

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

班 員 池田修一¹⁾

共同研究者 下島恭弘²⁾、岸田大¹⁾、石井亘¹⁾

研究要旨

本研究では、ANCA 関連血管炎 (AAV) に合併する肥厚性硬膜炎 (HPM) 患者の臨床背景と免疫抑制療法の治療効果に関する検討を行い、ANCA 陽性 HPM に対する治療戦略を提示した。研究対象期間内に 12 名の HPM を診断し 7 名に ANCA 陽性を認めた。AAV 関連 HPM と確定診断されたのは 6 名。その中の 3 名が限局型 AAV に分類され、少量メトトレキサート (MTX) と副腎皮質ステロイド (CS) の併用療法で寛解した。AAV の診断基準を満たさなかった ANCA 陽性 HPM 患者にも少量 MTX と CS の併用療法を行い、再燃なく良好な治療効果が得られた。AAV の診断に至らない ANCA 陽性 HPM 患者を経験することは少なくない。発症時に AAV の確定診断に至らない場合も HPM が AAV の局所病変である可能性を考慮し、少量 MTX と CS の併用療法を導入することで、予後改善に寄与することが期待される。

研究目的

肥厚性硬膜炎 (HPM) は頭蓋内や脊髄硬膜に炎症性・線維性肥厚を生じ、慢性頭痛、脳神経障害および痙攣発作などの神経症状を呈する。感染、腫瘍および自己免疫疾患に続発する事が知られており、多発血管炎性肉芽腫症 (GPA, 旧 Wegener 肉芽腫症) など ANCA 関連血管炎 (AAV) は代表的な原因疾患である。GPA 関連 HPM は限局型に分類されるものが比較的多く¹⁾、限局型 AAV には少量メトトレキサート (MTX) 併用療法が推奨されている²⁾。一方で基礎疾患のはっきりしない特発性 HPM は少なく、血清的に ANCA 陽性でも AAV の診断に当てはまらない患者を経験する。本研

究では、AAV に合併する HPM 患者の臨床的背景と免疫抑制療法の治療効果に関する検討を行い、ANCA 陽性 HPM に対する少量 MTX 併用療法の可能性を中心に治療戦略の提言を行う。

研究方法

2009 年 1 月～2014 年 4 月に当科で HPM もしくは AAV と診断された患者の診療録を調査。AAV 関連もしくは ANCA 陽性 HPM 患者の臨床背景、治療歴および予後を検討し、ANCA 陽性 HPM に対する免疫抑制療法の戦略案を提示する。

研究結果

HPM 患者は 12 例、7 例に ANCA 陽性を認めたが Watts らの AAV 分類基準³⁾を満た

1) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

2) 信州大学医学部在宅療養推進学講座

したのは6名であった。AAVと診断された全患者34名中では17.6%の頻度であった。AAV患者におけるHPM合併群のGPA罹患率は83%と非合併群の21%に比して有意に高く($P = 0.008$)、そのPR3-ANCA陽性率は50%であった。またHPM合併群では非合併群に比して上気道病変の存在を有意に認めた($P = 0.040$)。治療は、限局型に分類された6例中3例に副腎皮質ステロイド(CS)とMTX(6~8mg/週)の併用療法が開始され寛解。その他3例は全身型であり、cyclophosphamideやrituximabを要したが寛解した。AAVの基準を満たさないANCA陽性HPM患者は痙攣を主訴に来院。硬膜病理所見は炎症細胞浸潤を認めたが肉芽腫や血管炎の所見は得られなかった。急性期からのCSにMTX8mg/週を追加し、再燃なくCSの漸減とHPMの改善が得られた。

考 察

Wattsらの分類基準を用いることで中小血管炎への分類精度は向上している。しかし血管炎の病理所見に乏しいHPMでは診断をAAVの代用マーカーに頼るところとなり、結果的に有効な治療が選択されない可能性がある。気道病変のみの限局型では全身症状に乏しい事から早期に診断されにくい背景がある。GPAにおける気道病変は肉芽腫性炎症が病理学的に主体をなすことが知られている⁴⁾。GPA関連HPMの病理は壊死性肉芽腫が多いと報告されており¹⁾、限局型が70%の頻度をしめるGPA関連HPMでは無症候の間に副鼻腔

病変などからの波及や遠隔移行によってHPMを形成している可能性が示唆される。一方で、GPAに該当するHPM患者のうち11.5%の硬膜病理所見は非典型的リンパ球浸潤であったとされている。ANCA陽性HPMは早期GPAの局所病変である可能性を考慮して治療戦略を立てる必要がある。

結 論

ANCA陽性を示し比較的限局型のHPM患者に対する少量MTX併用療法は、予後改善に有用であった。ANCA陽性HPMでは、分類基準の上でAAVの確定診断に至らない場合も、限局型AAVの治療に準じた少量MTXの併用療法を積極的に導入することで、予後改善が期待できる。

文 献

- 1) Di Comite G et al. Clin Exp Rheumatol 2006; 24: S60-4
- 2) Lapraik C et al. Rheumatology 2007; 45: 1615-6
- 3) Watts R et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 222-7
- 4) Bligny D et al. Arthritis Rheum 2004; 51: 83-91

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし

免疫介在性肥厚性硬膜炎の原因とその位置づけ

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 河内 泉¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 横関 明子¹⁾, 荒川武蔵¹⁾,
柳川香織¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。続発性 HP は 1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA) などの抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症する。中でも myeloperoxidase (MPO)-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い, (2) 中耳炎や副鼻腔炎の合併が多い, (3) 硬膜や上気道に限局する症例が多く, 肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない, (4) 髄液 CXCL10, CXCL8, interleukin-6 の上昇が見られる, (5) 硬膜は肥厚し, T_H1 細胞, 多核巨細胞, 壊死, 血管炎を伴う炎症性肉芽腫と, 濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞を認める, (6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるという特徴を有する。一方, proteinase 3 (PR3)-ANCA⁺ HP は肺, 腎などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く, 重症度が高く, 機能予後が悪いという特徴を有する。両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると, MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される。以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり, 特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても, 古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである。

研究目的

肥厚性硬膜炎 (HP) は, 硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患で, 頭痛, 多発性脳神経障害などを来す疾患である。1869 年の Charcot らによる記載以来, 原因同定困難な稀な疾患として位置づけられてきたが, 近年, MRI などの画像診断・自己抗体などの血清学診断の進歩により, 頭痛の日常診療では常に念頭に置かなければならない疾患へと変貌している。さらに最近, 本邦発の新しい知見が続々と発信されており, HP の診療・研究は新たな段階を迎えている。

HP は, 原因が不明な「特発性」, 原因が明らかな「続発性」に分類される。「続発性」はさらに, 1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA, 旧称; Wegener 肉芽腫症) などの抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症することが知られている。本研究では免疫介在性 HP の原因とその位置づけ

を明らかにすることを目的とした。

研究方法

当院および関連病院を受診した免疫介在性・特発性 HP 36 例の臨床像, 免疫学のおよび病理学的解析を後方視的に行った。尚, MPO-ANCA⁺ HP 5 例, PR3-ANCA⁺ HP 2 例の剖検・生検, 硬膜・脳標本を病理学的および免疫学的に解析した。

研究結果

本研究における免疫介在性・特発性 HP は, MPO-ANCA⁺ HP 47%, 特発性 HP 25%, PR3-ANCA⁺ HP 11%, IgG4 関連疾患 HP 6%, サルコイドーシスに関連した HP 6%, 関節リウマチに関連した HP 3%, 抗セントロメア抗体⁺ HP 3% で構成される。このように特に本邦では免疫介在性・特発性 HP の中で MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多く, その理解は臨床的に重要である。MPO-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い, (2) 中耳炎か副鼻腔炎の合併が多い, (3) 病変は硬膜や上気道に限局する症例が多く, 肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない, (4) 髄液 CXCL10, CXCL8,

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

interleukin-6 の上昇が見られる, (5) 硬膜は肥厚し, T_H1 細胞, 多核巨細胞, 壊死, 血管炎を伴う炎症性肉芽腫と, 濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞 (lymphoid neogenesis) を認める, (6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるといった特徴を有する. 一方, PR3-ANCA⁺ HP は肺などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く, 重症度が高く, 機能予後が悪いという特徴を有する. 両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると, MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される. 以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり, 特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても, 古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである.

考察

HP の病態は, 梅毒などの感染が中心であった時代から, AAV をはじめとした免疫介在性 HP や特発性 HP が主体を占める時代へとシフトしている. さらに免疫介在性・特発性 HP の中でも, MPO-ANCA⁺ HP が約半数に及ぶことが本研究により示された¹. 日本人 HP に関する全国臨床疫学調査でも同様な傾向が報告されている². 一般に, AAV における ANCA status については, 北ヨーロッパ地域で PR3-ANCA⁺ AAV が多く, 日本を含めたアジア地域で MPO-ANCA⁺ AAV が多いことが示されている^{3,4}. 民族差を含めた遺伝的要因の他に, 緯度を含めたなんらかの地誌学的環境要因が影響していると推測されている. 中でも silica, 微生物, ビタミン D などが原因の候補因子となっている. 本邦の免疫介在性 HP において MPO-ANCA⁺ HP が約半数を占めるという事実は, AAV の地域集積性と同様な背景であることが推測される.

近年, 欧州 AAV 患者を対象としたゲノムワイド関連解析が報告された⁵. 1) 最も強い遺伝関連要因は, GPA, MPA といった臨床症候群にはなく, MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status に存在する, 2) PR3-ANCA⁺ AAV は *HLA-DP*, *SERPINA1* ($\alpha 1$ -antitrypsin), *PRTN3* (proteinase 3) 遺伝子に, MPO-ANCA⁺ AAV は *HLA-DQ* 遺伝子に関連する. これらは MPO-ANCA⁺ AAV と PR3-ANCA⁺ AAV は異なる

った遺伝的背景で発症する可能性があること, GPA や MPA といった臨床病型よりもむしろ MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status が治療反応性や予後を決定する可能性がある^{3,5}. さらに欧州リウマチ学会議 (EULAR) は障害臓器分布による重症度分類に応じて治療を決定することを推奨している⁶. このアルゴリズムによれば, 腎もしくはその他の重要臓器障害を認めた AAV 症例は, ‘全身型’ もしくは ‘重症型’ に分類され, 寛解導入にはステロイドとシクロフォスファミドの併用療法を推奨している. ANCA⁺ HP で prednisolone と cyclophosphamide の併用療法が有効であるとする本研究の結果は, EULAR アルゴリズムの妥当性を支持するものである.

以上から, 「AAV では GPA や MPA といった臨床病型のみでなく, (1) 障害臓器分布 (E, L, K, CNS, PNS, eye 等) と (2) ANCA status (MPO-ANCA, PR3-ANCA) に基づき, 治療アルゴリズムを作成する」ことを提案する.

結論

本邦の免疫介在性 HP は MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多く, その理解は臨床的に重要である. MPO-ANCA⁺ HP の多くは中枢神経限局型の AAV (GPA) の一型と考えられた.

文献

1. Yokoseki A, et al. Brain 2014 Feb;137(Pt 2):520-36.
2. Yonekawa T, et al. Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry. 2014 Jul;85(7):732-9.
3. Lionaki S, et al. Arthritis Rheum. 2012 Oct;64(10):3452-62.
4. Fujimoto S, et al. Rheumatology (Oxford). 2011 Oct;50(10):1916-20.
5. Lyons PA, et al. N Engl J Med. 2012 Jul 19;367(3):214-23.
6. Mukhtyar C, et al. Ann Rheum Dis. 2009 Mar;68(3):310-7.

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

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

班 員 野村 恭一

共同研究者 鈴木 理人、王子 聡、三井 隆男、齋藤 あかね、成川 真也、
原 渉、久保田 昭洋、田島 孝士、伊崎 祥子、小島 美紀、
吉田 典史、深浦 彦彰

研究要旨

Guillain-Barré syndrome (GBS)における生命予後は、呼吸障害の合併、循環障害を含む自律神経障害の合併の有無により大きく異なる。呼吸障害の合併や自律神経障害の合併を予測する因子やその病態は、必ずしも明らかにはされていない。今回我々は、GBS 急性期における呼吸障害・循環障害を含めた自律神経障害の合併と入院時の心電図 QT 間隔(QT)との関連性について検討した。結果：入院時に心電図 QTc 時間が 440msec 以上に延長する症例では、急性期に血圧・心拍数の変動が大きく、発症から 9 日目までに全例で球麻痺による気管挿管を必要とした。心電図 QTc 延長は、球麻痺が顕在化する以前から舌咽・迷走神経の有髄性求心線維の脱髄性障害を早期に反映し、経過中の球麻痺に伴う気管挿管の予測因子となりうる可能性が考えられた。

研究目的

Guillain-Barré 症候群(GBS)における呼吸障害の合併や自律神経障害の合併を予測する因子に関する検討は少ない。我々は GBS 症例において入院時の心電図 QT 延長があり、急性期に血圧・心拍数の大きな変動を認め、発症後早期に球麻痺に伴う著明な唾液貯留による気管挿管を要した 2 症例において、慢性期には QT が正常化していることに着目し、GBS 急性期における循環・呼吸障害の合併と QT との関連性について検討した。QT 延長の有無が GBS 急性期における球麻痺に伴う気管挿管の予測因子になりうる可能性について検討した。

研究方法

2007 年 4 月から当科入院の GBS 17 例(中央値 46 歳、範囲 33-82 歳、男性 9 例、女性 8 例)、Fisher 症候群(FS) 3 例(中央値 67 歳、範囲 41-74 歳、男性 1 例、女性 2 例)を対象とした。心電図 QT 時間は、II 誘導 QT 間隔と RR 間隔の実測値について、Bazett 補正式を用い 440 msec 以上を延長とした。入院時 QT 間隔から QT 延長群と非延長群とに分け、各々における呼吸障害・循環障害の合併、他の自律神経障害の合併、末梢神経伝導検査所見(nerve conduction study : NCS)について後ろ向きに検討した。呼吸障害の合併は、経過中の気管挿管の有無とし、気管挿管の適応は、球麻痺による著明な唾液貯留に起因するもの、あるいは

は呼吸筋麻痺によるものとした。神経症状を自覚した時点を発症日とし、発症日から気管挿管までの日数について検討した。循環障害は、収縮期血圧と心拍数について入院後 30 日間の最高値と最低値の差について検討した。他の自律神経障害の合併は、不整脈などの合併の有無とした。その他に経過中の顔面神経麻痺、球麻痺の出現、および抗ガングリオシド複合体抗体(GD1a/GD1b, GD1b/GT1b)について検討した。なお、NCSはHaddenの基準を用いて分類した。また、本研究は、当大学の倫理委員会の承諾を得て検討をした。

研究結果

GBS・FS 20 例のうち、GBS は 17 例で、QT 延長が 7 例、QT 非延長が 10 例であった。FS は 3 例で、QT 延長はなかった。呼吸障害の合併の検討では、QT 延長 GBS において全例が入院後早期に球麻痺に伴う著明な唾液貯留に起因して気管挿管を要した。一

方、QT 非延長 GBS では挿管例はなかった。気管挿管までの日数の検討では、発症から 3~ 9 日目(中央値 5 日)までに全例で球麻痺に伴う著明な唾液貯留に起因して気管挿管を要した。循環障害の検討では、収縮期血圧、心拍数の変動は、ともに QT 延長 GBS おいて、QT 非延長 GBS と比較して有意に変動が大きかった。また、NCS の検討では、QT 延長 GBS では全例が脱髄型であり、QT 非延長 GBS では、脱髄型 8 例、軸索型 2 例であった。顔面神経麻痺・球麻痺の出現頻度は、QT 延長 GBS でそれぞれ 100%、QT 非延長 GBS でそれぞれ 10%であった。抗ガングリオシド複合体抗体(GD1a/GD1b, GD1b/GT1b)は、QT 延長 GBS で 14%、QT 非延長 GBS で 10%であった。他の自律神経障害の合併の検討では、QT 延長 GBS において、QT 非延長 GBS と比較して、頻脈、高血圧、心室性期外収縮、心房細動などの心血管系の自律神経障害の合併を多く認めた。

	GBS / FS (n=20)		
	GBS (n=17)		FS (n=3)
	QT prolonged (n=7)	QT non-prolonged (n=10)	QT non-prolonged (n=3)
QTc (msec)	457 (440-534)	397.5 (372-430)	384 (357-402)
Days until the intubation	5 (3-9)	(-)	(-)
ΔBP (mmHg)	95 (44-118)	50 (36-100)	58 (47-94)
ΔP (min)	62 (48-90)	42.5 (22-58)	40 (36-102)
NCS	demyelination 7	demyelination 8, axonal 2	(-)
Bulbar palsy (%)	100	10	0
Facial palsy (%)	100	10	0
FG	5	3.5	(-)
抗GSC抗体 (GD1a/GD1b, GD1b/GT1b) (%)	14	10	0
Dysautonomia (%)	HT(28), AH(14), PVC(28), Tachycardia(57), Urinary retention(28)	Urinary retention(10), Diarrhea(10), Constipation(20)	(-)

Median (range)

Keio University School of Medicine, Keio University

考察

心電図 QT 時間は遺伝性、薬剤性、電解質異常、自律神経系の関与を受けて変動することが知られている。自律神経系としては、交感神経および副交感神経それぞれの影響をうける。今回の検討では、急性期 GBS において入院時に QT 延長を認めた 7 例は、発症から 3~9 日目までに球麻痺に伴う著明な唾液貯留により気管挿管を要した。また経過中の血圧・脈拍の変動も大きく、QT 延長 GBS では自律神経系への障害の頻度が高かった。GBS の一部の症例において、入院時心電図 QT 延長は、球麻痺が顕在化する以前から IX・X の求心性有髄性線維の脱髄性障害を早期に反映し、経過中の球麻痺に伴う気管挿管の予測因子となりうる可能性が考えられた。

結論

急性期 GBS で、入院時の心電図 QTc 時間が 440msec 以上に延長する症例は、発症から 3~9 日目までに、球麻痺による気管挿管を必要とした。

引用文献

- 1) Vucic S, Kiernan MC, Cornblath DR.: Guillain-Barré syndrome: an update. J Clin Neurosci. 2009 Jun;16(6):733-41. Epub 2009 Apr 7. Review
- 2) 桑原聡. Guillain-Barre 症候群. 自律神経の障害とその検査 update, *Clinical Neuroscience* 2008 ; 26 : 1224-1225.
- 3) 岡 尚省. 心電図 QT 間隔, 自律神経機能検査 第 3 版, 日本自律神経学会編, 文

光堂, 東京, 2000, 157-160.

- 4) Fourrier F, Robriquet L, Hurtevent JF, Spagnolo S. : A simple functional marker to predict the need for prolonged mechanical ventilation in patients with Guillain-Barré syndrome. Crit Care. 2011;15(1):R65. Epub 2011 Feb 21.
 - 5) Flachenecker P. : Autonomic dysfunction in Guillain-Barré syndrome and multiple sclerosis. J Neurol. 2007 May;254 Suppl 2:II96-101. Review. Erratum in: J Neurol. 2008 Feb;255(2):309-10.
 - 6) Kanda T, Hayashi H, Tanabe H, Tsubaki T, Oda M. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1989 Jul;52(7):857-64. A fulminant case of Guillain-Barré syndrome: topographic and fibre size related analysis of demyelinating changes.
 - 7) Low PA, Vernino S, Suarez G.: Autonomic dysfunction in peripheral nerve disease. Muscle Nerve. 2003 Jun;27(6):646-61. Review
 - 8) Kaida K, Kusunoki S. : Antibodies to gangliosides and ganglioside complexes in Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: mini-review. J Neuroimmunol. 2010 Jun;223(1-2):5-12. Epub 2010 Feb 20. Review
- 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

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松井 真	多発性硬化症・急性散在性脳脊髄炎	井村裕夫	わかりやすい内科学 (第4版)	文光堂	東京	2014	616-619
松井 真	重症筋無力症/ランバート・イートン症候群	井村裕夫	わかりやすい内科学 (第4版)	文光堂	東京	2014	641-645
松井 真	多発性硬化症・視神経脊髄炎の再発予防と最新治療	小林祥泰、水澤英洋、山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	29-32
長山成美 松井 真	急性散在性脳脊髄炎	永井良三、鈴木則宏	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015	323-326
下島恭弘 池田修一	血管炎	祖父江元	別冊 BIO Clinica 慢性炎症と疾患 神経系の慢性炎症	北隆館	東京	2014	61-67
松瀬 大 吉良潤一	多発性硬化症・視神経脊髄炎	門脇孝、宮地良樹、小室一成	診療ガイドライン Up-To-Date 2014-2015.	メディカルレビュー社	大阪	2014	524-529
米川 智 吉良潤一	頭頸部前屈時の疼痛を主訴とした 28 歳女性.	辻省次、水澤英洋	アクチュアル脳神経疾患の臨床 神経感染症を究める.	中山書店	東京	2014	311-312
岩木三保 立石貴久 吉良潤一	第9章 ケアネットワーク. 1 節 難病医療ネットワークと地域ケアの実際を知る.	日本 ALS 協会	新 ALS ケアブック. 第二段.	川島書店	東京	2014	245-254
桑原 基 楠 進	Guillain-Barré 症候群	小林祥泰、水澤英洋、山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	211-214
久保田龍二	ヒト T リンパ球向性ウイルス脊髄症 (HAM)	小林祥泰、水澤英洋、山口修平	神経疾患 最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	205-207
Sonobe Y Suzumura A	Multiple Sclerosis	Marie-Eve Tremblay	Microglia in health and disease	Springer	Milton Keynes	2014	393-412
吉川弘明	重症筋無力症におけるバイオマーカーの探索・開発と診断薬・機器開発		最先端バイオマーカーを用いた診断薬/診断装置開発と薬事対応	(株)技術情報協会	東京	2015	360-364

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S	Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine	Intern Med	53	2185-2200	2014
Kinoshita T, Fukushima K, Abe RT, Ogawa Y, Nakagawa M, Katoh N, Yoshida T, Kato H, Ikeda S	Motor branch biopsy of the pronator teres muscle in a patient with painful forearm neuropathy	Case Rep Neurol	6	202-206	2014
立花直子、池田修一	抗 N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体脳炎の治療動向	神経治療学	31	30-36	2014
Ainiding G, et al	Interleukin 2 receptor α chain gene polymorphisms and risks of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in southern Japanese.	J Neurol Sci	337	147-150	2014
Cui YW, et al.	Decreased CCR2 and CD62L expressions on peripheral blood classical monocytes in amyotrophic lateral sclerosis.	Clin Exp Neuroimmunol	5	92-96	2014
Yoshimura S, et al.	Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients.	PLOS ONE	9	e95367	2014
Yonekawa T, et al.	A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	732-739	2014
Cui YW, et al.	Extensive dysregulations of oligodendrocytic and astrocytic connexins are associated with disease progression in an amyotrophic lateral sclerosis mouse model.	J Neuroinflammation	11	42	2014
Doi H, et al.	Distinct cytokine and T helper cell profiles between patients with multiple sclerosis who had or had not received interferon-beta.	Clin Exp Neuroimmunol	5	321-327	2014
Isobe N, et al.	Distinct features of IgG2 aquaporin-4 antibody carriers with neuromyelitis optica.	Clin Exp Neuroimmunol	6	In press	2014
Ogata H, et al.	A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry		In press	2015
Samukawa M, Hamada Y, Kuwahara M, Takada K, Hirano M, Mitsui Y, Sonoo M, Kusunoki S, the Japanese GBS Study Group.	Clinical features in Guillain-Barré syndrome with anti-Gal-C antibody.	J Neurol Sci	337	55-60	2014
Miyamoto K, Tanaka N, Moriguchi K, Ueno R, Kadomatsu K, Kitagawa H, Kusunoki S.	Chondroitin-6-O-sulfate ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis.	Glycobiology	24	469-475	2014
Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K, the Japanese GBS Study Group.	A multicenter prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	110-114	2015

Hamada Y, Hirano M, Kuwahara M, Samukawa M, Takada K, Morise J, Yabuno K, Oka S, <u>Kusunoki S.</u>	Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy: Possible clinical relevance.	Neurosci Res		In press	
Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, <u>Kubota R</u> , Izumo S, Takashima H	Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	PLoS One.	9(5)	e86144	2014
Matsuura E, <u>Kubota R</u> , Tanaka Y, Takashima H, Izumo S	Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis.	J Neuropath Exp Neurol.	74(1)	2-14	2015
<u>Kuwabara S</u> , Iose S, Mori M, Mitsuma S, Sawai S, Beppu M, Sekiguchi Y, Misawa S	Different electrophysiological profiles and treatment response in 'typical' and 'atypical' chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.		印刷中	2014
<u>Kuwabara S</u> , Misawa S.	Acquired and genetic channelopathies: In vivo assessment of axonal excitability.	Exp Neurol.	263	368-71	2014
Sawai S, Satoh M, Mori M, Misawa S, Sogawa K, Kazami T, Ishibashi M, Beppu M, Shibuya K, Ishige T, Sekiguchi Y, Noda K, Sato K, Matsushita K, Kodera Y, Nomura F, <u>Kuwabara S.</u>	Moesin is a possible target molecule for cytomegalovirus-related Guillain-Barré syndrome.	Neurology.	83(2)	113-117	2014
Shahrizaila N, Kokubun N, Sawai S, Umapathi T, Chan YC, <u>Kuwabara S</u> , Hirata K, Yuki N.	Antibodies to single glycolipids and glycolipid complexes in Guillain-Barré syndrome subtypes.	Neurology.	83(2)	118-124	2014
Mitsuma S, Van den Bergh P, Rajabally YA, Van Parijs V, Martin-Lamb D, Sonoo M, Inaba A, Shimizu T, Iose S, Sato Y, Komori T, Misawa S, <u>Kuwabara S</u> ; The Tokyo Metropolitan Neuromuscular Electrodiagnosis Study Group.	Effects of low frequency filtering on distal compound muscle action potential duration for diagnosis of CIDP: A Japanese-European multicenter prospective study.	Clin Neurophysiol.		印刷中	2015
Shibuya K, Misawa S, Nasu S, Sekiguchi Y, Beppu M, Iwai Y, Mitsuma S, Iose S, Arimura K, Kaji R, <u>Kuwabara S.</u>	Safety and efficacy of intravenous ultra-high dose methylcobalamin treatment for peripheral neuropathy: a phase I/II open label clinical trial.	Intern Med.	53(17)	1927-31	2014
Ikeguchi R, <u>Shimizu Y</u> , et al.	Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with myasthenia gravis and a review of the literature	Clin Neurol Neurosurg.	125	217-221	2014
Kobayashi M, <u>Shimizu Y</u> , Shibata N, Uchiyama S	Gadolinium enhancement patterns of tumefactive demyelinating lesions: correlations with brain biopsy findings and pathophysiology.	J. Neurol	261 (10)	1902-1910	2014

<u>Shimizu Y.</u>	Management of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in pregnancy and childbearing	Clinical and Experimental Neuroimmunology		On line	2015
Shimizu Y, Suzuki S, Utsugisawa K, Imai T, Murai H, Nagane Y, Tsuda E, Nagasao T, Ogata H, Yazawa M, <u>Suzuki N</u> , Kishi K	Is surgical intervention safe and effective in the treatment of myasthenic blepharoptosis? A multicenter survey in Japan.	Eur Neurol	71	259-261	2014
Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, Tsuda E, Konno S, Nakane S, Suzuki Y, Fujihara K, <u>Suzuki N</u>	Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis.	Muscle Nerve	50	493-500	2014
Suzuki S, Murai H, Imai T, Nagane Y, Masuda M, Tsuda E, Konno S, Oji S, Nakane S, Motomura M, <u>Suzuki N</u> , Utsugisawa K	Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan.	BMC Neurol	14	142	2014
Suzuki S, Yonakawa T, Kuwana M, Hayashi YK, Okazaki Y, Kawaguchi Y, <u>Suzuki N</u> , Nishino I	Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation.	J Neuroimmunol	274	202-208	2014
Shimizu Y, Suzuki S, Nagasao T, Ogata H, <u>Suzuki N</u> , Kishi K	Surgical approach for medically refractory myasthenic blepharoptosis.	Clin Ophthalmol	8	1859-1867	2014
Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata K, Kurashige T, Ikawa M, Asahi M, Konishi H, Mitsuma S, Kawabata S, <u>Suzuki N</u> , Nishino I	Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan.	Medicine		In press	2015
Jin S, Sonobe Y, Kawanokuchi J, Horiuchi H, Cheng Y, Wang Y, Mizuno T, Takeuchi H, <u>Suzumura A.</u>	Interleukin-34 restores blood-brain barrier integrity by upregulating tight junction proteins in endothelial cells.	PLoS One.	9(12)	e115981	2014
Wang Y, Jin S, Sonobe Y, Cheng Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawanokuchi J, Mizuno T, Takeuchi H, <u>Suzumura A.</u>	Interleukin-1 β induces blood-brain barrier disruption by downregulating Sonic hedgehog in astrocytes.	PLoS One.	9(10)	e110024	2014
Takeuchi H, <u>Suzumura A.</u>	Gap junctions and hemichannels composed of connexins: potential therapeutic targets for neurodegenerative diseases.	Front Cell Neurosci.	8	189	2014
Doi Y, Takeuchi H, Mizoguchi H, Fukumoto K, Horiuchi H, Jin S, Kawanokuchi J, Parajuli B, Sonobe Y, Mizuno T, <u>Suzumura A.</u>	Granulocyte-colony stimulating factor attenuates oligomeric amyloid β neurotoxicity by activation of neprilysin.	PLoS One.	9(7)	e103458	2014
Noda M, Takii K, Parajuli B, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Takeuchi H, Mizuno T, <u>Suzumura A.</u>	FGF-2 released from degenerating neurons exerts microglial-induced neuroprotection via FGFR3-ERK signaling pathway.	J Neuroinflammation	11	76	2014

Cheng Y, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Wang Y, Horiuchi H, Parajuli B, Kawanokuchi J, Mizuno T, <u>Suzumura A.</u>	Sirtuin 1 attenuates oxidative stress via upregulation of superoxide dismutase 2 and catalase in astrocytes.	J Neuroimmunol.	269 (1-2)	38-43	2014
Ito E, <u>Sonoo M</u> , Iwanami T, et al.	Can palm stimulation differentiate diabetic polyneuropathy from carpal tunnel syndrome?	J Clin Neurophysiol	31	169-74	2014
Oishi C, <u>Sonoo M</u> , Kurono H, et al.	A new pitfall in a sensory conduction study of the lateral antebrachial cutaneous nerve: Spread to the radial nerve.	Muscle Nerve	50	186-92	2014
Chiba T, Konoeda F, Higashihara M, et al.	C8 and T1 innervation of forearm muscles.	Clin Neurophysiol		In print	2015
Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Adachi H, Katsuno M, Chapman M, Lunn M, <u>Sobue G</u>	Axonal loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody.	J Neurol Sci	348	67-73	2014
Okada A, Koike H, Nakamura T, Motomura M, <u>Sobue G</u>	Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report	Neuromuscul Disord	25	70-72	2014
Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, <u>Sobue G</u>	Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment.	Eur J Neurol	21	1002-1010	2014
Tamburin S, Borg K, Caro XJ, Jann S, Clark AJ, Magrinelli F, <u>Sobue G</u> , Werhagen L, Zanette G, Koike H, Späth PJ, Vincent A, Goebel A	Immunoglobulin g for the treatment of chronic pain: report of an expert workshop.	Pain Med	15	1072-1082	2014
Yokoi S, Kawagashira Y, Ohyama K, Iijima M, Koike H, Watanabe H, Tatematsu A, Nakamura S, <u>Sobue G</u>	Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells.	Hum Pathol	45	427-430	2014
Okada A, Koike H, Nakamura T, Watanabe H, <u>Sobue G.</u>	Slowly progressive folate-deficiency myelopathy: report of a case.	J Neurol Sci	336	273-275	2014
Koike H, <u>Sobue G</u>	What is the prototype of familial amyloid polyneuropathy?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	713	2014
Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, Moriya M, Sakoda S, Mochizuki H, Kumanogoh A, <u>Nakatsuji Y.</u>	Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE	J Neuroimmunol	268 (1-2)	43-49	2014
Takata K, Kato H, Shimosegawa E, Okuno T, Koda T, Sugimoto T, Mochizuki H, Hatazawa J, <u>Nakatsuji Y.</u>	¹¹ C-Acetate PET Imaging in Patients with Multiple Sclerosis.	PLoS ONE	9(11)	e111598	2014

Tada S, Okuno T, Hitoshi Y, Yasui T, Honorat JA, Takata K, Koda T, Shimagami H, Chi-Jing C, Namba A, Sugimoto T, Sakoda S, Mochizuki H, Kikutani H, <u>Nakatsuji Y.</u>	Partial suppression of M1 microglia by Janus kinase 2 inhibitor does not protect against neurodegeneration in animal models of amyotrophic lateral sclerosis.	J Neuroinflammation	11(1)	179 (8pages)	2014
Takata K, Tomita T, Okuno T, Kinoshita M, Koda T, Honorat JA, Takei M, Hagihara K, Sugimoto T, Mochizuki H, Sakoda S, <u>Nakatsuji Y.</u>	Dietary Yeasts Reduce Inflammation in Central Nerve System via Microflora.	Ann Clin Transl Neurol	2(1)	56-66	2015
Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Lassmann H, Sandkuhler J.	Pain- prevalence, pathogenesis and therapy in neuromyelitis optica.	Nat Rev Neurol	10	529-536	2014
Petzold A, Wattjes M, Costello F, Rivera JF, Fraser C, <u>Fujihara K</u> , Leavitt J, Marignier R, Paul F, Schippling S, Sindic C, Villoslada P, Weinshenker B, Plant G.	The investigation of optic neuritis: a review and proposed protocol.	Nat Rev Neurol	10	447-458	2014
Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, Tsuda E, Konno S, Nakane S, Suzuki Y, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N.	Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. Muscle Nerve.	Muscle Nerve.	50	493-500	2014
Kaneko K, Sato, DK, Misu T, Kurosawa K, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Anti-N-methyl-aspartate receptor encephalitis with multiphasic demyelination.	Ann Neurol		In press	
Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, Nagane Y, Suzuki S, Murai H, Imai T, Motomura M, <u>Fujihara K</u> , Aoki M, Utsugisawa K.	Insights into the classification of myasthenia gravis.	PLoS One	9	106-757	2014
Hyun JW, Kim SH, Huh SY, Kim W, Yun J, Joung A, Sato DK, <u>Fujihara K</u> , Kim HJ.	Idiopathic aquaporin-4 antibody negative longitudinally extensive transverse myelitis.	Mult Scler		In press	
Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, Sato DK, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody.	Mult Scler		In press	
Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, Konno S, Suzuki, Y Nakane S, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N, Utsugisawa K.	Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis.	Muscle Nerve		In press	

Ikeguchi R, Shimizu Y, Suzuki S, Shimizu S, Kabasawa C, Hashimoto S, Masuda M, Nagene Y, Utsugisawa K, Suzuki, Y, Takahashi T, Utsumi H, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N, Uchiyama S.	Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorders associated with myasthenia gravis and a review of the literature.	Clin Neurol Neurosurg	125	217-221	2014
Kobayashi J, Kuroda H, Ezura M, Sugeno N, Shibui A, Takahashi T, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Mori E, Aoki M.	Acute callosal disconnection syndrome as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders.	Neurol Clin Neurosci		In press	
Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, Misu T, Kong Y, Wakerley B, Ryan S, Cavey A, <u>Fujihara K</u> , Palace J.	Multiple Sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK.	J Neurol		In press	
<u>Fujihara K</u> .	BENEFIT 8-year results provide further support for the long-term value of early treatment of multiple sclerosis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry,		In press	
Misu T, Sato D, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> .	MOG-IgG serological status matters in paediatric ADEM.	J Neurol Neurosurg Psychiatry,		In press	
<u>Fujihara K</u> , Nakashima I.	Secondary progression and innate immunity in NMO: a possible link to alemtuzumab?	Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation.		In press	
<u>Fujihara K</u> , Misu T.	AQP4 in biopsied demyelinating lesions as a diagnostic clue to NMOSD and MS: Final answer?	Neurology		In press	
<u>Fujihara K</u> , Palace J.	Toward more-accurate diagnosis in neuromyelitis optica.	Nat Rev Neurol		In press	
Akaza M, Tanaka K, Tanaka M, Sekiguchi T, Misawa T, Nishina K, Kawachi I, Nishizawa M, Mizusawa H, <u>Yokota T</u> .	Can anti-AQP4 antibody damage the blood-brain barrier?	Eur Neurol	72	273-277	2014
Iwasa K, Nambu Y, Motozaki Y, Furukawa Y, <u>Yoshikawa H</u> , Yamada M.	Increased skeletal muscle expression of the endoplasmic reticulum chaperone GRP78 in patients with myasthenia gravis.	J Neuroimmunol.	273 (1-2)	72-6	2014
Iwasa K, <u>Yoshikawa H</u> , Samuraki M, Shinohara M, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M.	Myasthenia gravis: predictive factors associated with the synchronized elevation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in Kanazawa, Japan.	J Neuroimmunol.	267 (1-2)	97-101	2014

