

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

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

先ず、中央事務局としての立場から記載する。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。調査には、科学的且つ運用の上でも適正な診断基準を定めなければならない。指定難病については疾患概要が既に整っているため、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) について全国調査を完了した。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 者について全国調査を行なった。最後の全国調査は既に完了していた。その結果、SPS を除いて、各疾患概要を整えた後に、日本神経学会の承認を得ることができた。全国調査データを解析した結果を踏まえた上で、各疾患のガイドラインの策定もしくは改訂が必要であり、引き続き政策研究班が担当すべき重要課題である。上記の他、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 2017 作成委員長を併任しており、刊行の直前に保険適用を受けた新規内服薬 (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。研究代表者の施設の特徴を活かし、MS および NMOSD 患者の末梢血および髄液に存在するリンパ球の機能的亜分画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により、疾患の活動性指標として使用し得ること、さらに治療薬の標的が抽出できる可能性を指摘した。

A. 研究目的

「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。そこで、疫学と医療経済の専門家の協力を得て、各々 1 万人以上の患者が存在する MG および MS・NMOSD について、前回調査から 10 年以上を経た大規模全国調査を行い、患者の予後、経済的負担および

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、近年免疫介在性の病態を有することが判明した疾患として、クロー・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staff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、スティッフパーソン症候群 (SPS)、Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) が挙げられる。このうち、CCPD 以下は未だ実態が不明であるため、LEMS と自己免疫介在性脳炎・脳症は実際に全国調査を行って実態を明らかにする。また、特発性肥厚性硬膜炎と SPS の疾患情報の整理を行うことも重要案件である。既に様々な臨床情報が疾患概要として確立している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)、クローウ・深瀬症候群、HAM、アトピー性脊髄炎、および研究途上の 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。なお、ギラン・バレー症候群 (GBS) は予後不良で社会生活の制限を残す患者が少なからず存在することから、研究対象疾患とした。

B. 研究方法

政策研究班の中央事務局としての役割を遂行するとともに、一施設としての研究を以下の方法で行った。

まず、中央事務局としての立場から、MG 全国調査については、金沢大学 (吉川幹事) に事務局を置き、LEMS についての全国調査を並行して行えるよう、施設間の調整を図るとともに、一次および二次調査に必要な資金の一部と人的労力を提供した。MS・NMOSD 全国調査は九州大学 (吉良幹事) に事務局を置き、調査に関して必要な消耗品の提供を行なった。自己免疫介在性脳炎・脳症については、山口大学 (神田幹事) が中心となって調査を進めた。SPS は徳島大学 (和泉班員) を中心に既に開始されていた一次調査から二次調査への移行に際して、督促状往復葉書の作成を一部援助した。さらに、特発性肥厚性硬膜炎の全国調査は本班とは別個に終了していたが、そこで得られた情報と最新の疫学データ、適正な診断基準案を追加することで、疾患概要を作成する情報を整えた。

次に、本班での研究対象疾患は、免疫異常が関与する神経疾患であるため、早期診断、重症度、治療

選択基準のいずれにおいても、免疫病態や標的組織の傷害を反映するバイオマーカーの研究が欠かせない。当教室では、フローサイトメトリーと称される細胞分析装置とその技術を有しているため、通常の保険診療業務の中で行われるリンパ球亜分画解析検査を代行している。また上記疾患の急性期患者を随時受け入れているため、特に MS と NMOSD 患者急性期の血液や髄液中のリンパ球亜分画を解析し、疾患活動性や治療効果判定などに資するバイオマーカーを抽出することが可能な環境にある。そこで、新規の MS・NMOSD 患者の末梢血および髄液細胞の解析はもとより、過去の検査結果を集積してバイオマーカー検索を行うことを、H29～R1 年度 3 年間の研究テーマに据えた。また、先行する「エビデンスに基づいた早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」研究班で行なわれた多施設共同研究である MS の重症度の評価指標の関連性について、さらなる解析を行った。

(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

MG の二次調査を完了し、2017 年中の推定受療患者数 29,210 人、有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と判明した。MS・NMOSD の二次調査を完了し、2017 年における実態として、暫定的に推定された MS+NMOSD 患者数は 24,713 人、有病率は人口 10 万人あたり 19.5 人であった。また、MS と NMOSD の患者比は 2.7:1 であった。喫煙が日本人 MS でも発症リスク要因であることが確認された。両全国調査結果の詳細は令和元年度報告書に別途記載した。LEMS の全国二次調査を

完了し、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。自己免疫介在性脳炎・脳症の二次調査を終了し、584 症例について、NMDAR 脳炎が 47.9%と最も多く、平均年齢は 28 歳、男女比は 1:3 であった。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。SPS 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、男女比は 5:16 で女性に多かった。特発性肥厚性硬膜炎は脳神経外科領域の専門家にも議論に参加してもらい、日本で使用されるべき診断基準と重症度分類を確定し、日本神経学会の承認を得た。また、最新の情報を取り入れた疾患概要を整えた。

H28 年に行なった研究成果を受け、進行型 MS での重症度分類と、そのスコアに影響を与える Barthel Index (BI) の下位項目 (日常生活動作) についての検証を行った。その結果、車椅子への移乗、平地の歩行、階段昇降の 3 項目を抽出した。さらに、フローサイトメトリーを用いた研究の結果、急性期 NMOSD 患者末梢血中に上昇を示す CCR2 陽性の effector memory helper T 細胞や、急性期 MS 患者髄液中で増加しているヘルパー T 細胞亜分画が、疾患活動性や新たな薬剤開発の標的となる可能性を明らかにした。

D. 考察

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。したがって、当班の対象疾患である神経免疫疾患の診断基準や重症度分類の策定は基本的な作業であり、当班の前身となる「エビデンスに基づいた早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」研究班 (略称: エビデンス班) においては指定難病に関する疾患概要をまとめた。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、新規の

疾患概要を作成することが課題である。MS・NMOSD の診療ガイドラインはエビデンス班の協力のもと 2017 年に出版されたが、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。したがって、診療の質や患者 QOL の向上などを指標として、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は、2-3 年以内に複数の新規治療薬が臨床の場に登場する予定となっている状況を鑑みれば、今後 5-6 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 の診療ガイドラインは 2014 年に出版されているが、MS・NMOSD に関して記載した方法論で同様の検証が可能である。

一方、指定難病ではなくとも疾患概要を整える意義があると判断された LEMS、自己免疫介在性脳炎・脳症、SPS についても全国調査を行ったが、前二者および既に別個に全国調査が行なわれていた特発性肥厚性硬膜炎の 3 疾患について疾患概要を整えたことは、今後の難病行政に資する成果であったと考える。SPS 全国調査の解析結果に基づいて疾患概要を整備することは、新しい政策研究班で取り組むべき課題である。なお、疾患概要を整えた後に診療または治療ガイドラインの策定をおこなうことは、政策研究班の最重要使命であるが、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、特発性肥厚性硬膜炎、自己免疫介在性脳炎・脳症、SPS、LEMS についてはエビデンス班と本班の 6 年間では達成できなかった。今後、後進の研究班において、神経学会・神経免疫学会・神経治療学会等の関連学会と密な協力体制を築きながら完遂すべき課題である。最後に、フローサイトメトリーを用いたリンパ球の解析は、複数の施設から神経免疫疾患の活動性指標として有用であるとする研究成果が発表されてお

り、今後の神経免疫疾患の診療体制の中に組み入れられて行くべき検査であると判断された。

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

1) 国内

- 口頭発表 (10) 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 (4) 件

そのうち主なもの
論文発表

1. 松井 真：多発性硬化症治療薬の理解と選択．
神経治療 2018； 35:499-503.

学会発表

1. 内田信彰、楠 進、桑原 聡(中略)、松井 真：多発性硬化症における重症度評価にはどのような尺度を用いるべきか．第60回日本神経学会学術大会、大阪市、2019
2. 吉川弘明、中村好一、栗山長門、村井弘之、酒井康成、野村芳子、岩佐和夫、松井 真：重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査．第60回日本神経学会学術大会、大阪市、2019
3. 松井 真：視神経脊髄炎関連疾患の病態生理と治療-update-．第37回日本神経治療学会学術集会、横浜市、2019
4. 松井 真：診療ガイドラインはどのように作成されるか．第30回日本神経免疫学会学術集会、郡山市、2018
5. 中西恵美、内田信彰、河合宇吉郎(中略)、松井 真：失調症状で発症し、その後顕著な辺縁系症状を呈した自己免疫性脳炎の疑い例．第30回日本神経免疫学会学術集会、郡山市、2018
6. Uchida N, Matsui M, Kawai U, et al.: Useful scales for recognition of severe disease status in patients

with multiple sclerosis. 2017 World Congress of Neurology および第58回日本神経学会学術大会、京都市、2017

7. 松井 真：MS 治療薬の理解と選択．第35回日本神経治療学会学術集会、さいたま市、2017
8. 長山成美、中西恵美、松井 真：酸化マグネシウムの投与が発作性の筋無力症症状を来した重症筋無力症の1例．第35回日本神経治療学会学術集会、さいたま市、2017

2) 海外

- 口頭発表 (2) 件
- 原著論文による発表 (4) 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. Oono M, Fujita Y, Uchida N, Kawai U, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sanada M, Nagayama S, Matsui M. Rheumatoid meningitis developed in patient with stable rheumatoid arthritis and myasthenia gravis-detailed analysis of intractable inflammation using flow cytometry. J Neuroinflammation 2018; 15:151.
2. Matsui M. How to use the new 2017 Japanese guidelines for multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Clin Exp Neuroimmunol 2017; 8:351-360.

学会発表

1. Matsui M, Uchida N, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sanada M, Nagayama S, Sugiyama H, Kaji R. Cellular immunity in central nervous system during acute flare-ups in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorders. 12th Congress of PACTRIMS, Singapore, November 2019
2. Matsui M, Sugiyama H, Uchida N, Kawai U, Oono M, Fujita-Nakata M, Nakanishi M, Sanada M, Nagayama S. Recent advances in flow cytometry reveal cellular immune dysregulation in MS and NMOSD. Annual Meeting of American Academy of Neurology, Los Angeles, April 2018

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