

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)

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

平成 28 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 真

平成 29 年(2017)年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 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 3
金沢医科大学・神経内科
松井 真

II. 分担研究報告

神経免疫疾患担当グループ別研究

1. 多発性硬化症患者重症度の評価法の比較検討 19
金沢医科大学・神経内科
松井 真、他
2. 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 21
名古屋大学・医学系研究科
祖父江 元、他
3. 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：
POEMS 症候群の診断基準策定 23
千葉大学・神経内科
桑原 聡、他
4. MGTX study の結果を踏まえた MG の診断・治療アルゴリズムの検討 26
金沢大学・保健管理センター
吉川 弘明、他
5. 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 自己免疫性脳炎全国一次調査 31
山口大学・神経内科
神田 隆、他

全国調査とレジストリー

6. Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究 第2報 33
鹿児島大学・神経内科
渡邊 修、他
7. スティッフパーソン症候群の診断および重症度分類のための調査 35
徳島大学・神経内科
梶 龍兒、他

MS/NMO 基礎

8. 3D-double inversion recovery 法により明らかとなった日本人多発性硬化症における
皮質病巣の意義と *HLA-DRB1*04:05* との関連 37
九州大学・神経内科
吉良 潤一、他
9. 多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床経過と炎症・神経変性機構に関する研究 39
新潟大学・神経内科
河内 泉、他
10. 抗 MOG 抗体陽性例における免疫病態解析 41
福島県立医科大学・多発性硬化症治療学
藤原 一男、他
11. 抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体関連疾患における増悪期・寛解期の末梢血 T・B リンパ球
サブセットの比較 43
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科
野村 恭一、他

免疫介在性疾患群

12. 自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム (Graus F, 2016) を用いた当科症例の検討：
有用性と問題点 46
岐阜大学・神経内科老年学
犬塚 貴、他

13. 免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床背景および病態関連因子の検討	48
信州大学附属病院・難病診療センター	
池田 修一、他	

14. 肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究	50
新潟大学・神経内科	
河内 泉、他	

MG・筋炎

15. 抗AChR抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討	52
東京大学・神経内科	
清水 潤、他	

16. 胸腺腫合併重症筋無力症における胸腺摘除術前後での末梢血T・Bリンパ球サブセット	54
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科	
野村 恭一、他	

17. 日本における眼筋型重症筋無力症の臨床像の検討	58
長崎川棚医療センター	
松尾 秀徳、他	

18. 重症筋無力症診断におけるアイスパックテストの文献的検討	60
金沢大学・保健管理センター	
吉川 弘明、他	

MS/NMO 臨床

19. 小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準（案）	64
九州大学・小児科	
酒井 康成、他	

20. 日常診療において継続可能な高次脳機能障害評価バッテリー，BICAMS 日本語版の検討	67
北海道医療センター・臨床研究部	
新野 正明、他	

21. 日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究で明らかになった 共通点と相違点	69
九州大学・神経内科 吉良 潤一、他	
22. 再発寛解型多発性硬化症における臨床経過と末梢血濾胞性 T リンパ球	71
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科 野村 恭一、他	
23. 中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍の鑑別における髄液検査の有用性 ..	73
東京女子医科大学・神経内科 清水 優子、他	

MS/NMO 治療

24. 多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4A の検討	75
富山大学附属病院・神経内科 中辻 裕司、他	
25. フィンゴリモドは多発性硬化症患者において血中 BAFF 濃度上昇を介して transitional B 細胞を増加させる	77
北海道医療センター・臨床研究部 新野 正明、他	
26. MS/NMOsd で Fingolimod, Natalizumab, Tacrolimus 治療を継続するために： intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリングについて ...	79
京都民医連中央病院・京都 MS センター 田中 正美、他	
27. 多発性硬化症の医療費分析 平成 28 年度報告	81
北里大学・新世紀医療開発センター 荻野 美恵子、他	

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	85
-------------------------	----

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）
総括研究報告書

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、政策研究事業の最終年度であるため、その役割を明確に認識した上で研究が行われた。すなわち、本研究班では、AMED 関連の実用化研究で得られた成果を有効に利用し、本班の担当する免疫異常が関与する神経疾患（神経免疫疾患あるいは免疫性神経疾患）の早期診断の向上、重症度評価による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場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が主目的である。本研究班では、平成 28 年度中に多発性硬化症（MS）／視神経脊髄炎（NMO）診療ガイドラインを完成させた。成果は 2017 版として平成 29 年 6 月刊行の予定である。また、同疾患の重症患者認定方法としては、現行の EDSS4.5 以上のみによる評価ではなく、modified Rankin Scale が 3 以上であることを併用することで互いに補完し合い、評価漏れの患者を少なくすることができることを明らかにした。また、MS 患者の高次脳機能評価法として BICAMS 日本語版が再現性・識別性の点で十分に有用であることが明らかにされたため、今後は重症度分類へどのように組み入れるかが課題となる。平成 27 年度に新たに策定した重症筋無力症（MG）の改訂診断基準では採用を見合わせたアイスパックテストについて文献的検証を行い、特異度の面から繰り入れを再考する対象にはならないと結論した。また、同疾患での胸腺摘除術の有用性が国際的に再評価された事実を踏まえ、現時点での治療アルゴリズムを完成させた。さらに日本人での眼筋型 MG の実態調査を行い、日常生活動作や生活の質が障害されている患者の割合が比較的大きいこと、10 歳未満と 60 歳以上に発症のピークがあるなどの事実が明らかにされた。クロウ・深瀬症候群の新規提唱診断基準の感度・特異度が 100%であることが判明し、積極的な使用を推奨すべきである。現行の Isaacs 症候群診断基準は感度が低く、新たなバイオマーカーの必要性が明らかとなった。指定難病ではない自己免疫性脳炎の全国一次調査を開始するとともに、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。

研究分担者

池田修一（信州大学医学部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）、竹内英之（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（京都市民医連中央病院神経内科）、中辻裕司（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）、河内 泉（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）、酒井康成（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（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）、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）、田原将行（国立病院機構宇多野病院臨床研究部）、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）、横山和正（順天堂大学医学部神経学）

A. 研究目的

3年計画の最終年にあたる平成28年度の研究については、以下の通りである。

従来、免疫性神経疾患に分類されてきた多発性硬化症（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-I関

連脊髄症 (HAM) のうち、GBSとFS以外は研究対象として継続し、また、難病の患者に対する医療等に関する法律 (以下、難病法) の制定により、ピッカーstaff脳幹脳炎やIsaacs症候群、アトピー性脊髄炎なども継続研究対象とした。さらに、難病に指定されるべき疾患ではあるが、いまだその概要を十分に記載できない自己免疫性脳炎、肥厚性硬膜炎、スティッフパーソン症候群などについての資料を整えるという課題が存在した。

そこで、平成28年度の研究目的として、難病法の対象となった疾患の診断基準や重症度分類が、従来から知られるエビデンスあるいは新たに確立されたエビデンスと照らし合わせて妥当なものであるかどうかを検証すること、さらに、難病指定されていない免疫性神経疾患について、今後十分な情報収集により診断基準や重症度分類を策定し得るような疫学的情報を調査する基盤を構築すること、の2つを設定した。

B. 研究方法、および研究成果

上記の研究対象疾患は、免疫異常が関与した病態を有するため、早期診断、重症度、治療選択基準のいずれにおいても、免疫動態や標的組織の破壊などのバイオマーカーの研究が必要である。一方、画像情報処理や診察方法の開発、病理組織所見と臨床像との関連をみる研究は、患者に実際に接する日々の臨床に直結する。いずれも重要な研究方法 (対象) であるが、免疫性神経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、免疫性神経疾患を群別し、以下に記載する領域別担当幹事を6名指名し、リーダーとしてグループ内で意見を調整しながら具体的かつ主体的に調査研究を進める手法を3

年目も継続した。

倫理面への配慮については以下のように取り扱った。まず、MSの重症度分類の研究は、特定のひと月間に班員施設を受診したMS患者について、連結可能匿名化で限られた臨床情報を提供してもらうもので、金沢医科大学の倫理委員会の承認を受け、この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された。一方、眼筋型MGの調査や、MS患者の高次脳機能評価を行うバッテリーの日本語版が日本人MSの評価に使用し得るかどうかの検証は、実施する各施設の倫理委員会で個別に承認を受けたものである。これらの多施設間の疫学調査を除いて、施設単位での研究は、各班員・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、動物実験や遺伝子関連の研究は本研究班の目的から逸脱しており、倫理審査自体があり得ないものである。

以下、グループごとに記載する。

多発性硬化症等 (吉良幹事) : 本グループでは、多発性硬化症 (MS)、視神経脊髄炎 (NMO)、アトピー性脊髄炎等の中枢神経疾患を調査対象としている。

本年度は、MSの重症度分類の検証を14施設共同で行った。現在、MSの重症度評価法としては、MS自然史の指標や治療効果の判定を目的として国際的に使用されている expanded disability status scale (EDSS) が難病法制度下でも使用され、EDSS \geq 4.5 が重症者認定基準と定められている。一方、多くの指定難病では modified Rankin Scale (mRS) や Barthel Index (BI) が重症度分類の指標として採用されている。患者の日常生活に焦点を当てた mRS や BI が MS 重症度評価法として

どの程度有用かについては全く検証されていないため行った調査である。その結果、219名の安定期MS患者の情報が集積され、比較的均一な集団であると判断された再発寛解型のMS患者184名について解析した結果、EDSS = 4.5は、mRS = 2.967 (2.792~3.174:95%信頼区間) とほぼmRS = 3に相当することが判明した。さらに、mRS ≥ 3という基準は、EDSS ≥ 4.5を満たす患者の75%と合致する一方で、この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。EDSSとmRSは互いに補完し合う関係にあることから、MSにおける重症患者とは、EDSS ≥ 4.5あるいはmRS ≥ 3のいずれかを満たすことと定義することが妥当であることが明らかとなった(松井、楠、桑原、清水 潤、清水優子、園生、田中、中辻、新野、河内、野村恭一、藤原、松尾、渡邊)。

MS/NMOの高次脳機能障害の評価を行うことを目的としてBrief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis (BICAMS)の日本語版のvalidationが行われ、MS患者と健常人を識別することが可能であること、その結果には再現性があり、今後高次脳機能評価を重症度分類に取り入れていく際に有力な評価手段となることが明らかにされた(新野、吉良、大橋、中辻、清水優子、横田、松井)。

小児のMS/NMOについては、2008-2009年にかけて行われた全国調査を踏まえ、小児後天性中枢神経脱髄症候群(この中には、MS、NMOの他、急性散在性脳脊髄炎、clinically isolated syndromeなどの複数の病態が含まれる)の診断基準が国際誌に提唱された(酒井、野村芳子)。わが国では初めての、正式な小児MS/NMOの診断基準である。

MSの病態を解明する上で、非侵襲的に病理学的な情報まで得ることが可能であるMRIを用いた研

究は有用である。本年度は、3D-double inversion recovery という方法で、皮質病巣を描出する試みが行われ、その結果、皮質内病巣と白質皮質病巣に分けて評価すべきであること、さらに、皮質内病巣の存在はHLA-DRB1*15:01を持つ患者で多く、対照的にHLA-DRB1*04:05を持つ患者では少ないことが示された(吉良)。将来の高次脳機能障害や脳萎縮が出現するリスクを考える上で重要な知見である。同様に脳MRIを用いた研究により、欧州人と日本人を比較するとT2病巣数や小脳病変の数が日本人で少ないこと、このために日本人MSではEDSSなどにより評価した障害度が低く出る事実と相関していることが明らかにされた(吉良)。一方、MS/NMOの臨床的な解析により、MS患者の20%、NMO患者の3%が進行性の経過を示すこと、さらに病理学的解析では、MSで見られる皮質の脱髄がNMOでは見られないこと、逆にアクアポリン4分子を欠いたアストロサイトはMSでは見られずNMOで見られること、軸索障害の程度はNMOでより重度であることなどが明らかにされた(河内)。

MSの臨床面では、本年度も新薬fingolimodに関連した研究成果が得られた。血清セマフォリン4Aの値に関わらずfingolimodは再発予防に有効であり、特に高値の患者はインターフェロンβ療法に抵抗性であることから、第一選択薬を選択する際の指標となるバイオマーカーであるとの提唱がなされた(中辻、新野)。また、fingolimodは血清のB cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)濃度を上昇させ、その結果、血中transitional B細胞の存在率を上昇させている可能性が指摘された(新野)。NMO患者にfingolimodを投与すると急性増悪を来す場合があるが、その機序に迫る知見である。なお、

fingolimod 治療においては、減量する際は隔日投与ではなく、間を抜く程度に行う方がよいこと、natalizumab を安全に継続する方法として、体重換算の必要性が指摘された（田中）。その他、MS における末梢血濾胞性Tリンパ球や（野村恭一）、NMO における plasmablast・transitional B 細胞などが疾患活動性の評価や病態解析に有用である可能性が指摘された（野村恭一）。この3年間で研究の進捗が著しい抗myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性患者では、NMO 類似の臨床症状を呈するが、IL-6 や IL-8 などの Th17 関連のサイトカインが髄液中に上昇し、インターフェロンβ 治療が概ね無効である事実が判明した（藤原）。髄液因子の研究では病変部位に近い座からの情報が得られるが、髄液可溶性 IL-2 受容体の上昇は、脱髄病変か腫瘍性病変かを鑑別する際に、悪性リンパ腫の存在を示唆する指標であることが示された（清水優子）。MS 治療の現状について雇用保険データを使用して分析すると、月平均の医療費は約10万円であった（荻野）。

110 の Clinical Question (CQ) から構成される MS/NMO 診療ガイドラインは、2017 年版として6月に刊行される予定である（松井、新野、野村、藤原、吉良、山村、大橋、田村、中島、横山）。

重症筋無力症等（吉川幹事）：本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患（MG その他）および炎症性筋疾患に加え、封入体筋炎を対象としている。

平成28年度は、先ず、平成27年度に策定した改訂 MG 診断基準には採用しなかったアイスパケットテストの感度と特異度を解析することを試みた。ところが、先ず行った文献的な準備段階において、多施設共同で施行する際に標準とすべき施

行法とその評価法が存在しないこと、また感度は高いとされるものの、特異度は大きなばらつきが見込まれることが判明した。したがって、アイスパケットテストは MG の診断基準に繰り入れるべきものではなく、MG 専門家が日常診療で活用すべき手段に留めるべきであると結論した（吉川、松井）。この診断基準の上に立って治療計画を立てる場合のアルゴリズムを、2016年に発表された抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体陽性 MG 患者に対する胸腺摘除術の有効性を示す研究成果を取り入れて作成した（吉川、清水潤、荻野、梶、清水優子、鈴木、園生、新野、野村恭一、吉良、酒井、松尾、本村、川口、郡山、野村芳子、栗山、玉腰、竹内、松井）。

また、日本における眼筋型 MG の実態を調査するため行った多施設共同研究において 18.6%が眼筋型であり、そのうちの7.5%でADLの障害を認め、15%ではQOLの低下を伴っていることが判明した。従来眼筋型では50%程度の陽性率とされてきた抗AChR 抗体は76.2%に陽性であった。このうち、10歳未満と60歳台に発症のピークがある二相性を示した。さらに、10歳未満と50歳以上の患者で抗体価が高値であったため、眼筋型は発症年齢によって病態が異なる可能性が指摘された。（松尾、新野、野村恭一、川口、吉良、清水潤、吉川、園生、清水優子、野村芳子）。

治療と関連したバイオマーカーとして、血中 plasmablast の存在率が胸腺腫合併MGにおける術後の増悪予測に有用であることが示された（野村恭一）。また、抗AChR 抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討が行われ、11例中8例はMG合併、3例は非合併多発筋炎であった（清水潤）。近年、抗PD-1 製剤により数千以上のクレアチンキナーゼ上昇を伴うMGの発症が少なからず報告されているが、

このような症例での免疫学的背景を推定する上で重要な情報を提供する成果である。

ギラン・バレー症候群／フィッシャー症候群等

(楠幹事)：本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎を対象としているが、既に診断基準と重症度分類は策定を終了しており、平成 28 年度としての新たな成果はない。

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。

これまでに登録された CIDP 患者 94 名で、抗 NF155、抗 NF186、抗 CNTN1 抗体をスクリーニングしたところ、抗 NF155 抗体のみ 10.9%の症例で陽性で、他の抗体は陰性であった(祖父江、海田、桑原、吉良、松井、楠)。病態へ迫り、治療アルゴリズムを確立するには、症例を積み上げなければならぬ。

クロウ・深瀬症候群等 (桑原幹事)：本グループでは、表記のほか、中枢末梢連合脱髄症や Isaacs 症候群を対象としている。

平成 27 年度に策定したクロウ・深瀬症候群の新規診断基準に基づいて感度・特異度を検証したところ、両者とも 100%であった。今後の診療に使用することが推奨された(桑原、吉良、祖父江、松井)。Isaacs 症候群は日本国内で 100 名程度存在するという試算が提出された。平成 27 年度に提出した診断基準の主要症状・所見に上げた抗 voltage-gated potassium channel-complex 抗体は 3 割程度の陽性率であり、診断感度を上げるためには、新たなバイオマーカーが必要であることが示された(渡邊)。

その他の神経免疫疾患 (神田幹事)：本グループでは、HAM や自己免疫性脳炎・肥厚性硬膜炎などの炎症性中枢神経疾患を対象としている。

指定難病候補として情報収集のため、自己免疫機序による脳炎・脳症 (NMDAR 脳炎、VGKC 脳炎、橋本脳症を対象) の全国一次調査が開始された(神田、松井、渡邊、米田、犬塚、栗山、池田、荻野、梶、久保田、清水優子、鈴木、河内、野村恭一、酒井、横田、中村、野村芳子、山野、玉腰)。自己免疫性脳炎の診断用に提唱された Graus らのアルゴリズムに基づいて、一施設での患者を後方視的に解析した結果、possible 以上を採用すると症例の抽出に有用であることが示された(犬塚)。

新たな指定難病候補としての肥厚性硬膜炎(河内)とステッフパーソン症候群(梶)についても、診断基準と重症度分類案が提出された。肥厚性硬膜炎の疾患活動性のマーカーとして、髄液中の BAFF が有用である可能性が指摘された(池田)。

C. 考察

MS/NMO および MG については、前回調査から 10 年余りを経た 2017-18 年、小児を含めた全国調査を実施し、新たな診断基準や治療選択肢の変化・増加に対して、患者の背景や予後、さらに quality of life (QOL) が改善したかどうかなどの視点を加味して調査を行うべき時期が到来している。高次脳機能障害を評価する BICAMS の有用性が確立したことから、MS/NMO の調査に採用するとともに、MG では、抗 MuSK 抗体を調査対象とし、同時に希少疾患である Lambert-Eaton 筋無力症候群の国内初めての全国調査と連動して施行すると有意義であると考えられる。また、MS/NMO の全国調査は、MS/NMO 診療ガイドライン 2017 が普及する前の 2016 年または 2017

年を対象年として設定することで、むしろ 2010 治療ガイドラインのもたらした効果を検証し、2017 版の効果は、さらに 10 年近く後の全国調査を施行することにより検証する、というシステムを構築することは政策研究として有用である。

一方、CIDP やクロウ・深瀬症候群、HAM については AMED による研究が動いており、本班会議は後方連携の役割を担うべき存在と位置づけられる。

自己免疫性脳炎は全国二次調査を、肥厚性硬膜炎とスティッフパーソン症候群は、全国一次調査を行うべき段階に入った。班研究全体の考察として、本班では、免疫異常の関与する神経疾患全体の研究をカバーして調整すべき役割が増しており、研究目的と達成度が散漫な印象をもたれざるを得ない。しかし、これこそが最重要の存在意義であるという認識を堅持することが、関連疾患全体の研究促進に繋がるものと確信する。

D. 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があつてこそ、成果集約の場としての本班の存在意義が高まることは考察の最後で述べた。したがって、平成 29 年 1 月 18 日から 19 日にかけて日本都市センターホテル(東京)で開催した合同班会議プログラムを、その結論を補強する資料として、次頁以降に掲載する。

E. 健康危険情報

特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

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

補遺

平成29年1月18日(水):1日目

13:00-13:05 :開会の挨拶—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研究班 班長 松井 真

13:05-13:15 :ご挨拶—厚生労働省難病対策課・国立保健医療科学院

13:15-14:05

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研究班 班会議
座長-松井 真

1	10分	演題名 氏名	多発性硬化症患者重症度の評価法の比較検討 ○松井 真(金沢医科大学・神経内科)
2	10分	演題名 氏名	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 ○祖父江元(名古屋大学医学系研究科)
3	10分	演題名 氏名	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:クロー・フカセ症候群・中枢末梢連合脱髄症・アイザック症候群 ○桑原 聡(千葉大学・神経内科)
4	10分	演題名 氏名	MGTX studyの結果を踏まえたMGの診断・治療アルゴリズムの検討 ○吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)
5	10分	演題名 氏名	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 自己免疫性脳炎全国一次調査 ○神田 隆(山口大学・神経内科)

14:05-15:05

MSバンク・CCPD/CIDP班 班会議

座長-吉良潤一

6	10分	演題名 氏名	多発性硬化症生体試料バンクを活用した日本人特有の遺伝環境因子探索 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
7	10分	演題名 氏名	MS/NMO患者における血中miRNAプロファイルに関する検討 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○八木洋輔(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
8	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎, 多発性硬化症患者由来免疫グロブリンGが血液脳関門に及ぼす影響の解析 神田 隆(山口大学・神経内科)、○清水文崇(山口大学・神経内科)
9	10分	演題名 氏名	Cx30 KO micelにおける慢性進行期EAEの軽症化:治療標的としてのCx30の意義 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○山崎 亮(九州大学・神経内科)
10	10分	演題名 氏名	抗Neurofascin155抗体関連ニューロパチーの治療介入による臨床経過と抗Neurofascin155抗体価の関連 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○緒方英紀(九州大学・神経内科)
11	10分	演題名 氏名	抗Neurofascin155抗体関連ニューロパチー暫定診断基準案の策定と診療ガイドライン作成のためのエビデンス構築をめざした全国調査案 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)

15:05-15:35

全国調査とレジストリー

座長-桑原 聡

12	10分	演題名 氏名	「ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する前向き・多施設共同・第II相試験」研究班【AMED】早期探索的・国際水準臨床研究事業 ○桑原 聡(千葉大学・神経内科)
13	10分	演題名 氏名	Isaacs症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究 第2報 ○渡邊 修(鹿児島大学・神経内科)
14	10分	演題名 氏名	スティッフパーソン症候群の診断および重症度分類のための調査 梶 龍兒(徳島大学・神経内科)、○松井尚子(徳島大学・神経内科)

15:35-15:50

休憩

15:50-16:30

MS/NMO関連班会議

座長-山村 隆

15	10分	演題名 氏名	Eomes陽性Th細胞の生成と中枢神経系の慢性炎症環境の研究 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○大木伸司(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
16	10分	演題名 氏名	免疫調節性糖脂質リガンドOCHの医師主導治験:健常者およびMS患者投与におけるバイオマーカーの変化 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○佐藤和貴郎(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
17	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験～進捗状況と安全性情報(再発例の検討含む)～ ○田原将行(宇多野病院・臨床研究部)
18	10分	演題名 氏名	NMOの病態解明と動物モデル作成 熊ノ郷淳(大阪大学・呼吸器免疫アレルギー内科)、中辻裕司(大阪大学・神経内科)、○奥野龍禎(大阪大学・神経内科)

16:30-17:50 エビデンス班 一般演題(1)

16:30-17:10

MS/NMO基礎

座長-河内 泉

19	10分	演題名 氏名	3D-double inversion recovery法により明らかとなった日本人多発性硬化症における皮質病巣の意義とHLA-DRB1*04:05との関連 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○篠田紘司(九州大学・神経内科)
20	10分	演題名 氏名	多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床経過と炎症・神経変性機構に関する研究 ○河内 泉(新潟大学・神経内科)
21	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性例における免疫病態解析 藤原一男(福島県立医科大学・多発性硬化症治療学)、○金子仁彦(東北大学・神経内科)
22	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体、抗AQP4抗体関連疾患における末梢血T・Bリンパ球サブセットの比較 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○田中 寛(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)

17:10-17:50

免疫介在性疾患群

座長-神田 隆

23	10分	演題名	自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム (Graus F. 2016)を用いた当科症例の検討:有用性と問題点
		氏名	犬塚 貴(岐阜大学・神経内科老年学)、○木村暁夫(岐阜大学・神経内科老年学)
24	10分	演題名	抗NMDA受容体脳炎における脳の萎縮と機能予後 脱髄性疾患との異同
		氏名	○飯塚高浩(北里大学・神経内科)
25	10分	演題名	免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床背景および病態関連因子の検討
		氏名	池田修一(信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)、○下島恭弘(信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)
26	10分	演題名	肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究
		氏名	河内 泉(新潟大学・神経内科)、○佐治越爾(新潟大学・神経内科)

平成29年1月19日(木):2日目

9:00-9:50

HAM関連班会議

座長-山野嘉久

27	10分	演題名 氏名	新規HAMマウスモデルの作製と解析 ○齊藤峰輝(川崎医科大学・微生物学)
28	10分	演題名 氏名	DNAプローブと次世代シーケンスを活用した高精度HTLV-1プロウイルス解析法の開発 ○佐藤賢文(熊本大学・国際先端医学研究施設エイズ学研究センター)
29	10分	演題名 氏名	HAMとATLの発症機構と病態の解明に向けた遺伝子発現の網羅的比較解析 ○山岸 誠(東京大学大学院・新領域創成科学研究科)
30	10分	演題名 氏名	HAMにおけるATLの合併率、発症率および高リスク群に関する解析 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、○新谷奈津美(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
31	10分	演題名 氏名	HAMの新しい排尿障害重症度評価指標の提案 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、○山川奈津子(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)

9:50-11:50 免疫性ニューロパチー班

9:50-10:50

GBS

座長-楠 進

32	10分	演題名 氏名	Ho分類の定義の曖昧さとそのGBS病型分類に及ぼす影響について ○園生雅弘(帝京大学・神経内科)
33	10分	演題名 氏名	四肢遠位部限局型ギラン・バレー症候群の規定因子 神田 隆(山口大学・神経内科)、○古賀道明(山口大学・神経内科)
34	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群の予後予測に基づく有効な治療法についての検討 第二報 楠 進(近畿大学・神経内科)、○山岸裕子(近畿大学・神経内科)
35	10分	演題名 氏名	Guillain-Barré症候群における球麻痺と心電図QTc間隔との関連性 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○王子 聡(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
36	10分	演題名 氏名	GQ1b抗体陰性Fisher症候群にはCa ²⁺ 依存性GQ1b抗体が高率に検出される ○千葉厚郎(杏林大学・神経内科)
37	10分	演題名 氏名	MFS,GBS,BBEIにおけるグライコアレイを用いた血清学的検討 楠 進(近畿大学・神経内科)、○吉川恵輔(近畿大学・神経内科)

10:50-11:50

CIDP/MMN

座長-祖父江 元

38	10分	演題名 氏名	CIDP動物モデルの治療介入からみた病態の検討 祖父江元(名古屋大学医学系研究科)、○飯島正博(名古屋大学・神経内科)
39	10分	演題名 氏名	免疫介在性ニューロパチーにおけるmiRNA発現プロファイルの病型間比較 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○八木洋輔(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
40	10分	演題名 氏名	IgG4抗Neurofascin155抗体陽性CIDPにおけるELISAの診断的有用性に関する検討 海田賢一(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)、○角谷真人(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)
41	10分	演題名 氏名	CIDP患者末梢神経組織の画像化と定量の試み 武藤多津郎(藤田保健衛生大学・脳神経内科)、○石川等真(藤田保健衛生大学・脳神経内科)
42	10分	演題名 氏名	CIDPにおける病型別臨床病理・治療反応性の検討 祖父江元(名古屋大学医学系研究科)、○池田昇平(名古屋大学・神経内科)
43	10分	演題名 氏名	当初CIDPと診断された家族性アミロイドポリニューロパチー症例の検討 池田修一(信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)、○小平 農(信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科)

11:50-12:50

昼食およびエビデンス班以下全11班会議の事務連絡

12:50-15:00

エビデンス班一般演題(2)

12:50-13:30

MG・筋炎

座長-吉川弘明

44	10分	演題名 氏名	抗AChR抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討 清水 潤(東京大学・神経内科)、○内尾直裕(東京大学・神経内科)
45	10分	演題名 氏名	胸腺腫合併重症筋無力症における胸腺摘除術前後の末梢血T・Bリンパ球サブセット 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○伊崎祥子(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
46	10分	演題名 氏名	日本における眼筋型重症筋無力症の臨床像の検討 松尾秀徳(長崎川棚医療センター)、○成田智子(長崎川棚医療センター)
47	10分	演題名 氏名	重症筋無力症診断におけるアイスパックテストの文献的検討 ○吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)

13:30-14:20

MS/NMO臨床

座長-藤原一男

48	10分	演題名 氏名	小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準(案) ○酒井康成(九州大学・小児科)
49	10分	演題名 氏名	日常診療において継続可能な高次脳機能障害評価バッテリー, BICAMS日本語版の検討 ○新野正明(北海道医療センター・臨床研究部)
50	10分	演題名 氏名	日本人と欧州人の脳MRI所見の比較研究で明らかになった共通点と相違点 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○中村優理(九州大学・神経内科)
51	10分	演題名 氏名	再発寛解型多発性硬化症における臨床経過と末梢血濾胞性Tリンパ球 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○久保田昭洋(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
52	10分	演題名 氏名	中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍の鑑別における髄液検査の有用性 清水優子(東京女子医科大学・神経内科)、○池口亮太郎(東京女子医科大学・神経内科)

14:20-15:00

MS/NMO治療

座長-野村恭一

53	10分	演題名 氏名	多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4Aの検討 ○中辻裕司(大阪大学・神経内科)
54	10分	演題名 氏名	フィンゴリモドは多発性硬化症患者の血中BAFF濃度を上昇させる 新野正明(北海道医療センター・臨床研究部)、○宮崎雄生(北海道医療センター・臨床研究部)
55	10分	演題名 氏名	MS/NMOsdでFingolimod, Natalizumab, Tacrolimus治療を継続するために: intermittent drug holiday(s)、体重当たり投与法、血中濃度モニタリングについて ○田中正美(京都民医連中央病院・京都MSセンター)
56	10分	演題名 氏名	多発性硬化症の医療費分析 平成28年度報告 ○荻野美恵子(北里大学・新世紀医療開発センター)

15:00-15:05 : 閉会のあいさつーエビデンス班 班長 松井 真

多発性硬化症患者重症度の評価法の比較検討

班 員 松井 真¹⁾

共同研究者 河合宇吉郎¹⁾、内田信彰¹⁾、楠 進²⁾、桑原 聡³⁾、森 雅裕³⁾、清水 潤⁴⁾、
清水優子⁵⁾、園生雅弘⁶⁾、田中正美⁷⁾、中辻裕司⁸⁾、新野正明⁹⁾、河内 泉¹⁰⁾、
野村恭一¹¹⁾、藤原一男¹²⁾、松尾秀徳¹³⁾、渡邊 修¹⁴⁾

研究要旨

MS 重症度評価法として現行の EDSS が最適であるかについての検証は行われていない。そこで、EDSS と mRS および BI を比較検討し、評価に適した尺度を明らかにする目的で本研究を行った。219 名の安定期 MS 患者の情報が集積され、比較的均一な集団であると判断された再発寛解型の MS 患者 184 名について解析した結果、EDSS = 4.5 は、mRS = 2.967 (2.792 ~ 3.174 : 95%信頼区間) とほぼ mRS = 3 に相当することが判明した。さらに、mRS ≥ 3 という基準は、EDSS ≥ 4.5 を満たす患者の 75% と合致する一方で、この基準では評価できなかった EDSS 3.0-4.0 の患者の一部が重症患者に該当することが判明した。EDSS と mRS は互いに補完し合う関係にあることから、MS における重症患者とは、EDSS ≥ 4.5 あるいは mRS ≥ 3 のいずれかを満たすものと定義することが妥当であることが明らかとなった。

研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者の身体障害度の評価方法として、欧米では EDSS (expanded disability status scale) が使用されてきたため、本邦でも特定疾患調査票に採用され、長く使用されてきた。

いわゆる難病法制定により、各疾患では重症度評価を行うことになったが、多くの指定難病では modified Rankin Scale (mRS) や Barthel Index (BI) を採用している。患者の日常生活の障害度に焦点を当てた mRS や BIの方が、現状を反映し得る可能性があるものの、MS 重症度評価法として現行の EDSS が最適であるかについての検証は行われていない。そこで、MS の重症度評価方法として、EDSS と mRS および BI を比較検討し、評価に適した尺度を明らかにする目的で本研究を行った。

研究方法

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 歳の多発性硬化症患者のうち、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) の各情報を提供することに同意した者を対象とした。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、金沢医科大学の倫理委員会の承認を受け、この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された。

研究結果

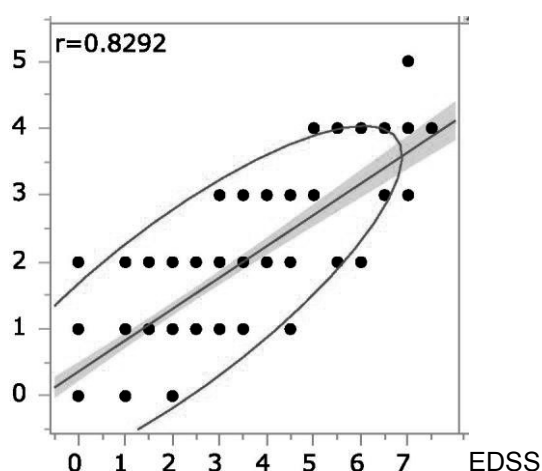
1) エビデンス班研究分担者の所属する 27 施設のうち 13 施設において、エビデンス班中央事務局 (金沢医科大学) の倫理審査のみで研究遂行が可能と判断され、合計 14 施設のデータを収集した。コード化された結果は USB チップ に保存され、宅急便または簡易書留郵便で班中央事務局へ送付された。

所属 : ¹⁾金沢医科大学、²⁾近畿大学、³⁾千葉大学、⁴⁾東京大学、⁵⁾東京女子医科大学、⁶⁾帝京大学、⁷⁾京都民医連中央病院、⁸⁾大阪大学、⁹⁾北海道医療センター、¹⁰⁾新潟大学、¹¹⁾埼玉医科大学、¹²⁾福島県立医科大学、¹³⁾長崎川棚医療センター、¹⁴⁾鹿児島大学

病型	年齢	女性／男性	罹病期間(年)	EDSS	mRS	BI
RRMS	42.8	137対47	12.2	2.17	1.38	96.6
SPMS	50.6	13対15	16.0	6.02	3.29	74.6
PPMS	46.7	4対3	14.4	5.36	3.14	80.0

図1: EDSS と mRS の相関

mRS



2) 急性増悪期と回復期を除く安定期の患者は219名で、男性は65名、女性は154名であった。病型の内訳は、RRMS 184名、SPMS 28名、PPMS 7名であった。各病型における年齢、男女比、罹病期間、各重症度分類の平均値を表1に示した。表の通り、RRMSとSPMSあるいはRRMSとPPMSでは明らかに障害度評価の各項目について有意差が存在した（ノンパラメトリック検定）。このため、比較的均一な患者集団であると考えられたRRMS患者184名を対象に解析を行った。

3) その結果、図1のように、EDSSとmRSとの相関は良好であり（係数は > 0.8 ）、EDSSからmRS、あるいはmRSからEDSSへの予測値の適合性も良好であった。この結果を、

EDSS4.5という現行の重症度認定基準に適用すると、mRSの予測値は2.967（2.792～3.174：95%信頼区間）であった。一方、BIの予測値は78.2（74.13～81.25：95%信頼区間）であった。

考察と結論

EDSS = 4.5は、ほぼmRS = 3に相当する。さらに、mRS ≥ 3 という基準は、EDSS ≥ 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。

EDSSとmRSは互いに補完し合う関係にあることから、日常生活状況から判断を下すmRSも重症度評価スケールとして採用し、重症認定基準としては、「EDSS ≥ 4.5 あるいはmRS ≥ 3 のいずれかの要件を満たす」とすることが適切であると考えられた。

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：なし

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¹

共同研究者 小池春樹²、飯島正博^{2,3}、川頭祐一²、池田昇平²、仁紫了爾²、海田賢一⁴、
桑原 聡⁵、吉良潤一⁶、松井 真⁷、楠 進⁸

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な増加傾向であり、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臨床的特徴や長期経過後の重症度を事前に把握するためのバイオマーカー開発の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 は免疫介在性の難治性ニューロパチーであり、多様な臨床病型を有するのが特徴とされる。典型例は対称性・びまん性の障害分布を呈するが、非典型例に関しては様々な臨床像を示すことから、背景とする病態においても多様な因子がかかわる可能性が推定されている。とくに各臨床病型が全体に占める割合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はなされておらず不明な点が多い。過去に有病率・発症率に関する全国疫学調査は本邦で行われたものの、

は現行の基準（EFNS/PNS 診断基準）と比べて診断特異度に優れるものの感度に劣ることが指摘されていること、また多様な臨床病型を有する CIDP の全容の把握には不足した情報があることが指摘されている。そこで、本研究では多施設共同の 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長期予後を把握することで、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。

¹名古屋大学医学系研究科

²名古屋大学神経内科

³名古屋大学難治性神経疾患治療学

⁴防衛医科大学神経・抗加齢血管内科

⁵千葉大学神経内科

⁶九州大学神経内科

⁷金沢医科大学神経内科

⁸近畿大学神経内科

当時用いられていた診断基準（AAN 診断基準）

研究方法

免疫性ニューロパチー研究班（班長近畿大学楠進教授）との共同企画として、2010 年改訂 EFNS/PNS 診断基準により診断した CIDP 患者の臨床所見を記入式調査票により収集した。調査

票には発症年齢や罹病期間、臨床病型など基本情報の他に、治療反応性や経過、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など、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。

結果

2014年12月に事務局である名古屋大学における倫理委員会による審査が完了し、漸次各研究参加施設16施設における倫理委員会審査を開始した。2017年2月末までに15/16施設での承認が完了し、同時期までに新規例登録は7例、既存例登録は94例集積されている。登録時の血清を用いた解析にて軸索-髄鞘間相互作用にかかわる分子を標的とする自己抗体（抗NF155抗体、抗NF186抗体、抗CNTN1抗体）の測定を行い、抗NF155抗体陽性例は11例（10.9%）で確認され、臨床的特徴として遠位優位の障害分布、免疫グロブリン療法に対する治療抵抗性、副腎皮質ステロイド薬の有効性などが挙げられた。電気生理学的特徴としてはF波潜時の延長が挙げられた。抗NF186抗体、抗CNTN1抗体は全例で陰性であった。抗NF155抗体陽性例の病変部神経の超微細形態的観察からは、傍絞輪部の終末ループと軸索の離開が目立ち、これはCIDPとしては稀な所見であり、診断的または病態理解の観点からも従来の脱髄機序とは異なる可能性が予想された。現在までの国内症例におけるパイロット解析からは、臨床病型の頻度は典型的CIDPが50%強を占め、残りはMADSAM, DADS, sensory neuropathyがほぼ同等の頻度（約15%）を占めること、またfocal, 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。

結論

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構築が完了した。抗NF155抗体陽性例の頻度や臨床的特徴、病理学的特徴が明らかとなり、ま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：なし

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： POEMS 症候群の診断基準策定

班 員 桑原聡¹⁾
共同研究者 三澤園子¹⁾、別府美奈子¹⁾、関口縁¹⁾、佐藤泰憲²⁾、吉良潤一³⁾、
祖父江元⁴⁾、松井真⁴⁾

研究要旨

POEMS 症候群は、国内推定患者数が 340 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った。POEMS 症候群の自験 98 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。

背景・研究目的

POEMS 症候群は国内推定患者数が 340 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、重症度分類、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。

POEMS 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療経過を含めて総合的に確定診断した自験症例を 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。

研究方法

POEMS 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 98 例の臨床情報の分析から作成した。診断基準は POEMS 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.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾) 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。

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。

-
- 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

研究結果

POEMS 症候群の診断基準

表 1 に新規に策定した POEMS 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。POEMS 症候群 98 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 98% 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。

考察

POEMS 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.2014³⁾、Kuwabara et al. 2012¹⁾、では M 蛋白血症が必須項目とされており、Misawa and Kuwabara., 2013⁴⁾ 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こと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 98% であり、この診断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。

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.

健康危険情報

なし

知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：該当なし

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
2. 血清 VEGF 上昇 (1000 pg/ml 以上)
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 1 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

MGTX study の結果を踏まえた MG の診断・治療アルゴリズムの検討

研究分担者 吉川弘明¹、清水 潤²、荻野美恵子³、梶 龍兒⁴、清水優子⁵、鈴木則宏⁶、園生雅弘⁸、新野正明⁹、野村恭一¹⁰、吉良潤一¹¹、酒井康成¹¹、松尾秀徳¹²、本村政勝¹³、川口直樹¹⁴、郡山達男¹⁵、野村芳子¹⁶、栗山長門¹⁷、玉腰暁子¹⁸、竹内英之¹⁹、村井弘之²⁰、岩佐和夫¹、鈴木重明⁶、松井 真²¹

研究要旨

胸腺腫を合併しない重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関する国際ランダム化比較試験 (MGTX study) の結果が公表されたことより、MG診断基準 (改訂) とMGTX studyの結果を考慮した診断・治療アルゴリズムの策定を行った。

研究目的

2016年8月に、胸腺腫を合併しない重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関する国際ランダム化比較試験 (MGTX study) の結果が公表された。この研究は、2000年からプロトコール策定作業が開始された神経免疫領域では比較的大きなプロジェクトで、研究の完了までに16年の歳月を要した。その結果を要約すると次の3点になる。胸腺腫を合併しないMGに対して、ステロイド治療に拡大胸腺摘除術を併用すると、1) QMG scoreが軽減する、2) ステロイド投与量が減じる、3) 治療に伴う症状や副作用が減り、QOL (quality of life) の向上がみられる。この結果は、エビデンスレベル1bの研究結果であり、今後、同様の研究がなされることはないと思われるため、この結果をMGの標準的治療指針に反映させるのが適当だと思われる。そこで当班が改訂したMG診断基準と胸腺摘除術のエビデンスを関連付けた診断・治療アルゴリズムを提案する。

¹金沢大学、²東京大学、³北里大学、⁴徳島大学、⁵東京女子医科大学、⁶慶應義塾大学、⁸帝京大学、⁹北海道医療センター、¹⁰埼玉大学、¹¹九州大学、¹²長崎川棚医療センター、¹³長崎総合科学大学、¹⁴同和会神経研究所、¹⁵広島市リハビリ病院、¹⁶野村芳子小児神経学クリニック、¹⁷京都府立医科大学、¹⁸北海道大学、¹⁹名古屋大学、²⁰国際医療福祉大学、²¹金沢医科大学

研究方法

MGTX study の結果として公表された論文 (Wolfe, G. I., et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):511-22) ¹の内容および Supplementary data を検討し、本班で策定したMG診断基準との連携を考慮しつつ、MGの診断・治療アルゴリズムを作成する。

(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

Wolfe, G. I. らの論文¹の患者組入れ基準は、次の通りであった。1) 年齢が18歳以上で、65歳未満である、2) 胸腺腫非合併MGである、3) MGFA臨床分類のClass II~IVである、4) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陽性である。さらに、AChR抗体に関しては、1.00 nmol/L以上の値であることが必要で、0.50-0.99 nmol/Lの場合は、単線維筋電図、反復刺激誘発筋電図、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。これらの患者を対象としたランダム化比較試験の結果は、上の「研究目的」に示した3つの結果が明確に示された。これ改訂MG診断基準の、疾患マーカー (AChR抗体もしくは筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体) をもって、まず90%

の患者の診断を行うという基本方針と連結して、診断・治療アルゴリズムを作成可能な結果であった(図)。すなわち、図のAはMGを疑う自覚的症状があり、易疲労性と日内変動があり、AChR抗体が陽性の患者群になる。この場合は、18歳以上で65歳未満であれば、拡大胸腺摘除術の実施後、経口隔日ステロイド投与が標準的治療として検討される。その際、罹病期間が5年未満であれば、その有効性は確実と考えられる。追加的な治療方法については、図の下端中ほどに、まとめて記載されているが、コリンエステラーゼ阻害薬であるピリドスチグミン水化物を併用してかまわないが、1日240mg以下に留めることが望ましい。また、MGTX studyのステロイド投与プロトコールは表に示すとおりであり、本プロトコールは日常診療に即したものである。患者の重症度が高い、もしくはコントロールが不十分な場合は、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)、その他の免疫抑制薬を併用することが勧められるが、あくまでも補助治療であり、主は経口ステロイド薬である。また、早期の改善や重症例の治療を想定して、その他の免疫抑制薬を併用することがあるが、MGTX studyで認められていたアザチオプリンに対する保険適用はわが国ではないため、認可されているカルシニューリン阻害薬(タクロリムス、シクロスポリン)を使用することになる。特にタクロリムスは、わが国でMGに対するランダム化比較試験²が実施された経緯もあり、安全性と有効性に関する情報が蓄積されている。MGTX studyの隔日経口投与ステロイド・プロトコールを用いて標準的な治療を行った場合、ステロイド(プレドニゾン)投与開始から最大量(100mg)までの日数は19日間、その後、Minimal Manifestation Status(MMS)までその量を維持、MMSに達して減量を開始してから10mg/隔日になる日数は、最大量が100mgであった場合、最短で168日後となる。また、プレドニゾンは必ずしも100mg/隔日まで増量する必要はなく、MMSに達した時点で増量を中止してよい。また、このステロイド・プロト

コールは、基本的に外来治療をすることを前提に考えられたものである。

一方、A+に分類された胸腺腫合併MGに関しては、MGTX studyの除外基準に相当する患者群である。National Comprehensive Cancer Network(NCCN) Clinical Practice Guidelines in Oncology(NCCN Guideline®) Thymomas and thymic carcinomas: Clinical Practice Guidelines in Oncology³では早期の腫瘍摘除を勧めている。MG患者全体の10-15%が胸腺腫を合併しているとされるため、MGの診療に胸部画像検査(CT, MRI)は必須である。

MG全体の85%とされるAChR抗体陽性の患者は、以上のフローにおいて診断、治療がアルゴリズム化されたと考えられる。MGTX studyにおいて指定された胸腺摘除術は、胸骨正中切開による拡大胸腺摘除術であった。これは、胸腺組織を前縦郭の脂肪組織とともに、できるだけ残すことなく除去できる安全な手術として選択されたという経緯がある。しかし、近年、画像診断と外科手術手技の進歩は著しく、非胸腺腫の胸腺組織の摘除には、内視鏡的手術を選択しても支障がないと思われる。

次に、約5%を占めるMuSK抗体陽性MGの場合は、過形成などの胸腺異常はまれで、胸腺摘除術の効果は期待できないとされている⁴。そのため、図中のB群に示すように、胸腺摘除術は考慮されずに、すぐに免疫療法が開始されることになる。ただし、コリンエステラーゼ阻害薬の使用は、症状の悪化を招く可能性もあるため、勧められない⁴。以上により、MGのバイオマーカー(AChR抗体、MuSK抗体)陽性群90%に関しては、診断と標準的治療のアルゴリズムが示されたものとする。

今後、さらに検討を進める必要があるのは、C群である。AChR抗体とMuSK抗体がともに陰性であるが、反復刺激誘発筋電図もしくは単線維筋電図で神経筋伝達障害が明らかになった患者は、未知の神経筋伝達障害を起こす自己抗体による自己免疫疾患として、免疫療法を行う

抛り所になると思われるが、胸腺摘除術については、その有効性を示す根拠はない。また、筋力低下や易疲労性を訴えながら、検査所見では明らかなものはなく、単線維筋電図のみで所見が見つかる患者が一部にいとされる。このような患者の病態と病因については、今後の解明を待つ必要がある。現在、単線維筋電図は同心芯針電極を使用した方法に限られるため、このような患者の診断は MG 専門施設に紹介して、診断をゆだねるべきであろう。同心芯針電極を用いた単線維筋電図を実施することが出来る施設に関しては、当班の平成 27 年度総括・分担研究報告書に記載されている

考 察

MGTX study の患者組入れ基準は、AChR 抗体が陽性の確実に MG であることが診断できる患者群を設定している。その結果、拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関して、高いレベルのエビデンスを示すことが出来た。MG におけるアセチルコリン受容体抗体の陽性率は、85%程度と推定されているが、これらの患者は、胸腺腫の有無にかかわらず、拡大胸腺摘除術を受けることが推奨されることになる。一方、約 5%程度を占めるとされる MuSK 陽性 MG 患者に関しては、胸腺摘除術を推奨しないことになる。以上により、MG の約 90%の患者に関しては、診断治療の一つのアルゴリズムが導かれたことになる。一方、MGTX study におけるステロイドの使用方法は経口隔日投与で、比較的早い増量と患者の症状を見ながらの積極的な減量が研究プロトコールに指定されている。これは、MGTX study のプロトコールが外来治療を前提として立案されたものであるためと考えられる。他の治療手段については、拡大胸腺摘除術の前後 4 か月間もしくはプレドニン開始の前後 4 か月間に、血液浄化療法もしくは大量ガンマグロブリン静注療法 (IVIg) を行っても良いこととなっている。また、1 年を経過しても Minimal Manifestation Status (MMS) を達成していない場合は、アザチオプリンもしくはシクロスポリ

ンを使用してよいことになっている。我国の治療方針においても、初期治療で効果の発現が十分でない場合は、血液浄化療法もしくは IVIg を行うことが勧められる。また、MG に対してアザチオプリンが保健適用を持たない我国においては、拡大胸腺摘除術と経ロステロイドの併用で十分効果が得られない場合は、1 年を待たずともカルシニューリン阻害薬を使用することが推奨できると思われる。保健適用のあるカルシニューリン阻害薬として、我国ではタクロリムスとシクロスポリンの使用が可能である。また、MGTX study において、QOL 尺度の SF-36 も副次評価項目の中に入っていた。この評価については、拡大胸腺摘除術群も非摘除術群も標準値と比べて、そのスコアに差がなかった。この点も、今後の治療方法を考えるうえで、重要な情報である

さて、MGTX study が立案された 2000 年において、胸腺組織をほぼ完全に除去するためには、拡大胸腺摘除術を実施することが適切と考えられていた。しかし、外科手術手技の進歩はめざましく、現在は内視鏡的手術が標準的治療になるようとしている。今後は、各医療機関において、拡大胸腺摘除術と同等の手術成績が期待できる内視鏡手術が可能であれば、内視鏡手術を勧めることが患者への負担を考量すると適当な方向性と思われる。次に、MGTX study の組入れ基準に入らない患者に対する対応が、今後の検討課題になってくる。特に、小児 MG 患者に対する胸腺摘除術の適応に関しては、何らかの指針の作成が望まれる。近年、MG の発症年齢が次第に高くなる傾向がある。今後、65 歳以上の患者に関しても胸腺摘除術は考慮されるべきと思われるが、それぞれの患者の合併症や呼吸機能などを考慮して、個別の検討をするとともに、侵襲の少ない内視鏡的手術が推奨されるものと思われる。

以上のように、AChR 抗体もしくは MuSK 抗体が陽性の MG 患者に関しては、診断から治療のアルゴリズムが定まりつつある。我国の医療供給体制の中で、診断と治療は、患者の生活圏を

含む医療圏の中で完結することが望ましい。また、認知症や脳血管障害、パーキンソン病などの患者数が多い疾患の診療に対応しなければならない神経内科医の診療現場を考慮すると、診断から標準的治療につながるわかりやすいMGの診断・治療アルゴリズムの整備が望まれるため、今回の提案はその目的を果たしたと考えられる。ステロイドの投与方法に関しては、外来での実施を前提としたMGTX studyの方法を踏襲し、安全で効果が期待できる方法となっている。我国では患者の外来受診が、他の国々に比較して比較的容易であるため、経過を観察しながら、さらに早いステロイドの増量、減量も可能であると思われる。一方、残された課題は患者の約10%程度を占める、AChR抗体とMuSK抗体が共に陰性の患者の診断と治療の方針策定である。このような患者に対する診断に関しては、MGを専門とする医師がいる医療機関との連携による診断と治療のプロセスを構築する必要がある。また、安全に内視鏡的胸腺摘除術が出来る医療施設との連携体制も整備する必要がある。本アルゴリズムは、治療の画一化を目指すものではなく、MG専門家による診療改善の努力を妨げるものでもない。国民一人一人が、その生活圏の中で、エビデンスに基づいた安全で有効な、より負担の少ない医療を受けられるための提案である。

結 論

平成28年度に改訂されたMG診断基準と2016年8月に発表されたMGTX studyの胸腺腫を合併しないMG患者に対する拡大胸腺摘除術の安全性・有効性に関する研究結果を考案し、MGの診断から治療に至るアルゴリズムを検証した。

文 献

1. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375:511-522.

2. Yoshikawa H, Kiuchi T, Saida T, Takamori M. Randomised, double-blind, placebo-controlled study of tacrolimus in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:970-977.
3. Ettinger DS, Riely GJ, Akerley W, et al. Thymomas and thymic carcinomas: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network : JNCCN* 2013;11:562-576.
4. Reddel SW, Morsch M, Phillips WD. Clinical and scientific aspects of muscle-specific tyrosine kinase-related myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 2014;27:558-565.

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

図 MG 診断と標準的治療のアルゴリズム

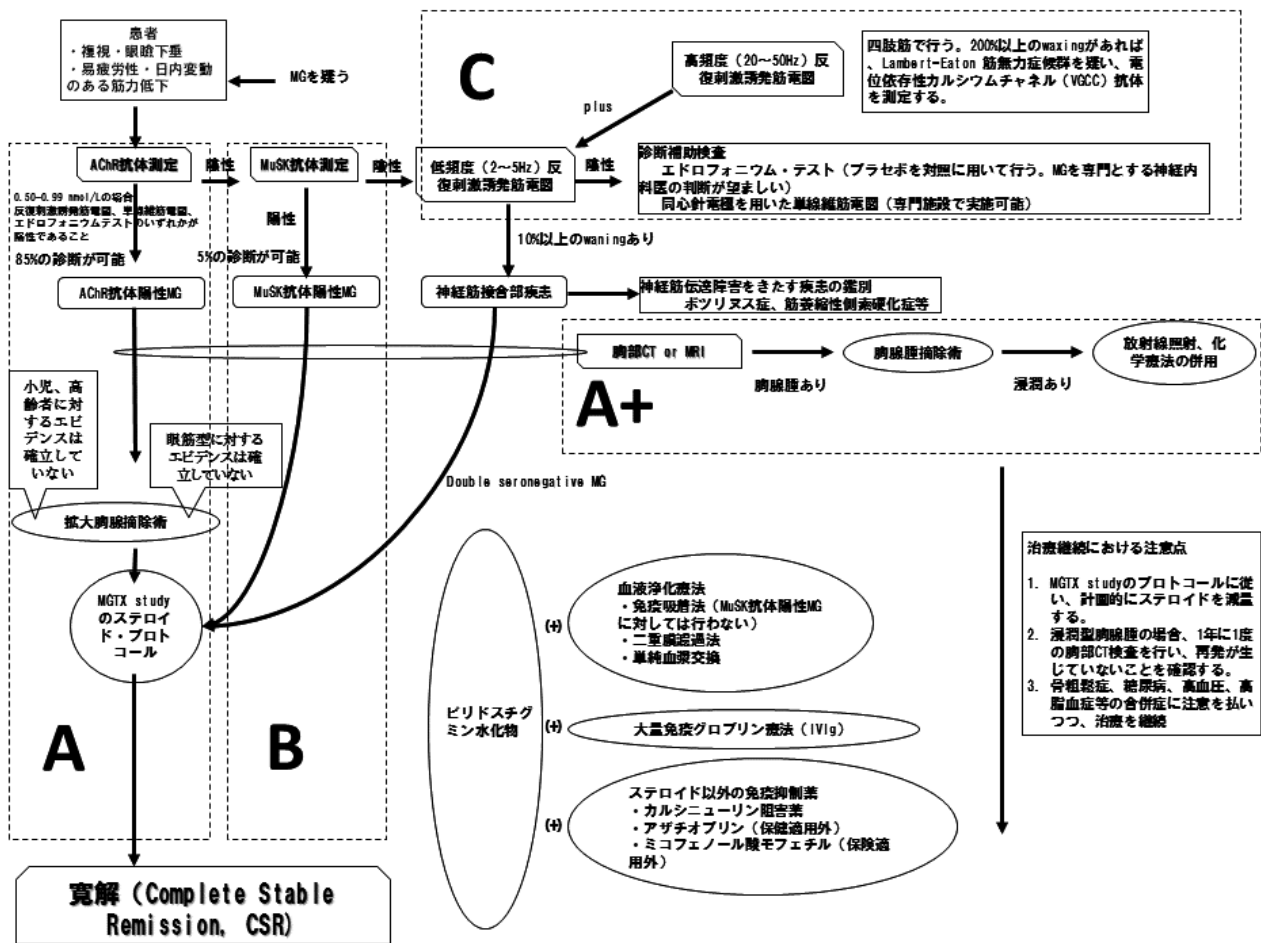


表 ステロイド (プレドニゾン) プロトコール

投与開始と維持量

1. 全ての患者は、10mgごとに増量する隔日投与法で服用し、最大投与量は1.5 mg/kg (BW) もしくは100 mgの少ない方とする
2. 最大投与量を維持する期間は、*MMSが達成されるまでとする
3. もし、服用開始後4か月までで、*MMSが達成できない場合は、プレドニゾンを120 mg 隔日まで増やしてもよい

薬剤減量プロトコール

1. *MMSが達成されたら、一日当たりのピリドスチグミンを、週当たり60 mg づつ減量し、1日当たり240 mg以下とする
2. *MMSが達成されたら、2週間ごとに10mgづつプレドニゾンを減量する。40 mg隔日となった時点で、2週間ごとに5 mgづつ減量する。

MG症状の増悪が疑われた場合の対処法

1. プレドニゾンを2週間ごとに10 mgづつ、*MMSが達成されるまで増量する (当初の最大量を超えて投与してはいけない)

*MMS: minimal manifestation status

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¹⁾

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

研究協力者 大石真莉子¹⁾、古賀道明¹⁾、田中恵子²¹⁾、中村好一²²⁾

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

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った。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(抗 NADAR 抗体、抗 VGKC 抗体、抗 NAE 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2013年10月1日から2016年9月末までの3年間に経験した症例数を報告していただいた。なお、すでに全国調査が終了し

て難病指定を受けているビ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した。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した4850施設に1次調査票を送付した(抽出率約20%)。

- ・二次調査: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

現在一次調査の結果を集計中である。その結果をもとに二次調査を行い、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を開始し、一次調査を実行中である。今後速やかに二次調査へ移行予定である。

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

Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究 第2報

分担研究者 ○渡邊 修¹⁾

共同研究者 野妻智嗣¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾、深田正紀²⁾

研究要旨

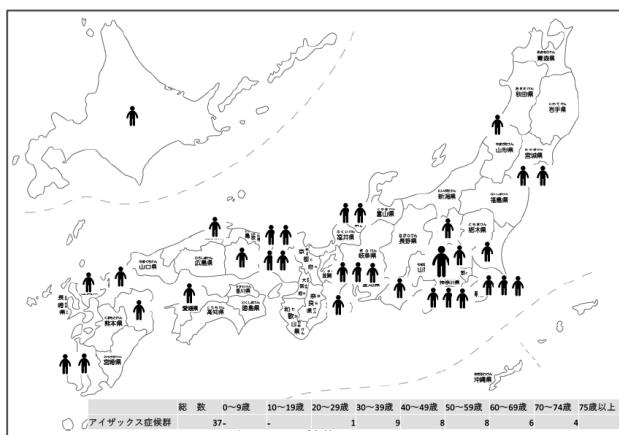
抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の患者数は少なくとも 100 例程度と推定される。暫定診断基準を作成し、関連学会での発表を通じ意見の集約を行い確立した。重症度分類については暫定的に、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。診断基準の主要症状・所見の抗 VGKC 複合体抗体については、約 3 割の陽性率であり、早期診断のためには、新たな疾患マーカーが必要である。

研究目的

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系の Isaacs 症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併する Morvan 症候群まで多岐にわたる。本邦における疫学は明らかでなかったが、今回の検討で、抗体スクリーニングの依頼件数より、Isaacs 症候群の患者数は少なくとも 100 例程度と推定される。暫定診断基準を作成し、関連学会での発表を通じ意見の集約を行い確立した。重症度分類については暫定的に、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。診断基準の主要症状・所見の抗 VGKC 複合体抗体については、約 3 割の陽性率であり、早期診断のためには、新たな疾患マーカーが必要である。

人程度と予想される。

しかしながら、平成 27 年度において、Isaacs 症候群の難病申請者は 37 名に留まり、また地域偏在も認められた。



研究対象および方法

平成 21 年以降、28 年 10 月までに依頼を受けた延べ約 2000 件を対象として実数調査をおこなった。

研究結果

H21 年から H28 に当科にスクリーニング検査依頼があった中で、Isaacs 症候群に関する検査依頼は 411 件（年平均 51.4 件）で、うち 131 検体（32.1%）のみが抗体陽性であった。本邦での確定診断例は極めて少なく、本邦での症例報告の累計からも、患者数は 100 人～数 100

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科

神経病学・老年病学

2) 生理学研究所 細胞膜部門

考察

Isaacs 症候群の中心となる症候は末梢運動神経の過剰興奮性によるものであり、四肢、軀幹に見られる筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア（叩打性ミオトニアを認めない神経由来の筋弛緩遅延）と、ミオキミア、線維束れん縮などの不随意運動を特徴とする。持続性の筋けいれん・筋硬直は筋肥大を起こすこともあり、さらに強くなると筋力低下が見られることもある。運動症状のみならず、疼痛、しびれ感などの感覚異常もしばしば見られる。時に複合性局所疼痛症候群様の激しい痛みで日常生活動作が制限される。その他に自律神経の興奮性異常によると思われる発

Isaacs 症候群 個人調査表に対する意見

暫定版への変更点

A 主要症状・所見に主要徴候の追加

1. ニューロミオトニア（末梢神経由来のミオトニア現象で、臨床的には把握ミオトニアはあるが、叩打ミオトニアを認めないもの）、睡眠時も持続する四肢・軀幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直
2. Myokymic discharges, neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
3. 抗 VGKC 複合体抗体が陽性（72pM 以上）
4. ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる。

上記の変更に伴い、診断カテゴリーの変更

- Definite (A のうちすべてを満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの)
- Probable (A のうち 1 に加えてその他 2 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの)
- Possible (A のうち 1 を満たし、B のうち 1 項目以上)

汗過多、皮膚色調の変化、高体温を示す場合もある。筋けいれん・筋硬直が高度となり、疼痛とともに、歩行や体動が困難となり日常生活に重大な支障を生じる。

今回の検討では、実際の患者数と難病申請者との解離が認められた。また、現行の診断基準は、主要項目の比重が高く、結果、感度が低い可能性がある。支持症状・支持所見の比重を高くした、新たな probable カテゴリーの設定が必要である。

早期診断・治療が行われない場合は、このように重篤な障害が生じるため、疾患に対する周知に努めると共に早期診断のための新たな病態マーカーが求められる。

結論

Isaacs 症候群は、本邦において少なくとも 100 人程度は罹患している。

現在の診断基準では、抗体有無、電気生理所見、免疫治療への反応性への比重が高く、感度の低い診断基準になっている可能性がある。

難治例も多く早期診断のための新たな疾患マーカーの開発が期待される。

文献

参考文献なし

健康危険情報

なし

暫定版への追加を検討する事項

- | | |
|---|--|
| <p>A) 神経電気生理検査所見</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 神経伝導検査での M 波や F 波後の after discharges の有無 ② 針筋電図所見 <p>(ア) myokymic discharges (反復発火 doublet, multiplet)、fasciculation potential、</p> <p>(イ) neuromyotonic discharges の有無および部位 (筋)</p> <p>B) 筋超音波検査におけるミオキミアの有無</p> <p>C) 近縁疾患であるモルヴァン (Morvan) 症候群に関連して</p> <p>D) 自律神経症状の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 発汗過多 ② 頻脈 ③ 不安定血圧 ④ 排尿障害 <p>E) 中枢神経症状の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 食指不全 ② 失見当識 ③ 近時記憶低下 ④ 不穏・覚醒 ⑤ 重篤な不眠 ⑥ 幻視 ⑦ 難治性てんかん ⑧ 易怒性 ⑨ Faciobrachial Dystonic Seizure (一側顔面および肢におこる同期性不随意運動) <p>F) 他の自己免疫疾患の合併</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 重症筋無力症 ② 甲状腺機能亢進症 | <p>G) その他の全身徴候</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 体重減少 ② 低ナトリウム血症 ③ 難治性疼痛 <p>H) 傍腫瘍性症候群として悪性腫瘍の有無</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 胸腺腫 (浸潤性胸腺腫を含む) ② 肺癌 ③ その他の悪性腫瘍 <p>I) 抗 VGKC 複合体抗体の詳細</p> <ol style="list-style-type: none"> ① 抗 LGI-1 抗体 ② 抗 Caspr-2 抗体 <p>J) 中枢神経症状があれば (ア) 頭部 MRI 所見 (イ) 髄液所見</p> <p>K) 過去に受けた治療の詳細</p> <ol style="list-style-type: none"> ① ステロイド療法 ② その他の免疫抑制剤 <ul style="list-style-type: none"> (ア) アザチオプリン (イ) シクロスポリン (ウ) サイクロホスファミド (エ) リンキシマブ ③ 免疫グロブリン大量療法 ④ 血液浄化療法 <ul style="list-style-type: none"> (ア) 免疫吸着 (イ) 単純血漿交換 (ウ) 二重膜濾過 ⑤ 胸腺摘出術などの手術 ⑥ 放射線治療 ⑦ 対症療法として用いた薬剤 (抗てんかん薬など) |
|---|--|

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

スティッフパーソン症候群の診断および重症度分類のための調査

班 員 梶 龍兒¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾、古川貴大¹⁾、田中恵子²⁾

研究要旨

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABA の生成に関わる抗 GAD 抗体や抗 amphiphysin 抗体が、特に重要視されている。本邦においては未診断例が存在すると想定され、診断と治療アルゴリズムの確立が急務である。

研究目的

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、全身の筋硬直や筋痙攣 (こむらがえり) をきたす自己免疫性疾患である。数種類の自己抗体が原因物質とされ、GABA の生成に関わる抗 GAD 抗体や抗 amphiphysin 抗体が、特に重要視されている。SPS は臨床現場において過小診断されている可能性があり、診断基準、病型分類、重症度を作成し、将来の難病医療制度の拡充に役立てる。

今後、SPS を対象とした全国調査を郵送で行う予定である。また、検体の提供が可能な施設と連携し、抗 GABA_AR 抗体、抗 GlyR 抗体を cell-based assay 法で検出する予定である。

考察

近年、SPSの病型のひとつであるPERMにおいて抗GlyR抗体が高頻度に検出されることが報告されており、本邦においても抗体系の確立が望まれる。また、全国調査の結果から、患者数の把握、診断基準や重症度分類の適正についても検討したい。

結論

SPSの診断基準案、病型分類、重症度分類を作成した。

表1 SPSの診断基準案(文献(2)を改訂)

A. 臨床基準

(1) 四肢および体幹における進行性の筋硬直

(支持所見)腹部および胸腰部の傍脊柱筋は好発部位であり、体の回転と屈曲が困

1) 徳島大学神経内科

2) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

研究方法・結果

アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所の神経筋疾患部門の診断基準を一部改変した SPS の診断基準案 (表 1) を作成した。また、病型分類 (表 2)、重症度分類 (表 3) についても策定した。

難となる。ただし、下肢のみに症状が限局することもある。

(2) 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣

(支持所見) 予想外の音、触覚刺激、感情的な動揺により誘発される。発作性の痙攣は耐え難い痛みを伴うことがある

(3) 作動筋と拮抗筋の連続共同収縮

(4) 随意運動が困難となるが、原則として他覚的に運動・感覚系は正常*

*脳幹症状(眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など)やミオクローヌスを伴うことがある

B. 検査所見

(1) 自己抗体の存在**

(2) 電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮の確認

(3) ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直の改善

**GAD65、amphiphysin、gepherin、GABA_AR、GlyRの抗原に対する自己抗体

<以下は参考所見>

- ・ 抗 GAD 抗体陽性 SPS では、1 型糖尿病患者で検出されるような低力価の抗 GAD 抗体とは対照的に高力価の抗 GAD 抗体が検出される
- ・ 抗 GAD 抗体陽性 SPS では、髄腔内での抗体産生を認める
- ・ その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1 型糖尿病の合併

C. 鑑別診断

筋硬直と筋痙攣を症状とする他の疾患(アイザックス症候群、ジストニア、McArdle病など)の除外

<診断基準>

Definite: 臨床基準と検査所見のすべてを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Probable: 臨床基準の全てと検査所見の 2 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Possible: 臨床基準の全てと検査所見のうち 1 項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

表2 SPSの病型

- ①古典型: 体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS
- ②限局型: 下肢に比較的限局、stiff-limb 症候群(SLS)ともいう
- ③progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): 強直とミオクローヌスを伴う脳幹症状随伴型

表3 SPSの重症度分類

modified Rankin Scale 3以上を対象とする

- (1) McKeon A, et al. Arch Neurol 2012
 - (2) Dalakas MC, et al. Neurology 2000
- 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 実用新登録: なし

3D-double inversion recovery 法により明らかとなった日本人多発性硬化症における皮質病巣の意義と *HLA-DRB1*04:05* との関連

班員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 篠田紘司¹⁾、松下拓也¹⁾、中村優理¹⁾、眞崎勝久¹⁾、山崎亮¹⁾

研究要旨

今回われわれは、本邦 MS における 3D-double inversion recovery 法 MRI による皮質病巣の頻度、臨床的特徴、遺伝的背景との関連を検討した。2015年4月から2016年6月に当施設で頭部 MRI を撮影した MS 患者 92 名を対象とし、皮質病巣は皮質内病巣と白質皮質病巣に分類した。皮質病巣は MS 患者群の 39.1%、皮質内病巣は 26.1%、白質皮質病巣は 28.3%に認めた。皮質病巣を持つ MS 患者は、二次進行型の割合と Expanded Disability Severity Scale (EDSS)スコアが有意に高く、皮質病巣数は EDSS スコアと正に相関した。*HLA-DRB1*15:01* を持つ MS 患者は、皮質内病巣の頻度と数が有意に多い一方で、*HLA-DRB1*04:05* を持つ患者は皮質内病巣の頻度と数が少なかった。多変量解析では、*HLA-DRB1*04:05* のみが皮質内病巣の存在と有意に関連していた。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)では、病初期から高頻度に皮質病巣(Cortical lesions, CLs)が形成され、身体および認知機能障害に寄与することが、欧米白人を対象とした研究により明らかにされている¹⁾。頭部 MRI による 3D-double inversion recovery (3D-DIR)法が、その CLs 検出に重要な役割を果たしているが、同撮影法による日本人 MS 患者の検討は報告がない。また、私たちは日本人 MS 患者において、*HLA-DRB1*15:01* が疾患感受性を高め、脳白質病巣量を増やす一方、*HLA-DRB1*04:05* が MS 疾患感受性を高めるものの、臨床的重症度や脳白質病変量を軽減することを報告した²⁻⁴⁾。これらの遺伝的背景と CLs との関連は世界的に見ても未だ明らかではなかった。今回我々は、3D-DIR 法 MRI を用いて、日本人 MS 患者における CLs の頻度、

臨床的意義および遺伝的背景との関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

研究方法

2015年5月1日から2016年6月30日の期間に当施設で 3D-DIR 法を含む MRI を撮影した、抗 AQP4 抗体陰性の寛解期 MS 患者 92 名を対象とした。CLs は、皮質内病巣 (intracortical lesion, ICLs) と白質皮質病巣 (leukocortical lesion, LCLs) に分類して判定し、難病バンクより分譲された *HLA-DRB1* および *DPB1* 遺伝子型を含む臨床情報との関連を後方視的に解析した。

研究結果

日本人 MS 患者では全 CLs は 39.1%、ICLs は 26.1%、LCLs は 28.3%に認められた。CLs、ICLs、LCLs を有する群は、有さない群より二次進行型が多く、

Expanded Disability Status Scale (EDSS) による身体障害度が高度であった。CLs 数は EDSS スコア、罹病期間と正に相関していた。*HLA-DRB1*15:01* 保有者は非保有者と比較して ICLs の頻度と数が多く、*HLA-DRB1*04:05* 保有者ではこれらが逆に少なかった。多変量解析にて性別、発症年齢、罹病期間、EDSS、病型、*HLA-DRB1*15:01*、*HLA-DRB1*04:05* で補正すると、*HLA-DRB1*04:05* のみが ICLs の負の予測因子であった(Odds ratio 0.233)。

考察

本研究において、日本人 MS における CLs は、欧米白人 MS と同様に二次進行型 MS、疾患重症度と関連していた一方で、CLs の頻度と数は欧米白人の既報告と比較して明らかに低値であった。近年の直接比較検討でも、日本人 MS は欧米白人 MS と比較して障害度がより軽症で T2 白質病巣量が少ないことも報告されている^{5,6)}。このことから、日本人 MS で CLs が少ないことには、比較的軽症であること、T2 白質病巣が少なくことと共通した病態基盤が存在しているのではないかとわれわれは考えている。

また、本研究では日本人に多いものの欧米白人に稀な *HLA-DRB1*04:05* アリルが ICLs の少なさに関連していることが見出されているが、CLs における *HLA-DRB1* allele の関連は欧米でもほとんど検討されておらず、世界的に見ても貴重な知見と思われた。

結論

日本人 MS 患者の CLs は、欧米の既報告と比較して頻度と数が少ないが、

白人 MS 患者同様に臨床的障害度に強く関連する。さらに日本人では、*HLA-DRB1*04:05* は ICLs 出現に抑制的に作用する。

文献

- 1) Calabrese M, Magliozzi R, Ciccarelli O, et al. Exploring the origins of grey matter damage in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurosci* 2015; 16: 147–158.
- 2) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al. Association of the HLA-DRB1 alleles with characteristic MRI features of Asian multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1181–1190.
- 3) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 2012; 7: e48592.
- 4) Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1*04:05* independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: A cross-sectional study. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 239–250.
- 5) Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol*. 2015; 262: 831-836.
- 6) Nakamura Y, Altermatt A, Matsushita T, et al. Differences and Similarities in Brain MRI Features between Japanese and Caucasian Patients with Multiple Sclerosis and Their Impact on Disability Progression. Presented at PACTRIMS 2015. Seoul, South Korea, 19-21 November 2015. *Mult Scler* 2016; 22: 405.

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

多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床経過と 炎症・神経変性機構に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾

共同研究者 穂苅万李子¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 若杉尚宏¹⁾, 横関明子¹⁾,
荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾,
高橋 均²⁾, 西澤正豊¹⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。MS では「炎症と変性」が二大病態であり、両者が相互に関連しあいながら病態を形成していくと考えられている。MS の臨床経過に基づく病型は、(1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と、(2) 「変性」が盛んな progressive disease に大きく分類される。一方、北米の研究により NMO の臨床経過の殆どは relapsing disease で、progressive disease は稀であると考えられている。「何故、NMO と MS の臨床経過は異なるのか？」この謎に迫るために、NMO と MS の背景に存在する「炎症と変性」病態の相違点を明らかにすることを本研究の目的とした。臨床神経学的解析では、本邦の MS で 20%、NMOSD で 3% が進行型の経過を示した。病理学的解析では、NMOSD 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、アクアポリン 4 (AQP4) 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたが、MS 群と疾患対照群には認めなかった。NMOSD 群と MS 群の大脳白質と視神経には脱髄プラークと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して著明なミトコンドリア集積を認めた。NMOSD 群は MS 群に比較して軸索障害の程度が重度であった。大脳皮質では NMOSD 群の全例で皮質 I 層に AQP4 分子を欠いたアストロサイト、II 層に神経細胞の脱落、反応性アストロサイトとミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD 群の大脳皮質には皮質脱髄、活性化補体の血管中心性沈着や髄膜のリンパ節類似構造は認めなかった。一方、MS 群では皮質脱髄を認めた。NMO の大脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在する。MS と NMO の両者の背景病理には「炎症と変性」が存在するが、一方、その性質と重みは MS と NMO では異なる。これらの病理学的相違が、MS と NMO の臨床病型の違いを引き起こす可能性がある。異なる「炎症と変性」病態を持つ MS と NMO では、異なる観点から炎症病態と神経保護の両面での治療を開発する必要がある。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は二大中枢神経系自己免疫疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられている。

MS では、臨床神経学・免疫学・放射線学・病理学的観点から「炎症と変性」が二大病態であり、両者が相互に関連しあいながら病態を形成していくと考えられている^{1,2)}。すなわち、MS は「炎症」の観点からみれば自己免疫

疾患であるが^{3,4)}、「変性」の観点からみれば神経変性疾患と捉えることができる⁵⁾。MS の臨床経過に基づく病型は、(1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と、(2) 「変性」が盛んな progressive disease に大きく分類される。

一方、欧米の報告から NMO の臨床経過の殆どは relapsing disease と捉えることができ、progressive disease は稀であることが知られている⁶⁾。「何故、NMO と MS の臨床経過は異なるのか？」この謎に迫るために、NMO と MS の背景に存在する「炎症と変性」病態の相違点を明らかにすることを本研究の目的とした。

研究方法

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

臨床神経学的後方視的解析では、80例の日本人症例（女性67例、男性13例；MS49例、NMO spectrum disorders [NMOSD] 31例）の臨床経過を解析した。

病理学的解析では、MS7例、NMOASD13例、疾患対照8例の剖検例に対する免疫組織学的検索を行った。

研究結果

臨床神経学的解析では、MSで20%（10/49）、NMOSDで3%（1/31）が進行型の経過を示した。

病理学的解析では、NMOSD群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、AQP4分子を欠いたアストロサイト（pattern specific loss of AQP4）を認めたと、MS群と疾患対照群には認めなかった⁷⁻⁹。NMOSD群とMS群の大脳白質と視神経には、脱髄プラークと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して著明なミトコンドリア集積を認めた。NMOSD群はMS群に比較して軸索障害の程度が重度であった⁹。大脳皮質ではNMOSD群の全例で皮質I層にAQP4分子を欠いたアストロサイトを、II層に神経細胞の脱落、反応性 astrocyte の増加、ミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOSD群の大脳皮質には皮質脱髄、活性化補体の血管中心性沈着、髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方、MS群では subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質脱髄を認めた⁸。

尚、NMOSDで進行型の経過を呈した例外的な症例は、全経過の晩期（身体機能障害が重度）で再発寛解型から進行型へ移行したと考えられ、通常の進行型MSの経過とは異なっていた。同症例の剖検標本を用いた病理学的解析では、剖検時（晩期）でさえも著明な炎症細胞浸潤を伴った多数の急性活動性病変が視神経、脊髄、大脳に多数、認めた。視神経、脊髄、大脳には多くの神経軸索変性があり、大脳皮質にも神経細胞脱落が存在した。

考察・結論

NMOの大脳皮質と白質には‘astrocyte-neuron interactionを介したAQP4依存性・脱髄非依存性の神経変性機構’が存在する⁹。MSとNMOの両者の背景病理には「炎

症と変性」が存在するが、一方、その性質と重みはMSとNMOでは異なる。これらの病理学的相違が、MSとNMOの臨床病型の違いを引き起こす可能性がある¹⁰。異なる「炎症と変性」病態を持つMSとNMOでは、異なる観点から炎症病態と神経保護の両面での治療を開発する必要がある。

文献

1. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
2. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Experimental neurology* 2014;262PA:2-7.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8⁺ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15:317-331.
4. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4⁺ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2015.
5. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature reviews Neuroscience* 2012;13:507-514.
6. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603-605.
7. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
8. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
9. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
10. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016.

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

抗 MOG 抗体陽性例における免疫病態解析

班 員 藤原一男^{1,2}

共同研究者 金子仁彦²、佐藤ダグラス^{2,3}、小川 諒²、赤石哲也²、西山修平²、高井良樹²、三須建郎²、高橋利幸^{2,4}、黒田 宙²、中島一郎²、青木正志²

研究要旨

髄鞘に存在する Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)に対する自己抗体(抗 MOG 抗体)は、様々な中枢神経系脱髄疾患で検出されるが、その免疫学的な病態については未解明な点が多い。このたび我々は、抗 MOG 抗体陽性例の急性期髄液サイトカインを複数例で測定し、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD、多発性硬化症(成人例)のそれらと比較検討を行った。その結果、抗 MOG 抗体陽性例では IL-6 や IL-8 といった Th17 関連のサイトカインを中心とした上昇が見られ、これは抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と類似し、同じ脱髄疾患である多発性硬化症とは異なったパターンであり、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的な病態の類似性が示唆された。次に、IFN β の抗 MOG 抗体陽性への有効性を、当科で把握している 18 例について、後方視的に検討した。その結果、9 例で 1 年以上継続できず、現在も継続できているのは 3 例、11 例で有効性が確認できず中止となっていた。AQP4 抗体陽性例は、IFN β が有効ではないことが報告されているが、免疫学的な病態が類似する抗 MOG 抗体陽性例でも同様の機序で有効でないことが推測された。

【研究目的】

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体は、抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陰性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)や、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)などで検出されるが、成人の多発性硬化症(MS)の多くでは検出されず¹⁾、近年トピックとなっている。抗 MOG 抗体陽性 NMOSD は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と臨床的な特徴が異なること²⁾、アストロサイトの障害を伴わないこと³⁾などが過去

に報告されているが、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的病態の詳細は依然として不明な点が多かった。今回我々は、(1)急性期髄液のサイトカインを測定し、抗 MOG 抗体陽性例の免疫学的病態を検討した。(2)MSの疾患修飾薬であるインターフェロン β (IFN β)の、抗 MOG 抗体陽性例に対する有効について、当科で把握している症例で後方視的に検討を行った。

【研究方法】

(1) 2011 年 12 月～2015 年 12 月に当科へ抗 AQP4 抗体・抗 MOG 抗体の検査目的に血清・髄液の両者を送付された 136 例のうち、急性期・治療前に検体が採取された、抗 MOG 抗体陽性例 29 例、抗 AQP4 抗体陽性例 20 例、多発性硬化症 20 例、非炎症疾患 12 例で、炎症性サイトカインを網羅的に測定した。

- 1) 福島県立医科大学 神経内科
- 2) 東北大学 神経内科
- 3) リオグランデ ド スール カトリック大学
- 4) 国立病院機構米沢病院 神経内科

(2) 2015年4月～2016年3月に当院へ自己抗体の検査依頼のあった1727例のうち、抗MOG抗体陽性でIFN β 使用歴のある18例(併用薬の有無は問わない)を後方視的に検討した。

【結果】

(1) 抗MOG抗体陽性の29例の診断名は、小児MS 4例(1例はClinical isolated syndrome)、脊髄炎 2例(1例は再発性)、視神経炎 5例(1例は再発性)、ADEM 4例、NMOSD 9例(うち1例は小児)、その他 5例であり、12歳以上でMcDonald基準2010⁵⁾を満たす症例はいなかった。MSの20例は全例McDonald基準を満たし、抗AQP4抗体、抗MOG抗体いずれも陰性であった。炎症性サイトカインの上昇は、概して抗MOG抗体陽性例と抗AQP4抗体陽性例で類似しており、IL-6などのTh17関連サイトカイン、IL-9、IL-10、IFN γ などがMSや非炎症疾患と比較して上昇しており(図1)、MSとは明らかに異なっていた。

(2) IFN β の効果について、一部は小児MSの診

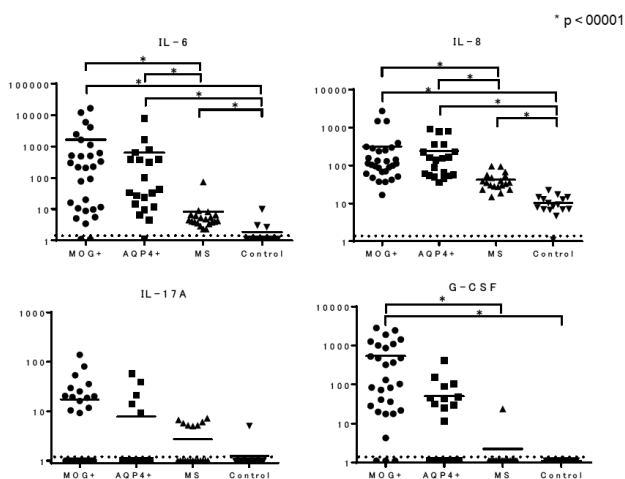


図1 代表的なサイトカインの結果

断であったが、ほとんどの症例で有効性は認められず、現在も継続できているのは3例のみ、11例で主治医により無効と判断されていた。また、PSLの減量に伴って再発を繰り返す経過が多かった。18例の抗MOG抗体陽性例のうち、16例でオリゴクローナルバンド陰性、

白質病変は見られるが、MSで特徴的な ovoid lesion は殆どの症例で認められなかった。

【考察】

抗MOG抗体陽性例は、自己抗体の関与で共通する抗AQP4抗体陽性例にサイトカインの動態が類似し、脱髄疾患で共通する成人MSとは異なっており、病態を考える際に注意を要すると考えられた。また小児MSは成人MSと臨床像が異なり⁴⁾、両者でIFN β の有効性が示されている(ただしNon-responderは存在する)⁵⁾⁶⁾。その一方で、抗AQP4抗体陽性NMOSDなど、自己抗体の関わる病態を悪化させる⁷⁾。今回の(2)の結果からは、抗MOG抗体陽性例には、IFN β は少なくとも有効とは判断できず、むしろPSL依存性の経過を呈し、IFN β 投与例で重篤な再発を呈した症例も存在した。以上より、抗MOG抗体陽性例へはIFN β の使用は推奨されず、特に小児MSの診断であっても、抗MOG抗体陽性例の場合悪化するリスクがあり、抗体の測定が必須であると考えられる。

【結論】

抗MOG抗体陽性例は、抗AQP4抗体陽性例と同様に、Th17関連サイトカインを中心とした自己抗体病である。IFN β の使用は、抗AQP4抗体陽性NMOSDと同様に推奨されないと考えられる。

【参考文献】

- 1) Reindl M *Nat Rev Neurol* 2013, 2) Sato DK *Neurology* 2014, 3) Kaneko K *JNPN* 2016, 4) Banwell *Lancet neurology* 2013, 5) Saida, *Neurology* 2005, 6) Ghezzi *MSJ*, 2010 7) Shimizu J *Neurology*, 2010,

【健康危険情報】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

特許申請:なし、実用新案登録:なし

抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体関連疾患における 増悪期・寛解期の末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較

班員 野村 恭一¹⁾
共同研究者 田中 覚¹⁾、杉本 恒平¹⁾、石塚 慶太¹⁾、鈴木 理人¹⁾、齋藤 あかね¹⁾
原 渉¹⁾、成川 真也¹⁾、田島 孝士¹⁾、久保田 昭洋¹⁾、伊崎 祥子¹⁾
吉田 典史¹⁾、王子 聡¹⁾、三井 隆男¹⁾、傳法 倫久¹⁾、深浦 彦彰¹⁾
金子 公彦²⁾、Sato Douglas²⁾、中島 一郎²⁾、

研究要旨

視神経炎、脊髄炎の症例の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体・抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性の症例が知られている。今回われわれは、抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体関連疾患 (MOG-related disorder: MOG-RD、AQP4-related disorder: AQP4-RD) を増悪期・寛解期に分け末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定し、両疾患の病態を明らかにする。結果：増悪期は T 細胞系には明らかな有意差を認めなかった。B 細胞系では抗 MOG 抗体陽性群では Naïve B、Memory B は healthy control (HC) 群と比較し有意に高値であった。抗 AQP4 抗体陽性群では Transitional B、Naïve B、Memory B、plasmablast は HC 群と比較し有意に高値であった。寛解期は抗 MOG 抗体陽性群では Transitional B は HC 群と比較し有意に高値であった。抗 AQP4 抗体陽性群では Plasmablast は control 群、抗 MOG 抗体陽性群に比較し有意に高値であった。結語：MOG-RD と AQP4-RD は、臨床的に類似した神経症候を呈するが、末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較では明らかに異なった動きを示した。

研究目的

視神経炎、脊髄炎の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体・抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性の症例が知られている。抗 MOG 抗体関連疾患 (MOG related disorder: MOG-RD) の臨床的特徴は、視神経炎の症例が多く、再発回数は比較的少ない、またステロイド治療による反応が良好と言われている¹⁾。病態に関しては抗 AQP4 抗体関連疾患 (AQP4 related disorder: AQP4-RD) では補体介在性にアストロサイトの障害といわ

れ、MOG-RD では中枢神経の脱髄が示されている²⁾が、末梢血 T・B リンパ球サブセットに関する報告はない。今回われわれは、MOG-RD、AQP4-RD を増悪期・寛解期に分け末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定し、両疾患の病態を明らかにする。

研究方法

対象：当科に受診した MOG-RD 13 例を対象とした。性別は男性 5 例、女性 8 例で、年齢は 31 ± 16 歳であった。抗 AQP4 抗体陽性は 34 例で、男性が 8 例、女性が 26 例で、年齢は 47 ± 15 歳であった。健

1) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

2) 東北大学 医学部 神経内科

常対照者(healthy control:HC)は33例で、男性14例、女性19例、年齢は43±18歳であった。

方法：患者から採取した末梢血2 mLを使用して、T・Bリンパ球の各種細胞表面マーカーを染色し、flow cytometry (FACS Canto2 Becton, Dickinson and Company)で測定した。なお、血中の抗MOG抗体、抗AQP4抗体はいずれも東北大学でcell based assayで測定した。

測定項目:Tリンパ球は、cytotoxic-T、活性化CD8、活性化CD4、regulatory T、NK細胞に分けた。さらに、Bリンパ球は、transitional B、naive B、memory B、plasmablastを設定した(表1)(図1)。

研究結果

1) Tリンパ球サブセット・NK細胞 (%)
増悪期、寛解期いずれにおいても有意差を認めなかった。

2) Bリンパ球サブセット (%)
増悪期に関しては、MOG-RDではNaive B、Memory BはHCと比較し有意に高値であった(Naive: MOG-RD 12.4 ±3.8、AQP4-RD 8.2 ±6.6、HC 6.6 ±3.3)(MOG-RD 3.9 ±1.4、AQP4-RD 3.4 ±1.9、HC 2.3 ±1.4)。AQP-RDではTransitional B、Naive B、Memory B、plasmablastはHCと比較し有意に高値であった(Transitional: MOG-RD 2.7 ±1.9、AQP4-RD 1.2 ±0.9、control 0.8 ±0.6)(Naive: 上記)(Memory: 上記)(Plasmablast: MOG-RD 2.7 ±2.8、AQP4-RD 6.9 ±6.8、HC 1.5 ±1.4)(図2)。寛解期に関してはMOG-RDはTransitionalがHCと比較し有意に高値であった(Transitional: MOG-RD 2.6 ±2.2、AQP4-RD 0.3 ±0.3、HC 1.0 ±0.8)。

AQP4-RDではPlasmablastはHC、MOG-RDに比較し有意に高値であった(Plasmablast: MOG-RD 0.8 ±0.6、AQP4-RD 2.3 ±2.0、HC 1.5 ±1.4)(図3)。

考察

AQP4-RDではplasmablastの増加が疾患の原因となっている可能性を示唆する報告がある³⁾。今回の我々の検討でも、AQP4-NMOSDでは増悪期、寛解期いずれにおいてもplasmablastが増加しており、病態に関与している可能性が示唆された。一方、MOG-RDではplasmablast増加は明確ではなかったが、増悪期の一部の症例ではPlasmablastが増加していた。臨床では同じ視神経脊髄炎でも活性化しているB細胞の分化には違いがあり、病態が異なるものと思われた。

文献

- 1) Sato DK, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82(6):474-481
- 2) Kaneko K, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016
- 3) Chihara N. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One* 2013;8(12)

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. 測定したリンパ球サブセット

T cell subsets	
Cytotoxic T cells	CD8 ⁺ CD11b ⁻
Activated CD 4 ⁺ T cells	CD4 ⁺ HLA ⁺
Activated CD 8 ⁺ T cells	CD8 ⁺ HLA ⁺
Regulatory T cells	CD4 ⁺ CD25 ^{high}
NK cell	
	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺
B cell subsets	
Transitional B cells	CD19 ⁺ CD24 ^{high} CD38 ^{high}
Naïve B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁻
Memory B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁺
plasmablasts	CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD38 ^{high} CD180 ⁻

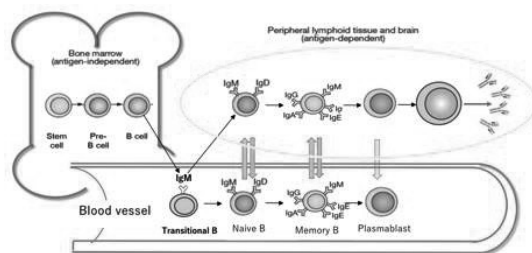


図 1. B 細胞の分化

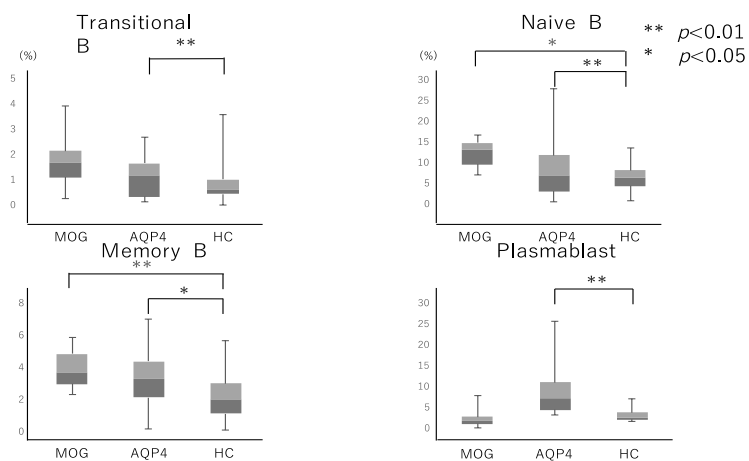


図 2. 増悪期の B リンパ球サブセット

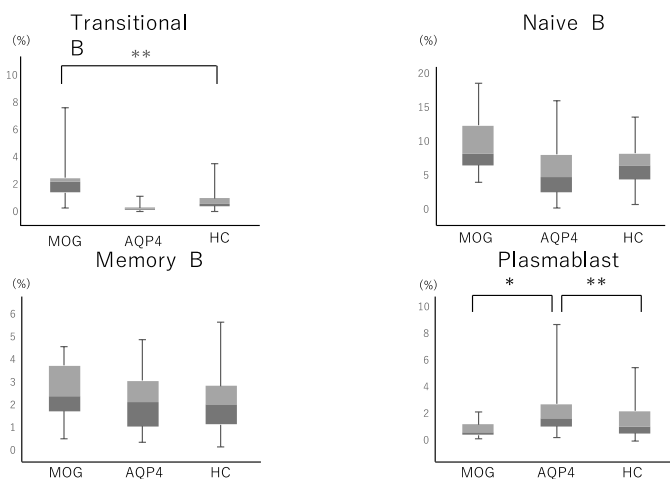


図 3. 寛解期の B リンパ球サブセット

自己免疫性脳炎の診断アルゴリズム (Graus F, 2016) を用いた 当科症例の検討：有用性と問題点

研究協力者 犬塚 貴¹⁾

共同研究者 木村暁夫¹⁾、吉倉延亮¹⁾、林 祐一¹⁾

研究要旨

近年 Graus らが提唱した自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズム¹⁾に基づき、Possible の基準を満たした当科入院患者 63 名の臨床像を後方視的に検討した。全体の 72% が Probable 以上に該当し、38% で自己抗体を検出した。自己抗体の認識抗原の約 8 割は膜表面抗原であり、その中の約半数は NMDAR であった。入院後、全体の約 8 割に、免疫療法が施行され、約半数が治療開始約 2 年後に社会復帰が可能となった。予後に関連する因子として、若年者、早期の入院および免疫療法開始、抗 NMDAR 抗体陽性などが抽出された。このアルゴリズムの有用性として Possible を設けることで幅広く自己免疫性脳炎患者を抽出でき、抗体の結果が不明でも、Probable 以上の診断のもと、早期の免疫療法の開始とその後の予後改善につながるものがあげられた。一方問題点として、NMDAR 脳炎の臨床診断基準の特異性の問題と、抗体の結果が判明しなければ診断再考となった Definite の症例が、全体の 7.9% に存在したことがあげられた。

研究目的

従来、自己免疫性脳炎の診断には、抗体検索と免疫療法に対する効果が、重要視されてきたが、より臨床現場で役立つ診断基準が重要と考えられ、昨年度新たに Graus らにより自己免疫性脳炎の診断アルゴリズムが提唱された。今回、このアルゴリズムの有用性と問題点を明らかにすることを目的として研究を行った。

研究方法

2002 年 10 月から 2016 年 10 月までの期間において Graus の診断アルゴリズムの Possible autoimmune encephalitis (AE) の基準を満たした当院入院患者 63 名の臨床像を、後方視的に検討した。

研究結果

Possible 63 名は、最終的に Definite 35 名 (56%)、Probable 10 名 (16%)、診断再考 18 名 (29%) に分類された。Definite 35 名は、AE, specific disease 12 名 (34%)、NMDAR 脳炎 11 名 (33%)、ADEM 7 名 (20%)、辺縁系脳炎 (抗体陰性) 4 名 (12%)、Bickerstaff 型脳幹脳炎 1 名 (3%) に分類された。抗体陽性 Definite 症例は 24 名 (38%) であり、検出された抗体の認識抗原は、83% にあたる 20 名が膜表面抗原で、残りの 4 名が細胞内抗原であった。20 名の膜表面抗原の内訳は、NMDAR 11 名、VGKC complex 4 名、AMPA 2 名、GABAB、GQ1b、未知の抗原がそれぞれ 1 名ずつであった。一方、細胞内抗原に関しては、Hu、Ma2 + Recoverin、GAD、SOX1 がそれぞれ 1 名ずつとなった。10 名

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野

の Probable 症例の中、3 名が橋本脳症の診断基準を満たした。Possible 63 名の約 6 割が男性で、年齢の中央値は 41 歳、20~30 代および 60~70 代に 2 峰性のピークをもつ年齢構成を示した。20 名 (32%) に呼吸器管理を、24 名 (38%) に ICU 管理を必要とした。腫瘍の合併を 12 名 (19%) に認め、卵巣奇形腫が 5 名と最も多く、消化器系癌 4 名、肺癌 2 名、有極細胞癌+喉頭癌が 1 名であった。頭部 MRI 異常信号病変を呈した患者は 38 名 (60%) あり、その中の 55% が辺縁系の異常信号病変であった。全体の 82% に免疫療法が施行され、発症から免疫療法が開始されるまでの日数の中央値は、全体で 8 日であった。入院日数の中央値は全体で 47 日であり definite の症例は、診断再考と比較し、有意に長い結果となった ($P < 0.0005$)。入院期間における modified Rankin Scale 改善度 (ΔmRS) が 1 以上であった患者は、全体の約 8 割で、免疫療法開始約 2 年後に社会復帰が可能となった患者は全体の約半数であった。一方 10 名が死亡し、死因は腫瘍関連死 3 名、感染症 3 名、脳炎悪化 2 名、肝不全 1 名、多臓器不全 1 名であった。Probable 以上を対象として予後に関連する因子を検討したところ、若年 ($P < 0.1 \times 10^{-5}$)、発症から入院 ($P < 0.0005$) および免疫療法 ($P < 0.001$) を開始するまでの期間の長さ、抗 NMDAR 抗体陽性 ($P < 0.05$)、血漿交換の施行 ($P < 0.05$) が、 ΔmRS に関連する因子として抽出された。

考察

アルゴリズムの有用性として、①Possible により、幅広く自己免疫性脳炎患者を抽出でき、診断再考により、特異性が担保され

ること、②代表的な自己免疫性脳炎の臨床診断基準を包含することで、抗体の結果が不明でも、Probable 以上の診断が可能となり、より早期の免疫療法の開始とその後の予後改善につながるものがあげられた。一方、問題点に関しては、①NMDR 脳炎の診断基準により、一旦 Probable と診断されたが、抗体が検出されず、診断再考となった症例が 2 名存在したこと、②臨床診断基準では Probable の基準は満たさなかったが、精力的な抗体検索の結果、Definite に分類された症例が、5 名 (7.9%) 存在したことがあげられた。

結論

Graus らが提唱した自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズムは、従来の基準に比べ、自己免疫性脳炎の早期診断と治療に役立つと考えられた。一方、probable 以上の診断に抗体の結果を必要とした症例も少数存在し、live neuron を用いた膜表面抗原に対する自己抗体の検察や傍腫瘍性関連の細胞内抗原に対する自己抗体の検索も引き続き重要であることを認識した。

文献

1) Graus F., Titulaer MJ., Balu R., et al., A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. Lancet Neurol. 15; 391-404: 2016.

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

免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床背景および病態関連因子の検討

班 員 池田 修一¹⁾
共同研究者 下島 恭弘²⁾

研究要旨

免疫介在性肥厚性硬膜炎の早期診断と治療方針の確立を目的として、臨床背景を後方視的に調査し、肥厚性硬膜炎（HP）関連症候を初発とした初発群と自己免疫疾患の経過中に HP を発症した続発群で比較を行った。また、B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) を測定して検討を行った。免疫介在性 HP 患者 18 名中 9 名が ANCA 関連 HP であった。初発群 12 名中、ANCA 関連および IgG4 関連 HP はそれぞれ 4 名であった。頭痛は最も多い症状であったが、初発群および続発群の比較で、有意な臨床徴候の相違は示されなかった。免疫介在性 HP 患者の髄液 BAFF 発現量は、多発性硬化症および非炎症性神経疾患患者に比して有意に亢進していた。また、BAFF 発現量は髄液細胞数および蛋白量と正の相関を示した。HP は ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患の初期症状として発症する可能性があり、それに準じた治療戦略が考慮された。髄液中の BAFF は、HP の病態を反映した活動性のマーカーとして有用である可能性が示された。

研究目的

肥厚性硬膜炎（HP）は頭蓋内や脊髄硬膜に炎症性・線維性肥厚を生じて、頭痛、脳神経障害および痙攣発作など神経症状の原因となる。その基礎疾患として ANCA 関連血管炎（AAV）の占める割合は約 30～50% と高頻度であり^{1,2)}、次いで IgG4 関連疾患（IgG4-RD）の関与も知られている。一方で明確な基礎疾患をともしない特発性 HP の頻度も決して少なくはない。基礎疾患が明らかな場合にはそれに準じた治療が考慮されているが、特発性 HP に関する確かな疾患活動性の評価に基づく早期の治療導入が望まれる。本研究では、

迅速な治療導入に結びつく HP の病態評価を目的として、免疫介在性 HP 患者の臨床的背景を調査すると共に、病態に関与する液性因子の測定と解析を行った。

研究方法

2009 年 1 月～2016 年 4 月に当科で診断された HP 患者の診療録を調査し、感染症および悪性腫瘍を除く HP 患者 18 名の臨床背景および検査所見を検討した。また、多発性硬化症（MS）11 名、および非炎症性神経疾患（NIND）患者 8 名を比較群として、髄液中の B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF) および transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) を測定し、HP 患者

1) 信州大学医学部附属病院難病診療センター

2) 信州大学医学部脳神経内科, リウマチ・膠原病内科

との比較を行った。

研究結果

HP 患者 18 名の内訳は、ANCA 関連 9 名（多発血管炎性肉芽腫症 8 名、分類不能 1 名）、IgG4 陽性 4 名（確診 1 名、疑診 1 名、準確診 1 名）、再発性多発軟骨炎 1 名、サルコイドーシス（サ症）1 名、および特発性 HP は 3 名であった。12 名が HP 関連症状を初発としていた（初発群）。HP が続発症候であった 6 名（続発群）の基礎疾患は、5 名が GPA、1 名がサ症で、HP の診断は基礎疾患診断から平均 6.6 年（2～17 年）であった。頭痛は 77.8%と症状の中で最も多く、次いで眼球運動障害・複視が 27.7%に認められた。初発群と続発群の比較では、HP 関連症状の分類に有意差はなく、CRP、髄液細胞数、髄液蛋白量、および髄液 IgG-index にも有意差を認めなかった。

HP 患者では MS および NIND 患者に比して有意に髄液中の BAFF および TGF- β 1 の発現亢進を認めた（BAFF： $P < 0.005$ 、TGF- β 1： $P < 0.05$ ）。特発性 HP を含む基礎疾患別の比較では、BAFF の測定値に有意な差は認めなかったが、TGF- β 1 は ANCA 関連および RP 患者で高値の傾向を認めた（統計学的有意差なし）。髄液 BAFF は髄液細胞数および髄液蛋白量と正の相関を示した（ $P < 0.05$ ）。

考察

ANCA 関連 HP では神経症状を初発として AAV の診断に至る場合も少なからず経験される。特発性 HP の中には、臨床的に AAV や IgG4-RD の診断に至らなくても、そ

れらの病態が HP の発症に関与している可能性が指摘されている³⁾。以上より、頭痛や脳神経障害を有する HP 患者には、予後改善のために AAV や IgG4-RD に準じた迅速な治療の導入が考慮される。

BAFF は B 細胞の維持・活性化に働く重要な液性因子である⁴⁾。T 細胞分化や自己抗体の産生にも関与して、様々な自己免疫疾患で過剰発現することが示されている。HP 患者では基礎疾患の如何に関わらず有意な発現を示すことから、BAFF は HP の活動性を反映することは勿論、HP 形成の機序に関連する病態因子の 1 つである可能性が考慮された。

結論

免疫介在性 HP では、AAV や IgG4-RD に準じた迅速な治療導入が考慮される。BAFF は病態を反映する液性因子である可能性がある。

文献

- 1) Yonekawa T, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2014;85:732-9
- 2) Yokoseki A, et al. Brain 2014;137:520-36
- 3) Zachary S, et al. Medicine 2013;92:206-16
- 4) Tangye SG, et al. Semin Immunol. 2006;18:305-17

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし

肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾
共同研究者 西澤正豊²⁾, 佐治越爾¹⁾, 横関明子¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 若杉尚宏¹⁾,
荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 小野寺理¹⁾
豊島靖子³⁾, 柿田明美³⁾, 高橋均³⁾

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis ; HP) は脳脊髄の硬膜における慢性炎症により肥厚きたし、頭痛に加え様々な神経症状が出現する。HP の原因は多岐に渡り、感染や腫瘍以外に自己免疫の異常により発症する一群が存在する。近年、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる ANCA 関連血管炎や IgG4 関連疾患での報告が増えてきている。その一方で、特異的なバイオマーカーを認めずに ”特発性” と診断される症例も存在しており、神経系に症状が限局しているために既存の指定難病の基準を満たさない。HP の指定難病策定に向けた診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案し、症例を蓄積することで HP の病態解明が進むことが期待される。

研究目的

肥厚性厚膜炎 (hypertrophic pachymeningitis ; HP) は、慢性炎症によって脳脊髄の硬膜が部分的もしくはびまん性に肥厚する疾患である。慢性頭痛、眼球運動障害や難聴をはじめとする多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状を呈する。HP の一部の症例では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis ; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA) に該当する症例や、IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) に該当する症例などが存在する。¹⁻³⁾ しかし特異的なバイオマーカーを認めない特発性 HP と判断される症例や、バイオマーカーが陽性であっても、症状が神経系に限局しているため従来の診断基準を満たさない症例も存在している。¹⁾ そこで我々は HP の診断基準と重症度分類の策定を行うことを目的とした。

研究方法

HP の診断基準と重症度分類に関する論文を PubMed とハンドサーチにより検索し、HP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案した。

HP 36 症例を対象とし、(1) 本研究で提案し

た HP の診断基準 (案)、(2) 既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準、(3) 2007 年に Watts らが提唱した原発性全身性血管炎の新たな分類アルゴリズムを検討した。⁴⁾ さらに HP の臨床神経学的解析結果を基盤に、代表的障害ドメインを選定し、重症度分類を検討した。^{1, 2)} (1) 頭痛ドメインに対して国際頭痛分類第 3beta 版の口頭 4 段階尺度による痛みの強度スコア、(2) 身体機能ドメインに対して modified Rankin Scale (mRS)、(3) 視覚機能ドメインに対して日本眼科学会の網膜色素変性症の重症度分類、(4) 聴覚機能ドメインに対して若年発症型両側性感音難聴の重症度分類とその組み合わせを検討した。

研究結果

表に HP の診断基準 (案) を示す。本研究で対象とした HP 36 例には、MPO-ANCA 抗体陽性 17 例 (47%)、PR3-ANCA 抗体陽性 4 例 (11%)、IgG4 高値 3 例 (8%) が含まれていた。2007 年に Watts らが提唱した原発性全身性血管炎の新たな分類アルゴリズム⁴⁾に従えば、GPA 18 例 (50%)、MPA 0 例 (0%)、分類不能 18 例 (50%) であった。2011 年に Umehara らが提唱した包括的 IgG4RD 診断基準⁵⁾に従えば、IgG4RD は 2 例 (6%) であった。

HP 36 例では、本診断基準 (表) (1) MRI 造影検査で硬膜が広範に造影されること (36 例

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野, 2) 新潟大学脳研究所, 3) 新潟大学脳研究所病理学分野

[100%]), (2) 慢性頭痛もしくは脳神経障害を含む神経局所徴候を認めること (36 例 [100%]), (3) 髄膜腫, リンパ腫, 悪性腫瘍, 感染症および低髄液圧症候群が否定できること (36 例 [100%]) の各項目をすべて満たした。さらに (4) 硬膜生検・剖検を行った全例で慢性炎症性変化を認めた。一方, HP 36 例の中で, 既存の指定難病 GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシスの診断基準を満たすものは, それぞれ 7 例 (19%), 16 例 (44%), 2 例 (6%), 2 例 (6%) であった (GPA/MPA 重複あり)。以上から, HP 12 例 (33%) が既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準に合致しないが, 全例が本研究で提案した HP 診断基準で probable/definite に該当した。

HP 36 例について, 選定した代表的障害ドメインの重症度分類を検討した。(1) 頭痛ドメインとして口頭 4 段階尺度による痛みの強度スコアが 2 以上は 18 例 (50%) であった。(2) 身体機能ドメインとして modified Rankin Scale (mRS) が 3 以上は 16 例 (44%) であった。(3) 視覚機能ドメインとして網膜色素変性症の重症度分類が II 度以上は 1 例 (3%) であった。(4) 聴覚機能ドメインとして若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が 3 以上は 5 例 (14%) であった。いずれかの障害ドメインを 1 つ以上満たす症例は 25 例 (69%) であった。

考察

HP の原因疾患は多岐にわたるが, GPA, MPA, IgG4RD を背景疾患として持つ症例が存在する¹⁻³⁾。しかし, 1) 既存の指定難病 (GPA, MPA, IgG4RD, サルコイドーシス) の診断基準には HP の記載は乏しい上に, 2) 特発性 HP (ANCA, IgG4 といった GPA や IgG4RD の特異的なバイオマーカーを持たず,

神経系に症状が限局している HP) が多く存在するため, HP の指定難病への認可は臨床的に意義が高いと考えられる。今後, 今回の HP 診断基準と重症度分類を改訂し, さらに客観性に優れたものを提案する必要がある。

結論

HP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を提案した。さらに今後の症例の蓄積と改訂が必要である。

文献

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 2):520-36.
2. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
3. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62(5):686-94.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(2):222-7.
5. Umehara H, Okazaki K, Masaki Y, et al. Comprehensive diagnostic criteria for IgG4-related disease (IgG4-RD), 2011. *Modern rheumatology / the Japan Rheumatism Association*. 2012;22(1):21-30.

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. 肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

- 1) MRI 造影で硬膜が広範に造影されること
 - 2) 慢性頭痛もしくは脳神経障害を含む神経局所徴候を認めること
 - 3) 髄膜腫, リンパ腫, 悪性腫瘍, 感染症および低髄液圧症候群が否定できること
- の 3 点を満たせば probable
- 4) 硬膜生検で慢性炎症性変化を示すこと
- の 4 点を満たせば definite

Definite と probable を対象とする。ただし顕微鏡的多発血管炎, 多発血管炎性肉芽腫症, サルコイドーシス, ベーチェット病, 巨細胞性動脈炎, シェーグレン症候群, IgG4 関連疾患の診断基準に合致するものは除く。参考所見として, 慢性副鼻腔炎, 慢性中耳炎, 慢性乳様突起炎, 慢性上気道炎, MPO-ANCA 陽性, PR3-ANCA 陽性, 血清 IgG4 高値などが見られることがある。低髄液圧症候群を除外するため, MRI 造影検査は腰椎穿刺前に評価する。

抗 AChR 抗体陽性筋炎の臨床病理学的検討

班 員 清水潤¹⁾

共同研究者 内尾直裕¹⁾, 平賢一郎¹⁾, 角谷真人^{1),2)}, 池永知誓子¹⁾, 久保田暁¹⁾,
辻省次¹⁾

研究要旨

筋炎連続症例から抗 AChR 抗体陽性症例を抽出し、臨床病理像について後方視的に検討した。対象は筋炎連続 889 例で、生検時の臨床情報から抗 AChR 抗体陽性例 11 例を抽出した。MG 合併例は 8 例, MG と診断されなかった非合併例は 3 例だった。筋炎診断と MG 発症・増悪の時期は必ずしも一致しなかった。MG 合併例は嚥下障害, 呼吸障害を半数以上で認めることが特徴的であった。2 例では心筋障害を認めた。MG 合併例で皮疹は認めなかった。MG 合併例では 6 例で浸潤性胸腺腫を合併した。MG 合併例のうち 7 例は初期治療に反応したが、うち 2 例はその後感染症で死亡した。1 例は初期治療に反応せず死亡した。血清学的には MG 合併例のすべてで筋炎特異抗体は陰性だったが、抗 Titin 抗体は高率に陽性だった。病理学的には MG 合併例のすべてが多発筋炎型であったが、巨細胞肉芽腫やリンパ濾胞様構造を伴う非典型例が少数あった。MG 非合併例は 1 例のみ抗 Titin 抗体陽性で病理学的にも多発筋炎型を示し MG 合併例と類似の病態と考えられた。

研究目的

抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の一部に筋炎が合併し、浸潤性胸腺腫合併や抗横紋筋抗体陽性が高リスク因子であることが報告されている¹⁾。一方で、抗 AChR 抗体陽性の一部は MG 症状を呈さないことが知られているが²⁾、実際に抗 AChR 抗体陽性で筋炎症状を呈したものの MG とは診断されなかった症例の報告もある³⁾。いずれにおいても筋病理像を詳細に検討した報告はなく、抗 AChR 抗体陽性症例で MG 診断例と非診断例を比較検討した報告もないため、包括的な検討が必要と考えた。抗 AChR 抗体陽性筋炎の臨床像および筋病理所見を検討し、その特徴を明らかにする。また MG 診断例と非診断例の関係を検討する。

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

2). 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

研究方法

当施設において 2002 年 10 月-2016 年 9 月の間に筋病理診断を行い筋炎と診断した連続症例の 889 症例のうち、抗 AChR 抗体陽性かつ CK 高値を示した 11 例について後方視的に検討した。筋病理所見については、ルーチン筋組織染色、各種免疫染色を施行し、光顕検討を行った。保存血清利用可能症例について、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi-2/SRP54 抗体 (dot blot 法)、抗 HMGCR 抗体 (ELISA 法)、抗 Tif1y/MDA5 抗体 (免疫沈降法) を測定した。また抗横紋筋抗体は抗 Titin 抗体 (ELISA 法) を測定した。

(倫理面への配慮)

患者情報の使用にあたっては、匿名可した上で臨床情報、病理所見情報を用いた。東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を受けおこなった (G10072)。

研究結果

1) 臨床像：抗 AChR 抗体陽性筋炎の頻度は 1.2% (11/889 例) であった。11 例中 8 例 (73%) は MG を合併 (MG 例) , 3 例 (27%) は MG と診断されていなかった (非 MG 例) 。男女比は 4:7 (MG 例 1:1, 非 MG 例全て女性) 。筋生検時年齢は MG 例 61 ± 11 歳, 非 MG 例 62 ± 10 歳。胸腺腫瘍は MG 例で 6 例 (75%) が浸潤性胸腺腫を合併し, 非 MG 例では 1 例が胸腺癌, 1 例が 5 年後に浸潤性胸腺腫を合併していた。筋炎症状については四肢筋力低下を MG 例 6 例, 非 MG 例全例で認めたが, 嚥下障害は MG 例 5 例, 非 MG 例 2 例, 呼吸障害は MG 例 4 例, 非 MG 例 1 例で認めた。心筋障害を MG 例 2 例で認めた。検査所見では, 生検時 CK 値は MG 例 2669 ± 3855 IU/L, 非 MG 例で 621 ± 416 IU/L。MG 例での MG 発症の筋炎診断に対する前後関係は, 5 例で 0.2-17 年先行, 1 例で同時, 2 例で 0.8-5 年後続だった。筋炎特異自己抗体は, 胸腺癌合併非 MG 例 1 例のみ抗 Tif1 γ 抗体が陽性。抗 Titin 抗体が MG 例の 6/7 例 (86%) , 非 MG 例の 1/3 例 (33%) で陽性だった。

2) 病理所見：MG 例 8 例全例で CD8 陽性細胞による包囲像を認め, 巨細胞肉芽腫, リンパ濾胞様構造を伴う例が各 1 例あった。非 MG 例の胸腺癌合併 1 例で筋束周辺部萎縮像を認めた。MHC-class II 抗原の発現亢進は MG 例 6 例, 非 MG 例 2 例で認め, MxA の小血管発現は非 MG 例の抗 Tif1 γ 抗体陽性 1 例でのみ認めた。

3) 経過：浸潤性胸腺腫合併例に対して 5 例で胸腺摘除, 3 例で放射線治療されていた。MG

合併例では 6 例で PSL 内服, 2 例で mPSL パルス, 2 例で免疫抑制剤併用, 1 例で CyA 単剤, 1 例では pyridostigmine のみ使用され免疫治療は行われなかった。非 MG 例では, 全例で PSL 内服, 2 例では mPSL パルスが併用されていた。予後は, MG 例 1 例は初期治療に反応せず多臓器不全で死亡, 7 例は初期治療に反応したがうち 2 例はその後感染症で死亡。非 MG 例は, いずれも初期治療に反応した。

考察および結論

抗 AChR 抗体陽性筋炎は筋炎の中で 1.2% であり稀であった。MG 例の抗 AChR 抗体陽性筋炎は, 体幹筋筋力低下を多く認める点特徴的であった。浸潤性胸腺腫合併, 抗 Titin 抗体陽性の頻度は高かった。生検時に症状の日内変動を伴った例や反復刺激試験で waning を示した例は少なく, 筋炎発症は MG の病勢と一致しないこともあることが示された。病理学的には MG 例では多発筋炎型が高頻度であることが明らかになった。MG 非合併例にも抗 Titin 抗体陽性の多発筋炎型が 1 例あり, MG 合併例と共通の病態の症例が含まれている可能性が示唆された

文献

1. Arch Neurol. 66:1334-8, 2009
2. Clin Chim Acta. 201:201-6, 1991
3. Intern Med. 39:1108-10, 2000

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

胸腺腫合併重症筋無力症における胸腺摘除術前後での末梢血 T・Bリンパ球サブセット

班員 野村 恭一

共同研究者 伊崎 祥子, 田中 覚, 久保田昭洋, 王子 聡, 杉本 恒平, 石塚 慶太, 齋藤 あかね,
鈴木 理人, 成川 真也, 原 渉, 田島 孝士, 吉田 典史, 三井 隆男, 傳法 倫久,
深浦 彦彰

研究要旨

【目的】 胸腺腫合併重症筋無力症(thymoma-associated MG : TAMG)の治療として胸腺摘除術が行われるが、しばしば術後にクリーゼを生ずる。術後クリーゼの合併リスクとして、肺活量(VC)低下、球症状の有無、クリーゼの既往、抗 AChR 抗体 $>100\text{nmol/l}$ が知られているが、胸腺摘除術前後の免疫状態を検討した報告はない。今回我々は、TAMG の胸腺摘除術前後において末梢血 T・Bリンパ球サブセットを測定し、術後の神経症状の増悪・クリーゼなどとの関連について検討した。【結果】 TAMG 症例は 10 例。術前と術後それぞれ(超早期、早期、後期)の病期のリンパ球サブセットを比較すると、T 細胞系では NK 細胞は術後早期に低下し、B 細胞系では plasmablast(PB)は術後早期に上昇した。症例を術後安定群と増悪群に分けて検討すると、術後安定群では術前と術後早期で NK、PB いずれも有意差を認めなかったが、増悪群では PB の上昇する変動幅が大きいことが判明した。【結語】 TAMG において術後早期に NK の低下、PB の上昇を認めた。PB の上昇する変動幅が大きい症例では、術後に神経症状が増悪し、免疫療法の追加を要する経過をとる可能性が考えられた。

研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は、神経筋接合部のシナプス後膜上に存在するいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害され生じる自己免疫性疾患である。近年、MG は病態に基づく病型分類として ELT 分類が推奨され、胸腺腫合併重症筋無力症(thymoma-associated MG : TAMG)は胸腺摘除を行うが、手術後にクリーゼを呈したり一過性に症状が増悪する症例、術後に初めて MG 症状が顕在化し、呼吸不全を呈する症例を経験する。TAMG の術後クリーゼ発症

埼玉医科大学総合医療センター神経内科

率は報告によって異なるが 4~31.1%と言われる^{1,2)}。1950 年代の術後クリーゼ死亡は 80%あり、現在は治療法の発達により 10%以下に減少したものの²⁾、術後クリーゼは患者の病状や経過に大きな影響を及ぼす。そのため術後クリーゼを予測する意義は大きく、可能な限り予防することが重要である。臨床的には術後クリーゼの合併リスクとして、VC 低下、球症状の有無、クリーゼの既往、抗 AChR 抗体 $>100\text{nmol/l}$ ^{1,2)}が知られているが、これらのリスクを術前にコントロールできた症例でも術後に症状が増悪する場合もある。一方、MG において末梢血リンパ球サブセットの報告は散見され、胸腺摘除後に Treg が上昇するという報告³⁾

もあるが、胸腺摘除前後における末梢血 Bリンパ球サブセットの報告はない。今回我々は、TAMG において胸腺摘除術前後の末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定し、術後に増悪する経過との関連について検討した。

研究方法

2014年2月～2016年8月に当科を受診した TAMG 患者 10 例を対象とし、胸腺摘除術前後の末梢血リンパ球サブセットを測定した。方法は、患者から採取した末梢血の各種リンパ球の表面マーカーを、Canto II (BD 社)を用い、フローサイトメトリー法で測定した。測定項目は、T 細胞系: cytotoxic T(CD8+CD11b-), 活性化 CD8(CD8+HLA+), 活性化 CD4(CD4+HLA+), NK(CD3+CD16/56+), Treg(CD4+CD25high). B 細胞系: transitional B(CD19+CD24highCD38^{high}), naïve B(CD19+CD27-), memory B(CD19+CD27+), plasmablast(PB:CD19+CD27+CD38^{high}CD180-) 総 B リンパ球とした。測定は術前、術後超早期(術後 1 日), 術後早期(術後 4～7 日), 術後後期(術後 28 日)に行った。なお、本研究は当大学の倫理委員会の承諾を得て行った(No.734-II, 承認 2015 年 6 月 25 日)。

対象:TAMG 症例は 10 例。女性 6 例, 男性 4 例で, 初発時年齢は 58(42～73)歳であった。初診時の MGFA は II a 5 例, II b 2 例, III a 2 例, III b 1 例で, 全例で全身型であった。また全例抗 AChR 抗体陽性で, 抗体値は初診時 29.5(7～550)nmol/l, 術前は 19.1(0.9～200)nmol/l であった。初診時 ADL スコアは 0～11 点だったが, 術前治療により全例で改善した(症例 1.3.5 は minimal manifestation(MM), 症例 4.6.7.8.9.10 が

improved)。初診から手術まで要した期間は 41(17～463)日で, 6 例で術前に PSL を使用していた(表 1)。

方法:(1) TAMG 患者における T・B リンパ球サブセットを術前と術後超早期(術後 1 日), 術後早期(術後 4～7 日), 術後後期(術後 28 日)それぞれの時期で比較した。(2) 10 症例のうち, 術後 1 週間が経過してから 1 ヶ月以内に IAPP や IVIg などの積極的治療を行った症例や, PSL の大幅な増量/開始を行った症例を術後増悪群(n=6)と設定し, それ以外を術後安定群(n=4)として 2 群に分けた(表 2)。術後増悪群と術後安定群それぞれにおいて, 1 の結果で有意差を認めた項目について比較検討した。

結果

1. 術前値と比較し, NK は術後早期(術後 4～7 日)に低下し, その後後期に上昇。PB は術後早期に上昇した(表 3, 図 1)。
 2. 術後増悪群, 術後安定群それぞれにおいて NK, PB ともに術前から術後早期にかけて有意な変動は認めなかった(図 2, 3)。
- しかし PB は, 術後早期に術後増悪群の方がより上昇する傾向を認めた。

考察

手術侵襲後に NK 細胞が低下することは指摘されている⁴⁾。MG における NK 細胞についての報告は少なく, 治療前の NK 細胞は低値で治療後に増加したという報告⁵⁾や, 動物モデルで NK 細胞が病態悪化に促進的に働く可能性が示唆された報告⁶⁾もある。また, MG 患者の DFPP 治療前後における NK 細胞数の変化の報告では, 1 回の DFPP 治療後に NK 細胞数が増加した症例群が治療効果が良く, NK 細胞数の変化が治療効

果判定に有用である可能性が示唆された⁷⁾。今回の我々の結果では、術後に追加治療を要した術後増悪群において、術後早期にNKの有意な低下を認めたが、これが術後の症状増悪と関連があるかについては今後も検討を要すると思われた。

またPBとIL-6の関連については以前から報告^{8,9)}があり、手術侵襲によってIL-6が上昇することも指摘されている。MGとPBの関連についての報告^{10,11)}は少ないが、健常者と比較するとMGでは末梢血PBが増加しており、PSL治療MG群のPBは健常者と有意差を持たないなど、治療や病期によって変動する報告がある。今回の我々の結果では、術後安定群と増悪群において、術後早期では有意差はなかったものの、増悪群ではPBが上昇する変動幅が大きい傾向を認めた。この変動幅が大きい方が、術後に症状が増悪し、追加治療を要する傾向にあると考えたが今後も検討を要する。

また、この傾向が胸腺摘除術に伴うものか、他手術との関連も検討を要する。

結論

TAMGでは、胸腺摘除術後早期(術後4~7日)にNK細胞が低下し、PBは上昇した。術前と比較して術後早期のPB上昇幅が大きい場合は、1ヶ月以内に免疫療法追加を要する傾向がある。

引用文献

- 1) Nam TS, et al. Clinical Characteristics and predictive factors of myasthenic crisis after thymectomy. *J Clin Neurosci.* 2011;18:1185-1188.
- 2) A Watanabe, et al. Prognostic factors for myasthenic crisis after transital thymectomy in

patients with myasthenia gravis. *J Thorac Caediovasc Surg.* 2004;127:868-876.

- 3) Yi Sun, et al. Increase of circulating CD4+CD25+T cells in myasthenia gravis patients with stability and tymectomy. *Clinical Immunol.* 2004;112:284-289.

- 4) 加藤正人 *Anet* 2006 vol10. No.2

- 5) Y Suzuki, et al. Altered populations of natural killar cell and natural killar T cell subclasses in myasthenia gravis. *J of Neuroimmunol.* 2005;167:186-9.

- 6) 荒浪利昌ら. NK細胞サブセットと難治性自己免疫疾患. *実験医学.* 2007;25(9):1315-1320.

- 7) P,J,Chien,et al. A decrease in the percentage of CD3+cells in correlated with clinical improvement during plasmapheresis in patients with myasthenia gravis. *Artificial Organs* 2013;37(2):211-216.

- 8) 中村雅一ら. 多発性硬化症病態におけるプラズマブラスト *Jpn.J.Clin.Immunol.* 2015;38:403-411.

- 9) M.C.Dalakas. B cell in the pathophysiology of autoimmune neurological disorders:A credible therapeutic target. *Pharmacology & Therapeutics.* 2006;112:57-70.

- 10) S.Kohler,et al. Disturbed B cell subpopulations and increased plasma cells in myasthenia gravis patients.

Journal of Neuroimm. 2013;264:114-119.

- 11) J.T.Guptill, et al. Characterization of B cells in muscle-specific kinase antibody myasthenia gravis. *Nurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2015;2:e77.

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 症例の臨床像

症例	初発年齢/性別	初診時MGFA/術前MGFA	AshP tier/初発/術前	ADL初診/術前	初診から手術までの期間	術前内服治療
1	42/女	IIa/0	7.0/9.2	1/0	68日	PSL10mg +マイテラゼ20mg
2	46/女	IIa/1	12/3.6	11点/3点	365日	PSL20mg +タクロリムス3mg +マイテラゼ10mg
3	45/男	IIIa/0	31.0/0.9	8点/0点	483日	PSL7.5mg +タクロリムス3mg +マイテラゼ10mg
4	54/男	IIb/1	42.0/32.0	7点/3点	28日	PSL10mg +メステノン120mg
5	70/男	IIa/0	10.0/7.6	0点/0点	33日	PSL15mg
6	73/女	IIIb/0	28.0/29.0	2点/0点	145日	PSL15mg
7	44/男	IIIa/IIb	55.0/200.0	11点/4点	28日	なし
8	75/女	IIb/IIb	14.0/7.6	7点/2点	17日	なし
9	64/女	IIa/IIa	130/98	4点/3点	41日	メステノン180mg
10	62/女	IIa/0	120/110	3点/0点	41日	メステノン120mg →マイテラゼ20mg

表 2 症例の臨床像(治療)

症例1.2.3.5 : 術後安定群 / 症例4.6.7.8.9.10 : 術後増悪群

症例	IAPP	IvIg	術前内服治療	術後1ヶ月の内服治療
1	なし	なし	PSL10mg +マイテラゼ20mg	PSL10mg +マイテラゼ20mg
2	初発入院時	なし	PSL10mg(→置前)20mg(Cup) +タクロリムス3mg +マイテラゼ15mg	PSL25mg +タクロリムス3mg +マイテラゼ15mg
3	初発入院時	なし	PSL7.5mg +タクロリムス3mg	PSL2.5mg +タクロリムス3mg
4	初発+術前入院時	術後	PSL10mg +メステノン120mg	PSL20mg +タクロリムス3mg +メステノン120mg
5	術前入院時	術前入院時あり	PSL15mg +メステノン180mg	PSL15mg +フロクサツ3mg +メステノン180mg
6	術前+術後	術後	PSL15mg	PSL10mg(術前感染+) PSL15mg +タクロリムス2mg +マイテラゼ15mg
7	術前	術前	なし	PSL15mg +タクロリムス3mg
8	術前	術後	なし	PSL15mg +タクロリムス3mg
9	術前	術後	メステノン180mg	PSL20mg +タクロリムス2mg +メステノン180mg
10	なし	なし	メステノン120mg →マイテラゼ20mg	PSL20mg +タクロリムス2mg +マイテラゼ20mg

表 3 TAMG 患者 T・B リンパ球サブセット術前術後の比較

		術前	術後超早期(1日目)	術後早期(4~7日目)
T細胞系	cytotoxic(%)	27.485	25.02	27.765
	活性化CD8(%)	11.935	12.455	12.1
	活性化CD4(%)	11.59	8.815	7.58
	NK(%)	8.385	9.15	6.67
	T.reg(%)	1.915	2.685	2.165
B細胞系	transitional(%)	0.365	0.33	0.415
	naive(%)	6.6	8.12	7.22
	memory(%)	1.245	1.88	1.905
	plasmablast(%)	0.825	0.645	5.085
	総Bリンパ球(%)	8.935	11.33	8.95

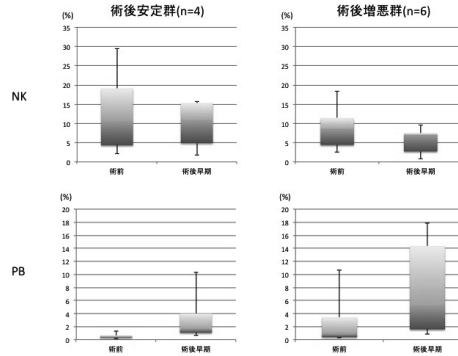


図 1 TAMG 患者におけるNK, PBの術前術後の比較

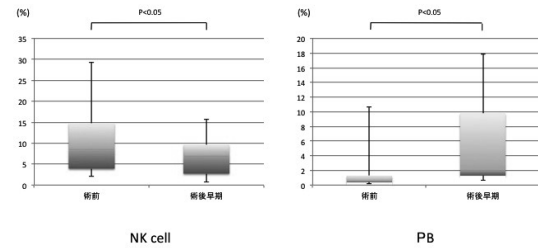


図 2 術後安定群, 術後増悪群それぞれのNK, PBの術前術後の比較

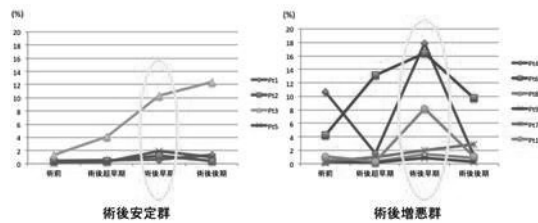


図 3 術後安定群と術後増悪群における症例間のPBの推移

日本における眼筋型重症筋無力症の臨床像の検討

班 員 松尾秀徳¹⁾
共同研究者 成田智子¹⁾、南尚哉²⁾、新野正明²⁾、伊崎祥子³⁾、野村恭一³⁾、
川口直樹⁴⁾、村井弘之⁵⁾、吉良潤一⁵⁾、清水 潤⁶⁾、岩佐和夫⁷⁾、
吉川弘明⁷⁾、畑中裕己⁸⁾、園生雅弘⁸⁾、清水優子⁹⁾、野村芳子¹⁰⁾

研究要旨

日本における眼筋型筋無力症 (OMG) 臨床像を把握する目的で、2015 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日までの期間に本研究班の 10 施設において診療した OMG について検討した。重症筋無力症 (MG) 患者総数 1074 例のうち、200 例(18.6%)が OMG であった。このうちの 101 例について詳細な臨床像を調査した。性別は、男性 52 例、女性 47 例で、眼筋型にも関わらず、15 例で ADL に支障をきたし、30 例に QOL 低下が認められた。77 例 (76.2%) で抗 AChR 抗体陽性であったが、陰性例では、その他の MG 関連自己抗体はほとんどが未検であった。発症年齢別にみると、OMG は 10 歳代未満と 60 歳代に発症のピークがあった。10 歳未満と 50 歳代以上では抗 AChR 抗体価が比較的高値であり、10~40 歳代では抗体価が極端に高値もしくは極端に低値に 2 極化していた。甲状腺疾患の合併が 10 例と最も多く、これらでは抗 AChR 抗体価は陰性もしくは低値であった。MG の発症年齢、臨床病型により、病因・病態が異なる可能性が推測された。

研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)で発症後 2 年以上にわたり外眼筋症状のみを呈するものを眼筋型 MG(Ocular MG: OMG)と定義している。近年、高齢発症の MG が増加してきており、これらは OMG の頻度が高いとの報告がある。また、OMG の経過をたどる抗 MuSK 抗体陽性 MG の報告や、抗 AChR 抗体の cell based assay による測定方法の開発など、MG に関連する自己抗体の種類も増加してきている。今回、OMG の病態に迫

る一つの方策としてその臨床像・治療状況と MG 関連自己抗体の検索状況について検討した。

研究方法

一次調査：2015 年 1 月 1 日から 2015 年 12 月 31 日の期間に診療した MG 患者総数および OMG 患者数について、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業『エビデンスに基づく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』研究班の MG グループ施設を対象に調査を行った。

二次調査：上記の施設に OMG の調査票を用いて臨床情報(年齢、生年月、性別、発症時年齢、初診時年齢、初発症状、現在の症状、ADL/QOL への影響、経過、治療歴、合併症)のアンケート調査を行った。

1)長崎川棚医療センター、2) 北海道医療センター、
3) 埼玉医科大学総合医療センター、4) 神経内科
千葉、5) 九州大学、6) 東京大学神経内科、7) 金
沢大学、8) 帝京大学、9) 東京女子医科大学、10)
野村芳子小児神経学クリニック

(倫理面への配慮)

本研究は、ヘルシンキ宣言および臨床研究に関する倫理指針に則り、各実施医療機関の倫理委員会の承認を得て実施した。被験者の個人情報については連結可能匿名化し、漏洩することのないよう厳重に管理を行った。

研究結果

一次調査では、MG 患者総数 1074 例のうち、200 例(18.6%)が眼筋型であった。二次調査では、OMG114 例のうち、13 例は胸腺腫合併のため除外し、合計 101 例について検討した。性別は、男性 52 例、女性 47 例。眼筋型にも関わらず、15 例で ADL に支障をきたしており、30 例に QOL 低下が認められた。77 例(76.2%)で抗 AChR 抗体陽性であったが、陰性者については、その他の MG 自己抗体はほとんどが未検であった。発症年齢別にみると、10 歳代未満と、60 歳代に発症のピークがあり、30 歳代は少ない結果であった。年齢別抗体価では、10 歳未満と 50 歳代以上のいわゆる Late onset MG では抗 AChR 抗体価が比較的高値であり、10～40 歳代の Early onset MG では抗体価が極端に高値もしくは極端に低値に 2 極化していた。自己免疫疾患合併例の中では、甲状腺疾患の合併が 10 例と最も多く、これらに関しては、抗 AChR 抗体価は陰性もしくは低値であった。

考 察

これまでの報告では MG 全体(OMG+GMG)の発症年齢は、小児期を除くと 50 歳代にピークがあり、1 峰性のなだらかな分布を示した。今回 OMG について検討したところ、OMG は 10 歳代未満と 60 歳代に発症のピークを示した。また、抗体価についても、年齢によって異なる分布を呈することが明らかになった。

MG 関連自己抗体の種類が増加しているが、OMG の自己抗体に関しては抗 AChR 抗体以外

については、これまであまり検討されていないことが明らかとなり、今後検討する必要があると考えた。

結 論

日本における OMG の臨床像が明らかとなり、抗 AChR 抗体陽性率は 76.2%で、陰性者については、その他の MG 自己抗体はほとんどが未検であった。

文 献

1. Grob D. et al. Lifetime course of myasthenia gravis. Muscle Nerve. 2008;37:141-9.
2. Vincent A. et al. Myasthenia gravis. Lancet. 2001 ; 357(9274):2122-8.
3. Jacob S. et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012 ;69:994-1001.
4. Kamada M, et al. Ocular myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: two new cases and a systemic literature review. Clin Exp Neuroimmunol 2016 ; 7 : 168-173

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

重症筋無力症診断におけるアイスパックテストの文献的検討

研究分担者 吉川弘明¹、岩佐和夫²、松井 真³

研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診断におけるアイスパックテストの評価に関して、文献的な調査を行った。本試験の感度は高いと報告されているものの、特異度については低いものから高いものまで、ばらつきが大きかった。また、多施設間で比較した文献はなく、ランダム化比較試験も検査の性質上、実施できない現状であった。従って本試験は、検者の経験と判断に依存するところが大きく、MG診療に慣れていない検者には判断が難しいため、アセチルコリン受容体抗体測定が容易な我が国の現状を考えるとMG診断基準の中に含めるべきではなく、MG専門家が日常診療で活用する手技に位置づけるのが適当であると考えられた。

研究目的

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診断におけるアイスパックテストの評価に関して、文献的な調査を行った。平成 27 年度の当班会議において厚生労働省の MG 診断基準を改定したが、その背景には、MG の診断基準の運用方法を考えるにあたり、大多数を占める MG を専門としない神経内科医が、MG 患者を正しく診断できることを目指したことがある。その理由は、我国の社会情勢と医療事情を鑑みた場合、疾病の診断と治療は、患者が居住する地域においてなされ、その生活圏の中で完結することが望ましいと思われたためである。一方、指定難病の数は 306 となり、その中には患者が少ない疾患もある。患者が受診する地域病院においては、それぞれの難病の専門家が、常駐しているわけでないため、少なくとも国が指定し、医療費助成対象とする疾患に関しては、その疾患の専門家でなくても、一定のトレーニングを受けた医師であれば、的確な診断と標準的な治療が出来るガイドラインが求められる。

そのため、すでに MG 患者の 85%が陽性であるアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体、5~10%が陽性となる MuSK 抗体の確認を診断のファーストステップにおいた。その次に、この 2 つの抗体が陰性となる 5~10%の患者に対して、反復刺激誘発筋電図、同心芯電極を用いた単線維筋電図による電気生理学的検査、エドロフォニウム・テスト等による、神経筋伝達障害の所見を捉えることを次のステップとした。一方、簡便な方法とされるアイスパックテストは、まだ十分な検証が出来ていないという理由で、厚生労働省の診断基準の中に組み込むことはなされなかった。今回、アイスパックテストを、対象群を設けた前向き試験として実施することを念頭において、文献調査を行った。

研究方法

PubMedにおいて、“MG”と“ice pack test”をキーワードとして、文献サーチを行った。検索式は、以下のとおりである。

```
("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR  
("myasthenia"[All Fields] AND  
"gravis"[All Fields]) OR "myasthenia  
gravis"[All Fields]) AND (("ice"[MeSH  
Terms] OR "ice"[All Fields]) AND pack[All  
Fields] AND ("research design"[MeSH
```

¹ 金沢大学保健管理センター

² 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学
(神経内科学)

³ 金沢医科大学医学部 神経内科学

Terms] OR (“research”[All Fields] AND “design”[All Fields]) OR “research design”[All Fields] OR “test”[All Fields]))

言語は英語に限定した。また、同じ題名と内容で別の雑誌に投稿された論文は除外した。

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 “ice pack test”により、20編の論文が検索された。さらに、ハンドサーチにより8点の論文を追加した。27編から、論文を確認しえた18編について、検討した。

研究デザインは、次のとおりである。1) ランダム化比較試験：0, 2) 非ランダム化比較試験：2^{1, 2}, 3) コホート研究：2^{3, 4}, 4) 症例対照研究：0, 5) 横断研究：1⁵, 6) 症例集積：5⁶⁻¹⁰, 7) 症例報告：4¹¹⁻¹⁵, 8) その他：3¹⁶⁻¹⁸ (Letter to Editor)。比較対照を設けていた報告は、5件であった。結果の解釈では、アイスパックテストの有用性を支持するものが11件、無効を支持するものが1件、判断不能とするものが4件であった。指標としては、眼瞼下垂の改善(2 mm以上の眼瞼挙上)を指標とするものがいくつか見られたが、標準化された実施方法はなく、この点を問題点として指摘する論文が複数あった。また、複視を指標として判断することには、懐疑的なコメントが複数の論文にあった。この方法の問題点として、複数の論文で議論されていたのは、閉眼してアイスパックを眼瞼にあてることによる休息(rest)効果である。また、冷却だけではなく、加温、閉眼でも

有効であるとの報告があった。感度に関しては90%程度とする報告が多かったが、特異度に関しては、20%から80%程度と大きな差があり、検者に依存するところが大きいものと思われた。多施設間の比較試験はなく、検者の経験が特異度を左右するところが大きいと思われた。また、患者が、何をされているか自覚できる検査であるため、二重盲検試験の実施が不可能との指摘があった。

考 察

これまでの報告を勘案すると、アイスパックテストは検者の慣れ、判断に依存するところが大きい、専門家が実施するならば感度の高い検査であることがうかがい知れる。一方、この試験の性質上、アイスパックという介入に対する対照を設けることには、困難な点がある。また、標準化された実施方法が定まっていない現状は多施設間の評価を難しくしている。アイスパックテストに関する論文は、その多くが1980年代から2000年代に発表されている。AChR抗体とMuSK抗体の測定により約90%の患者が診断出来るようになったことや本検査においては種々のバイアスが介入する可能性が高いことを踏まえると、現在の診断基準の中に、アイスパックテストを取入れる必要性は感じられない。我国において整備されつつある指定難病の診断基準は、その疾患を専門としない医師でも、可能な限り誤診をしないことを主眼におくべきと思われる。したがって、アイスパックテストは、むしろ十分な経験を積んだMGの専門家が、日常診療においてMGの予備診断として利用することに意義があると考えられる。

結 論

我国の医療の現状を踏まえると、アイスパックテストは、診断基準の中に取り入れるべき検査というよりも、MG専門家が日常診療の中で有効に活用すべきスクリーニング検査に位置づけるのが望ましい。

文 献

1. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999;106:1282-1286.
2. Ellis FD, Hoyt CS, Ellis FJ, Jeffery AR, Sondhi N. Extraocular muscle responses to orbital cooling (ice test) for ocular myasthenia gravis diagnosis. *J AAPOS* 2000;4:271-281.
3. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 2009;116:2236-2243.
4. Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle & nerve* 2013;48:902-904.
5. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurol India* 2016;64:1169-1172.
6. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1383-1385.
7. Movaghar M, Slavin ML. Effect of local heat versus ice on blepharoptosis resulting from ocular myasthenia. *Ophthalmology* 2000;107:2209-2214.
8. Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. A simple, noninvasive and safe diagnostic method. *Journal of neurology* 2003;250:883-884.
9. Almeida DF, Radaeli Rde F, Melo Jr AC. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2008;66:96-98.
10. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:46-52.
11. Larner AJ, Thomas DJ. Can myasthenia gravis be diagnosed with the 'ice pack test'? A cautionary note. *Postgraduate medical journal* 2000;76:162-163.
12. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *International journal of clinical practice* 2004;58:887-888.
13. Reddy AR, Backhouse OC. "Ice-on-eyes", a simple test for myasthenia gravis presenting with ocular symptoms. *Pract Neurol* 2007;7:109-111.
14. Browning J, Wallace M, Chana J, Booth J. Bedside testing for myasthenia gravis: the ice-test. *BMJ Case Rep* 2010;2010.
15. Kearsey C, Fernando P, D'Costa D, Ferdinand P. The use of the ice pack test in myasthenia gravis. *JRSM short reports* 2010;1:14.
16. Jacobson DM. The "ice pack test" for diagnosing myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2000;107:622-623.
17. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2000;107:1995-1998.

18. Lee AG. Local heat versus ice on
blepharoptosis. Ophthalmology 2001;108:1363-
1364.

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

小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準（案）

班 員 酒井 康成¹、野村 芳子²

共同研究者 日本小児免疫性脳炎研究グループ

石崎 義人¹、實藤 雅文¹、鳥巢 浩幸³、吉良 龍太郎⁴、原 寿郎⁴

大賀 正一¹

研究要旨

小児の後天性中枢神経脱髄症候群(ADS)は、中枢神経系の炎症性脱髄を特徴とする臨床症候群である。本邦における小児 ADS の疫学および臨床実態を明らかにするために、2008～09 年に当研究グループによる全国調査が実施され、その研究成果が報告された[1]。本課題では、汎用性の高い小児 ADS の診断基準案を作成する。国際小児多発性硬化症研究グループが発表した診断基準（IMPSSG2012）にもとづき、多発性硬化症（MS）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）、視神経脊髄炎（NMO）および clinically isolated syndrome（CIS）の診断基準案を作成した。今回の基準案にもとづいた臨床調査を引き続き縦断的に行い、小児 ADS の診療状況に沿った国内診断基準を確定する必要がある。

研究目的

小児の後天性中枢神経脱髄症候群 Acquired Demyelinating Syndromes (ADS)は、中枢神経系の炎症性脱髄を特徴とする臨床症候群であり、自己免疫が発症に関与する。小児 ADS の定義および用語に関する概念の一貫性を向上させ、本疾患の臨床および疫学的研究を促進させることを目的として、2007 年国際小児多発性硬化症研究グループによる疾患定義・IPMSSG2007 が初めて提唱され、2012 年に改訂版である IPMSSG2012 が報告された[2, 3]。今回、IPMSSG2012 にもとづく国内小児 ADS 診断基準案を作成した。本疾患群には、多発性硬化症 multiple sclerosis (MS)、急性散在性脳脊髄炎 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)、視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO)、および clinically isolated syndrome (CIS)の病型が含まれる。紙面の都合上、本報告ではこの内、小児で最も頻度の高い ADEM の診断基準案をまとめる。

研究方法

IPMSSG2012 版の原著[3]を参照し、本診断基準案を作成した（図 1）。McDonald および厚生労働省の診断基準は、それぞれ原著[4]および公表ガイドライン（<http://www.mhlw.go.jp/>）を参照した。（倫理面）該当事項なし

結果（小児 ADEM の診断基準）

他の疾患を除外した上で、次の全ての基準を満たさなければならない。

- 炎症性脱髄が原因と推定される、最初の多巣性中枢神経イベント。
- 発熱では説明できない脳症。

- 発症後3か月以上を経て、新たな臨床的およびMRI所見が出現しない。
- 脳MRI所見は急性期（3か月以内）に異常を示す。
- 次のような定型的MRI所見を示す。

- 大脳白質優位のびまん性、境界不明瞭な粗大（1-2 cmより大）病変。
- 大脳白質内のT1低信号病変はまれ。
- 深部灰白質（視床または大脳基底核）病変は起こりえる。

大多数の症例で単相性の経過を示すが、初期ADEMと診断され、後に再発性のADSと診断される症例が少数存在する。非単相性の経過を示したADEMに対して、次の診断名が適用される。

- 多相性脱髄性脳脊髄炎（multiphasic disseminated encephalomyelitis, MDEM）：3か月以上を経て2回目のADEMイベントを示した場合。
- 3回目以降のADEM様イベントはもはやMDEMとは言えず、再発性の疾患、すなわちADEM後に発症した視神経炎（ADEM-ON）、NMOスペクトラム症（ADEM-NMOSD）、または多発性硬化症（ADEM-MS）の発症を示唆する。分類上の位置づけをどのように定義するかが今後の課題である。

考察・結論

複数回再発したADEMをどのように定義するかは今後の課題である。MOG抗体と病因・病態との関連性に関しても今後の調査が必要である。今回の基準案にもとづいた臨床調査を引き続き行い、小児ADSの有用な国内診断基準を確定していく。

文献

- [1] Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016;in press.
- [2] Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S, International Pediatric MSSG. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007;68:S7-12.
- [3] Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, Banwell B, Chitnis T, Dale RC, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19:1261-7.
- [4] Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.

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

- 1) 九州大学小児科
- 2) 野村芳子小児神経学クリニック

日常診療において継続可能な高次脳機能障害評価バッテリー，BICAMS 日本語版の検討

班 員 新野正明¹⁾

共同研究者 深澤俊行²⁾，吉良潤一³⁾，大橋高志⁴⁾，中辻裕司⁵⁾，深浦彦彰⁶⁾，森 雅裕⁷⁾，清水優子⁸⁾，藤盛寿一⁹⁾，横田隆徳¹⁰⁾，宮崎雄生¹⁾，菊地誠志¹⁾，松井 真¹¹⁾

研究協力者

佐藤理恵（さっぽろ神経内科病院），篠田紘司（九州大学大学院医学研究院神経内科学），奥野龍禎（大阪大学），三條伸夫（東京医科歯科大学），高橋恵里（北海道医療センター）

研究要旨

多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）患者では高次脳機能障害を呈することは稀ではないが，その評価は認知症疾患のスクリーニングバッテリーであるミニメンタルステート検査などでは難しく，他のバッテリーでの評価が必要とされている．簡便で，専用の資材を必要としないバッテリーとして，最近欧米で注目されている Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) 日本語版の導入を目的に validation を行い，今後の臨床応用出来ることを示した．

背景・研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）の障害度評価では，主に身体障害で評価する Expanded Disability Status Scale (EDSS) が用いられるが，MS において高次脳機能障害を呈することはまれではない．さらに，MS 患者にとって，高次脳機能は Quality of Life や就労に深く関わっていることも指摘されており，非常に重要な症状と考えられる．しかし，認知症のスクリーニングで用いられるミニメンタルステート検査などではその評価が難しく，日本においては高次脳機能障害の評価はほとんど臨床で施行されることがない．これまで日本で行われた MS 患者の高次脳機能障害における大規模な臨床研究としては，Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) を用いたものがある¹⁾．しかし，BRB-N でも，“brief”と名前についているものの1回の施行に30-45分程度かかり，さらに専用の機材を準備しなければな

らないなど，日常診療で高次脳機能障害を評価する方法としてはハードルが高い．他に，欧米で用いられている MS の高次脳機能障害を評価するバッテリーとしてはいくつもあるが，Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) にいたっては，90分程度かかってしまう．もっと簡単に，そして専用の機材等がなくても検査ができるバッテリーが日常診療では求められるため，最近，欧米で使用されるようになってきた Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS)²⁾に注目し，その日本語版を導入し，実際の日本の臨床での使用を目指すため，その validation を行った．

研究方法

BICAMS は Symbol Digit Modalities Test (SDMT) , California Verbal Learning Test-II (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，それぞれのドメインに関して出版社から使用許諾を得た後，MS 患者，健常者に施行した．一部の患者では，1回目から3週以内に2回目の検査を行った．

（倫理面への配慮）

本研究の施行にあたっては，各施設での倫理審査委員会での承認を得た後に行い，被検者には十分な説明の上，文書で自発的同意を得てから施行した．

結果

- 1) 北海道医療センター
- 2) さっぽろ神経内科病院
- 3) 九州大学
- 4) 東京女子医大八千代医療センター
- 5) 大阪大学（現：富山大学）
- 6) 埼玉医科大学総合医療センター
- 7) 千葉大学
- 8) 東京女子医科大学
- 9) 東北医科薬科大学病院
- 10) 東京医科歯科大学
- 11) 金沢医科大学

健常者 105 名 (F/M = 75/30), MS 患者 135 名 (F/M = 92/43) にて検査を施行した. その結果, SDMT, CVLT-II, BVMTR のそれぞれの平均スコア ± 標準偏差は, MS 患者が 48.3 ± 14.2, 48.3 ± 12.7, 23.7 ± 8.1 で, 健常グループが, 61.6 ± 8.0, 56.3 ± 10.8, 28.7 ± 5.0 であった. 3 つのドメインいずれにおいても健常者群のスコアが有意に MS 患者よりも高い結果であった (表 1). また, 各バッテリーの再現性を見るため, MS 患者 23 名及び健常者 30 名において, 1 回目終了後 3 週以内に 2 回目を施行したところ, 1 回目 - 2 回目の相関は十分に確認された (表 2).

考 察

BICAMS は現在, 英語圏以外にチェコ, イタリア, ハンガリー, ブラジルなど他言語国において validation が済んでおり, 今後の臨床, 共同研究, さらにグローバルな臨床試験などで使用されてくる可能性がある. 今回のデータは, 他国からの報告とほぼ同様の結果を得ており (表 1 及び表 2), 今後の日本での高次脳機能評価バッテリーとして十分活用できると考えられる.

結 論

今後, BICAMS の日本語版の validation 等を行った.

文 献

- 1) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014; 14: 3.
- 2) Langdon DW, Amato MP, Boringa J, et al. Recommendations for a Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Mult Scler. 2012; 18: 891-8.

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 BICAMS validation studies: mean test scores

Country	SDMT		CVLT-II		BVMTR		p
	MS	NC	MS	NC	MS	NC	
US ¹	48.4 (10.1)	62.1 (10.7)	48.1 (56.7)	56.7 (8.1)	21.1 (6.4)	26.2 (95.8)	<0.001
Persia ²	43.9 (16.6)	55.6 (16.5)	49.2 (10.4)	55.3 (8.5)	20.9 (7.7)	25.0 (7.4)	<0.001
Czech Republic ³	50 (13)	65 (9)	52 (7)	60 (8)	23 (7)	29 (4)	<0.001
Italy ⁴	-	56.3 (11.3)	-	56.3 (9.0)	-	27.9 (6.1)	-
Hungary ⁵	55.6 (15.5)	66.8 (12.4)	55.4 (10.7)	59.0 (8.3)	22.5 (8.5)	26.7 (5.6)	<0.001-0.0017
Brazil ⁶	35.9 (16.1)	47.5 (13.0)	42.1 (12.4)	53.4 (10.8)	19.9 (8.6)	23.8 (7.7)	<0.001-0.013
Ireland ⁷	46.0 (12.9)	55.9 (10.9)	45.3 (10.2)	52.8 (8.8)	17.9 (7.1)	20.7 (16.6)	<0.001-0.013
Japan (本研究)	48.3 (14.2)	61.6 (8.0)	48.3 (12.7)	56.3 (10.8)	23.7 (8.1)	28.7 (5.0)	<0.0001

MS: MS 患者, NC: 健常者. 数値の上段は平均, 括弧内は標準偏差.

表 2 BICAMS test-retest coefficients

Country	SDMT	CVLT-II	BVMT-R
Persia ²	0.790***	0.780***	0.820***
Hungary ⁵	0.830***	0.678***	0.865***
Brazil ⁶	0.860***	0.840***	0.770***
Ireland ⁷	>0.80	>0.80	>0.80
Japan (本研究)	0.943***	0.813***	0.760***

*** $P < 0.001$

¹ Strober et al., Mult Scler. 2009; 15: 1077-1084. ² Eshagi et al., Clin Neuropsychol. 2012; 26: 975-84. ³ Dusankova et al., Clin Neuropsychol. 2012; 26: 1186-200. ⁴ Goretti et al., BMC Neurol. 2014; 14: 171. ⁵ Sandi et al., MSARD. 2015; 4: 499-504. ⁶ Spedo et al., Clinical Neuropsychologist 2015; 29: 836-46. ⁷ O'Connell et al., MSARD. 2015; 4: 521-525.

日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究で明らかになった共通点と相違点

班 員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 中村優理¹⁾, Laura Gaetano²⁾, 松下拓也¹⁾, Ernst-Wilhelm Radue²⁾, Altermatt Anna²⁾, Till Sprenger^{2),3)}, Lorena Bauer^{2),4)}, Michael Amann²⁾, Jens Wuerfel²⁾, 篠田紘司¹⁾, 眞崎勝久¹⁾, 山崎亮¹⁾, 斎田孝彦^{5),6)}, Ludwig Kappos⁴⁾

研究要旨

今回われわれは、フィンゴリモド治験（第2相試験ベースライン）の日本人 MS 患者と欧州人 MS 患者の頭部 MRI 画像を比較し、人種による画像的特徴の共通点と相違点を明らかにした。日本人患者では欧州人患者と比較し二次進行型 MS が少なく、疾患障害度が軽く、疾患修飾薬使用歴の頻度が高かった。また、日本人患者の方が T2 病巣数や小脳病巣を有する割合が少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連していると考えられる。欧州人患者では標準化した脳容積、白質容積、皮質及び深部灰白質容積が MS 障害度と負に相関していたが、日本人では白質容積と MS 障害度との関連は認めなかった。全脳における皮質灰白質容積の割合は欧州人 MS で小さい傾向がある一方、深部灰白質容積の割合は日本人 MS で有意に小さかった。以上の結果より、脳萎縮が MS の疾患重症度に与える影響や脳萎縮のパターンが人種によって異なる可能性が考えられた。

研究目的

多発性硬化症（MS）の臨床像は人種間で異なるとされる。アフリカ系人種ではヨーロッパ系人種よりも MS が重症化しやすいが、画像的には magnetization transfer ratio の低下や総病巣体積が大きいといった特徴を呈し、これがアフリカ系人種で MS が重症化することの裏付けとなっている[1]。一方、日本人は欧州人と比較して障害度が軽く[2]、小脳病巣が少なく[3]、Barkhof criteria を満たすような脳病巣を呈することが少ないと報告されている[4]。しかし、同じ撮影条件下で頭部 MRI 所見を比較した研究はない。本研究ではフィンゴリモド治験（第2相試験ベースライン）の日本人 MS 患者と欧州人 MS 患者の頭部 MRI 画像を比較し、人種による画像的特徴の共通点と相違点を明らかにした。

研究方法

フィンゴリモド治験の第2相試験では、

Expanded Disability Status Scale（EDSS）が 6.0 以下の患者がエントリーされている。ベースライン情報が入手可能であった日本人 MS 患者 95 人、欧州人 MS 患者 84 人を対象として、T2 病巣数、T2 病巣体積、T2 病巣の分布について比較を行った。また、日本人 MS 患者 98 人、欧州人 MS 患者 276 人の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積を計測し、SIENAx（FSL）を使用して標準化した上で比較した。

研究結果

日本人患者では、欧州人患者と比較し二次進行型 MS の割合が低く（ $p = 0.02$ ）、EDSS 及び Multiple Sclerosis Severity Score が低値で（ $p = 0.001$ 、 $p = 0.004$ ）、疾患修飾薬使用歴の頻度が高かった（ $p < 0.0001$ ）。また、日本人患者では、T2 病巣数が少なく（ $p = 0.04$ ）、小脳病巣を有する割合が低く（ $p = 0.048$ ）、小脳病巣体積も

¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²⁾Medical Image Analysis Center AG (MIAC), Basel, Switzerland, ³⁾Department of Neurology, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Germany, ⁴⁾Neurology, Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering, University Hospital Basel, Basel, Switzerland, ⁵⁾多発性硬化症治療研究所, ⁶⁾京都民医連中央病院神経内科

有意に小さかった ($p = 0.02$)。小脳病巣総体積と EDSS には有意な正の相関を認めた ($r^2 = 0.22$, $p = 0.01$)。

共変数で調整後の標準化した脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は日本人患者の方が有意に小さかった (いずれも $p < 0.0001$)。全脳における皮質灰白質容積の割合は欧州人 MS で小さい傾向があったが、深部灰白質容積の割合は日本人 MS で有意に小さかった ($p = 0.07$, $p < 0.0001$)。両群において標準化後の脳容積、深部及び皮質の灰白質容積は EDSS と有意な負の相関を認めた。欧州人患者では白質容積と EDSS の有意な負の相関を認めたが、日本人では認めなかった。

考察

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病巣数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連している可能性がある。欧米での横断研究では、脳萎縮の程度と MS の障害度が相関することが知られているが[5]、日本人患者でも標準化した脳容積、深部及び皮質の灰白質容積が MS 障害度と負の相関を認めた。興味深いことに白質容積は欧州人患者でのみ EDSS と負の関連があり、日本人ではそのような関連はなかった。日本人 MS では、白質容積より灰白質容積が障害度を規定する要因として重要である。また、日本人患者の方が障害度は軽いにも関わらず、標準化後の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は小さいという結果であった。これは脳容積を標準化する際に生じた人種間の系統誤差を反映している可能性もあるが、人種によって脳萎縮が MS の疾患重症度に与える影響が異なることを示唆しているのかもしれない。

結論

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病巣数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連している可能性がある。また、脳萎縮のパターンや脳萎縮が MS の疾患障害度に与える影響が人種によ

って異なる可能性が示唆された。

文献

1. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, Abdelrahman N, Hojnacki D, Dwyer MG, et al. Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; **74**: 538–44.
2. Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, Misu T, Kong Y, Wakerley B, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J. Neurol*. 2015: 4–9.
3. Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*. 1999; **67**: 153–7.
4. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J. Neurol. Sci*. 2009; **280**: 22–8.
5. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; **65**: 280–5.

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

平成 28 年度研究報告書

再発寛解型多発性硬化症における臨床経過と末梢血濾胞性 T リンパ球

班 員 野村 恭一¹⁾

共同研究者 久保田 昭洋¹⁾, 杉本 恒平¹⁾, 古谷 真由美¹⁾, 田中 寛¹⁾,
宮内 敦生¹⁾, 石塚 慶太¹⁾, 鈴木 理人¹⁾, 齋藤 あかね¹⁾,
原 渉¹⁾, 成川 真也¹⁾, 田島 孝士¹⁾, 伊崎 祥子¹⁾,
吉田 典史¹⁾, 王子 聡¹⁾, 三井 隆男¹⁾, 傳法 倫久¹⁾,
深浦 彦彰¹⁾

研究要旨

今回われわれは、再発寛解型多発性硬化症 (MS) 患者において末梢血濾胞性 T リンパ球 (Tfh) を測定した。末梢血 Tfh と臨床的背景 (罹病年数, EDSS, 脳 MRI T1 病巣数, 再発回数) の関連を検討した。対象は 34 名の再発寛解型 MS 患者であり, 末梢血 Tfh 細胞は CD4+CXCR5+ と設定, フローサイトメトリー法にて測定した。結果は, 臨床的背景 4 項目のうち再発回数のみが末梢血 Tfh との相関分析において有意に逆相関を認めた ($r=-0.61$, $p=0.0001$)。

研究目的

濾胞性 T リンパ球 (Follicular helper T ; Tfh) とは, 2000 年に報告がされ, リンパ節の病理にて濾胞中心に存在する CD4 と CXCR5 を発現するヘルパー T 細胞である¹⁾。STAT3 を転写因子とし, Naïve T 細胞より分化する Th1・2・17 とは独立したサブセットとされている。IL-21 がその特異的な産生サイトカインと言われている。Tfh は様々な作用がいられている。B 細胞と結合することで memory B 細胞や形質細胞への分化を促す。Tfh が主に産生する IL-21 が B 細胞を強力に分化させる。胚中心の Tfh は樹状細胞から抗原情報を受け, より抗原特異性の強い memory B 細胞を活性化・抗体産生を

促進する¹⁾。

末梢血における Tfh 細胞については, IL-21 の産生能や B 細胞の活性化能を有すると報告されている²⁾。これは, 末梢血 Tfh がリンパ組織から遊出した可能性と, 病態を反映するバイオマーカーになりうることを示唆すると思われる。全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 関節リウマチ, 皮膚筋炎, 糖尿病においては末梢血 Tfh がその疾患活動性や抗体価と関連するとされている³⁾。今回我々は, 再発寛解型 MS 患者において末梢血 Tfh を測定し, その臨床背景と比較することで, 関連性を解明することを目的とした。

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究方法

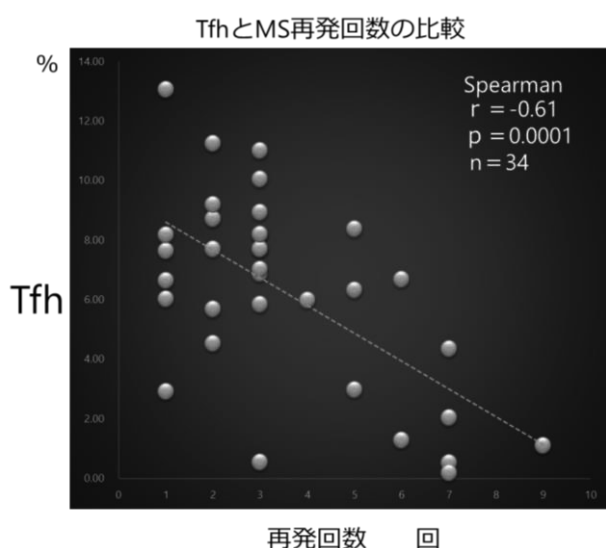
対象：当科に通院している 34 名の再発寛解型 MS 患者を対象とした。

方法：末梢血の Tfh 測定は表面マーカーを CD4+CXCR5+と設定した。通常の採血にて静脈血約 1ml をヘパリン加採血管にて採取，表面マーカー染色後，赤血球を溶血し除去，フローサイトメトリ法（BD 社 FACS CANTO II）にて測定した。結果は，全リンパ球数中の割合とした。

患者背景の罹病年数，EDSS，脳 MRI T1 病巣数，再発回数，各項目と末梢血 Tfh の相関を検討した。

研究結果

全 MS 患者における末梢血 Tfh 測定結果は， $6.27 \pm 3.28\%$ （mean \pm SD）であった。Tfh と MS 罹病期間，EDSS，MRI T1 病巣数の比較では明らかな相関は認めなかった（ $r=-0.09$ ， -0.30 ， -0.41 ）。Tfh と MS 再発回数の比較では有意な逆相関の関係を認めた（ $r=-0.61$ ， $p=0.0001$ ， $n=34$ ）



考 察

Li ら⁴⁾は，MS20 名と健常者 20 名において末梢血 Tfh (CD4+CXCR5+PD-1+) を測定・比較し，有意な差を認めなかったと報告している。末梢血 Tfh は，MS において病態への関連は少ないと考えられ

ている。今回の研究では MS と末梢血 Tfh との有意な関連が示された。また各パラメータの中で再発回数のみが関連を認めたことは，再発回数が MS の病態において重要な要素であると考えられた。MS 再発回数が多いほど末梢血 Tfh は低値を示すことの意義については，MS が再発・進行することにより免疫メカニズムが破綻をきたすことにより末梢血 Tfh が低下することが考えられた。

結 論

再発寛解型 MS 患者において末梢血 Tfh と再発回数は有意な逆相関の関係を認めた。

文 献

- 1) Breitfeld D, et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. *J Exp Med.* 2000 4; 192: 1545-1552.
- 2) Morita R, et al. Human blood CXCR5 (+) CD4 (+) T cells are counterparts of T follicular cells and contain specific subsets that differentially support antibody secretion. *Immunity.* 2011 28; 34: 108-121.
- 3) 中山田真吾ら. 自己免疫疾患における濾胞性ヘルパーT (Tfh) 細胞. *日本臨床免疫学会会誌.* 2016 39: 1-7.
- 4) Li YJ, et al. Association of circulating follicular helper T cells with disease course of NMO spectrum disorders. *J Neuroimmunol.* 2015 15; 278: 239-246.

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

中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍の鑑別における髄液検査の有用性

研究分担者 清水優子¹⁾

共同研究者 ○池口亮太郎¹⁾、清水優子¹⁾、清水悟²⁾、北川一夫¹⁾

【研究要旨】多発性硬化症 (MS)と視神経脊髄炎 (NMOSD)は、中枢神経炎症性脱髄性疾患の代表的な疾患であり、自己免疫性機序が想定されている。中枢神経炎症性脱髄性疾患の診断は非典型例の場合、診断が困難なことも少なくない。MS と NMOSD やその他の中枢神経炎症性疾患との鑑別が難しいこともあるが、中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍との鑑別に時間を要する場面にもしばしば遭遇する。中枢神経炎症性脱髄性疾患の中でも特に、腫瘍様脱髄性病変 (TDL: tumefactive demyelinating lesion)という頭部 MRI 上脳腫瘍に非常によく似た所見を呈する一群があり、中枢神経悪性リンパ腫や神経膠腫との鑑別のために脳生検が必要となることも少なくない。特に中枢神経悪性リンパ腫はステロイドにより病変の縮小や、一時的に消失することがあるので鑑別に苦慮することがある。

【目的】中枢神経炎症性脱髄性疾患と中枢神経系悪性腫瘍との鑑別における髄液検査の有用性について明らかにすることが目的である。

【研究方法】2006年3月から2016年10月までの期間に当科に入院もしくは外来受診し、髄液検査を行ったMS(64名)、NMOSD(35名)、TDL(20名)、神経膠腫(10名)、中枢神経悪性リンパ腫(13名)、筋萎縮性側索硬化症(32名)患者の髄液を解析し、中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別における髄液検査の有用性について検討した。髄液中の細胞数、蛋白、糖、IL-6、IL-10、可溶性IL-2受容体、myelin basic protein (MBP)、oligoclonal band (OCB)およびIgG Indexを測定した。IL-6はCLEIA法、IL-10・可溶性IL-2受容体・MBPはELISA法で測定した。臨床的パラメーターと髄液所見によるロジスティック回帰分析を行い、各疾患のマーカーを検索した。

1)東京女子医科大学神経内科,2)総合研究所研究部

【倫理面への配慮】本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

【研究結果】中枢神経悪性リンパ腫の発症年齢は、MS、NMOSD、TDLなどの中枢性炎症性脱髄性疾患と比較し有意に高かった(中枢神経悪性リンパ腫 63.0 ± 9.9歳、MS 33.0 ± 11.2歳、NMOSD 43.1 ± 16.5歳、TDL 32.8 ± 14.2歳)(図1)。また中枢神経悪性リンパ腫では、髄液中の蛋白、IL-10、可溶性IL-2受容体がMS、NMOSD、TDLなどの中枢性炎症性脱髄性疾患と比較し有意に高かった(図2、3)。性別や発症年齢などの臨床的パラメーターと髄液所見をあわせて、ロジスティック解析を行ったところ、(1)発症年齢が56歳以上、(2)髄液可溶性IL-2受容体の上昇が中枢神経悪性リンパ腫の存在を示唆することが判明した。発症年齢と髄液可溶性IL-2受容体の組み合わせによる感度は99.1%、特異度は76.9%、ROC解析によるAUC(area under

curve)は0.928であった。

【考察】髄液中の蛋白、IL-10、可溶性 IL-2 受容体検査は中枢炎症性脱髄性疾患と中枢神経悪性リンパ腫の鑑別に有用であった。さらに髄液検査と臨床所見の組み合わせも、両疾患群の鑑別により有用であることが示唆された。50 歳以下でも中枢神経原発悪性リンパ腫を発症することがあり、髄液 IL-10、可溶性 IL-2 受容体が上昇している場合は悪性リンパ腫を念頭におく必要があると考える。

【結論】髄液検査は悪性リンパ腫と中枢性炎症性脱髄性疾患の鑑別に有用である。より鑑別精度を高めるため今後さらなる検討が必要である。

【文献】

- 1) Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 1759-1775.
- 2) Weinshenker BG. Tumefactive demyelinating lesions: Characteristics of

individual lesions, individual patients, or a unique disease entity? *Multi Scler* 2015; 21: 1746-1747.

3) Sasayama T, Nakamizo S, Nishihara M, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-10 is a potentially useful biomarker in immunocompetent primary central nervous system lymphoma (PCNSL). *Neuro-oncol* 2012; 14: 368-380.

4) Rubin LA, Kurman CC, Fritz ME, et al. Soluble interleukin 2 receptors are released from activated human lymphoid cells in vitro. *J Immunol* 1985; 135: 3172-3177.

5) Yang ZZ, Novak AJ, Stenson MJ, et al. Intratumoral CD4+CD25+ regulatory T-cell-mediated suppression of infiltrating CD4+ T cells in B-cell non-Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 3639-3646.

【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

多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4A の検討

分担研究者 中辻裕司^{1,2)}

共同研究者 奥野龍禎¹⁾、甲田亨¹⁾、南波明子¹⁾、清水幹人¹⁾、山下和哉¹⁾、宮崎雄生³⁾、
新野正明³⁾、深澤俊之⁴⁾、木下允⁵⁾、熊ノ郷淳⁶⁾、佐古田三郎⁷⁾、望月秀樹¹⁾

研究要旨

血清セマフォリン Sema4A の著明高値を示す多発性硬化症 (MS) 患者は約 3 割存在し、その多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことを報告している^(1,2)。今回 Sema4A 高値 MS 患者の臨床的特徴の解析と IFN- β 治療を受けた患者の完全寛解 (NEDA) 達成率の推移を解析した。Sema4A 高値患者の特徴としては若年発症で重症度の進行が早く、年間再発率が高いことが明らかになった。高値患者では IFN- β 治療による完全寛解 (NEDA) 率が低値患者に比べて低いことも明らかになった。また IFN- β は現在 MS の第一選択の疾患修飾薬 (disease-modifying drugs、DMD) であるが、Sema4A 高値 MS 患者に対して第二選択薬であるフィンゴリモドが有効かどうかを検討する必要がある。そこでフィンゴリモドによる治療歴のある MS 患者を対象に後方視的解析をおこなったところフィンゴリモドは Sema4A 高値 MS 患者に対しても有効であることが示された。

研究目的

これまで血清 Sema4A が再発寛解型 MS (RRMS) 患者の約 3 割で著明に高値を示し、Sema4A 高値 MS 患者は IFN- β 治療抵抗性であり (1、2)、MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) でも IFN- β の治療効果が Sema4A によって阻害されることを報告している (3)。血清 Sema4A を治療選択マーカーとして確立するために、より多くの患者コホートにて Sema4A 高値患者の臨床的特徴を明らかにし、IFN- β 治療効果を完全寛解 (NEDA) 達成率の観点から検証する。また第二選択 DMD とされているフィンゴリモド

が Sema4A 高値患者に有効かどうかを後方視的に検討する。

研究方法

- 1) 大阪大学と全国 54 施設から送付いただいた計 201 名の RRMS 患者血清を対象とし、Sema4A 値を ELISA 法で測定し、患者臨床情報と統合し Sema4A 高値例の臨床的特徴を解析した。
- 2) 大阪大学で 6 か月以上 IFN- β 治療を受けた 48 名の RRMS 患者に関して NEDA 達成率の推移を経時的に解析した。
- 3) 大阪大学、北海道医療センター、さっぽろ神経内科クリニックにてフィンゴリモドによる加

1) 大阪大学大学院医学系研究科神経内科
2) 富山大学附属病院神経内科
3) 国立病院機構北海道医療センター
4) 医療法人セレス さっぽろ神経内科クリニック
5) 大阪府立急性期・総合医療センター
6) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
7) 国立病院機構刀根山病院

療を受けた 56 名の MS 患者で、フィンゴリモドの有効性を検討した。

研究結果

1) MS 患者の血清 Sema4A 値を 2,500 IU/ml をカットオフ値とし、高値群 (n=63, mean 16,003 IU/ml) と低値群 (n=138, mean 440 IU/ml) に分けて性比、発症年齢、オリゴクローナルバンド陽性率、罹病期間、臨床的再発回数、重症度 (EDSS) の変化率を解析したところ、高値群で有意に若年発症し、EDSS 増悪率が高いことが明らかとなった。

2) IFN- β 治療を受けた MS 患者を高値群 (n=13, mean 14,416 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 586 IU/ml) に分けて臨床的再発、EDSS 変化、新規 MRI 病巣出現について解析したところ、いずれも高値群で有意に増悪傾向を認めたが、有意差には至らなかった。臨床的再発がなく、EDSS1 以上の進行がなく、かつ新規 MRI 病巣も認めない NEDA 達成率を 5 年間解析すると、全期間で低値群で達成率が高い傾向を示し、5 年目は有意差を持って高いことが明らかになった。

3) フィンゴリモド加療を受けた MS 患者を高値群 (n=39, mean 9,233 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 517 IU/ml) に分けて末梢血リンパ球数、再発率、EDSS 変化を解析した。両群で加療後のリンパ球数減少が認められ、また再発率、EDSS 増悪率も有意に抑制された。

考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者は、若年発症で重症化しやすく、IFN- β 治療抵抗性であり、NEDA 達成率が低いことが確認された。Sema4A 高値 MS 患者にフィンゴリモドが有効であることが示唆されたことは、Sema4A 高値 MS 患者に対してはフィンゴリモドを第一選択薬として考慮して良いと考える。

結論

血清 Sema4A は IFN- β とフィンゴリモド加療の治療選択に有効なバイオマーカーである。

文献

- 1) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- β therapy in multiple sclerosis. *Journal of Immunology* 188: 4858-65, 2012.
- 2) Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- β Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimm* 4: 274-282, 2013.
- 3) Koda T, Okuno T et al. Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE. *Journal of Neuroimmunology* 268:43-9, 2014.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願：なし

実用新案登：なし

フィンゴリモドは多発性硬化症患者において血中 BAFF 濃度上昇を介して transitional B 細胞を増加させる

班 員 新野正明¹⁾
共同研究者 宮崎雄生^{1),2)}, 高橋恵理¹⁾, 深澤俊行³⁾, 網野 格²⁾, 中野史人²⁾,
中村雅一²⁾, 南 尚哉²⁾, 藤木直人²⁾, 土井静樹²⁾, 菊地誠志²⁾

研究要旨

本研究では多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)患者においてフィンゴリモド服用による血中 transitional B 細胞の増加に B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)が関与しているか検討した。健常者 25 名, 無治療 MS 患者 32 名, フィンゴリモド服用 MS 患者 30 名から血清を採取し BAFF 濃度を測定した。3 例の MS 患者においてフィンゴリモド服用開始前後における血清中 BAFF 濃度変化を解析した。さらに, 14 例のフィンゴリモド服用 MS 患者において, フローサイトメーターを用いて末梢血単核細胞中の transitional B 細胞の割合を測定し, 血清中 BAFF 濃度との関連を検討した。その結果, フィンゴリモド服用 MS 患者は健常者, 無治療 MS 患者と比べて血清中 BAFF 濃度が有意に高値であった。3 例の MS 患者においてフィンゴリモド服用開始により血清中 BAFF 濃度が有意に上昇した。また, フィンゴリモド服用 MS 患者において血中 transitional B 細胞の割合と血清中 BAFF 濃度に有意な正の相関が見られた。以上よりフィンゴリモドによる血中 transitional B 細胞の割合増加に血清中 BAFF 濃度上昇が関与していると考えられた。

研究目的

フィンゴリモドは多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS)患者血中のリンパ球を減少させるが, その効果はリンパ球亜分画ごとに異なる。われわれは以前にフィンゴリモドが血中 transitional B 細胞の割合を増加させることを報告したが, そのメカニズムを明らかにすることは出来なかった。B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)は B 細胞の分化, 成熟に関与するサイトカインである。抗 CD20 抗体投与後に血中に回復してくる B 細胞の多くが transitional B 細胞を含む naïve B 細胞であることが知られているが, その背景に BAFF の上昇が考えられている。本研究ではフィンゴリモドによる transitional B 細胞増加の要因として BAFF の関与を検討した。

研究方法

30 例のフィンゴリモド服用 MS 患者, 32 例の無治療 MS 患者, 25 例の健常対照者において血清中 BAFF 濃度を ELISA で測定した。加えて, 3 例の MS 患者においてフィンゴリモド服用開始前後における血清中 BAFF 濃度変化を解析した。さらに, 14 例のフィンゴリモド服用 MS 患者において, フローサイトメーターを用いて末梢血単核細胞中の各 B 細胞亜分画の割合を測定し, 血清中 BAFF 濃度との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センター, さっぽろ神経内科病院の倫理委員会の承認を得ており, 被検者から検体を採取する際には十分な説明の上, 文書で自発的同意を得た。

-
- 1) 北海道医療センター 臨床研究部
 - 2) 同 神経内科
 - 3) さっぽろ神経内科病院

研究結果

フィンゴリモド服用 MS 患者では血清中 BAFF

濃度が健常者、無治療 MS 患者と比べて有意に高値であった ($p < 0.01$)。健常者と無治療 MS 患者の間に血清中 BAFF 濃度に有意な差は見られなかった。3 例の MS 患者においてフィンゴリモド服用開始により血清 BAFF 濃度の有意な上昇が見られた ($p = 0.014$)。フィンゴリモド服用 MS 患者において B 細胞に占める transitional B 細胞の割合と血清中 BAFF 濃度の間に有意な正の相関が見られた ($p = 0.0244$)。

考 察

T 細胞や NK 細胞において、フィンゴリモドは CC chemokine receptor (CCR)7 陽性細胞を優先的にリンパ組織に閉じ込め、血中では CCR7 陰性細胞の比率が上昇することが報告されている。しかし、われわれの過去の検討では transitional B 細胞とメモリー B 細胞の CCR7 発現は同程度であり、フィンゴリモドによる血中 B 細胞亜分画比率の変化はそれぞれの B 細胞亜分画間の CCR7 発現量の差によっては説明が出来なかった。一方で、本研究結果から、フィンゴリモド投与により血清中の BAFF 濃度が上昇することで transitional B 細胞が増加することが示唆された。この BAFF による作用と従来から知られている S1PR1 阻害による B 細胞のリンパ節への閉じ込め作用が合わさって、血中の B 細胞亜分画の割合が変化すると考えられた。

フィンゴリモド服用 MS 患者の血清中 BAFF 濃度上昇の機序は今後の検討課題であるが、①フィンゴリモドが直接 BAFF を誘導、②フィンゴリモドが I 型インターフェロンを誘導、③フィンゴリモドが BAFF 産生の刺激閾値を下げる、④血中 B 細胞の減少に反応して BAFF が産生される可能性などが考えられる。抗 CD20 抗体に

よる B 細胞除去後に血中の BAFF 濃度が増加することや μ MT マウスで血中の BAFF が高値であることなどから④の可能性が最も考えやすい。しかし、マウスではリンパ組織の間質細胞が全身の B 細胞数減少に反応して BAFF を産生し、B 細胞プールの恒常性を維持していると報告されている。理論的にはフィンゴリモドはリンパ節の B 細胞数を減少させないはずであり、血中の B 細胞数減少がどこで感知され、BAFF 産生増加につながっているのかは明らかではない。

BAFF は全身性エリテマトーデスなどの自己抗体が関与した免疫疾患に重要な役割を果たしている。フィンゴリモド服用により視神経脊髄炎が増悪することが報告されているが、その背景に BAFF の上昇が関与している可能性がある。今後フィンゴリモドを他の自己免疫疾患、特に自己抗体が関与する疾患に応用するには注意が必要である。

結 論

フィンゴリモド服用 MS 患者において血清中 BAFF 濃度が上昇しており、その濃度と血中 transitional B 細胞の割合に正の相関が見られた。フィンゴリモドによる血中 transitional B 細胞の割合増加に血清中 BAFF 濃度上昇が関与していると考えられた。

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：なし

MS/NMOsd で Fingolimod, Natalizumab, Tacrolimus 治療を継続するために:
intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリングについて
班員 田中正美¹⁾
共同研究者 横山香保²⁾、木下真幸子³⁾

研究要旨

われわれは、リンパ球数低下による中断を避けたり、PML リスクを低減する目的で減量法を提案し、NMOsd でのタクロリムス投与法について提言してきた。今回は、それらについてまとめて紹介する。

多発性硬化症(MS)患者に再発防止目的で投与されている薬剤(DMD)は、リンパ球数を低下させることが少なくない。Fingolimod(FTY)ではヘルペス系ウイルスが再活性化され、帯状疱疹が出現することが稀ではないことをすでに報告しているが、この時のリンパ球数は 500/mm³ 以上であった。FTY ではウイルス感染症の頻度はリンパ球数とは相関しないが、リンパ球の機能を日常診療でモニタリングできない以上、リンパ球数を無視することは臨床医として許されないと考えている。PMDA は 200/mm³ 以上をキープすることを勧告している。フマル酸では進行性多層性白質脳症(PML)のリスク低減のために500/mm³ 以下が半年持続する際には投与中断を欧州では勧告されている。Natalizumab(NTZ)では体重により nadir での血中濃度と標的分子である VLA4 飽和度が直線的な相関関係があることを米国人患者のデータから求めて報告し、不必要な VLA4 飽和を避けるために体重あたりの投与法を提案した。欧米で行われている投与間隔を

あける方法(extended interval dosing therapy: EIDT)も nadir での過剰な濃度を低下させることを目的としているが、全ての患者に同一の用量を投与することには無理があると考えている。

視神経脊髄炎関連疾患(NMOsd)で再発に対して Tacrolimus(TCR)が強力な抑制効果があることを報告したが、自己免疫疾患での血中濃度のモニタリング上の問題は議論されてこなかった。以上について、新しいデータも含めてこの3年間のまとめを行なう。

対象と方法: 田中の外来を受診した MS/NMOsd 日本人患者を対象とし、nadir での NTZ 血中濃度と体重の相関については、Dr Folley (Rocky Mountain MS Center) らの血中濃度のデータを用いた。TCR の血中濃度は CLIA 法(BML)を基準とし、ECLIA 法(SRL)と比較した。

結果:

1). FTY を減量するに当たっては、連日投与からいきなり隔日へ移行するのではなく、消失半減期が長いことを利用して「中抜き」投与を行うべきである。長期間の投与中断後の再開時の心臓への負担を防ぐためでもある。

2). 体重の軽い日本人患者に NTZ を 100 kg の患者までカバーできる用量を投与することは、

¹⁾ 京都市民連中央病院京都MSセンター、借行会城西病院神経内科、藤田保健衛生大学神経内科、²⁾ NHO 宇多野病院薬剤部、³⁾ 同院神経内科

nadir での不必要な濃度をもたらし、PML 発症リスクを高める危険性がある。EIDTによりPMLが未発症だが、一方で再発をきたしていることは投与量の同一化の危険性を物語っている。ただ、体重当たり投与法は患者ごとに投与量が異なるため「医療事故」のリスクももたらすことには留意が必要であろう。

3). 適切な TCR のトラフでの血中濃度さえ維持できれば NMOsd 再発予防には極めて強力である。異なる測定法による結果、特に再発予防に重要な低値での評価には注意を要する。投与に当たっての具体的なポイントを指摘した。

結論: PML リスクへの配慮も踏まえて、過量にならないように配慮しつつ、必要十分な用量が投与される必要がある。

文献:

1. Tanaka M, Park K, Tanaka . Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia. *Mult Scler.* 2013;19:1244-5.
2. Tanaka M, Tanaka K. Dose reduction therapy of fingolimod for Japanese patients with multiple sclerosis: 24-months experience. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:383-4.
3. Tanaka M, Kinoshita M. Daily fingolimod administration may cause lymphopenia but alternate-day administration may be too little to inhibit disease activity. *J Neuroimmunol* 2015; 288:69.
4. 田中正美. フィンゴリモド投与中に帯状疱疹を発症した多発性硬化症の検討. *臨床神経* 2016;56:270-2.
5. Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J*

Neurol, 2015;262:781-2.

6. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Anti-JC virus index in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2015;6:309-11.

7. 田中正美: 多発性硬化症へのナタリツマブ治療. *臨床神経* 2015;55:537-43.

8. 田中正美、田中恵子. 抗アクアポリン 4 抗体測定系の検討: cell-based assay と ELISA の比較. *神経内科* 2014;81:685-7.

9. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler* 2015;21:669.

10. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Comparison of tacrolimus blood levels by chemiluminescent enzyme immunoassay and electrochemiluminescence immunoassay in neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2015;6:433-4.

11. Tanaka M, Yokoyama K. Comparison of nadir serum concentrations in the extended dosing therapy of natalizumab between American and Japanese multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Trans Clin* 2016;2:2055217316642263.

12. Tanaka M, Kinoshita M. Practical tips of tacrolimus treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2016;7: 197-8.

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

多発性硬化症の医療費分析 平成 28 年度報告

班 員 荻野美恵子¹⁾

研究要旨

ビッグデータを用いて多発性硬化症 (MS) の日本全体の治療動向につき研究を行った。約 2 億人の雇用保険データから 494 名の MS を同定した。2011 年から 2014 年の間でも有病率が増加していた。DMT の処方状況は 2011 年よりインターフェロンが減少し、フィンゴリモドが増加していた。DMT は大規模病院でより処方されていたが、診療所でよりフィンゴリモドの処方割合が高かった。MS 一人当たりの月平均医療費は 10 万円であったが、疾患単位では患者数が少ないことより他の難病に比較して少額の負担となっていた。

研究目的

MS の日本全体の治療実態を把握する。高額治療薬の診療報酬上の取り扱いについて諸外国の現状をふまえ考察する

研究方法

JAMDAC レセプトデータ (2005 年から 2014 年の約 2 億人の雇用保険データ) を用いて多発性硬化症患者を絞り込み、治療医療機関属性、有病率、治療内容などにつき解析を行った。また、高額薬剤への対応について国際比較を行い、日本の現状を考察した

(倫理面への配慮) 連結不可能匿名化されたレセプトデータを用いた。

研究結果

あらかじめ規定した定義に従い、494 名の多発性硬化症患者を同定した。有病率は 2011 年の 0.015% から 2014 年 0.018% と増加していた。平均年齢も 42.8 才から 43.4 才

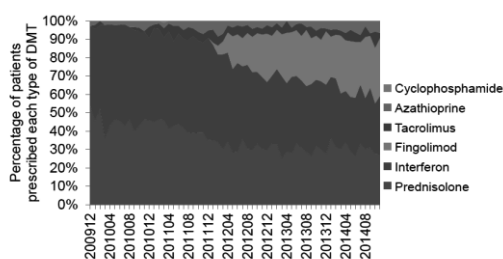
と上昇していたが、日本の年齢構成の変化を加味すると有意ではなかった。

Table 2: Prevalence rate of MS in each calendar year

	Calendar Year			
	2011	2012	2013	2014
Male	0.010%	0.011%	0.011%	0.012%
Female	0.020%	0.021%	0.022%	0.025%
Total	0.015%	0.015%	0.016%	0.018%
Female/Male	1.92	1.83	2.06	2.17
Mean Age	42.8	42.5	43.0	43.4

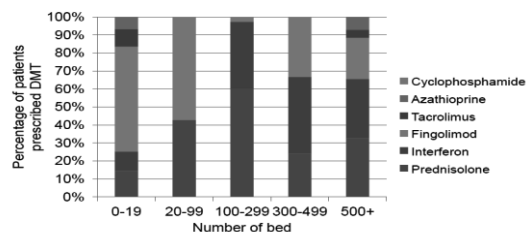
DMT の処方状況は 2011 年よりインターフェロンが減少し、フィンゴリモドが増加していることが確認できた。また、プレドニゾロンの処方割合が約 30% と多かった。

Fig 1. Percentage of prescribed DMT (Patients prescribed DMT = 100%)



DMT の処方および処方パターンは医療機

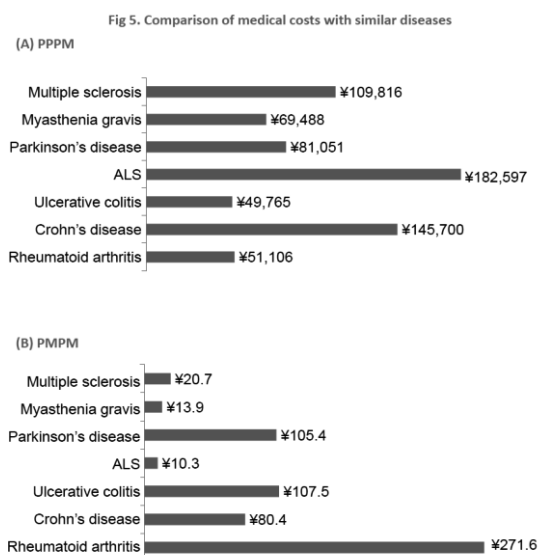
(B) 2014



1) 北里大学医学部附属新世紀医療開発センター横断的医療領域開発部門包括ケア全人医療学

関属性で異なっていた。診療所でよりフィンゴリモドの処方割合が高かった。

多発性硬化症患者一人当たり月平均医療費は 10 万円であったが、患者数が少ないことより、疾患単位で見ると他の難病に比較して少額の負担となっていた。



考 察

今回のデータベースの特徴から、高齢者の割合が少ないこと、抽出できた患者数が多くはないこと、全国からのデータとはいえ、このデータベースに参加しているという偏りはある可能性があること、などの影響がありえる。

高額薬品に対する対応は医療費増大抑制が叫ばれる中、ますます困難になっており、今回のオブジーボに対する対応を巡っても様々な意見がある。英国 NICE では保険診療とは別枠でがん基金を設け、最初の 2 年はこの基金を用いて市場に提供し、効果を判定した上で保険収載するかを判断している。ドイツでもまず保険償還するが、実績によりすぐに薬価見直し、切り下げが厳しく行われている。このように各国とも新薬に対するアクセスをできるだけ妨げず、

償還する工夫をしている。日本においては費用対効果制度の導入が以前から検討されていたが、なかなか導入にならなかった。平成 28 年より試行が開始され、ガイドラインができています。今のところオーファンは評価の対象外となっているため、多発性硬化症が指定難病である限り、費用対効果の分析対象には当面ならないと思われるが、高額医薬品によっては問題になることも考えられる。

結 論

MS 有病率が増加していること、DMT のシェアがここ数年で変化してきていることが確認できた。高額薬剤に対する対応は今後も検討が必要である。

謝 辞

レセプトデータを用いた研究は武田薬品工業株式会社 メディカルアフェアーズ部の協力で行った。本研究内容は第 57 回日本神経学会で報告した。

文 献

Ogino, M., Kawachi, I., Otake, K., Ohta, H., Otsuka, Y., Iwasaki, K., Hiroi, S. : Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. Clin Exp Neuroimmunol. 7:158-167,2016.

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

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松井 真	免疫性神経疾患のガイドラインにはどのようなものがあり、どう使うのがよいか	吉良潤一、辻省次	免疫性神経疾患 病態と治療のすべて	中山書店	東京	2016	460-466
Matasui M.	Multiple sclerosis: Diagnosis and treatment	Kusunoki S	Neuroimmunological Diseases	Springer Japan	Tokyo	2016	105-122
荻野美恵子	超高額な免疫療法はわが国の医療経済を破綻させるか	吉良潤一、辻省次	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて	中山書店	東京	2016	533-538
藤井敬之, 吉良潤一	各論：病態と治療. アトピー性脊髄炎, ホプキンス症候群.	吉良潤一、辻省次	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて	中山書店	東京	2016	259-263
松下拓也, 吉良潤一	多発性硬化症と視神経脊髄炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 塩川芳昭, 成田善孝, 辻貞俊	EBM に基づく脳神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて 第4版	メジカルレビュー社	東京都	2016	478-486
山崎亮, 吉良潤一	アトピー性脊髄炎	田村晃, 松谷雅生, 清水輝夫, 塩川芳昭, 成田善孝, 辻貞俊	EBM に基づく脳神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて 第4版.	メジカルレビュー社	東京都	2016	486-488
Kusunoki S.	Guillain-Barré syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment.	Kusunoki S	Neuroimmunological Diseases	Springer	Japan, Tokyo	2016	153-164
野村恭一	免疫グロブリン大量静注療法	吉良潤一、辻省次	アクチュアル脳・神経疾患の臨床 免疫性神経疾患 病態と治療のすべて	中山書店	東京	2016	173-182
Motomura M, Nakata R, Shiraishi H	Chapter 13 Treatment of Myasthenia Gravis After the 2014 Japanese Clinical Guideline	Susumu Kusunoki	Neuroimmunological Diseases	Springer	Japan	2016	211-222

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	36	609-612	2016
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	71	1142-1148	2016
Shimojima Y, Ikeda S, et al.	Hypertrophic pachymeningitis is a characteristic manifestation of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective study of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Int J Rheum Dis		Published online	2017
Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, et al.	Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis.	Eur J Neurol	23(3)	588-596	2016
Sakai W, Matsui N, Ishida M, et al.	Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly.	NeurologicalSci	2	17-20	2016
Nakane S, Furutani K, Harada M, et al.	Multimodal analysis based on high-field magnetic resonance and motor evoked potentials: A case report of multiple sclerosis.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	doi:10.1111/cen.12352		2016
Kamata M, Nakane S, Matsui N, et al.	Ocular myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: Two new cases and a systematic literature review.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	doi:10.1111/cen.12296		2016
Nishihara H, Shimizu F, Kitagawa T, Yamanaka N, Akada J, Kuramitsu Y, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, Nakamura K, Kanda T, Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki OS, Hiwataashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, Kira J.	Identification of galectin-3 as a possible antibody target for secondary progressive multiple sclerosis.	Multi Scler	DOI:10.1177/1352458516655217	[Epub ahead of print]	2016
Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Isobe N, Shimohama S, Watanabe M, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Yamasaki R, Kikuchi S, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium.	Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica.	Brain Pathol	In press		
	Latitude and HLA-DRB1* 04:05 independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis.	J Neuroinflammation	13	239	2016

Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, Kawamura N, Matsushita T, Yonekawa T, Hirotsu M, Murai H, Kira J.	A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	87	29-36	2016
Araki N, Misawa S, Shibuya K, Ota S, Oide T, Kawano A, Beppu M, Nakatani Y, <u>Kuwabara S</u>	POEMS syndrome and calciphylaxis: an unrecognized cause of abnormal small vessel calcification	Orphanet Journal of Rare Diseases	12	11:35	2016
Okuma H, Saito F, Mitsui J, Hara Y, Hatanaka Y, Ikeda M, Shimizu T, Matsumura K, <u>Shimizu J</u> , Tsuji S, Sonoo M	Tubular aggregate myopathy caused by a novel mutation in the cytoplasmic domain of STIM1	Neurol Genet	2	e50	2016
Kadoya M, Hida A, Hashimoto Maeda M, Taira K, Ikenaga C, Uchio N, Kubota A, Kaida K, Miwa Y, Kurasawa K, Shimada H, Sonoo M, Chiba A, Shio Y, Uesaka Y, Sakurai Y, Izumi T, Inoue M, Kwak S, Tsuji S, <u>Shimizu J</u>	Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody-positive myopathy.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	3	e290	2016
Hida A, Yamashita T, Hosono Y, Inoue M, Kaida K, Kadoya M, Miwa Y, Yajima N, Maezawa R, Arai S, Kurasawa K, Ito K, Shimada H, Iwanami T, Sonoo M, Hatanaka Y, Murayama S, Uchibori A, Chiba A, Aizawa H, Momoo T, Nakae Y, Sakurai Y, Shio Y, Hashida H, Yoshizawa T, Sakiyama Y, Oda A, Inoue K, Takeuchi S, Iwata NK, Date H, Masuda N, Mikata T, Motoyoshi Y, Uesaka Y, Maeda MH, Nakashima R, Tsuji S, Kwak S, Mimori T, <u>Shimizu J</u> , <u>Shimizu Y</u> , Kitagawa K	Anti-TIF1-gamma antibody and cancer-associated myositis: A clinicopathologic study	Neurology	87	299-308	2016
	Management of myasthenia gravis in pregnancy.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	7	199–204	2016
<u>Shimizu Y</u> , Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguchi R, Takahashi T, Misu T, Shimizu S, Aoki M, Kitagawa K.	Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder.	Mult Scler.	22	1413-1420	2016
Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, ...et al. <u>Suzuki N</u>	Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	87	1038-1044	2016

Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I.	Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1 (Letter).	Brain	139	e50	2016
Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, ...et al Suzuki N	HLA-DRB1 Alleles in immune-mediated necrotizing myopathy.	Neurology	87	1954-1955	2016
Liang WC, Uruha A, Suzuki S, ...et al. Suzuki N	Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies.	Rheumatology	56	287-293	2017
Kadoya A, Ogawa G, Kawakami S, et al.	The correlation between the change of distal motor latency of the median nerve and the abundant A-waves in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	87(4)	444-446	2016
Kamiya H, Kimura M, Hoshino S, et al.	Prognosis of severe carpal tunnel syndrome with absent compound muscle action potential.	Muscle Nerve	54(3)	427-431	2016
Hatanaka Y, Higashihara M, Chiba T, et al.	Utility of repetitive nerve stimulation test for ALS diagnosis.	Clin Neurophysiol	in print		2017
Misawa S, Sato Y, Katayama K, Nagashima K, Aoyagi R, Sekiguchi Y, Sobue G, Koike H, Yabe I, Sasaki H, Watanabe O, Takashima H, Nishizawa M, Kawachi I, Kusunoki S, Mitsui Y, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; Japanese POEMS Syndrome for Thalidomide (J-POST) Trial Study Group.	Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet Neurol	15(11)	1129-37	2016
Koike H, Ikeda S, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Misumi Y, Ando Y, Ikeda S, Katsuno M, Sobue G	Schwann cell and endothelial cell damage in transthyretin familial amyloid polyneuropathy.	Neurology	87(21)	2220-2229	2016
Kadoya M, Kaida K, Koike H, Takazaki H, Ogata H, Moriguchi K, Shimizu J, Nagata E, Takizawa S, Chiba A, Yamasaki R, Kira J, Sobue G, Ikekawa K	IgG4 anti-neurofascin155 antibodies in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Clinical significance and diagnostic utility of a conventional assay.	J Neuroimmunol.	301	16-22	2016
Koike H, Kadoya M, Kaida K, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira J, Katsuno M, Sobue G	Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.			2017

<u>Tanaka M</u> , Shikata Y, Kinoshita M, Inoue Y, Tanaka K, Saida T.	Neuromyelitis optica patient relapsed after 9 years with seroreversion of anti-aquaporin 4 antibodies.	Clin Exp Neuroimmunol	8	47-8	2017
<u>Tanaka M</u>	Practical tips for tacrolimus treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder.	Clin Exp Neuroimmunol	7	197-8	2016
<u>Tanaka M</u> , Yokoyama K	Comparison of nadir serum concentrations in the extended dosing therapy of natalizumab between American and Japanese multiple sclerosis patients.	Mult Scler J Exp Transl Clin	2	1-2	2016
<u>Tanaka M</u> , Tanaka K	Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders	J Neuroimmunol	298	16-8	2016
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y.	Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol	8	24-32	2017
Miyazaki Y, <u>Niino M</u> , et al.	Fingolimod suppresses bone resorption in female patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol	298	24-31	2016
Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, <u>Niino M</u> , et al.	Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	Mult Scler	22	1337-48	2016
Hokari M, Yokose ki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Oka moto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, <u>Kawachi I</u> .	Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica.	Annals of Neurology	79(4)	605-624	2016
Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, <u>Kira J</u> , Kusunoki S, Hara T	A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan	Neurology	87	2006-2015	2016

Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Nishiyama S, Tanaka S, Marignier R, Hyun JW, Oliveira LM, Reindl M, Seifert-Held T, Sepulveda M, Siritho S, Waters PJ, Kurosawa K, Akaishi T, Kuroda H, Misu T, Prayoonwiwat N, Berger T, Saiz A, Kim HJ, Nomura K, Callegaro D, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	Myelin injury without astrogliopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	1257-1259	2016
Akaishi T, Ichiro Nakashima, Takeshita T, Mugikura S, Sato DK, Takahashi T, Nishiyama S, Kurosawa K, Misu T, Nakazawa T, Aoki M, <u>Fujihara K</u>	Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica.	J Neuroimmunol	28-33	2016
Huang P, Takai Y, Kusano-Arai O, Ramadhanti J, Iwanari H, Miyauchi T, Sakihama T, Han JY, Aoki M, Hamakubo T, <u>Fujihara K</u> , Yasui M, Abe Y	The Binding Property of a Monoclonal Antibody Against the Extracellular Domains of Aquaporin-4 Directs Aquaporin-4 Toward Endocytosis.	Biochem Biophys Rep	77-83	2016
Higuchi O, Nakane S, Sakai W, Maeda Y, Niino M, Takahashi T, Fukazawa T, Kikuchi S, <u>Fujihara K</u> , Matuo H	Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO.	Neuro Neuroimmunol Neuroinflamm	3 (5) 263	2016
Oji S, Tanaka S, Kojima M, Fukaura H, Mori M, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Nomura K	Quotient of cerebrospinal fluid/serum immunoglobulin G as a predictive factor for non-responders to intravenous methylprednisolone therapy in patients with relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder: implication for early institution of plasmapheresis.	Clin Exp Neuroimmunol	7 272-280	2016
Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, Misu T, Kuroda H, Nishiyama S, Takahashi T, Sato S, Fujimori J, Higuchi J, Itoyama Y, Aoki M, <u>Fujihara K</u>	Impact of the Great East Japan Earthquake in 2011 on MS and NMO: a study in Sendai, Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry		2016
Pandit L, Sato DK, Mustafa S, Takahashi T, D'Cunha A, Malli C, Sudhir A, <u>Fujihara K</u>	Relapsing optic neuritis and isolated transverse myelitis are the predominant clinical phenotypes for patients with antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in India	Multiple Sclerosis Journal: Experimental, Translational and Clinical	2 1-5	2016
Pandit L, Sato DK, Mustafa S, Takahashi T, D'Cunha A, Malli C, Sudhir A, <u>Fujihara K</u>	Serological markers associated with neuromyelitis optica spectrum disorders in South India.	Ann Indian Acad Neurol	19 (4) 505-509	2016

Passos G, Sato D, Becker J, <u>Fujihara K</u>	Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications".	Mediators Inflamm	ID5314 541	11pages	2016
<u>Ochi H, Fujihara K</u>	Demyelinating diseases in Asia.	Curr Opin Neurol	29 (3)	222-228	2016
<u>Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T</u>	Neuromyelitis optica spectrum disorders.	Neuroimaging Clin N Am			
<u>Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Misu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K</u>	MOG-antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	4 (2)	322	2017
<u>Motomura M, Nakata R, Shiraishi H</u>	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Clinical and Experimental Neuroimmunology	7	238-245	2016
<u>渡邊 修</u>	Isaacs 症候群と Morvan 症候群	Modern Physician	36(7)	740-744	2016
<u>渡邊 修</u>	自己免疫性脳炎と認知症	Brain and Nerve	68 (4)	341-350	2016
<u>渡邊 修</u>	VGKC 複合体抗体関連連脳症とその周辺疾患	Brain and Nerve	68 (9)	1011-1023	2016