

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）

総合研究報告書

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、従来の免疫性神経疾患に関する調査研究班で長年にわたり行われてきた、病態解明、診断向上、治療介入に関するウェットラボ的な研究と疫学的研究のうち、後者を主な研究目的とした政策研究班である。いわゆる難病法制定等の社会状況の変化もあり、多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）、重症筋無力症（MG）、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、クロウ・深瀬症候群、アトピー性脊髄炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎、アイザックス症候群については、診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要を作成した。この過程で、ウェットラボ研究を対象としたAMED関連の実用化研究で得られた成果を有効に利用することが、神経免疫疾患の早期診断の向上、重症度評価には不可欠であることが認識された。したがって、本班の役割は、AMED関連研究の成果を集約し、医療資源の提供の公正化と迅速化、治療選択に資するバイオマーカーを実際の中で使用した有用性の検証、さらにその結果として、各疾患の患者の予後や生活の質の向上につなげることであったことが明確になった。ガイドラインはこのような目的で生み出される成果の集大成であるが、本研究班では、3年目に当たる平成28年度中にMS・NMO診療ガイドラインを完成させた。2017版として平成29年6月刊行の予定である。また、MS・NMOの重症患者認定方法として、現行のEDSS \geq 4.5に加えてmodified Rankin Scale \geq 3の併用が望ましいことを明らかにした。さらにMS患者の高次脳機能評価法としてBICAMS日本語版の有用性を証明した。MGでは胸腺摘除術の有効性が国際的に再評価された事実を踏まえ、新たな治療アルゴリズムを完成させた。加えて日本人での眼筋型MGの実態調査を行った。指定難病に繰り入れるべき疾患の研究も重要課題であると認識されたことから、自己免疫性脳炎の全国一次調査を開始するとともに、中枢末梢連合脱髄症や肥厚性硬膜炎およびスティッフパーソン症候群の診断基準と重症度分類案を作成して全国調査の準備を行なった。なお、複数のAMEDプロジェクトの横の連携を図り、政策研究へ反映させる場として毎年合同班会議を開催した。

研究分担者

池田修一 (H26-H28.12 信州大学医学部内科学、H28.12.15 より同附属病院難病診療センター)、荻野美恵子 (北里大学医学部附属新世紀医療開発センター)、梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルスケア・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)、H26 錫村明生から H27-28 竹内英之へ交代 (H27 名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野、H28 横浜市立大学医学部神経内科)、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変性・認知症制御研究部)、田中正美 (H26-27 国立病院機構宇多野病院神経内科、H28 京都民医連中央病院神経内科)、中辻裕司 (H26-H28.11 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、H28.12 より富山大学附属病院神経内科)、新野正明 (国立病院機構北海道医療センター臨床研究部)、H26-27 西澤正豊から H28 河内 泉へ交代 (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)、H26 原 寿郎から H27-28 酒井康成へ交代 (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 (H26-H27.9 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、H27.10 より福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座)、松尾秀徳 (国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部)、

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 (長崎総合科学大学工学部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)、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)、海田賢一 (防衛医科大学校内科学講座3神経内科)、川合謙介 (自治医科大学医学部脳神経外科学) H28 より、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社会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)、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 (野村芳子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)、大橋高志 (東京女子医科大学八千代医療センター神経内科) H27 より、田原将行 (国立病院機構宇多野病院臨床研究部) H27 より、中島一郎 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科) H27 より、横山和正 (順天堂大学医学部神経学) H27 より

A. 研究目的

本研究班での主たる目的は、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、多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）、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（FS）、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、クロウ・深瀬症候群、HTLV-1関連脊髄炎（HAM）の8主要疾患について、早期診断基準の策定、重症度分類や予後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構築を目指すことであった。また、アトピー性脊髄炎、自己免疫性脳炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎、肥厚性硬膜炎、神経ベーチェット病、中枢末梢連合脱髄症、抗AQP4抗体陽性視神経炎、アイザックス症候群、封入体筋炎や炎症性筋疾患、スティッフパーソン症候群などにも研究対象を広げ、早期診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの確立を目指した。

B. 研究方法

（倫理面への配慮）

本班では疫学的研究を中心とするが、早期診断や重症度分類に必要なバイオマーカーの測定を行なうプロジェクトが存在する。疾患毎の全国調査は3年間の計画には入っていないため中央事務局としての倫理申請は行なわず、個々の疫学研究は、研究者の所属する施設の倫理規定に従って行なわれた。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。なお、動物実験や遺伝子関連の研究は対象としておらず、この面での倫理的問題は存在しない。

神経免疫疾患は多岐にわたり、各疾患で主体となる免疫異常が異なるので、画一的な方法をとることは不可能である。このため、本研究班では、神経免疫疾患を群別し、以下に記載する領域別担当幹事を6名指名して、リーダーはグループ内の意見を調整しながら具体的かつ主体的に研究を進めた。

C. 研究結果

平成26年（初年度）5月に「難病の患者に対する医療等に関する法律」が制定されたことを受け、難病の定義にあてはまらないと判断されたGBSとFSは本班の主たる研究対象から外した。一方、特定疾患の指定を受けていなかったアトピー性脊髄炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎およびアイザックス症候群が新たに難病に指定された。難病指定を受けた疾患では、以下に記載があるように、グループ内での慎重な議論の結果、診断基準や重症度分類の班会議案を提出した。一方、HAMおよび封入体筋炎については、既存の研究班や新規に立ち上がった政策研究班を中心に研究が行われた。なお、研究対象ではあったが、神経ベーチェット病は患者数激減で調査困難、抗AQP4抗体陽性視神経炎は疾患概念の国際的な変更で視神経脊髄炎に組み入れられたため、研究を中止した。

多発性硬化症等（吉良幹事）：MS・NMOおよびアトピー性脊髄炎の診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要を作成した。MS・NMO重症度分類としてEDSSとmRSを併用すべきであることを明らかにした。さらに、MS・NMOの重症度分類に使用

する高次脳機能評価スケール BICAMS の有用性の検証を行った。MS や NMO を含めた小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準を策定した。最終年度中に MS・NMO 診療ガイドラインが完成した。その他、MS・NMO についての研究は研究分担者ごとに後述する。

重症筋無力症等（吉川幹事）：MG の診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要を作成した。さらに治療アルゴリズムを提唱した。指定難病候補疾患として、Lambert-Eaton 筋無力症候群の診断基準案を作成した。その他、MG や封入対筋炎・炎症性筋疾患の各研究成果については、研究分担者ごとに後述する。

ギラン・バレー症候群／フィッシャー症候群等（楠幹事）：ビッカースタッフ脳幹脳炎の診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要の作成を行った。

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）／多単性運動ニューロパチー（MMN）（祖父江幹事）：CIDP および MMN を包括する診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要を作成した。その他、個々の研究成果は研究分担者が後述する。

クロウ・深瀬症候群等（桑原幹事）：クロウ・深瀬症候群およびアイザックス症候群の診断基準と重症度分類を策定し、疾患概要を作成した。指定難病候補疾患として、中枢末梢連合脱髄症の診断基準案を作成した。関連する研究成果は研究分担者が後述する、

その他の神経免疫疾患（H26 年度錫村幹事、H27-28 年度神田幹事）：指定難病候補疾患として、自己免疫性脳炎の実態調査（一次調査）を開始した。新たな指定難病候補として肥厚性硬膜炎とスティッフパーソン症候群について、診断基準と重症度分類案を作成した。他班との連携により、HAM

診断基準の改定が行われた。

D. 考察

この3年間は難病法に制定された指定難病の診断基準や重症度分類の策定が政策研究班としての最重要の使命であったが、その作業過程で明らかになったことは、このような一見デスクワークであるかのような案件は、実はウェットラボから得られた研究成果に基づいた深い科学的洞察力と十分な臨床経験が土台になって初めて、意義のある、社会的にも公正なものが出来上がるということである。個々の研究に対する考察をまとめて本項で行うことは適切ではなく、各研究分担者に委ねる。

E. 結論

各研究対象疾患についての AMED 関連実用化研究班の研究成果（ウェットラボでの研究結果）があつてこそ、成果集約の場としての政策研究班の役割・意義が何倍にも強化される。今後も、厚生医療政策としては、AMED と政策研究は車の両輪として機能して行くことが不可欠である。

F. 研究発表

分担研究者ごとに後述する。

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし