

## 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂と今後の展望

班員：九州大学大学院医学研究院神経内科学 ○吉良潤一 1)

班員・研究協力者：新野正明 2)、松井真 3)、野村恭一 4)、山村隆 5)、藤原一男 6)、西澤正豊 7)、田中正美 8)、錫村明生 9)、中辻祐司 10)、清水優子 11)、松下拓也 1)

### 研究要旨

多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の改訂について検討し、臨床調査個人票の新規用に対して 10 件、更新用に対して 6 件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。また、高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMS の日本語版の validation を行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定とした。アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作成し、神経免疫班事務局へ提出した。多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の改訂案ならびにアトピー性脊髄炎の臨床調査個人票案を提言した。今後は、多発性硬化症・視神経脊髄炎の高次脳機能障害の簡易で信頼性の高い検査法の開発を進めていくことが期待される。

### 研究目的

- ① MS/NMO の臨床調査個人票の改訂について検討する。
- ② 日本人 MS の高次脳機能障害の簡易な検査を我が国に導入する。
- ③ アトピー性脊髄炎の臨床調査個人票を作成する。

(CVLT-II) 、 Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 つのドメインから構成されており、全体でも約 15 分で施行可能といわれている。③アトピー性脊髄炎実用化研究班内で検討を行い、神経免疫班事務局へ臨床調査個人票案を提出することとした。

### 研究方法

①MS/NMO ワーキンググループ内でメールにて意見を集約し、神経免疫班事務局へ提出することとした。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的な検査として、欧米で最近用いられている Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis (BICAMS) の日本語版を導入する。このバッテリーは Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test-II

### 研究結果

①多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の新規用に対して 10 件、更新用に対して 6 件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMS の日本語版の validation を行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定である。③アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作

成し、神経免疫班事務局へ提出した。

くことが望まれる。

### 考察

多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票は、新規・更新ともに診断基準を満たしているか、重症度基準を満たしているかの書類判定が適切に行われるに必要な項目が網羅されている必要がある。それを満たす限り、できるだけ記載する医師の負担が大きくなるよう配慮することも望まれる。また、前向きに経過を観察し記録が集積されることで、多数例での大まかな病状の進行の状況が把握されることが期待される。今後は、患者にとって社会生活継続上の大きな障壁となる高次脳機能障害について、日常臨床で信頼性のある簡易な検査法が定着し、その評価成績が重症度基準や臨床調査個人票に適切に反映されることが強く望まれる。これにより日本人での脱髄性疾患の全体像の把握が可能なデータベースとなることが期待される。今後も適宜、診断基準の改訂にあわせて臨床調査個人票を改訂していくことが不可欠である。アトピー性脊髄炎に関しては、現行の診断基準に適合する形で、記載が負担にならないような臨床調査個人票を作成できた。今後、新たなバイオマーカーなどを適宜盛り込んで改訂していくことが望まれる。

### 結論

多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の改訂案ならびにアトピー性脊髄炎の臨床調査個人票案を提言した。多発性硬化症・視神経脊髄炎の高次脳機能障害の簡易で信頼性の高い検査法の開発を進めてい

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

### 研究者所属

- 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- 2) 北海道医療センター臨床研究部
- 3) 金沢医大神経内科
- 4) 埼玉医大総合医療センター神経内科
- 5) 国立精神神経医療センター免疫研究部
- 6) 福島県立医科大学多発性硬化症治療学
- 7) 新潟大学神経内科
- 8) 宇多野病院神経内科
- 9) 偕行会城西病院神経疾患センター
- 10) 大阪大学神経内科
- 11) 東京女子医大神経内科

## ビッカースタッフ脳幹脳炎の認定基準、臨床調査個人票と今後の課題

楠 進(1)、池田修一(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)、荻野美恵子(10)、野村恭一(11)、清水優子(12)、酒井康成(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)信州大学第三内科、(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)北里大学医学部、(11)埼玉医大総合医療センター神経内科、(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)野村芳子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

ビッカースタッフ脳幹脳炎（Bickerstaff brainstem encephalitis, BBE）は、眼球運動障害・運動失調・意識障害を三主徴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。

BBEについては、厚生労働省研究班（研究代表者 神田隆山口大学教授）による疫学調査が行われ、わが国における年間発症者は約100人と推定されている。その際に用いられた診断基準に基づいて認定基準（次ページ）を作成した。また臨床個人調査票も、認定基準の各項目を判定できる形としている。

BBEは稀少疾患であるため、不明の点が多く、課題も多い。

1) 上記疫学調査では、診断基準でDefiniteとProbableが約半数ずつであり、またGQ1b抗体は約75%で陽性であった。Definite例やGQ1b抗体陽性例が比

較的均一な病態と考えられるのに対して、Probableに分類される例やGQ1b抗体陰性例は、極期までの経過が長く、著明な脳脊髄液の細胞数増多や頭部MRI異常所見の頻度が多く、後遺症を残す場合もあることが示された。Probableの症例の病態は一様でない可能性が考えられ、今後GQ1b抗体の陽性例と陰性例に分けて治療反応性や長期予後を解析するなど、詳細に検討する必要がある。

2) 治療として、経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）や血漿浄化療法の有効性が推定されるが、副腎皮質ステロイドの有効性を含めてさらに検討する必要がある。

3) 中枢神経障害の病態機序も不明であり、中枢神経内の障害部位についてもGQ1b抗体陽性例と陰性例で異なる可能性もあり、今後検討する必要がある。

上記のような課題について、今後多施設共同研究を行い、わが国発のエビデンスを得て、ガイドライン作成につなげる必要があると考えられる。

## <診断基準>

Definite、Probable を対象とする。

ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準

(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、神経ベーチェット病、

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、ボツリ

ヌス中毒、橋本脳症

<診断のカテゴリー>

Definite : (1) (2) (4) をいずれも満たす場合

Probable : (1) (4) の双方を満たす場合、あるいは (2) (3) (4) のいずれも満たす場合

<重症度分類>

modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケール (省略) を用いて、いずれかが 3 以上を対象とする。

文献

Koga M, Kusunoki S, Kaida K, 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<sup>1</sup>

共同研究者 小池春樹<sup>2</sup>、飯島正博<sup>2,3</sup>、川頭祐一<sup>2</sup>、高橋美江<sup>2</sup>、池田昇平<sup>2</sup>、勝野雅央<sup>2</sup>、  
桑原 聡<sup>4</sup>、吉良潤一<sup>5</sup>、松井 真<sup>6</sup>、楠 進<sup>7</sup>

### 研究要旨

CIDP の各臨床病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近年も年間 500 名前後の増加を示しており、他の神経疾患と比較しても顕著に高く、我が国における実態把握は喫緊の課題である。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。本研究は他施設共同の CIDP 症例登録システムによる効率的な臨床ならびに電気生理学的情報、画像所見等を網羅したデータベースを構築し、わが国における臨床病型の頻度をはじめ、それぞれの病型における治療反応性や治療予後、疾患の臨床像に即した重症度スケールと分布を明らかにする。

### 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。臨床情報収集のための調査票には発症

<sup>1</sup>名古屋大学医学系研究科

<sup>2</sup>名古屋大学神経内科

<sup>3</sup>名古屋大学難治性神経疾患治療学

<sup>4</sup>千葉大学神経内科

<sup>5</sup>九州大学神経内科

<sup>6</sup>金沢医科大学神経内科

<sup>7</sup>近畿大学神経内科

年齢や臨床病型などの基本情報の他に、経過、握力や MRC スコアによる筋力評価、また INCAT スコアや R-ODS による日常生活レベルの評価による重症度把握を多面的なスケールを用いて経時的に評価した。さらに神経伝導速度検査所見、筋肉 CT による筋萎縮評価も同様に経時的に行い、重症度や予後を規定する因子の探索を試みた。また、本研究解析に先立ち、名古屋大学にて 2005 年 1 月から 2014 年 12 月に腓腹神経病理評価を行った CIDP 症例の後方視的解析によるパイロット研究を行った。

## 結果

2015 年 12 月末までに研究参加施設 16 施設のうち 14 施設での倫理委員会の承認が完了し、同時期までに新規登録は 2 例、既存例の登録も 30 例集積されている。過去のパイロット研究からは、臨床病型の頻度は典型的 CIDP が 50%強を占め、残りは MADSAM、DADS、pure sensory neuropathy がほぼ同程度の頻度（約 15%）を締めること、また focal、pure motor neuropathy は稀な病型であることが示された。このうち MADSAM は多巣性の障害分布とともに patchy な有髄線維の脱落を認めるなど特徴的な病理像を呈することが示され典型例とは異なる病態を背景に有する可能性が示唆された。

## 考察

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。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。近年、軸索-髄鞘間相互作用に関わる分子を標的とする自己抗体（抗 NF155 抗体、抗 CNTN1 抗体）が明らかとなり、CIDP の数%を占めると推定されるが、これらは遠位優位で高度な筋力低下や失調、振戦、IVIg に対する反応性不良などの特徴的な臨床像を呈することが報告されつつある。今後は新たな臨床病型の探索を行うとともに、治療反応性や予後についても同様に知見を集積していく予定である。

## 結論

CIDP の各臨床病型の頻度や重症度分類、予後把握のためのコンソーシアム構築が完了した。臨床病型に特異的な病態背景の可能性が示唆され、本研究の重要性が確認された。

## 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：

## 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・アイザック症候群の診断基準策定

班 員 桑原聡<sup>1)</sup>

共同研究者 三澤園子<sup>1)</sup>、別府美奈子<sup>1)</sup>、関口縁<sup>1)</sup>、佐藤泰憲<sup>2)</sup>、花岡英紀<sup>2)</sup>、吉良潤一<sup>3)</sup>、祖父江元<sup>4)</sup>、松井真<sup>4)</sup>

### 研究要旨

クロウ・深瀬症候群、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、国内推定患者数が100～300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3疾患について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79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増加の3項目を大基準として新たに策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。中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群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、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、いずれも国内推定患者数がそれぞれ100～300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・フカセ症候群は形質細胞モノクローナル増殖と血管内皮増殖因子(VEGF)の過剰産生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。これまで複数の類似の診断基準が提唱されているが、感度・特異度を検討した報告はない。過去に報告された各診断基準はいずれも大基準と小基準の組み合わせにより診断

統計学的な解析は行なわれていない。また、治療経過を含めて総合的に確定診断した79例の自験症例をgold standard集団として、感度・特異度の高い診断基準の策定を行なう。

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自己免疫疾患であり、抗neurofascin抗体の上昇が報告されている。現時点では中枢末梢連合脱髄症調査研究班による診断基準(平成24年)があり、これを元に診断基準の策定を行なう。

アイザック症候群は末梢神経軸索の過剰興奮により筋痙攣・硬直をきたす疾患であり、これらの所見を中核とした診断基準の策定を行なう。

### 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,2014<sup>3)</sup>、Kuwabara et al. 2012<sup>1)</sup>、Misawa and

- 1) 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学
- 2) 千葉大学医学部附属病院・臨床試験部
- 3) 九州大学大学院医学研究院・脳神経病研究施設・神経内科
- 4) 名古屋大学大学院医学系研究院研究科・神経内科学
- 5) 金沢医科大学医学部・神経内科学

Kuwabara., 2013<sup>4)</sup>) 大基準および小基準項目を抽出し、ロジスティック回帰分析で変数選択を実施し ROC 曲線から感度及び特異度が最大になるものを選んだ。作成した診断基準の感度・特異度を検討した。

## 2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の疾患概要、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<sup>5)</sup>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・深瀬症候群の診断基準

表1に新規に策定したクロウ・フカセ症候群の診断基準を示す。大基準として多発ニューロパチー(必須)、M蛋白、血清血管内皮増殖因子(VEGF)(必須)異常高値の3項目を設定し、少なくとも2項目を満たすこととした。クロウ・フカセ症候群79例における陽性率はそれぞれ100%、91%、100%であった。すなわち9%の症例においてM蛋白は陰性であった。小基準として「皮膚異常(剛毛、色素沈着、血管腫)、血小板増多、骨硬化性病変、浮腫・胸腹水の4項目のうち1項目を満たす」と設定した。この診断基準の感度は100%、特異度は100%であった。

既報告(Dispenzieri 2014 及びKuwabara et al., 2012)の診断基準では単クローン性の形質細胞増殖を必須項目としているために診断感度は91%にとどまった。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9%存在することが示された。またCIDP患者でM蛋白陽性が21%、VEGF上昇が12%に存在したが、小基準の適用により、これらの患者は除外された。

#### 2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の暫定診断基準

中枢末梢連合脱髄症の診断基準を表2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。アイザック症候群の診断基準を表3に示す。これらの診断基準については今後症例の蓄積による検証が必要であると思われる。

### 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.2014<sup>3)</sup>、Kuwabara et al. 2012<sup>1)</sup>、ではM蛋白血症が必須項目とされており、Misawa and Kuwabara., 2013<sup>4)</sup>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。従ってM蛋白を必須項目とするには問題があると考えられ、新規診断基準では必須とはしなかった。

一方血清VEGF高値は100%で認められたことから新規基準の感度は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、当研究班では表1の診断基準を推奨し、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、アイザック症候群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。中枢末梢連合脱髄症では発症様式(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。

#### 知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：なし

#### 結論

クロー・深瀬症候群と中枢末梢連合脱髄症の診断基準の策定を試みた。クロー・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を策定し、その有用性が検証された。中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群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. 中枢末梢連合脱髄症（平成24年度）  
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3309>

#### 健康危険情報

なし

表 1. クロウ・深瀬症候群の診断基準

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）（必須項目）
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. 浮腫、胸腹水
3. 骨硬化性病変
4. 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。

・Definite 大基準を 3 項目とも満たしかつ小基準を 2 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 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 1 項目以上満たす

表 2. 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

①～③を満たすものを本症とする

表3. アイザック症候群の診断基準

A. 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・体幹の筋痙攣または筋硬直（必須）
2. 末梢神経過剰興奮を示す筋電図所見  
(Myokymic discharge, neuromyotonic discharge)
3. 血清抗 VGKC 複合体抗体陽性 (>72pM)
4. 副腎皮質ステロイド、血漿交換療法などの免疫治療で改善

B. 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫
4. 皮膚色調変化
5. その他の自己抗体陽性（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体など）

C. 鑑別診断

Stiff person 症候群、ミオトニア症候群、McArdle 病

Definite : A のすべてを満たし、C を鑑別できるもの

Probable : A1 とその他の A 項目 2 つを満たし、C を除外できるもの

Possible : A1 と B の 1 項目以上を満たすもの

(作成：渡邊修ら)

# 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班

幹事 神田 隆<sup>1)</sup>

班員 松井 真(班長)<sup>2)</sup>、池田修一<sup>3)</sup>、荻野美恵子<sup>4)</sup>、梶 龍兒<sup>5)</sup>、久保田龍二<sup>6)</sup>、  
清水優子<sup>7)</sup>、鈴木則宏<sup>8)</sup>、西澤正豊<sup>9)</sup>、野村恭一<sup>10)</sup>、原 寿郎<sup>11)</sup>、横田隆徳<sup>12)</sup>、  
渡邊 修<sup>13)</sup>、犬塚 貴<sup>14)</sup>、中村龍文<sup>15)</sup>、野村芳子<sup>16)</sup>、山野嘉久<sup>17)</sup>、米  
田 誠<sup>18)</sup>、栗山長門<sup>19)</sup>、玉越暁子<sup>20)</sup>

研究協力者 田中恵子<sup>2)</sup>、古賀道明<sup>1)</sup>

### 研究要旨

本邦における自己免疫性脳炎・脳症の実態把握のための全国疫学調査の計画を立てた。本調査は一次調査と二次調査とから成り、一次調査では幅広く自己免疫性脳炎・脳症症例を拾い上げ、二次調査では個人票への記載を各主治医に依頼し、臨床像に関して詳細に検討する。その上で、NMDAR 脳炎と VGKC 脳炎、橋本脳症に関して診断基準と重症度分類、標準的治療を検討する予定である。本調査の目的のひとつは難病指定への寄与であり、患者数、現行の治療とその効果、診断基準策定などのプロセスを完遂することで、この目的がより円滑に達成できるものと思われる。

- 
- 1) 山口大神経内科
  - 2) 金沢医大神経内科
  - 3) 信州大脳神経内科リウマチ膠原病内科
  - 4) 北里大新世紀医療開発センター
  - 5) 徳島大神経内科
  - 6) 鹿児島大難治ウイルス研究センター
  - 7) 東京女子医大神経内科
  - 8) 慶應義塾大神経内科
  - 9) 新潟大神経内科
  - 10) 埼玉医大総合医療センター神経内科
  - 11) 九州大小児科
  - 12) 東京医歯大脳神経病態学
  - 13) 鹿児島大神経内科
  - 14) 岐阜大神経内科老年学
  - 15) 長崎国際大人間社会学部
  - 16) 野村芳子小児神経学クリニック
  - 17) 聖マリアンナ医大難病治療研究センター
  - 18) 福井県立大看護福祉学部
  - 19) 京都府立医大地域保健医療疫学
  - 20) 北海道大公衆衛生学

### 研究目的

本研究の目的は、自己免疫性脳炎・脳症の本邦での実態把握と、同データに基づく診断基準と標準的治療法の確立に向けた環境整備である。

### 研究方法

・ 一次調査:「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」を対象疾患とした全国一次調査を郵送で行う。主要な調査対象としては NMDAR 脳炎、VGKC 脳炎、橋本脳症の3疾患を想定しているが、本一次調査では、幅広い患者を拾い上げる意味で(1)感染症が否定されている、(2)確立された自己抗体が検出されている、または、免疫治療が奏功する)の2条件を満たしたものを対象として各施設が3年間に経験した症例数を報告していただく。なお、すでに全

国調査が終了して難病指定を受けているピッカースタッフ脳幹脳炎、同じく難病指定を受けているループス脳炎の2疾患に関しては、今回の一次調査の対象外である旨明記する。一次調査対象施設として、自己免疫性脳炎・脳症患者を診る機会があると考えられる「神経内科」、「脳神経外科」、「精神科」、「内科」、「小児科」の5科のいずれかを標榜する全医療機関のうち、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第2版」(厚生労働省難治性疾患克服研究事業:特定疾患の疫学に関する研究班)に基づき、層化無作為抽出法(層は8つ)により全国から抽出する(抽出率約20%)。

- ・二次調査:一次調査終了後、可及的速やかに症例ありと返答のあった医療機関に対して二次調査票を送付する。
- ・倫理面への配慮:二次調査の開始に先立ち、山口大学医学部附属病院医薬品等治験・臨床研究等審査委員会の承認を得ることとする。

## 研究結果

速やかに調査を開始し、その結果をもとにNMDAR 脳炎とVGKC 脳炎、橋本脳症に関して診断基準と重症度分類、標準的治療を検討する予定である。

## 考察

本調査により、患者数、現行の治療とその効果、診断基準策定などのプロセスを完遂することで、目的がより円滑に達成できるものと思われる。

## 結論

本邦における自己免疫性脳炎・脳症の実態把握のための、全国疫学調査の計画に関して述べた。

## 引用文献

なし

## 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

# 重症筋無力症の診断基準の改訂

研究分担者 吉川弘明<sup>1)</sup>、清水 潤<sup>2)</sup>、荻野美恵子<sup>3)</sup>、梶 龍兒<sup>4)</sup>、清水優子<sup>5)</sup>、鈴木則宏<sup>6)</sup>、竹内英之<sup>7)</sup>、園生雅弘<sup>8)</sup>、新野正明<sup>9)</sup>、野村恭一<sup>10)</sup>、酒井康成<sup>11)</sup>、松尾秀徳<sup>12)</sup>、本村政勝<sup>13)</sup>、  
研究協力者 川口直樹<sup>14)</sup>、郡山達男<sup>15)</sup>、野村芳子<sup>16)</sup>、栗山長門<sup>17)</sup>、玉越暁子<sup>18)</sup>、松井 真<sup>19)</sup>  
共同研究者 鈴木重明<sup>6)</sup>、岩佐和夫<sup>20)</sup>、坂井健二<sup>20)</sup>

## 研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は、神経免疫疾患の中でも比較的頻度の高い疾患であるため、多くの神経内科医が診療に当たる可能性がある。そのため、十分な感度と特異度を保ちつつ、MGを専門としない場合でも、診断が可能な診断基準を考案することを目的とした。文献検索とハンドサーチにより資料を収集し、現在のエビデンス、用いることができる検査手段を考慮して、現状にあった診断基準を策定した。今回の改定においては、アセチルコリン受容体抗体 (AChRab)、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 (MuSKAb) の診断的価値を重視し、生理学的検査を自己抗体が陰性の場合の検査として位置付けた。

## 研究目的

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診断に関して、十分な感度と特異度を保ちつつ、神経内科医であればMGを専門としない場合でも、診断が可能な診断基準を考案することを目的とする。本来、MGの診断はそれを専門とする医師のもとで行われるのが望ましいが、MGは免疫性神経疾患の中でも有病率が人口10万人当たり11.8人と他に比べると多い疾患であるため<sup>1)</sup>、MGを専門としない神経内科医が指定難病診断書を記入することもありうる。そのため、MGに関するエキスパートでなくても、正しく診断ができる感度・特異度の両者を両立した診断基準を考案する必要がある。

## 研究方法

MGの診断基準 (diagnostic criteria) に関する論文をPubMedにより検索、調査した。

PubMed (検索 2015/11/25) において、次の検索式を実行した。 (“myasthenia gravis” [MeSH Terms] OR (“myasthenia” [All Fields] AND “gravis” [All Fields]) OR “myasthenia gravis” [All Fields]) AND (“diagnosis” [MeSH Terms] OR “diagnosis” [All Fields] OR “diagnostic” [All Fields]) AND (“standards” [Subheading] OR “standards” [All Fields] OR “criteria” [All Fields])). さらに、その中から Review を選び、診断基準に関するものを確認した。その他、ハンドサーチにより資料を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

## 研究結果

“myasthenia gravis” AND “diagnostic criteria” により、230 編の論文が検索された。さらに、Reviewに限ると 43 編の論文があることがわかった。その中で、英文のみ検討した。

- 1) 金沢大学 保健管理センター
- 2) 東京大学 神経内科
- 3) 北里大学 神経内科
- 4) 徳島大学 臨床神経学分野
- 5) 東京女子医科大学 神経内科
- 6) 慶應義塾大学 神経内科
- 7) 名古屋大学 神経免疫学
- 8) 帝京大学 神経内科
- 9) 北海道医療センター 臨床研究部
- 10) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
- 11) 九州大学 小児科学
- 12) 長崎川棚医療センター 臨床研究部
- 13) 長崎総合科学大学 医療工学コース
- 14) 同和会神経研究所
- 15) 広島市リハビリテーション病院
- 16) 野村芳子小児神経学クリニック
- 17) 京都府立医科大学 地域保健医療疫学
- 18) 北海道大学 公衆衛生学分野
- 19) 金沢医科大学 神経内科学
- 20) 金沢大学 脳老化・神経病態学

しかし、診断基準そのものに関する論文は少ない現状であった。その中で、MGを疑わせる臨床症状に関する論文をレビューした報告があり、その中で診断基準として、アセチルコリン受容体抗体 (AChRab)、反復刺激誘発筋電図 (RNS)、単線維筋電図 (SFEMG) の単独もしくは組み合わせが用いられていた<sup>2</sup>。一方、胸腺腫を合併しないMGに対する胸腺摘除術の有効性と安全性に関する唯一のランダム化比較試験であるMGTX studyで用いたMG患者のinclusion criteriaとして使われた項目はAChRabが1.00 nmol/L以上であることであり、0.50-0.99 nmol/Lの場合は、SFEMG, RNS, エドロフォニウム・テストのどれかが陽性であることが求められている<sup>3</sup>。以上を考案し、より信頼性の高い診断基準として、当班の診断基準として表1を提案した。なお、班会議発表後の質疑応答の中で、「診断の判定 B」において、「2の自己抗体の有無が不明瞭」との意見があったため、「2を満たさないことが前提条件」との文を追加し、自己抗体が陰性の場合の診断基準であることを明確にした。

## 考 察

AChRab測定の普及と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 (MuSKAb) の保険適応に伴い、MGの85%はAChRab陽性、5%はMuSKAb陽性の疾患として、病因に基づいた診断が可能となった。しかし、MGの臨床症状を呈しながら、AChRab, MuSKAbが陰性である患者の診断を如何に正しく行うかが本疾患診断の課題である。筋力低下、眼瞼下垂、外眼筋麻痺を来す疾患は大変多いため、正確な鑑別診断が必要となる。Myasthenia Gravis Foundation of America Inc. (MGFA) のサイト

(<http://www.myasthenia.org/WhatisMG/TestDiagnosticmethods.aspx> 2015年11月24日現在) では、MG診断のために、AChRab, MuSKAb, RNS, SFEMG, Office Testが挙げられている。Office Testとは、睡眠、アイスパックテスト、エドロフォニウム・テストを指し、次のコメントが付

加されている。” Sleep, Ice Pack and Edrophonium tests are examinations performed by specialists to evaluate an improvement in strength that may be consistent with MG.” アイスパックテストに関しては、MG専門医には有用な検査となりうるが、指定難病の診断書を記入する医師が必ずしもそうでない可能性があることより、あえて診断基準の中に入れなかった。今後、対照比較研究等を通じて、その有用性を検討していく必要がある。一方、SFEMGに関しては、近年、同心円電極を用いた方法が広がる動きがある<sup>4</sup>。当班においても、SFEMGによるMG診断のための手引きを整備する予定であったが、班員の著した総説がそれにあたるとして、引用することになった。また、同心円電極を用いたSFEMGは一定のトレーニングを経なければ実施困難であることから、実施可能施設を班会議後にメーリングリストを通じて調査し、表2として掲載した。自己抗体が陰性の患者の多くは、眼筋型と呼ばれてきた眼瞼下垂や複視を主徴とする症例や小児例に当たると思われ、今後、それらの患者群の頻度、症候、病態等の調査が進むことが期待される。

振り返ってみれば、旧診断基準が策定された当時は、AChRabを測定することは特定の研究施設に限られ、現在のような外注検査として利用できるものではなかった。それゆえに、自覚症状、他覚症状を中心として、検査所見を補助的に参考にし、鑑別診断に頼る診断基準が作られた経緯があると思われる。今回策定された診断基準は、自己抗体測定等の技術の進歩に伴い、必然的に改訂されるべきものであった。今後、医療をとりまく現状は変化し続けるとともに、新たなエビデンスが作られていくと思われる。その時の現状にあった診断基準の策定を怠らないようにすることが重要と思われる。

## 結 論

重症筋無力症の改訂診断基準を策定した。

文 献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011;305:97-102.
2. Scherer K, Bedlack RS, Simel DL. Does this patient have myasthenia gravis? *Jama* 2005;293:1906-1914.
3. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1132:344-347.
4. Chiou-Tan FY, Gilchrist JM. Repetitive nerve stimulation and single-fiber electromyography in the evaluation of patients with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Review of recent literature. *Muscle Nerve* 2015;52:455-462.

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

表 1 重症筋無力症診断基準（改訂）

A, B を対象とする。

- 1 以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと
  - 1) 眼瞼下垂
  - 2) 眼球運動障害
  - 3) 顔面筋筋力低下
  - 4) 構音障害
  - 5) 嚥下障害
  - 6) 咀嚼障害
  - 7) 頸筋筋力低下
  - 8) 四肢・体幹筋力低下
  - 9) 呼吸困難
- 2 以下の自己抗体のいずれかが陽性であること
  - 1) アセチルコリン受容体抗体
  - 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体
- 3 以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること
  - 1) 低頻度反復刺激誘発筋電図
  - 2) エドロフォニウム試験（眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること）
  - 3) 単線維筋電図
- 4 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患は全て鑑別の対象になる。

Eaton-Lambert 筋無力症候群、筋ジストロフィー (Becker 型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa-Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ベーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

5 診断の判定

A: 1 の 1 項目以上と、2 のいずれかを満たす場合

B: 1 の 1 項目以上と 3 のいずれかを満たし、4 の疾患が鑑別できる (2 を満たさないことが前提条件)

表2 同心円電極を用いた単線維筋電図（SFEMG）実施可能施設一覧

施設名	実施部門
札幌医科大学	神経内科
北海道医療センター	神経内科
札幌山の上病院	神経内科
福島県立医科大学	神経内科
獨協医科大学	神経内科
埼玉医科大学総合医療センター	神経内科
千葉大学	神経内科
神経内科千葉	神経内科
亀田総合病院	神経内科
帝京大学	神経内科
慶應義塾大学	神経内科
杏林大学	神経内科
東京都健康長寿医療センター	神経内科
慈恵医科大学	神経内科
三井記念病院	神経内科
東京女子医科大学	神経内科
国立箱根病院	神経内科
住友病院	神経内科
神戸市立医療センター中央市民病院	神経内科
川崎医科大学	神経内科
徳島大学	神経内科
鹿児島大学	神経内科

# ランバート・イートン筋無力症候群の診断基準策定

研究分担者 吉川弘明<sup>1)</sup>、清水 潤<sup>2)</sup>、荻野美恵子<sup>3)</sup>、梶 龍兒<sup>4)</sup>、清水優子<sup>5)</sup>、鈴木則宏<sup>6)</sup>、竹内英之<sup>7)</sup>、園生雅弘<sup>8)</sup>、新野正明<sup>9)</sup>、野村恭一<sup>10)</sup>、酒井康成<sup>11)</sup>、松尾秀徳<sup>12)</sup>、本村政勝<sup>13)</sup>、

研究協力者 川口直樹<sup>14)</sup>、郡山達男<sup>15)</sup>、野村芳子<sup>16)</sup>、栗山長門<sup>17)</sup>、玉越暁子<sup>18)</sup>、松井 真<sup>19)</sup>

共同研究者 鈴木重明<sup>6)</sup>、岩佐和夫<sup>20)</sup>、坂井健二<sup>20)</sup>

## 研究要旨

### 研究目的

ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) は、我が国から報告された2002年の論文では、110人の患者が存在することがわかっている<sup>1)</sup>。LEMSは、その6割に肺小細胞癌が合併するとともに、ADLを維持するには治療を継続することが必要な疾患であり、我国の定めるところの指定難病に相当すると思われるが、まだ指定されていない。今回、指定難病の申請をするにあたり、診断基準を策定することを目的とした。

### 研究方法

LEMSの診断基準 (diagnostic criteria) に関する論文をPubMedにより検索、調査した。

PubMed (検索2015/11/25) において、次の検索式を実行した。

("lambert-eaton myasthenic syndrome"[MeSH Terms] OR ("lambert-eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lambert-eaton myasthenic syndrome"[All Fields] OR ("lambert"[All Fields] AND "eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lambert eaton myasthenic syndrome"[All Fields]) AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])). さらに、ハンドサーチにより資料を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

### 研究結果

"Lambert-Eaton myasthenic syndrome" AND "diagnostic criteria" の検索で、16編の論文が見つかった。さらに、有用と思われるReviewをハンドサーチで調べ、2編の論文を追加した。言語は英語のみとした。その中で、Titulaer, MJらによる総説に提示されている"Criteria for diagnosis of LEMS"<sup>2)</sup>、ならびにHgülsbrin, R.らの総説<sup>3)</sup>におけるTable 1は、ほぼ類似の臨床症状、検査所見、電気生理学的

- 1) 金沢大学 保健管理センター
- 2) 東京大学 神経内科
- 3) 北里大学 神経内科
- 4) 徳島大学 臨床神経学分野
- 5) 東京女子医科大学 神経内科
- 6) 慶應義塾大学 神経内科
- 7) 名古屋大学 神経免疫学
- 8) 帝京大学 神経内科
- 9) 北海道医療センター 臨床研究部
- 10) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
- 11) 九州大学 小児科学
- 12) 長崎川棚医療センター 臨床研究部
- 13) 長崎総合科学大学 医療工学コース
- 14) 同和会神経研究所
- 15) 広島市リハビリテーション病院
- 16) 野村芳子小児神経学クリニック
- 17) 京都府立医科大学 地域保健医療疫学
- 18) 北海道大学 公衆衛生学分野
- 19) 金沢医科大学 神経内科学
- 20) 金沢大学 脳老化・神経病態学

所見を取り上げており、現状に即していると考えられた。この2つの総説では、高頻度反復刺  
激誘発筋電図における waxing の基準として、  
100%を超えることを挙げている。一方で、  
waxing の基準を 60%とすることで、97%の LEMS  
患者が診断可能となり、99%の重症筋無力症患者  
が診断から除外できるという報告がある<sup>4</sup>。  
そのため、我国の診断基準でも、60%の waxing  
を採用することにした。(表1)。なお、電気生  
理学的所見の基準については、わが国の研究者  
によるレビューがあり、同様の見解である<sup>5</sup>。

### 考 察

我国におけるLEMS患者は、2002年に、少なく  
とも110名いることが報告されているが<sup>1</sup>、その  
実態に関しての疫学調査はなされていない。本  
症の病因は、患者体内において、P/Q型電位依存  
性カルシウムチャネル (P/Q-type voltage-  
gated calcium channel, P/Q-type VGCC) に対  
する自己抗体が産生されることにある。この自  
己抗体は悪性腫瘍合併LEMSの100%、合併しない  
LEMSの91%に検出され、診断マーカーとして有  
用である<sup>6</sup>。しかし、VGCC抗体の測定は保険適用  
がなく、今後、診断基準の確定とともに、当班  
を含め神経内科関連学会において保険適用の  
実現に向けた動きを進める必要がある。また、  
LEMSの約6割に肺小細胞癌が合併することが知  
られており<sup>1</sup>、悪性腫瘍の検索と治療を含めた指  
針の策定も当班や神経内科関連学会、がん関連  
学会との協力のもとで進めていく必要がある。

### 結 論

我が国における LEMS の診断基準を策定し  
た。

### 文 献

1. Nakao YK, Motomura M, Fukudome T,  
et al. Seronegative Lambert-Eaton  
myasthenic syndrome: study of 110  
Japanese patients. *Neurology*  
2002;59:1773-1775.

2. Titulaer MJ, Lang B, Verschuuren JJ.  
Lambert-Eaton myasthenic syndrome:  
from clinical characteristics to  
therapeutic strategies. *The Lancet*  
*Neurology* 2011;10:1098-1107.
3. Hulsbrink R, Hashemolhosseini S.  
Lambert-Eaton myasthenic syndrome -  
diagnosis, pathogenesis and therapy.  
*Clin Neurophysiol* 2014;125:2328-  
2336.
4. Oh SJ, Kurokawa K, Claussen GC,  
Ryan HF, Jr. Electrophysiological  
diagnostic criteria of Lambert-Eaton  
myasthenic syndrome. *Muscle & nerve*  
2005;32:515-520.
5. 畑中裕己, 園生雅弘. Lambert-Eaton  
myasthenic syndrome における神経反  
復刺激試験 (神経筋接合部). *臨床脳  
波* 2009;51:653-659.
6. Lennon VA, Kryzer TJ, Griesmann GE,  
et al. Calcium-channel antibodies in the  
Lambert-Eaton syndrome and other  
paraneoplastic syndromes. *N Engl J*  
*Med* 1995;332:1467-1474.

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