

rine encephalomyelitis virus: TMEV) による免疫性脱髄疾患の動物実験モデル (TMEV-induced demyelinating disease: TMEV-IDD) は、従来からB.S.Kim教授 (Northwestern University, Chicago, U.S.A) との共同研究を既に実施している。TMEVはピコルナウイルスであり、細胞内蛋白のMDA5がこのウイルスを感知することを我々は明らかにした (Nature. 441(7089): 101-105, 2006)。TMEV-IDDを誘導できる研究施設は米国のNorthwestern Universityが先駆的役割を果たしており、本邦では我々の施設でのみ誘導可能である。

本研究の成果は本邦で増加してきている多発性硬化症の治療に直接応用することが可能であり、後遺症の治療にも途を拓くものであり、国民の健康と福祉に多大の貢献をなすことが期待される。

#### 5. 今後の展望

MSの有用でコンプライアンスがよい新規治療法が開発されることによりMS患者のQOLが改善され、また医療経済上からも多大の貢献がなされる。本研究により、こうした治療の開始が目前にまで迫ってきている。実現の可能性が極めて高い。

#### 6. 結論

MSの有用でコンプライアンスのよい新規治療薬の候補が複数見つかった。

#### 7 研究発表

##### 1) 国内

口頭発表	6件
原著論文による発表	0件
それ以外 (レビュー等) の発表	0件

そのうち主なもの  
学会発表

1. 富木大基、中嶋郁美、兼山友輝、小林邦俊、市川元基、Kim Byung S.、高昌星；メトホルミンによるタイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患の抑制；第25回日本神経免疫学会学術集会、海峡メッセ下関、2013年11月27-29日
2. 小林邦俊、富木大基、市川元基、Kim Byung S.、高昌星；フマル酸ジメチルによるタイラー脳脊髄炎ウイルス誘導による免疫性脱髄疾患マウスの麻痺症状抑制実験；第25回日本神経免疫学会学術集会、海峡メッセ下関、2013年11月27-29日
3. 富木大基、兼山友輝、津金さやか、中嶋郁美、八木田秀雄、Kim Byung S.、高昌星；抗 $\alpha v$  integrin抗体によるタイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患の抑制；第24回日本神経免疫学会学術集会、軽井沢プリンスホテルウエスト、2012年9月20-21日
4. 兼山友輝、富木大基、津金さやか、八木田秀雄、Kim Byung S.、高昌星；タイラー脳脊髄炎ウイルス誘導による免疫性脱髄疾患におけるTIM-3の役割に関する検討；第24回日本神経免疫学会学術集会、軽井沢プリンスホテルウエスト、2012年9月20-21日
5. 滝沢章、兼山友輝、津金さやか、武市

尚也、柳沢智、八木田秀雄、Kim Byung S.、高昌星；タイラーマウス脳脊髄炎ウイルス誘導による免疫性脱髄疾患(TMEV-IDD)におけるPD-1 pathwayの役割；第23回日本神経免疫学会学術集会、京王プラザホテル、2011年9月15-17日

2) 海外

口頭発表 6件  
 原著論文による発表 4件  
 それ以外（レビュー等）の発表 0件

そのうち主なもの  
 論文発表

1. Hiroki Tomiki, Tomoki Kaneyama, Kunitoshi Kobayashi, Yuji Inaba, Motoki Ichikawa, Hideo Yagita, Byung S. Kim, Chang-Sung Koh, Therapeutic effect of anti- $\alpha$ v integrin mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease, J Neuroimmunol. 2014 Jan 3 [Epub ahead of print]
2. Kaneyama T, Tomiki H, Tsugane S, Inaba Y, Ichikawa M, Akiba H, Yagita H, Kim BS, Koh CS, The TIM-3 pathway ameliorates Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. Int Immunol. 2014 Jan 31. [Epub ahead of print]
3. Kaneyama T, Takizawa S, Tsugane S, Yanagisawa S, Takechi N, Ehara T, Ichikawa M, Koh CS. Downregulation

of water channel aquaporin-4 in rats with experimental autoimmune encephalomyelitis induced by myelin basic protein. Cell Immunol. 2013 Jan;281(1):91-9.

4. Tsugane S, Takizawa S, Kaneyama T, Ichikawa M, Yagita H, Kim BS, Koh CS. Therapeutic effects of anti-Delta1 mAb on Theiler's murine encephalomyelitis virus-induced demyelinating disease. J Neuroimmunol. 2012 Nov 15;252(1-2):66-74.

学会発表

1. Kobayashi K, Tomiki H, Ichikawa M and Koh CS : Dimethyl fumarate (DMF) Suppresses Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus (TMEV) - Induced Demyelinating Disease, An Infectious Animal Model Of Multiple Sclerosis, 14th Asian & Oceanian Congress of Neurology (AOCN 2014), 2-5 March, 2014, Macao, China
2. Tomiki H, Nakashima I, Kobayashi K, Kaneyama T, Ichikawa M and Koh CS, Effects Of Metformin On Theiler's Murine Encephalomyelitis Virus-induced Demyelinating Disease. PACTRIMS 2013, 6-8 November, Kyoto, Japan
3. Kobayashi K, Tomiki H, Ichikawa M and Koh CS, Ameliorating Effects

- |   |   |
|---|---|
| <p>Of Dimethyl Fumarate On Theiler' s Murine Encephalomyelitis Virus (TMEV) -Induced Demyelinating Disease. PACTRIMS 2013, 6-8 November, Kyoto, Japan</p>   | <p>1 特許取得<br/>なし</p> <p>2 実用新案登録<br/>なし</p> <p>3 その他<br/>なし</p> |
| <p>4. Hiroki Tomiki, Tomoki Kaneyama, Sayaka Tsugane, Ikumi Nakashima, Motoki Ichikawa, Hideo Yagita, Byung S. Kim, <u>Chang-Sung Koh</u>, Ameliorating Effects of Anti-<math>\alpha</math>v integrin mAb on Theiler' s Murine Encephalomyelitis Virus-Induced Demyelinating Disease. ECTRIMS 2012, 10-13 October, LYON, FRANCE</p> |   |
| <p>5. Tomoki Kaneyama, Hiroki Tomiki, Sayaka Tsugane, Motoki Ichikawa, Hideo Yagita, Byung S. Kim, <u>Chang-Sung Koh</u>, The role of TIM-3 in the development of Theiler' s Murine encephalomyelitis virus-Induced demyelinating disease. ECTRIMS 2012, 10-13 October, LYON, FRANCE</p>  |   |
| <p>6. Sayaka Tsugane, Sho Takizawa, Tomoki Kaneyama, Hideo Yagita, and <u>Chang-Sung Koh</u>, Ameliorating Effects of Anti-Dll1 mAb on Theiler' s Murine Encephalomyelitis Virus-Induced Demyelinating Disease. ECTRIMS 2011, 19-22 October, AMSTERDAM, HOLLAND</p>   |   |
| <p>8 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）</p>   |   |

分担研究者：所属施設 広島市総合リハビリテーションセンター リハビリテーション病院  
氏名 郡山達男

## 神経超音波検査による AIDP と AMAN の 神経断面積の相違に関する検討

### 1. 研究目的

神経超音波検査は非侵襲的に神経の形態評価をすることが可能である。多くの末梢神経で描出可能であり、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP), Charcot-Marie-Tooth 病 type 1A, 手根管症候群, 肘部管症候群など多くの疾患で神経肥厚が確認され、補助診断に有用とされてきた。しかし、ギラン・バレー症候群 (GBS) では神経肥厚がみられるかどうか十分な検討がされていない。本研究では GBS における発症早期の神経肥厚の有無ならびにそのパターンを超音波検査を用いて retrospective に解析した。

### 2. 研究方法

超音波診断装置には Toshiba SSA-770A を使用し、中心周波数 12MHz のリニアプローブを用いた。神経断面積は神経上膜に相当する高信号をトレースし、その面積を求めた。両側正中神経、両側尺骨神経、両側頸神経根を測定対象とした。頸神経根については C5, C6 の長軸像での断面距離を 3 か所測定し、その平均を直径と定義した。両側 C5 および C6 の直径の総和を頸神経根における hypertrophy score とした。生理的絞扼部 (手根管および Guyon 管部)、上腕より末梢の絞扼部を除く部位 (中間部) および頸神経根部に分け、それぞれ絞扼部断面積の和、各神経中間部断面積最大値の和、hypertrophy score で比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

### 3. 研究結果および考察

GBS 全体と CIDP を対象として、絞扼部神経断面積の和、ならびに各神経中間部最大値の和を比較したが、GBS 全体では CIDP と末梢神経の神経肥厚の程度に有意差を認めなかった。GBS を acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) と acute motor axonal neuropathy (AMAN) に分けて検討すると、AIDP では、生理的絞扼部神経断面積の和が AMAN に比し有意に大きく、神経肥厚の程度が強くなっていた。各神経中間部最大値の和では有意差を認めなかったが、AMAN では中間部で神経肥厚が他と比べて軽度になる傾向がみられた。これらの結果から、特に急性期の AIDP においては生理的絞扼部位を中心に、少なくとも CIDP と同等の肥厚が認められるものと考えられた。

### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

GBS 患者においても神経超音波検査上、神経肥厚が確認された。この結果から、新規検査法が診断補助や今後の病態研究に活用できる可能性を示した。

## 5. 今後の展望

GBS 患者において、神経肥厚の程度による転帰の相違に関する検討を行う予定である。

## 6. 結論

GBS でも神経超音波検査上、神経肥厚が確認された。AIDP では AMAN と比較して生理的絞扼部の神経肥厚の程度が強くなっていることが示唆された。

### 免疫性脱髄性末梢神経障害を鑑別するための神経サイズの検証

#### 1. 研究目的

神経超音波検査により、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) など神経肥厚が検出可能であることを今までに報告しているが、この神経肥厚をより正確に判定するには測定値に影響を与える因子や測定系の信頼性を考慮した検証が必要である。さらに、末梢神経の大きさの測定の信頼性について詳細に検討した報告はない。本研究では健常人を対象に、正中神経、尺骨神経ならびに頸神経根において複数の測定部位にて神経の大きさを測定し、その測定部位による違いや体格要素の影響を検討した。さらに、測定部位毎の測定値の信頼性についても検証を行った。

#### 2. 研究方法

超音波診断装置は Toshiba SSA-770A を使用し、7-14 MHz のリニアプローブを用いた。両側正中神経、両側尺骨神経、両側頸神経根を測定対象とした。いずれの神経も複数の部位で測定した。正中神経・尺骨神経は神経断面積を測定したが、神経上膜をトレースし、その面積を求めることとした。頸神経根については C5, C6, C7 の長軸像での断面距離を 3 か所測定し、その平均を直径と定義した。体格要素として、年齢、性別、利き手、身長、体重、body mass

index (BMI)、手首周囲径を測定し、神経の大きさとの関連を検討した。さらに検者内誤差および検者間誤差を検証した。

(倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

#### 3. 研究結果および考察

各神経における神経の大きさの基準値を求め、神経の大きさは測定部位によって異なることを明らかにした。正中神経では測定部位、性別、身長、手首周囲径、尺骨神経では測定部位、手首周囲径、頸神経根では測定部位、利き手、BMI との関係が認められた。本検討により、神経超音波検査においては、同一の末梢神経であっても、測定部位により異なる基準値を用いた上、さらに体格要素を考慮すべきであることが判明した。全体にみると神経の大きさと最も強く関連する因子は手首周囲径であるが、手首周囲径と性別との間には強い相関があることから神経肥厚の簡便な評価においては、測定部位毎に性別で分けた基準値を用いるとよいと考えられた。CIDP では局所的な神経肥厚が報告されているが、CIDP 患者に対する超音波検査による神経肥厚の判定の際には、少なくとも性差を考慮に入れる必要があるものと思われた。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

健常人における末梢神経ならびに頸神経根の大きさの基準値ならびにその影響因子を明らかにした。CIDP などの神経肥厚を呈する疾患における神経肥厚の判定に関与する因子を明らかにすることは超音

波検査法の信頼性が高まり、臨床的意義が大きいと考えられる。

## 5. 今後の展望

CIDP などの神経肥厚を呈する神経疾患の鑑別に関する検討を行う予定である。

## 6. 結論

超音波検査法を用いた末梢神経のサイズの評価においては測定部位や性差などを考慮する必要がある。

## 神経超音波検査を用いた慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーと脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病の鑑別診断

### 1. 研究目的

神経肥厚は慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP) のみならず脱髄型シャルコー・マリー・トゥース病 (CMT) においても報告されている。両疾患における神経肥厚の比較検討は十分ではなく、神経肥厚の分布パターンもいまだ不明である。また、鑑別に適した測定部位の検討も行われていない。脱髄型 CMT および CIDP 患者における正中神経、尺骨神経、頸神経根の神経の大きさ (末梢神経では断面積、頸神経根では直径) を複数の部位で測定することにより神経肥厚の程度、ならびにその肥厚分布パターンを調べた。その上で両疾患の鑑別に適した測定部位を検証することで神経疾患への超音波検査の有用性を明確にすることを目的とした。

### 2. 研究方法

超音波診断装置は Toshiba SSA-770A を使用し、7-14 MHz のリニアプローブを用いた。両側正中神経、両側尺骨神経、両側頸神経根を測定対象とし、いずれも複数の部位で測定を行った。測定部位毎に性別で分けた基準値を用いて、その平均+2 標準偏

差以上の場合を神経肥厚と定義した。さらに神経肥厚の分布パターンを検討するために、測定部位を 3 領域 (遠位部、中間部、頸部) に分けて検討した。各領域の測定部位において少なくとも 1 部位に神経肥厚がある場合を、その領域において神経肥厚があると定義した。また、各領域において神経肥厚を認める測定部位数を enlargement site number (ESN) と定義した。さらに、あらかじめ検討しておいたスクリーニングのための 4 部位を用いて各領域での ESN を計算し、その ROC 曲線下面積を求めた。

### (倫理面への配慮)

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている。匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

### 3. 研究結果および考察

末梢神経のどの測定部位においても、脱髄型 CMT 患者群では CIDP 患者群と比較して神経肥厚の程度が有意に大きかった。一方で、頸神経根の直径は両疾患群で有意な差を認めなかった。神経肥厚の分布パターンについての検討では、すべての領域において神経肥厚がみられる患者の頻度は、脱髄型 CMT 患者群で CIDP 患者群よりも有意に多かった。とくに脱髄型 CMT 患者では中間部で必ず神経肥厚がみられた。CIDP 患者ではさまざまな神経肥厚分布パターンが確認された。全測定部位を用いた ESN のみならず、中間部における ESN (ESNit-A) は脱髄型 CMT 患者群で CIDP 患者群よりも有意に大きかった。中間部におけるスクリーニング部位を用いた ESN (ESNit-S) でも同様に有意差を認めた。ROC 曲線下面積は、ESNit-S で 0.93 であった。本研究では頸神経根の肥厚は脱髄型 CMT と CIDP で同じように観察されたことから、頸神経根の大きさの測定では両疾

患の鑑別は必ずしも容易ではないと考えられる。より末梢の神経肥厚を超音波検査で検索することにより両疾患の鑑別が可能となる。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

CIDPと脱髄型CMTを鑑別することは、病態や治療反応性を検討する際に重要であり、その鑑別が超音波検査によって可能であることを示しており、今後の研究において学術的意義があると考えられる。

#### 5. 今後の展望

その他の末梢神経疾患（好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、POEMS症候群、家族性アミロイドポリニューロパチーなど）についても神経超音波検査法の臨床応用に関して検討を行う予定である。

#### 6. 結論

脱髄性ニューロパチーが疑われる患者において神経超音波検査が両疾患を鑑別する一助となりうることを示した。両疾患の病態把握や治療方針を検討する際に神経超音波検査が有用である。

### 重症筋無力症における舌圧測定の有用性

#### 1. 研究目的

重症筋無力症（MG）における構音障害や嚥下障害といった球症状はクリーゼに進行することがあり、また寛解導入にむけてステロイドパルス療法を施行すると、初期増悪として球症状が増悪することがある。そのため、球症状を定量的評価することはMG診療の上で極めて重要である。しかしながら、実際に球症状が強い患者や呼吸障害が強い患者は検査自体が困難なこともあり、経時的定量的に球症状を評価することは容易ではない。本研究ではMG患者の舌の運動機能を舌圧と

して定量的に測定し、臨床症状、とくに球症状との関連性を比較検討した。

#### 2. 研究方法

広島市民病院神経内科に通院中もしくは入院したMG患者71例（平均年齢±標準偏差、57.4±16.9歳、範囲16-84歳；男性28例、女性43例）を対象とした。健常対照群は78名（45.2±13.8歳、範囲22-74歳；男性16名、女性62名）であった。舌圧は舌圧測定器（JMS社、TPM-01）を使用し測定した。MGFA重症度分類でClass 0-I群とClass II a-IVb群、および健常対照群で年齢と性別を一致させ、舌圧を比較検討した。また、MG-ADL総スコアおよび、MG-ADLの中で球症状が関係する4項目（会話、咀嚼、嚥下、呼吸）の合計スコアと舌圧との関連を検討した。

#### （倫理面への配慮）

本研究はすべての被検者に事前に研究の主旨と手順を詳細に説明し、口頭にて研究協力に対する同意を得た。また、匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

#### 3. 研究結果および考察

MGFA分類で比較した結果、Class 0-I群および健常対照群より、Class II a-IVb群は舌圧値が有意に低かった。すなわち、MG患者では全身症状を伴う群は伴わない群より舌圧値が低かった。また、MG患者ではMG-ADL総スコアに比べて、球症状が関係する4項目（会話、咀嚼、嚥下、呼吸）の合計スコアは舌圧値とより有意な関連を認めた。ステロイドパルス療法を施行した入院患者では、治療前後で舌圧値に有意な変動がみられ、パルス前後の治療効果に関して、Class 0-I群とClass II a-IVb群とでは治療の反応に有意差を認めた。すなわち、全身症状を伴うClass II a-IVb群は、ステロイドパルス後

の初期増悪期に球症状の増悪とともに舌圧値も低下し、臨床症状を反映していることが示唆された。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

MG 診療では球症状は症状の増悪時や、ステロイドパルス療法後に初期増悪としてクリーゼに進行することがあるなど臨床的に非常に問題となることが多い。これまでその検査評価として呼吸機能検査を行っているが、検査自体の負担から経時的定量的に球症状を評価することは容易ではなく、より簡便な検査が必要であった。今回の研究の結果、MG 患者では全身症状を伴う群は伴わない群より舌圧値が低かった。MG-ADL スコアの球症状が関連する 4 項目はより舌圧値の関連性が示唆された。特に全身症状を伴う群は、ステロイドパルス後の初期増悪期に球症状の増悪とともに舌圧値も低下し、臨床症状を反映していることが示唆された。一方、舌圧測定は、球症状の増悪時でもベッドサイドで簡便に施行が可能であるため、それほど負担なく経時的な検査が可能であった。

#### 5. 今後の展望

今後、症例数を増やし、舌圧を測定することにより、ステロイドパルスが可能かどうか、またステロイドの用量を調整して施行が可能かどうかなど治療の選択や経過の指標となるかをさらに検討していく予定である。

#### 6. 結論

MG 患者では舌圧は球症状を反映していることが示唆された。MG 診療において舌圧測定は球症状に対して有効な定量的指標となる可能性がある。

多発性硬化症／視神経脊髄炎の回復期リハビリテーション

#### 1. 研究目的

多発性硬化症 (MS) に対するリハビリテーション (リハビリ) は、一般に発作後の障害の軽減や、慢性期の機能維持を目的として施行されていることが多い。わが国に特徴的な回復期リハビリ病棟は平成 12 年度に設置され、MS も平成 20 年度の診療報酬改定で対象疾患の一つに明記され、回復期リハビリを受けることが可能になった。一方、近年 MS と視神経脊髄炎 (NMO) の異同が明らかになってきたが、リハビリの観点から両者のリハビリの効果について検討を行ったものはない。そこで我々は MS と NMO の回復期リハ医療によるリハビリの効果と機能回復、能力回復の点から検討した。

#### 2. 研究方法

広島市総合リハビリテーションセンターリハビリテーション病院で回復期リハを受けた MS 患者 9 例 (男性 6 例、女性 3 例; 平均年齢 61 歳)、NMO 16 例 (男性 3 例、女性 13 例; 平均年齢 53 歳) について、増悪回数、責任病巣、入院時の mRS (自立度の評価)、EDSS (機能障害の評価)、FIM (能力低下の評価)、リハ実施日数、リハ実施単位数、転帰について検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施し、匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

#### 3. 研究結果および考察

入院時の平均増悪回数は MS 5.6 回、NMO 2.6 回で、責任病巣は脊髄が最も多かった。入院時に比べて退院時は MS、NMO ともに自立度、機能、能力の改善を認めた。とくに NMO では増悪回数が 2 回目までの症例で機能回復が顕著であった。MS の 67%、NMO



の75%が在宅復帰した。これらの結果から、回復期リハビリはMS、NMOともに有効であった。とくにNMOで増悪回数が少ない症例はリハビリ介入によりEDSSの改善が得られやすく、積極的にリハビリを行う必要がある。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

回復期リハビリ対象のMSに対するリハビリに関する報告はない。今回の我々のMS症例の検討で、わずかであるがEDSSの改善が得られたことは、MSの急性増悪後の回復期リハビリが機能回復に効果的であることを示唆しており意義深い結果と思われる。

一方、NMOに対するリハビリの効果については多数例の報告はない。今回の検討ではMSよりもNMOでより機能回復が得られやすいことが示された。NMOは脊髄、視神経に障害を来し1回の発作で障害度が高くなる可能性がある。我々の検討で入院時のEDSSはMSとNMOでほぼ同等であったが、再発回数はNMOが少なく、NMOで初回発作から障害度が高くなることが裏付けられた。興味深いことにNMOで増悪回数が少ない症例はリハビリ介入によってEDSSがかなり改善する傾向にあった。従ってこのような症例は障害度が高くても積極的に回復期リハビリを行う必要があると思われる。

#### 5. 今後の展望

NMO、MSともに脊髄障害がリハビリを必要とする主な要因となっている。従って、脊髄障害にもとづく対麻痺や痙性に対するリハビリ、神経因性膀胱など尿路系の障害および排便障害に対する適切な管理を今後、検討する予定である。

#### 6. 結論

回復期リハビリはMS、NMOともに有効である。NMOで増悪回数が少ない症例はリハビリ介入により

EDSSの改善が得られやすく、積極的にリハビリを行う必要がある。

#### 7. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表	17件
原著論文による発表	1件
それ以外（レビュー等）の発表	1件

そのうち主なもの

##### 発表論文

1. 郡山達男: 多発性硬化症の治療とケア 膠原病合併例の治療. 多発性硬化症と視神経脊髄炎, 吉良潤一, 辻省次編, 中山書店, 東京, p263-271, 2012.
2. 郡山達男: Clinically isolated syndrome-多発性硬化症への進展予測と病態修飾療法の開始. 臨床神経学 51(3): 179-187, 2011.

##### 学会発表

1. 杉本太路, 越智一秀, 細見直永, 上野弘貴, 高橋哲也, 郡山達男, 松本昌泰. 神経超音波検査による脱髄型CMTとCIDPの神経肥厚パターンと鑑別補助診断に適した測定部位の検証. 第25回日本神経免疫学会学術集会、下関市, 2013.11.27-29.
2. 杉本太路, 越智一秀, 細見直永, 向井智哉, 上野弘貴, 中村 毅, 高橋哲也, 大槻俊輔, 郡山達男, 松本昌泰. 正中神経、尺骨神経ならびに頸神経根サイズに影響を与える因子に関する検討. 第32回日本脳神経超音波学会総会、徳島市, 2013.6.14-15.
3. 古賀道明, 楠 進, 海田賢一, 上原里程, 中村好一, 郡山達男, 神田 隆: Bickerstaff型脳幹脳炎の全国疫学調査: 脳幹脳炎の中での位置づけと

臨床像・治療の現状、第53回日本神経学会学術大会、東京、2012.05.23-25

4. 杉本太路, 越智一秀, 末田芳雅, 上野弘貴, 中村毅, 大下智彦, 高橋哲也, 山脇健盛, 郡山達男, 松本昌泰. ギラン・バレー症候群における神経肥厚に関する検討. 第52回日本神経学会学術大会、名古屋市、2011.05.18-20
5. 池田順子, 加世田ゆみ子, 越智光宏, 杉原勝宣, 難波孝礼, 村上恒二, 吉村理, 郡山達男: 免疫性神経疾患に対するリハビリテーションの検討 多発性硬化症と視神経脊髄炎の比較. 第48回日本リハビリテーション医学会学術集会、千葉市、2011.11.2-3

(2) 海外

口頭発表	1 件
原著論文による発表	6 件
それ以外 (レビュー等) の発表	0 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S: Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol 14(1): in press, 2014.
2. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Mukai T, Ueno H, Takahashi T, Ohtsuki T, Kohriyama T, Matsumoto M: Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. Ultrasound Med Biol 39(9): 1560-70, 2013.

3. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Takahashi T, Ueno H, Nakamura T, Nagano Y, Maruyama H, Kohriyama T, Matsumoto M: Ultrasonographic nerve enlargement of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in patients with demyelinating Charcot-Marie-Tooth disease: distinction from patients with chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol 260(10): 2580-7, 2013.
4. Kikuchi H, Mifune N, Niino M, Kira J, Kohriyama T, Ota K, Tanaka M, Ochi H, Nakane S, Kikuchi S: Structural equation modeling of factors contributing to quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. BMC Neurol 13(10):in press, 2013.
5. Koga M, Kusunoki S, Kaida K, Uehara R, Nakamura Y, Kohriyama T, Kanda T: Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83(12): 1210-5, 2012.

学会発表

1. Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, Mukai T, Ueno H, Nakamura T, Takahashi T, Ohtsuki T, Yamawaki T, Kohriyama T, Matsumoto M: The effect of physical characteristics on reference nerve sizes at multiple sites/levels of the arm and neck. 18th Meeting of European Society of Neurosonology and Cerebral Hemodynamics, Porto, Portugal, 24-27 May, 2013.

8. 知的所有権の出願・取得状況 (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

研究分担者：

東京大学医学部附属病院神経内科

氏名 清水 潤

## 1. 研究目的

悪性腫瘍合併筋炎の疫学的特徴と臨床病理学的特徴を明らかにする。

## 2. 方法

組織学的に筋炎と確定診断された連続520症例を対象とした。臨床チャートを後方視的に解析し、悪性腫瘍の合併の有無を調査し、筋組織はルーチン組織化学染色、免疫染色を用いて病理所見の特徴を検討した。520例のうち、血清が得られた353例について、筋炎自己抗体(抗ARS抗体群、抗Mi-2抗体、抗SRP(SRP54)抗体、抗TIF1- $\gamma$ 抗体、抗MDA5抗体)の測定を行った。筋炎の診断にはBohan & Peterの分類を用い皮膚筋炎(DM)、多発筋炎(PM)に分類し、悪性腫瘍合併の有無での筋炎の臨床像と組織像の差異、出現する筋炎自己抗体の種類との関連を解析した。SIRの算出には、筋炎診断以前に悪性腫瘍の発症が確認されている症例は除外した上で、実際の悪性腫瘍発生数を標準人口における悪性腫瘍期待数で除すことで算出した。

倫理面では同意を患者本人より書面で得ており、研究計画は東京大学大学院医学系研究科医学部倫理委員会で承認を得た。(倫理1283, 倫理3401)

## 3. 研究結果および考察

1) 疫学： 症例の受診科は神経内科121例(23%)、リウマチ膠原病内科237例(46%)、皮膚科79例(15%)、呼吸器内科

38例(7%)、一般内科及びその他の内科39例(8%)、その他の診療科6例(1%)であった。520例中129例(24.8%)に147の悪性腫瘍合併を認めた。147の悪性腫瘍の原発は、胃癌23、肺癌20、乳癌19、大腸癌14、悪性リンパ腫9、腎・尿路癌8、膀胱癌7、食道癌7、口腔・咽頭癌7(うち上咽頭癌は2)、子宮癌6、肝臓癌6、甲状腺癌4、卵巣癌4、その他12であった。147の悪性腫瘍の診断時期は筋炎診断の前後3ヶ月以内が36.1%、1年以内が57.1%、3年以内が71.4%であった。520例中筋炎発症の3年以内に悪性腫瘍を合併した例は101例(19.4%)であった。

2) 臨床像： 520例中筋炎発症の3年以内に悪性腫瘍を合併した101例と3年以上合併が確認されていない210例が存在し両群を比較した。3年以内に悪性腫瘍を認めた例は、男41例(66.1 $\pm$ 11.5歳)、女60例(58.9 $\pm$ 11.2歳)であり、3年以内に悪性腫瘍非合併群(男50.3 $\pm$ 14.9歳、女50.4 $\pm$ 14.4歳)より有意に年齢が高かった( $p < 0.01$ )。悪性腫瘍合併群で有意にDMの頻度が高く(DM/PM = 49/52 vs. 62/148) ( $p < 0.01$ )、発症から受診までの期間が短かった(短期間で増悪)(4.1 $\pm$ 0.6月 vs. 13.0 $\pm$ 1.9月) ( $p < 0.01$ )。悪性腫瘍合併群で有意に嚥下困難の合併が高頻度、関節炎、筋萎縮所見が低頻度であった( $p < 0.01$ )。また、間質性肺炎、膠原病の合併が有意に少なかった( $p < 0.01$ )。血清検討が可能であった353例(悪性腫瘍合併91例、非合併262例)では、悪性腫瘍合併群で抗Tif1- $\gamma$ 抗体の合併が有意に高く(41.8% vs. 3.4%) ( $p < 0.01$ )、抗MDA5抗体の合併が低い傾向があったが(1.1% vs. 8.8%) ( $p < 0.05$ )、抗

ARS 抗体, 抗 SRP 抗体, 抗 Mi-2 抗体には有意差がなかった. 抗 Tif1- $\gamma$  抗体は血清検討の可能であった 353 例中 47 例 (13.3%) に出現し 38 例 (81%) で悪性腫瘍を合併, そのうち 36 例 (95%) は 3 年以内に悪性性腫瘍が合併していた.

### 3) 標準化罹患比 (SIR)

悪性腫瘍の合併発生リスクは, 筋炎全体 SIR =7.4 (5.9~9.3), PM で SIR =5.7 (3.9~8.1), DM で SIR =12.4 (8.5~17.5) であった.

筋炎特異抗体ごとの悪性腫瘍発生のリスクは, 抗 TIF1- $\gamma$  抗体で SIR=67.6 (42.9~101.4) と高値となった.

### 4) 病理所見の特徴

3 年以内に悪性腫瘍を合併した 101 例と 3 年以上合併が確認されていない 210 例の比較では, 悪性腫瘍合併群で筋内鞘小血管への補体複合体 (MAC: membrane attack complex) の沈着所見 (40.8% vs. 10.1%), 筋線維内の空胞変化 (36.4% vs. 12%), 筋内鞘小血管への MAC 沈着+筋線維内の空胞変化の所見 (35.7% vs. 8.7%) が有意に悪性腫瘍合併群で高頻度であり ( $p < 0.01$ ), MHC-class I 抗原の非壊死筋細胞膜に広範な発現 (切片上の 75%以上) を呈する頻度が有意に低かった (51.5% vs. 70.2%)

( $P < 0.01$ ). また, 壊死性筋症の病理像を有する症例は悪性腫瘍合併群に 10 例存在したが有意差はなかった (9.9% vs. 6.7%).

## 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

①最大規模で多項目の統合的検討である  
本検討は受診科バイアスの少ない 520 例の筋炎症例を用いた検討であり, 筋炎の疫学実態を反映している. さらに, 本検討は

520 例の経過を追い臨床症状・自己抗体・病理所見について同時検討した症例観察検討である. 国際的には登録データベースを利用した population-based 検討が 9 報告存在し, 症例数 175~914 例を対象とし SIR の算出を目的としている. 症例観察検討は 100 例以上の症例を対象としたものとしては, 105~678 例を対象とし 11 報告が存在し, 本邦でも 135 例での報告がある. いずれの報告も自己抗体・病理所見との対応の詳細検討はなされていない. 本検討で算出した SIR は, 症例観察検討での値であり限りがあるが, 本邦における悪性腫瘍の合併発生リスクは, 筋炎全体 SIR =7.4 (5.9~9.3), PM の SIR =5.7 (3.9~8.1), DM の SIR =12.4 (8.5~17.5), 抗 TIF1- $\gamma$  抗体の SIR=67.6 (42.9~101.4) であった. 抗 TIF1- $\gamma$  抗体の SIR を算出の報告は過去にはない.

②抗 Tif1- $\gamma$  抗体陽性例は 3 年間の注意が必要

抗 Tif1- $\gamma$  抗体は筋炎の約 13%に出現し, 抗体陽性患者の 81%で悪性腫瘍を合併, 悪性腫瘍を合併した場合 95%は 3 年以内に発見されていた. 抗 Tif1- $\gamma$  抗体陽性の場合には 3 年間の悪性腫瘍への注意が必要である.

③悪性腫瘍関連筋炎の病理組織の特徴をはじめて明らかにした

過去に多数例についての検討はない. 筋組織にて毛細血管の障害のある例において悪性腫瘍のリスクが高いとの記載があるが詳細について言及はない. 補体 MAC の微小血管内沈着や PFA など DM の所見を示すものが多いとの記載が参照できるが, 多数の筋炎症例を用いた解析に基づく知見ではない. また, 1960 年代後半から悪性腫瘍に関連し

た壊死性筋症が知られていたが、悪性腫瘍合併筋炎全体の中での頻度は明らかではなかった。本検討により40%が小血管に補体沈着を伴う病態であること、10/520例が補体の関連しない壊死性筋症であることが明らかになった。

## 5. 今後の展望

### 悪性腫瘍関連筋炎の病態解明

病態は heterogeneous である筋炎の中で、悪性腫瘍合併筋炎の40%で小血管に補体沈着を伴い病態に関係する変化であることを明らかにした。補体沈着の上流の変化、抗 Tif1- $\gamma$  抗体との関連、補体沈着と筋組織破壊の関係を明らかにし、副作用の少ない治療方法の開発につなげる必要がある。

## 6. 結論

- 1) 520例の筋炎症例群で悪性腫瘍合併筋炎の特徴を検討した。
- 2) 約25%に悪性腫瘍が合併、胃癌、肺癌、乳癌、大腸癌が合併の上位であった。また、筋炎発症の3年以内の合併が約20%であり筋炎との直接的な関連が推定された。
- 3) 臨床的特徴として、高齢、短期間で増悪、嚥下困難が高頻度 ( $p < 0.01$ )、関節炎、筋萎縮、間質性肺炎合併、膠原病の合併が低頻度 ( $p < 0.01$ ) であった。
- 4) 抗 Tif1- $\gamma$  抗体は筋炎の約13%に悪性腫瘍が合併し、95%は3年以内に発見されておりスクリーニングの指標になる。
- 5) 悪性腫瘍合併筋炎の40%で病態に小血管への補体が関連する。

## 7 研究発表

### (1) 国内

口頭発表	10件
原著論文による発表	2件
それ以外（レビュー等）の発表	10件

#### そのうち主なもの

##### 発表論文

短期記憶障害を呈し抗Ma2抗体、抗NMDAR抗体、抗GluR $\epsilon$ 2抗体陽性で、後に精巣腫瘍をみとめた傍腫瘍性辺縁系脳炎の1例(原著論文) 久保田 昭洋(埼玉医科大学総合医療センター 神経内科)、田島 孝士、成川 真也、山里 将瑞、深浦 彦彰、高橋 幸利、田中 恵子、清水 潤、野村 恭一 臨床神経学 52 巻 9 号 P666-671, 2012

##### 学会発表

清水 潤 シンポジウム 3つの科で診る筋炎第23回日本神経免疫学会学術集会 2011年9月17日 東京

清水 潤 シンポジウム 多発性筋炎・皮膚筋炎の病態形成の分子機構 第56回日本リウマチ学会総会・学術集会 2012年4月26日 東京

清水 潤 シンポジウム 筋疾患研究の最前線 第54回日本神経学会学術大会 2013年5月30日 東京

清水 潤 神経内科からみた筋炎の診断と治療 マラソンレクチャー 第31回日本神経治療学会総会 2013年11月22日 東京

### (2) 海外

口頭発表	4件
原著論文による発表	7件
それ以外（レビュー等）の発表	0件

そのうち主なもの

発表論文

Naruse H, Nagashima Y, Maekawa R, Etoh T, Hida A, Shimizu J, Kaida K, Shio Y. Successful treatment of infliximab-associated immune-mediated sensory polyradiculopathy with intravenous immunoglobulin. J Clin Neurosci. 2013 Nov; 20(11):1618-9.

Nakamoto F, Matsukawa T, Tanaka M, Miyagawa T, Yamamoto T, Shimizu J, Ikemura M, Shibahara J, Tsuji S. Successful treatment of an unresectable inflammatory myofibroblastic tumor of the frontal bone using a cyclooxygenase-2 inhibitor and methotrexate. Intern Med. 52(5):623-8, 2013.

Kubota A, Shimizu J, Iwata A, Tsuji S. Aberrant expression of myogenin in inclusion body myositis: Immunohistochemical studies of transcription factors regulating myogenesis in inflammatory myopathies. Clinical and Experimental Neuroimmunology 3:129-137, 2012.

Maeda MH, Tsuji S, Shimizu J. Inflammatory myopathies associated with anti-mitochondrial antibodies. Brain. 135(Pt 6):1767-77, 2012.

Bomprezzi R, Powers JM, Shimizu J, Tsuji S, Weinshenker BG, Wingerchuk DM. FN $\beta$ -1b may severely exacerbate Japanese opticospinal

MS in neuromyelitis optica spectrum: Japanese optic-spinal MS: is it MS or neuromyelitis optica and does the answer dictate treatment? Comment on Neurology. 2011 Jul 12;77(2):195; 195-6.

学会発表

Hida A, Shimizu J, Maeda M, Tsuji S: Epidemiological study of malignancy-associated myositis in Japan. 17th World Muscle Society conference, Perth, Western Australia, 10, 10, 2012

Shimizu J, Hashimoto Maeda M, Date H, Tsuji S. Pathological changes of necrotizing autoimmune myopathy associated with anti-signal recognition particle antibody 2013 American Academy of Neurology Annual Meeting, San Diego, USA 20, 5, 2013

Maeda M, Uesaka Y, Tsuji S, Shimizu J. Cardiac involvements in anti-mitochondrial antibody-positive myositis 2013 American Academy of Neurology Annual Meeting, San Diego, USA 20, 5, 2013

8 知的所有権の出願・取得状況（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

研究分担者：所属施設 東京女子医科大学  
神経内科

氏 名 清水優子

H23 年度

多発性硬化症、視神経脊髄炎患者の血漿中  
osteopontin の検討

1. 研究目的：osteopontin (OPN) は酸性リン酸化タンパク質で、Th1 反応に促進的に作用する炎症性サイトカインで、破骨細胞、マクロファージ、活性化 T 細胞、腫瘍細胞に発現し、癌転移、結核、サルコイドーシスなどの肉芽種性疾患の病勢マーカーとなっている。
2. 研究方法：日本人 MS、NMO の血漿中 OPN を測定し、疾患活動性と治療効果の biomarker としての有用性について検討した。
3. 研究結果および考察：血漿中 OPN は、健常者と比較し MS、NMO いずれも有意に高値。疾患活動性との検討では、MS、NMO ともに再発期は寛解期と比べ有意に高値で、MS では IFN 治療後有意に低下。疾患障害度との検討では、MS、NMO ともに EDSS と血漿中 OPN に有意な正の相関が認められ、再発寛解型 MS より二次進行性 MS 患者血漿中 OPN のほうが有意に高値であった。
4. 研究成果の意義：血漿中 OPN は MS だけではなく NMO においても炎症、疾患活動性、障害度のマーカーとしての有用性が示唆された。
5. 今後の展望：血漿 OPN を MS、NMO の疾患活動性や治療薬選択・治療効果のマーカーの一つとして臨床に活用で来る可能性が示唆された。

6. 結論：癌や肉芽腫の疾患活動性マーカーである血漿中 OPN は、MS、NMO においても疾患活動性、障害度のバイオマーカーとして有用であることが分かった。今後、日常臨床で広く活用できるようにしたい。

H24年度

多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産に伴う末梢血リンパ球表面マーカーの検討

1. 研究目的：多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の妊娠・出産では、妊娠中は再発率が有意に低下し、出産後早期に再発率が上昇する。その免疫機序として妊娠中に Th1/Th2 バランスが Th2 にシフトすること、調節性 T 細胞の上昇、Th17 低下の関与が示唆されている。一方、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の妊娠・出産に関してはこれまで報告が散見されるのみであり、出産後早期の再発リスクが MS よりも高い可能性が示唆されている。
2. 研究方法：今回我々は、日本人 MS、NMO における妊娠・出産について、リンパ球表面マーカーとして CD4+ 細胞と CD8+ 陽性細胞の Th1 および Th2 関連性ケモカイン、調節性 T 細胞、炎症性マーカーとして血漿中 osteopontin (OPN) を用い検討した。
3. 研究結果および考察：血漿中 OPN は MS、NMO ともに再発リスクの高い出産後早期に高値を示し、とくに NMO では妊娠前、妊娠中と比較して有意に高値を示した。NMO では、出産後早期の再発リスクが MS に比べて高くなる免疫学的機序の一つとして、OPN が妊娠中に高値を呈し、Th1、Th17 の亢進が是正されていない可能性が示唆された。
4. 研究成果の意義：NMO では妊娠にそな



え、病勢の安定化が非常に重要であることを示した。

5. 今後の展望：NMO 患者では、妊娠にともない炎症性サイトカインが顕著に優勢になり再発リスクが高くなることが分かった。NMO 患者が無事に妊娠・出産を迎えるため、全国的な調査を行い、さらに免疫学的病態を解明する必要があると考えられた。

6. 結論：NMO 患者では、MS と比較し、妊娠・出産に伴う再発リスクが高くなることが認められた。したがって、妊娠前の病勢の安定化に留意しなくてはならない。

## H25 年度

### 重症筋無力症と NMO spectrum disorder の合併について

1. 研究目的：重症筋無力症(MG)と視神経脊髄炎(NMO および NMOSD)は、両疾患とも自己免疫性疾患であるが合併する頻度は偶然の確率より明らかに高く、その原因は明らかでないが、両疾患の合併頻度を調査した。

2. 研究方法：MG と NMO および NMOSD の合併例を経験したことを契機に、多施設共同研究で合併の頻度、背景などを調査した。また過去の合併例の報告を抽出し検討した。

3. 研究結果および考察：多施設共同研究の結果、MG 症例 631 例のうち NMOSD 診断確実例は 2 例、NMOSD 疑診例は 1 例であった。はじめて本邦の MG 患者における NMOSD 合併例の頻度を報告し(0.5%)、偶然の合併よりも明らかに多いと思われた。

4. 研究成果の意義：合併例は early onset MG (50 歳未満発症)、AChR 抗体陽性、女性例、MG 先行が優位であり、early onset

MG の病態が NMOSD 発症に関連している可能性が示唆された。

(倫理面での配慮)以上の研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

5. 今後の展望：自己免疫疾患である NMOSD と MG の両疾患合併について本邦初の多施設共同疫学研究により併発因子が確認できた。今後は両疾患の合併について調節性 T 細胞の関与についてさらに研究を進めたい。

6. 結論：NMOSD-MG 合併について、early onset MG の病態が NMOSD 発症に関連している可能性が示唆された。

## 7. 研究発表

### (1)国内

口頭発表 10件

原著による発表 7件

それ以外(レビュー等)による発表 12件

そのうち主なもの

発表論文

1. 清水優子. 多発性硬化症の妊娠・出産—自験例を含めた最近の知見—. 東京女子医科大学雑誌. (in press)
2. 池口亮太郎、清水優子ら. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別における IgG index, 髄液 IL-6・可溶性 IL-2 受容体・MBP の有用性. 東京女子医科大学雑誌. (in press)
3. 大橋高志ら. 多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産および就労状況. 東京女子医科大雑誌 (in press)
4. 蒲澤千昌、清水優子ら. 重症筋無力症における味覚障害と抗電位依存性カリウムチャンネル (Kv) 1.4 抗体東京女子医科大学雑誌. 83 : 242-248, 2013
5. 清水優子. 神経免疫学的検査. 日本医師会雑誌特別号「神経・精神診療マニュアル. 日本医師会雑誌 142 : 64-65, 2013
6. 清水優子. 多発性硬化症と出産・妊娠. 神経内科. 78 : 500-508, 2011 清水優子.
7. 清水優子. 免疫性神経疾患の妊娠と出産 update. 臨床神経学. 52 : 878-881, 2012
8. 清水優子 (分担執筆) : 妊娠・出産希望時の治療の進め方. 「最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎」(総編集 辻 省次、専門編集 吉良潤一) 中山書店 pp272-278 : 2012
9. 清水優子 (分担執筆) : MS, NMO の妊娠・出産. 「多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床」(藤原一男 編) 医薬ジャーナル社 pp241-250 : 2012
10. 清水優子 : 第2章 多発性硬化症 (MS) の外来診療 多発性硬化症 (MS) と妊娠・出産. 「多発性硬化症 (MS) のすべて」: (山村 隆 編) 診断と治療社 pp111-118 : 2012

学会発表

1. 清水優子ら. NMOSD 患者の妊娠・出産に伴う再発リスクの検討—第2報—第25回 日本神経免疫学会学術集会 (2013年11月下旬)
2. 池口亮太郎、清水優子ら. 重症筋無力症と NMO spectrum disorder の合併について. 第54回日本神経学会総会 (2013年6月東京)
3. 清水優子ら. インターフェロン  $\beta$ -1a 製剤使用成績調査の中間解析結果と妊娠例の報告. 第54回日本神経学会学術大会 (2013年5月東京)
4. 清水優子ら. 視神経脊髄炎における妊娠・出産と再発リスクの検討. 第24回日本神経免疫学会学術集会 (2012年9月長野)
5. 大橋高志ら. 日本人多発性硬化症の実態調査. 第24回日本神経免疫学会学術集会 (2012年9月長野)
6. 池口亮太郎、清水優子. 重症筋無力症の胸腺摘除2年後に抗アクアポリン4

- 抗体陽性脊髄炎を発症した 49 歳女性例。第 202 回日本神経学会関東・甲信越地方会 (2012 年 9 月東京)
7. 清水優子ら. NMO 患者における妊娠・出産の検討。第 23 回日本神経免疫学会学術集会 (2011 年 9 月東京)
  1. 清水優子ら. 視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS) における Interferon- $\beta$  の治療効果。第 52 回日本神経学会学術大会 (2011 年 5 月名古屋)
- (2) 海外  
 口頭発表 8 件  
 原著による発表 11 件  
 それ以外(レビュー等)による発表 0 件
- そのうち主なもの  
 発表論文
1. Shimizu Y, et al. Plasma osteopontin levels are associated with disease activity in the patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Journal of Neuroimmunology* . 263 : 148-151, 2013
  2. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurology* (in press) 2014
  3. Kabasawa C, Shimizu Y, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *European Journal of Neurology*. 20:205-7, 2013
  4. Shimizu Y, Ota K, et al. Association of Th1/Th2-related chemokine receptors in peripheral T cells with disease activity in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *European Neurology*. 66;91-97, 2011
  5. Shimizu Y, et al. Therapeutic efficacy of interferon beta-1b in Japanese patients with optic-spinal multiple sclerosis (OSMS). *The Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 223 : 211-214, 2011
  6. Sato DK, Nakashima I, Fukazawa T, Shimizu Y, et al. Neutralizing Antibodies Are Associated with a Reduction of Interferon- $\beta$  Efficacy during the Treatment of Japanese Multiple Sclerosis Patients. *Tohoku J. Exp. Med*. 228: 85-92, 2012
  7. Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Kabasawa C, Suzuki S, Shimizu Y, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle and Nerve*. 46: 166-73, 2012
- 学会発表
1. Shimizu Y. et al. Interim results of a Japanese interferon beta-1a (IFN $\beta$ -1a) post-marketing surveillance (PMS) study and pregnancy outcomes in multiple sclerosis (MS). 6th congress of the Pan-Asian Committee on Treatment

- and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) (Kyoto). 7 Nov,2013
- 2 . Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Japanese Cases of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder Associated with Myasthenia Gravis. 6th congress of the Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) (Kyoto). 7 Nov,2013
  - 3 . Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with myasthenia gravis. The ENS 2013 annual meeting. Barcelona, Spain. June 10; 2013
  - 4 . Shimizu Y, et al. Neuromyelitis optica relapse associated with pregnancy is more frequent than that for multiple sclerosis. 65th Annual Meeting American Academy of Neurology 2013. April, San Diego, USA
  - 5 . Shimizu Y, et al. Neuromyelitis optica relapse associated with pregnancy: similarities to exacerbation of multiple sclerosis. 64th Annual Meeting American Academy of Neurology 2012. April, New Orleans, USA
  - 6 . Ohashi T, et al. A survey of patients with multiple sclerosis in Japan. 28th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis. October. 12, 2012.
  - 7 . Shimizu Y, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy: distinction from multiple sclerosis. 5th Joint Annual Congress of the European and Americas Committees for Treatment and Research in Multiple Sclerosis October, 2011, Amsterdam The Netherlands
  - 8 . Shimizu Y, et al. Myelin basic protein in cerebrospinal fluid from patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. 63rd Annual Meeting American Academy of Neurology 2011 April Honolulu USA
  - 9 . Kabasawa C, Shimizu Y, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. (63rd Annual Meeting American Academy of Neurology 2011 April Honolulu USA
8. 知的所有件の出願・取得状況
- (1)特許取得 なし
  - (2)実用新案登録 なし
  - (3)その他 なし