

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)

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

平成 29 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 真

平成 30 年(2018)年 5 月

目 次

．総括研究報告

神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL
の検証に関する研究 …………… 3

金沢医科大学・神経内科

松井 真

．分担研究報告

神経免疫疾患担当グループ別研究

1. 多発性硬化症第 5 回全国臨床疫学調査の課題と対策 …………… 19

九州大学・神経内科

吉良 潤一、他

2. エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの
確立に向けて：慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー …………… 23

名古屋大学・医学系研究科

祖父江 元、他

3. 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者
QOL の検証研究班：クローウ・深瀬症候群の診断基準と治療指針案の策定 …………… 26

千葉大学・神経内科

桑原 聡、他

4. MG ならびに LEMS の全国疫学調査に向けた取り組み …………… 31

金沢大学・保健管理センター

吉川 弘明、他

5. 自己免疫性脳炎の全国調査(1 次調査結果) …………… 36

山口大学・神経内科

神田 隆、他

中枢神経系脱髄疾患

6. アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛の新規バイオマーカーとしての抗 Plexin D1 抗体の意義 38
九州大学・神経内科
吉良 潤一、他
7. 中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別における proton MRS の有用性 40
東京女子医科大学・神経内科
清水 優子、他

全国調査とレジストリー

8. Isaacs 症候群における早期診断基準の妥当性に関する検証 42
鹿児島大学・神経内科
渡邊 修、他
9. Seronegative NMOSD の特徴 ~ 2012 年 NMO 全国臨床疫学調査サブ解析 44
近畿大学・神経内科
楠 進、他
10. スティッフパーソン症候群全国一次調査 46
徳島大学・臨床神経科学
梶 龍兒、他

MS / NMO 基礎

11. 多発性硬化症大脳皮質病巣と高次脳機能障害の密接な関係および HLA クラス II 遺伝子アリルとの相関 48
九州大学・神経内科
吉良 潤一、他
12. 多発性硬化症治療選択バイオマーカー Sema4A の検討 50
富山大学附属病院・神経内科
中辻 裕司、他
13. 抗 MOG 抗体陽性神経疾患: 多数例での解析 52
福島県立医科大学・多発性硬化症治療学
藤原 一男、他

14. 中枢神経系自己免疫疾患における視神経病変の MRI に関する研究 54

新潟大学脳研究所・神経内科

河内 泉、他

免疫介在性疾患群

15. 自己免疫性脳炎における病型別臨床像の検討 56

岐阜大学・神経内科老年学

木村 暁夫、他

16. 中枢神経系自己免疫疾患の臨床経過と認知機能に関する研究 58

新潟大学脳研究所・神経内科

河内 泉、他

17. 日本における自己免疫性自律神経節障害 123 症例の臨床像解析 60

熊本大学・生命科学研究部

中根 俊成、他

18. 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究 62

新潟大学脳研究所・神経内科

河内 泉、他

G B S

19. ギラン・バレー症候群発症早期の神経伝導検査を含む電気生理学的検査の感度 65

帝京大学・神経内科

園生 雅弘、他

20. インフルエンザウィルス感染後の Guillain-Barre 症候群の臨床的特徴と抗糖脂質抗体の
解析 67

近畿大学・神経内科

楠 進、他

21. わが国の Guillain-Barre 症候群の臨床的特徴の検討：多施設共同 prospective study...69

近畿大学・神経内科

楠 進、他

22. 血清抗 GM1 抗体陽性ギラン・バレー症候群における短期の運動機能予後に関連する
因子 71

埼玉医科大学総合医療センター・神経内科

野村 恭一、他

23. ギラン・バレー症候群における重症度と瞬目反射との関連性 73

埼玉医科大学総合医療センター・神経内科

野村 恭一、他

免疫介在性ニューロパチー他

24. Ca^{2+} 依存性 GQ1b 抗体の Ca^{2+} 依存性機序に関する基礎的検討 75

杏林大学・神経内科

千葉 厚郎、他

25. 抗 MAG 抗体ニューロパチーにおける抗体 affinity と臨床経過の比較 77

近畿大学・神経内科

楠 進、他

26. Fisher 症候群における IgM 抗 ganglioside 抗体と臨床像との関連についての検討 79

防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科

海田 賢一、他

27. 多数例から見た脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の病像と抗糖脂質抗体 81

藤田保健衛生大学・脳神経内科

武藤 多津郎、他

M G

28. 胸腺摘除された高齢発症胸腺腫非合併重症筋無力症の臨床病理学的検討 84

東京大学・神経内科

清水 潤、他

29. 眼筋型重症筋無力症に対する治療方法の検討 86

長崎川棚医療センター

松尾 秀徳、他

30. 重症筋無力症におけるカルシニューリン阻害剤減量についての解析 88

東京医科歯科大学・脳神経病態学

横田 隆徳、他

31. 重症筋無力症診療ガイドラインの妥当性と今後の方向性 90

国際医療福祉大学

村井 弘之、他

神経筋接合部疾患・筋炎

32. 抗 PD-1 抗体投与後に発症した筋炎の臨床病理学的検討 92

東京大学・神経内科

清水 潤、他

33. LEMS と P/Q 型カルシウムチャンネル抗体測定：保険適応を目指して 94

長崎総合科学大学・医療工学コース

本村 政勝、他

34. Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome (MLOS) 本邦での報告例の

まとめ 96

長崎川棚医療センター

松尾 秀徳、他

MS / NMO 臨床

35. 小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準 (案) 98

九州大学・小児科

酒井 康成、他

36. 進行型多発性硬化症における modified Rankin Scale と EDSS を規定する日常生活
動作項目について 100

金沢医科大学・神経内科

松井 真、他

37. フィンゴリモドによる BAFF 誘導機構の研究 102

北海道医療センター・臨床研究部

新野 正明、他

38. フィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者の末梢血リンパ球サブセットの検討 …… 104

埼玉医科大学総合医療センター・神経内科

野村 恭一、他

MS / NMO 治療

39. 多発性硬化症患者における Fingolimod 切り替え時の問題点 —中止後に再発した
10例の経験から— …… 106

さっぽろ神経内科病院

深澤 俊行、他

40. ジメチルフマル酸治療 270 例の効果と安全性の評価：フィンゴリモド等前治療後に
治療空白期無く開始 …… 108

関西多発性硬化症センター

斎田 孝彦、他

41. 多発性硬化症の医療費分析 平成 29 年度報告 …… 113

国際医療福祉大学・医学教育統括センター

荻野 美恵子、他

.研究成果の刊行に関する一覧表 …… 117

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

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

研究代表者 松井 真 金沢医科大学医学部神経内科学 教授

〔研究要旨〕

本年度は、10 年以上前に全国調査が行われた多発性硬化症（MS）および重症筋無力症（MG）について、その臨床像や治療状況、quality of life の変化を、当時使用されていたガイドラインの内容に沿って調査すること、また、実態が明らかにされていない Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）やスティッフパーソン症候群（SPS）、自己免疫性脳炎について全国調査を行い、疾患概要情報を整えるための基盤作りを行った。MS 全国調査は一次調査と二次調査の設計が行われた。MS・視神経脊髄炎（NM0）診療ガイドラインは 110 の clinical question（CQ）を擁するものに仕上げ、平成 29 年 6 月に刊行した。さらに、新規 MS 再発予防薬フマル酸ジメチルについて追加情報として 4 つの CQ を完成させ、両者ともに日本神経学会の承認を得た。MS 患者各人への医療費は近年増加していることが判明したが、疾患規模が小さいため、医療費全体に及ぼす影響は小さかった。MG と LEMS 全国調査は連動して行うこととし、一次および二次調査票内容を確定したのちに、平成 30 年 3 月までに約 7,500 箇所の施設や部門へ一次調査票を送付し終えた。SPS の暫定診断基準を示し、これに基づいて一次調査票の発送を完了した。自己免疫性脳炎は 4,850 施設へ一次調査票を発送し、2,377 施設から返答があった（回収率 49.2%）、277 施設において 878 症例の報告が上げられ（男性 364 人、女性 514 人）3 年間で推定される患者は 2,700 人であった。二次調査も終了し、結果を解析中である。クロウ・深瀬症候群患者について、多発性骨病変を認める症例や単クローン性形質細胞増殖が証明される症例では全身の化学療法が、また 65 歳以下で重症度が高い症例では自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が第一選択となり、さらに 66 歳以上の高齢者や 65 歳以下の軽症者ではサリドマイド療法が第一選択であることを提案した。特発性肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類を確定し、正式に日本神経学会の承認を得た。平成 30 年 1 月 18 日から 19 日にかけて日本都市センターホテル（東京）において、他の神経免疫疾患関連実用化研究班 6 班とともに合同班会議を開催し、広範な研究対象疾患について現行診断基準や重症度分類、社会資源などの問題点の抽出と、その対策等を議論する場を持った。

研究分担者

荻野美恵子（国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター） 梶 龍児（徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学） 河内 泉（新潟大学医歯学総合病院神経内科） 神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学） 吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学） 楠 進（近畿大学医学部神経内科） 栗山長門（京都府立医科大学医学部地域保健医療疫学） 桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科） 酒井康成（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野） 清水 潤（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） 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内科） 田原将行（国立病院機構宇多野病院臨床研究部） 中辻裕司（富山大学附属病院神経内科） 中村幸志（北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室） 中村好一（自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学） 新野正明（国立病院機構北海道医療センター臨床研究部） 野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科） 藤原一男（福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座） 松尾秀徳（国立病院機構長崎川棚医療センター臨床研究部） 村井弘之（国際医療福祉大学医学部神経内科） 本村政勝（長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース） 山野嘉久（聖マリアンナ医科大学医学研究科） 山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所） 横田隆徳（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学） 吉川弘明（金沢大学保健管理センター） 渡邊 修（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科）

研究協力者

大橋高志（東京女子医科大学八千代医療センター神経内科） 越智博文（愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学） 海田賢一（防衛医科大学校内科学講座3神経内科） 川合謙介（自治医科大学医学部脳神経外科学講座） 川口直樹（同和会神経研究所） 木村暁夫（岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野） 久保田龍二（鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター） 郡山達男（広島市立リハビリテーション病院） 斎田孝彦（関西多発性硬化症センター） 下島恭弘（信州大学医学部内科学第3脳神経内科、リウマチ・膠原病内科） 錫村明生（偕成会城西病院神経内科） 田中正美（京都市民医連中央病院神経内科） 千葉厚郎（杏林大学医学部神経内科） 中島一郎（東北医科薬科大学老年神経内科学） 中根俊成（熊本大学医学部附属病院神経内科分子神経治療学寄附講座） 中村龍文（長崎国際大学人間社会学部社会福祉学科） 野村芳子（野村芳子小児神経学クリニック） 深澤俊行（さっぽろ神経内科病院） 武藤多津郎（藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学） 横山和正（順天堂大学医学部神経学） 米田 誠（福井県立大学看護福祉学部）

A. 研究目的

多発性硬化症・視神経脊髄炎（MS・NMO）、重症筋無力症（MG）、慢性炎症性脱髄性多発神経炎・多巣性運動ニューロパチー（CIDP・MMN）などは免疫修飾療法により予後が改善した。しかし、近年開発された薬剤には高価なものが多く、高額医療は神経難病の診療では必ず浮上する問題である。このような社会的背景を踏まえ、本研究では難治

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」で長年継続された研究のうち、疫学や病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化などを評価・検証する目的の政策研究班として発足した「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」研究班（旧エビデンス班）での3年間の成果をさらに発展させるとともに、ガイドライン等の策定が患者QOLの改善に結びついているか否かを検証する。

そこで、本班では疫学と医療経済のエキスパートを充実させ、二万人の患者が存在するMS・NMOおよびMGについて大規模全国調査を行い、患者の予後、経済的負担およびQOLが、近年の医療情勢の中でどのように変化したのかを解析することを第一の柱とした。一方、近年免疫介在性の病態を有することが判明した神経疾患として、クロウ・深瀬症候群、アトピー性脊髄炎、アイザックス症候群、ピッカーstaff脳幹脳炎、中枢末梢連合脱髄症（CCPD）、特発性肥厚性硬膜炎、自己免疫性脳炎、スティッフパーソン症候群（SPS）、Lambert-Eaton筋無力症候群（LEMS）などが挙げられる。このうち、後三者についても全国調査を行い、疾患概要情報を整えることを二番目の柱とした。他の疾患は、診断基準や重症度分類を見直し、妥当性の検証を継続して行うこととした。

平成29年度（初年度）は、全国調査の対象であるMS・NMOおよびMGの一次調査を行い次年度に繋げること、自己免疫性脳炎の二次調査を完了すること、LEMSはMGと並行して調査を行い、SPSは小規模全国一次調査に着手することを第一の目的とし、他疾患については従来の臨床・疫学研究を継続発展させることを目指した。

B. 研究方法

本班での研究対象神経疾患は、免疫異常が関与した病態を有するため、早期診断、重症度、治療選択基準のいずれにおいても、免疫病態や標的組織の破壊などのバイオマーカーの研究が欠かせない。一方、画像情報等と患者臨床像との関連をみる研究は、患者の臨床に直結する。いずれも重要な研究であるが、免疫性神経疾患は多岐にわたり、各疾患で主体となる免疫異常が異なるため、画一的な研究方法をとることは不可能である。このため、旧エビデンス班を引き継ぐ本班でも、領域別担当幹事を指名し、リーダーとしてグループ内で意見を調整しながら具体的かつ主体的に調査研究を進める方法を採用した。特に全国調査は大きな比重を占めるため、新たに疫学グループを加え、下記の合計7グループ（班員の重複所属を妨げない）で研究を進めた。

倫理面への配慮については以下のように取り扱った。多施設間の疫学調査は、中心となる施設における倫理委員会の承認のみで十分と判断された施設の参加のみによって行われた。たとえば、MSの重症度分類の研究は、金沢医科大学の倫理委員会の承認を受け、この中央事務局の倫理審査のみで研究可能と判断された班員施設に限定して実施された。一方、施設単位での研究は、各班員・研究協力者の所属する施設の倫理規定に従って行なわれた。なお、動物実験や遺伝子の研究は本研究班の目的から外れるため、倫理審査対象ではない。

C. およびD. 研究成果および考察

以下、計7つのグループごとに記載する。

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

本年度は、MS・NMOの全国調査の設計が行われたが、2003年1月-12月を対象とした厚生労働省全国調査を踏まえ、15年を経た2018年1月-12月を対象に一次調査が行われるべきであること、2019年度中に二次調査票の回収を行い、本研究班の最終年度（2019年度）の班会議で解析の第一報が発表される予定であることが吉良幹事より発表された。一方、2012年に行われたNMO全国調査の結果が解析され、NMO/NMOスペクトラム患者は4,377人と発表された。抗アクアポリン4抗体陰性の患者に焦点を絞ったサブ解析からは、視神経炎を欠く3椎体以上の急性特発性脊髄炎症例では、抗体陰性患者の割合が多いことが示された（楠、吉良、藤原、松井、栗山）。

昨年度に集積したデータに基づいて、再発寛解型MSを除いた進行型MSでの重症度分類と、そのスコアに影響を与えるBarthel Index (BI) の下位項目（日常生活動作）についての検証を14施設共同で行った。その結果、国際的に使用されているexpanded disability status scale (EDSS) およびmodified Rankin Scale (mRS) と強い相関を示したBI項目は共通しており、車椅子への移乗、平地の歩行、階段昇降の3項目であった。EDSSが歩行機能に重点をおいた障害度スケールであることは以前から知られているが、mRSで評価される日常生活のなかでの不自由さも、排便・排尿困難などの要因よりも、下肢機能に依存する移動の要因が大きな比重を占めることが判明した（松井、楠、桑原、清水潤、清水優子、園生、田中、中辻、新野、河内、野村恭一、藤原、松尾、渡邊）。高

次脳機能の点からみると、MSはNMOよりも予後が不良であった（河内）。

小児のMS・NMOを含めた脱髄疾患については、視神経炎の調査が2005-2007年にかけて行われたが、日本人の小児MSでは視力障害で初発することが特徴であった（酒井、野村芳子）。

MS・NMO診療におけるMRIの役割は重要であり臨床に有用な撮像法などの研究が増えている。本年度は、3D-double inversion recovery (3D-DIR) という方法で皮質病巣を呈するMS患者はその病変数が増えれば高次脳機能障害が増悪することが明らかにされた（吉良）。また、同様の撮像法を用いて視神経を観察すると、視交叉までの視神経病変はMS患者よりもNMO患者で有意に長く、3D-DIR法が視神経病変検出に有用であることが示された（河内）。

MSの臨床面では、2016年末に発売されたフマル酸ジメチルに関する経験が蓄積し、発表された。特に進行性白質脳症（PML）発症への懸念から、fingolimod治療からの切り替え症例が出て来ているが、同薬の中止期間をおくと重篤な形での再発のリスクが高まること（深澤、新野）、中止せずに切り替えた場合には再発頻度を低くできるという経験（齋田）が発表された。しかし、適切な切り替え方法については、今後の検討が必要である。さらに、110のClinical Question (CQ) から構成されたMS・NMO診療ガイドライン2017は平成29年6月に刊行されたが、フマル酸ジメチルの情報は収載されていないため、追加情報小委員会を組織し、平成29年度中に4回の会合を開いて4つのCQをガイドライン追加情報として完成させた（新野、大橋、越智、清水優子、中島、松井）。4つのCQは日本神経学会の承認が得られた。ところで、fingolimod投与後の循環血中のリ

ンバ球亜分画は効果発現のバイオマーカーとして使用できる可能性があるが、Th17 のみならず Th2 細胞や memory B 細胞も減少させることが判明した（野村恭一）。259 例が集積した抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性患者では、視力や EDSS の予後は比較的良好であるが、半数の症例は再発性であった。また、抗体価と経過が関連していることが判明し、バイオマーカーとして使用できる可能性が示唆された（藤原、中島）。脱髄疾患と脳腫瘍の鑑別には、proton magnetic resonance spectroscopy による画像情報が有用である可能性が示された（清水優子）。医療経済情報としては、MS 治療の現状について雇用保険データを使用して分析したところ、月平均の医療費は2014年までのデータでは約11万円であったが、2016年までのデータベースでは12万円余りに増加していた。しかし、患者数は膠原病よりも大幅に少なく、疾患単位としては医療費に対するインパクトは大きくないことが判明した（荻野）。

最後に、アトピー性脊髄炎等で認められる神経障害性疼痛の発現には、抗 Plexin D1 抗体が関与しており、血漿交換などの免疫療法の適応を判断する際のバイオマーカーとして使用できる可能性が示された（吉良）。

重症筋無力症等(吉川幹事): 本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患(MGやLEMS)および炎症性筋疾患を対象としている。

平成29年度は、MGの大規模全国調査をLEMSの実態調査とともに行うべく、両疾患の二次調査票の内容を疫学グループとの連携を取りながら決定した(吉川、荻野、梶、清水優子、鈴木、園生、新野、野村恭一、村井、吉良、酒井、松尾、本村、

川口、郡山、野村芳子、錫村、清水潤、田原、松井、中村好一、中村幸志、中根、栗山)。また、平成29年度末(3月)までに、約7,500箇所へ一次調査票の送付を終えた。

次に、MG診療ガイドライン2014の内容のうち、なるべく少量のステロイド内服を行う方針の妥当性が報告された(村井、本村)。国際共同治験でMGに対する胸腺摘除術の有効性が示されたことを受け、高齢発症(≥65歳)の非胸腺腫合併MGに対する同治療の検証が試みられ、高齢MGでも胸腺組織の関与が存在する可能性が示唆された(清水潤)。また、眼筋型MGでも免疫療法が有用であることが示され(松尾、清水潤、村井、吉良、川口、清水優子、吉川、園生)。カルシニューリン阻害薬を使用していた166名のMG患者の8割では、再燃することなく同薬の減量もしくは中止が可能であったことが示された(横田、荻野、鈴木、野村恭一、横山、川口、桑原、園生)。

LEMSの診断には、抗P/Q型カルシウムチャンネル抗体の測定が有用であるが、国内企業が開発した¹²⁵I-omega-conotoxin MVIIC 兎小脳P/Q-VGCC複合体を用いた放射線免疫沈降法によるキットは信頼性の高い製品であることが確認された(本村)。MGとLEMSが合併した症例が報告されているが、免疫学的に2疾患の合併と考えられた症例は1例のみで、MGにLEMS型のwaxing現象が認められた症例であった可能性が指摘された(松尾、本村)。抗がん治療に画期的な変化をもたらした抗programmed cell death-1(PD-1)抗体を使用すると自己免疫の活動性が上昇することが知られているが、抗PD-1抗体投与後に肉芽腫性筋炎を誘発する可能性が指摘された(清水潤)。

ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群等

(楠幹事): 本グループでは、ピッカースタッフ脳幹脳炎を対象としているが、ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS) 患者でも予後不良の症例が存在することから、本班では改めて同疾患を研究対象に組み入れた。GBS の類縁疾患である Fisher 症候群では抗 GQ1b 抗体が病因的役割を担っているが、その一部にカルシウム依存性の抗体が存在することが判明した (千葉)。抗体陰性症例で疾病の診断や経過を追跡する際、今後このような抗体の存在にも留意が必要となる。IgM タイプの抗糖脂質抗体は、消化器感染後運動軸索型 GBS に特徴的であるが、病原性とは別個のものである可能性がある (楠、野村恭一、海田)。さらに、近年注目されている脳脊髄根末梢神経炎を来す抗中性糖脂質抗体は、高率に自律神経障害を呈することが判明した (武藤)。GBS 類縁疾患で予後不良の可能性が高いために治療計画を別途考慮すべき一群を識別し得る可能性がある。抗自律神経節アセチルコリン受容体抗体陽性の自己免疫性自律神経障害 123 例の検討では、自律神経症状の他、行動の幼児化が認められる。急性経過は 4 分の 1 で、4 分の 3 は慢性の経過を呈することが示された (中根、松尾)。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) / 多発性運動ニューロパチー (MMN) (祖父江幹事)

本グループでは CIDP と MMN を対象にしている。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。その結果、抗 NF155 抗体陽性症例では、発症年齢が低い傾向があることが判明した (祖父江、海田、桑原、吉良、松井、楠)。GBS のような急性の経過をとらない慢性の炎症性脱髄性ニューロパチーであり

ながら、CIDP とは別個の疾患に分類される抗 myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体ニューロパチーでは、抗 phosphacan 抗体と抗 MAG 抗体の活性の比 (P/M 比) が高いほど末梢神経障害の機能的予後が不良であることが示された (楠)。

クロウ・深瀬症候群等 (桑原幹事)

本グループでは、表記のほか、中枢末梢連合脱髄症やアイザックス症候群を対象としている。クロウ・深瀬症候群の新規診断基準により診断した患者について、多発性骨病変を認める症例や単クローン性形質細胞増殖が証明される症例では全身の化学療法を行うこと、65 歳以下で重症度が高い症例では自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が第一選択となり、66 歳以上の高齢者や 65 歳以下の軽症者ではサリドマイド療法が第一選択として推奨されるという治療指針案が示された (桑原)。アイザックス症候群は日本国内で 47 名の登録がある。現行の診断基準のうち、myokymic discharge や neuromyotonic discharge など、筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見は、同疾患に特異的であることが報告された (渡邊)。

その他の神経免疫疾患 (神田幹事)

本グループでは、自己免疫性脳炎・肥厚性硬膜炎・スティッフパーソン症候群 (SPS) などの炎症性中枢神経疾患を対象としている。自己免疫機序による脳炎・脳症 (NMDAR 脳炎、VGKC 脳炎、橋本脳症を対象) の全国一次調査を行った (神田、渡邊、栗山、中村幸志、中村好一、米田、木村)。4,850 施設へ一次調査票を発送し、2,377 施設から返答があった (回収率 49.2%)。277 施設において 878 症例の報告が上げられ (男性 364

人、女性 514 人)、3 年間で患者は 2,700 人と推定された。また、Graus らによる自己免疫性脳炎診断アルゴリズムにより診断された患者の臨床像として、半数は抗体陰性であり、辺縁系脳炎は NMDAR 脳炎に比して予後が不良であることが判明した(木村)。

特発性肥厚性硬膜炎の診断基準と重症度分類が確定され、正式に日本神経学会の承認を得た(河内)。また、SPS の暫定診断基準が示され、これに基づいて一次調査票の発送を完了した(梶)。

疫学グループ(中村好一幹事):本グループは幹事以下、中村幸志班員、栗山長門班員を中心とした調査統計の専門家で構成され、グループ独自の研究ではなく、他の6つの領域幹事と協力して、適正でかつ有用な情報を組み入れた全国調査や、その他の疫学研究を推進するという重要な役割を担っている。平成29年度は、特にMGおよびLEMSの一次調査に多大な貢献を行った。今後、MS・NMOの全国調査等の推進が予定されている。

E. 結論

各研究対象疾患についてのAMED関連実用化研究班と、本政策研究班との相互参加による討論の積み重ねが課題解決への早道であり、新たな問題点に光を当てる成果を生み出している。このため、平成30年1月18日から19日にかけて日本都市センターホテル(東京)で開催した合同班会議プログラムを、その結論を補強する資料として、次頁以降に掲載する。

F. 健康危険情報

特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

H. 知的所有権の出願・取得状況

1.特許取得

なし

2.実用新案登録

なし

3.その他

なし

補遺

平成30年1月18日(木):1日目

13:00-13:05 :開会の挨拶ー神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班 班長 松井 真

13:05-13:15 :ご挨拶ー厚生労働省難病対策課・国立保健医療科学院

13:15-14:05

神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証研究班 班会議

座長-松井 真

1	10分	演題名 氏名	多発性硬化症第5回全国臨床疫学調査の課題と対策 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
2	10分	演題名 氏名	エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に向けて:慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー ○祖父江元(名古屋大学医学系研究科)
3	10分	演題名 氏名	POEMS症候群の診断基準と治療指針案の策定 ○桑原 聡(千葉大学・神経内科)
4	10分	演題名 氏名	MGならびにLEMSの全国疫学調査に向けた取り組み ○吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)
5	10分	演題名 氏名	自己免疫性脳炎の全国調査(1次調査結果) 神田 隆(山口大学・神経内科)、○大石真莉子(山口大学・神経内科)

14:05-14:45

CCPD/CIDP班 班会議 と 中枢神経系脱髄疾患

座長-吉良潤一

6	10分	演題名 氏名	抗NF155抗体関連ニューロパチー 暫定診断基準案と全国臨床調査中間報告 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○緒方英紀(九州大学・神経内科)
7	10分	演題名 氏名	抗NF155抗体のCIDPにおける意義と作用機序・免疫学的背景 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
8	10分	演題名 氏名	アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛の新規バイオマーカーとしての抗Plexin D1抗体の意義 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○藤井敬之(九州大学・神経内科)
9	10分	演題名 氏名	中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別におけるproton MRSの有用性 清水優子(東京女子医科大学・神経内科)、○池口亮太郎(東京女子医科大学・神経内科)

14:45-15:25

全国調査とレジストリー

座長-桑原 聡

10	10分	演題名 氏名	「ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブの安全性と有効性を評価する前向き・多施設共同・第II相試験」研究班:結果報告 桑原 聡(千葉大学・神経内科)、○三澤園子(千葉大学・神経内科)
11	10分	演題名 氏名	Isaacs症候群における早期診断基準の妥当性に関する検証 渡邊 修(鹿児島大学・神経内科)、○中村友紀(鹿児島大学・神経内科)
12	10分	演題名 氏名	Seronegative NMOSDの特徴 ~2012年NMO全国臨床疫学調査サブ解析 楠 進(近畿大学・神経内科)、○宮本勝一(近畿大学・神経内科)
13	10分	演題名 氏名	ステイツパーソン症候群全国一次調査 梶 龍兒(徳島大学・臨床神経科学)、○松井尚子(徳島大学・臨床神経科学)

15:25-15:50

休憩

15:50-16:30

MS/NMO関連班会議

座長-山村 隆

14	10分	演題名 氏名	二次進行型MS病態における異所性プロラクチン産生の意義 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○大木伸司(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
15	10分	演題名 氏名	二次進行型多発性硬化症で血液脳関門を破壊させる新規標的分子の探索 神田 隆(山口大学・神経内科)、○清水文崇(山口大学・神経内科)
16	10分	演題名 氏名	糖脂質医薬OCHの医師主導治験:フェーズI試験結果について 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、○佐藤和貴郎(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
17	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験(RIN-1試験)とオープン継続試験(RIN-2試験)の進捗報告(平成29年度) ○田原将行(宇多野病院・臨床研究部)

16:30-17:50 新エビデンス班 一般演題(1)

16:30-17:10

MS/NMO基礎

座長-河内 泉

18	10分	演題名 氏名	多発性硬化症大脳皮質病巣と高次脳機能障害の密接な関係およびHLAクラスII遺伝子アリルとの相関 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○篠田紘司(九州大学・神経内科)
19	10分	演題名 氏名	多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4Aの検討 中辻裕司(富山大学附属病院・神経内科)、○奥野龍禎(大阪大学・神経内科)
20	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性神経疾患:多数例での解析 藤原一男(福島県立医科大学・多発性硬化症治療学)、○金子仁彦(東北大学・神経内科)
21	10分	演題名 氏名	中枢神経系自己免疫疾患における視神経病変のMRIに関する研究 河内 泉(新潟大学脳研究所・神経内科)、○柳村文寛(新潟大学脳研究所・神経内科)

17:10-17:50

免疫介在性疾患群

座長-神田 隆

22	10分	演題名 氏名	自己免疫性脳炎における病型別臨床像の検討 ○木村暁夫(岐阜大学・神経内科老年学)
23	10分	演題名 氏名	中枢神経系自己免疫疾患の臨床経過と認知機能に関する研究 ○河内 泉(新潟大学脳研究所・神経内科)
24	10分	演題名 氏名	日本における自己免疫性自律神経節障害123症例の臨床像解析 ○中根俊成(熊本大学・生命科学研究所)
25	10分	演題名 氏名	特発性肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究 河内 泉(新潟大学脳研究所・神経内科)、○佐治越爾(新潟大学脳研究所・神経内科)

平成30年1月19日(金):2日目

9:00-9:50

HAM関連班会議

座長-山野嘉久

26	10分	演題名 氏名	HAM発症に至る遺伝子発現異常の推移とATL発症リスク因子の同定の試み ○山岸 誠(東京大学大学院・新領域創成科学研究科)
27	10分	演題名 氏名	HTLV-1感染者末梢血中プロウイルス配列の網羅的解析 ○佐藤賢文(熊本大学・エイズ学研究センター)
28	10分	演題名 氏名	HAMの新しい疾患活動性分類基準の提案 ○佐藤知雄(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
29	10分	演題名 氏名	HTLV-1プロウイルス検査キットの開発 ○篠田達也(協和メディックス㈱・研究開発部)
30	10分	演題名 氏名	HAM患者に対するヒト化抗CCR4抗体の第1/2a相試験 ○山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)

9:50-10:40

GBSおよび関連班会議

座長-楠 進

31	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群発症早期の神経伝導検査を含む電気生理学的検査の感度 園生雅弘(帝京大学・神経内科)、○千葉隆司(帝京大学・神経内科)
32	10分	演題名 氏名	インフルエンザウイルス感染後のGuillain-Barré症候群の臨床的特徴と抗糖脂質抗体の解析 楠 進(近畿大学・神経内科)、○山名正樹(近畿大学・神経内科)
33	10分	演題名 氏名	わが国のGuillain-Barré 症候群の臨床的特徴の検討:多施設共同prospective study 楠 進(近畿大学・神経内科)、○山岸裕子(近畿大学・神経内科)
34	10分	演題名 氏名	血清抗GM1抗体陽性ギラン・バレー症候群における短期の運動機能予後に関連する因子 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○王子 聡(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
35	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群における重症度と瞬目反射との関連性 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○石塚慶太(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)

10:40-11:20

免疫介在性ニューロパチー他

座長-祖父江 元

36	10分	演題名 氏名	Ca ²⁺ 依存性GQ1b抗体のCa ²⁺ 依存性機序に関する基礎的検討 ○千葉厚郎(杏林大学・神経内科)
37	10分	演題名 氏名	抗MAG抗体ニューロパチーにおける抗体affinityと臨床経過の比較 楠 進(近畿大学・神経内科)、○松井太郎(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)
38	10分	演題名 氏名	Fisher症候群におけるIgM抗ganglioside抗体と臨床像との関連についての検討 海田賢一(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)、○角谷真人(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)
39	10分	演題名 氏名	多数例から見た脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)の病像と抗糖脂質抗体 武藤多津郎(藤田保健衛生大学・脳神経内科)、○鳥 さゆり(藤田保健衛生大学・脳神経内科)

11:30-12:30

昼食および新エビデンス班以下全7班会議の事務連絡

12:30-14:50

新エビデンス班一般演題(2)

12:30-13:10

MG

座長-吉川弘明

40	10分	演題名 氏名	胸腺摘除された高齢発症胸腺腫非合併重症筋無力症の臨床病理学的検討 清水 潤(東京大学・神経内科)、○荒川 晶(東京大学・神経内科)
41	10分	演題名 氏名	眼筋型重症筋無力症に対する治療方法の検討 松尾秀徳(長崎川棚医療センター)、○成田智子(長崎川棚医療センター)
42	10分	演題名 氏名	重症筋無力症におけるカルシニューリン阻害剤減量についての解析 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、○西田陽一郎(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
43	10分	演題名 氏名	重症筋無力症診療ガイドラインの妥当性と今後の方向性 ○村井弘之(国際医療福祉大学)

13:10-13:40

神経筋接合部疾患・筋炎

座長-清水 潤

44	10分	演題名 氏名	抗PD-1抗体投与後に発症した筋炎の臨床病理学的検討 清水 潤(東京大学・神経内科)、○内尾直裕(東京大学・神経内科)
45	10分	演題名 氏名	LEMSとP/Q型カルシウムチャネル抗体測定:臨床検査の保険適応を目指して 本村政勝(長崎総合科学大学・医療工学コース)、○北之園寛子(長崎大学病院・脳神経内科)
46	10分	演題名 氏名	Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome (MLOS) 本邦での報告例のまとめ 松尾秀徳(長崎川棚医療センター)、○福留隆泰(長崎川棚医療センター)

13:40-14:20

MS/NMO臨床

座長-中辻裕司

47	10分	演題名 氏名	小児の視神経炎と脱髄性疾患について ○酒井康成(九州大学・小児科)
48	10分	演題名 氏名	進行型多発性硬化症におけるmodified Rankin ScaleとEDSSを規定する日常生活動作項目について 松井 真(金沢医科大学・神経内科)、○内田信彰(金沢医科大学・神経内科)
49	10分	演題名 氏名	フィンゴリモドによるBAFF誘導機構の研究 新野正明(北海道医療センター・臨床研究部)、○宮崎雄生(北海道医療センター・臨床研究部)
50	10分	演題名 氏名	フィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者の末梢血リンパ球サブセットの検討 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、○久保田昭洋(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)

14:20-14:50

MS/NMO治療

座長-野村恭一

51	10分	演題名 氏名	多発性硬化症患者におけるFingolimod切り替え時の問題点—中止後に再発した10例の経験から— 深澤俊行(さっぽろ神経内科病院)、○佐藤和則(さっぽろ神経内科病院)
52	10分	演題名 氏名	ジメチル fumarate 治療259例の効果と安全性の評価:フィンゴリモド等前治療後に治療空白期無く開始 ○斎田孝彦(関西多発性硬化症センター)
53	10分	演題名 氏名	多発性硬化症の医療費分析 平成29年度報告 ○荻野美恵子(国際医療福祉大学・医学教育統括センター)

14:50-14:55 :閉会のあいさつ—新エビデンス班 班長 松井 真

多発性硬化症第5回全国臨床疫学調査の課題と対策

班員・幹事 吉良潤一¹

班員・共同研究者 磯部紀子²、新野正明³、松下拓也¹、酒井康成⁴、中村好一⁵、野村恭一⁶、山村隆⁷、藤原一男⁸、田中正美⁹、錫村明生¹⁰、中辻裕司¹¹、清水優子¹²、河内泉¹³、桑原聡¹⁴、清水潤¹⁵、園生雅弘¹⁶、松尾秀徳¹⁷、渡邊修¹⁸、中島一郎¹⁹、深澤俊行²⁰、荻野美恵子²¹、郡山達男²²、斎田孝彦²³、野村芳子²⁴、横山和正²⁵、神田隆²⁶、田原将行²⁷、横田隆徳²⁸、大橋高志²⁹、越智博文³⁰、鈴木則宏³¹、楠進³²、中村幸志³³、栗山長門³⁴、松井真³⁵

研究要旨

今回われわれは、日本における多発性硬化症（MS）の5回目の全国臨床疫学調査の実施に向け、検討会議をもち、計画の立案と研究遂行における課題の抽出、対応策の検討を行った。調査対象期間は、前々回（1989年）と前回調査（2003年）の実施間隔に合わせ、2018年1月1日から2018年12月31日に経験した症例を2019年中に調査し、これまでの全国調査対象疾患との連続性を考慮し、MSならびに視神経脊髄炎を同時に調査し、いずれかの診断基準を満たす抗MOG抗体陽性例など、一部の特殊症例も含めることとした。調査票は従来 of 項目を中心に、頁数を増やさず疾患修飾薬の内容などを追加し、調査対象科・対象機関は従来と同様に選定した上で、特別階層病院として前回調査で10例以上回答があった施設も含める方向で検討した。前回の調査対象症例のうち、診断基準の変遷による診断の推移について追跡できうるか検討する。全国調査推進委員会を中心に調査実施体制を決定し、来年度の調査実施に向けて準備を進める。

¹九州大学大学院医学研究院神経内科、²九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、³北海道医療センター臨床研究部、⁴九州大学大学院成長発達医学、⁵自治医科大学公衆衛生学、⁶埼玉医科大学総合医療センター神経内科、⁷国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、⁸福島県立医科大学多発性硬化症治療学、⁹京都民医連中央病院京都MSセンター、¹⁰偕行会城西病院、¹¹富山大学附属病院神経内科、¹²東京女子医科大学神経内科、¹³新潟大学脳研究所神経内科、¹⁴千葉大学大学院医学研究院神経内科、¹⁵東京大学医学部神経内科、¹⁶帝京大学医学部神経内科、¹⁷国立病院機構長崎川棚医療センター、¹⁸鹿児島市立病院神経内科、¹⁹東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、²⁰医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、²¹国際医療福祉大学神経内科、²²広島市立病院機構広島市立リハビリテーション病院、²³神経難病治療研究所、²⁴野村芳子小児神経学クリニック、²⁵順天堂大学医学部脳神経内科、²⁶山口大学大学院医学系研究科神経内科、²⁷国立病院機構宇多野病院神経内科、²⁸東京医科歯科大学神経内科、²⁹東京女子医科大学八千代医療センター神経内科、³⁰愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学、³¹慶應義塾大学医学部神経内科、³²近畿大学医学部神経内科、³³北海道大学公衆衛生学、³⁴京都府立医科大学地域保健医療疫学、³⁵金沢医科大学神経内科学

研究目的

日本における多発性硬化症（MS）の全国臨床疫学調査は、1972年¹、1982年²、1989年³、2004年⁴⁻⁶と過去4回実施された。MSの全国疫学調査を定期的に行っているのは、アジアでは日本のみであり、貴重な疫学的データとなっている。特に第4回調査では、初めて1000例を超える症例の詳細な脳脊髄MRI所見が収集されたのが大きな特色である。このような疫学的動向の把握に際しては、十分な期間をあけて調査を実施する必要がある。したがって、前回は、それぞれ17年、15年の間隔をあけて実施された、第1回、第3回、第4回の調査成績を解析し、MS有病率の増加、MS発症年齢の若年化、病像の軽症化を明らかにすることができた。さらに第4回調査では横断的調査成績として、緯度による病像の差、移住による病像の変化、緯度による脳脊髄MRI所見の差異を明らかにした⁴。前回は、2003年に全国の医療機関で経験した症例を2004年に全国調査した。過去4回の全国調査は、ほぼ同じ診断基準で行われたが、この間に診断基準の大きな変更があったので、疫学的動向を把握することが大変困難になっている。そこで、本研究では、第5回全国調査を実施するにあたって、その課題を抽出し、対応策を検討することを目的とした。

研究方法

過去4回の全国調査報告書とそれを基にして発表された論文を精査した。平成29年11月15日に第1回の検討会議をもち、第5回調査の課題を抽出し、対応策を検討した。新エビデンス班のMS/視神経脊髄炎（NMO）グループ班員に課題と対応策を提示し、意見を収集する。その結果を平成29年度班会議で報告し、第5回全国調査に向けた今後の予定を立案する。

研究結果

1) 調査対象期間

前回調査は、2003年1月1日から同年12月31日までに全国の医療機関で経験した症例を対象とした。第1回と第3回の間隔が17年、第3回と第4回の間隔が15年であることを考えると、第4回と第5回の間隔も15年とするのが妥当と考えた。したがって、2018年1月1日～2018年12月31日の1年間に経験した症例を対象に、2019年1月に一次調査票、2019年5月に二次調査票を送付する案を立てた。

2) 調査対象症例と診断基準

前回は、当時の厚生省基準をもとにしており、これは、Schumacherの基準に基づいている。その際は、視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）は、視神経脊髄型MS（OSMS）として分類されていた。したがって、全体の動向を把握するためには、今回の調査でも、厚生労働省多発性硬化症診断基準（2015年）を満たすMS症例に加えてNMOSD国際診断基準（Wingerchuk 2015）⁷を満たすアクアポリン4（AQP4）抗体陽性NMOSDとAQP4抗体陰性NMOSDとするのが妥当と考えた。ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体陽性例も、これまでの調査には含まれていた可能性があるため、疫学的な動向を把握する上で、上記のMSまたはNMOSDの診断基準を満たすものは調査対象に含め、調査項目に抗MOG抗体を含めるのが妥当と考えた。なお抗MOG抗体関連疾患は多様な病像を呈するために、その全体像の把握は今回の調査とは別個にすべきと考えた。Baló病はMRIまたは病理で同心円状病巣が確認された場合、中枢末梢連合脱髄症（CCPD）はMS診断基準を満たす場合は調査対象に含めるのが妥当と考えた。

3) 小児脱髄性疾患の調査に関して

小児急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の多くで抗 MOG 抗体が陽性とされる。前回調査では ADEM は調査対象とはしていないため、やはり小児においても上記の MS または NMOSD の診断基準を満たすものに限って調査の対象とするのが妥当と考えた。この点に関しては小児神経研究グループの意見を伺って決定する方針とした。

4) 調査票と調査項目

一次調査では、上記の MS、NMOSD の診断基準を満たす症例を 2018 年中に何例経験したかを調査する。二次調査では、一次調査で回答のあった施設に調査票を送付する。これまでの調査成績との比較により動向を把握しやすいよう、前回調査項目を出来る限り踏襲し、MS、NMOSD も含めて同一の調査票とする。前回、論文化に使用しなかった項目などは出来るだけ削除する（たとえば、頭部 CT 所見、髄液 IgG 値の増加など）。新たに追加すべき項目として、疾患修飾薬の追加（前はインターフェロンベータのみであったが、今回は、グラチラマー、フィンゴリモード、フマル酸ジメチル、ナタリズマブを追加する）、抗 MOG 抗体などを検討する。前回も末梢神経障害の合併を調査しており、抗 NF155 抗体の追加も検討する。ただし、あまりに長くなり過ぎないように全体として 4 枚以内に収めることとした。

5) 調査対象機関

今回の調査機関は前回と同様の方法で選択する。対象診療科は、前回同様、神経内科、内科、整形外科、精神科、小児科、眼科、脳神経外科、理学療法科（リハビリテーション科）とし、これらの科が存在する全国の医療機関より、病床数に応じた抽出率でランダムに選定する。また、全国の大学病院、日本神経学会理事が勤務する病院、日本小児神経学会会員が勤務する医療機

関も含める。なお、特別階層病院として、第 4 回調査二次調査で 10 例以上の回答があった施設は今回の対象に含める。

6) 有病率の算出にあたって

日本における 2018 年時点での MS、NMO の有病率を算定し、両疾患の比率、臨床像の比較を行う。有病率の変遷にあたっては、旧診断基準を満たす症例を抽出し、前回と同一基準を満たす症例群の有病率を算出し、前回と比較の上、動向を明らかにする。なお、前回 10 例以上の回答があった施設からの調査票のうち、前回調査時と同一の症例と推定される症例の調査票につき、回答施設に連絡、確認の上、診断基準の変化により診断がどのように推移したかの追跡解析も行うことが望ましいと考えた。この点に関しては、患者個人が特定されることのないように配慮する旨、前回の申請書類に記載しており、追跡調査に相当する二次利用が可能か倫理的な面での検討を要すると考えた。

7) 今後の進め方

2019 年中に二次調査票を回収し集計の上、第一報を 2020 年 1 月の班会議において報告することを目標とするのが妥当と考えた。なお調査の実施にあたり、九州大学、自治医科大学において、倫理委員会に研究計画を申請し承認を得ることとする。

考察

日本では 1972 年から定期的に MS の臨床疫学調査を行ってきた。第 5 回全国臨床疫学調査の実施に際し、アジア随一の規模の研究の流れを汲みつつ、前回調査からの診断基準の大きな変化を踏まえ、日本における有病率の動向を旧診断基準、現行の診断基準に照らし合わせて把握し、日本における MS、MS 関連疾患の臨床的特徴を解明する。

調査にあたり、全国の班員の先生方のご協力のもと、是非、高い回答率で調査を完遂し、班員の先生方の労力に見合う確固たるエビデンスを日本から世界に向けて発信したい。

結論

今回、第5回MS全国臨床疫学調査の概要、方法を検討した。今後、新エビデンス班の班員の意見をより広く収集し、最終案を決定する予定である。

文献

1. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975;25:845-51.
2. 柴崎 浩、井形昭弘、前田和甫. 多発性硬化症全国症例二次調査報告, 厚生省特定疾患免疫性神経調査研究班(班長:井形昭弘).「免疫性神経疾患に関する研究」昭和58年度研究報告書, 17-36, 1984.
3. Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, Saida T, Ohno Y, Fukuyama, Y. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: reappraisal of clinical features. *J Trop Geo Neurol.* 1992;2:73-82.
4. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler.* 2009;15:159-73.
5. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009;280:22-8.
6. Araki Y, Kinoshita M, Motoyama R, Matsushita T, Nakagawa M, Kira J, et al. Month of birth in multiple sclerosis with and without longitudinally

extensive spinal cord lesions: A study of a Japanese national survey. *Neurol Sci.* 2013;330: 67-70.

7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に向けて： 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー

研究分担者 祖父江 元¹

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

研究要旨

慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（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。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に高く、我が国における実態把握は喫緊の課題である。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 の全容を把握するには不足している情報が多々指摘されている。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、我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。

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

¹ 名古屋大学医学系研究科

² 名古屋大学神経内科

³ 名古屋大学難治性神経疾患治療学

⁴ 防衛医科大学神経・抗加齢血管内科

⁵ 千葉大学神経内科

⁶ 九州大学神経内科

⁷ 金沢医科大学神経内科

⁸ 近畿大学神経内科

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、我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。

研究方法

免疫性ニューロパチー研究班（班長近畿大学楠進教授）との共同企画として、2010年改訂EFNS/PNS診断基準により診断したCIDP患者の臨床所見を記入式調査票により収集した。調査票には発症年齢や罹病期間、臨床病型など基本情報の他に、治療反応性や経過、握力やMRCスコアによる筋力評価、またINCATスコアやR-ODSによる日常生活レベルの評価による重症度把握など、多面的なスケールを用いて経時的に評価した。さらに神経伝導検査所見、筋肉CTによる筋萎縮評価も同様に経時的に行い、重症度や予後を規定する因子の探索を試みた。

結果

2014年12月に事務局である名古屋大学における倫理委員会による審査が完了し、漸次各研究参加施設16施設における倫理委員会審査を開始した。2017年3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13例、既存例登録は96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）および抗LM1抗体の測定を行い、抗NF155抗体陽性例は11例（12.9%）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LM1抗体は3例（3%）で陽性であり、全例が典型的CIDPであった。抗NF155抗体陽性例の病変部神経の超微細形態的観察からは、傍絞輪部の終末ループと軸索の離開が目立ち、これはCIDPとしては稀な所見であり、診断的または病態理解の観点からも従来の脱髄機序とは異なる可能性が予想された。現在までの国内症例におけるパイロット解析からは、臨床病型の頻度は典型的CIDPが50%強を占め、残りはMADSAM, DADS, sensory neuropathyがほぼ同等の頻度（約15%）を占めること、またfocal, motor neuropathyは稀な病型であることが示された。このうちMADSAMは多巣性の障害分布とともにpatchyな有髄線維の脱落を認めるなど特徴的な病理像を呈することが示され典型例とは異なる病態を背景に有する可能性が示唆された。

考察

本研究により多数例の臨床像が集積されることで、本邦における臨床病型の頻度やいままでに報告されていない特徴的な臨床像を有する症例の存在が明らかになる可能性がある。さらに前向きコホートによる有利な点として、臨床像に対応した重症度、治療内容と反応性、予後も明らかになることが期待される。また長期の経過観察により診断基準の妥当性の検証も可能となると期待される。

結論

CIDPの各臨床病型の頻度や重症度分布、予後把

握のためのコンソーシアム構築が完了した。抗NF155 抗体陽性例の頻度や臨床的特徴、病理学的特徴が明らかとなり、また臨床病型に特異的な病態背景の可能性が示唆され、本研究の重要性が確認された。

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班：クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療指針案の策定

班 員 桑原聡¹⁾

共同研究者 水地智基¹⁾、三澤園子¹⁾、別府美奈子¹⁾、関口縁¹⁾、佐藤泰憲²⁾

研究要旨

クロウ・深瀬症候群は、国内推定患者数が 340 名の稀少難治性神経疾患であり、診断基準、自然歴、治療法などは未だ確立していない。政策研究班である「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」の事業として本症候群について診断基準と治療指針案の策定を行なった。診断基準はクロウ・深瀬症候群の自験 66 例および疾患コントロール 60 例の臨床症状と検査所見を詳細に分析し作成した。新規診断基準は必須項目を設けない事の特徴とし、その感度は 98%、特異度は 100%であり精度の高い診断基準となった。さらに、自験例と世界の治療動向を調査し、現状で最適と考えられる治療指針案を作成した。これらの妥当性は今後前向きに検討する必要があるが、実臨床に活用する事で早期診断と適切な治療介入が可能となり、本症候群のさらなる予後改善に寄与すると考えられる。

背景・研究目的

クロウ・深瀬症候群は国内推定患者数が 340 名とされる稀少難治性神経疾患である。疾患の認知度が向上するにつれ、軽症例や非典型例が認識されるようになり、ニューロパチーがほとんどない症例、単クローン性形質細胞増殖が証明できない症例等、既存の診断基準では適切に早期診断できない症例が存在する事が明らかとなった。また、その稀少性のため標準治療は確立しておらず予後不良な疾患であったが、骨髄腫治療の応用により予後は劇的に改善している。今後更なる予後改善を目指すためには、早期診断・治療が重要であり、適切な診断基準と治療指針の作成が必要不可欠である。本研究は、クロウ・深瀬症候群の診断基準を科学的・統計学的根拠に基づき作成する事、治療指針案を現状の治療の動向に基づき作成する事を目的とする。

研究方法

診断基準

2000 年から 2015 年にクロウ・深瀬・症候群が疑われた自験例連続 104 名をスクリーニングし、

¹⁾ 千葉大学大学院医学研究院・神経内科学

²⁾ 千葉大学大学院医学研究院・グローバル臨床試験学

他疾患と診断された 12 例、及び既治療 16 例を除外した。さらに 1 年以上の経過観察を行い、臨床経過・治療反応性からクロウ・深瀬症候群と確実に診断できた 66 名を gold standard 集団と定義して解析対象とした。また、ニューロパチー対照群として CIDP 患者 30 名、M 蛋白対照群として多発性骨髄腫・原発性アミロイドーシス・MGUS 患者 30 名についても対象とした。各疾患群において、クロウ・深瀬症候群の診断に寄与する特徴的な臨床所見・検査異常の各項目の頻度を調査し、診断に最適な組み合わせをロジスティック回帰分析により選定し、作成した診断基準と既存の診断基準 (Dispenzieri. 2011¹⁾、Kuwabara et al. 2012²⁾) の感度・特異度を比較した。

治療指針案

自験例及び世界の治療動向から、現状で最適と思われる治療指針案を策定した。

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。

研究結果

診断基準

表 1 にクロー・深瀬症候群の新規及び既存の診断基準を示す。最初にクロー・深瀬症候群における主要な臨床所見であり、既存の診断基準でも大基準として設定されている 5 項目の中から頻度の高かった、「多発ニューロパチー、M 蛋白、血清血管内皮増殖因子 (VEGF) 上昇」の 3 項目を、新規診断基準における大基準と設定した。クロー・深瀬症候群 66 例における陽性率は、それぞれ 100%、89%、100%であった。すなわち 11%の症例において M 蛋白は陰性であった。小基準として「浮腫・胸腹水、皮膚異常、骨硬化性病変、血小板増多」の 4 項目を設定した。新規診断基準は、大基準 2 項目以上かつ小基準 2 項目以上を満たすものと設定し、この診断基準の感度は 98%、特異度は 100%であった。

既報告の診断基準^{1,2)}では単クローン性の形質細胞増殖を必須項目としているために診断感度は 91%にとどまった。免疫固定法で M 蛋白が陰性で骨髄異常・形質細胞腫も検出されない本症候群患者が 11%存在することが示された。また CIDP 患者で M 蛋白陽性が 17%、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。

治療指針案

クロー・深瀬症候群の治療として、大量化学療法を伴う自家末梢血幹細胞移植³⁾、放射線療法⁴⁾、サリドマイド療法の有効性が示されている⁵⁾。また、近年ではレナリドミド療法⁶⁾、ボルテゾミブ療法⁷⁾の有効性も報告されている。

図 1 に治療指針案を示す。多発骨病変を認める症例、単クローン性形質細胞増殖が証明される症例では、全身の化学療法を行う。65 歳以下で重症度が高い症例では、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法が第一選択となり、66 歳以上の高齢者や 65 歳以下の軽症例ではサリドマイド療法が第一選択となる。第一選択の治療への不応例や再発例に対してはレナリドミド療法やボルテゾミブ療法を考慮する。また、単発骨病変かつ単クローン性形質細胞増殖が証明されない症例では、放射線療法を行う。

考察

クロー・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。今回検討した既存の診断基準^{1,2)}では「単クローン性形質細胞増殖」が必須項目とされている点が、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%の患者において免疫固定法で M 蛋白が検出されず、骨髄生検で形質細胞異常が検出されなかったことから、既存の診断基準の感度は 91%であった。従って「単クローン性形質細胞増殖」を必須項目とすることには問題があると考えられた。また、「単クローン性形質細胞増殖」の定義が不明確である点も既存の診断基準における問題点である。そこで新規診断基準では「M 蛋白」と定義を明確化し、かつ必須とはしなかった。さらに、新規診断基準では項目数を少なくする事で、よりシンプルな診断基準となっている。多彩な全身症状を呈し、様々な診療科を受診する可能性のあるクロー・深瀬症候群において、誰にでも分かりやすくシンプルな診断基準が望ましいと考えられる。

結論

科学的・統計学的根拠に基づいたクロー・深瀬症候群の診断基準を作成し、現状で考え得る最適な治療指針案を提唱した。これらの妥当性は今後前向きに検討する必要があるが、実臨床に活用する事で早期診断と適切な治療介入が可能となり、本症候群のさらなる予後改善に寄与すると考えられる。

文献

1. Dispenzieri A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2011; 86: 591-601.
2. 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.
3. D'Souza A, Lacy M, Gertz M, et al.

- Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. Blood 2012; 120: 56-62.
4. Humeniuk M, Gertz M, Lacy M, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. Blood 2013; 122: 68-73.
 5. Misawa S, Sato Y, Katayama K, et al. Safety and efficacy of thalidomide in patients with POEMS syndrome: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2016; 15: 1129-1137.
 6. Nozza A, Terenghi F, Gallia F, et al. Lenalidomide and dexamethasone in

patients with POEMS syndrome: results of a prospective, open-label trial. Br J Haematol 2017; 179: 748-755.

7. Kaygusuz I, Tezcan H, Cetiner M, Kocakoya O, Uzay A, Bayik M. Bortezomib: a new therapeutic option for POEMS syndrome. Eur J Haematol 2010; 84: 175-177.

健康危険情報

なし

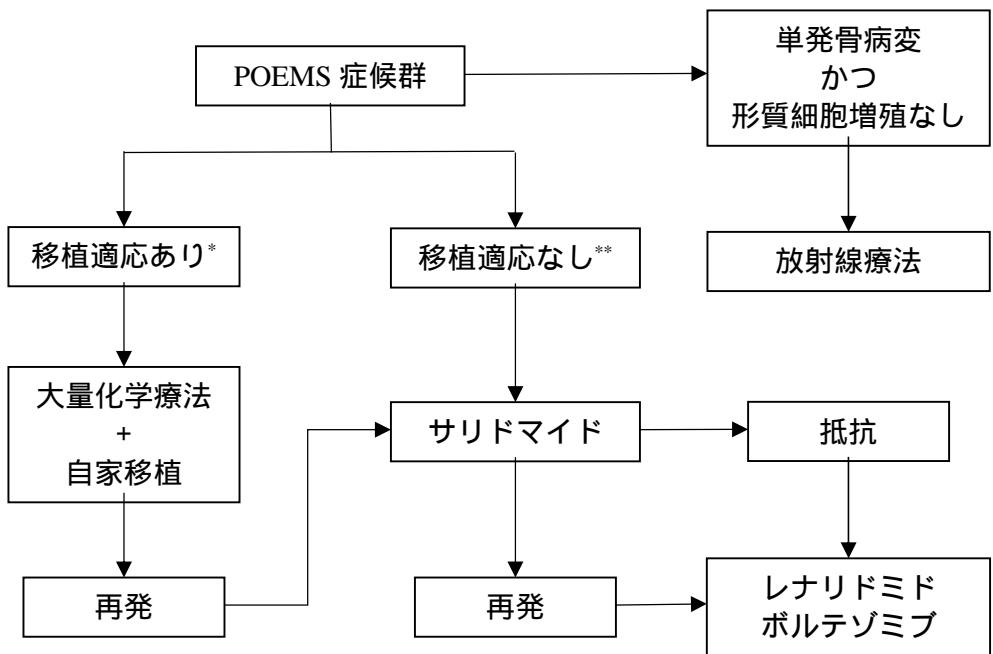
知的所有権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録：該当なし

表 1 . クロウ・深瀬症候群の診断基準

A. 新規診断基準	B. 既存診断基準 ^{1,2)}
<p>大基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 多発ニューロパチー 2. M 蛋白（免疫固定法で確認） 3. 血清 VEGF 値上昇（1,000 pg/ml 以上） <p>小基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 浮腫・胸腹水 2. 皮膚異常 3. 骨硬化性病変 4. 血小板増多 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 多発ニューロパチー（必須） 2. 単クローン性形質細胞増殖（必須） 3. VEGF 値上昇 4. 骨硬化性病変 5. キャッスルマン病 <ol style="list-style-type: none"> 1. 臓器腫大 2. 浮腫・胸腹水 3. 内分泌異常 4. 皮膚異常 5. 乳頭浮腫 6. 血小板増多/多血症
<p>A. 大基準を 2 項目以上かつ小基準を 2 項目以上満たす（感度 98%、特異度 100%） B. 大基準の必須 2 項目、その他大基準 1 項目、小基準 1 項目以上を満たす（感度 91%、特異度 100%）</p>	

図1. クロウ・深瀬症候群の治療指針案



*65 歳以下の若年患者で重症例

** 66 歳以上の高齢患者、または 65 歳以下の若年患者で軽症例

MG ならびに LEMS の全国疫学調査に向けた取り組み

班 員 吉川弘明¹⁾

共同研究者 荻野美恵子²⁾、梶 龍兒³⁾、清水優子⁴⁾、鈴木則宏⁵⁾、園生雅弘⁶⁾、新野正明⁷⁾、野村恭一⁸⁾、村井弘之²⁾、吉良潤一⁹⁾、酒井康成⁹⁾、松尾秀徳¹⁰⁾、本村政勝¹¹⁾、川口直樹¹²⁾、郡山達男¹³⁾、野村芳子¹⁴⁾、錫村明生¹⁵⁾、清水 潤¹⁶⁾、田原将行¹⁷⁾、松井 真¹⁸⁾、中村好一¹⁹⁾、中村幸志²⁰⁾、中根俊成²¹⁾、栗山長門²²⁾、本村政勝²³⁾、鈴木重明⁵⁾、岩佐和夫¹⁾

研究要旨

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者：中村好一）」と共同で、全国疫学調査マニュアル第3版に従った重症筋無力症（MG）とランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の、患者数把握と臨床像解析のための全国疫学調査を立案した。調査対象診療科、特別階層病院の選定、ならびに2次調査票の内容が確定した。

研究目的

我国における難病対策は、1972年制定の難病対策要綱の制定以来、難治性疾患克服研究事業として様々な疾患において進められてきた。免疫性神経疾患においても、免疫性神経疾患調査研究班において病態・病因の解明、治療方法の開発等が行われた。重症筋無力症（MG）は、当初より特定疾患として調査・研究が行われてきたが、現在は指定難病の一つとして、引き続き病因の解明や治療方法の検討がされている。MGに関する全国疫学調査は1973年、1987年、2005年に実施された。このなかで、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」（以下、疫学班）と共同で1次調査と2次調査を経る形で患者数の推定と患者像の実態調査が行われたのは、2005年の調査である¹⁾。

所属：¹⁾金沢大学、²⁾国際医療福祉大学、³⁾徳島大学、⁴⁾東京女子医科大学、⁵⁾慶應義塾大学、⁶⁾帝京大学、⁷⁾北海道医療センター、⁸⁾埼玉医科大学、⁹⁾九州大学、¹⁰⁾長崎川棚医療センター、¹¹⁾長崎総合科学大学、¹²⁾神経内科千葉、¹³⁾広島市リハビリ病院、¹⁴⁾野村芳子小児神経学クリニック、¹⁵⁾偕行会城西病院、¹⁶⁾東京大学、¹⁷⁾宇多野病院、¹⁸⁾金沢医科大学、¹⁹⁾自治医科大学、²⁰⁾北海道大学、²¹⁾熊本大学、²²⁾京都府立医科大学、²³⁾長崎総合科学大学

前回の調査から10年以上が経過した今、再度、疫学班（研究代表者：中村好一）と共同で、我国のMG患者の現状を把握することは意味がある。また、MG診断基準は本班の前身である「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」研究班（研究代表者：松井 真）（以下、エビデンス班）の2015年度班会議において、自己抗体測定の新規検査を踏まえて改訂されているため、より精度の高い調査結果が期待できる。

一方、神経筋接合部シナプス前部のP/Q型電位依存性カルシウムチャネル（VGCC）を標的とした免疫性神経疾患であるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）に関しては、1989年4月から1994年3月の5年間のLEMS患者を対象にアンケート調査がなされ、その臨床像と治療状況に関して検討された²⁾。しかし、患者数が推計できる形での全国疫学調査が実施された経緯はない。LEMSの診断基準も、エビデンス班の2015年度班会議において定められた。

新しい診断基準を用いてMGとLEMSの全国疫学調査を行い、我国におけるこの2疾患の疫学的理解を深めるとともに、今後のエビデンスに基づいた医療の推進に役立てることは重要な課題である。

研究方法

疫学班が作成した「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3版」(2017年1月)に従って、実施計画を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、調査の方法、準備に関する研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

研究結果

1) MG に関して

a) 調査対象とする診療科

厚生労働省の医療施設動態調査票に基づき、以下の診療科を調査対象に設定した。

神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻いんこう科

b) 特別階層病院

とくに患者が集中すると考えられる特別な病院として、以下の病院を設定した。

北海道医療センター、総合花巻病院、神経内科 千葉、野村芳子 小児神経学クリニック、宇多野病院、長崎川棚医療センター

c) 2次調査票

MG/LEMS グループで意見交換の上、作成した(資料1)。

2) LEMS に関して

a) 調査対象とする診療科

厚生労働省の医療施設動態調査票に基づき、MGと同様に、以下の診療科を調査対象に設定した。

神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻いんこう科

b) 特別階層病院

とくに患者が集中すると考えられる特別な病院として、MGと同様に以下の病院を設定した。

北海道医療センター、総合花巻病院、神経内科 千葉、野村芳子 小児神経学クリニック、宇多野病院、長崎川棚医療センター

c) 2次調査票

MG/LEMS グループで意見交換の上、作成した(資料2)。

考察

今回の調査は、MGに関しては診断基準が改訂されてからの初めての調査である。前回の調査から10余年を経過しており、我国のMG患者の動向の比較検討を行う上で、重要な全国疫学調査となる。また、LEMSに関しては、患者実態像把握のためのアンケート調査はされているが²、患者数把握のための全国疫学調査が実施された経緯はないため、重要な研究となる。

多くの医療機関の協力を得て正確な患者数を把握するためには、医療施設からの回答率を高める必要がある。そのために、前回のMG全国疫学調査の反省を踏まえ、2次調査票はなるべく簡潔にA4用紙1枚にまとめた。LEMSの2次調査票に関しても、同様にA4用紙1枚にまとめることが出来た。

結論

MGならびにLEMSに対する全国疫学調査のための、調査対象とする診療科と特別階層病院の選定とともに、2次調査票の内容を策定した。

文献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011;305:97-102.
2. 中村龍文, 長瀧重信, 犬塚貴, 中野亮一, 佐藤修三, 辻省次. Paraneoplastic neurological syndrome (傍腫瘍性神経症候群)のアンケートによる実態調査(II)(Lambert-Eaton症

候群について). 厚生省特定疾患免疫性神
経疾患調査研究班 平成6年度研究報告書
1995:27-29.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

重症筋無力症 (MG) 全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

貴施設名:

記載者ご氏名:

記載年月日: 2018 年 月 日

電話番号:

- - 内線

Email:

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照 【 】	
イニシャル (姓:名) _____ : _____	性別 1. 男 2. 女 生年月日 (1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月 日 現在()歳
居住都道府県	出生時: ()・不明 現在: ()・不明
推定発症年月 (1.昭 2.平) 年 月	貴施設初診年月 (1.昭 2.平) 年 月
確定診断年月 (1.昭 2.平) 年 月	診断した医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明
臨床症状	
初発症状 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 10. その他 ()	
病型 (最重症時) (表 1) 1.0 2.1 3.1a 4.1b 5.11a 6.11b 7.IVa 8.IVb 9.V	
病型 (現在) (表 1) 1.0 2.1 3.1a 4.1b 5.11a 6.11b 7.IVa 8.IVb 9.V	
MG-ADL スコア (表 2) (最重症時) 計 () 点 不明 (現在) 計 () 点 不明	
現在の生活状況 1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()	
検査所見 (もっとも高い値)	
抗 AChR 抗体	1. 陽性 (nmol/l) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
抗 MuSK 抗体	1. 陽性 (nmol/l) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
低頻度刺激誘発筋電図による waning	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
単線維筋電図による異常	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
エドロフォoniumテスト	1. 陽性 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
胸腺に関する情報	
胸腺の画像診断 (a.CT b.MRI) 1.腫瘍 2.肥大 3.正常 4.その他 () 5.不明	
胸腺摘除術 1. あり 2. なし 3. 不明	
術式 1. 胸骨正中切開 (a. 単純 b. 拡大) 2. 内視鏡的手術 3. その他 () 5. 不明	
放射線照射 1. あり (a. 術前 b. 術後) 2. なし 3. 不明	
化学療法 1. あり 2. なし 3. 不明	
胸腺の病理 1. 胸腺腫 2. 過形成 3. 退縮胸腺 (正常・年齢相応) 4. その他 () 5. 不明	
胸腺腫の病理 正岡分類 (表 3) 1. Stage I 2. Stage II 3. Stage III 4. Stage Iva 5. Stage IVb 6. 不明	
WHO 分類 (病理医の所見がある場合) 1. A 2. AB 3. B1 4. B2 5. B3 6. 不明	
既往症・合併症 (発症前を含めた全経過を通じて認められた既往症・合併症: ○; 有り、×; 無し、△; 不明)	
自己免疫性疾患 1. 関節リウマチ () 2. 橋本病 () 3. パセドウ病 () 4. 全身性エリテマトーデス () 5. 赤芽球癆 () 6. 多発性硬化症 () 9. その他の自己免疫疾患 () (病名:)	
これまでに行った治療 (行った治療の番号、記号すべてに○をつけ、必要事項をご記入下さい)	
1. ChE 阻害薬 2. ステロイド内服 ステロイド薬の種類 (a. プレドニゾロン, b. その他:) 最大投与量 (mg/day), 現在の投与量 (mg/day) (隔日投与の場合は、平均投与量を記入)	
3. 免疫抑制薬 (a. タクロリムス, b. シクロスポリン c. その他:), 現在の投与量 (mg/day)	
4. ステロイドパルス 5 血液浄化療法 (a. 単純血漿交換, b. 免疫吸着法, c. 二重膜濾過法) 6. 免疫グロブリン静注療法	
クリーゼ 1. あり (a. 手術後 b. 感染後 c. その他:) 2. なし 3. 不明	
家族内発症 重症筋無力症 1. あり (続柄) 2. なし 3. 不明 他の自己免疫疾患 1. あり (種類) (続柄) 2. なし 3. 不明	
転機・予後	・貴科入院期間: _____ か月 (期間をご記入ください) ・最終的な転帰 (わかる範囲で結構です): 発症 _____ 月後: mRS (表 4) 0・1・2・3・4・5・6 ・増悪: 1. 無 2. 有、死亡: 1. 無 2. 有 (死因 1. MG 2. その他 ())

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

貴施設名： _____ 記載者ご氏名： _____ 記載年月日：2018 年 月 日
電話番号： _____ 内線 _____ Email: _____

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択し、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照 【 _____ 】	
イニシャル (姓：名) _____ : _____	性別 1. 男 2. 女 生年月日 (1.明 2.大 3.昭 4.平) _____ 年 _____ 月 _____ 日 現在(_____)歳
居住都道府県 _____	出生時：(_____)・不明 現在：(_____)・不明
推定発症年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月	貴施設初診年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月
確定診断年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月	診断した医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明
臨床症状と所見	
初発症状	1. 近位筋の筋力低下 2. 自律神経症状 3. 腱反射低下 4. その他 (_____)
現在の症状	1. 近位筋の筋力低下 2. 自律神経症状 3. 腱反射低下 4. その他 (_____)
小脳症状	1. 有 2. 無
現在の生活状況	1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (_____)
検査所見	
P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体	1. 陽性 (_____ pmol/L) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
反復刺激誘発筋電図の異常	
① 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
② 低頻度刺激 (2~5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
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)	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
既往症・合併症 (発症前を含めた全経過を通じて認められた既往症・合併症: ○; 有り、×; 無し、△; 不明)	
自己免疫性疾患	1. 関節リウマチ (_____) 2. 橋本病 (_____) 3. バセドウ病 (_____) 4. 全身性エリテマトーデス (_____) 5. その他の自己免疫疾患 (_____) (病名: _____)
腫瘍性疾患	1. 肺小細胞がん (_____) 2. その他のがん (種類: _____)
これまでに行った治療 (行った治療の番号、記号すべてに○をつけ、必要事項をご記入下さい)	
1. 3,4-DAP 2. ChE 阻害薬 3. ステロイド内服 ステロイド薬の種類 (a. プレドニゾロン, b. その他: _____) 最大投与量 (_____ mg/day), 現在の投与量 (_____ mg/day) (隔日投与の場合は、平均投与量を記入)	
4. 免疫抑制薬 (_____), 現在の投与量 (_____ mg/day)	
5. ステロイドパルス 6. 血液浄化療法 (a. 単純血漿交換, b. 免疫吸着法, c. 二重膜濾過法) 7. 免疫グロブリン静注療法	
家族内発症	ランバート・イートン筋無力症候群 1. あり (続柄 _____) 2. なし 3. 不明 他の自己免疫疾患 1. あり (種類 _____) (続柄 _____) 2. なし 3. 不明
転帰・予後	・貴科入院期間: _____ か月 (期間をご記入ください) ・最終的な転帰 (わかる範囲で結構です): 発症 _____ 月後: *mRS 0・1・2・3・4・5・6 ・増悪: 有・無、死亡: 1.無 2.有 (死因 1.MG 2.その他 (_____))

* mRS (modified Rankin Scale)

0=まったく症候なし

1=症候はあっても明らかな障害なし: 日常の勤めや活動は行える

2=軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えないが、身の回りのことは介助なしで可能

3=中等度の障害: 何等かの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4=中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求に介助が必要である

5=重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6=死亡

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・ 治療アルゴリズムの確立に関する研究班 自己免疫性脳炎の全国調査(1次調査結果)

班員: 神田 隆¹⁾, 渡邊 修²⁾, 栗山長門³⁾, 中村 幸志⁴⁾, 中村好一⁵⁾

研究協力者: 米田 誠⁶⁾, 木村 暁夫⁷⁾

共同研究者: 大石真莉子¹⁾, 古賀道明¹⁾, 田中恵子⁸⁾

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を実施した。本調査は一次調査と二次調査とから成り、一次調査では全国 4850 施設に調査票を送付し、回答を 2377 施設から頂いた(回収率 49.2%)。そのうち 277 施設から計 878 症例(男性 364 人, 女性 514 人)の報告があった。二次調査では、878 症例について臨床像に関し質問票を送付し、返答結果について現在解析中である。解析結果を踏まえ、今後 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) 山口大学神経内科
 - 2) 鹿児島大学神経内科
 - 3) 京都府立医科大学地域保健医療疫学
 - 4) 北海道大学公衆衛生学
 - 5) 自治医科大学公衆衛生学
 - 6) 福井県立大学看護福祉学部
 - 7) 岐阜大学神経内科老年学
 - 8) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

研究目的

自己免疫性脳炎について様々な自己抗体が近年明らかとなり、その病態が解明されつつある。しかし、本邦での患者数や実際に行われている治療法などは明らかにされていない。本研究の目的は、自己免疫性脳炎・脳症の本邦での実態把握と、同データに基づく診断基準と標準的治療法の確立に向けた環境整備である。

研究方法

・ 一次調査: 「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」を対象疾患とした全国一次調査を郵送で行った。主要な調査対象としては NMDAR 脳炎, VGKC 脳炎, 橋本脳症の3疾患を想定しているが、本一次調査では、幅広い患者を拾い上げる意味で(1)感染症が否定されている, (2)確立された自己抗体(抗 NADAR 抗体, 抗 VGKC 抗体, 抗 NAE 抗

体)が検出されている,または,免疫治療が奏功する)の2条件を満たしたものを対象として各施設が2013年10月1日から2016年9月末までの3年間に経験した症例数を報告していただいた。なお,すでに全国調査が終了して難病指定を受けているピッカーstaff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:上記の一次調査票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した。

・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た。

研究結果

2377施設から返答があり,回収率は49.2%であった。うち,282施設から計942症例(男性364人,女性578人)の報告があげられた。上記のいずれかの自己抗体が陽性であった症例は57%であり,その内訳は抗NMDA受容体抗体が75%,抗VGKC複合体抗体が15%,抗NAE抗体が10%であった。以上の結果から,調査対象期間である3年間での推定される本邦の自己免疫性脳炎の患者数は約2700人であった。現在,1次調査で返答のあった施設に二次調査票を送付し,結果を解析中である。解析結果をもとにNMDAR脳炎とVGKC脳炎,橋本脳症に関して診断基準と重症度分類,標準的治療を検討する予定である。

考察

本調査により,患者数,現行の治療とその効果,診断基準策定などのプロセスを完遂することで,目的がより円滑に達成できるものと思われる。

結論

本邦における自己免疫性脳炎・脳症の実態把握のための全国疫学調査を開始し,一次調査を実行中である。今後速やかに二次調査へ移行予定である。

引用文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし

アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患における神経障害性疼痛の新規バイオマーカーとしての抗 Plexin D1 抗体の意義

班員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 藤井敬之¹⁾、飯沼今日子¹⁾、山崎亮¹⁾

研究要旨

神経障害性疼痛の成因は不明であるが、自己抗体を介した免疫的機序が存在することが示唆されている。当研究ではマウス後根神経節組織を用い、アトピー性脊髄炎・脱髄性疾患を含む神経障害性疼痛患者血清中にこれに対する自己抗体が存在することを明らかにした。また、質量分析結果とノックダウンした培養細胞への反応からその抗原が PlexinD1 であることを発見した。同抗体陽性例は女性に多く、比較的若年発症で、灼熱痛と C 線維の電流知覚閾値異常を呈していた。免疫治療を実施した全例で疼痛の改善を認めた。抗 Plexin D1 抗体は、神経障害性疼痛患者における免疫療法の適応や治療効果のバイオマーカーになることが期待される。

研究目的

神経障害性疼痛は、多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) などの脱髄性疾患やアトピー性脊髄炎 (atopic myelitis; AM) で見られる主要な臨床徴候の一つであり、患者の生活の質を低下させる原因の一つとなっている。しかし、その神経障害性疼痛の機序は明らかではなく、しばしば難治となっている。近年、新規の神経障害性疼痛機序として自己抗体介在性機序が提唱されていることから、今回、私たちは初めて MS、NMOSD、AM を含む神経障害性疼痛患者血清中の痛覚伝導路 (後根神経節と脊髄後角) に対する新規自己抗体を探索し、自己抗体の標的抗原の同定と自己抗体陽性患者の臨床的特徴を明らかにすることとした。

研究方法

神経障害性疼痛を有する患者群 110

名 (AM22 名、NMOSD17 名、MS15 名、膠原病等の全身炎症性に伴う神経障害 33 名、その他の末梢神経障害 23 名) と神経障害性疼痛を有しない対照群 50 名 (健常人 20 名、神経変性疾患 20 名、全身炎症性疾患 10 名) の血清で、マウス後根神経節組織を用いた間接蛍光抗体法を行い、isolectin B4 陽性 S100 陰性小径無髄後根神経節神経細胞に対する自己抗体 (IgG) をスクリーニングした。陽性血清から IgG を精製し、マウス後根神経節組織を用いた Western blotting 法 (WB) と免疫沈降法を実施した。免疫沈降物は質量分析装置で解析し自己抗原を同定した。

研究結果

間接蛍光抗体法では、小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角に特異的に結合する IgG を神経障害性疼痛患者群 11 名 (AM6 例、NMO2 例、MS1 例、神経サルコイドーシス 1 例、肢端紅痛症 1 例) (10%) で認め、

対照群では認めなかった ($p < 0.05$)。IgG サブクラス解析の結果、全例で IgG2 優位であった。WB では約 220 kDa の特異的バンドが陽性患者に共通してみられ、免疫沈降法と質量分析の結果、Plexin D1 が同定された。ヒトの後根神経節と脊髄を用いた Plexin D1 の免疫染色の結果、Plexin D1 は疼痛伝導路である小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角浅層に特異的に発現していることが確認された。同抗原を発現する HeLa 細胞を用いて、RNA interference (RNAi) により PLXND1 をノックダウンした HeLa 細胞と患者 IgG との結合の差を評価する cell-based RNAi assay を実施したところ、抗小径無髄後根神経節神経細胞抗体陽性患者 11 名中 9 名 (AM5 例、NMO1 例、MS1 例、神経サルコイドーシス 1 例、肢端紅痛症 1 例) において抗 Plexin D1 抗体が確認された。抗 Plexin D1 抗体陽性患者の特徴として、女性に多く、比較的若年発症で、臨床所見として灼熱痛、熱性痛覚過敏、疼痛領域に一致した血管機能障害 (発赤、皮膚温上昇、浮腫) を認め、C 線維の電流知覚閾値異常が確認された。抗体陽性患者では、8 名にアレルギー性疾患、3 名に膠原病、1 名に悪性腫瘍を認めた。血漿交換などの免疫治療を実施した全患者で疼痛が緩和軽減した。

考察

神経障害性疼痛の中でも small-fiber neuropathy の原因となる自己抗体についてはその存在が示唆されていたが¹⁾、その抗原は明らかにされていなかった。当研究では灼熱痛を来とし、C 線維の電流知覚閾値異常を呈する患者の一部

において抗 Plexin D1 抗体が確認された。自己抗体を介した神経傷害が神経障害性疼痛の原因となっている可能性があり、同抗体陽性例では免疫療法の適応が検討される。今後は同抗体が惹起する神経線維の機能的変化について、その機序の解明を目指す。

結論

抗 Plexin D1 抗体は、疼痛伝導路である小径無髄後根神経節神経細胞とそれが終止する脊髄後角浅層を標的とした神経障害性疼痛に関連した自己抗体である。抗 Plexin D1 抗体は、MS、NMOSD、AM で確認され、これらの疾患における神経障害性疼痛の一部に関与していると考えられ、これら疾患の神経障害性疼痛の治療ターゲットとなりうる。

文献

1. Yuki N, Chan AC, Wong AHY, Inoue T, Yokai M, Kurihara T, Devaux JJ, Wilder-Smith E. Acute painful autoimmune neuropathy: A variant of Guillain-Barré syndrome. *Muscle Nerve* 57 (2): 320–324, 2018.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：出願中

実用新案登録：なし

中枢神経炎症性脱髄性疾患と脳腫瘍の鑑別における proton MRS の有用性

研究分担者 清水優子¹

共同研究者 ○池口亮太郎¹、清水優子¹、阿部香代子²、清水悟³、丸山隆志⁴、新田雅之⁴、阿部光一郎²、川俣貴一⁴、北川一夫¹

演者・共同演者の所属:¹東京女子医科大学神経内科、²東京女子医科大学画像診断学・核医学講座、³東京女子医科大学総合研究所・研究部、⁴東京女子医科大学脳外科

【研究要旨】多発性硬化症 (MS)や視神経脊髄炎 (NMOSD)は、中枢神経炎症性脱髄性疾患の代表的な疾患であり、自己免疫性機序が想定されている。これら中枢神経炎症性脱髄性疾患の診断は非典型例の場合、診断に時間を要することも少なくない。特に脳腫瘍との鑑別に時間を要する場面にもしばしば遭遇する。中枢神経炎症性脱髄性疾患の中でも、腫瘍様脱髄性病変 (TDL: tumefactive demyelinating lesion)という頭部 MRI 上脳腫瘍によく似た所見を呈する一群があり、中枢神経悪性リンパ腫や神経膠腫との鑑別のために脳生検が必要となる。本研究は、中枢性脱髄性疾患と脳腫瘍における proton magnetic resonance spectroscopy (MRS)の有用性について検討した。

【目的】中枢神経炎症性脱髄性疾患のうち、腫瘍様脱髄性病変 (TDL: tumefactive demyelinating lesion)という MRI 上脳腫瘍によく似た所見を呈する一群があり、鑑別に時間を要することが多い。本研究は、TDL と脳腫瘍の鑑別における proton magnetic resonance spectroscopy (MRS)の有用性について明らかにすることを目的とする。

【研究方法】本研究は後ろ向き研究である。2004年1月から2017年6月の間に、当院に入院もしくは外来受診し proton MRS を施行した脳腫瘍患者、TDL 患者を対象とした。異なる MRI 装置を用いたため2つのコホートに分類した。コホート1 (2004年1月~2011年1月)は1.5テスラMRI装置を用い、神経膠腫患者5名 (3名が高悪性度)、悪性リンパ腫2名、TDL 6名、多発性硬化症24名を解析した。コホート2 (2011年1月~2017年6

月)は3.0テスラMRI装置を用い、神経膠腫患者17名 (8名が高悪性度)、悪性リンパ腫1名、TDL 6名を解析した。全てsingle voxel、PRESS法で行った。MRSで各代謝物のpeak areaを測定し、choline(Cho)/creatinine(Cr)、N-acetylaspartate (NAA)/Cr、Cho/NAAを各疾患間で比較した。ROC曲線解析を行い、各代謝物比の疾患マーカーとしての感度、特異度などを算出した。Methionine-PET (M-PET)における腫瘍正常組織比 (TNR: target-to-normal-tissue ratio)とMRSの各代謝物比との相関、それぞれの診断精度についても検討した (コホート2におけるTDL患者4名、神経膠腫患者11名を解析)。

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

【研究結果】コホート1において神経膠腫群

の Cho/NAA が TDL 群よりも有意に高かった。コホート 2 では、神経膠腫群と TDL 群間において差は認められなかった。高悪性度神経膠腫群、低悪性度神経膠腫群、TDL 群間の比較では、コホート 1、2 とともに高悪性度神経膠腫群の Cho/NAA が TDL 群および低悪性度神経膠腫群よりも有意に高かった (図 A、B)。ROC 曲線解析では、高悪性度神経膠腫群と TDL 群間における Cho/NAA の AUC は 0.958、感度は 100%、特異度は 87%であった。また MRS の各代謝産物比のうち Cho/NAA のみが M-PET における TNR と有意な正の相関を示した ($r^2=0.35$ 、 $p = 0.02$)。

【考察】Proton MRS の Cho/NAA は、異なる 2 つの装置において、TDL と高悪性度神経膠腫との鑑別において有用であった。MRS における代謝物比は、異なる MRS 装置および設定では比較できないため、各装置・設定毎に鑑別に有用な因子や cut off 値などを評価する必要がある。MRS は、Methionine-PET が行えない場合、TDL と脳腫瘍の鑑別に有用である可能性が示唆された。

【結論】MRS は TDL と高悪性度神経膠腫との鑑別に有用である可能性が示唆された。より鑑別精度を高めるため、今後さらなる検討

が必要である。

【文献】

1. Lucchinetti CF, Gavrilova RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 1759-1775.
2. Weinschenker BG. Tumefactive demyelinating lesions: Characteristics of individual lesions, individual patients, or a unique disease entity? *Multi Scler* 2015; 21: 1746-1747.
3. Hollingworth W, Medina LS, Lenkinski RE, et al. A systematic literature review of magnetic resonance spectroscopy for the characterization of brain tumors. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006; 27:1404-1411

健康危険情報なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

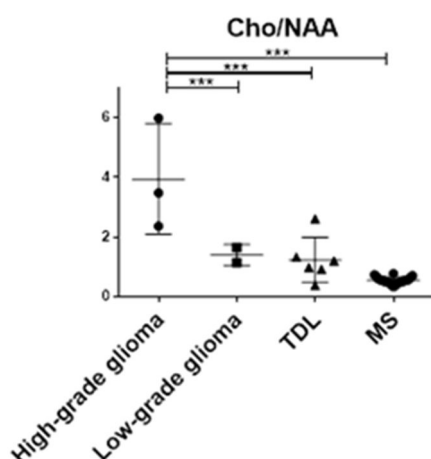


図 A：コホート 1 における各疾患の Cho/NAA

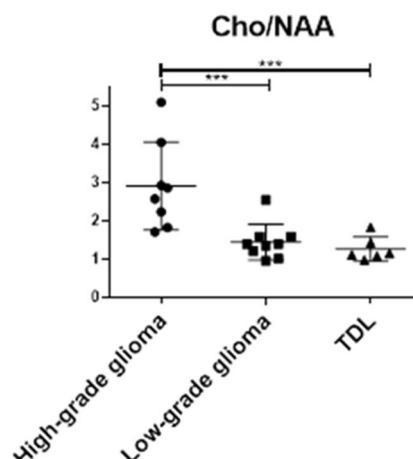


図 B：コホート 2 における各疾患の Cho/NAA

Isaacs 症候群における早期診断基準の妥当性に関する検証

分担研究者 渡邊 修¹⁾ 2)

共同研究者 ○中村友紀¹⁾、道園久美子¹⁾、松浦英治¹⁾、高嶋 博¹⁾

1) 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 神経内科・老年病学

2) 鹿児島市立病院 神経内科

研究要旨

Isaacs 症候群は VGKC 機能異常による末梢神経過剰興奮を生じる。本年度の検討では、現在本邦で使用されている指定難病診断基準の妥当性を検証した。抗 VGKC 複合体抗体 (VGKCC-Ab) 陽性率は全体では 9.6%、診断カテゴリー毎で検討したところ、probable 群以上で抗体陽性率は 54.5%であった。抗体陽性例は電気生理学的異常や免疫反応性を認める例で多い傾向があり、臨床症状での鑑別は困難であった。現在の基準において助成対象となる probable 以上を満たす症例も、電気生理学的異常と免疫療法への反応性次第であった。一方で、運動神経由来症状以外の自律神経障害や感覚神経由来症状 (疼痛や異常感覚) を認める例もあり、QOL 低下を来すこれらの一群への対応も課題となった。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明が望まれる。

研究目的

電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) の機能異常は、中枢神経系から末梢神経系の過剰興奮性を生じる。Isaacs 症候群は、抗 VGKC 複合体抗体 (VGKCC-Ab) により末梢運動神経の過剰興奮が生じ、持続性の四肢・軀幹の筋けいれん、ミオキミア、ニューロミオトニアなどを認める疾患である。Isaacs 症候群は、平成 27 年 7 月より厚生労働省の難治性疾患克服研究事業の医療費助成対象疾患となった。VGKCC-Ab 測定を依頼された検体および臨床情報から、現在使用されている指定難病診断基準の妥当性を検証する。

研究対象および方法

平成 26 年 1 月～平成 29 年 10 月までに、当科に VGKCC-Ab 測定依頼があった延べ 1988 件 (年平均 518.6 件) を対象とし、臨床的特徴と診断基準の妥当性を検証した。診断基準は、厚生労働省指定難病診断基準を用いた。VGKCC-Ab カットオフ値は診断基準の 72pM とした。

研究結果

Isaacs 症候群に関する検査依頼は 208 件であった (年平均 57.8 件)。うち VGKCC-Ab 陽性例 (72pM 以上) は 20 件 (9.6% ; 167.9±92.2pM (75.5 - 561.5pM, median : 113.3pM)) であった (表 1)。抗体陽性例と陰性例で年齢および性差に明らかな差異を認めなかった。臨床的な末梢運動神経過剰興奮 (ニ

表 1. VGKCC-Ab 陽性・陰性例の背景

	陽性	陰性	total
N	9.6% 20	188	208
年齢	58.6±11.5	49.8±15.4	50.7±15.2
M : F	12 : 8	101 : 87	113 : 95
VGKCC-Ab (pM)	167.9±92.2 (75.5-561.5)	15.7±13.9 (0-67.7)	
中央値	113.3	9.7	

表 2. VGKCC-Ab 有無による主要項目の差異

VGKCC-Ab	陽性 20	陰性 188	Total 208
臨床的な末梢運動神経過剰興奮	90.0%	98.9%	98.1%
電気生理学的な末梢運動神経過剰興奮	63.2%	44.8%	46.7%
免疫療法に反応性あり	80.0%	55.3%	60.4%

表 3. VGKCC-Ab 有無による支持項目の差異

VGKCC-Ab	陽性 20	陰性 188	Total 208
発汗過多	40.0%	26.6%	27.9%
四肢の痛み・異常感覚	80.0%	49.5%	52.4%
胸腺腫	20.0%	3.2%	4.8%
色調変化	0%	0%	0%
自己抗体	20.0%	11.7%	12.5%
その他の自律神経障害	50.0%	27.1%	29.3%
精神的不安定所見	25.0%	14.4%	15.4%

ューロミオトニアや筋けいれん) に差はなく、

表4. 診断カテゴリー毎の差異 (主要項目)

N=208	Definite	Probable	Possible	満たさず
	5	17	119	67
臨床的な末梢運動神経過興奮	100%	100%	100%	97%
電気生理学的な末梢運動神経過興奮	100%	88.2%	44.3%	33.9%
VGKCC-Ab	100%	41.2%	4.2%	4.5%
免疫療法への反応性	100%	92.3%	39.1%	43.9%
治療反応性不明			1	4

電気生理学的な末梢神経過興奮（針筋電図でのミオキミア放電など）免疫治療の反応性は、抗体陽性例の方が約 1.5 倍高かった（表 2）、すなわち、抗体陽性例では、電気生理学的異常（63.2%）を認めやすく、治療反応性（80%）も高かった。支持項目では、末梢感覚神経過興奮（四肢の痛み・異常感覚）も抗体陽性例の方が約 1.5 倍高かった（表 3）。

診断基準の probable 以上においては、電気生理学的異常（90.9%）、免疫療法反応性（94.4%）、抗体陽性率（54.5%）、耐え難い疼痛や異常感覚（86.4%）、自律神経障害（40.9%）を高頻度に認めた（表 4 と 5）。一方、possible 症例では臨床的な末梢運動神経（あるいは筋肉）過興奮所見に加え、自律神経障害や主観的感覚障害のみの症例を含んでしまう可能性が考えられた。平成 29 年度の Isaacs 症候群の指定難病認定者は 47 名となっており、平成 28 年度と比較して、10 名の増加であった。

考察

Isaacs 症候群の中核症候は、「末梢運動神経」由来の過興奮所見（筋けいれん、筋硬直、ニューロミオトニア、ミオキミア、線維束収縮など）であり、電気生理学的な証明、VGKCC-Ab、免疫療法への反応性を参考としている。本研究の VGKCC-Ab 陽性率はこれまでの報告（約 30%）よりも、かなり低いものとなった。しかしながら、診断カテゴリー毎での検討では、probable 群以上で抗体陽性率は 54.5%、possible 群以上で 12.1%であった。臨床症状のみで「末梢運動神経」由来と判断することが難しい点、また電気生理学的異常の信頼度などから、Possible 群以下のカテゴリーでは他疾患を含んでしまうことが影響したと推測された。

一方で、四肢の痛みや異常感覚、自律神経障害、精神的不安定など、運動神経以外の神経系過興奮所見が目立つ症例も確認された。臨床的な末梢運動神経過興奮症状（必須項目）がない場合、診断基準は満たせないが、異常感覚や自律神経障害は QOL 低下を来すため、支持項目の中で陽性率の高い、四肢の痛みや異常感覚を主要項目に移行するなど診断基準

表5. 診断カテゴリー毎の差異 (支持項目)

N=208	Definite	Probable	Possible	満たさず
	5	17	119	67
発汗過多	60%	35.3%	39.5%	3.0%
四肢の痛み・異常感覚	100%	82.4%	70.6%	9.0%
胸腺腫	0%	29.4%	2.5%	1.5%
色調変化	0%	0%	0%	0%
自己抗体	40%	25%	36.1%	17.9%
その他の自律神経障害	20%	11.8%	17.6%	3.0%
精神的不安定所見	20%	11.8%	16%	14.9%

の再考も含め、これらの一群への対応が課題である。

現在、VGKCC-Ab の標的抗原は、VGKC 自体ではなく、LGI-1、CASPR-2、contactin2 といった VGKC と複合体を形成する種々の分子であると考えられている。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明と測定可能な環境の確立が必要である。

結論

Isaacs 症候群における本邦指定難病診断基準の妥当性を検証した。医療費助成対象基準としては妥当であると考ええる。感覚神経や自律神経といった運動神経系以外の過興奮性所見が主体の症例は、QOL 低下を来すため、これらの一群への対応が課題である。今後、Isaacs 症候群に特異的な標的抗原の解明と、本邦内で測定可能な環境の確立が必要である。

文献

参考文献なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Seronegative NMOSD の特徴 ~ 2012 年 NMO 全国臨床疫学調査サブ解析

班 員 楠 進¹⁾

共同研究者 宮本勝一¹⁾、玉腰暁子²⁾、吉良潤一³⁾、藤原一男⁴⁾、松井 真⁵⁾、栗山長門⁶⁾

研究要旨

2012 年 NMO 全国疫学調査結果より、抗 AQP4 抗体陰性 (Seronegative NMOSD) の患者を抽出し、その患者群の特徴を解析した。NMO 診断基準を満たす群では 25 名、視神経病変を欠く 3 椎体以上の脊髄炎群では 52 名、合計 77 名を対象とした。患者毎の病状はバラつきが大きいことから、異なる病態の疾患群 (抗 MOG 抗体や未知の抗体が原因の群、SLE などの膠原病が中枢神経症状を呈している群、ADEM など他の中枢神経疾患群など) が混在している可能性が示唆された。今後、これらの症例の経過を追跡してゆく必要がある。

研究目的

2012 年に実施された NMO 全国臨床疫学調査では NMOSD 患者数は 4377 人と推計され、人口 10 万人あたりの有病率は 3.42 人であった。また、北緯 37 度線で日本を南北に分けた有病率は、北が 3.20、南が 3.54 と南日本で多く ($p < 0.001$)、多発性硬化症と逆の結果であった。

同調査は、2006 年 Wingerchuk 基準を用い、群: NMOSD 診断基準を満たす症例、群: 脊髄病変を欠く NMOSD (群以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎症例)、群: 視神経病変を欠く NMOSD (群以外で 3 椎体以上連続する脊髄病変をきたした急性特発性脊髄炎症例)、群: これら以外で抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD、以上の 4 群に分類した。各群の推計患者数は 群 2093 名、群 883 名、群 1031 名、群 370 名であった。本研究では、抗 AQP4 抗体陰性 (Seronegative NMOSD) の患者を抽出し、その患者群の特徴を解析した。

研究方法

第二次調査で回収された 1194 人分の調査票の患者情報を用いた。重複症例と診断不適切症例を除いた上で、抗 AQP4 抗体検査の未施行症例と結果不明症例を除いた症例で検討した。

1) 近畿大学医学部神経内科、2) 北海道大学予防医学講座公衆衛生学、3) 九州大学医学部神経内科、4) 福島県立医科大学多発性硬化症治療学、5) 金沢医科大学神経内科、6) 京都府立医科大学地域保健医療疫学

(倫理面への配慮)

本研究は近畿大学倫理委員会に諮り、承認を得た。

研究結果

Seronegative NMOSD は、NMO 基準を満たす群 (群) 25 名 (群全体の 4.9%)、脊髄炎のみの疾患群 (群) 52 名 (群全体の 17.4%) であった。平均罹病期間は、群 10.8 年 (抗体陽性は 13.2 年)、群 4.9 年 (抗体陽性は 6.6 年)。群は男性の割合が高く、群は発症年齢が若かった (図 1、2)。

- ① NMO 診断基準を満たす症例
- ② 脊髄病変を欠く NMOSD (① 以外で再発性あるいは両側同時に発症した視神経炎)
- ③ 視神経病変を欠く NMOSD (① 以外で 3 椎体以上の脊髄病変をもつ急性特発性脊髄炎)
- ④ 上記以外で抗 AQP4 抗体陽性例



図 1 Seronegative NMOSD の内訳

	AQP4陰性 (77例)		AQP4陽性 (730例)		
	① NMO	③ 脊髄炎	① NMO	③ 脊髄炎	
例数	25	52	484	246	
平均年齢	45.4	46.6	53.3	55.1	
性別	女	21 (84%)	32 (62%)	434 (90%)	215 (87%)
	男	4 (16%)	20 (38%)	43 (9%)	27 (11%)
	不明	0	0	7 (1%)	4 (2%)
発症年齢	33.6	41.7	40	48.5	
罹病期間	10.8	4.9	13.2	6.6	

図 2 Seronegative NMOSD の概要

車イス以上の重症例は、 群 36.0% (抗体陽性は 31.4%)、 群 34.6% (抗体陽性は 22.8%)であった (表なし)。その他の臨床上の特徴は表1のとおりである。

考察

本疫学調査以降に NMOSD 診断基準が見直され、抗 AQP4 抗体の有無がより重みを増した基準になった。本研究の Seronegative NMOSD の中には、当時の測定感度の問題で偽陰性になっている症例や、調査当時は測定されていなかった抗 MOG 抗体陽性例が一定の割合で存在すると推定されるため、考慮して解析する必要がある。これらの症例の今後の経過を追跡することが重要であり、疫学調査を定期的に行ってゆく必要がある

結論

- ・Seronegative NMOSD は、 Seropositive NMOSD と異なった特徴を持っている。
- ・Seronegative NMOSD は、症例間のバラつきが大きいが、異なる病態の疾患群が混在している可能性がある。

- ・Seronegative NMOSD は、抗 MOG 抗体陽性疾患群が一定以上の割合で含まれていると推測される。
- ・Seronegative NMOSD は、今後どのような経過をたどるのか、追跡してゆく必要がある。

文献

Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018 Jan 11. jnnp-2017-317321. doi: 10.1136/jnnp-2017-317321.

健康危険情報

なし

研究発表

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD の特徴

	NMO 診断基準を満たす群	視神経病変を欠き 3 椎体以上の脊髄炎群
年齢性別	発症年齢が若い	男性の割合が多い
初発症状	運動麻痺・複視:少 過眠・難治性吃逆:少	運動麻痺・複視:多 感覚障害・難治性吃逆:少
合併疾患	シェーグレン症候群:少、SLE・アトピー:多	シェーグレン症候群・SLE:少、橋本病:多
症状	精神症状・脳神経麻痺:多 Lhermitte 徴候:少	意識障害・けいれん・視野障害・脳神経麻痺・対麻痺:多、片側感覚障害・絞扼感・疼痛:少
検査	脳脊髄液細胞数増加・蛋白増加・OCB 陽性:多	MRI 脳幹病変:少
経過	寛解再発型:多(全例)	単相性・進行後停止:多
治療	経口 PSL・免疫抑制薬:少 IFN 使用例:多	パルス・PE・経口 PSL・IFN :少
予後	二極化	二極化

スティッフパーソン症候群全国一次調査

班 員 梶 龍兒¹⁾

共同研究者 松井尚子¹⁾、山本遥平¹⁾、古川貴大¹⁾、田中恵子²⁾

研究要旨

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

研究目的

スティッフパーソン症候群(Stiff-person syndrome, SPS)は、全身の筋硬直や筋痙攣(こむらがえり)をきたす自己免疫性疾患である。本邦においては、未診断例が存在すると想定され、実態把握に向け、スティッフパーソン症候群全国調査を行う。

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易学調査マニュアル第3版」(厚生労働省難治性疾患克服研究事業：難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班)に基づき、層化無作為抽出(層は8つ)により全国から抽出し、一次調査を送付した。

対象は2015年1月1日～2017年12月31日(3年間)において、SPSの診断基準(Definite、Probable、Possibleのいずれか)を満たす症例で、一次調査終了後、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予定である。

1)徳島大学神経内科

2)新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

研究方法・結果

診断基準は、昨年度、本研究班で提唱した、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(表1)を用いる。一次調査対象施設として、スティッフパーソン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」の科のいずれかを標

考察

近年、SPSの病型のひとつであるPERMにおいて抗GlyR抗体が高頻度に検出されることが報告されており、本邦では田中により、Cell-based assay法での検出が可能となっている。二次調査では協力の得ら

れる施設より、抗GlyR抗体の測定も検討している。また、全国調査の結果から、患者数の把握、治療アルゴリズムを確立したい。

結論

SPSの一次調査を開始した。

表1 SPSの診断基準(文献(1)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) 作動筋と拮抗筋の共収縮

(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

文献

(1) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

健康危険情報:なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし 実用新登録:なし

多発性硬化症大脳皮質病巣と高次脳機能障害の密接な関係および HLA クラス II 遺伝子アリルとの相関

班員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 篠田紘司¹⁾、中村優理¹⁾、渡邊充¹⁾、磯部紀子¹⁾、松下拓也¹⁾、山崎亮¹⁾

研究要旨

今回私たちは、MS 患者における皮質病巣が高次脳機能や精神機能に与える影響を検討した。2016 年 2 月から 2017 年 7 月の期間に登録された寛解期 MS 患者 61 名を対象とし、3D-double inversion recovery 法 MRI と the Brief Repetitive Battery of Neuropsychological tests と自己記入式検査を用いた高次脳機能・精神機能評価を実施した。皮質病巣を有する MS 患者は、皮質病巣を欠く群と比較して、注意・情報処理・ワーキングメモリー領域スコアが不良であった一方で、アパシー、疲労、抑うつ、不安に関する精神機能スコアは同等であった。*HLA-DRB1*15:01* 保有者は、非保有者と比較して注意、情報処理、ワーキングメモリー領域のスコアが低かった。ステップワイズ法を用いた多変量解析によると、高次脳機能総合スコア最低四分位の予測因子は、the Expanded Disability Severity Scale スコア(Odds ratio 2.13, $p = 0.0003$) と皮質病巣数(Odds ratio 2.38, $p = 0.0070$)であった。日本人 MS 患者において、皮質病巣が身体障害度と同様に高次脳機能障害に関連していることが示された。

研究目的

私たちは最近、日本人多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の皮質病巣 (cortical lesions, CLs) について、3D-double inversion recovery (3D-DIR) 法 MRI を用いた後方視的調査を行い、欧米の既報告と比較して CLs の頻度と数が少ないものの、身体障害障害度に強く関連すること、*HLA-DRB1*04:05* が皮質内病巣の出現に抑制的に作用するという遺伝的背景と皮質病巣の関連を報告した¹⁾。しかし、本邦の多発性硬化症において、CLs が高次脳機能障害に与える影響は未だ明らかではない。また、CLs と高次脳機能障害に加えて apathy、fatigue、anxiety、depression 等の評価を前向きに行なった報告はほとんどない。そこで、私たちは日本人 MS 患者において CLs が高次脳機能や

精神機能に与える影響を明らかにすることを目的に本研究を行った。

研究方法

2016 年 2 月 1 日から 2017 年 7 月 30 日の期間に、当施設に通院している寛解期 MS 患者 61 名を登録し、3D-DIR 法を含む頭部 MRI と高次脳機能検査 (the Brief Repetitive Battery of Neuropsychological tests (BRB-N)、Apathy Scale (AS)、Fatigue Questionnaire (FQ)、Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)) を 1 週間以内に実施した。高次脳機能の全体的な尺度としては Cognitive Impairment Index (CII) スコアを算出した。皮質病巣は、神経放射線科専門医と神経内科専門医の 2 名で臨床情報を遮蔽した状態で判定した。

研究結果

皮質病巣を有する MS 患者群は、皮質病巣を欠く群と比較して、BRB-N における注意、情報処理、ワーキングメモリー領域の 2 および 3 秒版 paced auditory serial addition test (PASAT-2, PASAT-3) や symbol digit modalities test、CII スコアが有意に不良であったが、AS、FQ、HADS に関しては同等であった。全皮質病巣数は BRB-N に含まれる全テスト結果と有意に相関した。*HLA-DRB1*15:01* 保有者は、非保有者と比較して、10/36 spatial recall test と PASAT-3 が不良で、CII スコアも不良であった。一方、*HLA-DRB1*04:05* 保有者と非保有者の間では高次脳機能検査結果に差はなかった。ステップワイズ法を用いた多変量回帰分析によって CII スコアが最も不良な四分位を予測する因子を検討したところ、the Expanded Disability Severity Scale スコア (Odds ratio 2.13, $p = 0.0003$) と CLs 数 (Odds ratio 2.38, $p = 0.0070$) が独立した予測因子であることが示された。

考察

本研究において、日本人 MS における CLs が認知機能に与える影響を明らかとした。私たちの既報告¹⁾と同じく、日本人 MS 患者では CLs の頻度と数は比較的少なかったが、欧米の既報告と同様に皮質病総数は BRB-N の全テストと強く関連した²⁻⁴⁾。日本人において皮質病巣の存在は高次脳機能障害の存在を示唆する所見であるといえる。

また、*HLA-DRB1*15:01* を保有する患者において高次脳機能障害が目立つことが示されている。今後、サンプル数を増やして確認する方針である。

問題点としては、サンプルサイズが比較的小さいこと、脳容積評価を欠くことであり、これらの点においても今後検討行う必要がある。

結論

日本人 MS 患者においても皮質病巣数は身体障害度と同様に高次脳機能障害に有意に関連する。皮質病巣の存在は、特に注意、情報処理、作業記憶の障害や視覚性記憶の障害に寄与しており、精神機能への影響は少ない。*HLA-DRB1*15:01* 保有者は皮質病巣が多いばかりでなく、上記の高次脳機能障害がより強い傾向が示唆される。

文献

- 1) Shinoda K, et al. *HLA-DRB1*04:05* allele is associated with intracortical lesions on three-dimensional double inversion recovery images in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2017, in press.
- 2) Calabrese M, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-50.
- 3) Roosendaal SD, et al. Accumulation of cortical lesions in MS: relation with cognitive impairment. *Mult Scler* 2009; 15: 708-14.
- 4) Nelson F, et al. Intracortical lesions by 3T magnetic resonance imaging and correlation with cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011; 17: 1122-9.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

多発性硬化症治療選択バイオマーカーSema4A の検討

分担研究者 中辻裕司¹⁾

共同研究者 奥野龍禎²⁾、南波明子²⁾、清水幹人²⁾、山下和哉²⁾、木下允³⁾、熊ノ郷淳⁴⁾、
佐古田三郎⁵⁾ 望月秀樹²⁾

研究要旨

免疫セマフォリンSema4Aは約3割の多発性硬化症(MS)患者の血清中で著明高値を示し、Sema4A高値患者の多くはインターフェロン(IFN)- β 治療抵抗性を示すことからIFN- β 治療選択の血清バイオマーカーとなることを報告してきた^(1,2)。今回の研究ではSema4A高値MS患者の臨床的特徴を検討し、Sema4A低値患者に比較して発症年齢が若く、EDSSの進行および年間再発率において増悪傾向が強いことを明らかにした。またIFN- β 療法を受けた患者の no evidence of disease activity (NEDA) 達成率を解析したところSema4A高値患者は低値患者に比べ有意に達成率が低いことを明らかにした。またSema4A高値患者がIFN- β 療法に抵抗性を示すメカニズムの検討も行った。

研究目的

MSの疾患修飾薬(DMD)としてIFN- β に続き、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルが本邦で使用可能となっている。薬剤の選択肢が増える中で、発症早期に、個々の患者に適した治療薬を選択する個別化医療が必要とされており、薬剤の治療効果を予測できるバイオマーカーが望まれるが、未だ確立していない。

DMDのベースライン治療薬の一つであるIFN- β においては、約1/3の患者は無効であるが、我々はこれまで血清Sema4Aが再発寛解型(RR)MS患者の約3割で著明に高値を示し、Sema4A高値患者はIFN- β 治療抵抗性を示しやすいことや、高値患者にフィンゴリモドが有

効であることを報告してきた。今回我々は、多数例でSema4A高値MS患者の臨床的特徴について解析を行うと共にSema4A高値患者の重症化とIFN- β 抵抗性のメカニズムについて検討した。

研究方法

1. 大阪大学と全国58施設から得られた計201名のRRMS患者の血清Sema4A値をELISA法で測定し、Sema4A高値例の臨床的特徴を評価した。また、6か月以上IFN- β 治療を受けた48名に関しては治療前後でNEDAを評価した。
2. MS患者の血清サイトカイン測定(高感度cytometric beads array法)をおこなった。

1) 富山大学神経内科学

2) 大阪大学神経内科学

3) 大阪府立急性期・総合医療センター神経内科

4) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学

5) 国立病院機構刀根山病院

- 健常者由来 PBMC に対してリコンビナント Sema4A による刺激実験を行い、IFN- β 及び type IFN 関連遺伝子である Mx1 の発現を qPCR 法で測定した。

研究結果

- IFN- β 治療を受けた MS 患者において、Sema4A 高値群では発症年齢が早く、治療開始前の EDSS 悪化や再発率が高い傾向を認めた。また、NEDA に関しては、臨床的再発、EDSS 悪化、MRI 上の再発ともに、Sema4A 高値群で多い傾向があったが、NEDA 達成率低下がより顕著であった (IFN- β 開始から 5 年目の NEDA 達成率: 高値群 8.3%、低値群 32.1%)。
- Sema4A 高値群では、低値群と比べて血清 IL-17、IL-4、IL-10 が有意に高かった。IFN- β については有意差は無かった。
- 健常者 PBMC において CPG-DNA 刺激による IFN- β および Mx1 発現は、リコンビナント Sema4A 刺激により増強した。

考察

血清 Sema4A 高値 MS 患者では IFN- β 投与後の NEDA 達成率が低く、完全寛解が得られにくいことが明らかとなったが、これまでの IFN- β 治療抵抗性を裏付ける結果である。また Sema4A 高値群の IFN- β 治療抵抗性のメカニズムとして Sema4A による T 細胞の Th17 分化促進作用があり、またこれまで IFN- β 治療抵抗性との関連が報告されていた type IFN 関連

シグナルの亢進が関与していることが示唆された。

結論

- 血清 Sema4A 高値 MS 患者では IFN- β 治療による NEDA 達成率が低く、完全寛解が得られにくかった。
- Sema4A 高値患者の IFN- β 治療抵抗性のメカニズムとして Sema4A による Th17 分化促進、および type IFN 関連シグナルの亢進を確認した。

文献

- 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.
- Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- β Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimm* 4: 274-282, 2013.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許出願: なし

実用新案登: なし

抗 MOG 抗体陽性神経疾患：多数例での解析

班 員 藤原一男^{1,2,3}

共同研究者 金子仁彦²、佐藤ダグラス^{2,4}、赤石哲也^{2,5}、小川諒²、高井良樹²、西山修平²、三須建郎²、高橋利幸^{2,5}、黒田宙²、中島一郎^{2,6}、青木正志²

研究要旨

髄鞘に存在する Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)に対する自己抗体(抗 MOG 抗体)は、様々な中枢神経系脱髄疾患で検出される。その病態は、同じ NMOSD の病型を取りうるが、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD とは異なり、アストロサイトの障害は伴わない純粋な脱髄疾患であり、また脱髄の程度が重度で、臨床像も多発性硬化症とは異なっている¹⁾。しかし、抗 MOG 抗体陽性疾患の多数例での全体像の解析は、欧米では報告されているが³⁾⁻⁶⁾、本邦を含むアジア人種では、まだなされていない。このたび我々は、抗 MOG 抗体陽性と判断した国内 369 例を解析し、その臨床的特徴を検討した。その結果、年齢に 2 峰性のピークがあること、年齢により臨床像が異なり、年齢に関わらず半数が再発性の経過であることが判明した。抗 NMDAR 抗体合併の頻度は既報と同様であった。抗体価の推移と経過が関連しており、再発予防を考えるうえで抗体価の推移の評価が重要である可能性があった。

【研究目的】

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク(MOG)抗体は、抗アクアポリン 4(AQP4)抗体陰性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)や、小児の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)などで検出されるが、成人の多発性硬化症(MS)の多くでは検出されず²⁾、近年トピックとなっている。その多数例での全体像の解析は、欧米でしか行われておらず、対象にも偏りが存在している(再発性の症例や、成人例のみなど)³⁾⁻⁶⁾。

本研究の目的は、本邦において、偏りの少ない 369 例の抗 MOG 抗体陽性疾患の追跡調査を行い、その全体像を明らかにすることである。

【研究方法】

2015 年 7 月から 2017 年 3 月に当科で抗 MOG 抗体を測定した連続 2910 例で、抗体陽性と判断した 369 例について、主治医に調査票を郵送し、臨床的特徴を検討する。

【結果】

259 例(70.2%)で調査票が回収された。125 例が男性、年齢中央値は 26 歳(1-85 歳)、100 例が 18 歳以下であり、年齢分布は 10 歳前後と 35 歳前後にピークを有していた(Figure1)。129 例は再発性の経過(観察期間;中央値 19 カ月(3-444))、166 例は初発時から陽性であった。このうち、38/166 例で 1

- 1) 福島県立医科大学 神経内科
- 2) 東北大学 神経内科
- 3) 総合南東北病院 MS・NMO センター
- 4) リオグランデ ド スール カトリック大学
- 5) 国立病院機構米沢病院 神経内科
- 6) 東北医科薬科大学病院 神経内科

カ月以内の先行感染が、5/166 例でワクチン接種が先行していた。その一方で、自己免疫疾患の合併は 8 例のみであった。抗 AQP4 抗体が同時陽性の患者は 0 名であった。4 例では抗 NMDAR 抗体が同時陽性であった。再発例のうち 34 例では 4 回以上の再発があり、43 例は再発予防中に再発していた。髄液検査では 155/205 例で細胞上昇を認め(細胞数 16/mm³(0-854))、125 例で多核球の混在を認めた。ミエリン塩基性蛋白は 62.7%で上昇(中央値 118mg/dl(40-38300))していた。オリゴクローナルバンドは 22/188 例で陽性であった。直近のイベントの責任病変は、視神経 147 例(63 例は両側)、脳 96 例(脳幹 42 例、基底核 17 例)、脊髄 59 例(頸髄 33 例、3 椎体以上の病変 40 例)であった。症状では、片側視力低下が一番高頻度であり、両側視力低下、頭痛、膀胱直腸障害の順であった。脳由来の症状の頻度は小児例(18 歳以下)で成人例(18 歳以上)と比較し有意に高頻度であった。臨床診断名は、小児では小児 CIS/MS(22%)、視神経炎急性散在性脳脊髄炎(15%)、成人では視神経炎(40%)、脊髄炎・視神経脊髄炎関連疾患(IPND2015)・皮質性脳炎⁷⁾がそれぞれ 8%の順であった。典型的な多発性硬化症(成人では視神経炎(40%)、脊髄炎・視神経脊髄炎関連疾患(IPND2015)・

皮質性脳炎⁷⁾がそれぞれ 8%の順であった。典型的な多発性硬化症(成人例)は、抗 MOG 抗体は陰性であった。予後は一般に良好であった。慢性期に抗体価が減少した群では有意に単相性の経過が多かった(table1)。

【考察】

バイアスの少ない本研究で、抗 MOG 抗体陽性疾患の全体像を明らかにした。約半数の症例では、炎症は一過性で、単相性の経過を呈し、抗体が陰転化していた。

【結論】

年齢により臨床像が異なり、年齢に関わらず半数が再発性の経過であった。これらの特徴は MS や抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD とは異なるものであった。抗体価の推移と経過が関連し、再発予防を考えるうえで抗体価の推移の評価が重要である可能性がある。

【参考文献】

- 1) K Kaneko et al. JNNP 2017, 2) M.Reindl, et al. *Nat Rev Neurol*.2013, 3) M.Sepulveda, et al. *J Neurol*. 2016, 4) Jarius S, et al. *J Neuroinflamm*. 2016, 5) Juryncyk M, et al. *Brain*. 2017, 6) Ramanathan S, et al. *JNNP* 2017, 7) R.Ogawa, et al. *N2* 2017

【健康危険情報】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

特許申請: なし、実用新案登録: なし

Figure1 男女別年齢分布

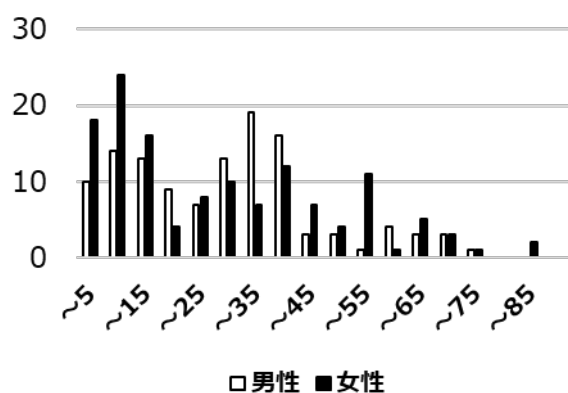


Table1 抗体価の推移と臨床経過

	抗体価低下なし	抗体価低下 ¹ あり
単相性	12	20
再発性	32	6

中枢神経系自己免疫疾患における視神経病変の MRI に関する研究

班 員 河内泉¹⁾

共同研究者 柳村文寛¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 若杉尚宏¹⁾, 横関明子¹⁾,
穂苅万李子¹⁾, 荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) の前視覚路病変を, three-dimensional double inversion recovery (3D-DIR) によって解析し, MS と NMOSD の前視覚路病変の特徴を明らかにすることを目的とした. 過去に視神経炎に罹患した NMOSD および MS 患者において, 3D-DIR は過去の視神経病変を異常信号として検出し, NMOSD では感度 100%, 特異度 100%, MS では感度 89%, 特異度 97%であった. 視神経の intracranial segment と視交叉の病変の頻度は, MS より NMOSD で有意に高かった. 前視覚路の異常信号長は, MS より NMOSD で有意に長かった. 全コホートでは, 3D-DIR の異常信号長と optical coherence tomography (OCT) で測定した retinal nerve fiber layer (RNFL) の厚みに逆相関を認めた. 以上から, 3D-DIR は NMOSD と MS の視神経病変を検出する方法として有用で, これまでに蓄積した障害量を反映すると考えられた. また NMOSD と MS の視神経炎の程度が網膜神経線維層の変性に関与している可能性が示唆された. 今後, 視神経炎の眼窩 MRI プロトコルに感度の良好な DIR シークエンスを追加することも検討すべきである.

研究目的

MS と NMOSD は中枢神経系慢性炎症性自己免疫疾患である. MS では髄鞘・オリゴデンドロサイトが障害されるが, 自己抗原は未同定である. NMOSD ではアクアポリン 4 (AQP4) に対する自己抗体が産生され, 活性化補体を介してアストロサイトが障害される. MS と NMOSD における「自己免疫・炎症」と「神経変性」の機序が異なり, MS でみられる進行性の臨床経過は NMOSD で稀であるため, 両者の病態を比較することは重要である¹⁾.

DIR は脳脊髄液と白質の信号を選択的に抑制した magnetic resonance imaging (MRI) のシークエンスである. 3D-DIR は MS の大脳皮質病変の検出を容易にし, 特に intracortical type の病変の検出に優れてい

る^{2,3)}.

本研究では, 3D-DIR を用いて MS と NMOSD の前視覚路病変の特徴を明らかにすることを目的とした.

研究方法

対象は 2015 年 NMOSD 診断基準を満たす NMOSD 患者 14 例 (28 眼), 2010 年 MS 診断基準を満たす MS 患者 28 例 (56 眼)^{4,5)}とした. 寛解期に 3D-T1 weighted, 3D-FLAIR, 3D-DIR 画像を撮影した. 前視覚路を視神経の nerve head segment, orbital segment, canalicular segment, intracranial segment, 視交叉, 視索の 6 領域に分け, 病変の有無と異常信号長を解析した. OCT で RNFL の厚みを解析した.

1) 新潟大学脳研究所神経内科

研究結果

視神経炎罹患眼は、NMOSD の 13 眼 (13/28, 46%), MS の 19 眼 (19/56, 34%) であった。3D-DIR で NMOSD の 13 眼 (13/13, 100%), MS の 17 眼 (17/19, 89%) に前視覚路の異常信号を認めた。3D-DIR による視神経炎病変の検出は、NMOSD では感度 100%, 特異度 100%, MS では感度 89%, 特異度 97% であった。前視覚路病変の領域別の比較では、視神経の intracranial segment と視交叉の病変が MS より NMOSD で有意に高頻度であった ($P < 0.05$)。また、前視覚路の異常信号病変の長さは、MS より NMOSD で有意に長かった ($P < 0.05$)。全コホートで 3D-DIR の視神経の異常信号長と RNFL の厚みを Spearman の順位相関係数で検定すると逆相関を認めた ($P < 0.001$)。

考察

3D-DIR は NMOSD と MS の過去の視神経炎を検出できるため、これまでに蓄積した障害量を反映すると考えられた⁶。3D-DIR は視神経病変の検出において良好な感度を示すため、NMOSD と MS に有用なシーケンスと考えられた⁶。NMOSD は MS と比べて眼窩内視神経と視交叉の病変が多く、より長い病変を呈することが特徴的であった⁶。3D-DIR の異常信号長と RNFL の厚みが逆相関することから、NMOSD と MS の視神経炎の程度が網膜神経線維層の変性に関与している可能性が示唆された^{6,7}。

MS と NMOSD の剖検病理組織における視神経の神経病理学的解析では、NMOSD の plaque と periplaque white matter (PPWM)

で神経軸索の swelling と spheroid が有意に多かった⁷。また NMOSD の plaque, PPWM, normal-appearing white matter では、MS と比較して腫張した軸索内に変性したミトコンドリアが有意に増加していた⁶。NMOSD の網膜では RNFL の菲薄化と神経節細胞の消失がみられ、視神経炎による二次的な retrograde degeneration が示唆された⁶。

結論

NMOSD と MS における視神経病変を検出する方法として、視神経 DIR 画像は有用である。今後、視神経炎の眼窩 MRI プロトコルに感度の良好な DIR シーケンスを追加することも検討すべきである。

文献

1. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-45.
2. Geurts JJ, Barkhof F. Lancet neurology 2008;7:841-51.
3. Geurts JJ, Pouweis PJ, Uitdehaag BM, et al. Radiology 2005;236:254-60.
4. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. Neurology 2015;85:177-89.
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Ann Neurol 2011;69:292-302.
6. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-24.
7. Hadhoum N, Hodel J, Defoort-Dhellemmes S, et al. Multiple Sclerosis 2016;22:649-58.

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

自己免疫性脳炎における病型別臨床像の検討

研究協力者 木村暁夫¹⁾

共同研究者 吉倉延亮¹⁾、林 祐一¹⁾、犬塚 貴²⁾、下畑享良¹⁾

研究要旨

Graus の自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズム¹⁾に基づき、Probable および Definite の基準を満たした当院自己免疫性脳炎入院患者 47 名を対象として病型別臨床像を比較検討した。病型別の頻度では、辺縁系脳炎が最も多く、次いで NMDAR 脳炎であった。全体の半数が、自己免疫性脳炎に関連する既知の自己抗体が陽性であり、26%の患者が腫瘍を合併した。頭部 MRI で異常信号病変を認めなかった症例が 26%あり、髄液細胞増多を認めなかった症例は 36%であった。頭部 MRI と髄液検査に異常を認めなかった症例が、11%にみられ、病型は NMDAR 脳炎と橋本脳症であった。また 3 割の症例が、髄液細胞増多を伴わず痙攣発作をきたした。一部の辺縁系脳炎（特に抗 VGKC 複合体抗体関連辺縁系脳炎）と橋本脳症では診断・治療までに時間を要した。辺縁系脳炎の長期予後は、NMDAR 脳炎と比較し有意に悪く、辺縁系脳炎と NMDAR 脳炎の主な後遺症は認知・精神機能障害であった。

研究目的

本研究は、1)自己免疫性脳炎の臨床像、2)診断困難な症例の特徴、3)自己免疫性脳炎の予後を、明らかにすることを目的として行った。

研究方法

2002 年 10 月から 2017 年 10 月までの期間において Graus の自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズム¹⁾の Definite もしくは Probable の基準を満たした当院入院患者を対象として、病型別に臨床像を比較検討した。

研究結果

1) 自己免疫性脳炎の臨床像

診断基準を満たした症例は、Probable 11 名、Definite 36 名の合計 47 名であった。同一期間内における単純ヘルペス脳炎入院患

者数は 10 名であった。最も多い病型は辺縁系脳炎で全体の 34%を占め、その次に NMDAR 脳炎が 26%、橋本脳症を除く Probable が 23%という順であった。年齢と性別に関しては、NMDAR 脳炎は若年女性が多く、辺縁系脳炎は高齢者（中央値：63 歳）、男性（75%）に多い結果となった。全例で自己免疫性脳炎に関連する抗体検索を行い、全体の 50%で抗体を検出した。病型別では NMDAR 脳炎が 100%、辺縁系脳炎が 69%の患者で抗体が陽性となった。また辺縁系脳炎で抗体陽性となった患者の半数が、抗 VGKC 複合体抗体陽性であり、残りの患者は、抗 AMPAR 抗体、抗 GABA_BR 抗体、抗 Hu 抗体、抗 Ma2 抗体が陽性であった。全体の 26%の患者が腫瘍を合併し、NMDAR 脳炎では半数に卵巣奇形種の合併を認め、辺縁系脳炎と Probable では、それぞれ 25%に固形癌を合併した。

1) 岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野，2) 岐阜市民病院神経内科

2) 診断困難な症例の特徴

頭部MRIで異常信号病変を認めなかった症例は全体の26%で、髄液細胞増多を認めなかった症例は全体の36%であった。両者ともに異常を認めなかった症例は、全体の11%であり、その臨床病型はNMDAR脳炎が2例、橋本脳症が3例であった。初期診断において、てんかんと鑑別が問題となる髄液細胞増多を伴わず痙攣発作をきたした症例が、全体の30%存在した。辺縁系脳炎と橋本脳症では発症から入院までの日数{辺縁系脳炎:9.5日(中央値)、橋本脳症:30日}および免疫療法開始までの日数{辺縁系脳炎:17日(中央値)、橋本脳症:48日}が、長くなる傾向を認めた。発症から免疫療法開始までに100日以上を要した症例は、辺縁系脳炎が3例、橋本脳症が1例であった。この辺縁系脳炎の3例は、全て抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎であった。

3) 自己免疫性脳炎の予後

NMDAR脳炎は、入院中に呼吸器管理を必要とする症例(67%)が最も多く、入院日数も長い傾向(中央値:97日)となった。一方、長期予後に関しては、最終観察時のmodified Rankin Scale (mRS)が、3以上の患者がしめる割合が、辺縁系脳炎では、NMDAR脳炎と比較し、有意に多い結果となった(辺縁系脳炎56%, NMDAR脳炎8%, $P<0.005$)。また死亡例は9例あり、この中の6例(67%)が辺縁系脳炎であった。最終観察時の後遺症として最も多いのが、認知・精神機能障害で全体の59%を占めた。経時的に認知機能検査を行った5例の患者(辺縁系脳炎2例、NMDAR脳炎3例)では、全例で改善を認めたが、改善のレベルに個人差がみられた。NMDAR脳炎の認知機

能障害につき検討したところ、言語理解は比較的保たれるが、作動記憶が悪い結果となり、算数や数唱が苦手であることが明らかとなった。

考察

今回、最も多い病型が辺縁系脳炎であった理由として、現在本邦において測定困難な、抗VGKC複合体抗体以外の辺縁系脳炎関連抗体の陽性例や、既知の抗体は陰性であるが、両側性辺縁系異常信号病変をきたした症例が含まれていることが、理由として考えられた。辺縁系脳炎の長期予後が悪い理由として、高齢者や担癌患者が多いこと、特に抗VGKC複合体抗体関連辺縁系脳炎では、発症から診断・治療開始までに時間を要することが原因として考えられた。

結論

Grausの自己免疫性脳炎の診断のためのアルゴリズムに基づき、病型別に臨床および検査所見につき比較検討した。それぞれの病型毎に、その臨床像や予後が異なることを明らかにした。

文献

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

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

中枢神経系自己免疫疾患の臨床経過と認知機能に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾
共同研究者 若杉尚宏¹⁾, 佐治越爾¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 穂苅万李子¹⁾,
柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾,

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な中枢神経系の自己免疫疾患である。MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられており、近年、NMOSD の標的自己抗原の一つがアクアポリン 4 (AQP4) であることが明らかとなっている。MS は「炎症と変性」病態により身体機能と認知機能が障害を受けた結果、家庭生活と社会生活の両面で生活の質の維持が困難になる場合があるが、これまでに身体機能障害に比較し、認知機能障害の詳細は明らかにされていない。本研究では、MS を対象に認知機能障害を縦断的に解析し、臨床経過と認知機能の関係を明らかにすることを目的とした。中枢神経系自己免疫疾患を持つ日本人症例を対象に、認知機能検査日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) を行った。このうち 3 年以上の間隔で 2 回の BRB-N 検査を受けた 16 名の MS 症例を抽出し、その臨床経過と認知機能障害を検討した。今回、解析した MS 16 症例は、男 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、初回検査時の平均罹病期間 12.1 年 (SD 10.3 年)、平均年齢 39.3 歳 (SD 8.5) であった。初回と 2 回目の認知機能検査を行った期間の平均は 5.6 年 (SD 1.6 年)、平均年間再発率 0.2 (SD 0.2)、平均 EDSS 変化率 +0.1 (SD 0.3)、BRB-N index 変化率 +0.4 (SD 0.5) であった。BRB-N 下位項目のうち、健常者の平均スコア-1SD 未満の項目が 3 つ以上存在するものを認知機能障害ありとした場合、初回検査で 56%、2 回目検査で 63% の MS 患者に認知機能障害を認めた。今後、他の中枢神経系自己免疫疾患との比較検討することで、MS 独自の認知機能の経過と神経変性病態を抽出できる可能性がある。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系自己免疫疾患の代表的疾患である。MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられており、近年、NMOSD の標的自己抗原の一つがアクアポリン 4 (AQP4) であることが明らかとなっている。

MS は「炎症」の視点からみれば自己免疫疾患であるが^{1, 2)}、「変性」の視点からみれば神経変性疾患と捉えることができるため³⁾、「炎症と変性」という二大病態が相互に関連しあいながら MS の病変が形成されると考えられている⁴⁻⁶⁾。この仮説に従えば、MS は (1) 「炎症」が盛んな早期の relapsing disease と (2) 「変性」が病態の主体を成す progressive disease に大きく分類される。

MS は「炎症と変性」病態により身体機能と認知機能が障害を受けた結果、家庭生活と社会生活の両面で生活の質の維持が困難になる場合があるが、これまでに、身体機能障害に比較し、MS の認知機能障害の詳細は明らかにされていない。特にアジア人 MS における認知機能障害は横断的解析^{7, 8)}が主体で、縦断的解析は報告されていない。そこで本研究では、日本人中枢神経系自己免疫疾患である MS を対象に認知機能障害を縦断的に解析し、臨床経過と認知機能の関係を明らかにすることを目的とした。

研究方法

中枢神経系自己免疫疾患を持つ日本人症例を対象に、認知機能検査日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)^{7, 8)} を行った。このうち 3 年以上の間隔で 2 回の BRB-N 検査を受けた 16 名の MS 症

例を抽出し、その臨床経過と認知機能障害を検討した。認知機能検査の他に、身体機能障害を評価する目的で the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)、認知機能スクリーニング試験としてアンケート形式の MS Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ)、疾病と社会生活への影響を評価する目的で the Environmental Status Scale (ESS)、抑うつを評価する目的でハミルトンうつ病評価尺度試験 (HDRS)、疲労を評価する目的で Fatigue Assessment Instrument (FAI)、疼痛を評価する目的で Brief Pain Inventory (BPI)、意欲を評価する目的で Apathy Scale (AS) を行った。

研究結果

今回、解析した MS16 症例は、男 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、初回検査時の平均罹病期間 12.1 年 (SD 10.3 年)、平均年齢 39.3 歳 (SD 8.5) であった。初回と 2 回目の認知機能検査を行った期間の平均は 5.6 年 (SD 1.6 年)、平均年間再発率 0.2 (SD 0.2)、平均 EDSS 変化率 +0.1 (SD 0.3)、BRB-N index 変化率 +0.4 (SD 0.5) であった。BRB-N 下位項目のうち、健常者の平均スコア -1SD 未満の項目が 3 つ以上存在するものを認知機能障害ありとした場合、初回検査で 56%、2 回目検査で 63% の MS 患者に認知機能障害を認めた。

考察・結論

日本人 MS を対象に認知機能検査 BRB-N を用い、縦断的に認知機能と身体機能の評価した。今後、他の中枢神経系自己免疫疾患との比較検討することで、MS 独自の認知機能の経過と神経変性病態を抽出できる可能性がある。

文献

1. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. *Lancet Neurol* 2016;15:317-331.
2. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 1: autoreactive CD4+ T lymphocytes as pathogenic effectors and therapeutic targets. *Lancet Neurol* 2015.
3. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Will the real multiple sclerosis please stand up? *Nature reviews Neuroscience* 2012;13:507-514.
4. Hauser SL, Oksenberg JR. The neurobiology of multiple sclerosis: genes, inflammation, and neurodegeneration. *Neuron* 2006;52:61-76.
5. Lassmann H. Multiple sclerosis: Lessons from molecular neuropathology. *Experimental neurology* 2014;262PA:2-7.
6. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
7. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
8. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC neurology* 2014;14:3.

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

日本における自己免疫性自律神経節障害 123 症例の臨床像解析

研究分担者 中根俊成^{1,2}

共同研究者 向野晃弘^{1,3}, 山川誠¹, 樋口 理⁴, 渡利茉里¹, 前田泰宏^{4,5}, 高松孝太郎¹, 松尾秀徳⁵, 安東由喜雄

研究要旨

抗自律神経節アセチルコリン受容体 (gAChR) 抗体は自律神経節に存在する gAChR を標的とし、自己免疫性自律神経節障害 (AAG) の病態に関与するとされている。AAG では自律神経障害だけではなく、中枢神経系症状や内分泌障害など臨床的多様性がこれまでに症例報告などで指摘されている。本研究は抗 gAChR 抗体陽性 AAG 症例において臨床的多様性を明らかにすることを目的とした。抗 gAChR 抗体陽性 AAG は抗 gAChR 抗体の持続産生による慢性の自己免疫疾患であり、自律神経障害以外にも多様な症候、すなわち extra-autonomic manifestations を呈する。アセチルコリン受容体は神経系には広範に分布していることから、本抗体が影響を及ぼした可能性を考えた。自己免疫疾患や腫瘍の併発については自己免疫基盤や傍腫瘍性神経症候群などの病態との関連が示された。

【目的】

1998年に Verninoらによって発見された抗自律神経節アセチルコリン受容体 (ganglionic acetylcholine receptor, gAChR) 抗体は一次性自律神経ニューロパチーの約半分で検出されることが2000年に報告された。この報告以降、一次性の汎自律神経障害について自己免疫性自律神経節障害 (autoimmune autonomic ganglionopathy, AAG) という疾患名が用いら

れることとなった。gAChR は 3 サブユニットと 4 サブユニットの 2 種類より成るヘテロメリックな受容体であり、これに対する抗体はこれまでに動物実験等でその病原性が証明されている。本邦ではわれわれがルシフェラーゼ免疫沈降 (luciferase immunoprecipitation system, LIPS) による抗体測定の準備にとりかかり、2012年から全国からの抗体測定依頼に応える態勢を整備した。多くの症例では pandysautonomia とされる広範な自律神経症状を呈しているが、なかには限定された自律神経症状を呈する症例、自律神経系外の症状を伴っている症例などさまざまなヴァリエントが存在することを経験してきた。今回、自律神経系外の神経症状や他の疾患の並存を認める抗体陽性 AAG 症例の臨床的特徴を明らかにすることを目的とする。

【対象・方法】

-
- 1 熊本大学大学院生命科学研究部 神経内科
 - 2 熊本大学大学院生命科学研究部 アジア神経難病研究・診療寄附講座
 - 3 熊本大学医学部附属病院 分子神経治療学寄附講座
 - 4 国立病院機構長崎川棚医療センター 臨床研究部
 - 5 国立病院機構長崎川棚医療センター 神経内科

2012年1月から2017年7月まで全国の施設より送付された血清検体(966症例検体)を対象とした。抗gAChR抗体(3及び4サブユニット)をLIPSで測定し、陽性が判明した123例(3単独陽性が75例, 4単独陽性が10例, double positiveが38例)が調査に該当した。抗gAChR抗体陽性AAG 123症例の

- 1) 臨床像(性差、発症年齢、先行感染の有無、初発自律神経症状、臨床経過)
- 2) 各自律神経障害(瞳孔異常、起立性低血圧・起立不耐、乾燥症状、発汗障害、上/下部消化管症状、排尿障害)の頻度
- 3) 自律神経系外症状(感覚障害、中枢神経症状、内分泌障害、腫瘍や自己免疫疾患の併存)の頻度

LIPSについては2015年にわれわれが報告したものに準拠して行っている。本法では健常人サンプルを用いたカットオフを設定しており、抗体インデックスが1.0以上で抗体陽性と判断している。抗gAChR 3抗体測定については感度46.9%、特異度99.2%である。抗gAChR 4抗体測定については感度14.3%、特異度100.0%である。

【結果】

- 1) 臨床像:発症年齢については 61 ± 19 歳、性別による内訳では男性69症例、女性54症例が存在し、発症後経過の内訳は急性・亜急性経過が24%、慢性経過が76%であった。初発自律神経症状は起立性低血圧・起立不耐が74%と最も多く認められた。
- 2) 各自律神経障害の頻度:各種自律神経症状の出現頻度については起立不耐が86%と最も多く、次に起立性低血圧が81%、下部消化管症状が72%、排尿障害が59%、発汗障害が47%に認められた。

- 3) 自律神経系外症状の頻度:感覚障害は44%、中枢神経症状は32%(抑うつ傾向、行動の幼児化、情動不安定など)、内分泌障害(SIADH、低ナトリウム血症、無月経など)が13%でみられた。併存する疾患としては自己免疫疾患(シェーグレン症候群、関節リウマチ、全身性エリテマトーデスなど)が29%、腫瘍(卵巣腫瘍、肺癌など)が13%に認められた。

【考察・結論】

抗gAChR抗体陽性AAGは抗gAChR抗体の持続産生による慢性の自己免疫疾患である。抗gAChR抗体陽性AAG症例は自律神経障害だけではなく、感覚障害、中枢神経症状、内分泌障害など多彩な自律神経障害以外の症候を呈し、しばしば腫瘍や自己免疫疾患の併発を認める。これらについてはアセチルコリン受容体が神経系に広範に分布していることから、本抗体が影響を及ぼした可能性を考えた。自己免疫疾患や腫瘍の併発については自己免疫基盤や傍腫瘍性神経症候群の病態との関連が示された。

【健康危険情報】

なし

【倫理面への配慮】

現在、当院倫理委員会提出中。

【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

特発性肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究

分担研究者 河内泉¹⁾

共同研究者 佐治越爾¹⁾, 横関明子¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 若杉尚宏¹⁾,
穂苅万李子¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾

研究要旨

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は慢性炎症により脳脊髄の硬膜がびまん性もしくは部分的に肥厚する疾患である。難聴や複視、視力障害をはじめとする多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状や慢性頭痛を呈する。HP の一部の症例では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) に該当する症例や、IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder; IgG4RD) などに該当する続発性 HP 症例が存在する。一方で、特異的なバイオマーカーを認めず、「特発性」と判断される症例や、バイオマーカーが陽性であっても、症状が神経系に限局しているため従来の診断基準を満たさない症例も存在している。そこで、特発性 HP (idiopathic HP: IHP) の診断基準と重症度分類を策定した。

研究目的

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は、慢性炎症により脳脊髄の硬膜が部分的もしくはびまん性に肥厚する疾患である。多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状や慢性頭痛を呈する。HP の一部の症例では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) に該当する症例や、IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder; IgG4RD) などに該当する症例が存在する。¹⁻⁵⁾ しかし特異的なバイオマーカーを認めず、「特発性」と判断される症例や、バイオマーカーが陽性であっても、症状が神経系に限局しているため従来の診断基準を満たさない症例も存在している。¹⁾ しかしこれまで特発性 HP (idiopathic HP; IHP) の診断基準は明らかにされていない。そこで我々は、IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定することを目的とした。

研究方法

HP の診断基準と重症度分類に関する論文を PubMed でハンドサーチにより検索した。重症度分類については、他の指定難病の重症

度分類を参考にした。さらに、『神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班』における『肥厚性硬膜炎の指定難病に向けた検討グループ』にて議論を行った。また日本神経学会神経免疫セクションからの意見をもとに修正を加え、最終的な IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定した。

感染症や髄液減少症、腫瘍疾患などを除外した「自己免疫性 HP」39 症例を対象に、策定した診断基準 (案) と重症度分類 (案) の妥当性を検討した。

研究結果

表に IHP の診断基準 (案) および重症度分類 (案) を示す。

1) 診断基準 (案)

自己免疫性 HP 36 例中 23 例 (64%) が IHP 診断基準 (案) に合致した。除外された 13 例のうち GPA 7 例、IgG4RD 2 例、サルコイドーシス 2 例が含まれていた。IHP 23 症例のうち、男性例は 8 例 (35%) であった。IHP 症例の発症年齢の中央値は 65 歳 (IQR 57-71 歳) で、観察期間の中央値は 69 ヶ月 (IQR 36-102 ヶ月) であった。IHP に該当する症例のうち MPO-ANCA 抗体陽性で上気道症状を持つ HP 症例は 11 例 (31%) 存在するが、観察期間中

に既存の指定難病 GPA・MPA の診断基準に該当した症例はいなかった。

2) 重症度分類 (案)

IHP 23 例について重症度分類 (案) を検討した。(1) 身体障害として modified Rankin Scale (mRS) 3 以上は 57% であった。(2) 視覚障害として網膜色素変性症の重症度分類が II 度以上は 0% であった。(3) 聴覚障害として若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が 3 以上は 17% であった。(4) ステロイド抵抗性もしくは依存性を満たす症例は 84% であった。重症度分類 (案) の 4 項目のうち 1 項目以上を満たし重症と認定される頻度は 21 例 (91%) であった。

考察

HP の原因疾患は多岐に渡るが GPA, MPA, IgG4RD を背景疾患として持つ続発性 HP が含まれており, IHP の診断には十分な鑑別が必要である。¹⁻³⁾ 既存の指定難病において肥厚性硬膜炎は主要徴候として明記されていないことから, ANCA 陽性であっても GPA および MPA の主要徴候を呈さない肥厚性硬膜炎症例は既存の指定難病の診断基準には該当せず, 現時点においては IHP として症例を集積するのが妥当と考えられる。特に, 上気道症状 (E) のみを持つ ANCA 陽性の肥厚性硬膜炎の全身性血管炎症候群における位置付けは将来の課題である。

IHP 診断基準に該当する症例の 9 割が重症度分類のいずれか 1 項目以上を満たした。

結論

IHP の診断基準 (案) と重症度分類 (案) を策定した。策定した診断基準に基づいて IHP 症例を集積することで, 特発性肥厚性硬膜炎の病態解明および治療法の開発が進むことが期待される。

文献

1. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain*. 2014;137(Pt 2):520-36.
2. Yonekawa T, Murai H, Utsuki S, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(7):732-9.
3. Kupersmith MJ, Martin V, Heller G, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology*. 2004;62(5):686-94.
4. Watts R, Lane S, Hanslik T, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Annals of the rheumatic diseases*. 2007;66(2):222-7.
5. Lu LX, Della-Torre E, Stone JH, et al. IgG4-related hypertrophic pachymeningitis: clinical features, diagnostic criteria, and treatment. *JAMA Neurol*. 2014;71(6):785-93.

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

特発性肥厚性硬膜炎の診断基準 (案)

Definite、Probable を対象とする。

1. 主要症候

難治性慢性頭痛、視力障害、眼瞼下垂、眼球運動障害、顔面筋筋力低下、聴力低下、嚥下障害、構音障害、呼吸障害、咀嚼障害、四肢・体幹筋力低下、協調運動障害、感覚障害

2. 主要画像所見

MRI もしくは CT 検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること

MRI もしくは CT 検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること

3. 主要組織所見

肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を示すこと

4. 鑑別診断

自己免疫疾患 (多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クドウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など)、腫瘍性疾患 (髄膜腫や悪性リンパ腫など)、感染症 (細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など)、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症

5. 診断のカテゴリー

(1) Definite

1. 主要症候 1 項目以上、2. 主要画像所見、3. 主要組織所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

(2) Probable

1. 主要症候 1 項目以上、2. 主要画像所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

2. 主要症候 1 項目以上、3. 主要組織所見を満たし、4. 鑑別診断の疾患が除外できる

6. 参考事項

(1) 発熱 (38 以上、2 週間以上)、体重減少 (6 ヶ月以内に 6 kg 以上) を呈する例がある

(2) 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある

(3) 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、IgG4 関連疾患をはじめとした続発性肥厚性硬膜炎を鑑別した上で、特発性肥厚性硬膜炎と診断する。特発性肥厚性硬膜炎には、抗好中球細胞質抗体 (antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) を含めた自己抗体を持つが、他の臓器症候がないために、続発性肥厚性硬膜炎と診断できない例が含まれる

(4) 肥厚硬膜は限局する例がある

(5) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある

(6) 2. 主要画像所見で、造影剤を使用できるものは と が必要である。造影剤を使用できないものは のみでよい。

(7) 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい

(8) (1)~(5)は診断に必要な主要項目ではない

特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類 (案)

<重症度分類 (案)>

以下の分類を 1 項目以上、満たすものを重症と認定する

(1) 身体障害: modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれ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

(2) 視覚障害: 網膜色素変性症の重症度分類の II、III、IV 度の者を対象とする

(3) 聴覚障害: 若年発症型両側性感音難聴の重症度分類が高度難聴以上を対象とする

(4) ステロイド治療に対し、ステロイド依存性 (十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合)、又はステロイド抵抗性 (十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合) のものを対象とする

ギラン・バレー症候群発症早期の神経伝導検査を含む電気生理学的検査の

感度

研究分担者：園生雅弘¹⁾

共同研究者：千葉隆司¹⁾、北國圭一¹⁾、畑中裕己¹⁾

研究要旨

かつてギラン・バレー症候群（GBS）の神経伝導検査（NCS）は 20%の例で正常、あるいは、数週後まで異常とならないことがあるというような記載がなされていた¹⁾。我々は、早期の NCS が正常な GBS 例は多くない印象をもっている。本研究では、発症早期の GBS における NCS や針筋電図などの電気生理学的検査の感度について検討する。2009 年以降の当科筋電図データベースから発症第 7 日以前に NCS が行われた GBS37 例、47 回の検査のうち、各例の初回検査を検討対象とした。異常が多かったパラメーターは、複合筋活動電位（CMAP）振幅の低下（62%）、運動遠位潜時（DML）延長（62%）、感覚神経活動電位（SNAP）振幅低下（57%）で、F 波の異常（49%）や A 波の出現（49%）がそれらに続いた。どのパラメーターにも異常がなかったのは 4 例で、33 例では何らかの NCS 異常を認め、感度は 89%であった。発症後病日別の検討では、発症第 1 日に行われた 1 名、第 2 日に行われた 8 名の NCS はいずれも異常を示した。NCS 正常の 4 例のうち 3 例では針筋電図が行われ、動員減少の所見から神経原性と診断できて GBS 診断に寄与した。

研究背景、研究目的

GBS は、急性発症の四肢筋力低下と腱反射低下の症候から通常診断可能だが、発症早期には、脊髄疾患やヒステリーなど他疾患と鑑別が問題となる場合がある。GBS の診断手段のうち、脳脊髄液の蛋白細胞解離の所見は発症時にはみられないことが多く、ガングリオシド抗体は結果判明まで 1 - 2 週以上かかることも稀ではなく、また感度も 5 - 6 割にとどまる。

NCS を代表とする電気生理学的検査は、その場で結果が判明するので有用性が期待される。しかし、これまで GBS の NCS は 20%の例で正常、あるいは、数週後まで異常とならないことがあるというような記載がなされていた¹⁾。我々は、早期の NCS が正常な GBS 例は多くない印象をもっている。本研究では、発症早期の GBS における NCS や針筋電図などの電気生理学的検査の感度について検討する。

研究方法

2009 年以降の当科筋電図データベースから発症第 7 日以前に NCS が行われた GBS 症例を抽出し、電気生理検査結果を後ろ向きに検討した。NCS において評価したパラメーターは、運動神経では、CMAP 振幅、DML、運動神経伝導速度（MCV）、F 波（潜時延長もしくは消失を異常）、A 波、CB、TD。感覚神経では、SNAP 振幅低下、感覚遠位潜時（DSL）/感覚神経伝導検査（SCV）である。

（倫理面への配慮）

本後ろ向き研究について、帝京大学倫理委員会の承認を得た。

研究結果

37 例、47 回の検査が抽出された。各例の初回検査を検討対象とした。異常が多かったパラメーターは、CMAP 振幅の低下（62%）、DML 延長（62%）、MCV 低下（43%）、SNAP 振幅低下で

1) 帝京大学神経内科

(57%)、F波の異常(49%)やA波の出現(49%)がそれらに続いた。CB(27%)やTD(22%)は多くはなかった。どのパラメーターにも異常がなかったのは4例で、33例では何らかのNCS異常を認め、感度は89%であった。発症後病日別の検討では、発症第1日に行われた1名、第2日に行われた8名のNCSはいずれも異常を示した。Man-WhitneyのU検定では、発症後の経過日数と感度との間に有意な相関を認めなかった。NCS正常の4例のうち3例では針筋電図が行われ、動員減少の所見から神経原性と診断できてGBS診断に寄与した。

考察

これまでも、GBSの発症早期におけるNCSの感度を検討した報告はいくつかある²⁻⁴⁾。これらでは発症4日～10日以内において、いずれも高い感度が示されている。感度の高いパラメーターは、H波消失、F波異常、CMAP振幅の低下、DML延長、SNAP振幅低下などで、CBやTDは多くなく、我々の結果と類似していた。

我々の結果で注目されたのは、発症後の経過日数と感度との間に相関がなかった、即ち、通常予測されるように、早いほど異常が出にくいということはなかったことである。その理由として、重症の人ほど早期に検査をすることになるというバイアスのための可能性がある。

結論

GBS発症早期(7日以内)のNCSの感度は89%

と高かった。発症第1日、第2日でも高率に異常となり、発症後日数と感度との間に相関はなかった。NCS正常例では針筋電図による動員減少の証明が診断に有用である。NCS・針筋電図などの電気生理学的検査は、GBSの初期診断のための検査として最も有用であり、積極的に施行すべきである。

文献

- 1) [No authors listed]. Criteria for diagnosis of Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol* 1978; 3: 565-6.
- 2) Gordon PH, Wilbourn AJ. Early electrodiagnostic findings in Guillain-Barre syndrome. *Arch Neurol* 2001; 58: 913-7.
- 3) Vucic S, Cairns KD, Black KR, et al. Neurophysiologic findings in early acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Clin Neurophysiol* 2004; 115: 2329-35.
- 4) Albertí MA, Alentorn A, Martínez-Yelamos S, et al. Very early electrodiagnostic findings in Guillain-Barré syndrome. *J Peripher Nerv Syst* 2011; 16: 136-42.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・取得状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

インフルエンザウイルス感染後の Guillain-Barre 症候群の臨床的特徴と抗糖脂質抗体の解析

班 員 楠 進¹⁾
共同研究者 山名 正樹¹⁾、桑原 基¹⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群 (GBS) では高頻度に先行感染を認め、その一つとして頻度は低いインフルエンザウイルスがある。インフルエンザウイルス感染後の GBS 関連疾患 [GBSRD-I ; GBS, Fisher 症候群 (FS), Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE)] 64 例について *Campylobacter jejuni* (*C.jejuni*) 感染後の GBSRD (GBSRD-C) と比較したところ、対照群と比較して Fisher 症候群 (FS) の病型を呈する頻度が高く、GD1b、GQ1b、GT1a などのジシアロシル基を有する糖脂質に対する抗体の陽性頻度が高かった。また、GBS 症例においては対照群と比べて電気生理学的検査で脱髄型を呈することが多く、脳神経障害や感覚障害、運動失調の頻度も高かった。

研究目的

GBS では高頻度に先行感染を認め、急性期患者血清中に糖脂質に対する自己抗体が検出される。同定し得る先行感染因子の中では *C.jejuni* が比較的多く、インフルエンザウイルスは稀でその特徴は明らかにはなっていない。そこで今回インフルエンザウイルス感染後の GBS 関連疾患 [GBSRD-I ; GBS, Fisher 症候群 (FS), Bickerstaff 脳幹脳炎 (BBE)] について、臨床的特徴を調査し、抗糖脂質抗体の有無を検討した。

研究方法

2009 年 9 月から 2017 年 3 月の間で当

科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった症例のうち、先行感染がインフルエンザウイルスの可能性のある GBS 及びその亜型を全症例抽出し、診療情報提供書と主治医への追加アンケートに基づいて、インフルエンザ感染後の GBS、FS、BBE と最終診断された症例について臨床症状と GM1, GM2, GM3, GD1a, GD1b, GD3, GT1a, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a, Gal-C に対する IgG 抗体の有無を調べた。また、対照群として 2012 年 9 月から 2017 年 4 月の間で当科に抗糖脂質抗体の測定依頼があった GBSRD-C を連続 82 例抽出して臨床的特徴を比較した。

1) 近畿大学医学部神経内科

研究結果

鼻腔抗原迅速検査によるインフルエンザウィルス感染診断後の GBSRD-I は計 64 例あり、内訳は GBS48 例、FS15 例、BBE1 例であった。GBSRD-C は全 82 例中 GBS74 例、FS7 例、BBE1 例であり、GBSRD-I で有意に FS の頻度が高かった (23.4% vs 8.5%, $p=0.02$)。GBSRD-I の先行感染から発症までの期間は中央値で 9.5 日であり、先行感染は A 型が 36 例、B 型が 17 例、AB 両方が 1 例、不明が 10 例であった。抗糖脂質抗体は GBSRD-I 64 例中 26 例(41%)で検出され、GQ1b, GT1a に対する IgG 抗体が 16 例(GBS4 例、FS11 例、BBE1 例)と最も多く、次に GD1b に対する IgG 抗体が 9 例でみられた。GBSRD-C では 82 例中 51 例(62%)で抗体陽性を認め、GM1 に対する抗体が 24 例と最多であった。GBS-I の特徴として、解析が可能であった 30 例の電気生理学的検査の結果は Ho らの分類で AMAN が 0 例、AIDP が 18 例、Unclassified が 12 例と AIDP が多く AMAN はみられなかった。また、GBS-I はカンピロバクター感染後の GBS (GBS-C)と比較して、脳神経障害 (46% vs 15%)、感覚障害(79% vs 46%)、運動失調 (29% vs 4%) の頻度が有意に高く ($p=0.002$, $p<0.001$, $p<0.001$)、全体としてみた抗糖脂質抗体の陽性率は低かった (31% vs 59%, $p=0.002$)。先行するインフルエンザウィルス型による臨床症

状や抗糖脂質抗体の傾向に差は認めなかった。

考 察

GBSRD-I は GBSRD-C と異なる臨床病型および抗糖脂質抗体のパターンを示した。インフルエンザウィルスはヘマグルチニン(HA)とノイラミニダーゼ(NA)を表面に有しており、ヒト気道細胞表面のシアル酸に HA が結合することによって感染が起こる。糖鎖に対する抗体の産生機序は不明だが、HA や NA のもつ糖鎖に対して産生される可能性や、感染に伴い産生される抗イディオタイプ抗体が糖鎖に反応する可能性などが考えられ、今後の検討が必要である。

結 論

GBSRD-I では、GBSRD-C と比較して、FS の頻度が高く、ジシアロシル基を有する糖脂質に対する抗体の陽性頻度が高い。病態メカニズムの詳細については今後の検討が必要である。

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

わが国の Guillain-Barre 症候群の臨床的特徴の検討：多施設共同 prospective study

班 員 楠 進¹⁾

共同研究者 山岸 裕子¹⁾, 鈴木 秀和¹⁾, 寒川 真¹⁾, 桑原 基¹⁾, 千葉 厚郎²⁾
横田 隆徳³⁾, 武藤 多津郎⁴⁾, 桑原 聡⁵⁾池田 修一⁶⁾, 海田 賢一⁷⁾
梶 龍兒⁸⁾, 高嶋 博⁹⁾, 西山 和利¹⁰⁾, 園生 雅弘¹¹⁾, 吉良 潤一¹²⁾
野村 恭一¹³⁾, 神田 隆¹⁴⁾, 祖父江 元¹⁵⁾, 松井 真¹⁶⁾

研究要旨

Guillain-Barré 症候群(GBS)の予後予測ツールとして mEGOS 等が欧州から報告された。我が国の GBS は欧米とサブタイプの頻度等が異なるため、我が国でもそれらが適用可能か前方視的に検討を行った。その結果、我が国でもそれらの予後予測ツールは有用であることが確認された。

研究目的

Guillain-Barré 症候群(GBS)の予後予測ツールとして、欧州から modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS), IgG, Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS)が報告された。我々は日本の GBS 症例(177 例)を用いた多施設共同の後方視的研究を行い、これらの予測ツールが日本でも適応可能であるあることを報告した。その中で、mEGOS on admission が 7 以上と早期から予後不良が見込まれた症例では経静脈的免疫グロブリン療法(IVIg)単独より IVIg に何らかの追加治療を行った方が有意に良好な予後が得られた。

今回は、多施設共同の前方視的検討(Japanese GBS outcome study (JGOS))を行い、後方視的研究の結果を検証した。

研究方法

2014 年から 2017 年の過去 3 年間に JGOS に登録された 113 例のうち、6 ヶ月後までの評価が終了した症例で、フィッシャー症候群・ビッカースタッフ脳幹脳炎および医師主導治療(JET-GBS)の参加症例を除いた GBS 症例(64 例; そのうち 6 ヶ月後まで評価可能: 60 例)を対象とした。mEGOS, EGRIS, IgG のそれぞれの項目と予後との関連性の検討を行った。抗糖脂質抗体の測定結果と臨床症状との

1) 近畿大学医学部神経内科, 2) 杏林大学神経内科, 3) 東京医科歯科大学神経内科

4) 藤田保健衛生大学神経内科, 5) 千葉大学神経内科, 6) 信州大学神経内科, 7) 防衛医科大学校神経内科

8) 徳島大学神経内科, 9) 鹿児島大学神経内科, 10) 北里大学神経内科, 11) 帝京大学神経内科

12) 九州大学神経内科, 13) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科, 14) 山口大学神経内科

15) 名古屋大学神経内科, 16) 金沢医科大学神経内科

関連性を検討した。予後判定は、6ヶ月後の GBS disability score (FG) で評価した。

研究結果

mEGOS on admission: 欧州の報告で6ヶ月後に自立歩行不能である確率が30%以上とされる入院時の score が7点以上(最大9)の症例は60例中9例存在した。実際に6ヶ月後自立歩行不能例は56% (5/9例)であった。

mEGOS on day 7 of admission: 欧州の報告で6ヶ月後に自立歩行不能である確率が40%以上とされる入院7日後の score が10点以上(最大12)の症例は60例中16例存在した。6ヶ月後自立歩行不能例は、63% (10/16例)であった。

EGRIS: 欧州の報告では65%で人工呼吸器管理が必要となる score が5点以上(最大7)は64例中10例存在し、実際に人工呼吸器管理を要したのは90% (9/10例)であった。

IgG: IgG が算出可能であった49例では

IgG と6ヶ月後の FG には明らかな相関はみられなかった。

抗糖脂質抗体: IgG クラスのいずれかの抗糖脂質抗体を認めたのは64% (41/64例)であった。IgG クラスの抗 GQ1b 抗体が陽性であった10例中、眼球運動障害を有したのは80%(8/10例)、運動失調を有したのは80%(8/10例)であった。抗 GQ1b 抗体陰性例と比べて陽性例では、各々眼球運動障害を有した割合と運動失調を呈した割合は有意に高かった。IgG クラスの抗 GaINAc-GD1a 抗体が陽性であったのは11例で、そのうち軸索型 GBS を呈したのは36%(4/11例)、陰性例と比べて陽性例では有意に軸索型 GBS の割合が高かった。

免疫学的治療: IVIg 単独療法が64% (41/64例)と最も多く、IVIg 複数回投与が13% (8/64例)で2番目に多かった。mEGOS on admission が7以上の9例ではIVIg 単独療法が33% (3/9例)、IVIg 療法に何らかの追加治療を行ったのは66% (6/9例)で、6ヶ月後自立歩行不能はIVIg 単独療法が66% (2/3例)、IVIg に追加治療を行ったのは50% (3/6例)であった。

考察

mEGOS と EGRIS は後ろ向き研究と同様にわが国の GBS にも適用可能であった。抗糖脂質抗体については、陽性例の臨床的特徴はこれまでの報告と同様の傾向が得られたが、さらに詳細な解析を行い、各抗体の臨床的意義について検討をすすめる必要がある。IVIg 単独療法が最も多く、後ろ向き研究と同様の結果であった。予後の解析は、症例数が少なく今後さらに多数例での検討が必要である。

結論

前向き研究においても予後予測ツールの mEGOS と EGRIS はわが国の症例に適用可能であった。

文献

- 1) Walgaard C et al. Neurology. 2011; 76: 968-975.
- 2) Walgaard C et al. Ann Neurol. 2010; 67: 781-787.
- 3) Kuitwaard L et al. Ann Neurol. 2009; 66: 597-603.
- 4) Yamagishi Y et al. J Peripher Nerv Syst. in press.

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

血清抗 GM1 抗体陽性ギラン・バレー症候群における 短期の運動機能予後に関連する因子

班 員 野村 恭一

共同研究者 王子 聡, 成川 真也, 石塚 慶太, 山鹿 哲郎, 橋本 ばく, 宮内 敦生, 田中 寛,
古谷 真由美, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉, 田島 孝士, 久保田 昭洋, 伊崎 祥子,
吉田 典史, 傳法 倫久, 深浦 彦彰, 海田 賢一*

研究要旨

血清抗 GM1 抗体陽性ギラン・バレー症候群 (GM1-GBS) における短期の運動機能予後と関連する因子と明らかとする。当科入院した血清抗 GM1 抗体陽性 GBS 15 例を対象とした。対象を退院時の Hughes functional grade (HFG) によって短期予後良好群と不良群の 2 群に分けて後ろ向きに検討した (good, poor prognosis GBS: g-GBS, p-GBS)。2 群間において極期 HFG, MRC (medical research council) 合計スコアで示される重症度 (peak HFG, MRC), 腱反射の保持, 急速改善, 入院期間などの臨床的特徴, および血清ナトリウム・カリウム値 (sNa, sK), 末梢神経伝導検査 (NCS) を含む検査所見について比較検討した。臨床的特徴についての 2 群間での比較では, p-GBS における peak MRC で示される重症度, 入院期間の中央値が有意に高値であった。検査所見についての比較では, g-GBS と比較して p-GBS において sK の中央値が有意に高値, CMAP が低値であった。GM1-GBS における短期の運動機能予後は peak MRC, CMAP, sK と関連することが示された。

はじめに

ギラン・バレー症候群 (GBS) のうち, 約 30% の症例は治療抵抗性を示し, 運動機能の予後が不良である。GBS 運動機能の予後と関連する因子についての過去の報告では, 血清抗 GM1 抗体陽性 GBS (GM1-GBS) は運動機能の予後不良因子の 1 つとされる。一方で, GM1-GBS のうち, 免疫療法により急速な改善を示す予後良好な症例が存在することが報告されている。しかしこれまでに GM1-GBS において短期の運動機能予後と関連する因子についての検討は少ない。本研究の目的は, GM1-GBS の臨床的特徴, 検査所見について検討し, 短期の運動機能予後と関連する因子と明らかとすることである。

研究方法

当科入院した血清抗 GM1 抗体陽性 GBS 15 例を対象とした。対象を退院時の Hughes functional grade によって短期予後良好群と不良群の 2 群に分けて後ろ向きに検討した (good, poor prognosis GBS: g-GBS, p-GBS)。2 群間において極期 HFG, MRC (medical research council) 合計スコアで示される重症度 (peak HFG, MRC), mEGOS (modified Erasmus GBS Outcome Score), 腱反射の保持, 急速改善, 入院期間などの臨床的特徴, および血清ナトリウム・カリウム値 (sNa, sK), 末梢神経伝導検査 (NCS) を含む検査所見について比較検討した。p-GBS は退院時 HFG が 3 以上の症例, g-GBS はそれ以外のものと定義した。NCS は正中神経の遠位潜時, 複合筋活動電位の振幅, 運動神経伝導速度, F 波潜時について検討した。倫理面への配慮として個人情報が入り込まないようとした。

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
防衛医科大学校 神経内科*

結 果

(1) 臨床的特徴および検査所見の比較 : GM1-GBS 15 例は g-GBS 8 例 , p-GBS 7 例であった . 15 例において NCS が行われた入院病日の中央値は 17 日 , 退院までの期間の中央値は 42 日であった . 臨床的特徴についての 2 群間での比較では , p-GBS における peak MRC で示される重症度 , mEGOS , 入院期間の中央値が有意に高値であった (MRC 30 vs 46; $P = 0.006$, mEGOS 9 vs 3; $P = 0.021$, 入院期間 60 vs 31; $P = 0.006$). 年齢 , 性別 , 腱反射の保持 , 急速改善の頻度に群間差はなかった . 検査所見についての比較では , g-GBS と比較して p-GBS において sK の中央値が有意に高値 , CMAP が低値であった (sK 4.2 vs 4; $P = 0.014$, CMAP 0.5 vs 3.7; $P = 0.004$). (2) 短期予後に関連する因子の相関 : CMAP は peak MRC , および sK とそれぞれ有意な相関を示した (CMAP and MRC: $r = 0.71$, $P = 0.003$, CMAP and sK: $r = -0.64$, $P = 0.011$).

考 察

GM1-GBS の運動機能の予後は不良とされるが , Kuwabara らは GM1-GBS のうち , 免疫療法により急速な改善を示す症例が 11% の頻度で存在し , 急速改善に関連する因子として腱反射の保持 , *H influenzae* 感染 , IVIG による治療を挙げている [1] . そのような急速改善を示す症例では , 運動機能の予後は良好であることが推察されるが , 本研究では , そのような急速改善を示した症例は 1/15 例 (7%) であり , 急速改善 , 腱反射保持 , 治療内容と短期の運動機能予後との統計学的な関連性は認められなかった . 本研究では MRC で示される重症度が高いこと , CMAP 低値 , sK 高値が p-GBS と関連する因子であり , p-GBS の入院期間は g-GBS よりも有意に長期であった . これらの因子の相関関係について検討では , CMAP は peak MRC と sK とそれぞれ有意な相関関係にあることが示された . そ

のため CMAP がより低値であることは重症度がより高度であることと関連し , 結果として運動機能の短期予後と関連する可能性が考えられた . 一方 , 本研究において正常範囲内であるが sK が高値であるほど CMAP はより低値であった . 血清カリウム値は正常範囲内においても高値であるほど , 軸索での相対的不応期がより延長するなど軸索の興奮性に影響を及ぼすことが明らかとされている [2] . そのため GM1-GBS において sK が軸索の興奮性に何らかの影響を及ぼし , CMAP 低値を関連した可能性が推察された . また GM1-GBS はランビエ絞輪における sodium channel dysfunction が主な病態とされるが , 進行期にはより内側に位置する voltage-gated potassium channel (Kv) にも障害が及ぶことが示されている [3] . GM1-GBS における Kv と p-GBS における sK 高値 , CMAP 低値との関連性についてさらなる検討を要すると思われる .

結 論

GM1-GBS における短期の運動機能予後は peak MRC , CMAP , sK と関連する .

文 献

1. Kuwabara S, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 70: 560-2.
2. Kuwabara S, et al. Clin Neurophysiol. 2007; 118: 278-82.
3. Yuki N. Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci. 2012; 88: 299-326.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録

特許取得なし

実用新案登録なし

ギラン・バレー症候群における重症度と瞬目反射との関連性

班 員 野村 恭一

共同研究者 石塚 慶太, 成川 真也, 王子 聡, 山鹿 哲郎, 橋本 ばく, 宮内 敦生, 田中 覚,
古谷 真由美, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉, 田島 孝士, 久保田 昭洋, 伊崎 祥子,
吉田 典史, 傳法 倫久, 深浦 彦彰, 海田 賢一*

研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) は四肢脱力を来す炎症性ニューロパチーであり, 重症例において脳神経麻痺の頻度が高いことが知られる. 今回我々は, GBS 経過中の重症度と瞬目反射を用いた顔面神経麻痺の検査所見との関連性について検討した. その結果, R2 異常は極期における重症度との関連性はなかったが, 退院時 Hughes functional grade (HFG) 3 以上の重症例と有意に関連した (HFG 3 : R2 異常あり 7/8 vs 異常なし 1/8, $p = 0.04$). GBS において臨床的な顔面神経障害を認める頻度は 43%であり, 瞬目反射 R1 または R2 の異常を認める頻度は 76%であった. 発症 14 日以内の瞬目反射において R2 の異常を認める症例では, 退院時の重症度が高いことが示された. 発症早期に瞬目反射は, 退院時の運動機能予後を予測しうる.

目 的

GBS は四肢脱力を来す炎症性ニューロパチーである [1]. GBS のうち, 約半数の症例に脳神経麻痺が認められ, その頻度は重症例において高いことが知られる [2]. GBS における脳神経麻痺は顔面神経麻痺, 球麻痺, 眼球運動障害の順に頻度が高いことが報告されている. 一方, 瞬目反射は顔面神経の神経伝達の評価に有用な検査であり, GBS 症例において異常がみられることが報告されている. しかしこれまでに瞬目反射を用いた顔面神経麻痺の検査所見と GBS 重症度との関連性についての検討はなされていない. GBS 経過中の重症度と瞬目反射を用いた顔面神経麻痺の検査所見との関連性を明らかとすることを目的とした.

研究方法

当科に入院した GBS 21 例 (GBS 群) を対象と

し, 第 1 反応 (R1) と第 2 反応 (R2) を含む瞬目反射の潜時を健常者 20 人 (HC 群) と後方視的に比較検討した. また GBS 群における R1, R2 異常と経過中の極期における重症度, および退院時の重症度との関連性について統計学的解析を行った. 瞬目反射は GBS 発症から 14 日以内の発症早期に施行し, 瞬目反射における潜時の検討では神経診察において臨床的に認められる顔面神経麻痺が片側の場合は病側の潜時を, それ以外は全て右側での潜時の測定結果を用いた. 瞬目反射の異常についての検討では, 潜時の延長がみられる場合, または導出不能の場合を瞬目反射の異常あり判定し, 経過中の GBS 重症度は Hughes Functional Grade (HFG) により HFG3 以上の場合を重症と定義した. 統計学的解析において, HC 群との R1, R2 潜時の比較検討は student-t 検定, 瞬目反射と重症度との関連性の検討はカイ二乗検定, または Fisher 正確検定を用いた. 倫理面への配慮として個人情報特定できないようにした.

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
防衛医科大学校 神経内科*

結 果

(1) GBS における瞬目反射：GBS 群において神経診察における臨床的な顔面神経障害は 9/21 例 (43%)，瞬目反射 R1 または R2 の異常は 16/21 例 (76%) で認められた。GBS 群における瞬目反射の結果は R1 潜時 $11.6 \pm 2.0\text{ms}$ ($n = 18$)，R1 導出不能 3/21 例 (14%)，R2 潜時 $32.9 \pm 5.3\text{ms}$ ($n = 33$) であり，R2 導出不能 9/42 例 (21%，左右誘発を含めて) であった。GBS 群と HC 群での比較では，R1 および R2 潜時は GBS 群において有意に延長していた (R1 11.6 vs 10.4 ， $p = 0.020$ ，R2 32.9 vs 29.5 ， $p = 0.004$)。

(2) GBS 重症度と瞬目反射との関連性：GBS において R1 異常と極期および退院時における GBS 重症度との関連性はいずれも認められなかった。R2 異常は極期における重症度との関連性はないが，退院時 HFG3 以上の重症例と有意に関連性が示された (HFG 3：R2 異常あり 7/8 vs 異常なし 1/8， $p = 0.04$)。

考 察

本研究では，GBS 群において神経診察における臨床的な顔面神経障害は 43%，瞬目反射 R1 または R2 の異常は 76% で認められた。この結果は神経診察において顔面神経麻痺を認めない症例においても潜在的な顔面神経麻痺が存在することを示している。これらの顕在性・潜在性の顔面神経麻痺を含めた GBS 症例における瞬目反射 R1 潜時，および R2 潜時は健常者と比較していずれも有意に延長していることが明らかとなった。発症後早期における R1 および R2 異常とは極期・退院時の重症度との関連性について，R1 異常と極期・退院時，および R2 異常と極期の重症度との関連性は認められなかった。一方で R2 異常が退院時の重症度と有意に関連することが示された。これらの結果は，発症早期に施行された瞬目反射で R2 異常がある場合，治療効果が乏しく，退院時の重症度が高度に残存しやすい

ことを示しており，発症早期に瞬目反射を測定することにより，退院時の予後を予測し得る可能性が示唆された。R2 異常と退院時重症度との関連性について，瞬目反射 R1 の求心路は三叉神経であり，橋の主感覚核を經由し，シナプスを変えて顔面神経核に inputs し，顔面神経を遠心路とする経路である。それに対して R2 の求心路は三叉神経であり，遠心路は両側の顔面神経核とする多シナプス反射で，両側の間には複数の介在ニューロンが存在することが知られる。そのため R2 の経路のうち、R1 の経路と共通しない介在ニューロンに障害が及ぶ場合，治療反応性がより乏しく，結果として退院時の重症度がより高度に残存することを反映している可能性が推察された。

結 語

GBS において臨床的な顔面神経障害を認める頻度は 43% であり，瞬目反射 R1 または R2 の異常を認める頻度は 76% であった。発症 14 日以内の瞬目反射において R2 の異常を認める症例では，退院時の重症度が高い。そのため発症早期に瞬目反射は，退院時の運動機能予後を予測しうる。

文 献

1. Vucic S, et al. Clin Neurophysiol 2004;115:2329-35.
2. 荻野美恵子, 他. 厚生労働省特定疾患対策研究事業 免疫性疾患に関する調査研究班 平成 12 年度研究報告書, 2001:99-101.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録

特許取得なし

実用新案登録なし

Ca²⁺依存性 GQ1b 抗体の Ca²⁺依存性機序に関する基礎的検討

研究協力者 千葉厚郎¹⁾

共同研究者 内堀 歩¹⁾、行田敦子¹⁾

研究要旨

各種ガングリオシド関連糖脂質と Ca²⁺の相互作用を、放射性 ⁴⁵Ca²⁺の overlay 法により定量的に検討した。シアル酸を有する糖脂質において有意な Ca²⁺の結合が検出された。ガングリオテトラオースガングリオシドでは、150 mM Na⁺の存在下で結合する Ca²⁺の数は、ガングリオシド 1 分子の持つ disialosyl 基の数に概ね相関し、生理的条件下では disialosyl 基が Ca²⁺との相互作用の基本単位となることが示唆された。1 分子当たりの Ca²⁺の結合数は、GQ1b では平均約 1.7 個と算出された。この結合は、迅速な平衡化、結合 Ca²⁺と非結合 Ca²⁺との高い交換性という特性を有し、また、他の 2 価金属陽イオンである Mg²⁺、Mn²⁺によって阻害されず、Ca²⁺との高い選択性が示唆された。このような結合特性からは、傍絞輪部に集積が示されている disialosyl ガングリオシド糖鎖は、Ca²⁺蓄積と局所濃度変動に対する緩衝装置として働き、神経伝導の安定性に寄与している可能性が示唆された。Ca²⁺依存性抗体は disialosyl 基/Ca²⁺複合立体構造を特異的に認識し、その傍絞輪部への作用は、Fisher 症候群関連疾患の病初期において、神経伝導の不安定化を惹起している可能性がある。

背景・目的

Fisher 症候群とその関連病態 (Fisher 症候群関連病態) と臨床的に診断される症例においても、10-30%は血清 IgG GQ1b 抗体陰性であり、それら陰性例と陽性例の関係を示すバイオマーカーはない。分子間の相互作用において Ca²⁺イオンが必要な場合がある。糖鎖を認識するタンパク質であるレクチンの中には、Ca²⁺存在下に糖リガンドと結合する一群 (C 型レクチン) があり [1]、また、抗原抗体反応に Ca²⁺が必要な抗体 (Ca²⁺依存性抗体) が主に実験領域で報告されている [2]。ガングリオシド GQ1b については、GQ1b/Ca²⁺依存性 protein kinase も報告されている [3]。我々は、この物質間相互作用における Ca²⁺要求性という新たな着眼点から、GQ1b 抗体陰性の Fisher 症候群関連病態における Ca²⁺依存性 GQ1b 抗体の存在を報告した [4]。この Ca²⁺依存性 GQ1b 抗体について、他の Ca²⁺依存性抗体と同様に、Ca²⁺と抗原分子であるガングリオシドの相互作用があるのかを、新たな検出系を作製し検討した。

方法

ガングリオシド関連糖脂質 (asialo-GM1, GM1, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GM2, GM3, GD2, GD3, GalNAc-GD1a, LM1) をポリスチレン製 EIA well に固相化、放射性 ⁴⁵Ca²⁺を overlay し、洗浄後 well に残留している放射能をオートラジオグラフィによりイメージングプレートで検出・定量した。

(倫理面への配慮) 本研究は、人体を対象とした研究ではない。

結果

シアル酸を有する糖脂質において有意な放射能が検出された。ガングリオテトラオースガングリオシドでは、150 mM Na⁺の存在下で結合する Ca²⁺の数は、ガングリオシド 1 分子の持つ disialosyl 基の数に概ね相関し、生理的条件下では disialosyl 基が Ca²⁺との相互作用の基本単位となることが示唆された。1 分子当たりの Ca²⁺の結合数は、GQ1b では平均 1.7 個、GD1b では平均 0.9 個と算出

された。この結合は、対数関数的 Ca^{2+} 濃度依存性、迅速な平衡化、結合 Ca^{2+} と非結合 Ca^{2+} との高い交換性という特性を有し、また、他の2価金属陽イオン Mg^{2+} 、 Mn^{2+} によっては阻害されなかった。

考察

gangliosideに存在する disialosyl 基は Ca^{2+} と選択的に結合する。Disialosyl 糖鎖構造分子は、ヒト末梢神経組織において、GQ1b 糖鎖が外眼筋支配脳神経の、GD1b 糖鎖が脊髄前根の傍絞輪部に集積的に局在している[5,6]。 Ca^{2+} /disialosyl 基結合特性からは、それらの disialosyl 糖鎖構造分子の集積は、傍絞輪部近傍において Ca^{2+} 蓄積と局所濃度変動に対する緩衝装置として働く可能性が示唆される。近年、生理的な刺激により絞輪部で Ca^{2+} の軸索内流入が生じ、それが神経活動電位発生の安定に寄与していることが、中枢・末梢神経系双方で報告されている[7,8]。傍絞輪部に集積した disialosyl 糖鎖構造分子は、その Ca^{2+} 局所濃度変動緩衝機能により、絞輪部における活動電位発生の安定化に寄与している可能性が考えられる。 Ca^{2+} 依存性 GQ1b 抗体は、GQ1b 糖鎖の disialosyl 基/ Ca^{2+} 複合立体構造を特異的に認識し、その傍絞輪部への作用により Ca^{2+} 濃度調節システムの障害を生じ、Fisher 症候群関連病態の病初期において、神経伝導の不安定化を惹起している可能性が考えられる。

結論

- ・ gangliosideの disialosyl 基は Ca^{2+} イオンと選択的に相互作用する。
- ・ Ca^{2+} 依存性抗体は disialosyl 基/ Ca^{2+} 複合立体構造を特異的に認識している可能性がある。
- ・ Disialosyl gangliosideの傍絞輪部への集積は、絞輪部での Ca^{2+} 濃度の調節に寄与している可能性がある (Ca^{2+} 濃度緩衝システム)。
- ・ 抗体による Ca^{2+} 濃度調節システムの障害

は、Fisher 症候群関連病態の病初期において、神経伝導の不安定化を惹起している可能性がある。

参考文献

- 1 . Drickamer K, Taylor ME. Recent insights into structures and functions of C-type lectins in the immune system. *Curr Opin Struct Biol* 2015;34:26-34.
- 2 . Hopp TP, et al. Metal-binding properties of a calcium-dependent monoclonal antibody. *Mol Immunol* 1996; 33:601-8.
- 3 . Tsuji S, et al. Bioactive gangliosides. IV. Ganglioside GQ1b/ Ca^{2+} dependent protein kinase activity exists in the plasma membrane fraction of neuroblastoma cell line, GOTO. *J Biochem.* 1985;97:969-72.
- 4 . Uchibori A, et al. Ca^{2+} -dependent anti-GQ1b antibody in GQ1b-seronegative Fisher syndrome and related disorders. *J Neuroimmunol.* 2016;298:172-7.
- 5 . Chiba A, et al. Serum anti-GQ1b IgG antibody is associated with ophthalmoplegia in Miller Fisher syndrome and Guillain-Barré syndrome: clinical and immunohistochemical studies. *Neurology* 1993;43:1911-7.
- 6 . Kusunoki S, et al. Localization of GM1 and GD1b antigens in the human peripheral nervous system. *Muscle Nerve* 1993;16:752-6.
- 7 . Gründemann J, Clark BA. Calcium-activated potassium channels at nodes of Ranvier secure axonal spike propagation. *Cell Rep* 2015;12:1715-22.
- 8 . Zhang Z, David G. Stimulation-induced Ca^{2+} influx at nodes of Ranvier in mouse peripheral motor axons. *J Physiol* 2016;594:39-57.

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

抗 MAG 抗体ニューロパチーにおける抗体 affinity と臨床経過の比較

班 員 楠 進¹⁾

共同研究者 松井太郎¹⁾²⁾, 濱田征宏³⁾, 桑原 基¹⁾, 森瀬讓二⁴⁾, 岡 昌吾⁴⁾

研究要旨

IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチーの約半数で myelin-associated glycoprotein (MAG)などに含まれる HNK-1 エピトープを認識する IgM 抗体が検出される。HNK-1 エピトープを有する phosphacan と MAG に対する抗体活性の比(P/M ratio)を抗体 affinity の指標とし、P/M ratio と臨床像の相関を検討した。P/M ratio の高値ならびに上昇傾向は神経学的予後や治療反応性と相関していた。P/M ratio は本疾患の病勢を反映する血清学的指標となる可能性がある。

研究目的

以前に我々は HNK-1 エピトープを有する phosphacan と MAG を用いて、抗体 affinity と治療反応性の関連を検討し、phosphacan と MAG に対する抗体活性の比(P/M ratio)が高い症例ほど神経障害増悪の程度が大きいことを報告した。しかしながら、P/M ratio が経過中に変化するのかについては未だ検討できていなかった。今回、P/M ratio の経時的変化と臨床像の相関について既報告よりも症例数を増やし検討した。

研究方法

平成 17 年から平成 26 年の間に当科に抗体測定依頼があり ELISA 法で HNK-1 エピトープに対する抗体活性が陽性であった IgM パラプロテイン血症を伴うニューロパチー患者 85 例について、各医療機関に臨床情報の調査を行い、治療前後の臨床経過などの詳細な情報が得られた 34 例を解析対象とした。またそのうち 17 例は治療前後において複数の時期の血清が得られた。合成して精製した phosphacan と MAG に対する抗体活性を ELISA 法で測定して、4 回測定した OD 値の平均を抗体価として用いた。各 OD 値をもとに P/M ratio(phosphacan の抗体価/MAG の抗体価)を算定し、臨床症状および

1)近畿大学医学部神経内科, 2)防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

3)近畿大学医学部堺病院神経内科, 4)京都大学大学院医学研究科人間健康科学

び治療経過と比較した。神経障害の重症度を示す INCAT score および主治医へのアンケートの結果をもとに、治療経過の改善、不変、増悪を判定した。

研究結果

詳細な臨床情報の得られた 34 例において P/M ratio が 1 未満(n=23)と 1 以上(n=11)の 2 群に分けて比較したところ、年齢、性別、血中 IgM 値などは有意差を認めなかったが、P/M ratio が 1 以上の群では Δ INCAT score(治療後の INCAT score - 治療前の INCAT score) が有意に高値であった(-0.5 ± 1.7 vs 1.4 ± 1.7 , $p=0.015$)。

また、治療前後の血清が得られた 17 例において、臨床経過と P/M ratio の変化を比較した。P/M ratio の変化を P/M ratio(治療後の P/M ratio - 治療前の P/M ratio)として検討したところ、改善例は P/M ratio の低下がみられ(Δ P/M ratio = -0.10 ± 0.10)、不変例は抗 MAG 抗体価の変動に関わらず P/M ratio はほとんど変化が見られなかった(Δ P/M ratio = -0.015 ± 0.12)。また、増悪例は P/M ratio の上昇傾向がみられた(Δ P/M ratio = 0.26 ± 0.27)。増悪群とその他の群を比較したところ、増悪群で P/M ratio が有意に高値であることが確認された($p=0.0091$)。また Δ INCAT score と Δ P/M ratio には有意な相関がみられた($p=0.0036$)。

考 察

抗 MAG 抗体・抗 SGPG 抗体単独では病勢との相関について一定した報告はない¹⁾。末梢神経髄鞘において MAG は非緻密部に存在し P0, PMP22 などは緻密部にも存在する。MAG に加えて P0, PMP22 等にも抗体活性をもつ症例は治療反応性に乏しいことが報告されている^{2) 3)}。phosphacan の局在は明らかではないが P/M ratio の高値ならびに上昇傾向は広範囲への抗体付着・神経障害を示唆すると考えられた。

結 論

P/M ratio の高値とその経時的な上昇は神経学的予後と相関する。P/M ratio は ELISA 法で簡便に測定することが可能であり、本疾患の病勢や治療反応性の指標となる可能性がある。

文 献

- 1) Gorson KC, et al. Muscle Nerve 2001;24:778-786.
- 2) Weiss MD, et al. J Neuroimmunol 1999;95(1-2):174-84.
- 3) Shiina M, et al. J Neuroimmunol 2001;116:206-12.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

Fisher 症候群における IgM 抗 ganglioside 抗体と臨床像との関連についての検討

研究協力者 海田賢一¹⁾

共同研究者 角谷真人¹⁾、中川慶一¹⁾、堀内 碧¹⁾、小牟田縁¹⁾、池脇克則¹⁾、桑原 基²⁾、野村恭一³⁾、楠 進²⁾

研究要旨

Fisher 症候群 (FS) およびその類縁疾患の多数例を対象として、IgM・IgG 抗ガングリオシド抗体の profile と臨床像の関連について解析した。FS および FS 類縁疾患 87 例の内訳は、IgG-GQ1b, GT1a 陽性・IgM 陰性 47 例 (G 群)、IgG-GQ1b, GT1a 陽性・IgM 陽性 25 例 (IgM-GQ1b, GT1a 陽性 12 例、IgM-GQ1b, GT1a 陰性で他の IgM 陽性 13 例)、IgG-GQ1b, GT1a 陰性 15 例だった。IgM 陽性例の多くは IgM-GM1, GM2, GalNAc-GD1a のいずれかもしくは複数が陽性で、うち 14 例ではこれらの IgG 抗体は陰性だった (IgM/G different 群)。IgM 陽性例は G 群に比して若年発症・消化器感染先行・不全型 FS が多く、機能障害度が低いという特徴を示し、IgM/G different 群でこれらの特徴はさらに顕著だった。若年者への消化器感染により多彩な IgM 抗体が産生され、シアル酸数の多い GQ1b, GT1a に対する抗体がクラススイッチしやすい傾向があると推測された。

研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) や Fisher 症候群 (Fisher syndrome, FS) において、IgG 抗ガングリオシド (ganglioside, GS) 抗体は、*Campylobacter jejuni* (*C.jejuni*) に代表される先行感染病原体の糖鎖様構造に対応して、分子相同性機序により産生される¹⁾。IgM 抗 GS 抗体も同様に分子相同性機序により惹起され、先行感染の種類を反映する (Mycoplasma 感染と抗 galactocerebroside 抗体²⁾ など) とされる³⁾。このため、通常は上昇する IgG 抗体と IgM 抗体は同一であるが、実臨床では IgG 抗体と異なる種類の IgM 抗体が上昇する例も経験される。しかし、このような IgG と IgM の抗 GS 抗体 profile が異なる症例についての詳細な検討は十分なされていない。

1) 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

2) 近畿大学神経内科、3) 埼玉医大神経内科

本検討では、FS および FS 類縁疾患多数例を対象として、IgG および IgM 抗 GS 抗体 profile と臨床像の相関について検討すること、IgG と IgM 抗体の profile が異なることの病的意義について明らかにすること、を目的とした。

研究方法

2010-2017 年に当施設で急性期血清および臨床情報を収集した FS 61 例 (外眼筋麻痺や失調を欠く不全型 13 例を含む)、FS 類縁疾患 26 例 (Bickerstaff 脳幹脳炎 14 例、FS-GBS overlap 12 例) を対象とした。11 種の糖脂質抗原および phosphatidic acid (PA) 付加抗原を用いて、ELISA により IgG および IgM 抗 GS 抗体を測定した (補正吸光度により判定)。IgG 抗体は複合体抗体も測定した。IgG-GQ1b, GT1a 抗体が単独・複合体・PA 付加抗原のすべてで陰性であっ

た症例は、杏林大学神経内科で Ca^{2+} 依存性抗体 (IgG)⁴ を測定していただいた。臨床情報は調査票に基づき後方視的に解析した。統計解析には JMP Pro11 (SAS Institute) を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究における血清および臨床情報の解析実施にあたっては、各被検者に対してその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施している。

研究結果

FS および FS 類縁疾患 87 例の IgG・IgM 抗体 profile に基づき、IgG-GQ1b, GT1a 陽性・IgM 陰性 47 例 (G 群)、IgG-GQ1b, GT1a 陽性・IgM 陽性 25 例 (M-i 群: IgM-GQ1b, GT1a 陽性 12 例、M-ii 群: IgM-GQ1b, GT1a 陰性で他の IgM 陽性 13 例)、IgG-GQ1b, GT1a 陰性 15 例 (N 群) の 4 群に分類した。 Ca^{2+} 依存性抗体陽性例は 4 例だった (G 群 1 例、M-i 群 1 例、M-ii 群 2 例)。臨床像の解析では、G 群に比して IgM 陽性例 (M-i 群 + M-ii 群) は若年発症 (G 群 50 ± 16 歳 vs M 群 35 ± 17 歳, $p=0.001$)・消化器感染先行 (2% vs 48%, $p<0.0001$)・不全型 FS (2% vs 28%, $p=0.007$) が多く、機能障害度が低い (F-score at nadir: 3.1 ± 1.2 vs 2.2 ± 1.5 , $p=0.01$) という特徴を示した。G 群は呼吸器感染先行が 83% を占めた。M-i 群と M-ii 群の臨床像には有意差は認めなかった。IgM 抗体陽性 25 例中 19 例 (M-i 群 6 例、M-ii 群 13 例) は IgM-GM1, GM2, GalNAc-GD1a 抗体のいずれかもしくは複数陽性だったが、うち 14 例ではこれらの IgG 抗体は陰性で、IgG 抗体と IgM 抗体の profile が異なっていた (IgM/G different 群)。IgM/G different 群 14 例と、G 群 47 例およびその他の IgM 陽性群 11 例をあわせて計 58 例で臨

床像を比較すると、IgM 陽性例で認めた臨床的特徴 (若年発症、消化器感染先行、不全型が多く軽症) がさらに顕著な有意差をもって認められた。IgM/G different 群の 1 例 (28 歳男性、消化器感染先行、IgM-GM1, GM2, GalNAc-GD1a 陽性で同 IgG 陰性) で初回血清の 8 週後に採取された回復期血清を評価したところ、回復期血清でも IgM-GalNAc-GD1a 抗体が陽性 (IgM-GM1, GM2 は陰性化) で、クラススイッチしていなかった。

考察および結論

FS における IgM 抗体は若年・消化器感染先行例で産生されやすいと考えられ、若年者における GQ1b, GT1a 様構造を持つ *C. jejuni* 初感染と関連することが推測された。IgM 抗体陽性例 (特に IgM/G different 群) で不全型 FS が多く軽症である理由は不明である。FS 若年例では上記 *C. jejuni* 感染により多彩な IgM 抗体が産生されるが、GQ1b や GT1a などシアル酸数の多いガングリオシド抗原に対する IgM 抗体は IgM-GM1, GM2, GalNAc-GD1a 抗体よりも IgG 抗体にクラススイッチしやすいことが推測され、この現象が FS 発症に関与している可能性がある。

文献

1. Koga M, et al. Neurology 2005
2. Ang CW, et al. J Neuroimmunol 2002
3. Koga M, et al. J Neurol 2015
4. Uchibori, et al. J Neuroimmunol 2016

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

多数例から見た脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN) の病像と抗糖脂質抗体

研究協力者 武藤多津郎¹⁾

共同研究者 島さゆり、¹⁾新美芳樹、¹⁾水谷泰彰、¹⁾村手健一郎、¹⁾植田晃広¹⁾伊藤信二、¹⁾

研究要旨

EMRN 患者 20 例について臨床学的に検討した。平均年齢は 50.7 + 16.1 歳(25-84 歳)、男性 10 例、女性 10 例であった。全例に、神経伝導速度検査、脳波などの電気生理学的検査と頭部・脊髄 MRI 及び脳血流 SPECT を行った。最終的な重症度は、modified Rankin Scale (mRS)で評価した。

抗中性糖脂質抗体測定は、既報告の Far-Eastern blot 法で急性期及び症状の回復した時期の最低 2 時点で評価した。抗-lactosylceramide (LacCer)抗体の培養アストロサイトへの細胞生物学的作用を解明するため KT-5 細胞を用いた。その結果、同抗体はアストロサイトからの炎症性サイトカインの発現を増加させた。さらに、同抗体は細胞内 LC3-II の発現を増加させた。

研究目的

脳脊髄根末梢神経炎 (EMRN)は、中枢神経 (CNS)・末梢神経系 (PNS)両系統を広範に障害する疾患として知られてきており、近年これらの患者に抗中性糖脂質抗体が存在する事から、本邦での類似例の存在が注目を集めてきた。我々の抗中性糖脂質抗体発見以来 (Neurology 2014)、国内外の医療機関からの抗体測定依頼も多数となり、潜在的な本症患者数は必ずしも少なくないと考えている。一方やはり CNS と PNS 両系が障害さえる中枢末梢脱髄症 (CCPD)も本邦には多数存在する事が知られているが、EMRN との異同については未だ不明な点が多い。本研究では、自験 EMRN について、その臨床像、検査所見、治療法及びその反応性をサマリーすると共に抗中性糖脂質抗体の免疫学的特徴を解明する事を試みた。

研究方法

EMRN 患者 20 例について臨床学的に検討した。平均年齢は 50.7 + 16.1 歳(25-84 歳)、男性 10 例、女性 10 例であった。全例に、神経伝導速度検査、脳波などの電気生理学的検査と頭部・脊髄 MRI 及び脳血流 SPECT を行った。最終的な重症度は、modified Rankin Scale (mRS)で評価した。

抗中性糖脂質抗体測定は、既報告の Far-Eastern blot 法で急性期及び症状の回復した時期の最低 2 時点で評価した。

抗-lactosylceramide (LacCer)抗体の培養アストロサイトへの細胞生物学的作用を解明するため KT-5 細胞の培養系を用いた。同抗体を KT-5 細胞に一定時間作用させ、同細胞からの各種サイトカイン、神経栄養因子類の発現を調べた。さらに、同抗体を KT-5 細胞に作用させ、LC3-II の発現を Western blot 法で調べた。

¹⁾ 藤田保健衛生大学脳神経内科学講座

(倫理面への配慮)本研究にリクルートされた全ての患者及びその家族にはICを得ており、本研究は本学倫理委員会より承諾を受けている。

研究結果

臨床像を纏めると、何らかの先行感染を伴う症例が14/20例あり、意識障害以外の中枢神経症状として痙攣を伴う症例が3例あった。全例で、末梢神経伝導検査に異常が見られ、F波の消失や軸索型神経障害を示す例が多かった(脱髄型障害のみを顕著に示す例は見られなかった)。更に、興味深い事に直腸膀胱障害や発汗異常、除脈などの自律神経症状を呈する症例が19/20例と高頻度に見られた。頭部・脊髄MRIで異常所見が見られなかった症例が4例見られた。大多数の例で、IVIgやステロイド、血漿交換などの免疫療法に良好な反応(80%が退院時mRS3点以内)を示したが、当科診察までに時間のかかった症例では一部不良例も見られた。

1例を除く全例で、抗-LacCer抗体を中心に他の中性糖脂質である glucosylceramide (GlcCer)や galactosylceramide に対しても抗体活性を急性期血清に認めた。血清で陰性だった1例は、髄液で抗-LacCer抗体が陽性であり、髄液での抗体測定も重要と考えられた。症状の回復した時期の患者試料からは如何なる抗中性糖脂質抗体活性も検出されなかった。

抗-LacCer抗体は、KT-5細胞の形態学的変化を誘導し、同細胞からの炎症性サイトカインの発現を増大させた。更に、同細胞にLC3-IIの発現増大を来し autophagy 反応が引き起こされる可能性が示唆された。

考察

本症患者では、全例で急性期の血清あるいは髄液で抗-LacCer抗体が検出され、回復期には同抗体活性は消失した。臨床的には、全例で中枢神経系の障害と根・末梢神経の障害を呈し、高率に自律神経障害も呈していた点は特記すべきと考えられた。多くの例で、迅速な診断により良好な転帰が得られた。最近の報告では、多発性硬化症患者のプラーク部位のアストロサイトからLacCerが分泌され、局所でのLacCer濃度が有意に上昇していること、又GlcCerが蓄積するGaucher病では免疫系にGlcCerが抗原提示され抗-GlcCer抗体が産生されそれが神経炎症を惹起している事が報告されており、本疾患で何故抗LacCer抗体が産生されるのかを考える上で大変興味深い。現在、LacCerを中心に中性糖脂質と免疫系とのクロストークについて更なる詳細な研究を続けている。

結論

本症患者20例での検討によると、髄液、血清などの患者試料中には全例で抗中性糖脂質抗体が検出され、かつその抗体価は個々の症例の臨床状態とよく相関していること、又、一部抗体価の低下に時間のかかった症例では、その予後は必ずしも良くなかった。さらに、抗-LacCer抗体は、アストロサイトからの炎症性サイトカインの発現を増大させたことから、病態発現に積極的な役割を果たしている可能性が示唆された。いずれにしても、今後の症例の蓄積と同抗体の免疫学的、細胞生物学的な作用の詳細とそのシグナル伝達系の解明が必須と考えられた。

文献

- Niimi Y, Ito S, Murate K, Hirota S, Hikichi C, Ishikawa T, Maeda T, Nagao R, Shima S, Mizutani Y, Ueda A, and Mutoh T. **J Neurol Sci** 377:174-178, 2017
- Ishikawa T, Asakura K, Mizutani Y, Ueda A, Murate KI, Hikichi C, Shima S, Kizawa M, Komori M, Murayama K, Toyama H, Ito S, Mutoh T. **Muscle Nerve** 55(4):483-489, 2017
- Hoshino M, Suzuki Y, Akiyama H, Yamada K, Shima S, Mutoh T, Hasegawa Y. **Clin Neurol** 57(12):747-752, 2017
- Yamagishi Y, Suzuki H, Sonoo M, Kuwabara S, Yokota T, Nomura K, Chiba A, Kaji R, Kanda T, Kaida K, Ikeda SI, Mutoh T, Yamasaki R, Takashima H, Matsui M, Nishiyama K, Sobue G, Kusunoki S. **J Peripher Nerv Syst** 22(4):433-439, 2017
- Ueda A, Nagao R, Maeda T, Kikuchi K, Murate K, Niimi Y, Shima S, Mutoh T. **Clin Neurol Neurosurg** 161:14-16, 2017
- Kuwabara S, Mori M, Misawa S, Suzuki M, Nishiyama K, Mutoh T, Doi S, Kokubun N, Kamijo M, Yoshikawa H, Abe K, Nishida Y, Okada K, Sekiguchi K, Sakamoto K, Kusunoki S, Sobue G, Kaji R; Glovenin-I CIDP Study Group. **J Neurol Neurosurg Psychiatry** 88(10):832-838, 2017

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：なし

胸腺摘除された高齢発症胸腺腫非合併重症筋無力症の臨床病理学的検討

班 員 清水 潤¹⁾

共同研究者 荒川 晶¹⁾・内尾 直裕¹⁾・平 賢一郎¹⁾・池永 知誓子¹⁾・鷗沼 敦¹⁾・牛久 綾²⁾・
久保田 暁¹⁾・戸田 達史¹⁾

研究要旨

65歳未満の抗 AchR 抗体陽性の胸腺腫非合併重症筋無力症(non-thymomatous myasthenia gravis: NTMG)に対する拡大胸腺摘除術(extended transsternal thymectomy: ETT)の有用性が報告された。しかし高齢発症 NTMG に対する ETT の意義は明らかではない。当施設では、NTMG に対しても、発症年齢に関わらず原則全例で胸腺摘除の方針としてきたが、今回、ETT を施行した高齢発症 NTMG の臨床病理像を包括的に検討した。

高齢発症 NTMG の胸腺摘除術は合併症なく施行され、術後治療とあわせ治療予後は良好であったが、免疫抑制治療に伴う副作用が注意点であった。摘除胸腺の病理学的評価では、CT で胸腺腫を疑われなかった高齢発症 NTMG の一部症例でリンパ濾胞過形成を認めた。リンパ濾胞過形成を認めた症例と認めなかった症例との臨床像に明らかな違いは指摘できなかったが、病態への関与が否定できないものと考えた。高齢 NTMG 胸腺におけるリンパ濾胞の病理学的意義については、正常対照者との比較検討が今後必要である。

研究目的

65歳未満の抗 AchR 抗体陽性の胸腺腫非合併重症筋無力症(non-thymomatous myasthenia gravis: NTMG)に対する拡大胸腺摘除術(extended transsternal thymectomy: ETT)の有用性が MGTX study で報告された。しかし高齢発症 NTMG に対する ETT の意義は明らかではない。当施設では、NTMG に対しても、発症年齢に関わらず原則全例で胸腺摘除の方針としてきたが、今回、ETT を施行した高齢発症 NTMG の臨床病理像を包括的に検討した。

研究方法

1999年5月～2017年6月に重症筋無力症(MG)の診断で当施設へ入院した143例中、発症時65歳以上、抗 AchR 抗体陽性、ETT 施行、胸部 CT で胸腺腫非合併、の全条件を満たした症例の臨床像と治療経過を後方視的に解析した。また、摘除胸腺の病理像については、ホルマリン固定した検体から5～15箇所 of 標本を作成し、HE染色で検討した。

(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)。

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

2). 同 病理部

研究結果

1) 65 歳以上発症 NTMG における ETT 施行例

143 例中, 65 歳以上に発症した MG 症例は 37 例あり, 36 例が抗 AChR 抗体陽性であった。そのうち, 術前の胸部 CT で胸腺腫を疑う前縦隔の腫瘤影を指摘できたのは 12 例, 異常指摘なしは 19 例であった。この 19 例中, ETT を施行したのは 11 例だった。残り 8 例の ETT を施行しなかった理由は, 眼筋型 (4 例), 心合併症による耐術不能 (2 例), 患者希望なし (2 例) だった。

2) 65 歳以上発症 NTMG の ETT 施行 11 例の臨床病理学的特徴

年齢は 73.5 ± 5.2 (65-81) 歳。術前 MGFA 分類は IIa: 7 例, IIb: 2 例, IIIa: 1 例, IIIb: 1 例であった。病理像は全例で肉眼的には脂肪織, 顕微鏡的には退縮胸腺像のみを呈したのが 8 例, 退縮胸腺にリンパ濾胞過形成を認めたのが 3 例であった。MGTX study を参考に所見の grading を行ったが, リンパ濾胞過形成については, 3 例とも grade1 と軽度に留まった。全例で胸腺組織は大半が脂肪に置換されており, 遺残胸腺中, 皮質もごく僅かに残存するのみであった。

摘除群では, 全例で術前術後における AChR 抗体価, QMGscore とも低下を認めた。特に 1 例では術前後で免疫治療を導入しなかったにもかかわらず, 術後に抗 AChR 抗体価の低下, 臨床像の改善を認めた点で重要と考えた。退縮胸腺のみ群とリンパ濾胞群で術前後の臨床像を比較しましたが, 有意差のある所見は認めなかった。

明らかな周術期合併症は全例で認めなかったが, 診断後 $3.0 (\pm 2.7)$ 年の経過観察期間中, 再増悪 (MGFA 分類 I) を 1 例に認め, 免疫抑制治療が導入された 9 例中 5 例に副作用 (感染症 1

例, 精神症状 4 例, 耐糖能異常 2 例) を認めた。

考察

若年発症 NTMG では, 胸腺リンパ濾胞で抗 AChR 抗体の産生がある報告されているが, 本検討では病理学的に 3 例でリンパ濾胞を認め, うち 1 例では ETT 単独で症状改善と抗 AChR 抗体価の低下を認め, 高齢者の胸腺自体に活動性がある可能性を示唆する例が存在した。

結論

高齢発症 NTMG では ETT は安全に施行され, 予後不良例は認めなかった。高齢発症 NTMG の一部症例ではリンパ濾胞過形成を認め, 病態への関与も否定できないと考えた。

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

眼筋型重症筋無力症に対する治療方法の検討

班 員 松尾秀徳¹
共同研究者 成田智子¹、永石彰子¹、清水潤²、村井弘之³、吉良潤一⁴、
川口直樹⁵、清水優子⁶、岩佐和夫⁷、吉川弘明⁸、畑中裕己⁸、
園生雅弘⁸、南尚哉⁹

研究要旨

眼筋型重症筋無力症(OMG)についてのエビデンスが確立した治療方法はない。本研究では、各専門施設にアンケート形式で調査を行い、OMGに対して行われている治療方法について検討した。治療後も症状が残存、もしくは難治例では、ステロイド治療されている割合が低い傾向にあった。また、OMGに対して免疫治療を選択する割合が高い施設では、MGに対するOMGの割合が高い、すなわち、全身型MGの割合が低い傾向がみられた。OMGであっても、症状改善のためには積極的な免疫治療が選択される必要があると考えた。

研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)の約半数は、眼瞼下垂や複視といった症状で発症する。発症後2年以上経過しても全身症状を呈さない群を眼筋型重症筋無力症(ocular MG: OMG)としている。一般的にOMGは軽症との認識が持たれやすいが、複

視や眼瞼下垂はADL、QOLに大きな影響を及ぼす。治療は全身型重症筋無力症(generalized MG: GMG)に準じて行われていることが多く、エビデンスは確立していない。本研究では、OMGに対する治療方法について検討した。

¹NHO 長崎川棚医療センター

²東京大学神経内科

³国際医療福祉大学三田病院

⁴九州大学神経内科

⁵神経内科千葉

⁶東京女子医科大学

⁷金沢大学

⁸帝京大学

⁹NHO 北海道医療センター

研究方法

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として、2015年1月1日から2015年12月31日の間に各施設で診療された

MG および OMG 患者数を調査した。さらに、OMG 患者に対しては、アンケート調査（性別、発症年齢、初発症状、ADL/QOL への影響、経過、治療歴、合併症など）を実施した。各施設で選択されている治療方法や治療効果についても検討を行った。

研究結果

OMG137 例(男 68 : 女 66)、発症年齢は 1~38 歳、AChR 抗体陽性率は 75.9%であった。自然寛解は 8 例(5.8%)であり、治療抵抗性は 11 例(8%)と同程度存在した。症状改善も残存、治療抵抗性を合わせると、全体の 60.6%であった。ChE 阻害薬で治療されたのは 119 例(86.9%)であり、免疫治療は 91 例(66.4%)に実施されていた。治療により無症状となった群では、ステロイド治療された割合が高く(77.2%)、一方、症状改善も残存、治療抵抗性となった群では、むしろステロイド治療された割合は低い(62.5%)結果であり、免疫抑制薬単独で治療された群(10.0%)もみられた。

アンケートの結果、各医療機関で選択される治療方法が異なることが明らかとなった。各施設において、MG における OMG との割合と、OMG に対して免疫治療が行われる割合との間には、有意な相関関係が見られた(RR = 0.55)。すなわち、OMG に対し

て免疫治療される施設では、GMG の割合が低い結果であった。同様に、免疫治療の内容(ステロイド使用歴、ステロイドパルス使用歴、タクロリムス使用歴)と OMG の割合を検討したが、いずれも有意な相関は認めなかった。

考察

OMG において、自然寛解が得られたのはごく少数であり、過半数は何らかの症状が残存している。OMG に対して免疫治療介入する割合が高い施設では、MG における OMG の割合が高い傾向があることから、免疫治療が全身型への移行を抑制している可能性が推測される。一方で、無治療でも OMG として経過する群があり、OMG と GMG の発症年齢や AChR 抗体価の分布の違いなどの臨床的な相違点もあることから、OMG には GMG と異なる病態が存在する可能性は否定できない。

結論

OMG において、症状の改善には免疫治療が有用であることが示唆された。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

重症筋無力症におけるカルシニューリン阻害剤減量についての解析

班 員 横田 隆徳¹⁾

共同研究者 西田陽一郎¹⁾、高橋祐子¹⁾、能勢裕里江¹⁾、石橋 哲¹⁾、三條伸夫¹⁾、織田史子²⁾、小澤由希子²⁾、金井哲也²⁾、鶴沢顕之²⁾、桑原 聡²⁾、野口恵里³⁾、鈴木重明³⁾、鈴木則宏³⁾、小川 崇⁴⁾、横山和正⁴⁾、服部信孝⁴⁾、紺野晋吾⁵⁾、藤岡俊樹⁵⁾、川口直樹⁶⁾、畑中裕己⁷⁾、園生雅弘⁷⁾、金子淳太郎⁸⁾、荻野美恵子^{8,9)}、西山和利⁸⁾、野村 恭一¹⁰⁾

研究要旨

多施設における後ろ向き研究により MG での CNI_s 減量・中止の際の治療関連性増悪出現頻度と関連因子を検討した。一定の症状安定期間後に内服薬の減量を行った 166 症例のうち 132 例 (79.6%) で再燃なく減量できていた。34 例 (20.4%) で再燃を認めたが、今回解析した中ではクリーゼは 1 例もなく、再燃した症例では内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。薬剤別の比較では、タクロリムスが 79.7%、シクロスポリンが 78.8% でそれぞれ再燃なく減量できていた。AChR 抗体陽性 MG でタクロリムスを減量した症例の解析において、胸腺摘除した症例は非摘除症例に比べ再燃率が有意に高かった ($p = 0.013$)。減量・中止による再燃と発症年齢や内服継続 1 年前後の治療期間との相関は明らかでなかった。MGFA postintervention status と若年発症の非胸腺腫症例における胸腺摘除が減量・中止による再燃の予測因子である可能性が示唆され、前向き研究による検証が必要である。

研究背景

全身型重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対するタクロリムス投与の研究では 24 週間以内に 66% の患者で有害事象が発現しており [1]、更に長期間の使用でより多くの、もしくはより重篤な有害事象の発生が懸念されうる。MG 患者におけるカルシニューリン阻害剤 (calcineurin inhibitors, CNI_s) の減量・中止の際に治療関連性増悪の頻度や

重篤な有害事象の有無に関する知見の周知が必要であるが、まとまった知見がこれまでになく、主治医の裁量で CNI_s を漫然と継続あるいは減量している現状がある。

研究目的

多施設における後ろ向き研究により、MG 患者の CNI_s 減量・中止の際の治療関連性増悪出現の頻度と関連因子を検討する。

-
- 1) 東京医科歯科大学 脳神経病態学分野、2) 千葉大学大学院医学研究院 神経内科学、3) 慶應義塾大学医学部 神経内科、4) 順天堂大学医学部 脳神経内科、5) 東邦大学医療センター大橋病院 神経内科、6) 神経内科千葉、7) 帝京大学医学部 神経内科、8) 北里大学医学部 神経内科学、9) 現 国際医療福祉大学 医学部、10) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

研究対象・方法

本研究参加 9 施設において、眼筋型 MG と全身型 MG で、一定の症状安定期間後に内服薬の減量を行った全患者を対象とし、各施設の担当者が以下の項目を診療録にて調査し本学にて集計、および統計解析を行った。薬剤減量における再燃の定義は「CNI 減量開始後 1 年以内の症状増悪」とし、副作用や無効のため中止した患者は集計から除外した。

調査項目：患者背景(発症年齢, 性別, 胸腺腫, 罹病期間, MGFA 分類), 減量時の状況(MGFA postintervention status, 併用プレドニゾロン量, CNI 継続期間), 減量後の再燃の有無。

(倫理面への配慮)東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

研究結果

解析対象となった全 166 症例のうち 132 例(79.6%)で再燃なく減量できていた。34 例(20.4%)で再燃を認めたと、今回解析した例ではクレーゼは 1 例もなく、再燃した症例では内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。薬剤別の比較では、タクロリムスが 79.7%、シクロスポリンが 78.8%でそれぞれ再燃なく減量できていた。

アセチルコリンレセプター (acetylcholine receptor, AChR) 抗体陽性 MG でタクロリムスを減量した症例の Kaplan-Meier 解析において、胸腺摘除した症例は非摘除症例に比べ再燃率が有意に高かったが(26.4% vs 6.8%, Log-rank

(Mantel-Cox) test: $p = 0.013$)、胸腺腫の有無と再燃率の間に関連性はなかった。また、MGFA postintervention status が「薬理的寛解(PR)」で安定していた群では再燃率が低い傾向を認めたが、「軽微症状(MM)」や「改善(I)」との有意差はなかった。CNI 内服期間が 3 年以上の症例は 3 年以内の症例よりも再燃率は高かった(32.0% vs 13.0%, Log-rank (Mantel-Cox) test: $p = 0.027$)。MGFA 分類やプレドニゾロン内服量と再燃率の間には有意な相関関係はなかった。

結 論

CNI を使用していた MG 166 例の約 80% で再燃なく減量・中止が可能であった。減量・中止による再燃に発症年齢や 1 年前後の治療期間との相関は明らかでなかった。減量時の安定度と若年発症の非胸腺腫症例における胸腺摘除が、減量・中止による再燃の予測因子である可能性が示唆され、前向き研究による検証を計画している。

文 献

[1] Zhao, *et al.* Int Immunopharmacol. 2011; 11: 519-524.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

重症筋無力症診療ガイドラインの妥当性と今後の方向性

班 員 村井弘之¹⁾、本村政勝²⁾

研究要旨

2014年に重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診療ガイドラインが改定されてからすでに4年が経過した。ここでは、この間に発行された論文をもとに、このガイドラインの妥当性を検証した。今回は国内外の5つの論文をもとに検証を行った。その結果、ガイドラインに記載されている「ステロイド内服はなるべく少量で」、「病初期に速効性の治療を行う」といった事項については、その有用性が実証されたといえる。非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術については、これまでどおり、早期発症 MG の一部に対して有用なオプションである、という記載でよいと思われる。エクリズマブについては、難治性 MG の次の一手としての記載が望まれる。

研究目的

2014年に重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診療ガイドラインが改定されてからすでに3年半が経過した。この間に国内外で MG の治療法に関する数々の論文が発行された。これらの論文を参照し、MG 診療ガイドライン 2014 の妥当性を検証、今後の方向性を考察する。

研究方法

診療ガイドラインに関係する論文として、以下の5論文を選択した。

- (1) Imai, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 51: 692, 2015
- (2) Imai, et al. Oral corticosteroid dosing regimen and long-term prognosis in generalised myasthenia gravis: a multicentre cross-sectional study in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Epub ahead of print]
- (3) Utsugisawa, et al. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 55: 794, 2017
- (4) Wolfe, et al. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 375: 511, 2016

- (5) Howard, et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Lancet Neurol* [Epub ahead of print]

(倫理面への配慮)

今回の研究では患者の個人情報扱うようなことはなかったため、該当なし。

研究結果

文献(1)では、治療後状態の MM (軽微症状) を達成した群と非達成群のそれぞれが、過去にどのようなステロイド治療を受けてきたのか、レトロスペクティブに解析している。それによると、MM 達成群は非達成群にくらべ、ステロイドの最高用量が少ない、最高用量時に MM を達成した割合が高い、直近1年間のステロイド内服量が少ない、などが示され、ステロイド高用量が予後良好につながっていないこと、ステロイドの good

responder および poor responder が存在することが示唆された。

文献(2)では、ステロイドを投与された全身型 MG を、ステロイド高用量群、中等用量群、低用量群に分けたところ、治療目標である「MM 以上でプレドニゾン 5mg 以下」を早期に高率に達成したのは低用量群であること、高用量群は治療目標達成が遅く、達成率も低いことが示された。

文献(3)では、早期速効性治療を施行した群と非施行群とを比較したところ、施行群の方が上記治療目標を早期に高率に達成することが示された。

文献(4)は、いわゆる MGTX 研究である。ステロイド治療を行った非胸腺腫全身型 MG に対して胸腺摘除を加えた方が QMG スコア、ステロイド内服量とも低下したことを示している。しかし、50 歳以上の症例では有意差はないこと、一重盲検試験（患者は自分が手術を受けたことを知っている）でありながら QMG スコアの両群の差はわずか 2.8 点であることに注意が必要である。

文献(5)では、補体阻害薬であるエクリズマブの難治性 MG に対する効果をみた論文である。二重盲検試験でプラセボ群に対して実薬群の優位性が MG-ADL、QMG、MGC、QOL で認められている。効果は急峻で、しかも長期にわたって持続した。ちなみに、プラセボ群における QMG の低下は 1.6 点であった。

考 察

文献(1)および文献(2)により、ステロイド高用量が予後良好に結びついていないこと、低容量の方が治療目標である「MM

以上でプレドニゾン 5mg 以下」を達成しやすいことが明らかとなり、ガイドラインに記載されている「ステロイド内服はなるべく少量で」という治療戦略が正しいことが証明されたといえる。同様に早期速効性治療の有効性も証明された。また、いわゆる MGTX 研究の結果が発表されてから、非胸腺腫例に対する胸腺摘除が復活するという一種の回帰現象が一部にみとめられていたが、論文を詳細に読み解くとそれが必ずしも理にかなっているわけではないことが明らかとなった。したがって胸腺摘除についても、ガイドラインの記載は変更する必要はない。補体阻害薬エクリズマブについては新しい薬剤としての記載が必要である。

結 論

MG 診療ガイドライン 2014 に記載されている「ステロイド内服はなるべく少量で」、「病初期に速効性の治療を行う」といった事項については、その有用性が実証されたといえる。非胸腺腫 MG に対する胸腺摘除術については、これまでどおり、早期発症 MG の一部に対して有用なオプションである、という記載でよいと思われる。エクリズマブについては、難治性 MG の次の一手としての記載が望まれる。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

抗 PD-1 抗体投与後に発症した筋炎の臨床病理学的検討

班 員 清水潤¹⁾

共同研究者 内尾直裕¹⁾, 平賢一郎¹⁾, 池永知誓子¹⁾, 鷗沼敦¹⁾, 久保田暁¹⁾, 戸田達史¹⁾

研究要旨

近年, 抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬は様々な進行悪性腫瘍の治療において有効性が示されており, その適応範囲が急速に拡大している。一方で, 本剤特有の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の出現が増加しており, その病態の解明が課題となっているが, irAE としての筋炎はまれであり, 臨床病理像の全容は明らかになっていない。今回当施設で筋炎の病理診断を行った抗 PD-1 抗体投与後の筋炎症例 3 例について臨床病理像を検討した。臨床的には, 症例 1 における非対称性の筋力低下と重症筋無力症の合併, 症例 3 における抗 PD-1 抗体投与前から存在した未診断の筋炎が投与後に増悪したと推測される経過が, 筋炎として特徴的であった。また全症例で筋炎特異自己抗体は陰性, 病理学的には症例 1, 2 で肉芽腫性筋炎, 症例 3 で封入体筋炎の病理像を認めたことも特徴的であった。抗 PD-1 抗体は irAE として, 筋炎特異自己抗体陰性の肉芽腫性筋炎を新規発症する可能性と, 治療前から存在する筋炎を増悪させる可能性が示唆された。

研究目的

近年, 抗 programmed cell death-1 (PD-1) 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬は様々な進行悪性腫瘍の治療において有効性が示されており, その適応範囲が急速に拡大している。一方で, 本剤特有の免疫関連有害事象 (immune-related adverse events: irAEs) の出現が増加しており, その病態の解明が課題となっているが, irAE としての筋炎はまれであり, 臨床病理像の全容は明らかになっていない。今回は当施設における筋病理診断例における抗 PD-1 抗体関連 irAE の筋炎の臨床像および筋病理所見を検討し, その特徴を明らかにすることを目的とした。

研究方法

抗 PD-1 抗体投与後に高 CK 血症が出現ないしは増悪し, 当施設にて筋病理診断を行い筋炎と診断した 3 例について臨床病理像を検討した。筋病理所見については, ルーチン筋組織染色, 各種免疫染色を施行し, 光顕検討を行った。また, 免疫治療前の血清を利用し, 抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi2/SRP54 抗体 (dot blot 法), 抗 HMGCR 抗体 (ELISA 法), 抗 TIF1- γ /MDA5 抗体 (免疫沈降法) を測定した。1 例では抗 Titin 抗体 (ELISA 法) を測定した。

(倫理面への配慮)

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

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

(G10072) .

研究結果

<症例 1>: 79 歳女性. 乳癌と肺腺癌 (stage IV) の重複癌と診断. 肺腺癌に対する二次治療として nivolumab 3mg/kg を開始された. 4 コース投与 14 日目 (初回投与 56 日目) に血清 CK 高値 (1638 IU/L) を認め, 投与中止. 両肩の軽度把握痛と四肢近位の軽度筋力低下を認めた. 筋炎特異自己抗体と抗 AChR 抗体, 抗 titin 抗体は陰性. 針筋電図では安静時電位を認めた. 反復刺激試験は異常なし. 上腕二頭筋生検施行し, 肉芽腫性筋炎の所見を認めた. 筋炎に対してステロイド内服開始し, 筋痛と筋力低下は消失した.

<症例 2>: 70 歳男性. 既往歴はバセドウ病. 腎細胞癌と傍大動脈リンパ節腫大に対する治療で pembrolizumab 200mg と axitinib 10mg を開始された. 2 コース投与 2 日目 (初回投与 24 日目) より左眼開眼困難, 左肩筋痛が出現, その 5 日後に血清 CK 高値 (1831 IU/L) を認め, 投与中止. 診察上, 左眼球運動障害・複視, 左眼瞼下垂, 頸部・左上肢近位優位筋力低下を認めた. 抗 AChR 抗体陽性, 筋炎特異自己抗体陰性. 反復刺激試験, 針筋電図では異常を認めなかったが, 三角筋生検で巨細胞を伴う肉芽腫性筋炎の所見を認めたため, 筋炎と重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) の合併と診断した. 免疫グロブリン大量療法後にステロイド内服開始したところ症状消失した.

<症例 3>: 75 歳男性. 既往歴は C 型肝硬変, 2 型糖尿病, うっ血性心不全. 肺扁平上皮癌 (Stage IV) の二次治療として pembrolizumab を開始された. 投与 7 カ月前より四肢筋力低下の自覚はあ

ったが CK 高値は認めなかった. pembrolizumab 初回投与後より, CK 上昇傾向を認めた (投与直前 552 IU/L, 投与 13 日目 891 IU/L, 43 日目に 1054 IU/L). 筋炎特異自己抗体と抗 AChR 抗体は陰性. 診察上は遠位を含むびまん性の四肢筋力低下, 大腿四頭筋の萎縮を認めた. 針筋電図では豊富な安静時電位を認めた. 上腕二頭筋生検では, 封入体筋炎の所見を認めた.

臨床的には, 症例 1 における非対称性の筋力低下と MG の合併, 症例 3 における抗 PD-1 抗体投与前から存在した未診断の筋炎が投与後に増悪したと推測される経過が筋炎としては特徴的であった. また, 症例 1 と 2 は共通して, 血清学的に筋炎特異自己抗体は陰性で, 病理学的に肉芽腫性病変を認めたことも特徴的であった.

考察

PD-1 抗体投与により T 細胞の活性化が起こることは指摘されているが, 肉芽腫性筋炎の病理像はこれまで報告がなく, マクロファージの活性化により肉芽腫性病変が形成されることが示唆された.

結論

抗 PD-1 抗体は irAE として, 筋炎特異自己抗体陰性の肉芽腫性筋炎を新規発症する可能性に加え, 治療前から存在する筋炎を増悪させる可能性がある.

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

LEMS と P/Q 型カルシウムチャンネル抗体測定：保険適応を目指して

分担研究者 本村政勝^{1),2)}

共同研究者 北之園寛子²⁾、吉村 俊祐²⁾、白石 裕一²⁾、辻野 彰²⁾、菊池 強³⁾

研究要旨

LEMS は、その 85-90% に P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル自己抗体 (P/Q 型 VGCC 抗体) が疾患特異的に検出される神経筋接合部かつ自律神経疾患である。今回、P/Q 型 VGCC 抗体測定キットである LEMS キットの基礎的性能と臨床的有用性を検討した。LEMS キットの基礎的検討では、測定内再現性試験 (CV 値 2.1~7.6%)、日差再現性試験 (CV 値 8.3~10.0%)、及び、希釈試験では、正確な抗体価を求めるためには、20~100 pmol/L に入るような最適希釈が必要であった。次に、健常者 50 例の P/Q 型 VGCC 抗体を測定した。その平均値 ± 標準偏差は、 8.0 ± 7.4 pmol/L であった。平均 + 3 SD である 30.2 pmol/L を、正常カットオフ値と設定した。その結果、LEMS の癌ありは 78.6%、癌なしは 68.8%、LEMS 全体では 76% (130/171) で陽性で、MG (97 例)、及び、自己免疫疾患・その他の神経疾患 (73 例) では 1 例以外は全例陰性であった。今回検討した LEMS キットは、LEMS 患者の診断に非常に有用であった。

【研究目的】

Lambert-Eaton 筋無力症候群 (LEMS) は、約 60% に小細胞肺癌 (SCLC) を合併し、SCLC の治療により LEMS 自体も寛解する代表的な傍腫瘍症候群である。一方、その 85-90% に P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル自己抗体 (P/Q-type voltage-gated calcium channel antibodies: P/Q 型 VGCC 抗体) が疾患特異的に検出される神経筋接合部かつ自律神経疾患でもあり、その診断に有用である¹⁾。本研究では、P/Q 型 VGCC 抗体測定用 LEMS キットの性能と臨床的な有用性を検討し、LEMS 患者の保険適応を目指す。

【研究方法】

今回使用した LEMS キット (コスミック

1: 長崎総合科学大学 工学部 工学科

医療工学コース

2: 長崎大学病院 脳神経内科

3: 株式会社コスミックコーポレーション

社) で、P/Q 型 VGCC 抗体を測定した。その測定原理は、¹²⁵I-omega-conotoxin MVIIC 兎小脳 P/Q-VGCC 複合体を用いた放射線免疫沈降測定である。まずは、この LEMS キットの基礎的検討を行った。次に、以前に報告した際の保存血清²⁾、2016 年以降当科へ抗体測定依頼があった検体を用いた。対象は、LEMS 患者 171 例、MG 患者 97 例、筋萎縮性側索硬化症 14 例、ギラン・バレー - 症候群 / 多発性硬化症 9 例、多発筋炎 / 皮膚筋炎 9 例、それ以外の神経疾患患者 37 例、慢性関節リウマチ / 全身性エリテマト - デス 4 例、正常者 50 例の合計 391 例の血清を対象とした。すべての血清は、抗体測定までマイナス 40 度以下で保存された。本研究は、長崎大学医学倫理委員会と長崎総合科学大学倫理委員会の審査・承認を受けた。

【研究結果】

LEMS キットの基礎的検討では、測定内再

現性試験 (CV 値:2.1~7.6%)、日差再現性試験 (CV 値:8.3~10.0%) 及び、希釈試験では、正確な抗体価を求めるためには、20~100 pmol/L に入るような最適希釈が必要であった。次に、健常者 50 例の P/Q 型 VGCC 抗体を測定した。その平均値 ± 標準偏差は、 8.0 ± 7.4 pmol/L であった。平均 + 3 SD である 30.2 pmol/L を、正常カットオフ値と設定した。その結果、LEMS の癌ありは 78.6%、癌なしは 68.8%、LEMS 全体では 76% (130/171) で陽性で、MG などの自己免疫疾患では全員陰性、その他の神経疾患では 1 例以外は全例陰性であった(下図)。

【考察】

LEMS キットは、臨床で汎用されている AChR 「コスミック」II³⁾と比較して、基礎的性能と臨床の有用性ともに、遜色ない結果であった。次に、Oh SJ の提唱する MG LEMS overlap 症候群⁴⁾を、自己抗体の立場で検討した。臨床的に、MG+LEMS であっても、AChR

抗体と P/Q 型 VGCC 抗体の double positive の症例はいなかった。LEMS 患者数は非常に少ないものの、MG と鑑別困難な症例があり、臨床現場で必要性が高いことが示された。本研究班としても、カルシウムチャンネル自己抗体の保険適応を目指すべきである。

【結論】

今回検討したカルシウムチャンネル自己抗体測定用 LEMS キットは、LEMS 患者の診断に非常に有用であった。

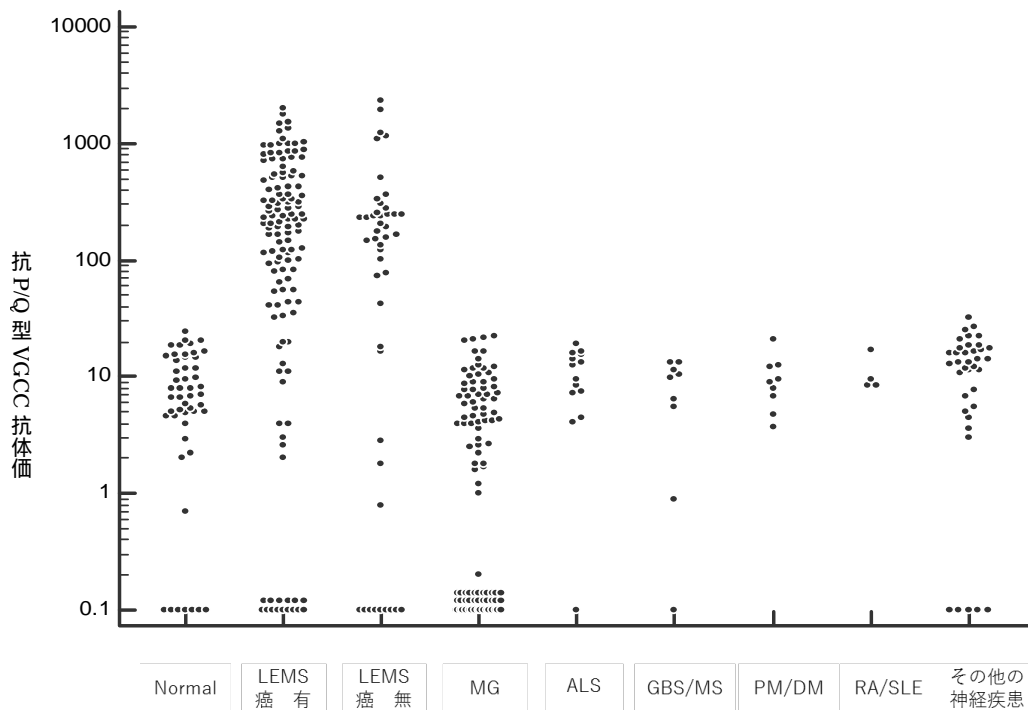
【文献】

- 1 Motomura M, et al. JNNP. 1995; 58: 85-87.
- 2 Nakao YK et al. Neurology 2002; 59: 1773-1775
- 3 太田光熙 et al, ホルモンと臨床 2000; 48:89-93
- 4 Oh SJ: Muscle Nerve 2015;53:20-26

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



Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome (MLOS)

本邦での報告例のまとめ

班 員：松尾秀徳¹⁾

共同研究者：福留隆泰¹⁾、本村政勝²⁾

研究要旨

重症筋無力症 (MG) と Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) の特徴を併せ持つ症例 (MLOS) の報告を医学会中央雑誌で収集した。1972 年から 2014 年までに 14 例の報告があった。MG では経過中に LEMS 型の筋電図所見を認める場合があった。LEMS では全例で悪性腫瘍を合併していた。抗 AChR 抗体は 1984 年以降に、抗 VGCC 抗体は 1994 年以降に測定されていた。両抗体を共に測定した例は 5 例で、免疫学的に MG と LEMS の合併と考えられた例は 1 例のみだった。抗 AChR 抗体が陰性であるにも関わらず MG と診断された例や抗 VGCC 抗体が陰性であるにも関わらず LEMS と診断された例では神経筋接合部生検が診断の根拠になっていた。

研究目的

重症筋無力症 (MG) と Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) の特徴を併せ持つ症例を Myasthenia gravis Lambert-Eaton overlap syndrome (MLOS) とする報告がある。この報告では 39 例中免疫学的に MG と LEMS の合併が証明されたのは 8 例で、抗 AChR 抗体と抗 VGCC 抗体が共に陽性が 7 例、抗 MuSK 抗体と抗 VGCC 抗体が共に陽性が 1 例だった。本研究では本邦における MLOS の症例を収集し、臨床的特徴や免疫学的特徴を検討した。

研究方法

医学中央雑誌で MLOS の症例報告を収集した。MLOS の診断基準はコリンエステラー

ゼ阻害薬投与で症状が改善すること (テンシロンテスト陽性) と高頻度反復刺激で複合筋活動電位振幅が 100% 以上増大する (LEMS 型の筋電図所見) こととした。

(倫理面への配慮)

患者個人の特定可能な氏名、入院番号、イニシャルまたは「呼び名」は記載しない。

研究結果

1972 年から 2014 年までに 14 例の MLOS 例を収集した^{1)・13)}。全例がテンシロンテスト陽性で高頻度反復刺激で CMAP 振幅は 200% 以上に増大していた。男性 9 名、女性 5 名で、平均年齢は男性 58 歳、女性 46 歳だった。MG と最終診断された例は 7 例で男性 3 名、女性 4 名、平均年齢 48 歳だった。LEMS 型の筋電図所見は 3 例が一過性で、2 ヶ月間続いた例が 1 例、4 ヶ月間続いた例が 1 例、11 年間続いた例が 1 例だった。自律神経障害

1) NHO 構長崎川棚医療センター臨床研究部・神経内科
2) 長崎総合科学大学工学部 医療工学コース

は全例で認めなかった。抗 AChR 抗体は 6 例で計測されており、陰性が 1 例だった。陰性例では神経筋接合部生検が診断の根拠になっていた。LEMS と最終診断された例は 6 例で男性 5 名、女性 1 名、平均年齢 60 歳だった。全例で悪性腫瘍を合併しており術後に LEMS 型の筋電図所見が改善した例があった。自律神経障害として口渇や陰萎を認めた。抗 VGCC 抗体が測定されていたのは 1 例のみで、陰性だったが神経筋接合部生検が診断の根拠になっていた。抗 AChR 抗体価は 1984 年以後、抗 VGCC 抗体価は 1994 年以後に測定されており両抗体の測定例は 5 例のみで、ともに陽性で免疫学的に MG と LEMS の合併と考えられたのは 1 例だった。治療は ChE 阻害薬が大半で用いられており、塩酸グアニジンや 3,4-DAP およびステロイドの併用例もあった。診断が MG の例では胸腺摘出術が、LEMS の例では悪性腫瘍の切除術がおこなわれていた。

考察・結論

MG では経過中に LEMS 型の筋電図所見を認める場合があるが、LEMS の合併については自律神経障害の有無や悪性腫瘍の有無に注意が必要である。抗 AChR 抗体と抗 VGCC 抗体を共に測定した例が少なく、MLOS 例での自己抗体の検討は今後の課題と考えられる。自己抗体の有無に関わらず、診断には神経筋接合部生検が有用と考えられた。

健康器具情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

なし

小児後天性中枢神経脱髄症候群の診断基準（案）

班 員 酒井 康成¹、野村 芳子²

共同研究者 日本小児免疫性脳炎研究グループ

石崎 義人¹、實藤 雅文¹、鳥巢 浩幸³、吉良 龍太郎⁴、原 寿郎⁴

大賀 正一¹

研究要旨

我々は 2008~09 年に小児後天性脱髄症候群に対する臨床全国調査を実施し、本邦における多発性硬化症（MS）、Clinically isolated syndrome（CIS）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）および視神経脊髄炎（NMO）の発症頻度と罹患率を報告した[1]。この中で、日本人 MS では ADEM に比べ初発時に視力障害を来した児の割合が高い（52% vs. 11%）ことを明らかにした。また初回脱髄事象時の視力症状は、日本人小児 MS の特徴である可能性が示唆された。本調査期間内に視神経炎（ON）と診断された小児は 11 人であった。ON 罹患児はいずれも初発時に視力障害を来していた。ON 症例の画像的特徴と全国調査後の診断について、縦断的に追跡調査する必要があると考えられた。

研究目的

後天性中枢神経脱髄症候群は、中枢神経系の炎症性脱髄を特徴とする臨床症候群であり、多発性硬化症（MS）、Clinically isolated syndrome（CIS）、急性散在性脳脊髄炎（ADEM）および視神経脊髄炎（NMO）に分類される。我々は 2008~09 年に臨床全国調査を実施し、本邦における小児 ADS の発症頻度と罹患率を明らかにした[1,2]。この中で日本人の小児 MS は、初発時に視力障害を示すことが特徴的であった。日本における小児 MS と視神経炎（ON）の鑑別に有用な診断基準を作成するために、前回調査時に診断された ON 児を再度抽出した。

研究方法

山口らの調査データを再解析した[1]。著者らの利益相反なし。

結果

調査期間内に 11 人の ON 児を同定した。いずれも初発時に視力障害を来しており、調査期間 3 年間での再発はなかった。調査期間中に ON から他の脱髄性疾患に移行した児の割合は不明であった。

1 九州大学小児科

2 野村芳子小児神経学クリニック

3 福岡歯科大学小児科

4 福岡市立こども病院

考察・結論

過去の文献を検索すると、MSに移行した小児 ON 例は 15-36%であった[3]。初発時に視力障害を来しやすい本邦の小児 MS の特徴を考慮すると、上記調査終了後に他の脱髄性疾患に移行した児の実数、神経画像および臨床的特徴を明らかにする必要があると考えられた。

文献

- [1] Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016; 87:2006-2015
- [2] Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sanefuji M, Yamaguchi Y, et al. Clinical study of childhood acute disseminated encephalomyelitis, multiple sclerosis, and acute transverse myelitis in Fukuoka Prefecture, Japan. *Brain Dev*. 2010; 32:454-62.
- [3] Mizota A, Niimura M, Adachi-Usami E. Clinical characteristics of Japanese children with optic neuritis. *Pediatr Neurol*. 2004;31:42-5

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

進行型多発性硬化症における modified Rankin Scale と EDSS を規定する日常生活動作項目について

班 員 松井 真¹⁾

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

研究要旨

再発寛解型の MS 患者 (RRMS) 184 名について解析した結果、EDSS = 4.5 はほぼ modified Rankin Scale (mRS) = 3 に相当することが判明した。その平均 EDSS は 2.17 であり、二次性進行型 MS (SPMS) 患者では 6.0、一次性進行型 MS (PPMS) では 5.36 と明らかに後二者での EDSS が高かった。そこで、進行型 MS (PPMS+SPMS) ではどのような生活要素が障害度を上げるのか、Barthel index (BI) の下位項目と EDSS および自覚的な障害度を反映する mRS との関係解析をすることで明らかにすることを試みた。その結果、EDSS および mRS 共に、車椅子移乗、平地歩行、階段昇降という下肢機能に関連した要素と強く相関していた。即ち、EDSS による障害度はもとより、mRS が反映する日常生活の不自由度は、下肢機能に依存していることが判明した。したがって、積極的なりハビリテーションの導入に加え、補助具の作製と利用、さらには自宅改修などの生活環境の整備が、QOL の改善に結びつく可能性が示唆された。

研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者における重症度は、通常 EDSS (expanded disability status scale) を用いて評価される。しかし、EDSS は必ずしも日常生活動作 (ADL) を反映するものではなく、ADL を主体に評価する mRS (modified Rankin scale) や BI (Barthel index) スコアを用いることにより、より具体的な障害について評価することができる可能性がある。われわれは平成 28 年度に、再発寛解型 MS (RRMS) について、EDSS、mRS、および BI スコアの関係を解析し、EDSS = 4.5 は、mRS = 3 に相当することを明らかにした。今回、ADL がより障害されている可能性のある進行性型 MS (SPMS および PPMS) 患者について、EDSS や mRS における障害度増大に關与する具体的な ADL を明らかにする目的で、BI の下位項目との関係を解析した。

研究方法

2016 年 9 月もしくは 10 月のひと月間に、班員所属の医療施設に通院もしくは入院した 20 歳 - 70 歳の多発性硬化症の患者のうち、連結可能匿名化で 年齢、性別、病型 (RRMS, SPMS, PPMS)、罹病期間、病期 (急性増悪期、回復期、慢性期)、重症度分類 (EDSS・mRS・BI) の各情報を提供することに同意した者を対象とし、連結不可能な上記のデータを USB に納め、郵便書留等の方法で回収した。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化により収集された限られた臨床情報を、連結不可能化されたデータとして提供を受ける研究として、金沢医科大学倫理委員会の承認を受け、この中央事務局の倫理審査のみで研究遂行が可能と判断された班員施設に限定して実施された。

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

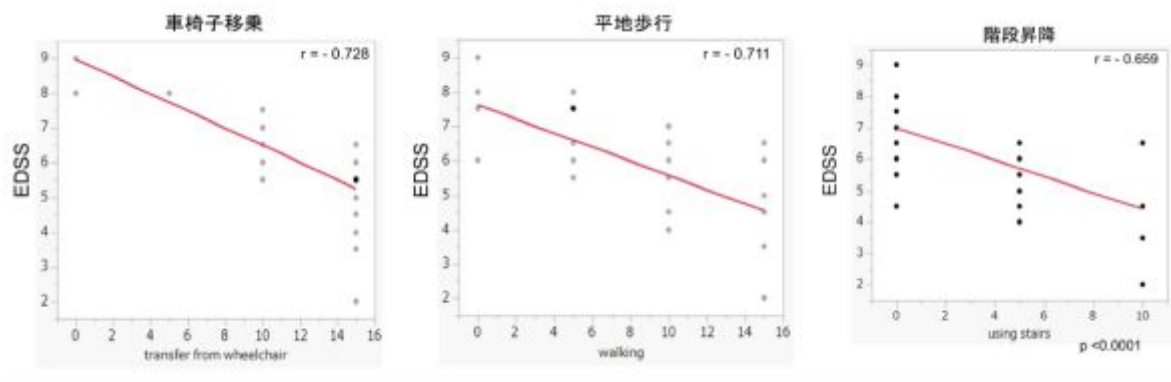


図 1 : EDSSとBI下位項目の相関

研究結果

SPMS患者は女性13名、男性15名、平均年齢50.6歳、罹病期間は16.0年で、EDSS, mRS, BIの平均スコアは、6.02, 3.29, 74.6であった。また、PPMS患者は女性4名、男性3名、平均年齢46.7歳、平均罹病期間は14.4で、各障害度スケールの平均スコアは、5.36, 3.14, 80.0であった。これらの項目のいずれも、SPMSとPPMS間で統計学的な有意差は認められなかった。このため両者を一括し、進行型MS（計35名）としてBI下位項目との関連を検討した。

その結果、EDSSおよびmRSと強い相関を示した項目は共通しており、車椅子への移乗（ $r = -0.728$, $r = -0.793$ ）、平地の歩行（ $r = -0.771$, $r = -0.827$ ）、階段昇降（ $r = -0.659$, $r = -0.881$ ）の3項目であった（図1）。

考察と結論

進行型MS患者（SPMSおよびPPMS）において、EDSSやmRSを規定するBIの下位項目は、主に下肢機能と関連していた。EDSSが主と

して歩行機能に重点をおいた障害度スケールであることは以前から知られているが、mRSで評価される日常生活のなかでの不自由さも、排便・排尿困難などの要素よりも、下肢機能に依存する移動の要因が大きな比重を占めることが判明した。したがって、患者の日常行動を最も不都合にしている下肢機能のリハビリテーションによる改善や、積極的に補助具を作製し使用すること、さらには手すりの設置や段差の解消等の自宅改修による生活環境の整備が、良好なQuality of Lifeを保つためには重要な課題であると考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

フィンゴリモドによる BAFF 誘導機構の研究

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

研究要旨

われわれは、フィンゴリモドが多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)患者において血中の B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)濃度を上昇させることでtransitional B細胞を増加させることを報告した。本研究ではフィンゴリモドによる血中BAFF上昇のメカニズムを検討した。健常者の静脈血より分離した免疫細胞からのBAFF産生に対するフィンゴリモドの作用を検討した。単球におけるBAFF発現を健常者,無治療MS患者,フィンゴリモド服用MS患者,interferon (IFN)β治療MS患者で比較した。さらにフィンゴリモド服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数の相関を検討した。その結果、フィンゴリモドは単球,好中球,B細胞からのBAFF産生に直接影響を及ぼさなかった。また、IFNβ治療MS患者の単球でBAFF発現が著明に上昇していた一方、フィンゴリモド服用MS患者の単球ではBAFF発現の上昇は見られなかった。フィンゴリモド服用MS患者では血中BAFF濃度とB細胞数との間に正の相関が見られた。以上の結果から、フィンゴリモドは免疫細胞からのBAFF産生を直接増強させないこと、フィンゴリモド服用MS患者血中BAFF上昇の起源は単球ではないこと、そのメカニズムはIFNβ治療とは異なること、またB細胞数が減少することで血中BAFFが余剰となる訳ではないことが明らかとなった。

研究目的

われわれは、フィンゴリモドが多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)患者において血中の B cell activating factor of tumor necrosis factor family (BAFF)濃度を上昇させることでtransitional B細胞を増加させることを報告したが、そのメカニズムは不明である。本研究ではフィンゴリモドが血中BAFFを上昇させる機序を検討した。

研究方法

5名の健常者の静脈血から単球,好中球を分離し,フィンゴリモドリン酸で24時間培養後,IFNβ刺激に対するBAFF産生を解析した。また,末梢血単核細胞をフィンゴリモドリン酸で24時間培養後,phorbol myristate acetateと

ionomycinで刺激し,B細胞,T細胞からのBAFF産生をフローサイトメーターで解析した。6名の健常者,5名の無治療MS患者,8名のフィンゴリモド服用MS患者,4名のIFNβ治療MS患者の静脈血から単球を分離し,BAFF発現を解析した。さらに,22名のフィンゴリモド服用MS患者において,血中BAFF濃度とB細胞数の相関を解析した。

(倫理面への配慮)

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

研究結果

フィンゴリモドは単球,好中球のBAFF発現を変化させず,またIFNβによるBAFF誘導に

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

も影響を及ぼさなかった。同様にフィンゴリモドはB細胞からのBAFF産生にも影響を及ぼさなかった。本検討ではT細胞からのBAFF産生は検出できなかった。IFN β 治療MS患者の単球はBAFF発現が著明に上昇していたが、フィンゴリモド服用MS患者単球におけるBAFF発現は健常者、無治療MS患者と同等レベルであった。フィンゴリモド服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数との間に正の相関が見られた。

考 察

フィンゴリモドが免疫細胞に及ぼす影響は細胞群によって異なり、T細胞やNK細胞においてはCC chemokine receptor (CCR)7陽性細胞を優先的にリンパ組織に閉じ込め、血中ではCCR7陰性細胞の比率が上昇する。フィンゴリモド服用MS患者では血中のtransitional B細胞の比率が上昇するが、われわれの過去の検討ではそのメカニズムはB細胞亜分画間のCCR7発現量の差によっては説明が出来なかった。その後の解析で、フィンゴリモド服用MS患者で血中BAFF濃度が上昇しており、その濃度とtransitional B細胞数との間に正の相関が見られることなどから、フィンゴリモドは血中にBAFFを誘導することでtransitional B細胞を増加させると考えられた。

フィンゴリモド服用MS患者の血中BAFF濃度上昇のメカニズムとしてフィンゴリモドが直接BAFF産生を増強する、フィンゴリモドがI型インターフェロン誘導を介してBAFF産生を増強する、BAFFを消費しているB細胞数が減少することで、BAFFが余剰となること、血中B細胞の減少に対するフィードバックとしてBAFF産生が上昇する可能性が考えら

れる。本研究の結果から、フィンゴリモドは免疫細胞からのBAFF産生を直接増強させないこと、フィンゴリモド服用MS患者血中BAFF上昇の起源は単球ではないこと、そのメカニズムはIFN β 治療とは異なることが明らかとなった。またフィンゴリモド服用MS患者において血中BAFF濃度とB細胞数が正の相関を示したことから、フィンゴリモドによりB細胞数が減少することで血中BAFFが余剰となる訳ではないことが示唆された。これらの結果からはの可能性が最も考えやすく、これは抗CD20抗体によるB細胞除去治療後に血中のBAFF濃度が増加することや μ MTマウスで血中のBAFFが高値であることなどの現象と一致する。しかし、そのメカニズムやBAFF産生増強に関与している細胞は同定できていない。また、本研究では非骨髄系細胞からのBAFFやI型IFN産生は検討できておらず、上記①～の可能性も完全には否定できていない。

結 論

フィンゴリモド服用MS患者における血中BAFF上昇のメカニズムとして、免疫細胞への直接作用、I型IFN産生誘導、B細胞数の減少によるBAFFの余剰は考えづらく、フィンゴリモドによるB細胞数減少に対するフィードバックとしてBAFF産生が亢進している可能性が考えられた。

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

フィンゴリモド投与中の多発性硬化症患者の末梢血リンパ球サブセットの検討

班 員 野村 恭一¹⁾
共同研究者 久保田 昭洋¹⁾, 橋本 ばく¹⁾, 山鹿 哲郎¹⁾, 杉本 恒平¹⁾,
古谷 真由美¹⁾, 田中 覚¹⁾, 宮内 敦生¹⁾, 石塚 慶太¹⁾,
鈴木 理人¹⁾, 齋藤 あかね¹⁾, 原 渉¹⁾, 成川 真也¹⁾,
田島 孝士¹⁾, 伊崎 祥子¹⁾, 吉田 典史¹⁾, 王子 聡¹⁾,
傳法 倫久¹⁾, 深浦 彦彰¹⁾

研究要旨

今回われわれは、多発性硬化症（MS）患者においてフィンゴリモド治療介入による免疫動態の変化を検討するために、末梢血リンパ球サブセットを測定した。当科にて以前から検討している CD4 陽性 T リンパ球サブセットと B リンパ球サブセットを同時測定した。

結果は治療前 MS 患者群と比較してフィンゴリモド内服群では、Naive CD4, Th2, Th17, Tfh, Central Memory CD4, NaiveB, Memory B において有意に低下していた。一方、Effector CD4 のみ有意に増加していた。

以前からフィンゴリモド内服により central memory T, Th17 の減少はいわれていたが、それ以外のサブセットも変化をきたすことが判明した。

研究目的

フィンゴリモドは、S1P 受容体のアンタゴニストであり、リンパ球のリンパ節からの末梢血への流出を阻害する。本邦では多発性硬化症においてフィンゴリモドが再発予防薬として認可されている。フィンゴリモド内服における末梢血中のリンパ球サブセットの変動については報告があり、naive T, central memory T, Th17 の減少がいわれている¹⁾。当科では以前より T/B リンパ球サブセットを網羅的に検討している。そこで今回我々は、多発性硬化症（MS）患者においてフィンゴリモド治療介入による免疫動態への影響について末梢血中リンパ球サブセットから検討する。

研究方法

対象は、当科に通院中の多発性硬化症患者においてフィンゴリモドを内服し 6 か月以上経過している 11 例とした(女 9 人:男 2 人,年齢 26-60 歳,全例寛解期)。方法は、通常の採血方法にて採取した静脈血約 2ml を用い、溶血剤にて赤血球を除去後、当科所有の FACS CANTO (BD 社)を用い、フローサイトメトリー法にて末梢血リンパ球サブセットを検討した。検討項目は、CD4 陽性 T 細胞サブセットとして、Naive CD4, Effector CD4, Th1, Th2, Th17, Tfh (Follicular helper T), Treg, Effector Memory CD4, Central Memory CD4 を、B 細胞サブセットとして、Transitional B, Naive B, Memory B, Plasmablast を測定した。対照として、治療前の多発性硬化症患者 13 例のサブセットを

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

設定，統計学的に検討した。

研究結果

治療前と比較してフィンゴリモド内服群では，Naive CD4，Th2，Th17，Tfh，Central Memory CD4，Naive B，Memory B において有意に低下していた ($p < 0.001$ ， < 0.001 ， 0.01 ， < 0.001 ， < 0.001 ， < 0.001 ， < 0.001)。一方，Effector CD4 のみ有意に増加していた ($p < 0.001$)。

考察

Naive CD4，Central memory CD4，Th17 の減少については，同様の報告が散見され同様の結果をしめした¹⁾。一方で，Effector CD4，Effector Memory CD4，Th1 が有意な減少をきたしていなかったことは，免疫抑制による副作用としての易感感染性を防ぐ可能性が考えられた。

Th2 は主に好酸球などを刺激し，アレルギー反応を制御しているといわれている。人での報告はないが，Sawicha ら²⁾は動物実験モデルにてフィンゴリモド投与により Th2 関連の喘息症状の抑制効果が確認されたと報告した。この結果は今回の結果を反映していると思われた。

Tfh (濾胞性ヘルパーT細胞) は，リンパ節の病理にて濾胞中心に存在する CD4 と CXCR5 を発現するヘルパーT細胞として定義された³⁾。B細胞と結合し memory B細胞の活性化や B細胞の形質細胞への分化を促す。今回 Tfh の減少は B細胞の分化・活性化を抑制する可能性が示唆された。実際に Bリンパ球サブセットの naive B，memory B が有意に減少していた。Tfh と Memory B細胞サブセットの関係を検討したところ有意に相関を認めた ($r = 0.62$ ， $p = 0.04$)。フィンゴリモドによる B細胞上の S1P 受容体の直接阻害作用もあると思われるが，Tfh による B細胞の抑制作用もあることが Bリンパ球の減少に寄与していることが想定された。

結論

多発性硬化症患者におけるフィンゴリモド内服

は，各末梢血 CD4 陽性細胞サブセットさらに B細胞サブセットにまで影響を与えていることが判明した

文献

- 1) M. Mehling et al. Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. Neurology 2010
- 2) Sawicha et al. Inhibition of Th1- and Th2-mediated airway inflammation by the sphingosine 1-phosphate receptor agonist FTY720. J Immunol. 2003
- 3) Breitfeld D et al. Follicular B helper T cells express CXC chemokine receptor 5, localize to B cell follicles, and support immunoglobulin production. J Exp Med. 2000.

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

多発性硬化症患者における Fingolimod 切り替え時の問題点 —中止後に再発した 10 例の経験から—

研究協力者 深澤 俊行¹⁾

共同研究者 佐藤 和則¹⁾、山田 萌美¹⁾、川島 淳¹⁾、東 琢哉²⁾、宮崎 雄生³⁾、新野 正明³⁾

研究要旨

今回われわれは、DMF 導入を目的として FTY を中止した 19 例を対象として、FTY 中止後再発の画像所見も含めた臨床的特徴、再発リスク因子について検討した。FTY 中止後 10 例(52.6%)に臨床的再発を認め、3 例(15.7%)に TDL の出現を認めた。再発群では FTY 中止時 TLC が有意に低く、TLC<600ml において再発リスクが高い可能性が示唆された。また、再発群では FTY 中止 4 週間後の TLC 変化率が有意に高かった。今後、FTY 中止後再発リスク因子のさらなる検討に加え、再発時の治療法、DMF へ切り替える場合の DMF 開始条件、長期予後などを明らかにするため多数例による長期間での検討を要する。

研究目的

多発性硬化症 (MS) に対する Disease modifying drug (DMD) として 2017 年 2 月に Dimethyl fumarate (DMF) が本邦にて使用可能となって以降、既存 DMD からの切り替え例が増加しているが、なかでも Fingolimod (FTY) からの切り替え例において、FTY 中止後に疾患活動性の顕著な亢進を認める例が相次いでいる。当院にて DMF への切り替えを目的として FTY を中止した 19 例のうち 10 例で疾患活動性亢進が確認された。当院において FTY 中止後に再発した 10 例の MS 患者の臨床経過から、FTY 中止後の疾患活動性亢進における画像所見も含めた臨床的特徴、再発リスク因子について明らかにすることを目的とした。

研究方法

対象: 2017 年 2 月から同年 5 月末までの間に当院にて DMF 導入を目的として FTY を中止した MS 患者 19 例(女性: 男性 = 14

- 1) さっぽろ神経内科病院
- 2) さっぽろ神経内科クリニック
- 3) 国立病院機構北海道医療センター臨床研究部

例: 5 例, 再発緩解型: 二次進行型 = 12 例: 7 例)

当該患者における再発の有無も含めた臨床経過、脳 MRI 所見、FTY 中止時および中止後の末梢血リンパ球数に関するデータを収集、解析した。なお、DMF 開始にあたっては FTY 中止後 4 週間経過かつ末梢血リンパ球数 900/uL を条件とした。また、脳 MRI は必要時および臨床的再発の有無にかかわらず 1~3 ヶ月毎に施行した。再発群と非再発群間における各パラメーターについて、 χ^2 乗検定、Mann-Whitney U 検定により統計学的検討を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

研究結果

FTY を中止した 19 例のうち 10 例 (52.6%) で臨床的または MRI 上の再発を認め、そのうち 3 例 (15.7%) に MRI 上複数の tumefactive demyelinating lesion (TDL) の出現を認めた。FTY 中止後再発までの期間: 平均値 72.3 日、中央値 69.5 日 (16~141 日)。FTY 中止後、DMF 開始までの期間は、再発群: 平均 7.4 週間、非再発群: 6.5 週間であった。

再発例にステロイド大量療法を施行した

が、ステロイド投与後も MRI 所見の増悪や一時的な改善後に再度多発病変の出現を認めるなど疾患活動性の遷延し、MRI 所見の改善までに複数回のステロイド大量投与を要する例が複数みられた。MRI における高度の画像変化に比較し、自覚症状や明確な神経学的変化を伴わない例もみられた。

再発群、非再発群の 2 群間で、年齢、性別、病型、FTY 開始前年間再発率、EDSS、FTY 投与期間、FTY 中止 1 か月後の末梢血リンパ球数、FTY 中止後 DMF 開始までの期間には有意差を認めなかった。FTY 中止時末梢血リンパ球数、FTY 中止後リンパ球数増加率 (FTY 中止後 1 カ月間のリンパ球数増加/FTY 中止時リンパ球数) では、再発群で FTY 中止時リンパ球数が有意に低く ($p=0.0002$)、FTY 中止後リンパ球数増加率が有意に高かった ($p=0.0019$)。

考察

今回の検討では、FTY 中止時の TLC が 600/ml 未満、FTY 中止 4 週間後の TLC 変化率が高い患者において再発リスクが高い可能性が示唆された。再発リスクを低減するため、FTY から DMF への切り替える際の wash out 期間の設定の是非や DMF 開始条件についての詳細な検討が必要と考えられる。FTY 中止後再発例において TDL 発現が高頻度に認められ、病態への FTY の関与が示唆されたが、TDL 発現のリスク因子については、症例数が少なく統計学的検討は困難であった。また、今回の再発例におい

ては、高度の画像所見を呈しても無症候もしくは神経学的局所徴候を伴わない、非特異的症状のみを呈した例もみられ、FTY 中止後の疾患活動性評価には臨床症状のみでは十分とは言えず、定期的な MRI によるフォローアップが必須と考えられた。

結論

FTY 中止後に高頻度に疾患活動性亢進が認められ、なかでも多発増強病変や TDL を呈する例が 3 例確認され、FTY 中止との因果関係が推測された。FTY 中止後の疾患活動性亢進の評価には臨床症状のみでは十分ではなく、定期的な MRI 検査が有用であった。FTY 中止時 TLC が低く、中止 4 週間後 TLC 変化率が大きい例で再発リスクが高い可能性があると考えられた。今後、FTY 中止後再発リスク因子のさらなる検討に加え、再発時の治療法、DMF へ切り替える場合の DMF 開始条件、長期予後などを明らかにするため多数例による長期間での検討を要する。

文献

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

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

ジメチルフマル酸治療 270 例の効果と安全性の評価：フィンゴリモド等前治療後に治療空白期無く開始

演者・共同演者：

齋田孝彦^{1,2,3}、郝琦(Hao Qi)^{1,2,3}、山内三智子^{1,3} 齋田恭子^{1,2}

演者・共同演者の所属：

関西多発性硬化症センター¹、入野医院²、京都神経内科クリニック³

【目的】

ジメチルフマル酸(DMF)治療の開始時に Natalizumab(NAT)や Fingolimod(FIN)等が前治療である場合には、数か月間の治療空白期(wash-out period)を挿入し、進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leucoencephalopathy:PML)発症が無いことやリンパ球数減少が回復したことを確認することが一般的である。新薬の効果と安全性を評価する治験においては他剤治療との間に治療空白期を置くことで、より明快な結論を得ることが可能となり、空白期設定の有用性は明瞭であるが、日常臨床ではその有用性は明らかではない。

我々は DMF 国内治験中や NAT 国内治験や市販後に、そうした治療空白期を置くことで治療開始前や治療開始後の早期に疾患活動性亢進を誘発したと思われる例を多数経験し、治療空白期の設定は効果より弊害がより多いと判断した。文献や報告でも、治療空白期なしでの使用で重度の再発が生じた考えられる症例が報告されている。

また、欧米での DMF 市販後の報告では、不快な初期の腹部症状や紅潮などの副作用症状、MS 再発などのため、比較的短期間で治療脱落例が 10 ~ 20 % と報告されている。

本研究では(1)前治療がある場合、治療空白期間は置かず DMF 治療を開始し、実臨床使用における効果と安全性を評価する。(2)副作用発現を軽減し治療中止例を最小限にするため、添付文書の服用方法を改訂し、初期の用量漸増を緩徐にし、懇切な事前指導と電話ホットラインでの治療中の相談を実施し、その有効性を評価する。

【対象】

2017 年 2 月~10 月の間に DMF 治療開始を登録した再発型 MS 270 例を対象と

し、メーカーによる市販後の全例調査と並行して、より詳細なデータ収集を実施し、その中間解析を実施した。対象の発症年齢、罹病期間、障害度などは平均的 MSであることを示している。(表1)

直前治療は FIN 211 例(FIN 群)、NAT 25 例(NAT 群)、前治療無し(初回治療群) 27 例、インターフェロン 7 例(IFN 群)であった。

前治療からの変更理由は、FIN からの大半は抗 JCV 抗体陽性で長期治療が継続されており PML リスクが有る、あるいは間もなくリスクが始まると判断されたためであり、一部は妊娠希望、肝機能障害、あるいはそれらの重複であった。NAT 治療からの変更理由は、全例が抗 JCV 抗体インデックス高値で治療期間が長期であり、PML リスク回避目的であった。IFN からの変更理由は一定の MS 活動性の継続があるので、より有効な治療を期待したものだ。

前治療中 1 年間の疾患活動性は、FIN 群の DMF 治療開始前 1 年間の「MS 活動性」は非常に低く、大半の例で再発は長期に無く安定していた。NAT 群では全例で活動性が 0 であった。(表 2)

【方法】

全例 2 週毎の臨床観察を行い、全期間、3 月毎と「臨床再発」時に脳を含む MRI 評価を実施した。臨床再発は無いが脳 MRI にて新病巣出現、病巣の拡大、造影病巣の出現を見た時は「MRI 活動性」ありと判定した。臨床再発か MRI 新病巣、拡大病巣、造影病巣のいずれかが出現した場合は「MS 活動性」ありと判定した。

治療開始には治療空白期を置かず服薬を開始。1 日に 1 週目 120mg 1 回、2 週目 120mg 2 回、3 週目 120, 240mg 各 1 回、4 週目以後 240mg 2 回と漸増した。食中後半から終了直前に服用することを指導した。

服用法、副作用、副作用への対応法等を文書にして渡し、口頭でも懇切に事前説明した。開始後の疑問や再発症状発現時の連絡などに電話で対応し、症状と必要に応じてアスピリン、モンテルカスト等を使用した。

【結果】

前治療中 1 年間、DMF 治療中の再発回数、年間再発率、MS 活動性回数、MS 活動性年間再発率、DMF 治療日数を表 3 に提示した。(表 3) 初回治療群では初期に、FIN, NAT 群では開始 2-4 月後に「MS 活動性」出現が多く、FIN 群には起立不能の重度再発(脳 MRI 造影病巣 14~22 個) 3 例を含む。

FIN 治療終了時減少していた末梢血リンパ球は、DMF 開始約 3 月で 800~2000 mm³に戻った後、4~12 月後に 500~1500 レベルまで再低下する例がある。

270 例中の DMF 中止 41 例(14%)の理由は「MS 活動性」25(9%)、経済理由 6(2%)、副作用による中止 5 例(紅潮 4、腹痛 1)(2%)、妊娠 3(1%)等だった。

【結論】

DMF を FIN, NAT 治療後に治療空白期無しで開始し、年間再発率は各群 0.22、

0.18 と治療空白期を挿入した DMF 国内治験中(6 月間)の再発率 0.6 や市販後に治療空白期を置いた場合の他の報告と比べ低い再発率を維持できた。

ただ、本研究では、前治療が FIN の場合、直前の 1 年間の年間再発率 0.036 に比べて 6 倍に増加しており、前治療 NAT 群では 0 であった。治療空白期を置かなかったにも関わらず、DMF への切り替え後の早期に一定の活動性が出現したことは、FIN, NAT に比べ再発抑制効果が劣ると考えられた。臨床再発があったため全体の 9 % が DMF 治療を中止し他の治療へ変更している。

また 3 例で治療開始 2 - 3 月後に重度再発、障害進行を認め、高い効果の前治療からの移行時は特別の注意が必要である。

本研究では副作用による治療中断は 2 % と低く、欧米で 5~20% と報告されているのに比べ、本改訂導入法の有効性が示された。

表 1

Baseline Characteristics	
Female/Male	2.4/1
年齢	43.4(11-80) 歳
発症年齢	31.7(2-73)歳
罹病期間	11.7(2-41)年
EDSS	2.1 (0-8)

表 2

前治療群別 DMF治療開始前1年間の年間再発率		
前治療	総人数	前年年間再発率
Fingolimod	211	0.038
Natalizumab	25	0
Interferons	7	0.86
なし	27	0.80
total	270	0.13

表 3

DMF治療前・後の臨床再発/MRI活動性/MS活動性

前治療/ 人数	DMF開始前 1年間		DMF治療中				DMF 治療日数
	再発 回数	年間 再発率	再発 回数	年間 再発率	MS活動性 回数	MS活動性 年間発現率	
FIN 211	8	0.036	29	0.22	59	0.45	228 (38-324)
NAT 25	0	0	3	0.18	11	0.64	249 (91-324)
IFN 7	6	0.86	3	0.47	7	1.1	336 (20-1091)
無し 25	20	1.1	3	0.10	9	0.3	431 (112-1343)
総計 268	34	0.13	38	0.21	86	0.47	251 (20-1343)

FIN: fingolimod

NAT: natalizumab

IFN: interferon β

表 4

DMF治療Adverse Events 発現頻度

副作用発現総数	129人(47.8%)
皮膚症状	100人(37%)
腹部症状	54人(20%)
皮膚・腹部症状	25人(9.3%)
喉頭浮腫	1人(0.4%)

重度(服薬中止)	5人(1.9%)
中度(薬を使用)	18人(6.7%)
軽度(薬対応なし)	62人(23.0%)

表 5

DMF 治療中止 41 例の理由

理由	人数
再発	25
進行	2
副作用	5 (紅潮 4、GI 1)
2週毎通院困難	5
妊娠・妊娠希望	3
経済的理由	1
合計	41

服薬中止時期(平均): 171 (20-1091)日

「多発性硬化症の医療費分析 平成 29 年度報告」

班員 荻野美恵子¹⁾

研究要旨

希少疾患の治療動向を調べるには多施設のデータ解析が必要となるが、その方法の一つとして、レセプトデータ等のビッグデータを用いる方法がある。JAMDAC レセプトデータは雇用保険のデータベースであり、健常者も含まれる点が特徴的である。本データを用いると、データ内の有病率が算出できる。今回このデータベースを用いて、2011 年から 15 年間で有病率が上昇していることが確認できた。治療動向については Fingolimod がコンスタントに増加し 2014 年から Natalizumab の処方が始まっていた。多発性硬化症の月平均医療費も 2014 年までは 109,816 円であったが、2016 年では 124,337 円と上昇していた。しかし、その希少性より、疾患単位で見ると他の難病に比較して少額の負担となっていた。

研究目的

多発性硬化症の治療実態をビッグデータを用いて把握する。

研究方法

JAMDAC レセプトデータ(2005 年から 2014 年の約 2 億人の雇用保険データおよび 2005 年から 2016 年)を用いて多発性硬化症患者を絞り込み、治療内容、治療コストなどにつき解析を行った。また、対象時期の異なるデータを用いて経時的経過を評価した。

(倫理面への配慮)本研究は「既に作成されている匿名加工情報」該当し、要配慮個人情報にはあらず、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針の適応外である。

研究結果

あらかじめ規定した定義に従い、494 名および 713 名の多発性硬化症患者を同定した。

有病率は 2011 年の 0.015% から 2015 年 0.019% と増加していることが確認できた。平均年齢も 42.8 才から 43.7 才と上昇していたが、JAMDAC データは雇用保険者のデータのため高齢者を含む割合が少く日本の年齢構成の変化を加味すると有意ではなかった。

DMT の処方状況を医療機関のベッド数別に年次推移をみると、2014 年から診療所または 300~499 床の病院で Natalizumab の処方が始まり、2015 年になると 500 床以上の病院でも使用されるようになっていく。

Fingolimod の使用割合はコンスタント増加傾向にあるが、診療所での割合は減少し、Tacrolimus が増加している。逆に大病院では

Fingolimod の用割合が増加傾向にある。

Interferon は 2011 年より減少してきているが、それ以降は減少の幅は小さくなっている。Cyclophosphamide の使用はほとんど見られなくなっている。Azathioprine の使用割合は少ないものの一定数は変化なく存在している。Prednisolone の使用割合も 20~30% でみられ、特に中規模病院でシェアが多い傾向にある。

多発性硬化症患者一人当たり月平均医療費は 2014 年までのデータベースでは 109,816 円であったが、2016 年までのデータベースでは 124,337 円となっており、神経難病の医療費は膠原病と比較しても、ここ最近では高額化していることがわかる。しかし、患者数が少ないことより、疾患単位で見ると他の難病に比較して少額の負担となっている。

今回のデータベースは雇用保険のデータベースであり、高齢者の割合が少ないため、年齢分析などについては解釈に配慮する必要がある。また、二つの時期のデータベースを比較すると抽出できた患者数が増加しているが、全患者数に比較すると多くはないこと、全国からのデータとはいえ、このデータベースに参加している施設からのデータであり、年次で参加施設が変動している可能性もあること、などの影響がありえる。

結論

2011 年から 2015 年でコンスタントに MS 有病率が増加していた。DMT の処方パターンは医療機関規模別で異なるものの、より高額な薬品のシェアが増加していることが確認できた。多発性硬化症を含む神経難病の 1 人当たりの医療費は膠原病と比較して増加していることが確認できた。

¹⁾ 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター

文献

Ogino M, Kawachi I, Otake K, Ohta H, Otsuka Y, Iwasaki K, Hiroi S. Current treatment status and medical cost for multiple sclerosis based on analysis of a Japanese claims database. Clin Exp Neuroimmunol. 2016 May;7(2):158-167. Epub 2016 Mar 23.

荻野 美恵子 . 英国における保健医療制度 英国国営医療技術評価機構(NICE) . 呼吸器内科 31;376-380:2017

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

謝辞

レセプトデータを用いた研究は武田薬品工業株式会社メディカルアフェアーズ部の協力で行った。本研究の一部は Clinical and Experimental Neuroimmunology に報告した。

Table 1. Identification Methodology of MS Patients

	Number of people	%	Female %
With definitive MS diagnosis	577	100%	62%
With NMO diagnosis	47	8%	79%
Without NMO diagnosis	530	92%	61%
① With hospitalization claims with MS diagnosis	202	35%	54%
② With outpatient claims with MS diagnosis plus DMT other than ①	129	22%	67%
③ With outpatient claims with MS definitive diagnosis and initially diagnosed prior to observation period other than ① and ②	163	28%	69%
④ 3 or more outpatient claims with MS diagnosis other than ①, ② and ③	0	0%	N/A
MS patients (①+②+③+④)	494	86%	62%
⑤ No NMO diagnosis and MS definitive diagnosis at least once other than MS patients	36	6%	42%

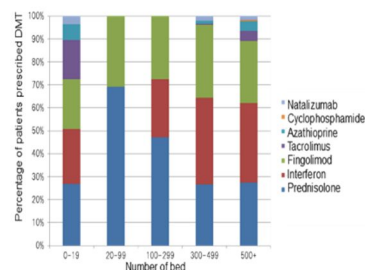
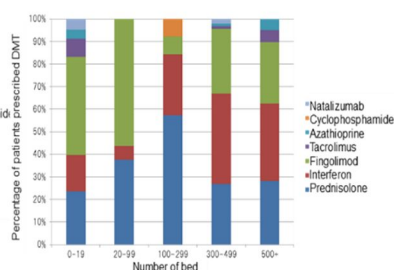
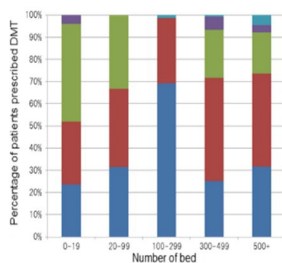
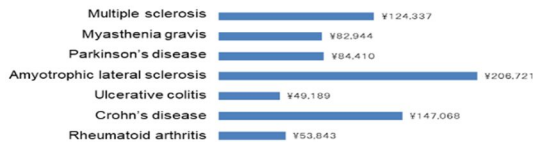
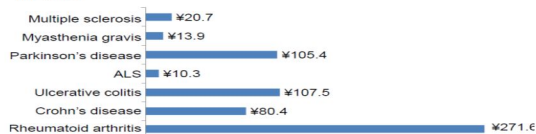
	number	%	female %
With definitive MS diagnosis	907	100%	62%
With NMO diagnosis	138	15%	67%
Without NMO diagnosis	769	85%	61%
With hospitalization claims with MS diagnosis	290	32%	55%
Other than and with outpatient claims with MS diagnosis plus DMT	202	22%	68%
Other than and MS diagnostic start date before the observation period	220	24%	60%
Other than , and at least three outpatient claims with MS diagnosis	1	0%	0%
MS patients (+ + +)	713	79%	60%
Did not meet MS patient criteria	56	6%	64%

Fig 5. Comparison of medical costs with similar diseases

(A) PPPM



(B) PMPM



(A) 2012-2013

(B) 2014

(C) 2015

Percentage of patients prescribed each type of DMT by each bed number

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, 中西恵美	免疫修飾治療	祖父江元, 辻省次	神経疾患治療ス トラテジー	中山書店	東京	2017	20-26
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	診療ガイドライ ン UP-To-DATE 2018-2019	メディカル レビュー社	大阪 / 東京	2018	537-541
中西恵美, 松井 真	MSはどのように診断します か,診断ガイドラインにはど のようなものがあり,どう利 用すればいいでしょうか	吉良潤一, 鈴木則宏	中枢脱髄性疾患	中外医学社	東京	2018	190-194
荻野美恵子	MS/NMO の医療費助成、患 者負担について教えてください	吉良潤一	中枢脱髄性疾患	中外医学社	東京	2018	404-410
荻野美恵子	神経	工藤翔二, 蝶名林直彦, 荻野美恵子	内保連グリーン ブック「説明と 同意」に関する 調査報告と提言	内保連	東京	2017	91-93
野村恭一	【NMO と MS の最新情報】 NMO と MS の急性期治療		脊椎脊髄ジャー ナル	三輪書店	東京	2017	755-764

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<u>Matsui M.</u>	How to use the new 2017 Japanese guidelines for multiple sclerosis and neuromyelitis optica	Clin Exp Neuroimmunology	8	351-360	2017
Suzuki S, Ishikawa N, Konoeda F, Seki N, Fukushima S, Takahashi K, Uhara H, Hasegawa Y, Inomata S, Otani Y, Yokota K, Hirose T, Tanaka R, <u>Suzuki N</u> , <u>Matsui M.</u>	Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan	Neurology	89	1127-1134	2017
<u>Niino M</u> , Fukazawa T, Kira J, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, <u>Shimizu Y</u> , Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RHB, <u>Matsui M.</u>	Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan	Mult Scler J-Exp Transl Clin	Oct-Dec	1-8	2017
<u>Ogino M</u> , Okamoto S, Ohta H, Sakamoto M, Nakamura Y, Iwasaki K, Yoshida M, Hiroi S, Kawachi I..	Prevalence, treatments and medical cost of multiple sclerosis in Japan based on analysis of a health insurance claims database	Clin Exp Neuroimmunol.	8	318-326	2017
Muto K, Matsui N, Unai Y, et al.	Memory B cell resurgence requires repeated rituximab in myasthenia gravis	Neuromuscular Disorders	27	918-922	2017
Nishihara H, Shimizu F, Kitagawa T, Yamanaka N, Akada J, Kuramitsu Y, Sano Y, Takeshita Y, Maeda T, Abe M, Koga M, Nakamura K, <u>Kanda T.</u>	Identification of galectin-3 as a possible antibody target for secondary progressive multiple sclerosis	Mult Scler	23(3)	382-394	2017
Takahashi S, Maeda T, Sano Y, Nishihara H, Takeshita Y, Shimizu F, <u>Kanda T.</u>	Active form of vitamin D directly protects the blood-brain barrier in multiple sclerosis	Clin Exp Neuroimmunol	8(3)	244-254	2017
Nishihara H, Omoto M, Takao M, Higuchi Y, Koga M, Kawai M, Kawano H, Ikeda E, Takashima H, <u>Kanda T.</u>	Autopsy case of the C12orf65 mutation in a patient with signs of mitochondrial dysfunction	Neurol Genet	3(4)	e171	2017

Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Yamasaki R, Yamaguchi H, Togao O, Hiwatashi A, <u>Kira J-I.</u>	HLA-DRB1*04:05 allele is associated with intracortical lesions on three-dimensional double inversion recovery images in Japanese patients with multiple sclerosis	Mult Scler	DOI 10.1177/1352458517707067		2017
Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki SO, Hiwatashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, <u>Kira J-I.</u>	Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica	Brain Pathol	27	249-65	2017
Kuwahara M, Suzuki H, Oka N, Ogata H, Yanagimoto S, Sadakane S, Fukumoto Y, Yamana M, Yuhara Y, Yoshikawa K, Morikawa M, Kawai S, Okazaki M, Tsujimoto T, Kira JI, <u>Kusunoki S.</u>	Electron microscopic abnormality and therapeutic efficacy in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin155 immunoglobulin G4 antibody	Muscle Nerve	57	498-502	2018
Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S, Nakahama K, <u>Kusunoki S.</u>	Acute demyelinating polyneuropathy induced by nivolumab	J Neurol Neurosurg Psychiatry		[Epub ahead of print]	2017
Miyamoto K, Fujihara K, <u>Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S.</u>	Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatry		[Epub ahead of print]	2018
Masahiro Mori	Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry		[Epub ahead of print]	2018
Masahiro Mori	Geographical differences in preventative therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	88	620	2017
Akamine S, Ishizaki Y, <u>Sakai Y, Torisu H, Fukai R, Miyake N, Ohkubo K, Koga H, Sanefuji M, Sakata A, Kimura M, Yamaguchi S, Sakamoto O, Hara T, Saitsu H, Matsumoto N, Ohga S</u>	A male case with CDKL5-associated encephalopathy manifesting transient methylmalonic acidemia	Eur J Med Genet.	In press		2018

Takada Y, <u>Sakai Y</u> , Matsushita Y, Ohkubo, K, Koga Y, Akamine S, Torio M, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Shaw CA, Kagami M, Hara T, Ohga S.	Sustained endocrine profiles of a girl with WAGR syndrome	BMC Med Genet	18	117	2017
Akamine S, Sagata N, <u>Sakai Y</u> , Kato TA, Nakahara T, Matsushita Y, Togao O, Hiwatashi, A, Sanefuji, M, Ishizaki Y, Torisu H, Saitsu H, Matsumoto N, Hara T, Sawa A, Kano S, Furue M, Kanba S, Shaw CA, Ohga S.	Early-onset epileptic encephalopathy and severe developmental delay in an association with de novo double mutations in NF1 and MAGEL2	Epilepsia Open	In press		2018
Ohyama N, Torio M, Nakashima K, Koga Y, Kanno S, Nishio H, Nishiyama K, Sasazuki M, Kato H, Asakura H, Akamine S, Sanefuji M, Ishizaki Y, <u>Sakai Y</u> , Ohga S.	A childhood-onset intestinal toxemia botulism during chemotherapy for relapsed acute leukemia	Ann Clin Microbiol Antimicrob	16	61	2017
Ichimiya Y, Kaku N, <u>Sakai Y</u> , Yamashita F, Matsuoka W, Muraoka M, Akamine S, Mizuguchi S, Torio M, Motomura Y, Hirata Y, Ishizaki Y, Sanefuji M, Torisu H, Takada H, Maehara Y, Ohga S.	Transient dysautonomia in an acute phase of encephalopathy with biphasic seizures and late reduced diffusion	Brain Dev	39	621-624	2017
Ikenaga C, Kubota A, Kadoya M, Taira K, Uchio N, Hida A, Maeda MH, Nagashima Y, Ishiura H, Kaida K, Goto J, Tsuji S, <u>Shimizu J</u>	Clinicopathologic features of myositis patients with CD8-MHC-1 complex pathology	Neurology	58(10)	1060-1068	2017
<u>Shimizu Y</u> .	High priced drugs for multiple sclerosis and the medical economy in Japan	Clinical and Experimental Neuroimmunology	8(4)	289 - 291	2017
Ikeguchi R, <u>Shimizu Y</u> , Shimizu S, Kitagawa K.	CSF and clinical data are useful in differentiating CNS inflammatory demyelinating disease from CNS lymphoma	Mult Scler.	Jun 1	On line	2017
<u>Shimizu Y</u> , Ikeguchi R, Kitagawa K	When and how disease-modifying drugs for multiple sclerosis should be changed in daily practice	Clinical and Experimental Neuroimmunology	8(1)	71 - 80	2017
田中正美、 <u>清水優子</u>	多発性硬化症へのフマル酸ジメチル治療	Brain and Nerve	69(9)	1041-1046	2017

Noguchi E, Uruha A, Suzuki S, Hamanaka K, Ohnuki Y, Tsugawa J, Watanabe Y, Nakahara J, Shiina T, Suzuki N, Nishino I	Skeletal muscle involvement in antisynthetase syndrome	JAMA Neurol	74(8)	992-999	2017
Suzuki S, Uruha A, Suzuki N, Nishino I.	Integrated diagnosis project for inflammatory myopathies: an association between autoantibodies and muscle pathology	Autoimmun Rev	16	693-700	2017
Takizawa T, Kojima M, Suzuki S, Kitagawa S, Nakahara J, Takahashi S, Suzuki N.	New onset of myasthenia gravis after intravesical Bacillus Calmette-Guerin: A case report and literature review	Medicine	96(46)	e8757	2017
Hatanaka Y, Higashihara M, Chiba T, et al.	Utility of repetitive nerve stimulation test for ALS diagnosis	Clin Neurophysiol	128 (5)	823-9	2017
Hokkoku K, Matsukura K, Uchida Y, et al.	Quantitative muscle ultrasound is useful for evaluating secondary axonal degeneration in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Brain and Behavior	7 (10)	e00812	2017
Koike H, Kadoya M, Kaida K, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Kato D, Ogata H, Yamasaki R, Matsukawa N, Kira JI, Katsuno M, Sobue G.	Paranodal dissection in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy with anti-neurofascin-155 and anti-contactin-1 antibodies	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	88	465-73	2017
Takahashi M, Koike H, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Hashizume A, Katsuno M, Sobue G.	Distinct pathogenesis in nonsystemic vasculitic neuropathy and microscopic polyangiitis	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.	4	e407	2017
Kawagashira Y, Koike H, Kawabata K, Takahashi M, Ohyama K, Hashimoto R, Iijima M, Katsuno M, Sobue G.	Vasculitic neuropathy following exposure to a glyphosate-based herbicide	Intern Med.	56	1431-4	2017
Noda S, Koike H, Maeshima S, Nakanishi H, Iijima M, Matsuo K, Kimura S, Katsuno M, Sobue G.	Transforming growth factor- β signaling is upregulated in sporadic inclusion body myositis	Muscle Nerve.	55	741-7	2017

Honorat JA, <u>Nakatsuji Y</u> , Shimizu M, Kinoshita M, Sumi-Akamaru H, Sasaki T, Takata K, Koda T, Namba A, Yamashita K, Sanda E, Sakaguchi M, Kumanogoh A, Shirakura T, Tamura M, Sakoda S, Mochizuki H, Okuno T.	Febuxostat ameliorates secondary progressive experimental autoimmune encephalomyelitis by restoring mitochondrial energy production in a GOT2-dependent manner	PLoS One	12(11)	e0187215 . 12 pages	2017
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y	Radiologically isolated syndrome and clinically isolated syndrome	Clin Exp Neuroimmunol	8 (Suppl. 1)	24-32	2017
Miyazaki Y, <u>Niino M</u> , Takahashi E, Suzuki M, Mizuno M, Hisahara S, Fukazawa T, Amino I, Nakano F, Nakamura M, Akimoto S, Minami N, Fujiki N, Doi S, Shimohama S, Terayama Y, Kikuchi S.	Fingolimod induces BAFF and expands circulating transitional B cells without activating memory B cells and plasma cells in multiple sclerosis	Clin Immunol	In press		
<u>Fujihara K</u> , Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Kaneko K, Ogawa R, Akaishi T, Matsumoto Y, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Misu T, M Aoki.	Myelin oligodendrocyte glycoprotein immunoglobulin G-associated disease: an overview	Clin Exp Neuroimmunol	In press		
Kim SM, Kim SJ, Lee HJ, Kuroda H, Palace J, <u>Fujihara K</u> .	Differential diagnosis of neuromyelitis optica spectrum disorders	Ther Adv Neurol Disord	Jul;10 (7)	265-289	2017
Miyamoto K, <u>Fujihara K</u> , Kira J, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, Kusunoki S.	Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan	J Neurol Neurosurg Psychiatry	pii: jnnp-2017-317321		2018
Nishiyama S, Misu T, Shishido-Hara Y, Nakamichi K, Saijo M, Takai Y, Takei K, Yamamoto N, Kuroda H, Saito R5, Watanabe M, Tominaga T, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Fingolimod-associated PML with mild IRIS in multiple sclerosis: a clinicopathologic study	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5 (1)	e415	2018

Sato T, Coler-Reilly ALG, Yagishita N, Araya N, Inoue E, Furuta R, Watanabe T, Uchimar K, Matsuoka M, Matsumoto N, Hasegawa Y, <u>Yamano Y.</u>	Mogamulizumab (Anti-CCR4) in HTLV-1-Associated Myelopathy	N Engl J Med	378(6)	529-538	2018
Kimura Kimitoshi, Hohjoh Hirohiko, Fukuoka Masashi, Sato Wakiro, Oki Shinji, Tomi Chiharu, Yamaguchi Hiromi, Kondo Takayuki, Takahashi Ryosuke, <u>Yamamura Takashi</u>	Circulating exosomes suppress the induction of regulatory T cells via let-7i in multiple sclerosis	Nature Communications	Vol.9 Issue 17		2018
Kazuo Iwasa, <u>Hiroaki Yoshikawa</u> , Tsuyoshi Hamaguchi, Kenji Sakai, Moeko Shinohara-Noguchi, Miharuru Samuraki, Kazuya Takahashi, Daisuke Yanase, Kenjiro Ono, Chiho Ishida, Mitsuhiro Yoshita, Hiroyuki Nakamura, Masahito Yamada	Time-series analysis: variation of anti-acetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of Mycoplasma pneumoniae and influenza virus infections	Neurological Research	40	102-109	2018