

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業  
総合研究報告書

神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と  
患者QOLの検証に関する研究

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 ]

政策研究班の役割は各種難病に関する情報收拾のみならず、病因研究の成果を活かした診断基準の改訂や治療研究の成果などを医師のみならず患者を含めた国民全体に発信していくことであると考えられる。そのためには、疾患の現況を把握して疾患概要を整えるための全国調査が必要である。当班の担当する指定難病については、前身の研究班で疾患概要を整えていたため、前回調査から10年余りを経過した重症筋無力症(MG)と多発性硬化症(MS)・視神経脊髄炎(NMOSD)について全国疫学調査を行った。疾患概要を整える意義があると判断された自己免疫介在性脳炎・脳症、Lambert-Eaton 筋無力症候群(LEMS)、スティッフパーソン症候群(SPS)、特発性肥厚性硬膜炎については診断基準を策定し、前3者について全国疫学調査を行った。その結果、SPS以外の3疾患について疾患概要を整え、日本神経学会の承認を得た。今後は各疾患のガイドラインの新規策定もしくは改訂が必要であり、SPSの調査結果を踏まえた疾患概要の策定とともに、後進の政策研究班が担当すべき課題である。また、多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017刊行の直前に保険適用を受けたフマル酸ジメチルに関する追加情報を日本神経学会と連携して作成し、同学会のホームページ上で公開した。クロウ・深瀬症候群については新たな診断基準の有用性を確認し、治療ガイドラインを策定した。予後不良者が少なからず存在するギラン・バレー症候群の予後予測に資する指標と人工呼吸器装着のリスク因子を明らかにした。検査関係の成果として、末梢血や髄液に存在するリンパ球をフローサイトメトリーと称される方法で分析することが神経免疫疾患の活動性指標として有用であり、今後の診療体制の中に組み入れられて行くべき検査であることが示された。抗体治療等による医療費高額化が懸念され、今後のガイドライン策定には医療経済的な面からの有用性も考慮すべきである。なお、引き続き毎年1月に、複数の関連するAMEDプロジェクト班と合同班会議を開催して政策研究へ反映させる場を設けたが、このような横の連携が難病行政推進には不可欠の体制であることが確認された。

## 研究分担者

荻野美恵子(国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター) H29 梶 龍兒から H30.10 和泉唯信へ交代(徳島大学大学院医歯薬学研究部) 河内 泉(新潟大学大学院医歯学総合研究科) 神田隆(山口大学大学院医学系研究科神経内科学) 吉良潤一(九州大学大学院医学研究院神経内科学) 楠 進(近畿大学医学部脳神経内科) 栗山長門(京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学) 桑原 聡(千葉大学大学院医学研究院脳神経内科) 酒井康成(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野) 清水 潤(H29-H30 東京大学医学部附属病院神経内科、R1 東京工科大学医療保健学部) 清水優子(東京女子医科大学脳神経内科) 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) 田原将行(国立病院機構宇多野病院臨床研究部) 中辻裕司(富山大学学術研究部医学系脳神経内科) H29 鈴木則宏から H30-R1 中原 仁へ交代(慶應義塾大学医学部神経内科) 中村幸志(H29-R1.6 北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室、R1.7 より琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座) 中村好一(自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学) 新野正明(国立病院機構北海道医療センター臨床研究部) 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター神経内科) 藤原一男(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) 村井弘之(国際医療福祉大学医学部神経内科) 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) H29 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学医学研究科) 山村 隆(国立精神・神経医療研究センター神経研究所) 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) 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)

## 研究協力者

大橋高志(東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科) 越智博文(愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学) 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講座) 川口直樹(同和会神経研究所) 木村暁夫(岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野) 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) 郡山達男(脳神経センター大田記念病院脳神経内科) 斎田孝彦(関西多発性硬化症センター) 坂田清美(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座) H30 より、下島恭弘(信州大学医学部内科学第3 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 錫村明生(偕成会城西病院神経内科) 田中正美(京都民医連中央病院神経内科) 千葉厚郎(杏林大学医学部神経内科) 中島一郎(東北医科薬科大学老年神経内科学) 中根俊成(熊本大学病院分子神経治療学寄附講座) 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) 深澤俊行(さっぽろ神経内科病院) 武藤多津郎(藤田医科大学病院脳神経内科) 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学医学研究科) H30 より、横山和正(順天堂大学医学部神経学) 米田 誠(福井県立大学看護福祉学部)

## A. 研究目的

本研究班での主たる目的は、「エビデンスに基づいた早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズム

ムの確立」研究班での3年間の成果をさらに発展させるために、ガイドライン等の策定が患者 QOL の改善に結びついているかを検証するものである。そこで、各々1万人以上の患者が存在する重症筋無力症 (MG) および多発性硬化症・視神経脊髄炎 (MS・NMOSD) について、前回調査から10年以上を経た全国疫学調査を行い、患者の予後や QOL が、近年の医療情勢の中でどのように変化したのかを解析する。さらに、従来のガイドライン下での診療実態を明確にすることで、新規ガイドライン策定による QOL のさらなる改善があるか、将来の調査結果と比較することが可能な資料を整える。一方、近年の研究で免疫介在性の病態が存在することが判明した疾患として、クロウ・深瀬症候群、アトピー性脊髄炎、アイザックス症候群、ピッカースタッフ脳幹脳炎、HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)、中枢末梢連合脱髄症 (CCPD)、特発性肥厚性硬膜炎、自己免疫介在性脳炎・脳症、ステイツパーソン症候群 (SPS)、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) などが挙げられる。このうち、未だ診療実態が不明である LEMS と自己免疫介在性脳炎・脳症、SPS について、全国疫学調査を行う。既に疾患概要が整備された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、および研究が進みつつある CCPD については、実用化研究班と連携して現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証する。HAM は特化した政策研究班が発足したため研究対象からは外すものの、合同班会議を開催して情報を共有することとした。なお、ギラン・バレー症候群 (GBS) は社会生活の制限を残す予後不良患者が少なからず存在することから、本班での研究対象に組み入れた。

## B. 研究方法

神経免疫疾患は多岐にわたり、各疾患で主体となる免疫学的背景因子が異なるため、画一的な方法を採用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、次項 C に記載する領域別担当幹事を7名指名して、リーダーはグループ内 (重複して所属することを妨げない) で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。なお、本班の研究対象疾患患者は免疫異常を有するため、早期診断、重症度分類、治療選択基準のいずれにおいても、免疫病態や標的組織破壊などのバイオマーカーの研究が欠かせない。したがって、政策研究班の役割の一部として、既存の検査のうちでどのようなものが早期診断や予後推定などに有用かを検証する研究も含まれると判断し、wet laboratory の研究も容認した。(倫理面への配慮)

倫理面への配慮については以下のように取り扱った。多施設間の疫学調査は、中心となる施設における倫理委員会の承認のみで十分と判断された施設の参加によって行われた。一方、施設単位での研究は、各研究分担者 (班員)・研究協力者の所属する施設の倫理規定に従って行なわれた。なお、動物実験や遺伝子の研究は本研究班の目的から外れるため、倫理審査対象ではない。

## C. 研究結果

多発性硬化症等 (吉良幹事): 本グループでは、MS・NMOSD、アトピー性脊髄炎を調査対象としている。平成28年末に市場に出た MS 再発予防のための内服薬フマル酸ジメチルは、MS・NMO 診療ガイドライン 2017 の記載対象ではなかったため、平成29年度中に4つのCQをガイドライン追加情報として完成した。神経学会の承認を経て学会ホ

ームページ上で公開された。MS・NMOSDの全国調査は、2017年1年間の受診者を対象に行われた。MS+NMOSD患者数は24,713人、有病率は人口10万人あたり19.5人で、2004年の調査から大きく増加していた。MSとNMOSDの患者比は2.7:1であった。MSはNMOSDに比して発症年齢が低く、喫煙率が高いことが判明した。さらに、MS・NMOSD患者の末梢血や髄液リンパ球のフローサイトメトリー解析が、疾患活動性や治療反応性の指標として有用であることが確認された。その他、MS・NMOSD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):本グループでは、MGやLEMSおよび炎症性筋疾患を対象としている。MGとLEMSに関する全国疫学調査を並行して行った結果、2017年中の推定受療MG患者数は29,210名、有病率は人口10万人あたり23.1人と判明した。LEMSの推定受療患者数は348名、有病率は人口10万人あたり0.3人であった。MGの発症年齢の中央値は、男性で60歳、女性で54歳と比較的高く、男女比は1:1.15でわずかに女性が多かった。眼筋型は36.9%、抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者は85.1%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者は2.7%であった。その他、MG、LEMSおよび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。

ビッカースタッフ脳幹脳炎等(楠幹事):本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎とGBSを研究対象としているが、GBSの予後予測指標を明らかにし、また、人工呼吸器装着を要する患者での特徴を明らかにした。さらに、GBSの治療に緊用される大量免疫グロブリン静注療法は、肺塞栓症や深部静脈血栓症の合併リスクがあるという情報を共有した。その他の研究成果は研究分担者ごとに後述する。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)/多巣性運動ニューロパチー(MMN)(祖父江幹事):本グループではCIDPとMMNを対象にしているが、CIDPの各臨床病型の頻度や重症度分布、予後把握のためのコンソーシアムを構築し患者レジストリーを行った。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):本グループでは表記疾患とアイザックス症候群を対象としているが、クロウ・深瀬症候群について、7項目から成る新たな診断基準を策定し、既存の11項目による診断基準と比較検討したところ、感度・特異度ともに100%であり、新規診断基準の妥当性を証明し得た。これを受けて、同疾患の治療ガイドラインの策定を行った。

その他の神経免疫疾患(神田幹事):本グループでは自己免疫介在性脳炎・脳症、特発性肥厚性硬膜炎・スティッフパーソン症候群(Stiff Person Syndrome)などを対象としているが、特発性肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類を策定し、正式に日本神経学会の承認を得て疾患概要を整えた。自己免疫介在性脳炎・脳症については、全国疫学調査の結果、2013年10月から2016年9月までの3年間で推定される患者は2,700人と算定された。NMDAR脳炎が47.9%と最も多く、平均年齢は28歳、男女比は1:3で、女性に特異的な疾患ではないことが判明した。VGKC複合体抗体関連脳症は10.8%を占め、平均年齢53歳で、男女比は3:2であった。スティッフパーソン症候群は二次調査の途中集計で、30例の解析の結果、抗GAD抗体陽性者21名の平均発症年齢は51.9歳であるが23~83歳と幅広い年齢層に分布し、男女比は5:16で女性に多かった。抗MOG抗体陽性症候群等、他の免疫介在性神経疾患についての研究成果は各研究分担者が後述する。

なお、疾患横断的な医療経済の見地から、神経免疫疾患は製薬業界の間では大きなターゲットと見なされており、次々に高額医薬品が承認される中、保険医療を適正に保つためには、費用対効果を考慮したガイドライン策定が求められると指摘された。

疫学グループ(中村好一幹事):本グループは調査統計の専門家で構成され、他の6つの領域グループと協力して、適正かつ有用な情報を組み入れた全国調査や、その他の疫学研究を推進するという重要な役割を担った。

#### D. 考察

当班では指定難病のうち、MG、MS・NMOSD について10数年を経ての全国調査を実施した。ここで得た最新の情報に基づいて、本班を引き継ぐべき後進の政策研究班では、疾患概要を改訂することが課題である。本班で施行した2017年を対象とした調査の結果は、2010年に発刊されたMS治療ガイドラインのもたらした診療への影響を反映しているものと考えられる。今後10年程度を経て同様の全国調査を施行し実態を把握すれば、2017ガイドラインの成果がある程度反映されているものと推定される。このような形で、ガイドライン策定のもたらす社会的効果を検証することが可能である。また、MS・NMOSDの新たな診療ガイドラインを今後数年の間に策定し国民へ向け発信することが、新規政策研究班の担当すべき重要な責務であると考えられる。MGについても疾患概要の改訂と、高額医薬品導入後の診療を踏まえたガイドラインの改訂が必要になると考えられる。一方、LEMS、自己免疫介在性脳炎・脳症と特発性肥厚性硬膜炎の3疾患について疾患概要を整備できたことは、今後の難病行政に資する成

果であったと考える。SPS全国調査の解析を進め、その結果に基づいて新たに疾患概要を策定することは、新しい政策研究班で取り組むべき課題である。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

本班の3年間、毎年1月に東京で、AMED関連実用化研究班との合同班会議(研究発表)を開催した。そこで明らかになったことは、神経免疫疾患においては、厚生労働省政策研究班のみが独立した活動を行っても、実質的に国民の健康や安寧に寄与するという責務を果たすことは困難であり、AMED関連実用化研究班における研究成果を取り入れながら、2系統の研究組織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不可欠であると確信された。

#### F. 研究発表

分担研究者ごとに記載する。

#### 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