

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

所属施設名： 金沢医科大学医学部神経内科学

研究要旨

班中央事務局として、新たに発足した政策研究班の果たすべき役割を、厚生労働省健康局難病対策課とのやり取りの中から以下のように集約し、今後の研究事業推進にも資するシステムを整えた。すなわち、1) 指定難病の診断基準・重症度分類の策定と改定を行う、2) AMED 関連実用化研究班の連携拠点となり合同研究会議を定期的に開催する、3) AMED 研究の成果を取り入れ、最新の治療の進歩を反映させた、指定難病の診療ガイドラインを策定する、4) 政策的に指定難病にふさわしい疾患に対して、診断基準や重症度分類を作成し、難病指定に必要な疾患概要を完成させるのに必要な情報の収集と分析を行う、の4点である。

上記のシステムづくりの他、研究代表者は多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員長を併任しており、日本神経学会と連携して3年目の最終年度に完成させた。また、日本神経免疫学会と共催で、第一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウムを開催し、同地域における神経免疫疾患の診療向上に寄与した。さらに、班中央事務局で倫理審査を受け、多発性硬化症の重症度分類の多施設共同研究を行い、重症者の定義として、現行のEDSSのみではなくmodified Rankin Scaleを併用し、EDSS \geq 4.5 または mRS \geq 3 のいずれかを満たすという基準が適していることを明らかにした。

A.研究目的

神経免疫疾患の早期診断・治療の意義や、その結果得られる予後やQOLの改善等を社会に広く発信することを目的として、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)、クロー・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、エビデンスレベルの高い研究成果を取り入れた早期診断基準を策定し、客観的指標に基づいた重症度分類を作成して追跡調査を行い、治療効果を評価して治療アルゴリズムを完成する。

その他、個々の疾患の診療に貢献し得る疫学研究

を行い、各疾患の診療ガイドラインの策定を目指す。

B.研究方法

中央事務局の役割を果たしながら、政策研究班の使命を模索し、追究した。日本神経学会と連携してMS・NMO診療ガイドラインを作成するために、メール会議および実際に作成委員が集まる会議を計11回開いた。関連学会との連携が重要と判断し、日本神経免疫学会と共同で神経免疫学の教育的企画を実行した。

MS重症度分類に関して、2016年9月もしくは10月のひと月間に班員所属の医療施設に通院もしくは入院した20歳-70歳のMS患者のうち、連結可能匿名化で①年齢、②性別、③病型(RRMS, SPMS, PPMS)、

④罹病期間、⑤病期（急性増悪期、回復期、慢性期）、⑥重症度分類（EDSS・mRS・BI）を提供することに同意した者を対象とし統計学的に解析した。

（倫理面への配慮）

MS 重症度の研究は金沢医科大学の倫理委員会の承認を受け、中央事務局の倫理審査のみで研究可能と判断された班員施設に限定して実施した。

C. 研究結果

新たに発足した政策研究班の果たすべき役割を、厚生労働省健康局難病対策課とのやり取りの中から以下の4点に集約し、今後の研究事業推進にも資するシステムを整えた。

1) 指定難病の診断基準・重症度分類の策定と改定、2) AMED 関連実用化研究班の連携拠点としての研究班合同班会議を定期的に行う、3) AMED 研究の成果を取り入れ、最新の治療の進歩を加味した指定難病の診療ガイドラインの策定、4) 指定難病にふさわしい疾患の診断基準や重症度分類の作成および疾患概要完成に必要な情報の収集と分析。

平成 27 年（2015 年）8 月 30 日、東京大学山の上会館において、日本神経免疫学会との共催で第一回アジア太平洋神経免疫学国際シンポジウムを開催し、主として日本を含むアジア地域の若手医師における神経免疫疾患の診療向上の一翼を担った。

平成 26 年（2014 年）9 月の第一回委員会（金沢）を皮切りに、平成 28 年（2016 年）8 月（神戸）まで全 11 回の MS・NMO 診療ガイドライン作成委員会を、日本神経学会との連携で開催した。MS・NMO 診療ガイドラインは、平成 29 年（2017 年）3 月に完成した。

MS 重症度分類の研究で、EDSS = 4.5 は、ほぼ mRS = 3 に相当し、さらに、mRS \geq 3 という基準は、EDSS \geq 4.5 を満たす患者の 75% と合致する一方で、現行基準では評価できなかった EDSS 3.0-4.0 の患者の一部が該当することが判明した。

D. 考察

難病である神経免疫疾患の診断基準や重症度分類

の策定が本班の重要な使命であるが、この一見デスクワーク中心の研究は、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、社会的な公正性を備えたものを完成させることができるものと考えられた。

E. 結論

神経免疫疾患の研究は、AMED 関連実用化研究班と本班のような政策研究班が車の両輪として機能することが成果の集約と推進のために必要である。

MS・NMO 重症度分類については、EDSS と mRS が互いに補完し合う関係にあることから、MS・NMO 患者の重症度評価には、日常生活状況から判断を下す mRS も採用し、重症者認定基準としては、「EDSS \geq 4.5 あるいは mRS \geq 3 のいずれかの要件を満たす」と改定することが適切である。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	(6) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(9) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 松井 真、長山成美：免疫性神経疾患の疫学的動向とその背景. *Modern Physician* 2016;36:609-612.
2. 松井 真、長山成美：日本で保険収載されている多発性硬化症疾患修飾薬の使用のしかた. *最新醫學* 2016;71:1142-1148.
3. 松井 真：多発性硬化症治療ガイドラインの要点. *日本臨床* 2015;73（増7）：181-186.

学会発表

1. 松井 真：現代医学における重症筋無力症の位置づけ. 第 34 回日本神経治療学会総会、米子、2016
2. 宮本勝一、玉腰暁子、吉良潤一、藤原一男、松井 真、栗山長門、楠 進：視神経脊髄炎と脊髄炎を認めない NMOSD の臨床的特徴～全国臨床疫学調査結果より. 第 57 回日本神経学

会学術大会、神戸、2016

3. 中西恵美、内田信彰、河合宇吉郎、大野美樹、藤田充世、真田 充、長山成美、松井 真：髄液 flow cytometry による免疫モニタリングが有用であった ANCA 関連血管炎に伴う肥厚性硬膜炎の一例。第 28 回日本神経免疫学会学術集会、長崎、2016
4. 田中恵子、筒井 幸、松井 真：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。第 56 回日本神経学会学術大会、新潟、2015
5. 河合宇吉郎、富岳 亮、内田信彰、大野美樹、中西恵美、真田 充、長山成美、田中恵子、松井 真：髄液 IL-6 と IL-8 高値を伴い再発性の炎症性中枢神経病変を呈した一例。第 27 回日本神経免疫学会学術集会、岐阜、2015
6. 藤田充世、田中恵子、中西恵美、長山成美、富岳亮、島田貴充、川崎康弘、松井 真：精神疾患の亜急性増悪に抗 NMDA 受容体抗体の関与が疑われた 2 症例。第 26 回日本神経免疫学会学術集会、金沢、2014

2) 海外

口頭発表	(0) 件
原著論文による発表	(1) 件
それ以外（レビューなど）の発表	(2) 件

そのうち主なもの 論文発表

1. Fujita-Nakata M, Tomioka R, Tanaka K, Nakanishi M, Nagayama S, Takahashi R, Machiya T, Hamada T, Matsui M. Intractable cough as characteristic symptom of neuromyelitis optica and neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler J 2016; 22: 576-577.
2. Matsui M. Multiple sclerosis: Diagnosis and treatment. In: Kusunoki S, ed. Neuroimmunological Diseases. Tokyo: Springer Japan, 2016, pp105-122.
3. Matsui M, Shimizu Y, Doi H, Nakashima I, Niino M, Kira J-i. Japanese guidelines for fingolimod in multiple sclerosis: Putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol 2014;5:34-48.

学会発表

なし

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