

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(1)、萩野美恵子(2)、海田賢一(3)、梶龍兒(4)、神田隆(5)、桑原聡(6)、園生雅弘(7)、祖父江元(8)、千葉厚郎(9)、野村恭一(10)、池田修一(11)、清水優子(12)、原寿郎(13)、松尾秀徳(14)、横田隆徳(15)、野村芳子(16)、武藤多津郎(17)、栗山長門(18)、玉腰暁子(19)、松井真(20)

(1)近畿大学神経内科、(2)北里大学神経内科、(3)防衛医大神経内科、(4)徳島大学神経内科、(5)山口大学神経内科、(6)千葉大学神経内科、(7)帝京大学神経内科、(8)名古屋大学神経内科、(9)杏林大学神経内科、(10)埼玉医大総合医療センター神経内科、(11)信州大学第三内科、(12)東京女子医大神経内科、(13)九州大学小児科、(14)長崎川棚医療センター神経内科、(15)東京医科歯科大学神経内科、(16)瀬川小児神経学クリニック、(17)藤田保健衛生大学神経内科、(18)京都府立医大地域保健医療疫学、(19)北海道大学公衆衛生学、(20)金沢医大神経内科

ギラン・バレー症候群(Guillain-Barré syndrome, GBS)は、急性の運動麻痺優位の末梢神経障害であり、症状の進行は1ヵ月以内にとまるが、重篤な神経症状が残る場合もある。先行感染がみられることが多く、脳脊髄液検査では蛋白細胞解離がみられる。また急性期血清中に抗糖脂質抗体が高頻度に検出されるのも特徴のひとつである。

GBSには、同様の病態と考えられる多くの亜型が知られる。比較的高頻度にみられる亜型として、眼球運動麻痺と運動失調をきたすが、顕著は四肢の運動麻痺はみられない、フィッシャー症候群が有名である。また、フィッシャー症候群の特徴を有し、さらに意識障害も呈する疾患に、ビッカースタッフ型脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE)がある。

本グループでは、これらの GBS および類縁疾患の診断基準および重症度分類について検討した。

診断基準

GBS の診断基準としてよく知られているのは、Asbury and Cornblath の診断基準¹である。その他の診断基準^{2,3}も報告されているが、前記の診断基準が最もよく用いられている。GBS の疾患概要を表1に示す。

フィッシャー症候群については、確立した診断基準は発表されていない。前の免疫性神経疾患に関する調査研究班の時に作成した疾患概要を表2に示す。

BBE については、厚労省班会議により作成され論文発表された診断基準が存在する⁴。疾患概要を表3に、診断基準を表4に示す。

重症度

GBS の重症度としては、Hughes の機能グレード尺度(表5)がよく用いられる。

前記の尺度は、フィッシャー症候群および BBE の重症度としても用いることができるが、疾患ごとの重症度についても、今後検討が必要である。

表1 GBS の疾患概要

1. 概要

急性の末梢神経障害により、四肢および脳神経領域の運動麻痺をきたす疾患であり、感覚障害も伴うことが多い。急性の末梢神経障害の症状は 4 週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうが、約 2 割程度に日常生活に支障をきたす神経症状が継続する。またはっきりとした後遺症がない症例でも電気生理学的には異常が残存し、易疲労感などの慢性的な症状をきたす。

2. 原因

自己免疫による末梢神経障害と考えられる。約 7 割で先行感染がみられ、病態の引き金となる。約 6 割で急性期に糖脂質に対する抗体がみられるが、中でも GD1b、GQ1b、GM1、galactocerebroside 等に対する抗体は、神経障害をきたすことが実験的に証明された。一方細胞性免疫については解析が十分ではない。

3. 症状

四肢筋力低下、眼球運動麻痺や顔面神経麻痺などの脳神経症状、各種の感覚障害がみられる。一般的には運動麻痺が優位である。呼吸筋麻痺や著明な自律神経障害がみられることがあり、その場合はとくに慎重な全身管理を必要とする。

4. 治療法

急性期に、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)あるいは血液浄化療法を行う。副腎皮質ステロイドは単独では用いない。また重症例の急性期には人工呼吸器の使用を含めた全身管理が必要となる場合がある。合併症の予防や回復のためのリハビリも重要であり、慢性期には痛みやしびれ感などに対する治療も必要である。

5. 予後

多くの症例は、半年から 1 年以内に社会復帰が可能であるが、約 2 割程度には日常生活に支障をきたす程度の神経障害が残る。また死亡例も 1-5%程度あると報告されている。神経障害が残る症例では、長期にわたって運動麻痺・痛みやしびれ感に対する治療(リハビリを含む)が必要となる。約 5%以下であるが再発例も存在する。またはっきりとした後遺症がない症例でも電気生理学的には異常が残存し、易疲労感などの症状が残存する。

表2 フィッシャー症候群の疾患概要 (旧研究班時に作成したもので GBS、BBE のものと様式が異なる)

1. 概要

急性単相性の眼球運動麻痺・失調・深部反射消失を3徴とする疾患。ギラン・バレー症候群の亜型であり、急性期を過ぎると病態は鎮静化して回復に向かう。

2. 疫学

本症候群についての正確な疫学データはまだない。1998年から2000年にかけて免疫性神経疾患調査研究班で行われたギラン・バレー症候群についての全国調査では、同症候群の年間発症率は人口10万人あたり1.15人と推定され、そのうちフィッシャー症候群は約1割とのデータであった。それに基づくとフィッシャー症候群の年間発症率は10万人あたり0.1~0.2人と推定される。一方、2007年から2010年に行われた全国調査では、フィッシャー症候群の比率は26%であった。前の調査時からギラン・バレー症候群の発症率が変化していないとすれば、10万人あたり約0.3人となる。

3. 原因

先行感染(約90%は呼吸器感染)が引き金となった自己免疫であり、急性期の約90%にみられ本疾患に特異的な抗ガングリオシドGQ1b抗体が発症因子と推定されている。眼球運動を支配する脳神経(傍絞輪部や神経筋接合部)、一部の一次感覚ニューロン等が抗体の標的部位と考えられる。

4. 症状

眼球運動麻痺、運動失調と腱反射消失が三徴である。その他に構音障害、嚥下障害などの脳神経障害や感覚鈍麻、軽度の四肢の運動麻痺を伴うこともある。

5. 合併症

比較的経過の良好な疾患であるが、ときに初期に本症候群でありながらその後四肢の重篤な運動麻痺を伴いギラン・バレー症候群となる例や、中枢神経障害を伴う例(ビッカーシュタッフ型脳幹脳炎)も存在する。そのような例では感染、褥創、関節拘縮などの危険がある。

6. 治療法

免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)あるいは血液浄化療法が有効との報告があるが、確かなエビデンスはまだ得られていない。

表3 BBEの疾患概要

1. 概要

眼球運動や運動失調、意識障害を三主徴とし、脳幹を病変の首座とする自己免疫疾患である。症状は4週以内にピークとなり、その後は徐々に回復に向かうのが原則であるが、約半数の症例で四肢筋力低下をきたし、主として四肢筋力低下による後遺症がみられることが多い。すべての年齢層で発症がみられるが、30歳代を中心として若年者の発症が多いことが特徴である。

2. 原因

様々な感染症を契機に誘導される自己免疫による機序が推測されている。約8割の症例で先行感染症状(上気道炎症状や胃腸炎症状)がみられ、約7割の症例では血中に自己抗体(IgG型GQ1b抗体)が検出される。

3. 症状

眼球運動障害と運動失調に加え、意識障害などの中枢神経障害症状がみられる。約半数の症例では経過中に四肢筋力低下をきたし、約6割の症例では口咽頭筋麻痺が、約3割の症例で不整脈などの自律神経症状がみられる。約2割の症例で人工呼吸器管理を要し、約6割の症例では介助下での歩行が不可能となるなど、重篤な経過をとることが多い。

4. 治療法

有効性の確立した治療法はないが、経験的に免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)や血液浄化療法、副腎皮質ホルモン投与が行われることが多い。意識障害や口咽頭筋麻痺、四肢筋力低下、自律神経症状など重篤な経過をとることが多いことから、人工呼吸器装着や循環動態管理、各種感染症治療などの全身管理が必要である。

5. 予後

急性期に積極的な免疫治療を実施されても、約1割の症例で発症1年後の時点で自力歩行ができないことが明らかにされている。転帰について詳細に検討された報告はないが、このようなデータから、長期にわたって運動障害やしびれ感、易疲労性など日常生活に支障をきたしている症例がかなり存在しているものと想定される。

表 4

「難治性疾患克服研究事業(研究奨励分野)」 「ピッカースタッフ型脳幹脳炎の本邦における実態把握と病態解明にむけた研究」班による BBE の診断基準⁴

(1) 以下の三徴候の全てが急性進行性にみられ、発症後 4 週以内にピークとなり、三カ月以内に軽快傾向を示す

(三徴候)

- ・両側外眼筋麻痺(左右対称性であることを原則とするが、軽度の左右差があってもよい)
- ・運動失調
- ・意識水準の低下

(2) 血中 IgG 型 GQ1b 抗体陽性

(3) (1)の臨床的特徴のうち、一部が一致しない(複数の項目でも可)

- ・筋力低下・意識水準低下などのため運動失調の評価が困難である
- ・軽快傾向を確認できない
- ・外眼筋麻痺に高度の左右差がある場合(片側性など)
- ・意識水準の低下はないが、長径路徴候を示唆する所見(片側性感覚障害や錐体路徴候、痙性麻痺など)がある場合

(4) 以下の疾患(順不同)が各種検査(脳脊髄液、画像検査など)から除外できる

Wernicke 脳症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、神経 Behçet 病、神経 Sweet 病、下垂体卒中、ウイルス性脳幹脳炎、重症筋無力症、脳幹部腫瘍性病変、血管炎、ポツリヌス中毒、橋本脳症

以下の(1)(2)(4)をいずれも満たすものを Definite とする。

(1)(4)、あるいは(2)(3)(4)を満たすものを Probable とする。

表 5

Hughes の機能グレード尺度

FG 0:	正常
FG 1:	軽微な神経症候を認める
FG 2:	歩行器、またはそれに相当する支持なしで 5m の歩行が可能
FG 3:	歩行器、または支持があれば 5m の歩行が可能
FG 4:	ベッド上あるいは車椅子に限定(支持があっても 5m の歩行が不可能)
FG 5:	補助換気を要する
FG 6:	死亡

GBS および類縁疾患の診断基準と重症度分類について示した。

近年の免疫学的研究の進歩も組み入れることにより、診断基準および重症度分類を改訂できる可能性があり、今後の検討が必要である。

参考文献

- 1) Asbury AK, Cornblath DR. Ann Neurol 1990; 27 (Suppl): S21-S24
- 2) van der Meche FG et al. Eur Neurol 2001; 45: 133-139
- 3) Sejvar JJ et al. Vaccine 2011; 599-612
- 4) Koga M, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1210-1215

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

研究分担者 祖父江 元¹

共同研究者 飯島正博^{1,2}、小池春樹¹、川頭祐一¹、大山 健¹、高橋美江¹、
桑原 聡³、吉良潤一⁴、松井 真⁵、楠 進⁶

研究要旨

CIDP の臨床亜型の頻度や長期罹患後の予後、重症度分布は国内外とも系統的な検討がなされておらず不明な点が多い。一方で特定疾患としての登録数の増加は他の神経疾患より突出して増加（平成 24 年度登録者は前年比+17.4%）傾向にある。過去に国内における疫学調査は行われてきたものの、臨床的多様性をはじめ他疾患の鑑別に有用な所見や長期経過後の重症度を把握する必要性は今も強く望まれる。本研究は多数の CIDP 症例の臨床電気生理学的情報を診療実績の高い施設から効率的に集積し、国内における典型例・非典型例の分布、それぞれの亜型における治療反応性や予後、重症度分布を明らかにするための多施設共同の症例登録システムを構築する。

研究目的

CIDP の臨床的多様性は 1990 年後半より指摘され、その多様性に対応するべく少なくとも 15 もの診断基準が今日までに存在する。このうち最新の標準的診断基準である EFNS/PNS 診断基準（2005 年、2010 年改訂）は、四肢の対称性・びまん性障害をきたす典型的 CIDP に加え、それ以外の障害分布や特徴を有する亜型群を非典型的 CIDP として列記している。しかしながら各亜型が CIDP 全体のどの程度を占めるのか、また各亜型の重症度や治療反応性に関する情報は不足し

ているのが現状である。そこで今回、本邦における CIDP 患者の臨床像、各亜型の頻度、診断基準に報告されていない特徴的な臨床像の有無をはじめ、臨床型ごとの重症度や治療反応性を前向きに収集することにより、診断基準の妥当性と問題点を明らかにする。

研究方法

本研究の対象は、EFNS/PNS による改訂版 CIDP 診断基準（2010 年）により診断された新規診断例と、過去に診断が確定し登録時に研究参加施設の外来または入院を継続している既存例である。患者には各参加施設の担当医師より本研究に関する説明を文書で行い、文書による同意を取得する。研究参加施設で共通の臨床情報収集のためのテンプレートには個人情報に含まれず、各

¹名古屋大学神経内科

²名古屋大学難治性神経疾患治療学

³千葉大学神経内科

⁴九州大学神経内科

⁵金沢医科大学神経内科

⁶近畿大学神経内科

施設における対応表による匿名化の後に名古屋大学へ送付される。

今までに事務局である名古屋大学で倫理委員会の審査・承認を得た。また本研究の開始に向けた研究参加施設によるキックオフミーティングを開催し（2014年11月）、多施設共同コンソーシアムを立ち上げた。今後各研究参加施設内の倫理委員会の申請と審査を経ることで、本研究の目的である本邦における CIDP 患者の診断の実情や病型、重症度、治療反応性や予後を前向きに把握するための情報管理システムが構築される。過去のパイロット研究からは、治療反応性を規定する臨床的特徴として、男性、慢性進行性の進行形式、上肢と下肢の運動障害の解離、筋萎縮、顕著な電気生理学的軸索障害所見等が示されている。さらに末梢神経構成分子である neurofascin に対する自己抗体が特徴的な臨床像や治療反応性に相関する可能性が指摘されており、本研究により多数例の臨床像が集積されることで、本邦における臨床病型の頻度やいままでに報告されていない特徴的な臨床像を有する症例の存在が明らかになる可能性がある。さらに前向きコホートによる有利な点として、臨床像に対応した重症度、治療内容と反応性、予後も明らかになることが期待される。

考察

CIDP の臨床的特徴である多様な臨床像をはじめ、慢性経過、再発の経過は前向きコホート研究の障害となり得る一方で、多数例による効率的な情報収集が一旦可能になれば、

臨床像に対応する重症度や治療反応性・予後が明らかにできる。また長期の経過観察により診断基準の妥当性の検証も可能となると期待される。

結論

国内外初の前向きコホートによる CIDP の系統的な臨床情報を集積するシステムが構築された。本邦における症例の臨床的特徴や治療内容の把握を通じて、重症度や治療反応性、予後が発症時の臨床像と対応させての検討を今後継続する予定である。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

**CIDPの治療反応性：臨床的フェノタイプ
治療反応性のエビデンスは典型的CIDPに限定される**

臨床病型	臨床的特徴	治療反応性
典型的CIDP (>50%)	運動神経障害 対称性・びまん性の障害分布 下肢優位	IVIg, corticosteroids, plasma exchange
非典型的CIDP		
特殊臨床型 (10-30%)	感覚障害 対称性・びまん性の障害分布 下肢優位、失読が顕著	IVIg, corticosteroids
多発型：MADSAM (15%)	感覚運動障害 非対称性の障害分布 上肢優位	IVIg, corticosteroids
遠位感位型：DADS (10%)	感覚運動の障害で軽微な下肢感位 遠位感位の障害分布 下肢優位	Without IgM MGUS: IVIg, corticosteroids With IgM MGUS: rituximab
稀特型 (<10%)	運動障害 対称性・びまん性の障害分布	IVIg Deterioration possible with corticosteroids
Focal (2%)	運動もしくは感覚運動障害 局所の神経障害 1本以上の神経障害	IVIg, corticosteroids

Elftimov & van Schalk. *Curr Opin Neurol*. 2013より一部改定

1) 病型分類がこれでよいかどうか？
2) 我が国の頻度はどうか？
3) 病型別の治療反応性や予後は（とくに我が国で）どうか？

CIDPの重症度

1. CIDPの重症度分類の確立：
INCATスケール、バーゼルインデックス、その他
2. どれくらいの重症度の患者が存在するか
我が国の実態把握
3. 治療と重症度の関係
4. 長期経過の重症度（予後）と治療の病態との関係

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

分担研究者 桑原聡¹⁾

共同研究者 三澤園子¹⁾、別府美奈子¹⁾、吉良潤一²⁾、祖父江元³⁾、松井真⁴⁾

研究要旨

クロウ・深瀬症候群と中枢末梢連合脱髄症は、国内推定患者数がそれぞれ 340 名、100 名の稀少難治性神経疾患であり、診断基準、自然歴、治療法などは確立していない。政策研究班である「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」の事業としてこの 2 疾患について疾患概要の作成と診断基準の策定を行なった。クロウ・深瀬症候群については自験 74 例および疾患コントロール（慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー 32 例、多発性骨髄腫・AL アミロイドーシス 30 例）の臨床症状、検査所見を詳細に分析し、作成した診断基準の感度、特異度を検討することにより、その妥当性を検証した。多発ニューロパチー・M 蛋白血症・血清血管内皮増殖因子濃度の 3 項目を大基準として設定した診断基準の感度・特異度はいずれも 100% であり、今後の診療に推奨できるものであった。中枢末梢連合脱髄症については暫定診断基準を提唱した。

背景・研究目的

クロウ・深瀬症候群と中枢末梢連合脱髄症は、国内推定患者数がそれぞれ 340 名、100 名とされる稀少神経疾患である。その稀少性故に疾患概念、診断基準、自然歴・予後、治療法などの確立はなされておらず、これらを早急に整備することが求められている。

クロウ・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性増殖と血管内皮増殖因子 (VEGF) の異常高値を基盤に多発ニューロパチー・臓器腫大・内分泌異常・皮膚異常等の多彩な症状を呈する全身性疾患である¹⁾。本研究では同症候群の疾患概要の作成と診断基準の策定および妥当性の検証を行なう。これまで複数の診断基準が提唱されているが、いずれにおいても感度・特異度を検討した報告はない。提唱されている各診断基準の感度・特異度を検討し、推奨できる診断基準を作成する。

中枢末梢連合脱髄症は、中枢神経と末梢神経の双方に脱髄を生じる疾患であり、自己免疫性機序が推定されている。血清中に抗 neurofascin 抗体の上昇する症例が報告されている²⁾。近年提唱された疾患概念であり、診断基準は平成 22-24 年厚生労働省・中枢末梢連合脱髄症調査研究班（班長：吉良潤一、九州大学）による暫定基準（平成 24 年）のみが存在する。また、病因、予後、治療についても不明な点が多い。現時点における本疾患の概要と診断基準の状況について検討を行なう。

研究方法

1. クロウ・深瀬症候群の疾患概要と診断基準
疾患概要については文献検索及び自験 74 例の臨床情報の分析から作成した。診断基準はクロウ・フカセ症候群患者 74 例、疾患対照 62 例 [慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP)・多発性骨髄腫・単クローン性ガンマグロブリン血症・AL アミロイドーシス] を対象とした。現在提唱されている 3 つの診断基準 (Dispenzeri.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾) における感度・特異度を、診療録に基づく既存データ及び保存血清を用いた VEGF 測定により検討した。Kuwabara et al., 2012 及び Misawa and Kuwabara., 2013 では診

1) 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

2) 九州大学大学院医学研究院・脳神経病研究施設・神経内科

3) 名古屋大学大学院医学系研究院研究科・神経内科学

4) 金沢医科大学医学部・神経内科学

断基準の probable 以上を満たす例をクロウ・深瀬症候群と診断した。

2. 中枢末梢連合脱髄症の疾患概要、診断基準
文献を収集するとともに、難病情報センターホームページにおける研究班⁵⁾の記載を参考にして作成した。

倫理面への配慮

本研究に際しては、千葉大学大学院医学研究院および医学部附属病院の倫理規定を遵守して行った。血清検体の利用に関しては患者からはインフォームド・コンセントを得た。個人の情報は決して表に出ることがないように、またプライバシーの保護についても、十分に配慮した。遺伝情報に関する取り扱いの該当はなかった。

研究結果

1. クロウ・深瀬症候群の疾患概要と診断基準
疾患概要を報告書資料1に示す。各診断基準における感度・特異度を以下に示す。Dispenzieri 2014では感度90.5%、特異度100%、Kuwabara et al., 2012では感度90.5%、特異度88.7%、Misawa and Kuwabara 2013.,では感度100%、特異度100%であった。

Dispenzieri 2014 及び Kuwabara et al., 2012での感度低下の主因は単クローン性の形質細胞増殖を必須項目としていることであり、免疫固定法でM蛋白が陰性で骨髄異常・形質細胞腫も検出されない本症候群患者が約1割存在することに基づいた。またKuwabara et al., 2012での特異度低下の主因は、CIDP患者でM蛋白陽性及び軽度VEGF上昇を呈する例があることに基づいていた。本研究班として推奨する診断基準(Misawa and Kuwabara 2013)を報告書資料2に示す。

2. 中枢末梢連合脱髄症の疾患概要、診断基準
疾患概要を報告書資料3に示す。診断基準を報告書資料4に示す。必須項目として(1)中枢神経の脱髄がMRIあるいは誘発電位で示されること、(2)末梢神経の脱髄所見は神経伝導検査で電気診断基準を満たすものであること、(3)中枢・末梢神経を侵す多疾患が除外されることとした。

考察

クロウ・深瀬症候群の診断基準はこれまでに複数のものが提唱されているが、その感度・特異度に関する報告はなされていない。今回検討した3つの診断基準のうちで、Dispenzieri.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、ではM蛋白血症が必須項目とされており、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾では血清VEGF上昇が必須項目となっている点が診断基準の妥当性を検証する上で重要なポイントとなることが示された。約10%の患者においてM蛋白が検出されなかったことから前二者の感度は90%であった。一方血清VEGF高値は100%で認められたことからMisawa and Kuwabara 基準の感度は100%であり、しかも疾患対照(慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー・多発性骨髄腫・ALアミロイドーシス)に対する特異度は100%であり、この基準の妥当性が示され、最も適切なものであることが結論できると思われる。これらの結果を基に、当研究班ではMisawa and Kuwabara 基準(報告書資料2)を推奨し、さらに前向き研究により検証を進める。

中枢末梢連合脱髄症の診断基準については妥当性を検証する患者集団がまだ存在せず、暫定的なものとなる。発症様式(急性～慢性)を問わないものとしているため、急性酸在性脳脊髄炎と脱髄型ギラン・バレー症候群の合併、あるいは多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの合併を含むことになり、これらの病態との異同は今後検証されるべきであると思われる。また除外疾患についてもさらに広く設定が必要になる可能性があり、今後症例を集積して検討を進めるべきであると考えられる。

結論

クロウ・深瀬症候群と中枢末梢連合脱髄症の疾患概要を作成し、診断基準の策定を試みた。クロウ・深瀬症候群の診断基準として当研究班として推奨できる基準の有用性が検証された。中枢末梢連合脱髄症の診断基準については今後症例の集積を行いさらに検討していく必要があるものと思われた。

文献

1. Y Kuwabara S, Dispenzieri A, Arimura K, Misawa S, Nakaseko C. Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Jun 13;6:CD006828.
2. Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, Matsushita T, Kusunoki S, Nagayama S, Fukuda Y, Ogata H, Matsuse D, Murai H, Kira J. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology*. 2013 Aug 20;81(8):714-22.
3. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2014 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol*. 2014 Feb;89(2):214-23.
4. Misawa S, Kuwabara S. Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy and skin changes (Crow-Fukase) syndrome: Diagnostic criteria and treatment perspectives. *Clin Exp Neuroimmunol* 2013;4:318-325.
5. 中枢末梢連合脱髓症（平成24年度）
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3309>

健康危険情報

なし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

報告書資料 1. クロウ・深瀬症候群の疾患概要

1. 概要

これまで Crow - Fukase 症候群、POEMS 症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらはすべて同一の疾患である。現在本邦においてはクロウ・深瀬症候群（Crow - Fukase 症候群）、欧米では POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子（VEGF）が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち本症候群は形質細胞単クローン性増殖を基盤として多彩な症状が併存する全身性疾患である。

発症に地域特異性はなく、全国に広く分布している。発症年齢は 20 歳代から 80 歳代と広く分布している。平均発症年齢は男女ともに 48 歳であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若い。2004 年の厚生労働省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」による全国調査では、国内に約 340 名の患者がいることが推定された。しかし見逃されている症例がいることが予想され、実際の患者数は報告より多いと推定される。欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患であるとされる。

2. 原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、おそらく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが想定される。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし全例に認められる末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻して神経毒性を持つ血清蛋白が神経実質に移行することなどの仮説があるが実証には至っていない。

3. 症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査による M 蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

4. 治療法

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような治療が行われており、新規治療も試みられている。少なくとも形質細胞腫が存在する症例では、病変を切除するか、あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると症状の改善をみること、血清 VEGF 値も減少することから、形質細胞腫とそれに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。

(1) 孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。

(2) 明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合、又は多発性骨病変が存在する場合は全身投与で化学療法あるいは免疫調節薬による治療を行う。同じ形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療が、古典的なメルファラン療法に加えて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、あるいはボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）などによる分子標的療法に移行していることに準じて、本症候群でも移植療法、サリドマイド療法が試みられている。本邦から 9 症例におけるサリドマイド療

法の有効性を示す報告がなされている、現在サリドマイド療法に関する多施設共同ランダム化群間比較の医師主導治験が進行中である。副腎皮質ステロイド単独の治療は一時的に症状を改善させるが、減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

5. 予後

有効な治療法が行われない場合の生命予後は不良である。副腎皮質ステロイド主体の治療が行われていた 1980 年代までは平均生存期間は約 3 年であった。メルファラン療法が中心であった 1990 年代には平均生存期間は 5～10 年と改善が見られたが治療効果は不十分であった。難治性胸腹水による多臓器不全、感染、血栓塞栓症などが死因となる。2000 年頃から行われ始めた自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法の中期（治療後数年）予後は良く長期寛解が期待されているが、移植後 5 年以上経過すると一定の頻度で再発がみられ、長期予後については今後の検討が必要である。

報告書資料 2. クロウ・深瀬症候群の診断基準

診断基準

- ・Definite 大基準を 3 項目とも満たしかつ小基準を 1 項目以上満たす
- ・Probable 大基準のうち末梢神経障害と血清 VEGF 上昇を満たし、かつ小基準を 1 項目以上満たす
- ・Possible 大基準のうち末梢神経障害を満たし、かつ小基準を 2 項目以上満たす

大基準：

1. 多発ニューロパチー（必須項目）
2. 血清 VEGF 上昇（1000 pg/ml 以上）
3. M 蛋白（血清または尿中 M 蛋白陽性【免疫固定法により確認】）

小基準：

1. 骨硬化性病変
2. キャッスルマン病
3. 臓器腫大
4. 浮腫、胸水、腹水、心嚢水
5. 内分泌異常（副腎、甲状腺、下垂体、性腺、副甲状腺、膵臓機能）※
6. 皮膚異常（色素沈着、剛毛、血管腫、チアノーゼ、爪床蒼白）
7. 乳頭浮腫
8. 血小板増多

※ただし、甲状腺機能異常、膵臓機能異常については有病率が高いため単独の異常では小基準の 1 項目として採用しない。

報告書資料 3. 中枢末梢連合脱髄症の疾患概要

1. 概要

中枢・末梢連合脱髄症は、原因不明の希少な難治性疾患である。本症は、脱髄性疾患の中でも中枢神経のみを侵す多発性硬化症、末梢神経のみを侵すギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーとは異なり、中枢神経と末梢神経を同時に侵すのが大きな特徴である。

2. 原因

現在のところ、原因は不明であるが、中枢・末梢神経に共通して存在するニューロファジンに対する抗体価が高いとの報告があり、疾患発症との関係が注目されている。

3. 症状

中枢神経、末梢神経が同時に侵されるため、意識障害、脳神経障害、運動麻痺、感覚障害、呼吸障害、排尿障害など多彩な症状を呈する。

4. 治療法

免疫グロブリン療法、血漿交換、副腎皮質ステロイド薬の有効例が報告されている。

5. 予後

急性期には免疫療法に反応することが多いが、長期的な再発の有無・予後については不明である。

報告書資料 4. 中枢末梢連合脱髄症の診断基準

必須項目

- ① 脳・脊髄に T2 高信号 MRI 病巣. あるいは視神経に MRI または VEP で異常が認められる
- ② 末梢神経伝導検査で脱髄所見が認められる
- ③ 原因疾患が明らかでない。

神経ボレリア感染症などの感染症，神経サルコイドーシスや神経ベーチェット病，関節リウマチなど炎症性・自己免疫性，ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患，白質ジストロフィー症などの遺伝子疾患のように，中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない。

*発症の様式は問わない（急性、亜急性、慢性）

**神経伝導検査の適格基準：正中神経，尺骨神経，脛骨神経のうち，少なくとも 2 つの神経において，脱髄を示唆する電気診断基準（EFNS/PNS 基準）を用いる

その他の神経免疫疾患

幹事 錫村 明生 (名古屋大学環境医学研究所 神経免疫)

班員 松井 真 (班長)、池田修一、荻野美恵子、梶 龍兒、神田 隆、
久保田龍二、清水優子、鈴木則宏、西澤正豊、野村恭一、原 寿郎、
横田隆徳、渡邊 修、犬塚 貴、中村龍文、野村芳子、山野嘉久、
米田 誠、栗山長門、玉越暁子

本グループで検討すべきその他の神経免疫疾患とは、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、慢性肥厚性硬膜炎、自己免疫性脳炎、神経ベーチェット病、その他であり、これらの疾患に対する早期診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの確立を目的とする。このうち、慢性肥厚性硬膜炎については、厚生労働省難病対策課から難病指定の参考となる資料の提出を求められ、メール会議にて審議の上、別紙1の資料を作成し、参考資料とともに提出した。その他、本年度中に要求されているのは、以下のとおりであり、それぞれ班員間で審議した。

1. HAM の重症度分類の作成；HAM 班での検討の結果、納の重症度分類を使用するよう提案があり、現時点ではこれを推薦することとした。(別紙2)
2. 慢性肥厚性硬膜炎の診断基準、重症度分類の作成；メール会議で検討し、診断基準として別紙1のごとく、現時点での診断基準(案)を作成した。難病指定された場合には、早急に重症度分類の作成を検討する予定である。
3. 神経ベーチェット病の重症度分類の作成；ベーチェット病については別に厚生労働省の班会議があり、診断基準は作成されている。今後、神経ベーチェットにつき、診断基準の作成が必要である。重症度分類については、症状、所見が多岐にわたるため、困難が予想されるが、本年度中に資料収集を開始し、次年度中にたたき台を作成することとした。
4. 自己免疫性脳炎：種々の自己抗体を伴った脳炎の臨床、疫学、抗体の面からの発表がなされ、各種自己抗体の役割が明らかになりつつある。
5. その他；他に取り扱うべき疾患の有無についての検討。特に班員からはこれに該当する提案はなかった。

次年度以降は、これらの疾患に対するバイオマーカーの探索を含めた早期診断基準の作成、重症度分類の完成と治療アルゴリズムの確立に向けた研究、検討を行う必要がある。特に、自己免疫性脳炎については種々の自己抗体のバイオマーカーとしての意義の検討を行い、重症度分類を作成する。

肥厚性硬膜炎(病名)

○ 概要

1. 概要

肥厚性硬膜炎は、脳、脊髄硬膜の部分的またはびまん性の肥厚により、硬膜の肥厚部位に応じて頭痛、うっ血乳頭、脳神経麻痺、小脳失調、対麻痺などの神経症状を呈する。診断にはMRIが非常に有用であり、肥厚硬膜を認めることで診断可能となる場合が多い。再発寛解を繰り返す場合があり、その経過を年単位で長期的に観察する必要がある。

2. 原因

原因不明の特発性と、続発性に分類される。続発性の場合、ANCA関連血管炎、ウェゲナー肉芽腫やサルコイドーシスなどの炎症性疾患や、細菌、真菌、結核などの感染、多臓器線維症などが原因として考えられている。また、近年では生検硬膜組織からIgG4陽性の形質細胞を認める例もあり、IgG4関連疾患との関係も示唆されている。

3. 症状

神経学的所見としては、初発症状として頭痛をもっとも多く認める。そのほか脳神経症状として、視力障害や複視が多くみられた。経過中には、硬膜肥厚に起因する意識障害、けいれん発作や、その他脊髄硬膜の肥厚による神経根や脊髄の圧迫からおこる、神経根症状や脊髄症状（神経根に一致したしびれや感覚障害、筋力低下、失調症状、膀胱直腸障害など）を認める。

4. 治療法

続発性の場合、原疾患の治療が重要となる。細菌、真菌や結核菌が原因の場合、抗生剤や抗真菌薬、抗結核薬を使用する。特発性や血管炎などの炎症性疾患に続発する場合、第一選択として副腎皮質ステロイド療法が行なわれることが多い。大量静注療法を行った後に経口維持療法を行うが、不十分な改善しか認めず、減量に伴い再発を繰り返す事もある。ステロイド薬の効果が不十分な場合、免疫抑制剤の併用が有効であることもある。

また、外科的治療としてシャント術や、肥厚硬膜による圧迫の除圧目的に肥厚硬膜の切除が施行される。もっとも効果があったのは、肥厚硬膜摘出術であった。また、放射線療法も試みられる場合もあるが、その有用性は明らかではない。

5. 予後

続発性で抗生剤などが有効なこともあるが、特発性、血管炎を伴った免疫介在性の多くは一時的にステロイド薬などの免疫抑制剤で軽快するが、多くの場合、再燃あるいは慢性進行性の経過をとる。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数
約1000人
2. 発病の機構
原因不明の特発性と、一部にある種の抗体（myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody）が陽性で、免疫介在性を示唆する症例がある
3. 効果的な治療方法
未確立
ステロイド療法、メトトレキサートなどの免疫抑制剤が有効な症例もあるが、難治性、再発性、慢性進行性のことが多い
4. 長期の療養
必要
5. 診断基準
なし
6. 重症度分類
なし

<診断基準>

診断基準（案）

- 1) 難治性頭痛
- 2) MRI 造影で硬膜が広範に造影されること
- 3) 悪性腫瘍や感染症を否定できること
以上の3つをみたせば probable。
- 4) 硬膜生検で慢性炎症性変化を示すこと
が揃えば definite で。

参考症状として、脳神経障害 (VIII, II, VII, III, IV, VI)、慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎、MPO-ACNA 陽性が見られることがある

参考資料:

1. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatr 85;732-739, 2014
2. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. Neurology, 62: 686-694, 2004

<重症度分類>

現在のところ有用なものはない。

HAM の重症度分類

納の運動機能障害度 (OMDS)

0. 歩行、走行ともに異常認めない
1. 走るスピード遅い
2. 歩行異常（つまずき、膝のこわばり）あり、かけ足可
3. かけ足不能、階段昇降に手すり不要
4. 階段昇降に手すり要、通常歩行に手すり不要
5. 片手によるつたい歩き
6. 片手によるつたい歩き不能：両手なら 10m 以上可
7. 両手によるつたい歩き 5m 以上、10m 以内可
8. 両手によるつたい歩き 5m 未満なら可
9. 両手によるつたい歩き不能、4つばい移動可
10. 4つばい移動不能、いざり等移動可
11. 自力では移動不能、寝がえり可
12. 寝がえり不能、足の指は動かせる
13. 足の指も動かせない

重症筋無力症の臨床調査個人票データの解析

研究分担者 吉川弘明¹⁾

共同研究者 岩佐和夫²⁾、坂井健二²⁾、足立由美¹⁾、高田茂樹³⁾、楠 進⁴⁾、吉良潤一⁵⁾、松井 真⁶⁾

研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の 2003 年から 2011 年までの臨床調査個人票のデータを解析した。解析対象データは、8,703 件であった。男女比は 1:1.46 で女性に多く、発症年齢の中央値は 57 歳で男女差はなかった。また、5 歳未満に一つの発症の集積があった。MG の類型分類である MGFA Clinical Classification と ADL 尺度の MGFA-ADL scale は互いに因果関係があり、重症度分類としては有用であることがわかった。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 waning 陽性の間には、有意な因果関係があったが、アセチルコリン受容体抗体価とエドロフoniumテスト陽性との間には関連がなかった。胸腺摘除術を受けた患者は減少傾向にあり、2011 年では 10.6%で、その多くが胸腺腫であった。以上の結果は、我が国の MG 患者の実態を反映した感度・特異度の高い診断基準、標準的な治療方法の提案に有用であると考えられた。

研究目的

難病政策の推進においては、我が国における疾患の疫学情報を諸外国のデータと十分に比較検討することが必要である。そして、その目的のためには、質の高い疫学調査によるデータの収集が必要である。幸い、我が国では国の難病対策事業により、指定された難病の臨床調査個人票が集められている。重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は、指定された難病の一つであり、2003年に臨床調査個人票が改定され、以後同じ書式による患者データが集められている。今回の研究は、2003年から2011年にかけて集積されたデータを解析し、我が国におけるMGの特徴を調べ、難病対策に役立てることを目的とした。

研究方法

MG 臨床調査個人票が現在の形式に改定された 2003 年から 2011 年にかけてのデータを、免疫性神経疾患調査研究班事務局を通して厚生労働省健康局疾病対策課から貸与を受けた。

今回の解析は新規申請患者に限って行った。

解析方法は、まず貸与データの検討をマニュアルで行い、欠損値、重複するデータなどを整理した。その後、患者動態を把握するため、一変量の解析を行った。引き続き、特に患者動態、診断に関わる項目について、一部探索的解析を含めて検討した。統計学的解析には、JMP 11 (SAS Institute, Japan) を使用した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたって、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

研究結果

総データ件数は 8,953 件、重複データ 249 件を削除、生年月日と年齢が合致しない例、年齢が通常考えられない例 (-3 歳、756 歳) を削除した。その結果、8,703 件を解析対象とした。なお、2011 年における難病情報センターが把握する新規患者数は、1,695 件で、更新を含めた総登録患者数は 19,009 人であった。都道府県別データでは、入力数が極端に少ない都道府県も存在しており、データの全容はまだ明らかにされていないことがわか

- 1) 金沢大学 保健管理センター
- 2) 金沢大学 脳老化・神経病態学
- 3) 関西学院大学 共通教育センター
- 4) 近畿大学 神経内科
- 5) 九州大学 神経内科
- 6) 金沢医科大学 神経内科学

った。

1) 患者動態

2003年から2011年までの9年間における患者全体の発病年齢の中央値は、57歳であった(図1)。男性、女性ともに発症年齢の中央値は57歳であった。また、男女比は1:1.46と女性の割合が多かった。発症年齢は、調査期間にわたり変化はなかった。申請数は増加する傾向があった。

2) 初発症状

眼瞼下垂、複視の眼症状を初発症状とする患者は、それぞれ87.6%、82.5%と高いことがわかった。一方、球症状は27.9%、四肢筋力低下は37.6%、呼吸困難は10.0%であることがわかった(図2)。

3) MGFA Clinical Classification

Iが39.4%と最も多く、症状が消失している患者(MGFA Clinical Classification: 0)は2.2%と多くはなかった。しかし、0~IIbまでの患者は全体の81.0%に達することがわかった(図3)。

4) MG-ADL scale

総得点の中央値は5点であった(図4)。各項目別に見ていくと、眼症状(眼瞼下垂、複視)の出現する割合が他の症状に比べ、多いことがわかった。

MG-ADL scaleの得点は、MGFA Clinical Classificationの重症度分類と因果関係があることが、順序ロジスティックプロットにより示された($p < 0.0001$)。

一方、MG-ADL scaleの得点は、申請年度別に比較したところ有意な変化はなく、MGが最近重症化している、もしくは軽症化しているなどの一定の傾向はないことがわかった。

5) 症状の傾向について

易疲労性は88.6%の患者に、症状の日内変動は83.2%に見られ、両者間には名義ロジスティック解析にて因果関係が見られた($p < 0.0001$)。クレーゼを呈した患者は、5.5であった(図5)。

6) 合併症について

調査した9年間において、橋本病の合併は4.9%、バセドウ病は4.6%、慢性関節リウマチは1.7%、全身性エリテマトーデスは0.96%の患者に見られた。

7) 検査所見について

アセチルコリン受容体(AChR)抗体は、78.6%の患者において陽性であり、17.7%の患者において陰性、3.8%の患者で不明であった。陽性の場合、中央値は18 nmol/L、最大値は140,000 nmol/L、最小値は0.04 nmol/Lであった。

反復刺激誘発筋電図のwaning所見は、46.9%の患者で陽性、21.7%の患者で陰性、31.4%の患者で不明であった。

エドロフォニウムテストは77.9%の患者で陽性、3.7%で陰性、18.4%で不明であった。

CT・MRIによる胸腺異常に関しては27.4%で異常所見があり、59.6%で異常がなく、13.1%が不明であった。

CT・MRIによる胸腺異常は、27.4%において見られた。申請年度による割合の変化はみられなかった。

AChR抗体価と反復刺激誘発筋電図におけるwaningの有無の間には名義ロジスティック解析の結果、因果関係があることがわかった($p < 0.0001$)。一方、AChR抗体とエドロフォニウムテストの陽性・陰性、AChR抗体とCT・MRIによる胸腺異常の有無には因果関係が見られなかった。

8) 胸腺摘除

2003年の申請において、胸腺摘除術を受けた患者は全体の15.6%であったが、その割合は次第に減少する傾向があり、2011年の申請においては10.6%であった(図6)。9年間の摘除胸腺の総数は933件で、その病理組織は65.7%が胸腺腫であり、過形成は10.8%であった。さらに胸腺腫のなかで、42.4%が浸潤胸腺腫であった。

考察