

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 26 年度～28 年度 総合研究報告書

研究代表者 松井 真

平成 29 年(2017)年 3 月

目 次

I. 総合研究報告

- 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
松井 真（金沢医科大学 神経内科）

II. 分担研究報告

1. 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 9
松井 真（金沢医科大学 神経内科）
2. 早期診断・治療方針確立を目指した免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床病態研究 12
池田 修一（信州大学附属病院 難病診療センター）
3. 多発性硬化症の医療費分析に関する研究 14
荻野 美恵子（北里大学 新世紀医療開発センター）
4. 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 16
梶 龍児（徳島大学 神経内科）
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 20
神田 隆（山口大学 神経内科）
6. 免疫性末梢・中枢神経疾患における臨床，画像，病理，遺伝学的特徴 22
吉良 潤一（九州大学 神経内科）
7. 免疫性神経疾患の認定基準、重症度分類、疫学調査などについての研究 35
楠 進（近畿大学 神経内科）
8. HAM 診断基準の改定 37
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）

9.	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・中枢末梢連合脱髄症・アイザック症候群の診断基準策定	42
	桑原 聡 (千葉大学 神経内科)	
10.	抗 HMGR 抗体陽性筋炎と抗 AChR 抗体陽性筋炎の病態に関する研究	47
	清水 潤 (東京大学 神経内科)	
11.	封入体筋炎の診断基準に関する研究	49
	清水 潤 (東京大学 神経内科)	
12.	日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討および中枢性炎症 性脱髄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に関する研究	52
	清水 優子 (東京女子医科大学 神経内科)	
13.	免疫介在性壊死性ミオパチーと自己抗体に関する研究	56
	鈴木 則宏 (慶應義塾大学 神経内科)	
14.	多発性硬化症・視神経脊髄炎における早期診断基準と重症度分類に有用なバイオマーカー の確立に関する研究	58
	竹内 英之 (横浜市立大学附属病院 神経内科・脳卒中科)	
15.	免疫性ニューロパチーとその関連疾患の診断に関する研究	59
	園生 雅弘 (帝京大学 神経内科)	
16.	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	62
	祖父江 元 (名古屋大学 医学系研究科)	
17.	日本人多発性硬化症/視神経脊髄炎関連疾患患者に適した治療法の開発に関する研究: intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリング	65
	田中 正美 (京都民医連中央病院)	
18.	多発性硬化症の治療選択バイオマーカーとしての Sema4A に関する研究	67
	中辻 裕司 (富山大学附属病院 神経内科)	

19. 多発性硬化症における高次脳機能障害及び疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究・・・	70
新野 正明 (北海道医療センター 臨床研究部)	
20. 視神経脊髄炎の前部視覚路障害における臨床・免疫・病理学的特徴の研究	74
河内 泉 (新潟大学 神経内科)	
21. 免疫性神経疾患における末梢血リンパ球サブセットの意義に関する研究	80
野村 恭一 (埼玉医科大学総合医療センター 神経内科)	
22. 小児後天性脱髄症候群の臨床像に関する研究	85
酒井 康成 (九州大学 小児科)	
23. MOG 抗体陽性神経疾患の臨床・病態に関する研究	87
藤原 一男 (福島県立医科大学 多発性硬化症治療学)	
24. 重症筋無力症・筋無力症候群および封入体筋炎の診断基準・重症度・疫学に関する研究・・・	91
松尾 秀徳 (長崎川棚医療センター)	
25. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索	93
横田 隆徳 (東京医科歯科大学 脳神経病態学)	
26. 「無症候性 AChR 抗体陽性患者とアセチルコリン受容体・主要免疫原性領域 (MIR) 抗体」 に関する研究	98
本村 政勝 (長崎総合科学大学 工学部医療工学コース)	
27. 免疫調節性糖脂質リガンド OCH の医師主導治験：バイオマーカーの変化に関する研究・・・	100
山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター 神経研究所)	
28. 重症筋無力症および関連疾患に関する研究	102
吉川 弘明 (金沢大学 保健管理センター)	
29. Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究	109
渡邊 修 (鹿児島大学 神経内科)	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	115

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

総合研究報告書

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・
治療アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者 松井 真 金沢医科大学医学部神経内科学 教授

【研究要旨】

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

研究分担者

池田修一 (H26-H28.12 信州大学医学部内科学、H28.12.15 より同附属病院難病診療センター)、荻野美恵子 (北里大学医学部附属新世紀医療開発センター)、梶 龍兒 (徳島大学大学院ヘルパケア・エイズ研究部臨床神経科学分野)、神田 隆 (山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学)、吉良潤一 (九州大学大学院医学研究院神経内科学分野)、楠 進 (近畿大学医学部神経内科)、久保田龍二 (鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター)、桑原 聡 (千葉大学大学院医学研究院神経内科)、清水 潤 (東京大学医学部附属病院神経内科)、清水優子 (東京女子医科大学神経内科)、鈴木則宏 (慶應義塾大学医学部神経内科)、H26 錫村明生から H27-28 竹内英之へ交代 (H27 名古屋大学環境医学研究所分子代謝医学分野、H28 横浜市立大学医学部神経内科)、園生雅弘 (帝京大学医学部神経内科)、祖父江元 (名古屋大学大学院医学系研究科神経変性・認知症制御研究部)、田中正美 (H26-27 国立病院機構宇多野病院神経内科、H28 京都民医連中央病院神経内科)、中辻裕司 (H26-H28.11 大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、H28.12 より富山大学附属病院神経内科)、新野正明 (国立病院機構北海道医療センター臨床研究部)、H26-27 西澤正豊から H28 河内 泉へ交代 (新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学)、野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター神経内科)、H26 原 寿郎から H27-28 酒井康成へ交代 (九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学)、藤原一男 (H26-H27.9 東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座、H27.10 より福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座)、松尾秀徳 (国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部)、

横田隆徳 (東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学)、本村政勝 (長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース)、山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター神経研究所)、吉川弘明 (金沢大学保健管理センター)、渡邊 修 (鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科老年病学)

研究協力者

犬塚 貴 (岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野)、海田賢一 (防衛医科大学校内科学講座3神経内科)、川合謙介 (自治医科大学医学部脳神経外科学) H28 より、川口直樹 (同和会神経研究所)、栗山長門 (京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学)、高 昌星 (信州大学医学部保健学科生体情報検査学)、郡山達男 (広島市立リハビリテーション病院)、斎田孝彦 (多発性硬化症治療研究所)、玉腰暁子 (北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生学分野)、千葉厚郎 (杏林大学医学部神経内科)、中村龍文 (長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科)、野村芳子 (野村芳子小児神経学クリニック)、武藤多津郎 (藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学)、山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門)、米田 誠 (福井県立大看護福祉学部)、大橋高志 (東京女子医科大学八千代医療センター神経内科) H27 より、田原将行 (国立病院機構宇多野病院臨床研究部) H27 より、中島一郎 (東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科) H27 より、横山和正 (順天堂大学医学部神経学) H27 より

A. 研究目的

本研究班での主たる目的は、難治性疾患克服研究

事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」で長年にわたって行われて来た研究のうち、多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMO)、重症筋無力症 (MG)、ギラン・バレー症候群 (GBS)、フィッシャー症候群 (FS)、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)、クロウ・深瀬症候群、HTLV-1関連脊髄炎 (HAM) の8主要疾患について、早期診断基準の策定、重症度分類や予後判定基準を客観的に示すことにより、個々の患者の社会的ニーズに応じた医療行為や社会資源の効率的な利用に寄与すること、さらには治療アルゴリズムを確立することによって標準的な治療水準を高めるとともに、個々の患者の病態に応じた治療手段を選択することができるような医療体制の構築を目指すことになった。また、アトピー性脊髄炎、自己免疫性脳炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎、肥厚性硬膜炎、神経ベーチェット病、中枢末梢連合脱髄症、抗AQP4抗体陽性視神経炎、アイザックス症候群、封入体筋炎や炎症性筋疾患、スティッフパーソン症候群などにも研究対象を広げ、早期診断基準、重症度分類、治療アルゴリズムの確立を目指した。

B. 研究方法

(倫理面への配慮)

本班では疫学的研究を中心とするが、早期診断や重症度分類に必要なバイオマーカーの測定を行なうプロジェクトが存在する。疾患毎の全国調査は3年間の計画には入っていないため中央事務局としての倫理申請は行なわず、個々の疫学研究は、研究者の所属する施設の倫理規定に従って行なわれた。一方、バイオマーカーの測定等については、患者の臨床検査結果や試料を使用するすべての臨床研究において、各施設の倫理委員会の承

認後に十分なインフォームドコンセントを得て行なわれた。なお、動物実験や遺伝子関連の研究は対象としておらず、この面での倫理的問題は存在しない。

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

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

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

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

診断基準の改定が行われた。

D. 考察

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

E. 結論

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

F. 研究発表

分担研究者ごとに後述する。

G. 知的所有権の取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に関する研究

研究代表者： 松井 真

所属施設名： 金沢医科大学医学部神経内科学

研究要旨

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

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

A.研究目的

神経免疫疾患の早期診断・治療の意義や、その結果得られる予後や QOL の改善等を社会に広く発信することを目的として、多発性硬化症 (MS)・視神経脊髄炎 (NMO)、重症筋無力症 (MG)、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP)、多巣性運動ニューロパチー (MMN)、クロー・深瀬症候群、アトピー性脊髄炎、ビッカーstaff脳幹脳炎、アイザックス症候群について、エビデンスレベルの高い研究成果を取り入れた早期診断基準を策定し、客観的指標に基づいた重症度分類を作成して追跡調査を行い、治療効果を評価して治療アルゴリズムを完成する。

その他、個々の疾患の診療に貢献し得る疫学研究

を行い、各疾患の診療ガイドラインの策定を目指す。

B.研究方法

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

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

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

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

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

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

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

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

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

D. 考察

難病である神経免疫疾患の診断基準や重症度分類

の策定が本班の重要な使命であるが、この一見デスクワーク中心の研究は、ウェットラボから得られた研究成果に基づいた深い科学的洞察力と十分な臨床経験が土台になって初めて、意義のある、社会的な公正性を備えたものを完成させることができるものと考えられた。

E. 結論

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

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

F. 研究発表

1) 国内

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

そのうち主なもの

論文発表

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

学会発表

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

会学術大会、神戸、2016

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

2) 海外

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

そのうち主なもの 論文発表

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

学会発表

なし

G. 知的所有権の出願・取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

早期診断・治療方針確立を目指した免疫介在性肥厚性硬膜炎の臨床病態研究

分担研究者： 池田 修一¹⁾ (共同研究者： 下島 恭弘²⁾)

所属施設名：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

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するとともに、免疫学的研究を行った。対象は、悪性腫瘍・感染症の関与が除外された肥厚性硬膜炎 (HP) 患者 18 名。半数以上が ANCA 関連血管炎 (AAV) もしくは IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) を基礎疾患とし、12 名が HP 関連症候を初発としていた。AAV と診断された 8 名すべてが多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) に分類され、HP を合併しない AAV 患者群に比して有意に GPA の割合が高い背景が示された。基礎疾患の如何に関わらず、頭痛は最も多い関連症状であった。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おり、髄液細胞数および髄液蛋白量と正の相関を示した。HP は AAV や IgG4-RD 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、免疫介在性 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) の基礎疾患として ANCA 関連血管炎 (AAV) や IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) はよく知られているが、特発性 HP の頻度も少なくはない。本研究では、適切な治療導入に結びつく HP の病態解明を目的として、免疫介在性 HP 患者の臨床背景を調査すると共に、病態に関与する免疫学的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。AAV 患者は、HP を合併しない AAV 患者 32 名とも比較を行った。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、髄液の B cell-activating factor belonging to the TNF family (BAFF)

を測定し、HP 患者との比較を行った。

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 (GPA) 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。HP 合併 AAV 患者と HP 非合併 AAV 患者の比較では、HP 患者の GPA 分類頻度、副鼻腔病変の合併頻度は有意に高い傾向であった ($P < 0.005$)。頭痛は 77.8% と HP 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。HP 患者では MS および NIND 患者に比して有意に髄液 BAFF の発現亢進を認めた ($P < 0.005$)。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。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。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。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。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表	3 件
原著論文による発表	2 件
レビューによる発表	1 件
そのうち主なもの	
発表論文	

1. 岸田大, 池田修一. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎と肥厚性硬膜炎. 神経内科 2012;76:439-45
2. 阿部隆太, 吉田拓弘, 中川道隆, 田澤浩一, 柿

澤幸成, 池田修一. 左上肢からの Jacksonian march で発症した限局性肥厚性硬膜炎の 1 例. 信州医誌 2014;62:99-104

3. 下島恭弘. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎～その疫学的・免疫学的背景～. Neuroinfection 2016;21:59-67

学会発表

1. 岸田大, 吉田拓弘, 田澤浩一, 福島和広, 松田正之, 池田修一: ANCA 陽性肥厚性硬膜炎の臨床的検討. 日本神経学会総会, 東京, 2013
2. 下島恭弘. ANCA 関連血管炎と肥厚性硬膜炎～その疫学的・免疫学的背景～. 神経感染症学会総会, 長野, 2015
3. 牛山哲, 大橋信彦, 木下朋美, 宮崎大吾, 下島恭弘, 関島良樹, 池田修一. 肥厚性硬膜炎を合併した再発性多発軟骨炎の 1 例. 日本内科学会信越地方会, 新潟, 2016

2) 国外

口頭発表 1 件

原著論文による発表 2 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Shimojima Y, Kishida D, Hineno A, Yazaki M, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis is a characteristic manifestation of granulomatosis with polyangiitis: A retrospective study of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. Int J Rheum Dis 2017 [in press]
2. Ushiyama S, Kinoshita T, Shimojima Y, Ohashi N, Kishida D, Miyazaki D, Nakamura K, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis as an early manifestation of relapsing polychondritis: case report and review of the literature. Case Rep Neurol 2016;8:211-7

学会発表

1. Shimojima Y, Kishida D, Hineno A, Yazaki M, Sekijima Y, Ikeda S. Hypertrophic pachymeningitis in a population with anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a retrospective study in a single Japanese institution. ACR/ARHP annual meeting, Washington DC, USA, 2016

G. 知的財産権の出願・登録情報

該当するものなし

多発性硬化症の医療費分析に関する研究

分担研究者：荻野美恵子

所属施設名：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

研究要旨

ビッグデータを用いて多発性硬化症（MS）の治療動向を検討した。データベース毎の特徴を把握して結果を解釈することが重要であった。MS 一人当たりの月平均医療費は 10 万円であったが患者数が少ないことより他の難病に比して少額の負担となっていた。

A.研究目的

日本全体の多発性硬化症（MS）の治療動向を推定する方法論を検討し、ビッグデータを用いて治療実態を把握する。

B.研究方法

レセプトデータを用いて治療実態を把握するために方法論につき現在利用可能なデータベース（DB）の特徴と問題点を分析し、応用可能性につき検討した。それを踏まえて実際の DB を用いて解析した。

（倫理面への配慮）

匿名化されたレセプトデータを用いていた研究であり倫理的問題はない。

C.研究結果

レセプト DB を用いた分析は多数例の解析ができる点で希少疾患の医療費分析には適しているが、多くのデータは臨床情報との連動が困難なため、診断の確からしさや治療効果については分析に工夫が必要であった。特定疾患登録患者に限った過去の DB と比較し検証し MS を絞りこむアルゴリズムを作成した。

そのうえで 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）を用いて検討したところ、494 名の多発性硬化症患者を同定し、有病率の増加を確認した。

また、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る

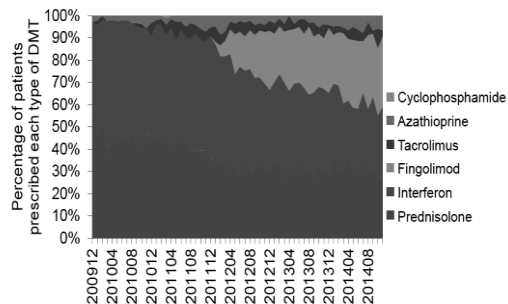
こと、NMO は極力排除し他にもかかわらずプレドニゾロンの処方割合は約 30% と高かった。DMT の処方割合および処方パターンは医療機関属性により異なっていたが、診療所ではよりフィンゴリモドの処方割合が高かった。

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、疾患単位でみると他の難病に比較して少額の負担となっていた。

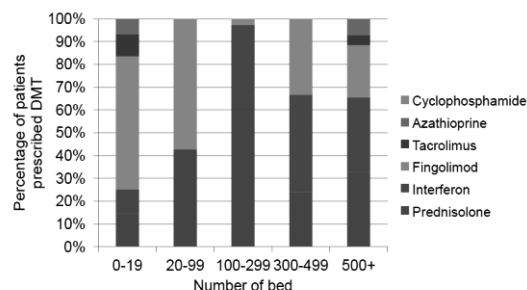
Table 2: Prevalence rate of MS in each calendar year

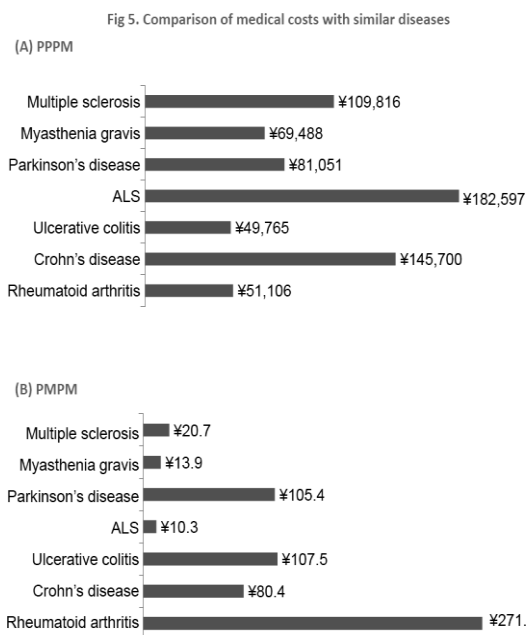
	Calendar Year			
	2011	2012	2013	2014
Male	0.010%	0.011%	0.011%	0.012%
Female	0.020%	0.021%	0.022%	0.025%
Total	0.015%	0.015%	0.016%	0.018%
Female/Male	1.92	1.83	2.06	2.17
Mean Age	42.8	42.5	43.0	43.4

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



(B) 2014





D. 考察

DBを用いるときにはDBごとの特徴を考察し、結果を解釈する必要がある。例えば今回用いたJAMDACデータは高齢者割合が少ないため、発症の高齢化を検証するには不向きであった。しかし、一度に多数例の地域の偏りのないデータを解析できることは日本全体の治療動向を把握するには有用である。このような解析を通してガイドラインの順守状況なども検証できる。今後高額治療薬が多くなることが予想されており、このような研究の重要性が増すと思われる。

E. 結論

ビッグデータを用いることで日本全体のMSの治療動向が把握できた。

F. 研究発表

1) 国内

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

そのうち主なもの 論文発表

1. 荻野美恵子：難治性免疫性神経疾患における高額薬剤の使用について～包括医療にお

いて負のインセンティブが働いているか？～. 北里医学, 44:7-12, 2014..

2. 荻野美恵子：レセプトから見た地域による神経疾患治療のばらつき. 神経治療学 32 : 400-403,2015.

学会発表

1. 荻野美恵子：「国際化・創薬関連シンポジウム 2」神経治療の unmet medical needs その解決法を探る レセプトから見た地域による神経疾患治療のばらつきの分析. 第 32 回日本神経治療学会総会, 名古屋. 神経治療学 (0916-8443)31 巻 5 号 Page610(2014.09)
2. 荻野美恵子、河内泉、大竹一嘉、太田浩之、大塚裕次郎、岩崎宏介、廣居伸蔵. レセプトデータを活用した我が国の多発性硬化症の治療実態及び医療費分析. ワークショップ(B) 第 27 回日本神経免疫学会学術集会 2015.9.15 日本神経免疫学会機関誌 Vol.20 No.1 2015 p86

2) 海外

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

そのうち主なもの 論文発表

1. 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.

学会発表

1. Mieko Ogino¹, Aki Shiozawa², Hiroyuki Ohta³, Shuichi Okamoto³, Shinzo Hiroi³, Kazuyoshi Otake³, Tomomi Takeshima⁴, Kosuke Iwasaki⁴, Izumi Kawachi⁵. Prevalence and Patient Characteristics of Multiple Sclerosis (MS) in Japan. ISPOR 7th Asia-Pacific Conference. Singapore, Singapore, 2016.

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

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

分担研究者： 梶 龍兒

所属施設名： 徳島大学神経内科

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たい。

A.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 はときに致死的になることもあり、診断基準と治療アルゴリズムの確立が急務である。今回我々は、自験例の調査とともに、SPS の診断基準、病型分類、重症度を作成した。

B.研究方法

まず、当施設で経験した SPS 6 例について、臨床像を検討した。次に、診断基準、病型分類、重症度分類を作成した。

(倫理面への配慮)

全国二次調査の開始に先立ち、徳島大学病院倫理委員会の承認を得ることとする。

C.研究結果

自験例の検討：

男性 1 例と女性 5 例。平均発症年齢は 49 歳。病型分類では、古典型 SPS2 例、限局型 SPS3 例、脳幹症状随伴型 SPS1 例。すべて抗 GAD 抗体陽性 (抗体価 11500-95600 U/ml)。半数に 1 型糖尿病を合併した。

治療はステロイド、免疫抑制剤、血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注療法 (IVIg)、抗痙攣剤が投与されていた。その後、1 例が死亡、4 例が治療前後で modified Rankin Scale (mRS) に変化なく、1 例で改善 (mRS 5→2) を認めた。

診断基準・病型分類・重症度分類：

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。

D.考察

女性に多い点や平均発症年齢は既報告と類似していた (文献 1)。自験例では最重症期に血液浄化療法を行い、その後ステロイド、免疫抑制剤に加え、IVIg を併用している症例のみ、障害スケールが長期的に改善しており、複合的な免疫療法が予後を改善させる可能性がある。

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。

E.結論

SPS の診断基準、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

F. 研究発表

1) 国内

- 口頭発表 (5) 件
- 原著論文による発表 (5) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. 松井尚子、中根俊成、梶 龍兒

特集：免疫性・炎症性神経疾患-病態解明から疾患

修飾薬開発まで ステイフパーソン症候群

Modern Physician 2016;36(7):745-747

2. 松井尚子、梶 龍兒

特集：免疫性神経疾患

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、多巣性運動ニューロパチー診療ガイドライン 2013 の要点

日本臨床 2015;73(7):419-421

3. 松井尚子、宮城愛、古川貴大

特集：免疫性神経疾患

多巣性運動ニューロパチー(MMN)の疫学・症状と神経症候・発症機序

日本臨床 2015;73(7):422-426

4. 松井尚子、古川貴大、梶 龍兒

多巣性運動ニューロパチー(MMN) 病態と検査所見

GBSとCIDP-診療 New Standards

Clinical Neuroscience 2014;32(3):324-326

学会発表

1. 武内俊明、松井尚子、古川貴大、中根俊成、

西田喜彦、梶 龍兒

ステイフパーソン症候群の臨床像と治療の検討

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

2. 宮崎由道、松井尚子、梶 龍兒

免疫性ニューロパチーにおけるIVIg前後の血清IgG値の変動

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

3. 松井尚子、野寺裕之、高松直子、寺澤由佳、

森敦子、島谷佳光、大崎裕亮、丸山サラデーニ恵子、

和泉唯信、梶 龍兒

下腿三頭筋におけるエコー輝度の解離は封入体筋炎に特徴的である

第 57 回日本神経学会学術大会、神戸、2016

4. 古川貴大、松井尚子、宮城愛、野寺裕之、藤田浩司、和泉唯信、清水文崇、宮本勝一、高橋幸利、神田隆、楠 進、梶 龍兒

MMN のサイトカイン・ケモカインプロフィール

第 56 回日本神経学会学術大会、新潟、2015

2) 海外

- 口頭発表 (2) 件
- 原著論文による発表 (7) 件
- それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nakane S, Furutani K, Harada M, Urushihara R, Matsui N, Izumi Y, Kaji R.

Multimodal analysis based on high-field magnetic resonance and motor evoked potentials: A case report of multiple sclerosis.

Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 doi: 10. 11 11/cen3.12352

2. Kamata M, Nakane S, Matsui N, Higuchi O, Sakai W, Fujita K, Izumi Y, Matsuo H, Kaji R.

Ocular myasthenia gravis with anti-muscle-specific tyrosine kinase antibodies: Two new cases and a systematic literature review.

Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 doi: 10. 11 11/cen3.12296

3. Nodera H, Takamatsu N, Matsui N, Mori A, Terasawa Y, Shimatani Y, Osaki Y, Maruyama K, Izumi Y, Kaji R.

Intramuscular dissociation of echogenicity in the triceps surae characterizes sporadic inclusion body myositis.

Eur J Neurol, 2016; 23(3): 588-596

4. Sakai W, Matsui N, Ishida M, Furukawa T, Miyazaki Y, Fujita K, Miyamoto R, Yamamoto N, Sako W, Sato K, Kondo K, Nishida Y, Mitsui T, Izumi Y, Kaji R.

Late-onset myasthenia gravis is predisposed to

become generalized in the elderly.
eNeurologicalSci, 2016;2:17-20

5. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy.

Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation 2015; 2(5): e138 doi:10.1212/NXI.000000000000138.

6. Miyashiro A, Matsui N, Shimatani Y, Nodera H, Izumi Y, Kuwabara S, Baba M, Komori T, Sonoo M, Mezaki T, Kawamata J, Hitomi T, Imai T, Kohara N, Arimura K, Hashimoto S, Arisawa K, Kusunoki S, Kaji R.

Are multifocal motor neuropathy patients underdiagnosed? An epidemiological survey in Japan.

Muscle Nerve 2014; 49(3): 357-61.

7. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Miyashiro A, Nodera H, Izumi Y, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Kaji R.

Increased proinflammatory cytokines in sera of patients with multifocal motor neuropathy.

J Neurol Sci 2014; 346(1-2):75-79.

doi: 10.1016/j.jns.2014.07.059.

学会発表

1. Furukawa T, Matsui N, Fujita K, Nodera H, Shimizu F, Miyamoto K, Takahashi Y, Kanda T, Kusunoki S, Izumi Y, Kaji R.

CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy.

1st Congress of the European Academy of Neurology Berlin, Germany, 2015

2. Matsui N, Kaji R.

Increased number of Hassall's corpuscles in myasthenia gravis patients with thymic hyperplasia.

The 66th American Academy of Neurology Annual Meeting

Philadelphia, USA, 2014

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

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 龍兒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

A.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。

B.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ピ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。

C. 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。

D. 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。

E. 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。

F. 研究発表

(1)国内

- 口頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (0) 件
- それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

(2)海外

- 口頭発表 (0) 件
- 原著論文による発表 (0) 件
- それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

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

免疫性末梢・中枢神経疾患における臨床、画像、病理、遺伝学的特徴

分担研究者： 氏名 吉良潤一

所属施設名： 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の診断・重症度基準を作成し MS 診療ガイドラインの基準とした。また MS/NMO の臨床個人調査票の改定について神経免疫学会に対して提言を行った。NMO の脊髄病巣の病理学的、神経画像的検討により NMO の脊髄病変では中心部および後角、後索が障害されやすく、病変進展に虚血の関与が考えられることを示した。また病理学的に MS・NMO の病巣では GLUT3 や MCT4 を介した栄養供給や排出機構の障害を見出した。MS の重症度、髄液所見異常、頭部病巣に *HLA-DRB1*04:05* 及び地誌的な関連があることを明らかにした。また欧米白人と日本人 MS の頭部 MRI 所見の比較により小脳病巣は日本人で少なく、欧米白人と同様に脳容積、白質容積、皮質及び深部灰白質容積と重症度に負の関連を認めた。3D-double inversion recovery 法により日本人 MS 患者における皮質病巣が重症度に関連し、*HLA-DRB1*04:05* 保有者では皮質病巣が少ないことを明らかにした。アトピー性脊髄炎の臨床個人調査票案を提言した。中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination, CCPD) の全国臨床疫学調査を行い、その疫学的特徴を報告した。

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO), アトピー性脊髄炎といった中枢神経系脱髄性疾患の診断基準、及び臨床個人調査票を作成し、疾患の疫学的特徴を把握する基準を確立する。

日本人 MS, NMO の臨床的・画像的特徴を明らかにし、病理学的所見からその病態を考察する。

中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination, CCPD) の全国臨床疫学調査を行い、その臨床的特徴を明らかにする。

B. 研究方法

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

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 MS/NMO 等の領域担当班員を中心にして、診断基準と重症度分類を作成し、臨床調査個人表

のデータを集計して問題点を解析し、診断基準と重症度分類の改定を行う。

2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

①MS/NMO ワーキンググループ内でメールにて意見を集約し、神経免疫班事務局へ提出することとした。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的な検査として、欧米で最近用いられている Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis (BICAMS) の日本語版を導入する。このバッテリーは 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、全体でも約15分で施行可能といわれている。③アトピー性脊髄炎実用化研究班内で検討を行い、神経免疫班事務局へ臨床調査個人票案を提出することとした。

3. 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究

● 神経画像的検討

脊髄 MRI が 3 テスラで撮影され、3 椎体以上の脊髄病巣を有し、脊髄での再発が 3 回以内である条件を満たした NMO7 例(Wingerchuck らによる改訂 NMO 診断基準を満たす)、NMO 関連疾患(NMO spectrum disorder, NMOSD)9 例を合わせた 16 例(15 例が抗 AQP4 抗体陽性)と抗 AQP4 抗体陰性が確認された多発性硬化症の 15 例を対象とした。脊髄 MRIT2 強調画像横断像でもっとも脊髄を占拠する病変を対象として、灰白質と白質を 6 つの領域(後角, 前角, 中心部, 後索, 前索, 側索)に分けて病変分布を評価した。

● 神経病理学的検討

NMO の剖検 10 例 (9 例は Wingerchuck らによる 1999 年の NMO 診断基準を満たし、残り 1 例は改訂 NMO 診断基準を満たす)、NMOSD1 例を用いた。NMO1 例のみ抗 AQP4 抗体が測定され陽性が確認された。脊髄病変 50 か所を抽出し、アストロサイトマーカーとして AQP4 と GFAP, ミエリンマーカーとして, Klüver-Barrera 染色と MBP 免疫染色を施行した。マクロファージマーカーとして CD68 免疫染色を施行した。当施設からの先行研究で 11 例のうち 6 例 (抗 AQP4 抗体陽性 1 例を含む) は脱髄病巣で AQP4 染色性が低下もしくは消失 (preferential AQP4 loss 群), 5 例は脱髄病巣で AQP4 染色性が比較的保持 (preserved AQP4 群) されていることが判明しており、2 群に分けて病変分布を比較検討した。

4. 日本人 MS における緯度及び HLA による臨床像の違い

北海道 (北緯 42°-45°) と南日本 (北緯 33°-35°) より、MS 患者 434 人 (北海道 247 人, 南日本 187 人) と健常者 394 人 (北海道 159 人, 南日本 235

人) を対象として集め、日本の南北の MS の臨床像を比較した。また、HLA-DRB1, -DPB1 アレルの頻度を調べ、疾患感受性アレルが臨床像に与える影響についても検討した。

5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MS6 例, NMO3 例, 亜急性期脳梗塞 1 例, 細菌性髄膜炎 1 例, 筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 4 例, 遺伝性痙性対麻痺 (SPG2) 1 例, 進行性多巣性白質脳症 (PML) 1 例, 重症筋無力症 (MG) 1 例を用い、HE 染色, KB 染色に加え GLUT1, GLUT3, GLUT5 および MCT1, MCT2, MCT4 の免疫染色を施行した。比較のため、アストロサイト指標として AQP4, GFAP, Cx43, オリゴデンドロサイト/ミエリン指標として MBP, MOG, MAG, Nogo-A の免疫染色を施行した。APP の免疫染色により障害軸索の評価を施行した。

6. 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

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。

7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

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。

8. CCPDの全国疫学調査

CCPDの暫定的な診断基準を①MRI上明らかなT2高信号病巣を脳もしくは脊髄にみとめる、あるいは視神経にMRIまたはVEPで異常をみとめる、②末梢神経伝導検査で脱髄に合致する所見をみとめる、③原因疾患が明らかでないことと定め、2007年から2011年の間に医療機関を受診した症例を対象に、神経内科専門医および小児神経専門医が在籍する1332施設に対し調査を実施した。一次調査の回収率は50.3%（671施設）であり、41施設で57症例を確認した。詳細な臨床情報を確認するためのアンケート形式の二次調査は38施設（92.7%）で54症例（94.7%）回収した。神経伝導速度の適格基準を少なくとも2つの末梢神経において、脱髄を示唆する所見をみとめる症例と定め、その基準を満たさないなどの、不適格例14例を除外し、最終的に40症例で臨床像の検討を行った。

（倫理面への配慮）

いずれの研究も九州大学での倫理審査による審査にて研究施行が認可され、書面による同意を得た。全国調査については研究についての内容、連絡先についてウェブサイトを通じて告知した。

C. 研究結果

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

班から厚労省へ今年度提出した診断基準・重症度分類を以下に示す。

診断基準

1. 多発性硬化症 MS (Multiple Sclerosis)

2010年改訂McDonald基準を一部改変した。

A) 再発寛解型MSの診断

下記の1)あるいは2)を満たすこととする。

- 1) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位(VEP)による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。
- 2) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

MRIによる空間的多発の証明：4つのMSに典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄）のうち少なくとも2つの領域にT2病変が1個以上ある（造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。）

MRIによる時間的多発の証明：無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する（いつの時点でもよい）。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後（いつの時点でもよい）に新たに出現した症候性または無症候性のT2病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作（再発、増悪）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候（現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい）であ

り、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし診断には、他の疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）が疑われる場合には上記2）は適用しない。

B) 一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行（過去あるいは前向きを観察で判断する）及び以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。1）と2）のMRI所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

- 1) 脳に空間的多発の証拠がある(MSに特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に1個以上のT2病変がある)
- 2) 脊髄に空間的多発の証拠がある（脊髄に2個以上のT2病変がある）
- 3) 髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいはIgGインデックスの上昇)

ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

2. 視神経脊髄炎 NMO (Neuromyelitis Optica)

NMOの診断基準として2006年のWingerchukらの基準に拠った。

Definite NMO の診断基準 (Wingerchuk ら, 2006)

- 視神経炎
- 急性脊髄炎

3つの支持基準のうち少なくとも2つ

1. 3椎体以上に及ぶ連続的な脊髄MRI病変

2. MSのための脳MRIの基準(*)を満たさない

3. NMO-IgG (AQP4抗体) 陽性

*脳MRI基準はPatyの基準(4個以上の病変、あるいは3個の病変がありそのうち1個は脳室周囲にある)とする

しかしAQP4抗体陽性症例には、上記のWingerchukの基準を満たす視神経炎と横断性脊髄炎の両者を有する症例だけではなく、視神経炎あるいは脊髄炎のいずれか一方のみを呈する症例もある。また種々の症候性あるいは無症候性脳病変を呈することもまれではない。そこでAQP4抗体陽性で急性炎症性中枢性病変をともなう場合は、他の疾患が除外されれば、NMOの範疇(NMO Spectrum Disorders, NMOSD)に加える。NMOではオリゴクローナルIgGバンドはしばしば陰性である。

NMOの再発の定義はMSに準ずる。

3. Baló病(パロー同心円硬化症)

病理またはMRIにて同心円状病巣が確認できるものをいう。

重症度分類

重症者としては、Kurtzkeの総合障害度(EDSS)の評価基準>EDSS4.5以上を対象とする。なお、視力障害に関しては、日本眼科学会の網膜色素変性症の重症度分類(下記)のII、III、IV度の者を対象とする。

I度: 矯正視力0.7以上, かつ視野狭窄なし

II度: 矯正視力0.7以上, 視野狭窄あり

III度: 矯正視力0.7未満, 0.2以上

IV度: 矯正視力0.2未満

(注: 矯正視力, 視野ともに, 良好な方の眼の測定値を用いる。)

高次脳機能障害は、神経心理学的簡易反復検査法(Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests: BRB-N)などのバッテリーを用いた研究から、注意・集中・情報処理を中心とした障害が認

められることが指摘されている。ただ、BRB-Nは、検査時間や物品の関係から、日々の臨床の現場で使用するには困難であることが予想される。また、BRB-Nを用いた結果においても、現時点では高次脳機能障害の重症者の判定に関しては、確立したものがない。

2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

①多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の新規用に対して10件、更新用に対して6件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMSの日本語版のvalidationを行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定である。③アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作成し、神経免疫班事務局へ提出した。

3. 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究

● 神経画像的検討

抗AQP4抗体陽性症例の脊髄水平断面での病巣分布は、前角 7/15 (46.7%)、中心部 14/15 (93.3%)、後角 14/15 (93.3%)、前索 3/15 (20.0%)、側索 8/15 (53.3%)、後索 12/15 (80.0%)であった。抗AQP4抗体陰性症例では前角 7/16(43.8%)、中心部 13/16 (81.3%)、後角 13/16 (81.3%)、前索 3/16 (18.8%)、側索 9/16 (56.3%)、後索 15/16 (93.8%)であった。特徴的な所見として、灰白質に沿ったT2高信号がH-shape様が1/31 (3.2%)、Linear (一側灰白質のみ)が2/31 (6.5%)、Snake-eye様 (両側前角)が4/31 (13%)で認め、すべてが抗AQP4抗体陽性症例であった。また白質髄膜側の辺縁が保たれた脊髄横断性病変 (holocord lesion with spared peripheral rim)を2/31 (6.5%)で認め

た。

● 神経病理学的検討

Preferential AQP4 loss群では前角 13/27 (48.1%)、中心部 12/27 (63.0%)、後角 15/27 (55.6%)、前索 13/27 (48.1%)、側索 17/27 (63.0%)、後索 17/27(63.0%)であった。Preserved AQP4群では前角 7/23(30.4%)、中心部 8/23(34.7%)、後角 8/23 (34.7%)、前索 9/23 (39.1%)、側索 15/23 (65.2%)、後索 14/23 (60.8%)であった。特徴的な所見として、GFAPやAQP4染色で白質の孤立性血管周囲性病変が4/11例 (36.3%)、白質髄膜直下が保たれた脊髄横断性病変 (spared peripheral white matter rim)を3/11例 (27.2%)で認めた。一方、孤立性血管周囲性病変は灰白質では確認できなかった。

4. 日本人MSにおける緯度及びHLAによる臨床像の違い

HLA-DRB1*04:05、DRB1*15:01がMSに対し疾患感受性を示した。DRB1*04:05は両地域で共通してMSの疾患感受性アレルであった。DPB1は疾患感受性との関連を認めなかった。北海道のMSはBarkhof基準を満たす脳MRI病巣や髄液IgG異常を呈する率が高く欧米型のMS病型を呈する一方、南日本のMSはMS Severity Score (MSSS)が高値でより重症な傾向を認めた。DRB1*04:05をもつMS患者では発症年齢が若く、Barkhof基準を満たすような脳MRI病巣や髄液IgG異常を呈する率が低く軽症なMSが多かった。多変量解析でもBarkhof基準を満たす脳病巣、髄液IgG異常に対して、緯度は正の、DRB1*04:05は負の強い相関を示した。また、MSSSに対しては緯度・DRB1*04:05ともに負の強い相関を示した。

5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MG 症例を正常発現コントロールとして、GLUT1 と MCT1 は血管内皮細胞に広く発現が確認された。MCT2 と GLUT3 は神経細胞や軸索に認められた。MCT4 は、アストロサイトに発現を認め、血管周囲足突起や軟膜にも広く分布していた。GLUT5 はミクログリアに染色性がみとめられた。

脳梗塞病巣では、血管内皮の GLUT1, MCT1 は著明に低下し、病巣内の障害軸索の一部で GLUT3 発現は亢進していた。MCT4 は病巣内で発現低下し、周囲の反応性アストロサイトで染色性が認められた。病巣内マクロファージや、辺縁部の活性化ミクログリアは GLUT5 を強く発現していた。PML の脱髄病巣では MCT1, GLUT1 は保持されており、反応性アストロサイトでは GFAP, Cx43, AQP4, MCT4 は全て発現亢進していた。血管周囲のアストロサイト足突起は一部で退縮し、MCT4 の染色性も低下していた。

MS の急性期脱髄病巣においては、perivascular cuff を顕著に認める血管においても GLUT1 や MCT1 の発現は保持されていた。一方、血管周囲のアストロサイト足突起における MCT4 の発現は低下していた。GLUT3 は急性期～慢性期にかけて広汎に発現低下している病巣をみとめた。また、GLUT3 は障害軸索の一部で染色性が強調されており、APP の染色パターンに類似していた。GLUT5 は、病巣内および病巣辺縁部の活性化ミクログリア/マクロファージで強い染色性が認められた。NMO では、高度に変性したアストロサイトをみとめる急性期病巣で MCT4 は染色されず、MCT1 や GLUT1 は保持されていた。また、NMO 急性期病巣では APP で顕著に染色される軸索断裂や末端軸索腫大と考えられる所見を高率にみとめ、GLUT3 や MCT2 は一部で発現亢進していた。

6. 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

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。

7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

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)。

8. CCPDの全国疫学調査

平均発症年齢は 31.7±14.1 歳と比較的若年発症であった。性差については男性 11 例, 女性 29 例と女性優位であった。初発症状は中枢神経症状, 末梢神経症状, 同時または連続発症は, それぞれ 39.5%, 39.5%, 21%であった。MSのMcDonald診断基準, EFNS/PNSガイドラインによるCIDPのdefinite criteriaを満たす症例はそれぞれ 67.5%, 87.5%であった。神経症候については何らかの筋力低下, 感覚障害を90%以上でみとめ, 視力低下を47.5%にみとめた。そのほか病的反射は47%, 膀胱直腸障害は44%にみとめた。呼吸障害は3例にみられた。検査所見についてはHbA1cはいずれの症例でも正常範囲内であり, 抗核抗体, 抗SS-A抗体, 抗SS-B抗体, ANCA関連抗体, 抗AQP4抗体など代表的な自己抗体の陽性率はいずれも低かった。抗neurofascin 155抗体陽性率は11例中5例で陽性であった。髄液蛋白は82.5%で上昇し蛋白細胞解離を57.5%にみとめた。一方, 髄液中のオリゴクローナルIgGバンドの陽性率, IgG index上昇をみとめる症例は7.4%, 18.5%と低値であった。MRI上, 大脳病変, 脊髄病変それぞれ75%にみとめた。VEP異常は21例中15例にみとめた。治療は一般的にステロイドパルス療法, ステロイド内服および, 大量免疫グロブリン静注療法が施行され, それぞれ83.3%, 75.0%, 66.7%の治療効果を示した。また症例数は8例と限られていたものの, 血漿交換も有効率は87.5% (7/8) と高い効果を示した。一方, インターフェロンβ (IFN-β) の再発予防効果は10%と低く, 3例はむしろ増悪していた。症状のピーク時のHughes functional scale gradeと寛解期のスコアを比較すると, 多くの症例で治療後に運動機能の改善をみとめていた。続いてサブ解析として中枢神経障害と末梢神経障

害の発症に時間的な隔たりが存在する分散発症型 (n = 30) と同時発症型 (n = 8) の二群に分け両群を比較した。臨床経過は, 同時発症群で单相性の割合が多く (75.0% vs. 10.3%, p=0.0008), 分散発症型では再発寛解型が多くみられた (65.5% vs. 12.5%, p=0.0140)。臨床症状については, 視力障害を有する症例は分散発症型が有意に多かった (63.3% vs. 0%, p=0.0015)。一方で呼吸障害まで呈したのはいずれも同時発症群であった。画像所見では, 同時発症群で大脳において3 cm以上の病変をみとめる割合が高く, 3例にみられた長大な脊髄病変もいずれも同時発症群であった。VEPは視力低下を反映して, 時間分散型において異常所見が出やすい傾向にあった (82.4% vs. 25.0%, p=0.0526)。重症度については同時発症群でよりピーク時の重症度が高い一方で, 治療後の変化も大きく治療反応性は良好であった。

D. 考察

1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

今後, 診断基準と重症度分類は, 神経免疫学会に提出し, その承認を得る予定である。また, 高次脳機能障害についての重症度分類においては, 日本人患者において臨床現場で評価するのに適切な検査法を確立し, その評価を行ったうえで重症者の基準を決定する予定である。また小児MSに関しては, 原寿郎班員を中心に別途診断のフロー等が決定される予定である。いずれにおいても, 今後臨床調査個人表の記載事項を収集し, 診断基準と重症度分類が適切であるかを検証する予定である。

2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人

票は、新規・更新ともに診断基準を満たしているか、重症度基準を満たしているかの書類判定が適切に行われるに必要な項目が網羅されている必要がある。それを満たす限り、できるだけ記載する医師の負担が大きくなるよう配慮することも望まれる。また、前向きに経過を観察し記録が集積されることで、多数例での大まかな病状の進行の状況が把握されることが期待される。今後は、患者にとって社会生活継続上の大きな障壁となる高次脳機能障害について、日常臨床で信頼性のある簡易な検査法が定着し、その評価成績が重症度基準や臨床調査個人票に適切に反映されることが強く望まれる。これにより日本人での脱髄性疾患の全体像の把握が可能なデータベースとなることが期待される。今後も適宜、診断基準の改訂にあわせて臨床調査個人票を改訂していくことが不可欠である。アトピー性脊髄炎に関しては、現行の診断基準に適合する形で、記載が負担にならないような臨床調査個人票を作成できた。今後、新たなバイオマーカーなどを適宜盛り込んで改訂していくことが望まれる。

3. 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究

灰白質では、後角や中心部は抗 AQP4 抗体陽性例と preferential AQP4 loss 群で障害されやすく、おおむね AQP4 の発現分布に従うことが示唆された。白質では後索や側索が前索に比べ障害されやすく、孤立性血管周囲性病変の分布によっていることが推測された。孤立性血管周囲性病変は白質のみに観察され、初期病変をみている可能性がある。髄膜直下の白質が保たれた脊髄横断性病変を画像的・病理学的に見出したが、これは前脊髄動脈の虚血性病変分布と類似していた。NMO/NMOSD の病態においては、EAAT2 脱落によるグルタミン酸毒性や、connexin 脱落によるグリア細胞間連絡障害が報告されているが、今回、

虚血性機序も病変進展に寄与している可能性が形態学的に示唆された。

4. 日本人 MS における緯度及び HLA による臨床像の違い

南日本と北海道の MS を比較すると、南日本の MS は MRI 脳病巣が少なく、髄液 IgG 異常も少なく、SPMS の割合も低いにも関わらず、重症度が高いという結果であった。高緯度地方の方が MS の有病率が高いにも関わらず、MS の重症度が低いという同様の現象は、ニュージーランドの全国調査でも認められており、何らかの緯度と関連する環境因子がこれら緯度による重症度の違いを生んでいる可能性がある。DRB1*04:05 を持つ MS では脳病巣や髄液異常を呈する割合が低く、MS の障害度も低かった。脳 MRI 病巣が多ければ MS はより重症になり、髄液 IgG 異常があれば MS の障害度が高いと報告されており、これらが HLA による重症度の違いに影響を及ぼしている可能性も示唆された。

5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MS や NMO 病巣では、炎症細胞浸潤が顕著な血管でも GLUT1 や MCT1 は保持されていたが、一方で軸索の GLUT3 やアストロサイトの MCT4 は発現低下が認められ、栄養供給や排出機構が障害されている可能性が推測された。NMO でも早期から著明な軸索障害が生じており、その病理所見は MS と類似していることは病態機序を考える上で興味深い知見と思われた。

6. 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

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病

巢数が少なく、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、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。

7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

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。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 白質病巣が少ない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。

8. CCPD の全国疫学調査

平均年齢は比較的若年であった点は CIDP よりも MS に類似しているが、オリゴクローナル IgG バンド陽性率や IgG index 上昇の割合が低い点は MS としては非典型的であった。また、本研究で CCPD 症例ではインターフェロン β の再発予防効果は乏しいことが明らかとなった。以上のような臨床情報、検査データからは CIDP や MS とは異なる病態生理が存在することが示唆される。一方で暫定診断基準では前述のように多くの症例が MS や CIDP の診断基準を満たすため、MS や CIDP の診断する際に CCPD の可能性を考慮する必要がある。特に IFN- β を使用する際には注意が必要であると考えられた。

また本研究により同時発症型は単相性でかつ重症度が高いことが示された。上記のように、同時発症型と分散発症型は異なる臨床症状を呈する可能性があり、2 つの亜型として分けて捉えるべきなのかもしれない。

E. 結論

MS/NMO の診断基準および重症度分類を作成し、3 学会合同の MS 診療ガイドライン作成委員会で協力してガイドライン第 3 版の作成を進めていく。多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の改訂について検討し、臨床調査個人票の新規用に対して 10 件、更新用に対して 6 件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。また、高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMS の日本語版の validation を行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定とした。アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作成し、神経免疫班事務局へ提出した。

NMO/NMOSD の脊髄病変の分布、画像的、病

理学的特徴を明らかにし、そのパターンから虚血の影響が考えられた。MS, NMO の病理学的検討から脱髄性疾患では急性期から GLUT や MCT の発現パターンの変化が生じており、グリア細胞を介した軸索までの栄養供給機構が障害されている可能性が考えられた。

日本人 MS の臨床像・検査所見は、緯度や HLA アレルの影響を受け、日本人と欧米人と頭部 MRI の比較では日本人患者の方が 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の関連が示唆された。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された。一方日本人 MS 患者の皮質病巣は、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* は皮質内病巣の出現を抑制することを明らかにした。

全国疫学調査から CCPD は従来の脱髄性疾患とは異なる特徴を有しており、独立した疾患の可能性が示された。また中枢および末梢神経症状が同時もしくは連続的に顕在化した疾患群と、間隔をあけて顕在化した疾患群は、臨床像が異なることがなることから、2 つの亜型として分類すべきかもしれない。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (12) 件

原著論文による発表 (2) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (23) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F,

Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S: Association of cognitive impairment with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 328-335, 2014.

2. Song ZY*, Nakamura Y*, Yamasaki R, Kawano Y, Shinoda K, Guzalliyai M, Masaki K, Yamaguchi H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell subset characterization in multiple sclerosis in remission phase correlate with annualized relapse rates. *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 346-352, 2016. *both contributed equally to this work.

学会発表

1. 緒方英紀, 松瀬大, 松下拓也, 河村信利, 山崎亮, 楠進, 吉良潤一. 中枢・末梢連合脱髄症 (CCPD) における全国臨床疫学調査成績と抗 neurofascin (NF) 抗体陽性率の検討. 第 111 回日本内科学会講演会. 2014.4.11-13. 東京.
2. Masaki K, Suzuki SO, Yamasaki R, Une H, Watanabe M, Sato S, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Lactate Transporters in Demyelinating Disorders. 第 55 回日本神経学会学術大会. 2014.5.21-24. 福岡.
3. 脱髄性疾患における Connexin 43 脱落は病態の急速な進行および distal oligodendrogliopathy 型脱髄と関連する. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2014.6.6. 東京.
4. Kira J. Early disruption of the glial syncytium via connexins and energy transporters in demyelinating disorders. 第 37 回日本神経科学大会. 2014.9.11-13. 神奈川.
5. Masaki K, Suzuki SO, Yamasaki R, Watanabe M, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Lactate Transporters in

Demyelinating Disorders. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会. 2014.9.29-10.1. 奈良.

6. Nakamura Y, Sato S, Niino M, Matsushita T, Yoshimura S, Isobe N, Kikuchi S, Kira J. Multiple Sclerosis Susceptibility and Disease Outcome according to the Latitude. 第56回日本神経学会学術大会. 2015.5.20-23. 新潟.
7. 眞崎勝久, 鈴木諭, 林田翔太郎, 宇根隼人, 渡邊充, 松下拓也, 山崎亮, 岩城徹, 吉良潤一. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討. 2015.5.20-23. 新潟.
8. 林田翔太郎, 眞崎勝久, 鈴木諭, 米川智, 松下拓也, 山崎亮, 岩城徹, 吉良潤一. 視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究. 第56回日本神経学会学術大会. 2015.5.20~5.23. 新潟.
9. 山崎亮, 緒方英紀, 河村信利, 吉良潤一. 抗Neurofascin 抗体関連自己免疫性脱髄疾患としての combined central and peripheral demyelination (CCPD). 第26回日本末梢神経学会. 2015.9.18-19. 長野.
10. 中村優理, 佐藤眞也, 新野正明, 松下拓也, 宮崎雄生, 菊地誠志, 吉良潤一, Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 日本人多発性硬化症における臨床像の緯度及びHLAによる違い. 第27回日本神経免疫学会学術集会. 2015.9.15-16. 岐阜.
11. 篠田紘司, 松下拓也, 中村優理, 眞崎勝久, 樋渡昭雄, 吉良潤一. 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. 第28回日本神経免疫学会学術集会. 2016. 9.29. 長崎.
12. 中村優理, Laura Gaetano, 松下拓也, Till Sprenger, Ernst-Wilhelm Radue, Lorena Bauer, Jens Wuerfel, 齋田孝彦, Ludwig Kappos, 吉良潤一. 日本人 MS 患者と欧米人 MS 患者の頭部

MRI 画像所見の違い. 第28回日本神経免疫学会学術集会. 2016. 9.29. 長崎.

(2) 海外発表

口頭発表 (11) 件
原著論文による発表 (7) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology 2014; 14:3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
2. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. PLoS ONE 2014 Apr 15; 9(4): e95367.
3. Niino M*, Sato S*, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Matsushita T, Isobe N, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Shimohama S, Kikuchi S, Kira J. Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 21: 1112-20, 2015. *both contributed equally to this work.
4. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki OS, Hiwatashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, Kira J. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. Brain Pathol (in press).

5. 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, Kira J, Kusunoki S, Hara T. A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan. *Neurology* 87(19):2006-2015. 2016.
6. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niwa M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Osobe N, Shimohama S, Watanabe M, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Yamasaki R, Kikuchi S, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Latitude and HLA-DRBI* 04:05 independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*: 13(1):239, 2016.
7. 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.
4. Yamasaki R, Ogata H, N Kawamura N, Kira J. Combined Central and Peripheral Demyelination (CCPD): clinical features and immune mechanisms. *East Asia Neurology Forum* 2015. 2015.4.4. Daegu, Korea.
5. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Kira J. A Combined Neuroimaging and Neuropathological Study for Spinal Cord Lesions of Neuromyelitis Optica: with Special Reference to Lesion Distribution and Extension Patterns. 2015 Annual meeting of American Academy of Neurology. 2015.4.23. Washington, DC, USA.
6. Kira J. Demyelinating Disease in Asians: Mechanism and Treatment. National Congress PERDOSSI (The Indonesia's Neurologist Association) VIII, Makassar 2015 From Basic to Clinical Aspect of Neurology. 2015.8.8. Indonesia.

学会発表

1. Kira J. "Westernization" of Multiple Sclerosis in Japan: Genetic and Environmental Backgrounds Underlying the Rapid Changes in Epidemiological and Clinical Features of Multiple Sclerosis in Japanese. DFG-JSPS Symposium Shared Pathway in CNS Disorders. 2014.6.30-7.2. Munich, German.
2. Masaki K, Suzuki SO, Watanabe M, Sato S, Matsushita T, Suzuki M, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Monocarboxylate Transporters in Multiple Sclerosis. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2014.9.10-13. Boston, USA.
3. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Isobe N, Shimohama S, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Kikuchi S, Kira J. Multiple Sclerosis Susceptibility/Resistance and Clinical Manifestations are Determined by HLA-DRB1 Alleles and Latitude in Japanese Patients. PACTRIMS 2014. 2014.11.6-8. Taipei, Taiwan.
7. Masaki K, Suzuki OS, Hayashida S, Watanabe M, Suzuki M, Matsushita T, Yamasaki R, Iwaki T and Kira J. Extensive loss of astrocytic monocarboxylate transporter 4 in active lesions of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. ECTRIMS 2015. 2015.10.9. Barcelona, Spain.
8. Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Anna A, Sprenger T, Radue EW, Bauer L, Amann M, Saida T, Kappos L, Kira J. Differences and similarities in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis and their impact on disability progression. 8th PACTRIMS. 2015.11.18. Seoul, Korea.

9. Niino M, Sato S, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Matsushita T, Nakamura Y, Isobe N, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Shimohama S, Takahashi E, Kikuchi S, Kira J. Latitude and HLA-DRB1 Alleles Affect Emergence of CSF IgG Abnormalities in MS. 8th PACTRIMS. 2015.11.21. Seoul, Korea.
10. Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Altermatt A, Sprenger T, Radue EW, Bauer L, Amann M, Würfel J, Saida T, Kappos L, Kira JI. Differences in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2016.9.14-17. London, UK.
11. Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Hiwatashi A, Kira JI. Detection of cortical lesions by 3D-double inversion recovery imaging in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2016.9.14-17. London, UK.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし.

2. 実用新案登録

なし.

3. その他

なし.

分担研究者： 楠 進

所属施設名： 近畿大学医学部神経内科

研究要旨

ビッカースタッフ脳幹脳炎(BBE)について、認定基準、重症度分類を検討し、また視神経脊髄炎(NMO)の全国調査から視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD(抗 AQP4 抗体陽性)を抽出してその臨床的特徴を検討した。BBE の認定基準は 2012 年の厚生労働省研究班の調査で用いた基準にもとづき作成した。重症度分類は、modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸の評価スケールを用いた。視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD 群は、ほぼ全員が女性で地域別には南日本で有病率が高かった。同群は、臨床再発回数が少なく、SLE の合併が多く、大脳病変や脳幹病変が多く、日常生活動作が保たれていることが特徴的であった。

A.研究目的

2015 年に指定難病となったビッカースタッフ脳幹脳炎(BBE)の診断基準、重症度分類を検討した。

視神経病変や脊髄病変を認めないが抗 AQP4 抗体が陽性の患者群について、その特徴を検討した。

B.研究方法

BBE については、厚生労働省研究班(研究代表者 神田隆山口大学教授)による疫学調査が行われたが、その際に用いられた診断基準(Koga M, Kusunoki S, Kaida K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1210-1215)に基づいて認定基準を作成した。

視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD (抗 AQP4 抗体陽性)については、2012 年に行われた NMO 全国臨床疫学調査の第二次調査で回収された調査票から基本情報を得た。

(倫理面への配慮)

診断基準や重症度分類の作成については、倫理面の問題はないと考えられた。NMO の疫学調査は近畿大学医学部倫理委員会に諮り、承認を得て実施されたが、今回はそこで得られたデータを解析したものである。

C.研究結果

BBE の認定基準は上記の診断基準の Definite あるいは Probable とした。重症度基準は modified Rankin Scale、食事・栄養、呼吸の各々の評価スケールを用

いて、いずれかが3以上を対象とすることとした。また臨床個人調査票も、認定基準の各項目を判定できる形とした。

視神経病変や脊髄病変を認めないが抗 AQP4 抗体が陽性の患者群はほぼ全員が女性であった。同群は、平均発症年齢は NMOSD 全体と差がなかったが、平均罹病期間は 6.1 年であり NMOSD 全体の 9.8 年と比べて短かった。地域別には、NMOSD 全体と同様に南日本で有病率が高かった(北日本 0.15、南日本 0.35)。臨床再発回数が少ないこと、SLE の合併が多いこと、大脳病変や脳幹病変が多いこと、日常生活動作が保たれていることなどが特徴として挙げられた。

D.考察

BBE は Definite と Probable、あるいは GQ1b 抗体陽性と陰性で病態が異なる可能性がある。今後詳細な検討を行い、わが国発のエビデンスを得て、ガイドライン作成につなげる必要があると考えられる。

視神経病変や脊髄病変を認めない抗 AQP4 抗体陽性の患者群は、他と異なった病態をもつのか、罹病期間が短く今後の経過中に視神経や脊髄の病変が出現するのか、追跡して確認する必要がある。

E.結論

BBE の難病認定基準、重症度分類を作成した。視神経病変や脊髄病変を認めない抗 AQP4 抗体陽性の患者群は罹病期間が短いため、今後の経過を確認する必要がある。

F.研究発表

(1)国内

口頭発表 (74)件

原著論文による発表 (6)件

それ以外(レビュー等)による発表 (53)件

そのうち主なもの

発表論文

1. 楠 進。免疫性ニューロパチーの病態と治療の最前線。日本内科学会雑誌 2014; 103: 2105-2110
2. 桑原基、楠 進。Bickerstaff 脳幹脳炎。医学のあゆみ 2015; 255: 536-538
3. 楠 進。免疫性神経疾患研究の歴史と展望。日本臨牀 73(Suppl 7): 5-12, 2015

学会発表

1. 楠 進。免疫性末梢神経障害。第 57 回日本神経学会学術大会 (2016 年 5 月 18 日~21 日、神戸)
2. 宮本勝一、玉腰暁子、吉良潤一、藤原一男、松井真、栗山長門、楠 進。視神経炎と脊髄炎を認めない NMOSD の臨床的特徴~全国臨床疫学調査結果より。第 57 回日本神経学会学術集会 (2016 年 5 月 18 日~21 日、神戸)
3. 楠 進。神経免疫疾患研究の進歩。第 34 回日本神経治療学会総会(2016 年 11 月 3 日~5 日、米子)

(2)海外発表

口頭発表 (17)件

原著論文による発表 (36)件

それ以外(レビュー等)による発表 (6)件

そのうち主なもの

発表論文

1. Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K, the Japanese

GBS Study Group. A multicenter prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86: 110-114

2. Hamada Y, Hirano M, Kuwahara M, Samukawa M, Takada K, Morise J, Yabuno K, Oka S, Kusunoki S. Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy: Possible clinical relevance. Neurosci Res 2015; 91: 63-68.
3. Kuwahara M, Samukawa M, Ikeda T, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y, Kusunoki S. Characterization of the neurological diseases associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection and anti-glycolipid antibodies. J Neurol 2017 264:467-475

学会発表

1. Kusunoki S, Kuwahara M, Hamada Y, Morikawa M, Ueno R, Samukawa M, Mitsui Y. Neuropathy with anti-MAG/SGPG-negative IgM M-proteins: Clinical and serological features. Meeting of the Peripheral Nerve Society, Quebec City, Canada, June 27-July 2, 2015.
2. Kusunoki S, Kuwahara M, Hamada Y, Morikawa M, Ueno R, Samukawa M, Mitsui Y. Clinical and serological investigation of IgM paraproteinemic neuropathies without anti-MAG antibody activities. XXII World Congress of Neurology, Santiago, Chile, Oct 31-Nov 5, 2015
3. Kusunoki S, Kuwahara M, Samukawa M, Morikawa M, Ueno R, Hamada Y. Antiglycolipid antibodies in neurological diseases subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection. 141st Annual Meeting of American Neurological Association, Baltimore, USA, Oct 16-18, 2016

G.知的所有権の取得状況

なし

HAM 診断基準の改定

分担研究者：久保田龍二

所属施設名：鹿児島大学大学院医歯学総合研究科難治ウイルス病態制御研究センター

研究要旨

HAM の診断基準は、現在までに WHO、1987 年厚生省研究班、Belem、特定疾患個人調査票のもの 4 つがあり、それぞれ一長一短である。国内では主に 1987 年の厚生省研究班による診断基準が使用されてきた。その後多くの臨床知見が蓄積され、HAM 診断基準の改定が必要となった。われわれは、全国の HAM 研究者および専門家でワーキンググループを組織し、診断基準の改定を行った。主要な変更点は、1) 急性に進行する HAM 症例が存在することを追加した。2) 発症初期には痙性麻痺はあるが排尿障害を伴わない例があることを考慮し、主要項目を変更した。HAM は平成 26 年より特定疾患に認定されたが、この改定 HAM 診断基準を特定疾患個人調査票申請書の診断基準と整合性を持たせるため、改定診断基準による特定疾患個人調査票の変更を提言した。

A. 研究目的

HAM は 1986 年に我が国で発見された。1987 年の厚生省研究班により HAM の診断基準が提唱され、HAM の診療に利用されてきた。しかしながら、現在までの間 HAM の経過やバイオマーカーについての新知見が追加されたことや、HAM の発見当初あまり強調されなかった、急性に進行する HAM 患者が少なからず存在することが明らかになってきた。HAM の診断基準に関して世界に WHO、Belem、厚生省研究班および、特定疾患個人調査票の 4 つのものがあるがそれぞれ一長一短があり、よりの確で簡便であり実臨床で用いやすいものが必要と考えられた。また、特定疾患個人調査票における診断基準との整合性を図る必要があった。これらの点を考慮した HAM 診断基準の改定が必要と指摘されてきた。

本研究では、厚生労働省の難治性疾患等政策研究事業「HAM 及び HTLV-1 関連希

少難治性炎症性疾患の実態調査に基づく診療指針作成と診療基盤の構築をめざした政策研究」班との共同作業として、全国の HAM 研究者や診療専門家で、ワーキンググループを組織し、討議を重ね改定作業を行った。

B. 研究方法

全国の HAM 研究者や診療の専門家によってワーキンググループを組織した。以下はそのメンバーである。

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教授）、出雲周二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター前教授）、児玉大介（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター特任研究員）、齊藤峰輝（川崎医科大学微生物学教授）、高嶋 博（鹿児島大学神経内科・老年病学教授）、竹之内徳博（関西医科大学微生物学准教授）、中川正法

(京都府立医科大学附属北部医療センター一病院長)、中村龍文(長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科教授)、法化図陽一(大分県立病院神経内科部長)、松浦英治(鹿児島大学神経内科・老年病学講師)、松尾朋博(長崎大学病院泌尿器科・腎移植外科助教)、松崎敏男(大勝病院神経内科部長)、山野嘉久(聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター教授)(敬称略)。

HAM 診療マニュアル初版を底本として、まず問題点を抽出し、HAM 診断基準について主にメーリングリストで討議をおこなった。HAM は希少性疾患であるがゆえに、疫学や治療法に関する患者群の規模は小さく、また論文数は限られておりエビデンスレベルは高いとはいえない。それゆえ、必ずしもエビデンスレベルの高い知見に限らず、日々診療に当たる第一線の神経内科医師の経験に基づいた情報を多く採用した。

(倫理面への配慮)

本研究は、今まで報告されてきた論文、および各神経内科医の経験にもとづくため、HAM 患者個人が同定されるような情報は含んでいない。

C. 研究結果

1. HAM 診断基準の改定

特定疾患個人調査票の HAM 診断基準をもとに、以下の点を検討し改定した。

ア) 急速に進行する HAM 症例について

HAM 診断基準の主要項目に「緩徐進行性でかつ対称性の錐体路障害所見が前景に立つ脊髄症」とあるが、近年の研究で、数週間から数ヶ月で急速に進行する

症例が 2 割ほど存在することが明らかになってきており、この定義では急速に進行する HAM の患者を診断することができない。それゆえ、急速に進行する例があることを記載する必要がでてきた。

この事項に関しては、診断の参考となる事項の「通常、緩徐進行性の経過をとる」を、「通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある」に変更した。

イ) 膀胱直腸症状を認めない HAM 症例について

特定疾患個人調査票の診断基準では、「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」が主要項目となっており、膀胱直腸障害を伴わない HAM 患者は HAM と診断できない。膀胱直腸障害は最終的には HAM 患者の約 93% に認められる。一方、初発症状として、歩行障害は 65%、膀胱直腸障害は 33% と報告されている。これらのデータより HAM 患者の少なくとも約 3 割が初期には膀胱直腸障害を示さないと考えられる。従って現行の膀胱直腸障害を必須項目に入れると、初期の HAM 患者の約 3 割を診断することができない。それゆえ、膀胱直腸障害を必須項目から削除する必要ができた。

この事項に関しては、診断基準の主要項目 1 の「膀胱直腸障害を伴う両下肢の痙性麻痺」から膀胱直腸障害を削除し、「両下肢の痙性麻痺」のみとした。これに合わせ、診断の参考となる事項の「膀胱直腸障害が初発症状のこともある」を「膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状のこともある」に変更した。

上記の変更を加え、HAM の新しい診

断基準として「HAM 診療マニュアル第 2 版」に記載した。診療マニュアルは平成 28 年 3 月に発行し、全国の主要病院に配布した。また、本マニュアルを HTLV-1 情報サービスホームページよりダウンロード出来るようにした。

2. 特定疾患個人調査票の変更の提言

上記、新しい HAM 診断基準を HAM の特定疾患個人調査票での診断に反映させ整合性をえるため、指定難病の審議会に以下の新診断基準の提言を行った。

特定疾患書類（特定疾患個人調査票）申請用の診断基準の変更案：

<診断基準>

<HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) の診断ガイドライン>

主要項目（診断基準）

下記の 1~3 を全て満たすものを HAM と診断する。

1. 両下肢の痙性麻痺
2. 抗 HTLV-1 抗体が血清および髄液で陽性
3. 他の脊髄疾患を除外できる

（遺伝性痙性脊髄麻痺、他の脊髄炎、圧迫性脊髄障害、脊髄腫瘍、多発性硬化症、視神経脊髄炎、亜急性連合性脊髄変性症、脊髄小脳変性症、スモンなど）

診断の参考となる事項

- ・通常、緩徐進行性の経過をとるが、数週間から数ヶ月で急速に進行する例がある。
- ・感覚障害は軽度で、しびれ感や痛みなど自覚的な症状が主体となる。
- ・膀胱直腸障害をしばしば伴い、初発症状

のこともある。

- ・下半身の発汗障害、インポテンツなどの自律神経障害をしばしば伴う。
- ・神経症状・徴候は対称性で、左右差はあっても軽度にとどまる。
- ・上肢の障害は通常みられないか軽微にとどまるが、しばしば深部腱反射は亢進し、病的反射が陽性である。

D. 考察

本研究において近年の臨床知見を取り入れた HAM 診断基準の改定を行った。新診断基準により、急速に進行するため、または初期に膀胱直腸障害を伴わないため診断が先送りとなっていた HAM 患者さんも診断できることになり、早期に適切な治療が受けられるようになると考えられる。また、新 HAM 診断基準は特定疾患個人調査票の診断基準と一部合わないところがあるため、指定難病の審議会に診断基準の変更申請を提出した。受理されれば整合性が図られるものと考えられる。

HAM は希少性難治性疾患であるがゆえに、エビデンスが少ないことが現状である。今後も詳細な臨床データの蓄積が必要である。

E. 結論

全国の HAM の専門家と共同して、HAM 診断基準の改定を行い、特定疾患個人調査票の診断基準変更を提言した。

F. 研究発表

- 1) 国内
口頭発表 20 件

原著論文による発表 0 件
それ以外（レビューなど）の発表 1 件

そのうち主なもの

論文発表
該当なし。

学会発表

1. 久保田龍二、松崎敏男、高嶋 博、出雲周二：HAM における HTLV-1 HBZ 特異的 CTL の検出。第 55 回日本神経学会学術大会。福岡、2014
2. 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：マイクロアレイ解析による HAM 末梢血 HTLV-1 感染細胞特異的細胞表面分子の探索。第 56 回日本神経学会学術大会。新潟、2015
3. 久保田龍二、高嶋 博、出雲周二：Gene expression profile of activated HTLV-1-infected cells from HAM patients。第 57 回日本神経学会学術大会。神戸、2016

2)海外

口頭発表 2 件
原著論文による発表 5 件
それ以外（レビューなど）の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Nozuma S, Matsuura E, Matsuzaki T, Watanabe O, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Familial clusters of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. PLoS One. 9(5):e86144, 2014.

2. Matsuura E, Kubota R, Tanaka Y, Takashima H, Izumo S: Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cords of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. J Neuropath Exp Neurol.74(1): 2-14, 2015.
3. Matsuura E, Nozuma S, Tashiro Y, Kubota R, Izumo S, Takashima H. HTLV-1 associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP): A comparative study to identify factors that influence disease progression. J Neurol Sci. 371:112-116, 2016.

学会発表

1. Kodama D, Kubota R, Matsuzaki T, Takashima H, Izumo S: HTLV-1 infected CD4+ T cells of HAM/TSP patients are susceptible to tunicamycin-induced endoplasmic reticulum stress. 17th International Conference on Human Retrovirology: HTLV & Related Viruses, Martinique, France, 2015
2. Matsuura E, Nozuma S, Kubota R, Izumo S, Takashima H: Analysis of the association between the sex and disease courses of 132 consequent patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). 17th International Conference on Human Retrovirology:

HTLV & Related Viruses, Martinique,
France, 2015

G. 知的財産権の出願・登録状況
該当なし。

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・中枢末梢連合脱髄症・アイザック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⁵⁾

研究要旨

POEMS 症候群、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、国内推定患者数が 100～300 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なった。POEMS 症候群については自験 98 例および疾患コントロール 63 例（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は 100%、特異度は 98%であり、今後の診療に推奨できる。中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群については暫定診断基準を提唱した。

A. 研究目的

POEMS 症候群（クロー・深瀬症候群）、中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群は、いずれも国内推定患者数が 100～350 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、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

統計学的な解析は行なわれていない。また、治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。

中枢末梢連合脱髄症は、中枢神経と末梢神経の双方に脱髄を生じる自己免疫疾患であり、抗 neurofascin 抗体の上昇が報告されている。現時点では中枢末梢連合脱髄症調査研究班による診断基準（平成 24 年）があり、これを元に診断基準の策定を行なう。

アイザック症候群は末梢神経軸索の過剰興奮により筋痙攣・硬直をきたす疾患であり、これらの所見を中核とした診断基準の策定を行なう。

B. 研究方法

1. 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。診断基準は同症候群患者 98 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

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

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。

2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の疾患概要、診断基準

文献を収集するとともに、過去の研究班による報告⁹⁾を考へて作成した。

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。

C. 結果

1. POEMS 症候群の診断基準

表 1 に新規に策定したクロウ・フカセ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、「probable」の階層診断には少なくとも 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%、92%、100%であった。すなわち 8%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 92%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 8%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。

2. 中枢末梢連合脱髄症、アイザック症候群の暫定診断基準

中枢末梢連合脱髄症の診断基準を表 2 に示す。必須項目として(1)中枢神経の脱髄が MRI あるいは誘発電位で示されること、(2)末梢神経の脱髄所見は神経伝導検査で電気診断基準を満たすものであること、(3)中枢・末梢神経を侵す多疾患が除外されることとした。アイザック症候群の診断基準を表 3 に示す。これらの診断基準については今後症例の蓄積による検証が必要であると思われる。

D. 考察

クロウ・深瀬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。

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妥当性を検証する患者集団がまだ存在せず、暫定的なものとなる。中枢末梢連合脱髄症では発症様式（急性～慢性）を問わないものとしているため、急性酸在性脳脊髄炎と脱髄型ギラン・バレー症候群の合併、あるいは多発性硬化症と慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチーの合併を含むことになり、これらの病態との異同は今後検証されるべきであると思われる。また除外疾患についてもさらに広く設定が必要になる可能性があり、今後症例を集積し

て検討を進めるべきであると考えられる。

E. 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.
5. 中枢末梢連合脱髄症 (平成24年度)
<http://www.nanbyou.or.jp/entry/3309>

F. 研究発表 (平成 26-28 年度)

(1) 国内

口頭発表	18件
原著論文による発表	8件
それ以外(レビュー等)による発表	2件

そのうち主なもの

発表論文

1. 桑原聡. POEMS 症候群. EBM に基づく脳神経疾患の基本利用指針. メディカルレビュー社. 2016年:662-664.

(2) 海外発表

口頭発表	5件
原著論文による発表	18件
それ以外(レビュー等)による発表	3件

そのうち主なもの

発表論文

1. 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.* 2016 Oct;15(11):1129-37.
2. Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S. Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2015 Nov 11;5(11):e009157.

G. 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 2 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

表 2. 中枢末梢連合脱髄症の診断基準

必須項目

- ① 脳・脊髄に T2 高信号 MRI 病巣. あるいは視神経に MRI または VEP で異常が認められる
- ② 末梢神経伝導検査で脱髄所見が認められる
- ③ 原因疾患が明らかでない.

神経ボレリア感染症などの感染症, 神経サルコイドーシスや神経ベーチェット病, 関節リウマチなど炎症性・自己免疫性, ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患, 白質ジストロフィー症などの遺伝子疾患のように, 中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない.

*発症の様式は問わない (急性、亜急性、慢性)

**神経伝導検査の適格基準: 正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経のうち, 少なくとも 2 つの神経において, 脱髄を示唆する電気診断基準 (EFNS/PNS 基準) を用いる

①～③を満たすものを本症とする

表 3. アイザック症候群の診断基準

A. 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・体幹の筋痙攣または筋硬直（必須）
2. 末梢神経過剰興奮を示す筋電図所見
(Myokymic discharge, neuromyotonic discharge)
3. 血清抗 VGKC 複合体抗体陽性 (>72pM)
4. 副腎皮質ステロイド、血漿交換療法などの免疫治療で改善

B. 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫
4. 皮膚色調変化
5. その他の自己抗体陽性（抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体など）

C. 鑑別診断

Stiff-person 症候群、ミオトニア症候群、McAdle 病

Definite : A のすべてを満たし、C を鑑別できるもの

Probable : A1 とその他の A 項目 2 つを満たし、C を除外できるもの

Possible : A1 と B の 1 項目以上を満たすもの

(作成：渡邊修ら)

抗 HMGCR 抗体陽性筋炎と抗 AChR 抗体陽性筋炎の病態に関する研究

分担研究者： 氏名 清水 潤

所属施設名： 東京大学医学部附属病院神経内科

研究要旨 抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 抗体陽性の筋炎は 545 例中 30 例 (5.5%) で亜急性経過, 高度筋力低下, 筋外症状が乏しく CK 著明高値であった。スタチン既往は 7 例 (23%) に過ぎず, 悪性腫瘍合併を 12 例 (40%) で認めた。悪性腫瘍合併例は予後不良であったが, その他例の筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。一方, 抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症は筋炎 889 例中 11 例 (1.2%) で体幹筋筋力低下, 浸潤性胸腺腫合併が多く, 抗 Titin 抗体陽性の頻度は高かった。筋炎発症は MG の病勢と一致しないこともあり, 病理学的には多発筋炎型が高頻度であった。

A. 研究目的

スタチン投与との関連で発症する抗 HMG-CoA 還元酵素 (HMG-CoA reductase, HMGCR) 抗体陽性の筋炎と抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) に合併する筋炎の臨床病理像を明らかにすること。

B. 研究方法

抗 HMGCR 抗体陽性筋炎の同定は筋炎連続 545 例で, 抗 HMGCR 抗体測定は ELISA 法でおこなった。抗 AChR 抗体陽性筋炎の同定は筋炎連続の 889 症例から, 生検時の臨床情報から抽出した。それぞれの検討において, さらに抗 Signal recognition particle (SRP) /TIF1- γ 抗体 (免疫沈降法), 抗 Jo-1 /PL7 /PL12 /Mi-2 /PM-Scl 100 抗体 (Dotblot 法) もあわせて測定した。臨床情報は調査票により後方視的に把握した。筋病理については, 凍結標本を作成し, 切片作成後ルーチン筋組織染色, 抗 MHC-class I 染色, 抗 MHC-class II 染色, 抗 C5b-9 染色を施行し, 光顕検討を行った。

(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)。

C. 研究結果

1) 抗 HMGCR 抗体陽性筋炎

545 例中, 抗 HMGCR 抗体陽性症例は 30 例 (5.5%) で女性優位 (73%) であった。スタチン既往は 7 例 (23%) に過ぎず, 悪性腫瘍合併を 12 例 (40%) で認めた。臨床的には, 亜急性経過, 高度筋力低下, 筋外症状が乏しい, CK 高値 (平均 9567 IU/L) などの特徴を認め, 病理学的には 72% が壊死性筋症に該当した。初期の筋炎寛解治療として, 73% でステロイド以外の追加治療を要した。悪性腫瘍合併の 12 例中 8 例は初診から 3 年以内に腫瘍関連死していた。2 年以上フォローし生存が確認された 15 例では, 12 例が予後良好 ($mRS \leq 2$) であった。抗 HMGCR 抗体陽性筋炎において, 悪性腫瘍合併例は極めて予後不良であったが, 筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。

2) AChR 抗体陽性筋炎

筋炎連続 889 例中で, 抗 AChR 抗体陽性例は 11 例 (1.2%) 存在した。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。

D. 考察

1) 抗 HMGCR 抗体陽性筋炎

抗 HMGCR 抗体陽性例ではスタチン内服既往例は約 1/4 に過ぎず、悪性腫瘍の合併例(40%)の存在が明らかになった。また一定期間無症候性高 CK 血症で経過する例、CK 正常化が得られていなくても ADL 改善が良好な場合があり、CK 正常化を治療目標とすべきかどうか検討の余地がある。悪性腫瘍合併以外の筋炎としての長期予後は比較的良好と考えられた。

2) AChR 抗体陽性筋炎

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、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。

E. 結論

本邦の抗 HMGCR 抗体陽性例では悪性腫瘍の合併例の頻度がスタチン内服既往例より多い。

抗 AChR 抗体陽性筋炎は浸潤型胸腺腫の合併が多く多

発筋炎型が高頻度である。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (1) 件

第 57 回日本神経学会学術集会シンポジウム「変貌する炎症性筋疾患の概念」抗 HMGCR 抗体陽性ミオパチーの臨床病理学的検討

(2) 海外発表

原著論文による発表 (3) 件

発表論文

Maeda MH, et. al. Shimizu J, Uesaka Y. Sporadic late-onset nemaline myopathy as a rare cause of slowly progressive muscle weakness with young adult onset. Muscle Nerve 51: 772-4, 2015

Hida A, et.al. Shimizu J. Anti-TIF1-gamma antibody and cancer-associated myositis: A clinicopathologic study. Neurology 87: 299-308, 2016

Kadoya M, et.al. Shimizu J. Cancer association as a risk factor for anti-HMGCR antibody positive myopathy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 3: e290, 2016

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

封入体筋炎の診断基準に関する研究

分担研究者： 清水 潤¹，吉川弘明²，荻野美恵子³，梶 龍兒⁴，清水優子⁵，
鈴木則宏⁶，竹内英之⁷，園生雅弘⁸，新野正明⁹，野村恭一¹⁰，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，
玉越暁子¹⁸，吉良潤一¹⁹、村井弘之²⁰、松井 真²¹

共同研究者 岩佐和夫²，坂井健二²，鈴木重明⁶

所属施設名： 1)東京大学，2)金沢大学，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，7)名古屋大学，8)帝京大学，9)北海道医療センター，10)埼玉医科大学，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)
広島市リハビリテーション病院，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)九州大学、20) 国際医療福祉大学、21)金沢医科大学

研究要旨 封入体筋炎 (IBM) の厚労省基準と European Neuromuscular Center (ENMC) 診断基準を比較した。probable IBM (厚労省) 基準は国際的に診断感度が最も高いとされる probable IBM (ENMC) 基準と最もよく合致し実用的な基準であった。国際基準との対応が可能な、Inclusion body myositis functional rating scale (IBM-FRS) の日本語版を作成した。

A.研究目的

欧米では European Neuromuscular Center (ENMC) が 2013 年に提唱した封入体筋炎 (Inclusion body myositis: IBM) の診断基準が汎用されている¹⁾。厚労省基準と ENMC の診断基準を比較し、厚労省基準利用上の注意点を明らかにすることを目的にした。また、疾患重症度を分類するための基準を考案することを目的とした。

B.研究方法

(1) 厚労省基準と ENMC の診断基準の比較検討

IBM 症例を含む 158 例の筋疾患を厚労省基準と ENMC 基準に当てはめ、基準による合致度の差異を解析した。非 IBM 群候補として、rimmed vacuole (RV) を有する例を含む遺伝性筋疾患、他の炎症性筋疾患を含めた。probable IBM (ENMC) 基準が診断感度 84% で最も有用性が高いとの先行報告があり²⁾ この基準

と厚労省基準を比較検討した。

(2) 疾患重症度の分類基準に関する検討

PubMed (検索 2014/11/25) において、次の検索式を実行した。“inclusion body myositis” AND “clinical classification” AND “severity” その他に重要な論文をハンドサーチした。さらに、検索された論文の中で評価されている IBM 重症度分類を論文上で評価し、本邦における重症度分類と比較した上で、本邦における IBM 重症度分類として国際重症度基準の日本語版を作成した。

(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)。

C.研究結果

(1) 厚労省基準と ENMC の診断基準の比較検討

1) 厚労省基準の非数値化項目には解釈を必要とした。「他の部位に比して大腿四頭筋が侵される(厚労省)」=「MMT が Knee extension weakness \geq hip flexion」, 「他の部位に比して手指屈筋が侵される(厚労省)」=「握力低下」, 「筋力低下は数ヶ月以上の経過で緩徐に進行(厚労省)」=「同 12 ヶ月以上の経過で緩徐に進行」

2) probable IBM (厚労省) が probable IBM (ENMC) 基準と最もよく合致した。65 例の probable IBM (ENMC) は 64 例が probable IBM (厚労省) であり。厚労省基準で診断されなかった 1 例は CK が 2000IU/L 以上でありかつ病理で RV を有さなかった症例であった。一方, probable IBM (厚労省) で probable IBM (ENMC) と診断されなかった 3 例は発症年齢 40 歳以上の RV を有する遺伝性筋疾患であり, 厚労省基準の除外項目で除外可能であった。

厚労省	ENMC probable	
	IBM	non-IBM
Probable	64	3
non-Probable	1	90

(2) 疾患重症度の分類基準に関する検討

PubMed の検索結果は, 1 件の文献が該当した。さらにハンドサーチにより 2 件の文献を追加した。IBM の国際基準を比較検討している報告として Lloyd, TE らの報告があり²⁾, 感度の高い診断規準として「2013 ENMC IBM 診断規準」¹⁾を推奨しており, その中で Inclusion body myositis functional rating scale (IBM-FRS)³⁾を国際的に認知された IBM の重症度評価スケールとして推奨していた。

D. 考察

厚労省基準の筋力分布, 経過の長さは数値化されておらず ENMC 基準との比較には解釈を要し課題であった。IBM 例でも CK 値が 2000IU/L 以上のことがあり安静時の値で評価すべき注意点が明らかになった。

40 歳以上発症の遺伝性筋疾患が鑑別上で大事であった。

現在, 本邦における診断基準としては, 「希少難治性筋疾患に関する調査研究班」(班長: 青木正志 東北大学教授) 作成の診断基準と Barthel Index が組み込まれた重症度分類が用いられているが, 国際的な評価にも対応可能な診断基準および重症度分類の策定が本希少疾患の診療とケアに必要と考えられる。そのため, 今後とも青木班との協調のもと, 重症度分類と診断基準策定が必要と考えた。国際基準との対応が可能な, IBM-FRS の日本語版を作成した。

E. 結論

1) probable IBM (厚労省) 基準は probable IBM (ENMC) 基準と最もよく合致し実用的な基準であった。臨床重症度評価スケールとして, IBM-FRS が現在世界的に認知されている唯一の臨床重症度評価スケールであるが, 日本語版がないため, 日本語版を作成した。

2) 本邦の実態にあった IBM の早期診断基準の策定のために「エビデンス班 (松井班)」と「希少難治性筋疾患に関する調査研究班 (青木班)」が協力して検討を進めていくことの重要性が確認された。

文献

- 1) Neuromuscular Disorders 23 (2013) 1044-1055
- 2) Neurology. 2014 Jul 29;83(5):426-33
- 3) Muscle Nerve. 2008 37(4):473-6.

F. 研究発表

(2) 海外発表

口頭発表

(3) 件

1. Ikenaga C, Hida A, Tsuji S. Shimizu J Diagnostic utility of p62 immuno- histochemistry for differentiating s-IBM from PM AAN 66th Meeting, Philadelphia, USA, 2014

2. Ikenaga C, Maeda M, Tsuji S. Shimizu J Clinicopathological features of patients with neuromuscular disease showing CD8-MHC-1 complex pathology AAN 67th Meeting, Washington, DC, USA, 2015

3. Ikenaga C, Kadoya M, Maeda M, Tsuji S.
Shimizu J Clinicopathological features of anti-
NT5c1A positive patients in the group of myositis
patients with CD8-MHC-1 Complex Pathology
AAN 68th Meeting, Vancouver, BC, Canada 2016

G.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得 なし
- 2.実用新案登録 なし

日本人多発性硬化症と視神経脊髄炎患者における血清レプチンの検討および 中枢性炎症性脱髄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 性に関する研究

分担研究者：清水優子¹

共同研究者：池口亮太郎¹、清水 悟²、太田宏平³、北川一夫¹

所属施設名：1. 東京女子医科大学 神経内科、
2. 東京女子医科大学 総合研究所・研究部
3. 東京理科大学 理学部

研究要旨：H26年度は炎症促進バイオマーカーとして注目されているレプチンについて、日本人健常者、MS患者と視神経脊髄炎関連疾患（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）患者の疾患活動性との関連について検討した。その結果、血清レプチンはMS患者群では再発期に高値、寛解期、IFN β 投与後で有意に低下、MS、NMOSDともにEDSSと正の相関がみられ、レプチンは疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。H27~28年度は、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検討した。その結果、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系悪性リンパ腫の鑑別に有用であった。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は0.928であり、両疾患群の鑑別に、より有用であることが示唆された。

H26年度

A.研究目的

近年、脂肪細胞はアディポサイトカインとよばれる生理活性物質を産生すると考えられており、そのなかのレプチンは代表的なアディポサイトカインである。レプチンは、炎症促進バイオマーカーとして注目されている。今回我々は、健常者および日本人MS患者と視神経脊髄炎関連疾患

（neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD）患者の血清中レプチンを測定し疾患活動性との関連について検討した。

B.研究方法

対象は、健常者12名（男女比1:1、平均年齢42.7 \pm 16.8歳）診断確定MS患者計29例（男女比

8:21、平均年齢40.6 \pm 8.8歳、治療はIFN- β 14例）と、NMOSD患者12例（男女比5:1、平均年齢51.1 \pm 15.0歳）である。MS患者の再発期、寛解期、IFN- β 治療中、NMOSD患者の再発期の、血清中レプチンをRIA法により測定した。

（倫理面への配慮）

この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。

C.研究結果

1.血清レプチンはMS患者群では再発期に高値、寛解期、IFN β 投与後で有意に低下。2.MS、NMOSD群ともにEDSSと正の相関を認めた。

D. 考察

レプチンの T 細胞への作用は、ナイーブ T 細胞を刺激し IL-2 を産生させ、メモリー T 細胞に対しては、IFN- γ や TNF α を産生する Th1 細胞への Switch を促進させ、また regulatory T 細胞や Th2 細胞を抑制する作用が報告されている。血清レプチンの疾患活動性マーカーとして有用性については、さらに症例を増やしフィンゴリモド、ナタリズマブ、コパキソン、フマル酸ジメチルなどの疾患修飾薬や病型についても検討する予定である。

E. 結論

健常者および日本人 MS、NMOSD 患者血清中レプチンを測定し疾患活動性、治療、EDSS との関連性について検討した。血清レプチンは MS 患者群では再発期に高値、寛解期、IFN β 投与後で有意に低下、EDSS と正の相関がみとめられた、日本人においてもレプチンは疾患活動性のマーカーとなる可能性が示唆された。

H27-H28 年度

A. 研究目的

MS と NMOSD などの中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別に苦慮することがしばしば遭遇する。今回われわれは、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を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は、2006 年 3 月から 2016 年 10 月までの期間での 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。髄液中の細胞数、蛋白、糖、IL-6、IL-10、可溶性 IL-2 受容体、MBP、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 法を用いた。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。

(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。

C. 研究結果

1. 中枢神経悪性リンパ腫の発症年齢 (63.0 ± 9.9) は、MS (33.0 ± 11.2)、NMOSD (43.1 ± 16.5)、TDL ($32. \pm 14.2$) 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。2. 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)。ロジスティック解析を行い、(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。

D. 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。

E. 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。

F. 研究発表

1) 国内

口頭発表 (10) 件
原著論文による発表 (2) 件
それ以外 (レビューなど) の発表 (0) 件

そのうち主なもの 論文発表

1. 清水優子. 多発性硬化症の妊娠・出産—自験例

を含めた最近の知見一. 東京女子医科大学雑誌. 84 : E29 -34, 2014

2. 池口亮太郎, 清水優子, 清水悟, 小林正樹, 内山真一郎. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別における IgG index, 髄液 IL-6・可溶性 IL-2 受容体・MBP の有用性. 東京女子医科大学雑誌 84 (臨増1) : E141-148, 2014.

学会発表

1. 清水優子. 「神経治療とケアの参加型ワークショップ: 実例から治療・ケアのプランを考える」。第34回日本神経治療学会総会, 米子, 2016
2. Ikeguchi R, Shimizu Y, Shimizu S, Kitagawa K. Usefulness of cerebrospinal fluid examination in the diagnosis of CNS demyelinating diseases and CNS malignant lymphoma. Sendai Conference, Sendai, 2016
3. 清水優子, 池口亮太郎, 北川一夫. 多発性硬化症・視神経脊髄炎患者の妊娠・出産にともなう末梢血リンパ球表面マーカーの検討. 第28回日本神経免疫学会学術集会(長崎) Neuroimmunology 21(1), 122; 2016
4. 清水優子. 視神経脊髄炎の妊娠・出産. 第57回日本神経学会学術大会(神戸)5月; 2016
5. 清水優子. 多発性硬化症と妊娠. 日本神経学会第103回近畿地方会共催セミナー講演, 大阪, 2015
6. 清水優子, 池口亮太郎ら. 多発性硬化症と視神経脊髄炎関連疾患患者における血清レプチンの検討. 第57回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
7. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira J-I. Outcomes of pregnancy during IFN beta-1a in patients with multiple sclerosis. 56th Annual Meeting of the Japanese Society of Neurology, 新潟, 2015
8. 清水優子, 吉澤浩志, 佐藤萌子, 吉本暖加, 内山由美子, 永田怜子, 松井英雄, 内山真一郎, 北川一夫. 妊娠を契機としたMGの増悪にIVIGが有効であった症例. 第26回日本神経免疫学会学術集会. 神経免疫学 19(1), 167 ; 2014
9. Shimizu Y, Ota K, Ikeguchi R, Kitagawa K. Th1/Th2-related chemokine receptors in peripheral T cells in patients with multiple sclerosis treated with fingolimod. The 1st MS Summer College in FUKUOKA, Fukuoka 2014
10. 清水優子, 中島一郎, 大橋高志, 横山和正, 高橋利幸, 藤原一男, 内山真一郎. NMO spectrum disorder の妊娠・出産にともなう再発因子の検討. 第55回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014

2) 海外

- | | |
|-------------------|-------|
| 口頭発表 | (5) 件 |
| 原著論文による発表 | (5) 件 |
| それ以外 (レビューなど) の発表 | (3) 件 |

そのうち主なもの

論文発表

1. Shimizu Y, 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. 2016; 22(11): 1413-1420
2. Shimizu Y, Kitagawa K. Management of myasthenia gravis in pregnancy. Clinical and Experimental Neuroimmunology 7:199-204, 2016
3. Shimizu Y. The management for multiple sclerosis and neuromyelitis optica in pregnancy and childbearing. Clinical and Experimental Neuroimmunology 6 : 93-98, 2015
4. Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira J-I. Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study. Clinical and Experimental Neuroimmunology 6 (2015) 402-408
5. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorder associated with myasthenia gravis and a review of the literature. Clin Neurol Neurosurg 125:217-221. 2014
6. Kobayashi M, Shimizu Y, Shibata N, Uchiyama S. Gadolinium enhancement patterns of tumefactive demyelinating lesions: Correlations with brain biopsy findings and pathophysiology. J Neurol 261(10):1902-1910. 2014
7. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology 2014 Jan 6;14:3. Doi: 10. 1186/1471-2377-14-3.
8. Matsui M, Shimizu Y, Doi H, Tomioka R, Nakashima I, Niino M, Kira J-I. Japanese Guidelines for Fingolimod in MS: putting into practice. Clinical & Experimental Neuroimmunology 5:34-48, 2014

学会発表

1. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Usefulness of

CSF examination in diagnosis of CNS demyelinating disease and CNS

lymphoma. 9th congress of the Pan-Asian Committee on Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Bangkok Thai, 2016

2. Shimizu Y. Management of Asian MS and NMOSD patients during pregnancy and postpartum. Educational Seminar, 9th Pan-Asian Committee Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Bangkok Thai, 2016
3. Shimizu Y., et al. Plasma osteopontin levels and expression of cytokine receptors and regulatory T cells in peripheral blood lymphocytes during pregnancy in neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis. 32nd Congress ofECTRIMS, London UK, 2016
4. Shimizu Y., Ikeguchi R, Ota K, Kitagawa K. Comparison of Fingolimod and Interferon-

Beta Effects on Th1/Th2-Related Chemokine Receptors on Peripheral T Cells in Patients With Multiple Sclerosis. The 67th American Academy of Neurology Annual Meeting.

Washington DC. USA, 2015

5. Shimizu Y., Fujihara K, Nakashima I, et al. Risk of neuromyelitis optica spectrum disorder relapsing associated with pregnancy on Japanese patients. 2014 JOINT ACTRIMS-ECTRIMS Meeting, Boston USA, 2014

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

免疫介在性壊死性ミオパチーと自己抗体に関する研究

分担研究者：鈴木則宏

所属施設名：慶應義塾大学医学部

研究要旨

免疫介在性壊死性ミオパチーIMNMに関連する代表的な自己抗体である抗SRP抗体と抗体HMGCRCR抗体の測定系の樹立と臨床的意義を追究した。

A. 研究目的

免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy, IMNM) は筋病理所見に基づく、炎症性筋疾患の1つの病型である。筋線維の壊死・再生が顕著であり、リンパ球浸潤を欠くかほとんど認めない点が特徴である。IMNMに関連する代表的な自己抗体はシグナル認識粒子 (signal recognition particle, SRP) に対する自己抗体と 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase (HMGCRCR) に対する自己抗体である。これらの自己抗体の測定系を樹立し、臨床的意義を追究した。

B. 研究方法

対象は国立精神・神経医療研究センター神経研究所と慶應義塾大学との共同研究である「筋炎の統合的診断研究」に登録のあった症例。抗SRP抗体はRNA免疫沈降法、抗HMGCRCR抗体はELISAで測定した。

(倫理面での配慮)

当院ならびに共同研究の施設でも倫理委員会の承認を得ており、検体や患者情報の管理には十分な配慮を行っている。

C. 研究結果および考察

筋病理診断を基にした800症例を超える炎症性筋疾患の中でIMNMの40%で抗SRP抗体、25%で抗HMGCRCR抗体が検出された。わずかな例外を除き、両者が同一の患者血清中に存在することはなく、互いに独立した血清マーカーである。抗SRP抗体の方が抗HMGCRCR抗体よりも重篤な筋力低下や筋萎縮に関連していた。また、抗SRP抗体陽性のIMNMでは複数の薬剤による免疫治療が必要であった。

D. 研究成果

研究成果はすでに英文で報告し、IMNMにおける自己抗体の意義は欧米でも広く認知されるようになった。今後は、実臨床で容易に自己抗体測定が可能となるように保険収載を目標としている。

E. 結語

炎症性筋疾患、特にIMNMの診断では自己抗体測定が有用である。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表：21件

原著論文による発表：5件

それ以外：9件

(2) 国外

口頭発表 : 6 件

原著論文による発表 : 15 件

それ以外 : 3 件

英文論文として発表したものを抜粋

1. Suzuki S, Yonakawa T, Kuwana M, et al. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation. *J Neuroimmunol* 274: 202–208, 2014
 2. Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, et al. Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan. *Medicine* 94: e416, 2015
 3. Takizawa T, Suzuki S, Suzuki N. When do we judge IVIg for myasthenia gravis effective? *Neurol Sci* 36: 1295–1297, 2015
 4. Konno S, Suzuki S, Masuda M, et al. Association between glucocorticoid-induced osteoporosis and myasthenia gravis: a cross-sectional study. *PLoS One* 10: e0126579, 2015
 5. Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, et al. Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients. *Orphanet J Rare Dis* 10: 61, 2015
 6. Ikemoto K, Suzuki S, Uruha A, et al. Enzyme-linked immunosorbent assays for diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy. *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 291–293, 2016
 7. Uruha A, Suzuki S, Suzuki N, Nishino I. Perifascicular necrosis in anti-synthetase syndrome beyond anti-Jo-1 (Letter). *Brain* 139: e50, 2016
 8. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotizing myopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 1038–1044, 2016
 9. Liang WC, Uruha A, Suzuki S, et al. Pediatric necrotizing myopathy associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies. *Rheumatology* 56: 287–293, 2017
 10. Ohnuki Y, Suzuki S, Shiina T, et al. HLA-DRB1 Alleles in immune-mediated necrotizing myopathy. *Neurology* 87: 1954–1955, 2016
 11. Uruha A, Nishikawa A, Tsuburaya RS, et al. Sarcoplasmic MxA expression – a valuable marker of dermatomyositis. *Neurology* 88: 493–500, 2017
- G. 知的所有研の出願・取得状況
特になし。

多発性硬化症・視神経脊髄炎における早期診断基準と重症度分類に有用なバイオマーカーの確立に関する研究

分担研究者: 竹内 英之

所属施設名: 横浜市立大学附属病院 神経内科・脳卒中科

研究要旨

髄鞘由来の軸索伸長阻害因子 Nogo は、多発性硬化症の病態形成に大きく関与していると考えられている。我々の見出した内因性 Nogo 阻害因子 LOTUS の髄液濃度は、多発性硬化症の病勢に逆相関することが明らかとなり、多発性硬化症の病勢バイオマーカーとして有用であると考えられた。

A. 研究目的

髄鞘由来の軸索伸長阻害因子である Nogo は多発性硬化症の病態形成に重要であると考えられている。我々の見出した内因性 Nogo 阻害因子 LOTUS は、Nogo 受容体のアンタゴニストとして機能することで、軸索伸長を促進する。そこで、LOTUS の多発性硬化症の病勢バイオマーカーとしての可能性を検討した。

B. 研究方法

本研究は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認の下に、インフォームドコンセントを得て行われた。健常人、多発性硬化症、筋萎縮性側索硬化症、多系統萎縮症の患者髄液から Western blotting 法により LOTUS 濃度を定量測定した。

C. 研究結果

多発性硬化症の再発期・二次進行期においてのみ、髄液 LOTUS 濃度減少が認められ、寛解期には健常人同様のレベルに復した。他疾患では健常人同様のレベルであった。

D. 考察

これまでの研究で、多発性硬化症病巣での Nogo の発現増加が報告されている。LOTUS が多発性硬化症の病勢に応じて発現減少していることから、Nogo シグナリングによる軸索変性を助長している可能性が示唆された。LOTUS の発現制御の詳細については今後の課題である。

E. 結論

LOTUS の髄液濃度は、多発性硬化症の病勢に逆相関することから、病勢の新規バイオマーカーとして有用であると考えられた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (2) 件
原著論文による発表 (0) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件
そのうち主なもの
発表論文
なし
学会発表

1. 高橋慶太、栗原裕司、竹内英之、竹居光太郎、田中章景：神経機能分子 LOTUS は実験的自己免疫性脳脊髄炎の免疫病態にも関与する. 第 28 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016

(2) 海外発表

口頭発表 (0) 件
原著論文による発表 (0) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

免疫性ニューロパチーとその関連疾患の診断に関する研究

分担研究者： 園生雅弘

所属施設名： 帝京大学神経内科

研究要旨：免疫性ニューロパチー及びその関連疾患である Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE)、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (CIDP)、Guillain-Barré 症候群 (GBS) の診断手法の改良と、診断基準に関する 3 つの研究を行った。BBE においては、体性感覚誘発電位 (SEP) が診断に有用であることを示した。CIDP において、筋超音波検査が最遠位の伝導ブロックの評価に使える可能性が示唆された。GBS の軸索型と脱髄型の分類において、診断基準の文面の解釈の違いが分類の結果に影響を与えることが示された。

A. 研究目的

1) BBE の電気生理診断に関する研究

BBE は多彩な臨床症状を呈するため、類似疾患との鑑別が難しく、早期診断は困難である。抗 GQ1b 抗体はその診断に有用であるが抗体の結果はすぐに判明しない場合が多い。体性感覚誘発電位 (SEP) と聴性脳幹反応 (ABR) の誘発電位検査の BBE の早期診断における有用性を検討した。

2) CIDP の筋超音波検査 (MUS) に関する研究

ALS を代表とする軸索障害をきたす疾患では脱神経に伴い MUS の筋の輝度 (EI) の上昇と筋の厚み (MT) の減少が認められる。一方 CIDP を代表とする脱髄性ニューロパチーでは軸索変性を伴わない限り脱神経は認められないとされ、MUS での異常は認められにくい可能性がある。CIDP の MUS 所見を ALS と比較検討した。

3) GBS 診断基準の解釈に関する研究

GBS の軸索型 (AMAN) と脱髄型 (AIDP) の分類の基準としては、1995 年の Ho 基準が最も広く用いられている。この Ho 基準の AMAN の定義については、2通りの解釈が考えられる。本研究ではこの 2通りの解釈の違いが、GBS 病型分類に及ぼす影響について検討した。

B. 研究方法

1) BBE の電気生理診断に関する研究

当科で経験した BBE 症例 8 例の SEP と ABR 所見を後方視的に検討した。

2) CIDP の MUS に関する研究

EFNS 基準の definite を満たす CIDP 13 例、revised El Escorial 基準の clinically probable laboratory supported 以上を満たす ALS 17 例を対象とし、短母指外転筋 (APB)、第一背側骨間筋 (FDI)、小指外転筋 (ADM) を被検筋とした。MUS の EI・MT と、運動神経伝導検査での遠位複合筋活動電位 (CMAP) 振幅を評価した。

3) GBS 診断基準の解釈に関する研究

Ho 基準の AMAN の項目 “No evidence of demyelination as defined above” の文章には以下の 2通りの解釈が考えられる。(A) 前記 (i)～(iv) で定義されるような脱髄の証拠が、(いずれの神経でも) 認められない。(B) 「2 本以上の神経で下記のいずれか 1 つを満たす」と定義されるような脱髄の所見がない。以前報告した 30 例の GBS 症例の 100 回の神経伝導検査 (NCS) について、A、B 二つの解釈による病型分類を行った。

(倫理面への配慮)

各研究について、帝京大学倫理委員会の承認を得、前向き研究においては患者から書面による同意を得た。

C. 研究結果

1) BBE の電気生理診断に関する研究

抽出例は Koga らの診断基準で、Definite 5 例、Probable 3 例であった。SEP は延髄由来の P13/14o までは全例正常であったが、8 例中 7 例で頭蓋内での異常が示唆された。ABR は 8 例中 1 例でわずかな潜時延長を認めたのみで、8 例中 6 例が SEP 異常・ABR 正常の組み合わせを呈した。抗 GQ1b 抗体は 8 例中 6 例で陽性であったが、結果の判明におよそ 2～4 週を要した。

2) CIDP の MUS に関する研究

CIDP 群は EI、MT に関して健常対照群と有意差を認めなかった。一方 ALS 群は健常対照群に比べ有意な EI の上昇、MT 低下を認めた。また ALS では EI、MT と CMAP 振幅との間に有意な相関を認めたが、CIDP 群ではこの相関は認められなかった。

3) GBS 診断基準の解釈に関する研究

患者ベース、検査ベースいずれにおいても、解釈 A は解釈 B に比べて AMAN が少なく、equivocal が増えたが、その差は発症 1、2 週の早期においてより顕著であった。

D. 考察

1) BBE の電気生理診断に関する研究

誘発電位所見から早期に BBE を疑って治療を開始でき、全例が 1 2 週以内に良好な回復を示した。BBE の早期診断に、SEP 異常・ABR 正常のパターンが有用である可能性がある。

2) CIDP の MUS に関する研究

CIDP 群での結果は脱神経が乏しいことを示唆し、とくに CIDP で CMAP が低下しているが MUS パラメータが正常な症例においては最遠位における伝導ブロックの機序が想定された。これは NCS での証明が難しい現象であり、この点での MUS の有用性が示唆される。

3) GBS 診断基準の解釈に関する研究

Ho 分類などの NCS 所見による分類には恣意性が残ることは従来より指摘されているが、さらにその文言の解釈によっても電気生理学的診断が影響されることが示された。AIDP/non AIDP (AMAN + equivocal) の二分法はこの解釈に影響されず、より有用な分類法かもしれない。

E. 結論

これらの研究により、各疾患の早期診断、病態と予後評価、病型分類の進歩に寄与することが期待される。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (4) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (2) 件

そのうち主なもの

学会発表

1) 園生雅弘: 100 年目のギラン・バレー症候群: これまでわかったこと, これからの展望
Guillain-Barré 症候群 100 年, 神経伝導検査 50 年. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 5, 2016.

2) 北國圭一, 山本淳平, 千葉隆司, 大石知瑞子, 塚本浩, 畑中裕己, 園生雅弘: CIDP, ALS の筋超音波所見: 筋超音波は最遠位伝導ブロックを検出できる. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 5, 2016.

(2) 海外発表

口頭発表 (3) 件

原著論文による発表 (3) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1) 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 2016; 87: 444-6.
学会発表

1) Ogawa G, Kadoya A, Kawakami S, Yokota I, Hatanaka Y, Uchibori A, Chiba A, Sonoo M: The correlation between the change of distal motor latency of the median nerve and abundant A-waves in Guillain-Barre syndrome. 62nd annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Honolulu, 10, 2015.

2) Chiba T, Hokkoku K, Yamamoto J, Kuwabara M, Kawamura Y, Ito T, Hatanaka Y, Sonoo M: Utility of needle electromyography for differentiation between Guillain-Barre syndrome and conversion disorder. 63rd Annual

Meeting of American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, New Orleans, 9, 2016.

3) Hokkoku K, Sonoo S, Chiba T, Oishi C, Tsukamoto H, Hatanaka Y: Comparison of muscle ultrasound findings between chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy and amyotrophic lateral sclerosis. 63rd Annual Meeting of American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, New Orleans, 9, 2016.

G.知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

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

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

分担研究者： 祖父江 元

所属施設名： 名古屋大学医学系研究科

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。

A.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、当時用いられていた診断基準

(AAN 診断基準) 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。

B.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。また、本研究解析に先立ち、名古屋大学にて 2005 年 1 月から 2014 年 12 月に腓腹神経病理評価を行った CIDP 症例の後方視的解析によるパイロット研究

を行った。

C. 研究結果

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。

D. 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。

E. 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。

F. 研究発表

(1) 国内

- | | |
|------------------|--------|
| 口頭発表 | (30) 件 |
| 原著論文による発表 | (1) 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | (3) 件 |

そのうち主なもの

発表論文

1. 川頭 祐一, 池田 昇平, 高橋 美江, 飯島 正博, 小池 春樹, 勝野 雅央, 祖父江 元: IgM Mタンパク血症を伴うニューロパチー, 末梢神経 Peripheral Nerve 2016;27(1):74-80.
2. 大山 健, 小池 春樹, 高橋 美江, 川頭 祐一, 飯島 正博, 祖父江 元: 炎症性ニューロパチーの新たな展開 IgG4 関連ニューロパチーの臨床と病理. 臨床神経学 2015;54(12):1047-9.

学会発表

1. 飯島 正博, 池田 昇平, 高橋 美江, 川頭 祐一, 小池 春樹, 勝野 雅央, 祖父江 元: CIDP モデルマウスの臨床病理学的特徴と免疫療法に対する有効性の検討. 日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
2. 池田昇平, 川頭祐一, 飯島正博, 小池春樹, 勝野雅央, 祖父江元: CIDP の病型別臨床病理学的特徴. 日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
3. 小池春樹, 池田昇平, 川頭祐一, 飯島正博, 角谷真人, 海田賢一, 勝野雅央, 祖父江元: 抗neurofascin抗体陽性CIDPの超微形態学的検討. 日本末梢神経学会学術集会, 大阪, 2016

(2) 海外発表

- | | |
|-----------|--------|
| 口頭発表 | (6) 件 |
| 原著論文による発表 | (19) 件 |

それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

論文発表

1. 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
2. Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Watanabe H, Sobue G: Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies. Neurology. 2015;85(16):1400-7.
3. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, Sobue G: Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment. Eur J Neurol. 2014;21: 1002-10

学会発表

1. Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Kawagashira Y, Iijima M, Sobue G: Morphology of nonmyelinating Schwann cells in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting. Düsseldorf, Germany, 2014.
2. Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, Sobue G: Muscle Atrophy in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: A Computed Tomography Assessment. PNS/Inflammatory Neuropathy Consortium Meeting. Düsseldorf, Germany, 2014.

G.知的所有権の取得状況

該当するものなし

日本人多発性硬化症/視神経脊髄炎関連疾患患者に適した治療法の 開発に関する研究:

intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリング

分担研究者: 田中正美

所属施設名: 国立病院機構宇多野病院、京都民医連中央病院

研究要旨 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。フマル酸では進行性多層性白質脳症(PML)が5例報告されていて、PMLリスク低減のために500/mm³以下が半年持続するには投与中断を欧米では勧告されている。Natalizumab (NTZ)-associated PMLは国内でも報告され、Fingolimod (FTY)は世界の11例中3例が国内例である。われわれは日本人MS患者ではPMLリスクが高い可能性を否定できないと考えている。リンパ球数低下による治療中断やPMLリスク低減のための投与法を提案した。また、視神経脊髄炎関連疾患(NMOsd)患者へのタクロリムスのモニタリングの実際を提案した。

A.研究目的

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く、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、PMDAは200/mm³以上をキープすることを勧告している。

NTZ-associated PMLがすでに700例以上報告されている。このリスクを下げるために、欧米では投与間隔をあける方法があり、nadirでの過剰な濃度を低下させている。

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。この3年間のわれわれの研究成果について報告する。

B.研究方法 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、米国Dr Folleyが勤務するRocky Mountain MS Center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。

倫理面について: 個人情報院内で厳重に管理し、院外に

漏出しないように配慮した。

C.研究結果

1). 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。

2). 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。

3). 体重の軽い日本人患者にNTZを100kgの患者までカバーできる用量を投与することは、nadirでの不必要な濃度をもち、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。

4). 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TCR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。モニタリングに当たっての具体的なポイントを指摘した。

E.結論 PML リスクを考慮して、過量にならないように配慮しつつ、再発しないように必要十分な用量を適切に確保する方法の開発が今後の課題である。

主な原著論文による発表

1. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. Mult Scler 2015;21:669.
7. 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.
8. 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.

9. Tanaka M, Tanaka K. Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neuroimmunol, 2016;298:16-8.

主なレビューなどによる発表

1. Tanaka M. *Commentary* The mechanism of action of interferon- β in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects on Th17 and Th9 cells. Clin Exp Neuroimmunol, 2014;5: 283-5.
2. 田中恵子, 田中正美. 脱髄性疾患における自己抗体の意義と位置づけ. 日本臨床 2014;72:2067-72.
3. 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.
4. Tanaka M and Kinoshita M. Congress report of the 67th annual meeting of American Academy of Neurology. Clin Exp Neuroimmunol, 2015;6:335-9.
5. 田中正美、田中恵子: 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体。日本臨床 2015;73(Suppl 7):842-6.
6. 田中正美、田中恵子. デイベート Seronegative NMO は存在しないという立場から。MS Frontier, 2015;4:37-9.
7. 田中正美: 多発性硬化症と EB ウイルス. Neuroinfection 2015;20:18-21.
8. 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

多発性硬化症の治療選択バイオマーカーとしての Sema4A に関する研究

分担研究者： 中辻 裕司

所属施設名： 大阪大学医学部神経内科、富山大学附属病院神経内科

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者の約 30% は血清 Sema4A 値著明高値を示し、高値群の多くは IFN- β 治療抵抗性を示すことから血清 Sema4A 値は IFN- β 治療効果予測バイオマーカーとなり得る。本研究では全国の多施設から測定依頼のあった血液検体と臨床情報を統合解析した。全国的に Sema4A 著明高値患者は MS 患者の約 30% 存在し、高値患者は発症年齢が若く、重症度の進行が速いことが確認された。さらに高値患者では IFN- β 治療による完全寛解 (NEDA) 達成率が低値患者に比べて有意に低いことも明らかになった。薬剤選択の指標として Sema4A 高値患者には IFN- β が不適切とした場合第二選択薬のフィンゴリモドの有効性が次に問題となるが、5 年間の後方視的観察で有効であることが判明した。本研究結果より、Sema4A 高値患者への第一選択として IFN- β は適切ではない。フィンゴリモドは Sema4A 高値患者にも有効であり、選択肢として考慮できることが示唆された。

A. 研究目的

我々はこれまで、血清セマフォリン 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 (Experimental Autoimmune Encephalomyelitis, EAE) においても Sema4A により IFN- β の治療効果が阻害されることを報告している (3)。ただしこれまでは当施設単独検体による解析結果であったため、全国規模での解析が望ましいと考えた。そこで全国の多施設から測定依頼のあった患者検体の Sema4A 値と臨床的特徴を検証することを第一の目的とした。またより多くの検体で完全寛解の指標でもある NEDA の観点から IFN- β の有効性を解析することを第二の目的とした。また Sema4A 高値患者に IFN- β が第一選択とならない場合、フィンゴリモドを選択できるのか検証する必要があるため、Sema4A 高値

患者に対するフィンゴリモドの治療反応性を評価することを第 3 の目的とした。

B. 研究方法

- 1) 大阪大学附属病院と全国 54 施設から送付いただいた計 201 名の RRMS 患者血清を用い、血清 Sema4A 値を ELISA 法で測定した。患者臨床情報と測定結果を統合し Sema4A 高値例の臨床的特徴を解析した。
 - 2) 大阪大学附属病院で 6 か月以上 IFN- β 治療を受けた 48 名の RRMS 患者に関して 5 年間にわたる NEDA 達成率の推移を経時的に解析した。
 - 3) 大阪大学附属病院、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療を受けた 56 名の MS 患者で、フィンゴリモドの有効性を後方視的に解析した。
- (倫理面への配慮)

本研究は大阪大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会の承認の下行われた。

C. 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、高値群の初発年齢が 28.8 ± 8.4 歳、低値群 34.8 ± 9.7 歳であり、高値群で有意に若年発症していた。重症度 EDSS の年間増悪率は高値群 0.7 ± 0.5 、低値群 0.4 ± 0.5 と高値群で有意に重症化傾向を示した。また年間再発率は高値群 1.13 ± 0.94 、低値群 0.83 ± 0.74 で高値群で再発率が有意に高かった。

2) IFN- β 治療を受けた MS 患者 48 名を高値群 (n=13, mean 14,416 IU/ml) と低値群 (n=35, mean 586 IU/ml) に層別化し臨床的再発、EDSS 変化、新規 MRI 病巣出現について解析したところ有意差には至らなかったが、いずれも高値群で増悪傾向を認めた。さらに臨床的再発がなく、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 年間にわたって後方視的に解析したところ、全期間で低値群で NEDA 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 56 名を高値群 (n=17, mean 9,233 IU/ml) と低値群 (n=39, mean 517 IU/ml) に層別化し末梢血リンパ球数、再発率、EDSS の変化を解析した。両群で加療後

のリンパ球数減少が認められた。また再発率、EDSS の増悪率は Sema4A 高値および低値群ともにフィンゴリモド加療により有意に抑制された。

D. 考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者は、低値患者に比べて初発年齢が若く、年間再発率が高く、EDSS スコアにおいても早く増悪することが分かった。さらに高値群は NEDA 達成率が低いことが確認され IFN- β 治療抵抗性であることが裏付けられた。

また 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 IFN- β ではなくフィンゴリモドを第一選択薬として考慮しうると考える。

E. 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。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (11) 件
原著論文による発表 (1) 件
それ以外 (レビュー等) による発表 (3) 件
そのうち主なもの
学会発表

甲田亨、奥野龍禎、中辻裕司、宮崎雄生、新野正明、深澤俊行、南波明子、熊ノ郷淳、佐古田三郎、望月秀樹。多発性硬化症のフィンゴリモド治療効果と血清 Sema4A 値の解析。第 27 回日本神経免疫学会 2015 年 9 月 (岐阜)

(2) 海外

口頭発表 (9) 件

原著論文による発表 (9)件

Neuroimmunology 268:43-9, 2014.

それ以外(レビュー等)による発表 (1)件

そのうち主なもの

学会発表

Toru Koda, Tatsusada Okuno, Yuji Nakatsuji,
Kazushiro Takata, Akiko Namba, Kazuya
Yamashita, Josephe A. Honorat, Satoru Tada,
Makoto Kinoshita, Saburo Sakoda, Atsushi
Kumanogoh, Hideki Mochizuki. Sema4A as a
biomarker for personalized therapy of multiple
sclerosis. The 31th Congress of the European
Committee for Treatment and Research in Multiple
Sclerosis (ECTRIMS), Barcelona, Spain, 2015.10.

発表論文

Takata K, Tomita T, Okuno T, Kinoshita M, Koda T,
Honorat JA, Takei M, Hagihara K, Sugimoto T,
Mochizuki H, Sakoda S, Nakatsuji Y. Dietary Yeasts
Reduce Inflammation in Central Nerve System via
Microflora. Ann Clin Transl Neurol 2015, 2(1),
56-66.

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

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

多発性硬化症における高次脳機能障害及び疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究

分担研究者：新野 正明

所属施設名：北海道医療センター

研究要旨：多発性硬化症（MS）における高次脳機能障害，及び疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究を行った．高次脳機能障害に関しては，継続して評価できるバッテリーとして欧米ですでに使用されている Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) 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．疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究では，フィンゴリモドの MS に対する治療効果に BAFF が関与している可能性，フィンゴリモドが MS に伴う骨粗鬆症にも有効である可能性を示し，蛋白の翻訳後修飾を制御することで MS における IFN β の治療効果を増強できる可能性を示した．

多発性硬化症における高次脳機能障害に関する研究

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の障害度評価に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．MS の高次脳機能障害は，認知症のスクリーニング検査であ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かあるが，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⁾ 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．

B. 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）

本研究は北海道医療センター並びに共同研究施設の倫理審査委員会において承認を受けた．研究については被験者本人へ十分に説明を行い，文書で同意を得た．個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い，プライバシーの保護には，十分に配慮した．

C. 研究結果および考察

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 \pm 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）．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，さらには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。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

BICAMS 日本語版が、日本人 MS の高次脳機能評価にも十分使用できることを示した。

E. 今後の展望

先述したように、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、さらにはグローバルな臨床試験などで、日本でも BICAMS が広く活用できる。また、簡便で特別な資材も必要ないことから、日常診療で高次脳機能検査の評価のために使用できると考えられる。

多発性硬化症疾患修飾薬の作用メカニズムに関する研究

A. 研究目的

MS 疾患修飾薬の作用メカニズム、治療効果を制御する因子を明らかにすること。

B. 研究方法

- 1) 健常者、無治療 MS 患者、フィンゴリモド服用 MS 患者において血清中 BAFF 濃度を測定し、血中 B 細胞亜分画の割合との関連を解析した。
- 2) 健常者、無治療 MS 患者、フィンゴリモド服用 MS 患者において骨代謝マーカーを解析した。
- 3) 健常者末梢血単球において、interferon (IFN) β の作用における蛋白アセチル化、メチル化の役割を解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は研究参加各施設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。

C. 研究結果および考察

- 1) フィンゴリモド服用 MS 患者では健常者、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。フィンゴリモド服用 MS 患者では血中 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。

- 2) フィンゴリモド服用 MS 患者では、特に女性において骨吸収マーカーの一つである尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptide が健常者、無治療 MS 患者と比べて有意に低値であった。

- 3) 蛋白アセチル化、メチル化を制御することで IFN β による遺伝子発現、サイトカイン産生が変化した。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

- 1) フィンゴリモドの MS に対する治療効果に BAFF が関与している可能性を初めて示した。
- 2) フィンゴリモドが MS に伴う骨粗鬆症にも有効である可能性を初めて示した。
- 3) 蛋白の翻訳後修飾を制御することで MS における IFN β の治療効果を増強できる可能性を示した。

E. 今後の展望

MS 疾患修飾薬の作用機序やその制御因子をさらに解明することで、各薬剤の治療効果を増強する方法を開発し、また各薬剤に対するレスポンス・ノンレスポンスを見極めるバイオマーカーを開発する予定である。

F. 研究発表

（1）国内

口頭発表（6）件

原著論文による発表（0）件

それ以外（レビュー等）による発表（0）件

そのうち主なもの

論文発表：なし

学会発表

1. Miyazaki Y, Niino M, et al. Effect of fingolimod on circulating B cells of patients with multiple sclerosis. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014 年 5 月 23 日.
2. 宮崎雄生, 新野正明, 他. Sirtuin-1 はヒト単球のサイトカイン制御に関与する. 第 26 回日本神経免疫学会学術集会, 金沢, 2014 年 9 月 5 日.
3. Niino M, Sato S, et al. Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis, 第 56 回日本神経学会総会, 新潟, 2015 年 5 月 22 日.
4. 宮崎雄生, 新野正明, 他. ヒト単球のサイトカイン制御におけるインターフェロンシグナル経路の翻訳後修飾に関する研究. 第 27 回日本

神経免疫学会学術集会, 岐阜, 2015年9月15日.

5. 新野正明, 宮崎雄生, 他. フィンゴリモド導入に伴う循環系への影響並びにモニタリングの重要性の再考. 第33回日本神経治療学会総会, 名古屋, 2015年11月27日.
6. 宮崎雄生, 新野正明, 他. I型インターフェロンによるBAFF誘導機構の研究. 第28回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016年9月30日.

(2) 海外

口頭発表 (6) 件

原著論文による発表 (6) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Sato S, Yamamoto K, Matsushita T, Isobe N, Kawano Y, Inuma K, Niino M, et al. Copy number variations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Ann Neurol*, 2015; 78: 762-774.
2. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 2016; 22: 1337-48.
3. Higuchi O, Nakane S, Sakai W, Maeda Y, Niino M, et al. Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2016; 3: e263.
4. Miyazaki Y, Niino M, et al. Fingolimod suppresses bone resorption in female patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 298: 24-31, 2016.
5. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, 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.
6. Niino M, Miyazaki Y. Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2017; 8 (Suppl. 1), 24-32.

学会発表

1. Niino M, Fukazawa T, et al. Suppression of IL-10 production by calcitriol in patients with multiple sclerosis. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS meeting, Boston, USA, September 12, 2014.
2. Niino M, Sato S, et al. Decreased serum vitamin levels in Japanese patients with MS. 7th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Taipei, Taiwan, November 7, 2014.
3. Niino M, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1* alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. 67th Annual Meeting American Academy of Neurology, Washington D.C., USA, April 21, 2015.
4. Miyazaki Y, Niino M, et al. Protein methylation mediates interferon β -induced augmentation of tumor necrosis factor α secretion in human monocytes. Sendai Conference 2015, Sendai, Japan, July 11, 2015.
5. Niino M, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1* alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. 8th Congress of The Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Seoul, Korea, November 20, 2015.
6. Miyazaki Y, Niino M, et al. CREB binding protein/p300 regulates interferon β signaling and interferon β -mediated regulation of tumor necrosis factor α production by human monocytes. Sendai Conference 2016, Sendai, Japan, July 9, 2016.

G. 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

(1) 特許取得

なし

(2) 実用新案登録

なし

(3) その他

なし

表 1 BICAMS validation studies: mean test scores

Country	SDMT		CVLT-II		BVM-T-R		<i>p</i>
	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.

視神経脊髄炎の前部視覚路障害における臨床・免疫・病理学的特徴の研究

分担研究者： 河内泉

所属施設名： 新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科

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。NMOSD と MS において、視神経炎による視機能異常は quality of life に影響する重要な神経徴候である。臨床所見では、NMOSD 症例では視神経炎発症時には視力低下、視野検査での mean deviation 値低下、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類での total loss of vision 型を呈する割合の上昇を認め、その程度は MS より重篤であった。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例で有意に長く、optical coherence tomography 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer 及び ganglion cell complex 厚が薄く、視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。視機能の予後に関しては、NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復に長期間を要した。病理学的所見では、NMOSD 症例で視神経病巣に血管中心性の補体沈着、aquaporin-4 (AQP4) 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認める他に、脱髄プラークを超えてその周囲の AQP4^{loss} periplaque white matter にも SMI31⁺ 軸索腫大が多く認められた。同部位には voltage-dependent anion channel 1⁺ ミトコンドリアの異常集積と transient receptor potential melastatin 4 の異常集積を神経軸索内に認めた。その程度は MS より顕著であった。以上より、NMOSD の視神経には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在し、NMOSD の視機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

A. 研究目的

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。両疾患の視神経炎による視機能異常は quality of life に影響する重要な神経徴候である。しかし NMOSD と MS の視機能障害の相違点に関する詳細な検討は限られている。そこで我々は、その差異と背景にある病態を明らかにするため、臨床神経学、神経眼科学、神経放射線学、免疫病理学的方面から、前部視覚路障害を比較検討した。

B. 研究方法

NMOSD 30 症例及び MS 49 症例の臨床経過、視力、視野、光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT), MRI 画像所見を後方視的に検討した。尚、NMOSD 症例は、血清アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性症例に限定した。次に、NMOSD 13 例、MS 7 例、疾患対照 8 例剖検例の視神経、脊髄、大脳を病理学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、同意取得後に研究を開始し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

臨床的検討の結果は以下である。NMOSD 症例では MS 症例と比較して視神経炎発症時の視力が有意に低下していた。NMOSD 症例では視野検査で mean deviation (MD) 値が低下し、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類では total loss of vision 型を呈する割合が上昇していた。興味深いことに、発作から 2 ヶ月を超えて視機能低下が進行する慢性進行例が 25% 認められた。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例では長く、一部の症例では視神経神経周囲病変が認められた。OCT 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer (RNFL) 及び ganglion cell complex (GCC) 厚が菲薄化し、視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。さらに視神経炎の非罹患眼においても RNFL と GCC 厚の萎縮を認め、網膜には視神経炎に伴う二次変性の他に一次変性が存在する可能性が示唆された。さらに NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復 (1.0 logMAR まで回復するために要する期間) に長期間を要し、回復に至らない症例も存在していた。

病理学的検討の結果は以下である。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、脱髄ブランクと periplaque white matter に SMI31⁺軸索腫大と APP⁺のスフェロイド軸索が存在し、顕著な軸索障害が示唆された。同部位に一致して、異常な VDAC1⁺ミトコンドリアの著明な集積と陽イオンチャンネル TRPM4 の異常な集積を神経軸索内に認めた。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 層にアクアポリン 4 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性脱髄、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を認めなかった。一方、MS 群では皮質性脱髄を認めた。

D. 考察

NMOSD の視神経には '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 NMOSD 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 NMOSD では異なる。これらの病理学的相違が、MS と NMOSD 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 NMOSD 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。

E. 結論

NMOSD では MS と同様に認知機能障害が存在する。NMOSD では、再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に、神経変性機転が存在する可能性が示唆され、視機能をはじめとした神経機能に重大な影響を及ぼす。

免疫介在性肥厚性硬膜炎の原因とその位置づけの研究

分担研究者： 河内泉

所属施設名： 新潟大学脳研究所・医歯学総合病院神経内科

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患である。続発性 HP は 1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA) などの抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症する。中でも myeloperoxidase (MPO)-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い, (2) 中耳炎や副鼻腔炎の合併が多い, (3) 硬膜や上気道に限局する症例が多く, 肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない, (4) 髄液 CXCL10, CXCL8, interleukin-6 の上昇が見られる, (5) 硬膜は肥厚し, T_H1 細胞, 多核巨細胞, 壊死, 血管炎を伴う炎症性肉芽腫と, 濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞を認める, (6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるという特徴を有する。一方, proteinase 3 (PR3)-ANCA⁺ HP は肺, 腎などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く, 重症度が高く, 機能予後が悪いという特徴を有する。両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると, MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される。以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり, 特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても, 古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである。

A. 研究目的

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は、硬膜を病変の主座とする慢性炎症性疾患で、頭痛、多発性脳神経障害などを来す疾患である。1869 年の Charcot らによる記載以来、原因同定困難な稀な疾患として位置づけられてきたが、近年、MRI などの画像診断・自己抗体などの血清学診断の進歩により、頭痛の日常診療では常に念頭に置かなければならない疾患へと変貌している。HP は、原因が不明

な「特発性」、原因が明らかな「続発性」に分類される。「続発性」はさらに、1) 梅毒, 結核, 真菌をはじめとした感染症, 2) サルコイドーシス, granulomatosis with polyangiitis (GPA, 旧称; Wegener 肉芽腫症) などの抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV), IgG4 関連疾患などの自己免疫疾患, 3) 腫瘍性疾患などに関連して発症することが知られている。本研究では免疫介在性 HP の原因とその位置づけを明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

免疫介在性・特発性 HP36 例の臨床像、免疫学および病理学的解析を後方視的に行った。尚、MPO-ANCA⁺ HP 5 例、PR3-ANCA⁺ HP 2 例の剖検・生検、硬膜・脳標本を病理学および免疫学的に解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の人権擁護のため、同意取得後に研究を開始し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

本研究における免疫介在性・特発性 HP は、MPO-ANCA⁺ HP 47%、特発性 HP 25%、PR3-ANCA⁺ HP 11%、IgG4 関連疾患 HP 6%、サルコイドーシスに関連した HP 6%、関節リウマチに関連した HP 3%、抗セントロメア抗体⁺ HP 3%で構成される。このように特に本邦では免疫介在性・特発性 HP の中で MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多い。MPO-ANCA⁺ HP は (1) 高齢女性に多い、(2) 中耳炎か副鼻腔炎の合併が多い、(3) 病変は硬膜や上気道に限局する症例が多く、肺や腎などの全身臓器に及ぶ症例は少ない、(4) 髄液 CXCL10, CXCL8, interleukin-6 の上昇が見られる、(5) 硬膜は肥厚し、T_H1 細胞、多核巨細胞、壊死、血管炎を伴う炎症性肉芽腫と、濾胞樹状細胞を含む B 細胞濾胞 (lymphoid neogenesis) を認める、(6) prednisolone と cyclophosphamide 併用療法が有効であるといった特徴を有する。一方、PR3-ANCA⁺ HP は肺などの全身臓器に障害が及ぶ症例が多く、重症度が高く、機能予後が悪いという特徴を有する。両者に AAV の新しい診断アルゴリズム Watts 分類を用いると、MPO-ANCA⁺ HP の 82% と PR3-ANCA⁺ HP の全例が GPA に分類される。以上から AAV に関連した HP の多くは GPA と考えるべきであり、特に MPO-ANCA⁺ HP では古典型 GPA の 3 徴 (上気道 E・下気道 L・腎病変 K) を満たさない場合であっても、古典型 GPA に準じた集学的免疫療法を検討すべきである。

D. 考察

HP の病態は、梅毒などの感染が中心であった時代から、AAV をはじめとした免疫介在性 HP や特発性 HP が主体を占める時代へとシフトしている。さらに免疫介在性・特発性 HP の中でも、MPO-ANCA⁺ HP が約半数に及ぶことが本研究により示された。日本人 HP に関する全国臨床疫学調査でも同様な傾向が報告されている。一般に、AAV における ANCA status については、北ヨーロッパ地域で PR3-ANCA⁺ AAV が多く、日本を含めたアジア地域で

MPO-ANCA^s AAV が多いことが示されている。民族差を含めた遺伝的要因の他に、緯度を含めたなんらかの地誌学的環境要因が影響していると推測されている。中でも silica, 微生物, ビタミン D などが原因の候補因子となっている。本邦の免疫介在性 HP において MPO-ANCA⁺ HP が約半数を占めるという事実は、AAV の地域集積性と同様な背景であることが推測される。

近年、欧州 AAV 患者を対象としたゲノムワイド関連解析が報告された。1) 最も強い遺伝関連要因は、GPA, MPA といった臨床症候群にはなく、MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status に存在する、2) PR3-ANCA⁺ AAV は HLA-DP, SERPINA1 (α 1-antitrypsin), PRTN3 (proteinase 3) 遺伝子に、MPO-ANCA⁺ AAV は HLA-DQ 遺伝子に関連する。これらは MPO-ANCA⁺ AAV と PR3-ANCA⁺ AAV は異なった遺伝的背景で発症する可能性があること、GPA や MPA といった臨床病型よりもむしろ MPO-ANCA や PR3-ANCA といった ANCA status が治療反応性や予後を決定する可能性がある。さらに欧州リウマチ学会議 (EULAR) は障害臓器分布による重症度分類に応じて治療を決定することを推奨している。このアルゴリズムによれば、腎もしくはその他の重要臓器障害を認めた AAV 症例は、‘全身型’もしくは‘重症型’に分類され、寛解導入にはステロイドとシクロフォスファミドの併用療法を推奨している。ANCA⁺ HP で prednisolone と cyclophosphamide の併用療法が有効であるとする本研究の結果は、EULAR アルゴリズムの妥当性を支持するものである。

以上から、「AAV では GPA や MPA といった臨床病型のみでなく、(1) 障害臓器分布 (E, L, K, CNS, PNS, eye 等) と (2) ANCA status (MPO-ANCA, PR3-ANCA) に基づき、治療アルゴリズムを作成する」ことを提案する。

E. 結論

本邦の免疫介在性 HP は MPO-ANCA⁺ HP の占める割合が多く、その理解は臨床的に重要である。MPO-ANCA⁺ HP の多くは中枢神経限局型の AAV (GPA) の一型と考えられた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (53) 件

原著論文による発表 (3) 件

それ以外 (レビュー等) による発表 (21) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 河内泉. III. 各種疾患. 7. 脱髄・免疫性疾患. 2. 多発性硬化症の「炎症・変性」と進行型多発性硬化症に対する治療の最新動向. Annual Review 神経 2017. 2017年1月30日発行. 206-214. 中外医学社. 東京.
 2. Tsuboguchi S, Yajima R, Higuchi Y, Ishikawa M, Kawachi I, Koyama Y, Nishizawa M. A case of slowly progressive anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration successfully treated with antitumor and immunotherapy. Rinsho Shinkeigaku. 2016 Jun 28;56(7):477-80. DOI: 10.5692/clinicalneurology.000872.
 3. 河内泉, 西澤正豊. 「多発性硬化症の病因・病態から診断・治療まで」(3) 多発性硬化症の早期診断と早期治療のUP-TO-DATE. 神経治療学 2016;33:475-477.
 4. 柳村文寛, 河内泉, 西澤正豊. NMOの診断と治療-NMOのあらたな診断基準と治療薬. 医学のあゆみ 2015;255(5):390-396.
 5. Kitahara M, Kanazawa M, Hatakeyama M, Yanagimura F, Sakagami T, Kawachi I, Nishizawa M. [A patient with granulomatosis with polyangiitis (Wegener's granulomatosis) presenting with diplopia and blepharoptosis: a case report]. Brain Nerve. 2014 Jul;66(7):880-1.
- 学会発表
1. 穂苅万李子, 佐治越爾, 柳村文寛, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. Neuromyelitis optica 脳病変における神経放射線学的・神経病理学的特徴. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
 2. 柳村文寛, 佐治越爾, 穂苅万李子, 柳川香織, 豊島靖子, 柿田明美, 高橋均, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. 視神経脊髄炎における tissue Tregs 動態の検討. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
 3. 佐治越爾, 西田茉那, 柳村文寛, 穂苅万李子, 柳川香織, 小野寺理, 西澤正豊, 河内泉. 眼窩炎症性偽腫瘍における髄液サイトカイン・ケモカインの検討. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
 4. 大津裕, 佐治越爾, 柳村文寛, 穂苅万李子, 柳川香織, 西澤正豊, 河内泉, 小野寺理. 臨床ケーススタディ. 重症帯状疱疹のためフィンゴリモード一時中断に伴い breakthrough disease 様の進展を来した多発性硬化症の一例. 第28回神経免疫学会, 長崎, 2016年9月.
 5. Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Fumihiko Yanagimura, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Clinical, radiological and immunological features of idiopathic hypertrophic pachymeningitis. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 6. Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Musashi Arakawa, Kaori Yanagawa, Fumihiko Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Analysis of neurodegeneration with astrocytopathy in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 7. Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiko Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Kouichirou Okamoto, Satoshi Ueki, Tetsuhisa Hatase, Riuko Ohashi, Takeo Fukuchi, Kohei Akazawa, Mitsunori Yamada, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Osamu Onodera, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. NMO is characterized by serious attacks and neurodegeneration with abnormal mitochondria. 第57回日本神経学会総会,

- 神戸, 2016年5月.
8. Fumihiro Yanagimura, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Kaori Yanagawa, Akiko Yokoseki, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. The neuroradiological and immunological analysis of neuro-Behçet's disease. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 9. Mana Takahashi, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Fumihiro Yanagimura, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Clinical profiles of orbital inflammatory pseudotumors with neurological involvement. 第57回日本神経学会総会, 神戸, 2016年5月.
 10. Mariko Hokari, Etsuji Saji, Fumihiro Yanagimura, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Ectopic lymphoid neogenesis in ANCA-associated vasculitis. 第45回日本免疫学会, 北海道, 2015年11月.
 11. Mariko Hokari, Etsuji Saji, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa, Izumi Kawachi. Cortical neurodegeneration with meningeal inflammation in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. 第44回日本免疫学会, 京都, 2014年12月.
- (2) 海外
 口頭発表 (6) 件
 原著論文による発表 (13) 件
 それ以外 (レビュー等) による発表 (9) 件
- そのうち主なもの
 発表論文
1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017;88:137-145. doi:10.1136/jnnp-2016-313300.
 2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, Kawachi I. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Annals of Neurology* 2016;79(4):605-624. doi: 10.1002/ana.24608. PMID: 26836302.
 3. Kawachi I. Clinical characteristics of autoimmune optic neuritis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 2017;8(Suppl.1):8-16.
 4. Gresa-Arribas N, Planagumà J, Petit-Pedrol M, Kawachi I, Katada S, Glaser CA, Simabukuro M M, Armangué T, Martinez-Hernandez E, Graus F, Dalmau J. Human neurexin-3 antibodies associate with encephalitis and alter synapse development. *Neurology* 2016;86:1-8.
 5. 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, for the 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* 2016 Oct;15(11):1129-37. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)30157-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(16)30157-0).
 6. 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. *Clinical and experimental neuroimmunology* 2016;7(2):158-167. Article first published online: 23 MAR 2016. doi: 10.1111/cen3.12299.
 7. Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, Niino M, Nomura K, Tomioka R, Tanaka M, Kawachi I, Ohashi T, Kaida KI, Matsui M, Nakatsuji Y, Ochi H, Fukaura H, Kanda T, Nagaishi A, Togo

- K, Mizusawa H, Murai H, Kira JI. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2016;22(10):1337-48. 2015 Nov 12. pii: 1352458515617248. [Epub ahead of print]. PMID: 26564994. doi: 10.1177/1352458515617248.
8. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, Kosaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Kikuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, and Kawachi I. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain* 2014;137(2):520-536. DOI:10.1093/brain/awt314.
- 学会発表
1. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiro Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Osamu Onodera and Masatoyo Nishizawa. Severe neurodegeneration and unique dynamics of aquaporin-4 on astrocytes in the anterior visual pathway of neuromyelitis optica. The 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). London, UK. 2016年9月.
2. Izumi Kawachi, Akiko Yokoseki, Etsuji Saji, Mariko Hokari, Kaori Yanagawa, Masatoyo Nishizawa. Clinical and radiological profiles of anterior visual pathway involvement in neuromyelitis optica. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. Boston, USA. 2014年9月.
3. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Etsuji Saji, Yasuko Toyoshima, Akiko Yokoseki, Kaori Yanagawa, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Role of meningeal lymphoid follicle-like structures in the CNS inflammatory disorders. The 12th International Congress of Neuroimmunology. Mainz, German. 2014年11月.
4. Izumi Kawachi, Mariko Hokari, Akiko Yokoseki, Musashi Arakawa, Etsuji Saji, Kaori Yanagawa, Fumihiro Yanagimura, Yasuko Toyoshima, Akiyoshi Kakita, Hitoshi Takahashi, Masatoyo Nishizawa. Severe neurodegeneration and unique dynamics of astrocytes/Müller cells with alterations of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. The 8th Annual Neuromyelitis optica roundtable conference. Los Angeles, CA, USA. 2016年3月.
- G. 知的所有権の出願・取得状況（予定を含む）
- (1) 特許取得
なし
- (2) 実用新案登録
なし
- (3) その他
なし

免疫性神経疾患における末梢血リンパ球サブセットの意義に関する研究

分担研究者：野村 恭一

所属施設名：埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究要旨

免疫性神経疾患のうち、(1)視神経脊髄炎関連疾患(neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)、(2)再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis: MS)、(3)重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)における末梢血 T・B リンパ球サブセット、およびその変動について検討し、各疾患の病態との関連性を明らかとした。結果、以下のことが示された：(1) NMOSD のうち、AQP4Ab (anti-aquaporin4 antibody)-NMOSD と MOGAb (anti-myelinoligodendrocyte antibody)-NMOSD では、それぞれの病態に関連する末梢血 B 細胞の分段階は異なる。(2) RRMS 症例では、末梢血 T_H の割合と再発回数は有意に相関する。(3) MG 症例のうち、Late-onset MG では、末梢血 memory B 細胞の割合の低値が特徴である。胸腺腫合併 MG の術後早期における末梢血 plasmablast 割合の一過性増加は、術後での筋無力症状の増悪と関連する可能性がある。また MuSK (Muscle-specific tyrosine-kinase) 抗体陽性 MG における抗体価と臨床経過との関連性についての検討では、抗体価が鋭敏に臨床経過と相関する。

A. 研究目的

免疫性神経疾患のうち、(1)視神経脊髄炎関連疾患(neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD)、(2)再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis: MS)、(3)重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)における末梢血 T・B リンパ球サブセット、およびその変動について検討し、各疾患の病態との関連性を明らかとすることも目的として各々の疾患について検討した。

B. 研究方法

各疾患における末梢血リンパ球サブセットの測定は、各疾患の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)を用いて測定した。測定項目は T リンパ球；

cytotoxic-T 細胞、活性化 CD8、活性化 CD4、regulatory T 細胞、NK 細胞を含み、B リンパ球では transitional B 細胞、naive B 細胞、memory B 細胞、plasmablast の全リンパ球に占める各項目の割合を測定した。各末梢血リンパ球サブセットと各疾患における臨床的特徴との関連性について後ろ向きに検討した。

本研究のいずれにおいても、倫理面への配慮として当院の倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1. NMOSD

(1) AQP4Ab-NMOSD 24 例 と MOGAb-NMOSD10 例を対象とし末梢血 T・B リンパ球サブセットについて正常対照群(HC)との多重比較検討を行った。末梢血 T リンパ球サブセット・NK 細胞の全リンパ球に占める割合の平均値に群間差はなかった。一方で B リ

リンパ球サブセットについての検討では、transitional B 細胞:MOGAb-NMOSD 2.7 vs AQP4Ab-NMOSD 1.2 vs HC 0.8; naive B 細胞 : MOGAb-NMOSD 15.1 vs AQP4Ab-NMOSD 9.2 vs HC 7.8; Memory B 細胞 ; MOGAb-NMOSD 4.4 vs AQP4Ab-NMOSD 3.5 vs HC 2.9 ; Plasmablast : MOGAb-NMOSD 1.9 vs AQP4Ab-NMOSD 5.2 vs HC 1.7 であり、MOG-SD 群における transitional B 細胞, および naive 細胞の全リンパ球に占める割合の平均は、AQP4Ab-NMOSD 群, および HC 群と比較して有意に高値であり、MOG-SD 群における memory B 細胞の比率の平均値は、HC 群と比較して有意に高値であった。AQP4Ab-NMOSD における plasmablast の B 細胞に占める比率の平均値は MOG-SD 群, および HC 群と比較して有意に高値であった。

(2) AQP4Ab-NMOSD 34 例, MOGAb-NMOSD 13 例を対象とし、AQP4Ab-NMOSD と MOGAb-NMOSD の各々の増悪期と寛解期におけるリンパ球サブセットをそれぞれ HC 群との多重比較検討を行った。増悪期における比較検討では、Naïve B 細胞: MOG-RD 12.4 vs AQP4-RD 8.2 vs HC 6.6; Memory B 細胞: MOG-RD 3.9 vs AQP4-RD 3.4 vs HC 2.3; Transitional B 細胞: MOG-RD 2.7 vs AQP4-RD 1.2 vs HC 0.8; Plasmablast: MOG-RD 2.7 vs AQP4-RD 6.9 vs HC 1.5 であり、AQP-RD では Transitional B 細胞, Naïve B 細胞, Memory B 細胞, plasmablast の B 細胞に占める比率の平均値が HC と比較し有意に高値であった。一方で MOG-NMOSD では Naive B 細胞, Memory B 細胞の B 細胞に占める比率の平均値が HC と比較し有意に高値であった。

寛解期における比較検討では、Transitional B 細胞: MOG-RD 2.6 vs AQP4-RD 0.3 vs HC 1.0 ; Plasmablast: MOG-RD 0.8 vs AQP4-RD 2.3 vs HC 1.5 であり、AQP4-RD では Plasmablast の B 細胞に占める比率の平均値が HC , および MOGAb-NMOSD のものと比較して有意に高値であった。一方で MOG-RD での Transitional B 細胞の B 細胞に占める比率の平均値が HC と比較し有意に高値であった。

2. RRMS

RRMS 34 症例を対象とし、Tfh の全リンパ球に占める割合と患者背景の罹病年数, EDSS で示される重症度, 脳 MRI での T1 病巣数, 再発回数の各項目と末梢血 Tfh の相関関係を後ろ向きに検討した。結果, RRMS 症例における末梢血 Tfh の全リンパ球に占める割合の平均 (%) は, 6.27 ± 3.28 であった。Tfh (%) 結果と MS 再発回数には有意な相関関係が見られた ($r = -0.61$; $P = 0.0001$; $n=34$)。Tfh (%) と罹病期間, EDSS で示される重症度, MRI での T1 病巣数には相関関係はなかった ($r = -0.09$, $r = -0.30$, $r = -0.41$)。

3. MG

(1) 重症筋無力症のうち, Early-onset 症例 (EOMG), Late-onset 症例 (LOMG), Thymoma-associated 症例 (TAMG) を対象とし, これら 3 群における末梢血 T リンパ球, ならびに B リンパ球サブセットの比較検討を行った。結果, 3 群間において, 末梢血 T リンパ球サブセットに有意な群間差はなかった。一方で末梢血 B リンパ球サブセットの多群比較検討では, 末梢血 memory B 細胞の全リンパ球に占める割合の平均 (%) は, EOMG 群 3.8 vs LOMG 群 1.7 vs TAMG 群 2.4 であり, LOMG 群における memory B 細胞の割合の平均は

EOMG 群, および TAMG 群と比較してそれぞれ有意に低値であった(各 $P < 0.05$). ほかの末梢血 Bリンパ球サブセットでは3群間に有意な差はなかった.

(2) 胸腺腫合併重症筋無力症 10 例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の変動について検討した. 結果, T 細胞系では NK 細胞の全リンパ球に占める割合が術後早期において減少し, のちに増加する傾向が見られた(NK 細胞:術前 8.4 vs 術後早期6.9%). B細胞系では plasmablast の割合が術後早期に一過性に増加する傾向が見られた(plasmablast:術前 0.5 vs 術後早期2.0%).

(3) 重症筋無力症におけるリンパ球サブセットについての検討に加えて, seronegative MG のうち MuSK (Muscle-specific tyrosine-kinase) 抗体陽性例における MuSK 抗体の意義について MuSK 抗体陽性 MG 6 例における抗体価と臨床経過の関連性について検討した. 結果, 6 例中 5 例において血清 MuSK 抗体価は臨床経過との相関がみられた.

D. 考察

1. NMOSD

これまでの検討で, AQP4-NMOSD では plasmablast 上昇が病態と深く関与することが示唆されている. 今回の我々の検討においても, AQP4-NMOSD の全リンパ球に占める plasmablast の割合が高値を示しており, plasmablast 上昇と AQP4AB-NMOSD 病態との関連性が示唆された. 一方で, MOGAb-NMOSD では plasmablast 割合の上昇は示されなかった. AQPAb 陽性例と MOGAb 陽性における臨床表現型は同様であるが, それぞれの病態における B 細胞の関与

は異なる可能性が示唆された.

2. RRMS

これまでの検討で, 末梢血 Tfh は, MS 病態への関連は少ないと考えられている. しかし, 今回の我々の検討では, 末梢血 Tfh の全リンパ球に占める割合の平均と再発回数は中等度の相関関係を示した. RRMS において末梢血 Tfh がその病態に関連する可能性があると考えられた.

3. MG

MG の EOMG 群, LOMG 群, および TAMG 群における多重比較検定では, 末梢血 memory B 細胞の割合が LOMG 群において有意に他群と比較して低値であった. MG における末梢血 memory B 細胞の全リンパ球に占める割合は, 発症年齢との逆相関し, 発症が高齢になるほど低値に収束することが推察され, LOMG の発症メカニズムに関連していることが示唆された.

胸腺腫合併重症筋無力症での胸腺摘除術前後での末梢血 T・B リンパ球サブセットの変動について検討では, 術前と比較して術後早期において NK 細胞の全リンパ球に占める割合が一過性に減少し, のちに増加に転じる傾向にあることが明らかとなった. この結果は, これまでに示された NK 細胞と治療反応性との関連性についての報告と同様の傾向であった. また, 本研究で認められた術後早期における plasmablast 割合の一過性増加は, 術後での筋無力症状の増悪と関連する可能性がある.

本研究で MuSK 抗体値が鋭敏に臨床経過と相関することが示された. 経時的な抗体値測定は病勢, 重症度の把握に有用である可能性が示唆された.

E. 結論

1. NMOSD

AQP4Ab-NMOSDとMOGAb-NMOSDでは、それぞれの病態に関連する末梢血 B 細胞の分化段階は異なる。

2. RRMS

再発寛解型 MS 症例では、末梢血 Tfh の割合と再発回数は有意に相関する。

3. MG

Late-onset MG では、末梢血 memory B 細胞の割合が低値であることが特徴である。

抗 MuSK 陽性 MG において、経時的な抗体値測定は病勢、重症度の把握に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

(1)国内

- 口頭発表 (47)件
原著論文による発表 (0)件
それ以外(レビューなど)の発表(17)件

そのうち主なもの

論文発表

該当なし

学会発表

1. 田中 覚, 久保田 昭洋, 小島 美紀, 王子 聡, 金子 仁彦, サトウ・ダグラス, 中島 一郎, 傳法 倫久, 深浦 彦彰, 野村 恭一: 抗 MOG 抗体関連疾患・抗 AQP4 抗体 NMOSD における寛解期の末梢血 T・B リンパ球サブセットの比較. 第 28 回 日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016
2. 久保田 昭洋, 杉本 恒平, 古谷 真由美, 田中 覚, 伊崎 祥子, 王子 聡, 三井 隆男, 傳法 倫久, 深浦 彦彰, 野村 恭一: 重症筋無力症患者の免疫療法における濾胞性ヘルパーT細胞の変動. 第 28 回 日本

神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016

3. 王子 聡, 田中 覚, 久保田 昭洋, 伊崎 祥子, 齋藤 あかね, 成川 真也, 小島 美紀, 三井 隆男, 深浦 彦彰, 野村 恭一: Neuromyelitis optica 安定期における末梢血白血球分画と再発抑制効果の関連性についての検討. 第 28 回 日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2016

(2)海外

- 口頭発表 (7)件
原著論文による発表 (2)件
それ以外(レビューなど)の発表(0)件

そのうち主なもの

論文発表

1. Kubota A, Izaki S, Fukaura H, Nomura K. Circulating memory B cells are reduced in patients with late-onset myasthenia gravis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 6 (3): 322-329, 2015
2. Oji S, Tanaka S, Kojima M, Fukaura H, Mori M, Takahashi T, Fujihara K, 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 initiation of plasmapheresis. Clinical and Experimental Neuroimmunology 7 (3): 272-280, 2016

学会発表

1. Tanaka S, Kubota A, Fukaura H, Nomura K, Sato D.K., Fujihara K: Immunological Analysis of MOG Autoantibody Positive NMOSD and Aquaporin-4 Autoantibody

Positive NMOSD. 67th American Academy of Neurology (AAN) Annual Meeting. Washington, DC; United States of America, 2015

2. Kojima M, Tanaka S, Kubota A, Izaki S, Oji S, Fukaura H, Nomura K, Mori M, Takahashi T, Fujihara K: Efficacy of recurrence prevention by tacrolimus in patients with Aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica. 31th European committee for treatment and research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). Barcelona; Spain, 2015
3. Kubota A, Fukaura H, Sugimoto K, Tanaka S, Ishizuka K, Suzuki M, Saito A, Narukawa S, Hara W, Tajima T, Izaki S, Yoshida N, Oji S, Mitsui T, Dembo T, Nomura K: The Higher the Total Number of Relapses, the Lower the Number of Circulating Follicular Helper T Cells from the Patients with Multiple Sclerosis. 9th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). Bangkok; Thailand, 2016

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

小児後天性脱髄症候群の臨床像に関する研究

分担研究者： 酒井康成¹、野村芳子²

所属施設名： 1. 九州大学小児科 2. 野村芳子小児神経学クリニック

研究要旨

日本国内における小児後天性脱髄症候群（ADS）の発症頻度および臨床実態を明らかにするために、2005年1月～07年12月に診断された15歳以下のADSを対象とする全国調査を実施した。第1次および2次調査票を送付した国内977医療機関の内、723施設（74%）から回答を得た。診断基準は、International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group 2007年版(IPMSSG 2007)に従った。ADS 439（疑い61）人の診断内訳は、ADEM 244（28）、RDEM 9（2）、MDEM 12（4）、CIS 43（5）、MS 117（16）、NMO 14（6）人であった。各疾患の発症地域差、年齢、性差および初回脱髄事象イベント時の臨床症状を明らかにし、これらを海外の報告と比較した。今後、汎用性の高い国内診断基準を改訂版 IPMSSG にもとづいて作成し、小児 ADS 例の新規診断例および前回調査で判明した既知症例の長期予後に関する縦断的調査が引き続き必要と考えられた。

A.研究目的

後天性脱髄症候群（Acquired demyelinating syndromes :ADS）は免疫応答を介した炎症性脱髄による神経疾患である。ADSは頭蓋内における病巣部位や経過により複数の病名、すなわち多発性硬化症（Multiple sclerosis, MS）、急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis, ADEM）、再発性 ADEM（recurrent ADEM, RDEM）、多相性 ADEM（multiphasic ADEM, MDEM）、視神経脊髄炎（neuromyelitis optica, NMO）、視神経炎単独や脊髄炎を含む CIS（Clinically isolated syndrome）に分類される。日本国内における小児 ADS の発生状況や臨床実態を明らかにするために、2008～2009年に全国調査を実施した。

B.研究方法

2005年1月～2007年12月に診断された、15歳以下のADSを対象とする全国調査を実施した。診断基準は、International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group 2007年版（IPMSSG 2007）を用いた。（倫理面への配慮）

本調査研究は、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得て行った（20-64号）。

C.研究結果

第1次および2次調査票を送付した国内977医療機関の内、723施設（74%）から回答を得た。ADS 439（疑い61）人の診断内訳は、ADEM 244（28）、RDEM 9（2）、MDEM 12（4）、CIS 43（5）、MS 117（16）、NMO 14（6）人であった。3年間の調査期間におけるADEM罹患率は、人口10万人1年あたり0.040人（95%信頼区間：0.34-0.46人）、MSおよびNMOの有病率はそれぞれ0.69人（95%信頼区間：0.58-0.80人）および0.06人（95%信頼区間：0.04-0.08人）と推定された。推定罹患率・有病率に有意な地域差は見られなかったが、ADEM北部で低い傾向を認めた。MS有病率は北部（0.745）および中部日本（0.738）で南日本（0.521）よりも高い傾向を示した。発症時の年齢中央値はNMOが最も高く10.3歳、続いてMS 8.3歳、CIS 6.2歳およびADEM 5.5歳であった。各疾患の中で女兒の占める割合は

NMO 80%、MS 66%、CIS 48.7%、ADEM 33%であり、発症年齢が高い疾患ほど女児の占める割合が高い傾向が見られた。上記内容を英文学術誌に報告した (Yamaguchi Y, *Neurology* 2016)。

D. 考察

国際的に汎用性の高い診断基準 (IPMSSG 2007) を用いたことで、ADS の臨床像に関して海外からの研究報告との類似点・相違点を検討することができた。前回調査後 5 年以上を経ており、新規小児 ADS 診断例、初回脱髄イベント後の長期的予後、および新規治療薬の効果に関する検討が必要である。

E. 結論

本調査により我が国の小児 ADS の疫学的ならびに臨床的特徴が初めて明らかとなった。2012 年、IPMSSG の診断基準が改定された (IPMSSG 2012)。今後、国内で有用性の高い診断基準を作成し、小児 ADS 患者の臨床像を引き続き縦断的に調査する必要がある。

F. 研究発表

(1) 国内

- | | |
|------------------|-------|
| 口頭発表 | (3) 件 |
| 原著論文による発表 | (0) 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | (3) 件 |

そのうち主なもの

論文発表

1. 鳥巢浩幸、原寿郎：「小児の多発性硬化症」日本臨床 73: 241-246, 2015
2. 原寿郎、鳥巢浩幸：「急性散在性脳脊髄炎」日本臨床 73: 309-314, 2015
3. 鳥巢浩幸：「急性散在性脳脊髄炎」今日の小児治療指針：674-675, 2015

学会発表

1. 鳥巢浩幸、愛波秀男、市山高志、岸崇之、木村重美、久保田雅也、高梨潤一、高橋幸利、玉井浩、夏目淳、浜野晋一郎、平林伸一、前垣義弘、水口雅、原寿郎：小児多発性硬化症における治療抵抗性の検討. 第 56 回日本小児神経学会学術集会 2014.5 浜松
2. Torisu H: Nationwide survey of ADEM in Japan
The 18th Annual Meeting of Infantile Seizure Society. (Invited Lecture) 2016, Tokyo
3. 鳥巢浩幸：小児免疫性中枢神経疾患の臨床：脱髄疾患の診断と治療、日本小児神経学会総会（教育講演）2016.6 東京

(2) 海外発表

- | | |
|------------------|-------|
| 口頭発表 | (1) 件 |
| 原著論文による発表 | (1) 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | (0) 件 |

そのうち主なもの

発表論文

1. 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, Kira J, Kusunoki S, Hara T: A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology* 87:2006-15, 2016

学会発表

1. Torisu H, Takada Y, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Sakai Y, Hara T: Pediatric acquired demyelinating syndromes of the central nervous system in Japan. *The 13th Asian and Oceanian Congress of Child Neurology*. May 14-17, 2015, Taipei.

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当なし

MOG 抗体陽性神経疾患の臨床・病態に関する研究

分担研究者： 藤原一男

研究協力者： 金子仁彦、佐藤ダグラス、小川 諒、赤石哲也、西山修平、高井良樹、三須建郎、高橋利幸、黒田 宙、中島一郎、田中覚、野村恭一、青木正志

所属施設名： 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、一般財団法人 脳神経疾患研究所 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター、東北大学神経内科、東北大学多発性硬化症治療学、国立病院機構 米沢病院神経内科、埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究要旨

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体陽性神経疾患の臨床及び病態を解析した。抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の 294 例のうち 72 例が抗 MOG 抗体陽性だった。発症年齢の中央値は、視神経炎や脊髄炎の症例(30 歳)に比べて脳病変の症例(7 歳)が若かった。再発例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかった。ステロイド治療により機能予後は良好であった。抗 MOG 抗体陽性例では抗 AQP4 抗体陽性例のような Glial Fibrillary Acidic Protein の上昇を認めなかったが、Myelin Basic Protein は両者で上昇し、多発性硬化症(MS)における上昇の程度と有意な差があった。したがって抗 MOG 抗体陽性例は脱髄疾患であることが示唆された。急性期の髄液中では、抗 MOG 抗体陽性例では IL-6 や IL-8 など Th17 関連のサイトカインを中心に濃度が上昇しており、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と類似していたが、MS とは異なったパターンであり、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と、抗 MOG 抗体陽性例の免疫病態の類似性が示唆された。

A.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、近年トピックとなっている。また抗 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などが過去に報告されているが、抗 MOG 抗体陽性例の病態の詳細は依然として不明な点が多い。今回我々は、(1) 抗 MOG 抗体陽性症例の臨床的特徴、急性期髄液の細胞傷害マーカーやサイトカインプロフィールを測定し、抗 MOG 抗体陽性例の免疫病態を検討した。

B.研究方法

1) 抗 AQP4 抗体陰性の中枢神経炎症性脱髄疾患の 294 例の血清を用い、抗 MOG 抗体を測定した。抗 MOG 抗体は、ヒト MOG 全長 cDNA を移入し、膜上に MOG を強制発現させた HEK293 細胞を用いて間接蛍光抗体法 (CBA 法) で測定した。血清は 128 倍に希釈し、陽性の場合には希釈倍率で半定量的に抗体価を測定した。

2) わが国を含めた 7 カ国から、CBA 法で抗 MOG 抗体あるいは抗 AQP4 抗体が陽性であった炎症性中枢神経疾患の症例の髄液を収集した。また対照群として MS(40 例)及び非炎症性疾患(16 例)を設定した。これらの髄液で、アストロサイトの傷害マーカーのグリア線維性酸性タンパク質(GFAP)・ミエリンの障害マーカーであるミエリン塩基性蛋

白(MBP)を測定し、臨床情報や、髄液一般所見を含めて検討した。

3)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、MS20 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。

また抗 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。(倫理面への配慮)

本研究の計画について倫理委員会の承認を得た。また研究に参加する患者に研究内容を説明し、書面で同意を得た。研究の実施に際しては患者の個人情報保護に努め、不利益がないように配慮した。

C.研究結果

1) 294 例中、72 例で抗 MOG 抗体が同定された。中央値発症年齢は視神経炎や脊髄炎で初発した症例は 30 歳だったが、脳病変で初発した症例は 7 歳だった。男女比には明らかな差異は見られなかった。脊髄炎や脳病変より視神経炎で発症する頻度が高かった。MRI では大きな白質脳病変や大脳基底核病変が見られた。再発した症例では小児期発症で脳病変がある例がまれではなかった。ステロイド治療により機能予後は良好だった。

2) 抗 MOG 抗体陽性例は 31 例、抗 AQP4 抗体陽性例は 59 例であり、CBA 法により髄液でも抗体陽性と確認されたのは、抗 MOG 抗体は 23/31 例、抗 AQP4 抗体は 45/59 例であった。抗 MOG 抗体と抗 AQP4 抗体がともに陽性の症例はなく、MS や非炎症性疾患では、いずれも抗体陰性であった。GFAP に関しては抗 AQP4 抗体陽性例で著明な上昇を認めたが、抗 MOG 抗体陽性例(NMO の臨床型の症例を含む)、MS や非炎症性疾患では、ほとんど上昇はみられなかった。一方 MBP に関しては、抗 MOG 抗体陽性例および抗 AQP4 抗体陽性例で有意差なく上昇していた。また MS でも MBP の上昇は見られたが、抗 MOG 抗体陽性例および

抗 AQP4 抗体陽性例では、MS と比較し有意な MBP の上昇が見られた。さらに、急性期(発症から 30 日以内)・治療前の髄液では、抗 AQP4 抗体の抗体価と GFAP 値に正の相関を認めた。一方、抗 MOG 抗体陽性例では、抗 MOG 抗体の抗体価と、MBP や他のパラメーターに有意な相関を認めなかった。臨床情報については、抗 MOG 抗体陽性例は抗 AQP4 抗体陽性例と比較して、年齢が若い・男性例が多い・視神経炎が多いという特徴があった。また MS と比較しても、発症年齢が若く、男性例が多かった。髄液一般所見では、抗 MOG 抗体陽性例では抗 AQP4 抗体陽性例や MS と比較し有意な細胞数の上昇を認めたが、タンパク濃度は抗 MOG 抗体陽性例と抗 AQP4 抗体陽性例で同程度に上昇し、これらは MS と比して有意な上昇であった。オリゴクローナル IgG バンド陽性率は、MS のみで高率であった。

3) (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(2010)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、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 の大脳深部白質病変は見られるが、MS で特徴的な ovoid lesion は一部の症例のみで認められた。

D.考察

抗 MOG 抗体は、成人で発症した症例は視神経炎や脊髄炎が多かったが、小児では脳病変で発症し、再発もまれではなかった。小児期発症による臨床

診断は急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と小児 MS との鑑別が難しい症例があり得ると考えられた。

MBP, GFAP の結果より、抗 MOG 抗体陽性例は、脱髄が主体の病態であることが示され、その程度は MS よりも重度であった。また、抗 AQP4 抗体陽性例でも同程度の MBP の上昇がみられたが、抗 MOG 抗体陽性例では、NMO の臨床型を呈するものを含めて、GFAP は上昇しておらず、抗 MOG 抗体陽性 NMO と抗 AQP4 抗体陽性 NMO で、異なる細胞が主に障害され、脱髄の機序も異なる可能性が考えられた。臨床情報や髄液一般所見も、抗 MOG 抗体陽性例、抗 AQP4 抗体陽性例と MS では異なっていた。

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、脱髄疾患という点で成人 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、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)。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。今回の検討からは、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、むしろステロイド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あった。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うる。

E. 結論

抗 MOG 抗体陽性神経疾患は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD や MS とは異なる臨床的特徴を有することが明らかになった。またその病態は脱髄疾患であるが MS とは異なり自己抗体介在性の抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD に類似していた。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (31) 件
原著論文による発表 (1) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (21) 件
そのうち主なもの

- 発表論文
1. 小川 諒、藤原一男. 免疫性神経疾患・病態解明と治療の最前線】 Neuromyelitis optica(NMO) NMO の発症機序. 医学のあゆみ 255:385-389, 2015.
 2. 高橋利幸、藤原一男. 【免疫性神経疾患・基礎・臨床研究の最新知見-】 免疫性中枢神経疾患 視神経脊髄炎(NMO) 視神経脊髄炎の疾患概念の変遷. 日本臨床 73 Suppl 7:253-259, 2015.
 3. 西山修平、藤原一男. 外来における神経疾患の診かた】 外来診療で注意すべき神経疾患の診断から治療まで 多発性硬化症. 臨床と研究 92:751-755, 2015.

学会発表

1. 藤原一男: 多発性硬化症と視神経脊髄炎に関連したバイオマーカー:AQP4 抗体と MOG 抗体. 第 56 回日本臨床化学学会年次学術集会、熊本、2016.
2. Fujihara K: Special Lecture: Is the Disease Activity of Multiple Sclerosis Inevitable? (1) MS treatment decision in Japan. 第 27 回日本神経免疫学会学術集会、岐阜、2015.
3. 藤原一男: Symposium 11: グリアの最前線 「視神経脊髄炎(NMO)におけるアストロサイト障害と新たな展開」第 36 回日本生物学的精神医学会、第 57 回日本神経化学会合同年会、奈良、2014.

(2) 海外発表

口頭発表 (37) 件
原著論文による発表 (41) 件
それ以外(レビュー等)による発表 (7) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. 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, Berge T, Saiz A, Kim HJ, Nomura K, Callegaro D, Fujihara K, Aoki M. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016 Jan 22.
2. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenenbaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 2015;85:177-189.
3. Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, Woodhall M, Sousa F, Revis J, Takai Y, George J, Kitley J, Santos ME, Nour JM, Cheng F, Kuroda H, Misu T, Martins-da-Silva A, DeLuca GC, Vincent A, Palace J, Waters P, Fujihara K, Leite MI. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology 2016 ; 86 : 79-87.

学会発表

1. Fujihara K: MS in Special Populations: Is there an “Eastern Type of MS” ? Istanbul MS Days 2015 (Istanbul, Turkey) 2015.
2. Fujihara K : Hot Topic 5: Incidence, Prevalence and Phenotypes of Demyelinating Diseases Outside Europe and NA: Asia. The 31st Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS) (Barcelona, Spain) 2015.
3. Fujihara K : NMO and its Spectrum Disorders: an international perspective. Education Program PM Half-Day Course: Neuromyelitis optica: scientific and clinical update (C4). The 67th Annual Meeting of American Academy of Neurology (Washington DC, USA), 2015.

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

該当するものなし

2. 実用新案登録

該当するものなし

3. その他

該当するものなし

重症筋無力症・筋無力症候群および封入体筋炎の診断基準・重症度・疫学に関する研究

分担研究者： 氏名 松尾秀徳

所属施設名： 独立行政法人国立病院機構 長崎川棚医療センター

研究要旨

重症筋無力症 (MG)、ランバート・イートン筋無力症候群および封入体筋炎について診断基準・重症度分類の検討を行った。また、MG のうち眼症状に限定される一群 (眼筋型 MG:OMG) の臨床像について、専門医療機関を対象にした調査を行い、その臨床像を明らかにした。また、抗 AChR 抗体陰性例ではその他の MG 関連抗体の検索がなされていないことが明らかとなった。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。

A.研究目的

- 1) 重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG)、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) および封入体筋炎 (inclusion body myositis, IBM) の疾患重症度を分類するための基準、診断基準を策定することを目的とした。
- 2) 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眼筋型 MG(Ocular MG: OMG)について、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。

B.研究方法

- 1) MG および IBM の重症度分類基準および診断基準 (diagnostic criteria) に関する論文を PubMed により検索、調査した。グループリーダーにより作成された原案をもとに検討し、それぞれの診断基準および重症度分類を策定した。
- 2) 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

MG 患者総数および OMG 患者数、さらに OMG の臨床像について調査を行った。

(倫理面への配慮)

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。

C.研究結果

- 1) MGの臨床重症度評価スケールとして、MGTX study⁷ に採用された重症度スケールはQMG scoreとMG-ADL scoreであった。しかし、QMG scoreは実施に時間を要するとともに、評価の標準化に一定の訓練を要する。MG-ADLはMGの臨床重症度の評価には有用であるものの、QOLの評価に関しては考慮されていない。標準化されているQOL尺度として、SF-36v2TMのショートバージョンであるSF-12v2TMを導入し、ADLとQOLの2軸による臨床度重症度分類の導入を提案した。この方法は、疾病としての重症度と、包括的なQOL上の重症度を評価することができる。SF-12v2TMは、国民標準値との比較や他疾患との比較も可能である。IMBについては、IBMの臨床重症度評価スケールとして、IBMFERSが現在世界的に認知されている唯一の臨

床重症度評価スケールであった。しかし、日本語版がないため、日本語版（案）を作成した。

LEMS についての診断基準を作成した。

2) OMG について、全 MG 患者の 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で、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。

D. 考察

1) 疾患重症度を分類するための基準、診断基準の策定を行った。MG 診断基準の疾患マーカー（抗 AChR 抗体もしくは抗 MuSK 抗体）を用いることで、90～95% の患者の診断を行うこと可能と推測される。

2) OMG の臨床像が明らかとなり、抗 AChR 抗体陰性例ではその他の MG 関連抗体の検索がなされていないことが明らかとなった。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。

E. 結論

1) MG, LEMS, および IBM の疾患重症度分類・診断基準を策定した。

2) 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、陰性例については、

その他の MG 自己抗体はほとんどが測定されていなかった。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表	(0) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外(レビュー等)による発表	(0) 件

(2) 海外発表

口頭発表	(0) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外(レビュー等)による発表	(0) 件

G. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索

分担研究者： 横田隆徳

所属施設名： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

研究協力者： 三條伸夫、馬嶋貴正、能勢裕里江、西田陽一郎、八木洋輔

所属施設名： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

研究要旨

多発性硬化症(MS)症例の MRI 画像に関して、既存の脳萎縮評価手法の実用性と正確性を検証し、疾患修飾薬ごとの年間萎縮率を比較解析した。Voxel-based の画像解析では、脱髄巢の抽出に問題が見られ、sequential MRI 解析では、舌などの軟部組織や頭蓋骨が解析領域に含まれる場合があり、解析の際には注意が必要であった。全 15 例を解析し、平均年齢、罹病期間、再発回数に関して、萎縮群と非萎縮群間で有意差は認めなかった($p > 0.05$)。萎縮群と非萎縮群では PBVC/year に有意差を認め($p = .004$)、萎縮群の萎縮領域割合は灰白質領域で 5.5%、白質領域で 6.5%、PBVC/year は -0.68% であり、voxel 解析と sequential 解析間には相関を認めた($r = .71 \sim .027$)。観察期間中の再発回数、EDSS 変化と PBVC/year の間には関連性が認められなかったことより、脳萎縮はそれらの疾患活動指標とは独立して計測すべき指標であると考えられ、IFN と fingolimod 使用群間の比較に関しては、既報に見られるような明かな萎縮量の差は認められなかった。

A. 研究目的

多発性硬化症(MS)における脳萎縮は認知機能との関連の報告のみならず、身体機能予後の予測因子であることが報告されている。脳萎縮、あるいは脳容積評価に関しては、大きく分けると①voxel 分割して標準脳と比較する方法と②同一被験者で一定期間に 2 回以上の撮影をして 2 点間の画像を比較する方法がある。脳萎縮の目標とされている「年間萎縮率 0.4%未満」に関しては、海外のデータ(De Stefano, 2015)が基準になっており、日本人における脳萎縮の基準のデータは報告されていない。日本人の MS 症例における脳容積評価の精度、および萎縮の進行速度に関して当院通院中の多発性硬化症(MS)症例で、疾患修飾薬ごとに年間萎縮率を比較解析した。

B. 研究方法

現在当院通院中の MS 症例の脳 MRI を 3D-T1 MP-RAGE(T1 画像を矢状断像で約 200 スライス高

速撮影した)画像を、1 年以上の間隔で 2 回撮影し、撮影データを、若年データベースを用いた Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)、および Siena (Smith et al, Human Brain Mapping 2002)にて解析し、年間萎縮率を計算し比較解析した。萎縮の cut-off 値は、SIENA による percentage of brain volume change(PBVC)/year で -0.4% 未満とした。

(倫理面への配慮)

研究の実施に際して、東京医科歯科大学医学部理審査委員会の承認を受け、症例は全て書面による同意を得てから行った。

C. 研究結果

Voxel-based の画像解析では、脱髄巢の抽出に問題が見られ、sequential MRI 解析では、舌などの軟部組織や頭蓋骨が解析領域に含まれる場合があり、解析の際には注意が必要であった。

解析は全 15 例で行い、14 例が RRMS で、1 例が SPMS であった。平均年齢、再発回数、罹病期間に有意差を認めなかった($p > .05$)。検査時 35 歳未満と以上の 2 群における萎縮率の差は認めなかった。全体の年間萎縮率(PBVC/year)の平均は 0.02%であり、既報の-0.51%(De Stefano, 2015)に比べ明らかに萎縮率が少なかった。カットオフ値を-0.4%に設定した場合、萎縮群と非萎縮群では PBVC/year に有意差を認めた($p = .004$)。萎縮群の萎縮領域割合は灰白質領域で $5.5 \pm 1.8\%$ 、白質領域で $6.5 \pm 3.0\%$ 、PBVC/year は $-0.68 \pm 0.5\%$ であり、voxel 解析と sequential 解析間には相関性を認めた($r = .71 \sim .027$)。再発から 6 ヶ月以内に撮影した画像を除外した解析においても同様の傾向が認められた。PBVC/year は再発の有無($p = .5$)や EDSS 変化($P = .49$)との関連性は認められなかった。全体、あるいは萎縮群における PBVC/year は DMT 間で差を認めなかった。

D. 考察

これまでの報告で用いられている解析法のうち、2 種類の解析方法を用いて同一症例の画像を解析したが、いずれの方法においても脳実質の抽出において問題が認められた。

voxel-base 解析と sequential MRI 解析には、弱いながらも相関性が認められ、萎縮 voxel が多いことと、脳萎縮の進行が関連していると考えられ、脳萎縮に関して、特定の部位に強く萎縮するのではなく、広範囲に均等に萎縮する傾向があることが示唆された。

観察期間中の「再発回数」や、「EDSS の変化」と PBVC/year の間には関連性が認められなかったことより、NEDA や NEDA4 で用いられている、疾患活動性指標に関して、独立して評価すべきであると考えられる。既報では、萎縮群と非萎縮群間で EDSS の年間変化量に有意差が認められる(De Stefano, 2015)とされていたが、本解析ではそのような結果は得られず、脳萎縮はそれらの疾患活動度の指標とは独立して計測すべき指標であると考えられた。

E. 結論

日本人の MS 症例における脳萎縮のカットオフ値の設定が望ましい。再発や EDSS 変化がコントロールされていても脳萎縮が進行する症例が存在し、DMT による差は明確でない場合があることより、脳萎縮は病勢評価指標として独立して評価すべきと思われる。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (42) 件

原著論文による発表 (0) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

学会発表

1. 伊藤陽子、三條伸夫、能勢裕里江、横田隆徳、水澤英洋. 多発性硬化症における IFN β 製剤の有効性と安全性の検討. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 5 月 22 日, 2014 年
2. 西李依子、三條伸夫、石原正一郎、横田隆徳、水澤英洋. 非全身型血管炎性神経炎と顕微鏡的多発血管炎の比較. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 5 月 22 日, 2014 年
3. 馬嶋貴正、三條伸夫、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳、水澤英洋. 多発性硬化症患者における認知機能障害と MRI での大脳皮質・白質萎縮部位との相関(口演). 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 5 月 22 日, 2014 年
4. 能勢裕里江、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋. 視神経脊髄炎患者における認知機能と脳萎縮の関連性の評価. 第 55 回日本神経学会学術大会. 福岡, 5 月 21 日, 2014 年
5. 能勢 裕里江、三條 伸夫、椎野 顯彦、水澤 英洋、横田 隆徳. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索. 第 26 回日本神経免疫学会, 金沢, 2014 年 9 月 5 日

6. 喜納里子, 三條伸夫, 古木美紗子, 横田隆徳, 水澤英洋. 肥厚性硬膜炎 17 症例の臨床経過と再発予防の検討. 第 26 回日本神経免疫学会, 金沢, 2014 年 9 月 5 日
7. 佐野 達彦, 西 李衣子, 三條 伸夫, 水澤 英洋, 横田 隆徳. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害の長期予後の解析. 第 26 回日本神経免疫学会, 金沢, 2014 年 9 月 4-6 日
8. 浅見裕太郎, 宮下彰子, 西季衣子, 小野大介, 能勢裕里江, 古川迪子, 西田陽一郎, 三條伸夫, 水澤英洋, 横田隆徳. 発熱, 紅斑, 好酸球増多, 不随意運動を伴い劇症型 Guillain-Barré 症候群が疑われた 48 歳女性. 第 26 回日本神経免疫学会 ケーススタディ, 金沢, 2014 年 9 月 6 日
9. 横手裕明, 能勢裕里江, 渡辺有希子, 網野猛志, 鎌田智幸, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における脳灰白質萎縮に関連する因子の検討. 第 26 回日本神経免疫学会, 金沢, 2014 年 9 月 4 日
10. 能勢 裕里江, 三條 伸夫, 田中 宏明, 椎野 顯彦, 松田博史, 横田 隆徳. 多発性硬化症における注意・記銘力障害と白質・灰白質萎縮との関連について. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 20 日, 2015 年
11. 馬嶋貴正, 三條伸夫, 松田博史, 横田隆徳. 多発性硬化症患者 11 例の MRI による脳萎縮程度と記銘力障害の経時的変化の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 20 日, 2015 年
12. 銭谷怜史, 三條伸夫, 石川欽也, 桑原宏哉, 水澤英洋, 横田隆徳. 脊髄小脳変性症症例における甲状腺自己抗体と小脳失調重症度の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
13. 飯田真太郎, 三條 伸夫, 鈴木 基弘, 叶内匡, 西田陽一郎, 横田隆徳. 非典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎(atypical CIDP)における治療選択薬と長期予後における検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
14. 鈴木基弘, 三條伸夫, 飯田真太郎, 西田陽一郎, 叶内匡, 横田隆徳. 典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における長期維持療法の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
15. 木村直美, 三條伸夫, 小宮亜弓, 秦知穂, 加藤早紀, 畑崎萌衣, 沼沢祥行, 浅見裕太郎, 松本裕希子, 深山説子, 馬嶋貴正, 能勢裕里江, 今村かおる, 塚原良子, 横田隆徳. 多発性硬化症、視神経脊髄炎患者の注意障害に対する Moss Attention Rating Scale(MARS)による行動観察評価の妥当性と評価者間信頼性の検証. 第 56 回日本神経学会学術大会 (メディカルスタッフ部門). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
16. 小野大介, 三條伸夫, 西田陽一郎, 石川欽也, 横田隆徳. 視神経脊髄炎、多発性硬化症における脊髄萎縮と臨床的特徴の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
17. 福島明子, 浅見裕太郎, 鈴木基弘, 西田陽一郎, 石橋哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経脊髄炎の脊髄病変における再発 MRI 所見の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
18. 喜納里子, 三條伸夫, 八木橋のぞみ, 古木美紗子, 石橋哲, 横田隆徳. 肥厚性硬膜炎 17 症例の臨床経過と再発予防の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (口演). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
19. 渡邊稔之, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経脊髄炎 (NMO)寛解期における免疫抑制剤と再発率の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (研修医セッション口演). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年

20. 西李依子、三條伸夫、石橋哲、横田隆徳. 非全身性血管炎性神経炎,皮膚型結節性多発動脈炎,顕微鏡的多発血管炎の神経病理の比較. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年
21. 木村貴一、三條伸夫、佐野達彦、西田陽一郎、横田隆徳. Lambert-Eaton 症候群 8 例の臨床的検討. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年
22. 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 視神経炎を合併した多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)と特発性視神経炎(ION)の臨床的検討. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 岐阜, 9月15-16日, 2015年
23. 鈴木基弘、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、叶内匡、横田隆徳. 典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)における急性期選択薬と長期維持薬との関連. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 岐阜, 9月15-16日, 2015年
24. 鬼澤真実、戸出のぞみ、佐藤望、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症治療中にメトトレキサート関連リンパ増殖症を発症し, EB ウイルスの関与が疑われた1例. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会. 長野. 2015年10月22-23日.
25. 飯田真太郎、鈴木基弘、三條伸夫、西田陽一郎、叶内匡、横田隆徳. CIDP 寛解期維持療法の神経伝導検査における予測因子の検討. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 大阪. 11月5-7日. 2015年
26. 小野大介、叶内匡、三條伸夫、西田陽一郎、石川欽也、横田隆徳. 視神経脊髄炎・多発性硬化症の脊髄萎縮における体性感覚誘発電位. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 大阪. 11月5-7日. 2015年
27. 戸出のぞみ、石橋哲、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 重症筋無力症における抗Aセチルコリン受容体(AchR)抗体低力価群の臨床的検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
28. 鈴木基弘、叶内匡、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、横田隆徳. 神経伝導検査による典型的・非典型的 CIDP における病変分布. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
29. 飯嶋真秀、三條伸夫、飯田真太郎、鈴木基弘、叶内匡、横田隆徳. 運動優位型の CIDP および MMN の臨床経過と治療選択薬に関する検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
30. 能勢裕里江、三條伸夫、田中宏明、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳. 多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
31. 馬嶋貴正、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症(MS)患者における経時的な脳容積変化に関わる因子. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
32. 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
33. 横手裕明、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と相関する. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
34. 橋口愛、三條伸夫、小宮亜弓、前田早紀、畑崎萌衣、中山ちひろ、三浦 和香菜、櫻井美穂、沼沢祥行、馬嶋貴正、能勢裕里江、松本裕希子、浅見裕太郎、塚原良子、横田隆徳. 注意障害から見た多発性硬化症、視神経脊髄炎患者に対する看護師に必要な視点の考察. 第57回

日本神経学会学術大会（メディカルスタッフ
ポスターセッション）. 神戸, 5月20日, 2016
年

35. 赤座実穂、叶内匡、尾崎心、佐藤望、西田陽一
郎、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、笹野哲郎、
角勇樹、横田隆徳. 免疫グロブリン大量療法
単独治療の多巣性運動ニューロパチーにおけ
る軸索変性の検討. 第57回日本神経学会学術
大会（ポスター日本語）. 神戸, 5月20日,
2016年
36. 阿部彩織、馬嶋貴正、三條伸夫、高橋祐子、大
久保卓哉、横田隆徳. Stiff-Person 症候群 8 例
の病型ごとの特徴. 第57回日本神経学会学術
大会（医学生・初期研修医 口演日本語）. 神
戸, 5月20日, 2016年
37. 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田
隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者
の長期予後の検討. 第57回日本神経学会学術
大会（医学生・初期研修医 優秀演題口演日
本語）. 神戸, 5月20日, 2016年 最優秀口
演賞受賞
38. 沼波仁、尾崎心、大久保卓哉、一條真彦、馬嶋
貴正、吉岡耕太郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆
徳. 抗グリシン受容体抗体陽性 PERM の 2 例
の検討. 第57回日本神経学会学術大会（ポス
ター日本語）. 神戸, 5月20日, 2016年
39. 浅見裕太郎、横手裕明、三條伸夫、横田隆徳.
多発性硬化症における視神経炎発症部位と慢
性期の視神経萎縮の関係. 第28回日本神経免
疫学会学術集会（ポスター）, 長崎, 9月30日,
2016年
40. 馬嶋貴正、阿部沙織、三條伸夫、横田隆徳.
Stiff-Person Spectrum Disorder の治療反応
性の解析. 第28回日本神経免疫学会学術集会
（口演）, 長崎, 9月30日, 2016年
41. 横手裕明、融衆太、鎌田智幸、三條伸夫、横田
隆徳. NEDA-3 を満たすが NEDA-4 を満たさ
ない多発性硬化症患者の臨床的特徴 ~病態修

飾薬との関連性~. 第28回日本神経免疫学会
学術集会（口演）, 長崎, 9月29日, 2016年

42. 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田
隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者
の長期予後の検討. 第46回日本臨床神経生理
学会学術大会. 郡山, 10月29日, 2016年

（2）海外発表

- | | |
|------------------|-------|
| 口頭発表 | (1) 件 |
| 原著論文による発表 | (1) 件 |
| それ以外(レビュー等)による発表 | (0) 件 |

そのうち主なもの

発表論文

1. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-
Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya
Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu
Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota.
A Case of Progressive Multifocal
Leukoencephalopathy with Balanced
CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good
Response to Mefloquine Treatment.
Internal Medicine 2016; 55: 1631-1635.

学会発表

1. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-
Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya
Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu
Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota.
A Case of inflammatory progressive
multifocal leukoencephalopathy with
balanced CD8:CD4 T cell ratio. 2nd
International Conference on Progressive
Multifocal Leukoencephalopathy (PML)
2015, Mölndal, Sweden, August 25-26, 2015

G.知的所有権の取得状況

- 1.特許取得
なし
- 2.実用新案登録
なし
- 3.その他
なし

3年間のまとめ

「無症候性 AChR 抗体陽性患者とアセチルコリン受容体・主要免疫原性領域(MIR)抗体」に関する研究

研究分担者：本村 政勝

所属施設名：長崎総合科学大学 工学部 医療工学コース

要旨：本研究の目的は、「無症候性アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性患者の主要免疫原性領域(main immunogenic region: MIR)抗体を測定することにより、近い将来、重症筋無力症(MG)を発症するかを予測すること」である。健康診断で胸腺腫が見つかり術前検査で AChR 抗体陽性と判明した患者は、MG 症状を臨床的に認めず、無症候性 AChR 抗体陽性患者と診断される。我々は、当大学病院とその関連施設からの無症候性 AChR 抗体陽性患者 11 例を検討した。その 6 例の無症候性 AChR 抗体陽性患者で MIR 抗体を測定した。その結果、MIR 抗体陽性患者は 1 例であった。興味深いことに、MIR 抗体価の正常上限値近傍の 3 例はいずれも数年の経過で MG を発症し、未発症群の 3 例と区別される可能性が示唆された。今後、全国的に無症候性アセチルコリン受容体抗体陽性患者を集めて、MIR 抗体が発症予測因子になるか検討する。

A. 研究目的

本研究の目的は、無症候性アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性患者が、近い将来、重症筋無力症(MG)を発症するかを予測することである。健康診断で胸腺腫が見つかり術前検査で AChR 抗体陽性と判明した患者は、MG 症状を臨床的に認めず、無症候性 AChR 抗体陽性患者と診断される。そのような無症候性アセチルコリン受容体抗体陽性患者の主要免疫原性領域(main immunogenic region: MIR)抗体が発症予測因子になるか検討する。本研究は、以前に我々が報告した MIR 抗体が MG の重症度と相関することにさらなるエビデンスを与えることになる。

B. 研究方法

この研究計画では、「無症候性 AChR 抗体陽性患者が近い将来発症するか主要免疫原性領域抗体で予測できるか？」を明らかにするために、患者血清を用いた MIR 抗体測定とそのプロファイルをまとめる。

実際の研究計画の進め方として、

1) 無症候性 AChR 抗体陽性患者を対象として、研究の同意を得て、患者プロフィールと保存血清を集める。その患者数がある程度集まった段階で、保存血清を用いて MIR 抗体測定を行う。MIR 抗体測定の方法は、平成 25 年度の 3 年間のまとめを参照して戴きたい。

2) 無症候性 AChR 抗体陽性患者の予後について分析し、MIR 抗体価が MG 発症因子になり得るかを詳細に検討する。

(倫理面への配慮)

患者の血清サンプルや筋生検標本を用いる研究であるので、その取り扱いに関しては、倫理委員会を通じて患者情報保護を徹底する。

C. 研究結果及び考察

1) MIR 抗体判定結果 2000 年から 2015 年に長崎大学病と関連病院で見つかった無症候性抗 AChR 抗体陽性症例 11 例を対象とした。その 6 例の無症候性 AChR 抗体陽性患者で MIR 抗体を測定した。その結果、MIR 抗体陽性患者は 1 例であった。興味深いことに、MIR 抗体価の正常上限値近傍の 3 例はいずれも数年の経過で MG を発症し、未発症群の 3 例と区別される可能性が示唆された。

2) 無症候性 AChR 抗体陽性患者の予後 MIR 抗体測定以外の結果は、11 例中、男性 2 例、女性 9 例で年齢は平均 58.9 歳であった。初診時及び周術期に全例で易疲労性をはじめ MG 症状はなく waning も認めなかった。5 例で神経筋接合部生検が施行されており、4 例で免疫複合体の沈着が認められた。経過観察中 3 例では MG 症状が顕在化した。以上の結果を総合的に検討し、無症候性 AChR 抗体陽性症例の対応としては、数カ月から数年間で MG 症状を呈する場合があります、フォローアップが必要であると考えられた。

D. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当研究室は、本邦の MG・Lambert-Eaton 筋無力症候群

(LEMS)を診断・治療・研究する上で、センターとしての役割を担っている。現在、この疾患のネットワークを活用し、MG、LEMSなどの自己抗体病を中心とした研究を行なっている。また、本邦では、このように継続的に神経筋接合部疾患の研究を行っている施設はほとんど無い。

E. 今後の展望

我々は、本邦の神経内科施設の重症筋無力症患者の病原性自己抗体を測定することによって、診断と治療に貢献してきた。これまでの経験を活用し、無症候性 AChR 抗体陽性患者を集積したいと考えている。特に神経免疫班会議と JAMG-R 多施設共同コホートの参加施設に呼びかけたいと考えている。無症候性 AChR 抗体陽性患者数が 50 症例以上集まれば、MIR 抗体が無症候性 AChR 患者の発症予測因子なり得るかどうかをはっきりさせることが出来ると考えている。これまでの 3 年間では、予備的な研究を行い、班会議での発表は出来なかった。来年度からは、全国的に症例を集め、班会議での発表と論文文化を目指す。

F. 結論

今後も、新しい自己抗体測定法を開発し、MG の診断・治療に役立てたいと考えている。

G. 研究発表

1) 国内

口頭発表	(27) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外 (レビューなど) の発表	(0) 件

そのうち主なもの

論文発表

該当するものなし

学会発表

1. 吉村俊祐, 本村政勝, 木下郁夫, 西浦義博, 六倉和生, 藤本武士, 長岡篤志, 白石裕一, 辻野 彰: 無症候性抗アセチルコリン受容体抗体陽性症例の臨床的検討. 第 57 回日本神経学会学術大会, 神戸, 2016
2. 福元尚子, 本村政勝, 宮崎禎一郎, 中嶋秀樹, 辻野 彰: メチルプレドニゾロン大量静注療法が奏功した外筋麻痺を呈した重症筋無力症の 3 例. 第 53 回日本眼科学会総会, さいたま, 2015

3. 中田るか, 本村政勝, 白石裕一, 宮崎禎一郎, 槍沢公明, 長根百合子, 鈴木重明, 村井弘之, 増田眞之, 今井富裕, 津田笑子, 紺野晋吾: Anti-MuSK myasthenia gravis in Japan JAMG-R multi-center cohort study. 第 111 回日本内科学会総会・講演会, 東京, 2014
4. 本村政勝: 新重症筋無力症診療ガイドラインが目指すもの 診断基準と新規自己抗体. 第 55 回日本神経学会学術大会, 福岡, 2014
5. 白石裕一, 本村政勝: 重症筋無力症診療ガイドライン 2014 とアフェレシス. 第 35 回日本アフェレシス学会, 東京, 2014

2) 海外

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

そのうち主なもの

論文発表

1. Motomura M, Nakata R, Shiraishi H Lambert-Eaton myasthenic syndrome: clinical review Clinical and Experimental Neuroimmunology 2016 ; 7 : 238-245
2. Motomura M, Nakata R, Shiraishi H Chapter 13 Treatment of Myasthenia Gravis After the 2014 Japanese Clinical Guideline in Neuroimmunological Diseases Springer 2016 ; 211-222.
3. Okada A, Koike H, Nakamura T, Motomura M, Sobue G, Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report. Neuromuscul Disord. 2015 ; 25(1) : 70-72.
4. Suzuki S, Murai H, Imai T, Nagane Y, Masuda M, Tsuda E, Konno S, Oji S, Nakane S, Motomura M, Suzuki N, Utsugisawa K. Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol. 2014 ; 14 : 142

学会発表

該当するものなし

H. 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし

免疫調節性糖脂質リガンド OCH の医師主導治験：バイオマーカーの変化に関する研究

分担研究者： 山村 隆

所属施設名： 国立精神・神経医療研究センター 神経研究所

研究要旨

NKT 細胞の合成糖脂質リガンドである OCH の多発性硬化症 (MS) 治療薬としての実用化へ向けた開発を進めている。様々な動物モデルでの検討や非臨床試験を経て、2012 年 11 月より国立精神・神経医療研究センター病院において OCH First in Human 試験を医師主導試験として開始した。成人健常者を対象とする単回投与を行う STEP 1 は終了し、安全性が確認され、現在 MS 患者を対象とした反復投与試験 STEP2 も近く完了する。薬効に関するバイオマーカーの探索により、OCH 投与後の制御性 T 細胞の増加や自己免疫反応に関与する遺伝子群の発現変化が認められ、治療薬としての有効性が期待できる変化を認めた。バイオマーカーの解析結果はまた至適投与量の決定等にも役立ち、今後 MS を初めとする自己免疫疾患の治療薬として開発が進むことが期待される。

A.研究目的

合成糖脂質 OCH は NKT 細胞のリガンドで、経口投与により NKT 細胞の選択的 IL-4 産生を介した Th1 細胞免疫応答の低下が起こり、多発性硬化症 (MS) の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) が抑制される。経口薬 OCH を安全な MS 治療薬としての実用化するために、医師主導試験を実施し、バイオマーカーの探索を行う。

B.研究方法

成人健常者を対象とした STEP1 試験においては、A ~E の 5 コホート各 3 例、計 15 例を対象とした、OCH を最小投与量から段階的に漸増し、経口単回投与を行った。OCH の薬効に関するバイオマーカーを探索するため、フローサイトメーターを用いて末梢血中のリンパ球亜分画について、OCH 投与の影響を検討した。また、同意の得られた 12 例の全血サンプルより RNA を抽出し、マイクロアレイ解析を行い、OCH 投与前後での遺伝子発現変化について解析を行った。さらに 2014 年 3 月より、MS 患者を対象と

した STEP2 試験を開始した。STEP2 試験では、用量の異なる 3 つのコホート各 3 名の MS 患者の被験者に対し週 1 回、反復して投与を行っている。健常者と同様に、リンパ球亜分画解析やマイクロアレイ解析を実施している。

(倫理面への配慮) 倫理委員会や IRB の承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得て行っている。

C.研究結果

フローサイトメーター解析の結果、A、E コホートにおいて FoxP3 陽性制御性 T 細胞(regulatory T cells: Treg cells)が OCH 投与 6 時間後において投与前と比較して有意に上昇していた。また、ほかのコホートにおいても上昇傾向を認めた。強い免疫抑制活性を持つといわれる CD45RA-FoxP3high T 細胞(effector Treg cells)についても、A、E コホートにおいて投与後に有意に上昇しており、他のコホートでも上昇傾向を認めた。MS 患者においても同様の傾向を認めている。また、MS 患者において、IFN γ お

よび GM-CSF が投与6時間後に低下することがわかった。マイクロアレイ解析では、健常者の解析が完了した。これまでに得られた知見として、免疫抑制性遺伝子の上昇および炎症に関わる遺伝子の低下を認めている。

D.考察

OCH 投与後のリンパ球亜分画解析では、免疫制御能を有する細胞の増加が認められた。MS 患者では制御性 T 細胞の機能低下が報告されており、OCH がこの異常を是正する作用をもつ可能性が考えられる。また末梢血リンパ球の遺伝子発現変化についても、免疫活性化能を有する遺伝子群の発現低下と免疫制御能をもつ遺伝子群の発現上昇が認められ、疾患抑制的な作用が示唆される結果であった。

E.結論

OCH 投与によって、制御性 T 細胞の増加や、免疫反応の活性化や制御に関する遺伝子群の発現変化が認められ、OCH の実用化へ向け有用な結果が得られた。

F.研究発表

(1) 国内

口頭発表 (19) 件
 原著論文による発表 (0) 件
 それ以外(レビュー等)による発表 (9) 件

そのうち主なもの

学会発表

1. 能登大介、荒木 学、佐藤和貴郎、岡本智子、村田美穂、三宅幸子、山村 隆：多発性硬化症を対象とした免疫修飾薬 OCH の医師主導治験。第 26 回日本神経免疫学会学術集会。金沢 9,5, 2014
2. NOTO Daisuke, ARAKI Manabu, SATO Wakiro, LIN Youwei, MIYAKE Sachiko, YAMAMURA, Takashi : First-in-Human phase 1 study of invariant NKT cell

ligand OCH. 第 44 回日本免疫学会学術集会。札幌: 11,19, 2015

3. 能登大介、佐藤和貴郎、三宅幸子、荒木 学、林 幼偉、岡本智子、村田美穂、山村 隆 : Investigator-Initiated Clinical Trial (first-in-human, Phase I) of invariant NKT cell ligand OCH、第 57 回日本神経学会学術集会、神戸、2016.5.19

4. 山村 隆 : 医師主導治験による治療薬開発中の研究者の言い分。シンポジウム 3. 産学官連携：基礎研究から臨床応用までの死の谷を埋める。第 44 回日本臨床免疫学会。2016.9.9

(2) 海外発表

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

そのうち主なもの

学会発表

1. Noto D, Araki M, Sato W, Okamoto T, Murata M, Miyake S, Yamamura T : First-in-human phase 1 study of invariant NKT cell ligand OCH. 2014. FOCIS 2014, Chicago, USA, 6.26,2014
2. Yamamura, T.: Invariant NKT cells regulation of neuroinflammation. Symposium. The double edged sword of immunity in neurodegeneration. ISNI 2016, Jerusalem, Israel, 2016. 9.28

G.知的所有権の取得状況

特許取得：あり

PCT/JP2002/008280
 PCT/JP2004/001566
 PCT/JP2004/001566
 PCT/JP2015/062854
 PCT/JP2015/063935

実用新案登録：なし

重症筋無力症および関連疾患に関する研究

分担研究者： 吉川弘明
所属施設名： 金沢大学保健管理センター

研究要旨

PubMed の文献調査と臨床調査個人票データを用いて、重症筋無力症の重症度分類、診断基準、診断から治療のアルゴリズムを策定した。同様に、PubMed の文献調査によりランバート・イートン筋無力症候群の診断基準を策定した。

A. 研究目的

難病政策の対象となる神経難病が拡大されることに伴い、希少な疾患であっても診断基準と重症度を的確に定め、それらの疾患の専門家でなくてもある程度の知識と経験がある医師が、それぞれの施設で診断と治療ができるよう標準的診断と治療のプロセスを勘案することは、適正な医療サービスの提供において欠かすことのできない事項である。我々は重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に関して疾患重症度を分類するための基準、適正な診断基準、エビデンスに基づいた診断から治療のアルゴリズムを考案することを目的として研究を行った。

また、以上の目的の達成のためには、我国における MG 患者の年次別動態、臨床的特徴を把握することが重要である。そこで、臨床調査個人票のデータから利用可能であった 2003 年から 2011 年までのデータを解析した。

さらに、神経筋接合部シナプス前部に障害を来すランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) に関しては、指定難病にすべき疾患でありながら、診断基準が作成されていなかったため、その策定を検討した。

B. 研究方法

1) MG の重症度分類

PubMed (検索 2014/11/25) において、次の検索式を実行して、文献調査を行った。“myasthenia gravis” AND “clinical classification” AND “severity” その他に重要な論文をハンドサーチした。

2) MG 診断基準の改定

PubMed (検索 2015/11/25) において、次の検索式を実行して、文献調査を行った。“myasthenia gravis”[MeSH Terms] OR (“myasthenia”[All Fields] AND

“gravis”[All Fields]) OR “myasthenia gravis”[All Fields]) AND (“diagnosis”[MeSH Terms] OR “diagnosis”[All Fields] OR “diagnostic”[All Fields]) AND (“standards”[Subheading] OR “standards”[All Fields] OR “criteria”[All Fields])). さらに、その中から Review を選び、診断基準に関するものを確認した。その他、ハンドサーチにより資料を検索した。

3) 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

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) および Supplementary data を検討し、改訂 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。

4) MG 臨床調査個人票データの解析

MG 臨床調査個人票が現在の形式に改定された 2003 年から 2011 年にかけてのデータを、免疫性神経疾患調査研究班事務局を通して厚生労働省健康局疾病対策課から貸与を受けた。今回の解析は新規申請患者に限って行った。

解析方法は、まず貸与データを手動的に確認し、欠損値、重複するデータなどを整理した。その後、患者動態を把握するため、一変量の解析を行った。引き続き、特に患者動態、診断に関わる項目について、一部探索的解析を含めて検討した。

5) LEMS の診断基準策定

PubMed (検索 2015/11/25) において、次の検索式を実行した。("lambert-eaton myasthenic syndrome"[MeSH Terms] OR ("lambert-eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields])) OR "lambert-eaton myasthenic syndrome"[All Fields] OR ("lambert"[All Fields] AND "eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lambert eaton myasthenic syndrome"[All Fields] AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])). さらに、ハンドサーチにより資料を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたって、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

1) MG の重症度分類

PubMed の検索結果は、60 件の文献が該当した。さらにハンドサーチにより 6 件の文献を追加した。計 66 件の文献の中で、MG の疾患重症度分類に関連する文献は 12 件あった。MG 臨床重症度の評価スケールに関して、Jaretzki, A. らは、MGFA Clinical Classification, Quantitative MG score for disease severity (QMG score), MGFA MG Therapy Status, MGFA Postintervention Status を提案している (Jaretzki, A., 3rd et al. *Neurology* 2000)。Wolfe, G. らは ADL に注目した MG-ADL scale を提案し (Wolfe, G. I. et al. *Neurology* 1999)、Burns, TM. らは、MG Composite を提唱している (Burns, T. et al. *Neurology* 2010)。これらは、MG の臨床重症度分類を行うための医療的階層分類である。これらの尺度に関する比較研究が Muppidi, S. らによりなされており、その結果はどの尺度も互いに相関があるが、時間軸上の 2 点間における症状の改善をみる上では、MG-ADL scale が最も臨床症状をよく反映するとの結論であった (Muppidi, S. et al. *Muscle Nerve* 2011)。そのため、

我国における MG の重症度分類は、Wolfe, GI らにより提唱された MG-ADL scale を提唱することとした。

一方、これらは Barthel Index と同様に ADL の尺度であるが、疾病を持つ患者の困難さは ADL だけでは評価しにくく、QOL 面にも配慮しなければ正しい評価ができない。QOL に注目した MG の重症度分類として、Paul, RH. らは SF-36 を導入した結果を報告しており (Paul, RH, et al. *Muscle Nerve* 2008)、Burns, TM. らは独自に MG-QOL 15 を提案している (Burns, TM, et al. *Muscle Nerve* 2008)。この中で、SF-36 は現在改定され SF-36v2 となっているが、その短縮版 SF-128 も改定され、SF-12v2 は患者の負担を増加させることなく、患者の QOL を知る良い指標であると考えられた。

2) MG 診断基準の改訂

"myasthenia gravis" AND "diagnostic criteria" により、230 編の論文が検索された。さらに、Review に限ると 43 編の論文があることがわかった。その中で、英文のみ検討した。しかし、診断基準そのものに関する論文は少ない現状であった。その中で、MG を疑わせる臨床症状に関する論文をレビューした報告があり、その中で診断基準として、アセチルコリン受容体 (AChRAB) 抗体、反復刺激誘発筋電図 (RNS)、単線維筋電図 (SFEMG) の単独もしくは組み合わせが用いられていた (Scherer, K. et al. *JAMA* 2005)。一方、胸腺腫を合併しない MG に対する胸腺摘除術の有効性と安全性に関する唯一のランダム化比較試験である MGTX study で用いた MG 患者の inclusion criteria として使われた項目は AChRAB が 1.00 nmol/L 以上であることであり、0.50-0.99 nmol/L の場合は、SFEMG, RNS, 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 (Wolfe, GI, et al. *N Engl J Med* 2016)。以上を考案し、より信頼性の高い診断基準として、当班の診断基準 (表 1) を提案した。

3) 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

Wolfe らの論文 (Wolfe, GI, et al. *N Engl J Med* 2016) 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onium・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、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、という3つの結果が明確に示された。これは改訂 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)

4) MG 臨床調査個人票データの解析

総データ件数は 8,953 件、重複データ 249 件を削除、生年月日と年齢が合致しない例、年齢が通常考えられない例 (-3 歳、756 歳) を削除した。その結果、8,703 件を解析対象とした。なお、2011 年における難病情報センターが把握する新規患者数は、1,695 件で、更新を含めた総登録患者数は 19,009 人であった。都道府県別データでは、入力数が極端に少ない都道府県も存在しており、データの全容はまだ明らかにされていないことがわかった。解析から判明したことは、以下のとおりである。

1. MG の男女比は、1:1.46 と女性に多く、発症年齢の中央値は男女ともに 57 歳であった。また、以前からの指摘のように 5 歳以下に一つの患者集積があった。
2. MG の類型分類である MGFA Clinical Classification と ADL 尺度の MGFA-ADL scale は互いに因果関係があり、重症度分類としては有用である。
3. MG の現在の診断基準は、検査所見の取り扱いにおいて不十分な点があり、特異度が低い可能性がある。抗体価 (AChR 抗体、MuSK 抗体) を診断の中心にすえた診断基準の検討を要する。
4. MG における胸腺摘除術は減少の傾向があり、摘除胸腺の半数以上が胸

腺腫である。胸腺腫非合併 MG における胸腺摘除術は行われたい傾向がさらに進んでいる。

5) LEMS の診断基準策定

“Lambert-Eaton myasthenic syndrome” AND “diagnostic criteria” の検索で、16 編の論文が見つかった。さらに、有用と思われる Review をハンドサーチで調べ、2 編の論文を追加した。言語は英語のみとした。その中で、Titulaer, MJ らによる総説に提示されている “Criteria for diagnosis of LEMS” (Titulaer, MJ, et al. Lancet Neurol 2011)、ならびに Hulsbrink, R. らの総説 (Hulsbrink, R, et al. Clin Neurophysiol 2014) における Table 1 は、ほぼ類似の臨床症状、検査所見、電気生理学的所見を取り上げており、現状に即していると考えられた。この2つの総説では、高頻度反復刺激誘発筋電図における waxing の基準として、100% を超えることを挙げている。一方で、waxing の基準を 60% とすることで、97% の LEMS 患者が診断可能となり、99% の重症筋無力症患者が診断から除外できるという報告がある (Oh, SJ, et al. Muscle Nerve 2005)。そのため、我国の診断基準でも、60% の waxing を採用することにした。(表 2)。なお、電気生理学的所見の基準については、わが国の研究者によるレビューがあり、同様の見解である (畑中裕己ら、臨床脳波 2009)。

D. 考察

MG の臨床的な特徴は、易疲労性と日内変動を伴う筋力低下であるが、筋力低下を症状の一部とする疾患は数多くあり、信頼にたる診断基準と重症度分類を作成することは、医療サイドにとっても患者にとっても極めて重要な課題である。昨今の我国における人口動態の高齢化は、認知症やパーキンソン病などの変性疾患、脳血管障害の患者が増えるとともに、慢性期の患者に対する介護の負担が大きな課題になってきている。そのような現状の中で、MG を専門とする医師はむしろ減少する傾向にあると思われる。また、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。そのためには、大多数を占める MG を専門としない神経内科医が、MG 患者の多く

を正しく診断できること、重症度を的確に判定できることが重要になってくる。また、診断から治療のプロセスが途切れることなく行われ、国民が治療を受けながらも仕事や学業、家庭生活が普段と近い状態で続けられるのが望ましい。そのためには、確かな診断基準と重症度評価、そして標準的治療のアルゴリズムを提示することが、MG 専門家の責務となる。今回、この考え方に沿った提案ができたのではないかと考えている。

我国では、他国に類を見ない特定疾患から指定難病へと受け継がれた難病対策の政策が流れている。今回の診断から治療へのアルゴリズムをまとめるにあたり、臨床調査個人票の蓄積データは、我国における MG 患者像を示すのに有用であった。今後も、切れ目ないデータの蓄積を望むものである。

指定難病は現在 306 疾患にわたるが、その中にまだ含まれていない難病の一つが LEMS である。今回の研究において、診断基準を提案したが、今後、全国疫学調査を実施して、その実態を把握することも次の課題になると思われる。

E. 結論

1) 現在、入手できる高いエビデンス情報と我国の患者像を示す特定疾患調査個人票解析より、実地臨床家にとって有用な MG の診断基準、重症度分類、標準的治療のアルゴリズムを策定した。

2) まだ十分な疫学調査が行われていない LEMS の診断基準を提案した。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (13) 件
 原著論文による発表 (1) 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 (5) 件
 そのうち主なもの

発表論文
 吉川弘明：重症筋無力症 (MG) の発症機序と疫学 医学のあゆみ 255: 447-453, 2015.

学会発表

岩佐和夫、吉川弘明、浜口毅、坂井健二、篠原もえ子、佐村木美晴、高橋和也、柳瀬大亮、小野賢二郎、石田千穂、吉田光宏、中村裕之、山田正仁：感染因子による神経免疫疾患誘発のメカニズムと治療-感染症と重症筋無力症。第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会、金沢、2016.10.22

(2) 海外
 口頭発表 (3) 件

原著論文による発表 (5) 件

それ以外 (レビュー等) の発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 ;375(6):511-22. .
2. Iwasa K, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M. Caveolin-3 is aberrantly expressed in skeletal muscle cells in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2016 ;301:30-34.

学会発表

1. Iwasa K, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M. The partial loss and irregular overexpression of caveolin-3 in muscle cell membrane is detected in myasthenia gravis patients. *Myology* 2016 - 5th International Congress of Myology. France, Lyon, March 14-18, 2016

8 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

(1) 特許取得

1. 発明の名称：脳波表示装置、脳波表示方法、及びプログラム 出願人：

- 国立大学法人金沢大学 発明者：吉川弘明、角 弘諭、丸田高広、根上昌子 出願番号：特願 2010-059913 (成 22 年 3 月 16 日) 登録番号：特許 5509452 号 (成 26 年 4 月 4 日)
2. 発明の名称：肺癌、肺癌合併 LEMS 及び LEMS の検査方法 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：丸田高広、吉川弘明、角 弘諭 出願番号：特願 2010-012639 (成 22 年 1 月 22 日) 登録番号：特許 第 5626853 号 (成 26 年 10 月 10 日)
3. 発明の名称：レビー小体型認知症の判定方法、判定装置並びにプログラム 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：丸田高広、吉川弘明、角 弘諭、根上昌子 出願番号：特願 2010-119997 (成 22 年 5 月 26 日) 登録番号：特許 第 5585811 号 (成 26 年 8 月 1 日)
4. 頭痛の判定方法、判定装置並びに判定プログラム 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：吉川弘明、足立由美、丸田高広、根上昌子、枝廣茂樹 出願番号：特願 2012-049307 (平成 24 年 3 月 6 日 (2012.3.6)) 登録番号：特許 第 5991656 号 (平成 28 年 8 月 26 日 (2016.8.26))
- (2) 実用新案登録
なし
- (3) その他
なし

表1 重症筋無力症診断基準（改訂）

A, B を対象とする。

- 1 以下の自覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと
 - 1) 眼瞼下垂
 - 2) 眼球運動障害
 - 3) 顔面筋筋力低下
 - 4) 構音障害
 - 5) 嚥下障害
 - 6) 咀嚼障害
 - 7) 頸筋筋力低下
 - 8) 四肢・体幹筋力低下
 - 9) 呼吸困難
- 2 以下の自己抗体のいずれかが陽性であること
 - 1) アセチルコリン受容体抗体
 - 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体
- 3 以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること
 - 1) 低頻度反復刺激誘発筋電図
 - 2) エドロフonium試験（眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること）
 - 3) 単線維筋電図
- 4 鑑別診断
 眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患は全て鑑別の対象になる。
 Eaton-Lambert 筋無力症候群、筋ジストロフィー (Becker 型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa-Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ペーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症
- 5 診断の判定
 - A: 1の1項目以上と、2のいずれかを満たす場合
 - B: 1の1項目以上と3のいずれかを満たし、4の疾患が鑑別できる（2を満たさないことが前提条件）

表2 ランバート・イートン筋無力症 診断基準

A 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性
2. 生理学的所見
 - 反復神経刺激誘発筋電図の異常（以下の3項目を満たす）
 - ① 1発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下
 - ② 低頻度刺激 (2-5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)
 - ③ 10秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (20~50 Hz) 後の CMAP 漸増現象 (waxing) (1.6倍以上)

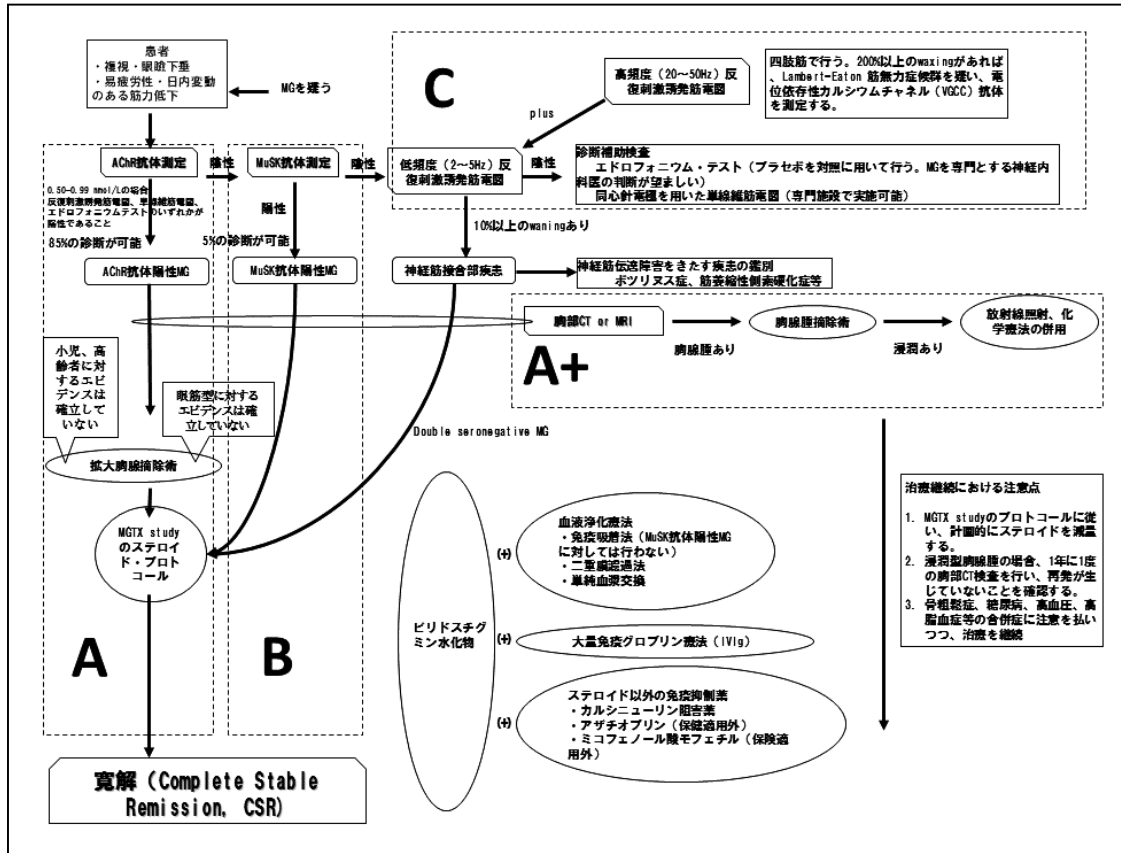
C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
 重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
 筋萎縮性側索硬化症

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの
 Probable: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの
 Possible: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目以上

図 MG の診断から治療のアルゴリズム



Isaacs 症候群の早期診断基準・重症度分類に関する研究

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。

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。

Isaacs 症候群診断基準を作成し、関連学会等での発表し意見聴取を行った。

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

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

Isaacs 症候群の診断基準

A 主要症状・所見

1. 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋けいれんまたは筋硬直 (必須)
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

B 支持症状・所見

1. 発汗過多
2. 四肢の痛み・異常感覚
3. 胸腺腫の存在
4. 皮膚色調の変化
5. その他の自己抗体の存在 (抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

Stiff-man 症候群や筋原性のミオトニア症候群、McArdle 病などを筋電図で除外する

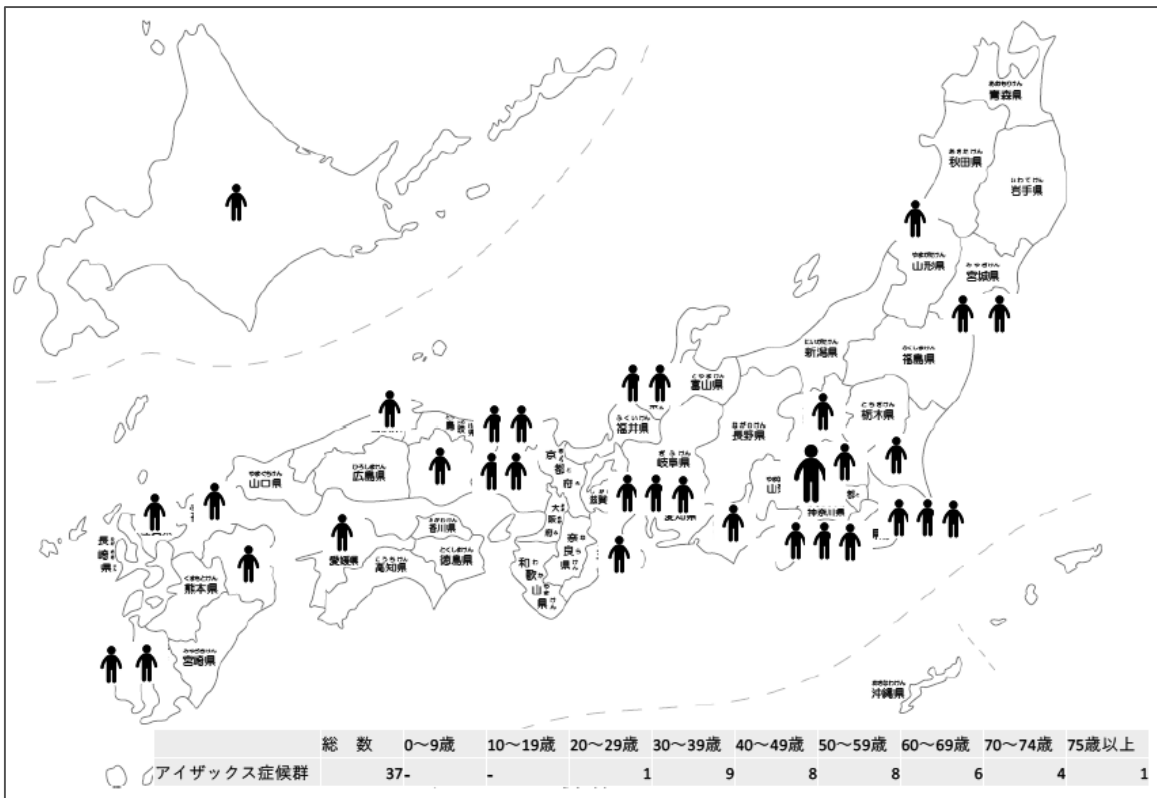
< 診断のカテゴリー >

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

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 人程度と予想される。



重症度分類については、暫定的ではあるが、他疾同様、機能的評価である Barthel Index を用いることとした。H27年7月1日より難病指定となった。

供与された臨床情報より Morvan 症候群と考えられる症例は6例に過ぎなかった。一方、自己免疫性辺縁系脳炎全体では約7%が抗VGKC複合体抗体が陽性であった。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。

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、躯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

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)

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 斜筋電図所見 <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 食慾不全 ② 失見当識 ③ 近時記憶低下 ④ 不穏・躁狂 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</p> <p>(ア) 頭部 MRI 所見</p> <p>(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 <p>(ア) アザチオプリン</p> <p>(イ) シクロスポリン</p> <p>(ウ) サイクロホスファミド</p> <p>(エ) リツキシマブ</p> <ol style="list-style-type: none"> ③ 免疫グロブリン大量療法 ④ 血液浄化療法 <p>(ア) 免疫吸着</p> <p>(イ) 単純血漿交換</p> <p>(ウ) 二重膜濾過</p> <ol style="list-style-type: none"> 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) |
|---|--|

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	多発性硬化症・急性散在性脳脊髄炎	井村裕夫	わかりやすい内科学 (第4版)	文光堂	東京	2014	616-619
松井 真	重症筋無力症/ランバート・イートン症候群	井村裕夫	わかりやすい内科学 (第4版)	文光堂	東京	2014	641-645
長山成美、 松井 真	急性散在性脳脊髄炎	永井良三、鈴木則宏	神経内科研修ノート	診断と治療社	東京	2015	323-326
松井 真	多発性硬化症・視神経脊髄炎の再発予防と最新治療	小林祥泰、水澤英洋、山口修平	神経疾患最新の治療 2015-2017	南江堂	東京	2015	29-32
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るか、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
長山成美、 松井 真	多発性硬化症・視神経脊髄炎	門脇 孝、小室一成、 宮地良樹	日常生活に活かす診療ガイドライン UP-TO-DATE 2015-2017	メディカルレビュー	東京	2016	521-526
Matasui M.	Multiple sclerosis: Disgnosis 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
松瀬大、 吉良潤一	多発性硬化症・視神経脊髄炎	門脇孝、宮地良樹、 小室一成	診療ガイドラインUp-To-Date 2014-2015.	メディカルレビュー	大阪	2014	524-529
吉良潤一	多発性硬化症	山口徹、北原光夫	今日の診療指針2015年版 ー 私はこう治療している。	医学書院	東京	2015	882-884
吉良潤一	多発性硬化症	鈴木則宏、荒木信夫、 神田隆、吉良潤一、 塩川芳昭、西野一二、 水澤英洋、清水利彦	神経内科研修ノート.	診断と治療社	東京	2015	318-322
藤井敬之、 吉良潤一	各論：病態と治療. アトピー性脊髄炎. ホブキンス症候群.	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基本治療指針 第4版	メディカルレビュー	東京	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基本治療指針 第4版.	メディカルレビュー	東京	2016	486-488

鈴木秀和、 楠 進	Bickerstaff脳幹脳炎			別冊日本臨牀新領域別症 候群シリーズ No. 34 免疫症候群 (第2版) I	日本臨牀社	大阪	2015	126-129
桑原 基、 楠 進	Guillain-Barré症候群	小林祥泰、水澤英洋、 山口修平		神経疾患最新の治療2015 -2017	南江堂	東京	2015	211-214
<u>Kusunoki S.</u>	Guillain-Barré syndrome: epidemiology, diagnosis and treatment.	Kusunoki S		Neuroimmunological Diseases	Springer	Japan, Tokyo	2016	153-164
川頭祐一、小池 春樹、祖父江元	各種疾患 末梢神経障害 脱髄性ニューロパチ ーのランビエ絞輪部における分子病態(解説)	鈴木則宏、祖父江元、 荒木信夫、宇川義一		Annual Review 神経	中外医学者	東京	2015	219-25
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
<u>Motomura M,</u> <u>Nakata R,</u> <u>Shiraishi H</u>	Chapter 13 Treatment of Myasthenia Gravis After the 2014 Japanese Clinical Guideline	Susumu Kusunoki		Neuroimmunological Diseases	Springer	Japan	2016	211-222
渡邊 修	抗VGKC複合体抗体が関連する Isaacs 症候群、 Morvan 症候群、辺縁系脳炎	鈴木則宏、祖父江 元、荒木信夫、宇川 義一、川原信隆		Annual Review 2015 神 経	中外医学社	東京	2015	93-99
渡邊 修	抗VGKC複合体抗体辺縁系脳炎	宮坂信之		免疫症候群 (第2版) I	日本臨牀	東京	2015	108-112
渡邊 修	Isaacs 症候群	宮坂信之		免疫症候群 (第2版) I	日本臨牀	東京	2015	172-176
渡邊 修	Morvan 症候群	宮坂信之		免疫症候群 (第2版) I	日本臨牀	東京	2015	177-181

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	多発性硬化症治療ガイドラインの要点	日本臨床	73(増7)	181-186	2015
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
荻野美恵子	難治性免疫性神経疾患における高額薬剤の使用について～包括医療において負のインセンティブが働いているか？～	北里医学	44	7-12	2014
Furukawa T, Matsui N, Fujita K., et al.	CSF cytokine profile distinguishes multifocal motor neuropathy from progressive muscular atrophy.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflammation	2	e138	2015
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	588-596	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		cen3, 12296	2016
Sakai W, Matsui N, Ishida M, et al.	Late-onset myasthenia gravis is predisposed to become generalized in the elderly.	eNeurologicalSci	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		cen3, 12352	2016
Shimizu F, Tasaki A, Sano Y, Ju M, Nishihara H, Oishi M, Koga M, Kawai M, Kanda T	Markedly increased IP-10 production by blood-brain barrier in neuromyelitis optica.	PLoS One	10(3)	e0122000	2015
Nishihara H, Shimizu F, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, Kanda T	Fingolimod prevents blood-brain barrier disruption induced by the sera from patients with multiple sclerosis.	PLoS One	10(3)	e0121488	2015
Koga M, Takahashi M, Yokoyama K, Kanda T	Ambiguous value of anti-ganglioside IgM autoantibodies in Guillain-Barré syndrome and its variants.	J Neurol	262(8)	1954-60	2015
Sano Y, Nakano Y, Omoto M, Takao M, Ikeda E, Oga A, Nakamichi K, Saijo M, Maoka T, Sano H, Kawai M, Kanda T.	Rituximab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy derived from non-Hodgkin lymphoma: neuropathological findings and results of mefloquine treatment.	Intern Med	54(8)	965-70	2015

Nakane S, Higuchi O, Koga M, Kanda T, Murata K, Suzuki T, Kurono H, Kunimoto M, Kaida K, Mukaino A, Sakai W, Maeda Y, Matsuo H	Clinical features of autoimmune autonomic ganglionopathy and the detection of subunit-specific autoantibodies to the ganglionic acetylcholine receptor in Japanese patients.	PLoS One	10(3)	e0118312	2015
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.	Identification of galectin-3 as a possible antibody target for secondary progressive multiple sclerosis.	Mult Scler	DOI:10.1177/1352458516655217	[Epub ahead of print]	2016
Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J.	Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients.	PLOS ONE	9	e95367	2014
Niino M, M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S	Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis.	BMC Neurology	14	3	2014
Niino M, Sato S, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Matsushita T, Isobe N, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Shimohama S, Kikuchi S, Kira J.	Association of cognitive impairment with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis.	Clin Exp Neuroimmunol	5	328-335	2014
Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki OS, Hiwatashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, Kira J.	Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica.	Brain Pathol	In press		
Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Osobe N, Shimohama S, Watanabe M, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Yamasaki R, Kikuchi S, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium.	Latitide and HLA-DRBI* 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, Hirotsani M, Murai H, Kira J.	A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	87	29-36	2016
Hamada Y, Hirano M, Kuwahara M, Samukawa M, Takada K, Morise J, Yabuno K, Oka S, Kusunoki S.	Binding specificity of anti-HNK-1 IgM M-protein in anti-MAG neuropathy: Possible clinical relevance.	Neurosci Res.	91	63-68	2015

Mitsui Y, Kusunoki S, Arimura K, Kaji R, Kanda T, Kuwabara S, Sonoo M, Takada K, the Japanese GBS Study Group.	A multicenter prospective study of Guillain-Barré syndrome in Japan: a focus on the incidence of subtypes.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	86	110-114	2015
Sekiguchi Y, Misawa S, Shibuya K, Nasu S, Mitsuuma S, Iwai Y, Beppu M, Sawai S, Ito S, Hirano S, Nakaseko C, Kuwabara S	Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome	J Neurol Neurosurg Psychiatry	84	1346-1348	2013
Misawa S, Sato Y, Katayama K, Hanaoka H, Sawai S, Beppu M, Nomura F, Shibuya K, Sekiguchi Y, Iwai Y, Watanabe K, Amino H, Ohwada C, Takeuchi M, Sakaida E, Nakaseko C, Kuwabara S.	Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study	BMJ Open	5	e009157	2015
Mitsuma S, Misawa S, Shibuya K, Iose S, Sekiguchi Y, Iwai Y, Beppu M, Watanabe K, Amino H, Kuwabara S	Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome	Clinical Neurophysiology	126	2014-2018	2015
Araki N, Misawa S, Shibuya K, Ota S, Oide T, Kawano A, Beppu M, Nakatani Y, Kuwabara S	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, Shimizu J, 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, Shiio Y, Uesaka Y, Sakurai Y, Izumi T, Inoue M, Kwak S, Tsuji S, Shimizu J	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, Shiio 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, Shimizu J	Anti-TIF1-gamma antibody and cancer-associated myositis: A clinicohistopathologic study	Neurology	87	299-308	2016
Kobayashi M, Shimizu Y, Shibata N, Uchiyama S 池口亮太郎, 清水優子, 清水悟, 小林正樹, 内山真一郎 清水優子	Gadolinium enhancement patterns of tumefactive demyelinating lesions: correlations with brain biopsy findings and pathophysiology. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 中枢神経浸潤を伴う悪性リンパ腫の鑑別における IgG index, 髄液インターロイキン-6・可溶性インターロイキン-2 受容体・ミエリン塩基性蛋白の有用性 多発性硬化症の妊娠・出産一自験例を含めた最近の知見一	J. Neurol	261	1902-1910	2014
Shimizu Y	The management for multiple sclerosis and neuromyelitis optica in pregnancy and childbearing.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	6	93-98	2015
Shimizu Y, Makioka H, Harada N, Nakabayashi S, Saida T, Kira JI.	Outcomes of pregnancy during interferon beta-1a therapy in Japanese patients with multiple sclerosis: interim results of a postmarketing surveillance study	Clinical and Experimental Neuroimmunology	6	402-408	2015
Suzuki M, Shimizu Y, Uchiyama S	Neuromyelitis optica spectrum disorder associated with human T-lymphotropic virus type 1	Clinical and Experimental Neuroimmunology	6	430-432	2015
Shimizu Y, Kitagawa K	Management of myasthenia gravis in pregnancy.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	7	199-204	2016
Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, Nakashima I, Yokoyama K, Ikeguch R, Takahashi T, Mitsu 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
Shimizu Y, Suzuki S, Utsugisawa K, Imai T, Murai H, Nagane Y, Tsuda E, Nagasao T, Ogata H, Yazawa M, Suzuki N, Kishi K	Is surgical intervention safe and effective in the treatment of myasthenic blepharoptosis? A multicenter survey in Japan.	Eur Neurol	71	259-261	2014

Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, Masuda M, Murai H, Imai T, Tsuchida E, Konno S, Nakane S, Suzuki Y, Fujihara K, Suzuki N	Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis.	Muscle Nerve	50	493-500	2014
Suzuki S, Yonakawa T, Kuwana M, Hayashi YK, Okazaki Y, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I	Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation in inflammatory myopathies	J Neuroimmunol	274	202-208	2014
Shimizu Y, Suzuki S, Nagasao T, Ogata H, Suzuki N, Kishi K	Surgical treatment for medically refractory myasthenic blepharoptosis.	Clin Ophthalmol	8	1859-1867	2014
Watanabe Y, Suzuki S, Nishimura H, Murata K, Kurashige T, Ikawa M, Asahi M, Konishi H, Mitsuma S, Kawabata S, Suzuki N, Nishino I	Statins and myotoxic effects associated with anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase autoantibodies: an observational study in Japan.	Medicine	94	e416	2015
Konno S, Suzuki S, Masuda M, Nagane Y, Tsuchida E, Murai H, Imai T, Fujioaka T, Suzuki N, Utsugisawa K	Association between glucocorticoid-induced osteoporosis and myasthenia gravis: a cross-sectional study.	PLOS One	10	e0126579	2015
Suzuki S, Nishikawa A, Kuwana M, Nishimura H, Watanabe Y, Nakahara J, Hayashi YK, Suzuki N, Nishino I	Inflammatory myopathy with anti-signal recognition particle antibodies: case series of 100 patients.	Orphanet J Rare Dis	10	61	2015
Takizawa T, Suzuki S, Suzuki N	When do we judge IVIg for myasthenia gravis ineffective?	Neurol Sci	36	1295-1297	2015
Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, ... et al. Suzuki N	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

Kawagashira Y, Koike H, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Adachi H, Katsuno M, Chapman M, Lunn M, Sobue G	Axonal loss influences the response to rituximab treatment in neuropathy associated with IgM monoclonal gammopathy with anti-myelin-associated glycoprotein antibody.	J Neurol Sci	348	67-73	2014
Okada A, Koike H, Nakamura T, Motomura M, Sobue G	Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report	Neuromuscul Disord	25	70-72	2014
Ohyama K, Koike H, Katsuno M, Takahashi M, Hashimoto R, Kawagashira Y, Iijima M, Adachi H, Watanabe H, Sobue G	Muscle atrophy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: a computed tomography assessment.	Eur J Neurol	21	1002-1010	2014
Tamburin S, Borg K, Caro XJ, Jann S, Clark AJ, Magrinelli F, Sobue G, Werhagen L, Zanette G, Koike H, Späth PJ, Vincent A, Goebel A	Immunoglobulin g for the treatment of chronic pain: report of an expert workshop.	Pain Med	15	1072-1082	2014
Yokoi S, Kawagashira Y, Ohyama K, Iijima M, Koike H, Watanabe H, Tatematsu A, Nakamura S, Sobue G	Mononeuritis multiplex with tumefactive cellular infiltration in a patient with reactive lymphoid hyperplasia with increased immunoglobulin G4-positive cells.	Hum Pathol	45	427-430	2014
Okada A, Koike H, Nakamura T, Watanabe H, Sobue G	Slowly progressive folate-deficiency myelopathy: report of a case.	J Neurol Sci	336	273-275	2014
Koike H, Sobue G	What is the prototype of familial amyloid polyneuropathy?	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85	713	2014
Ohyama K, Koike H, Takahashi M, Kawagashira Y, Iijima M, Watanabe H, Sobue G	Immunoglobulin G4-related pathologic features in inflammatory neuropathies.	Neurology.	85(16)	1400-7	2015
Maeshima S, Koike H, Noda S, Noda T, Nakanishi H, Iijima M, Ito M, Kimura S, Sobue G	Clinicopathological features of sarcoidosis manifesting as generalized chronic myopathy.	J Neurol.	262(4)	1035-45	2015
Katayama K, Misawa S, Sato Y, Sobue G, Yabe I, Watanabe O, Nishizawa M, Kusunoki S, Kikuchi S, Nakashima I, Ikeda S, Kohara N, Kanda T, Kira J, Hanaoka H, Kuwabara S; J-POST Trial study investigators.	Japanese POEMS syndrome with Thalidomide (J-POST) Trial: study protocol for a phase II/III multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	BMJ Open.	5(1)		2015

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
Tanaka M, Kinoshita M	Daily fingolimod administration may cause lymphopenia but alternate-day administration may be too little to inhibit disease activity.	J Neuroimmunol	288	69	2015
Tanaka M	Practical tips for tacrolimus treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder.	Clin Exp Neuroimmunol	7	197-8	2016
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 Transl Clin	2	1-2	2016
Tanaka M, 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
Tanaka M, 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
Koda T, Okuno T, Takata K, Honorat JA, Kinoshita M, Tada S, Moriya M, Sakoda S, Mochizuki H, Kumanogoh A, Nakatsuji Y.	Sema4A inhibits the therapeutic effect of IFN- β in EAE	J Neuroimmunol	268(1-2)	43-49	2014

Takata K, Kato H, Shimosegawa E, Okuno T, Koda T, Sugimoto T, Mochizuki H, Hatazawa J, Nakatsuji Y, Tada S, Okuno T, Hitoshi Y, Yasui T, Honorat JA, Takata K, Koda T, Shimagami H, Chi-Jing C, Namba A, Sugimoto T, Sakoda S, Mochizuki H, Kikutani H, <u>Nakatsuji Y.</u>	11C-Acetate PET Imaging in Patients with Multiple Sclerosis.	PLoS ONE	9(11)	e111598	2014
Takata K, Tomita T, Okuno T, Kinoshita M, Koda T, Honorat JA, Takei M, Haghara K, Sugimoto T, Mochizuki H, Sakoda S, <u>Nakatsuji Y.</u>	Partial suppression of M1 microglia by Janus kinase 2 inhibitor does not protect against neurodegeneration in animal models of amyotrophic lateral sclerosis.	J Neuroinflammation	11(1)	179 (8 pages)	2014
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y.	Dietary Yeasts Reduce Inflammation in Central Nerve System via Microflora.	Ann Clin Transl Neurol	2(1)	56-66	2015
Miyazaki Y, <u>Niino M</u> , et al.	Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol	8	24-32	2017
Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, Yokoyama K, Fujihara K, Ogino M, Yokota T, Miyamoto K, <u>Niino M</u> , et al.	Fingolimod suppresses bone resorption in female patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol	298	24-31	2016
Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, K osaka T, Hokari M, Toyoshima Y, Okamoto K, Takeda S, Sanpei K, Ki kuchi H, Hirohata S, Akazawa K, Ka kita A, Takahashi H, Nishizawa M, a nd <u>Kawachi I.</u>	Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica.	Mult Scler	22	1337-48	2016
Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, Saji E, Yanagawa K, Yanagimura F, Toyoshima Y, Okamoto K, Ueki S, Hatase T, Ohashi R, Fukuchi T, Akazawa K, Yamada M, Kakita A, Takahashi H, Nishizawa M, <u>Kawachi I.</u>	Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody.	Brain	137(2)	520-536	2014
Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, <u>Sakai Y</u> , Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takahashi 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	Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica.	Annals of Neurology	79(4)	605-624	2016
	A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan	Neurology	87	2006-2015	2016

Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Lassmann H, Sandkuhler J.	Pain in neuromyelitis optica - prevalence, pathogenesis and therapy.	Nat Rev Neurol	10	529-536	2014
Petzold A, Wattjes M, Costello F, Rivera JF, Fraser C, <u>Fujihara K</u> , Leavitt J, Marignier R, Paul F, Schippling S, Sindic C, Villoslada P, Weinschenker B, Plant G.	The investigation of acute optic neuritis: a review and proposed protocol.	Nat Rev Neurol	10	447-458	2014
Kaneko K, Sato, DK, Misu T Kurosawa K, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Anti-N-methyl-aspartate receptor encephalitis with multiphasic demyelination.	Ann Neurol	76 (3)	462-464	2014
Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, Nagane Y, Suzuki S, Murai H, Imai T, Motomura M, <u>Fujihara K</u> , Aoki M, Utsugisawa K.	Insights into the classification of myasthenia gravis.	PLoS One	9	e106757	2014
Ikeguchi R, Shimizu Y, Suzuki S, Shimizu S, Kabasawa C, Hashimoto S, Masuda M, Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki, Y, Takahashi T, Utsumi H, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N, Uchiyama S.	Japanese cases of neuromyelitis optica spectrum disorders associated with myasthenia gravis and a review of the literature.	Clin Neurol Neurosurg	125	217-221	2014
Hyun JW, Kim SH, Huh SY, Kim W, Yun J, Joung A, Sato DK, <u>Fujihara K</u> , Kim HJ.	Idiopathic aquaporin-4 antibody negative longitudinally extensive transverse myelitis.	Mult Scler	21 (6)	710-717	2015
Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, Sato DK, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody.	Mult Scler	21 (5)	656-659	2015
Imai T, Suzuki S, Tsuda E, Nagane Y, Murai H, Masuda M, Konno S, Suzuki, Y Nakane S, <u>Fujihara K</u> , Suzuki N, Utsugisawa K.	Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis.	Muscle Nerve	51 (5)	692-696	2015
<u>Fujihara K</u> .	BENEFIT 8-year results provide further support for the long-term value of early treatment of multiple sclerosis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	85 (11)	1179	2014
<u>Fujihara K</u> , Nakashima I.	Secondary progression and innate immunity in NMO: a possible link to alemtuzumab ?	Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation	1 (3)	e38	2014
<u>Fujihara K</u> , Palace J.	Toward more-accurate diagnosis in neuromyelitis optica.	Nat Rev Neurol	10 (12)	679-681	2014

Kobayashi J, Kuroda H, Ezura M, Sugeno N, Shibui A, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Mori E, Aoki M.	Acute callosal disconnection syndrome as an initial manifestation of neuromyelitis optica spectrum disorders.	Neurol Clin Neurosci	3 (4)	137-139	2015
Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, Misu T, Kong Y, Wakerley B, Ryan S, Cavey A, Fujihara K, Palace J.	Multiple Sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK.	J Neurol	262 (4)	831-836	2015
Misu T, Sato D, Nakashima I, Fujihara K.	MOG-IgG serological status matters in paediatric ADEM.	J Neurol Neurosurg Psychiatry,	86 (3)	242	2015
Fujihara K, Misu T.	AQP4 in biopsied demyelinating lesions as a diagnostic clue to NMOSD and MS: Final answer ?	Neurology	84 (2)	110-111	2015
Kim, HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, Tenenbaum S, Asgari N, Palace J, Klawiter EC, Sato DK, de Seze J, Jens Wuerfel J, Banwell BL, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Kim SH.	MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update.	Neurology	84	1165-1173	2015
Weinshenker BG, Barron G, Behne JM, Bennett JL, Chin PS, Cree B, de Seze J, Armando Flor, Fujihara K, Greenberg BM, Higashi S, Holt W, Khan OA, Knappertz V, Levy M, Melia AT, Palace J, Smith TJ, Sormani MP, Van Herle K, VanMeter SA, Villoslada P, Walton MK, Wasiewski W, Wingerchuk D, Yeaman M.	Challenges and opportunities in designing clinical trials for neuromyelitis optica.	Neurology	84	1805-1815	2015
Kremer S, Renard F, Achard S, Lana-Peixoto MA, Palace J, Asgari N, Klawiter EC, Tenenbaum SN, Banwell B, Greenberg BM, Bennett JL, Levy M, Villoslada P, Saiz A, Fujihara K, Chan KH, Schippling S, Paul F, Kim HJ, de Seze J, Wuerfel JT, and the Guthy-Jackson Charitable Foundation (GJCF) Neuromyelitis Optica (NMO) International Clinical Consortium and Biorepository	Use of Advanced Magnetic Resonance Imaging Techniques in JAMA Neurol. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.	JAMA Neurol.	72	815-822	2015

Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, de Seze J, Fujihara K, Greenberg B, Jacob A, Jarius S, Lana-Peixoto M, Levy M, Simon JH, Tenembaum S, Traboulsee AL, Waters P, Wellik KE, Weinshenker BG.	International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders.	85	177-189	2015
Passos G, Sato D, Becker J, Fujihara K.	Th17 Cells Pathways in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Pathophysiological and Therapeutic Implications"	ID5314 541	11pages	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, Fujihara K, Aoki M	Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies.	J Neurol Neurosurg Psychiatry. 87 (11)	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, Fujihara K	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, Fujihara K, 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, Fujihara K, Matuo H	Lack of KIR4.1 autoantibodies in Japanese patients with MS and NMO.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	3 (5)	2016
Oji S, Tanaka S, Kojima M, Fukaura H, Mori M, Takahashi T, Fujihara K, 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	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, Fujihara K	Impact of the Great East Japan Earthquake in 2011 on MS and NMOSD: 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, Fujihara K	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, Fujihara K	Serological markers associated with neuromyelitis optica spectrum disorders in South India.	Ann Indian Acad Neurol	19 (4)	505-509	2016
Ochi H, Fujihara K	Demyelinating diseases in Asia.	Curr Opin Neurol	29 (3)	222-228	2016
Akaishi T, Nakashima I, Sato DK, Takahashi T	Neuromyelitis optica spectrum disorders.	Neuroimaging Clin N Am			
Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Akaishi T, Takai Y, Sato DK, Nishiyama S, Mitsu T, Kuroda H, Aoki M, Fujihara K	MOG-antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	4 (2)	322	2017
Suzuki S, Murai H, Imai T, Nagane Y, Masuda M, Tsuda E, Konno S, Oji S, Nakane S, Motomura M, Suzuki N, Utsugisawa K	Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan	BMC Neurol	14	142	2014
Okada A, Koike H, Nakamura T, Motomura M, Sobue G	Efficacy of intravenous immunoglobulin for treatment of Lambert-Eaton myasthenic syndrome without anti-presynaptic P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: a case report	Neuromuscul Disord	25(1)	70-72	2015
Motomura M, Nakata R, Shiraishi H	Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Clinical and Experimental Neuroimmunology	7	238-245	2016
Iwasa K, Yoshikawa H, Samuraki M, Shinohara M, Hamaguchi T, Ono K, Nakamura H, Yamada M.	Myasthenia gravis: predictive factors associated with the synchronized elevation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in Kanazawa, Japan.	J Neuroimmunol.	267	97-101	2013
Iwasa K, Nambu Y, Motozaki Y, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M.	Increased skeletal muscle expression of the endoplasmic reticulum chaperone GRP78 in patients with myasthenia gravis.	J Neuroimmunol.	273	72-76	2014
Toshika Ohkawa, Shin'ichiro Satake, Northiko Yokoi, Yu Miyazaki, Tomohiko Ohshita, Gen Sobue, Hiroshi Takashima, Osamu Watanabe, Yuko Fukata, Masaki Fukata	Identification and Characterization of GABAA Receptor Autoantibodies in Autoimmune Encephalitis	Journal of Neuroscience	34(24)	8151-8163	2014
渡邊 修	抗 VGKC 複合体抗体	Clinical Neuroscience	33(1)	40-44	2015
渡邊 修	抗 VGKC 複合体抗体辺縁系脳炎	日本臨牀	73	613-618	2015

<u>渡邊 修</u>	抗 VGKC 複合体抗体陽性の免疫性神経疾患の広がり	医学のあゆみ	255 (5)	505-511	2015
<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 複合体抗体関連脳症とその周辺疾患	Brain and Nerve	68 (9)	1011-1023	2016