

抗 synapsin Ia 抗体の測定系の検討

協力研究者 千葉厚郎¹⁾

共同研究者 内堀 歩¹⁾、加藤知子¹⁾

研究要旨

IgG 抗 synapsin Ia 抗体の多数症例での抗体測定系の確立を目的に検討を行った。ラット synapsin Ia の C 末端側 proline-rich 領域のコドン最適化した GST 融合蛋白発現コンストラクトによる大腸菌での発現で、完全長の synapsin Ia を得られたが、発現レベルは非常に低く、不完全分子の混入も多かった。より効率的な発現系として、バキュロウイルスを用いた昆虫細胞での発現を検討した。N 末端側に gp67 分泌シグナル-His タグ-SUMO 配列を付加したコンストラクトを用いて、完全長の synapsin Ia の融合蛋白を Bm-N 細胞培養上清中に得ることが出来た。Ni レジン精製と SUMO プロテアーゼ処理により得られた精製 synapsin Ia を抗原とした Western blot-densitometry により、臨床的に PPMS と診断される症例の中に比較的強い反応を示す IgG 抗体を有する例が存在することを確認した。また免疫沈降法により非変性 synapsin Ia と患者血清 IgG との反応も確認した。

研究目的

臨床的に PPMS と診断された患者血清中に検出した IgG 抗 synapsin Ia 抗体に関して、多数症例での抗体測定のための測定系の確立を目的に検討を行った。

研究方法

ラット synapsin Ia を組換え蛋白として発現し、それを用いて ELISA、ウエスタンブロットなどの方法にて抗体測定を検討した。また、ラット synapsin Ia の全領域をカバーするペプチドアレーにて、抗原エピトープ部位の検討をおこなった。

研究結果

(1). 大腸菌での組換え蛋白発現による検討: これまでの検討ではラット脳組織由来の配列の synapsin Ia 遺伝子を用いて、GST 融

合蛋白として大腸菌にて発現させた場合、C 末端側が完全な産物は得られなかった。ラット synapsin Ia の C 末端側 proline-rich 領域の proline コドンには強いコドンバイアスがあることから、大腸菌での発現のためのコドンの最適化を行い、更に C 末端に His タグを付加したコンストラクトを作製した。これにより完全長の synapsin Ia 分子の発現を得られたが、発現量は一般的な GST 融合蛋白の発現の場合に比して非常に乏しく、不完全分子の混入も多いと思われた。Ni-resin による回収も可能であったが、収量は極めて微量であった。

(2). 昆虫細胞での組換え蛋白発現による検討: より効率的な発現系の可能性について、バキュロウイルスを用いた昆虫細胞での発現を検討した。N 末端側に gp67 分泌シグナル-His タグ-SUMO 配列を付加したコンストラクトを用いて、完全長の synapsin Ia の融合蛋白を Bm-N 細胞培養上清中に得ることが

1) 杏林大学医学部第一内科 (神経内科学)

出来、また抗 synapsin Ia 抗体陽性患者血清と発現蛋白の反応も確認できた。まず培養上清を、Ni 固相化プレートにアプライし、His タグ融合蛋白を直接固相化することによる ELISA を試みたが、培養上清中の他の蛋白との反応によると思われるバックグラウンドが非常に高く、有効な測定法とはならなかった。また当初 Ni レジンによる His タグ蛋白精製での目的蛋白の回収効率が低いことから、未精製の培養上清を用い Western blot/densitometry で抗体価を検討した。PPMS (n=4)、CMS (RRMS) (n=7)、NMO (n=5)、健常対照 (n=8) での検討で、PPMS 群は他の群に比して反応が高い傾向が見られた。しかし、この方法では目的バンドに近接する他のバンドが見られる場合も少なくないことから、正確なアッセイとはならないこと、また多数例を測定することが難しいと考えられた。そこで、培養上清からの蛋白精製とタグ除去の最適化を行い、タグの付加されていない synapsin Ia を比較的高回収率で得ることができた。これを用いた Western blot-densitometry アッセイにおいて、PPMS 群での抗体価高値を確認した。CMS (RRMS)、NMO 群でも比較的強い反応を示す症例が見られたが、ペプチドアレーによる検討が進んでいる範囲においては、PPMS 症例で認識される synapsin Ia の C 末端側の機能的に重要なリン酸化部位近傍とは、抗体の認識部位が異なる可能性が示唆された。

非変性の生理的条件の溶液中に可溶化された状態で抗原が得られていることから、免疫沈降法による抗体アッセイについて予備的検討を行った。タグの付加されていない精製 synapsin Ia を抗原として患者血清と反応後、プロテイン G により患者 IgG を回収し、結合した抗原を synapsin Ia の C 末端を認識

する抗体により Western blot により検出した。これにより、患者血清と synapsin Ia との反応が確認出来た。

考察・結論

完全長の synapsin Ia 分子を発現しそれと反応する IgG 抗体を検出・比較することが出来た。Western blot アッセイにより PPMS 群で強い反応を示す症例が確認出来たが、この手法では多数症例での比較検討を行う場合に必要となる異なる測定間での定量的比較は困難であると考えられた。

現時点では予備的検討の段階であるが、免疫沈降法により患者血清と非変性の synapsin Ia との反応が確認出来た。免疫沈降法では、最後の抗原検出の Western blot の際に標準量の抗原を載せることにより、異なるアッセイ間での反応の定量的比較が可能である。今後、免疫沈降法による多数症例での検討を行う予定である。

また、比較的強い反応を示す症例については、検出された抗体の synapsin Ia の機能に対する影響の可能性を考えるうえで、エピトープ解析による比較も重要であると考えた。

PPMS の病態における本抗体の意義については現時点では推論の域を出ないが、現在の診断基準を用いて PPMS と臨床診断される症例群を更に細分化する免疫学的バイオマーカーとなる可能性も考えられる。

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

子宮頸がんワクチン接種後の副反応としての神経症状の検討

研究分担者：池田修一

共同研究者：○木下朋実、阿部隆太、日根野晃代

【要旨】 子宮頸がんワクチン接種後の副反応の症状は頭痛、倦怠感、手足の疼痛など自律神経障害を示唆する所見が多く見られた。起立試験をはじめとする自律神経の検査を行うことによって、自律神経障害を背景として起立性調節障害、CRPS (Complex regional pain syndrome: CRPS) 類似の疾患が関連すると考えた。

【目的】 本邦では子宮頸がん予防のHPV(human papilloma virus) ワクチン接種後から四肢の疼痛・頭痛等の強い症状が出現し、日常・学校生活に支障を来すようになった女性の報告が多数ある。受診した女性を診察すると手足の冷感、指尖容積脈波で波高の減高を認めた。これらの所見から末梢の循環不全、交感神経障害を疑い、多くが起立性調節障害の概念に当てはまることが考えられた。そこで皮膚温、指尖容積脈波の測定、起立試験を含む自律神経の検査を施行し、これらの女性が呈している症状には自律神経障害の存在が関連するのではないかと推察し、検討を行った。

【対象】 当院外来を受診した38人で12歳から19歳までの女性。平均年齢は15.8歳(±1.9)。彼女たちはワクチン接種後から何らかの症状により日常・学校生活を送ることが不能となり当院を受診した。その内、SLE(全身性エリテマトーデス)2人、麻疹ワクチン接種後小脳炎疑い1人、統合失調症疑い1人の4人を除外した34人の症状の詳細を検討した。

【方法】 皮膚温、指尖容積脈波の測定、NA(noradrenaline)の測定を併用した起立試験、抗ganglionicアセチルコリン受容体抗体の測定をした。さらに2人には指尖容積脈波・皮膚温を測定した足趾から皮膚生検を施行し、皮内神経を電顕で観察した。

【結果】 初発症状として34人中、頭痛が35%(12人)と多く、ワクチンの初回接種から初発症状の出現までの期間は数日から15ヵ月であった。症状は非常に多彩であるがその中で頻度が高かったものは頭痛71%(24人)、倦怠感56%(19人)、下肢の冷感53%(18人)、筋力低下・手足の疼痛・朝の起床困難50%(17人)、嘔気47%(16人)、手足のふるえ・学習障害44%(15人)歩行困難41%(14人)、めまい・月経異常35%(12人)であった。

皮膚温は20人で測定を行い第2指では平均の温度は $29.9\pm 2.6^{\circ}\text{C}$ 、第1趾は $26.8\pm 3.3^{\circ}\text{C}$ と特に下肢で低い傾向があった。指尖容積脈波は18人に測定を行い9例で波高が減っていた。起立試験、カテコラミンの測定は18人に施行した。起立性低血圧の診断を満たした患者は5人、血圧低下は伴わないが体位性頻脈症候群の基準を満たす者が3人いた。健常人で

は血漿 NA は立位 5 分で安静時の約倍増¹⁾、起立時には安静時の 60-120%の増加がある²⁾。本研究では 12 人で立位時の NE の増加率が小さく、NA の分泌障害が疑われた。NA 測定・起立試験を合わせた結果では 18 人中 16 人で異常所見を捉えられた。第 2 指、第 1 足趾の皮膚生検は 2 人で行い皮内神経を電顕で観察した。散在性に髄鞘の変性を認めた他、無髄神経線維の密度の低下、その周囲には膠原線維の増生と思われる所見を認めた。観察した無髄神経線維内部は、不規則でエレクトロデンシな顆粒状の異常所見を認めた。抗ガングリオニックアセチルコリン受容体抗体は 4 例測定して 4 例で陰性であった。

【考察】当院を受診したワクチン接種後の女性が呈する症状の中でも頭痛、倦怠感に代表される起立性調節障害、慢性の四肢の難治性疼痛が高頻度に見られた。その原因としては脈波の波高の低下、皮膚温の低下、起立試験、内皮神経の変性所見から末梢性の交感神経障害が考えられた。起立性調節障害に関しては、ワクチン接種が誘因となるかは断定的ではないが、非常に高頻度であった。またワクチン接種時期に重なる年齢層に多い病態であり、偶発合併の可能性も否定できない。診察した症例の中で手足の難治性疼痛に関しては複合性局所疼痛症候群 (Complex regional pain syndrome: CRPS) 類似の慢性疼痛の病態と考えられた。CRPS の診断基準を満たした症例は 1 人のみであったが、他の 15 人でもそれぞれ手足の痛み、四肢の冷感、指尖容積脈波異常の少なくとも 1 つ以上を認め、末梢性の交感神経障害の関与を疑った。

【結論】HPV ワクチンとの関連は不明であるが症状を訴えて当院を受診した女性には自律神経障害が存在することが疑われた。

【謝辞】抗 ganglionic アセチルコリン受容体抗体の測定をしていただきました国立病院機構長崎川棚医療センターの中根俊成先生に深謝いたします。

参考文献)

- 1) Lake CR, Ziegler MG, Kopin IJ. Use of plasma norepinephrine for evaluation of sympathetic neuronal function in man. Life Sci. 1976; 18: 1315-25.
- 2) Ziegler MG, Lake CR, Kopin IJ The sympathetic nerve system defect in primary orthostatic hypotension. N Engl J Med. 1977; 296: 293-

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

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患の疫学・病態解析に関する研究

分担研究者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 野妻智嗣¹⁾、高田良治¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、
深田正紀²⁾

研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の発生頻度は少なくとも年 300 例以上と推定される。これらの疾患の新規疾患マーカーとして新たに六つの抗原に対する自己抗体の存在を明らかにした。また VGKC 複合体の既知の構成分子に対する自己抗体の Cell-Based ELISA による定量法を完成した。さらに抗 LGI-1 抗体が、その受容体である ADAM22 との結合を阻害することにより、脳内の興奮性シナプス伝達の大部分を担う AMPA 受容体機能を低下させることを明らかにした。

研究目的

抗 VGKC 複合体抗体 (VGKC-Ab) が関連する疾患は、末梢神経の過剰興奮症状による Isaacs 症候群 (IS) から、亜急性の自己免疫性辺縁系脳炎 (VGKC-LE) まで、多岐にわたる。また、末梢神経の過剰興奮症状に加え、不整脈に伴う失神や重篤な便秘など自律神経症状、不眠や失見当識などの中枢神経症状を合併する稀な疾患である Morvan 症候群 (MoS) もこれに含まれる。これらの疾患の我が国における発生頻度など疫学は明らかになっていない。抗 VGKC 複合体抗体のスクリーニングを依頼された検体・臨床情報から、頻度などを明らかにし、それぞれにおける自己抗体の真の標的抗原を明らかにする。

研究対象および方法

平成 21 年以降、25 年 10 月までに依頼を受けた延べ 1085 件を対象とした。抗 VGKC 複合体抗体 >400pM で抽出を行った。ラット海馬初代培養神経細胞表面に反応する自己抗体を認めた場合は、質量分析を用いて、新規標的抗原を同定した。対照も含め 246 検体で、既知の LGI-1、Caspr-2 に加え、新たに同定した標的抗原のうち主要なもの (DCC および DPP10) に対して、Cell-Based を用いた免疫生化学的定性試験と Cell-Based ELISA による定量試験を行った。本研究は、鹿児島大学の倫理規定を遵守して行った。

研究結果

	抗体測定依頼件数	Isaacs症例検体数	抗体陽性検体数	抗体陽性率%
H21年	255	31	10	32.3
H22年	229	46	21	43.8
H23年	283	47	13	27.7
H24年	318	59	18	30.5
H25年	439	71	19	26.4
合計	1085	257	81	32.1

陰性検体は、単回測定に止まり、陽性検体は、経過を追うために複数回測定依頼がある。

H21 年以降の当科にスクリーニング検査依頼があった 1085 検体中、Isaacs 症例検体は 257 で、うち 81 検体 (32.1%) のみが抗体陽性であった。

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患において、6 つの新規抗原 (DCC、DPP10、TMEN132A、ODZ1、CSMD1、GABA_AR、ADAM23) を同定した。

標的抗原解析を行った IS48 例中、33 例 (68.8%) が主要な標的抗原に対する自己抗体が陰性であった。11 例 (22.9%) で LGI-1 に対する自己抗体を、11 例で Caspr-2 抗体を、7 例で DCC 抗体を、2 例で DPP-10 抗体を認めた。うち 9 例が二つ以上の自己抗体を認めた。MoS3 例では一例が LGI-1 抗体のみ、一例が 4 つの主要抗原に対する抗体すべて陽性。他の一例はすべて陰性であった。VGKC-LE59

- 1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科
神経病学・老年病学
- 2) 生理学研究所 細胞膜部門

各自己抗体と臨床徴候の関連

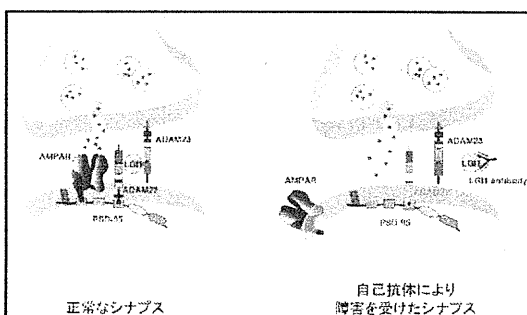
	total	LGI-1		LGI-1 alone		CASPR-2		DCC		DPP10	
	n=145	n=34	P*	n=28	P*	n=12	P*	n=12	P*	n=5	P*
臨床徴候											
記憶障害	77	27	0.0004	23	0.0006	4	NS	5	NS	3	NS
混迷	82	26	0.0106	22	0.0187	4	NS	5	NS	3	NS
てんかん	62	22	0.0052	21	0.0002	2	NS	1	NS	1	NS
ニューロミオニア	42	6	NS	2	NS	11	<0.0001	7	0.0404	4	0.0255
胸腺腫	18	8	0.0372	3	NS	10	<0.0001	10	<0.0001	4	0.0008
重症筋無力症	5	1	NS	0	NS	3	0.004	5	<0.0001	2	0.0092
自律神経障害	27	6	NS	4	NS	6	0.0178	5	NS	3	NS
VGKC-Ab (>400pM)	69	32	<0.0001	26	<0.0001	11	0.0016	11	0.0016	4	NS
診断											
辺縁系脳炎	59	29	<0.0001	26	<0.0001	3	NS	4	NS	1	NS
NMT/MoS	35	5	NS	2	NS	9	<0.0001	7	0.0086	3	NS
その他	51	0	NS	0	NS	0	NS	1	NS	1	NS

例では、47例 (79.7%) で LGI-1 抗体を認めた。5例で Caspr-2 抗体を、5例で DCC 抗体を、2例で DPP-10 抗体を認めた。8例で二つ以上の自己抗体を認めた。

各抗体と臨床徴候の関連は (表)、LGI-1 抗体は、記憶障害と強くリンクし、Caspr-2 抗体は、筋けいれんと胸腺腫に関連していた。DCC 抗体は、胸腺腫と重症筋無力症の合併例に認められた。

さらに LGI-1 抗体の機能解析を行ったところ、この抗体により、LGI-1 とその受容体である ADAM22 との結合が阻害されることを明らかにした。その結果、AMPA 型グルタミン酸受容体の数の減少が引き起こされることを明らかにした。

考察



IS 症例での抗 VGKC 複合体抗体陽性率は、約 3 割であるが、抗体陽性者のうち 7 割弱が、未知の抗原に対する自己抗原を有している。また 2 割強で、中枢神経症状に関与する抗 LGI-1 抗体が陽性であった。IS においては、感度のよい疾患マーカーなど未解明な部分も多い。VGKC-LE 群では、約 8 割で抗 LGI-1

抗体が陽性であり、この抗体が病態と強く関連している。AMPA 受容体を介したシナプス伝達の制御機構は記憶、学習の根幹を成すと考えられていることから、LGI1 抗体による AMPA 受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶障害やてんかん症状を引き起こすと考えられる。

結論

抗 VGKC 複合体関連疾患においては、LGI-1 や Caspr-2 以外に多彩な標的抗原が存在することが明らかになった。

LGI1 抗体による AMPA 受容体機能制御の破綻は辺縁系脳炎の記憶障害やてんかん症状を引き起こすと考えられる。

文献

参考文献なし

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

全国疫学調査による NMO 患者の疫学像

玉腰暁子
楠 進、宮本勝一
吉良潤一
藤原一男
栗山長門

(北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野)
(近畿大学医学部神経内科)
(九州大学医学部神経内科教授)
(東北大学医学部多発性硬化症治療学教授)
(京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学)

概要

2012年に実施した全国疫学調査により、NMO患者につき、診断分類別・ブロック別の推計数、推計有病率を算出した。NMO 確診例は東日本より西日本に多いこと、視神経炎のみの症例は北海道・東北地方に多いこと、脊髄炎のみの症例は九州・沖縄に多いことが示された。ただし、調査に協力した施設の影響も受けていると考えられ、この傾向が真の分布を示しているかどうかは残念ながら不明である。

さらに、二次調査より、NMO および NMO spectrum disorder の患者像を概観した。患者は女性に多く、急性発症し、再発を繰り返すものが多い、歩行困難、視力障害をきたす例も多いことが確認された。

研究目的

近年、視神経脊髄炎 (NMO) に関連する抗 AQP4 抗体が報告され、NMO ならびにその関連疾患

(NMO spectrum disorder) の病態についての理解が深まっている。この疾患の発生は日本に多いことが報告されているが、にもかかわらずわが国における NMO および NMO spectrum disorder についての実態は不明である。今回、NMO および NMO spectrum disorder の頻度と分布を明らかにするため、全国疫学調査を実施したので、二次調査から診断分類別臨床疫学像を報告する。

研究方法

今回の全国疫学調査は、「免疫性神経疾患調査研究班」と「難病の頻度と分布および規定要因に関する調査研究」分担研究班の共同で実施した。調査ならびに患者数推計方法は、特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者:永井正規)が2006年度に作成した『難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版』¹⁾に準拠した。

調査は、一般病院ならびに精神科病院の神経内科、内科(神経内科標榜がない医療機関のみ)、小児科、整形外科、脳神経外科、眼科、精神科を対象とし、病床規模に応じて無作為に抽出した。精神科病院は以前の MS (多発性硬化症) の調査に準じて対象とした²⁾。調査は第一次、第二

次に分けて行い、第一次調査では診療科毎の2011年中の患者数を尋ね、第一次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者を記載する第二次調査を依頼した。は、2012年1月に診断基準とともに返送科への再依頼は2月に行った(10/31締め切り)。第二次調査発送は4月に行い、最終締め切りを11月1日とした。

(倫理面への配慮)「免疫性神経疾患調査研究班」班長の所属する近畿大学医学部倫理審査委員会にて、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

研究結果

対象診療科 22,503 科 (大学病院 748、一般病院 19,954、精神科病院 1,792、特別階層病院 9) から 7,215 科 (抽出率 32.1%) を抽出し、第一次調査を実施したところ、3,796 科 (回収率 52.6%) から回答を得た。

第一次調査では、①【視神経脊髄炎 (NMO) の診断基準を満たす症例】は 318 科から 1,279 名、②【①以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例】は 205 科 371 名、③【①以外で3椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例】は 188 科 422 名、④【①～③以外で NMO-IgG あるいは抗 AQP4 抗体陽性症例】は 136 科 255 名が報告された。報告された患者

数、回収率、抽出率、ならびに二次調査結果から重複・不適格症例による補正を行い、推計された全国の患者数は、①2090 (1860～2320) 名、②880 (730～1040) 名、③1030 (850～1210) 名、④370 (270～470) 名となった。さらに患者の報告のあった医療機関の所在地別に患者数を推計した結果を表1に示す。東西に分けたところ、

表1. 地域ブロック別の報告患者数・推計患者数・推計有病率

	東 日本	西 日本	北海道・ 東北	関東・ 甲信越	中部・ 近畿	中国・ 四国	九州・ 沖縄
① 報告患者数	527	752	158	343	524	112	142
点推計値	830	1240	170	600	800	210	260
10万対有病率	1.24	2.03	1.13	1.25	2.05	1.85	1.76
② 報告患者数	180	191	64	103	94	51	59
点推計値	440	450	180	200	300	80	130
10万対有病率	0.67	0.73	1.23	0.41	0.76	0.72	0.92
③ 報告患者数	217	205	65	134	101	55	67
点推計値	560	470	100	360	270	110	150
10万対有病率	0.84	0.76	0.69	0.76	0.70	0.98	1.04
④ 報告患者数	146	109	44	90	71	23	27
点推計値	160	220	25	140	120	50	35
10万対有病率	0.24	0.36	0.16	0.29	0.30	0.46	0.24

第二次調査票は1194名分が返送された。チェックされた症状より診断分類を確認、必要に応じて修正し、①512名、②182名、③302名、④59名、その他23名分について、その後の解析対象とした。診断分類別集計結果を表に示す。

報告された患者は女性に多く(84.9%)、特に抗APQ4抗体陽性例(96.6%)、NMO確診例(89.6%)で高率であった。血縁家族または同居者からの発症ありとされたのは18例(1.7%)でNMO確診例にやや高い(2.3%)傾向であった。最近1年間の通院状況は、主に通院(71.45%)、入院と通院(20.9%)が大半を占めた。

NMO 診断確診例の初発症状は、視力低下(54.1%)、感覚障害(31.1%)、運動麻痺(15.6%)の順であった。発症様式としては、突発性発症はその他(17.4%)と視神経炎のみ(14.8%)症例に、急性発症はNMO 確診例(64.3%)に、亜急性発症は脊髄炎のみ(27.8%)と抗APQ4抗体のみ陽性例(28.8%)に多くみられた。経過中の再発回数は、全体では1—5回が45.4%と最も多く、次いでなしの16.2%であったが、NMO 確診例では再発なしは少なく(2.5%)、6-10回(22.5%)、11-15回(11.5%)を多く認めた。最も頻度の高い合併症はシェーグレン症候群(10.5%)であ

③を除きやや西日本に多い傾向であった。さらに5ブロックに分けた推計では、①は中部・近畿地方に多く北に少ない、②は北海道・東北に多く、関東・甲信越に少ない、③は南に多く北に少ない、④は中国・四国に多く北海道・東北に少ない傾向を示した。

ったが、視神経炎のみの症例では4.9%と他に比べ低い割合であった。

臨床症状、画像検査の結果、治療内容について、表4～6に示した。意識障害は87%の省令で認められなかったが、抗AQP4抗体のみ陽性症例では69.5%とその割合が低下し、軽度意識障害が20%で認められていた。視力低下は、NMO 確診例、視神経炎のみ症例では高率に認められた一方、脊髄炎のみ症例ではほぼ低下なしだった。同様に、視野欠損は脊髄炎のみの症例ではほとんど見られなかった(91%でなし)が、視神経炎の症例ではなしのものは20%、NMO 確診例でも1/3と、多くの症例で認められた。逆に対麻痺は脊髄炎のみとNMO 確診例ではほぼ2/3に認められた一方、視神経炎のみ症例ではその割合は低く、感覚障害も同様の傾向を示した。この1年間の治療では、副腎皮質ステロイド薬(83.4%)がどの病型でも最も使われており、ついでステロイドパルス療法(46.3%)であったが、他に比べ、視神経炎のみ症例では副腎皮質ステロイド薬の使用割合が低かった(65.4%)。また、NMO 確診例、脊髄炎のみ症例では便秘薬が50%近くに処方されていた。

現在の日常生活動作は、視神経炎のみ症例と抗APQ4抗体陽性例では正常に歩けるものが多

く（それぞれ 70.9%、61.0%）、NMO 確診例、脊髄炎のみ症例では歩行に困難を認めるものがあった。

考察

2012 年に実施した NMO 全国疫学調査により、診断分類別・ブロック別の推計患者数、推計有病率を算出した。NMO 確診例は東日本より西日本に多いこと、視神経炎のみの症例は北海道・東北地方に多いこと、脊髄炎のみの症例は九州・沖縄に多いことが示された。ただし、調査に協力した施設の影響も受けていると考えられ、この傾向が真の分布を示しているかどうかは残念ながら不明である。

さらに、二次調査より、NMO および NMO spectrum disorder の患者像を概観した。患者は女性に多く、急性発症し、再発を繰り返すものが多い、歩行困難、視力障害をきたす例も多いことが確認された。その他、臨床症状や画像所見、治療状況を疾患分類別に示した。

結論

2012 年に実施した NMO 全国疫学調査から、診断分類別の臨床疫学像を集計し、その特徴を示した。

参考文献

- 1) 川村孝編著. 難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版 特定疾患の疫学に関する研究班、2006
- 2) 坂田清美. 多発性硬化症の全国疫学調査成績. 特定疾患の疫学に関する研究 p.164-5. 平成16年度総括・分担研究報告書 (主任研究者：稲葉裕)、2005.

研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）。

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表2. 基本事項

	①		②		③		④		その他		合計	
性別												
男	47	(9.2)	43	(23.6)	50	(16.6)	1	(1.7)	8	(34.8)	149	(13.8)
女	459	(89.6)	137	(75.3)	248	(82.1)	57	(96.6)	14	(60.9)	915	(84.9)
	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値		
現在の年齢	52.8	53	48.9	50	53.3	54.5	47.3	46.5	39.5	38		
推定発症年齢	39.4	39	43	43	46.7	48	41.2	41	34.8	33.5		
罹病期間	13.3	11	6.1	3.5	6.3	4	4.9	3	2.6	1.5		
血縁家族または同居人からの発症												
なし	455	(88.9)	140	(76.9)	276	(91.4)	50	(84.7)	17	(73.9)	938	(87.0)
あり	12	(2.3)	1	(0.5)	4	(1.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	18	(1.7)
不明	38	(7.4)	38	(20.9)	17	(5.6)	7	(11.9)	6	(26.1)	106	(9.8)
受療状況(最近1年間)												
主に入院	20	(3.9)	2	(1.1)	21	(7.0)	1	(1.7)	1	(4.3)	45	(4.2)
主に通院	381	(74.4)	122	(67.0)	214	(70.9)	40	(67.8)	13	(56.5)	770	(71.4)
入院と通院	94	(18.4)	50	(27.5)	56	(18.5)	17	(28.8)	8	(34.8)	225	(20.9)
転院	12	(2.3)	6	(3.3)	8	(2.6)	1	(1.7)	1	(4.3)	28	(2.6)
死亡	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
その他	0	(0.0)	2	(1.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
合計	512	(100.0)	182	(100.0)	302	(100.0)	59	(100.0)	23	(100.0)	1078	(100.0)

表3. 疾病経過

	①	②	③	④	その他	合計
初発症状(多重回答あり)						
視力低下	277 (54.1)	159 (87.4)	4 (1.3)	11 (18.6)	11 (47.8)	462 (42.9)
運動麻痺	80 (15.6)	7 (3.8)	98 (32.5)	13 (22.0)	6 (26.1)	204 (18.9)
感覚障害	159 (31.1)	8 (4.4)	201 (66.6)	16 (27.1)	5 (21.7)	389 (36.1)
歩行障害	48 (9.4)	7 (3.8)	73 (24.2)	4 (6.8)	3 (13.0)	135 (12.5)
意識障害	6 (1.2)	1 (0.5)	4 (1.3)	4 (6.8)	0 (0.0)	15 (1.4)
過眠症	1 (0.2)	0 (0.0)	3 (1.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	5 (0.5)
難治性吃逆	25 (4.9)	1 (0.5)	19 (6.3)	7 (11.9)	0 (0.0)	52 (4.8)
構音障害	5 (1.0)	2 (1.1)	2 (0.7)	3 (5.1)	0 (0.0)	12 (1.1)
複視	17 (3.3)	2 (1.1)	4 (1.3)	5 (8.5)	0 (0.0)	28 (2.6)
排尿障害	35 (6.8)	2 (1.1)	31 (10.3)	4 (6.8)	4 (17.4)	76 (7.1)
その他	28 (5.5)	11 (6.0)	26 (8.6)	14 (23.7)	1 (4.3)	80 (7.4)
不明	7 (1.4)	1 (0.5)	4 (1.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	13 (1.2)
発症様式						
突発性	49 (9.6)	27 (14.8)	21 (7.0)	7 (11.9)	4 (17.4)	108 (10.0)
急性	329 (64.3)	104 (57.1)	175 (57.9)	29 (49.2)	10 (43.5)	647 (60.0)
亜急性	80 (15.6)	31 (17.0)	84 (27.8)	17 (28.8)	6 (26.1)	218 (20.2)
緩徐	10 (2.0)	6 (3.3)	9 (3.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	26 (2.4)
その他	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不明	41 (8.0)	11 (6.0)	13 (4.3)	6 (10.2)	2 (8.7)	73 (6.8)
臨床経過再発回数						
なし	13 (2.5)	50 (27.5)	91 (30.1)	15 (25.4)	6 (26.1)	175 (16.2)
1-5回	228 (44.5)	81 (44.5)	137 (45.4)	33 (55.9)	10 (43.5)	489 (45.4)
6-10回	115 (22.5)	10 (5.5)	23 (7.6)	2 (3.4)	0 (0.0)	150 (13.9)
11-15回	59 (11.5)	5 (2.7)	10 (3.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	75 (7.0)
16-20回	24 (4.7)	1 (0.5)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (2.6)
21回以上	28 (5.5)	0 (0.0)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	32 (3.0)
不明	15 (2.9)	8 (4.4)	2 (0.7)	1 (1.7)	1 (4.3)	27 (2.5)
合併症(多重回答あり)						
シェーグレン症候	59 (11.5)	9 (4.9)	38 (12.6)	7 (11.9)	0 (0.0)	113 (10.5)
全身性エリテマ	10 (2.0)	2 (1.1)	9 (3.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	25 (2.3)
トーデス						
橋本病	27 (5.3)	6 (3.3)	21 (7.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	56 (5.2)
抗リン脂質抗体症	3 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.3)	2 (3.4)	0 (0.0)	7 (0.6)
候群						
重症筋無力症	7 (1.4)	2 (1.1)	3 (1.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	13 (1.2)
関節リウマチ	7 (1.4)	2 (1.1)	5 (1.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	15 (1.4)
ギランバレー症候	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
慢性炎症性脱髄						
性多発ニューロパ	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
その他の自己免						
疫性疾患	21 (4.1)	3 (1.6)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	28 (2.6)
アトピー性疾患	6 (1.2)	1 (0.5)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (8.7)	11 (1.0)
胸腺腫	2 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
その他の腫瘍	8 (1.6)	3 (1.6)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	14 (1.3)
その他	67 (13.1)	30 (16.5)	36 (11.9)	5 (8.5)	5 (21.7)	143 (13.3)
臨床症状からみた病巣(全経過を通して)(多重回答あり)						
大脳	102 (19.9)	24 (13.2)	40 (13.2)	19 (32.2)	3 (13.0)	188 (17.4)
小脳	19 (3.7)	4 (2.2)	9 (3.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	34 (3.2)
脳幹	119 (23.2)	11 (6.0)	73 (24.2)	28 (47.5)	0 (0.0)	231 (21.4)
脊髄	512 (100.0)	25 (13.7)	302 (100.0)	21 (35.6)	12 (52.2)	872 (80.9)
視神経	512 (100.0)	182 (100.0)	6 (2.0)	11 (18.6)	16 (69.6)	727 (67.4)
末梢神経	4 (0.8)	4 (2.2)	4 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	12 (1.1)
合計	512 (100.0)	182 (100.0)	302 (100.0)	59 (100.0)	23 (100.0)	1078 (100.0)

表4. 臨床症状

	①	②	③	④	その他	合計
意識障害						
なし	450 (87.9)	167 (91.8)	263 (87.1)	41 (69.5)	18 (78.3)	939 (87.1)
あり(軽度)	25 (4.9)	5 (2.7)	19 (6.3)	12 (20.3)	0 (0.0)	61 (5.7)
あり(高度)	20 (3.9)	0 (0.0)	9 (3.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	31 (2.9)
あり(程度不明)	1 (0.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	2 (0.2)
不明	10 (2.0)	4 (2.2)	8 (2.6)	1 (1.7)	1 (4.3)	24 (2.2)
過眠症						
なし	474 (92.6)	161 (88.5)	285 (94.4)	51 (86.4)	16 (69.6)	987 (91.6)
あり	15 (2.9)	3 (1.6)	6 (2.0)	4 (6.8)	1 (4.3)	29 (2.7)
不明	13 (2.5)	12 (6.6)	8 (2.6)	1 (1.7)	2 (8.7)	36 (3.3)
精神症状						
なし	427 (83.4)	161 (88.5)	267 (88.4)	44 (74.6)	16 (69.6)	915 (84.9)
あり(軽度)	50 (9.8)	2 (1.1)	11 (3.6)	4 (6.8)	2 (8.7)	69 (6.4)
あり(高度)	11 (2.1)	1 (0.5)	8 (2.6)	1 (1.7)	0 (0.0)	21 (1.9)
あり(程度不明)	2 (0.4)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
不明	14 (2.7)	9 (4.9)	8 (2.6)	2 (3.4)	2 (8.7)	35 (3.2)
失語失行失認						
なし	466 (91.0)	168 (92.3)	279 (92.4)	49 (83.1)	17 (73.9)	979 (90.8)
あり(軽度)	11 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.0)	3 (5.1)	1 (4.3)	20 (1.9)
あり(高度)	8 (1.6)	0 (0.0)	4 (1.3)	2 (3.4)	0 (0.0)	14 (1.3)
あり(程度不明)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.1)
不明	18 (3.5)	6 (3.3)	6 (2.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	32 (3.0)
全身痙攣						
なし	474 (92.6)	166 (91.2)	279 (92.4)	51 (86.4)	17 (73.9)	987 (91.6)
あり	14 (2.7)	1 (0.5)	7 (2.3)	3 (5.1)	1 (4.3)	26 (2.4)
不明	14 (2.7)	6 (3.3)	7 (2.3)	1 (1.7)	2 (8.7)	30 (2.8)
視力低下						
なし	9 (1.8)	2 (1.1)	279 (92.4)	45 (76.3)	3 (13.0)	338 (31.4)
あり(片眼)	184 (35.9)	55 (30.2)	1 (0.3)	12 (20.3)	14 (60.9)	266 (24.7)
あり(両眼)	299 (58.4)	125 (68.7)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	426 (39.5)
あり(側不明)	7 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	8 (0.7)
不明	5 (1.0)	0 (0.0)	8 (2.6)	0 (0.0)	2 (8.7)	15 (1.4)
重度視力障害						
なし	251 (49.0)	94 (51.6)	285 (94.4)	55 (93.2)	19 (82.6)	704 (65.3)
光覚弁	119 (23.2)	38 (20.9)	0 (0.0)	2 (3.4)	0 (0.0)	159 (14.7)
無光覚	110 (21.5)	33 (18.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	143 (13.3)
不明	17 (3.3)	2 (1.1)	8 (2.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	28 (2.6)
視神経萎縮						
なし	168 (32.8)	68 (37.4)	290 (96.0)	52 (88.1)	16 (69.6)	594 (55.1)
あり(一眼)	126 (24.6)	49 (26.9)	0 (0.0)	5 (8.5)	3 (13.0)	183 (17.0)
あり(両眼)	123 (24.0)	47 (25.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	170 (15.8)
不明	81 (15.8)	13 (7.1)	9 (3.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	104 (9.6)
視野欠損						
なし	172 (33.6)	37 (20.3)	275 (91.1)	43 (72.9)	6 (26.1)	533 (49.4)
中心暗点(一眼)	75 (14.6)	26 (14.3)	4 (1.3)	6 (10.2)	5 (21.7)	116 (10.8)
中心暗点(両眼)	33 (6.4)	29 (15.9)	0 (0.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	63 (5.8)
同名半盲	12 (2.3)	1 (0.5)	2 (0.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	15 (1.4)
同名四半盲	8 (1.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	3 (5.1)	2 (8.7)	14 (1.3)
水平性	30 (5.9)	10 (5.5)	4 (1.3)	3 (5.1)	4 (17.4)	51 (4.7)
その他の視野欠	77 (15.0)	42 (23.1)	2 (0.7)	0 (0.0)	2 (8.7)	123 (11.4)
不明	87 (17.0)	29 (15.9)	11 (3.6)	0 (0.0)	1 (4.3)	128 (11.9)
眼筋麻痺						
なし	445 (86.9)	172 (94.5)	271 (89.7)	45 (76.3)	17 (73.9)	950 (88.1)
複視	39 (7.6)	4 (2.2)	11 (3.6)	6 (10.2)	0 (0.0)	60 (5.6)
核間性眼筋麻痺	6 (1.2)	1 (0.5)	4 (1.3)	2 (3.4)	0 (0.0)	13 (1.2)
共同注視麻痺	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
その他の外眼筋麻痺	7 (1.4)	1 (0.5)	5 (1.7)	5 (8.5)	0 (0.0)	18 (1.7)
眼振						
なし	446 (87.1)	169 (92.9)	274 (90.7)	41 (69.5)	18 (78.3)	948 (87.9)
あり(軽度)	41 (8.0)	3 (1.6)	12 (4.0)	10 (16.9)	1 (4.3)	67 (6.2)
あり(高度)	4 (0.8)	0 (0.0)	5 (1.7)	3 (5.1)	0 (0.0)	12 (1.1)
あり(程度不明)	3 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	6 (0.6)
不明	16 (3.1)	5 (2.7)	8 (2.6)	1 (1.7)	1 (4.3)	31 (2.9)
構音障害						
なし	442 (86.3)	164 (90.1)	261 (86.4)	34 (57.6)	17 (73.9)	918 (85.2)
あり(軽度)	41 (8.0)	6 (3.3)	21 (7.0)	12 (20.3)	1 (4.3)	81 (7.5)
あり(高度)	8 (1.6)	0 (0.0)	7 (2.3)	3 (5.1)	0 (0.0)	18 (1.7)
あり(程度不明)	1 (0.2)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (0.2)
不明	10 (2.0)	6 (3.3)	10 (3.3)	3 (5.1)	2 (8.7)	31 (2.9)
嚥下障害						
なし	451 (88.1)	159 (87.4)	253 (83.8)	37 (62.7)	18 (78.3)	918 (85.2)

あり(軽度)	18	(3.5)	1	(0.5)	16	(5.3)	13	(22.0)	0	(0.0)	48	(4.5)
あり(高度)	7	(1.4)	0	(0.0)	11	(3.6)	4	(6.8)	0	(0.0)	22	(2.0)
あり(程度不明)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
不明	12	(2.3)	8	(4.4)	10	(3.3)	2	(3.4)	1	(4.3)	33	(3.1)
顔面神経麻痺												
なし	440	(85.9)	155	(85.2)	267	(88.4)	45	(76.3)	19	(82.6)	926	(85.9)
あり(軽度)	24	(4.7)	8	(4.4)	14	(4.6)	8	(13.6)	0	(0.0)	54	(5.0)
あり(高度)	1	(0.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
あり(程度不明)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	2	(0.2)
不明	12	(2.3)	5	(2.7)	8	(2.6)	2	(3.4)	1	(4.3)	28	(2.6)
難治性吃逆持続性嘔気嘔吐												
なし	385	(75.2)	150	(82.4)	230	(76.2)	40	(67.8)	16	(69.6)	821	(76.2)
あり(難治性吃逆)	34	(6.6)	4	(2.2)	24	(7.9)	4	(6.8)	1	(4.3)	67	(6.2)
あり(48時間以上持続する嘔気嘔吐)	48	(9.4)	1	(0.5)	31	(10.3)	10	(16.9)	1	(4.3)	91	(8.4)
不明	17	(3.3)	11	(6.0)	6	(2.0)	1	(1.7)	2	(8.7)	37	(3.4)
四肢麻痺												
なし	349	(68.2)	148	(81.3)	212	(70.2)	41	(69.5)	13	(56.5)	763	(70.8)
あり(軽度)	47	(9.2)	4	(2.2)	31	(10.3)	9	(15.3)	2	(8.7)	93	(8.6)
あり(高度)	54	(10.5)	3	(1.6)	30	(9.9)	1	(1.7)	1	(4.3)	89	(8.3)
あり(程度不明)	10	(2.0)	2	(1.1)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(1.2)
不明	13	(2.5)	10	(5.5)	7	(2.3)	1	(1.7)	2	(8.7)	33	(3.1)
対麻痺												
なし	189	(36.9)	149	(81.9)	108	(35.8)	42	(71.2)	15	(65.2)	503	(46.7)
あり(軽度)	112	(21.9)	7	(3.8)	77	(25.5)	5	(8.5)	1	(4.3)	202	(18.7)
あり(高度)	163	(31.8)	2	(1.1)	96	(31.8)	5	(8.5)	2	(8.7)	268	(24.9)
あり(程度不明)	7	(1.4)	0	(0.0)	5	(1.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	12	(1.1)
不明	17	(3.3)	11	(6.0)	6	(2.0)	1	(1.7)	2	(8.7)	37	(3.4)
片麻痺												
なし	351	(68.6)	148	(81.3)	215	(71.2)	36	(61.0)	17	(73.9)	767	(71.2)
あり(軽度)	74	(14.5)	9	(4.9)	50	(16.6)	8	(13.6)	0	(0.0)	141	(13.1)
あり(高度)	34	(6.6)	2	(1.1)	17	(5.6)	8	(13.6)	0	(0.0)	61	(5.7)
あり(程度不明)	4	(0.8)	2	(1.1)	3	(1.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.8)
不明	19	(3.7)	8	(4.4)	6	(2.0)	1	(1.7)	2	(8.7)	36	(3.3)
その他の運動麻痺												
なし	401	(78.3)	154	(84.6)	244	(80.8)	50	(84.7)	16	(69.6)	858	(79.6)
あり	48	(9.4)	2	(1.1)	21	(7.0)	2	(3.4)	2	(8.7)	75	(7.0)
不明	26	(5.1)	12	(6.6)	9	(3.0)	0	(0.0)	2	(8.7)	49	(4.5)
痙縮												
なし	264	(51.6)	153	(84.1)	162	(53.6)	42	(71.2)	16	(69.6)	637	(59.1)
あり(軽度)	137	(26.8)	6	(3.3)	85	(28.1)	8	(13.6)	1	(4.3)	237	(22.0)
あり(高度)	66	(12.9)	1	(0.5)	40	(13.2)	3	(5.1)	0	(0.0)	110	(10.2)
あり(程度不明)	1	(0.2)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	1	(4.3)	3	(0.3)
不明	29	(5.7)	12	(6.6)	8	(2.6)	1	(1.7)	2	(8.7)	52	(4.8)
腱反射												
正常	91	(17.8)	111	(61.0)	57	(18.9)	26	(44.1)	8	(34.8)	293	(27.2)
亢進	361	(70.5)	22	(12.1)	210	(69.5)	25	(42.4)	4	(17.4)	622	(57.7)
部分的に欠損	15	(2.9)	0	(0.0)	17	(5.6)	2	(3.4)	2	(8.7)	36	(3.3)
その他	7	(1.4)	0	(0.0)	6	(2.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	13	(1.2)
不明	34	(6.6)	41	(22.5)	10	(3.3)	3	(5.1)	7	(30.4)	95	(8.8)
Babinski反射												
陰性	142	(27.7)	115	(63.2)	117	(38.7)	30	(50.8)	8	(34.8)	412	(38.2)
陽性(一側)	69	(13.5)	4	(2.2)	29	(9.6)	15	(25.4)	1	(4.3)	118	(10.9)
陽性(両側)	223	(43.6)	5	(2.7)	129	(42.7)	6	(10.2)	2	(8.7)	365	(33.9)
陽性(側不明)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(4.3)	2	(0.2)
不明	62	(12.1)	48	(26.4)	21	(7.0)	3	(5.1)	7	(30.4)	141	(13.1)
顔面の感覚障害												
なし	437	(85.4)	149	(81.9)	264	(87.4)	47	(79.7)	15	(65.2)	912	(84.6)
あり(一側)	30	(5.9)	6	(3.3)	21	(7.0)	7	(11.9)	0	(0.0)	64	(5.9)
あり(両側)	6	(1.2)	0	(0.0)	2	(0.7)	1	(1.7)	1	(4.3)	10	(0.9)
不明	27	(5.3)	20	(11.0)	9	(3.0)	1	(1.7)	3	(13.0)	60	(5.6)
髄節性感覚障害												
なし	222	(43.4)	143	(78.6)	112	(37.1)	40	(67.8)	14	(60.9)	531	(49.3)
あり	237	(46.3)	10	(5.5)	173	(57.3)	12	(20.3)	1	(4.3)	433	(40.2)
不明	40	(7.8)	20	(11.0)	10	(3.3)	2	(3.4)	4	(17.4)	76	(7.1)
一定レベル以下の全感覚消失												
なし	287	(56.1)	149	(81.9)	163	(54.0)	45	(76.3)	14	(60.9)	658	(61.0)
あり	160	(31.3)	3	(1.6)	108	(35.8)	7	(11.9)	3	(13.0)	281	(26.1)
不明	35	(6.8)	13	(7.1)	9	(3.0)	1	(1.7)	1	(4.3)	59	(5.5)
片側感覚障害												
なし	323	(63.1)	140	(76.9)	209	(69.2)	35	(59.3)	17	(73.9)	724	(67.2)
あり(軽度)	88	(17.2)	13	(7.1)	48	(15.9)	12	(20.3)	0	(0.0)	161	(14.9)
あり(高度)	26	(5.1)	0	(0.0)	13	(4.3)	4	(6.8)	0	(0.0)	43	(4.0)
あり(程度不明)	11	(2.1)	2	(1.1)	3	(1.0)	1	(1.7)	0	(0.0)	17	(1.6)

不明	35	(6.8)	18	(9.9)	9	(3.0)	2	(3.4)	2	(8.7)	66	(6.1)
疼痛しびれ感_異常感覚												
なし	68	(13.3)	123	(67.6)	39	(12.9)	22	(37.3)	10	(43.5)	262	(24.3)
あり(軽度)	257	(50.2)	30	(16.5)	153	(50.7)	23	(39.0)	6	(26.1)	469	(43.5)
あり(高度)	136	(26.6)	1	(0.5)	85	(28.1)	8	(13.6)	0	(0.0)	230	(21.3)
あり(程度不明)	10	(2.0)	4	(2.2)	10	(3.3)	2	(3.4)	1	(4.3)	27	(2.5)
不明	21	(4.1)	16	(8.8)	7	(2.3)	0	(0.0)	2	(8.7)	46	(4.3)
帯状絞厄感_girdle_sensation												
なし	250	(48.8)	137	(75.3)	160	(53.0)	43	(72.9)	12	(52.2)	602	(55.8)
あり	184	(35.9)	4	(2.2)	120	(39.7)	5	(8.5)	2	(8.7)	315	(29.2)
不明	55	(10.7)	21	(11.5)	12	(4.0)	2	(3.4)	2	(8.7)	92	(8.5)
その他の感覚障害												
なし	366	(71.5)	147	(80.8)	249	(82.5)	48	(81.4)	16	(69.6)	826	(76.6)
あり	49	(9.6)	2	(1.1)	24	(7.9)	3	(5.1)	1	(4.3)	79	(7.3)
不明	44	(8.6)	19	(10.4)	8	(2.6)	2	(3.4)	2	(8.7)	75	(7.0)
横断性脊髄炎症候												
なし	229	(44.7)	146	(80.2)	132	(43.7)	47	(79.7)	15	(65.2)	569	(52.8)
あり(軽度)	68	(13.3)	3	(1.6)	88	(29.1)	2	(3.4)	1	(4.3)	162	(15.0)
あり(高度)	146	(28.5)	2	(1.1)	60	(19.9)	4	(6.8)	1	(4.3)	213	(19.8)
あり(程度不明)	6	(1.2)	0	(0.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	10	(0.9)
不明	45	(8.8)	17	(9.3)	7	(2.3)	2	(3.4)	3	(13.0)	74	(6.9)
肢節失調												
なし	383	(74.8)	147	(80.8)	234	(77.5)	49	(83.1)	15	(65.2)	828	(76.8)
あり(軽度)	58	(11.3)	2	(1.1)	34	(11.3)	2	(3.4)	2	(8.7)	98	(9.1)
あり(高度)	11	(2.1)	1	(0.5)	8	(2.6)	2	(3.4)	0	(0.0)	22	(2.0)
あり(程度不明)	4	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)
不明	36	(7.0)	17	(9.3)	16	(5.3)	3	(5.1)	3	(13.0)	75	(7.0)
軀幹失調												
なし	365	(71.3)	145	(79.7)	219	(72.5)	45	(76.3)	16	(69.6)	790	(73.3)
あり(軽度)	60	(11.7)	3	(1.6)	34	(11.3)	6	(10.2)	1	(4.3)	104	(9.6)
あり(高度)	9	(1.8)	1	(0.5)	14	(4.6)	3	(5.1)	0	(0.0)	27	(2.5)
あり(程度不明)	4	(0.8)	0	(0.0)	4	(1.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	8	(0.7)
不明	48	(9.4)	16	(8.8)	17	(5.6)	1	(1.7)	2	(8.7)	84	(7.8)
排尿障害												
なし	151	(29.5)	130	(71.4)	82	(27.2)	37	(62.7)	6	(26.1)	406	(37.7)
あり(軽度)	180	(35.2)	9	(4.9)	111	(36.8)	5	(8.5)	7	(30.4)	312	(28.9)
あり(高度)	123	(24.0)	4	(2.2)	90	(29.8)	7	(11.9)	2	(8.7)	226	(21.0)
あり(程度不明)	12	(2.3)	2	(1.1)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	14	(1.3)
不明	18	(3.5)	16	(8.8)	9	(3.0)	2	(3.4)	2	(8.7)	47	(4.4)
便秘												
なし	172	(33.6)	129	(70.9)	111	(36.8)	34	(57.6)	14	(60.9)	460	(42.7)
あり(軽度)	208	(40.6)	9	(4.9)	113	(37.4)	14	(23.7)	2	(8.7)	346	(32.1)
あり(高度)	81	(15.8)	2	(1.1)	61	(20.2)	4	(6.8)	2	(8.7)	150	(13.9)
あり(程度不明)	6	(1.2)	1	(0.5)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.8)
不明	28	(5.5)	24	(13.2)	9	(3.0)	1	(1.7)	2	(8.7)	64	(5.9)
有痛性強直性攣縮												
なし	328	(64.1)	148	(81.3)	211	(69.9)	48	(81.4)	17	(73.9)	752	(69.8)
あり(軽度)	74	(14.5)	0	(0.0)	44	(14.6)	3	(5.1)	0	(0.0)	121	(11.2)
あり(高度)	43	(8.4)	2	(1.1)	30	(9.9)	2	(3.4)	0	(0.0)	77	(7.1)
あり(程度不明)	4	(0.8)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	5	(0.5)
不明	38	(7.4)	17	(9.3)	10	(3.3)	1	(1.7)	1	(4.3)	67	(6.2)
Lhermitte徴候												
なし	276	(53.9)	124	(68.1)	206	(68.2)	41	(69.5)	11	(47.8)	658	(61.0)
あり(軽度)	102	(19.9)	3	(1.6)	44	(14.6)	5	(8.5)	1	(4.3)	155	(14.4)
あり(高度)	27	(5.3)	0	(0.0)	13	(4.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	41	(3.8)
あり(程度不明)	8	(1.6)	0	(0.0)	1	(0.3)	0	(0.0)	0	(0.0)	9	(0.8)
不明	75	(14.6)	39	(21.4)	20	(6.6)	4	(6.8)	7	(30.4)	145	(13.5)
末梢神経障害_臨床症候からみて												
なし	422	(82.4)	134	(73.6)	258	(85.4)	47	(79.7)	12	(52.2)	873	(81.0)
あり(単神経炎)	2	(0.4)	1	(0.5)	0	(0.0)	2	(3.4)	1	(4.3)	6	(0.6)
あり(多発神経炎)	6	(1.2)	3	(1.6)	7	(2.3)	1	(1.7)	0	(0.0)	17	(1.6)
あり(多発単神経)	1	(0.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(0.1)
あり(その他)	2	(0.4)	2	(1.1)	5	(1.7)	3	(5.1)	2	(8.7)	14	(1.3)
不明	49	(9.6)	25	(13.7)	11	(3.6)	3	(5.1)	4	(17.4)	92	(8.5)
知能低下												
なし	449	(87.7)	156	(85.7)	272	(90.1)	48	(81.4)	18	(78.3)	943	(87.5)
あり(軽度)	28	(5.5)	1	(0.5)	11	(3.6)	5	(8.5)	0	(0.0)	45	(4.2)
あり(高度)	8	(1.6)	1	(0.5)	2	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	11	(1.0)
あり(程度不明)	3	(0.6)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(0.3)
不明	15	(2.9)	10	(5.5)	10	(3.3)	1	(1.7)	1	(4.3)	37	(3.4)
合計(欠損含む)	512	(100.0)	182	(100.0)	302	(100.0)	59	(100.0)	23	(100.0)	1078	(100.0)

表5-1. 画像所見(頭部MRI)

	①	②	③	④	その他	合計
頭部MRI異常大脳病巣						
なし	95 (18.6)	61 (33.5)	57 (18.9)	12 (20.3)	5 (21.7)	230 (21.3)
あり	251 (49.0)	49 (26.9)	120 (39.7)	30 (50.8)	3 (13.0)	453 (42.0)
不明	5 (1.0)	4 (2.2)	2 (0.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	12 (1.1)
大脳病巣個数						
9個以上	126 (24.6)	15 (8.2)	41 (13.6)	6 (10.2)	2 (8.7)	190 (17.6)
4~8個	69 (13.5)	22 (12.1)	34 (11.3)	14 (23.7)	0 (0.0)	139 (12.9)
3個以下	72 (14.1)	19 (10.4)	49 (16.2)	10 (16.9)	1 (4.3)	151 (14.0)
大脳病巣側脳室周囲病巣						
3個以上	133 (26.0)	18 (9.9)	44 (14.6)	13 (22.0)	2 (8.7)	210 (19.5)
1~2個	65 (12.7)	19 (10.4)	33 (10.9)	11 (18.6)	0 (0.0)	128 (11.9)
なし	63 (12.3)	20 (11.0)	42 (13.9)	5 (8.5)	2 (8.7)	132 (12.2)
大脳病巣径3cm以上の病巣						
なし	201 (39.3)	48 (26.4)	100 (33.1)	18 (30.5)	3 (13.0)	370 (34.3)
あり	63 (12.3)	7 (3.8)	24 (7.9)	12 (20.3)	0 (0.0)	106 (9.8)
大脳病巣皮質直下の白質病巣						
なし	134 (26.2)	30 (16.5)	81 (26.8)	19 (32.2)	2 (8.7)	266 (24.7)
あり	122 (23.8)	20 (11.0)	43 (14.2)	11 (18.6)	1 (4.3)	197 (18.3)
大脳病巣ovoid_lesion						
なし	197 (38.5)	39 (21.4)	94 (31.1)	24 (40.7)	2 (8.7)	356 (33.0)
あり	52 (10.2)	9 (4.9)	23 (7.6)	5 (8.5)	1 (4.3)	90 (8.3)
大脳病巣造影効果						
なし	142 (27.7)	32 (17.6)	79 (26.2)	17 (28.8)	2 (8.7)	272 (25.2)
あり	51 (10.0)	10 (5.5)	23 (7.6)	9 (15.3)	1 (4.3)	94 (8.7)
不明	58 (11.3)	11 (6.0)	12 (4.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	84 (7.8)
頭部MRI異常小脳病巣						
なし	316 (61.7)	107 (58.8)	169 (56.0)	40 (67.8)	7 (30.4)	639 (59.3)
あり	46 (9.0)	4 (2.2)	15 (5.0)	4 (6.8)	1 (4.3)	70 (6.5)
不明	6 (1.2)	4 (2.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	12 (1.1)
頭部MRI異常小脳病巣造影効果						
なし	24 (4.7)	2 (1.1)	9 (3.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	36 (3.3)
あり	11 (2.1)	2 (1.1)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	16 (1.5)
不明	9 (1.8)	1 (0.5)	3 (1.0)	3 (5.1)	0 (0.0)	16 (1.5)
頭部MRI異常脳幹病巣						
なし	217 (42.4)	102 (56.0)	101 (33.4)	17 (28.8)	7 (30.4)	444 (41.2)
あり	159 (31.1)	16 (8.8)	92 (30.5)	33 (55.9)	1 (4.3)	301 (27.9)
不明	5 (1.0)	4 (2.2)	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (4.3)	11 (1.0)
頭部MRI異常脳幹病巣造影効果						
なし	81 (15.8)	5 (2.7)	36 (11.9)	13 (22.0)	2 (8.7)	137 (12.7)
あり	31 (6.1)	8 (4.4)	34 (11.3)	11 (18.6)	0 (0.0)	84 (7.8)
不明	21 (4.1)	4 (2.2)	11 (3.6)	8 (13.6)	0 (0.0)	44 (4.1)
頭部MRI異常視神経病巣						
なし	117 (22.9)	21 (11.5)	159 (52.6)	39 (66.1)	2 (8.7)	338 (31.4)
あり	209 (40.8)	108 (59.3)	6 (2.0)	9 (15.3)	9 (39.1)	341 (31.6)
不明	57 (11.1)	8 (4.4)	6 (2.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	72 (6.7)
頭部MRI異常視神経病巣造影効果						
なし	48 (9.4)	9 (4.9)	2 (0.7)	1 (1.7)	4 (17.4)	64 (5.9)
あり	94 (18.4)	68 (37.4)	2 (0.7)	6 (10.2)	1 (4.3)	171 (15.9)
不明	35 (6.8)	16 (8.8)	1 (0.3)	0 (0.0)	2 (8.7)	54 (5.0)
合計(欠損含む)	512 (100.0)	182 (100.0)	302 (100.0)	59 (100.0)	23 (100.0)	1078 (100.0)

表5-2.画像所見(脊髄MRI)

	①	②	③	④	その他	合計
脊髄MRI異常脊髄萎縮						
なし	214 (41.8)	18 (9.9)	181 (59.9)	18 (30.5)	7 (30.4)	438 (40.6)
	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
あり	201 (39.3)	4 (2.2)	95 (31.5)	4 (6.8)	0 (0.0)	304 (28.2)
不明	20 (3.9)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.7)	1 (4.3)	23 (2.1)
脊髄MRI異常脊髄萎縮椎体数						
3椎体以上	174 (34.0)	1 (0.5)	78 (25.8)	0 (0.0)	0 (0.0)	253 (23.5)
3椎体未満	15 (2.9)	1 (0.5)	12 (4.0)	4 (6.8)	0 (0.0)	32 (3.0)
脊髄MRI異常T2病巣						
なし	7 (1.4)	7 (3.8)	3 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (1.6)
あり	447 (87.3)	17 (9.3)	292 (96.7)	23 (39.0)	8 (34.8)	787 (73.0)
不明	11 (2.1)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (1.7)	0 (0.0)	13 (1.2)
脊髄MRI異常T2病巣椎体数						
3椎体以上	347 (67.8)	2 (1.1)	235 (77.8)	4 (6.8)	3 (13.0)	591 (54.8)
3椎体未満	67 (13.1)	11 (6.0)	30 (9.9)	14 (23.7)	3 (13.0)	125 (11.6)
脊髄MRI異常造影効果						
なし	140 (27.3)	11 (6.0)	76 (25.2)	14 (23.7)	6 (26.1)	247 (22.9)
あり	209 (40.8)	7 (3.8)	160 (53.0)	6 (10.2)	1 (4.3)	383 (35.5)
不明	86 (16.8)	5 (2.7)	37 (12.3)	3 (5.1)	0 (0.0)	131 (12.2)
合計(欠損含む)	512 (100.0)	182 (100.0)	302 (100.0)	59 (100.0)	23 (100.0)	1078 (100.0)

表6.治療方法

	①	②	③	④	その他	合計
【最終診察時までの一年間における治療】						
ステロイドパルス療法	229 (44.7)	89 (48.9)	140 (46.4)	28 (47.5)	13 (56.5)	499 (46.3)
血液浄化療法	68 (13.3)	24 (13.2)	35 (11.6)	7 (11.9)	2 (8.7)	136 (12.6)
副腎皮質ステロイド薬	460 (89.8)	119 (65.4)	259 (85.8)	51 (86.4)	10 (43.5)	899 (83.4)
免疫抑制薬	200 (39.1)	25 (13.7)	76 (25.2)	15 (25.4)	0 (0.0)	316 (29.3)
インターフェロン β	28 (5.5)	9 (4.9)	12 (4.0)	1 (1.7)	1 (4.3)	51 (4.7)
抗癌薬	104 (20.3)	7 (3.8)	60 (19.9)	6 (10.2)	1 (4.3)	178 (16.5)
抗てんかん薬	187 (36.5)	7 (3.8)	134 (44.4)	16 (27.1)	2 (8.7)	346 (32.1)
鎮痛薬	129 (25.2)	6 (3.3)	90 (29.8)	9 (15.3)	2 (8.7)	236 (21.9)
排尿障害治療薬	83 (16.2)	3 (1.6)	50 (16.6)	7 (11.9)	1 (4.3)	144 (13.4)
便秘薬	239 (46.7)	17 (9.3)	147 (48.7)	11 (18.6)	3 (13.0)	417 (38.7)
対症療法その他	109 (21.3)	30 (16.5)	61 (20.2)	13 (22.0)	3 (13.0)	216 (20.0)
【最終診察時までの一年以上前における治療】						
ステロイドパルス療法	436 (85.2)	116 (63.7)	222 (73.5)	45 (76.3)	9 (39.1)	828 (76.8)
血液浄化療法	125 (24.4)	27 (14.8)	52 (17.2)	10 (16.9)	0 (0.0)	214 (19.9)
副腎皮質ステロイド薬	419 (81.8)	84 (46.2)	213 (70.5)	39 (66.1)	7 (30.4)	762 (70.7)
免疫抑制薬	188 (36.7)	14 (7.7)	61 (20.2)	8 (13.6)	0 (0.0)	271 (25.1)
インターフェロン β	130 (25.4)	15 (8.2)	40 (13.2)	5 (8.5)	1 (4.3)	191 (17.7)
抗癌薬	120 (23.4)	8 (4.4)	56 (18.5)	8 (13.6)	0 (0.0)	192 (17.8)
抗てんかん薬	199 (38.9)	8 (4.4)	122 (40.4)	13 (22.0)	0 (0.0)	345 (32.0)
鎮痛薬	146 (28.5)	6 (3.3)	86 (28.5)	7 (11.9)	0 (0.0)	245 (22.7)
排尿障害治療薬	96 (18.8)	2 (1.1)	46 (15.2)	5 (8.5)	1 (4.3)	150 (13.9)
便秘薬	227 (44.3)	13 (7.1)	128 (42.4)	14 (23.7)	1 (4.3)	383 (35.5)
対症療法その他	80 (15.6)	20 (11.0)	43 (14.2)	11 (18.6)	1 (4.3)	155 (14.4)
合計(欠損含む)	512 (100.0)	182 (100.0)	302 (100.0)	59 (100.0)	23 (100.0)	1078 (100.0)

表7. 現在の状況

	①	②	③	④	その他	合計
日常生活動作						
寝たきり	35 (6.8)	1 (0.5)	9 (3.0)	1 (1.7)	0 (0.0)	46 (4.3)
車椅子	115 (22.5)	8 (4.4)	60 (19.9)	2 (3.4)	2 (8.7)	187 (17.3)
杖または支えで やっと歩ける	55 (10.7)	6 (3.3)	37 (12.3)	5 (8.5)	0 (0.0)	103 (9.6)
不自由ながらひとり りで歩ける	112 (21.9)	15 (8.2)	75 (24.8)	9 (15.3)	2 (8.7)	213 (19.8)
正常に歩ける	174 (34.0)	129 (70.9)	114 (37.7)	36 (61.0)	10 (43.5)	463 (42.9)
死亡	3 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	3 (0.3)
その他	2 (0.4)	1 (0.5)	1 (0.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (0.4)
不明	6 (1.2)	5 (2.7)	4 (1.3)	3 (5.1)	4 (17.4)	22 (2.0)
視力障害						
なし	102 (19.9)	43 (23.6)	288 (95.4)	49 (83.1)	9 (39.1)	491 (45.5)
軽度(一眼)	79 (15.4)	24 (13.2)	4 (1.3)	5 (8.5)	6 (26.1)	118 (10.9)
軽度(両眼)	56 (10.9)	23 (12.6)	2 (0.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	82 (7.6)
高度(一眼)	106 (20.7)	40 (22.0)	1 (0.3)	4 (6.8)	2 (8.7)	153 (14.2)
高度(両眼)	62 (12.1)	22 (12.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	84 (7.8)
全盲(一眼)	62 (12.1)	15 (8.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	77 (7.1)
全盲(両眼)	19 (3.7)	5 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (4.3)	25 (2.3)
その他	9 (1.8)	6 (3.3)	2 (0.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (1.6)
不明	11 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.0)	0 (0.0)	2 (8.7)	16 (1.5)
脊髄機能障害						
なし	44 (8.6)	133 (73.1)	24 (7.9)	27 (45.8)	7 (30.4)	235 (21.8)
異常所見のみ	56 (10.9)	7 (3.8)	27 (8.9)	4 (6.8)	2 (8.7)	96 (8.9)
軽度の障害	152 (29.7)	12 (6.6)	95 (31.5)	16 (27.1)	4 (17.4)	279 (25.9)
中等度の対麻痺、 中等度の感覚障 害レベルまたは帯	109 (21.3)	1 (0.5)	82 (27.2)	4 (6.8)	0 (0.0)	196 (18.2)
高度の麻痺または 感覚障害レベル	75 (14.6)	1 (0.5)	44 (14.6)	2 (3.4)	2 (8.7)	124 (11.5)
完全な対麻痺また は感覚障害レベル	41 (8.0)	0 (0.0)	17 (5.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	58 (5.4)
その他	7 (1.4)	2 (1.1)	8 (2.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	17 (1.6)
不明	19 (3.7)	16 (8.8)	3 (1.0)	2 (3.4)	5 (21.7)	45 (4.2)
合計	512 (100.0)	182 (100.0)	302 (100.0)	59 (100.0)	23 (100.0)	1078 (100.0)

難病新制度における医療費自己負担予測について

分担研究者 荻野美恵子 北里大学医学部 神経内科学

研究要旨

平成25年4月施行の障害者総合支援法にて難病が障害者として認められるようになった。また、現在「難病の患者に対する医療等に関する法律案」が検討されており、難病に関する制度改革が行われる予定である。国会審議に先立ち、医療費の自己負担案について検討された。この案に基づき全国レセプトデータより多発性硬化症（MS）および重症筋無力症（MG）の医療費について検討し、今後の難病対策におけるこれら神経免疫疾患への影響を考察した。

特定疾患治療研究事業において MS および MG は件数的にも医療費的にも大きな割合を占めており、1レセプト当たりの医療費も他の特定疾患に比較して高額である。再発予防、増悪予防の治療が高額なため、重症度が考慮された認定制度になる場合、治療を継続できる配慮が必要である。

【研究目的】

現在「難病の患者に対する医療等に関する法律案」について国会審議されており、今年度内制定を目指している。この中で検討されている医療費負担について、どのような変化が予想されるかを検討する。

【対象および研究方法】

神経免疫疾患の中で疾患数が多く、高額治療を施行する可能性の高い多発性硬化症、重症筋無力症を対象とした。現行制度から第35回難病対策委員会厚労省提出案（表1）に変わった場合の自己負担額の変化の分布を分析した。データは社会保険診療報酬支払基金データ（2011年2月～4月処理分）を用いた。このうち公費負担番号が51であり疾病番号2多発性硬化症、3重症筋無力症、49慢性炎症性脱髄性多発神経炎を抽出し、疾病別に検討した。

表1 第35回 原則

階層区分	年収の目安	一般	高額かつ長期	人工呼吸器等装着者
低所得Ⅰ	～80万円	2500円	2500円	1000円
低所得Ⅱ	80～160万円	5000円	5000円	1000円
一般所得Ⅰ	160～370万円	10000円	5000円	1000円
一般所得Ⅱ	370～810万円	20000円	10000円	1000円
一定所得以上	810万円～	30000円	20000円	1000円

※「高額かつ長期」は月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上あるもの

集計条件：各階層区分の割り付け

①現行のA～G階層は、第34回難病対策委員会 参考資料2 特定疾患医療受給者証の所持者数（所得区分別患者数）とレセプト特記事項を基に割り付けた

②重症者は、A階層以外でデータ期間内のK0レコード負担金額_公費の合計が0であるものとした

③「高額かつ長期」は、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が3ヶ月間に2回以上あるものとした

④人工呼吸器は、「人工呼吸器」に該当する診療行為が期間内に存在するもの

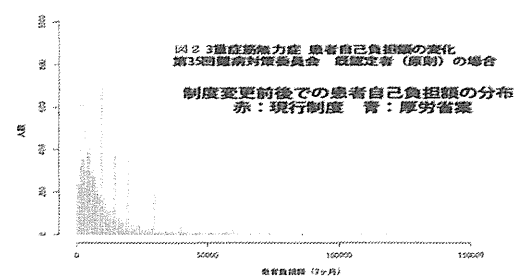
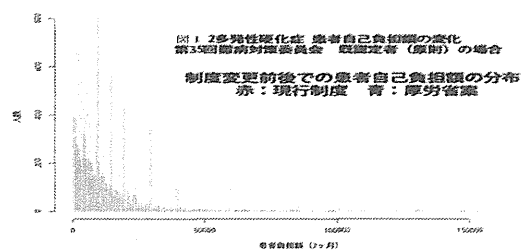
⑤厚労省案の階層区分は、A～G階層の所得税額から夫婦ふたり世帯の場合の収入額を推計し、平成24年度国民生活基礎調査2所得票 第024表 世帯数、世帯構造・所得金額階級別を用いてA～G階層を厚労省案の各所得階層に按分を行った

（倫理面への配慮）

本研究は北里大学の倫理規定を遵守し、倫理委員会の承認をえて行った。レセプトデータは保険者より匿名化して提供され、個人を特定できる情報は含まれていない。

【研究結果】<多発性硬化症>：調査対象とした3ヶ月の患者負担額を図1に示した。現在は多くが1万円以下であるが、制度改革後は1万円を超える患者が多くなり、全体で76.9%(中央値 10,732/平均値 15,889)が負担増となることが予想される。所得による特定疾患階層区分別分析では増加する人の割合はA100%(5,664/9,318),B90.2%(10,000/12,124),C87.1%(10,000/12,892),D83.6%(10,000/11,063),E74.9%(10,000/12,282),F64.2%(10,000/13,513),G70.1%(20,000/21,154),重症100%(15,000/20,762)であった。特に区分F,Gで5万円以上となる患者が多くなることが分かった。<重症筋無力症>：調査対象とした3ヶ月の患者負担額を図2に示した。多発性硬化症同様、現在は多くが1万円以下であるが、制度改革後は1万円を超える患者が多くなり、全体で80.5%(10,000,12,547)が負担増となることが予想される。図は示していないが、所得による特定疾患階層区分別分析では増加する人の割合はA100%(6,028/8,046),B92.5%(10,000/9,900),C88.9%(8,041/9,460),D89.0%(10,000/10,380),E81.9%(10,000/9,905),F73.8%(10,000/11,141),G72.6%(11,070/16,021),重症100%(14,308/14,135)であった。特に区分F,Gで5万円以上となる患者が多くなることが分かった。<慢性炎症性脱髄性多発神経炎>：多発性硬化症同様、現在は多くが1万円以下であるが、制度改革後は1万円を超える患者が多くなり、全体で80.9%(10,302/16,347)が負担増となることが予想される。図は示していないが、所得による特定疾患階層区分別分析では増加する人の割合はA100%(7,500/13,025),B94.1%(10,414/12,830),C80.8%(6,974/11,144),D97.6%(10,000/16,297),E77.9%(10,000/14,148),F74.5%(10,000/13,707),G74.0%(12,268/19,993),重症100%(10,000/14,328)であった。特に区分Gで5万円以上となる患者が多くなることが分かった。<他の難病>患者自己負担変化において増加する人の割合は筋萎縮性側索硬化症の64.1%(第34回案では89.9%)、パーキンソン病86.6%(同89.8%)で、ALSは群を抜いて少なく、パーキンソン病は神経免疫疾患より多かった。56疾患全体では

81.2%(10,000/13,928)、階層区別ではA100%(6,472/8,715),B93.6%(10,000/11,535),C89.8%(10,000/11,610),D87.6%(10,000/11,588),E79.8%(10,000/11,479),F73.4%(10,000/12,670),G74.1%(13,452/17,239),重症100%(12,324/18,173)であった。



【考案】本研究の限界として、①正確な推測には階層分類が必要だが、レセプトデータからは推測しかできない ②国保と社保の患者像の違いがある ③疾患別の詳細データは明らかでない、県からの医療費の請求は集団では解析できるが、個人をつなげない。例えば外来と入院は別統計であり、所得も不明なため自己負担分から推測するしかない。などの点があげられる。今後平成25年度「今後の難病対策のあり方に関する研究」の報告にて確認できるのではないかと思われる。

【結論】必ずしも特定疾患のなかで神経免疫疾患が特に負担増となるわけではないが、制度改革がどのような影響をおよぼすかを予測した上での検討が望まれる。

【文献】

荻野美恵子：医療経済学的視点からみた多発性硬化症治療の課題，多発性硬化症と視神経脊髄炎，吉良潤一編、中山書店、東京、2012、P291-301

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

Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) におけるプロテオグリカン

分担研究者 楠 進¹

共同研究者 ○宮本勝一¹、森口幸太²、上野莉乃¹、田中紀子¹、門松健治³、
北川裕之⁴、五十嵐道弘⁴

研究要旨

プロテオグリカン (PG) は細胞骨格の主要成分であるが、脳や脊髄など中枢神経にも多く存在することが知られている。PG は中枢神経系では神経細胞が無秩序に増殖するのを抑制する働きがあるが、外傷から治癒する場面では再生神経の伸長を阻害し回復を遅くさせる。神経免疫疾患と PG との関連は詳しく研究されていないが、我々は多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、コンドロイチン硫酸 (CS) やケラタン硫酸 (KS) などの PG が病態に関与することを報告した。今回の実験結果から、CS、KS は EAE に対して増悪方向に働くが、CS の一部である 6 位硫酸化された CS (C6S) は病態に抑制的に働くことが明らかとなった。CS や KS を制御することが EAE の治療につながることを示されたことより、PG は MS の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

研究目的

プロテオグリカン (PG) は細胞骨格の主要成分であり、関節軟骨のほか脳や脊髄など中枢神経にも多く存在する。中枢神経免疫疾患と PG との関連は詳しく研究されていないが、最近我々は多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) において、PG が病態に関与することを示した。

ケラタン硫酸プロテオグリカン (KS) の生合成に必要な N-アセチルグルコサミン 6-O-硫酸転移酵素 1 (GlcNAc6ST-1) をノックアウトしたマウスに EAE を誘導すると、EAE 症状は軽症化した。一方、コンドロイチン硫酸プロテオグリカン (CS) の 6 位硫酸化酵素が欠損し正常構造の CS が出来ないマウス (C6ST1-KO) に EAE を誘導すると、症状は逆に悪化した。また、C6ST1 を強制発現させたマウス (C6ST1-TG) に EAE を誘導すると、症状は軽くなった。これらの結果から、KS は

EAE の病態に促進的に働き、逆に C6S は EAE の病態に抑制的に働くことが明らかになった。後者については、CS そのものが EAE の病態抑制に働くのか、CS の一部である 6 位硫酸化された CS (C6S) が病態抑制に働くのかの検証が必要である。今回我々は、CS 合成に重要な酵素である N-アセチルグルコサミン転移酵素 1 を欠損したマウス (CSGalNAcT1-KO) を用いて EAE での CS の役割について検証した。

今回我々は CS を増加させる事、あるいは KS を抑制する事によって EAE の治療が可能かどうかを検討した。

-
- 1) 近畿大学医学部神経内科
 - 2) 防衛医科大学第三内科
 - 3) 名古屋大学医学部生化学
 - 4) 神戸薬科大学生化学
 - 5) 新潟大学分子細胞機能学

研究方法

C57/BL6 にバッククロスした CSGalNAcT1-KO (8-12 週齢) に対して MOG(35-55)ペプチドを用いて EAE を誘導した。MOG 特異的リンパ球の recall response は、MOG 感作 12 日目で脾臓と所属リンパ節を摘出し single cell 状態のリンパ球を MOG 再刺激下で培養し、48 時間目の培養上清の各種サイトカイン量を ELISA にて測定し、細胞増殖は ^3H 取り込みにて評価した。

(倫理面への配慮)

大学の実験動物取り扱い規則に従い、動物愛護に留意して実験を実施した。本研究では患者情報、および血液検体は使用していない。

研究結果

CSGalNAcT1-KO は、EAE スコアは野生型マウス (Wt) に比べて軽症であった (図)。病理学的にも CSGalNAcT1-KO の脳、脊髄組織の炎症所見は Wt に比べて軽度であった。ヘテロ欠損マウス (+/-) は Wt と有意差はみられなかった。MOG 特異的リンパ球の recall response では、CSGalNAcT1-KO 由来のリンパ球の細胞増殖反応は Wt のリンパ球に比べて著変なかった。サイトカイン産生パターンは少数例での比較では有意差は認めなかった。これらの結果は、KS ノックアウトマウス (GlcNAc6ST-1) と同様の傾向であった。

考察

CSGalNAcT1 は CS 生合成のキーエンザイムであり、germinal center における B 細胞 apoptosis にも関与している。CSGalNAcT1-KO は生育には影響はないが骨格は WT に比べて骨格は小さい。また我々は、ヒト末梢神経障

害患者において、CSGalNAcT1 gene の missense mutation、exon5 (H234R) exon10 (M509R) を報告しており)、末梢神経障害と病態との関連が示唆されている。本研究の結果から、EAE において CS は KS と同様に疾患促進的であることが示されたが、以前の研究成果では CS の 6 位硫酸化酵素 C6S は病態抑制的に働いており、その複雑な機序について詳細に解析する必要がある。さらなる解析により、MS をはじめとする神経免疫疾患に対して、PG をターゲットとした治療ができる可能性がある。

結論

C6S は EAE 症状を抑制し、CS や KS は EAE 症状を増悪させることが明らかとなった。C6S を増加させること、あるいは CS や KS を抑制することが EAE の治療につながることを示唆された。PG は MS の新たな治療ターゲットとなる可能性がある。

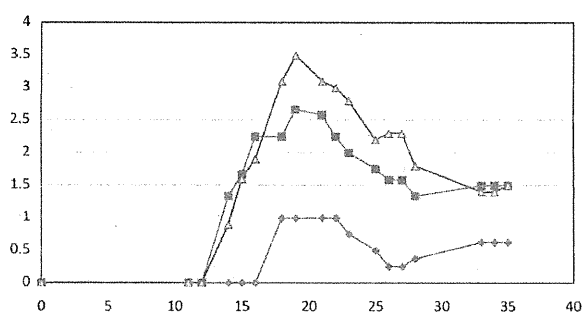
健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得、実用新案登録：なし

図 EAE スコア



(横軸：EAE 感作後日数、縦軸：EAE スコア) △野生型、◆CSGalNAcT1-KO