性が示唆された。3) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析により、アトピー性脊髄炎の誘発電位検査における特徴は視覚誘発電位が正常、下肢の運動誘発電位が正常(特に潜時延長例が少ない)、上肢運動誘発電位で誘発不能例が多いことが明らかとなった。4) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討においては、アトピー性脊髄炎における臨床的、電気生理学的、免疫学的、神経画像的な研究結果を集積し、新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成した。その感度・特異度はそれぞれ80%以上であり、類似疾患の多発性硬化症における世界的基準と同程度の精度の診断基準を作成することに成功した。5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討では、アトピー性脊髄炎患者の末梢血におけるTh9細胞の同定に成功し、アトピー性脊髄炎における血小板機能低下傾向がみられ、これは新規の免疫学的マーカーとなる可能性が示唆されたが、診断基準に応用するためには多数例での検討が必要と考えられた。

今後は、新規に作成したアトピー性脊髄炎の診断基準の発表、普及、英文化を行い、国内外での共同臨床疫学調査の実施を目指す。これらにより国内外での患者実態の把握、人種による有病率の差、臨床像の差、治療の実態を明らかにし、アトピー性脊髄炎の早期診断の実現を目指す。さらに免疫学的な新規バイオマーカーの開発の継続および各種免疫学的治療によるバイオマーカーの変動の検討を行うことにより、新規治療法や予防法の開発に関しても研究を継続する。

研究分担者氏名・所属研究機関名及び所属研究機関における職名

飛松省三
九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学・教授

楠進
近畿大学医学部神経内科・教授

坂田清美
岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学・教授

谷脇考恭
久留米大学呼吸器神経膠原病内科・教授

河村信利
九州大学大学院医学研究院神経内科学・講師

A. 研究目的

アトピー性脊髄炎はアトピー性皮膚炎、気管支喘息、アレルギー性鼻炎、食物アレルギー、アレルギー性結膜炎などのアトピー性疾患に伴う脊髄炎である。患者は脊髄障害による四肢の異常感覚(じんじん感)、筋力低下、感覚低下、歩行障害、腱反射異常、排尿障害などの症状により長期にわたり日常生活に重大な支障をきたし、一部では末梢神経障害を合併する。アトピー性脊髄炎の原因としてはアトピー素因を背景としたアレルギー的機序による炎症性の脊髄障害が推定されている。病理学的には脊髄への好酸球の浸潤、免疫学的には髄液におけるインターロイキン-9、エオタキシンなどの上昇を認めることから、好酸球やTh2細胞、Th9細胞が病態に関与していると考えられているが、その詳細なメカニズムは不明である。治療法としてはステロイドや血漿交換などの免疫療法が有効との報告があるものの確立した治療法がないのが現状である。本疾患に関してはわが国のみならず、欧米など海外からも同様の報告がされつつある。

アトピー性脊髄炎に関する緊急的、社会的な問題点として①アトピー患者の急増による本疾患の増加、②原因不明の脊髄炎として放置され、③異常感覚の有効な治療法がない現状、④患者会からの実態把握の要望、⑤類似疾患であるが治療法の異なる多発性硬化症との鑑別が重要(高額なインターフェロン療法の導入を避けるため)、などが挙げられる。これらの問題に対応するためにはアトピー性脊髄炎がさらに医療従事者や患者に認知され、適切に早期診断、治療されることが重要と考

えられるが、現行におけるアトピー性脊髄炎の診断基準は臨床所見に基づくものしかなく十分とはいえない。

本研究では、従来の診断基準でのアトピー性脊髄炎の臨床疫学調査結果の解析や免疫学的、神経生理学的な手法を用いた新規診断マーカーに関する検討を行い、より感度・特異度の高い新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成。アトピー性脊髄炎の適切な早期診断に寄与することを目的とする。さらに、新規診断基準を用いた日本国内や海外での本疾患の実態を把握や治療指針の作成を行うことにより、新規治療法や予防法の開発を目指す。

B. 研究方法

1) アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析

2006年12月から2007年11月にかけて神経学会教育施設、教育関連施設、2名以上の神経学会専門医所属施設および500床以上の病院の計976施設を対象として一次調査を行った。対象疾患はChurg-Straus症候群(CSS)を含むアトピー性疾患を伴った原因不明の脊髄炎、末梢神経炎とした。ただし、多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、明らかな膠原病、細菌感染症、ウイルス感染症、先天性・遺伝性・代謝性による神経障害は除外した。1996年1月1日より2006年10月31日までの患者数を調査した。次に一次調査で患者の存在が報告された全施設に二次調査票を送付し、患者背景、診断分類、臨床症候、検査所見、臨床経過、治療、障害度、合併症等の項目について調査した。二次調査では、アトピー性脊髄炎は一次調査と同様に1996年1月1日から2006年10月31日までの全症例を対象とし、アトピー関連末梢神経炎(CSSを含む)は2000年1月1日から2006年10月31日までの間に新たに診断された症例のみ対象とした。APNのうち気管支喘息の既往、末梢血白血球分画の10%以上の好酸球増多、少なくとも1つの血管炎症状の3症状を有する症例をclassical CSSとした。本調査は九州大学病院倫理委員会の承認を得て行った。

2) 小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査の実施

小児のアトピー関連脊髄炎、末梢神経炎、平山病、Hopkins症候群を調査対象としてアンケート形式による全国疫学調査を行った。脊髄炎においては1986年1月1日から2006年10月31日までに、それ以外の疾患については2000年から2006年10月31日までに全国の大学附属病院、小児神経科専門医の所属機関

を受診した症例を対象とした。ただし多発性硬化症、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎、明らかな膠原病、細菌感染症、ウイルス感染症、先天性・遺伝性・代謝性による神経障害は除外した。2008年3月に各施設に一次調査票を送付し、各疾患の経験症例数について調査した。次に一次調査で患者の存在が報告された全施設に2008年5月より二次調査票を送付し、患者背景、診断分類、臨床症候、検査所見、臨床経過、治療、障害度、合併症等の項目について調査した。本調査は九州大学病院倫理委員会の承認を得て行った。

3) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

アトピー性脊髄炎の診断基準の補助項目に有用な電気生理学的マーカーを検討するために、アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の特徴について多発性硬化症との比較検討を行った。九州大学病院にて診療され、運動誘発電位、感覚誘発電位、視覚誘発電位のいずれかの検査を施行されたアトピー性脊髄炎39例および抗アクアポリン4抗体陰性かつMcDonaldの診断基準を満たす多発性硬化症71例を対象として、運動誘発電位、感覚誘発電位、視覚誘発電位の各パラメーターについて解析を行った。運動誘発電位および感覚誘発電位においては中枢伝導時間が計算可能な症例を対象として、その結果に基づいて正常、潜時延長、誘発不能に分類した。末梢成分が誘発不能な症例は解析の対象から除外した。視覚誘発電位については単純に正常、遅延異常、誘発不能に分類した。電気生理学的検査結果は患者毎の解析においては、左右両側での検査施行例ではより結果が重症な側での結果を解析対象とした。すなわち、一側で遅延異常、他側で誘発不能な症例では、誘発不能例として解析を行った。検査毎の解析においては左右両側の検査が施行されている例では、それぞれの検査結果を解析対象とした。解析はカイ2乗検定を用い、Bonferroni-Dunn法での補正後の $p < 0.05$ を有意差ありとした。

4) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

アトピー性脊髄炎の全国調査結果の解析結果、小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査結果、電気生理学的特徴の検討結果から新規のアトピー性脊髄炎案を作成した。新規のアトピー性脊髄炎診断基準案の妥当性を検討する目的にて、アトピー性脊髄炎群を真の陽性、鑑別が重要である多発性硬化症群を真の陰性と仮定して、感度・特異度を算出した。アトピー性脊髄炎群は従来の診断基準から九州大学病院においてアトピー性脊髄炎と診断し、経過観察が5年以上、5年以上の観察後に頭部MRIを施行し、多発性硬化症の

McDonald基準を満たさない15例とした。多発性硬化症群は脊髄炎で発症し、抗アクアポリン4抗体陰性でMcDonald基準を満たし、アレルゲン特異的IgE値を測定した32例とした。これらの2群を対象として、アトピー性脊髄炎基準案における補助項目の変更を行った際のアトピー性脊髄炎診断における感度・特異度の検討を行い、より精度の高い診断基準案を新規のアトピー性脊髄炎診断基準として採用した。

5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

アトピー性脊髄炎の診断における免疫学的な新規生体マーカーを開発するために、アトピー性脊髄炎患者の末梢血を用いたフローサイトメトリー法によるTh9細胞の同定および血小板機能の測定を行った。フローサイトメトリー法による解析では、アトピー性脊髄炎患者、視神経脊髄炎患者および健常者の末梢血より単核球成分を分離し、抗CD4抗体、抗インターロイキン9抗体を用いたフローサイトメトリーにより、CD4陽性、インターロイキン9陽性であるTh9細胞の末梢血単核球における頻度を測定した。血小板機能の検討においては、アトピー性脊髄炎患者とアレルギー性疾患のみの患者(脊髄炎は非発症)においてVerify Nowを用いた末梢血の血小板の凝集能を測定、比較検討することによりアトピー性脊髄炎の血小板機能について解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究内容に関して九州大学病院のIRBの承認を得た。

C. 研究成果

1) アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析

一次調査では976施設中、448施設(45.9%)より返答があった。そのうち169施設より症例の存在が報告され、その内訳はアトピー性脊髄炎186例(男性96例、女性87例、不明3例)、アトピー関連末梢神経炎368例(男性122例、女性211例、不明35例)であった。二次調査では調査票を送付した169施設中78施設(46.2%)より回答があり、重複登録例や基準を満たさない症例を除外し、アトピー性脊髄炎109例、アトピー関連末梢神経炎133例について解析を行った。

アトピー性脊髄炎とアトピー関連末梢神経炎両群の比較では、アトピー関連末梢神経炎はアトピー性脊髄炎より女性に多く、より高齢で発症し、末梢血好酸球数が多かった(図1)。アトピー性脊髄炎ではアトピー性皮膚炎・鼻炎の先行が多いのに対して、アトピー関連末梢

神経炎では気管支喘息の先行が多くみられた。アトピー性脊髄炎では頸髄病変が多くみられ、アトピー関連末梢神経炎では下肢を中心とした多発単神経炎の頻度が高かった。アトピー関連末梢神経炎に関して classical CSS 群では non-classical CSS 群に比べて、発症年齢、末梢血好酸球数が高く、下肢に優位で、異常感覚、感覚鈍麻、疼痛に加えて、筋力低下や筋萎縮をより高率に来し、全身臓器が障害される、重症であるといった特徴がみられた。アトピー性脊髄炎では気管支喘息先行群においては他群よりも筋力低下、筋萎縮がより高率にみられた。

臨床症状および検査所見からアトピー性脊髄炎の 25.7% で末梢神経障害の合併が認められ、アトピー関連末梢神経炎の 18.8% で錐体路障害の合併が認められた。先行するアトピー素因による神経障害の分布に対する影響因子について検討するため、多重ロジスティック回帰解析を行った。先行するアトピー性皮膚炎はアトピー性脊髄炎のリスクを有意に増大する一方、高齢であること、気管支喘息が先行することはアトピー関連末梢神経炎のリスクを有意に増加させる因子であった。先行するアトピー性疾患や発症年齢により神経障害の主座が異なる理由は未だ明らかではないが、アトピー性皮膚炎症例よりも気管支喘息症例においてアレルギー刺激によるリンパ球からの Th2 サイトカインの分泌がより顕著であることや、年齢が進むにつれてアトピー性疾患の病勢や重症度が悪化することが過去に報告されており、今回の研究結果を説明する背景要因である可能性が考えられた。

2) 小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査の実施

調査対象施設 422 施設のうち、238 施設 (56.4%) より 1 次調査票の回答があった。内訳は脊髄炎 3 施設/4 例 (男性 2 例、女性 2 例)、末梢神経炎 1 施設/1 例 (男性 1 例)、平山病 1 施設/1 例 (男性 1 例)、Hopkins 症候群 4 施設/4 例 (男性 1 例、女性 3 例) であった。症例の存在が報告された 10 施設に 2 次調査票を送り、うち 6 施設 (60.0%) より回答があった。その内訳は脊髄炎 4 例 (男性 2 例、女性 2 例)、平山病 1 例 (男性 1 例)、Hopkins 2 例 (男性 1 例、女性 1 例) であった。しかし脊髄炎の 1 例は診断基準を満たさなかったため除外し、脊髄炎は 3 例 (男性 1 例、女性 2 例) として以下の解析を行った。

脊髄炎では平均発症年齢は 6.7 歳 (2-11 歳) で、先行するアトピー性疾患として全例でアトピー性皮膚炎があり、その他にはアレルギー性鼻炎と気管支喘息の合併例、アレルギー性鼻炎の合併例が 1 例ずつみられた (図 2)。検査所見では 2 例 (66.7%) で血液好酸球数増

多と血清総 IgE 値高値を認めた。また、全例でヤケヒョウヒダニまたはコナヒョウヒダニに対するアレルギー特異的 IgE が陽性で、その他にはカンジダや牛乳、卵白に対する特異的 IgE 陽性例もみられた。発症様式は急性発症、亜急性発症、緩徐発症が 1 例ずつで、初発症状は、1 例で両上肢の異常感覚と筋萎縮、1 例は腹痛で、1 例は歩行障害での発症であった。経過中に全例で異常感覚や感覚鈍麻などの感覚障害を認め、2 例で軽度から中等度の運動麻痺を認めた。検査所見では全例で臨床的に頸髄病変の存在が示唆され、MRI にて全例で異常を認め、1 例は頸髄のみに造影剤にて増強される病変、1 例は頸髄および胸髄病変、1 例では頸髄から腰髄に及ぶ脊髄空洞症を伴う病変と頭部 MRI での Chiari I 型奇形を認めた。全例で髄液検査を施行されており、1 例で 50 / μ l 以上の細胞増多と IgG index の上昇、オリゴクローナルバンドの存在を認めたが、他の症例では異常を認めなかった。治療では 2 例でステロイドパルスおよび経口投与が施行され有効であった。

3) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

患者ごとの検査結果の解析においては、上肢の運動誘発電位にアトピー性脊髄炎と多発性硬化症に誘発不能、遅延異常、正常の頻度に有意な差はみられなかった。下肢の運動誘発電位においては、正常がアトピー性脊髄炎で多発性硬化症よりも頻度が高く (71.8% vs. 45.6%)、多発性硬化症では遅延異常がアトピー性脊髄炎よりも頻度が高かった (32.4% vs. 10.3%)。感覚誘発電位では上下肢ともにアトピー性脊髄炎と多発性硬化症で検査結果に有意な差は認めなかった。視覚誘発電位においては、アトピー性脊髄炎では正常例が有意に多く (90.4% vs. 44.4%)、多発性硬化症では潜時延長例がアトピー性脊髄炎よりも有意に頻度が高かった (32.1% vs. 4.8%)。

検査ごとによる解析においては、上肢運動誘発電位では潜時延長例が多発性硬化症において有意に頻度が高かった (17.6% vs. 3.8%)。下肢運動誘発電位でもアトピー性脊髄炎では正常例が多く (76.9% vs. 53.0%)、多発性硬化症では潜時延長例の頻度が有意に高かった (33.8% vs. 6.4%)。感覚誘発電位検査ではアトピー性脊髄炎と多発性硬化症における検査結果に有意な差は認めなかった。視覚誘発電位においては、アトピー性脊髄炎では正常例の頻度が多発性硬化症よりも有意に頻度が高く (92.8% vs. 53.7%)、潜時延長例は多発性硬化症にて有意に頻度が高かった (31.5% vs. 4.8%) (図 3)。

これらの解析結果から、アトピー性脊髄炎の誘発電位検査は視覚誘発電位が正常 (得に、潜時延長例が少ない)、下肢の運動誘発電位が正常 (特に潜時延長例

が少ない)、上肢運動誘発電位で誘発不能例が多い、という特徴を有することが示唆された。

4) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析、小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査結果、アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析から得られたデータを参考に、アトピー性脊髄炎の暫定的な新診断基準案を作成した。主要項目として、特異性脊髄炎およびアレルギー特異的 IgE 陽性を挙げ、主要組織所見をみたまものを診断確実 (definite) とした。また、病理学的な生検が未実施例でも、免疫学的、神経生理学的、神経画像的な補助診断基準項目にて 4 項目中 3 項目を満たすものも診断確実 (definite) とした。除外診断項目は多発性硬化症、寄生虫性脊髄炎、視神経脊髄炎、膠原病、HTLV-1 関連脊髄症、神経梅毒、サルコイドーシス、頸椎症性脊髄症、脊髄腫瘍、脊髄動静脈奇形とした。

この暫定的な診断基準を用いて、5 年以上の経過観察を行ったアトピー性脊髄炎症例 (真の陽性と仮定)、アレルギー学的な検査を行った多発性硬化症症例 (真の陰性と仮定) を対象とした感度、特異度はそれぞれ 86.7%、78.1% であった。参考とすべき多発性硬化症の国際的な診断基準である McDonald 基準の診断感度・特異度はそれぞれ 83%、83% であることを考慮すると、さらなる特異度の改善が必要と考えられた。そこで、様々な補助診断項目の改変を試行し、より優れたアトピー性脊髄炎診断基準の作成を目指した。まず、生理学的マーカーに関して、先のアトピー性脊髄炎における電気生理学的特徴の検討結果から、下肢運動誘発電位が正常などを補助項目として追加して感度・特異度を算出した。追加した場合の感度・特異度はそれぞれ 80.0%、81.2% と特異度の上昇がみられたが、感度の低下もみられた。そこで、補助診断項目において免疫学的な補助基準を満たす際には髄液オリゴクローナル IgG バンドが陰性であることを条件に加えて再検討を行ったところ、感度・特異度の改善がみられた。最終的なアトピー性脊髄炎新診断基準の感度・特異度はそれぞれ 86.7%、81.3% となった (図 4)。本研究から感度・特異度に優れた新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成した。

5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

アトピー性脊髄炎患者の末梢血単核球を用いて、CD4、IL-9 の染色による Th9 細胞の同定を試みた。健常者におけるフローサイトメトリーによる末梢血中の

CD4、IL-9 共陽性細胞は 0% であった。アトピー性脊髄炎患者における同細胞は 0.03%、対象として行った視神経脊髄炎患者における同細胞の頻度は 0.22% であった。少数例の検討ではあるがアトピー性脊髄炎患者の末梢血においてごく少数の Th9 細胞を同定したが、他疾患に比較して有意な Th9 細胞の頻度上昇は現在までのところ認めていない。

アトピー性脊髄炎における血小板機能の検討においては、アレルギー疾患のみを呈する患者に比較してアトピー性脊髄炎患者では有意な活性化血小板の減少を認めた ($p < 0.0224$)。

D. 考察

1) アトピー性脊髄炎・末梢神経炎の全国疫学調査結果の解析

アトピーに関連する神経障害は中枢神経のみならず末梢神経にも見られ、先行するアトピー性疾患により神経障害の分布、臨床症状に異なる特徴を有することが示唆された。アトピー性脊髄炎では皮膚炎、鼻炎が背景因子で、若年成人男性に多く、感覚障害が主徴であるのに対して、アトピー関連末梢神経炎では気管支喘息が背景因子となり、高齢女性に多く、好酸球増多が高度で、運動麻痺が高度な傾向がみられることが判明した。これらの異なる特徴がみられる一方で、末梢神経炎の 10%、脊髄炎の 20% 程度に脊髄・末梢神経障害のオーバーラップがみられることも新たな知見であった。アトピー性脊髄炎の治療に関して副腎皮質ステロイド、血漿交換の両者とも有効であるが、血漿交換にてより有効性が高い可能性が示唆された。今回の臨床疫学調査結果解析は新規のアトピー性脊髄炎の診断基準作成に有用な情報を提供するものであると考えられた。

2) 小児におけるアトピー性脊髄炎の全国疫学調査の実施

小児のアトピー性疾患に関連する神経障害について全国調査では成人を対象とした調査と比較して、症例は稀であることが明らかとなった。少数例での解析ではあるものの、小児のアトピー性脊髄炎では発症様式や初発症状、経過中の臨床症状が成人例と比べて若干異なる可能性が示唆された。今回の小児におけるアトピー性脊髄炎の臨床疫学調査結果は新規のアトピー性脊髄炎の診断基準作成に有用な情報を提供するものであると考えられた。

3) アトピー性脊髄炎の電気生理学的検査結果の解析

アトピー性脊髄炎の誘発電位検査における特徴として、①視覚誘発電位が正常 (得に、潜時延長例が少な

い)、②下肢の運動誘発電位が正常(特に潜時延長例が少ない)、③上肢運動誘発電位で誘発不能例が多い、という特徴を有することが示唆された。これらの結果はアトピー性脊髄炎の新規診断基準における電気生理学的な補助診断基準の作成において有用な参考データと考えられた。今回の検討における問題点として、中枢神経系の異常を検知する誘発電位検査の結果のみを対象とし、末梢神経系の異常を検知する神経伝導検査に関する検討を行っていない点が挙げられる。アトピー性脊髄炎においては末梢神経炎の合併が比較的多く見られることを考慮して、神経伝導検査結果も解析対象とした検討が今後望まれる。

4) 新規アトピー性脊髄炎診断基準の作成および感度・特異度の検討

アトピー性脊髄炎における臨床的、電気生理学的、免疫学的、神経画像的な研究結果を集積し、新規のアトピー性脊髄炎診断基準を作成した。その感度・特異度は80%以上であり、類似疾患の多発性硬化症における世界的基準と同程度の精度の診断基準を作成することに成功した。今回は多発性硬化症を新の陰性として、新規診断基準の妥当性を検討しているために、今後はその他の脊髄炎も対象に含めた検討が必要となる可能性が考えられた。

今後は、新規に作成したアトピー性脊髄炎の診断基準の学術誌への発表、ホームページなどでの普及、英文化を行い、国内外での共同臨床疫学調査の実施が重要であり、これらにより国内外での患者実態の把握、人種による有病率の差、臨床像の差、治療の実態を明らかにすることが、アトピー性脊髄炎の早期診断の実現および研究成果の社会的な還元が必要と考えられた。

5) アトピー性脊髄炎の免疫学的マーカーに関する検討

今回の末梢血を用いた Th9 細胞に関する解析や血小板機能に関する検討では、アトピー性脊髄炎患者の末梢血での Th9 同定の成功、血小板機能低下傾向の発見など新規の知見を得ることができたが、新規診断基準に応用可能な免疫学的生体マーカーの同定、開発にまでは至らなかった。しかし、今回は少数例での末梢血での検討であるため、今後は髄液における Th9 細胞の同定、頻度の解析や症例数を増やした検討が必要と考えられた。今後はさらに免疫学的な新規バイオマーカーの開発の継続および各種免疫学的治療によるバイオマーカーの変動の検討を行うことにより、新規治療法や予防法の開発に関しても研究を継続する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Isobe N, Kira J, Kawamura N, Ishizu T, Arimura K, Kawano Y. Neural damage associated with atopic diathesis: a nationwide survey in Japan. *Neurology*. 73(10):790-7, 2009.
- 2) Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, Matsushita T, Kikuchi H, Isobe N, Ohyagi Y, Kira J. CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuroimmunol*. 222(1-2):76-81, 2010.
- 3) Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshiura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, Kira J. Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status. *J Neurol Sci*. 291(1-2):37-43, 2010 Epub 2010.
- 4) Okada K, Matsushita T, Kira J, Tsuji S. B-cell activating factor of the TNF family is upregulated in neuromyelitis optica. *Neurology*. 74(2):177-8, 2010.
- 5) Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers GC, Kira J. Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status. *Mult Scler*. 16(2):147-55, 2010.
- 6) Ueda M, Kawamura N, Tateishi T, Sakae N, Motomura K, Ohyagi Y, Kira J. Phenotypic spectrum of hereditary neuralgic amyotrophy caused by the SEPT9 R88W mutation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 81(1):94-6, 2010.
- 7) Kihara Y, Matsushita T, Kita Y, Uematsu S, Akira S, Kira J, Ishii S, Shimizu T. Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 106(51):21807-12, 2009.
- 8) Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuoka T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, Kira J. Association of anti-

- Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti-aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 15(12):1411-21, 2009.
- 9) Wu XM, Wang C, Zhang KN, Lin AY, Kira J, Hu GZ, Qu XH, Xiong YQ, Cao WF, Gong LY. Association of susceptibility to multiple sclerosis in Southern Han Chinese with HLA-DRB1, -DPB1 alleles and DRB1-DPB1 haplotypes: distinct from other populations. *Mult Scler.* 15(12):1422-30, 2009.
 - 10) Piao H, Minohara M, Kawamura N, Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, Kusunoki S, Matsushita T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, Kira J. Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by Campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers. *J Neurol Sci.* 288(1-2):54-62, 2010.
 - 11) Murai H, Uchiyama A, Mei FJ, Kojima M, Kira J. Long-term effects of infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol Sci.* 15:287(1-2):185-7, 2009
 - 12) Qiu W, Wu JS, Zhang MN, Matsushita T, Kira JI, Carroll WM, Mastaglia FL, Kermode AG. Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating Diseases Database. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 81(2):209-12, 2009.
 - 13) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, Ohyagi Y, Kira J. Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler.* 15(9):1113-7, 2009.
 - 14) Chong HT, Kira J, Tsai CP, Ong B, Li PC, Kermode A, Tan CT. Proposed modifications to the McDonald criteria for use in Asia. *Mult Scler.* 15(7):887-8, 2009.
 - 15) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Shi N, Kawano Y, Wu XM, Yoshiura T, Nakao Y, Ishizu T, Kira JI. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler.* 15(7):834-47, 2009.
 - 16) Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, Kira J. Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis. *Headache.* 49(10):1513-20, 2009.
 - 17) Watanabe A, Matsushita T, Doi H, Matsuoka T, Shigeto H, Isobe N, Kawano Y, Tobimatsu S, Kira J. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci.* 281(1-2):34-40, 2009.
 - 18) Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, Sakata K; Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 280(1-2):22-8, 2009.
 - 19) Ikezoe K, Furuya H, Arahata H, Nakagawa M, Tateishi T, Fujii N, Kira J. Amyloid-beta accumulation caused by chloroquine injections precedes ER stress and autophagosome formation in rat skeletal muscle. *Acta Neuropathol.* 117(5):575-82, 2009.
 - 20) Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawano Y, Minohara M, Shi N, Nishimura Y, Ochi H, Kira J. Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens.* 73(2):171-6, 2009.
 - 21) Kawajiri M, Mogi M, Higaki N, Matsuoka T, Ohyagi Y, Tsukuda K, Kohara K, Horiuchi M, Miki T, Kira JI. Angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 levels in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 15(2):262-5, 2009.
 - 22) Doi H, Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, Minohara M, Ochi H, Kira JI. Hypercomplementemia at relapse in patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler.* 15(3):304-10, 2009..
 - 23) Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Ogata K,

- Somehara Y, Matsushita T, Kira J, Tobimatsu S. Oscillatory gamma synchronization binds the primary and secondary somatosensory areas in humans. *Neuroimage*. 51(1):412-20, 2010
- 24) Obayashi C, Nakashima T, Onitsuka T, Maekawa T, Hirano Y, Hirano S, Oribe N, Kaneko K, Kanba S, Tobimatsu S. Decreased spatial frequency sensitivities for processing faces in male patients with chronic schizophrenia. *Clin Neurophysiol*. 120(8):1525-33, 2009.
- 25) Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, Onitsuka T, Kanba S. Preattentive visual change detection as reflected by the mismatch negativity (MMN)--evidence for a memory-based process. *Neurosci Res*. 65(1):107-12, 2009.
- 26) Ogata K, Okamoto T, Yamasaki T, Shigeto H, Tobimatsu S. Pre-movement gating of somatosensory-evoked potentials by self-initiated movements: the effects of ageing and its implication. *Clin Neurophysiol*. 120(6):1143-8, 2009.
- 27) Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*. 13(6):505-8, 2009.
- 28) Ogawa G, Kaida K, Kusunoki S, Ueda M, Kimura F, Kamakura K. Antibodies to ganglioside complexes consisting of asialo-GM1 and GQ1b or GT1a in Fisher and Guillain-Barré syndromes. *J Neuroimmunol*. 29:214(1-2):125-7, 2009.
- 29) Kureshiro J, Miyamoto K, Tanaka N, Kusunoki S. Selective phosphodiesterase-3 inhibitor cilostazol ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *Neuroreport*. 20(7):718-22, 2009.
- 30) Kato-Motozaki Y, Komai K, Takahashi K, Ishida C, Ueda M, Kusunoki S, Yamada M. Polyethylene glycol interferon alpha-2b-induced immune-mediated polyradiculoneuropathy. *Intern Med*. 48(7):569-72, 2009.
- 31) Miyamoto K, Nagaosa N, Motoyama M, Kataoka K, Kusunoki S. Upregulation of water channel aquaporin-4 in experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Neurol Sci*. 276(1-2):103-7, 2009.
- 32) Guo Z, Miura K, Turin TC, Hozawa A, Okuda N, Okamura T, Saitoh S, Sakata K, Nakagawa H, Okayama A, Yoshita K, Kadowaki T, R Choudhury S, Nakamura Y, L Rodriguez B, Curb JD, Elliott P, Stamler J, Ueshima H. Relationship of the Polyunsaturated to Saturated Fatty Acid Ratio to Cardiovascular Risk Factors and Metabolic Syndrome in Japanese: the INTERLIPID Study. *J Atheroscler Thromb*. in press.
- 33) Ohsawa M, Kato K, Itai K, Tanno K, Fujishima Y, Konda R, Okayama A, Abe K, Suzuki K, Nakamura M, Onoda T, Kawamura K, Sakata K, Akiba T, Fujioka T. Standardized prevalence ratios for chronic hepatitis C virus infection among adult Japanese hemodialysis patients. *J Epidemiol*. 20(1):30-9, 2010.
- 34) Orimo H, Yaegashi Y, Onoda T, Fukushima Y, Hosoi T, Sakata K. Hip fracture incidence in Japan: estimates of new patients in 2007 and 20-year trends. *Arch Osteoporos*. 4(1-2):71-77, 2009
- 35) Takahashi T, Nakamura M, Onoda T, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Sakuma M, Tanaka F, Makita S, Yoshida Y, Ogawa A, Kawamura K, Okayama A. Predictive value of plasma B-type natriuretic peptide for ischemic stroke: a community-based longitudinal study. *Atherosclerosis*. 207(1):298-303, 2009.
- 36) Makita S, Nakamura M, Satoh K, Tanaka F, Onoda T, Kawamura K, Ohsawa M, Tanno K, Itai K, Sakata K, Okayama A, Terayama Y, Yoshida Y, Ogawa A. Serum C-reactive protein levels can be used to predict future ischemic stroke and mortality in Japanese men from the general population. *Atherosclerosis*. 204(1):234-8, 2009.
- 37) Miura S, Ohyagi Y, Miike T, Noda K, Motomura K, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T. Machado-Joseph disease/SCA3 and myotonic dystrophy type 1 in a single patient. *Clin Neurol Neurosurg*. 111(10):791-4, 2009.
- 38) Miura S, Kurita T, Noda K, Ayabe M, Aizawa H, Taniwaki T. Symmetrical brainstem

encephalitis caused by herpes simplex virus.
J Clin Neurosci. 16(4):589-90, 2009.

- 39) Miura S, Nakagawara H, Kaida H, Sugita M, Noda K, Motomura K, Ohyagi Y, Ayabe M, Aizawa H, Ishibashi M, Taniwaki T. Expansion of the phenotypic spectrum of SCA14 caused by the Gly128Asp mutation in PRKCG. *Clin Neurol Neurosurg.* 111(2):211-5, 2009.
 - 40) Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *J Neurol Sci.* 288(1-2):117-22, 2010.
 - 41) Murakami K, Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T, Miki T, Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M; Fukuoka Kinki Parkinson's Disease Study Group. Dietary glycemic index is inversely associated with the risk of Parkinson's disease: a case-control study in Japan. *Nutrition.* 26(5):515-21, 2010.
2. 学会発表
- 1) Kira J. Anti-AQP4 Autoimmunity Syndrome & Anti-AQP4 Antibody-negative OSMS in Japanese: Immunological & Pathological Studies, International Symposium New Aspects of Neuromyelitis Optica, 2009.10.
 - 2) Kira J, Epidemiology of MS in Asia, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 3) Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, S.V. Ramagopalan, Kawano Y, Nishimura Y, G.C. Ebers, Kira J, Epistatic interactions at HLA-DRB1 in Japanese patients with multiple sclerosis, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 4) Yoshimura S, Ochi H, Minohara M, Kira J, Brain-derived neurotrophic factor production by peripheral blood immunocytes, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 5) Masaki K, Matsushita T, Isobe N, Une H, Kawano Y, Kira J, Measurement of anti-aquaporin-4 antibody by a new flow cytometric assay and an enzyme-linked immunosorbent assay in comparison to a cell-based immunofluorescence assay, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 6) Matsushita T, Matsuoka T, Tanaka M, Isobe N, Kira J, Anti-AQP4 autoimmunity-related and -unrelated opticospinal multiple sclerosis in Japanese, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 7) Matsushita T, Matsuoka T, Tanaka M, Isobe N, Kira J, Anti-AQP4 autoimmunity-related and -unrelated opticospinal multiple sclerosis in Japanese, ECTRIMS European Committee for Treatment and Research In Multiple Sclerosis, 2009.09.
 - 8) Kira J. Management of MS Spectrum Disorders in the Asia-Pacific Region: OSMS Responders to Betaferon in Japan: Characteristics & Insights" Management of MS Spectrum Disorders in the Asia-Pacific Region, 2009.08.
 - 9) Yamasaki R, Tanaka M, Tateishi T, Fukunaga M, Kikuchi H, Ohyagi Y, Kira J. G-CSF protects neurons through the activation of microglia in the mutant SOD1 transgenic mice. The 22nd Biennial Meeting of the ISN 2009, 2009.08.
 - 10) Kawamura N, Piao H, Minohara M, Mizunoe Y, Umehara F, Kusunoki S, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Kira J, Paranodal demyelination and sodium channel loss induced by *Campylobacter jejuni* protein in myelinated fibers., International Society for Neurochemistry, 2009.08.
 - 11) Kira J. Anti-AQP4 autoimmunity-related & -unrelated opticospinal MS in Japanese 9th Biennial Satellite Meeting of the ISN on Myelin Biology, 2009.08.
 - 12) Kira J. AQP4 Autoimmune syndrome & anti-AQP4 antibody-negative OSMS in

- Japanese, Second German-Japanese Neuroimmunology Symposium, 2009.07.
- 13) Maekawa T, Tobimatsu S, Ogata K, T Onitsuka T, S Kanba S. Memory trace formation underlies preattentive visual change detection. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. Budapest, 2009.04
 - 14) Maekawa T, Tsunoda T, Oribe N, Fukushima N, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S. An ERP study about altered visual attentional system in bipolar disorder. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. Budapest. 2009.04.
 - 15) Maekawa T, Tsunoda T, Fukushima N, Onitsuka T, Tobimatsu S, Kanba S. Visual mismatch negativity and P300 to a windmill stimulus in schizophrenia. Fifth Conference on Mismatch Negativity (MMN) and its Clinical and Scientific Applications. Budapest. 2009.04.
 - 16) Sugi T, Tsuchiya S, Nishida S, Goto Y, Tobimatsu S, Nakamura M. Decomposition of VEP and dominant rhythm components during photic stimulation by use of EEG model. International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2009) Tempe, Arizona, 2009.04..
 - 17) Kirimoto H, Ogata K, Onishi H, Oyama M, Goto Y, Tobimatsu S. Transcranial direct current stimulation over premotor cortex modifies the excitability of the ipsilateral primary motor and somatosensory cortices. International Conference on Complex Medical Engineering (CME 2009) Tempe, Arizona. 2009.04.
 - 18) Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Takeichi H, Goto Y, Tobimatsu S. Electrophysiological Substrates of Auditory Temporal Assimilation Between Two Neighboring Time Intervals. The Rhythm Perception and Production Workshop (RPPW 2009), Lille, France. 2009.04.
 - 19) Takeichi H, Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Goto Y, Tobimatsu S. A classifier analysis of electrophysiological evidence of auditory temporal assimilation. International Conference of Asia Pacific Psychology (ICAPP 2009), Seoul, Korea, 2009.05..
 - 20) Mitsudo T, Nakajima Y, Remijn GB, Nagaike Y, Goto Y, Tobimatsu S. EEG/MEG exploration on human auditory temporal assimilation. The 18th International Congress on Brain Electromagnetic Topography (ISBET 2009). Kyoto. 2009.10.
 - 21) Hagiwara K, Okamoto T, Shigeto H, Somehara Y, Ogata K, Kira J, Tobimatsu S. Magnetoencephalographic evidence for parallel somatosensory processing in humans. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM 2009). Athens, Greece. 2009.09
 - 22) Shigeto H, Hironaga N, Tobimatsu S. Automated detection of epileptic discharges using independent component analysis and minimum-norm estimates. International Society for the Advancement of Clinical Magnetoencephalography (ISACM 2009). Athens, Greece, 2009.09..
 - 23) Kusunoki S, Kanata A, Kaida K. Clinical features of Guillain-Barré syndrome with anti-GD1a/GD1b IgG antibodies. 2009 Meeting of Peripheral Nerve Society. Wurzburg, Germany, 2009.07
 - 24) Kaida K, Ogawa G, Kamakura K, Motoyoshi K, Ueda-Sada M, Kusunoki S, Sonoo M, Arita M. A complex consisting of GM1 and GalNAc-GD1a: A target for pure motor Guillain-Barré syndrome. 2009 Meeting of Peripheral Nerve Society. Wurzburg, Germany, 2009.07
 - 25) Zitman FM, Greenshields KN, Kuijff ML, Kaida K, Jacobs BC, Kusunoki S, Willison HJ, Plomp JJ. Characterization of neuropathophysiological effects of anti-ganglioside complex sera at the mouse neuromuscular junction. 2009 Meeting of Peripheral Nerve Society. Wurzburg, Germany, 2009.07
 - 26) Kusunoki S. Gangliosides and ganglioside complexes as targets for neuroimmunological diseases. Second German-Japanese Neuroimmunology Symposium. Eibsee, Germany, 2009.07

- 27) Kusunoki S, Kanata A, Kaida K. Guillain-Barré syndrome with IgG anti-GD1a/GD1b complex antibodies. 134th Annual Meeting of the American Neurological Association. Baltimore, USA, 2009.10
- 28) Saigoh K, Izumikawa T, Koike T, Shimizu J, Kitagawa H, Kusunoki S. Chondroitin beta-1,4-N-acetylgalactosaminyltransferase (ChGn-1) missense mutations are associated with neuropathies. 134th Annual Meeting of the American Neurological Association. Baltimore, USA, 2009.10
- 29) Kusunoki S. Antiganglioside antibodies and Guillain-Barré syndrome. The 9th Asian and Oceanian Myology Center (AOMC) Scientific Meeting, Seoul, Korea, 2009.03
- 30) 田中弘二、立石貴久、河村信利、荒畑創、山崎亮、大八木保政、吉良潤一。ミトコンドリア DNA に多重欠失を認めた SANDO (Sensory ataxic neuropathy, dysarthria, and ophthalmoplegia) の一例。日本末梢神経学会学術集会, 2009.09.
- 31) 山崎 亮、福永真実、立石貴久、菅原俊喬、大八木保政、吉良潤一。変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおける末梢神経障害とミクログリアの反応。日本末梢神経学会学術集会, 2009.09.
- 32) 吉良潤一。シェーグレン症候群における中枢神経障害 第 18 回日本シェーグレン症候群研究会, 2009.08.
- 33) 古賀優子、立石貴久、河村信利、土井光、大八木保政、吉良潤一。頭部 MRI にて広範な病変を認め、血漿交換により著明に改善した抗 GAD 抗体陽性脳症の一例 神経治療学会, 2009.06.
- 34) 山崎亮、福永真実、田中正人、立石貴久、菊池仁志、大八木保政、吉良潤一。変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおけるミクログリア機能障害, 第 50 回日本神経学会総会, 2009.05.
- 35) 河村信利、上田麻紀、立石貴久、本村今日子、大八木保政、吉良潤一。SEPT9 遺伝子 R88W 変異に伴う hereditary brachial plexus neuropathy の臨床像, 日本神経学会, 2009.05.
- 36) 山崎亮、福永真実、立石貴久、田中正人、菊池仁志、大八木保政、吉良潤一。変異 SOD1 トランスジェニックマウスにおけるミクログリア機能障害, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 37) 磯部紀子、松下拓也、松岡健、河村信利、三野原元澄、吉良潤一、河野祐治。FACS を用いた抗 AQP4 抗体の検出 サブクラス解析を含めて, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 38) 磯部紀子、河野祐治、松下拓也、松岡健、河村信利、三野原元澄、吉良潤一。FACS を用いた抗 AQP4 抗体の検出: サブクラス解析を含めて, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 39) 石津尚明、松下拓也、三野原元澄、吉良潤一、川尻真和、茂木正樹、堀内正嗣。NMO における神経系レニン・アンジオテンシン系の検討, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 40) 松岡健、鈴木諭、岩城徹、吉良潤一。日本人多発性硬化症剖検症例の特徴: アストロサイトにおける AQP4 発現に注目して, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 41) 吉村怜、越智博文、三野原元澄、吉良潤一。末梢免疫担当細胞における brain-derived neurotrophic factor (BDNF) 産生能と多発性硬化症 (MS) 病態との関連, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 42) 土井光、松下拓也、磯部紀子、松岡健、三野原元澄、越智博文、吉良潤一。多発性硬化症および抗アクアポリン 4 抗体陽性症例における補体系の検討, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 43) 三野原元澄、李巍、松下拓也、松岡健、磯部紀子、吉良潤一。多発性硬化症におけるヘリコバクターピロリ感染の影響, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 44) 松下 拓也、磯部 紀子、松岡 健、史楠、三野原元澄、河野 祐治、吉良潤一。抗 aquaporin-4 (AQP4) 抗体陽性例における細胞内・脳脊髄液中サイトカインの特徴, 第 21 回日本神経免疫学会学術集会, 2009.03.
- 45) 飛松省三。多モダリティー視覚刺激による脳機能推定と臨床応用の現状。平成 21 年度統計数理研究所共同利用共同研究集会, 医用診断のための応用統計数理の新展開。2009.12.
- 46) 楠進。シンポジウム「末梢神経疾患研究の現在」: 免疫介在性ニューロパチー。(SY-12-3) 第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 47) 金田明子、上田昌美、青松宏美、楠進。Guillain-Barré 症候群における、抗 GD1a/GD1b 抗体陽性症例の臨床的特徴。(O6-214) 第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 48) 海田賢一、小川剛、園生雅弘、上田昌美、元吉和夫、鎌倉恵子、楠進。Pure motor GBS の新規標的抗原: GM1/GalNAc-GD1a 複合体。(O6-215) 第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 49) 青松宏美、上田昌美、金田明子、楠進。CIDP に

- おける血中抗スルファチド抗体活性の検討。
(PK-114)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 50) 上田昌美、青松宏美、金田明子、三井良之、楠進。
GQ1b 抗体、GT1a 抗体陽性症例における抗体反応特異性と臨床像の検討。(PM-109)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 51) 小川剛、海田賢一、上田昌美、元吉和夫、鎌倉恵子、楠進。抗 GQ1b または GT1a-IgG 単独陽性例の GA1 を含む糖脂質複合体への反応性。
(PM-111)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 52) 西郷和真、上田昌美、金田明子、青松宏美、楠進。
ギラン・バレー症候群における自律神経障害の解析。(PG-211)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 53) 宮本勝一、上田昌美、高田和男、三井良之、楠進。
経過中に抗 AQP4 抗体が陽転化した NMO。
(PL-205)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 54) 呉城珠里、宮本勝一、元山真由美、田中紀子、楠進。
MS/NMO における血清中神経髄鞘成分に対する抗体の検討。(PN-206)第 50 回日本神経学会総会, 2009.5.
- 55) 宮本勝一、上田昌美、山田郁子、中村雄作、楠進。
NMO 再発予防に対する血液浄化療法。第 27 回日本神経治療学会総会, 2009.6.
- 56) 小川剛、海田賢一、園生雅弘、上田昌美、鎌倉恵子、楠進。Pure motor GBS の新規標的抗原: GM1/GalNAc-GD1a 複合体 — 電気生理所見を中心として。第 20 回日本末梢神経学会学術集会, 2009.9.
- 57) 宮本勝一、北田茉莉、塩山実章、三井良之、楠進。
抗ガングリオシド抗体の関与が考えられる神経痛性筋萎縮症の 2 例。第 20 回日本末梢神経学会学術集会, 2009.9.
- 58) 楠進。自己免疫による末梢神経障害。第 32 回神経研シンポジウム(2009 年 10 月 30 日、東京)
- 59) 楠進。教育講演 6 ギラン・バレー症候群の自律神経障害。第 62 回日本自律神経学会総会, 2009.11.
- 60) 丹野高三、大澤正樹、小野田敏行、板井一好、八重樫由美、坂田清美、栗林徹、岡山明。1 年間の体重変化と要介護認定との関連: 岩手県北地域コホート研究。第 68 回日本公衆衛生学会総会, 2009.10
- 61) 久保祐子、斗成陽子、阿部妙子、川村和子、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、坂田清美、中村元行、吉田雄樹、岡山明: 血清 γ -GTP 値と総死亡リスクならびに脳卒中発症リスクについての関連。第 68 回日本公衆衛生学会総会, 2009.10.
- 62) 板井一好、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、坂田清美、遠藤重厚、岡山明: 人口透析患者の血清ホウ素濃度と死亡率との関連について。第 68 回日本公衆衛生学会総会, 2009.10
- 63) 大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、岡山明、中村元行、坂田清美。成人血液透析患者の死亡率の検討—岩手県透析患者コホート研究解析結果。第 68 回日本公衆衛生学会総会, 2009.10.
- 64) 阿部妙子、斗成陽子、久保祐子、川村和子、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、坂田清美、岡山明。第 68 回日本公衆衛生学会総会, 2009.10.
- 65) 斗成陽子、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、坂田清美、川村和子、吉田雄樹、中村元行、寺山靖夫、岡山明。HDL コレステロール値で層化した飲酒、喫煙習慣の予後に与える影響について—岩手県北地域コホート研究解析結果より。第 19 回日本疫学会学術総会, 2009.1
- 66) 三宅裕子、岡山明、由田克士、佐藤斉、坂田清美、斎藤重幸、中川秀昭、三浦克之、奥田奈賀子、上島弘嗣、J Stamler。日本人中年男性における一日の食事リズムと肥満の関連—INTERMAP Study JAPAN における検討—。第 19 回日本疫学会学術総会, 2009.1.
- 67) 大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、板井一好、坂田清美、栗林徹、小川彰、小笠原邦昭、吉田雄樹、中村元行、寺山靖夫、川村和子、岡山明。血圧コントロール不良者の特徴: 岩手県北地域コホート研究。第 19 回日本疫学会学術総会, 2009.1.
- 68) 板井一好、大澤正樹、丹野高三、小野田敏行、坂田清美。透析患者の血清中微量元素濃度について。第 79 回日本衛生学会学術総会, 2009.3.
- 69) 谷脇考恭。機能的 MRI (fMRI) の応用、久留米医学会総会, 2009.4.
- 70) 谷脇考恭。早期診断と鑑別診断 (MRI・MIBG)、Expert Meeting: パーキンソン病における脳機能画像評価, 2009.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

初めてのアトピー性脊髄炎・末梢神経炎両者同時調査成績

Isobe et al, Neurology, 2009

(調査対象期間：1996-2006)

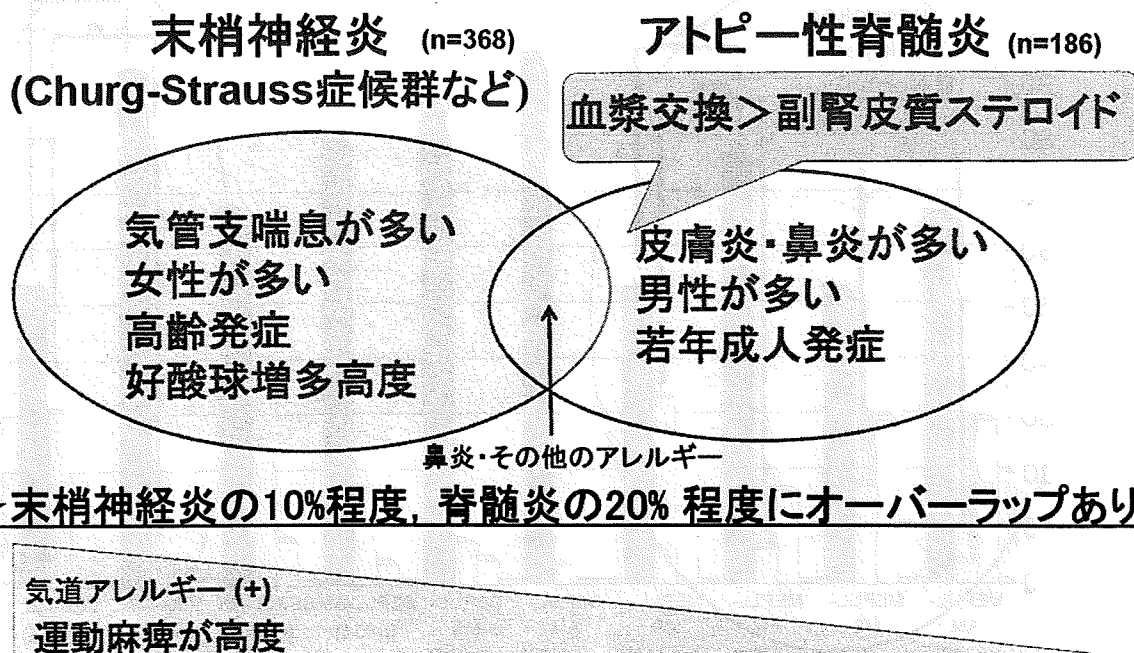


図 2

小児における初のアトピー性脊髄炎全国臨床疫学調査の実施

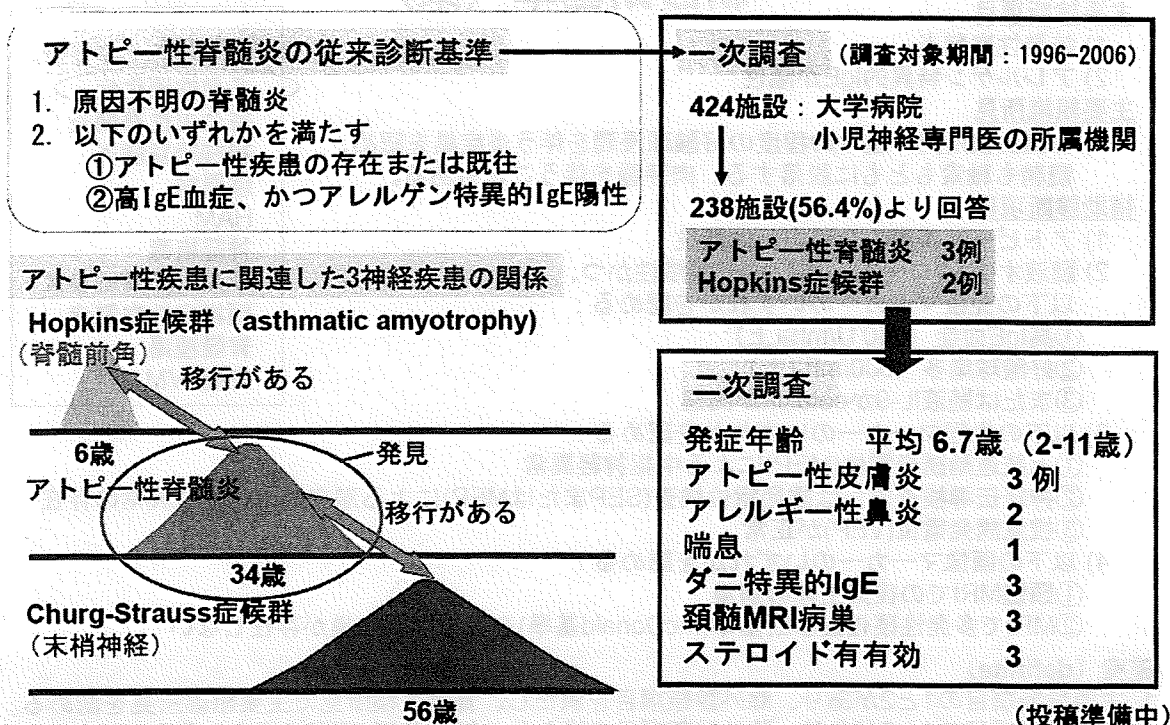


図 3

アトピー性脊髄炎(AM)と脊髄初発の多発性硬化症(MS)の誘発電位比較

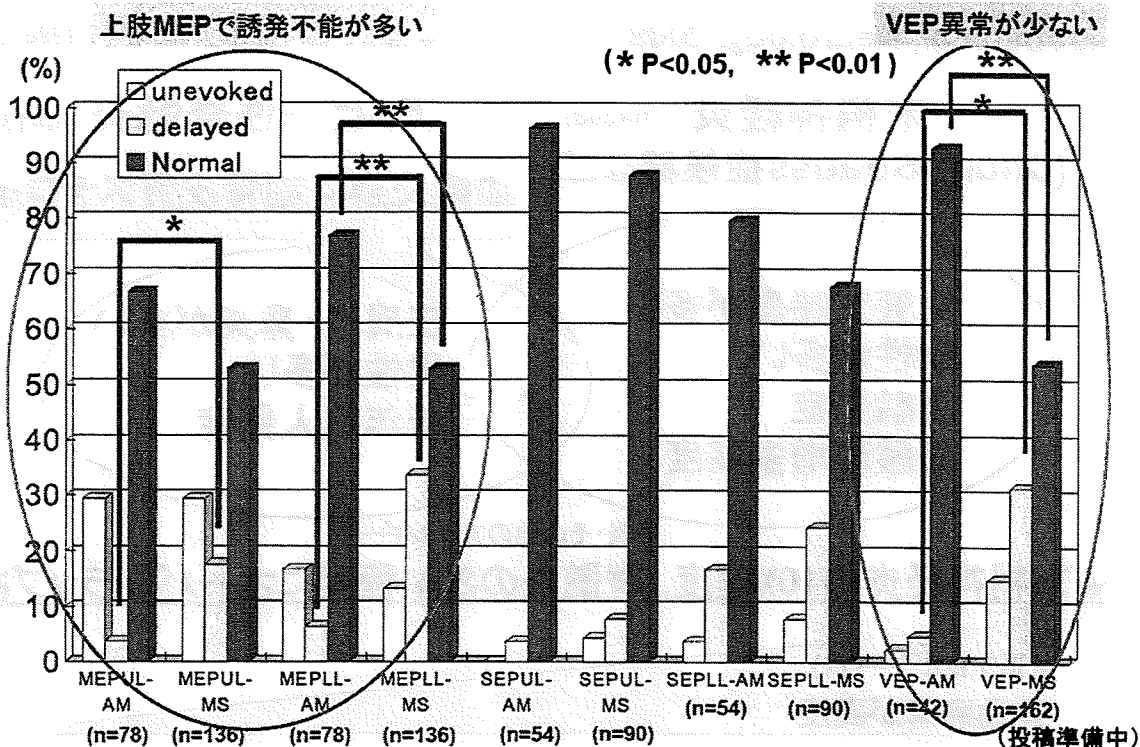


図 4

新診断基準 (案)

主要診断項目

- 1) 特発性脊髄炎
- 2) アレルゲン特異的IgEが陽性

主要組織所見

- 1) 脊髄生検所見で種々の程度の好酸球浸潤を伴う炎症巣を認め、髄鞘も軸索もともに脱落する。肉芽腫を伴うこともある。

補助診断項目

- 1) アトピー性疾患の合併または既往
- 2) 髄液オリゴクローナルIgGバンドが陰性かつ、以下の免疫マーカーのいずれかを認める：
 - ① 高IgE血症 (240 U/ml以上)
 - ② 好酸球増多 (500/ml以上)
 - ③ または髄液IL-9かeotaxinが高値
- 3) 以下の生理マーカーのいずれかを認める：
 - ① 上肢運動誘発電位(MEP)による中枢神経異常
 - ② 神経伝導検査または誘発電位検査(SEPまたはMEP)による潜在的末梢神経異常の存在
 - ③ 視覚誘発電位(VEP)が正常
- 4) 以下の画像マーカーのいずれかを認める：
 - ① 頸髄MRIでの後索主体の病巣
 - ② MRIで多発性硬化症診断基準(McDonald基準)を満たす脳病巣が存在しない

除外診断

- 多発性硬化症
- 寄生虫性脊髄炎
- 視神経脊髄炎
- 膠原病
- HAM
- 神経梅毒
- サルコイドーシス
- 頸椎症性脊髄症
- 脊髄腫瘍
- 脊髄AVM

確実 (definite)

1. 主要診断項目の1と2があり、除外診断項目を満たし、脊髄生検所見で主要組織所見を認める。
2. 主要診断項目の1と2があり、除外診断項目を満たし、補助診断4項目のうち3項目以上を満たす。

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
磯部紀子、 吉良潤一	アトピー性脊髄炎	松谷雅夫、田村 晃、清水輝夫	EBMに基づく脳神 経疾患の基本治療 指針	メジカルビ ュー社	東京	印刷中	
磯部紀子、 吉良潤一	多発性硬化症、NMO	安部康二	研修医のための神 経内科診療	新興医学	東京	印刷中	
Lisak R, Kira J	Mutliple Sclerosis	Lisak R, Tru ong D, Carro l W, Bhidaya siri R.	International Neu rology. A Clinical Approach.	Wiley-Black well	New Jersey	in press	
吉良潤一	脱髄性・非感染性炎 症性疾患	水野美邦、栗原 照幸、中野今治	標準神経病学	医学書院	東京	印刷中	
河村信利、 吉良潤一	三叉神経痛	小川節朗	神経障害性疼痛診 療ガイドブック	南山堂	東京	2010	162-173
吉良潤一	多発性硬化症	山口徹、北原光 夫、福井次矢	今日の治療指針20 10年版-私はこう治 療している	医学書院	東京	2010	774-745
山田猛、吉 良潤一	多発性硬化症	杉本恒明、小俣 政男	内科学症例図説	朝倉書店	東京	2009	573-575
真崎勝久、 吉良潤一	多発性硬化症の治療 NMOを含む	鈴木則宏、祖父 江元、荒木信 雄、宇川義一、 川原信隆	Annual Review 神経2010	中外医学社	東京	2009	216-222
越智博文、 吉良潤一	多発性硬化症の最新 の治療法は。	岡本幸市、棚橋 紀夫、水澤英洋	EBM神経疾患の治 療 2009-2010	中外医学社	東京	2009	405-415
吉良潤一	期待される多様な分 野への臨床応用。神 経疾患（多発性硬化 症）	田中良哉	生物学的製剤による 難病の治療革命。 関節リウマチ治療 のブレークスルー から疾患全領域の 治療の新展開へ。	日本医学出 版	東京	2009	75-82
飛松省三	認知神経科学と神経 学	呉景龍、津本周 作	認知神経科学と神 経学	オーム社	東京	2009	211-258
Mitsudo T, Nakajima Y, Remij n GB, Na gaike Y, G oto Y, Tob imatsu S	EEG/MEG explorat ion on human aud itory temporal assi milation.	Kobayashi T, Ozaki I, Na gata K	Brain Topography and Multimodal Imaging.	Kyoto Univ ersity Press	Kyoto	2009	103-108

楠進	Guillain-Barré症候群(Fisher症候群を含む)	金澤一郎、永井良三	今日の診断基準第6版	医学書院	東京	2010	631-633
高田和男、楠進	多発性硬化症	三木隆己、嶋田裕之	歩行障害ハンドブック	真興交易	東京	2009	164-168
金田明子、楠進	ギランバレー症候群などの末梢神経障害	三木隆己、嶋田裕之	歩行障害ハンドブック	真興交易	東京	2009	168-172
宮本勝一、楠進	Guillain-Barré症候群	小林祥泰、水澤英洋	神経疾患最新の治療	南江堂	東京	2009	251-255
三井良之、楠進	神経・筋変性疾患	清野裕、門脇孝、中村丁次、本田佳子	NST臨床栄養療法スタッフマニュアル	医学書院	東京	2009	495-500
上田昌美、楠進	Miller Fisher症候群	平岩幹男 他	小児科診療2009年増刊号(小児の症候群)	診断と治療社	東京	2009	115

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Isobe N, <u>Kira J</u> , <u>Kawamura N</u> , Ishizu T, Arimura K, Kawano Y	Neural damage associated with atopic dermatitis: a nationwide survey in Japan.	Neurology	73(10)	790-7	2009
T Tateishi T, Yamasaki R, Tanaka M, Matsushita T, Kikuchi H, Isobe N, Ohyagi Y, <u>Kira J</u> .	CSF chemokine alterations related to the clinical course of amyotrophic lateral sclerosis.	J Neuroimmunol	222(1-2)	76-81	2010
Matsushita T, Isobe N, Piao H, Matsuoka T, Ishizu T, Doi H, Masaki K, Yoshiura T, Yamasaki R, Ohyagi Y, <u>Kira J</u> .	Reappraisal of brain MRI features in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica according to anti-aquaporin-4 antibody status.	J Neurol Sci	291(1-2)	37-43	2010
Okada K, Matsushita T, <u>Kira J</u> , Tsuji S	B-cell activating factor of the TNF family is upregulated in neuromyelitis optica.	Neurology	74(2)	177-8	2010
Isobe N, Matsushita T, Yamasaki R, Ramagopalan SV, Kawano Y, Nishimura Y, Ebers GC, <u>Kira J</u> .	Influence of HLA-DRB1 alleles on the susceptibility and resistance to multiple sclerosis in Japanese patients with respect to anti-aquaporin 4 antibody status.	Mult Scler	16(2)	147-55	2010
Ueda M, <u>Kawamura N</u> , Tateishi T, Sakae N, Motomura K, Ohyagi Y, <u>Kira J</u> .	Phenotypic spectrum of hereditary neuropathic amyotrophy caused by the SEPT9 R88W mutation.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	81(1)	94-6	2010
Kihara Y, Matsushita T, Kita Y, Uematsu S, Akira S, <u>Kira J</u> , Ishii S, Shimizu T	Targeted lipidomics reveals mPGES-1-PGE2 as a therapeutic target for multiple sclerosis.	Proc Natl Acad Sci U S A.	106(51)	21807-12	2009

Li W, Minohara M, Piao H, Matsushita T, Masaki K, Matsuo T, Isobe N, Su JJ, Ohyagi Y, <u>Kira J.</u>	Association of anti- Helicobacter pylori neutrophil-activating protein antibody response with anti- aquaporin-4 autoimmunity in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	Mult Scler	15(12)	1411-21	2009
Wu XM, Wang C, Zhang KN, Lin AY, <u>Kira J.</u> , Hu GZ, Qu XH, Xiong YQ, Cao WF, Gong LY.	Association of susceptibility to multiple sclerosis in Southern Han Chinese with HLA-DRB1, -DPB1 alleles and DRB1-DPB1 haplotypes: distinct from other populations.	Mult Scler	15(12)	1422-30	2009
Piao H, Minohara M, <u>Kawamura N.</u> , Li W, Mizunoe Y, Umehara F, Goto Y, <u>Kusunoki S.</u> , Matsushita T, Ikenaka K, Maejima T, Nabekura J, Yamasaki R, <u>Kira J.</u>	Induction of paranodal myelin detachment and sodium channel loss in vivo by Campylobacter jejuni DNA-binding protein from starved cells (C-Dps) in myelinated nerve fibers.	J Neurol Sci	288(1-2)	54-62	2010
Murai H, Uchiyama A, Meifuj, <u>Kojima M.</u> , <u>Kira J.</u>	Long-term effects of infrasternal mediastinoscopic thymectomy in myasthenia gravis.	J Neurol Sci	287(1-2)	185-7	2009
Qiu W, Wu JS, Zhang MN, Matsushita T, <u>Kira JI.</u> , Carroll WM, Mastaglia FL, Kermode AG.	Longitudinally extensive myelopathy in Caucasians: a West Australian study of 26 cases from the Perth Demyelinating Diseases Database.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	81(2)	209-12	2009
Matsushita T, Isobe N, Matsuo T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, Ohyagi Y, <u>Kira J.</u>	Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions.	Mult Scler	15(9)	111-3-7	2009
Chong HT, <u>Kira J.</u> , Tsai CP, Ong B, Li PC, Kermode A, Tan CT.	Proposed modifications to the McDonald criteria for use in Asia.	Mult Scler	15(7)	887-8	2009
Matsushita T, Isobe N, Matsuo T, Ishizu T, Kawano Y, Yoshiura T, Ohyagi Y, <u>Kira J.</u>	Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese.	Mult Scler	15(7)	834-47	2009
Doi H, Matsushita T, Isobe N, Ishizu T, Ohyagi Y, <u>Kira J.</u>	Frequency of chronic headaches in Japanese patients with multiple sclerosis: with special reference to opticospinal and common forms of multiple sclerosis.	Headache	49(10)	1513-20	2009
Watanabe A, Matsushita T, Doi H, Matsuo T, Shigetoh, Isobe N, Kawano Y, <u>Tobimatsu S.</u> , <u>Kira J.</u>	Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients.	J Neurol Sci	281(1-2)	34-40	2009
Ishizu T, <u>Kira J.</u> , Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, Kohriyama T, Sobue G, Yamamura T, Itoyama Y, Saida T, <u>Sakata K.</u>	Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey	J Neurol Sci	280(1-2)	22-8	2009
Ikezoe K, Furuya H, Arahata H, Nakagawa M, Tateishi T, Fujii N, <u>Kira J.</u>	Amyloid-beta accumulation caused by chloroquine injections precedes ER stress and autophagosome formation in rat skeletal muscle.	Acta Neuropathol	117(5)	575-82	2009