

## Ⅱ. 研究成果解説資料

## 研究成果解説資料 目次

### I. 医療経済

1. 免疫性神経疾患の医療費分析について

### II. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO)

#### A. 調査・疫学

2. 我が国の小児 MS と小児 NMO
3. 全国疫学調査による NMO 患者の疫学像
4. 3年間のまとめ -日本人MS患者における高次脳機能調査

#### B. 臨床

5. MS の治療選択バイオマーカー Sema4A
6. MS の新規画像バイオマーカー 11C-酢酸 PET
7. MS と NMO に対する回復期リハビリテーション
8. 難治性 NMO に対する抗 IL-6 受容体抗体 Tocilizumab の検討
9. NMO に対するステロイドパルス療法の治療効果の予測
10. フィンゴリモドによるリンパ球低下を避け、治療を継続する方法

#### C. 病態

11. MS と NMO の妊娠・出産に伴う末梢血リンパ球表面マーカー
12. MS, NMO 患者の血漿中 osteopontin
13. NMO 病変の多様性、および、抗 MOG 抗体陽性 NMOsd の特徴
14. NMO における認知機能障害と大脳皮質変性症の解析
15. 髄膜形態からみた中枢神経系自己免疫病態形成メカニズム
16. NMO 血清がヒトアストロサイト株に及ぼす影響

#### D. 基礎研究

17. 生物発光を利用した新しい自己抗体検査法の確立
18. 2-DE/IB 法による患者血清中に含まれる自己抗体の検出
19. CCPD における抗 neurofascin 抗体の同定
20. カルジオウイルス感染による脱髄発症機序の解明

21. FTY720 はミクログリアを介して神経保護的に働く

#### E. 動物モデルの解析

- 22. 実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態におけるプロテオグリカン
- 23. 活性酸素を標的とした MS の治療戦略
- 24. 腸管免疫を利用した治療の試み
- 25. 紫苓湯投与による MS 補助治療の可能性
- 26. レドックス制御による MS 治療創薬の可能性

#### F. 脳炎・脳症

- 27. 抗 NMDA 受容体脳炎病態における自己抗体の関与
- 28. 正常卵巣における NMDAR 抗原の発現
- 29. VGKC 複合体抗体関連疾患
- 30. 非腫瘍随伴性免疫性小脳疾患
- 31. 免疫性小脳疾患の病因
- 32. 急性期脳梗塞患者における単球免疫動態

### III. HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

- 33. HAM の HTLV-1 感染細胞の解析
- 34. 新しい観点からの解析で得られた HAM の病理学的、疫学的知見
- 35. HAM における HTLV-1 細胞間伝播における CXCR4 シグナル
- 36. HTLV-1 感染による脱髄発症機序解明と治療法の開発
- 37. HAM に対する新しい治療戦略

### IV. 重症筋無力症 (MG)

#### A. 臨床

- 38. MG の構音・嚥下障害の評価に舌圧測定が有用である
- 39. MG の病態解明と臨床症状に関する疫学研究
- 40. 本邦の MuSK 抗体陽性 MG の実態調査
- 41. タクロリムス長期投与 (1)
- 42. タクロリムス長期投与 (2)

## B. 病態

43. MuSK 抗体陽性 MG と AchR 抗体陽性 MG の比較
44. 胸腺の PD-1 遺伝子多型の解析
45. 過形成胸腺ではハッサル小体が増加している
46. Lambert-Eaton 筋無力症患者血清が血液脳関門に及ぼす影響

## V. ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群 (MFS)

47. GBS 疫学調査
48. GBS 正中神経運動遠位潜時の経時変化
49. 自律神経系を標的とする自己免疫疾患
50. ビッカースタッフ型脳幹脳炎の全国疫学調査

## VI. 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)

51. CIDP の治療反応性を規定する要因の解明
52. 神経超音波検査は CIDP の診断に有用である

## VII. 多巣性運動ニューロパチー (MMN)

53. MMN と ALS におけるサイトカインプロファイル

## VIII. POEMS 症候群

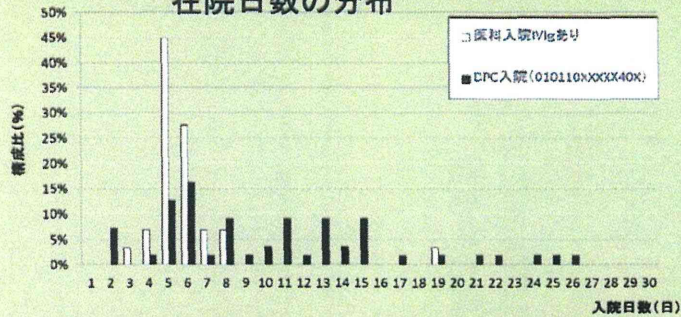
54. POEMS 症候群の新規治療

## VII. 筋炎

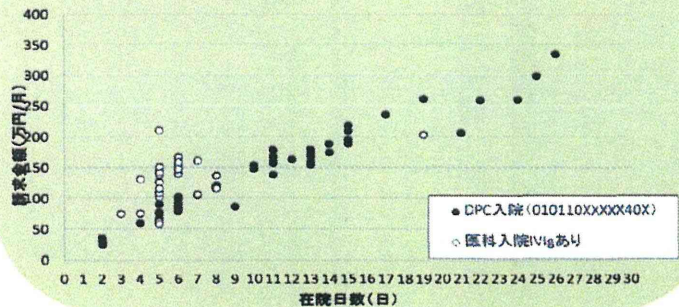
55. RNA 免疫沈降法による炎症性筋炎の自己抗体スクリーニング
56. 悪性腫瘍関連筋炎の疫学。臨床病理像の統合的検討

# 免疫性神経疾患の医療費分析について

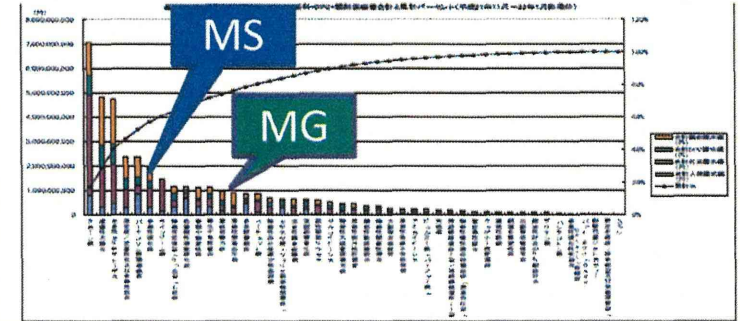
49慢性炎症性脱髄性多発神経炎  
在院日数の分布



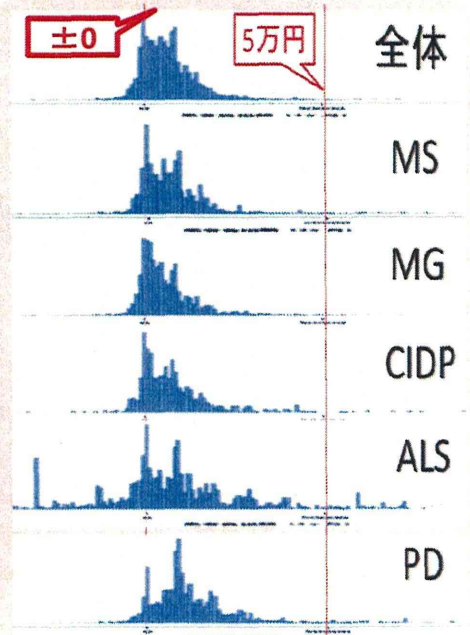
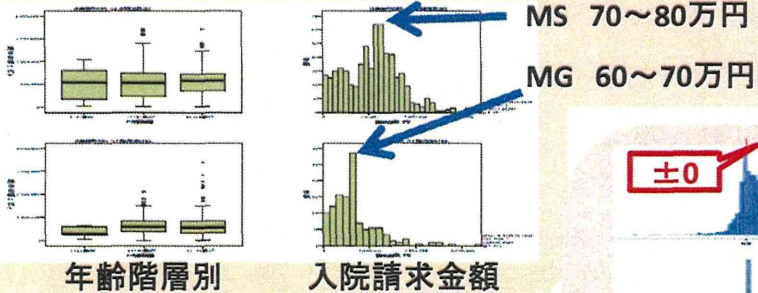
IVIg療法患者の医科・DPC入院の請求金額の比較



治療研究事業対象45特定疾患中の医療費順位 基金



基金 入院(医科) 請求金額ヒストグラム



社保データから推計した患者負担額(3ヶ月)の増減  
表1 第35回 原則

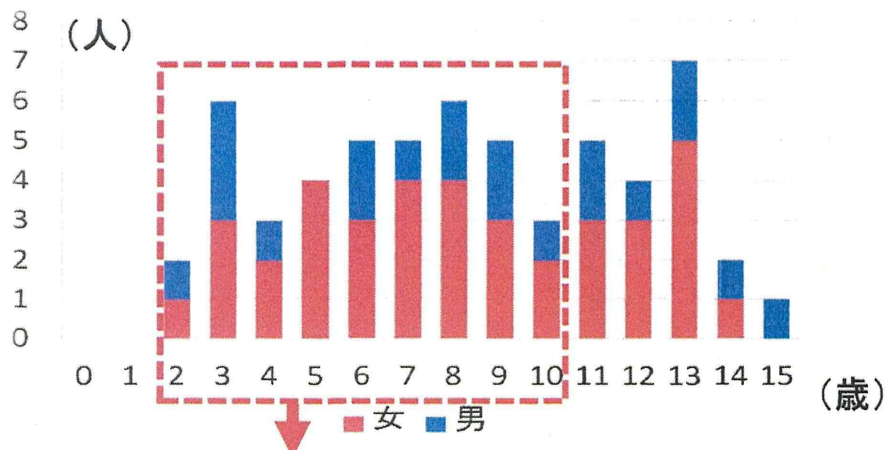
階層区分	年収の目安	患者負担額(3ヶ月)		
		一般	高額かつ長期	人工呼吸器等装着者
低所得Ⅰ	～80万円	2500円	2500円	1000円
低所得Ⅱ	80～160万円	5000円	5000円	1000円
一般所得Ⅰ	160～370万円	10000円	5000円	1000円
一般所得Ⅱ	370～810万円	20000円	10000円	1000円
一定所得以上	810万円～	30000円	20000円	1000円

※「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

階層区分	現行制度での自己負担額(円)		厚労省案での自己負担額(円)		厚労省案になった場合の自己負担変化額(円)	
	中央値	平均値	中央値	平均値	中央値	平均値
MS	5,208	8,574	10,732	15,889	5,330	7,315
MG	3,914	6,299	10,000	12,547	4,100	6,248
CIDP	4,240	8,136	10,302	16,347	5,569	8,212
ALS	8,250	15,907	15,000	22,433	5,750	6,526
PD	3,326	7,372	15,000	19,853	9,172	12,481
全体	4,385	7,014	10,000	13,928	5,500	6,914

# 我が国の小児多発性硬化症(MS)と小児視神経脊髄炎(NMO)

小児MS患者の年齢分布と男女構成



年少  
小児MS

- 男:女=1:2
- けいれんが多い
- 皮質下白質病変が多い
- OCB陽性率は低かった

高頻度  
再発  
小児MS

- 性差を認めない
- 平均年齢は高い
- OCB陽性率が高い
- 後遺症との関連がない

視力障害  
後遺症  
小児MS

- 女性に多い
- ガドリニウム増強病変を認める
- 再発回数に関連がない
- 脊髄障害合併が多い

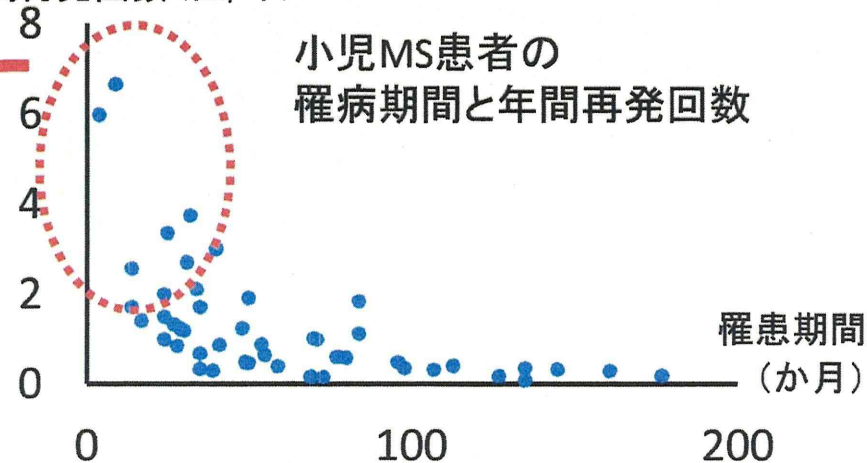
OCB:オリゴクローナルバンド

我が国の小児NMOの臨床像

	NMO	NMOSD		
		全例	LETM	ON
症例数	10	12	8	4
平均発症年齢(歳)	9.5	9	9	8.5
男:女	2:8	6:6	5:3	1:3
平均罹病期間(年)	6.3	2.7	2.3	3.4
初発時 症状 (%)	視神経症状	30	33	0
	脊髄症状	40	67	100
	視神経+脊髄症状	30	0	0
脊髄長大病変あり (%)	90	73	100	0
NMO-IgG 陽性 (%)	50 (3/6例)	全例 未検査	全例 未検査	全例 未検査
再発有り (%)	90	8	0	25
重度視力障害後遺症 (%)	40	0	0	0

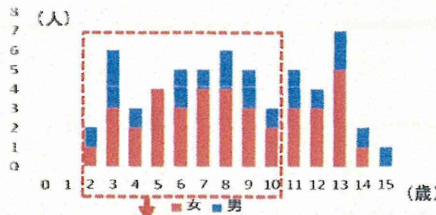
NMOSD: NMO spectrum disease,  
LETM: longitudinal extensive transverse myelitis, ON: optic neuritis

年間再発回数(回/年)



## 我が国の小児多発性硬化症(MS)と小児視神経脊髄炎(NMO)

小児MS患者の年齢分布と男女構成



年少  
小児MS

- ・ 男:女=1:2
- ・ けいれんが多い
- ・ 皮質下白質病変が多い
- ・ OCB陽性率は低かった

高頻度  
再発  
小児MS

- ・ 性差を認めない
- ・ 平均年齢は高い
- ・ OCB陽性率が高い
- ・ 後遺症との関連がない

視力障害  
後遺症  
小児MS

- ・ 女性に多い
- ・ ガドリニウム増強病変を認める
- ・ 再発回数に関連がない
- ・ 脊髄障害合併が多い

OCB:オリゴクローナルバンド

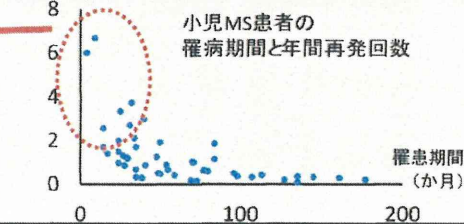
我が国の小児NMOの臨床像

	NMO	NMOSD		
		全例	LETM	ON
症例数	10	12	8	4
平均発症年齢(歳)	9.5	9	9	8.5
男:女	2.8	6:6	5:3	1:3
平均罹病期間(年)	6.3	2.7	2.3	3.4
初発時 視神経症状 (%)	30	33	0	100
症状 脊髄症状 (%)	40	67	100	0
視神経+脊髄症状 (%)	30	0	0	0
脊髄長大病変あり (%)	90	73	100	0
NMO-IgG 陽性 (%)	50 (3/6例)	全例	全例	全例
再発あり (%)	90	8	0	25
重度視力障害後遺症 (%)	40	0	0	0

NMOSD: NMO spectrum disease,

LETM: longitudinal extensive transverse myelitis, ON: optic neuritis

年間再発回数(回/年)



小児MS患者の  
罹病期間と年間再発回数

### 解説

- 1) 我が国の10歳以下発症の小児MS患者は女性が多かった。
- 2) 年少小児MS患者はけいれんの出現頻度や皮質下白質病変の頻度が高く、髄液OCB陽性率は低かった。
- 3) 我が国の小児MSは発症初期に再発頻度が高く、罹病期間に従い低下する傾向を認めた。
- 4) 小児MSの高頻度再発と後遺症との関連は明らかでなかった。
- 5) 視力障害を残す小児MSは、多巣性で局所性に強い炎症を示し、少ない回数で後遺症を残すことが予想された。
- 6) 小児NMO10例中8例が女兒、平均発症年齢は9.5歳であった。90%に再発を認め、40%に重度視力障害を残した。
- 7) 小児NMOSD12例に8例の単相性LETMを認め、その臨床的特徴はNMOと異なっていた。

## 全国疫学調査による NMO 患者の疫学像

・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。

・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。

・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。

・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。

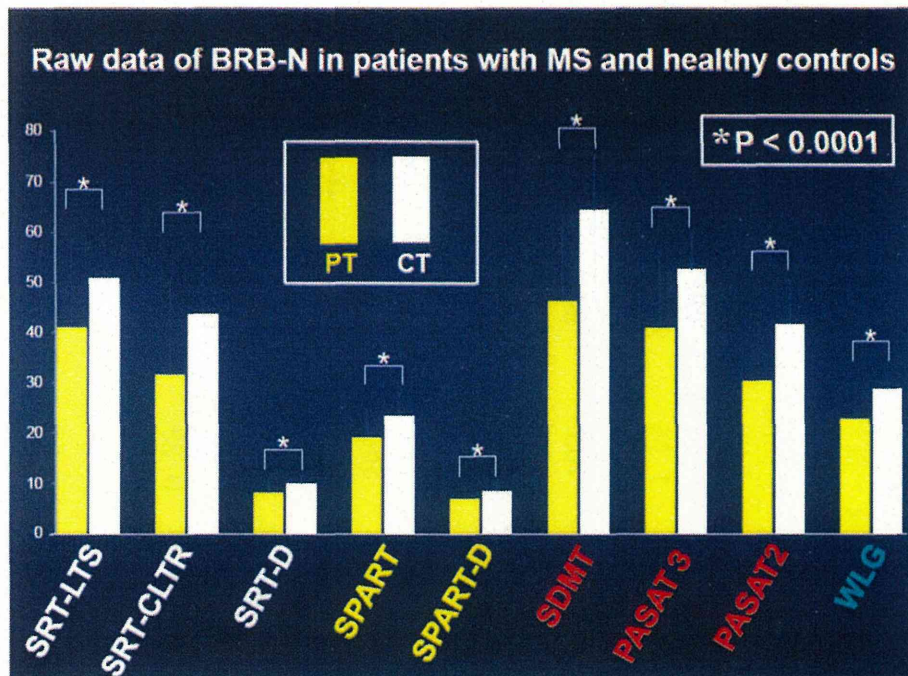
・地域差は、③を除きやや西日本に多い傾向であり、さらに5ブロックに分けた推計では、①は中部・近畿地方に多く北に少ない、②は北海道・東北に多く、関東・甲信越に少ない、③は南に多く北に少ない、④は中国・四国に多く北海道・東北に少ない傾向を示した。

表. 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

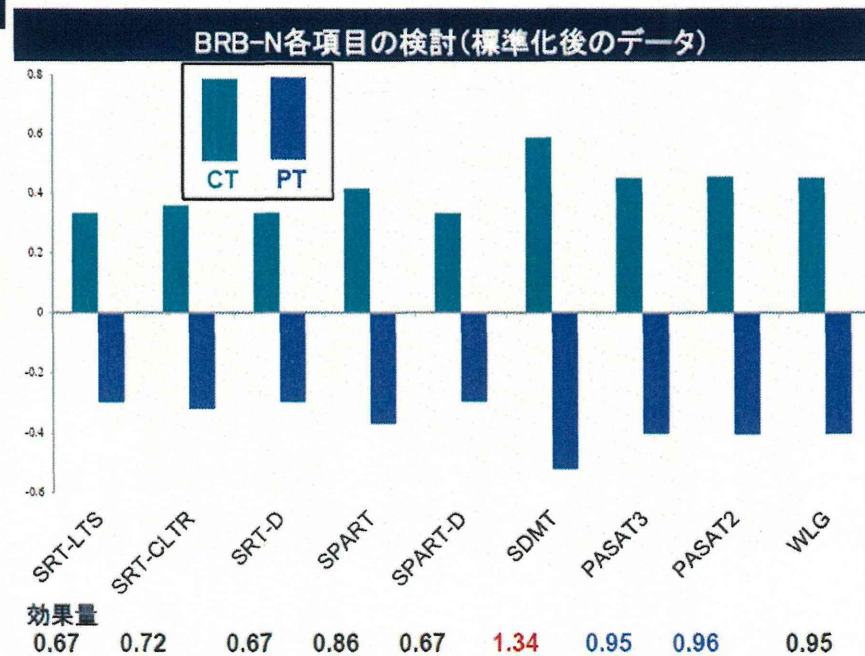


## 3年間のまとめ ー日本人MS患者における高次脳機能調査ー



全国18施設にて、MS患者184名・健常者163名を対象に、日本人MS患者における高次脳機能を行った。神経心理学的簡易反復検査法(Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests: BRB-N)における9項目すべてで、MS患者のスコアは健常者において低下していた。

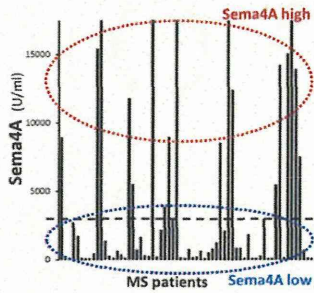
特に、SDMTやPASATといった、注意・集中・情報処理などを評価する項目での低下が目立った。



## 多発性硬化症(MS)の治療選択バイオマーカーとしてのSema4A

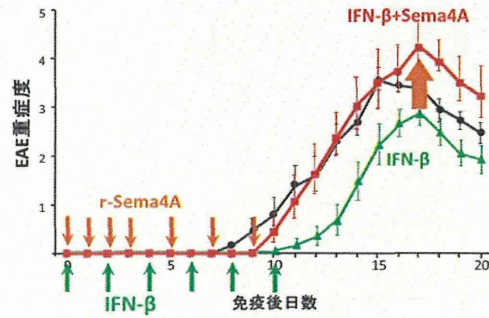
A.

- MS患者の一部は血清Sema4Aが著明高値
- Sema4A高値MS患者の多くはIFN- $\beta$ 治療抵抗性



B.

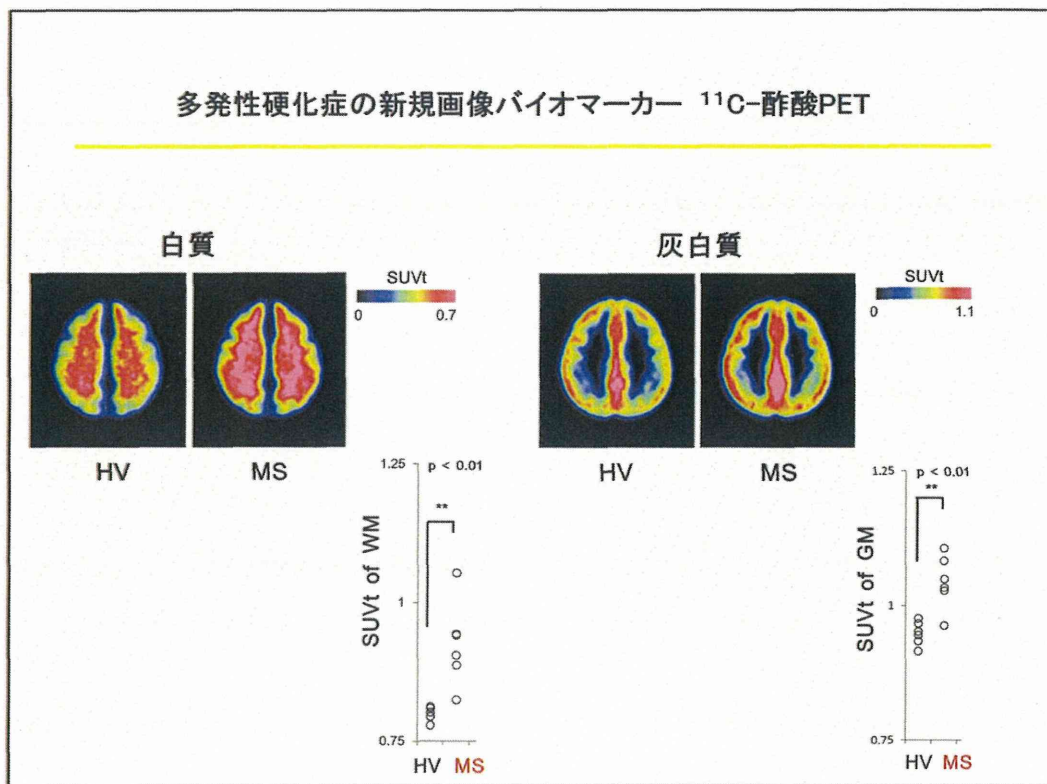
MSモデル動物EAEにおいても  
Sema4AはIFN- $\beta$ 治療効果を阻害する



## 解説

- A. 一部のMS患者は血清Sema4Aが著明高値であり、高値患者の多くがIFN- $\beta$ 治療抵抗性である。
- B. EAEにおいてIFN- $\beta$ 治療で症状が改善するが、リコンビナントSema4Aを加えるとIFN- $\beta$ 治療効果が阻害される。  
ヒトMSでのIFN- $\beta$ 治療抵抗性がモデル動物でも確認された。

多発性硬化症の新規画像バイオマーカー  $^{11}\text{C}$ -酢酸PET



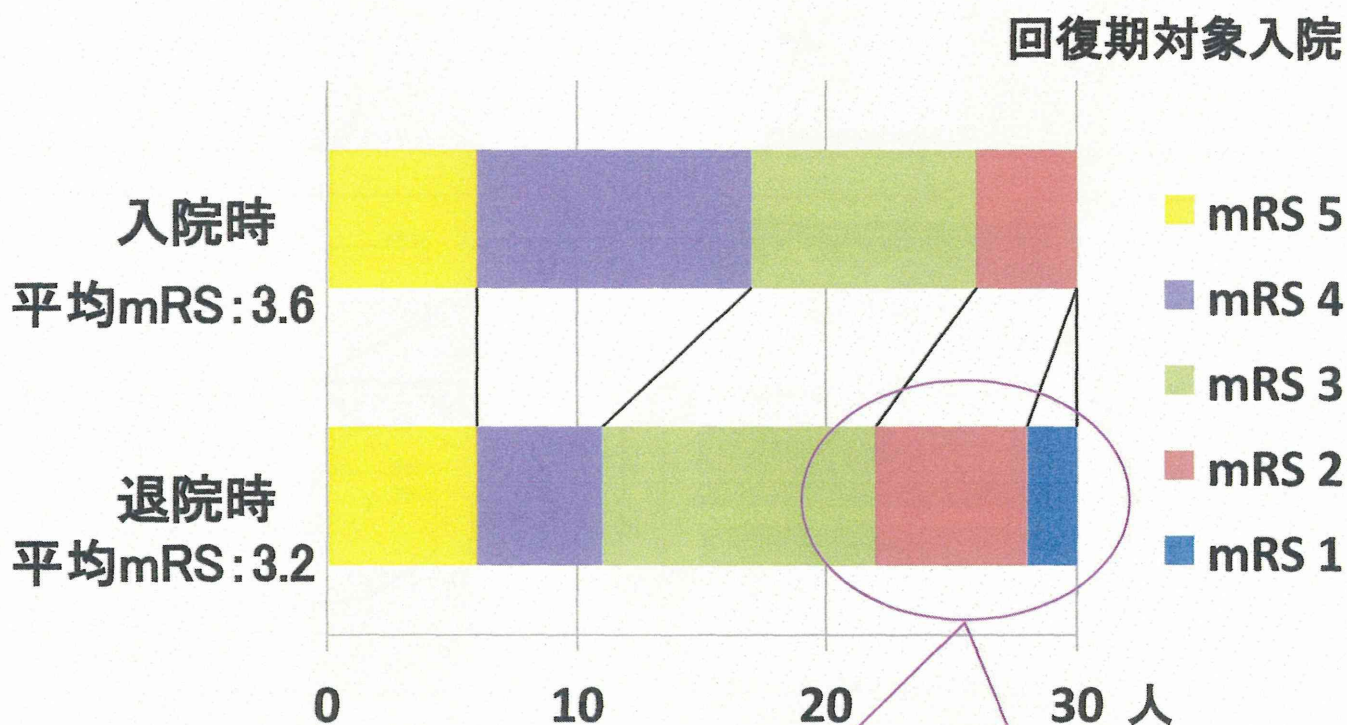
## 解説

1. 酢酸はCNSにおいてアストロサイトで主に代謝される。
2. MS脳において有意にSUVが増加している(アストロサイト活性亢進)。活性亢進は白質、灰白質ともに認められる。
3.  $^{11}\text{C}$ -酢酸の取り込みはMRI画像上の病巣数に相関する。
4.  $^{11}\text{C}$ -酢酸 PET はMSの診断補助法として有用である。

# 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) に対して回復期リハビリテーションが有効である

広島市総合リハビリテーションセンター 郡山達男

## 入院時・退院時の自立度 (mRS)



回復期リハビリテーションにより  
自立度の高い患者が増加した

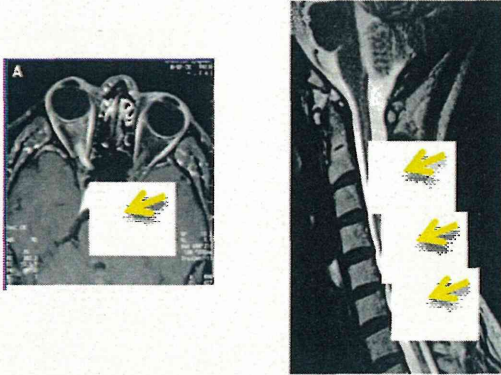
### 解説

1. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の患者に対して回復期リハビリテーション (リハビリ) を実施することにより、入院時に比べて退院時は自立度において、通常の活動・仕事が可能 (mRS1) および介助が必要ない (mRS2) 患者の増加や機能・能力の改善を認め、回復期リハビリはMS・NMOともに有効であった。
2. 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障害度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。

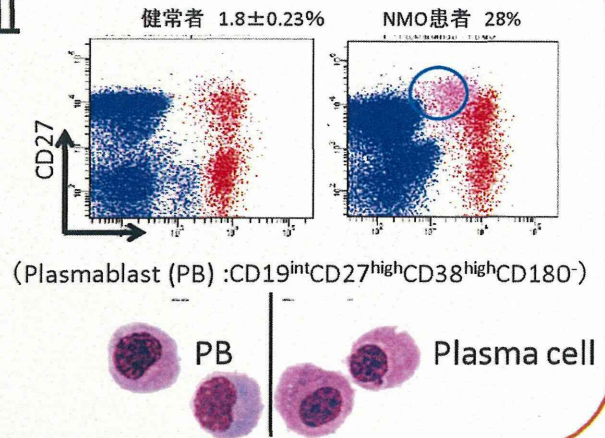
# 難治性 Neuromyelitis Optica に対する抗 IL-6 受容体抗体

## Tocilizumab の臨床的・免疫学的検討

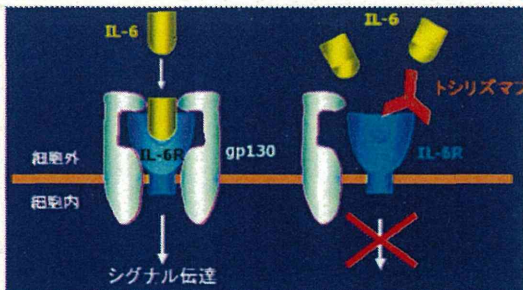
I



II

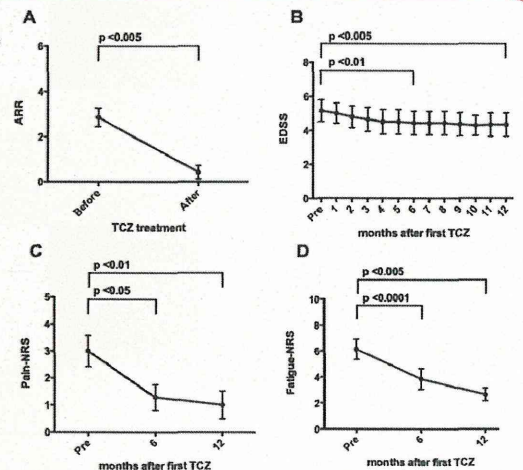


III



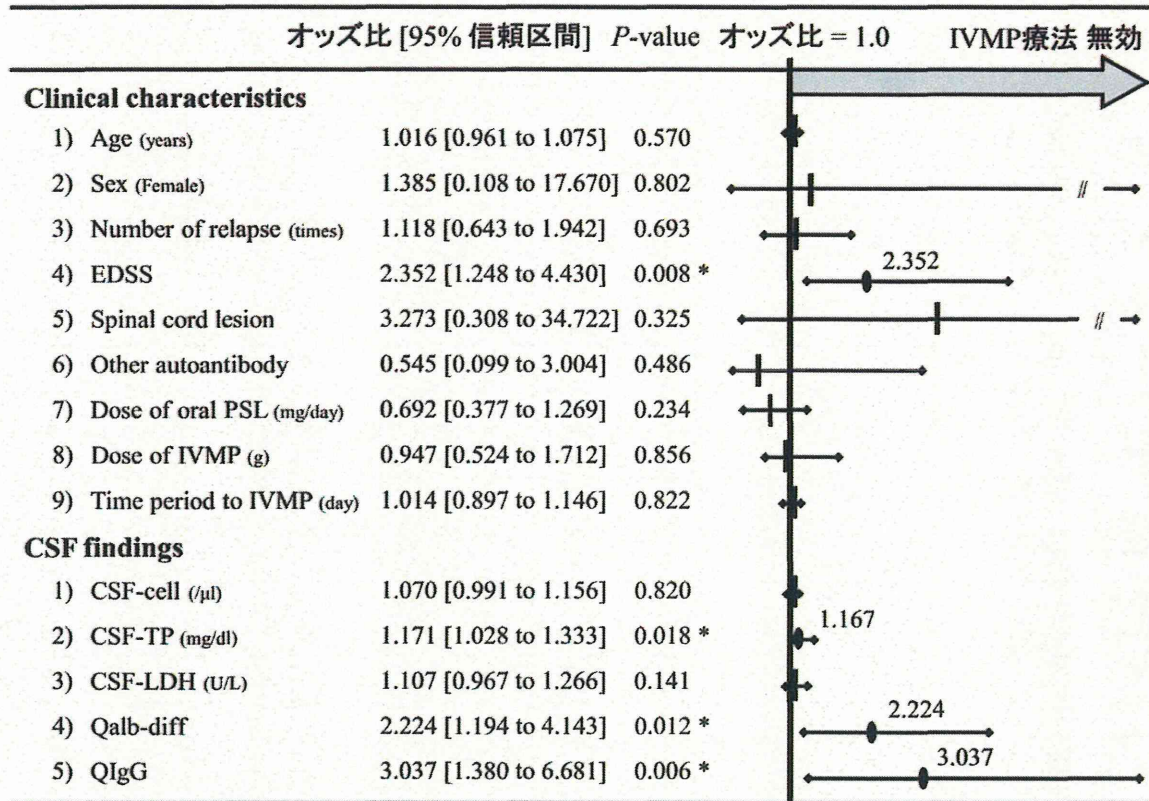
視神経脊髄炎におけるトシリズマブの安全性と有効性に関する多施設共同研究 (UMIN00007866)

IV



- I 再発抑制治療や疼痛に対する治療抵抗性の視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica; NMO)患者が問題となっている
- II NMO 疾患特異的なマーカーである抗 AQP 4 抗体の産生細胞として Plasmablast(PB)を同定した (Chihara *et al.*, PNAS, 2011)
- III 関節リウマチ等で使用されている抗 IL-6 抗体トシリズマブ(TCZ)を用いた臨床研究を行い、NMO 難治例 8 名に対し 1 年以上の投与をおこなった
- IV 年間再発率 (ARR)、総合障害度評価尺度 (EDSS) の低下に加え、痛みと疲労の評価尺度 (Pain-NRS, Fatigue-NRS) が低下し、TCZ の有効性が証明された

## 「Neuromyelitis optica に対するステロイドパルス療法の治療効果の予測」



## 解説

・NMO 増悪期に対する IVMP 療法の治療効果の予測因子に関する検討した(n=24).

・EDSS, CSF-TP, Qalb-diff, QIgG の 4 項目が, IVMP 無効と有意に関連した

(上図, 単変量ロジスティック解析)

・IVMP 無効を予測するオッズ比は, QIgG が最も高値であった.

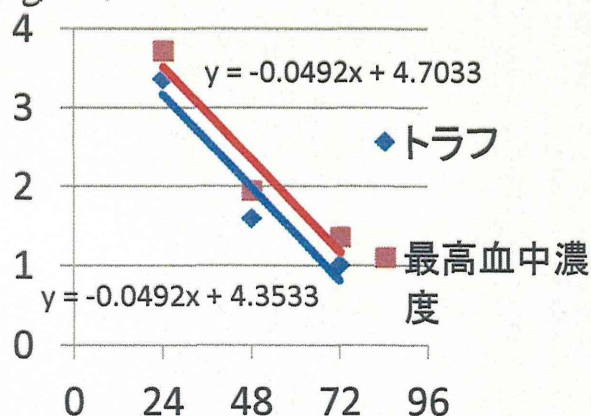
・QIgG は, IVMP 治療効果の予測因子として有用な指標である.

## Abbreviations

EDSS: Expanded Disability Status Scale of Kurtzke, PSL: prednisolone, IVMP: high-dose intravenous methylprednisolone, CSF: cerebrospinal-fluid, CSF-TP: CSF-total protein, CSF-LDH: CSF-Lactate Dehydrogenase, Qalb-diff: difference of quotient of CSF/serum albumin  $\times 10^3$  from the upper-limit, QIgG: Quotient of CSF/serum IgG  $\times 10^3$ , \* Statistical significance with  $P < 0.05$

## 多発性硬化症患者にリンパ球低下による中止を避け、フィンゴリモド治療を継続するための方法

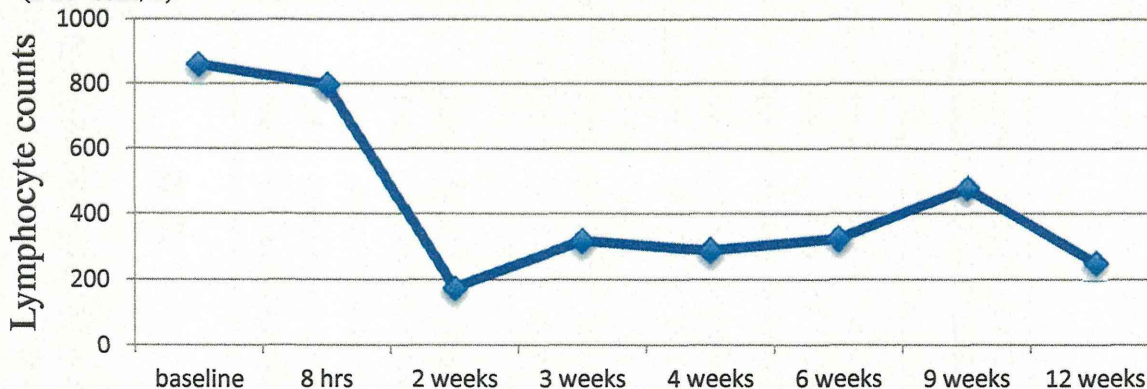
Blood concentration  
(ng/mL)



administration interval (hours)

Fingolimod  
mg/7 days

(x 10<sup>6</sup> cells/L)



1. 治療開始4-6週後の平衡状態後の最高・トラフ血中濃度は、連日から3日に1回内服までの範囲で直線的に相関する(左図)。
2. 平衡状態に達する前にリンパ球数が200以下になるようなら、休薬日を設けることでリンパ球数は回復する(右図)。
3. リンパ球減少による治療中断や中止のリスクを避けられる。

H24 年度

多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産に伴う

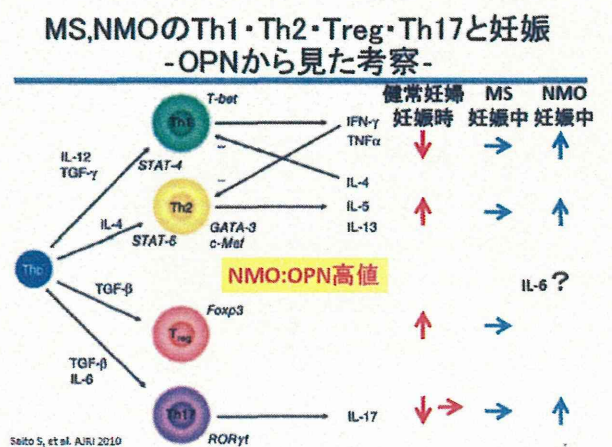
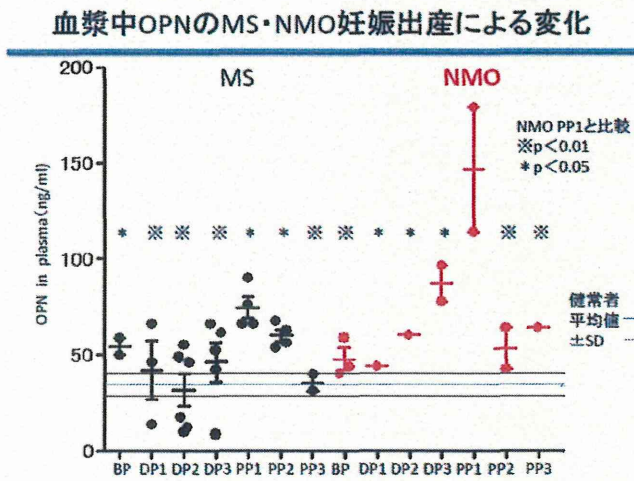
末梢血リンパ球表面マーカーの検討

東京女子医科大学神経内科 清水優子

目的：視神経脊髄炎（NMO）では、多発性硬化症（MS）よりも出産後早期の再発リスクが高いことが近年報告されている。前年度、我々は血漿 OPN が疾患活動性マーカーとして有用であることを発表した。なぜ NMO では MS よりも妊娠・出産に伴う再発リスクが高いのか、その免疫学的機序を解明するため血漿 OPN を用い検討した。

結果：血漿中 OPN は MS、NMO ともに再発リスクの高い出産後3カ月の早期に高値を示し、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（左図）。

結論：NMO では血漿中 OPN が妊娠中も高値を呈し、出産後早期に最も高値であることから、Th1、Th17 の亢進が是正されていない可能性が示唆された（右図）。NMO ではより一層、妊娠前の病勢の安定化に留意しなくてはならない。





## 多発性硬化症,視神経脊髄炎患者の血漿中 OSTEOPONTIN の検討

東京女子医科大学 神経内科 清水優子

目的：osteopontin (OPN) は Th1 反応に促進的に作用する炎症性サイトカインの一つでマクロファージ、活性化 T 細胞、腫瘍細胞に発現し、癌や肉芽腫性疾患の病勢マーカーである。日本人 MS、NMO の血漿中 OPN が疾患活動性・治療効果のマーカーとして有用か検討した。

結果：血漿中 OPN は、健常者と比較し MS、NMO いずれも有意に高値で、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 (図 1)。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 (図 2)。MS、NMO ともに EDSS と血漿中 OPN に有意な正の相関が認められた (図 3)

結論：血漿中 OPN は、MS、NMO の疾患活動性、治療効果、障害度のマーカーとして有用性である。

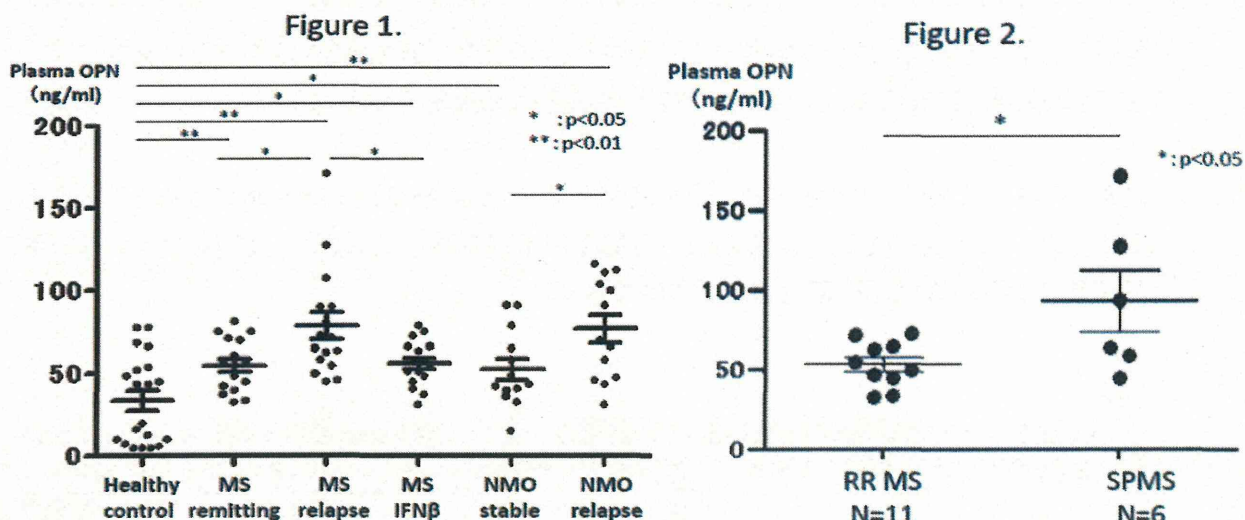
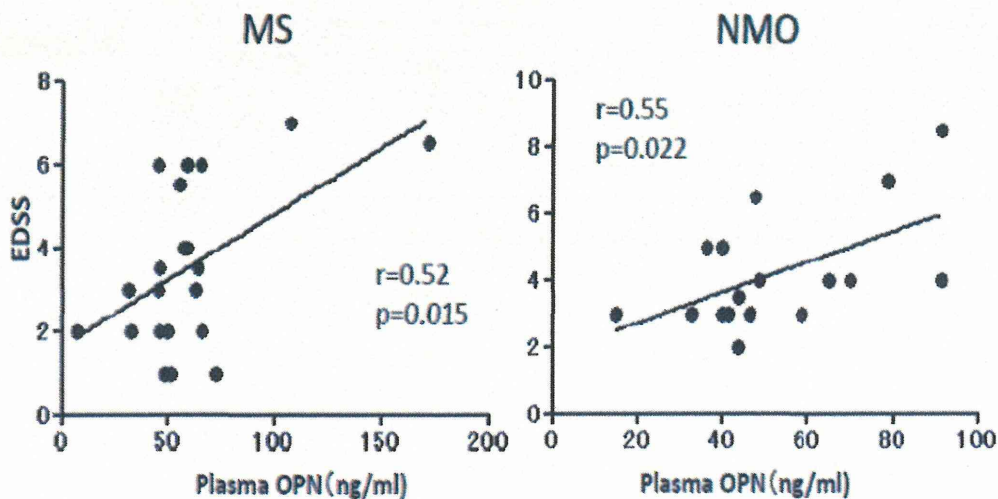


Figure 3.



### 1. NMO病変の多様性(6つのタイプ)

Type 1: 補体の活性化と顆粒球の浸潤を伴う活動性のNMO病変

Type 2: 広範は組織破壊を伴うのう胞性病変

Type 3: 二次性ワーラー変性に類似した病変

Type 4: AQP4の選択的欠失のある病変

Type 5: アストロサイトのclasmatodendrosisを伴う活動性NMO病変

Type 6: アストロサイトの変性と一次性脱髄のある病変

(Misu et al, Acta Neuropathol 2013)

### 2. MOG抗体陽性NMOSDの特徴(AQP4抗体陽性例との相違)

1. 女性優位性なし

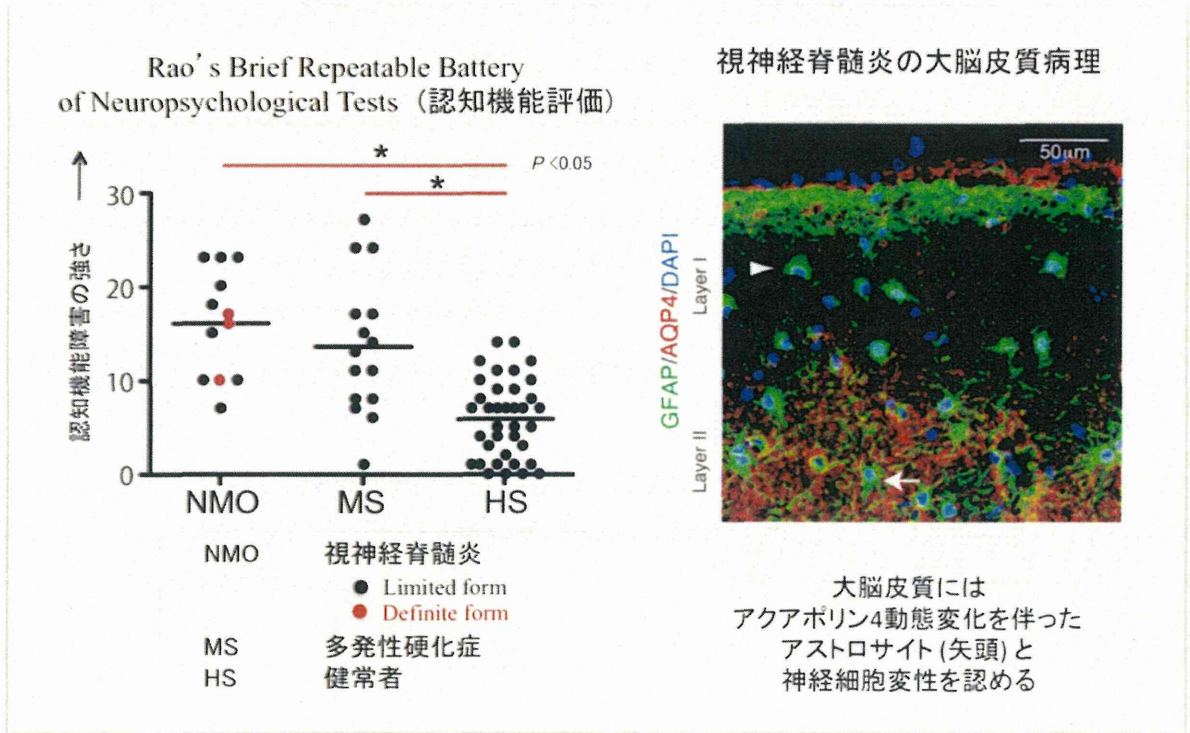
2. 視神経炎は両側性、脊髄炎は下部(腰仙髄)病変が多い

3. 単相性症例が半数を占め、予後が比較的良好

(Sato et al, Neurology, 2014)

1. NMOの詳細な病理学的検討により、典型的な活性化補体の沈着を伴うType 1病変の他、補体沈着がなくアストロサイトのアポトーシスと思われるType 5病変など多彩な病理が病変部位で生じていることがわかった。
2. 高感度で特異度の高いMOG抗体検査により、AQP4抗体陰性NMOSDの一部の症例にミエリン抗体であるMOG抗体陽性例があることがわかった。その臨床的特徴と共に病態の相違が注目される。

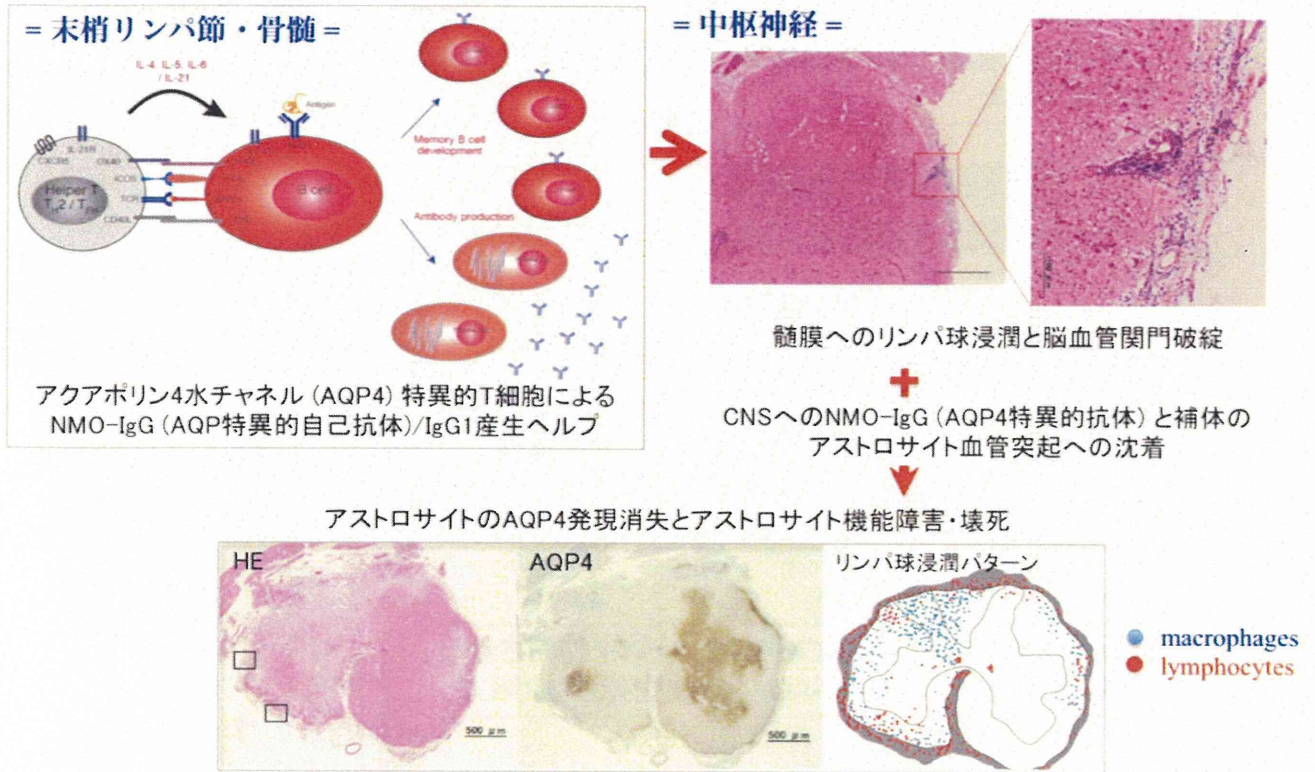
「視神経脊髄炎における認知機能障害と大脳皮質変性の解析」



解説

1. 視神経脊髄炎では認知機能障害が出現する
2. 視神経脊髄炎では皮質性脱髄を認めないが、アクアポリン 4 動態変化を伴った大脳皮質神経変性を認める

「中枢神経系自己免疫疾患における髄膜形態からみた  
自己免疫病態形成メカニズム野解析」



解説

1. 視神経脊髄炎ではアクアポリン 4 水チャネル発現消失を認める
2. 視神経脊髄炎では髄膜のリンパ球浸潤を認めるが、異所性リンパ濾胞構造を持たない