

201415109A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業)

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・
治療アルゴリズムの確立に関する研究

平成 26 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 真

平成 27 年(2015)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの 確立に関する研究	3
---	---

金沢医科大学・神経内科

松井 真

II. 分担研究報告

神経免疫疾患担当グループ別研究

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成	17
----------------------------------	----

九州大学・神経内科

吉良 潤一、他

2. 重症筋無力症及び封入体筋炎の重症度分類の提案	21
---------------------------	----

金沢大学・保健管理センター

吉川 弘明、他

3. ギラン・バレー症候群および類縁疾患の診断基準、重症度分類	39
---------------------------------	----

近畿大学・神経内科

楠 進、他

4. エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズム の確立に向けて：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー	45
---	----

名古屋大学・神経内科

祖父江 元、他

5. エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズム の確立：クロウ・深瀬症候群・中枢末梢連合脱髄症	47
--	----

千葉大学・神経内科

桑原 聡、他

6. その他の神経免疫疾患	53
---------------	----

名古屋大学・環境医学研究所
錫村 明生、他

重症筋無力症

7. 重症筋無力症の臨床調査個人票データの解析	57
-------------------------	----

金沢大学・保健管理センター
吉川 弘明、他

多発性硬化症／視神経脊髄炎 臨床

8. 小児初回脱髄事象診断アルゴリズム作成について	63
---------------------------	----

九州大学・小児科
原 寿郎、他

9. 日本人 MS 患者への Natalizumab 治療における PML リスクと体重当たり 投与法の提案	66
---	----

NHO 宇多野病院多発性硬化症センター
田中 正美、他

10. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索	68
---------------------------------------	----

東京医科歯科大学・脳神経病態学
横田 隆徳、他

11. 視神経脊髄炎と多発性硬化症における神経変性機構の解析	72
--------------------------------	----

新潟大学・神経内科
西澤 正豊、他

12. 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・ 神経病理学的研究	74
--	----

九州大学・神経内科
吉良 潤一、他

13. 中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination,CCPD) の 二つの亜型：全国臨床疫学調査最終成績	77
--	----

九州大学・神経内科
吉良 潤一、他

多発性硬化症／視神経脊髄炎 病態

14. ヒト単球のサイトカイン制御におけるインターフェロニングナル経路の蛋白
翻訳後修飾に関する研究 80
北海道医療センター・臨床研究部
新野 正明、他
15. 視神経脊髄炎におけるアクアポリン4チロシンリン酸化反応の影響 82
藤田保健衛生大学・脳神経内科
武藤 多津郎、他
16. 抗MOG抗体陽性症例の臨床、画像及び検査所見の特徴 84
東北大学・多発性硬化症治療学
藤原 一男、他
17. 日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討 86
東京女子医科大学・神経内科
清水 優子、他
18. 多発性硬化症の治療選択バイオマーカーとしての血清Sema4Aの検討 88
大阪大学・神経内科
中辻 裕司、他
19. 免疫沈降アッセイ系による抗synapsin 1a抗体の検討 91
杏林大学・神経内科
千葉 厚郎、他
- 脳炎・硬膜炎
20. 抗NMDAR脳炎における髄液バイオマーカーの探索 93
岐阜大学・神経内科老年学
犬塚 貴、他
21. 抗NMDAR抗体の受容体結合特性と臨床的特徴についての検討 95
金沢医科大学・神経内科
松井 真、他

22. Bickerstaff 脳幹脳炎の誘発電位による早期診断	97
帝京大学・神経内科	
園生 雅弘、他	

23. ANCA 陽性肥厚性硬膜炎に対する少量メトトレキサート併用療法の 有用性と展望	99
信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科	
池田 修一、他	

24. 免疫介在性肥厚性硬膜炎の原因とその位置づけ	101
新潟大学・神経内科	
西澤 正豊、他	

免疫性ニューロパチー

25. QT 延長がある急性期 Guillain-Barré 症候群では、球麻痺により気管挿管を来し やすい	103
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科	
野村 恭一、他	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
総括研究報告書

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・
治療アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者 松井 真 金沢医科大学医学部神経内科学 教授

【研究要旨】

本研究班は、政策研究事業発足の第一年目にあたり、従来の実用化研究と政策研究が混淆した総合研究班ともいうべき研究形態とは異なることから、その方向性を確定するための試金石とも言うべき年であった。その結果、新規に制定された「難病の患者に対する医療等に関する法律」に関連した制度整備のための神経免疫疾患に関する資料作成と情報提供を疾患概要としてまとめた。さらに、多くの神経免疫疾患に関して実用化研究を遂行する複数の厚生労働省班会議との有機的な連携を構築する役割を、合同班会議開催という形で実現することができ、初年度としての目的はある程度達成できたと判断している。以下、多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）、ギラン・バレー症候群（GBS）、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）、多単性運動ニューロパチー（MMN）、クロウ・深瀬症候群、および他の神経免疫疾患等についての研究成果を記載する。

国内で当面運用する目的で多発性硬化症・視神経脊髄炎の診断基準と重症度分類を策定した。重症筋無力症の診断基準は従来のものをそのまま使用し、その重症度分類については使用すべき基準についての資料を整理した。一方、封入体筋炎についての従来資料は十分ではなく、診断基準案を作成するとともに重症度分類の策定を行った。ギラン・バレー症候群の疾患概要を改訂するとともに、ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準を提示した。慢性炎症性脱髄性多発神経炎については、亜型の治療反応性や予後・重症度分類を確定するための前向きコホート研究の準備を開始した。クロウ・深瀬症候群の最新の情報を取り入れた疾患概要を作成し、またその診断基準を提唱した。新たな神経免疫疾患として肥厚性硬膜炎を対象とし、その疾患概要の作成と診断基準案を作成したが、重症度分類作成には至らなかった。HTLV-I 関連脊髄症についての診断基準は確定したものがあがるが、重症度分類は納の運動障害度が優れていることを再確認した。

研究分担者

池田修一（信州大学医学部内科学 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科）、萩野美恵子（北里大学医学部神経内科学）、梶 龍兒（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部臨床神経科学分野）、神田隆（山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学）、吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）、楠 進（近畿大学医学部神経内科）、久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター）、桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科）、清水 潤（東京大学医学部附属病院神経内科）、清水優子（東京女子医科大学神経内科）、鈴木則宏（慶應義塾大学医学部神経内科）、錫村明生（名古屋大学環境医学研究所神経免疫学）、園生雅弘（帝京大学医学部神経内科）、祖父江元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学）、田中正美（国立病院機構宇多野病院神経内科）、中辻裕司（大阪大学大学院医学系研究科神経内科学）、新野正明（国立病院機構北海道医療センター臨床研究部）、西澤正豊（新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学）、野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）、原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学）、藤原一男（東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座）、松尾秀徳（国立病院機構長崎川棚病院臨床研究部）、横田隆徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学）、本村政勝（長崎総合科学大学電気電子工学科医療工学コース）、山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部）、吉川弘明（金沢大学保健管理センター）、渡邊 修（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科老年病学）

研究協力者

犬塚 貴（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野）、大原義朗（金沢医科大学医学部微生物学）、海田賢一（防衛医科大学校内科学講座3神経内科）、川口直樹（同和会神経研究所）、栗山長門（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）、高 昌星（信州大学医学部保健学科生体情報検査学）、郡山達男（広島市立リハビリテーション病院）、斎田孝彦（多発性硬化症治療研究所）、玉腰暁子（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）、千葉厚郎（杏林大学医学部神経内科）、富岳 亮（金沢医科大学医学部神経内科学）、中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科）、野村芳子（瀬川小児神経学クリニック）、武藤多津郎（藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門）、米田 誠（福井県立大看護福祉学部）

A. 研究目的

本研究は、難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」で長年にわたって行われて来た研究のうち、8主要疾患については早期診断基準の策定、重症度分類や判定基準を客観的に示すことにより個々の患者の社会的ニーズに応じた医療行為や社会資源の効率的な利用に寄与すること、さらには治療アルゴリズムを確立することによって標準的な治療水準を高めるとともに、個々の患者の病態に応じた治療手段を選択することができるような医療体制の改善を包括的に行うことを目的として構築した。その対象疾患が免疫異常の関与した神経免疫疾患である

ために、早期診断、重症度、治療選択基準のいずれもが、免疫異常や標的組織破壊といったバイオマーカー（研究室レベルでの研究）が大きく判断に寄与する可能性が指摘できる。すなわち、従来の疾患原因の追究や治療法の新たな開発に重点を置いていた研究形態の疫学研究部分をさらに発展させ、臨床的な有用性に焦点を絞った研究室レベルでの研究成果と、実際の患者予後やQOLに直結する臨床データを直結させ、しかも経時的にその研究成果の社会への貢献度が追えるような研究を行なう。この目的のためには縦断的な研究が不可欠であるため、患者登録システムを構築する必要があるが、カバーする疾患が多岐にわたるため、領域担当幹事を6名指名し、リーダーとしてグループ内で意見を調整しながら具体的かつ主体的に調査研究を進めることとした。

平成26年度は各疾患の重症度分類を従来の疫学調査成果に基づいて完成させ、患者登録データの選択に役立つ臨床情報を得ることを主たるテーマに据えた。さらに多発性硬化症では、2010版以来のガイドライン改訂に着手することとした。

B. 研究方法、および研究成果

まず、研究全般を通じて、倫理面への配慮については以下のように取り扱った。

本研究は主として疫学的研究を中心とし、必要に応じてバイオマーカーの測定を行なう幾つかのプロジェクトが存在する。しかし、前者の面からは、本年度は全国疫学調査を行なっておらず、各研究者の所属する施設の倫理規定に従って行なわれた。また、動物実験や遺伝子関連の研究は対象としておらず、この面からの倫理的問題は本来生じ得ないものと判断した。一方、バイオマーカーの測定等については、患者の臨床検査結果や試

料を使用するすべての臨床研究において、各施設の倫理委員会の承認後に十分なインフォームドコンセントを得て行なわれた。以下、グループごとに記載する。

多発性硬化症等（吉良幹事）：本グループでは、多発性硬化症（MS）、視神経脊髄炎（NMO）、Baló病、アトピー性脊髄炎等の中枢神経疾患を調査対象としている。まず MS/NMO において、当面使用すべき診断基準と重症度分類を従来の疫学調査等の結果をもとに完成させた（吉良、松井、荻野、清水優子、錫村、田中、中辻、西澤、野村恭一、原、藤原、山村、大原、高、郡山、斎田、野村芳子、栗山、玉腰）。また、小児における初回の脱髄疾患について、最近の疾患概念を取り入れた診断アルゴリズム作成の必要性が明らかにされた（原）。さらに、MS と NMO の病態をより明らかにし、診断や予後推定に用いる指標の探索を目的として行なわれた研究では、MRI による視床を中心とした灰白質の萎縮が MS の特徴であり（横田）、実際の病理像を比較検討して、NMO では大脳皮質および灰白質に脱髄非依存性の病態が存在する可能性が明らかにされ（西澤）、脊髄長大病変の形成には虚血性の機序が関与することが示された（吉良）。一方、新規の MS 再発予防薬であるナタリズマブによる多巣性白質脳症の合併を予防するために、体重あたり投与法の提案がなされた（田中）。

MS の病態に関しては、単球に対してインターフェロンβは炎症惹起性に作用するものの、蛋白メチル化修飾に介入する薬剤を併用することで治療増悪例を予防できる可能性が指摘された（新野）。血清セマフォリン 4A 高値の MS 患者はインターフェロンβ以外の治療を選択すべきである

ことが明らかにされ（中辻）、血清レプチン値は MS/NMO 両者の疾患活動性指標として有用であることが示された（清水優子）。さらに、抗 synapsin 1a 抗体は、通常の MS とは異なる経過を示す一次進行型 MS のバイオマーカーとなる可能性が指摘された（千葉）。一方、NMO の患者血清はアクアポリン 4 (AQP4) のチロシンリン酸化を抑制し（武藤）、抗 MOG 抗体が抗 AQP4 抗体陰性の中枢神経脱髄疾患に関与している可能性が示唆された（藤原）。

なお、2010 版 MS 治療ガイドラインの改訂に着手し、Clinical Question の確定を行なった（松井）。

重症筋無力症等（吉川幹事）：本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患（MG その他）および炎症性筋疾患に加え、封入体筋炎を対象としている。本年度は MG の重症度分類を整理し、封入体筋炎の診断基準と重症度分類を策定した（吉川、清水潤、荻野、梶、清水優子、鈴木、錫村、園生、新野、野村恭一、原、松尾、本村、川口、郡山、野村芳子、栗山、玉腰、松井）。さらに、MG 臨床調査個人票をベースにした研究により、5 歳未満に 1 つの発症の集積があり、1:1.46 で女性に多く、アセチルコリン受容体抗体価と反復刺激誘発筋電図による漸減現象には有意な相関があることが明らかにされた（吉川、楠、吉良、松井）。

ギラン・バレー症候群／フィッシャー症候群等（楠幹事）：本グループでは、ギラン・バレー症候群、フィッシャー症候群およびビッカースタッフ脳幹脳炎等を対象としている。三者について疾患概要をまとめた（楠、荻野、海田、梶、神田、

桑原、園生、祖父江、千葉、野村、池田、清水優子、原、松尾、横田、野村芳子、武藤、栗山、玉腰、松井）。また、ギラン・バレー症候群では、心電図の QT 時間延長がある場合に球麻痺が起こりやすい事実が指摘された（野村恭一）。さらに、ビッカースタッフ脳幹脳炎の早期診断には、誘発電位を用いることが有用であることが示された（園生、清水潤、千葉、楠）。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎（CIDP）／多巣性運動ニューロパチー（MMN）（祖父江幹事）：本グループでは CIDP と MMN 等を対象としている。亜型の治療反応性や予後・重症度分類を確定するための前向きコホート研究の準備を開始した。

クロウ・深瀬症候群等（桑原幹事）：本グループでは、表記のほか、中枢末梢連合脱髄症や Isaacs 症候群を対象としている。クロウ・深瀬症候群および中枢末梢連合脱髄症の疾患概要と診断基準を提示した（桑原、吉良、祖父江、松井）。中枢末梢連合脱髄症の全国疫学調査結果によれば、インターフェロンβ治療の有効性は乏しいことが明らかにされた（吉良）。

その他の神経免疫疾患（錫村幹事）：本グループでは、HAM や自己免疫性脳炎・肥厚性硬膜炎などの炎症性中枢神経疾患を対象としている。HAM は他班との連携により重症度分類として納の基準が適切であることを再確認するに留め、肥厚性硬膜炎の疾患概要と診断基準を提案した（松井、池田、荻野、梶、神田、久保田、清水優子、鈴木、西澤、野村恭一、原、横田、渡邊、犬塚、中村、野村芳子、山野、米田、栗山、玉腰）。

抗 NMDAR 抗体陽性脳炎では、2 つのサブタイプ

に対する抗体と関連する臨床病態を解析した結果、抗NR2抗体陽性者に卵巣奇形種合併例が多いことが示された(松井)。一方、患者髄液ではIL-6などの炎症に関与するサイトカインの上昇は必ずしも認められず、他の疾患バイオマーカーの確立が必要であることが明らかにされた(犬塚)。さらに、ANCA関連肥厚性硬膜炎では、少量のメトトレキサートが有用であり(池田)、集学的免疫療法を考慮するべきであるとの指摘がなされた(西澤)。

C. 考察

MS/NMOについては、2004年に両者を区別せずに行なった全国調査を2017年度内には実施すべく、そのための臨床指標を確立することが急務である。この目的達成のためには、MRIや他の測定系バイオマーカーを用いた早期診断と重症度分類に寄与する指標の確立が必要であり、調査研究の対象患者数を増やして検査データ候補のリストアップを積極的に行なう必要がある。また、高次脳機能障害を対象としたMSの重症度分類を確立する必要がある。MS診療ガイドラインはH27年度中におおむね原稿を完成させ、早めに患者診療に寄与しなければならない。

MGの診断基準は新たなものが2014ガイドラインで提唱されているが、検討を加えた上で、H27年度中に、班としての正式な診断基準を提出する必要がある。

GBSやピッカースタッフ脳幹脳炎、CIDPやMMNについての早期診断基準や重症度分類の確定には、前向き共同研究が不可欠であり、実用化研究班との密な連携を要する。また、中枢末梢連合脱髄症の全国疫学調査結果によれば、いまだ40症例の集積であり、啓蒙を行なって患者の発掘

を行なうとともに、さらなる追跡調査を行なって疾患単位としての独自性があることを検証する必要がある。

従来大きくは注目されなかった、自己免疫性脳炎や肥厚性硬膜炎その他の疾患について、疾患概念を樹立して患者診療に役立てることは本班の本務の一つであり、重点を置くべき疾患を会議の中で討論しながら選定し、効率的に調査を行う必要がある。

D. 結論

政策研究班としての本研究班であるが、実用化研究班における研究成果があつてこそ本班の存在意義があることが、報告会での活発な討論から明らかになった。したがって、結論に替えて、平成27年1月21日から22日に東京の日本都市センターホテルで開催した合同班会議プログラムを補遺として掲載する。

E. 健康危険情報

特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

G. 知的所有権の出願・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

平成27年1月21日(水):1日目

12:30-12:35 :開会の挨拶ーエビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班 班長 松井 真

12:35-12:40:ご挨拶ー厚生労働省疾病対策課

12:40-14:00

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班 班会議
座長-松井 真

1	5分	演題名 氏名	エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班 概要説明 松井 真(金沢医科大学・神経内科)
2	10分	演題名 氏名	多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
3	20分	演題名 氏名	重症筋無力症および封入体筋炎の重症度分類の提案 ○吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)
4	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群および類縁疾患の診断基準、重症度分類 ○楠 進(近畿大学・神経内科)
5	10分	演題名 氏名	エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に向けて:慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー ○祖父江元(名古屋大学・神経内科)
6	15分	演題名 氏名	エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立:クロー・フカセ症候群・中枢末梢連合脱髄症 ○桑原 聡(千葉大学・神経内科)
7	10分	演題名 氏名	その他の神経免疫疾患 ○錫村明生(名古屋大学・環境医学研究所)

14:00-15:20

MSバンク班 班会議

座長-吉良潤一

8	5分	演題名 氏名	MS生体試料バンクを活用したアジア人特有の遺伝環境因子探索による病態解明研究班 概要説明 吉良潤一(九州大学・神経内科)
9	15分	演題名 氏名	全国多発性硬化症臨床情報・生体試料バンクの樹立と研究の方向性 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
10	10分	演題名 氏名	多発性硬化症／視神経脊髄炎患者の客観的・定量的QOL評価の試み 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○深浦彦彰(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
11	10分	演題名 氏名	多発性硬化症・視神経脊髄炎の全ゲノム関連解析の成績と今後の研究の方向性 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○松下拓也(九州大学・神経治療学)
12	10分	演題名 氏名	プロテオグリカン糖鎖合成酵素の遺伝子多型と多発性硬化症の関連 楠 進(近畿大学・神経内科)、○西郷和真(近畿大学・神経内科)
13	10分	演題名 氏名	脊髄炎を呈する炎症性中枢神経疾患のT細胞サブセットの解析と遺伝的背景の解析:現状と今後の展開 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○宋 子夜(九州大学・神経内科)
14	10分	演題名 氏名	多発性硬化症・視神経脊髄炎の体液中miRNAの発現解析研究 今後の研究の方向性 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○八木洋輔(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
15	10分	演題名 氏名	二次性進行型多発性硬化症患者血清の抗BBB構成内皮細胞抗体が認識する標的抗原:プロテオーム解析を用いた検索 神田 隆(山口大学・神経内科)、○西原秀昭(山口大学・神経内科)

15:20-15:30 休憩

15:30-16:10

MS/NMO関連班会議

座長-山村 隆

16	5分	演題名 氏名	ドラッグ・リポジショニングによるNMOの治療薬開発に関する研究班およびSPMSに対する革新的な医薬品の開発を促進させる研究班 概要説明 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
17	10分	演題名 氏名	再発寛解型多発性硬化症における抗IL-6受容体抗体トシリズマブ治療の効果発現機序の検討 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○中村雅一(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
18	10分	演題名 氏名	動物モデルを用いた多発性硬化症の病態多様性に関する研究 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○大木伸司(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
19	5分	演題名 氏名	NMO動物モデル作成によるテーラーメイド治療の確立研究班 概要説明 中辻裕司(大阪大学・神経内科)
20	10分	演題名 氏名	NMO動物モデルの改良を目指して 熊ノ郷淳(大阪大学・呼吸器免疫アレルギー内科)、○奥野龍禎(大阪大学・神経内科)

16:10-16:45

全国調査とレジストリー

座長-桑原 聡

21	5分	演題名 氏名	クロー・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築研究班 概要説明 桑原 聡(千葉大学・神経内科)、○三澤園子(千葉大学・神経内科)
22	10分	演題名 氏名	クロー・フカセ症候群の全国調査と症例登録システム構築 桑原 聡(千葉大学・神経内科)、○三澤園子(千葉大学・神経内科)
23	10分	演題名 氏名	HAM患者レジストリ「HAMねっと」を活用した経年的前向き調査の概要報告 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、○八木下尚子(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
24	10分	演題名 氏名	重症筋無力症の臨床調査個人票データの解析 ○吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)

16:45-18:45 エビデンス班 一般演題(1)

16:45-17:15

MS/NMO臨床

座長-西澤正豊

25	10分	演題名 氏名	小児初回脱髄事象診断アルゴリズム作成について 原 寿郎(九州大学・小児科)、○石崎義人(九州大学・小児科)
26	10分	演題名 氏名	日本人MS患者へのNatalizumab治療におけるPMLリスクと体重当たり投与法の提案 ○田中正美(NHO宇多野病院多発性硬化症センター)
27	10分	演題名 氏名	多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○三條伸夫(東京医科歯科大学・脳神経病態学)

17:15-17:45

MS/NMO病理その他

座長-田中正美

28	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎と多発性硬化症における神経変性機構の解析 西澤正豊(新潟大学・神経内科)、○河内 泉(新潟大学・神経内科)
29	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○林田翔太郎(九州大学・神経内科)
30	10分	演題名 氏名	中枢末梢連合脱髄症(Combined Central and Peripheral Demyelination,CCPD)の二つの亜型:全国臨床疫学調査最終成績 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○緒方英紀(九州大学・神経内科)

17:45-18:15

MS/NMO免疫病態

座長-中辻裕司

31	10分	演題名 氏名	ヒト単球のサイトカイン制御におけるインターフェロングシグナル経路の翻訳後修飾に関する研究 新野正明(北海道医療センター・臨床研究部)、○宮崎雄生(北海道医療センター・臨床研究部)
32	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎におけるアクアポリン4チロシンリン酸化反応の影響 武藤多津郎(藤田保健衛生大学・脳神経内科)、○朝倉邦彦(藤田保健衛生大学・脳神経内科)
33	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性症例の臨床、画像及び検査所見の特徴 藤原一男(東北大学・多発性硬化症治療学)、○サトウ ダグラス カズトシ(東北大学・神経内科)

18:15-18:45

MS/NMOバイオマーカー

座長-藤原一男

34	10分	演題名 氏名	日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討 ○清水優子(東京女子医科大学・神経内科)
35	10分	演題名 氏名	多発性硬化症の治療選択バイオマーカーとしての血清Sema4Aの検討 中辻裕司(大阪大学・神経内科)、○甲田 亨(大阪大学・神経内科)
36	10分	演題名 氏名	免疫沈降アッセイ系による抗synapsin 1a抗体の検討 ○千葉厚郎(杏林大学・神経内科)

平成27年1月22日(木):2日目

8:45-9:30

HAM関連班会議(1)

座長-山野嘉久

37	15分	演題名 氏名	HAMの革新的な治療法となる抗CCR4抗体療法の実用化に向けた開発班およびHAMの革新的な医薬品等の開発促進に関する研究班 概要説明 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
38	10分	演題名 氏名	サルT細胞白血病ウイルス1型感染ニホンザルをモデルとした抗CCR4抗体の有効性解析 ○松岡雅雄(京都大学・ウイルス研究所)
39	10分	演題名 氏名	HAMにおけるTh1-like CD4+CCR4+T細胞の発生機構と病態形成への関わり 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、○新谷奈津美(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
40	10分	演題名 氏名	HAMに対する抗CCR4抗体の有用性およびCCR4+CD8+T細胞の病的意義に関する検討 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療センター)、○佐藤知雄(聖マリアンナ医科大学・難病治療センター)

9:30-10:00

HAM関連班会議(2)

座長-久保田龍二

41	10分	演題名 氏名	HAM発症感受性を規定するウイルス型特異的転写制御因子の機能解析 ○齋藤峰輝(川崎医科大学・微生物学)
42	10分	演題名 氏名	網羅的プロテオーム解析を用いたHAM新規治療薬、診断薬標的分子の同定 ○植田幸嗣(東京大学・ゲノム制御医科学)
43	10分	演題名 氏名	HAMの歩行不安定症に対する歩行改善プログラムの有効性と今後の展望 中島 孝(新潟病院・神経内科)、○遠藤寿子(新潟病院・神経内科)

10:00-11:05

アトピー性脊髄炎班 班会議

座長-吉良潤一

44	5分	演題名 氏名	アトピー関連脳脊髄・末梢神経障害の病態解明と画期的治療法の開発研究班 概要説明 吉良潤一(九州大学・神経内科)
45	10分	演題名 氏名	アトピー性脊髄炎診断基準の作成とその基盤となる臨床免疫病理学的研究成績 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
46	10分	演題名 氏名	アトピー性皮膚炎と脊髄炎 楠 進(近畿大学・神経内科)、○宮本勝一(近畿大学・神経内科)
47	15分	演題名 氏名	アトピー関連サイトカインの中樞神経系での作用 ○錫村明生(名古屋大学・環境医学研究所)
48	15分	演題名 氏名	アトピー性脊髄炎動物モデルの作成と治療法の開発(1)Atopy-Related Allodynia(ARA) 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○山崎 亮(九州大学・神経治療学)
49	10分	演題名 氏名	アトピー性脊髄炎動物モデルの作成と治療法の開発(2)アトピー性炎症の実験的自己免疫性脳脊髄炎への影響 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○方 梅(九州大学・神経内科)

11:05-12:05 エビデンス班 一般演題(2)

11:05-11:35

免疫介在性脳炎

座長-横田隆徳

50	10分	演題名	抗NMDAR脳炎における髄液バイオマーカーの探索
		氏名	犬塚 貴(岐阜大学・神経内科老年学)、○木村暁夫(岐阜大学・神経内科老年学)
51	10分	演題名	抗NMDAR抗体の受容体結合特性と臨床的特徴についての検討
		氏名	松井 真(金沢医科大学・神経内科)、○田中恵子(金沢医科大学・神経内科)
52	10分	演題名	Bickerstaff脳幹脳炎の誘発電位による早期診断
		氏名	園生雅弘(帝京大学・神経内科)、○神谷久雄(帝京大学・神経内科)

11:35-12:05

肥厚性硬膜炎その他

座長-野村恭一

53	10分	演題名	ANCA陽性肥厚性硬膜炎に対する少量メトトレキサート併用療法の有用性と展望
		氏名	池田修一(信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)、○下島恭弘(信州大学・在宅療養推進学)
54	10分	演題名	免疫介在性肥厚性硬膜炎の原因とその地域集積性
		氏名	西澤正豊(新潟大学・神経内科)、○河内 泉(新潟大学・神経内科)
55	10分	演題名	効果期における $\alpha 4$ -インテグリン阻害薬HCA3551の経口投与は、タイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患を有意に抑制する
		氏名	高 昌星(信州大学・保健学科)、○平野雄大(信州大学大学院)

12:05-13:00

昼食およびエビデンス班以下全10班会議の事務連絡

13:00-14:35 免疫性ニューロパチー班 班会議

13:00-13:35

GBS/Fisher臨床/免疫病態

座長-楠 進

56	5分	演題名	免疫性ニューロパチーの治療反応性予測に基づく有効な治療戦略の構築研究班 概要説明
		氏名	楠 進(近畿大学・神経内科)
57	10分	演題名	LM1抗体陽性GBSの臨床的特徴
		氏名	楠 進(近畿大学・神経内科)、○桑原 基(近畿大学・神経内科)
58	10分	演題名	ギラン・バレー症候群亜型における先行感染と転帰との関連
		氏名	神田 隆(山口大学・神経内科)、○古賀道明(山口大学・神経内科)
59	10分	演題名	糖脂質複合による抗原抗体反応増強機序に関する検討
		氏名	千葉厚郎(杏林大学・神経内科)、○内堀 歩(杏林大学・神経内科)

13:35-14:05

CIDP

座長-梶 龍児

60	10分	演題名	CIDPの病態解明、治療法開発に向けた前向きコホート研究:臨床・ゲノム情報、生体試料リソース構築
		氏名	○祖父江元(名古屋大学・神経内科)
61	10分	演題名	CIDPの治療反応性と予後不良因子の探索:モデルマウスを用いた試み
		氏名	祖父江元(名古屋大学・神経内科)、○飯島正博(名古屋大学・神経内科)
62	10分	演題名	慢性炎症性脱髄性多発根神経炎における髄液中miRNAの網羅的発現解析
		氏名	横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○大久保卓哉(東京医科歯科大学・脳神経病態学)

14:05-14:35

末梢および中枢の脱髄

座長-神田 隆

63	10分	演題名 氏名	QT延長がある急性期ギラン・バレー症候群では、球麻痺による気管挿管を来しやすい 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○鈴木理人(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
64	10分	演題名 氏名	抗neurofascin 155抗体の慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー(CIDP)における意義と役割 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
65	10分	演題名 氏名	中枢病変を伴う末梢神経障害患者(EMRN)に見られる抗中性糖脂質抗体の抗原特異性 ○武藤多津郎(藤田保健衛生大学・脳神経内科)

14:35-14:40:閉会のあいさつーエビデンス班 班長 松井 真

II. 分 担 研 究 報 告

多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

研究分担者：吉良潤一 1)

研究協力者：眞崎勝久 1)、佐藤眞也 1)、吉村怜 2)、山崎亮 3)、松下拓也 3)、新野正明 4)、松井真 5)、萩野美恵子 6)、錫村明生 7)、田中正美 8)、中辻祐司 9)、西澤正豊 10)、野村恭一 11)、原寿郎 12)、藤原一男 13)、山村隆 14)、大原義朗 15)、高昌星 16)、郡山達郎 17)、斎田孝彦 18)、野村芳子 19)、栗山長門 20)、玉腰暁子 21)、清水優子 22)

研究要旨

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、中枢神経髄鞘を標的とした自己免疫疾患と推定されている。視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)では、抗アクアポリン4 (AQP4)抗体が発見され診断に有用なマーカーとなっているが、抗 AQP4 抗体陰性例では、MS と鑑別が困難な例も存在する。今回、MS/NMO の診断基準および重症度分類を作成し、3 学会合同の MS 診療ガイドライン作成委員会で協力してガイドライン第3版の作成を進めていく。長期的には臨床調査個人表の記載事項を収集し、診断基準と重症度分類が適切であるかを検証する予定としている。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、中枢神経髄鞘を標的として自己免疫疾患と推定されているが、原因は確定していない代表的な神経難病である。視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)では、特異性の高い抗アクアポリン4 (AQP4)抗体が発見され、MS とは異なる自己免疫疾患とする立場が有力であるが、AQP4 抗体陰性例では、MS との鑑別が難しい例も少なくない。本研究では、MS/NMO の診断基準、重症度分類を作成し、その評価を行うことを目的とする。さらに3 学会合同の MS 診療ガイドライン作成委員会を協力してガイドライン第3版の作成を行う。

研究方法

エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班のMS/NMO等の領域担

当班員を中心にして、診断基準と重症度分類を作成し、臨床調査個人表のデータを集計して問題点を解析し、診断基準と重症度分類の改定を行う。

研究結果

当班から厚労省へ今年度提出した診断基準・重症度分類を以下に示す。

診断基準

1. 多発性硬化症 MS (Multiple Sclerosis)

2010 年改訂 McDonald 基準(1)を一部改変した。

A) 再発寛解型 MS の診断

下記の1) あるいは2) を満たすこととする。

- 1) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が 2 回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある 2 個以上の病変を有する。ただし客観的臨

床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位（VEP）による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。

- 2) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

MRIによる空間的多発の証明: 4つのMSに典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄）のうち少なくとも2つの領域にT2病変が1個以上ある（造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。）

MRIによる時間的多発の証明: 無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する（いつの時点でもよい）。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後（いつの時点でもよい）に新たに出現した症候性または無症候性のT2病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作（再発、増悪）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候（現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい）であり、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定す

るには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし診断には、他の疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）が疑われる場合には上記2)は適用しない。

B) 一次性進行型MSの診断

1年間の病状の進行(過去あるいは前向き)の観察で判断する)及び以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。1)と2)のMRI所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

- 1) 脳に空間的多発の証拠がある(MSに特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に1個以上のT2病変がある)
- 2) 脊髄に空間的多発の証拠がある(脊髄に2個以上のT2病変がある)
- 3) 髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいはIgGインデックスの上昇)

ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型MSの診断

再発寛解型としてある期間経過した後、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎 NMO (Neuromyelitis Optica)

NMOの診断基準として2006年のWingerchukらの基準(2)に拠った。

Definite NMOの診断基準(Wingerchukら, 2006)

- 視神経炎
- 急性脊髄炎