

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 30 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 真

令和元年(2019)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. 第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査の実施計画と実施状況 …… 19

九州大学・神経内科

吉良 潤一、他

2. 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策定と治療ガイドライン …… 23

千葉大学・脳神経内科

桑原 聡、他

3. 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査 一次調査によ  
る患者数推計 …………… 28

金沢大学・保健管理センター

吉川 弘明、他

4. 自己免疫性脳炎の全国調査(2 次調査結果) …………… 34

山口大学・神経内科

神田 隆、他

### 中枢神経系脱髄疾患

5. Neurofascin155 抗体陽性 CIDP 例における IgG subclass・脳脊髄液中抗体と臨床症状と  
の関連に関する検討 …………… 36

防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科

海田 賢一、他

6. 中枢神経炎症性脱髄性疾患における MCAM 発現 T 細胞に関する研究 ..... 38  
東京女子医科大学・脳神経内科  
清水 優子、他

#### MS / NMO 基礎

7. 日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査成績 ..... 40  
九州大学・神経内科  
吉良 潤一、他
8. 日本人多発性硬化症患者における JCV 感染の免疫遺伝学的背景因子調査成績 ..... 42  
九州大学・神経内科  
吉良 潤一、他
9. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液、血清における抗酸菌の影響に関する研究 ..... 44  
順天堂大学・神経学  
横山 和正、他
10. 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 相多施設共同ブ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 30 年度) ..... 47  
宇多野病院・臨床研究部  
田原 将行、他

#### 免疫介在性疾患群

11. 抗 MOG 抗体陽性例における病理学的検討 ..... 49  
福島県立医科大学・多発性硬化症治療学  
藤原 一男、他
12. 自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの臨床像の検討 ..... 51  
岐阜大学・神経内科老年学  
木村 暁夫、他
13. 自己免疫性小脳失調症に関連する自己抗体としてのカルシウムチャンネル抗体 ..... 53  
長崎総合科学大学・医療工学コース  
本村 政勝、他

14. 神経免疫治療の高額薬剤の動向と費用対効果 ..... 56  
国際医療福祉大学・医学教育統括センター  
荻野 美恵子、他

M G

15. 重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的検討 ..... 59  
東京大学・神経内科  
清水 潤、他

16. 抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症におけるタクロリムス減量による再発危険因子の検討・61  
東京医科歯科大学・脳神経病態学  
横田 隆徳、他

17. 小児期発症 MG の神経内科 transition 後の経過 ..... 63  
帝京大学・神経内科  
園生 雅弘、他

18. 重症筋無力症患者における月経周期と症状増悪の関連性 ..... 65  
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科  
野村 恭一、他

神経筋接合部疾患・筋炎

19. 慢性移植片対宿主病筋炎の臨床病理像の検討 ..... 67  
東京大学・神経内科  
清水 潤、他

20. 本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症の臨床的特徴 ..... 69  
長崎総合科学大学・医療工学コース  
本村 政勝、他

21. 診療データベースからみた難治性重症筋無力症の疾病負荷 ..... 72  
国際医療福祉大学・神経内科  
村井 弘之、他

免疫介在性ニューロパチー他

22. フィッシャー症候群の重症度予測マーカーとしての先行感染 ..... 74  
山口大学・神経内科  
神田 隆、他
23. 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 ..... 76  
名古屋大学・医学系研究科  
祖父江 元、他
24. 抗 GM1 抗体が及ぼす神経系培養細胞の細胞膜への影響の解明 ..... 79  
藤田医科大学・脳神経内科  
武藤 多津郎、他

G B S

25. ギラン・バレー症候群における神経超音波検査の経時的変化 ..... 81  
脳神経センター大田記念病院・脳神経内科  
郡山 達男、他
26. 抗 GQ1b 関連抗体陽性 Bickerstaff 脳幹脳炎の臨床的特徴 ..... 83  
近畿大学・神経内科  
楠 進、他
27. 本邦のギラン・バレー症候群の臨床的特徴と予後予測因子の検討 ..... 85  
近畿大学・神経内科  
楠 進、他
28. ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン静注療法とアフェレシス療法の併用による  
臨床的有効性と血清 IgG 値 ..... 87  
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科  
野村 恭一、他
29. 血液神経関門に注目したギラン・バレー症候群患者の新規バイオマーカーの探索 ..... 89  
山口大学・神経内科  
神田 隆、他

## 全国調査とレジストリー

30. スティッフパーソン症候群の全国調査 ..... 91  
徳島大学・脳神経内科  
和泉 唯信、他
31. アイザックス症候群の臨床像と自己抗体に関する検討  
～国際共同研究結果を踏まえて～ ..... 94  
鹿児島市立病院・神経内科  
渡邊 修、他

## MS / NMO臨床

32. 日本人多発性硬化症コホートにおける認知機能障害とその病態解析 ..... 96  
新潟大学脳研究所・神経内科  
河内 泉、他
33. 視神経脊髄炎病巣における炎症極性の解析 ..... 98  
新潟大学脳研究所・神経内科  
河内 泉、他
34. 多発性硬化症患者に対する fingolimod による末梢血 T・B リンパ球サブセットの変動  
(第2報) ..... 100  
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科  
野村 恭一、他
35. MS・NMOSD 患者の活動性指標としての髄液リンパ球亜分画 ..... 102  
金沢医科大学・神経内科  
松井 真、他

## MS / NMO治療

36. 多発性硬化症疾患修飾薬への反応性と血清 Sema4A についての検討 ..... 104  
富山大学・脳神経内科  
中辻 裕司、他
37. フィンゴリモド中止後の再発に関するケモカインの解析 ..... 106  
北海道医療センター・臨床研究部  
新野 正明、他

38. Natalizumab 6 週毎投与(6WD)の効果と安全性:	
日本人多発性硬化症 104 人での評価 .....	108
関西多発性硬化症センター	
齋田 孝彦、他	
.研究成果の刊行に関する一覧表 .....	115

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

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〕

平成 30 年度は、MG と LEMS に関する全国調査のための一次調査票を、抽出率 30.4%で選定した 7,547 科へ送付し、2017 年に受診した両疾患患者について調査を行ったところ、2,708 科より回答を得た（回答率 35.9%）。その結果、2017 年中の推定受療 MG 患者数は 29,210 名、有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と判明した。また、LEMS の推定受療患者数は 348 名、有病率は人口 10 万人あたり 0.3 人であった。自己免疫性脳炎の二次調査が終了し、198 施設より回答があった（回収率 71.8%）。解析の結果、NMDAR 脳炎が 44%と最も多いこと、対照的に自己抗体が同定できていなくても免疫治療が奏功した症例が 48%存在するという実態が明らかにされた。MRI の異常は 40%に見られ、人工呼吸器を要した例は 46%と高率であり、病極期の modified Rankin Scale は平均 4.7 と重症例が多かったが、退院時まで平均 1.8 まで回復しており、適切な免疫療法が十分に行われた場合の予後は比較的良好であることが確認された。クロー・深瀬症候群について、7 項目から成る新たな診断基準を策定し、既存の 11 項目による診断基準と比較検討したところ、感度・特異度は両者とも 100%であり、簡便な新規診断基準の妥当性を証明し得た。同疾患の治療ガイドラインも新規に策定した。MS・NMO 全国調査は、一次調査票を作成し、2017 年を対象とした調査に着手した。平成 30 年末を一次調査の締め切りとして 2,100 施設（3,819 施設科）へ送付し、未回収の施設へ督促状を出して回収率の向上に努めた。二次調査票は平成 31 年 2 月より順次発送を行った。臨床面では MS・NMO 患者での髄液リンパ球サブセットの不均衡が疾患活動性を反映する指標として使用できること、末梢血リンパ球サブセットは MS 治療薬フィンゴリモドの効果を検証できることが明らかにされ、フローサイトメトリーという手法がバイオマーカーの確立に寄与することが示された。GBS の予後を予測し得る指標として、mEGOS・EGRIS・IgG などの有用性を確認した。抗体治療による医療費高額化が懸念され、今後のガイドライン策定には医療経済的な面での有用性も考慮すべきことが示された。平成 31 年 1 月 17 日から 18 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 8 班とともに合同班会議を開催し、意見交換を行った。

## 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 龍兒(徳島大学大学院医歯薬学研究部臨床神経科学)から H30.10 和泉唯信(徳島大学病院神経内科)へ交代、河内 泉(新潟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脳神経内科) 酒井康成(九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野) 清水 潤(東京大学医学部附属病院神経内科) 清水優子(東京女子医科大学脳神経内科) 園生雅弘(帝京大学医学部神経内科) 祖父江元(名古屋大学大学院医学系研究科神経内科) 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) 中原 仁(慶應義塾大学医学部神経内科) 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) 山村 隆(国立精神・神経医療研究センター神経研究所) 横田隆徳(東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学) 吉川弘明(金沢大学保健管理センター) 渡邊 修(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)

## 研究協力者

大橋高志(東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科) 越智博文(愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学) 海田賢一(防衛医科大学校内科学講座3 神経内科) 川合謙介(自治医科大学医学部脳神経外科学講座) 川口直樹(同和会神経研究所) 木村暁夫(岐阜大学大学院医学系研究科神経内科・老年学分野) 久保田龍二(鹿児島大学難治ウイルス病態制御研究センター) 郡山達男(脳神経センター大田記念病院脳神経内科) 斎田孝彦(関西多発性硬化症センター) 坂田清美(岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学講座) 下島恭弘(信州大学医学部内科学第3 脳神経内科、リウマチ・膠原病内科) 錫村明生(偕成会城西病院神経内科) 田中正美(京都民医連中央病院神経内科) 千葉厚郎(杏林大学医学部神経内科) 中島一郎(東北医科薬科大学老年神経内科学) 中根俊成(熊本大学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(藤田医科大学脳神経内科学) 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学医学研究科) 横山和正(順天堂大学医学部神経学) 米田 誠(福井県立大学看護福祉学部)

## A. 研究目的

本研究の調査目的は、免疫性神経疾患に関する疫学や病態の変遷、治療による疾患アウトカムの変化などを評価するとともに、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を検証することにある。具体的な方策として、疫学と医

療経済の複数の専門家の参画を得、各々二万人の患者が存在する重症筋無力症（MG）と多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMO）について、従来の全国調査結果と比較検討できるような内容を盛り込んだ全国調査を行い、患者の予後、経済的負担およびQOLが、近年の医療情勢の中でどのように変化したのかを解析する。さらに、従来のガイドライン下での診療実態を明確にすることで、新規ガイドラインによるQOLのさらなる改善があるか、将来の調査結果と比較し得る材料を提供することも目的の一つである。一方、近年免疫介在性の病態を有することが判明した疾患として、クロウ・深瀬症候群、アトピー性脊髄炎、アイザックス症候群、ピッカースタッフ脳幹脳炎、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）が挙げられる。クロウ・深瀬症候群、CCPDについては各疾患の実用化研究班（AMED関連）で進めている実態調査結果の提供を受けた上で、現行の診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、必要ならば改訂を図る。LEMSはMGと並行して平成29年度に全国一次調査を開始した。平成30年度事業として二次調査を完了し解析を開始することで、最終年度中にはLEMSの現状を明らかにする。また、MGの現行治療の実態と患者QOLの状況を解析し、前回調査から10余年間の変化を明らかにする。自己免疫性脳炎とSPSは、平成29年度に一次調査を開始し得たため、平成30年度から最終年度にかけて本邦におけるこれら疾患の実態調査結果を公表し、今後の厚労省政策の方針決定の参考資料を提供する。MS・NMO診療ガイドライン2017は日本神経学会の承認を受け刊行済みであるが、LEMSや自己免疫性脳炎等のガイドラインの策定のために、基礎資料を作成する。

## 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、画一的な研究手法をとることは不可能である。このため、領域別担当幹事を指名し、リーダーとしてグループ内での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。一方、施設単位での研究は、各研究分担者（班員）・研究協力者の所属する施設の倫理規定に従って行われた。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全国調査のための一次調査票が作成され、2017年を対象とした調査が着手された。2018年（平成30年）末を一次調査の締め切りとして2,100施設（3,819施設科）へ送付し、

年末の時点で未回収の施設へ督促状を出して回収率の向上に努めた。MS・NMO 全国調査は、今回の調査事務局が設置された九州大学において、2004 年の調査の際にも中心的な役割が担われたが、疫学面では岩手医科大学医学部衛生学・公衆衛生学教室との共同作業で進められた経緯があった。このため、結果の詳細な比較対照のためにも、調査設計は新エビデンス班内の疫学グループではなく、岩手医科大学との共同体制で行われた。二次調査票は 2019 年 2 月より順次発送が行われている。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（令和元年度）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。

本年度は MS の環境要因の調査・研究が各施設単位で行われた。その結果、喫煙歴・受動喫煙歴・低年齢での初潮・小児期の日光曝露の少なさは欧米における MS 発症リスクと同様であったが、日本人特有の防御的因子として、食餌の米摂取量の存在が明らかにされた（吉良）。また、MS では抗酸菌に対する免疫応答が異なっている可能性が指摘された（横山）。一方、MS 治療薬による副作用としての進行性多巣性白質脳症（PML）が注目されているが、日本人 MS で頻度の高い *HLA-DRB1\*04* の保有者は血清抗 JCV 抗体および anti-JCV antibody index とともに高く、JCV 感受性を有している可能性が明らかにされた（吉良）。さらに、近年日本人 MS 患者でも問題点の存在が明らかになった高次脳機能低下について、BRB-N スコアを用いて解析した結果、EDSS スコアや脳容積との間に相関が認められ、認知機能低下は複雑系の絡んだ結果もたらされていることが示唆された（河内）。NMO 患者を対象としたリツキシマブの治験は AMED 関連のプロジェクトとして開始さ

れ、平成 29 年度で終了した。その概要が本年度の新エビデンス班で公表され、全国 8 施設、38 名にランダム化比較試験が行われた。36 名が終了し、2019 年度内に具体的な結果が公表されるという道程が示された。さらに NMO における成果として、Melanoma cell adhesion molecule（MCAM）に注目した 2 つの研究により、MCAM を発現した T 細胞は NMO 患者末梢血で増加しており（清水優子）、NMO 患者剖検例の中樞神経内の病変主座においても、浸潤の頻度が高いことが判明した（河内）。NMO のバイオマーカーとなり得るリンパ球亜分画として注目に値する。

MS に関するバイオマーカーの研究発表も多く、フローサイトメトリー解析で明らかになる MS および NMO 患者での髄液リンパ球サブセットの不均衡が疾患活動性を反映する指標として使用できること（松井）、さらに同じ手法で、MS 治療薬のフィンゴリモドの効果は Th2 細胞や Th17 細胞の低下に加えてメモリー B 細胞の低下が関与していることなどが明らかにされた（野村恭一）。また、フィンゴリモド治療中止後の再発予測バイオマーカーとして、血清 CXCL13 や MIP-1 高値などのケモカイン濃度の重要性が指摘された（新野）。フィンゴリモド治療に関しては、血清セマフォリン 4A の高値は治療反応性不良の予測因子ではないことが確認された（中辻）。MS のナタリズマブ治療に伴う PML のリスクを低下させるために、規定の 4 週間毎の投与を 6 週間に間隔を空けて施行する方法が提言された（斎田）。

中枢神経系に炎症性病巣をきたすものの、MS や NMO の疾患概念に収まり切らない一連の神経免疫疾患群が存在するが、脳生検を行う機会があった抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein（MOG）抗体陽性患者の脳組織では、CD4 陽性リンパ球の

浸潤が主体で B 細胞は僅かであり、また、MOG 優位の脱髄所見とマクロファージの浸潤が稀であるという点で、NMO 病変とは異なることが示された(藤原)。髄液に抗グリア線維性酸性タンパク(GFAP)抗体が出現し副腎皮質ステロイド薬(ス薬)治療が奏功する髄膜脳脊髄炎という概念で包括される自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーが注目されているが、炎症性中枢神経疾患の約 10%の髄液で同抗体が陽性であることが判明した(木村)。9 割に発熱を伴い、8 割が意識障害を呈するものの、ス薬治療により modified Rankin Scale は 0-2(平均 0.8)で退院するなど、予後は良好な疾患群であることが明らかにされた。また、経過中にミオクローヌスや手の振戦を認めるといった特徴も指摘された。なお、傍腫瘍性神経症候群として知られる小脳失調症では、抗 P/Q タイプ電位依存性カルシウムチャンネル(VGCC)抗体の関与が知られているが、病理学的な検索では必ずしも小脳プルキンエ細胞の脱落・変性を伴わない症例があり、血漿浄化療法が著効を呈した例があることから、抗体による機能的な障害も病態に関与している可能性が示唆された(本村)。さらに、傍腫瘍性小脳失調症患者のうち LEMS 合併症例の大部分では肺小細胞癌を伴っていたが、癌に対する治療が両者の症状を改善することが明らかにされ、積極的な治療の重要性が指摘された(本村)。

**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 30 年度は、疫学グループとの連携の下、抽出率 30.4%で選定した 7,547 科へ一次調査票を送付し、2017 年受診の MG 患者と LEMS 患者について大規模全国調査を行ったところ、2,708 科より

回答を得た(回答率 35.9%)。その結果、2017 年中の推定受療 MG 患者数は 29,210 名、有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人と判明した。一方、LEMS の推定受療患者数は 348 名、有病率は人口 10 万人あたり 0.3 人であった(吉川、荻野、和泉、清水優子、中原、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)。現在、二次調査も終了しており、解析結果は 2019 年度の班会議で報告予定である。

MG の臨床的側面では、抗アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性 MG 患者 115 症例のうち 96%で症状増悪なくタクロリムスを減量もしくは中止することができることが判明した。発症年齢が 52 歳以上の晩期発症型あるいは 1.5mg までの減量は安全に行えると提言された(横田、桑原、中原、横山、川口、園生、荻野、野村恭一)。また、女性 MG 患者では、54.2%に月経関連時増悪を認め、それは月経開始一週間前から月経中の増悪であることが判明した(野村恭一)。小児期に発症し、その後神経内科医に引き継がれる MG 症例は少ないが、女性患者で児を得ることは十分に安全に行えること、妊娠中の管理も特殊な手だては必要ないことが示された(園生)。MG 合併筋炎という範疇に属する病態を有する患者が存在するが、最近では免疫チェックポイント阻害薬使用に伴う有害事象として出現することが知られている。筋病理所見として、全例で MHC-class I 抗原の発現があること、非壊死性筋線維への CD8 陽性 T リンパ球の包囲像や侵入像が認められる等の多発筋炎に合致する所見を呈していた。また、PD-L1 の発現亢進があることから、免疫チェックポイントの異常を背景に持っている一群としてまとめられる可能性が指摘された(清水潤)。同様に、

免疫チェックポイント機構の乱れが関与する可能性のある病態として慢性移植片対宿主病筋炎と称される稀な疾病が紹介された（清水潤）。

新規の研究手法として、レセプトデータベース（メディカル・データ・ビジョン株式会社）を使用した難治性 MG 患者についての統計データ解析が試みられ、パーキンソン病患者を年齢・性別をマッチさせて対照群とした。その結果、165 名の難治性 MG と 3137 名の非難治性 MG が同定され、入院回数 / 在院日数でみると、パーキンソン病と比較しても有意に多いことが判明した。また、ス薬の使用は難治性 MG で多く、様々な点で疾病負荷を抱えていることが明らかにされた（村井）。この手法は、難病患者の実態を調査する際に有用であることが判明した。

**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、同疾患も研究対象である。GBS の類縁疾患である Fisher 症候群では IgG 型の抗 GQ1b 抗体が病因的役割を担っているが、サイトメガロウイルス感染後に発症した場合、球麻痺や四肢感覚障害をきたしやすく重症化しやすい可能性が指摘された（神田）。同様に抗 GQ1b 抗体が関与するピッカースタッフ脳幹脳炎では、同抗体陰性例と比較すると、呼吸器感染が先行すること、感覚障害を伴うこと、画像異常を認めないこと、意識障害の改善が早いこと、等の項目について明らかに異なっており、診断基準には合致していても抗 GQ1b 抗体陰性ピッカースタッフ脳幹脳炎は heterogeneous な集団であることが示された（楠）。

本年度は GBS の臨床研究が多く行われた。まず、予後予測因子として、modified Erasmus GBS Outcome Score (mEGOS)、Erasmus GBS Respiratory Insufficiency Score (EGRIS)、およびIVIg 施行後 2 週後の IgG 値から前 IgG 値を減じた IgG が日本人 GBS 患者にも適用可能であることが判明した（楠、千葉、横田、武藤、桑原、海田、梶、園生、吉良、野村恭一、神田、祖父江、松井）。また、治療には血漿浄化療法を先行させ、その後にIVIg 療法を行う方が極期の重症度が軽減できる可能性があることが示された（野村恭一）。さらに、GBS の診断ではもっぱら神経生理検査が重視されるが、神経超音波検査を併用すると早期から神経根部の肥厚を明らかにし、診断に寄与することが報告された（郡山）。一方、患者血清の IgG は培養系の血液神経関門を構成する血管内皮細胞株の透過性を亢進させること（神田）、また、抗 GM1 抗体は神経系培養細胞の細胞膜機能を障害する可能性が示唆され（武藤）、抗体が標的とする分子を同定することで新規治療法開発の端緒とすることができる可能性が示された。

**慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) / 多巣性運動ニューロパチー (MMN) (祖父江幹事):** 本グループでは CIDP と MMN を対象としている。

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が構築された。その結果、抗 NF155 抗体陽性 CIDP では、優位な IgG クラスは IgG4 であり、IVIg よりもス薬が奏功する確率の方が高いことが判明した（海田）。また、典型的な CIDP ではマクロファージによる脱髄が重要な病態であるが、傍絞輪部（ランビエ絞輪）に対する自己抗体（抗 NF155、抗 NF186、抗 CNTN1、抗 LM1 抗体等）が陽性である症例では病態が異なる

可能性があり、治療に対する反応性も異なることが明らかにされた(祖父江、海田、桑原、吉良、松井、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・深瀬症候群については、7項目から成る新たな診断基準を策定し、既存の11項目による診断基準と比較検討したところ、感度・特異度は両者とも100%であり、簡便な新規診断基準の妥当性を証明し得た。加えて、同疾患の治療ガイドラインが提唱された(桑原)。アイザックス症候群については鹿児島大学23例、シドニー大学15例のコホートで臨床的解析が行われた結果、21%に腫瘍の合併を認め、45%でのみ抗電位依存性カリウムチャンネル複合体抗体が陽性であった。疼痛の合併は53%で日常生活を侵し、症状と筋電図検査の結果が早期診断に最重要であるという実態が明らかにされた(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。

自己免疫性脳炎の二次調査が終了し、198施設より回答があった(回収率71.8%)。解析の結果、NMDAR脳炎が44%と最も多いこと、対照的に自己抗体が同定できていなくても免疫治療が奏功した症例が48%存在するという実態が明らかにされた。MRIの異常は40%に見られ、人工呼吸器を要した例は46%と高率であり、病極期のmodified Rankin Scaleは平均4.7と重症例が多かったが、退院時まで平均1.8まで回復しており、適切な

免疫療法が十分に行われた場合の予後は比較的良好であることが確認された(神田、渡邊、栗山、中村幸志、中村好一、米田、木村)。また、SPSの一次調査票は4,855施設へ送付し、1,617施設より有効回答があったが(33.3%)、疫学グループとの相談の結果、未回答施設へ再度調査票を送る必要があると判断され、2019年度において追加送付を行うとともに、二次調査票を送付して回収する予定である(和泉)。

疾患横断的な医療経済の見地からの研究として、本年度は神経免疫疾患全般に対する抗体治療を含めた高額薬剤の動向と費用対効果の検証が試みられた。たとえばある薬剤が高価であったとしても、短期間の使用で疾病の寛解が得られるならば、寛解せずに血漿浄化療法やIVIgを長期にわたり繰り返すよりも医療経済的な効果はむしろ良好である。高額な医療については、増分費用対効果(incremental cost effectiveness ratio: ICER)による評価が行われるが、現在想定されている判断基準となる数値の設定根拠が乏しく、十分な検証が行われていない。このような点まで見据えて、ガイドライン上の治療アルゴリズム作成を目指す必要性が高まっている状況が存在することが明らかにされた(荻野)。

**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30年度は、MGおよびLEMSの一次調査の解析を行い、有病率の推定に多大な貢献をした。引き続き行われた二次調査について解

析中である。また、今後、スティッフパーソン症候群の全国一次調査補強と二次調査に協力することが求められている。

#### **E. 結論**

研究対象となる神経難病についての 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議論の積み重ねと意見交換が、各疾患に関する問題提起とその解決へ至るための着実な手段である。このため、平成 31 年 1 月 17 日から 18 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31年1月17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-厚生労働省難病対策課・国立保健医療科学院

13:15-13:55

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 幹事発表

座長-松井 真

1	10分	演題名 氏名	第5回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査の実施計画と実施状況 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○磯部紀子(九州大学・脳神経治療学)
2	10分	演題名 氏名	クロウ・深瀬症候群の診断基準策定と治療ガイドライン 桑原 聡(千葉大学・脳神経内科)
3	10分	演題名 氏名	重症筋無力症ならびにランパート・イトン筋無力症候群の全国疫学調査 一次調査による患者数推計 吉川弘明(金沢大学・保健管理センター)
4	10分	演題名 氏名	自己免疫性脳炎全国調査(二次調査結果) 神田 隆(山口大学・脳神経内科)、 大石真莉子(山口大学・脳神経内科)

13:55-14:45

CCPD/CIDP班 班会議 と 中枢神経系脱髄疾患

座長-吉良潤一

5	10分	演題名 氏名	IgG4抗NF155抗体関連ニューロパチー全国調査結果 吉良潤一(九州大学・神経内科)
6	10分	演題名 氏名	IgG4抗neurofascin 155抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎の髄液サイトカインと免疫遺伝学的背景因子 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	Neurofascin155抗体陽性CIDP例におけるIgG subclass・脳脊髄液中抗体と臨床症状との相関に関する検討 海田賢一(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)、 山崎啓史(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)
8	10分	演題名 氏名	二次進行型多発性硬化症新規動物モデルの樹立とマイクログリアを標的とした治療開発 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 山崎 亮(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におけるMCAM発現T細胞に関する研究 清水優子(東京女子医科大学・脳神経内科)、 池口亮太郎(東京女子医科大学・脳神経内科)

14:45-15:35

MS/NMO関連班会議

座長-山村 隆

10	10分	演題名 氏名	多発性硬化症の障害進行の血清・画像マーカーの開発 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 渡邊 充(九州大学・神経内科)
11	10分	演題名 氏名	二次進行型MSの病態予測因子としてのEomes陽性ヘルパーT細胞の意義 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)
12	10分	演題名 氏名	日本人多発性硬化症における腸内細菌叢:16s RNA解析およびメタゲノム解析 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)
13	10分	演題名 氏名	神経変性疾患におけるEomesodermin陽性Th細胞の検討 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、 金澤智美(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)
14	10分	演題名 氏名	多発性硬化症における免疫吸着療法の治療反応性を予測する末梢血T細胞サブセット 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、 木村公俊(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)

15:35-16:00

休憩

16:00-17:20 新エビデンス班 一般演題(1)

16:00-16:40

MS/NMO基礎

座長-河内 泉

15	10分	演題名 氏名	日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査成績 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 迫田礼子(九州大学・神経内科)
16	10分	演題名 氏名	日本人多発性硬化症患者におけるJCV感染の免疫遺伝学的背景因子調査成績 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 中村優理(九州大学・神経内科)
17	10分	演題名 氏名	多発性硬化症と視神経脊髄炎における抗酸菌の影響に関する研究 横山和正(順天堂大学・神経学)
18	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30年度) 田原将行(宇多野病院・臨床研究部)

16:40-17:20

免疫介在性疾患群

座長-神田 隆

19	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性例における病理学的検討 藤原一男(福島県立医科大学・多発性硬化症治療学)、 高井良樹(東北大学・神経内科)
20	10分	演題名 氏名	自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床像の検討 木村暁夫(岐阜大学・神経内科老年学)
21	10分	演題名 氏名	自己免疫性小脳失調症に関連する自己抗体としてのカルシウムチャネル抗体 本村政勝(長崎総合科学大学・医療工学コース)、 入岡 隆(横須賀共済病院・神経内科)
22	10分	演題名 氏名	神経免疫治療の高額薬剤の動向と費用対効果 荻野美恵子(国際医療福祉大学・医学教育統括センター)

## 平成31年1月18日(金):2日目

9:00-9:50

HAM関連班会議

座長-山野嘉久

23	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)
24	10分	演題名 氏名	腎移植におけるHTLV-1感染リスクに関する全国疫学調査結果 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、 山内淳司(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
25	10分	演題名 氏名	HTLV-1感染細胞の多層オミクスデータから見るHAMの分子病態解析 山岸 誠(東京大学大学院・新領域創成科学研究科)
26	10分	演題名 氏名	HAM患者に対する抗CCR4抗体長期投与試験の中間報告 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、 佐藤知雄(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)
27	10分	演題名 氏名	HAM患者レジストリ「HAMねっと」を用いたHAMの疫学的解析 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、 八木下尚子(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)

9:50-11:00 新エビデンス班 一般演題(2)

9:50-10:30

MG

座長-吉川弘明

28	10分	演題名 氏名	重症筋無力症合併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)
29	10分	演題名 氏名	抗AChR抗体陽性重症筋無力症におけるタクロリムス減量による再発危険因子の検討 横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、 高橋祐子(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
30	10分	演題名 氏名	小児期発症MGの神経内科transition後の経過 園生雅弘(帝京大学・脳神経内科)、 畑中裕己(帝京大学・脳神経内科)
31	10分	演題名 氏名	重症筋無力症患者における月経周期と症状増悪の関連性 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、 伊崎祥子(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)

10:30-11:00

神経筋接合部疾患・筋炎

座長-清水 潤

32	10分	演題名 氏名	慢性移植片対宿主病筋炎の臨床病理像の検討 清水 潤(東京大学・神経内科)、 鶴沼 敦(東京大学・神経内科)
33	10分	演題名 氏名	本邦のLEMSを合併する傍腫瘍性小脳変性症の臨床的特徴 本村政勝(長崎総合科学大学・医療工学コース)
34	10分	演題名 氏名	診療データベースからみた難治性重症筋無力症の疾病負荷 村井弘之(国際医療福祉大学・神経内科)

11:00-11:30

免疫介在性ニューロパチー他

座長-祖父江 元

35	10分	演題名 氏名	フィッシャー症候群の重症度予測マーカーとしての先行感染 神田 隆(山口大学・脳神経内科)、古賀道明(山口大学・脳神経内科)
36	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の診断・病型分類について 祖父江元(名古屋大学医学系研究科)、小池春樹(名古屋大学・神経内科)
37	10分	演題名 氏名	抗GM1抗体が及ぼす神経系培養細胞の細胞膜への影響の解明 武藤多津郎(藤田医科大学・脳神経内科)、○植田晃広(藤田医科大学・脳神経内科)

11:40-12:40

昼食および新エビデンス班以下全9班会議の事務連絡

12:40-13:30

GBSおよび関連班会議

座長-楠 進

38	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群における神経超音波検査の経時的変化 郡山達男(脳神経センター大田記念病院・脳神経内科)、内藤裕之(広島大学大学院・脳神経内科)
39	10分	演題名 氏名	抗GQ1b関連抗体陽性Bickerstaff脳幹脳炎の臨床的特徴 楠 進(近畿大学・神経内科)、吉川恵輔(近畿大学・神経内科)
40	10分	演題名 氏名	本邦のギラン・バレー症候群の臨床的特徴と予後予測因子の検討 楠 進(近畿大学・神経内科)、山岸裕子(近畿大学・神経内科)
41	10分	演題名 氏名	ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン静注療法とアフェシス療法の併用による臨床的有効性と血清lgG値 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)
42	10分	演題名 氏名	血液神経関門に注目したギラン・バレー症候群患者の新規バイオマーカーの探索 神田 隆(山口大学・脳神経内科)、清水文崇(山口大学・脳神経内科)

13:30-14:00

全国調査とレジストリー

座長-桑原 聡

43	10分	演題名 氏名	スティッフパーソン症候群の全国調査 和泉唯信(徳島大学・臨床神経科学)、山本遥平(徳島大学・臨床神経科学)
44	10分	演題名 氏名	アイザックス症候群の臨床像と自己抗体に関する検討~国際共同研究結果を踏まえて~ ○渡邊 修(鹿児島市立病院・神経内科)
45	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治療:現状と今後の展望 桑原 聡(千葉大学・脳神経内科)、三澤園子(千葉大学・脳神経内科)

14:00-15:10 新エビデンス班 一般演題(3)

14:00-14:40

MS/NMO臨床

座長-中辻裕司

46	10分	演題名 氏名	日本人多発性硬化症コホートにおける認知機能障害とその病態解析 河内 泉(新潟大学脳研究所・神経内科)
47	10分	演題名 氏名	視神経脊髄炎病巣における炎症極性の解析 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)
48	10分	演題名 氏名	多発性硬化症患者に対するfingolimodによる末梢血T・Bリンパ球サブセットの変動(第2報) 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、 田中 覚(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
49	10分	演題名 氏名	MS・NMOSD患者の活動性指標としての髄液リンパ球亜分画 松井 真(金沢医科大学・神経内科)

14:40-15:10

MS/NMO治療

座長-野村恭一

50	10分	演題名 氏名	多発性硬化症疾患修飾薬への反応性と血清Sema4Aについての検討 中辻裕司(富山大学・脳神経内科)、 奥野龍禎(大阪大学・神経内科)
51	10分	演題名 氏名	フィンゴリド中止後の再発に関するケモカインの解析 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)
52	10分	演題名 氏名	Natalizumab 6週毎投与(6WD)の効果と安全性:日本人多発性硬化症104人の評価 斎田孝彦(関西多発性硬化症センター)

15:10-15:15 :閉会のあいさつ - 新エビデンス班 班長 松井 真

## 第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査の実施計画と実施状況

班員・幹事 吉良潤一<sup>1</sup>

班員・共同研究者 磯部紀子<sup>2</sup>、中村優理<sup>1</sup>、松下拓也<sup>1</sup>、渡邊充<sup>1</sup>、新野正明<sup>3</sup>、越智博文<sup>4</sup>、酒井康成<sup>5</sup>、中島一郎<sup>6</sup>、中村好一<sup>7</sup>、中村幸志<sup>8</sup>、坂田清美<sup>9</sup>、河内泉<sup>10</sup>、中原仁<sup>11</sup>、中辻裕司<sup>12</sup>、野村恭一<sup>13</sup>、山村隆<sup>14</sup>、藤原一男<sup>15</sup>、田中正美<sup>16</sup>、錫村明生<sup>17</sup>、清水優子<sup>18</sup>、桑原聡<sup>19</sup>、清水潤<sup>20</sup>、園生雅弘<sup>21</sup>、松尾秀徳<sup>22</sup>、渡邊修<sup>23</sup>、深澤俊行<sup>24</sup>、荻野美恵子<sup>25</sup>、郡山達男<sup>26</sup>、斎田孝彦<sup>27</sup>、野村芳子<sup>28</sup>、横山和正<sup>29</sup>、神田隆<sup>30</sup>、田原将行<sup>31</sup>、横田隆徳<sup>32</sup>、大橋高志<sup>33</sup>、鈴木則宏<sup>34</sup>、楠進<sup>35</sup>、栗山長門<sup>36</sup>、松井真<sup>37</sup>

### 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し、対応策の検討を行った。調査対象期間は、2017 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日に経験した症例を調査し、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関連疾患（NMOSD）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。調査票は従来の項目を中心に、頁数を増やさず疾患修飾薬の内容などを追加し、調査対象科は前回より絞込み、対象とした調査科のなかでは対象機関は前回と同様に選定した。2018 年 11 月末より一次調査票の送付を行い、回収中である。2019 年 2 月より 2 次調査票の送付を開始し、日本における MS、NMOSD の臨床像、検査所見、治療も含め、現状を把握する。

### 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<sup>1</sup>、1982 年<sup>2</sup>、1989 年<sup>3</sup>、2004 年<sup>4-6</sup>と過去

4 回実施された。MS の全国疫学調査を定期的に実施しているのは、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、

<sup>1</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学、<sup>2</sup>九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、<sup>3</sup>北海道医療センター臨床研究部、<sup>4</sup>愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学、<sup>5</sup>九州大学大学院医学研究院成長発達医学、<sup>6</sup>東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、<sup>7</sup>自治医科大学公衆衛生学、<sup>8</sup>北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学、<sup>9</sup>岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学、<sup>10</sup>新潟大学脳研究所神経内科、<sup>11</sup>慶應義塾大学医学部神経内科、<sup>12</sup>富山大学脳神経内科、<sup>13</sup>埼玉医科大学総合医療センター神経内科、<sup>14</sup>国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、<sup>15</sup>福島県立医科大学多発性硬化症治療学、<sup>16</sup>京都民医連中央病院京都 MS センター、<sup>17</sup>偕行会城西病院、<sup>18</sup>東京女子医科大学脳神経内科、<sup>19</sup>千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、<sup>20</sup>東京大学医学部神経内科、<sup>21</sup>帝京大学医学部脳神経内科、<sup>22</sup>独立行政法人国立病院機構長崎病院、<sup>23</sup>鹿児島市立病院神経内科、<sup>24</sup>医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、<sup>25</sup>国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター、<sup>26</sup>社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院、<sup>27</sup>神経難病治療研究所、<sup>28</sup>野村芳子小児神経学クリニック、<sup>29</sup>順天堂大学医学部脳神経内科、<sup>30</sup>山口大学大学院医学系研究科神経内科学、<sup>31</sup>国立病院機構宇多野病院神経内科、<sup>32</sup>東京医科歯科大学脳神経病態学、<sup>33</sup>東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科、<sup>34</sup>医療法人社団健育会湘南慶育病院、<sup>35</sup>近畿大学医学部神経内科、<sup>36</sup>京都府立医科大学地域保健医療疫学、<sup>37</sup>金沢医科大学医学部神経内科学

初めて 1,000 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。

今回は、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ため、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り、昨年度より、班員ならびに全国調査委員を中心にその課題を抽出し、対応策を検討した。ここでは、その結果と今後の方針を報告する。

## 研究方法

第 5 回全国調査委員会を組織し、平成 29 年 11 月 15 日、平成 30 年 5 月 24 日に検討会議を開き対応策を検討し、調査の方向性を決定した。臨床、倫理の両側面について、それぞれ、九州大学、岩手医科大学において倫理委員会での倫理審査にかけて承認され、具体的な調査対象施設の抽出、統合を経て、第 5 回全国調査の具体的内容、実施計画を決定した。

## 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、当初、第 4 回と第 5 回の間隔も 15 年とするのが妥当と考え、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調査する計画を立てた。しかし、2018 年中に特定疾患の認定における移行措置が終了し、新たな指定難病の認定から外れた軽症例が受診を控える可能性が大きいことから、2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日までの 1 年

間に経験した症例を調査することとした。

### 2) 調査対象症例と診断基準

今回は、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、現在の厚生労働省 NMOSD 診断基準 (Wingerchuk 2006<sup>7</sup> および抗 AQP4 ポリン 4 (AQP4) 抗体陽性の急性炎症性中枢性病変を伴い他の疾患が除外できるもの) を満たす NMOSD とするのが妥当と考えた。抗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 抗体を含めるのが適切と考えた。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に調査対象に含めることとした。

### 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ので、やはり小児においても上記の成人と同じ 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こととした。

### 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 2017 年に何

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した。前回、論文化に使用しなかった項目は出来るだけ削除した。新規追加項目として、疾患修飾薬、抗 MOG 抗体なども追加した。ただし、長くなり過ぎないように留意し、3 頁以内に収めた。

#### 5) 調査対象機関

前回の対象診療科は、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）であったが、多くの科を対象とすることで回答率の低下が予想されるため、委員間での議論を経て、今回は、神経内科/脳神経内科、内科（同一施設内に神経内科が存在しない場合）、小児科、眼科のみを対象とした。岩手医科大学医学部衛生学・公衆衛生学の坂田教授より、全国の医療機関を、病床数に応じた抽出率でランダムに選定して頂いた（合計 1,529 施設、3,137 診療科）。加えて、全国の大学病院、日本神経学会代議員が勤務する病院、日本小児神経学会専門医が勤務する医療機関も抽出し、両リストを統合した。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、ならびに、特に MS、NMOSD の診療に特化した施設を今回の対象に含めた（合計 2,100 施設、3,819 施設科）。

#### 6) 有病率の算出にあたって

日本での 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可能な範囲で行うこととする。

#### 7) 今後の進め方

2018 年 11 月中に一次調査票を発送し、2018 年 12 月末までの回収を目指す。2019 年 2 月より順次、二次調査票を発送し、2019 年 7 月までに回収する。集計の上、解析結果の第一報を 2020 年 1 月の班会議において報告することを目標とする。調査票の回収にあたり、各地区の全国調査委員の先生方には各地区内の施設へ調査票への回答を促して頂く。

#### 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、NMOSD 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する。

#### 結論

検討会議を経て、第 5 回 MS 全国調査の概要を決定した。臨床面、疫学面における倫理審査をそれぞれ通過し、一次調査票を発送した。今後、各地区の調査委員の先生方と協力して、一次調査票、二次調査票の回収に努め、高い回答率で信頼度の高い疫学調査の結

果を得ることをめざす。調査にあたり、引き続き班員の先生方のご協力をお願い申し上げます。

## 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

## 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・深瀬症候群の診断基準策定と治療ガイドライン

班 員 桑原聡  
共同研究者 水地智基、三澤園子、関口縁、澁谷和幹、網野寛、常山篤子、鈴木陽一、  
中村圭吾

### 研究要旨

クロー・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、治療法などは未だに確立していない。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ガイドライン案の策定を行なった。診断基準はクロー・深瀬症候群の自験 60 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。新規診断基準は既存の診断基準よりも簡便でありながら、感度・特異度はともに 100%と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ガイドライン案を作成した。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

クロー・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。クロー・深瀬症候群の診断には、本疾患に特徴的な臨床症状と検査所見を組み合わせた診断基準が用いられる<sup>1,2)</sup>。これまでに複数の類似の診断基準が提唱されているが、いずれも経験に基づく内容であり、科学的な根拠に基づく診断基準は提唱されていない。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大幅に改善している。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ガイドラインの作成が必要不可欠である。本研究は、クロー・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、治療ガイドラインを現状の治療の動向に基づき作成する事を目的とした。

### 研究方法

#### 診断基準

2000 年から 2015 年にクロー・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、

千葉大学大学院医学研究院・脳神経内科学

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ー・深瀬症候群と確実に診断できた 60 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、単クローン性形質細胞増殖疾患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、クロー・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<sup>1,2)</sup>の感度・特異度を比較した。

#### 治療ガイドライン

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ガイドラインを策定した。

### 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 にクドウ・深瀬症候群の新規及び既存の診断基準を示す。最初にクドウ・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、単クローン性形質細胞増殖、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。クドウ・深瀬症候群 60 例における陽性率は、3 項目とも 100%であった。さらに、ロジスティック回帰分析により小基準として「浮腫・胸腹水、皮膚異常、臓器腫大、骨硬化性病変」の 4 項目を設定した。新規診断基準は、大基準 3 項目かつ小基準 2 項目以上を満たすものと設定し、この診断基準の感度・特異度はともに 100%であった<sup>3)</sup>。

### 治療ガイドライン

クドウ・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<sup>4)</sup>、放射線療法<sup>5)</sup>、サリドマイド療法の有効性が示されている<sup>6)</sup>。また、近年ではレナリドミド療法<sup>7,8)</sup>、ボルテゾミブ療法<sup>9)</sup>の有効性も報告されている。

図 1 に治療ガイドライン案を示す。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、ランダム化群間比較試験で有効性が証明された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

クドウ・深瀬症候群の診断基準はこれまでに複数のものが提唱されているが、その感度・特異度に関する報告はなされていない。本研究で提唱した新規診断基準<sup>3)</sup>と既存の診断基準<sup>1,2)</sup>の感度・特異度は、両者とも 100%であったが、新

規診断基準の項目数が 7 項目であるのに対し、既存の診断基準は 11 項目である。本基準はより簡便でありながら、診断精度は既存の基準と同等である。クドウ・深瀬症候群は多様な全身症状を呈する疾患であり、患者が受診する可能性のある診療科は多岐にわたる。そのため、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。その点で、本診断基準は実臨床において有用である可能性がある。

## 結論

科学的・統計学的根拠に基づいたクドウ・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. Suichi T, Misawa S, Sato Y, et al. Proposal of new diagnostic criteria for POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 2019;90:133-137.
4. 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.
5. Humeniuk M, Gertz M, Lacy M, et al. Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* 2013;122:68-73.
6. 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.
7. 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.
8. Li J, Huang XF, Cai QQ, et al. A prospective phase II study of low dose lenalidomide plus dexamethasone in patients with newly diagnosed polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal gammopathy, and skin changes (POEMS) syndrome.

*Am J Hematol*. 2018;93:803-809.

9. 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

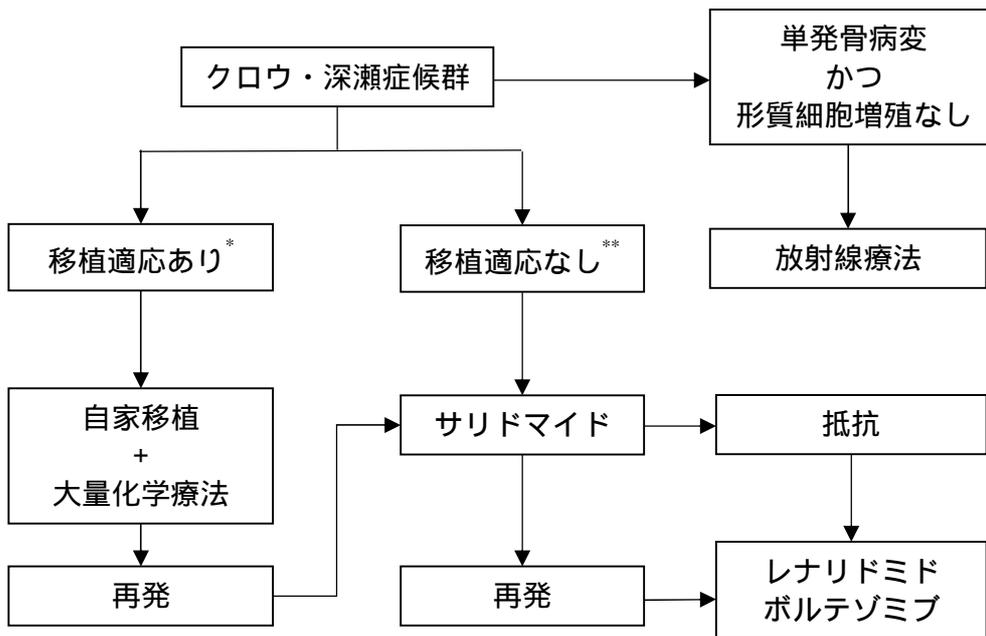
#### **知的所有権の出願・登録状況**

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 <sup>3)</sup>	B. 既存診断基準 <sup>1,2)</sup>
<p>大基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多発ニューロパチー (必須)</li> <li>2. 単クローン性形質細胞増殖 (必須)</li> <li>3. VEGF 値上昇* (必須)</li> </ol> <p>小基準</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 浮腫・胸腹水</li> <li>2. 皮膚異常</li> <li>3. 臓器腫大</li> <li>4. 骨硬化性病変</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 多発ニューロパチー (必須)</li> <li>2. 単クローン性形質細胞増殖 (必須)</li> <li>3. VEGF 値上昇</li> <li>4. 骨硬化性病変</li> <li>5. キャッスルマン病</li> </ol> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. 臓器腫大</li> <li>2. 浮腫・胸腹水</li> <li>3. 内分泌異常</li> <li>4. 皮膚異常</li> <li>5. 乳頭浮腫</li> <li>6. 血小板増多/多血症</li> </ol>
<p>A. 大基準を 3 項目かつ小基準を 2 項目以上満たす (感度 100%、特異度 100%)</p>	
<p>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 100%、特異度 100%)</p>	
<p>* 血清の場合 1000 pg/mL 以上</p>	

図1. クロウ・深瀬症候群の治療ガイドライン案



\*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

# 重症筋無力症ならびにランバート・イートン筋無力症候群の 全国疫学調査 一次調査による患者数推計

班 員 吉川弘明<sup>1</sup>、荻野美恵子<sup>2</sup>、和泉唯信<sup>3</sup>、清水優子<sup>4</sup>、中原 仁<sup>5</sup>、園生雅弘<sup>7</sup>、  
新野正明<sup>8</sup>、野村恭一<sup>9</sup>、村井弘之<sup>2</sup>、吉良潤一<sup>10</sup>、酒井康成<sup>10</sup>、松尾秀徳<sup>11</sup>、  
本村政勝<sup>12</sup>、川口直樹<sup>13</sup>、郡山達男<sup>14</sup>、野村芳子<sup>15</sup>、錫村明生<sup>16</sup>、清水 潤<sup>17</sup>、  
田原将行<sup>18</sup>、松井 真<sup>19</sup>、中村好一<sup>20</sup>、中村幸志<sup>21</sup>、中根俊成<sup>22</sup>、栗山長門<sup>23</sup>、  
鈴木重明<sup>5</sup>、岩佐和夫<sup>1</sup>

## 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実施した。1次調査の結果が判明し、2017年中の推定受療患者数はMG：29210名（95%信頼区間：26030～32390）、LEMS：348名（95%信頼区間：247～449）であった。これより、有病率は人口10万人あたりMG 23.1（95% CI: 20.5-25.6）、LEMS 0.27（95% CI: 0.19-0.35）となった。

## 研究目的

我が国における難病の患者数とその実態を調査することは、難病対策において重要な課題である。これまで、重症筋無力症（MG）は、数回にわたり疫学調査が行われた経緯があるが、「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次調査を経て患者数の推定と患者像の実態調査が行われたのは、2005年の調査が初めてである。

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

一方、ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）についても、「免疫性神経疾患に関する調査研究班」（以下、神経免疫班）により疫学調査が行われているが、疫学班と共同で全国の患者数の推定がされたことはなかった。今回、疫学班（中村好一 班長 自治医科大学）と共同で、MGとLEMSの全国疫学調査を実施し、それぞれの疾患における我国の患者数と実態を調査する。

## 研究方法

研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会での審査を経て承認された。疫学調査事務局は、金沢大学保健管理センターにおいた。研究計画は、「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）」[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）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]に従い、策定された。診断基準は、「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 の検証研究班 エビデンス班 研究代表者 松井 真」が 2016 年に改訂した新 MG 診断基準（資料 1）ならびに同班が 2016 年に策定した LEMS 診断基準（資料 2）を用い、調査対象診療科は、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、耳鼻咽喉科に設定した。調査対象診療科は 24792 科（大学病院 1079 科、一般病院 23682 科、特別階層病院 31 科）のところ、7547 科（抽出率 30.4%）を抽出した。調査対象診療科のリストは自治医科大学公衆衛生学（中村好一 教授）より提供を受けた。一次調査の対象患者は、MG、LEMS とともに 2017 年 1 月 1 日から同年 12 月 31 日までに診療した患者とした。一次調査に関して、MG と LEMS は同時に実施し、調査依頼に係る資料は 2018 年 3 月 30 日に新エビデンス班事務局（金沢医科大学神経内科学）より発送した。一次調査の回答締切りは、同年 4 月 25 日に設定した。

（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

一次調査は、2708 科より回答を得た（回答率 35.9%）。2017 年中の推定受療患者数は、MG：29210 名（95% CI：26030-32390）、LEMS：348 名（95% CI：247-449）であった。有病率は、人口 10 万人あたり MG 23.1（95% CI：20.5-25.6）、LEMS 0.27（95% CI：0.19-0.35）となった。

## 考 察

我国における MG の疫学調査は、神経免疫班によりこれまでも数回にわたり実施されているが、疫学班と共同で受療患者数が推定された全国疫学調査は 2005 年が最初である<sup>1</sup>。その時の人口 10 万人当たりの推定受療患者数は 11.8（95% CI：10.9-12.7）という結果であった。今回の結果は、この 12 年間に約 2 倍に増加していることを示している。諸外国における有病率に関しては、Carr<sup>2</sup>が 1950 から 2007 年までの 55 の研究についてのメタ・アナリシスを報告しており人口 10 万人当たりの有病率を 7.77（95% CI：6.4-9.43）と報告している。その後、Andersen（2014）<sup>3</sup>が Norway の AChR Ab と pyridostigmine 処方 の データベースから有病率を 13.1 と 14.5 と報告、Foldvari（2015）<sup>4</sup>はハンガリーの病院退院記録のデータベースから有病率を 17.42、Breiner（2016）<sup>5</sup>はカナダの医療保険データベースから有病率を 26.3（95% CI：25.4-27.3）、Lee（2016）<sup>6</sup>は韓国の医療保険データベースから有病率を 12.99、Saontos（2016）<sup>7</sup>はポルトガルのピリドスチグミン処方の記録より 11.17、Cea（2018）<sup>8</sup>はチリのピリドスチグミン処方の記録より 8.36（95% CI：7.98-

8.80) (いずれも人口10万人当たり)と報告している。これの報告は、今回の我々の調査と若干の違いが見受けられる。諸外国における疫学調査は、主にAChR Abのデータベース、ピリドスチグミンの処方記録、保険診療データベースに基づくものである。その意味では、我国の1次調査、2次調査を経て行う全国疫学調査の取組みは、大変に貴重な調査研究だと思われた。

一方、LEMSに関して行われた調査は、Wirtz (2004)ら<sup>9</sup>のオランダの全国疫学調査があり人口10万人当たりの有病率は0.25 (95% CI: 0.18-0.34)と推定している。Abennoth (2017)ら<sup>10</sup>の米国における退役軍人を対象とした調査では人口10万人当たりの有病率は0.26であった。いずれも今回の我々の全国疫学調査と同様の結果であった。

## 結 論

MG-LEMS 全国疫学調査一次調査の集計結果から、2017 年中の推定受療患者数は、MG : 29210 名 (95%信頼区間 : 26030 ~ 32390)、LEMS : 348 名 (95%信頼区間 : 247 ~ 449) であった。有病率は、人口 10 万人あたり MG 23.1 人、LEMS 0.27 人となった。2006 年の全国疫学調査では、推計患者数は 15100 人、有病率は人口 10 万あたり 11.8 人との結果が出ているため、約 2 倍に患者数が増加していることがわかった。一方、ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) については、神経免疫班により疫学調査が行われたが、推定患者数は算出されていないため、今回の調査により初めて我が国の推定患者数が判明した。

## 文 献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the neurological sciences* 2011;305:97-102.
2. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC neurology* 2010;10:46.
3. Andersen JB, Heldal AT, Engeland A, Gilhus NE. Myasthenia gravis epidemiology in a national cohort; combining multiple disease registries. *Acta neurologica Scandinavica Supplementum* 2014:26-31.
4. Foldvari A, Kovacs N, Sipos V, et al. Estimation of incidence, prevalence, and age-at-diagnosis of myasthenia gravis among adults by hospital discharge records. *Wiener klinische Wochenschrift* 2015;127:459-464.
5. Breiner A, Widdifield J, Katzberg HD, Barnett C, Bril V, Tu K. Epidemiology of myasthenia gravis in Ontario, Canada. *Neuromuscular disorders : NMD* 2016;26:41-46.
6. Lee HS, Lee HS, Shin HY, Choi YC, Kim SM. The Epidemiology of Myasthenia Gravis in Korea. *Yonsei medical journal* 2016;57:419-425.

7. Santos E, Coutinho E, Moreira I, et al. Epidemiology of myasthenia gravis in Northern Portugal: Frequency estimates and clinical epidemiological distribution of cases. *Muscle & nerve* 2016;54:413-421.
8. Cea G, Martinez D, Salinas R, Vidal C, Hoffmeister L, Stuardo A. Clinical and epidemiological features of myasthenia gravis in Chilean population. *Acta neurologica Scandinavica* 2018;138:338-343.
9. Wirtz PW, van Dijk JG, van Doorn PA, et al. The epidemiology of the Lambert-Eaton myasthenic syndrome in the Netherlands. *Neurology* 2004;63:397-398.
10. Abenroth DC, Smith AG, Greenlee JE, Austin SD, Clardy SL. Lambert-Eaton myasthenic syndrome: Epidemiology and therapeutic response in the national veterans affairs population. *Muscle & nerve* 2017;56:421-426.

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

(資料1)

重症筋無力症の診断基準

A、Bを対象とする。

1. 症状

以下の自他覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。

- 1)眼瞼下垂
- 2)眼球運動障害
- 3)顔面筋筋力低下
- 4)構音障害
- 5)嚥下障害
- 6)咀嚼障害
- 7)頸筋筋力低下
- 8)四肢・体幹筋力低下
- 9)呼吸困難

2. 検査所見

以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。

- 1)アセチルコリン受容体(AChR)抗体
- 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体

3. 生理学的所見

以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。

- 1)低頻度反復刺激誘発筋電図
- 2)エドロフォニウム試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
- 3)単線維筋電図

4. 鑑別診断

眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。

ランバート・イトン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経パーチエット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症

5. 診断のカテゴリー

A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合

B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

(資料2)

ランバート・イートン筋無力症の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見

P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性

2. 生理学的所見

反復神経刺激誘発筋電図の異常(以下の3項目を満たす)

1発目の複合筋活動電位(CMAP)の振幅低下

低頻度刺激(2-5 Hz)における漸減現象(waning)(>10%)

10秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激(20~50 Hz)後のCMAP

漸増現象(waxing)(1.6倍以上)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

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

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

Possible: Aのうち1を含む2項目以上 + Bのうち1項目以上

# 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(2次調査結果)

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

研究協力者: 米田 誠<sup>6)</sup>, 木村 暁夫<sup>7)</sup>

共同研究者: 大石真莉子<sup>1)</sup>, 古賀道明<sup>1)</sup>, 田中恵子<sup>8)</sup>

## 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、198 施設より 584 症例の返答があった。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) 鹿児島市立病院神経内科
  - 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277施設,計878症例の医療機関に対して二次調査票を送付した。二次調査では,『グルタミン酸受容体関連抗体陽性脳炎(NMDAR脳炎)』,『VGKC複合体抗体陽性脳炎』,『橋本脳症またはそのほかの免疫治療が奏功した非感染性脳炎』に関して3種類の調査票を用いた。

・**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

198施設より584症例の返答があった(施設回収率71.8%、症例回収率66.5%)。疾患の内訳ではNMDAR脳炎(CBA法)が最も多く(280症例、47.9%)、VGKC複合体抗体陽性脳炎は63症例(10.8%)であった。一方で,自己抗体未同定で免疫治療が奏功した症例も213症例(36.4%)を占めた。

### 【NMDAR脳炎(CBA法)】

症例の内訳は男性72症例(25.7%)、女性208症例(74.3%)であり,平均年齢28.0歳であった。腫瘍合併は42%であり,卵巣奇形種が最多であった。臨床症状では,前駆症状を呈した症例は61.4%であり,意識障害は93%を占めた。感情障害・幻覚・記憶力障害はいずれも80%以上の症例でみられていた。不随意運動がみられた症例は61.7%であった。呼吸器障害は50%の症例で出現していた。

MRIは107症例(38.2%)で何らかの画像的異常がみられ,脳波検査では236症例(84.2%)で異常(徐波,てんかん波など)がみられていた。

脳SPECT検査については,SPECTを実施していた症例が全体の21%にとどまり,SPECT検査が実施された症例のうち,73.7%で何らかの異常がみられていた。

治療についてはファーストライン治療で,92.3%の症例でmPSLパルスが施行され,IVIg療法は6.2%で施行されていた。ファーストライン治療効果が不良あるいは一部奏功であった症例に対して施行されたセカンドラインの治療ではIVIgが47.0%に施行されており,血液浄化療法は32.3%を占めた。mPSLあるいはステロイド内服療法を施行された症例は13.7%を占めた。

重症度評価として,modified Rankin Scale(mRS)を施行したが,症状の極期のmRSの平均は4.7であり,退院時までには1.8まで回復していた。初期治療を導入した医療機関での入院期間は平均3.7ヶ月であった。入院時の重症度は高いが,免疫治療により重症度の改善がみられていた。NMDAR脳炎の免疫治療として,mPSLパルスに加えIVIgも効果が期待できる可能性がある。

## 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

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。

## 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

# Neurofascin155 抗体陽性 CIDP 例における IgG subclass・脳脊髄液中抗体と臨床症状との相関に関する検討

研究協力者 海田賢一<sup>1)</sup>

共同研究者 山崎啓史<sup>1)</sup>、角谷真人<sup>1)</sup>、高崎寛<sup>1)</sup>、堀内碧<sup>1)</sup>、小牟田縁<sup>1)</sup>、永田栄一郎<sup>2)</sup>

## 研究要旨

NF155 抗体陽性 CIDP 21 例の血清、うち 5 例の脳脊髄液を ELISA 法により解析し、抗体サブクラスおよび脳脊髄液中抗体と臨床像との関連を検討した。血清 NF155 抗体の優位 IgG サブクラスは、19 例で IgG4 (IgG4 優位群)、2 例で IgG1・IgG3 だった。IgG4 優位群の臨床的特徴は既報告と合致したが、非 IgG4 優位症例ではステロイド・IVIg に対する治療反応性が IgG4 優位群と異なった。脳脊髄液中抗体は 5 例中 3 例で検出された。陽性例は全て病型が typical であり、各症例の補正吸光度は髄液蛋白・Qalb 値と正の相関を示し、血清抗体の髄腔内移行が推定された。大脳病変を有する症例では、脳脊髄液中抗体活性が血清に比し相対的に高い傾向を認めた。抗体の優位サブクラス、脳脊髄液中抗体は病型や治療反応性、中枢神経病変の有無と関連する可能性が示唆された。

## 研究目的

Neurofascin (NF) 155 抗体は慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) の一部 (4-18%)<sup>1,2</sup> で陽性となり、我々はその測定における ELISA 法の有用性を示した<sup>3</sup>。同抗体陽性 CIDP は比較的均一な臨床像を示し、抗体サブクラスは補体活性化能のない IgG4 優位であり、補体非介在性の axo-glial detachment が病理学的特徴とされる<sup>4</sup>。しかし他のサブクラスの抗体も出現する場合がありますその病的意義は不明である。また、中枢末梢連合脱髄症の一部でも同抗体が血清・脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) より検出され<sup>5</sup>、その臨床スペクトラムはより広い可能性があるが、髄腔内抗体産生や中枢病変と

の相関を十分に解析した報告はない。本検討では、NF155 抗体陽性 CIDP における抗体の IgG サブクラス、CSF 中の NF155 抗体 (CSF-NF155 抗体) と臨床像との関連を解析し、その臨床的意義を検証することを目的とした。

## 研究方法

2004-2018 年に当施設で収集した、先行研究の protocol<sup>3</sup> を用いた ELISA 法によりリコンビナントヒト NF155 蛋白抗原に対する IgG 抗体が血清中から検出された CIDP 21 例、およびそのうち 5 例から得た CSF を対象とした。ELISA 法を用いて、血清 NF155 抗体の IgG サブクラスを解析し、免疫蛍光染色 (Rat 坐骨神経) により各症例における免疫反応性を確認した。希釈倍率を変えた CSF を一次抗体とした ELISA 法により NF155 抗体を測定した (200 倍, 100 倍, 50 倍, 25 倍)。調査

1) 防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

2) 東海大学 神経内科

票より収集した臨床情報との相関を後方視的に解析した。統計解析には JMP Pro14(SAS Institute)を用いた。

(倫理面への配慮) 本研究での検体、臨床情報の解析にあたっては、各被検者にその内容を説明し、文書による同意を得た上で実施している。

## 研究結果

血清 NF155 抗体のサブクラス解析では全例で IgG4 抗体が検出され、優位 IgG サブクラスは 19 例で IgG4 (IgG4 優位群)であり、IgG1・IgG3 優位例を各 1 例認めた。補体活性化能に着目して、IgG1 および IgG3 抗体を有する群(n=9)と有さない群(n=12)を比較し、臨床像に明らかな群間有意差を認めなかった。IgG4 優位群は若年発症・遠位優位型・振戦・CSF 蛋白高値を特徴とし、経静脈的免疫グロブリン療法(intravenous immunoglobulin, IVIg)抵抗例 64.3%・ステロイド奏功例 90%であり、既報告<sup>1-3</sup>と合致した。一方、IgG1 優位例はIVIg・ステロイドともに無効、IgG3 優位例はIVIg が奏功した。非 IgG4 優位 2 例の免疫蛍光染色では、抗 Caspr1 抗体染色部位に合致する Ranvier 傍絞輪部の染色を認め、IgG4 優位例と同様の染色パターンを示した。

CSF-NF155 抗体解析では、5 例中 2 例で 25 倍希釈としても corrected optical density(cOD 値)が 0.1 未満であり、陰性例と判定した。CSF-NF155 抗体は 3 例で認められ、うち 1 例は 50 倍以下の希釈濃度では検出不能だった。各症例の cOD 値は、CSF 蛋白量( $r^2 = 0.73$   $p = 0.034$ )、および血液脳関門破綻の指標である Q albumin 値(Qalb,  $r^2 = 0.91$   $p = 0.044$ )と正の相関を示した。CSF-NF155 抗体陰性 2 例は病型が遠位優位型であった一方、陽性 3 例は全て typical だった。陽性例のうち 1 例で大脳病変の合併を認め、

CSF/血清抗体の cOD 値比が他の 4 例に比し高い傾向を示した (0.72 v.s.  $0.19 \pm 0.16$ ,  $p = 0.2$ )。

## 考察および結論

NF155 抗体陽性 CIDP において、優位 IgG サブクラスにより治療反応性が異なる可能性が示唆された。抗傍絞輪部蛋白抗体陽性 CIDP に関し、IgG3 優位でIVIg が奏功した抗 contactin1 抗体陽性例の報告がある<sup>6</sup>。本検討でも IgG3 優位例はIVIg が奏功し、抗体の優位 IgG サブクラスが治療法選択に影響し得ることが推察された。

また、本検討では CSF-NF155 抗体価と CSF 蛋白、Qalb 値との正の相関を認めた。血液脳関門ないし血液神経関門の破綻による血清抗体の髄腔内移行が推定され、神経根障害や中枢神経障害を生じている可能性がある。一方、中枢病変合併例では顕著な CSF 抗体活性を示し、中枢病変存在の指標となると考えられた。髄腔内抗体産生の可能性は今後の検討課題である。抗体の優位サブクラスおよび CSF 抗体は本疾患の臨床像の差異を反映する可能性がある。

## 文献

1. Querol L, et al. Neurology. 2014
2. Ogata H, et al. Ann Clin Transl Neurol. 2015
3. Kadoya M, et al. J Neuroimmunol. 2016
4. Koike H et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017
5. Kawamura N, et al. Neurology. 2013
6. Appeltshauser et al. Exp Neurol 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

## 中枢神経炎症性脱髄性疾患における MCAM 発現 T 細胞に関する研究

研究分担者 清水優子<sup>1</sup>

演者・共同演者: 清水優子<sup>1</sup>、○池口亮太郎<sup>1</sup>、佐藤和貴郎<sup>2</sup>、山村隆<sup>2</sup>、北川一夫<sup>1</sup>

演者・共同演者の所属:<sup>1</sup>東京女子医科大学脳神経内科、<sup>2</sup>国立精神・神経医療研究センター免疫研究部

【研究要旨】多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMOSD) の病態には、ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) や B 細胞などのリンパ球が関与している。リンパ球表面に発現する接着因子も中枢性脱髄性神経疾患の病態に深く関わっており、治療標的分子としても注目を浴びている。MS の代表的な疾患修飾薬である natalizumab は、リンパ球に発現する接着因子の一つである  $\alpha 4$  インテグリンを阻害することでリンパ球の中枢神経への侵入を妨げ再発を予防する。近年、接着因子の一つである melanoma cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞が、自己免疫性疾患において病原性を示すことが判明し注目されている。本研究は、中枢神経脱髄性疾患における MCAM の病原性について検討した。

【目的】多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMOSD) の病態には、ヘルパー T 細胞 (Th 細胞) や B 細胞などのリンパ球が関与している。リンパ球表面に発現する接着因子も、中枢神経脱髄性疾患の病態に深く関わっており、その中でも melanoma cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞は病原性を示すといわれている。本研究の目的は、MS・NMOSD における MCAM 発現リンパ球の病態への関与について明らかにすることである。

【研究方法】対象は MS 患者 58 名、NMOSD 患者 23 名、非炎症性神経疾患患者 25 名、健常者 20 名。末梢血のメモリー Th 細胞、ナイーブ Th 細胞、CD8+ T 細胞、B 細胞表面の MCAM 発現頻度をフローサイトメーターを用い解析した。(1) 各疾患群における末梢血・髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度、細胞数を比較した。(2) 各種疾患修飾薬やステロイ

ド使用群における MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数についても比較した。(3) また重症度・疾患活動性と MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数との相関についても解析した。

【研究結果】各リンパ球サブセット間における MCAM 発現頻度の比較では、メモリー Th 細胞  $4.8 \pm 3.6\%$ 、ナイーブ Th 細胞  $0.4 \pm 1.1\%$ 、CD8+ T 細胞  $2.0 \pm 2.4\%$ 、B 細胞  $1.3 \pm 1.4\%$ 。(1) 各疾患間で MCAM 発現頻度を比較したところ、NMOSD におけるメモリー Th 細胞の MCAM 発現頻度は、MS を含むその他の群よりも有意に高かった (NMOSD  $9.2 \pm 4.5\%$ 、MS  $4.0 \pm 2.7\%$ 、非炎症性神経疾患  $3.0 \pm 1.4\%$ 、健常者  $3.5 \pm 1.5\%$ ) (図 1)。その他のリンパ球サブセットでも NMOSD における MCAM 発現頻度が他疾患群と比し高い傾向がみられた。また少数例で、髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度について解析したとこ

る、MS や NMOSD の髄液でメモリーTh 細胞の MCAM 発現頻度が高い傾向がみられた。(2)MS 患者のうちフィンゴリモド投与群では、IFN $\beta$  投与群および未治療群と比較し、MCAM 発現メモリーTh 細胞の絶対数が有意に少なかった。(3)MCAM を発現するリンパ球の頻度、細胞数と疾患活動性・重症度との有意な相関はみられなかった。

【考察】NMOSD の末梢血・髄液では MCAM を発現するメモリーTh 細胞の頻度が高く、病態に関与している可能性が示唆された。既報告と異なり、MS 末梢血の MCAM 発現リンパ球頻度は健常者・非炎症性神経疾患群と比較し有意差はなかったが、髄液では MCAM 発現メモリーTh 細胞頻度は増加しており、今後解析を行っていく方針である。

【結論】NMOSD 患者では各リンパ球サブセットにおける MCAM 発現頻度が高く、病態への関与が示唆された。MS 患者において、フィンゴリモドは MCAM 発現する病原性メモリーTh 細胞に対しても末梢血中の細胞数減少作用を示しており、効果発現機序の一つである可能性がある。

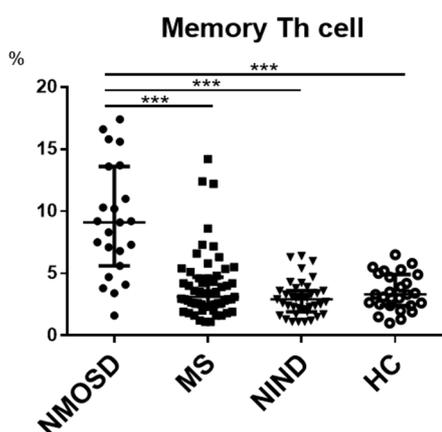


図1：各疾患群のメモリーヘルパーT 細胞における MCAM 発現頻度

HC: healthy control, NIND: non-inflammatory neurological diseases, Th cell: helper T cell.

#### 【文献】

1. Dagur PK, Biancotto A, Wei L, et al. (2011) MCAM-expressing CD4(+) T cells in peripheral blood secrete IL-17A and are significantly elevated in inflammatory autoimmune diseases. *J. Autoimmun.* 37: 319-327
2. Larochelle C, Lecuyer MA, Alvarez JI, et al. (2015) Melanoma cell adhesion molecule-positive CD8 T lymphocytes mediate central nervous system inflammation. *Ann. Neurol.* 78: 39-53
3. Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, et al. (2012) Melanoma cell adhesion molecule identifies encephalitogenic T lymphocytes and promotes their recruitment to the central nervous system. *Brain* 135: 2906-2924
4. Schneider-Hohendorf T, Rossaint J, Mohan H, et al. (2014) VLA-4 blockade promotes differential routes into human CNS involving PSGL-1 rolling of T cells and MCAM-adhesion of TH17 cells. *J Exp Med* 211: 1833-1846

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

## 日本人多発性硬化症の環境リスク因子調査成績

班員・幹事 吉良潤一<sup>1)</sup>

班員・共同研究者 迫田礼子<sup>1)</sup>、松下拓也<sup>1)</sup>、磯部紀子<sup>2)</sup>、中村優理<sup>1)</sup>、渡邊充<sup>1)</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の有病率は、日本を含め世界的に増加傾向である。何らかの環境因子の影響が考えられるが、要因は定かでなく、特に日本における環境因子についての研究は少ない。今回、私たちは、日本人 MS の環境因子を探索するため、MS 群 103 名・健常対照群 124 名を対象として生活習慣および食生活に関するアンケート調査を行った。その結果、MS 群の喫煙経験率および 16 歳以上での受動喫煙は対照群と比較し有意に高く、MS 群では初潮が有意に低年齢だった。さらに、小児期の日光曝露時間が長いほど、発症のリスクは低下した。食生活ではコメの摂取量が MS 群で少ないことが示唆された。日本人 MS において、欧米での報告同様に喫煙や低年齢での初潮、幼少期の日光曝露歴の減少が発症に寄与する可能性が明らかになった。また主食であるコメの摂取量の低下も日本人 MS の発症率増加に関与していると考えられた。

### 研究目的

MS の有病率は、日本を含め世界的に増加しており<sup>1,2)</sup>、原因として何らかの環境因子の変化が推定される。欧米白人では、MS 発症の環境因子として緯度、日光曝露時間、喫煙などの因子が知られる<sup>3)</sup>。一方、日本人 MS の環境リスク因子はほとんど明らかになっていない。そこで本研究の目的を、日本人 MS の発症及び重症度に関連する環境因子を明らかにし、それらの変化が MS の有病率の上昇に寄与しているかを検討することとした。

### 研究方法

当施設に通院中の MS 患者 103 名、および健常対照群 124 名を対象に、生活習慣に関する選択回答方式のアンケートを実施した。同時にマークシート方式による食物摂取頻度調査を行い、1 日当たりに摂取する食品、および成分

量を推定し、結果を MS 群と対照群で比較した。MS 群については重症度との関連についても解析した。

#### (倫理面への配慮)

九州大学の倫理委員会の承認を受けて研究を行った。

### 研究結果

生活習慣に関しては、MS 群の喫煙経験率は対照群と比較し有意に高く(50.5 対 22.8 %、 $p < 0.0001$ )、喫煙経験がある患者群の方が Expanded Disability Status Scale (EDSS)スコア、MS Severity Score (MSSS)ともに高かった(EDSS: 3.45 対 2.24、 $p = 0.008$ 、MSSS: 4.20 対 2.48、 $p = 0.003$ )。16 歳以上での受動喫煙も MS 群で有意に高かった(Odds ratio; OR = 1.31、95% CI 1.05 - 1.63)。また、MS 群では初潮が有意に低年齢だった(平均 12.4 対 12.9 歳、 $p = 0.03$ )。小児期の日光曝露時間が長いほど、MS 発症のリスクは低下した(6 - 10 歳における夏季の日光曝露時間: OR = 0.65、

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学、

<sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院脳神経治療学

95% CI 0.47 - 0.90、冬季の日光曝露時間：OR = 0.71、95% CI 0.53 - 0.95、11 - 15 歳における夏季の日光曝露時間：OR = 0.71、95% CI 0.52 - 0.96、冬季の日光曝露時間：OR = 0.72、95% CI 0.54 - 0.97)。

食生活に関して、判別分析では緑黄色野菜および米の摂取量がMS群と対照群の弁別に及ぼす影響が高い因子であった。食品群毎の摂取量の比較では、MS群で穀類の摂取頻度が有意に低く(平均 342.8 対 364.8 g/日、 $p = 0.02$ )、穀類を構成する食品群中では、米の摂取量がMS群で有意に少なかった(平均 235.2 対 280.6 g/日、 $p = 0.006$ )。なお、ヨーロッパ系人種で関連が報告されている青年期の Body Mass Index (BMI)や、魚、n-3 脂肪酸、ビタミン D、塩分、アルコール摂取については有意差を認めなかった。

## 考察

日本人若年成人女性では2000年代をピークに喫煙率の上昇を認めていることから<sup>4)</sup>、喫煙は日本人MSの有病率の上昇に寄与している要因と考えられる。また女性の初潮年齢は近年若年化しており<sup>5)</sup>、性ホルモンへの曝露期間の延長がMSの増加に寄与している可能性がある。また、私たちは日本人MSで冬季のビタミンD値が有意に低いことを報告しているが<sup>6)</sup>、日光曝露時間の減少は皮膚で産生されるビタミンDの低下を介してMSの増加に寄与している可能性がある。欧米人で報告されている魚、n-3脂肪酸、ビタミンD、塩分、アルコール摂取量は明らかな関連を認めなかったが、日本人特有なMSの防御因子として米の摂取が見出された。日本人MSの増加要因として、主食である米の摂取量の低下が腸内細菌叢の変化や米アミロースの抗炎症作用などを介してMSの発症に影響を及ぼしている可能性があり、今後はその機序の解析を進める

予定である。

## 結論

喫煙歴、受動喫煙歴、低年齢での初潮、および小児期の日光曝露機会の低下は、欧米人と同様に日本人でもMSのリスクだった。日本人特有の防御因子として米の摂取が見出された。

## 文献

- 1) Belbasis L, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol* 2015; 14: 263–73.
- 2) Osoegawa M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-173.
- 3) Michel L. Environmental factors in the development of multiple sclerosis. *Rev Neurol (Paris)* 2018; 174: 372–377.
- 4) 厚生労働省「国民栄養の現状」(国民栄養調査結果)
- 5) 平成23年2月第13回全国初潮調査 大阪大学大学院人間科学研究科・比較発達心理学研究室
- 6) Niino M, et al. Decreased serum vitamin D levels in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2015; 279: 40-45.

## 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

# 日本人多発性硬化症患者における JCV 感染の免疫遺伝学的背景因子調査成績

班 員 吉良潤一<sup>1)</sup>

共同研究者 中村優理<sup>1)</sup>、渡邊充<sup>1)</sup>、磯部紀子<sup>2)</sup>、迫田礼子<sup>1)</sup>、松下拓也<sup>1)</sup>

## 研究要旨

日本人多発性硬化症 (MS) では、フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症 (PML) の発症率が欧米と比較して高いことが問題となっている。今回われわれは、遺伝的背景が日本人 MS 患者でフィンゴリモド関連 PML 発症率が高いことと関連していると考え、日本人 MS のリスクである *HLA-DRB1\*15:01* と *\*04:05* の JC polyomavirus (JCV) 感染に対する影響を明らかにした。*HLA-DRB1\*15:01* あるいは *HLA-DRB1\*15* を有する患者では、有さない患者と比較して有意に抗 JCV 抗体陽性率が低く、抗 JCV 抗体 index が低値だった。*HLA-DRB1\*04:05* の有無では抗 JCV 抗体陽性率、抗 JCV 抗体 index に有意な差はなかったが、*HLA-DRB1\*15* を有さない *HLA-DRB1\*04* 保有者に限ると、非保有者と比較して抗 JCV 抗体陽性率が有意に高く、抗 JCV 抗体 index も高い傾向を示した。*HLA-DRB1\*15:01* を保有する MS 患者は、JCV 感染に抵抗性を有し、*HLA-DRB1\*04* を有する患者は JCV 感受性を有する可能性が示唆された。

## 研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬としてフィンゴリモドが広く使用されるようになったが、合併症として JC polyomavirus (JCV) による進行性多巣性白質脳症 (PML) が問題となっており、本邦でのフィンゴリモド使用下での PML 発症率は欧米よりも 10 倍程度高いと言われている[1]。欧州人 MS では、抗 JCV 抗体陰性者では陽性者より MS の遺伝的リスクである *HLA-DRB1\*15 haplotype* (特に *HLA-DRB1\*15:01*) が有意に多いことから、*HLA-DRB1\*15* (*HLA-DRB1\*15:01*) が JCV 感染に対し保護的に働いている可能性が示唆されている[2]。日本人 MS でも *HLA-DRB1\*15:01* は MS リスクであるが、その割合は欧米白人よりも

低く、欧米の一般集団では稀な *HLA-DRB1\*04:05* も MS 発症リスクであり[3]、欧州人とは MS リスクの遺伝的背景が異なる。この遺伝的背景の差が日本人 MS 患者でフィンゴリモド関連 PML 発症率が高いことと関連している可能性がある。今回、日本人 MS のリスクである *HLA-DRB1\*15:01* と *\*04:05* の JCV 感染に対する影響を明らかにすることを目的とした。

## 研究方法

九州大学神経内科にて経過観察中の MS 患者で、2 step ELISA 法による血清 JCV 抗体の測定 (STRATIFY JCV<sup>TM</sup> DxSelect<sup>TM</sup>) と *HLA-DRB1* の genotyping を行い、各 *HLA-DRB1 allele* の保有の有無で血清抗 JCV 抗体陽性率と抗 JCV 抗体 index を比較した。

<sup>1)</sup>九州大学大学院医学研究院神経内科学, <sup>2)</sup>九州大学大学院医学研究院脳神経治療学

## （倫理面への配慮）

九州大学の倫理委員会の承認を受けて研究を行った。

## 研究結果

74人のMS患者が研究に参加した。72%の患者がフィンゴリモドの使用歴を有していた。抗JCV抗体陽性率は68%で、抗JCV抗体陽性者は陰性者と比較して高齢であった（中央値43歳対36歳、 $p = 0.046$ ）。*HLA-DRB1\*15:01*を有する患者では、有さない患者と比較して有意に抗JCV抗体陽性率が低く（42%対80%、 $p = 0.002$ ）抗JCV抗体indexも低値だった（中央値0.28対2.08、 $p = 0.008$ ）。*HLA-DRB1\*15*でも、*HLA-DRB1\*15:01*と同様に抗JCV抗体陽性率が低く（49%対83%、 $p = 0.003$ ）抗JCV抗体indexが低値だった（中央値0.39対2.29、 $p = 0.007$ ）。*HLA-DRB1\*04:05*の有無ではJCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexに有意な差はなかったが、*HLA-DRB1\*15*を有さない*HLA-DRB1\*04*保有者に限ると、非保有者と比較して抗JCV抗体陽性率が有意に高く（91%対50%、 $p = 0.02$ ）、抗JCV抗体indexも高い傾向を示した（中央値2.32対0.44、 $p = 0.06$ ）。フィンゴリモド使用歴のある患者に限っても、同様の結果であった。また、フィンゴリモド使用歴のあるMS患者は抗JCV抗体価が高い傾向があった（中央値2.03対0.60、 $p = 0.06$ ）。*HLA-DRB1\*15:01*は、年齢、性別、フィンゴリモド使用歴、*HLA-DRB1\*04*で調整後も、抗JCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexと有意な関連を示した（ $p = 0.002$ ,  $p = 0.02$ ）。

## 考察

*HLA-DRB1\*15:01*を保有するMS患者は、血清抗JCV抗体陽性率、抗JCV抗体indexともに低くJCV感染に抵抗性を有し、*HLA-DRB1\*04*を有する患者はJCV感受性を有する可能性が示唆され

た。*HLA class II*サブタイプ間でJCV特異的CD4<sup>+</sup>T細胞の反応性が異なる可能性が示された。

## 結論

今回、*HLA-DRB1\*15:01*を保有するMS患者は、JCV感染に抵抗性である一方、*HLA-DRB1\*04*を有する患者はJCVに感受性を有する可能性が示唆された。日本人MSでフィンゴリモド関連PMLが多い一因として、日本人ではJCV抵抗性の*DRB1\*15:01*の保有頻度が低く、JCV感受性の*HLA-DRB1\*04*保有者が多いことが示唆された。日本人MS患者にPMLリスクを有する疾患修飾薬を選択する際は、遺伝的背景を踏まえる必要があると考えられる。

## 文献

- 1 多発性硬化症治験等支援グループ委員会 (2017):  
<http://www.neuroimmunology.jp/jpn/news/20171010PML.pdf>
- 2 Sundqvist E, Buck D, Warnke C, et al. JC polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004084.
- 3 Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, et al. Latitude and *HLA-DRB1\*04:05* independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: a cross-sectional study. *J Neuroinflammation* 2016;13:239.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液、血清における抗酸菌の影響に関する研究

演者・共同演者 横山和正<sup>1</sup>、Cossu Davide<sup>1</sup>、富沢雄二<sup>1</sup>、百溪英一<sup>1,2</sup>、服部信孝<sup>1</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症 (MS) の原因は不明であるが、遺伝因子、環境因子、さらに感染因子が発症や再発の影響因子であることが報告されている。今回我々は感染因子として抗酸菌に属するヨーネ菌と BCG に着目した。既報ではイタリアサルジニア島でいくつかのヨーネ菌特異抗原は健常者に比べて MS 患者の抗体や細胞性免疫を有意に上昇させており、国内でも同様の結果を我々はすでに報告し、また MS 患者において BCG に対しての抗体産生が MS 患者血清では NMOSD、健常者と比較して低値である事も報告してきた。今回我々は国内での MS 患者および視神経脊髄炎患者での血清、髄液中のヨーネ菌由来のペプチドに対しての抗体産生能を比較した。MS 患者においては血清における BCG 菌体にはなく MAP 菌体にのみ存在する MAP<sub>5p</sub> ペプチドに対して、また MAP 菌体膜外部に存在する MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> に対しての IgG 抗体産生が MS 患者で優位に高値であり、髄液中での IgG 抗体産生も亢進していた。特に MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> は T 細胞の受容体とのアミノ酸配列とホモロジーを有しており、分子相同性を介した T 細胞への抑制が MS 発生機序に影響していると考えられた。

### 研究目的

多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の髄液、血清において抗酸菌由来抗原合成ペプチドおよびミエリン抗原に対しての抗体産生に差があるかどうかについて検討する。

### 研究方法

多発性硬化症 46 名、視神経脊髄炎 42 名の髄液、血清を 29 例の対照と比較して

*Mycobacterium avium* subsp.

*paratuberculosis* (MAP) pentapeptide (MAP<sub>5p</sub>), と MAP<sub>2694<sup>295-303</sup></sub> そして myelin basic protein (MBP)<sub>85-98</sub> 合成ペプチドに対しての抗体産生について間接 ELISA 法を用いて測定した。

(倫理面への配慮)

順天堂大学の倫理委員会の承認を受けた

(承認番号 205)

所属: 1 順天堂大学神経学講座 2 東都医療大学ヒューマンケア学部

## 研究結果

MS 患者においては血清における MAP\_5p と MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対する抗体産生が優位に高値であった。また一部の MS では髄液での同ペプチドに対する抗体価も上昇していた。さらに髄液抗体産生指標を測定することで一部の MS では髄液でのペプチド特異的な IgG 抗体産生が上昇していた。同時に行った MBP に対する抗体産生については差を認めなかった。MS 女性では男性と比較して抗体産生が旺盛であった。

## 考察

MS は女性および白人に多くサルジニアでの MS 発生率は日本の 10-20 倍程度である。抗酸菌の MS への影響については菌種によって異なっており、例えば抗酸菌の中でも BCG は結核予防のためのワクチンとして国内では皮下接種をうけるが、接種率は国によって様々であるが、MS の防御要因として報告され現在臨床治験がおこなわれている。一方家畜が終宿主である抗酸菌に属するヨーネ菌の蔓延率は欧州では非常に高く、ヨーネ菌特異的な IS900 遺伝子が MS 患者の末梢血から検出されたことがサルジニアから報告されている。一方、MS になりやすい HLA クラス II 遺伝子はサルジニア、日本、で共通している (HLA DPB1\*0301、HLA DRB1\*0405/DQB1:0301)。以上より遺伝的要因だけでは MS の発生機序を説明することは困難であり、MS における感染因子の影響について、発病患者数が増え続けている日本と比較することが重要である。我々は国内 MS 患者においてヨーネ菌を構成する MAP\_2694<sub>295-303</sub> というペプチドに対する抗体がサルジニア同様 MS 患者で有意に高いことを過去に明らかにしたが、今回はさらに

踏み込んで髄液での抗体産生および MAP 特異的で他の抗酸菌に存在しないアミノ酸配列である MAP\_5p に対して検討した。MS 患者血清ではすべての MAP\_5p に対する IgG 抗体産生陽性患者は MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対しても IgG 抗体産生を示し、髄液においても一部の MS では各々のペプチドに対する IgG 抗体産生が亢進していることを明らかにした。

近年の国内での MS 患者数の増加はヨーネ菌の死菌抗原の経口曝露による影響を受けている可能性がある。その病態としてはある特定の遺伝子因子をもった患者では曝露により MAP\_2694<sub>295-303</sub> に対して抗体が産生され、既報で MS の病態を抑制すると考えられている T 細胞に対する分子相同性を介しての抑制や、TLR2 ないし TLR4 を介しての樹状細胞の活性化およびその後の免疫原性 T 細胞誘導や、腸管で MAP に感作されたのち、ある特定の B 細胞が中枢神経内で長期抗体産生細胞となり MAP\_2694<sub>295-303</sub> や MAP\_5p に対する特異的免疫賦活過程が病態に関与しているかもしれない。

## 結論

ヒトを終宿主としない抗酸菌 MAP に存在しているペプチド配列が MS 患者の血清のみならず髄液中でも特異抗体産生の標的となることが明らかとなった。今後は遺伝子背景を含めた検討、T 細胞の解析を九州大学と共同で行う。

## 文献

Bacteria-Host Interactions in Multiple Sclerosis.  
Cossu D, Yokoyama K, Hattori N.  
Front Microbiol. 2018 Dec 4;9:2966.  
Review.

Anti-Mycobacterial Antibodies in Paired Cerebrospinal Fluid and Serum Samples from Japanese Patients with Multiple Sclerosis or Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. Yokoyama K, Cossu D, Hoshino Y, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

J Clin Med. 2018 Dec 7;7(12).

Altered humoral immunity to mycobacterial antigens in Japanese patients affected by inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system. Cossu D, Yokoyama K, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

Sci Rep. 2017 Jun 9;7(1):3179.

Conflicting Role of *Mycobacterium* Species in Multiple Sclerosis. Cossu

D, Yokoyama K, Hattori N.

Front Neurol. 2017 May 19;8:216. Review.

Humoral response against host-mimetic homologous epitopes of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* in Japanese multiple sclerosis patients.

Cossu D, Yokoyama K, Sechi LA, Otsubo S, Tomizawa Y, Momotani E, Hattori N.

Sci Rep. 2016 Jun 30;6:29227.

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

## 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30年度）

班員：田原将行<sup>1)</sup>、大江田知子<sup>1)</sup>、澤田秀幸<sup>2)</sup>、梶龍兒<sup>2)</sup>、藤原一男<sup>3)</sup>  
中島一郎<sup>4)</sup>、三須建郎<sup>5)</sup>、清水優子<sup>6)</sup>、岡田和将<sup>7)</sup>、越智一秀<sup>8)</sup>  
野村恭一<sup>9)</sup>、深浦彦彰<sup>9)</sup>、桐山敬生<sup>10)</sup>、森雅裕<sup>11)</sup>

### 研究要旨

視神経脊髄炎（NMO）の再発予防薬として、未だ承認されたものはない。抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブは、その再発予防効果が報告されているものの、海外を含めて治験が実施されていないことによって、承認申請に至っていない現状を鑑み、我々は医師主導治験を計画した。試験デザインは、多施設共同プラセボ対照ランダム化比較試験であり、平成25年1月31日医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の対面助言（P2764-IDEDEC-C2B8）を経て、そのプロトコールを作成した。平成26年4月21日PMDAへ治験届けを行い、5月10日より治験を開始した。希少疾患であり組入れに時間を要したが、平成31年1月Last Patient Outとなった。総括報告書の完成後、早期の承認取得へつなげたい。

### 研究目的

視神経脊髄炎（NMO）の再発抑制を目的とする承認薬は未だ存在しない。その候補の一つである抗CD20モノクローナル抗体（リツキシマブ）の再発抑制効果を検証するために、平成25年から難治性疾患克服研究事業による医師主導治験（RIN-1試験）を計画、平成26年5月より治験を開始している。平成27年度からは、日本医療研究開発機構（AMED）による難治性疾患実用化研究事業によって、継続された。

所属：<sup>1)</sup> 国立病院機構宇多野病院臨床研究部<sup>2)</sup> 神経内科、<sup>3)</sup> 福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座、<sup>4)</sup> 東北医科薬科大学老年神経内科学、<sup>5)</sup> 東北大学大学院医学系研究科神経多発性硬化症治療学寄附講座、<sup>6)</sup> 東京女子医科大学医学部神経内科学、<sup>7)</sup> 産業医科大学神経内科学教室、<sup>8)</sup> 広島大学病院脳神経内科学、<sup>9)</sup> 埼玉医科大学総合医療センター神経内科、<sup>10)</sup> 奈良県立医科大学神経内科、<sup>11)</sup> 千葉大学大学院医学研究院神経内科学

## 研究方法

RCT デザイン作成は、PMDA 対面助言(平成 25 年 1 月 31 日実施)を経て、プラセボ群被験者の再発リスクによる不利益を最大限低減するよう工夫した。両群ともステロイド内服量を一定の割合で漸減するデザインとし、主要評価項目は初回再発までの時間として生存時間分析を用いた。この試験デザインは、統計的検出力に優れ、効果量も推定できるメリットがあり、かつ、プラセボ群に割り付けられた症例も初回の再発のみで観察を終了できるため、被験者の不利益を最小限にすることが出来る。さらに、再発被験者および、RIN-1 試験終了者が参加可能なリツキシマブのオープン継続試験 (RIN-2 試験) を用意した。治験期間は 72 週、必要症例数は 38 名と見積もった。研究資金は、平成 25-26 年度厚生労働省科学研究費補助金、平成 27-29 年度日本医療研究開発機構による。

## 研究結果

全国 8 施設で被験者組入れを進め、組入れ総数 42 名、割付 / 治験薬投与が 38 名に行われた。現時点 (平成 30 年 11 月末) での再発または最終 visit での治験終了者は、36 名である。重篤な有害事象 (SAE) は、RIN-1 試験で 7 件 (緑内障の悪化、右眼内出血、腰椎圧迫骨折、右爪囲炎、複視、子宮

癌、視力低下)で、いずれも回復した。

RIN-2 試験へは、31 名が参加しており、SAE は 12 件 (大腿骨転子部骨折、急性胆管炎、尿路感染症、誤嚥性肺炎、下部消化管出血、眼瞼下垂、胆管炎、急性腎盂腎炎、視神経脊髄炎の再発の疑い (脊髄症 2 件)、薬疹、尿閉) である。視神経脊髄炎の再発として、ステロイドパルス療法が行われたものは 3 名であり、いずれも再発時のリンパ球サブセットの上昇が見られた。

## 結論

RIN-1 試験は、平成 31 年 1 月 Last Patient Out で観察終了となった。その後、総括報告書作成し、平成 31 年度内のリツキシマブ承認申請を目標としている。

RIN-1 試験で得られた臨床データは、NMO 再発予防薬承認のために行われている他の RCT 試験の結果と共に、MS / NMO 診療ガイドライン 2017 への重要な追加情報になると思われる。

## 研究危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 抗 MOG 抗体陽性例における病理学的検討

班 員 藤原一男<sup>1,2</sup>

共同研究者 高井 良樹<sup>2</sup>、三須 建郎<sup>2,3</sup>、金子 仁彦<sup>2,4</sup>、千原 典夫<sup>5</sup>、成川 孝一<sup>6</sup>、土田 聡子<sup>7</sup>、西田 裕哉<sup>8</sup>、小松鉄平<sup>9</sup>、高橋 利幸<sup>2,10</sup>、Hans Lassmann<sup>11</sup>、青木 正志<sup>2</sup>

### 研究要旨

Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)は、髄鞘の最外層に存在する髄鞘構成蛋白の一つであり、この抗原の立体構造を認識する自己抗体（抗 MOG 抗体）は、近年視神経脊髄炎や急性散在性脳脊髄炎、皮質脳炎など様々な中枢神経系脱髄疾患で検出されることが報告されている。臨床的に、典型的な多発性硬化症（Multiple sclerosis; MS）では陰性であることも知られているが、過去に行われた病理学的検討においては、抗 MOG 抗体陽性例における脱髄病巣の特徴は液性免疫因子沈着を伴う MS 的脱髄病理（MS pattern）であるとされてきた。今回の検討では、10 例の抗 MOG 抗体陽性例における脳生検検体を用いて、その病理学的特徴を解析した。結果、抗 MOG 抗体により生じる脱髄病巣は、ADEM の特徴とされる血管周囲性脱髄により特徴づけられる事が判明した。また、脱髄病巣の 35% では、MOG 優位の髄鞘脱落を呈しており、MOG の選択的障害が存在していることが示唆された。更に CD4 優位の T 細胞浸潤を伴うことや、補体の脱髄病巣への沈着が比較的に少ないことなど、多発性硬化症及び視神経脊髄炎の病理学的特徴とは明確に異なっており、MOG 抗体陽性疾患は中枢性炎症性脱髄疾患における独立した疾患概念であることが示唆された。

---

1)福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座

2)東北大学神経内科

3)東北大学医学部多発性硬化症治療学講座

4)国立病院機構宮城病院

5)神戸大学神経内科

6)石巻赤十字病院神経内科

7)秋田赤十字病院小児科

8)東京都立神経病院小児科

9)慈恵医科大学神経内科

10)国立病院機構米沢病院

11)ウィーン医科大学神経免疫学

### 【研究目的】

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性疾患における脱髄病巣の病理学的特徴を明らかにする

### 【研究方法】

対象は 2004 年 11 月から 2018 年 7 月の期間において、脳生検が施行された MOG 抗体陽性症例の内、病理学的に脱髄病巣が確認された 10 例。全脱髄病巣を免疫組織化学的に評価し、脱髄パターン及び脱髄病巣と細胞性・液性免疫因子との関係性について、

既存の中枢性炎症性脱髄疾患（多発性硬化症、視神経脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎）との比較検討を行った。

#### 【結果】

対象症例の発症年齢は 30.5 歳（中央値、範囲 9-64 歳）であった。脳生検は、発症から 1 ヶ月（中央値、範囲 0.5-96 ヶ月）で施行されており、内 7 例は未治療であった。臨床診断は、急性散在性脳脊髄炎が 2 例、再発性散在性脳脊髄炎が 1 例、脳症を伴わない多発脳病変が 3 例、進行性白質脳症が 3 例、皮質性脳炎が 1 例であった。病理学的には、その臨床診断に関わらず、大多数が急性散在性脳脊髄炎の特徴とされる血管周囲性脱髄病巣、またはその癒合性病変を呈しており、多発性硬化症様の広範な脱髄病巣は希であった。MOG 抗体陽性疾患における脱髄病巣は、35%において MOG 優位の髄鞘脱落を示しており、myelin associated glycoprotein (MAG) 優位の脱髄パターンを特徴とする視神経脊髄炎と対称的であった。血管周囲の炎症細胞浸潤は、マクロファージ及び T 細胞が主体であり、CD4 陽性細胞が優位であった。一方で B 細胞の浸潤は軽度であった。免疫グロブリンや活性補体などの液性免疫因子の沈着は、血管周囲及び脱髄病巣におけるマクロファージ内で時に認められたが、その頻度は視神経脊髄炎と比較して非常に少なかった。

#### 【考察】

今回の検討により、抗 MOG 抗体による脱髄病巣は、過去に報告された MS pattern ではなく、急性散在性脳脊髄炎様の血管

周囲性脱髄を特徴とし、補体沈着は比較的希であることが示された。また、MOG 優位脱髄病巣の存在から、抗 MOG 抗体は実際に MOG 抗原をターゲットとしていることが示唆された。一方で、抗 MOG 抗体は補体活性を有する IgG1 サブクラスであることが知られているが、補体の活性化には IgG が集族していることが必要とされる。AQP4 は膜上に特徴的な格子構造を作ることによって IgG が集族しやすいが、MOG は髄鞘構成蛋白の 0.5%程度であることから、抗 MOG 抗体の補体活性は、抗 AQP4 抗体陽性例と比較し減弱することが想定され、今回認められた結果は妥当であると思われた。

#### 【結論】

MOG 優位の髄鞘脱落と血管周囲性脱髄病巣は、MOG 抗体陽性症例における特徴的な急性期病理所見であり、多発性硬化症及び視神経脊髄炎と明確に異なっていた。本研究から、MOG 抗体陽性疾患は中枢性炎症性脱髄疾患における独立した疾患概念であることが示唆された。

#### 【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】

特許申請：なし、実用新案登録：なし

## 自己免疫性 GFAP アストロサイトパチーの臨床像の検討

研究協力者 木村暁夫<sup>1)</sup>

共同研究者 吉倉延亮<sup>1)</sup>、林 祐一<sup>1)</sup>、犬塚 貴<sup>2)</sup>、下畑享良<sup>1)</sup>

### 研究要旨

近年海外から報告された自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー患者の検索と患者の臨床像を検討した。結果、14 例の患者を同定した。患者の臨床像は、髄膜炎症状で発症し、亜急性に進行する意識障害、不随意運動（振戦・ミオクローヌス）、腱反射亢進、四肢体幹失調、自律神経障害を呈する。自己免疫性脳炎（特に ADEM）、原因不明の髄膜炎・髄膜脳脊髄炎として臨床診断されるケースが多く、低ナトリウム血症を高率に合併する。時に卵巣奇形腫を合併し、その場合は抗 NMDAR 脳炎を合併することがある。髄液細胞数と蛋白量の上昇を認め、髄液細胞増多は長期にわたり遷延する。病初期に髄液 ADA が一時的に高値を示すことが多い、頭部 MRI 検査では、両側視床後部の対称性 T2 高信号病変と、脳室から放射状に伸びる線状の血管周囲の造影効果を認めることがある。脳血流シンチグラフィーでは主に前頭葉の血流低下を認める。急性期にはステロイド治療が奏功するが、約半数にプレドニゾロンの後療法を必要とする。予後は良好である。といった特徴を明らかにした。

### 研究目的

近年、髄液中で抗 GFAP 抗体(GFAP-IgG)が陽性となり、ステロイド治療が奏功する髄膜脳脊髄炎、すなわち“自己免疫性 GFAP アストロサイトパチー”が海外より報告された<sup>1)</sup>。一方、本邦では同疾患の報告はなく、今回その実態を明らかにすることを目的として、研究を行った。

### 研究方法

対象：2002 年 10 月から 2018 年 10 月までの期間における当院入院患者の中、炎症性中枢神経疾患 225 例（自己免疫性 98 例、感染性 58 例、原因不明 69 例）と機能性神経疾患 35 例。

方法：対象患者全例の髄液を用い GFAP を HEK293 細胞に発現させて行う cell based

assay(CBA) と、ラット脳凍結切片を用いた免疫組織染色で髄液 GFAP-IgG を検索した。その後、両方法でともに陽性となった患者の臨床像を後方視的に検討した。

### 研究結果

14 例で髄液 GFAP-IgG を検出した。これは炎症性中枢神経疾患 225 例中の約 6.7%に該当した。抗体陽性患者の臨床診断名は、自己免疫性脳炎が 5 例(ADEM4 例、抗 NMDAR 脳炎 1 例)、原因不明の髄膜炎もしくは髄膜脳脊髄炎が 8 例、梅毒性髄膜脳脊髄炎が 1 例だった。年齢の中央値は 44 歳で、男女比は 8:6 であった。2 例(14%)で腫瘍を合併し、いずれも卵巣奇形腫であった。その他自己抗体の合併に関しては、1 例で抗 NMDAR 抗体を認めた。初期症状は

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

発熱(n=13, 93%)、頭痛(n=11, 79%)が多く、発症から入院までの日数は9.5(6.3-14)日[中央値(IQR)]、経過中に意識障害(n=11, 79%)、髄膜刺激徴候(n=10, 71%)、ミオクローヌス・振戦(n=9, 64%)、腱反射亢進(n=8, 57%)、自律神経障害(n=8, 57%)、四肢・体幹失調(n=6, 43%)、を認めた。入院中の合併症として、低Na血症を高率に合併した(n=8, 57%)。髄液一般検査では、単核球優位の細胞増多148(42-226)/ $\mu$ L[中央値(IQR)]と蛋白量195(156-225)mg/dLの上昇を認めた。髄液細胞増多は1ヶ月以上にわたり遷延し、一部には3ヶ月以上にもわたる症例も存在した。また、病初期に髄液ADAが一時的に高値を示すことが多く、結核性髄膜炎との鑑別が問題となった症例も存在した。

神経画像検査に関しては、全例で頭部MRI検査が行われ、その中の9例(64%)に異常所見を認めた。その内容は基底核領域・視床・大脳白質・脳幹の高信号変化であった。特に視床の病変は特徴的であり、両側視床後部に対称性にT2高信号変化を認めた症例が6例(43%)存在した。9例で頭部造影MRI検査を行い、その内の7例(78%)に異常造影効果を認めた。既報告で特徴とされる脳室から放射状に伸びる線状の血管周囲の造影効果(linear perivascular radial enhancement)を、44%に認めた。脳血流シンチグラフィ検査を7例で行い、全例で前頭葉の血流低下を認めた。脳波検査は10例で行われ、全例で全般性徐波の混入を認めた。

治療に関しては、13例(93%)で、ステロイド点滴治療が行われ、発症から開始までの中央値は14日であった。7例(50%)でブレドニゾロンの後療法が、177(105-319)日

間[中央値(IQR)]施行された。IVIgは2例(14%)で施行され、人工呼吸器管理を3例(21%)で必要とした。予後は良好で、入院時のmRSは5(5-5)[中央値, IQR]であったのが、最終観察時には0.5(0-1.75)であった。入院期間は48(26-77)日[中央値, IQR]、後遺症として3例に排尿障害を認め、退院後の再発例は現時点では認めていない。

## 考察

自己免疫性GFAPアストロサイトパチーは、本邦においても決して稀な疾患ではなく、その臨床像は海外からの報告に類似するものであった。一方、本疾患の病態機序に関しては、未だ十分解明されておらず、今後の検討が必要と考えられた。

## 結論

- ・本邦における自己免疫性GFAPアストロサイトパチーの臨床像を明らかにした
- ・ステロイド反応性の髄膜脳炎・髄膜脳脊髄炎の診断マーカーとして、髄液GFAP-IgGの検索は重要である

## 文献

1. Fang B, et al. Autoimmune Glial Fibrillary Acidic Protein Astrocytopathy: A Novel Meningoencephalomyelitis. JAMA Neurol. 73, 1297-1307, 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

# 自己免疫性小脳失調症に関連する自己抗体としてのカルシウムチャンネル抗体

班員 本村政勝<sup>1),2)</sup> 入岡隆<sup>3)</sup>、内原俊記<sup>4)</sup>、石川欽也<sup>5)</sup>、矢部一郎<sup>6)</sup>、谷川聖<sup>7)</sup>、  
町田明<sup>8)</sup>、北之園寛子<sup>2)</sup>、白石裕一<sup>2)</sup>、横田隆徳<sup>9)</sup>

## 研究要旨

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は免疫介在性疾患で、自己免疫性小脳失調症に含まれる。様々な抗腫瘍・免疫治療が PCD に対して試みられてきたが、概して治療抵抗性である。PCD では通常、細胞内抗原に対する自己抗体が診断マーカーとして重要であるが、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) の病因として知られる P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル (P/Q-type voltage-gated calcium channels: P/Q-VGCCs) に対する自己抗体も検出されることがある。LEMS と同様に PCD においても、P/Q-VGCC 抗体が病態機序に関連することを示した既報もあるが、未だ結論を得ない。今回我々は LEMS を伴わない PCD 4 例の臨床的・病理学的検討を行い、各例の治療反応性を調べると共に、P/Q-VGCC 抗体が病態機序に關与する可能性について考察する。

## 研究目的

傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) は免疫介在性疾患で、自己免疫性小脳失調症に含まれる。腫瘍・神経細胞内抗原に対する自己

9: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学抗体が PCD 診断マーカーとして重要であるが、抗体の病態機序への関与は証明されていない。PCD では様々な抗腫瘍・免疫治療が試みられてきたが、一般に治療抵抗性であり、病理学的にはプルキンエ細胞の完全脱落が特徴とされている。

P/Q 型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 (P/Q-type voltage-gated calcium channels antibodies: P/Q-VGCC-abs) はランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) の病因として知られるが、PCD にも関連しうる (P/Q-VGCC-ab-PCD)。LEMS のみならず PCD においても、P/Q-VGCC-abs が病因的に作用しうることを示した剖検病理報告・動物実験研究がある (文献 1,2)。その点からも免

- 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: 横須賀共済病院神経内科
- 4: 新渡戸記念中野総合病院  
神経内科・脳神経研究室
- 5: 東京医科歯科大学医学部附属病院  
長寿・健康人生推進センター
- 6: 北海道大学医学部神経内科
- 7: 北海道大学医学部腫瘍病理学
- 8: 土浦協同病院神経内科

疫治療の有効性が期待されるが、実臨床においては P/Q-VGCC-ab-PCD もその他 PCD と同様に治療抵抗性と報告されており、研究と実臨床の間に乖離が存在する。我々は、今回 P/Q-VGCC-ab-PCD 症例の臨床的・病理学的検討を行い、自己抗体が病態機序に関与する可能性について考察する。

## 研究方法

共同研究者の施設で診療した P/Q-VGCC-ab-PCD 症例 4 例を対象とした。4 例のうち 2 例は既に本邦で症例報告されたものである（文献 3,4）。

P/Q-VGCC-abs は、<sup>125</sup>I-omega-conotoxin MVIIC 兔小脳 P/Q-VGCCs 複合体を用いた放射線免疫沈降測定で行った（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・承認済）。5 カ月でドロップアウトした 1 例を除き、3 例で癌進行による死亡までフォローアップを行った。そのうち 2 例で、患者あるいは家族の同意のもと病理解剖を行なった。診療カルテを後ろ向きに解析し、通常の保険診療を行なった中で得られた臨床データを抽出した。病理解剖を施行した 2 例については、現在も病理学的検討を継続中であるが、脳肉眼所見及びヘマトキシリン・エオジン染色標本を解析した（preliminary data）。

## 研究結果

1) 臨床データ：4 例中 3 例が男性で、発症年齢は 55-74 歳であった。全例が亜急性小脳失調で発症した。1 例のみ胸部異常陰影が発症前・偶発的に指摘されていたが、小脳失調の原因検索過程で、全例に肺小細胞癌が発見された。全例が発症後 1-1.5 カ月の時点で座位・立位保持が困難で、自立歩行が不可能であった。2 例で腱

反射低下を認めたが、全例で筋力低下、自律神経症状ならびに LEMS を示唆する神経筋電気検査異常を認めなかった。脳 MRI で各例に小脳萎縮を認めなかった。放射性免疫沈降法により、中・高力価の血清 P/Q-VGCC-abs を全例で認めた（117.2~1481.4 pmol/L, 正常上限 20.0）。

2) 治療経過（表 1）：神経症状発症後 1.5 カ月以内の早期に、全例で治療が開始された。免疫治療に先行して抗腫瘍治療が行われた 3 例が、治療により自立歩行可能となった。副腎皮質ステロイドホルモンによる免疫治療を化学療法に先行させた 1 例においても、小脳失調の改善を認めた。最も臨床経過が長かった症例（3.5 年）は、発症後 10~26 カ月の期間、癌の再発なく経過したが小脳失調の再燃に対して免疫治療を施行した（血漿交換 / 神経症状発症後 12 カ月, 大量免疫グロブリン / 発症後 18, 24, 28, 38 カ月）。いずれの免疫治療も極めて迅速に著効した（血漿交換 16 時間後など）。

3) 病理データ（preliminary）：2 例とも小脳萎縮は目立たなかった。1 例（死亡時 73 歳, 経過 3.5 年）で、小脳虫部上半にプルキンエ細胞の強い脱落を認めたが、虫部垂・小節など虫部下半ではプルキンエ細胞が残存していた。もう 1 例（死亡時 75 歳, 経過 15 カ月）においても、プルキンエ細胞脱落は部分的であった。

## 考察・結論

亜急性に重度の小脳失調を呈しながら、MRI で小脳萎縮を認めなかったこと、抗腫瘍・免疫治療に全例で明瞭な反応性が見られたこと、死亡時にも小脳萎縮が目立たず、プルキンエ細胞が部分的に残存する例があること、以上より P/Q-VGCC-ab-PCD におい

では、プルキンエ細胞脱落・変性 (degeneration) 以外に、何らかの機能的脳障害の機序が存在すると考えられた。加えて、少なくとも1例で血漿交換が迅速に著効したことより、P/Q-VGCC-absを含む液性免疫が機能的脳障害の一因である可能性が示唆された。

## 文献

- 1 Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
- 2 Martin-Garcia E, et al. J Neuroimmunol 2013; 261: 53-59.
- 3 白井真也ら . 日呼吸会誌 2001; 39: 40-44.
- 4 牧裕美ら . 分子呼吸器病 2002; 6: 339-343.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況 なし

特許取得：なし 実用新

表 1

## 結果 治療経過

- ✓ 全例で神経症状発現後1.5ヶ月以内の早期に治療を開始できた。
- ✓ 抗腫瘍治療を免疫治療に先行した3例\*が治療によって自立歩行可能となった。

patient age at onset, gender	症例1★ 55, male	症例2★ 74, female	症例3★ 69, male	症例4 57, male
血清P/Q-VGCC-abs 抗体価(pmol/L)	1481.4	247.8	319.0	193.7
抗腫瘍治療 化学療法・放射線療法	1, 改善	1, 改善	1, 改善	2, 無効
免疫治療 血漿交換(PLEX)			2, 改善	
免疫治療 大量免疫グロブリン静注 (IVIg)	1, 改善 抗腫瘍治療と組み 合わせて施行		3, 改善	3, 無効
免疫治療 副腎皮質ステロイド	2, 無効	2, 無効		1, 有効
フォローアップ 期間(月)	8	15 <sup>+</sup>	42 <sup>+</sup>	5

注) 治療項目中の数字は治療を行った順番, +は剖検例

## 「神経免疫治療の高額薬剤の動向と費用対効果」

班員 荻野美恵子<sup>1)</sup>

### 研究要旨

最近の新規薬剤は高額化しており、今後ますます高額医療が主流となることが予想される。これら高額薬品に対して、費用対効果の導入など、どのような対策が検討されているかについてまとめ、問題点などを指摘した。また、患者への影響を考えた場合、指定難病制度等があるが、軽症高額の適用になるにしても、申請時の自己負担は高額になりうるため、治療戦略を立てる際には経済的観点をも含めた検討が、今まで以上に必要となる。また、例えば指定難病制度が適用され自己負担は少なくとも医療費全体に与えるインパクトは大きくなるため、ガイドライン等に示す治療のアルゴリズムも経済的観点も加味したものにすべきである。また、異なる視点として、就労の継続が患者の長期的な QOL に大きく関与することもわかっており、治療方針決定の際には、単に治療効果のみに注目するのではなく、就労への影響を含めた観点が重要である。

### 研究背景

日本経済の高成長は望めないなか、医療経済的にも制限があるが、近年高額な抗体医薬品が相次いで開発され一人の治療に年間数千万円かかる状況である。神経免疫治療においても、多発性硬化症に対するオクレリズマブ、NMO にサトラリズマブのように次々と高額薬品が開発されている。このような高額薬品に対してどのように医療経済的に対応すればよいかについては、国内外で検討されており、費用対効果を評価指標とすることが検討されている。

### 研究目的

神経免疫治療の高額薬剤の動向を鑑み、費用対効果等を含めた治療戦略をどうすべきかにつき検討する。

### 研究方法

公表されているデータを用い、国内外の神経免疫治療の高額薬剤の使用状況を分析する。また、各国が高額薬剤についての対策を行っており、それらの知見を整理するとともに、日本における費用対効果が本格導入されるにあたり、神経免疫分野における影響等につき解析する。

(倫理面への配慮) 本研究は公表されている統計データ等を用いるため、要配慮個人情報扱わず、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。

<sup>1)</sup> 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター

### 研究結果

#### 1) 高額医薬品の現状

近年高額な抗体医薬が次々と上梓され、神経免疫分野でも使用可能な選択肢が増えてきた。主要 7 か国における多発性硬化症 (MS) に対する疾患修飾薬 (DMT) 市場は今後さらに拡大することが予想され、2016 年の約 210 億ドルから 2026 年には 250 億ドル以上に増加し、年率 2% で成長するといわれている (Decision Resources Group)。今後日本でも用いられるようになると期待されている薬剤も多発性硬化症のオクレリズマブ、NMO のサトラリズマブなど抗体医薬である。

これら抗体医薬は高額であり、一人の患者の治療に年間数千万円を要する。抗がん剤オプジーボでも問題となったように、医療費への影響が社会問題となり、異例の薬価引き下げが行われた。日本は高額医療となっても、所得に応じて一定額以上は負担しなくてもよいという高額療養費制度や難病に対する指定難病制度があるため、患者負担は一定程度抑えられるが、医療費全体に与える影響も考える必要がある。どの程度までなら高額医薬品を承認するのか、という事については各国が対処に苦慮しているところである。

#### 2) 費用対効果について

費用対効果 (HTA) の考え方は 1990 年代にオーストラリア、カナダで導入され、その後英国、フランス、ドイツ、韓国、台湾、タイ、マレーシアと各国に広がっていった。

特に英国では早くから費用対効果 (HTA) を実際の保険償還の基準に用いてきた<sup>2)</sup>。

日本における THA も実は 1992 年から提唱されており、新薬承認申請時に医療経済評価データの添付が可となっている。しかし任意であったため、2012 年から本格導入に向けて再検討が行われ、2016 年から費用体効果を導入すべく 13 品目について試行が行われ、2018 年度中に本格導入となりため、具体的な費用体効果の導入原則につき検討が行われているところである。

各国の HTA として基本的には QOLY を基本とする ICER が用いられることが多い。英国 NICE では公費で賄う基準として ICER が 2~3 万ポンド/QALY、米国では 5 万ドル/QALY、WHO では 1~3 GDP を指標として挙げている。また、評価結果を新薬の償還決定に用いるのか、あるいは償還価格に反映させるのかについては各国で分かれるところであるが、実質 HTA を積極的に用いているのは英国のみで、ドイツ、フランス等では有用性の相対比較（広義の HTA）を償還価格に参考にしてしている。HTA を厳格にもちいると新規医薬品へのアクセス権を抑制することとなる<sup>3)</sup>。

今回日本においては現状では 1 QOLY 当たり 500 万円以下であれば費用体効果が良い、1000 万円以上であれば悪いとし、価格調整に役立たせようというものである。この 500 万円や 1000 万円とした根拠は、調べた範囲では明確とはいえない。世論調査で重篤な疾患に対して支払ってもよいと答えた金額がおおよそ 500 万円であったというのが根拠として挙げられている。

その中でも倫理的、社会的考慮をすべきもの（希少難病を含む）については ICER の割引を 5% 程度行うとしている<sup>1)</sup>。この価格や割合がどのように適切なのかについての検証は不十分といわざるを得ない<sup>4)</sup>。今後の議論が待たれる。

## 考察

日本の医療経済上は医療破綻をきたさない工夫は必要であるが、諸外国に比べ、厳しすぎれば日本の市場の魅力なくなり、高い開発費をかけて日本で開発する意味を見出さない企業が増えはしないか危惧されるところである。

また、医療経済的にはその時点の薬剤費のみを勘案するのではなく、その患者の生涯医療費に注目すべきである。例えば難治性の MuSK 抗体陽性 MG における治療において Wali A らが示すように、rituximab のように寛解率の高い治療であれば、例え当初の治療費は高額（\$655,800）であったとしても、寛解せずに血漿交換や IVIg を繰り返すこと

になるのであれば、結果的には高額（\$1,323,300、\$2,210,380）になり、結果的に社会の負担は増えることになる<sup>6)</sup>。治療効果や副作用のみならず医療経済的評価を含めて治療方針やアルゴリズムを作成すべきである。

## 結論

1. 今後ますます高額医療が主流となることが予想されるため、治療戦略に経済的観点も含めた検討が今まで以上に必要となる。
2. ガイドライン等に示す治療のアルゴリズムも経済的観点も加味したものにすべきである。
3. 患者の長期的な QOL の維持のために、治療方針決定の際には、単に治療効果のみに注目するのではなく、就労への影響を含めた観点が重要である。

## 文献

- 1) 鎌江伊三夫, 厚生労働省新 HTA 制度 第 5 回中医協の費用対効果に関する審議について—3 段階判定と価格調整法を批判的に吟味する— . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス PMDRS;49(3):164-171(2018)
- 2) 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
- 3) 東美恵 . 医療技術評価 (HTA) の諸外国での利用状況と課題 . JPMA News Letter No.153(2013/01)
- 4) 鎌江伊三夫, 厚生労働省新 HTA 制度 第 6 回医薬経済学からみた価値と価格の関係 . 医薬品医療機器レギュラトリーサイエンス PMDRS;49(12):805-810 (2018)
- 5) Wali A, Park C, Bello N, Mandeville R. Presented at the American Association of Neuromuscular & Electrodiagnostic Medicine (AANEM) Annual Meeting; Phoenix, Arizona; September 13-16, 2017.
- 6) Nagae Y, Murai H, Imai T, et al. Social disadvantages associated with myasthenia gravis and its treatment: a multicenter cross-sectional study. BMJ Open 7(2):e013278 .

## 健康危険情報

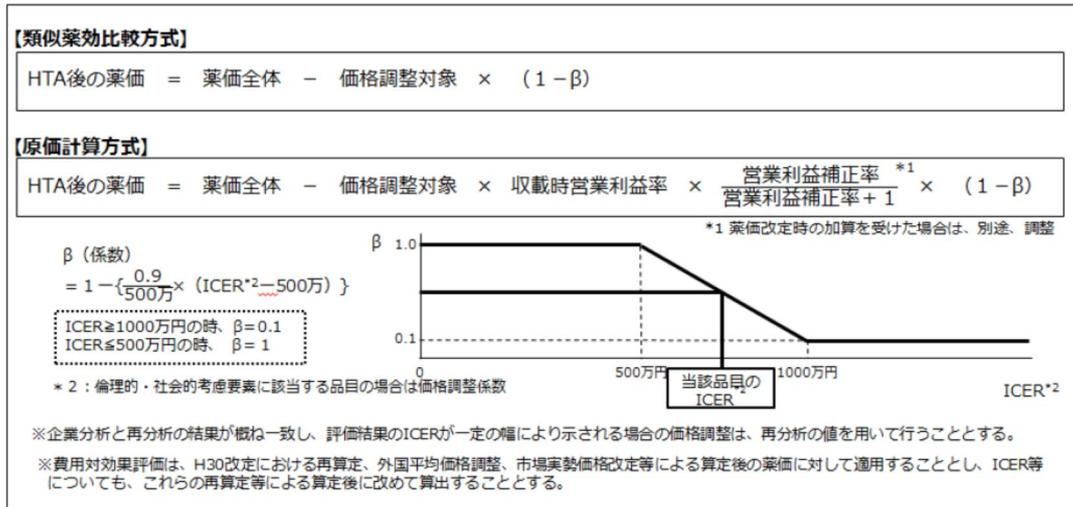
なし

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3)価格調整方法



(表2)倫理的・社会的考慮要素に該当する品目

考慮要素	該当する品目の要件
① 感染症対策といった公衆衛生的観点での有用性	感染症対策上の有用性が大きいなど、患者本人以外に対する有用性が高い品目 (これらは ICER の値に反映されないため。)
② 公的医療の立場からの分析には含まれない追加的な費用(ガイドラインにおいて認められたものに限る)	費用対効果について、公的介護費や生産性損失を含めた分析が行われ、当該分析において公的医療保険の立場からの分析に比して費用対効果が著しく改善する品目
③ 重篤な疾患で QOL は大きく向上しないが生存期間が延長する治療	重篤な(生命の危険がある)疾患に対する治療であって、治療により、必ずしも QOL は大きく改善しないが、比較対照に比して生存期間が一定程度延長する品目 (生存期間延長の価値が ICER に十分に反映されないと考えられるため。)
④ 代替治療が十分に存在しない疾患の治療	希少な難病等に対する治療であって、他に代替する治療がない品目 (これらの医薬品・医療機器の開発を阻害しないため)

中医協 費薬材 1、平成 29 年 12 月 20 日資料より抜粋

# 重症筋無力症合併筋炎の臨床病理学的検討

班 員 清水潤<sup>1)</sup>

共同研究者 内尾直裕<sup>1)</sup>, 鷗沼敦<sup>1)</sup>, 久保田暁<sup>1)</sup>, 戸田達史<sup>1)</sup>

## 研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) 合併筋炎の筋炎連続症例における検討は行われていない。また MG と筋炎のオーバーラップが指摘されている免疫関連有害事象 (irAE) の筋炎との関連も不明である。そこで、970 人の筋炎連続症例において MG 合併筋炎 10 名の臨床病理学的特徴を検討し、irAE 筋炎症例 3 例と比較した。MG 合併筋炎では 7 名 (70%) が胸腺腫関連 MG を合併していた。筋炎と MG の発症時期は 6 名の胸腺腫関連 MG 合併症例で 5 年以上離れており、胸腺腫関連 MG 合併症例 1 名と胸腺腫非関連 MG 合併症例 3 例では 1 年以内に両疾患が診断されていた。胸腺腫関連 MG 合併症例 7 例は、横紋筋融解様の特徴を伴う呼吸不全 (4/7)、首下がり (3/7)、心合併症 (2/7)、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (7/7)、抗 titin 抗体陽性 (4/6) を示した。筋炎診断時に眼筋症状 (2/7) や反復神経刺激における waning (1/7) はまれだった。胸腺腫非関連 MG 合併症例 3 例は、横紋筋融解症様の特徴を伴う呼吸不全 (1/3)、抗 AChR 抗体陽性 (2/3) および抗 titin 抗体陽性 (2/2)、眼筋症状を伴わない筋力の日内変動 (3/3) を示した。筋病理学的には、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤 (9/9)、散在する programmed cell death 1 (PD-1) 陽性細胞 (9/9)、PD-1 陽性細胞周囲の筋線維への programmed cell death ligand 1 (PD-L1) の発現亢進 (7/9) を認めた。irAE の筋炎では、眼筋症状 (2/3)、反復刺激試験での waning (1/3)、抗 AChR 抗体陽性 (2/3)、CD8 陽性 T リンパ球の浸潤 (3/3)、肉芽腫 (3/3)、散在する PD-1 陽性細胞 (3/3)、PD-1 陽性細胞周囲の筋線維への PD-L1 の発現亢進 (3/3) を認め、MG 合併筋炎との臨床病理像の類似性を認めた。MG 合併筋炎の発症には、免疫チェックポイントの異常を含む胸腺腫関連の免疫病態が関与する可能性を考えた。

## 研究目的

特発性筋炎における MG 合併の頻度、筋炎発症と MG 発症・増悪の時間的關係、筋病理像の詳細は不明である。また、近年、抗 PD-1 抗体を代表とする免疫チェックポイント阻害薬 (ICI) の irAE として、筋炎と MG がオーバーラップした臨床像の報告があり、特発性 MG 合併筋炎と類似した臨床像が指摘されている。本検討では、特発性筋炎連続症例の中で、MG 合併筋炎の臨床病理学的特徴を明らかにすること、irAE の筋炎の特徴と比較検討することを目的とした。

## 研究方法

1987 年 4 月～2017 年 3 月に当科で病理診断を行った 970 例の特発性筋炎連続症例において MG の病歴をもつ 10 例を対象とした。irAE の筋炎としては、抗 PD-1 抗体投与後に新規に筋炎を発症した 3 例を対象とした。臨床像解析には、生検時の臨床チャート、依頼施設からの追加情報を用いた。筋病理像解析には、ルーチン筋組織化学染色、免疫組織化学染色を施行した。自己抗体解析では、筋生検時の血清を利用し、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/Mi2/SRP54/HMGCR/TIF1- $\gamma$ /MDA5 抗体、抗 titin 抗体を測定した。

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

(倫理面への配慮)

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

## 研究結果

MG 合併筋炎の筋炎診断平均年齢は  $59.6 \pm 10.2$  歳 (47 ~ 78 歳), 男女比は 2:3 だった。皮疹や間質性肺炎は認めなかった。7 例は胸腺腫関連 MG (TMG), 3 例は胸腺腫非関連 MG (NTMG) を合併していた。筋炎と MG の発症時期は, TMG 合併 5 例では筋炎診断の 9 年以上前に MG と診断, TMG 合併 1 例では筋炎診断の 5 年後に MG と診断, TMG 合併 1 例および NTMG 合併 3 例では, 1 年以内に筋炎と MG 両方が診断されていた。胸腺腫の診断は 2 例で筋炎診断と同時だったが, 5 例では筋炎診断から 12 ~ 17 年先行していた。

筋炎診断時の臨床検査所見では, 抗 AChR 抗体陽性 (9/10) をほぼ全例で認めたが, 日内変動を伴う眼筋症状 (2/10), 反復刺激試験で waning を示す四肢筋力低下 (4/10) は少なかった。また, 筋炎診断以前に横紋筋融解様の CK 値一過性上昇のエピソード (2/10), 筋炎発症時に横紋筋融解様の急性の CK 値上昇 (1008 ~ 10226 IU/L) と筋力低下の急速進行を認めた例 (4/10) があった。人工補助換気を要する呼吸障害 (5/10), 重度四肢筋力低下 (4/10), 体幹筋障害 (首下がり) (4/10), 筋痛 (4/10), 嚥下障害 (5/9), 心合併症 (3/10) も認めた。その他検査所見では, 平均 CK 値は  $2712 \pm 3382$  IU/L (>1000 IU/L が 60%), 抗 titin 抗体陽性 (6/8), 針筋電図

安静時電位 (8/9) を認めた。

筋病理学的には, 全例で MHC-class I 抗原が発現亢進する非壊死筋線維への CD8 陽性 T リンパ球の包囲像 (10/10), 半数で侵入像 (5/10) も認め, 全例が多発筋炎 (PM) の病理を示した。一部症例で異所性リンパ濾胞様構造 (2/10), 肉芽腫 (1/10) を認めた。また, 筋内鞘には PD-1 陽性細胞の散在 (9/9), PD-1 陽性細胞近傍の非壊死筋線維へ PD-L1 の発現亢進 (7/9) を認め, PD-1 陽性細胞から離れた筋線維上への PD-L1 の発現亢進 (2/9) を認めた症例もあった。

irAE の筋炎では, 眼筋症状 (2/3), 反復刺激試験での waning (1/3), 抗 AChR 抗体陽性 (2/3), PM 病理 (3/3), 肉芽腫 (3/3), PD-1 陽性細胞 (3/3), PD-L1 の PD-1 陽性細胞近傍および離れた非壊死筋線維への発現亢進 (3/3) を認めた。

## 考察

特発性 MG 合併筋炎と irAE の筋炎の間に, PD-1, PD-L1 の発現も含め臨床病理像の類似性を認めた。

## 結論

MG 合併筋炎はまれだが, 筋炎と MG の偶発的合併ではなく, 胸腺腫関連の免疫病態と関連することが多く, 特徴的な臨床像と PM 病理を共通に示す筋炎であると明らかになった。irAE の筋炎との臨床病理像の類似性から, 免疫チェックポイント異常の病態への関与も示唆された。

**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

# 抗 AChR 抗体陽性重症筋無力症におけるタクロリムス減量による

## 再発危険因子の検討

班 員 横田 隆徳<sup>1)</sup>

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

### 研究要旨

多施設における後ろ向き研究により抗 AChR 抗体陽性 MG でのタクロリムス減量・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。症状安定を一定期間確認したため内服を減量した 115 症例のうち 110 例(96%)で再燃を認めなかった。再燃した 5 例(4%)においても、今回解析した中ではクリーゼは 1 例もおらず、内服量を元に戻すことなどで症状は改善していた。症状増悪の予測危険因子は発症年齢が若いこと(30.0 vs 56.0 歳、 $P = 0.025$ )と減量幅が大きいこと(2.0 vs 1.0 mg/day、 $P = 0.002$ )であった。発症年齢が 52 歳以上、もしくは 1.5 mg 以内の減量幅の際には治療関連性増悪を生じる可能性が低い、これに当てはまらなくとも、症状が安定している大部分の患者ではタクロリムスを安全に減量できる可能性があり、減量を試みる価値がある。

### 研究背景

重症筋無力症(myasthenia gravis, MG)の国際的コンセンサスガイドでは、治療目標を一定期間維持した後はタクロリムスを有効最小量まで減量することが推奨されているものの[1]、治療関連増悪の頻度やその際に起こりうる特別な有害事象の有無、また、安全に減量するために重要な情報である増悪を予

測する危険因子についてはまとまった知見がない。

### 研究目的

多施設における後ろ向き研究により、抗アセチルコリン受容体(acetylcholine receptor, AChR)抗体陽性 MG 患者のタクロリムス減量の際の治療関連性増悪出現の頻度や特別な

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

有害事象の有無、危険因子を検討する。

## 研究方法

本研究参加9施設において、抗AChR抗体陽性MGで、症状安定のためにタクロリムスの減量を行った全患者を対象とした。副作用や無効のため減量した患者は除外した。治療関連性増悪の定義は「タクロリムス減量開始後3ヶ月未満のMG症状の増悪」とした。

患者背景(発症年齢、性別、胸腺腫、罹病期間、MG Foundation of America (MGFA) 分類)、減量時の状況 (MGFA postintervention status, 併用プレドニゾロン量、タクロリムス継続期間)、減量後の症状増悪の有無などを調査し、減量による治療関連性増悪を来した群と来さなかった群とを比較した。

(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115症例のうち110例(96%)で症状増悪なく減量できていた。そのうち4例ではタクロリムス3mgが中止、1例では2mgが中止されていたが、1例も増悪を認めなかった。5例(4%)で増悪を認めたが、今回の解析ではクレーゼは1例もなく、増悪した症例では内服量を元に戻すことで症状が改善していた。症状増悪の予測危険因子は発症年齢が若いこと(30.0 vs 56.0歳、 $P = 0.025$ )と減量幅が大きいこと(2.0 vs 1.0 mg/day、 $P = 0.002$ )であった。Receiver operating characteristic 解析

では曲線下面積はそれぞれ0.80(95%信頼区間、0.65-0.95)、0.88(95%信頼区間、0.82-0.94)であり、感度と特異度の和が最大となるカットオフ値は発症年齢52歳、減量幅1.5 mg/dayであった。発症年齢が52歳以上や減量幅が1.5 mg以内の場合は100%の患者で増悪なく減量できていたが、52歳未満でも90%で、1.5 mgより多い減量でも81%で増悪なく減量できていた。

## 考察

タクロリムスを含む治療経過により病勢が安定化し、タクロリムスの必要量が少なくなり、安全に減量できる可能性が示唆された。中止例は少数のため、安全性の検討のためには症例の蓄積が必要と思われる。

## 結論

特に、発症年齢が52歳以上、もしくは1.5 mg以内の減量幅の際には治療関連性増悪を生じる可能性が低いと、これに該当しなくとも症状が安定しているMGの大部分の患者ではタクロリムスを安全に減量できる可能性があり、減量を試みる価値がある。

## 文献

[1] Sanders, *et al.* Neurology 2016; 87: 419-25.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 小児期発症 MG の神経内科 transition 後の経過

研究分担者：園生雅弘<sup>1)</sup>

共同研究者：畑中裕己<sup>1)</sup>

### 研究要旨

2014年重症筋無力症ガイドラインでは0-15歳の発症を小児期発症MGと定義している。小児期発症MGの発症年齢は、特に5歳未満にひとつの大きなピークがあるとされ、眼筋症状のみが多い。AChR抗体陰性例が多く、ステロイド治療にはよく反応し、寛解率は93-97%と報告されている。思春期前の自然寛解率は高いとされているが、治療介入の遅れなどにより症状が遷延する症例は存在するが、成人後の経過報告は少なく、当科における現在も治療を要している小児期発症MG 8症例（現在年齢19-60歳、女7：男1）の神経内科へtransition後の経過を検討した。AChR抗体陽性5例、陰性3例、最重症時はMGFA Iが4例、IIa、IIb、IIa、IIIbが1例ずつで現在は改善しているが、斜視残存例が2例いる。治療はpyridostigmine 4例 PSL少量を長期内服継続例が4例、2例がTACを内服している。胸腺手術例はいない。出産は3例が経験しそれぞれpyridostigmine継続例、PSL継続例がいたが、TAC内服例は妊娠判明後自己中断していたが無事正常時出産し、その後の発育も問題はない。現在の小児科MG治療の進歩によりtransitional後の症例は減少していくと考えられるが、免疫抑制剤内服開始時の妊娠に対するの安全の啓蒙などは引き続き行っていくことが肝要である。

### 研究背景、研究目的

一般に小児期発症MGはアジア人多いとされており、5歳以下の発症率は2006年の統計で7%とされている。適切な早期免疫治療の介入で寛解に至るとされているが、小児科から脳神経内科へのtransitionを必要とし、その後も外来で投薬加療をされている症例の検討・集積を目的とする。

### 研究方法

2016年1月から2017年12月まで当科で特定疾患の申請を行っているMG患者は合計137例で、発症年齢の分布は、小児期発症(0-15歳)は8例、若年発症(16-49歳)は56例、高齢発症(50-64歳)は32例、老年発症(65歳以上)は41例であった。そのうちfollow中の小児期発症MG 8症例の臨床経過を外来カルテよりまとめた。

(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

小児期発症患者は8症例であり、現在それぞれ19,30,41,43,50,53,57,60歳に到達している。男性は1例で、女性7例、抗AChR抗体陽性は5例、MGの家族歴は1例であった。内服治療の現状として、4例はpyridostigmine内服、2例がPSLを5mg連日、2例がPSLを5mg隔日で内服中、2例が現在も免疫抑制剤を内服中、2例は免疫抑制剤を漸減のち中止できた。3例は無事出産し、児のMG発症はなく生育も正常であった。合併症としては、Basedow病が2名、1型IDDMが1名。全例でクリーゼは認めていない。小児期に寛解に至らなかった斜視が3症例のうち1例は矯正手術で改善している。

---

1) 帝京大学神経内科

## 考察

当科の小児期発症 MG 患者は 8 人で、寛解して神経内科へ transition する例がほとんどいないことを考えると、全国平均の割合よりは少し多めであるが、大学病院の特色である小児神経科、斜視外来がしっかりしていることから、紹介が多い可能性がある。小児期発症 MG 患者の症状も軽症が多いこと、疾患を自分の一部として受容できていることも、MG-QOL15 スコアなどは低い傾向にあった。しかし、昭和発症症例では、斜視が残存している例、妊娠突入時に準備が十分でない場合もあった。

## 結論

脳神経内科に transition される症例は今後もある程度の割合が存在すると予想されるが、小児神経医の診断・治療手段が昭和から平成へと選択肢が大幅に増え、さらに寛解に至る症例が増加し、出生率の減少からもさらに transition 症例は減少していくのではと考えられる。安全な管理、妊孕期に入ったときの内服指導も現在小児科から早期より行われているが、成人後無事に出産し、

MG に罹患していても社会生活に不自由していない現状を脳神経内科から小児科へ再び feedback することも使命であると考えた。

## 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) 石垣景子. 臨床と病型の特徴 小児重症筋無力症. Clinical Neuroscience 2014;32:1002-1005
- 3) 野村芳子. 小児期から成人期への臨床経過とその経年的なマネジメント 神経疾患 重症筋無力症. 日本臨床 2010;68:39-44
- 4) 重症筋無力症ガイドライン 2014. 日本神経学会監修.南江堂

## 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

# 重症筋無力症患者における月経周期と症状増悪の関連性

班 員 野村 恭一

共同研究者 伊崎 祥子, 橋本 ぱく, 田中 覚, 王子 聡, 山元 正臣, 山鹿 哲郎, 杉本 恒平, 古谷 真由美, 宮内 敦生, 石塚 慶太, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉, 田島 孝士, 久保田 昭洋, 成川 真也, 小島 美紀, 吉田 典史, 三井 隆男, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

## 研究要旨

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は神経筋接合部のシナプス後膜上にある標的抗原に対する自己抗体の作用により, 神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である。男女比は1 : 1.7 で女性に多いことが明らかとなっている。実臨床の場においては, 女性患者にみられる月経周期と MG 症状増悪の関連があり, これに関する報告は新しいものでも 20 年以上前にさかのぼる。MG 女性患者における MG 症状の増悪と月経周期との関連性について明らかとすることを目的とし, 女性患者に対するアンケート調査結果を解析した。結果, MG 女性例の 54.2%に月経関連時増悪を認め, 月経 1 週間前から月経中に症状が増悪することが明らかとなった。月経は MG 増悪のリスク因子になりうるが, さらなる調査検討を要する。MG 症例の診療に当たり, 単に疾患の性差だけではなく, 女性患者に生じうる症状変動をも認識する必要があることが示唆された。

## 目 的

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は神経筋接合部のシナプス後膜上にある標的抗原に対する自己抗体の作用により, 神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患で, 男女比は 1 : 1.7 で女性に多い。実臨床の場においては, 女性患者にみられる月経周期と MG 症状増悪の関連があり, これに関する報告は新しいものでも 20 年以上前にさかのぼる<sup>1,2)</sup>。MG 女性患者における MG 症状の増悪と月経周期との関連について調査検討した。

## 方 法

2018 年 2 ~ 5 月に当院を受診した MG 女性患者と埼玉県 MG 患者会に参加された女性患者にアンケート調査を行い, その結果について解析した。

## 結 果

症例は 30 例, 調査時の平均年齢は 50.3 歳(範囲 28 - 76)。罹病期間の平均は 12.2 年(1 - 40)で, 眼筋型 4 例, 全身型 26 例であった。

26 例(87%)は経口ステロイド(PSL)治療を受けており, 現在の PSL 内服量は 7.3 mg/日(0 - 35)であった。調査時に月経を有していたのは 17 例であった。この 17 例のうち月経周期と MG 症状増悪に関連がある群(増悪あり群, n = 13)と関連がない群(増悪なし群, n = 9)に分け

てさらに検討した。PSL 治療を受けているのは増悪あり群の方が有意に多く ( $P = 0.03$ ) , 現在の PSL 内服量も増悪あり群の方が有意に多かった ( $P = 0.03$ ) .

月経周期と MG の症状増悪に関連があると答えたのは 54.2% (回答者 24 人中 13 人) であった。月経の度に毎回増悪すると答えたのは 66.7% (回答者 15 人中 10 人) , 月経 1 週間前から月経中にかけて症状増悪が見られることが多かった。症状増悪は日常生活に支障が生じている場合が多いことがわかった。

## 考 察

月経と神経疾患については、月経関連時片頭痛がよく知られるが、多発性硬化症も 42% が月経直前または開始時に症状が増悪すると言われる<sup>3)</sup>。女性ホルモンと MG の関連については、エストロゲンは EAMG を増悪させる方向に働く報告<sup>4)</sup>があるが、月経時はエストロゲン、プロゲステロンともに低下しているが、ホルモンの値だけではなく変動することが、症状増悪と関連する可能性がある。PSL と月経時関連症状増悪については更なる検討を要する。

## 結 論

MG 女性例の 54.2% に月経関連時増悪を認め、月経 1 週間前から月経中に症状増悪を認めた。月経は MG 増悪のリスク因子になりうるが、さらなる調査検討を要する。MG 症例の診療に当たり、単に疾患の性差だけではなく、女性患者に生じうる症状変動をも認識する必要がある。

## 文 献

1. R.R.Leker, et al. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. J Neurol Sci. 1998; 1566: 107-111
2. 松永宗雄ら. 重症筋無力症と月経・妊娠・出産. 内科. 1971; 28: 950-954

3. Zoegdrager A., et al. The premenstrual period and exacerbation in multiple sclerosis. Eur Neurol. 2002; 48: 204-206

4. L. Delpy et al. Estrogen enhances susceptibility to experimental autoimmune myasthenia gravis by promoting type 1-polarized immune responses. J Immunol. 2005; 175: 5050-5057

## 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

## 慢性移植片対宿主病筋炎の臨床病理像の検討

班 員 清水潤<sup>1)</sup>

共同研究者 鷗沼敦<sup>1)</sup>, 内尾直裕<sup>1)</sup>, 久保田暁<sup>1)</sup>, 戸田達史<sup>1)</sup>

### 研究要旨

慢性移植片対宿主病(GVHD)筋炎は幹細胞移植に伴う稀な合併症である。臨床病理像は不明な点も多く、慢性GVHD筋炎の臨床病理像を検討した。2000年～2018年に経験した9例を後ろ向きに検討した。7例が男性で、2例が女性であった。全例で近位筋の筋力低下を認めたが、44%(4/9例)では遠位筋力低下、44%(4/9例)で頸部伸筋力低下および首下がりも認めた。病理では、4例(44%)で壊死・再生線維が筋束内局所に集簇する傾向があり、4例中3例は急性発症例であった。CD8陽性細胞は4例(44%)で非壊死筋線維への包囲像または侵入像を認めた。3例でCD8+リンパ球およびprogrammed death-1(PD-1)+リンパ球の非壊死筋線維包囲、2例でprogrammed death-ligand 1(PD-L1)陽性単核球の筋内鞘浸潤像を認めた。また、67%(6/9例)で炎症細胞の近傍の非壊死筋線維上にPD-L1の発現を認めた。慢性GVHD筋炎では免疫チェックポイントの機構の乱れが病態に関与していると考えた。

### 研究目的

慢性移植片対宿主病(GVHD)筋炎は幹細胞移植に伴う稀な合併症である。病態にはCD8陽性細胞の関与が推測されているが、臨床病理像は不明な点も多い。適切な診断や病態解明のために、慢性GVHD筋炎の臨床病理像を検討した。

### 研究方法

2000年～2018年の間で、当科で経験した慢性GVHDによる筋炎9例の臨床病理像を後ろ向きに検討した。筋炎の診断基準は、筋力低下・筋痛・血清creatin kinase(CK)上昇のいずれか1つ以上を有し、さらに生検筋の非壊死筋線維でHLA-ABCの膜染色性を認めることとした。臨床チャートを用いて臨床像を解析、生検骨格筋をルーチン組織化学と免疫組織化学染色で評価した。

### 研究結果

7例が男性で、2例が女性であった。筋炎発症から筋生検までの経過は、1ヶ月以内が33%(3/9例)である一方で、44%(4/9例)は4ヶ月以上であった。骨髄移植から筋炎発症までの経過は、平均23.9(5.1-56.6)か月であった。発症時に78%(7/9例)の患者が何らかの免疫抑制療法を受けていた。全例で近位筋力低下を認めたが、44%(4/9例)で遠位筋力低下、44%(4/9例)で頸部伸筋力低下および首下がりも認めた。顔面筋罹患はなかった。67%(6/9例)で病歴(首下がりや起き上がりにくさ)または画像での体幹筋萎縮が認められた。皮疹は67%(6/9例)で認められたが、いずれも慢性皮膚GVHDと診断され、皮膚筋炎と診断された例はなかった。筋生検時点での血清CK値は6例(239～9194 IU/L)で上昇していたが、3例では正常であった。

1). 東京大学医学部附属病院 神経内科

急性発症の 3 例では横紋筋融解様に非常に高い CK 値を示した(5025 ~ 9194IU/L)。78% (7/9 例)の患者の CK 値は、生検時には既に低下に転じていた。抗核抗体は 57% (4/7 例)で陽性であったが、筋炎特異抗体および筋炎関連抗体は全例陰性であった。75% (6/8 例)で拘束性換気障害を認めたと、いずれも軽度の労作時呼吸苦のみで、KL-6 は全例正常範囲内であった。筋 MRI では、行われた全例で T2 強調像での筋高信号を認め、筋表面に沿った高信号を 88% (7/8 例)で認めた。

病理では、4 例(44%)で壊死・再生線維が筋束内局所に集簇する傾向があり、うち 2 例では局所の筋束内筋線維が浸潤炎症細胞により置換され高度炎症像を認めた。この 4 例中 3 例は、横紋筋融解様の急性発症をしていた。HLA-ABC の発現は全例に認め、6 例(67%)で筋束周辺部でより濃染し、いずれも皮疹を伴う例であった。抗 MxA 染色は 56% (5/9 例)で筋内鞘血管の染色性を認めたが、筋線維の染色性はなかった。また補体染色(C5b-9)では血管、筋線維に優位な染色を認めた例はなかった。CD8 陽性細胞は 4 例(44%)で非壊死筋線維への包囲像または侵入像を認めた。横紋筋融解様の発症をした 3 例では、3 例で CD8+リンパ球および programmed death-1 (PD-1)+リンパ球の非壊死筋線維包囲(うち 2 例で侵入像)、2 例で programmed death-ligand 1 (PD-L1)陽性単核球の筋内鞘浸潤像を認めた。また、横紋筋融解様の発症をした 3 例を含む 6 例(67%)で炎症細胞の近傍の非壊死筋線維上に PD-L1 の発現を認めた。また、56% (5/9 例)で CD11c 陽性マクロファージが非壊死筋線維を包囲・侵入している像が確認された

が、CD163 陽性マクロファージでは同所見は認めなかった。

## 結論

慢性 GVHD 筋炎での筋力低下は主に近位筋だが、遠位筋や体幹筋の障害が目立つ例も存在した。CK 値は正常例もあり診断の上で注意を要する。全例で筋炎特異抗体が陰性なことから、通常の筋炎とは異なる機序を考えた。

病理では、壊死線維が局所に集簇している所見が特徴的であった。PD-1 陽性リンパ球と筋線維およびマクロファージの PD-L1 染色性は、免疫チェックポイントの機構の乱れが病態に関与していると考えた。CD11c 陽性マクロファージによる非壊死筋線維への浸潤像を認めた点は、慢性 GVHD 筋炎におけるマクロファージの機能に関しての検討の必要性がある。

**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

## 本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症の臨床的特徴

班 員 本村政勝<sup>1),2)</sup>、北之園寛子<sup>2)</sup>、吉村俊祐<sup>2)</sup>、白石裕一<sup>2)</sup>、辻野 彰<sup>2)</sup>、入岡 隆<sup>3)</sup>、  
矢部一郎<sup>4)</sup>、佐藤 聡<sup>5)</sup>、辻畑光宏<sup>5)</sup>

### 研究要旨

本研究では、本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症(PCD-LEMS)患者の臨床的特徴を検討した。1995 年以降、当研究室に P/Q 型 VGCC 抗体測定に依頼があった症例を対象とし、小脳失調と LEMS、及び、小細胞肺癌を合併する症例を系統的に追跡調査した。その結果、小脳症状と LEMS を合わせ持つ 36 症例が抽出された。その臨床像は、男性 30 例、女性 6 例で、51 歳から 85 歳で発症し、平均発症年齢は  $66.9 \pm 8.2$  歳であった。癌合併率は 86.1%で、31 例中 30 例で小細胞癌を合併した。発症から治療までの期間は 1 週間から最長 10 か月間を要していた。36 例中 35 例は、小脳失調症状と LEMS 症状で発症し、神経所見は小脳失調が主であった。P/Q 型 VGCC 抗体は、36 例中 34 例 (94.4%) で陽性であった。癌に対する治療が詳細にフォロー出来た 11 例中 9 例で神経学的所見が改善した。治療前後で P/Q 型 VGCC 抗体が測定された 6 例では、全員の PCD-LEMS 症状が改善し、その抗体価も低下した。以上より、PCD の病態には、LEMS と同じく P/Q 型 VGCC 抗体の関与が強く示唆された。

### 研究目的

人種の壁を超えて Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS )患者の 10%未満に亜急性に発症する小脳失調を認め<sup>1)2)</sup>、LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration with LEMS: PCD-LEMS)と提唱されている<sup>3)</sup>。これまでに、PCD-LEMS 患者の剖検病理報告<sup>3)</sup>、及び、P/Q 型 VGCC 抗体陽性の PCD と LEMS を合併する症例報告が海外と国内で集積されている。

-----  
<sup>1)</sup>長崎総合科学大学 工学部工学科 医療工学コース、

<sup>2)</sup>長崎大学病院 脳神経内科、

<sup>3)</sup>横須賀共済病院 神経内科、

<sup>4)</sup>北海道大学医学部 神経内科、

<sup>5)</sup>長崎北病院

特に、本邦においては、癌を合併する PCD-LEMS 患者の詳細な症例が多く報告されてきた。本研究では、本邦の LEMS を合併する傍腫瘍性小脳変性症(PCD-LEMS)患者の臨床的特徴を検討した。

### 研究方法

P/Q 型電位依存性カルシウムチャネル (voltage-gated calcium channels, VGCCs) 抗体測定が報告された 1995 年以降、当研究室に P/Q 型 VGCC 抗体測定に依頼があった症例を対象とした。小脳失調と LEMS、及び、小細胞肺癌を合併する症例を系統的に追跡調査した。研究の実施に際しては、長崎大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

### 研究結果

1) 小脳症状と LEMS を合わせ持つ 36 症例が抽出された。その臨床像は、男性 30

例、女性 6 例で、51 歳から 85 歳で発症し、平均発症年齢は  $66.9 \pm 8.2$  歳であった。

2) 癌合併率は 86.1%で、観察期間中に癌が見つかっていない 5 例を除いて 31 例中 30 例 (29 例は肺、1 例は中咽頭) で小細胞癌を合併し、残り 1 例は、S 状結腸癌を併発していた。

3) 発症から治療までの期間は 1 週間から最長 10 か月間を要していた。例外的に、36 例中 1 例が初診時に LEMS と診断され、その後の治療経過中に小脳失調を発現した。残りの 35 例 (97.2%) は、小脳失調症状と LEMS 症状で発症し、神経所見は小脳失調が主であった。その後、LEMS が電気生理検査と自己抗体で診断され、小細胞癌が見つかった。このような一定の臨床経過をたどる病態を PCD-LEMS と定義した。

4) P/Q 型 VGCC 抗体は、36 例中 34 例で陽性であり、その抗体価は 23.0 から 1920.0 pmol/L と分布し、LEMS 単独の抗体価を比べて必ずしも高力価では無かった。

5) 癌に対する治療が、詳細にフォロー出来た 11 例の PCD-LEMS 中 9 例で神経学的所見を改善させた。治療前後で P/Q 型 VGCC 抗体が測定された 6 例では、全員の PCD-LEMS 症状が改善し、その抗体価も低下した (表 1)。

## 考察

1) 本邦の PCD-LEMS 患者数は?

平成 29 年の全国調査で推計 LEMS 患者が 348 名と報告された。今後、PCD-LEMS 患者さんの総数や、さらには、LEMS の無い PCD (入岡隆発表、演題番号 21) の調査が必要である。

2) PCD の病因は?

今回の我々の臨床データに加えて、PCD-LEMS の病理報告<sup>3)</sup>、及び、受動免疫の実験

結果より<sup>4)5)</sup>、PCD の病態には、LEMS と同じく P/Q 型 VGCC 抗体の関与が強く示唆された。

## 結論

PCD-LEMS 患者の臨床像は、1 週間から 10 ヶ月間経過する小脳失調、神経所見で LEMS 疑われ電気生理と自己抗体測定で診断確定、及び、癌検索で小細胞肺癌などの癌発見の順に、一定の特徴的様式を取ることが判明した。

## 文献

1. Nakao et al, Neurology. 2002;59:1773-5.
2. Titulaer et al, J Neuroimmunol 2008; 15;201-202:153-8.
3. Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
4. Liao YJ, et al, Natl Acad Sci U S A 2008; 105:2705-2710
5. Martin-Garcia E, et al. J Neuroimmunol 2013; 261: 53-59

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

Table 1 Clinical features of reported Japanese cases with PCD-LEMS(n=13)

Author (year)	Age/sex	Initial symptoms	tumor	Time to treatment (months)	Follow up time (months)	Response to treatment	P/Q-type VGCC antibodies(pmol/L)
Fujii(1999)	57/M	dysarthria	SCLC	5	21	+	2472.0→429.0
Shimamura(2000)	52/M	ataxic gait	SCLC	4	8	++	329.7→64.0
Funaguchi(2005)	62/M	gait disturbance	SCLC	1	n.d.	+	1718.4→102.3
Seki(2006)	51/M	ataxia, diplopia	SCLC	0.75	n.d.	+	1920.0→451.8
Nagayama (2008)	62/M	dysarthria, ataxia, gait disturbance	SCLC	1	16	+ → -	88.2→26.4→67.6
Nakamura(2008)	62/F	Weakness in the distal portion of lower limbs	Not detected	4	1	+	59.3→128.6
Iwanami(2009)	50/M	double vision, slurred speech, gait disturbance	SCLC,bronchioloalveolar carcinoma	0.25	n.d.	-	487.5
Wakatsuki(2011)	65/M	Weakness of upper and lower limbs	SCLC	10	n.d.	+	(-)
Koriyama(2012)	62/M	instability of gait,double vision	SCLC	2	14	+	23.0
Yamamoto(2014)	63/M	dysarthria, ataxic gait	SCLC	2	8	+	282.0
Nakano(2017)	72/F	dysarthria, gait disturbance	Not detected	9	2	0.0	93.4
Takasugi (2018)	78/M	dysarthria,ataxic gait,muscle weakness	Small-cell NEC of the oropharynx	7	16	+	44.0
Kitonozono(2018)	63/F	diplopia, dizziness	SCLC	10	21	++	248.7→(-)

The hatched two cases did not strictly fulfill our definition of PCD with LEMS, because the coexisting cancer had not been found. n.d: not described, ++: remarkably effective, +: effective, -: not effective

# 診療データベースからみた難治性重症筋無力症の疾病負荷

班 員 村井弘之<sup>1)</sup>

研究協力者 長谷部美紀<sup>2)</sup>、村田達教<sup>3)</sup>、槍沢公明<sup>4)</sup>

## 研究要旨

診療データベースを用いて難治性重症筋無力症(MG)の疾病負荷を検討した。難治性MGを定義し、該当する165名を抽出、非難治性MG 3137名、および対照疾患(パーキンソン病) 3168名と比較した。入院回数、入院日数は難治性MGで有意に高く、これらの患者が医療資源を多く使用していることが明らかとなった。また、RDI>1.1(すなわちステロイド量が増加した)の割合は難治性MGで高かった。難治性MGは、社会的にも活躍が期待できる年齢にも関わらず、多くの疾病負荷を抱えており、ステロイドの量も多いことが明らかとなった。

## 研究目的

重症筋無力症(MG)では、良好な患者QOLを早期に達成することを目指し、治療戦略が見直されている。本研究では、難治性MGと非難治性MG、および神経疾患の代表としてパーキンソン病患者を比較し、難治性MGにおける疾病負荷を評価することを目的とした。

## 研究方法

日本の大規模レセプトデータベース(メディカル・データ・ビジョン株式会社のMDV database)を用いた。初診日を起点とし12か月以上のデータを有する18歳以上の患者データを2008年から2016年の期間で後向きに評価した。ICD-10診断コード[G70.0]を付した患者10297名のうち、想定される保険病名患者や、同コードの申請が1回だけの患者を除外後、解析した。

難治性の定義は、

1)3剤以上の免疫抑制薬[IST:アザチオ

プリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸、メトトレキサート又は経口ステロイド]

2)1剤以上のISTおよび[シクロホスファミド又はリツキシマブ]

3)1剤以上のISTおよび[持続的な血液浄化又は免疫グロブリン療法]

のいずれかに分類されたものとした。上記に合致しないMGを非難治性とした。

ICD-10診断コード[G20]を付したパーキンソン病患者を抽出し、MGと年齢/性別をマッチさせコントロールとした。

各群での入院回数、入院日数、救急外来受診回数等を検討した。

また、MGにおいて、ステロイドの相対用量強度(relative dose intensity/RDI)を計算した。RDIは、[起点から1年間の実際の投与積算量]/[起点直後の1日ステロイド量×365日]で除したものとした。

(倫理面への配慮)

1) 国際医療福祉大学 2) アレクシオン・ファーマ合同会社 3) クレコンメディカルアセスメント株式会社  
4) 総合花巻病院

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

165名の難治性MG、3137名の非難治性MGが同定された。また対照としてパーキンソン病3168人が抽出された。平均年齢は、難治性MGで56.9歳、非難治性MGで62.1歳と難治性MGは有意に若かった。

起点から12ヵ月間での入院回数/在院日数は、難治性MGで0.68回/22.19日、非難治性MGで0.09回/2.81日と難治性MGで医療資源を利用している患者が有意に多かった。パーキンソン病との比較では、医療資源利用が難治性MGでは有意に多く、非難治性MGでも多い傾向であった。

また、 $RDI > 1.1$ （すなわちステロイド量が増加した）の割合は難治性MGで30.5%、非難治性MGで10.1%と難治性MGで多かった。逆に、 $RDI < 0.8$ （すなわちステロイド量が減少した）の割合は難治性MGで39.1%、非難治性MGで56.9%と非難治性MGで多かった。

#### 考 察

今回の研究により、診療データベースを用いてMGの臨床や医療資源の利用状況を検討することが可能であることが示された。これは治療におけるアンメットニーズの抽出や、新規治療法の開発において重要であるとともに、医療経済的側面からの考察が可能である、という面からもきわめて大きな意義をもつものであると考えられる。

一方で、この方法にはさまざまな制約もある。第一に、これはあくまでもセプトデータベースの情報であるため、実際の臨床とは異なる可能性があるということがあげられる。第二に、この研究対象はすべてDPC病院であることから、より重症度の高い患者が集まっている可能性があり、全国の平均的な臨床像を反映していない可能性もある。第三に、患者が転院した場合にはフォローができなくなる、という欠点もある。本研究を評価するにはそれらの制約を考慮する必要がある。

#### 結 論

難治性MGは、社会的にも活躍が期待できる年齢にも関わらず、多くの疾病負荷を抱えており、ステロイドの量も多いことが明らかとなった。また、診療データベースを用いた研究で診療の実態がよく描出されることも示された。

#### 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

# フィッシャー症候群の重症度予測マーカーとしての先行感染

班員 神田 隆<sup>1)</sup>  
研究協力者 古賀道明<sup>1)</sup>

## 研究要旨

フィッシャー症候群(FS)において、重症度などの臨床像を規定する因子は明らかにされていない。FSでは多様な先行感染が契機となって発症することから、先行感染とFSの臨床像との関連を検討した。FS 70例(GBSなどに移行した症例を含む)を対象に、先行感染を血中抗体・細菌培養により同定した。最も多かった *Haemophilus influenzae* 感染後FS(FSの21%)は、純粋なFSの臨床像(三主徴)を呈することが多く、ピーク時に重症化する症例は約半数にとどまった。*Campylobacter jejuni* 感染後FS(FSの14%)は、FSの三主徴の全てを呈することは稀で、最終診断は60%の症例がFS不全型(急性外眼筋麻痺±運動失調)であった。重症化する症例は半数であった。サイロメガロウイルス(CMV)感染後FS(FSの8.6%)は、球麻痺や四肢感覚障害が高頻度であった。全例でIVIgが施行されていたにも関わらず重症化しやすく、入院期間が長い傾向を示した。ギラン・バレー症候群と同様にFSにおいても、先行感染と臨床像とが密接に関連することが示された。特にCMV感染後FSでは重症化しやすく、注意すべきである。

## 研究目的

フィッシャー症候群(FS)はギラン・バレー症候群(GBS)の臨床亜型で、眼筋麻痺と運動失調、腱反射低下の三主徴で定義される。大部分のFS症例においてIgG型GQ1b抗体が検出されるなど、比較的均一な病態と理解されている。一方、GBSと同様にFSでは多様な先行感染が発症の契機となることが明らかとされており<sup>1)</sup>、先行感染の種類により病態や臨床像が規定されている可能性が想定される。本研究では、先行感染と病態・臨床像との関連を検討した。

## 研究方法

当科に受診ないし糖脂質抗体測定を依頼されたFS 70例(GBSやピッカーstaff型脳幹脳炎に移行した症例を含む)を対象にした。各主治医を対象にピーク時の神経所見や重症度、入院日数を含めアンケート調査を行った。

*Campylobacter jejuni* や *Haemophilus influenzae*、*Mycoplasma pneumoniae*、cytomegalovirus (CMV)、Epstein-Barr virus (EBV)による感染の先行について、既報<sup>1)</sup>の通りに血中抗体・培養検査により同定した。血清中可溶性ICAM-1濃度について市販のELISAキット(R&D Systems)を用いて測定した。

本研究は、山口大学医学部附属病院治験及び人を対象とする医学系研究等倫理審査委員会の承認のもとに実施した。

---

1) 山口大学大学院神経内科学

## 研究結果

- (1) 先行感染: *H. influenzae* が最も高頻度で (70 例中 15 例: 21%)、次いで *C. jejuni* (10 例: 14%)、CMV (6 例: 8.6%)、*M. pneumoniae* (1 例: 1.4%) について先行感染が血清学的に示唆された (*H. influenzae* と CMV は一例で重複)。EBV 感染の先行例はなかった。先行感染病原体が同定できなかった症例が 39 例 (56%) あった。
- (2) *H. influenzae* 感染後 FS: 大部分の症例は複視で発症し (87%)、眼筋麻痺以外の脳神経麻痺 (7.7%) や四肢筋力低下 (14%)、意識障害 (0%) をきたすことは稀で、ピーク時に重症化 (GBS 障害度スケール 3) する症例は約半数 (54%) であった。
- (3) *C. jejuni* 感染後 FS: 経過を通じて FS の三主徴の全てを呈することは稀で (20%)、最終診断は 60% の症例が FS 不全型 (急性外眼筋麻痺 ± 運動失調) であった。ピーク時に重症化する症例は約半数 (50%) であった。複視で発症する症例が最も多い (40%) 一方で、羞明を初発症状とする症例が 30% でみられたことが特徴的であった。
- (4) CMV 感染後 FS: 球麻痺 (50%) や四肢での他覚的感覚障害 (67%) が高頻度にみられた。全例で経静脈的免疫グロブリン療法が行われているにもかかわらず、ピーク時に重症化しやすく、入院期間が他症例よりも長い傾向を示した。
- (5) 糖脂質抗体: 先行感染により糖脂質抗体のパターンに差はなかった。糖脂質抗体の IgG サブクラスは、*H. influenzae* や *C. jejuni* 感染後 FS で IgG1 優位で、CMV 感染後 FS では IgG3 優位であった。
- (6) 血清中可溶性 ICAM-1 濃度: 先行感染により血中 ICAM-1 濃度に差はみられなかった。一方、(今回解析対象としていないものの) CMV 感染後 GBS では他の GBS 症例と比べ

て血清中 ICAM-1 濃度が有意に上昇していることが確認された。

## 考察

GBS と同様に FS においても、先行感染の種類と臨床像とが密接に関連することが示された。特に CMV 感染後 FS では、免疫治療の実施にも関わらず、球麻痺や四肢感覚障害をきたしやすく重症化しやすいことが示唆され、その臨床的な意義を証明するために今後、より多数例での検証が必要である。

糖脂質抗体の解析では、先行感染の種類に関わらず、GQ1b と GT1a に対する IgG 抗体が大部分の症例で検出された。既報<sup>2)</sup>では、細胞接着分子である ICAM-1 の血清中濃度が CMV 感染後 GBS で特徴的に上昇していることから、細胞性の神経障害が CMV 感染後 GBS の病態の中心と想定されている。今回の検討では、GBS と異なり FS では CMV 感染後でも ICAM-1 濃度の上昇はみられなかった。これは、CMV 感染後 FS において液性の神経障害が病態の中心であることを示唆している。

## 結論

FS の臨床像は先行感染によって規定される。特に CMV 感染後 FS は、球麻痺などをきたすことで重症化しやすく、診療にあたり留意すべきである。

## 引用文献

- 1) Koga et al. Neurology 2005; 64: 1605-1611.
- 2) Hadden et al. Neurology 2001; 56: 758-765.

## 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<sup>1</sup>

共同研究者 小池春樹<sup>2</sup>、飯島正博<sup>2</sup>、川頭祐一<sup>2</sup>、池田昇平<sup>2</sup>、仁紫了爾<sup>2</sup>、深見祐樹<sup>2</sup>、  
海田賢一<sup>3</sup>、桑原 聡<sup>4</sup>、吉良潤一<sup>5</sup>、松井 真<sup>6</sup>、楠 進<sup>7</sup>

## 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

<sup>1</sup> 名古屋大学医学系研究科

<sup>2</sup> 名古屋大学神経内科

<sup>3</sup> 防衛医科大学神経・抗加齢血管内科

<sup>4</sup> 千葉大学神経内科

<sup>5</sup> 九州大学神経内科

<sup>6</sup> 金沢医科大学神経内科

<sup>7</sup> 近畿大学神経内科

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、109例が登録され、2018年3月末まで前向き解析を行った。保存血清を用いた解析にて自己抗体（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抗体陽性を11例（10.1%）、抗LM1抗体陽性を5例（4.6%）で確認した。抗NF155抗体陽性例はDADSの病型（遠位部優位の障害分布）を呈することが多く、経静脈的免疫グロブリン療法よりも副腎皮質ステロイド薬が有効性であることなどの特徴を有していた。抗LM1抗体陽性例は全例が典型的CIDPであり、

高齢発症で重症例が多い傾向が見られた。電気生理学的には典型的CIDPで遠位潜時とF波潜時の延長が目立った。抗NF155抗体陽性例ではこの傾向がさらに顕著であり、抗体介在性の病態が血液神経関門の脆弱な部位で強く働いている可能性が示唆された。病理学的には典型的CIDPと比較して非典型的CIDP（MADSAM、DADS、pure sensory）では局所的なonion bulb形成や有髄線維脱落がみられる傾向があった。マクロファージによる髄鞘の貪食像は典型的CIDP、MADSAM、DADS、pure sensoryの四病型全てにおいて一部の症例で確認され、古典的なマクロファージを介した脱髄が共通の病態として存在することが示唆された。一方、典型的CIDPとDADSのうちの抗NF155抗体および抗CNTN1抗体陽性例ではマクロファージによる脱髄像はみられず、IgG4抗体の傍絞輪部への沈着による髄鞘終末ループと軸索間の離開が伝導障害を惹起していることが示唆された。

## 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

## 抗 GM1 抗体が及ぼす神経系培養細胞の細胞膜への影響の解明

藤田医科大学医学部脳神経内科学講座

研究協力者 武藤多津郎

共同研究者 植田晃広、水谷泰彰、島さゆり

### 研究要旨

軸索障害型ギラン・バレー症候群 (GBS) 患者血清中に出現する抗 GM1 抗体が、末梢神経の GM1 と反応し、補体を活性化させて神経障害を来すと考えられている。我々は、別の観点からの研究で、この抗 GM1 抗体が神経細胞のラフトに影響し、ラフト上の神経栄養因子 (NGF) の高親和性受容体である Trk の局在をラフト画分から非ラフト画分へ変化させてしまうことで、神経の分化・生存に必須の因子である NGF の作用が低下してしまうことを報告した。しかし、どのようにしてラフト上の重要な因子が局在変化するのかは明らかでなかった。そこで、ラフトを構成する重要な因子である sphingomyelin (SM) と ceramide 代謝に関与する neutral sphingomyelinase (nSMase) に着目し、抗 GM1 抗体の影響を調べた。結果、細胞膜画分で nSMase 活性と量が減少し、細胞膜の脂質構成に変化を来していることが証明された。この結果は、ラフト上の蛋白や糖脂質などの重要な分子に対する抗体が、ラフト構成分子と機能に変化を及ぼするということである。このような観点からも、本疾患の病態解明を進めていくことが重要であると考えられた。

### 研究目的

軸索障害型 GBS 患者血清中に出現する抗 GM1 抗体が、末梢神経の GM1 をターゲットとし、補体の活性化を介して末梢神経を障害している可能性が報告されているが、その詳細は不明である。我々は、これまで神経系培養細胞 PC12 細胞に Trk cDNA を高発現させた stable transfectant である PCtrk 細胞に、抗 GM1 抗体を作用させると、神経細胞への分化・生存に必須の因子である NGF の高親和性受容体 Trk が、本来の局在部位である細胞膜ラフトから非ラフト画分へその局在を変化すること、その局在変化によりリガンドに対する反応性が低下することを見出し、この反応性低下が本疾患の病態の一部を構成している可能性を報告してきた<sup>1)</sup>。

我々は、ラフトの主要な構成成分である

sphingomyelin (SM) と ceramide 代謝に関与する neutral sphingomyelinase (nSMase) に着目し、その活性に及ぼす抗 GM1 抗体の影響と新たな細胞膜への作用を調べた。

### 研究方法

PCtrk 細胞を市販の抗 GM1 抗体を種々の濃度で 24 時間作用させた。Whole cell 及び我々の既報<sup>2)</sup>の細胞分画法を用いて調整した膜画分での nSMase 活性とタンパク量を調べた。また、ショ糖密度勾配超遠心法でラフト画分を得て nSMase 活性を測定した<sup>1)</sup>。脂質分析は、whole cell と膜画分で調べた<sup>3)</sup>。さらに、細胞培養液中の exosome の分泌量も測定した。

### 研究結果

抗 GM1 抗体を作用させた PCtrk 細胞では、

有意に膜画分で nSMase 活性が低下し、そのタンパク量も減少した。Whole cell では同活性に変化は認めなかった。抗 GM1 抗体を作用させた細胞より調整したラフト画分でも有意に nSMase 活性が低下していた。

一方、脂質分析から、whole cell では変化を認めなかったが、抗 GM1 抗体で処理した細胞の膜画分で SM 量は明らかに増加していた。

また、抗 GM1 抗体で処理した細胞の細胞培養液中の exosome 量は減少していた。

### 考察

PCtrlk 細胞に抗 GM1 抗体が作用すると細胞膜画分とラフト画分で nSMase 活性が有意に抑制されることが判明した。この膜画分での nSMase 活性の減少は、膜画分でのみ SM 量の増加をもたらした。このことは、ラフト機能制御に大きく関わる脂質が細胞膜上で有意に変化し得る事を意味し、抗 GM1 抗体の持つ作用の新たな側面を示唆している。さらに、nSMase 活性が exosome 放出に関与するという報告もあり、exosome の放出とラフト機能の間に何らかのクロストークが存在する可能性を示唆しており、今後この観点からの研究の推進が重要であると考えられた<sup>4)</sup>。

### 結論

神経細胞やグリア細胞膜ラフト上に存在する蛋白や糖脂質に対する抗体が、ラフト構成脂質を変化させ得ると共にそれが病態形成の一部となっているという観点と、また exosome 放出を介して全身に影響を及ぼしている可能性があるという観点からも、本疾患

を解明していくことが重要と考えられた。

### 文献

1. Ueda A, Shima S, Miyashita T, Ito S, Ueda M, Kusunoki S, Asakura K, Mutoh T. Anti-GM1 antibodies affect the integrity of lipid rafts. *Mol Cell Neurosci.* 2010 Dec; 45(4):355-62.
2. Hamano T, Mutoh T, Tabira T, Araki W, Kuriyama M, Mihara T, Yano S, Yamamoto H. Abnormal intracellular trafficking of high affinity nerve growth factor receptor, Trk, in stable transfectants expressing presenilin 1 protein. *Brain Res Mol Brain Res.* 2005 Jun 13;137(1-2):70-6
3. Mutoh T, Kawamura N, Hirabayashi Y, Shima S, Miyashita T, Ito S, Asakura K, Araki W, Cazzaniga E, Muto E, Masserini M. Abnormal cross-talk between mutant presenilin 1 (I143T, G384A) and glycosphingolipid biosynthesis. *FASEB J.* 2012 Jul;26(7):3065-74
4. Ueda A, Shima S, Murate K, Kikuchi K, Nagao R, Maeda T, Muto E, Niimi Y, Mizutani Y, Mutoh T. Anti-GM1 ganglioside antibodies modulate membrane-associated sphingomyelin metabolism by altering neutral sphingomyelinase activity. *Mol Cell Neurosci.* 2018 Jun; 89:42-48.

### 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

## ギラン・バレー症候群における神経超音波検査の経時的変化

研究協力者 郡山達男<sup>1)</sup>  
共同研究者 内藤 裕之<sup>2)</sup>、越智 一秀<sup>2)3)</sup>、久賀 淳一郎<sup>2)</sup>、廣中 明美<sup>2)</sup>、  
杉本 太路<sup>4)</sup>、丸山 博文<sup>2)</sup>

### 研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) 急性期に、神経超音波検査 (NUS) で神経肥厚を認め、早期診断や鑑別診断への有用性が指摘されているが、神経の経時的変化に関しては明確ではない。我々は GBS の急性期から慢性期における NUS の経時的変化を後方視的に検討した。GBS40 例のうち、発症から 1 ヶ月以内に NUS を施行した 17 例と、そのうち急性期と慢性期 (発症 2 ヶ月以降) で NUS を施行した 11 例の経時的変化を解析した。超音波診断装置を用いて正中神経 5 か所、尺骨神経 5 か所の神経断面積、頸神経根 C5-C6 の直径を両側で測定した。測定部位を遠位部、中間部、頸部の 3 領域に分けて神経肥厚分布パターンを検討した。各領域において神経肥厚を認める測定部位数 (enlargement site number; ESN) を求めた。解析した結果、GBS 発症早期より神経根、発症 2 週間以降でより末梢での神経肥厚を認めた。発症 2 ヶ月以降より肥厚の改善を認める傾向があったが、神経中間部の肥厚が残存する症例もみられた。NUS は GBS における頸神経根・末梢神経の経時的変化を検出するのに有用である。

### 研究目的

われわれはこれまでに、健常成人における末梢神経の大きさを超音波検査によって評価し、神経の大きさは測定部位や性別などによって異なることを明らかにしている。<sup>1)</sup> また、そのなかで信頼性の高い測定部位を同定し、スクリーニング検査に有用である可能性を示した。<sup>1)</sup> ギラン・バレー症候群 (GBS) 急性期に、末梢神経の脱髄や浮腫を反映して神経超音波検査 (NUS) で神経肥厚を認め、GBS の早期診断や鑑別診断への有用性が指摘されている。しかし、GBS における末梢神経の形態の経時的変化の検討は十分ではなく、神経肥厚の分布パターンも明確にされていない。今回我々は、GBS の急性期から慢性期における神経の経時的変化を NUS にて後方視的に検討することで、GBS における神経超音波検査の有用性を明確にすることを目的とした。

### 研究方法

2010 年 1 月から 2018 年 3 月までに当院へ入院した GBS40 例のうち、発症から 1 ヶ月以内に NUS を施行した 17 例で GBS 急性期における末梢神経の形態変化を検討した。その後、急性期と慢性期 (発症 2 ヶ月以降) で NUS を施行した 11 例を対象に、急性期から慢性期

における NUS の経時的変化を検討した。GBS の診断は Asbury の診断基準を使用した。超音波診断装置は 2010 年から 2015 年までは Toshiba SSA-770A を使用し、7-14 MHz のリニアプローブを、2016 年以降は GE LOGIQ E9 を使用し、6-15 MHz のリニアプローブを用いた。頸神経根は長軸像にて C5、C6 の直径を測定し、正中神経と尺骨神経は手首から上腕部まで 5 箇所に分けて、神経断面積を測定した。両側測定で、合計 24 箇所測定した。神経肥厚の分布パターンを検討するために、測定部位を 3 領域に分けて定義した：遠位部 (両側 MedWrist と UlnGuyon)、中間部 (両側 MedDist、MedProx、MedElbow、MedArm、UlnDist、UlnProx、UlnElbow、UlnArm)、頸部 (両側 C5 と C6)。各領域の測定部位において少なくとも 1 部位に神経肥厚がある場合を、その領域において神経肥厚があると定義した。当施設から過去に報告している正常値<sup>1)</sup> に準じて、神経肥厚をきたしていると判定した部位の数を Enlargement-site number (ESN) と定義した。統計解析については、カテゴリ変数は  $\chi^2$  検定、連続変数は Student *t* 検定、Mann-Whitney U 検定を施行し、 $p < 0.05$  を有意差ありとした。

### 倫理面への配慮

本研究は厚生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」に則って実施し、広島大学疫学研究倫理審査委員会の審査を受け承認を得ている匿名化を行った上で解析を行うなど個人情報保護については十分な配慮を行った。

### 研究結果

- 1) 脳神経センター大田記念病院脳神経内科
- 2) 広島大学大学院 脳神経内科学
- 3) 広島市立安佐市民病院脳神経内科
- 4) 広島市立広島市民病院脳神経内科

急性期での検討では、76% (13/17 例) で神経肥厚を認めた。発症から2週間以内にNUSを施行したA群(7例)と発症から2週間以降でNUSを施行したB群(10例)と比較したところ、ESNに関してはB群で高い傾向がみられた( $p = 0.058$ )。部位別で頸神経根、遠位部では明らかな差はみられなかったが、神経中間部においてB群で有意に高い結果がみられた( $p < 0.01$ ) (図1)。急性期から慢性期における検討では、発症早期は神経根、発症2週以降でより末梢での肥厚を認め、発症2か月以降より肥厚の改善を認める傾向があった(図2)。中間部での神経肥厚は発症1年でも4例残存していた。

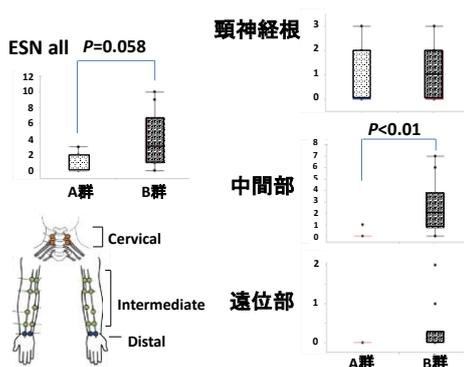


図1. 急性期の神経肥厚

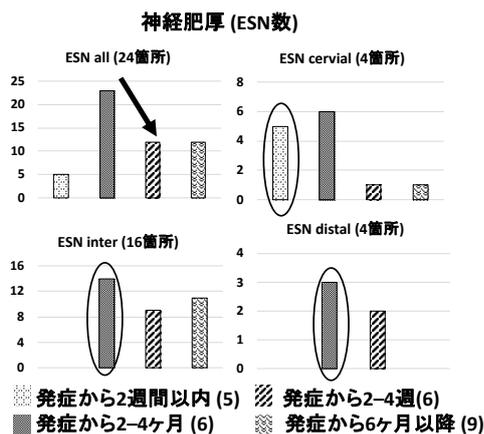


図2. 急性期から慢性期にかけての神経肥厚の推移考察

今回の我々の検討では、発症して2週間以内の早期から頸神経根の肥厚は同定されやすく、その後末梢、特に神経中間部の肥厚が遅れて生じた。既報告<sup>2</sup>では、急性期GBS6例に対し、発症から10日以内にNUSを施行したところ、4例で頸神経根の著明な肥厚を認めたが、四肢で神経肥厚を認めたのは全測定部位のうちわずか8.8%であり、今回の結果と同様急性期には中間部より末梢で神経肥厚の程度は頸神経根と比して軽度で

あった。また急性期から慢性期にかけてGBSの経時的変化をNUSで検討した報告では、発症12週後より神経肥厚の改善が有意にみられ、<sup>3</sup>発症6ヶ月後では頸神経根の改善はみられたが、末梢神経では有意な変化はみられなかった<sup>4</sup>とされており、今回の検討と同様の傾向があるものと考えた。GBSの病態として、病変好発部位とされる頸神経根での障害から始まり、その後脱髄の進展で神経幹にまでの病変の広がりが示唆された。

### 結論

GBS発症早期には主に神経根部の異常が検出され、その後、末梢が肥厚していくような病態の進展が示唆された。発症2ヶ月以降で神経肥厚が改善する傾向がみられた。NUSはGBSにおける頸神経根・末梢神経の経時的変化を検出するのに有用である。

### 文献

- 1) Sugimoto T, Ochi K, Hosomi N, et al. Ultrasonographic reference sizes of the median and ulnar nerves and the cervical nerve roots in healthy Japanese adults. *Ultrasound Med Biol.* 2013;39(9):1560-70.
- 2) Gallardo E, Sedano MJ, Orizaola P, et al. Spinal nerve involvement in early Guillain-Barré syndrome: a clinico-electrophysiological, ultrasonographic and pathological study. *Clin Neurophysiol* 2015;126:810-9.
- 3) Razali SNO, Arumugam T, Yuki N, et al. Serial peripheral nerve ultrasound in Guillain-Barré syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:1652-1656.
- 4) Grimm A, Décard BF, Schramm A, et al. Ultrasound and electrophysiologic findings in patients with Guillain-Barré syndrome at disease onset and over a period of six months. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:1657-1663.

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 GQ1b 関連抗体陽性 Bickerstaff 脳幹脳炎の臨床的特徴

班 員 楠 進

共同研究者 吉川恵輔、桑原 基、森川みゆき

### 研究要旨

2012 年に実施された Bickerstaff 脳幹脳炎(BBE)の全国調査では、抗 GQ1b 抗体の陽性率が低い probable BBE には多様な病態が含まれている可能性が示唆された。本研究では後方視的に BBE 症例を抽出し、抗 GQ1b 抗体の有無に分けて臨床像を解析した。抗体陽性例では抗体陰性例と比較して、呼吸器感染が先行することが多く、感覚障害を伴う頻度が高かった。また、脳脊髄液中の細胞数や蛋白が低値で、頭部 MRI では異常所見がほとんどみられず、意識障害の改善が早かった。抗体陽性例における治療はIVIg あるいはIVIg とステロイドの併用療法が中心であった。抗 GQ1b 抗体陽性 BBE は比較的均一な臨床像を呈し、抗体陰性例とは病態が異なる可能性が示された。

### 研究目的

Bickerstaff 脳幹脳炎(Bickerstaff brainstem encephalitis: BBE)は意識障害、眼球運動麻痺、運動失調を三徴とし、GQ1b に対する自己抗体が高頻度に検出される。2012 年に報告された本邦の全国調査<sup>1</sup>では BBE の抗体陽性率は 75%であったが、probable BBE では抗体陽性率が 38%と低く、definite BBE (抗体陽性率 100%)と比較して発症から症状のピークまでの時間が長い、脳脊髄液の蛋白上昇や頭部 MRI で異常を認める頻度が高いなどの臨床的特徴があり、probable BBE には多様な病態が含まれている可能性が示唆された。そこで今回我々は、BBE を抗 GQ1b 抗体の有無に分け、それぞれの特徴を比較した。

### 研究方法

2014 年から 2017 年に当院へ抗ガングリオシド抗体の測定依頼があった 641 例の BBE

症例の中から、BBE の診断基準に合致する 160 例を連続抽出した。追跡調査を行い、他疾患と診断された症例や回答が得られなかった症例を除外し、最終的に 83 例 (definite 50 例, probable 33 例)を解析対象とした。抗 GQ1b 抗体は従来の ELISA 法で測定し、抗 GQ1b 抗体陰性であった症例についてはグライコアレイ法および  $Ca^{2+}$  を添加した溶媒を用いた ELISA 法でも抗体測定を行い、抗 GQ1b 関連抗体陽性例と陰性例で特徴を検討した。2 群間比較には分割表と Mann-Whitney の U 検定を用いた。

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化で限られた臨床情報の提供を受ける研究で、近畿大学の倫理委員会の承認を受けている。

### 研究結果

33 例の probable BBE は、ELISA 法による抗 GQ1b 抗体測定では陽性例 22 例と陰性

---

所属：近畿大学医学部神経内科

例 11 例から構成されていたが、グライコアレイ法や  $\text{Ca}^{2+}$  を添加した溶媒を用いた ELISA 法でも測定することで、陰性例 11 例中 1 例で抗 GQ1b 関連抗体が陽性となった。Definite BBE 50 例にこれら抗 GQ1b 関連抗体陽性の probable BBE 23 例を加えた計 73 例を抗体陽性例(男性 43 例, 女性 30 例, 年齢中央値 40 歳[15-80])とし、10 例の抗体陰性例 (男性 5 例, 女性 5 例, 年齢中央値 50 歳[19-84])と比較した。抗体陽性例では、(1)呼吸器感染が先行することが多い(69.9% vs 20.0%,  $p < 0.01$ )、(2)感覚障害を伴う頻度が高い(56.2% vs 10.0%,  $p < 0.01$ )、(3)脳脊髄液の細胞数や蛋白が陰性群と比較して低値である(各中央値:  $13.0/\mu\text{l}$  vs  $81.7/\mu\text{l}$ ,  $p < 0.01$  および  $61 \text{ mg/dl}$  vs  $159 \text{ mg/dl}$ ,  $p < 0.01$ )、(5)画像異常を認める頻度が低い(8.2% vs 50.0%,  $p < 0.01$ )、(6)意識障害の改善が早い(中央値: 10 日 vs 23 日,  $p = 0.015$ )という特徴が明らかになった。治療内容に関して、抗体陽性例では IVIg 単独で加療された例は 25 例(34%)、ステロイド単独で加療された例は 8 例(11%)、IVIg とステロイドの併用で加療された例は 33 例(45%)であり、陰性例ではそれぞれ 3 例(30%)、4 例(40%)、1 例(10%)であった。また、最終転帰が良好(治療により FG が 1 以上改善し最終フォロー時に FG が 2 以下)であった症例は、抗体陽性例と陰性例ともに治療群間に有意な差を認めなかった。

## 考察

BBE は heterogeneous な疾患群として捉えられているが、その稀少性から多数例での検討が難しい。今回の研究では、従来の ELISA 法で抗 GQ1b 抗体が陰性であった症

例でも他のアッセイ系を用いることで抗 GQ1b 関連抗体が検出されることが示された。BBE を抗 GQ1b 関連抗体陽性例と陰性例に分けて比較することで両者の病態の違いが明確となった。病態が比較的均一な陽性例は最適な治療法も陰性例とは異なる可能性があるが、本研究では陰性例が少数であったため、今後はさらに多数例での検討が必要である。

## 結論

BBE は抗 GQ1b 抗体の陽性例と陰性例で病態が異なり、最適な治療法も異なる可能性がある。

## 文献

1. Koga M, et al. Nationwide survey of patients in Japan with Bickerstaff brainstem encephalitis: epidemiological and clinical characteristics. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2012; 83: 1210-1215.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

## 本邦のギラン・バレー症候群の臨床的特徴と予後予測因子の検討

班 員 楠 進<sup>1)</sup>

共同研究者 山岸 裕子<sup>1)</sup>, 桑原 基<sup>1)</sup>, 鈴木 秀和<sup>2)</sup>, 寒川 真<sup>1)</sup>, 千葉 厚郎<sup>3)</sup>  
横田 隆徳<sup>4)</sup>, 武藤 多津郎<sup>5)</sup>, 桑原 聡<sup>6)</sup>, 池田 修一<sup>7)</sup>, 海田 賢一<sup>8)</sup>  
梶 龍児<sup>9)</sup>, 高嶋 博<sup>10)</sup>, 西山 和利<sup>11)</sup>, 園生 雅弘<sup>12)</sup>, 吉良 潤一<sup>13)</sup>  
野村 恭一<sup>14)</sup>, 神田 隆<sup>15)</sup>, 祖父江 元<sup>16)</sup>, 松井 真<sup>17)</sup>

### 研究要旨

ギラン・バレー症候群(GBS)の予後予測ツールとして mEGOS 等が欧州から報告されているが、本邦の GBS は欧米とサブタイプの頻度が異なるため、本邦でもそれらが適用可能か前方視的に検討を行った。また、GBS の予後予測ツール解析のために本邦の GBS の予後不良因子の検討を行った。その結果、本邦でもそれらの予後予測ツールは有用であり、高齢、入院時・入院 7 日目の低い MRC sum score、人工呼吸器装着が予後不良と関連することが明らかとなった。

### 研究目的

ギラン・バレー症候群(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) が報告されている。我々は本邦の GBS 症例(177 例)を用いた多施設共同の後方視的研究で、これらが本邦でも適応可能であると報告した。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すると共に本邦の GBS 症例における予後不良因子の検討を行った。

### 研究方法

2014 年から 2017 年の 3 年間に JGOS に登録

された 113 例のうち、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(73 例; そのうち 6 ヶ月後まで評価可能: 70 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。予後不良因子の抽出のために、年齢・先行感染の有無・MRC sum score・人工呼吸器装着の有無・脳神経障害の有無・運動失調の有無、感覚障害の有無と予後の関連を検討した。予後判定は、6 ヶ月後の GBS disability score (FG)で評価した。

### (倫理面への配慮)

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

1) 近畿大学医学部神経内科, 2) 育和会記念病院神経内科 3) 杏林大学神経内科, 4) 東京医科歯科大学神経内科

5) 藤田保健衛生大学脳神経内科, 6) 千葉大学脳神経内科, 7) 信州大学難病診療センター, 8) 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科, 9) 徳島大学神経内科, 10) 鹿児島大学脳神経内科, 11) 北里大学神経内科, 12) 帝京大学脳神経内科

13) 九州大学神経内科, 14) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科, 15) 山口大学脳神経内科

16) 名古屋大学神経内科, 17) 金沢医科大学神経内科

受け、研究を遂行した。

## 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)の症例の割合は16%(11/70例)で、実際に6ヶ月後自立歩行不能例はその内の45%(5/11例)であった。mEGOS on admissionと6ヶ月後のFGには正の相関がみられた( $r=0.47, p<0.01$ )。

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)の症例の割合は23%(16/70例)で6ヶ月後自立歩行不能例はその内の69%(11/16例)であった。mEGOS on day 7 of admissionと6ヶ月後のFGには正の相関がみられた( $r=0.67, p<0.01$ )。入院時mEGOSが6点未満で入院7日目に10点以上となった症例は8例、その内6ヶ月後自立歩行不能は75%(6/8例)であった。

EGRIS: 欧州の報告で入院1週間以内に人工呼吸器管理が必要となる確率が65%であるscoreが5点以上(最大7)の症例の割合は15%(11/73例)で、実際に人工呼吸器管理を要したのはその内の82%(9/11例)であった( $p<0.01$ )。

IgG: IgGが算出可能であった59例中入院時自立歩行不能であった47例では、IgGと6ヶ月後のFGに負の相関がみられた( $r=0.37, p<0.01$ )。ROC曲線より算出したカットオフ値は948 mg/dlであった。

予後不良因子: 年齢と6ヶ月後のFGには正の相関があった( $r=0.42, p<0.01$ )。入院時・

入院7日目のMRC sum scoreはそれぞれ6ヶ月後のFGと負の相関がみられた( $r=0.5, p<0.01, r=0.75, p<0.01$ )。人工呼吸器を要した例は不要であった例と比べ6ヶ月後に自立歩行不能である割合は高かった(64% vs 5%,  $p<0.01$ )。先行する下痢, 上気道感染, 顔面神経麻痺・球麻痺・外眼筋麻痺, 運動失調, 感覚障害を各々有する例は有さない例と比べて6ヶ月後の自立歩行不能の割合は統計学的に有意差をみとめなかった。

## 考察

入院7日目のmEGOSの方が入院時のmEGOSと比べ6ヶ月後のFGとのより強い相関が得られたのは入院後も進行する症例があるためと考えられた。高齢, 入院時・入院7日目の低いMRC sum score, 人工呼吸器装着が予後不良と関連していた。予後不良症例をより正確に抽出するため, 今後血中抗体等も含めて, さらに多数例での検討が必要である。

## 結論

前方視的研究においてもmEGOSとIgG, EGRISは本邦のGBS症例に適用可能である。

## 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. 2017; 22 433-439.

## 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

# ギラン・バレー症候群に対する免疫グロブリン静注療法とアフェレシス療法の併用による臨床的有効性と血清 IgG 値

班 員 野村 恭一

共同研究者 王子 聡, 伊崎 祥子, 田中 覚, 古谷 真由美, 杉本 恒平, 石塚 慶太, 成川 真也, 三井 隆男, 山元 正臣, 山鹿 哲郎, 橋本 ぱく, 宮内 敦生, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉, 田島 孝士, 久保田 昭洋, 小島 美紀, 吉田 典史, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

## 研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) の急性期治療において免疫グロブリン静注療法 (IVIG), アフェレシス療法 (PP) の単独, および両者の併用による治療効果はいずれも同等であり, IVIG が選択される場合が多い。一方で近年, Erasmus modified GBS Outcome Scale (mEGOS) で示される重症度スコアがより高い症例では, ステロイドパルス療法を含めた併用療法がより有効であることが示されている。IVIG 単独による治療効果は IgG 値と関連することが知られるが, IVIG 単独の場合と, IVIG に先行して PP が行われた場合 (PP+IVIG) の IgG, および治療効果の差異は明らかではない。本研究の目的は, IVIG 単独と PP + IVIG における IgG, 治療効果の差異について検討した。結果, GBS に対する IVIG の血清 IgG は, IVIG 単独と比較してアフェレシス療法の先行によりより高値となることが明らかとなった。IVIG 単独と比較して PP+IVIG の併用では, Barthel index で示される重症度の改善度はより大きいことが示された。

## 目 的

ギラン・バレー症候群 (GBS) の急性期治療において免疫グロブリン静注療法 (IVIG), アフェレシス療法 (PP) の単独, および両者の併用による治療効果はいずれも同等であり, IVIG が選択される場合が多い。一方で近年, Erasmus modified GBS Outcome Scale (mEGOS) で示される重症度スコアがより高い症例では, ステロイドパルス療法を含めた併用療法がより有効であることが示されている [1]。IVIG 単独による治療効果は IgG 値と関連することが知られるが, IVIG 単独の場合と, IVIG に

先行して PP が行われた場合 (PP+IVIG) の IgG, および治療効果の差異は明らかではない。本研究の目的は, IVIG 単独と PP + IVIG における IgG, 治療効果の差異について検討し, GBS に対するアフェレシス療法の意義を明らかとする。

## 対象・方法

急性期 GBS 56 例を対象とし後方視的に検討した。対象を IVIG のみで治療を行った群 (IVIG 群), および IVIG に先行して PP が行われた群 (PP+IVIG 群) の 2 群に分けて比較検討を行った。2 群間において, 1) 血清 IgG, IgG の各治療に伴う変化, 2) 臨床的特徴

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

について比較した。IgG は開始前と 2 週間時点での血清 IgG 値の差と定義し、臨床的特徴は年齢、性別、入院期間、PP 回数、IVIg 回数、Hughes functional grade (HFG)、Barthel index (BI)、mEGOS について比較検討した。

## 結 果

PP+IVIg 群、IVIg 単独群は 26、30 例であった。PP+IVIg 群での PP は全例で TR350 を用いた免疫吸着療法が行われていた。施行回数の平均値は  $2.7 \pm 0.7$  であった。

(1) 血清 IgG、IgG の変化：IVIg 群と PP+IVIg 群の入院時における血清 IgG の平均値に差はなかった。PP+IVIg 群では PP 後に血清 IgG の平均値は 786 に低下した。IVIg 後の血清 IgG の平均値に群間差はなかった。IVIg 群と比較して、IVIg 前後での IgG の平均値は PP+IVIg 群で有意に高値であった ( $1,189$  vs  $1,592$ ,  $p = 0.024$ )。

(2) 臨床的特徴：IVIg 単独群と比較して、PP+IVIg 群における極期 BI の平均値は有意に低値であったが ( $29$  vs  $48$ ,  $p = 0.033$ )、退院時における平均値には群間差はなかった ( $80$  vs  $73$ ,  $p = 0.398$ )。ほか入院期間、IVIg の総施行回数、HFG、mEGOS に両群で差はなかった。

## 考 察

本研究では、IVIg 単独群と比較して PP+IVIg 群において、IgG がより高値であること、BI で示される重症度の改善度が大きいことが明らかとなった。IgG 代謝は血管内皮細胞、単球、マクロファージに発現する neonatal Fc 受容体 (FcRn) と関連し、FcRn は IgG 異化において保護的に作用する [2]。血清 IgG > 200% の場合、FcRn の飽和により、血清 IgG の半減期が 21 日から 12 日に減少することが知られている [3]。IVIg に先行して PP を行った場合、

血清ガングリオシド IgG 抗体を含む血清 IgG は PP により低下する。それに伴い病勢は低下し、また FcRn の飽和が減少する結果、IgG が保たれやすいことが想定された。治療効果について、PP+IVIg による病態の鎮静化、および IgG の保持が BI で示される重症度のより大きな改善と関連する可能性が考えられた。

## 結 語

GBS に対する IVIg の血清 IgG は、IVIg 単独と比較してアフェレシス療法の先行によりより高値となる。IVIg 単独と比較して PP+IVIg の併用では、Barthel index で示される重症度の改善度はより大きい。

## 文 献

1. Yamagishi Y, et al. J Peripher Nerv Syst. 2017; 22: 433-439
2. Zhu X, et al. J Immunol. 2001; 166: 3266-76
3. Masson PL. J Autoimmun 1993; 6: 683-689

## 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

# 血液神経関門に注目したギラン・バレー症候群患者の新規バイオマ

## ーカーの探索

班 員 神田 隆

共同研究者 清水文崇, 古賀道明, 竹下幸男, 藤井菜月美, 佐藤琢磨, 佐藤亮太,  
佐野泰照, 前田敏彦

山口大学大学院 医学系研究科 神経内科

### 【研究要旨】

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS)では, 血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB)の破綻が病態を惹起する重要な初期変化となる. 本研究では, 個々の GBS 患者由来 IgG が BNB 構成内皮細胞に対して生物学的活性を及ぼすかを, NF- B p65 免疫染色をベースとしたハイコンテンツイメージングシステムと 10kDa-デキストラン透過性アッセイを用いて検討した. BNB 血管内皮に急性期 GBS 患者由来 IgG を作用させると, 有意な NF- B p65 核内移行の増加が確認できた. これらの自己抗体の対応抗原を同定することで, GBS の新規診断マーカーや新規治療につながる可能性が考えられた.

### 【研究方法】

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré syndrome: GBS)は下痢や上気道感染などの先行感染症後に急性発症する. 神経症状発現の1-3週間前に約2/3の患者で先行感染症状がみられ<sup>1</sup>, 先行感染病原体として *Campylobacter jejuni*, *Haemophilus influenzae*, サイトメガロウイルス, Epstein-Barr ウイルス(EBV), *Mycoplasma pneumoniae* などが知られている<sup>2</sup>. 多くの軸索型 GBS 患者血清で, GM1 や GD1a, GalNAc-GD1a など様々なガングリオシドに対するIgG型自己抗体が検出されることや<sup>3</sup>, 血漿交換療法により回復が加速されることから, 自己抗体などの液性因子が病態に関与することが想定されてきた<sup>4</sup>.

さらに, 急性期 GBS 患者では MRI で神経根や馬尾に造影効果を認め, 脳脊髄液アルブミン値が増加することから, GBS 発症において血液神経関門(blood-nerve barrier: BNB)が破綻し, その結果、液性因子が末梢神経内に流入することが重要と考えられる. GBS 患者血清をウシ BNB 由来血管内皮細胞株に作用させることで, イヌリンの透過性が亢進し, 電気抵抗値が下がるなど, BNB 機能が低下すると報告されている<sup>5</sup>. 本研究では GBS において BNB を破綻させる新規自己抗体を同定するため, 急性期 GBS 患者由来 IgG がヒト BNB 構成不死化内皮細胞株に対して生物学的活性を有するか検証した. 方法として, NF- B p65 免疫染色をベースとしたハイコンテンツイメージングシステムと 10kDa-デキストラン透過性を用いた.

---

1) 山口大学神経内科

## 【研究方法】

急性期 GBS 76 例, 疾患コントロールとして炎症性神経疾患(多発性硬化症など) 24 例, 神経変性疾患(筋萎縮性側索硬化症など) 27 例, 正常コントロールとして健常成人 24 例を対象にした。それぞれの血清から IgG を精製し, ヒト BNB 由来内皮細胞株に作用させ, NF- $\kappa$ B p65 核内移行のパーセンテージを in cell analyzer 2000 を用いて定量化した。併せてヒト BNB 構成内皮細胞株に患者 IgG を 24 時間作用させて 10kDa-デキストランの透過性を検討した。併せて血清採取時の患者情報を収集した。先行感染 (*C. jejuni*, *H. influenzae*, サイトメガロウイルス, EBV, *M. pneumoniae*) に関しては血清学的に同定した。

(倫理面への配慮)

患者由来 IgG を使用するに当たり, 山口大学医学部倫理委員会による承認を得た。個人が特定できないようにサンプルを匿名化し, プライバシーの保護に配慮した。

## 【研究結果】

GBS 患者群では疾患コントロール群, 健常者群と比べて BNB 構成血管内皮細胞株の NF- $\kappa$ B p65 核内移行率が有意に高かった。GBS 患者群では疾患コントロール群, 健常者群と比較し, BNB 構成血管内皮細胞株の透過性が有意に亢進するが確認された。*C. jejuni*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* 感染後 GBS 患者で疾患コントロール群, 健常者群と比較し, NF- $\kappa$ B p65 核内移行率の有意な増加を認めた。

## 【考察】

本研究により GBS 患者 IgG が BNB 血管内皮細胞に生物学的活性を示すことが明らかとなった。*C. jejuni*, *H. influenzae*, *M. pneumoniae* 感染後 GBS 患者で強い生物学的活性をもつ IgG が多かった。今後これらの IgG が標的とする分子を同定することで, BNB 破綻に関連する新規自己抗体の発見と, BNB を人為的に操作できる新規治療薬開発につながる可能性がある。

## 【結論】

GBS 患者 IgG が BNB 血管内皮細胞に強い生物学的活性をもつことを明らかとした。

## 【文献】

1. Yuki N, et al. N Engl J Med 366: 2294-2304, 2012.
2. Koga M, et al. Acta Neurol Scand 103: 278-287, 2001.
3. Kaida K, et al. Glycobiology 19: 676-692, 2009.
4. van Doorn PA, et al. Lancet Neurol 7: 939-950, 2008.
5. Kanda T, et al. Neurology 2003; 60: 301-306.

## 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

## スティッフパーソン症候群の全国調査

班 員 和泉唯信<sup>1)</sup>

共同研究者 山本遥平<sup>1)</sup>、松井尚子<sup>1)</sup>、田中恵子<sup>2)</sup>、梶 龍兒<sup>1)3)</sup>

### 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、SPSの一次調査ならびに一部の二次調査を開始した。

### 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。

### 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実施した。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)を満たす症例とした。また、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した。

(1)一次調査は4855施設に送付し、1618施設より返信があった。有効回答率は33.3%で、このうち56施設においてSPS患者の診療経験があった。

(2)二次調査票については、これまでのところ17例回収し、抗GAD抗体陽性が11例(古典型4例、限局型5例、progressive

1)徳島大学脳神経内科

2)新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

3)国立病院機構 宇多野病院

encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) 2例)、抗GAD抗体陰性は5例(古典型1例、限局型4例)、詳細不明1例で、陰性例のうち一例は抗GlyR抗体陽性であった。1型糖尿病や甲状腺疾患などの自己免疫疾患の合併が多くみられた(抗GAD抗体陽性群では11例中8例、抗GAD抗体陰性群では5例中1例)。また、ほとんどの症例で何らかの免疫調整療法や対症療法をうけていた。

## 考察

既報告と比べ、限局型が古典型よりやや多い傾向にあった。今後は、一次調査の回収率を上げるため、再度未返信の施設に対して一次調査票の送付を予定している。また、抗GlyR抗体の測定についても、個別に対応を行っていく予定である。

## 結論

有効回答施設の3.5%でSPS患者の診療経験があった。さらに疫学調査を進めると同時に、SPSの臨床的特徴、これまでの治療反応性などを精査し、適切な診断・治療アルゴリズムを確立したい。

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、gephyrin、GABA<sub>A</sub>R、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  
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

# アイザックス症候群の臨床像と自己抗体に関する検討

～国際共同研究結果を踏まえて～

分担研究者 渡邊 修<sup>1</sup>

共同研究者 中村友紀<sup>2</sup>、野村美和<sup>1</sup>、道園久美子<sup>2</sup>、松浦英治<sup>2</sup>、高嶋 博<sup>2</sup>、有村公良<sup>3</sup>

1. 鹿児島市立病院神経内科
2. 鹿児島大学学術研究院 医歯学域 脳神経内科
3. 医療法人三州会 大勝病院 脳神経内科

## 研究要旨

抗 VGKC 複合体抗体関連疾患は、末梢神経系のアイザックス症候群から、中枢神経系の自己免疫性辺縁系脳炎、末梢神経系・自律神経系・中枢神経系の症状を合併するモルヴァン症候群まで多岐にわたる。アイザックス症候群は、いままで、系統的な研究がされていなかったが、今回、同疾患の臨床徴候と leucine-rich glioma inactivated protein 1 (LGI1)、contactin-associated protein 2 (CASPR2)などの自己抗体との関連について解析した。特に、疼痛、自律神経および中枢神経障害との関連について検討した。アイザックス症候群の臨床症状は多岐にわたり、不均一であり、自己抗体との関連については限定的であったが、CASPR2 抗体と LGI 抗体を共に有する場合は、より重篤でモルヴァン症候群の臨床像をとることが明らかになった。

## 研究目的

アイザックス症候群患者の臨床症状および血清自己抗体のスペクトラムを明らかにする。併せて Quality of Life に影響する疼痛の影響について明らかにする。

## 研究対象および方法

本研究は二つのコホートからなる。一つは、2007年2月から2009年8月までに鹿児島大学(23例)およびシドニー大学(15例)に集積された38例。①二肢以上の骨格筋で、特徴的な症状(筋けいれん、ミオキミアなど)が認められ、②筋電図で特徴的な所見をもって末梢神経の興奮性亢進が認められる、の二項目を満たす症例に限定した。血清学的な検査は2012年に行われ、抗 VGKC 複合体抗体は、放射元素標識の  $\alpha$  デンドロトキシンを用いた免疫沈降法で、CASPR2 抗体等については、cell based assay で検討した。最終的な解析は2016年にオックスフォード大学で行われた。臨床データと主たるアウトカムの modified Rankin Scale (mRS) は、治療前後で評価され(項目

末表) 自己抗体との関連について解析した。

もう一つのコホートは、2012年4月から5月にかけて WEB 上 (Patient-Led Online Survey) で疼痛・日常生活動作などについておこなった患者アンケート群(米国、英国、豪州)。筋けいれんなど主症状の分布、疼痛の性状・分布、日常生活への影響(雇用、睡眠など)について質問した。

## 研究結果

アイザックス症候群38例のコホートでは、男性が25例(65.8%)と多く、発症年齢の中心地は55歳(12歳~85歳)であった。対症療法として抗てんかん薬はほとんどの軽症例(12例 mRS<3)で使用されていた。一方、mRSが2より大きい群では免疫療法が効果を示していた。表に示すように、抗 VGKC 複合体抗体は17例(45%)で陽性で、内訳は、CASPR2 抗体5例(13%)、contactin2 抗体5例(うち一例は CASPR2 抗体も陽性)、LGI1 抗体2例(5%)、CASPR2 抗体と LGI 抗体共陽性が6例(16%)であった。共陽性群の6例

表 筋電図でconfirmされたアイザックス症候群38例の自己抗体と臨床像

抗体のパターン	患者数 (男女比)	臨床徴候				その他	mRS 中央値 (SD)		P Value
		疼痛	自律神経障害	不眠/その他の睡眠障害	不安/攻撃性/うつ		治療前	治療後	
自己抗体陰性 (18) or VGKC複合体抗体のみ (3)	21 (14:7)	11	11	4/0	4/2/2	胸腺腫1 前立腺1 CRPS1	2.92 (1.17)	1.25 (0.87)	0.002
特異抗体陽性	17 (11:6)	9	7	4/4	3/3/2	胸腺腫4 前立腺2 AChR-Ab 2	2.9 (1.2)	1.8 (0.68)	0.002
CASPR2 and LGI1	6 (5:1)	5	6	3/2	2/2/0	胸腺腫3 (浸潤性1 AChR-Ab1) 前立腺1 辺縁系脳炎1	3.83 (1.17)	1.67 (0.52)	0.002
CASPR2 (4) or CASPR2 and Contactin 2 (1)	5 (1:4)	1	0	0/2	0/0/1	胸腺腫1 前立腺1 AChR-Ab MG 1	2.50 (1.29)	1.75 (0.96)	0.39
Contactin 2のみ	4 (3:1)	3	1	1/0	1/1/1	None	2.25 (0.50)	1.75 (0.96)	0.39
LGI1 only	2 (2:0)	0	0	0/0	0/0/0	None	2.0	2.0	NA

の特徴は、①mRS が高い(3.8±1.7)、②胸腺腫(4例)③疼痛(5例)④自律神経障害(6例)⑤睡眠障害(5例)でありモルヴァン症候群が示唆された。56例の応答者のあったWEB調査では、疼痛は全身に広がり、失業やQOL低下を訴えていた。

### 考察

アイザックス症候群の臨床像、自己抗体、治療反応性について検討した。EMGで確定した38例の患者中、8例(21%)で腫瘍の合併を認めた。また筋けいれんなど主要症状以外に、自律神経障害、疼痛、中枢神経障害の合併が認められた。抗VGKC複合抗体は、17例(45%)で陽性であり、そのうち6例(16%)は、CASPR2抗体およびLGI1抗体共に陽性であり、より重篤で、胸腺腫を合併し(50%)モルヴァン症候群に傾向を呈していた。治療反応性についても単独療法で少なくとも1ランクのmRSの改善が認められ、対症療法と免疫療法の併用で2ランク程度のmRSの改善が認められた。疼痛の合併は20例(53%)と高頻度であった。Websiteベースのコホートでは、疼痛が雇用や日常生活への悪影響をもたらすことが明らかになった。

しかしながら、半数例以上で自己抗体が陰性であり、早期診断のための新たな病態マーカーが求められる。

### 結論

アイザックス症候群の臨床症状は多岐にわたり、不均一であり、自己抗体との関連については限定的であった。半数以上で自己抗体は陰性であり、今なお筋電図などの電気生理学的検査が診断において鍵を握る。しかしながらCASPR2抗体とLGI1抗体を共に有する場合は、より重篤でモルヴァン症候群の臨床像をとることが明らかになった。

### 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

Patient's code 記入不要.....; 年齢; 性: M / F	
経過中、悪性腫瘍を診断し得たでしょうか。 Y / N. Yの場合、悪性腫瘍の種類は? .....	
神経症候出現から、悪性腫瘍診断までの期間は? .....	
血清ストックの時期は? .....	
免疫療法前に血清ストックはされたでしょうか? .....	
初発症状(s)	出来るだけ詳細に記載していただけます
関連する先行感染または前駆症状	
発汗過多は?	
筋けいれんは?	
筋の Twitching?	
筋の Pseudomyotonia?	
Stiffness or weakness?	
EMG/NCSの結果 - Multiplets or doublets? - High frequency bursts (eg 400/sec)? - 伝導の遅延またはニューロパチーを示唆する所見は?	
痛み、しびれ等の感覚症状の有無は? もし可能ならば、「焼け付くような・・・」「刺すような・・・」など具体的に記載していただくと助かす。	
自律神経症状の有無について? Tachycardia? Constipation? Excessive secretions? Urinary symptoms?	
睡眠障害について? Insomnia? Hypersomnia? REM 睡眠期異常行動?	
増強する不安や興奮などの精神症状は? - e.g. increased anxiety or agitation	
さらに突出した精神症状は? - e.g. confusion/ disorientation/ amnesia / psychosis / depression	
てんかん発作について(病型、頻度)? その他の神経症候がありましたか?	
既往歴、合併症について Hypertension, diabetes, other autoimmune disorders? or 明らか家族歴がありますか? MRI, EEG, CSFの結果は如何だったでしょうか?	
腫瘍の有無について? PET, CTなどの情報がありましたら、ご教示下さい。 その他の症状、臨床徴候、検査結果がありましたら記載して下さい。	
重症度、治療に対する反応、予後について 治療前の modified Rankin Scale についてご教示下さい。	
どのような治療を試みましたか? それらの効果についてもご教示下さい。 Phenytoin Carbamazepine Steroids Plasma exchange Intravenous immunoglobulins Others	
治療後に残った症状と治療後の mRS	

\*\*0. 無症状;  
1. 何らかの症状はあるが通常の仕事や活動はすべて行える;  
2. 軽微な障害; これまでの活動はすべては出来ないが、身の回りのことは介助なしに行える。  
3. 中等度の障害; 何らかの援助を必要とするが、援助なしで歩行出来る。  
4. 中等度から重度の障害; 援助なしには歩行出来ない。身の回りのことも介助なしではできない。介助は四六時中必要ではない。  
5. 重度の障害; 嚥下し、失禁、四六時中の全面的な介助が必要  
6. 神経疾患による死亡(modified Rankin scale from Graus et al 2001, Brain 124;1138-48)

# 日本人多発性硬化症コホートにおける認知機能障害とその病態解析

班 員 河内泉<sup>1)</sup>

共同研究者 若杉尚宏<sup>1)</sup>, 佐治越爾<sup>1)</sup>, 柳村文寛<sup>1)</sup>, 穂苅万李子<sup>1)</sup>, 柳川香織<sup>1)</sup>, 小野寺理<sup>1)</sup>

## 研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) 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」により脳機能が障害を受けた結果, 生活の質を維持することが困難になる場合があるが, これまでに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, NMOSD と比較することで, MS の認知機能障害の特徴を明らかにする目的で, 日本人 MS と NMOSD コホートの認知機能, 身体機能, 構造的 MRI を解析し, 背景にある病態を考察した。認知機能検査は日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) を使用した。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, MS で 56%, NMO で 55% に認知機能障害を認めた。MS では BRB-N の総合評点 BRB-N index と EDSS スコア, BRB-N index と SARA スコア, BRB-N index と脳容積 (領域特異的容積を含む) の間で有意な相関を認めた。一方, NMOSD では MS とは異なる項目に相関を認めた。以上から, MS と NMOSD は両者に認知機能障害を認めるが, MS の認知機能障害に相関する因子は NMOSD とは異なり, MS と NMOSD の認知機能障害の病態・病因は異なる可能性が高いと考えられた。

## 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) は代表的な中枢神経の自己免疫疾患である。近年, NMOSD の診断バイオマーカー・アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の発見と同抗体による病態解析研究から, NMOSD は AQP4 自己抗原が標的となる 'AQP4-opathy' であることが明らかになっている<sup>1,2)</sup>。一方, MS は髄鞘が障害されるオリゴデンドロサイトパッチと称されるものの, 未だに標的自己抗原は同定されておらず, 詳細な病態機序は不明なままである。

MS は「炎症」の視点からみれば自己免疫疾

患であるが<sup>3,4)</sup>, 「変性」の視点からみれば神経変性疾患と捉えるべきとする考え方がある<sup>5-8)</sup>。さらに 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 の 2 つの病態を持つと考えられている。Relapsing disease と progressive disease の両面において, 身体機能障害にとどまらず, 認知機能障害が日常生活に及ぼす影響は大きいことが指摘されている。しかし MS の認知機能障害の病態とその病理は必ずしも明らかになっていない。そこで本研究では, 日本人 MS を対象に, 認知機能, 身体機能, 構造的 MRI を解析し, 背景にある病態を考察した。

所属: <sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科

## 研究方法

日本人 MS 16 症例を対象に、対照疾患として NMOSD 13 症例を解析した。認知機能障害を評価する目的で日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)、身体機能障害を評価する目的で the Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS) と Scale for the assessment and rating of ataxia (SARA)、神経変性を定量的に評価する目的で構造的 MRI 解析を行った。

## 研究結果

今回、解析した MS 16 症例は、男性 6 名・女性 10 名、再発寛解型 MS 13 名・進行型 MS 3 名、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。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、MS で 56%、NMO で 55% に認知機能障害を認めた。MS では BRB-N の総合評点 BRB-N index と EDSS スコア、BRB-N index と SARA スコア、BRB-N index と脳容積 (領域特異的容積を含む) の間で有意な相関を認めた。一方、NMOSD では MS とは異なる項目に相関を認めた。

## 考察

本研究により、MS の認知機能障害は複数の要素が複雑に関わり合った結果、生じる可能性が示唆された。MS の認知機能障害の背景となる神経変性は、(1) 病因論としては、炎症依存的パスイエと炎症非依存的パスイエの関与、(2) 病巣局在論としては、白質・灰白質コネクション、大脳・小脳の特異領域の関与が推測されている。さらに (3) 患者個別の遺伝的・環境的・社会心理的要素とった複数の要因が複雑に関わり合う結果として、理解す

る必要がある。一般に、疾患の理解は、単純な線形的因果関係から証明する「近代的な医学モデル」から、「複雑系コンセプトから明らかにする医学モデル」へのパラダイム・シフトが求められている。MS の認知機能障害においても、「複雑系」コンセプトの視点から理解する試みが求められている。

## 結論

MS と NMOSD は両者に認知機能障害を認めるが、MS の認知機能障害に相関する因子は NMOSD とは異なる。MS と NMOSD の認知機能障害の病因は異なる可能性が高い。

## 文献

1. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Neurology 2009;73:1628-1637.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-624.
3. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. Lancet Neurol 2016;15:317-331.
4. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. Lancet Neurol 2015.
5. Stys PK, Zamponi GW, van Minnen J, Geurts JJ. Nature reviews Neuroscience 2012;13:507-514.
6. Hauser SL, Oksenberg JR. Neuron 2006;52:61-76.
7. Lassmann H. Experimental neurology 2014;262PA:2-7.
8. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.

## 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

## 視神経脊髄炎病巣における炎症極性の解析

班 員 河内泉<sup>1)</sup>

共同研究者 柳村文寛<sup>1)</sup>, 佐治越爾<sup>1)</sup>, 若杉尚宏<sup>1)</sup>, 穂苅万李子<sup>1)</sup>, 柳川香織<sup>1)</sup>, 小野寺理<sup>1)</sup>

### 研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は、アクアポリン 4 (AQP4) 発現消失とアストロサイト細胞死に加え、顆粒球と補体の沈着を特徴とする中枢神経系自己免疫炎症性疾患である。中枢神経に炎症性脱髄を引き起こす多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) とは異なる独自の病理像を呈する。本研究では NMOSD の炎症極性の特徴を明らかにするために、melanoma cell adhesion molecule (MCAM) の免疫染色を行い、MCAM 陽性 T リンパ球を解析した。NMOSD の initial lesions (IL) / early active lesion (EA) には好中球と好酸球を主体とする顆粒球、マクロファージ、活性化したミクログリア、血管周囲性補体沈着に加え、MCAM 陽性 T リンパ球を認めた。総 T リンパ球に占める MCAM 陽性 T リンパ球の頻度は late active lesions (LA) と inactive lesions (IA) に比して IL/EA で有意に高かった。三次元解析で、IL/EA には MCAM 陽性 T リンパ球が MCAM 陽性血管と近接する像を認めた。MCAM 陽性 T リンパ球は interleukin (IL)-17 を産生すると考えられているため、NMOSD 病巣は IL-17 を主体とする炎症極性を有し、IL-17 が顆粒球を誘導する可能性が考えられた。以上から NMOSD 病巣は  $T_H17/T_C17$  に偏位した炎症極性を持つことが特異な病理像を生む一因であると考えられた。

### 研究目的

MS と NMOSD は代表的な中枢神経系自己免疫疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイトが障害されるが、自己抗原は未同定である。NMOSD では AQP4 水チャネル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「炎症」と「神経変性」の機序が異なること、MS でみられる進行性の臨床経過が NMOSD では稀であることから、両者の病態を比較することは重要である<sup>1-4</sup>。

ヘルパー T 細胞にはインターフェロン (interferon; IFN)- $\gamma$  を産生する  $T_H1$  細胞、IL (interleukin; IL)-4 を産生する  $T_H2$  細胞、IL-17 を産生する  $T_H17$  細胞、IL-10 を産生する制御性 T 細胞といった異なるサブセットがあり、

それらを誘導するサイトカインのバランスによって炎症極性が生じる。MS では  $T_H1$  細胞による炎症が主体といわれてきたが、近年は  $T_H17$  細胞の関与も報告されている<sup>5</sup>。MCAM は免疫グロブリンスーパーファミリーの膜貫通糖タンパクで、IL-17 を産生する T 細胞と血管内皮細胞に発現し、T 細胞と血管内皮細胞の細胞 - 細胞接着に働く。MS の再発時の脳脊髄液と活動性病変では MCAM 陽性 T 細胞が増加し、MS の動物モデルでは  $T_H17$  細胞が MCAM を介して中枢神経に浸潤する<sup>6</sup>。

NMOSD の再発時の脳脊髄液では IL-17 が上昇し、末梢血に AQP4 特異的  $T_H17$  細胞が存在することが報告されている<sup>7</sup>。しかし、NMOSD の病巣において T 細胞の極性を解析した報告はない。そこで、MCAM と T 細胞マ

所属: <sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科

ーカーの免疫染色を用いて NMOSD の炎症極性を明らかにすることを本研究の目的とした。

### 研究方法

NMOSD と臨床病理学的に診断された剖検例 7 例の脊髄組織を用いた。正常対照として、非中枢神経疾患剖検例 5 例の脊髄組織を用いた。AQP4, GFAP, CNPase, MBP, NF, C9neo, Iba-1, CD3, CD4, CD8, CD20, MCAM の免疫組織化学を行った。既報に基づいて、NMOSD の脊髄病変を IL, EA, LA, IA に分類した。

### 研究結果

NMOSD 病変では、全例で pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity を認めた。C9neo の免疫組織化学では IL/EA において血管周囲の活性化補体沈着を認め、HE 染色で血管壁の肥厚とヒアリン化を認めた。NMOSD の IL/EA には著しい炎症細胞浸潤があり、好中球を主体とする顆粒球、マクロファージ、活性化したミクログリアを認めた。リンパ球の表面マーカーの免疫組織化学では MCAM 陽性 T 細胞を認めた。MCAM を高度に発現する血管の割合は、IL/EA において LA と IA よりも有意に高かった ( $P < 0.001$ )。IL/EA に浸潤する T 細胞における MCAM 陽性 T 細胞が占める割合は LA と IA よりも有意に高かった ( $P < 0.001$ )。IL/EA では MCAM 陽性 T 細胞が MCAM 陽性血管の外へ遊走する像を認めた。

### 考 察

NMOSD の剖検病理組織を用いて、脊髄病変の早期では血管壁の MCAM 発現が高く、MCAM 陽性 T 細胞が有意に多く浸潤することを示した。NMOSD の病巣にある T 細胞は MCAM を介して実質に浸潤し、IL-17 を産生することで好中球を誘導する可能性が示唆された。ANCA 関連血管炎では過剰な好中球の活

性化シグナルが病変形成に大きな役割を果たすことが知られている<sup>8</sup>。NMOSD においても IL-17/好中球によりもたらされるシグナルが中枢神経の病変形成への関与する詳細な機構を明らかにする必要がある。ヒト NMOSD の中枢神経病変は、AQP4 抗体と活性化補体による液性免疫に加え、IL-17 に特化した炎症極性をもつことが特徴と考えられた。

### 結 論

NMOSD の早期脊髄病変には MCAM 陽性 T 細胞が浸潤する。NMOSD 病巣は  $T_H17/T_C17$  に偏位した炎症極性を持つ。

### 文 献

1. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-624.
3. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Ann Neurol 2013;73:65-76.
4. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Neurology 2009;73:1628-1637.
5. Kebir H, Ifergan I, Alvarez JI, et al. Ann Neurol 2009;66:390-402.
6. Larochelle C, Cayrol R, Kebir H, et al. Brain 2012;135:2906-2924.
7. Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al. Ann Neurol 2012;72:53-64.
8. Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Brain 2014;137:520-536.

### 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対する fingolimod による末梢血 T・B リンパ球サブセットの変動(第2報)

班 員 野村 恭一

共同研究者 田中 覚, 久保田 昭洋, 伊崎 祥子, 王子 聡, 山元 正臣, 橋本 ばく, 山鹿 哲郎,  
杉本 恒平, 古谷 真由美, 宮内 敦生, 石塚 慶太, 鈴木 理人, 齋藤 あかね, 原 渉,  
田島 孝士, 成川 真也, 小島 美紀, 吉田 典史, 三井 隆男, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

### 研究要旨

Fingolimod は生体内でリン酸化した後, スフィンゴシン 1-リン酸化受容体 (S1P1 受容体) と結合し, S1P 受容体の内在化と分解を誘導することによりリンパ球のリンパ節から末梢血への流入を阻害する. 多発性硬化症 (MS) 患者において fingolimod 治療介入による免疫動態への影響について末梢血 T リンパ球, および B リンパ球サブセットを解析し, fingolimod の末梢血リンパ球サブセットへの影響について検討した. 結果, Fingolimod は T 細胞のみではなく, B 細胞にも影響及ぼしていることが明らかとなった.

### 目 的

Fingolimod は生体内でリン酸化した後, スフィンゴシン 1-リン酸化受容体 (S1P1 受容体) と結合し, S1P 受容体の内在化と分解を誘導することによりリンパ球のリンパ節から末梢血への流入を阻害する. 今回我々は, 多発性硬化症 (MS) 患者において fingolimod 治療介入による免疫動態への影響について末梢血リンパ球サブセットから検討する.

### 対象・方法

対象は, 当科に通院中の MS 患者において, fingolimod を内服し 6 ヶ月以上経過している 23 例とした (fingolimod 治療群). 方法は, 患者から採取した末梢血約 2ml を用いて, 赤血球は除去せずに全血のまま表面マーカーで染色し, FACS Canto2 (Becton Dickinson and company) を用いフローサイトメトリー法にて測定を行った.

測定項目に関して, T リンパ球は Naive CD4, effector CD4, effector memory CD4, central memory CD4, naïve CD 8, effector CD8, effector memory CD8, central memory CD8, Th1, Th2, Th17, T fh, T reg, B リンパ球は, plasmablast, memory B, naïve B, transitional B とした. 治療前の MS 患者 13 例 (control 群) を対照として, 統計学的検討を行った.

### 結 果

T リンパ球サブセットに関しては, fingolimod 治療群は control 群と比較して, naïve CD4 ( $p < 0.001$ ), central memory CD4 ( $p < 0.001$ ), Th2 ( $p < 0.001$ ), Th17 ( $p < 0.02$ ), Tfh ( $p < 0.001$ ) は有意に低下した (図上段). また B 細胞系に関しては, fingolimod 治療群は control 群と比較して naïve B ( $p < 0.001$ ), memory B ( $p = 0.001$ ) と有意に低下した (図).

### 考 察

Naïve CD4, central memory CD4, Th2, Th17

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

の低下に関しては既報と同様の結果であった。Effector memory T 細胞は control 群と比較して有意差を認めなかったことは、二次リンパ組織を介する循環能を有していないためと考えられた。Tfh は B 細胞の活性化や形質細胞への分化を促すとされている。Tfh, naive B, memory B の低下に関しては、fingolimod の S1P1 受容体への直接作用により末梢血へ移行が阻害された他、Tfh の低下により naive B, memory B が低下していた可能性も考えられた。

## 結 語

Fingolimod は T 細胞のみではなく、B 細胞にも影響及ぼしている。

## 文 献

1. Maecker HT, et. al. Standardizing immunophenotyping for the Human Immunology Project. Nat Rev Immunol. 2012

## 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

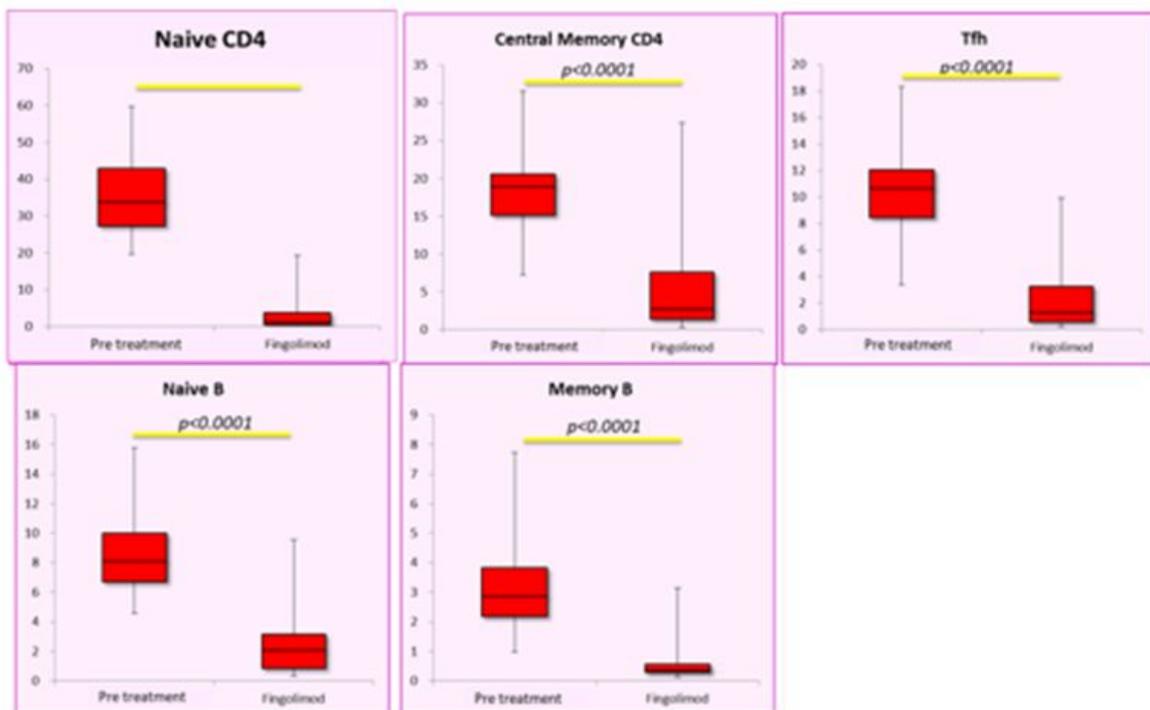


図 Fingolimod 内服下における多発性硬化症患者の T・B リンパ球サブセット

## MS・NMOSD 患者の活動性指標としての髄液リンパ球亜分画

班 員 松井 真<sup>1)</sup>

共同研究者 内田信彰<sup>1)</sup>、森健太郎<sup>1)</sup>、藤田充世<sup>1)</sup>、中西恵美<sup>1)</sup>、真田 充<sup>1)</sup>、長山成美<sup>1)</sup>、  
杉山 博<sup>2)</sup>、梶 龍兒<sup>2)</sup>

### 研究要旨

疾患修飾薬（DMD）による治療を受けていない再発寛解型の MS 患者（RRMS）25 名と、副腎皮質ステロイド薬（ス薬）や免疫抑制薬が未投与の視神経脊髄炎スペクトラム患者（NMOSD）13 名の急性増悪期において、中枢神経内で進行中の炎症性病態に相違があるのか、非炎症性神経疾患患者 15 名を対照群として、髄液中に存在するリンパ球の flow cytometry を行った。その結果、MS および NMOSD とともに組織傷害に至る免疫応答の最終段階は、CD4 陽性のヘルパー T 細胞のうち、CD29+CD45RO+ の effector 細胞群によって担われていた。一方、両疾患で異なる急性期中枢神経内の病態としては、CD4+CD25high Treg が NMOSD で上昇しているのに対し、免疫調節機能を有する CD8+CD11a<sup>-</sup> 抑制性 T 細胞は MS に比して NMOSD で有意に低下していた。このように、中枢神経系炎症性疾患では、髄液のリンパ球をモノクローナル抗体で染色し flow cytometry による解析を行うことで疾患活動性の判定や治療手段を開発する際の標的となるリンパ球亜分画や免疫応答を見出す一助となる可能性が示唆された。

### 研究目的

多発性硬化症（MS）の再発予防に使用される疾患修飾薬（DMD）は、1993年の米国における IFN- $\beta$  皮下注射製剤の認可を端緒に、現在では本邦においても 6 つの DMD が使用可能な時代を迎えている。一方、視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）では、副腎皮質ステロイド薬（ス薬）やアザチオプリンなどの免疫抑制薬の使用で比較的良好なコントロールを得る。このように、MS や NMOSD 患者の予後を改善し得る治療手段が複数存在し、また広く使用される状況が確立するにつれ、病初期に患者の免疫病態を詳細に調べて疾患の病因に迫ろうとする研究は困難になりつつある。MS と NMOSD において、後者における抗 AQP4 抗体以外にも組織傷害に至る過程に免疫学的な相違が存在するか否かを検証するために、再発予防手段未実施の患者に生じた急性増悪の際に採取し得た髄液を比較検討することを試みた。

### 研究方法

MS 患者は 2010 McDonald 基準で診断された再発寛解型 25 名（平均 32.9 歳）、NMOSD 患者は、2015 国際診断基準の診断に適合し且つ抗 AQP4 抗体陽性の患者 13 名（平均 54.4 歳）、対照群は、診断のために腰椎穿刺を施行された非炎症性神経疾患患者 15 名（平均 44.7 歳）である。いずれの患者も、MS の DMD、ス薬、免疫抑制薬による治療を過去も現在も受けていない。MS および NMOSD 患者は、急性増悪期（再発期）に髄液を採取し、また対照群では診断目的で入院時に髄液を採取した。髄液ルーチン検査、IgG index 算出を行うとともに、髄液を摂氏 4 度で低速（800rpm）遠心して回収した髄液細胞を対象に、氷上でモノクローナル抗体を用いて染色し、機能的亜分画存在率を測定した。（倫理面への配慮）  
連結可能匿名化データを後方視的に解析する本研究は、施設 IRB の承認を得て実施された。

			MS	NMOSD	Controls
CD4+ (%)	helper T (Th)	↑	68.3	69.1	60.0
CD4+CCR4+ (%)	Th2	↓	8.2	4.5	14.4
CD4+CCR5+ (%)	Th1	↓	20.3	14.7	29.1
CD4+CD29+ (%)	helper inducer T	↑	60.4	58.9	49.5
CD4+CD45RO+ (%)	activated/memory Th	↑	61.7	66.7	54.1
CD8+ (%)	suppressor/CTL	↓	25.0	20.9	33.9
CD8+CD11a+ (%)	cytotoxic T (CTL)	↓	15.8	14.6	26.1
CD8+CXCR3+ (%)	incl. regulatory cell	↓	21.9	21.7	32.6

表1: MSとNMOSD急性期を特徴づける共通の細胞性因子

			MS		NMOSD	Controls
CD4/8			3.03	vs.	3.87 ↑	1.83
CD4+CXCR3+ (%)	Th1		51.2	vs.	45.9 ↓	53.7
CD4+CD25 <sup>high</sup> CD127 <sup>low</sup> (%)	Treg		0.88	vs.	2.12 ↑	0.55
CD8+CD11a- (%)	incl. suppressor T		5.3	vs.	3.3 ↓	3.5
CD8+CD28- (%)	incl. suppressor T		4.4	vs.	2.0 ↓	7.2

表2: MS と NMOSD を識別する細胞性因子

## 研究結果

MSとNMOSDの急性増悪時には、表1(矢印は、対照群に対してMSとNMOSDの両者に認められた変化を示す)のようなfinal common mechanismの存在が明らかにされた。MSとNMOSDでは、急性増悪時に表2(矢印は、MSに比してNMOSDで認められた相違点を示す)に示すような細胞性免疫の相違が認められた。

## 考察と結論

1) MSおよびNMOSDともに中枢神経内の炎症病態の最終段階は、CD4+CD29+CD45RO+ effector helper T細胞が担当していると考えられた。また、対照群に比して、免疫調節性の分画が含まれるCD8細胞群は両疾患で低下していた。

2) CD4+CD25<sup>high</sup> TregがNMOSDで有意に上昇しているのに対し免疫調節を担うCD8陽性亜分画はMSに比して有意に低下していた。  
3) したがって、急性期にス薬パルス療法を用いてCD4 effector細胞を強力に抑制することは、進行中の炎症性病態を阻止するには有用である。一方、両疾患の急性期髄液におけるCD8亜分画の相違は、炎症性中枢神経疾患の髄液リンパ球のflow cytometry解析を行うことにより、疾患活動性の判定や、治療薬剤を開発すべき標的を明らかにする一助となる可能性を示唆している。

## 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

## 多発性硬化症疾患修飾薬への反応性と血清Sema4Aについての検討

班員 中辻裕司<sup>1</sup>

共同研究者 奥野龍禎<sup>2</sup>、宮本勝一<sup>3</sup>、新野正明<sup>4</sup>、清水幹人<sup>2</sup>、木下允<sup>2</sup>、熊ノ郷淳<sup>5</sup>、  
望月秀樹<sup>2</sup>、朴今蘭<sup>1</sup>、山本真守<sup>1</sup>、折笠秀樹<sup>6</sup>、杉本知之<sup>7</sup>

### 研究要旨

血清Sema4A高値の多発性硬化症(MS)患者はインターフェロン(IFN)- $\beta$ 治療抵抗性であることが多く、他の疾患修飾薬で初期治療を開始することが望まれる。IFN- $\beta$ 抵抗性の機序としてSema4Aが患者血球のTh17偏倚に寄与している可能性や、IFN- $\beta$ 治療抵抗性との関連が示唆されていたtype 1 IFN関連分子が患者血球で増加していることが判明した。Sema4A高値患者への治療薬選択としてフィンゴリモドは有効であるデータが集まってきているが、今後フィンゴリモド以外の疾患修飾薬についても有効性の検証を予定している。

### 研究目的

多発性硬化症(MS)の疾患修飾薬の選択肢が年々増え、本邦でもインターフェロン(IFN- $\beta$ )、フィンゴリモド(FTY)、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)が使用可能となった。2017年のガイドラインでは、ベースライン薬(IFN- $\beta$ 、GA)で開始し、治療効果を判定後不十分な場合に、ベースライン薬の中での切り替えや、FTYやナタリズマブなどへ切り替える escalation therapy が基本とされている。我々は、これまで血清Sema4A高値例が低値例と比較してIFN- $\beta$ 治療抵抗性を示すことを明らかにしてきた。Sema4A測定は、治療反応性予測バイオマーカーとして臨床活用できる可能性があるが、広

く治療選択に利用するためには、Sema4A高値例のIFN- $\beta$ 以外の治療薬への反応性の評価がまだ確認されていない。そこで本研究では、GA、DMF及びFTYを使用しているMS患者の血清Sema4A測定を行って、高値例と低値例のこれら疾患修飾薬に対する効果を比較することにより、血清Sema4Aを治療選択バイオマーカーとして確立することを目的とする。また認知機能障害評価を併せて行う。

### 研究方法

多施設共同でMS患者の血清と臨床データを収集し、Sema4Aの測定を行う。Sema4Aの高低値による臨床的特徴(性、年齢、罹病期間、発症年齢、EDSSスコア、BICAMS、MRI所見、髄

- 1) 富山大学脳神経内科学
- 2) 大阪大学神経内科学
- 3) 近畿大学神経内科
- 4) 北海道医療センター
- 5) 大阪大学呼吸器・免疫アレルギー内科学
- 6) 富山大学統計学
- 7) 鹿児島大学理工学

液所見、他疾患の合併、治療歴など)と治療効果判定(当該治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS)を行う。

対象患者は疾患修飾薬のうち GA, DMF, FTY, ナタリズマブのいずれかを使用開始する患者を前向きに観察研究してゆくが、すでに使用されている患者については過去の情報も利用する。

(倫理面への配慮)

検体と連結可能匿名化で得られた臨床情報の提供を受ける研究で、富山大学および大阪大学の倫理委員会の承認の下、遂行されている。

## 研究結果

1. Sema4A 高値の MS 患者が IFN 療法抵抗性を示す機序として、Sema4A 高値患者の血球は IL-17 産生および ROR $\gamma$ t 発現が低値群に比べて有意に高く Th17 偏倚が認められた。さらに Th17 細胞を移入したモデル動物 EAE において Sema4A が IFN 療法抵抗性に関係していることを確認した。また Sema4A 高値患者 PBMC と低値患者のマイクロアレイ解析を行い、パスウェイ解析と IPA 解析を行ったところ Sema4A 高値患者血球では type 1 IFN 関連分子とその下流で動く分子群が増加していることが明らかになった。
2. 疾患修飾薬の中でフィンゴリモドの Sema4A 高値患者に対する治療効果を検討した。重症度 EDSS の年間変化率、年間再発率をフィンゴリモド治療の開始前後で Sema4A 高

値・低値群で比較したところ両群間で差がなく、ともに有意に抑制された。

3. 今後の研究プロトコールとして、GA, DMF で加療中あるいは治療を開始する MS 患者を Sema4A 高値・低値の 2 群に分け、多施設共同で患者血清と臨床データを収集する。臨床情報としては性、年齢、罹病期間、発症年齢、EDSS スコア、BICAMS による高次脳機能評価、脳 MRI 所見、治療歴などである。治療効果判定は当該治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS、MRI、高次脳機能評価である。

## 考察および結論

Sema4A に T 細胞の Th17 分化促進作用があるが、血清 Sema4A 高値 MS 患者末梢血で Th17 偏倚が認められ、IFN- $\beta$  療法抵抗性の一因と考えられる。また IFN- $\beta$  療法抵抗性との関連が報告されていた type 1 IFN 関連シグナルの亢進も確認された。

今後多施設共同で Sema4A 高値 MS 患者の GA, DMF に対する治療効果を解析し、血清 Sema4A 値の疾患修飾薬選択のバイオマーカーとして確立してゆく。

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許出願: なし

実用新案登: なし

# フィンゴリモド中止後の再発に關与するケモカインの解析

班 員 新野正明<sup>1)</sup>  
共同研究者 宮崎雄生<sup>1),2)</sup>, 高橋恵理<sup>1)</sup>, 深澤俊行<sup>3)</sup>, 佐藤和則<sup>3)</sup>, 網野 格<sup>2)</sup>, 中野史人<sup>2)</sup>,  
秋本幸子<sup>2)</sup>, 南 尚哉<sup>2)</sup>, 土井静樹<sup>2)</sup>, 菊地誠志<sup>2)</sup>

## 研究要旨

フィンゴリモドを中止, または他剤に切り替えた多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者が, 以前の疾患活動性からは予想できないような再発をきたすことがあり, その背景にケモカインの異常が存在する可能性を検討した. 21 人の健常者, 31 例の無治療 MS 患者, 31 例のフィンゴリモド服用 MS 患者から血清を採取した. 加えて, 疾患修飾薬をフィンゴリモドからジメチル fumarate に切り替えた 6 例の MS 患者においてフィンゴリモド中止直前, 中止 1 ヶ月後の血清を採取した. 血清中の 14 種のケモカインをビーズアレイまたは ELISA で測定した. その結果, 健常者と比べて無治療 MS 患者では血清中の CCL5 濃度が有意に高値であった. 無治療 MS 患者では CCL3, CCL4, CCL5, CXCL8, CXCL13 の濃度が疾患活動性を反映していたが, フィンゴリモド服用 MS 患者においては再発がないにもかかわらず CCL3, CCL4, CCL5 が高値の症例が存在した. フィンゴリモド中止後 3 ヶ月以内に再発をきたした 2 例ではフィンゴリモド中止前に CCL3, CXCL13 が高値であった. 以上より, フィンゴリモド服用中に CCL3, CXCL13 を含むケモカインが高値の症例はフィンゴリモド中止後の再発リスクが高い可能性がある.

## 研究目的

フィンゴリモドを中止, または他剤に切り替えた多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者が, 以前の疾患活動性からは予想できないような再発をきたすことがあるが, そのメカニズムや再発を予想可能なバイオマーカーは明らかにされていない. フィンゴリモドは免疫細胞をリンパ組織に閉じ込めることがその主な作用機序と考えられている. 一方で, フィンゴリモドはグリア細胞やニューロンにも作用することも知られており, なかでもアストロサイト, ミクログリアからのケモカイン産生を抑制することが *in vitro* の実験や動物実験で示されている. 本研究では MS 患者においてフィンゴリモドがケモカインに及ぼす作用と, フィンゴリモド中止後の再発にケモカインが關与

する可能性を検討した.

## 研究方法

21 人の健常者, 31 例の無治療 MS 患者, 31 例のフィンゴリモド服用 MS 患者から血清を採取した. ビーズアレイを用い CC chemokine ligand (CCL)2, CCL3, CCL4, CCL5, CCL11, CCL17, CCL20, CXC chemokine ligand (CXCL)1, CXCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10, CXCL11 濃度を測定, ELISA を用いて CXCL13 濃度を測定した.

疾患修飾薬をフィンゴリモドからジメチル fumarate に切り替え予定の 6 例の MS 患者において, フィンゴリモド中止直前, 中止 1 ヶ月後に血清を採取し, 上記 14 種のケモカインを測定した.

(倫理面への配慮)

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

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

測定した 14 種のケモカインの内，CCL20 と CXCL9 を除く 12 種のケモカインが血清中で検出可能であった．フィンゴリモド服用 MS 患者では健常者と比べて血清 CCL5 濃度が有意に高値であった．他の 11 種のケモカインの濃度に健常者，無治療 MS 患者，フィンゴリモド服用 MS 患者の間に有意な差はなかった．無治療 MS 患者において，過去 1 年間に再発のあった患者では再発のなかった患者と比べて CCL4 濃度が有意に高値であった．同様に CCL3，CCL5，CXCL8，CXCL13 濃度も再発のあった患者で高い傾向が見られた．一方で，フィンゴリモド服用患者においては再発がないにもかかわらず CCL3，CCL4，CCL5 濃度が高い患者が存在した．

フィンゴリモドからジメチルフマル酸に切り替えた 6 例の内 2 例が 3 ヶ月以内に再発をきたした．これら 2 例において，フィンゴリモド中止前の血清 CCL3，CXCL13 濃度が再発のなかった患者と比べて高値であった．

## 考 察

MS において CCL3，CCL5，CXCL8，CXCL10，CXCL13 等のケモカインが血清または髄液中で増加しており，疾患活動性や治療反応性を反映することが報告されている．本研究でも血清 CCL3，CCL4，CCL5，CXCL8，CXCL13 が無治療 MS 患者の疾患活動性を反映することが確認された．一方で，フィンゴリモド服用 MS 患者においては血清中のケモカイン濃度が必ずしも疾患活動性を反映しないことが示された．このことはフィンゴリモドの特異な作用機序を反映していると考えられる．すなわち，フィ

ンゴリモドは MS においては *in vitro* の研究で示唆されたようにはグリア細胞からのケモカイン産生を抑制せず，従来理解されていたとおり，免疫担当細胞の遊走抑制がその主な作用機序であると考えられる．

フィンゴリモドからジメチルフマル酸に疾患修飾薬を切り替えた患者の血清ケモカイン解析の結果から，フィンゴリモド服用にもかかわらず血清 CCL3，CXCL13 が高値の症例はフィンゴリモド中止後の再発リスクが高いことが示唆された．フィンゴリモド服用中止後の再発のメカニズムは明らかにされていないが，フィンゴリモド開始前の疾患活動性が戻っただけであるというのが最も単純な考え方である．一方で，従来の疾患活動性からは予想できないような強い再発をきたすケースもあり，フィンゴリモドにより，またはその中止により免疫系が活性化する可能性も指摘されている．本研究結果からはフィンゴリモド服用にもかかわらずケモカイン産生が十分に抑制されていないことがフィンゴリモド中止後の再発に関連していることが示唆された．さらなる症例の蓄積が必要である．

## 結 論

無治療 MS 患者において CCL3，CCL4，CCL5，CXCL8，CXCL13 が疾患活動性を反映する．フィンゴリモドは必ずしもこれらケモカインを抑制せずに MS 疾患活動性を抑制することが可能である．フィンゴリモド服用中に血清 CCL3，CXCL13 が高値の症例はフィンゴリモド中止後に再発するリスクが高いかもしれない．

## 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

# Natalizumab 6 週毎投与(6WD)の効果と安全性: 日本人多発性硬化症

## 104 人での評価

協力班員 齋田 孝彦<sup>1,2</sup>, 郝 琦<sup>1,2</sup>, 山内 美智子<sup>1,2</sup>、齋田 恭子<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>関西多発性硬化症センター, <sup>2</sup>入野医院, <sup>3</sup>京都博愛会病院

### 研究要旨

多発性硬化症(MS)の Natalizumab(NAT) 4 週毎投与は高い有効性を示すが 790 名以上の進行性多巣性白質脳症(PML)発生がありリスク回避法の開発が課題である。米国抗 JCV 抗体陽性者全員での解析により、全投与期間の平均投与間隔が年間 10 回以下群 815 例の最大 10 年の観察では PML 発生が無いと報告された。本研究では日本人 MS 104 人で 6 週毎投与(6WD)を実施し、高い有効性が確認され、PML 発生を見ておらず、効果と安全性に優れた有望な新治療法である可能性が示唆された。

### 【目的】

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の Natalizumab(NAT)治療は高い有効性が示されているが、過去 15 年間の使用により、全世界で 790 名以上の進行性多巣性白質脳症(progressive multifocal leukoencephalopathy: PML)発生が報告されている。抗 JCV 抗体インデックス値、治療期間、前治療での免疫抑制剤使用歴の組み合わせで一定の PML リスク・ストラテフィケーションが可能であるが、不明の点も多く、より有効なリスク回避法の開発が課題である。

300mg、28 日毎点滴のスケジュールで承認されているが、実臨床では最短の間隔が 4 週であり、実際はそれ以上の投与間隔に延長されることが稀ではなく、投与期間が長くなり再発が無ければ延長することが多くなる傾向がある。投与間隔を非常に大きく延長すれば、効果は失われると同時に PML リスクも消失するのは当然の事である。しかし数年前から一部の米国の医師達は、適当な投与間隔に延長すれば、PML 発生が大きく減るにも関わらず、再発数の増加は認めていないと報告している。

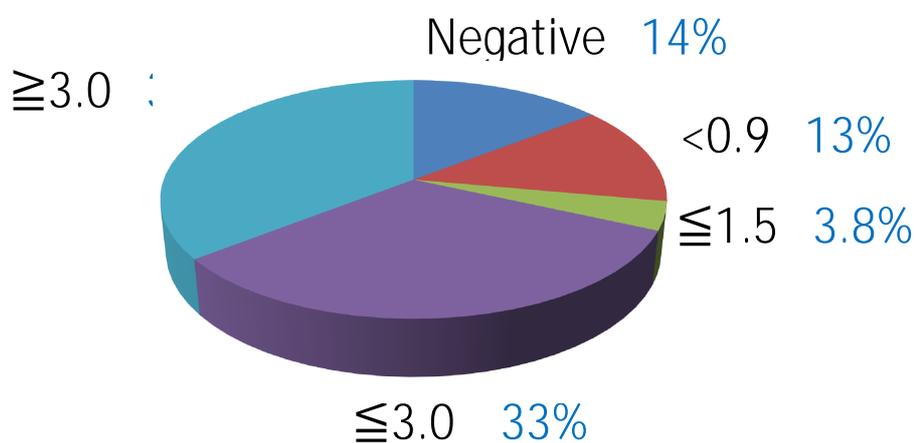
こうした報告に触発されて、米国当局の命による NAT 使用全例調査対象 90,038 人(Touch<sup>®</sup> Registry, June 1, 2017)中の全抗 JCV 抗体陽性者での、投与間隔と PML 発生頻度の相関についての解析が実施された。その結果、投与間隔が長くなれば PML 発生が有意に減少すること、全投与期間中の平均投与間隔が年間 10 回以下、即ち 36.5 日以上であった群 815 例の最大 10 年の観察では PML 発生が無いと報告(2018 年)された<sup>1</sup>。しかし有効性データは収拾されていない。

本研究では、NAT の 6 週毎投与(every 6 weeks dosing)(6WD)で高い有効性が維持されるか、PML 発生が無いかを日本人 MS で評価する。

【対象・方法】

対象：日本人 MS 104 人。抗 JCV 抗体陽性は 89 人で、その 80%は index >1.5 の強陽性であり 4 週毎投与でのリスク表による PML 最高リスク群である。

図1. 6WD治療対象者104人での抗JC抗体



男女比 2.5: 1、年齢平均 44 才、罹病期間平均 14 年、EDSS 平均 2.2(0-7.5)。

前治療 総人数		再発		MRI新病巣		再発 + MRI新 病巣	
		回数	年間 再発率	回数	年間 発現率	回数	年間 発現率
DMF	46	26	0.63	30	0.73	56	1.4
FIN	25	2	0.08	1	0.04	3	0.12
NAT	29	0	0.00	0	0	0	0
GA	1	1	1.00	0	0	1	1
なし	3	3	1.00	0	0	3	1

方法：6WD を 2018 年 2 月に開始し長期継続を予定しているが、その中間解析を報告する。6WD 開始 1 年前より原則として 12 週毎と再発時に造影 MRI と診察を実施し、MS 活動性(臨床再発 and/or MRI 新病巣・造影病巣出現)、EDSS、PML 等安全性を評価。

#### 【結果】

6WD 開始前 1 年間の MS 活動性は Dimethyl Fumarate(DMF)群(46 人) 1.4、NAT 群(29 人) 0.21(2 名、6 回のみ)、Fingolimod(FIN)群(25 人) 0.12、他群(4 人)1.0。

NAT 6WD 中に MS 活動性が出現したのは、NAT 4 週毎投与の前治療期間中も年 3 回以上の高い MS 活動性が持続した 2 名のみ。102 人では全く無い。

抗 JCV 抗体強陽性で前治療長期継続中から PML リスク高かった者が多いが、2019 年 3 月時点で発生は無い。

#### 【考察・結論】

日本人 MS で NAT-6WD は 4 週毎投与とほぼ同等の高い効果を示し、4 週毎東洋に比べて利便性、経済効果もより高い。

NAT に次ぎ有効性の高い FIN 治療では、PML 発症が 23 例報告されており内 4 例は日本人である(2018 年 11 月)。FIN 治療での PML は JCV 抗体陽性者で 2 年以上治療継続で発生しており、 の条件を満たす群での PML リスクは最大で全世界で >4500 人に 1

人と計算される。同様の日本人でのリスクは多くて>400人に1人となる。また発症者の22/23人は40才以上であり、>40才でリスク有りとして、日本人で条件を満たす群では>200人に1人と高いリスクがあることが疑われている。本研究の対象者に前治療、前前治療がFINであったが、PMLリスクあるため本治療を選んだ例が多い背景となっている。

MSの長期予後改善には効果の高い治療薬の病初期からの使用開始が重要であるが、治療薬選択肢の少ない日本では、PMLリスク回避が特に大きな障害となっている。本研究によりNAT-6WDが、PMLリスク回避が可能で有効性の高い有望な選択肢であることが強く示唆された。さらに症例数を増やした長期の観察で、PML発生の無い、有効性が維持されることを確認することが重要であり、研究が継続されている。

#### 【文献】

1. Zhovtis Ryerson L et al, Natalizumab Extended Interval Dosing Is Associated with a Reduction in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML) Risk in the Touch® Registry. ACTRIMS 2018

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
松井尚子、 田中恵子、 梶龍兒	ステイッフ・パーソン症候群 と自己抗体	編集委員	Brain and Nerve	医学書院	東京	2018	357-362
松井尚子、 山本遥平、 梶龍兒	多巣性運動ニューロパチー (MMN)	水澤英洋	Clinical Neuroscience	中外医学社	東京	2018	1051-1053
高田結 酒井康成	多発性硬化症	小児内科・小 児外科編集 委員会共編	小児疾患の診断 治療基準	東京医学社	東京	2018	750-751

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>Niino M, Ohashi T, Ochi H, Nakashima I, Shimizu Y, Matsui M.</u>	Japanese guidelines for dimethyl fumarate	Clin Exp Neuroimmunology	9	235-243	2018
<u>Oono M, Fujita Y, Uchida N, et al., Matsui M.</u>	Rheumatoid meningitis developed in patient with stable rheumatoid arthritis and myasthenia gravis – detailed analysis of intracranial inflammation using flow cytometry	J Neuroinflammation	15 <a href="https://doi.org/10.1186/s12974-018-1196-3">https://doi.org/10.1186/s12974-018-1196-3</a>	151	2018
<u>Niino M, Fukazawa T, Kira J, Okuno, T, Mori M, Sanjo, N, OHASHI T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict R, Matsui M</u>	Cognition with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis in a Japanese cohort	Clin Exp Neuroimmunology	Doi:10.1111/cen3.12484		2018
<u>松井 真</u>	多発性硬化症治療薬の理解と選択	神経治療	35	499-503	2018
<u>Matsui N, Nodera H, Kuzume D, et al.</u>	Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006-2015: An epidemiological and clinical study of 108 patients.	Eur J Neurol	25 (5)	718-724	2018
<u>Shimizu F, Oishi M, Sawai S, Beppu M, Misawa S, Matsui N, Miyashiro A, Maeda T, Takeshita Y, Nishihara H, Sano Y, Sato R, Kaji R, Kuwabara S, Kanda T.</u>	Increased IP-10 production by blood-nerve barrier in multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy and multifocal motor neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	In press		2019
<u>Koga M, Kishi M, Fukusako T, Kanda T.</u>	Distal limb weakness phenotype of Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Sci	392	83-88	2018
<u>Kira J and Isobe N.</u>	Helicobacter pylori infection and demyelinating disease of the central nervous system	J Neuroimmunol	329	14-19	2019
<u>Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Anna A, Sprenger T, Radue E-W, Wuerfel J, Bauer L, Amann M, Shinoda K, Isobe N, Yamasaki R, Saida T, Kappos L, Kira J-I</u>	A comparison of brain magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis by race with reference to disability progression	J Neuroinflammation	15	255	2018

Fujii T, Yamasaki R, Iinuma K, Tsuchimoto D, Hayashi Y, Saitoh B-Y, Matsushita T, Kido MA, Aishima S, Nakanishi H, Nakabeppu Y, <u>Kira J-I</u>	A Novel Autoantibody against Plexin D1 in Patients with Neuropathic Pain.	Ann Neurol	84	208	2018
Maimaitijiang G, Shinoda K, Nakamura Y, Masaki K, Matsushita T, Isobe N, Yamasaki R, Yoshikai Y, <u>Kira J-I</u>	Association of Decreased Percentage of V $\delta$ 2+V $\gamma$ 9+ $\gamma\delta$ T Cells with Disease Severity in Multiple Sclerosis.	Front Immunol	9	748	2018
Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, Fukumoto Y, Yamana M, Yamagishi Y, <u>Kusunoki S.</u>	Varied antibody reactivities and clinical relevance in anti-GQ1b antibody-related diseases.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5	e501	2018
Kuwahara M, <u>Kusunoki S.</u>	Mechanism and spectrum of anti-glycolipid antibody-mediated chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Clin Exp Neuroimmunol	9	65-74	2018
Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, Kuriyama N, Matsui M, Tamakoshi A, <u>Kusunoki S.</u>	Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89	667-668	2018
Matsui N, Nodera H, Kuzume D, Iwasa N, Unai Y, Sakai W, Miyazaki Y, Yamazaki H, Osaki Y, Furukawa T, Yamasaki M, Izumi Y, <u>Kusunoki S,</u> Arisawa K, Kaji R.	Guillain-Barré syndrome in a local area in Japan, 2006-2015: An epidemiological and clinical study of 108 patients.	Eur J Neurol	25	718-724	2018
Fukumoto Y, Kuwahara M, Kawai S, Nakahama K, <u>Kusunoki S.</u>	Acute demyelinating polyneuropathy induced by nivolumab.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89	435-437	2018
Tomoki Suichi, Sonoko, Misawa, Yasunori Sato, Minako, Beppu, Emiko Sakaida, Yukari, Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Keisuke Watanabe, Hiroshi Amino, <u>Satoshi Kuwabara</u>	Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	90	133-137	2019
Masahiro Mori, <u>Satoshi Kuwabara,</u> Friedemann Paul	Worldwide prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorders	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	89	555-556	2018

Masahiro Mori, Akiyuki Uzawa, Satoshi Kuwabara	Geographical differences in preventative therapies for neuromyelitis optica spectrum disorder	Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry	88	620	2017
Okuzono S., et al.	An acute encephalopathy with reduced diffusion in BRAF-associated cardio-facio-cutaneous syndrome.	Brain Dev	In press		2018
Yonemoto K., et al.	Early Intervention With Adrenocorticotropin for Acute Encephalopathy-Associated Epileptic Spasms: Report of Two Cases	Clin EEG Neurosci	In press		2018
Akamine S., et al.	A male case with CDKL5-associated encephalopathy manifesting transient methylmalonic acidemia.	Eur J Med Genet	In press		2018
Naohiro Uchio, Kenichiro Taira, Chiseko Ikenaga, Masato Kadoya, Atsushi Unuma, Kenji Yoshida, Setsu Nakatani-Enomoto, Yuki Hatanaka, Yasuhisa Sakurai, Yasushi Shiio, Kenichi Kaida, Akatsuki Kubota, Tatsushi Toda, <u>Jun Shimizu</u>	Inflammatory myopathy with myasthenia gravis Thymoma association and polymyositis pathology	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6	e535	2019
Naohiro Uchio, Kenichiro Taira, Chiseko Ikenaga, Atsushi Unuma, Masato Kadoya, Tatsushi Toda, <u>Jun Shimizu</u>	Granulomatous myositis induced by anti-PD-1 monoclonal antibodies	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	5	e464	2018
Ikeguchi R, <u>Shimizu Y</u> , Abe K, Shimizu S, Maruyama T, Nitta M, Abe K, Kawamata T, Kitagawa .	Proton magnetic resonance spectroscopy differentiates tumefactive demyelinating lesions from gliomas.	Multiple Sclerosis and Related Disorders	26	77-84	2018
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.	24(9)	1212-1223	2018
Nishimura A, Ikeguchi R, Kobayashi M, Takeuchi M, <u>Shimizu Y</u> , Saigusa H, Kitagawa K.	Chronic sarcoid myopathy manifesting only as dysphagia and dysarthria in an 84-year-old woman .	Clin Neurol Neurosurg	173	58-60	2018

Higashihara M, <u>Sonoo M</u> , Ishiyama A, et al	Quantitative Analysis of Surface Electromyography for Pediatric Neuromuscular Disorders.	Muscle Nerve	58 (6)	824-827	2018
Koike H, Katsuno M, <u>Sobue G</u> .	New teased-fibre definitions represent specific mechanisms of neuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90(2)	124	2019
Koike H, Nishi R, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, <u>Sobue G</u> .	Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in CIDP.	Neurology	91(23)	1051-1060	2018
Koda T, Namba A, <u>Nakatsuji Y</u> , Niino M, Miyazaki Y, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata K, Yamashita K, Shimizu M, Fukazawa T, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T.	Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels.	PLoS ONE	13(3)	e0193986	2018
Yamashita K, Kinoshita M, Miyamoto K, Namba A, Shimizu M, Koda T, Sugimoto T, Mori Y, Yoshioka Y, <u>Nakatsuji Y</u> , Kumanogoh A, Kusunoki S, Mochizuki H, Okuno T.	Cerebrospinal fluid mitochondrial DNA in neuromyelitis optica spectrum disorder.	J Neuroinflammation	15(1)	125	2018
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	187	95-101	2018
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y.	Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in Japan: A focus on the 2017 Japanese guidelines and the 2018 supplement		In press		
Shoko Izaki, <u>Kyoichi Nomura</u> , et al.	Association between peripheral plasmablasts and postoperative exacerbation in patients with thymoma associated myasthenia gravis	Clinical and Experimental Neuroimmunology	In press		2019

Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, Ogawa R, Akaishi T, Takai Y, Nishiyama S, Takahashi T, Misu T, Kuroda H, Tanaka S, <u>Nomura K</u> , Hashimoto Y, Callegaro D, Steinman L, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	CSF cytokine profile in MOG-IgG+neurologic disease is similar to AQP4-IgG+NMOSD but distinct from MS: a cross-sectional study and potential therapeutic implications.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	89(9)	927-936	2018
Shosha E, Dubey D, Palace J, Nakashima I, MD, Jacob A, <u>Fujihara K</u> , Takahashi T, Whittam D, Leite MI, Misu T, Takai Y, Messina S, Elson L, Majed M, Flanagan E, Gadoth A, Huebert C, Sagen J, Greenberg BM, Levy M, Banerjee A, Weinshenker B, Pittock SJ	Area Postrema Syndrome: Frequency, Criteria and Severity in AQP4-IgG-positive NMOSD.	Neurology	91	e1642-e1651	2018
Hillebrand S, Schanda K, Nigritinou M, Tsymala I, Böhm D, Peschl P, Bauer J, Takai T, <u>Fujihara K</u> , Nakashima I, Misu T, Reindl M, Lassmann H, Bradl M	Circulating AQP4-specific auto-antibodies alone can induce neuromyelitis optica spectrum disorder in the rat.	Acta Neuropathologica	In press		2018
dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, Apostolos-Pereira SL, Callegaro D, <u>Fujihara K</u> , Sato DK	MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis (MONEM): lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder.	Frontiers in Neurology	9:217		2018
Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, <u>Fujihara K</u> , Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinshenker BG, Wildemann B	MOG encephalomyelitis: international recommendations on diagnosis and antibody testing.	J Neuroinflammation	15	134	2018

Jarius S, Paul F, Aktas O, Asgari N, Dale RC, de Seze J, Franciotta D, <u>Fujihara K</u> , Jacob A, Kim HJ, Kleiter I, Kümpfel T, Levy M, Palace J, Ruprecht K, Saiz A, Trebst C, Weinschenker BG, Wildemann B	MOG-Enzephalomyelitis: Internationale Empfehlungen zu Diagnose und Antikörpertestung.	Nervenarzt	89	1388	2018
Misu T, <u>Fujihara K</u>	NMO spectrum and MOG-antibody-related disseminated encephalomyelitis.	Clin Exp Neuroimmunol	In press		2018
<u>Murai H</u> , Nagane Y, Suzuki S, Imai T, Motomura M, Utsugisawa K	Significance of follow-up thoracic imaging in myasthenia gravis	Clin Exp Neuroimmunol	9	246-250	2018
北之園寛子, 本村政勝, 富田祐輝, 岩永洋, 岩永直樹, 入江隆, 白石裕一, 辻野彰	ランバートン・イートン筋無力症候群を合併する傍腫瘍性小脳変性症が治療が著効した1症例報告と本邦PCD-LEMS症例の系統的文献検索	BRAIN and NERVE	71 巻 2 号	167-174	2019
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 antiacetylcholine receptor antibody titer in myasthenia gravis is related to incidence of Mycoplasma pneumoniae and influenza virus infections	Neurological Research	40:2	102-109	2018
<u>渡邊 修</u>	電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 複合体抗体関連疾患 up to date	BRAIN and NERVE	70 (4)	315-328	2018
Angela Vincent, Philippa Pettingill, Rosie Pettingill, Bethan Lang, Ron Birch, Patrick Waters, Sarosh Irani, Camilla Buckley, <u>Osamu Watanabe</u> , Kimiyoshi Arimura, Matthew C. Kiernan	Association of Leucine-Rich Glioma Inactivated Protein 1, Contactin-Associated Protein 2, and Contactin 2 Antibodies With Clinical Features and Patient-Reported Pain in Acquired Neuromyotonia.	JAMA Neurol.	75 (12)	1519-1527	2018

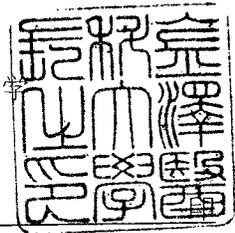
平成31年 3月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 神田 享勉



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部 ・ 教授  
(氏名・フリガナ) 松井 真 ・ マツイ マコト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。  
(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大友 邦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター・教授  
(氏名・フリガナ) 荻野 美恵子 ・ オギノ ミエコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

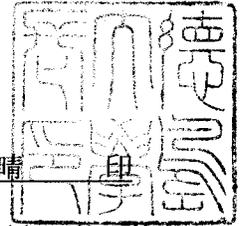
平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄 晴



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 徳島大学・特命教授  
(氏名・フリガナ) 梶 龍児・カジ リュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

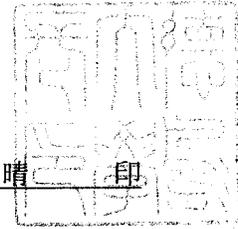
平成31年 3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄 晴 印



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 （所属部局・職名） 病院・特任講師  
（氏名・フリガナ） 和泉 唯信・イズミ ユイシン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 新潟大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 高橋

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び  
 については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医歯学総合病院神経内科・講師  
 (氏名・フリガナ) 河内 泉 (カワチ イズミ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月15日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 山口大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 岡 正朗

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学系研究科 ・ 教授

（氏名・フリガナ） 神田 隆 ・ カンダ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山口大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・ 該当する□にチェックを入れること。  
・ 分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 20 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人九州大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千春

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授  
(氏名・フリガナ) 吉良 潤一・キラ ジュンイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する  にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3 月 8 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 近畿大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 細井 美彦

印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部神経内科・教授  
(氏名・フリガナ) 楠 進 (クスノキ ススム)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：臨床研究に関する倫理指針)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿大学医学部倫理委員会	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

#### その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 5 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 京都府公立大学法人京都府立医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 竹中 洋 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 地域保健医療疫学教室 准教授

(氏名・フリガナ) 栗山 長門 クリヤマ ナガト

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 1 月 29 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 徳久 剛史

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及びヒトゲノムに関する調査研究について以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院・教授  
 （氏名・フリガナ） 桑原 聡（クワバラ サトシ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	千葉大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 久保 千穂 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名（所属部局・職名） 大学院医学研究院 准教授  
(氏名・フリガナ) 酒井 康成（サカイ ヤスナリ）

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

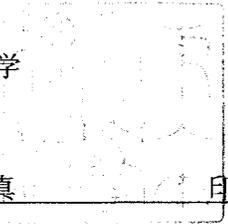
平成 31 年 2 月 21 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京大学

所属研究機関長 職名 総長

氏名 五神 真



次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部附属病院・准教授

（氏名・フリガナ） 清水 潤・シミズ ジュン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。

平成 31 年 3 月 12 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 吉岡 俊正 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・特命担当教授  
(氏名・フリガナ) 清水 優子・シミズ ユウコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京女子医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 7日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 帝京大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 冲永佳史

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 園生雅弘・ソノオマサヒロ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	帝京大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31 年 3 月 7 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**  
所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**  
氏名 門松健治 印

次の職員の平成 30 年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学系研究科・特任教授  
(氏名・フリガナ) 祖父江 元 (ソブエ ゲン)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における COI の管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関における COI 委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係る COI についての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係る COI についての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院  
 所属研究機関長 職名 院長  
 氏名 梶 龍男

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部 医長  
 (氏名・フリガナ) 田原 将行 (タハラ マサユキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：薬機法、GCP )	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	宇多野病院	<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人富山大学

所属研究機関長 職名 国立大学法人富山大学

氏名 遠藤 俊

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 2. 研究課題名 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
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 附属病院・教授  
(氏名・フリガナ) 中辻 裕司・ナカツジュウジ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 慶應義塾大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 長谷山 彰 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
2. 研究課題名 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
3. 研究者名 (所属部局・職名) 慶應義塾大学医学部・教授  
(氏名・フリガナ) 中原 仁・ナカハラ ジン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	慶應義塾大学医学部	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年3月29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学

所属研究機関長 職名 総長職務代理

氏名 笠原 正典 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・准教授  
(氏名・フリガナ) 中村 幸志 (ナカムラ コウシ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	九州大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 8日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名）地域医療学センター公衆衛生学部門・教授

（氏名・フリガナ）中村 好一・ナカムラヨシカズ

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項）  
・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月27日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
北海道医療センター



所属研究機関長 職名 病院長

氏名 菊地 誠志

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究部・臨床研究部長

(氏名・フリガナ) 新野 正明 ( ニイノ マサアキ )

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 埼玉医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 別所 正美 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 野村 恭一 ・ ノムラ キョウイチ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年3月1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 医学部・教授

（氏名・フリガナ） 藤原 一男・フジハラ カズオ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査に場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 2月 28日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病院機構  
長崎川棚医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 宮下 光世



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名(所属部局・職名)独立行政法人国立病院機構長崎川棚医療センター(臨床研究部)・神経内科医師  
(氏名・フリガナ) 松尾 秀徳・マツオ ヒデノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	長崎川棚医療センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国際医療福祉大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 大友 邦

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・主任教授

(氏名・フリガナ) 村井弘之・ムライヒロユキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 指導及び助言)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

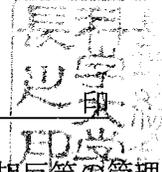
平成31年 3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 長崎総合科学大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 木下 健



次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
- 研究課題名 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
- 研究者名 (所属部局・職名) 工学研究科・工学部 教授  
(氏名・フリガナ) モトムラ マサカツ 本村 政勝

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称： )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関： )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由： )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容： )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立研究開発法人  
国立精神・神経医療研究センター

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 水澤 英洋 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名（所属部局・職名） 神経研究所 特任研究部長

（氏名・フリガナ） 山村 隆 ヤマムラ タカシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入（※1）		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査（※2）
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針（※3）	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	当施設（NCNP）	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること （指針の名称： ）	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

（※1）当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他（特記事項）

（※2）未審査の場合は、その理由を記載すること。

（※3）廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合は委託先機関： ）
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> （無の場合はその理由： ）
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> （有の場合はその内容： ）

（留意事項） ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年1月24日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤靖之 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業)
- 2. 研究課題名 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 OQL の検証
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・教授  
(氏名・フリガナ) 横田 隆徳 (ヨコタ タカノリ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東京医科歯科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成31年 3月 29日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 金沢大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 山崎 光悦 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 保健管理センター 教授

(氏名・フリガナ) 吉川 弘明 (ヨシカワ ヒロアキ)

#### 4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	金沢大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

#### 5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

#### 6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2019年 3月 11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人鹿児島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 前田 芳實 印

次の職員の平成30年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）

2. 研究課題名 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

3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・客員研究員

(氏名・フリガナ) 渡邊 修・ワタナベ オサム

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	鹿児島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称: )	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関: )
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由: )
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容: )

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。