

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患政策研究事業

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 松井 真

令和 2 年(2020)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成績報告(第 1 報) ..... 17

九州大学・神経内科

吉良 潤一、他

2. クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療ガイドラインの策定 ..... 20

千葉大学・脳神経内科

桑原 聡、他

3. 重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析 ..... 22

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(第 2 報) ..... 26

山口大学・神経内科

神田 隆、他

### MS / NMO 関連

5. 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) の結果報告 (令和元年度) ..... 28

宇多野病院・臨床研究部

田原 将行、他

## MS / NMO基礎

6. 日本人視神経脊髄炎関連疾患の全ゲノム関連解析結果報告：横断性脊髄炎リスク遺伝子の発見 ..... 30  
九州大学・神経内科  
吉良 潤一、他
7. 多発性硬化症と視神経脊髄炎のVBM解析からみたグリア変性病態の解析 ..... 32  
新潟大学脳研究所・神経内科  
河内 泉、他
8. 同心円硬化症の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリアの特質 ..... 34  
九州大学・神経内科  
吉良 潤一、他
9. 血液脳関門に注目した多発性硬化症の新規バイオマーカーの探索 ..... 36  
山口大学・神経内科  
神田 隆、他
10. 日本脳炎ワクチンとADEMの関連性 ..... 38  
九州大学・成長発達医学分野  
酒井 康成、他

## 免疫介在性疾患群

11. 抗MOG抗体陽性疾患におけるT細胞反応性に関する研究 ..... 40  
福島県立医科大学・多発性硬化症治療学  
藤原 一男、他
12. 抗MOG抗体陽性神経疾患におけるステロイドパルス療法と血漿浄化療法の有効性：  
Blood-cerebrospinal fluid barrier との関連性 ..... 42  
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科  
野村 恭一、他
13. B細胞優位のリンパ球集簇を認めたMOG抗体陽性腫瘍様脱髄病変における脳病理学的  
検討 ..... 44  
東京女子医科大学・脳神経内科  
清水 優子、他

14. 自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体検索システムの構築に向けた研究・46  
岐阜大学・脳神経内科学分野  
木村 暁夫、他

MG

15. 胸腺摘除後 MG クリーゼの術前危険因子：メタアナリシス ..... 48  
長崎総合科学大学・医療工学コース  
本村 政勝、他
16. エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する研究 ..... 51  
国際医療福祉大学・脳神経内科  
村井 弘之、他
17. 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 ..... 53  
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

18. MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS 反復神経刺激法における診断基準・56  
帝京大学・神経内科  
園生 雅弘、他
19. 筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討 ..... 58  
東京工科大学・医療保健学部  
清水 潤、他
20. 抗 SRP 抗体・抗 HMGCRCR 抗体陰性の免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床病理像の  
検討 ..... 60  
東京工科大学・医療保健学部  
清水 潤、他

免疫介在性ニューロパチー他

21. CIDP におけるマクロファージによる脱髄病変の意義 -ギラン・バレー症候群との対比  
も含めて- ..... 62  
名古屋大学・医学系研究科  
祖父江 元、他

22. 脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)の immunochemical pathology の解明 .....64

藤田医科大学病院・脳神経内科

武藤 多津郎、他

23. カルシウムチャンネル抗体は LEMS 以外の傍腫瘍性神経疾患の診断にも有用である ..67

長崎総合科学大学・医療工学コース

本村 政勝、他

#### G B S 等

24. 本邦のギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着の予測因子の検討 .....70

近畿大学・脳神経内科

楠 進、他

25. ガングリオシド抗原へのコレステロール付加による抗原抗体反応増強作用の解析：  
Guillain-Barré 症候群とその関連疾患における検討 .....72

防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科

海田 賢一、他

#### 全国調査とレジストリー

26. ステッフパーソン症候群の全国調査第二報 .....74

徳島大学病院・神経内科

和泉 唯信、他

27. 神経免疫疾患に対する IVIg に関連した血栓症リスクについての検討 .....77

東京医科歯科大学・脳神経病態学

横田 隆徳、他

28. 免疫性神経疾患における妊娠・出産アウトカムの解析 .....79

新潟大学脳研究所・神経内科

河内 泉、他

#### MS / NMO 臨床

29. 多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床的特徴 - 過去 28 年間における変遷 .....81

新潟大学脳研究所・神経内科

河内 泉、他

30. 日本人 MS 患者における BICAMS を用いた認知機能評価とその後の身体障害の変化	83
北海道医療センター・臨床研究部	
新野 正明、他	
31. 免疫性神経脱髄性疾患の血液・髄液解析による急性期鑑別法の確立	85
順天堂大学・神経学	
横山 和正、他	
32. MS・NMOSD 患者の活動性指標としてのリンパ球亜分画の検討 (第 2 報)	87
金沢医科大学・脳神経内科	
松井 真、他	
MS / NMO 治療	
33. 多発性硬化症の再発予防治療を行わない患者像	89
近畿大学・脳神経内科	
楠 進、他	
34. 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	91
富山大学・脳神経内科	
中辻 裕司、他	
35. フマル酸ジメチルの多発性硬化症患者に対する治療効果と末梢血 T・B リンパ球 サブセット	93
埼玉医科大学総合医療センター・神経内科	
野村 恭一、他	
36. 日本人多発性硬化症 270 人での Natalizumab 7 週毎投与(Q7WD) : 高い効果維持と PML リスク消失	95
関西多発性硬化症センター	
斎田 孝彦、他	
37. 「神経免疫分野の医療経済状況 2019」	98
国際医療福祉大学・医学教育統括センター	
荻野 美恵子、他	
.研究成果の刊行に関する一覧表	103

厚生労働科学研究費補助金 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 ]

MG 全国調査の結果、2017 年中の推定受療患者数 29,210 人 (95%信頼区間 : 26,030~32,390)、有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人 (95%信頼区間 : 20.5~25.6) と判明した。発症年齢の中央値は、男性で 60 歳、女性で 54 歳と比較的高く、男女比は 1:1.15 でわずかに女性が多かった。眼筋型は 36.9%、抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者は 85.1%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者は 2.7%であった。胸腺摘除術は 36.5%の患者に施行されていた。MS・NMOSD の全国調査も 2017 年の受診者を対象に行われ、一次調査票回収率は 60.1%、二次調査票は 645 施設、13,067 人を対象に発送され、6,956 例 (53.2%) の回答が得られた。暫定的に推定された MS+NMOSD 患者数は 24,713 人、有病率は人口 10 万人あたり 19.5 人であった。また、MS と NMOSD の患者比は 2.7:1 であった。喫煙が日本人 MS でも発症リスク要因であることが確認された。自己免疫介在性脳炎の二次調査が終了し、584 症例について、NMDAR 脳炎が 47.9%と最も多く、平均年齢は 28 歳、男女比は 1:3 で、女性に特異的な疾患ではないことが判明した。VGKC 複合体抗体関連脳症は 10.8%を占め、平均年齢 53 歳で、男女比は 3:2 であった。この疾患では、抗 LGI1 抗体陽性例が 32%、抗 Caspr2 抗体陽性例が 3%であった。スティッフパーソン症候群は二次調査の途中集計で、30 例の解析の結果、抗 GAD 抗体陽性者 21 名の平均発症年齢は 51.9 歳であるが 23~83 歳と幅広い年齢層に分布し、男女比は 5:16 で女性に多かった。抗 MOG 抗体陽性症候群は疾患単位としては確立していないが、ステロイド薬パルス療法を繰り返すか、血漿浄化療法を組み合わせることで予後が改善すること、また、ギラン・バレー症候群で人工呼吸器装着を要する患者では顔面麻痺や球麻痺の合併があるほか、Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS)の採用が日本人でも有用であることが示された。さらに、MS・NMOSD 患者の末梢血や髄液リンパ球のフローサイトメトリー解析が、疾患活動性や治療反応性の指標として有用であることが確認された。MS・NMOSD では、非常に高額な薬剤が今後保険適用を受けて使用可能になることが予測されるが、費用対効果を考慮したガイドライン作りが求められることが指摘された、本班は関連実用化研究班 10 班と共に合同発表会を令和 2 年 1 月 16-17 日に東京で開催し、活発な討議を行って意見交換した。

## 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）和泉唯信（徳島大学大学院医歯薬学研究部）河内 泉（新潟大学大学院医歯学総合研究科）神田 隆（山口大学大学院医学系研究科神経内科学）吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学）楠 進（近畿大学医学部脳神経内科）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科成長発達医学分野）清水 潤（東京工科大学医療保健学部）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）田原将行（国立病院機構宇多野病院臨床研究部）中辻裕司（富山大学学術研究部医学系脳神経内科）中原 仁（慶應義塾大学医学部神経内科）中村幸志（琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座）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（熊本大学病院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（藤田医科大学病院脳神経内科）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

重症筋無力症（MG）、多発性硬化症（MS）・視神経脊髄炎（NMOSD）、慢性炎症性脱髄性多発性ニューロパチー（CIDP）・多発性運動ニューロパチー（MMN）などは免疫修飾療法により予後が改善した。しかし、治療薬剤には高価なものが多く、治療開始のタイミングにも影響するため、神経難病の軽症者の診療における大きな課題である。本研

究では、免疫性神経疾患に関する疫学や病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化などを評価するとともに、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を調査目的とした。第一の目的は、免疫性神経疾患の2大疾患、すなわち各1万人以上の患者が存在するMGとMS・NMOSDについて、10年余りを経た大規模全国調査を行い、患者の予後、経済的負担およびQOLが、近年の医療情勢の中でどのように変化したのかを解析することである。さらに、従来の「治療」ガイドラインに基づいて行われた診療の実態を明確にすることで、新規「診療」ガイドラインによるQOLのさらなる改善があるかという点について、将来の調査結果と比較・検討する材料を提供する。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staff脳幹脳炎、中枢末梢連合脱髄症（CCPD）、特発性肥厚性硬膜炎、自己免疫性脳炎、スティッフパーソン症候群（SPS）、Lambert-Eaton筋無力症候群（LEMS）などが挙げられる。したがって、第二の目的は、これらの疾患の疫学情報を整えることである。クロウ・深瀬症候群とCCPDについては、実用化研究班と連携して現行診断基準と重症度分類の妥当性を検証する。LEMSはMGと同時に並行して全国調査を行い、自己免疫性脳炎とSPSは、前政策研究班から引き続き全国調査を実施して疾患の実態を明らかにする。上記いずれの疾患についても、最終的にはガイドラインの策定や改訂に資することが目的である。

## 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、NMOSD、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。

MS・NMOSDの全国調査は、2017年1年間の受診者を対象に行われ、二次調査票の集計が令和元年末に終了した。一次調査票回収率は60.1%、二次調査票は645施設、13,067人を対象に発送され、6,956例（53.2%）の回答が得られた。暫定的に推定されたMS+NMOSD患者数は24,713人、有病率は人口10万人あたり19.5人であった。MSは4,926

例(男女比、1:2.4)、NMOSDは1,829例(男女比、1:6.2)で、MSとNMOSDの患者比は2.7:1であった。Baló病は9例と稀であった。臨床像を比較すると、NMOSDではMSやBaló病よりも女性の割合が高かった。また、MSはNMOSDに比して発症年齢が低く、喫煙率が高いことが判明した。この結果、欧米でも発症リスクとされていた喫煙が、日本人MSにおいても同様にリスク因子であることが確認された(吉良幹事代表発表)。

本年度もMS・NMOSDに関する調査報告が多く、以下、令和元年度班会議のプログラム構成に沿って記載する。NMOSDの再発予防薬としてリツキシマブの臨床試験が終了し、38名の患者のうちプラセボ群でのみ再発が認められ有効性が証明された(田原)。その成果はLancet Neurology 2020年4月号に掲載された。日本人NMOSDの横断性脊髄炎をきたすリスク調査が行われ(吉良)、またvoxel based morphologyという手法を用いたMRI画像上の大脳体積計測の結果、MSはNMOSDよりも皮質の萎縮が進行し、それは脱髄病巣以外の要因が加わっていることが判明した(河内)。二次性進行型MSへの移行要因として患者血清中のIgGが関与している可能性があり、血液脳関門への影響が示唆された(神田)。Baló病の病態は不明な点が多いが、脱髄病変形成にはミクログリアの関与が大きいことが病理所見から明らかにされた(吉良)。小児ではMSと急性散在性脳脊髄炎(ADEM)の鑑別は難しいが、急性脱髄疾患の誘因として日本脳炎ワクチンが指摘され接種が控えられた経緯があるが、疫学的に根拠がなく小児が日本脳炎に罹患すると予後不良であることが判明したため、今後は流行地において積極的なワクチン接種が必要であるとする重要な指摘がなされた。MS患者の高次脳機能障害について、BICAMS(Brief

International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis)の結果と、その3年後におけるEDSS(Expanded Disability Status Scale)を追跡調査したところ、高次脳機能のスコアが低い患者では身体障害度が上がっていたことから、予後推定には有用な診察項目であることが示された(新野)。また、28年間のMSおよびNMOSDの診療状況を調査したところ、両疾患とも発症年齢は上昇し、再発回数や最終調査時のEDSSは低下していた。このことから、抗AQP4抗体の発見と検査の保険適用、また疾患修飾薬(DMD:disease-modifying drug)の開発と導入が予後を改善していることが示された(河内)。一方、DMDによる治療が行われていないMS患者の実態調査は別の観点から重要である。班員施設のMS患者91名中26名がこの調査の対象となり、自己判断でDMDを中止すると再発する傾向が顕著であるという現実とは対照的に、55歳以上で疾患活動性の低い患者や複数回の妊娠・出産を経て安定した経過の患者には再発が認められなかった事実は、DMD中止条件を今後検討する際に重要である(楠)。MS患者の治療反応性に関しては、血清のSema4A高値患者は、フィンゴリモド治療は有効であるものの、グラチラマー酢酸塩(GA)やフマル酸ジメチル(DMF)の有効性はやや劣ることが示された(中辻)。末梢血や髄液リンパ球の機能的亜分画をフローサイトメトリーで解析することが有用であることが本班会議報告の中でも増加しているが、DMFの治療効果を見る指標としての位置づけは困難であるものの(野村恭一)、髄液中のswitched memory B細胞やhelper T細胞(Th)がNMOSDの急性期に上昇していること(横山)、さらに急性期NMOSD患者末梢血中におけるCCR2陽性のeffector memory Thの上昇や、急性期MS患者髄

液中の Th 亜分画の上昇は、新たな薬剤開発の標的を示唆している可能性が指摘された（松井）。なお、MS のナタリズマブ治療に伴う進行性多巣性白質脳症のリスクを低下させるために、規定の4週間毎の投与を7週間に間隔を空けて施行する方法が提言された（齋田）。

**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。

MG 全国調査の結果、2017 年中の推定受療患者数 29,210 人(95%信頼区間: 26,030~32,390)、有病率は人口 10 万人あたり 23.1 人(95%信頼区間: 20.5~25.6)と判明した。発症年齢の中央値は、男性で 60 歳、女性で 54 歳と比較的高く、男女比は 1:1.15 でわずかに女性が多かった。眼筋型は 36.9%、抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者は 85.1%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者は 2.7%であった。胸腺摘除術は 36.5%の患者に施行されていた(吉川幹事代表発表)。

MG クリーゼの発症誘因の一つに胸腺摘除術が挙げられるが、“postoperative myasthenic crisis”で検索を掛け 10 件の論文をメタ解析したところ、術前の球症状、クリーゼ自体の既往、MG 重症度、肺活量の低下が抽出された(本村)。難治性 MG に対するエクリズマブ使用が保険適用を受けたことを受け、前方視的多施設共同臨床研究が立ち上げられた(村井)。MG は出産年齢の女性も多く罹患するが、29 例のアンケート調査によれば、月経関連事象とは関係なく、MG の疾患活動性の変動に起因するものと推定された(野村恭一)。さらに MG では、MS や NMOSD に比して、出産後の発症や症状増悪が多いことも明らかにされた(河内)。一方、MG/LEMS overlap syndrome が

存在することが示され、LEMS の診断に至らない borderline 患者は、悪性腫瘍の合併の可能性を考慮して慎重な経過観察が必要であるとの注意喚起がなされた(園生)。

#### **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 で人工呼吸器装着を要する患者では顔面麻痺や球麻痺の合併があるほか、Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS)の採用が日本人でも有用であることが示された(楠)。GBS の診断に抗ガングリオシド抗体の検出が有用であるが、検体にコレステロールを加えて ELISA を行うと、IgG 抗 GM1 抗体の検出感度が上昇することが示された(海田)。近年臨床的な重要性が認識された抗ラクトシルセラミド抗体などの抗中性糖脂質抗体は、脳脊髄根末梢神経炎(encephalomyeloradiculoneuritis: EMRN)を来すが、本疾患では自然免疫の亢進があり、抗補体療法がオプションとなり得ることが示された(武藤)。GBS の治療に絮用される大量免疫グロブリン静注療法(IVIg)は、班員施設で投与を受けた患者(GBS 以外にも他の神経免疫疾患を含む)68 例中3例で肺塞栓症が深部静脈血栓症を併発したため、副腎皮質ステロイド薬併用例では、予防的な抗凝固薬の投与が提案された(横田)。

#### **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 ではマクロファージによる脱髄が重要な病

態であるが、絞輪間部とランピエ絞輪部周辺に集簇している場合があり、症例ごとに特定の部位が認識されて髄鞘の貪食が行われている可能性が指摘された（祖父江）。

**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、同疾患の治療ガイドラインが提唱された（桑原）。

**その他の神経免疫疾患（神田幹事）:** 本グループでは、自己免疫介在性脳炎・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。

自己免疫介在性脳炎の二次調査が終了し、584症例について、NMDAR 脳炎が 47.9%と最も多く、平均年齢は 28 歳、男女比は 1:3 で、女性に特異的な疾患ではないことが判明した。VGKC 複合体抗体関連脳症は 10.8%を占め、平均年齢 53 歳で、男女比は 3:2 であった。この疾患では、抗 LGI1 抗体陽性例が 32%、抗 Caspr2 抗体陽性例が 3%であった（神田）。スティッフパーソン症候群は二次調査の途中集計で、30 例の解析の結果、抗 GAD 抗体陽性者 21 名の平均発症年齢は 51.9 歳であるが 23~83 歳と幅広い年齢層に分布し、男女比は 5:16 で女性に多かった（和泉）。また、P/Q 型 voltage-gated calcium channel（P/Q-VGCC）に対する自己抗体は、LEMS のみならず亜急性小脳失調症や慢性感覚性末梢神経障害などの肺小細胞癌に伴う傍腫瘍神経症候群の診断にも有用であることが報告された（本村）。さらに、自己免疫性小脳運動失調症が疑われた患者では、患者血清をラット小脳凍結切片に反応させる方法を用い

ると、59 名中 37 名（63%）で自己抗体を検出することが可能であったことが示された（木村）。MOG 抗体陽性症候群は疾患単位としては確立していないが、頭蓋内に B 細胞主体の集簇を示す病変を形成すること（清水優子）、また MOG ペプチド特異的な T 細胞の関与が示唆されることから（藤原）、細胞性および液性免疫の両者が関与しており、ステロイド薬パルス療法を繰り返すか、血漿浄化療法を組み合わせることで予後が改善する（野村恭一）病因的背景として矛盾しないことが示された。

疾患横断的な医療経済の見地から、神経免疫疾患は製薬業界の間では大きなターゲットと見なされており、主要 7 か国における MS の DMD 市場は、2016 年の 210 億ドルから、年率 2%で上昇していることが紹介された。次々に高額医薬品が承認される中、保険医療の維持も目指すためには、費用対効果を考慮したガイドライン作りが求められる状況にあるという指摘がなされた（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。MG および LEMS については、二次調査結果を解析中である。また、スティッフパーソン症候群に関する追加二次調査のデータを得た後に、内容解析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、令和2年1月16日から17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（補遺）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

## 令和2年1月16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

13:15-14:05

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

1	15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成績報告(第1報) ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
2	10分	演題名 氏名	クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療ガイドラインの策定 桑原 聡(千葉大学・脳神経内科)
3	15分	演題名 氏名	重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析 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:2次調査結果(第2報) 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)

14:05-14:45

CCPD/CIDP班 班会議 と 中枢神経系脱髄疾患

座長-吉良潤一

5	10分	演題名 氏名	二次進行型多発性硬化症動物モデルにおけるグリア炎症の病態と治療開発 吉良潤一(九州大学・神経内科)、○山崎 亮(九州大学・神経内科)
6	10分	演題名 氏名	一次性進行型多発性硬化症・小脳型多系統萎縮症動物モデルの樹立と治療開発 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 眞崎勝久(九州大学・神経内科)
7	10分	演題名 氏名	抗Neurofascin155抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎全国臨床疫学調査成績最終報告 ○吉良潤一(九州大学・神経内科)
8	10分	演題名 氏名	抗Neurofascin155抗体陽性慢性炎症性脱髄性多発神経炎の脳神経肥厚のMRIによる解析と臨床的有用性 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 緒方英紀(九州大学・神経内科)

14:45-15:25

MS/NMO関連班会議

座長-山村 隆

9	10分	演題名 氏名	多角的な指標に基づく多発性硬化症の補助診断プログラム構築の試み 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)
10	10分	演題名 氏名	新規多発性硬化症治療薬OCHの第二相臨床試験 山村 隆(国立精神神経医療研究センター・免疫研究部)、 岡本智子(国立精神神経医療研究センター病院・神経内科)
11	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 rRNA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)
12	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)の結果報告(令和元年度) 田原将行(宇多野病院・臨床研究部)

15:25-16:00 休憩

16:00-17:30 新エビデンス班 一般演題(1)

16:00-16:50

MS/NMO基礎

座長-河内 泉

13	10分	演題名 氏名	日本人視神経脊髄炎関連疾患の全ゲノム関連解析結果報告:横断性脊髄炎リスク遺伝子の発見 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 松下拓也(九州大学・神経内科)
14	10分	演題名 氏名	多発性硬化症と視神経脊髄炎のVBM解析からみたグリア変性病態の解析 河内 泉(新潟大学脳研究所・脳神経内科)
15	10分	演題名 氏名	同心円硬化症の層状脱髄病巣の形成に寄与するマイクログリアの特質 吉良潤一(九州大学・神経内科)、 眞崎勝久(九州大学・神経内科)
16	10分	演題名 氏名	血液脳関門に注目した多発性硬化症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)
17	10分	演題名 氏名	日本脳炎ワクチンとADEMの関連性 酒井康成(九州大学・成長発達医学分野)、 米元耕輔(九州大学・成長発達医学分野)

16:50-17:30

免疫介在性疾患群

座長-神田 隆

18	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性疾患におけるT細胞反応性に関する研究 藤原一男(福島県立医科大学・多発性硬化症治療学)、 小野紘彦(東北大学・脳神経内科)
19	10分	演題名 氏名	抗MOG抗体陽性神経疾患におけるステロイドパルス療法と血漿浄化療法の有効性:Blood-cerebrospinal fluid barrierとの関連性 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、 王子 聡(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)
20	10分	演題名 氏名	B細胞優位のリンパ球集簇を認めたMOG抗体陽性腫瘍様脱髄病変における脳病理学的検討 清水優子(東京女子医科大学・脳神経内科)、 神田菜月(東京女子医科大学・脳神経内科)
21	10分	演題名 氏名	自己免疫性小脳失調症に関連する抗神経抗体検索システムの構築に向けた研究 木村暁夫(岐阜大学・脳神経内科学分野)

## 令和2年1月17日(金):2日目

9:00-9:50

HAM関連班会議

座長-山野嘉久

22	10分	演題名 氏名	HAM患者レジストリより得られたHAM患者のリアルワールドデータ 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)
23	10分	演題名 氏名	ステロイド治療中HAM患者における歩行機能予後予測マーカーの検討 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)
24	10分	演題名 氏名	HAMの初発症状は疾患進行の予測因子である 山野嘉久(聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター)、田代雄一(鹿児島大学脳神経センター・脳神経内科)
25	10分	演題名 氏名	HAM病態解明に向けた感染者末梢血および脳脊髄液細胞のシングルセルトランスクリプトーム解析 ○佐藤賢文(熊本大学・ヒトレトロウイルス学共同研究センター)
26	10分	演題名 氏名	HAM患者及びHTLV-1感染モデルの多層的オミックス解析による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)

9:50-11:20 新エビデンス班 一般演題(2)

9:50-10:20

MG

座長-吉川弘明

27	10分	演題名 氏名	胸腺摘除後MGクリーゼの術前危険因子:メタアナリシス 本村政勝(長崎総合科学大学・医療工学コース)
28	10分	演題名 氏名	エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する研究 村井弘之(国際医療福祉大学・脳神経内科)
29	10分	演題名 氏名	重症筋無力症患者における月経関連事象と症状増悪 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)

10:20-10:50

神経筋接合部疾患・筋炎

座長-清水 潤

30	10分	演題名 氏名	MG/LEMS overlap syndrome: 反復神経刺激法における診断基準 圓生雅弘(帝京大学・神経内科)、畑中裕己(帝京大学・神経内科)
31	10分	演題名 氏名	筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討 清水 潤(東京工科大学・医療保健学部)、内尾直裕(三井記念病院・神経内科)
32	10分	演題名 氏名	抗SRP抗体・抗HMGR抗体陰性の免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床病理像の検討 清水 潤(東京工科大学・医療保健学部)、鷺沼 敦(東京大学・脳神経内科)

10:50-11:20

免疫介在性ニューロパチー他

座長-祖父江 元

33	10分	演題名	CIDPにおけるマクロファージによる脱髄病変の意義-ギラン・バレー症候群との対比も含めて-
		氏名	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)
34	10分	演題名	脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)のimmunochemical pathologyの解明
		氏名	○武藤多津郎(藤田医科大学病院・脳神経内科)
35	10分	演題名	カルシウムチャンネル抗体はLEMS以外の傍腫瘍性神経疾患の診断にも有用である
		氏名	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・脳神経内科)

11:30-12:30

昼食および新エビデンス班以下全11班会議の事務連絡

12:30-13:00

GBS等

座長-楠 進

36	10分	演題名	本邦のギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着の予測因子の検討
		氏名	楠 進(近畿大学・脳神経内科)、 山岸裕子(近畿大学・脳神経内科)
37	10分	演題名	ガングリオシド抗原へのコレステロール付加による抗原抗体反応増強作用の解析: Guillain-Barré症候群とその関連疾患における検討
		氏名	海田賢一(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)、 本郷 悠(防衛医科大学校・神経・抗加齢血管内科)
38	10分	演題名	ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブ治療:今後の展望
		氏名	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)

13:00-13:30

全国調査とレジストリー

座長-桑原 聡

39	10分	演題名	スティッフパーソン症候群の全国調査第2報
		氏名	和泉唯信(徳島大学病院・神経内科)、 松井尚子(徳島大学・医療教育学分野)
40	10分	演題名	神経免疫疾患に対するIVIgに関連した血栓症リスクについての検討
		氏名	横田隆徳(東京医科歯科大学・脳神経病態学)、 八木洋輔(東京医科歯科大学・脳神経病態学)
41	10分	演題名	免疫性神経疾患における妊娠・出産アウトカムの解析
		氏名	河内 泉(新潟大学脳研究所・脳神経内科)、 柳川香織(新潟大学脳研究所・脳神経内科)

13:30-15:00 新エビデンス班 一般演題(3)

13:30-14:10

MS/NMO臨床

座長-中辻裕司

42	10分	演題名 氏名	多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床的特徴 - 過去28年間における変遷 河内 泉(新潟大学脳研究所・脳神経内科)、 佐治越爾(新潟大学脳研究所・脳神経内科)
43	10分	演題名 氏名	日本人MS患者におけるBICAMSを用いた認知機能評価とその後の身体障害の変化 ○新野正明(北海道医療センター・臨床研究部)
44	10分	演題名 氏名	免疫性神経脱髄性疾患の血液・髄液解析による急性期鑑別法の確立 横山和正(順天堂大学・神経学)、○星野泰延(順天堂大学・神経学)
45	10分	演題名 氏名	MS・NMOSD患者の活動性指標としてのリンパ球亜分画の検討(第2報) 松井 真(金沢医科大学・脳神経内科)

14:10-15:00

MS/NMO治療

座長-野村恭一

46	10分	演題名 氏名	多発性硬化症の再発予防治療を行わない患者像 楠 進(近畿大学・脳神経内科)、 宮本勝一(近畿大学・脳神経内科)
47	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)
48	10分	演題名 氏名	フマル酸ジメチルの多発性硬化症患者に対する治療効果と末梢血T・Bリンパ球サブセット 野村恭一(埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)、 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	日本人多発性硬化症245人でのNatalizumab 7週毎投与(Q7WD):高い効果維持とPMLリスク消失 斎田孝彦(関西多発性硬化症センター)
50	10分	演題名 氏名	神経免疫分野の医療経済状況2019 荻野美恵子(国際医療福祉大学・医学教育統括センター)

15:00-15:05 :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成績報告

### (第1報)

班 員 吉良潤<sup>1)</sup>

共同研究者 磯部紀子<sup>2)</sup>、中村優理<sup>3),4)</sup>、松下拓也<sup>1)</sup>、渡邊充<sup>1)</sup>、迫田礼子<sup>1)</sup>、福元尚子<sup>1)</sup>、林史恵<sup>1)</sup>、新野正明<sup>5)</sup>、宮崎雄生<sup>6)</sup>、越智博文<sup>7)</sup>、酒井康成<sup>8)</sup>、中島一郎<sup>9)</sup>、藤盛寿一<sup>9)</sup>、中村好一<sup>10)</sup>、中村幸志<sup>11)</sup>、坂田清美<sup>12)</sup>、河内泉<sup>13)</sup>、中原仁<sup>14)</sup>、久富木原健二<sup>14)</sup>、中辻裕司<sup>15)</sup>、野村恭一<sup>16)</sup>、山村隆<sup>17)</sup>、藤原一男<sup>18)</sup>、田中正美<sup>19)</sup>、錫村明生<sup>20)</sup>、清水優子<sup>21)</sup>、桑原聡<sup>22)</sup>、清水潤<sup>23)</sup>、園生雅弘<sup>24)</sup>、松尾秀徳<sup>25)</sup>、渡邊修<sup>26)</sup>、深澤俊行<sup>27)</sup>、荻野美恵子<sup>28)</sup>、郡山達男<sup>29)</sup>、斎田孝彦<sup>30)</sup>、野村芳子<sup>31)</sup>、横山和正<sup>32)</sup>、神田隆<sup>33)</sup>、田原将行<sup>34)</sup>、横田隆徳<sup>35)</sup>、大橋高志<sup>36)</sup>、鈴木則宏<sup>37)</sup>、楠進<sup>38)</sup>、栗山長門<sup>39)</sup>、松井真<sup>40)</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の第5回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにする。2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設の内科・脳神経内科、小児科、眼科を受診したMS、NMOSD全症例を対象とした。調査対象施設は、全国の医療機関より病床数に応じた抽出率でランダムに選定した施設に加え、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た。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設とした。一次調査票で当該症例ありと回答のあった施設科に、二次調査票を送付し症例の詳細なデータを収集した。一次調査では、対象3,799施設科のうち、2,284施設科(60.1%)より回答を得た。一次調査で症例が存在すると回答があった645施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、6,956例(53.2%)の回答を得た。現在、重複症例、診断基準を満たさない症例等の二次チェックを行っているが、第4回調査に比べ、全国におけるMS、NMOSD症例の推定患者数が増えていること、MS発症の若齢化の進行がないこと、MSによる障害度が軽症化していることが示唆された。今後、二次チェック完了後、症例の臨床像や画像所見、治療内容等について詳細な解析を行い、論文化を進める。

### 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行っているのは、アジアでは日本のみであり、貴重な疫学的データとなっている。特に第4回調査では、初めて1000例を超える症例の詳細な脳脊髄MRI所見が収集されたのが大きな成果であった。

前回は、2003年に全国の医療機関で経験した症例を2004年に全国調査した。過去4回の全国調査は、ほぼ同じ診断基準で行われたが、この間に診断基準の大きな変更があったので、疫学的動向を把握することが難しくなっている。

そこで、MSと視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の第5回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにすることを目的とし本研究を実施した。

所属：1九州大学大学院医学研究院神経内科学、2九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、3福岡中央病院脳神経内科、4国際医療福祉大学、5北海道医療センター臨床研究部、6北海道医療センター脳神経内科、7愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学、8九州大学大学院医学研究院成長発達医学、9東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、10自治医科大学公衆衛生学、11琉球大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学、12岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学、13新潟大学脳研究所医歯学総合病院脳神経内科・新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター、14慶應義塾大学神経内科、15富山大学脳神経内科、16埼玉医科大学総合医療センター神経内科、17国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、18福島県立医科大学多発性硬化症治療学、19京都市医連中央病院脳神経内科、20信行会城西病院神経内科、21東京女子医科大学脳神経内科、22千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、23東京工科大学医療保健学部理学療法学科、24帝京大学医学部脳神経内科、25独立行政法人国立病院機構長崎病院、26鹿児島市立病院脳神経内科、27医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、28国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター、29社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院、30神経難病多発性硬化症治療研究所、31野村芳子小児神経学クリニック、32順天堂大学医学部脳神経内科、33山口大学大学院医学系研究科神経内科学、34国立病院機構宇野病院脳神経内科、35東京医科歯科大学脳神経病態学、36東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科、37医療法人社団健育会湘南慶育病院、38近畿大学医学部脳神経内科学、39京都府立医科大学地域保健医療学、40金沢医科大学医学部神経内科学

## 研究方法

第5回全国調査委員会を組織し、平成29年11月、平成30年5月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。

本調査は、2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設科（内科・脳神経内科、小児科、眼科）を受診したMS、NMOSD全症例を対象とした。診断には現行の厚生労働省の診断基準を用いた。全国の医療機関より病床数に応じた抽出率でランダムに選定した施設に加え、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た。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設を今回の対象に含めた。目標回収率を、一次調査では60%、二次調査では50%と設定した。2018年11月より一次調査票を発送し、一次調査で症例ありと回答があった施設科に対し、2019年1月より二次調査票を送付した。各地区の全国調査委員が中心となり、本全国調査への参加を呼びかけた。

### （倫理面への配慮）

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、承認された。

## 研究結果

一次調査では、送付した3,799施設科のうち、2,284施設科（60.1%）より回答を得た。一次調査で報告された症例の内訳は、MS 9,502例（うち剖検あり16例）、NMOSD 3,546例（剖検あり8例）、Baló病 19例（剖検あり4例）、MSとNMOSDの比率は2.7:1であった。MS、NMOSD、Baló病の男女比は、それぞれ、1:2.2、1:4.1、1:1.1であった。重複例の除外を行っていない状態で一次調査より推定した、MS、NMOSDを合わせた患者数は24,813名であり、粗有病率は人口10万人あたり19.6人（MS 14.3人、NMOSD 5.3人）であった。一次調査で症例が存在すると回答があった645施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、6,956例（53.2%）の回答を得た。解析時点において、重複例が29例（0.4%）あり、重複について補正した後の推定患者数は24,713人、有病率は人口

10万人あたり19.5人であった。一次調査、二次調査の地区別回収率に大きな差は見られなかった。二次調査では、MSは4,926例（男女比1:2.4）、NMOSDは1,829例（男女比1:6.2）、Baló病は9例（男女比1:0.8）であった。臨床像を比較すると、NMOSDでは、MS（ $p < 0.0001$ ）、Baló病（ $p < 0.01$ ）と比べて女性の割合が高く、MSは、NMOSDと比べて発症年齢が低く、喫煙率が高かった（ともに $p < 0.0001$ ）。また、MSでは、第4回調査と比較し、類似した罹病期間にも関わらず軽症化していることが示唆された。

## 考察

本調査では、抗アクアポリン4抗体の発見以降初めての全国調査であり、MS、NMOSDそれぞれについて同時に疫学的調査が可能となった。これまでの調査でMSの発症年齢が若齢化していたが、今回は更なる若齢化は認めなかった。要因として、一時的な環境要因の変化により発症リスクが大きい年齢層が生じ、一過性に発症の若齢化が進行した可能性が想定された。詳細は未だ不明であり、さらに解析を深める必要がある。

喫煙はMSのリスクを上げる既知の環境要因の一つであるが、本研究でも、MS群で有意に高い喫煙率が確認され、日本人MSにおいても発症リスクである可能性が示唆された。

## 結論

第5回全国調査は一次、二次調査とも、目標値を超える高い回答率を得たため、本調査の信頼性を高めることができた。今後、調査委員による二次調査票内容の二次チェックを進め、MSとNMOSDの診断を検証し、それぞれの有病率と臨床像の変遷を明らかにする予定である。現時点で、MS/NMOSDの総患者数は、14年前の第4回調査時の2.5倍に増加していた。我が国ではMS/NMOSDを含む中枢脱髄疾患の顕著な増加傾向が継続しており、疾患感受性を増加させる環境要因が作用していると考えられる。一方で、MSにおいて前回調査より軽症化している可能性があり、より多様な疾患修飾薬が使用可能になったことが影響していると示唆さ

れた。

## 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). 昭和58年度研究報告書, 17-36, 1984.
3. Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, et al. J Trop Geo Neurol. 1992;2:73-82.
4. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Mult Scler. 2009;15:159-73.
5. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al. J Neurol Sci. 2009;280:22-8.
6. Araki Y, Kinoshita M, Motoyama R, et al. Neurol Sci. 2013;330: 67-70.

## 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

# クロウ・深瀬症候群の診断基準と治療ガイドラインの策定

班 員 桑原聡<sup>1)</sup>

## 研究要旨

クロウ・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、多発ニューロパチーを中核とした多彩な全身症状を呈する稀少難治性疾患である。骨髄腫治療の応用により、予後が改善しつつある。一方、科学的・統計学的根拠を有する診断基準がなく、またエビデンスに基づいた治療ガイドラインの策定もまだ進んでいない。本研究は精度の高い新規診断基準、及び治療ガイドラインの案を策定することを目的とする。診断基準は当院を受診した連続 104 例のクロウ・深瀬症候群患者及び疾患対照 60 名のデータから、ロジスティック回帰分析、ROC 解析を用いて検討した。診療ガイドライン案は、2015 年に実施した全国調査、過去文献に基づき作成した。大基準 3 項目、小基準 4 項目からなる診断基準を作成し、診断の感度・特異度はともに 100%であった。治療ガイドライン案は、骨病変と骨髄生検の所見により大別した案を作成した。これらの診断基準、治療ガイドライン案により、クロウ・深瀬症候群の予後はさらに改善する可能性がある。(400 字程度)

## 研究目的

クロウ・深瀬症候群は形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、多発ニューロパチーを中核とした多彩な全身症状を呈する稀少難治性疾患である。クロウ・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。これまでに複数の診断基準が提唱されてきたが、いずれの基準も策定に明確な根拠がなく、その感度・特異度を検討した研究は存在しない。また、その稀少性のため標準治療は確立しておらず、生命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、クロウ・深瀬症候群の診断基準を科学的・統計学的根拠に基づき作成すること、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ことを目的とする。

## 研究方法

### 1. 診断基準

2000 年から 2015 年に、クロウ・深瀬症候群が疑われて千葉大学医学部附属病院を受診した連続 104 例の患者をスクリーニングした。他疾患と診断された 12 例及び既治療 16 例を除外した。さらに 1 年以上の経過観察を行い、臨床経過・治療反応性からクロウ・深瀬症候群と確実に診断できた 60 例を 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対照群として多発性骨髄腫・原発性アミロイドーシス・MGUS 患者 30 名についても対象とした。各疾患群において、クロウ・深瀬症候群の診断に寄与する特徴的な臨床所見・検査異常の各項目の頻度を調査し、診断に最適な組み合わせをロジスティック回帰分析により選定し、作成した診断基準と既存の診断基準の感度・特異度を比較した。

### 2. 治療ガイドライン(案)

所属：<sup>1)</sup>千葉大学

公表論文、本邦の全国疫学調査結果、自験例の治療成績に基づき、現時点における治療ガイドライン（案）を検討した。

（倫理面への配慮）

研究1は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、千葉大学の倫理委員会の承認を受けて実施した。

## 研究結果

### 1. 診断基準

大基準として、多発ニューロパチー、単クローン性形質細胞増殖、VEGF値上昇を設定し、3項目全て、小基準として、浮腫・胸腹水、皮膚変化、臓器腫大、骨硬化性病変を設定し、4項目中2項目以上を満たすとする診断基準が統計学的に最適であることが示された。本診断基準及び既存の診断基準の感度、特異度は共に100%であった。本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。

### 2. 治療ガイドライン

自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド療法、レナリドミド療法、ボルテゾミブ療法、放射線療法が治療選択肢である。2015年に実施した全国疫学調査結果では、これらの新規治療により、発症からの10年生存率は93%まで向上したことがわかった。治療方針は以下のごとく、骨病変と骨髄生検の所見により大まかに大別される。

単発骨病変かつ骨髄生検で単クローン性形質細胞増殖が証明されない症例

骨病変に対する局所放射線療法を行う。また、サリドマイド等の全身化学療法を組み合わせることも考慮する。

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

最も有効性が高い治療である自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、または世界で唯一のランダム化群間比較試験で有効性

が実証されているサリドマイド療法が第一選択となる。若年例でニューロパチーが重度の症例では、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法を選択し、高齢者例や若年軽症例ではサリドマイド療法を選択する。レナリドミド療法は再発難治例への治療選択肢となりうる。

## 考察

クロウ・深瀬症候群の予後は骨髄腫治療の応用により、確実に改善しつつある。更なる予後の改善を目指すには、早期診断による早期治療介入、適切な治療方針決定が非常に重要である。

扱いやすく、精度の良い診断基準の策定は、早期診断に貢献しうる。また、これまでのエビデンスに基づく治療ガイドラインの策定は、適切な治療方針決定において重要である。

## 結論

クロウ・深瀬症候群の予後は骨髄腫治療の応用により改善している。精度の高い診断基準の策定、エビデンスに基づく治療ガイドラインの作成は、更なる予後改善に資する可能性がある。

## 文献

- 1: Suichi T, Misawa S, Nagashima K, et al. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial. Intern Med. 2020 in press
- 2: Suichi T, Misawa S, Beppu M, et al. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of POEMS syndrome in Japanese nationwide survey. Neurology. 2019 Sep 3;93(10):e975-e983.
- 3: Suichi T, Misawa S, Sato Y, et al. Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019 Feb;90(2):133-137.

健康危険情報           なし  
知的財産権の出願・登録状況  
特許取得：なし  
実用新案登録：なし

## 重症筋無力症の全国疫学調査 二次調査による臨床像解析

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>

### 研究要旨

2017年1月1日から12月31日までに受診した重症筋無力症患者を対象とした全国疫学調査の二次調査の結果の一部が判明した。患者の発症年齢(中央値[四分位範囲])は全体で58 [41-69]、男性は60 [47-69]、女性は54 [37-70]であることがわかった。男女比は1:1.15で女性に多かった。眼筋型は36.9%、抗アセチルコリン受容体抗体陽性患者は85.1%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体陽性患者は2.7%であった。胸腺摘除術は、36.5%の患者において施行されていた。

### 研究目的

重症筋無力症(MG)は、神経免疫疾患の中でも患者数が多い疾患で、その数は多発性硬化症患者とほぼ等しいとされている。2018年に「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」(以下エビデンス班)と「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)の協力で、2017年1月1日から同年12月31日までに受診した患者を対象とした全国疫学調査が実施された。

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>東京工科大学、<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>琉球大学、<sup>22</sup>熊本大学、<sup>23</sup>京都府立医科大学

一次調査の結果、推定受療患者数は29210人(95%信頼区間:26030~32390)、有病率は人口10万人あたりMG23.1人(95%CI:20.5-25.6)(一次調査回答率:35.9%)という結果が判明した。今回、引き続いて実施された二次調査の結果について報告する。

### 研究方法

研究計画は金沢大学医学倫理審査委員会において承認を受けた。疫学調査事務局は、金沢大学保健管理センターに設置した。研究計画の立案は全国疫学調査マニュアル第3版[1]に従った。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 診断基準を用いた。二次調

査票は、一次調査で最近3年間(2015年1月1日~2017年12月31日)にその施設で確定診断された患者がいると回答した2708医療機関に送付した。

(倫理面への配慮)

本研究は金沢大学医学倫理審査委員会において審査の上、承認を受けた。患者個人を特定できる情報が流出しないよう細心の注意をはらって研究を実施した。

## 研究結果

二次調査票は222の医療機関から回収が得られた(回収率:8.5%)。最近3年間(2015年1月1日~2017年12月31日)に該当施設において確定診断された患者、1454例の二次調査票が送付された。重複を調べ、1452例の症例が二次調査の解析対象となった。発症年齢(中央値[四分位範囲])は全体で58[41-69]、男性は60[47-69]、女性は54[37-70]であった。男性の発症年齢は女性よりも有意に高かった(Wilcoxon-Mann-Whitney test;  $p=0.0014$ ) (Figure 1)。男女比は1:1.15で女性が多かった。眼筋型であるMGFA clinical classification Iの患者は、全体の36.9%であった。生活状況では就労が36.5%、家事労働が28.6%、在宅療養が18.2%であった。自己抗体に関して抗アセチルコリン受容体抗体(AChR Ab)陽性患者は85.1%、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体(MuSK Ab)陽性患者は2.7%、両者陽性が0.3%、両者陰性は12%であった。胸腺の画像診断では正常が58.5%、腫瘍が28.6%、過形成が5.8%であった。胸腺摘除術は36.5%の患者でなされていたが、

MuSK Ab陽性患者の施行例はなかった。術式は単純摘除術が2.5%、拡大摘除術が60.8%、内視鏡的手術が32.6%、その他が1.5%、不明が2.7%であった。病理組織診断は胸腺腫が23.1%、過形成が2.7%、退縮胸腺が6.2%、その他1.1%、不明が66.9%であった。合併症では慢性関節リウマチが1.5%、橋本病が4.6%、バセドウ病が4.1%、全身性エリテマトーデスが0.4%、多発性硬化症が0.1%であった。治療に関してはコリンエステラーゼ阻害薬が77.8%に使用され、ステロイドは68.4%に、タクロリムスは87.8%に使用されていることがわかった。クリーゼに関して91.2%に併発はなく、術後に1.9%、感染後に1.4%において合併した。家族内発症に関して有る者は1%に過ぎなかった。入院期間中央値([四分位範囲])は1[0-52]カ月であった。最終的な転機としてのmodified Rankin Scale (mRS)(中央値[最小値-最大値])は、男女ともに1[0-6]であり差はなかった。経過中の増悪は12%において有りと回答があった。

## 考 察

我国におけるMG全国疫学調査は、2005年1月1日から12月31日にかけて実施された[2]。この調査では1次調査により我が国における患者有病率を推計し、その後の二次調査で患者臨床像を把握するという、今回の調査と同様の手法によって行われた。その結果、人口10万人あたりの有病率は11.8人と推計されている。2017年1年間の調査では、患者有病率が約2倍に増加していることが明らかになった。2005年の調査では、男女比が1:1.7、眼筋型が

35.7%、胸腺腫合併が32.0%、クリーゼの既往が13.3%にみられている。今回の調査から、この10年間に於ける臨床像の一部に変化がみられており、その原因の解明が必要である。今回の調査結果を、さらに詳細に解析することによりMGの病因解明に役立つ知見が明らかになることが期待される。

## 結 論

2018年の全国疫学調査結果の解析により、我国におけるMG患者の現在の臨床像の一部が明らかになった。患者の臨床像とともに、治療状況についてもその実態が明らかになることは、医療政策を考える上で重要である。今後さらに多面的に解析を進め、詳細な患者像を明らかにするとともに、過去に行われた疫学調査との比較、特定疾患ならびに指定難病の臨床調査個人票のデータとの比較検討、また諸外国との比較により、我国のMGにおける臨床像の特徴と変遷を明らかにできると思われる。

## 文 献

1. 中村好一. 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) 2017.
2. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 2011;305(1-2):97-102.

Epub 2011/03/29. doi:

10.1016/j.jns.2011.03.004. PubMed PMID: 21440910.

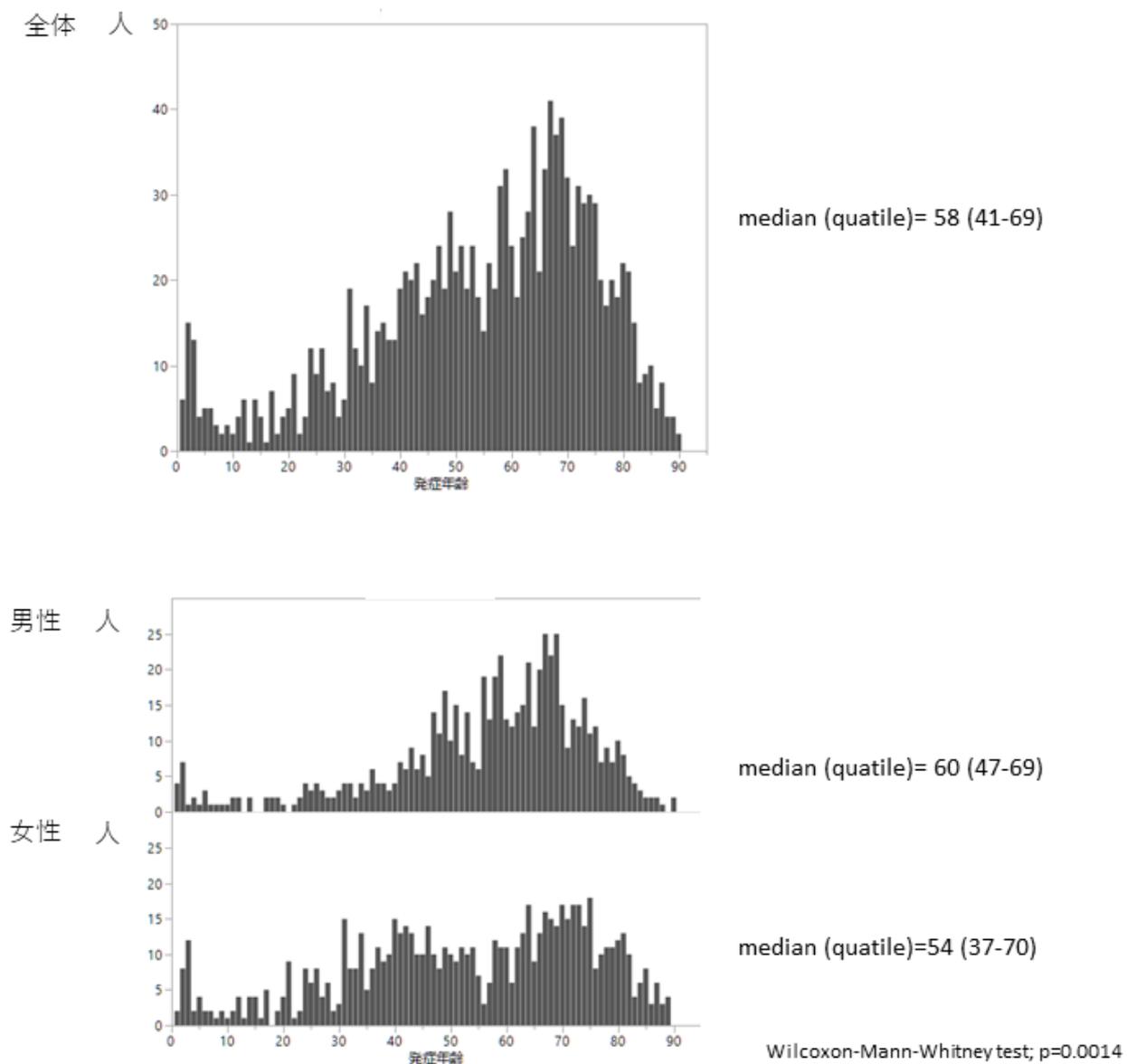
健康危険情報  
なし

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

Figure 1



# 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班 自己免疫性脳炎の全国調査:2 次調査結果(第 2 報)

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施設より返答があった(回収率71.8%)。疾患の内訳ではNMDAR脳炎(CBA法での抗体測定結果に基づく)が最も多く(280症例,47.9%),VGKC複合体抗体関連脳症は63症例(10.8%)であった。

NMDAR脳炎の平均年齢は28歳で,男女比は約1:3であった。VGKC複合体抗体関連脳症では,発症時年齢は平均年齢53歳で男女比は約6:4であった。VGKC複合体抗体関連脳症例の中で,LGI1抗体が32%で,Caspr2抗体が3%で検出されていた。

以下にNMDAR脳炎、VGKC複合体抗体関連脳症の結果をそれぞれ示す。NMDAR脳炎では脳波異常が85%で,脳MRIでの異常は40%の症例でみられた(VGKC複合体抗体関連脳症ではそれぞれ72%,90%)。ピーク時の平均mRSは4.7で,退院時までに1.8まで回復していた(同3.4,1.3)。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(同2.0ケ

月)。

いずれの脳症でも,初期治療として大部分の症例に対しmPSLパルス療法が施行され,回復不十分の場合にIVIgや血漿浄化療法が追加されていた。

## 考察

本邦での自己免疫性脳炎ではNMDAR脳炎が最多であるが,自己抗体未同定の症例も多数存在する。本邦でのVGKC複合体抗体陽性脳症は既報告と同様に中年の男性に多くみられた。一方で,海外の報告では4~6割程度とされる脳MRIでの異常が9割の症例でみられたことが特徴的であった。NMDAR脳炎に比べVGKC複合体抗体陽性脳症は入院時に軽症で,入院期間もより短い傾向にあることが明らかとなった。NMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症はいずれも免疫治療によりmRS1程度の良好な転帰となる可能性が高く,積極的な免疫治療を行う必要がある。

## 結論

自己免疫性脳炎の全国調査から,NMDAR脳炎に比べVGKC複合体抗体陽性脳症は入院時に軽症で,入院期間もより短い傾向にあることが明らかとなった。NMDAR脳炎とVGKC複合体抗体関連脳症はいずれも積極的な免疫治療により良好な転帰となる可能性が高い。

## 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

## 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）の 結果報告（令和元年度）

班員：田原将行<sup>1)</sup>、大江田知子<sup>1)</sup>、澤田秀幸<sup>2)</sup>、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

令和元年まで、視神経脊髄炎（NMO）の承認薬は存在しなかった。我々は抗CD20モノクローナル抗体であるリツキシマブの再発予防効果を検証するための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-IDEA-C2B8）を経て、そのプロトコルを作成した。平成26年5月10日から平成29年8月15日まで組入れを行ない、42名が組入れ（4名除外）され、38名に割付/試験薬投与が行われた。リツキシマブ群で3名の脱落があった。治験期間中、プラセボ群にのみ7件の再発が認められ、Log-rankテストで有意差（ $p=0.0058$ ）が認められた。有害事象は、リツキシマブ群で134件、プラセボ群で82件あり、主にGrade1-2であった。重篤な有害事象は、8件でいずれも回復し、死亡例はなかった。本試験により、リツキシマブが抗アクアポリン4抗体陽性NMOスペクトラムにおける有効な治療薬であることが証明できた。令和元年度はNMO克服への第一歩となった。

### 研究目的

我々は、承認薬の存在しない視神経脊髄炎（NMO）の治療薬開発のため、平成25年より抗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医師主導治験（RIN-1試験）を計画した。RCTデザイン作成では、PMDA対面助言を経て、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がなされた。

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

試験は全国 8 施設で実施され、治験期間は 72 週、目標症例数は 40 名とした。主な組入れ基準は、過去に抗アクアポリン 4 抗体陽性が確認されたもの、視神経炎または脊髄炎の既往があるもの、ステロイド (PSL) 5-30mg/日を内服しているものとし、PSL 以外の免疫抑制剤を使用しているものは除外された。再発の有無、PSL 量による動的割付が行われた。試験薬 (リツキシマブまたはプラセボ) は半年毎に投与され、併用された PSL は一定の割合 (1-3mg / 4 週) で漸減した。主要評価項目は、割付から初回再発までの時間 (生存時間分析) 副次評価項目は、ベースラインからの EDSS (Krutzke's expanded disability status scale) と QOSI (quantification of optic nerve and spinal cord impairment) の変化量、ステロイド減量率とした。

## 研究結果

42 名が組入れ (4 名除外) され、38 名の患者に割付 / 試験薬投与が行われた。リツキシマブ群で 3 名の脱落があったが、プラセボ群での脱落はなかった。治験期間中、プラセボ群でのみ 7 件の再発が認められ、Log-rank テストで有意差 ( $p=0.0058$ ) が認められた。副次評価項目である EDSS 変化量は、プラセボ群で  $-0.26$  (95%CI  $-0.77$  to

$0.25$ )、リツキシマブ群で  $-0.32$  (95%CI  $-0.62$  to  $-0.01$ ) と有意差はなかったが、QOSI 変化量は、プラセボ群  $0.63$  (95%CI  $-0.62$  to  $1.88$ ) と比較し、リツキシマブ群では、 $-1.16$  (95%CI  $-2.31$  to  $-0.01$ ) と有意に ( $p=0.0331$ ) 低下した。ステロイド減量率 (%) は、プラセボ群で  $65.3$  (95%CI  $51.1$  to  $79.5$ )、リツキシマブ群で  $75.1$  (95%CI  $62.4$  to  $87.9$ ) と有意差はなかった。有害事象は、リツキシマブ群で 134 件、プラセボ群で 82 件あり、主に Grade 1-2 であった。高頻度 (4 名以上) に見られたものは、インフュージョンリアクション、鼻咽頭炎、頭痛、上気道感染、下痢であった。重篤な有害事象は、8 件でいずれも回復し、進行性多巣性白質脳症や死亡例はなかった。

## 結論

我々の医師主導治験により、リツキシマブが NMO、特に抗アクアポリン 4 抗体陽性 NMO スペクトラムにおける有効な治療薬であることが証明できた。速やかな承認申請、早期の臨床現場への還元が期待され、令和元年度は NMO 克服への第一歩となった。

## 研究危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

なし

# 日本人視神経脊髄炎関連疾患の全ゲノム関連解析結果報告：横断性脊髄炎リスク遺伝子の発見

班 員 吉良潤一<sup>1)</sup>

共同研究者 松下拓也<sup>1)</sup>、眞崎勝久<sup>1)</sup>、磯部紀子<sup>2)</sup>、佐藤眞也<sup>1)</sup>、山本健<sup>3)</sup>、中村優理<sup>1)</sup>、渡邊充<sup>1)</sup>、末長敏彦<sup>4)</sup>、越智博文<sup>5)</sup>、三木哲郎<sup>5)</sup>、中辻裕司<sup>6)</sup>、望月秀樹<sup>7)</sup>、宮本勝一<sup>8)</sup>、楠進<sup>8)</sup>、田中正美<sup>9)</sup>、新野正明<sup>10)</sup>、菊地誠志<sup>10)</sup>、岡田和将<sup>11)</sup>、辻貞俊<sup>12)</sup>、越智一秀<sup>13)</sup>、松本昌泰<sup>14)</sup>、清水文崇<sup>15)</sup>、神田隆<sup>15)</sup>、吉田一人<sup>16)</sup>、保前英希<sup>17)</sup>、久原真<sup>18)</sup>、下濱俊<sup>18)</sup>、深澤俊行<sup>19)</sup>

## 研究要旨

日本人視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の発症および臨床的特徴に関連する遺伝因子を検索した。203 例の NMOSD および 1,782 例の健常者の 656,304 の SNP を解析に利用した。また NMOSD 184 例、健常者 317 例において同定された 4 桁の *DRBP*・*DPB1* のアレルの関連を解析した。NMOSD の発症とゲノムワイド有意 ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ) に関連した領域は MHC 領域のみであった (*HLA-DRA*-*HLA-DRB5*, rs1964995, OR = 2.33,  $p = 4.08 \times 10^{-11}$ )。HLA-*DRB1* については相加的モデルで *DRB1*\*08:02、16:02 が危険、09:01 が保護因子であり、*DPB1*\*15:01 が優性モデルで危険因子であった。MHC 領域外で多発性硬化症 (MS) 発症に関連する遺伝領域 110 のうち 3 つのみ NMOSD でも関連が見られ、背景病態の相違が示唆された。身体障害度指標 (EDSS) と *KCNMA1* 遺伝子の SNP に有意な関連が見られ (rs1516512,  $p = 2.33 \times 10^{-8}$ )。リスクアレル (A) と横断性脊髄炎の頻度には有意な関連が認められた ( $p = 0.011$ )。NMOSD 患者の脊髄組織では急性期病巣において AQP4、MOG と同様な *KACNMA1* の発現低下が認められた。NMOSD 患者の障害度に *KCNMA1* を介した K 排出障害の関連が考えられた。

## 研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders: NMOSD) の遺伝性関連因子として HLA アレルの一部が報告されているが、MHC 領域外のゲノムワイドに関連している因子についてはまだ十分に知られておらず、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 関連遺伝因子とどの程度共有されているかも不明である。また、NMOSD の臨床的特徴と関連する遺伝因子については全く知られていない。

当研究では NMOSD とその臨床的特徴に関連する遺伝領域を明らかにし、MS 関連遺伝子との差異を明らかにする。

## 研究方法

日本人 NMOSD および健常者を対象に全ゲノム領域について SNP、および *HAL-DRBP*・*DPB1* について 4 桁のアレルをジェノタイプし、疾患との関連解析を行った。また臨床像として発症年齢、身体障害度 (EDSS)、IgG オリゴクローナルバンド、脊髄長大病変・横断性脊髄炎の有無、抗 aquaporin-4 抗体について SNP および *HLA-DRB1*・*DPB1* との関連を解析した。身体障害度と有意な関連が認められた遺伝因子 (*Potassium Calcium-Activated Channel Subfamily M Alpha 1: KCNMA1*) の免疫染色性について、コントロール 1 例 (筋ジストロフィー)、NMOSD 患者 3 例の剖検脊髄標本を用いて検討した。

### (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。

所属：<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>久留米大学医学部医学科医化学講座、<sup>4)</sup>天理よろづ相談所病院脳神経内科、<sup>5)</sup>愛媛大学老年・神経・総合診療内科学講座、<sup>6)</sup>富山大学附属病院脳神経内科、<sup>7)</sup>大阪大学大学院医学系研究科神経内科学、<sup>8)</sup>近畿大学脳神経内科、<sup>9)</sup>京都民医連中央病院神経内科、<sup>10)</sup>北海道医療センター脳神経内科、<sup>11)</sup>産業医科大学脳神経内科、<sup>12)</sup>国際医療福祉大学福岡保健医療学部、<sup>13)</sup>広島市立安佐市市民病院脳神経内科、<sup>14)</sup>広島大学脳神経内科、<sup>15)</sup>山口大学大学院医学系研究科神経内科学、<sup>16)</sup>旭川赤十字病院脳神経内科、<sup>17)</sup>帯広厚生病院脳神経内科、<sup>18)</sup>札幌医科大学医学部神経内科学、<sup>19)</sup>さっぽろ神経内科クリニック

## 研究結果

203 例の NMOSD および 1,782 例の健常者の 656,304 の SNP が解析に利用可能であった。抗 AQP4 抗体は 82.7%、脊髄長大病変は 72.8%、横断性脊髄炎は 46.2%で陽性であった。また *DRBP*・*DPB1* のアリルは NMOSD 184 例、健常者 317 例において同定された。

NMOSD の発症とゲノムワイド有意 ( $p < 5.0 \times 10^{-8}$ ) に関連した領域は MHC 領域のみであった (*rs1964995*, OR = 2.33,  $p = 4.08 \times 10^{-11}$ )。HLA-*DRB1* については相加的モデルで *DRB1\*08:02*、*16:02* が危険、*09:01* が保護因子であり、*DPB1\*15:01* が優性モデルで危険因子であった。

MHC 領域外で MS の発症に関連する遺伝子多型 (110 個の SNP)<sup>1</sup>のうち、108 の SNP が当研究で利用可能であり、そのうち 3 つ SNP のみが NMOSD と関連していた (*rs6677309* [*CD58*]、*rs1813375* [*EOMES-CMC1*]、*rs694739* [*PRDX5-CCDC88B*])。MS 関連遺伝子の集積スコア (MS genetic burden: MSGB) は健常者より NMOSD において有意に高かった ( $p = 0.0095$ )。

臨床的特徴との関連では身体障害度 (EDSS) と *KCNMA1* 遺伝子の SNP に有意な関連が見られた (*rs1516512*,  $p = 2.33 \times 10^{-8}$ )。また身体障害度と関連するリスクアリル (A) と横断性脊髄炎の頻度には有意な関連が認められた ( $p = 0.011$ )。

コントロール症例脊髄の中心灰白質では *KCNMA1* は neuropil pattern の染色性を示し白質では血管周囲やグリアリミタンスに染色性が見られ、アストロサイト足突起での発現が示唆された。3 例の NMOSD 脊髄標本では急性期病巣で AQP4、MOG と同様に *KCNMA1* の発現低下が認められ、*KCNMA1* の発現が保たれている領域では MOG の発現が維持されており、*KCNMA1* の脱髄に対する保護的作用が示唆された。

## 考察

NMOSD 発症に有意に関連する遺伝領域は MHC 領域に限られ、これまでの報告<sup>2,3</sup>に加えて *DRB1\*08:02* が発症危険因子として新たに見出された。MS の MHC 領域外関連遺伝子

とのリスクの共有はほとんど見られず、両疾患発症の背景機序は異なると考えられた。

*KCNMA1* は  $Ca^{2+}$ 依存性  $K^+$ 排出チャネルであり  $K^+$ の血管や髄腔への排出に関わるとされる。EDSS との関連が確認された *KCNMA1* の SNP はヒト培養線維芽細胞において *KCNMA1* の発現と関連しており、リスクアリルの保有とともに発現が低下する。<sup>4</sup> 髄鞘で細胞外に排出された  $K^+$ のクリアランスが障害されることにより脱髄が増悪する機序が考えられた。

## 結論

日本人 NMOSD では MHC 領域に最も強い遺伝的関連が認められ、HLA の影響と考えられた。MS リスク遺伝子との共有は限定的であった。*KCNMA1* 多型と身体障害度には有意な関連があり、そのリスクアリルは横断性脊髄炎と関連していた。NMOSD の脊髄標本では急性期病巣において *KCNMA1* の発現は低下しており、*KCNMA1* の発現の脊髄障害に対する保護的な作用が示唆された。

## 文献

1. International Multiple Sclerosis Genetics Consortium (IMSGC), Beecham AH, Patsopoulos NA, et al. Analysis of immune-related loci identifies 48 new susceptibility variants for multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2013;45:1353-1360.
2. Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, et al. Association of the HLA-DPB1\*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens.* 2009;73:171-176.
3. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:29-34.
4. The Genotype-Tissue Expression (GTEx) Project.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

# 多発性硬化症と視神経脊髄炎の VBM 解析からみた グリア変性病態の解析

班 員 河内泉<sup>1),2)</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),3)</sup>, 穂苅万季子<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原因であると考えられている。NMOSD の標的自己抗原の一つはアクアポリン 4 (AQP4) である。MS とは対照的に, NMOSD は進行型の経過をたどることは稀である。このように両疾患は同じ中枢神経系自己免疫疾患に分類されながら, 多くの点で相違点がある。本研究では voxel based morphology (VBM) による縦断的な大脳体積から, MS と NMOSD の神経変性機構の相違点を明らかにすることを目的とした。日本人 MS および NMOSD を持つ症例を対象に, 神経放射線学的評価・構造的 MRI 解析を実施し, VBM 法により大脳体積を計測した。認知機能評価・日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) の解析を行った。MS は NMOSD と比較し, 大脳全体および大脳皮質の一部の萎縮が進行し, それに伴い認知機能障害が悪化することが示された。MS の認知機能障害と大脳萎縮は, 炎症による脱髄病変の蓄積のみではなく, 神経変性が早期から背景に潜在していることが示唆された。MS と NMOSD の大脳容積変化と認知機能の進行は, オリゴデンドロパチーである MS とアストロサイトパチーである NMOSD の背景病理を反映していると考えられた。

## 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) は代表的な二大中枢神経系自己免疫性疾患である<sup>1)</sup>。MS の標的自己抗原はミエリン・オリゴデンドロサイトに発現する何らかの分子が推測されているが, 未だ明らかにされていない。一方, NMOSD の標的自己抗原はアストロサイトに発現するアクアポリン 4 (AQP4) であることが明らかになっている。

以上から, MS は一次的な脱髄を特徴とする「オリゴデンドロパチー」, NMOSD は一次的なアストロサイト障害を特徴とする「アストロサイトパチー」と称される。さらに MS と NMOSD には主に二次的な神経軸索障害・神経細胞障害が起こることにより, 身体機能障害・認知機能障害が出現する<sup>2-4)</sup>。

MS とは対照的に, NMOSD は進行型の経過をたどることは稀である<sup>5)</sup>。このように両疾患は同じ中枢神経系自己免疫疾患に分類されながら, 多くの点で相違点がある

所属: <sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>新潟大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター,  
<sup>3)</sup>独立行政法人 国立病院機構 新潟病院 脳神経内科

1. 本研究では voxel based morphology (VBM) による縦断的な大脳体積から, MS と NMOSD の神経変性機構の相違点を明らかにすることを目的とした.

#### 研究方法

日本人 MS 24 症例および NMOSD 16 症例を対象に, 神経放射線学的評価・構造的 MRI 解析を実施し, VBM 法により大脳体積を計測した. 認知機能評価・日本語版 BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests) の解析を行った.

#### 研究結果

対象の平均フォロー期間は MS 5.3 年, NMOSD 6.2 年であった. MS は NMOSD に比べて, 縦断的解析で大脳体積の有意な萎縮の進行を認めた. 脱髄病変を示す FLAIR 高信号病変の体積については MS と NMOSD の間に有意な差はみられなかった. 認知機能障害については, MS は NMOSD に比べて BRB-N index および複数の下位項目の有意な悪化を認めた. BRBN スコアと大脳の各部位体積との有意な相関を認めた.

#### 考 察

MS は NMOSD と比較し, 大脳全体および大脳皮質の一部の萎縮が進行し, それに伴い認知機能障害が悪化することが示された. MS の認知機能障害と大脳萎縮は, 炎症による脱髄病変の蓄積のみではなく, 神経変性が早期から背景に潜在していることが示唆された.

#### 結 論

MS は NMOSD と比較し, 大脳全体の萎縮が進行し, それに伴い認知機能障害が悪化する.

#### 文 献

1. Kawachi I, Lassmann H. Neurodegeneration in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
2. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
3. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
4. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
5. Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG. A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007;68:603-605.

#### 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

# 同心円硬化症の層状脱髄病巣の形成に寄与するミクログリアの特質

班員：吉良潤一<sup>1)</sup>

共同研究者：○眞崎勝久<sup>1)</sup>、林田翔太郎<sup>1)</sup>、鈴木諭<sup>2)</sup>、渡邊充<sup>1)</sup>、松下拓也<sup>1)</sup>、磯部紀子<sup>3)</sup>、高橋和也<sup>4)</sup>、田平武<sup>5)</sup>、山崎亮<sup>1)</sup>

## 研究要旨

同心円硬化症(Baló病)は多発性硬化症の最重症亜型であり、巨大な層状脱髄巣が特徴であるがその病態機序は明らかでない。私たちはミクログリア特異的マーカーTMEM119、GLUT5、P2RY12を用い、Baló病変におけるミクログリアとマクロファージの分布について検討した。Distal oligodendroglipathy(DO)を特徴とする急性期最外脱髄層でTMEM119陽性、GLUT5陽性、P2RY12陰性の活性化ミクログリアが特異的に集積し、iNOSを産生していることを見出した。また、末梢由来マクロファージは脱髄層全体に広く分布していた。DOをみとめない病変では、活性化ミクログリアは髄鞘保持層に多く集積がみとめられた。活性化ミクログリアの特異的な集積を明らかにし、脱髄形成に寄与している可能性が示唆された。

## 研究目的

同心円硬化症(Baló病)は多発性硬化症の最重症亜型であり、巨大な層状脱髄巣を呈するが、Baló病に特徴的な同心円状や層状の病巣がどのように形成されるか、現在まで明らかではない。私たちは以前、CD68陽性細胞がBaló病巣の辺縁で脱髄をきたす前に層状に浸潤していることを見出しており、Baló病における層状脱髄病変の形成にミクログリアやマクロファージの関与が重要である可能性を報告した<sup>1)2)</sup>。最近、中枢神経由来ミクログリアと末梢血単球由来マクロファージを区別しうる抗原としてTMEM119が報告されており<sup>3)</sup>、多発性硬化症の剖検例でもTMEM119陽性ミクログリアは早期の急性期病変で多く認められ、CD68陽性マクロファージは慢性期まで広く分布することが報告された<sup>4)</sup>。本研究ではBaló病剖検例の層状脱髄病変に分布するミクログリア・マクロファージのプロファイルを明らかにする。

## 研究方法

Baló病4例と層状病変を呈する抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)1例の剖検標本を用い、新規常在性ミクログリアマーカーのTMEM119と、ミクログリアマーカーとして知られるGLUT5<sup>5)</sup>、"homeostatic"ミクログリアマーカーP2RY12

<sup>4)</sup>、およびCD68、CD163の一次抗体を用いて免疫染色し、層状病変の免疫組織学的評価を行った。対照として重症筋無力症を正常コントロール、細菌性髄膜炎を炎症疾患コントロールとした。

## (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

重症筋無力症ではTMEM119、GLUT5、P2RY12はいずれも常在性ミクログリア(resting microglia)で発現を認め、他方CD68はごく少数の常在性ミクログリアの細胞体で陽性、CD163は血管周囲のマクロファージでのみ陽性であった。細菌性髄膜炎症例では、TMEM119、P2RY12、GLUT5は脳実質内の活性化ミクログリアで染色性を認め、髄膜に浸潤した末梢由来マクロファージでは染色性は乏しく、一方、CD68やCD163は末梢由来マクロファージで強い染色性が確認された。

Baló病3例において、最外脱髄層でmyelin-associated glycol protein(MAG)の選択的脱落とオリゴデンドロサイト細胞体のアポトーシス様変化を特徴とするdistal oligodendroglipathy(DO)病変<sup>6)</sup>を認めた。3例とも最外脱髄層であるDO病変ではTMEM119とGLUT5陽性ミクログリアが、特異

1)九州大学大学院医学研究院神経内科学、2)九州大学大学院医学研究院神経病理学、

3)九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、4)国立病院機構医王病院神経内科、

5)順天堂大学大学院認知症診断・予防・治療学

的かつ豊富に分布していた。一方で CD68 と CD163 陽性マクロファージは最外脱髄層に加えて、病変中心部まで広く分布していた。P2RY12 陽性細胞は最外脱髄層にみられたが、その染色性は TMEM119 や GLUT5 と比較して軽度であった。TMEM119 や GLUT5 陽性細胞は最外脱髄層でも外縁寄りに集積が目立っており、inducible nitric oxide synthase (iNOS)との二重染色ではよく merge することが確認された。一方で arginase-1 は Baló 病巣内では特異的な染色パターンはみられなかった。D0 以外の脱髄層では D0 病変と比較して TMEM119 と GLUT5 陽性細胞の分布は乏しかった。

次に、D0 病変のない Baló 病 1 例では、最外脱髄層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は乏しい一方で、CD68 と CD163 陽性細胞を比較的多く認めた。逆に、最外髄鞘保持層では TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は比較的多く認められた。CD68 と CD163 陽性細胞は血管周囲好性分布を呈し、他方 TMEM119 と GLUT5 陽性細胞は血管周囲好性分布を認めなかった。層状病変を呈した NMOSD 例は D0 病変を有さず、TMEM119 陽性細胞は脱髄層では比較的乏しい一方で、保持層では保持層辺縁への特異的かつ顕著な集積がみられた。

#### 考察

最外脱髄層の D0 病変で TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性の活性化ミクログリアが多数かつ特異的に認められ、活性化した常在ミクログリアが iNOS 産生を介して Baló 病急性期における層状脱髄病変形成やオリゴデンドロサイト障害に寄与している可能性が示唆された。また、GLUT5 は TMEM119 に近い発現パターンを呈しており、ミクログリアに栄養源としてのフルクトースを供給する重要なトランスポーターであることから今後治療標的として研究を進める予定である。一方、D0 病変を有さない亜急性期～慢性期の Baló 病症例ではミクログリアは髄鞘保持層に特異的に分布していることから、保持層維持に寄与している可能性、もしくは残存する髄鞘を障害している双方の可能性が推測された。

#### 結論

Baló 病の急性期脱髄層に TMEM119 陽性、GLUT5 陽性、P2RY12 陰性ミクログリアが集積し、iNOS 産生などを介し病態に寄与している可能性が示唆された。

#### 文献

- 1) Masaki K, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 123;887-900,2012.
- 2) Masaki K, et al. Baló's disease (concentric sclerosis). *Nihon Rinsho* 73;Suppl 7:320-326,2015.
- 3) Bennett ML, et al. New tools for studying microglia in the mouse and human CNS. *Proc Natl Acad Sci U S A* 113;E1738-1746,2016.
- 4) Zrzavy T, et al. Loss of 'homeostatic' microglia and patterns of their activation in active multiple sclerosis. *Brain* 140;1900-1913,2017.
- 5) Horikoshi Y, et al. Human GLUT5 immunolabeling is useful for evaluating microglial status in neuropathological study using paraffin sections. *Acta Neuropathol* 105;157-162,2003.
- 6) Lucchinetti C, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol* 47;707-717.2000.

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 血液脳関門に注目した多発性硬化症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, 竹下幸男, 門野ちひろ, 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】

多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS)では, 血液神経関門 (blood-brain barrier: BBB)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 MS 患者由来 IgG が BBB 構成内皮細胞とアストロサイトに対して生物学的活性を及ぼすかを, NF- $\kappa$ 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。(1) BBB 血管内皮に急性期/進行型 MS 患者血清由来 IgG を作用させる,(2) アストロサイトに急性期/進行型 MS の髄液由来 IgG を作用させると, 有意な NF- $\kappa$ 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, MS 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。

### 【背景・目的】

多発性硬化症 (Multiple sclerosis: MS)では獲得免疫と自然免疫の両者が複雑に絡みあっていると考えられる<sup>1)</sup>。MS の病態を反映する新規バイオマーカーが確立できれば, 患者に病態にあった治療薬選択が可能となる。

血液脳関門(blood-brain barrier: BBB)の破綻は再発寛解型 MS, 進行型 MS の両者で病理学的に認められる。BBB は内皮細胞, ペリサイト, アストロサイトの 3 つの細胞から構成され, 中枢神経内の恒常性を維持している。BBB の破綻は流血中の未知の中枢神経系細胞に対する自己抗体や炎症性サイトカインなどの液性因子の中枢神経内流入を促進させ, 進行型 MS での中枢神経内の自然免疫破綻を惹起する重要な要因となりうる。

MS では髄液中の免疫グロブリン G (IgG) index が上昇し, オリゴクローナル IgG バンド

が検出されることが知られており, 髄腔内で IgG 産生が増加することが示唆されている。更に近年 B 細胞に対するモノクローナル抗体が MS 治療に有効であることも報告されており, 液性因子の病態への関与が注目されている。本研究では, MS では液性因子による BBB 破綻が MS 病態の上流にあると考え, BBB を破綻させる新規自己抗体を同定することを目的とする。まず個々の患者由来 IgG が BBB 構成内皮細胞・アストロサイトに対して生物学的活性を及ぼすかを, NF- $\kappa$ 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を用いて検討した。次に我々がこれまでに同定した視神経脊髄炎での BBB を破綻させる自己抗体である GRP78 抗体<sup>2)</sup>が MS 患者から同定されるかを検討した。

### 【研究方法】

当科で樹立した BBB 構成内皮不死化細胞

1) 山口大学神経内科

株 (TY10) とアストロサイト (AST) を用いた MS 患者と健常成人の血清と髄液から IgG を精製し TY10, AST に作用させ, NF- B p65 の核内移行率をハイコンテンツイメージングシステムを用いて定量化した. 急性期 MS 患者 9 例, 二次進行性 MS 患者 14 例, 安定期 MS 患者 15 例, 健常成人 10 例, 疾患コントロール 11 例を用いた. 次に, 96 ウェルプレートに細胞を均一に培養し, 患者 IgG, あるいは健常成人 IgG を作用させた後に細胞を固定し, NF- B p65 の免疫染色をおこなった. In cell analyzer 2000 (GE ヘルスケア) を用いて, それぞれのウェルごとに約 1000 細胞以上をカウントし NF- B p65 核内移行のパーセンテージを定量化した. 併せて血清採取時の患者情報を収集した. 患者血清から GRP78 抗体が検出されるかを, リコンビナント蛋白を電気泳動し患者血清を 1 次抗体, 抗ヒト IgG を 2 次抗体としてウェスタンブロット法を用いて検討した.

(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】

二次進行性 MS 患者血清から精製した IgG を作用させると安定期 MS 患者群, 健常者群と比べて BBB 構成内皮細胞とアストロサイトの NF- B p65 核内移行率が有意に高かった. 二次進行性 MS 患者髄液から精製した IgG を作用させると BBB 構成内皮細胞とアストロサイトの NF- B 核内移行率が増加した. 急性期 MS 患者群では健常者と比べて, 血清 IgG では BBB 血管構成細胞, 髄液 IgG ではアストロサイトの NF- B p65 核内移行率に有意な変化を認めた. GRP78 抗体は MS 37 例中

6 例(16%)で陽性であった.

#### 【考察】

二次進行性 MS 患者からの IgG は BBB 血管構成細胞とアストロサイトを活性化させ, 生物学的活性があることが示された. 現在, 免疫沈降法とプロテオーム解析を応用した「living cell based antibody binding assay」を用いて, BBB 構成内皮細胞に結合する MS 患者の自己抗体の標的分子を同定している. 併せて RNA 次世代シーケンスを用いて, MS 患者自己抗体が BBB 構成内皮細胞に及ぼす下流のシグナル変化を網羅的に解析する予定である.

#### 【結論】

二次進行性 MS 患者 IgG は BBB 構成内皮細胞とアストロサイトに生物学的活性があることが明らかとなった. この IgG が結合する標的分子を同定することで二次進行性 MS への進展を予測する新たなバイオマーカーの探索や新規治療法へ向けた標的分子の同定に利用できる.

#### 【文献】

1. Lassmann H et al. Nat Rev Neurol 2012; 8: 647-56.
2. Shimizu F et al. Sci Transl Med 2017; 9 (397): pii: eaai9111

#### 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

## 日本脳炎ワクチンと ADEM の関連性

班 員 酒井 康成<sup>1</sup>

共同研究者 米元 耕輔<sup>1</sup>、名西 悦郎<sup>1</sup>、平良 遼志<sup>1</sup>、一宮 優子<sup>1</sup>、鳥巢 浩幸<sup>2</sup>

岡田 賢司<sup>3</sup>、實藤 雅文<sup>1</sup>、大賀 正一<sup>1</sup>

### 研究要旨

日本脳炎は致死率・後遺症率ともに予後不良なウイルス性脳炎であるが、わが国ではマウス脳由来日本脳炎ワクチンと急性脱髄性脳脊髄炎（ADEM）発症の関連性が指摘され、2005 年にワクチン接種の積極的勧奨が差し控えられた。本課題は予防接種指針変更に伴う日本脳炎および ADEM 発症数の推移を検討することを目的とした。1995 年から 2015 年の公表データを引用し、予防接種指針変更前後（2005 年）における小児期日本脳炎の罹患率を推定した。対象小児例が受診した機関に質問票を送付し、臨床情報を収集した。日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられ、小児日本脳炎症例が増加し、その予後は不良であった[1]。日本脳炎流行地域における持続的なワクチン接種が必要である。

### 研究目的

日本脳炎は発症者の 1～3 割が死亡し、生存者の約半数に神経後遺症を認める予後不良なウイルス性脳炎である[2]。日本脳炎ウイルスは日本を含むアジア地域に広く分布している。世界では年間に 6 万人超の日本脳炎患者が発生し、そのうち 15 歳未満の小児が 75%を占めると推測されている[3]。特異的な治療法はなく、アジアにおける最も重要な vaccine-preventable disease の一つである。わが国では ADEM 発症との関連性が指摘され、2005 年にマウス脳由来日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた。予防接種指針変更にとまなう日本脳炎および ADEM 発症数の推移を検討し、日本脳炎罹患児の臨床的特徴を解析する。

### 研究方法

1995 年から 2015 年の年次別人口および日本脳炎ワクチン接種率を厚生労働省の公表データ、年次別日本脳炎患者数およびブタ日本脳炎抗体保有状況を国立感染症研究所の公表データより引用し、予防接種指針変更前後（2005 年）における小児期日本脳炎の罹患率を推定した[4, 5]。対象小児例が受診した機関に質問票を送付し、患者背景、臨床データおよび転帰などの情報を収集した。日本脳炎罹患児の定義は、急性脳炎かつ PCR、ウイルス分離、また抗体価によって日本脳炎ウイルスの関与が示された患者とした。神経後遺症は重度（全介助）、中等度（部分介助）、軽度に分類した。日本脳炎ワクチン関連 ADEM 症例数は、観察期間内における厚生労働省への報告にもとづき算出した。（倫理面）該当事項なし

### 結果

対象期間内に登録された日本脳炎患者 109 例のうち、15 歳以下は 10 例（9%）であり、うち 8 例は 2005 年

以降に発症していた。2005 年以降の小児期発症日本脳炎の年間罹患率 ( $4.3 \times 10^{-3} / 10$  万人年) は、2005 年以前 ( $1.1 \times 10^{-3} / 10$  万人年) と比較して有意に高値だった。質問表を回収できた 9 例のうち、1 例を除いて全例が日本脳炎ワクチン未接種であった。死亡率は 0% であったが、5 例 (56%) で神経後遺症を認めた。長期後遺症を呈した 3 症例は全て 3 歳以下であった。小児日本脳炎発症地域とブタの日本脳炎抗体保有率に相関を認めた。一方、2008 年以降の ADEM 報告数 (0.69 / 100 万回接種) は、2008 年以前 (0.69 / 100 万回接種) と比較して差はなかった。

## 考察・結論

日本脳炎ワクチンの積極的勧奨が差し控えられた後、小児日本脳炎症例が増加した。3 歳未満の罹患児の予後は不良であった。一方、日本脳炎ワクチン関連 ADEM の報告数はワクチン変更後も不変であった。日本を含めた日本脳炎流行地域における、持続的なワクチン接種が必要と考えられた。

## 文 献

- [1] Nanishi E, Sakai Y, Ohga S, et al. A Nationwide Survey of Pediatric-onset Japanese Encephalitis in Japan. Clin Infect Dis. 2019; 68(12):2099-104.
- [2] Heffelfinger JD, Li X, Batmunkh N, et al. Japanese encephalitis surveillance and immunization: Asia and Western Pacific Regions, 2016. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017; 66:579-83.
- [3] Campbell GL, Hills SL, Fischer M, et al. Estimated global incidence of Japanese encephalitis: a systematic review. Bull World Health Organ. 2011; 89:766-74,774A-774E.
- [4] Ministry of Health, Labor, and Welfare of Japan. Vaccination rate of regular vaccination in Japan. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/topics/bcg/other/5.html>. Accessed 18 March 2018.
- [5] National institute of Infectious Disease. Prevalence of HI antibody to Japanese encephalitis virus among pigs in Japan, 2016 (National Epidemiological Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases). Available at: <https://www.niid.go.jp/niid/images/iasr/2017/08/450r07f01.gif>. Accessed 18 March 2018.

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

- 
- 1) 九州大学大学院医学研究院 成長発達医学分野
  - 2) 福岡歯科大学 小児科学分野
  - 3) 福岡看護大学

## 抗 MOG 抗体陽性疾患における T 細胞反応性に関する研究

班員：藤原一男<sup>1,4</sup>

演者・共同演者：○小野紘彦<sup>1</sup>、三須建郎<sup>1</sup>、松本勇貴<sup>1</sup>、生田目千尋<sup>1</sup>、高井良樹<sup>1</sup>、西山修平<sup>1</sup>、黒田宙<sup>1</sup>、高橋利幸<sup>2</sup>、中島一郎<sup>3</sup>、青木正志<sup>1</sup>

演者・共同演者の所属：1. 東北大学 脳神経内科, 2. 国立病院機構米沢病院 脳神経内科, 3. 東北医科薬科大学 脳神経内科, 4. 福島県立医科大学 多発性硬化症治療学

### 研究要旨

抗 MOG 抗体が NMOSD や急性散在性脳脊髄炎などの中枢神経炎症性疾患の一部に認められ、抗 MOG 抗体の意義やその病原性の有無に関心が集まっている。細胞性免疫の関与によって血液脳関門が破綻し病原性が発揮されると考えられ、MOG 特異的 T 細胞が抗 MOG 抗体関連疾患のミエリン障害に関わることが推察される。そこで本研究は、抗 MOG 抗体関連疾患患者の PBMC を用い、MOG のオーバーラッピングペプチドを含む種々の中枢神経抗原との T 細胞の免疫応答の検討比較を行った。24 名の抗 MOG 抗体陽性患者、20 名の抗 AQP4 抗体陽性患者および 17 名の健常者で解析したところ、抗 MOG 抗体関連疾患患者の末梢血 T 細胞において、MOG p16-40, MOG p181-205 への反応性がみられ、抗原特異的 T 細胞が MOG 抗体関連疾患で関与することが示唆された。

### 研究目的

抗 aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性 neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) において、抗 AQP4 抗体は免疫寛容の破綻によって生じ、病原性が発揮されるためには細胞性免疫の関与によって血液脳関門が破綻することが重要と考えられている。近年抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が NMOSD や急性散在性脳脊髄炎などの中枢神経炎症性疾患の一部に認められ、抗 MOG 抗体の意義やその病原性の有無に関心が集まっている。抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と同様に免疫寛容が破綻することで発症すると考えられ、MOG 特異的 T 細胞が抗 MOG 抗体関連疾患のミエリン障害に関わることが推察され

る。しかし、これまで抗 MOG 抗体関連疾患における T 細胞応答の解析は殆どない。本研究は、抗 MOG 抗体関連疾患患者や抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD などの末梢血を用い、MOG のオーバーラッピングペプチドを含む種々の中枢神経抗原との T 細胞の免疫応答を検討比較することを目的とする。

### 研究方法

24 名の抗 MOG 抗体陽性患者、20 名の抗 AQP4 抗体陽性患者および 17 名の健常者から末梢血単核球細胞(PBMC)を分離した。全長をカバーし 10 アミノ酸ずつオーバーラップするように合成した 14 種類の MOG ペプチド、脱髄性疾患に於いて応答性が報告されている 5 種類の AQP4 ペプチ

ド、2種類のMBPペプチド、2種類のPLPペプチドをPBMCにそれぞれ添加して培養した。フローサイトメーターによりCD4 T細胞における活性化マーカーであるCD69発現を検討し、非刺激群とのStimulation Indexを算出し2以上を有意とし、正常コントロールと比較検討した。また、同様の培養細胞において、細胞内サイトカイン産生(IFN- $\gamma$ , GM-CSF)を、フローサイトメーターを用いて解析し、同じく中枢神経抗原に対するT細胞反応性を評価した。

## 研究結果

健常者との比較において、抗MOG抗体陽性患者由来T細胞はMOG p16-40, p181-205に対し有意にCD69発現が増加していた。また健常者との比較において、抗MOG抗体陽性患者由来T細胞はMOG p16-40に対し有意にGM-CSFの産生が増加していた。また3名の抗MOG抗体陽性患者において急性期と寛解期におけるT細胞のペプチド反応性を解析したところ、3名とも急性期でCD69発現が増加している傾向がみられた。一方、AQP4抗体陽性NMOSDにおいては、健常者との比較において、AQP4 p21-40, p211-230, MOG p166-190に対し有意にCD69発現の増加がみられ、活性化が確認された。

## 考察

GM-CSFは炎症性サイトカインであるが、その欠損マウスは実験的脳脊髄炎を発症しないことから、GM-CSFは中枢神経系の炎症において必須のサイトカインと考えられている。近年ではGM-CSF陽性のTh17細胞

がさまざまな自己免疫疾患と関わることが報告され、GM-CSFは病原性Th17の特徴とされている。本研究においても、抗MOG抗体陽性患者由来のT細胞がMOGペプチドと反応しGM-CSFを産生した。このことは、抗MOG抗体陽性疾患の中枢神経炎にT細胞が関わっていることが示唆される。また既報において抗MOG抗体陽性患者の脳脊髄液中でGM-CSFの増加が報告されているが、その由来がT細胞からであることが示唆され、病態との関わりが考えられる。

本研究で得られたMOGのT細胞応答性については、MOG p16-40での応答性については細胞外ドメインである他、古くから脳炎惹起性が実験的自己免疫性脳炎で報告されているMOG p35-55との関係が示唆され、ヒトと齧歯類で類似した免疫応答があることが示唆される。

## 結論

抗MOG抗体関連疾患患者の末梢血T細胞において、MOG p16-40, MOG p181-205への反応性がみられた。T細胞のペプチド反応性が疾患活動性と関連がみられること、ペプチドと反応したGM-CSF陽性T細胞の増加がみられることから、抗原特異的T細胞がMOG抗体関連疾患で関与することが示唆される。

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 抗 MOG 抗体陽性神経疾患におけるステロイドパルス療法と血漿浄化療法の有効性：

### Blood-cerebrospinal fluid barrier との関連性

班 員：野村 恭一

共同研究者：王子 聡，田中 覚，伊崎 祥子，山元 正臣，山鹿 哲郎，橋本 ぱく，杉本 恒平，  
古谷 真由美，宮内 敦生，石塚 慶太，鈴木 理人，成川 真也，原 渉，田島 孝士，  
吉田 典史，傳法 倫久，深浦 彦彰

### 研究要旨

抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性神経疾患 (MOGND) の急性増悪期における免疫治療の有効性とそれに関連する臨床的特徴を明らかとする。結果，MOGND 急性増悪期では，ステロイドパルス療法，血液浄化療法を含む免疫治療を組み合わせることにより，最終的に約 60%の症例が complete recovery (CR) に至る。そのような CR と関連する臨床的特徴は脳脊髄液の異常所見に乏しいことであることが示された。

### 研究目的

抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性神経疾患 (MOGND) は視神経炎，脊髄炎，皮質性脳炎のほか，視神経脊髄炎関連疾患と同様の臨床症状を呈する疾患スペクトラムである。急性増悪期 MOGND では，ステロイドパルス療法 (IVMP) が治療の第 1 選択として用いられ，IVMP 治療効果が乏しい場合に血漿浄化療法 (PP)，免疫グロブリン静注療法が行われる。MOGND 症例の多くは IVMP, PP を含む免疫治療に治療反応性を示すが，一方でこれらの治療により十分な改善が得られない症例も少なくない。本研究では，MOGND 急性増悪期における免疫治療の有効性とそれに関連する臨床的特徴を明らかとすることを目的とする。

### 研究方法

MOGND 25 例における急性増悪 30 回を対象として，IVMP, PP を含む免疫治療の有効性とそれに関連する臨床的特徴について後方視的に検討した。対象を治療反応性により CR, PR, NR (complete, partial, non-recovery) に分類し，各群の頻度，入院期間中に CR に至った症例 (final CR) の割合について検討した。有効性に関連する臨床的特徴の検討について，対象を final CR 群と final PR+NR 群に分けて，年齢，性別，病変部位，治療開始までの時間，脳脊髄液 (CSF) 所見を含む臨床的特徴を比較検討した。CR, PR, NR は治療後 7 日における神経症状により評価した。全例で IVMP を第 1 選択として，治療効果が乏しい場合に IVMP (メチルプレドニゾン 1g/日・5 日)，または PP (免疫吸着療法，または単純血漿効交換を 3 ~ 4 回) による追加治療が行われた。

## 研究結果

有効性についての検討では、IVMP1 コース目 (1<sup>st</sup> IVMP)による治療効果は CR 40%(12/30), PR 53%(16/30), NR 7%(2/30)であった。1<sup>st</sup> IVMP 後に PR, NR を呈した症例のうち、2<sup>nd</sup> IVMP または PP が施行された症例は 13, 5 例であった。それぞれにおける有効性は 1<sup>st</sup> to 2<sup>nd</sup> IVMP : CR 23%(3/13), PR 62%(8/13), NR 15%(2/13); 1<sup>st</sup> IVMP to PP : CR 40%(2/5), PR 60%(3/5)であった。一方、2<sup>nd</sup> IVMP to PP では PR 88%(7/8) NR 13%(1/8)であった。入院期間中に final CR, final PR+NR に至った症例の割合は 57%(17/30), 43%(13/30)であった。final CR に関連する臨床的特徴についての検討では、final PR+NR 群と比較して、final CR 群において CSF の細胞数、タンパク、アルブミン、ミエリン塩基性タンパク (MBP)、IgG index、CSF/血清 IgG 比 (QIgG) が有意に低値であった。一方、final PR+NR 群と比較して、final CR 群において CSF/血清アルブミン比 (QALB) で示される blood-CSF barrier の破綻の頻度が少なく (P= 0.06)、視神経炎のみ呈する症例の頻度が多い傾向にあることが示された (P = 0.07)。

## 考察

本研究では、1<sup>st</sup> IVMP により CR に至る MOGND 急性増悪期の症例は 40%に留まったが、1<sup>st</sup> IVMP 施行後に IVMP, PP を含む免疫治療を組み合わせることにより、最終的に約 60%の症例が CR を達成していた。CR に至る症例の臨床的特徴は細胞数、MBP を含むタンパク、blood-CSF barrier の破綻などの脳脊髄液の異常に乏しいこと、視神経炎のみ呈する症例が多いことが示された。一方で視神経炎のみを呈する症例では QALB で示される blood-CSF barrier 破綻の頻度は少なかった (data not shown)。こ

のことは視神経炎単独の症例では blood-CSF barrier 破綻は伴わない、もしくは極めて軽度であるため、免疫治療により CR に至りやすい可能性が推察された。

## 結論

MOGND 急性増悪期では、IVMP, PP を含む免疫治療を組み合わせることにより、最終的に約 60%の症例が CR に至る。そのような CR と関連する臨床的特徴は CSF 異常所見に乏しいことである。

## 文献

Jarius S, et al. MOG-IgG in NMO and Related Disorders: A Multicenter Study of 50 Patients. Part 2: Epidemiology, Clinical Presentation, Radiological and Laboratory Features, Treatment Responses, and Long-Term Outcome. J Neuroinflammation 2016; 13: 280

## 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

# B細胞優位のリンパ球集簇を認めた MOG 抗体陽性腫瘍様脱髄病変 における脳病理学的検討

班員：清水優子<sup>1</sup>、神田菜月<sup>1</sup>、池口亮太郎<sup>1</sup>、小林正樹<sup>1</sup>、増井憲太<sup>2</sup>、高橋利幸<sup>3</sup>、川俣貴一<sup>4</sup>、柴田亮行<sup>2</sup>、三須 建郎<sup>3</sup>、北川一夫<sup>1</sup>

東京女子医科大学病院脳神経内科<sup>1</sup>

東京女子医科大学医学部病理学教室<sup>2</sup>

東北大学医学部脳神経内科<sup>3</sup>

東京女子医科大学病院脳神経外科<sup>4</sup>

【研究要旨】MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein)はミエリン鞘の最外層に存在しているミエリン蛋白である。近年、抗 MOG 抗体が、視神経炎、NMOSD (neuromyelitis optica spectrum disorders)、ADEM (acute disseminated encephalomyelitis)などの中枢神経炎症性疾患で検出されることが判明しており注目を浴びている。しかしこれまでに抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理に関する報告は少ない。今回我々は頭蓋内に腫瘍様脱髄病変 (TBL: tumefactive brain lesion) をきたした抗 MOG 抗体陽性の3症例について、脳病理を含む臨床学的所見について解析した。全例で脱髄性変化および perivascular lymphocytic cuffing があり、うち2例がB細胞優位の集簇だった(形質細胞は稀であった)。今回の検討で、抗 MOG 抗体関連疾患ではB細胞主体のリンパ球浸潤を認める一群が存在することが示された。抗 MOG 抗体関連疾患の病態に液性免疫が関与していることが示唆された。

## 【目的】

MOG (myelin oligodendrocyte glycoprotein) はミエリン鞘の最外層に存在しているミエリン蛋白である。近年、抗 MOG 抗体が視神経炎、NMOSD、ADEM (acute disseminated encephalomyelitis)などの中枢神経炎症性疾患で検出されることが判明しており注目を浴びているが、これまで抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理所見についての報告は少ない。今回我々は、頭蓋内に腫瘍様脱髄病変 (TBL: tumefactive brain lesion) をきたした抗 MOG 抗体陽性の3症例について脳病理を含

む臨床的所見について後方視的に解析した。

## 【研究方法】

2015年7月から2019年10月までに東京女子医科大学病院で診療したTBL患者のうち抗 MOG 抗体が陽性かつ脳生検を施行した患者を対象とした。TBLは頭部MRIで長径が2cm以上の脳病変で、脳腫瘍が疑われたものと定義した。抗 MOG 抗体の解析は東北大学医学部脳神経内科でCBA (cell based assay) 法により測定した。脳病理についてはHE、KB、NF、GFAP、CD3、CD4、CD8、CD20、

CD68、CD79a、CD138 などの染色を行った。  
患者にはインフォームドコンセントを行った。

#### 【研究結果】

2015 年 1 月から 2019 年 10 月の間に当科で診療した TBL は 41 例あり、そのうち抗 MOG 抗体陽性例は 9 例、うち 3 例で脳生検を施行した。3 例の平均発症年齢は 18.7 歳 (15~22 歳)、男性が 2 例であった。臨床症状としては、2 例で意識障害、3 例で片麻痺を示したが、いずれも痙攣は認めなかった。また脊髄炎や視神経炎はなかった。髄液検査では 3 例とも単核球優位の細胞数上昇があり、平均は 49.2 個/ $\mu$ L (18.7~77.7 個/ $\mu$ L) だった。MBP は 1 例で上昇、OCB は 1 例で陽性だった。頭部 MRI はいずれも基底核から側頭葉にかけて、不均一な Gd 造影効果を伴う 4 cm 以上の病変を呈し、ステロイドパルスが著効した。3 例中 2 例で再発を認めた。脳病理検査は、全例で脱髄性変化および perivascular lymphocytic cuffing があり、3 例中 2 例が B 細胞優位、1 例が T 細胞優位であった。形質細胞は稀であった。全例でニューロフィラメントは保たれており、reactive なアストロサイトがみられた。これまでに抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理についての報告は 18 例あり、B 細胞優位のリンパ球浸潤について言及されているものはなかった。

#### 【考察】

自験例 3 例のうち 2 例が B 細胞優位のリンパ球集簇を認めた。脳病理において、B 細胞の顕著な集簇を示す疾患は多くない。代表的なものは多発性硬化症であるが、自験例 3 例の臨床像はいずれも多発性硬化症とし

ては典型的ではなかった。B 細胞は抗 MOG 抗体関連疾患の中樞神経において抗原提示、サイトカイン産生を行い病態に寄与している可能性が考えられた。

#### 【結論】

抗 MOG 抗体関連疾患では、脳病変に B 細胞主体のリンパ球浸潤を認める一群が存在することが示された。自験例・既報告の結果などから、抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理所見は多様性に富んでいるものの、その病態において液性免疫が関与していることが示唆された。また腫瘍様中枢神経病変では、抗 MOG 抗体関連疾患の頻度が少なくないため、特に若年者では鑑別に挙げる必要がある。現在、補体・IgG・MOG の染色を行っているところである。

#### 【文献】

1. Alvaro Cabo-Calvo et al. Neurology 2018; 90: e1858-1869
2. Joana Machado-Santos et al. Brain 2018; 141: 2066-2082

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

## 自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体検索システムの構築に向けた研究

研究協力者 木村暁夫<sup>1)</sup>

共同研究者 吉倉延亮<sup>1)</sup>、竹腰 顕<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

自己免疫性小脳性運動失調症における抗神経抗体を、ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織学的手法を用い検索した結果、63%の患者血清中で抗神経抗体を検出した。染色パターンによる分類では、主にプルキンエ細胞の細胞質・核が染色性 (intracellular patten) を示した症例が 44%、主に小脳分子層 and/or 顆粒細胞層の neuropil が染色性 (neuropil pattern) を示した症例が 19%であった。また既知の抗体は 15%に検出された。臨床的には intracellular patten を呈した症例では腫瘍の合併が多く、免疫療法に対する反応性が乏しく、3 例の抗 mGluR1 抗体陽性例を含む neuropil pattern を呈した症例では血漿交換などの免疫療法に対する反応性が良好であることが明らかとなった。

### 研究目的

自己免疫性小脳性運動失調症は、自己免疫学的機序を背景として発症し、亜急性に進行する小脳性運動失調症である。主に傍腫瘍性に発症する小脳性運動失調症と、非傍腫瘍性に発症する小脳性運動失調症に分類される。時に患者血清中に疾患特異的な自己抗体が陽性になることが知られており診断マーカーとして重要である。今回、臨床的に自己免疫性小脳性運動失調症が疑われた患者で、1) 抗神経抗体と、既知の抗体の陽性率。2) 臨床像の特徴。3) 抗体の有無や種類で臨床像に差があるかの 3 点を明らかにすることを目的とし、研究を行った。

### 研究方法

**対象：** 全国 33 施設において、1) 小脳性運動失調発症から半年以内に医療機関を受診、2) 明らかな遺伝歴なし、3) 薬剤・アルコールの影響なし、4) 小脳に血管障害や脳腫瘍

なしの条件を満たし、臨床的に自己免疫性小脳性運動失調症が疑われた 59 名を対象とした。

**方法 1)**ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織染色による血清中の抗神経抗体のスクリーニング

**方法 2)** 下記の既知の抗体の検索

#### 細胞内抗原抗体

傍腫瘍関連抗体(amphiphysin, CV2, Ma2, Ri, Yo, Hu, recoverin, SOX1, titin, Zic4, GAD65, Tr)、抗 Neurochondrin 抗体

#### 細胞膜表面抗体

抗 mGluR1 抗体、抗 GluD2 抗体、抗 IgLON5 抗体、抗 VGCC 抗体

**方法 3** 免疫組織染色の結果に基づく臨床像の検討

#### (倫理面への配慮)

本研究は、岐阜大学大学院医学系研究科の倫理委員会の承認を受け、対象患者より文書による同意を得て行った。

1) 岐阜大学大学院医学系研究科脳神経内科学分野、2) 岐阜市民病院神経内科

## 研究結果

**結果 1)** 免疫組織染色で全体の 63% で抗体を検出した。その内訳は、主にプルキンエ細胞の細胞質・核が染色性 (intracellular pattern) を示した症例が 44%、主に小脳分子層 and/or 顆粒細胞層の neuropil が染色性 (neuropil pattern) を示した症例が 19% であった。

**結果 2)** 全体の 15% で既知の抗体を検出した。その内訳は、neuropil pattern 群の中では、抗 mGluR1 抗体 3 例、抗 VGCC 抗体 1 例、抗 Zic4 抗体 1 例で、intracellular pattern 群の中では、抗 Yo 抗体 1 例、抗 Ma2 抗体 1 例、抗 GAD 抗体 1 例で、抗体陰性群の中では抗 GAD 抗体 1 例という結果であった。

**結果 3)** 対象患者の臨床的な特徴として、

- 1) 中高齢者に多く、男女比はほぼ同等。
- 2) 約 2 割で先行感染を合併する。
- 3) 約 3 割で腫瘍を合併し、特に intracellular pattern 群が多い。
- 4) 抗体陰性群では、めまいの合併が多い。
- 5) 約 4 割に小脳外症候(認知機能障害、不随意運動、感覚障害、錐体路徴候、味覚障害など)と小脳萎縮を認める。
- 6) 約 8 割で体幹失調を呈する(neuropil 群では全例)。
- 7) 全体の約 9 割に免疫療法が施行され、1 年後の modified Rankin Scale に改善を認めた症例は全体の約半数。
- 8) intracellular pattern 群では、免疫療法の効果が乏しく、neuropil pattern 群では血漿交換療法などの免疫療法に対する反応性を認める。

という結果であった。

## 考察

- 1) ラット小脳凍結切片を用いた免疫組織学的な検討では、患者血清中の抗神経抗体の検出率は 63% であったが、既知の抗体はわずか 15% であり、未知の抗神経抗体の存在が示唆された。
- 2) intracellular pattern を呈した症例では腫瘍の合併が多く、腫瘍検索と合併腫瘍に対する治療が重要であり、neuropil pattern を呈した症例では免疫療法に対する反応性が期待できると考えられた。

## 結論

自己免疫性小脳性運動失調症における抗神経抗体の検索と臨床像の解析を行った。自己免疫性小脳性運動失調症は、治療可能な小脳性運動失調症であり、その診断および治療法の確立が必要である。抗神経抗体は、本疾患の重要な診断マーカーであり、今後は、自己免疫性小脳性運動失調症に関連する抗神経抗体の検索システムの構築が必要であると考えられた。

## 文献

Shelly S, et al. Neurochondrin neurological autoimmunity. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e612. doi:10.1212/NXI.0000000000000612

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

# 胸腺摘除後 MG クリーゼの術前危険因子：メタアナリシス

分担研究者 本村政勝<sup>1,2)</sup>

共同研究者 赤石哲也<sup>3,4)</sup>、白石裕一<sup>2)</sup>、吉村俊祐<sup>2)</sup>、阿部倫明<sup>3)</sup>、石井正<sup>3)</sup>、青木正志<sup>4)</sup>

## 研究要旨

重症筋無力症(MG)性クリーゼは、MG 患者の生命を脅かす状態であり、胸腺摘除がその危険因子となることが知られています。術後筋無力症 (post-operative myasthenic crisis: POMC) の発生を増加させる術前因子は数多く示唆されているが、明確な危険因子として結論付けられた報告はありません。そこで、メタ分析を実施して、適格な症例対照研究での POMC の発生に関する術前の危険因子を評価した。

その結果、合計 10 件の原著論文がシステマチックレビューされ、メタ分析により POMC の危険因子として、術前の延髄症状、クリーゼの既往、MG 重症度の 3 因子 ( $p < 0.00001$ ) および肺活量の低下 ( $p = .002$ ) が特定された。術前の球症状の存在は、最も不均一性が低く、POMC の最も信頼できる術前リスクであることが示唆された。術前の延髄症状の存在は、POMC の発生の容易に識別可能な危険因子です。術前クリーゼの既往は、POMC のリスクをさらに増加させます。これらのリスクのある患者には特別な注意が必要であり、胸腺摘除時に POMC を注意深く監視する必要がある。

## 【研究目的】

厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班の報告では、術後クリーゼ (post-operative myasthenic crisis: POMC) を含む重症筋無力症(Myasthenia gravis: MG)に因るクリーゼ頻度は、14.8% (1987 年)、10.9% (2002 年)、13.3% (2006 年) と報告されている<sup>1)</sup>。さらに、日本 MG レジストリー多施設研究(JAMG-R, 2012 年)の結果では、MGFA Class V:9.1%と報告されており<sup>2)</sup>、MG 患者の 10 人に 1 人は、クリーゼを経験していることになる。以上の統計学的結果より、MG 治療を行っている医師にとって、クリーゼを予測する

ことは非常に重要である。著者らは、経験的にクリーゼの予測因子と考えられる進行性の嚥下障害に注目し、医師だけでなくメディカルスタッフのために、テッシュペーパー徴候を報告してきた<sup>1)</sup>。本研究では、「嚥下障害などの球症状が、クリーゼ発症の予測因子になるか？」という命題に対して、対象を POMC 患者に限定してシステマチックレビューとメタアナリシスを行った<sup>3)</sup>。

## 【研究方法】

医学分野の代表的な文献情報データベースに掲載されている論文のうち、POMC のリスク因子を検証した原著論文を集計した。“postoperative myasthenic crisis”, “risk factors [MeSH]”, “myasthenic crisis”, and “thymectomy [MeSH]” をキーワードとして、MEDLINE、PubMed、Cochrane Library、Embase、及び、Google

- 
- 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: 東北大学大学院 総合診療部
  - 4: 東北大学大学院 神経内科

Scholar データベースを 2018 年 12 月まで検索した。それらの各研究におけるサンプルサイズ、POMC の発症率、及び、リスク因子(性別、発症時年齢、BMI、罹病期間、クリーゼの既往、球症状、重症度、胸腺腫、呼吸機能障害、AChR 抗体価、ステロイド、免疫抑制薬、手術法など)についてメタ解析を行った。

### 【研究結果】

1) POMC の危険因子を考察した原著論文は 10 件あった。これらの研究論文は、中国、韓国、イタリア、及び、本邦から報告され、POMC の頻度は、平均  $16.7 \pm 8.6\%$  (5.6% から 30.3%) であった (Table 1)。

2) POMC の危険因子としては、クリーゼの既往、球症状、および、重症度の 3 因子 ( $P < 0.00001$ )、ピリドスチグミンの 1 日内服量 ( $P = 0.001$ )、及び、%VC ( $P = 0.002$ ) が統計学的に有意であった (Table 2)。一方、性別、ボディマス指数、発症時年齢、罹病期間、胸腺腫、AChR 抗体価、ステロイド、免疫抑制薬、及び、胸腺摘除に関わる因子(術式、手術時間、及び、出血量)では、その有意性は認められなかった。

### 【考察】

本研究では、POMC のシステマティックレビューとメタアナリシスを行った。選択された原著論文の POMC の頻度は平均  $16.7 \pm 8.6\%$ 、 $n=10$  で、本邦の一般的なクリーゼ頻度より高かった。その理由は、韓国と中国からの POMC 頻度が 20%以上と高かったためである。POMC の危険因子としては、クリーゼの既往、球症状、および、重症度の 3 因子が有意 ( $P < 0.00001$ ) であった<sup>3)</sup>。さらに、術前の球症状の存在は、最も不均一性が低く、POMC の最も信頼できる術前リスクであ

ることが示唆され、臨床的に有用である。その後、ほぼ同じ結論に至ったメタアナリシスが報告された<sup>4)</sup>。これらのメタアナリシスは医薬品の有効性の論文とは違い、否定的な結果が公表されにくいと言う出版バイアスが入る余地は少なく、エビデンスレベルとしては信頼性の高い結果と思われた。今後、サンプルサイズがより大きな多施設共同コホートで、POMC の条件を外し、MG クリーゼの予測因子に関する今回の知見を再試したい。

### 【結論】

POMC を予測する危険要因として、クリーゼの既往、球症状、および、重症度が確実である。

### 【文献】

- 1) 赤石哲也、青木正志、白石裕一、本村政勝: 重症筋無力症と呼吸障害 脳神経内科 2019;90:512-519.
- 2) 村井弘之、他: 多施設共同研究による重症筋無力症の臨床免疫学的病態解明 -Japan MG Registry Study-. 福岡医誌 2015;106:309-315.
- 3) Akaishi T, Motomura M, Shiraishi H, Yoshimura S, Abe M, Ishii T, Aoki M. Preoperative risks of post-operative myasthenic crisis (POMC): A meta-analysis. J Neurol Sci. 2019;407:116530.
- 4) Geng Y, Zhang H, Wang Y. Risk factors of myasthenia crisis after thymectomy among myasthenia gravis patients: A meta-analysis. Medicine (Baltimore). 2020;99:e18622.

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

**Table 1**  
List of the enrolled case-control studies for the meta-analyses

Author (ref)	Country (Enrollment period)	POMC : non-POMC (n) [Male : Female]	Age at surgery (POMC +/-)	Preoperative risks for POMC (POMC vs non-POMC)						Other suggested preoperative risks	
				Respiratory dysfunction	Bulbar symptom (Yes/No)	Severity (Osseman or MGFA ≥ III)	History of MC (Yes/No)	Anti-AChR-A b titer [nmol/L]	Daily dose of PB [mg]		Thymoma
Ando <sup>(2)</sup>	Japan	10:45	[Age ≥ 60]	N.E.	N.E.	[MGFA2 II]	p=0.0004	p=0.009	N.E.	p=0.092	Unstable preoperative MG symptom (p=0.003)
	2000-13	[25:30]	p=0.72			(p=0.28)					
Choi <sup>(6)</sup>	Korea	12:36	[Onset age]	[NVC]	p=0.19	N.E.	p=0.0024	p=0.38	p=0.045	Thymoma only	Preoperative disease duration ≤ 3 months (p=0.0009)
	1996-09	[23:25]	p=0.39	p<0.001							
Kanai <sup>(7)</sup>	Japan	17:258	46±16/49±16:	[NVC]	p=0.0014	p=0.0016	N.E.	p=0.78	p=0.10	p=0.048	Preoperative disease duration ≤ 3 months (p=0.0009)
[Deriv.]	2002-14	[106:169]	p=0.38	p<0.0001							
Kanai <sup>(7)</sup>	Japan	5:113	44±10/52±15:	[NVC]	p=0.068	p=0.59	N.E.	N.E.	p=0.049	p=1.00	
[Valid.]	2002-14	[46:72]	p=0.24	p=0.0052							Operation time (p=0.027)
Koizumi <sup>(8)</sup>	Japan	6:57	62±12/55±16:	[NVC]	p=0.025	p=1.00	p=1.00	p=0.055	[Usage]	p=1.00	
	2003-09	[22:41]	p=0.30	p=0.37					p=1.00	p=1.00	Incomplete thymus resection (p=0.043)
Lee <sup>(9)</sup>	Korea	10:136	Median: 25 /	[FVC]	p=0.043	p=0.0061	p=0.14	p=0.28	p=0.29	p=1.00	Decreased response of facial muscles on RNS (p<0.001)
	2007-12	[36:110]	35: p=0.16	p<0.001							
Leuzzi <sup>(10)</sup>	Italy	22:155	[Age ≥ 60]	[NVC ≥ 80%]	p=0.0020	p=0.14	p=0.071	p=0.14	[Usage]	p=0.23	Body mass index ≥ 28 (p=0.0020)
	1996-11	[70:107]	p=0.055	p=0.025					p=0.083		
Li <sup>(11)</sup>	China	51:122	46±12/47±12:	N.E.	p=0.0022	p=0.126	p=0.049	N.E.	p=0.36	Thymoma only	Incomplete thymus resection (p=0.025)
	2000-13	[90:83]	p=0.63								
Nan <sup>(12)</sup>	Korea	20:46	Median: 43 /	[FEV1]	p=0.0069	p=0.015	p<0.0001	p=0.55	p=0.16	p=0.59	Use of immune-suppressants (p=0.007)
	1997-07	[23:43]	44: p=0.55	p=0.009							
				[FVC]	p=0.018						
Watanabe <sup>(1)</sup>	Japan	14:108	47±19/44±16:	[NVC]	p=0.0001	p=0.010	p=0.032	p=0.0046	p=0.97	p=0.32	WHO classification ≥ B2 (p=0.03)
	1985-02	[30:92]	p=0.56	p=0.18							
Xiao <sup>(14)</sup>	China	13:114	[Age ≥ 50]	[FVC]	p=0.040	p=0.28	N.E.	N.E.	[Usage]	Thymoma only	
	1997-07	[68:59]	p=0.38	p=0.009					p=0.72	p=0.72	

Abbreviations: AChR-Ab, acetylcholine receptor binding antibody; Deriv., derivation cohort; FEV1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; MC, myasthenic crisis; MG, myasthenia gravis; MGFA, Myasthenia Gravis Foundation of America; N.E., not evaluated; MG, myasthenia gravis; PB, pyridostigmine bromide; POMC, post-operative myasthenic crisis; RNS, repetitive nerve stimulation; Valid., validation cohort; VC, vital capacity.

**Table 2**  
Calculated heterogeneity and effect size of potential risk factors for POMC.

Risk factor	Datasets (n)	$\tau^2$	$I^2$ [%]	<sup>a</sup> Odds ratio or <sup>b</sup> mean difference (95%CI)	p
Preoperative factors (Dichotomous variables)					
Bulbar symptoms	10	0.00	0	4.84 (3.22-7.28) <sup>a</sup>	< 0.00001
History of crisis	8	0.42	38	6.28 (2.98-13.24) <sup>a</sup>	< 0.00001
MGFA ≥ III/Osseman ≥ III	9	0.00	0	4.29 (2.61-7.05) <sup>a</sup>	< 0.00001
Immune suppressants	6	0.27	29	2.44 (1.11-5.35) <sup>a</sup>	0.03
Oral steroids	5	0.00	0	1.94 (1.11-3.40) <sup>a</sup>	0.02
Male propensity (Sex)	11	0.00	0	1.09 (0.78-1.54) <sup>a</sup>	0.61
Thymoma	8	0.02	3	1.54 (0.95-2.49) <sup>a</sup>	0.08
VATS	5	0.06	11	0.96 (0.49-1.89) <sup>a</sup>	0.91
Preoperative factors (Continuous variables)					
Low %VC	4	50.3	66	-14.38 (-23.28 - -5.48) <sup>b</sup>	0.002
Pyridostigmine dose (mg/day)	6	18.5	4	28.01 (10.98-45.04) <sup>b</sup>	0.001
Disease duration (months)	4	509	96	-17.20 (-40.11-5.70) <sup>b</sup>	0.14
Age at thymectomy	5	5.90	28	-1.07 (-5.05-2.92) <sup>b</sup>	0.60
BMI	4	2.05	57	-0.22 (-2.13-1.68) <sup>b</sup>	0.82
AChR-Ab titer (nmol/L)	6	1.10	26	0.36 (-1.40-2.11) <sup>b</sup>	0.69
Surgical duration (min)	3	0.00	0	15.53 (0.36-30.70) <sup>b</sup>	0.04
Blood loss (mL)	3	0.00	0	43.57 (-17.20-104.34) <sup>b</sup>	0.16

# エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する研究

班 員 村井弘之

## 研究要旨

難治性重症筋無力症（MG）に対してエクリズマブが使用されるようになってから 2 年以上が経過する。難治性 MG の病態解明のため、エクリズマブを投与された MG を前向きに登録する多施設共同臨床研究（PREDICT-MG）を立ち上げた。本研究は、網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索するこれまでに前例のない研究である。これにより難治性 MG の病勢、治療効果、病態、さらにはエクリズマブの responder と non-responder を決める要因などが明らかになることが期待される。

## 研究目的

補体 C5 阻害薬であるエクリズマブが認可され、難治性の重症筋無力症（MG）に対する新たな治療選択肢が加わってから 2 年以上が経過した。MG では複数の病原性自己抗体や修飾抗体の関与が報告されているが、病勢や治療効果を検討したエビデンスは限られている。また、MG では補体の関与が報告されてはいるものの、補体蛋白を網羅的に探索した研究は少ない。エクリズマブが有効であることは REGAIN 研究で明らかにされているが、responder と non-responder があることも明らかとなっている。何がその反応性を決めるかということは不明である。本研究では、エクリズマブ投与患者における血中パラメータを検討し、反応性に影響する因子を探索することを目的とした。

## 研究方法

本研究は PREDICT-MG と銘打ち、前向き多施設共同臨床研究として 50 症例程度を目標として現在患者のリクルート

中である。観察期間は 26 週間とする。主要観察項目としては以下を測定する。

### (1) 補体蛋白濃度：

C1q, CFI, Ba, CFH, C5a, C3, C4, sC5b-9, CH50

### (2) MG 関連抗体：

AChR, AChR IgG subclass, AChR cluster, MIR, LRP4, Titin, Kv1.4

### (3) 炎症マーカー：

Adiponectin/Acrp30, APRIL, IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R alpha, IL-7, IL-10, IL-12/23 p40, IL-12 p70, IL-13, IL-17A, IL-17C, IL-17E/IL25, IL-19, IL-21, IL-33, Leptin, MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-8, MMP-9, MMP-10, Resistin, TGF-alpha, TIMP-1, TNF-alpha

また、26 週での QMG, MG-ADL, Neuro fatigue 変化量を検索することで有効性を評価する。

なお、本研究はアレクシオン合同会社からの資金提供を受けて実施している。

#### (倫理面への配慮)

本研究は臨床研究法に準拠した特定臨床研究として認定臨床研究審査委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い、同意を得た。個人の情報は決して表に出ることがないように注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

#### 研究結果

現在はまだ研究の遂行中であるため、結果を提示することはできない。現状としては、2020年3月現在、11人の患者のリクルートが完了したところである。本研究が順調に遂行されることにより、MGにおける補体、抗体、炎症マーカーの関与、またエクリズマブ投与患者における治療反応性に影響する因子が明らかになることが期待される。

#### 結 論

前向き多施設共同臨床研究であるところの PREDICT-MG は網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索するこれまでに前例のない研究である。MG の新たな病態解明の一助となると考えられる。

#### 健康危険情報

なし

#### 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

# 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 ばく, 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, 原 渉, 田島 孝士, 成川 真也, 吉田 典史, 傳法 倫久, 深浦 彦彰

## 研究要旨

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)の実臨床においては,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.

## 研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis : MG)は神経筋接合部のシナプス後膜上に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 症状増悪に関連があるが,これに関する報告は 1897 年に Colins らが初めて報告<sup>1)</sup>したものの,現在まで新しいものでも 20 年以上前にさかのぼる<sup>2,3)</sup>. 我々は平成 30 年度に約 54%に月経関連時症状増悪を認めたことを報告したが,前回調査時に上がった疑問点として,月経に関連する事象の合併と月経関連時症状増悪について追加調査を行った.

## 研究方法

2019 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,その結果を解析した.

### (倫理面への配慮)

当院単独の臨床研究かつ情報が外部に持ち出されないため匿名化不要で,埼玉医科大学総合医療センターの倫理委員会の承認を受けた.

## 研究結果

症例は 29 例 調査時の平均年齢は  $52.4 \pm 13.4$  歳. 罹病期間の平均は  $11.4 \pm 9.0$  年で,眼筋型 1 例,全身型 28 例であった.

27 例(93%)は経口ステロイド(PSL)治療を受けており,調査時の PSL 内服量は  $8.3 \pm 5.9$ mg/日であった. 月経周期と MG 症状増悪に関連を認めたのは 11 例(11/21 例,52.4%)で,前回報告と同様,月経 1 週間前から月経中にかけて症状増悪するが多かった.

症状増悪ある群(増悪あり群, n=11)と関連がない群(増悪なし群, n=10)に分けてさらに検討した. 月経困難症の合併は増悪あり群 72.7%(8/11), なし群 77.8%(7/9)で,月経前症

候群(PMS)の合併は増悪あり群 90.0%(10/11) , 増悪なし群50%(5/10)であったがいずれも有意差は認めなかった。頭痛の合併は増悪あり群 72.7%(8/11) , 増悪なし群 50%(5/5)で , 有意差は認めなかった。増悪あり群の頭痛は片頭痛 6人 , 緊張型頭痛 2人だったが , 増悪なし群の頭痛は5人全て片頭痛であった。

実症例では , 月経時片頭痛を有しない 34 歳全身型 MG では月経 1 週間前から月経期にかけて症状増悪を認め(ADL スケール 3 点) , 月経終了後の卵胞期には ADL 0 点と改善を認めた。

## 考 察

月経困難症や PMS , 月経時関連片頭痛などの月経関連事象は , 月経開始前 1 週間から月経中にかけて認められ , MG 症状増悪を呈するのと同時期である。今回の調査では , 月経関連事象と症状増悪の有無には有意差を認めず , MG の月経時関連症状増悪は単に月経関連事象による増悪ではないことが示唆された。

MG では妊娠・分娩時の経過も一定せず , さらに初回妊娠とそれ以降の妊娠経過も異なる場合があることから一概に女性ホルモンやサイトカインだけでは説明できないものと考えるが , ピル使用後に症状増悪が軽減する症例もある。MG に対して女性ホルモンの変動が何らかの影響を与えている可能性は否定できず , 今後は免疫学的検討など新たな視点での検討を要する。

## 結 論

今回の調査では MG 女性例の 52.4%に月経関連時増悪を認め , 前回報告と同様に , 多くは月経 1 週間前から月経中に症状増悪を認めた。MG 月経時関連症状増悪が生じる機序は不明な点があるが , 月経に関連する事象の合併とは関連なく , MG 自体の増悪が生じている可能性があり ,

今後もさらなる検討を要する。

## 文 献

- 1) Collins, J. et al. Asthenic bulbar paralysis. International Medical Magazine. 1897;5:203-212.
- 2) R.R.Leker, et al. Exacerbation of myasthenia gravis during the menstrual period. J Neurol Sci. 1998;1566:107-111.
- 3) 松永宗雄ら. 重症筋無力症と月経・妊娠・出産。内科. 1971;28:950-954
- 4) Vijayan N, et al. Acetylcholinesterase activity and menstrual remissions in myasthenia gravis. J Neurolol Neurosurg Psychiatry. 1977; 40: 1060-1065.
- 5) 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・登録状況

特許取得なし

実用新案登録なし

表：増悪あり群となし群の臨床像の比較(n=21)

	増悪あり群 (n=11)	増悪なし群 (n=10)	<i>p</i>
罹病期間(年)	10.4 ± 9.2	12.1 ± 10.4	0.86
PSL 治療あり	11(100%)	8(80%)	0.97
現在の PSL 量 (mg/日)	8.6 ± 4.9	8.1 ± 8.4	0.54
月経困難症あり	8(72.7%)	7/9(77.8%)	1
PMS あり	10(90.9%)	5(50%)	0.67
頭痛あり	8(72.7%)	5(50%)	0.87

# MG/LEMS overlap syndrome と borderline LEMS

## 反復神経刺激法における診断基準

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

重症筋無力症(MG)と Lambert Eaton 筋無力症候群(LEMS)の間には、MG LEMS overlap syndrome (MLOS)が存在する。一方、血清学的陰性で、電気生理学的にも運動負荷による CMAP 増大のみを呈し、漸減現象がなく、CMAP 正常といった診断基準を満たさない症例(borderline)も存在する。LEMS を疑った 11 症例の電気生理学的所見をまとめると3つの診断基準の一部のみ満たす LEMS borderline 症例も経過中に悪性腫瘍が判明する例があるため、LEMS 同様に慎重に経過を観察する必要がある。

### 研究背景、研究目的

重症筋無力症(MG)と Lambert Eaton 筋無力症候群(LEMS)の間には、MG LEMS overlap syndrome (MLOS)が存在する。MLOS には AChR 抗体、VGCC 抗体の double seropositive 症例と、AChR 抗体陽性のみで電気生理学的に LEMS の特徴(CMAP 低下と PEF >60%)をもつ症例がある Oh<sup>1)</sup>。

LEMS の電気生理学的基準は post exercise facilitation test (PEF)負荷で 60~100%以上の増幅効果、CMAP 低下、漸減現象が陽性(>10%)であることの3つであるが、いずれかを満たさない borderline 症例も存在する。今回 MLOS と LEMS borderline 症例がどのくらい存在するか各疾患群の profile を調べる。

### 研究方法

2010年1月から2018年12月まで Lambert Eaton 筋無力症候群が疑われ、PEF 負荷で CMAP が60%以上増幅した 11 症例について血清学的、電気生理検査、基礎疾患の解析を行なった。

(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

11 症例中 VGCC 抗体陽性 8 例、陰性 3 例、AChR 抗体陽性が 2 例で陰性 9 例であった(表 1)。

全例 PEF で 60%以上の増幅を認め、CMAP 正常の症例が 2 例、漸減現象を認めない症例が 1 例、合計 3 例が電気生理学的 LEMS 診断基準<sup>1)2)3)</sup>を満たさない LEMS borderline と分類した(図 1,2)。

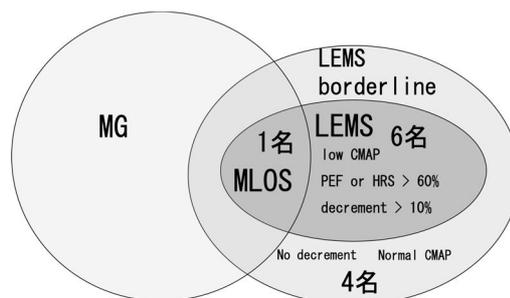


図1 MLOSとLEMS、borderline 症例の関係

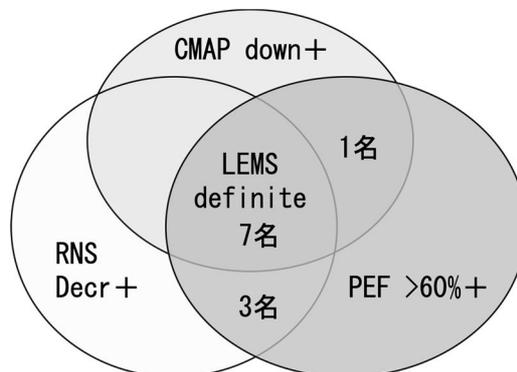


図2 LEMS 疑い症例の電気生理検査結果

1) 帝京大学神経内科

	age/ sex	VGCC P/Q	AChR- ab	LEMS ?	LEMS borderline	MLOS	CMAP	CMAP mV	RNS decr	Decr %	PEF %	cancer
1	51F	-	+	-	Yes	-	decreased	median 5.6	YES	m:42%	67%	-
							Normal	ulnar 9.9		u: 28%		
							decreased	deltoid 4.8		del: 32%		
2	77M	+	-	Yes			decreased	m: 2.2 u: 3.8	YES	m: 35% u: 33%	174%	colonCa
3	62M	+	-	Yes/No	Yes		decreased	m: 1.6 u: 1.4	No	M: +1% u: +2%	180% (HRS)	SCLC
4	79F	-	+	Yes		Yes	decreased	m: 4.2 u: 5.5	YES	m: 34% u: 22%	166%	-
5	73M	+	-	-	Yes	-	decreased	m: 5.3 u: 9.8	YES	m: 33% u: 34%	79%	SCLC
6	72M	+	-	Yes			decreased	m:1.3 u: 0.5	YES	m: 18% u: 8%	269%	colonCa
7	62M	-	-	-	Yes		decreased	m:2.9 u: 1.9	No	m: 9% u: 8% del:19%	521%	SCLC
8	64M	+	-	Yes			decreased	m: 2.5 u: 1.2	YES	m: 29% u: 34%	458%	SCLC
9	59M	+	-	Yes			decreased	m: 3.3 u: 8.7	YES	m: 20% u: 36%	101%	SCLC
10	61M	+	-	Yes			decreased	u: 3.3	YES	u: 14%	122%	SCLC
11	65M	+	-	Yes			decreased	m:2.4 u: 2.0	YES	m: 28% u: 23%	295%	SCLC

表1 LEMSが疑われPEF > 60% 以上増幅を認めた11症例のprofile

Oh の提唱する MLOS1 例は AChR 抗体陽性で、AANEM が提唱する3つの LEMS 電気生理診断基準<sup>2)</sup>( PEF > 60%、 RNS で漸減>10%、 CMAP 振幅低下)を満たしていた。LEMS borderline 4 症例は VGCC 抗体陽性が2例、AChR 抗体陽性が1例で、2例で follow 中悪性腫瘍が判明した(表1)。

電気生理学的に PEF > 60%、 RNS で漸減 >10%、 CMAP 振幅低下の3条件を満たすのは 7 例で、borderline となる CAMP 正常は3例、RNS 正常は 2 例であった(図2)。さらに腋窩神経刺激などを追加して異常を検出することができた症例がある(表1)。

#### 考察

血清学的に VGCC 陽性例は診断に迷うことはないが、VGCC 陰性で電気生理学的診断基準の境界例については PEF > 60%であっても、CMAP 正常、漸減現象なしという症例を LEMS borderline と扱い、LEMS に準拠し当初のスクリーニングで悪性腫瘍が見つからなくても LEMS 同様2年間の注意深い経過観察が必要<sup>3)</sup>と考えられた。

#### 結論

VGCC 抗体陰性で PEF > 60%以上の症例は、その他の基準条件を満たさない境界領域症例でも

borderline LEMS として慎重に取り扱うべきである。

#### 文献

- 1) Oh SJ. Myasthenia Gravis Lambert-Eaton overlap syndrome: Muscle Nerve. 2016; 53:20-26.
- 2) AAEM Quality Assurance Committee. Practice parameter for repetitive nerve stimulation and single fiber EMG evaluation of adults with suspected myasthenia gravis or Lambert-Eaton myasthenic syndrome: summary statement. Muscle Nerve 2001; 24:1236-1238.
- 3) Titulaer MJ1, Lang B, Verschuuren JJ.: Lambert-Eaton myasthenic syndrome: from clinical characteristics to therapeutic strategies Lancet Neurol 2011; 10 1098-1107.

#### 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

# 筋炎における異所性リンパ濾胞様構造の意義に関する検討

班 員 清水潤<sup>1,2)</sup>

共同研究者 内尾直裕<sup>3)</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

異所性リンパ濾胞様構造 (Ectopic lymphoid structures: ELS) の筋炎における体系的な報告は行われていない。本研究では、筋炎連続症例を対象として、ELS 保有例を後方視的に検索し、臨床病理像を解析した。ELS は筋炎全体の 7% (28/415) で認められた。ELS 保有例の半数 (14/28) は MSA 陽性で、DM 関連抗体と抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素 (ARS) 抗体が大部分 (12/14) を占めていた。抗 ARS 抗体陽性例 (ASS) の過半数は DM 典型的皮疹を認めたため、MSA 陽性例の多くは、従来の筋炎診断基準で DM に分類される症例だった。DM 典型的皮疹を認めなかった ASS 症例は間質性肺炎を合併していた。2 例の抗 HMGCRCR 抗体陽性例があり、他の自己免疫疾患を合併していた。以上より、MSA 陽性例の 100% (14/14) が筋外病変を伴っていた。一方、ELS 保有例の半数は MSA 陰性だったが、筋外病変を伴う症例が多く (10/14)、膠原病合併が目立った。ELS 保有例と ELS 非保有例の間で筋炎自己抗体陽性率を比較すると、ELS 保有例では抗 Mi-2 抗体陽性例が有意に多かった。抗 Mi-2 抗体陽性例におけるサブグループ解析では、ELS 保有例は非保有例より有意に診断年齢が低く、壊死・再生線維が多かった。ELS 保有例では筋外病変を伴う症例が多かったことから、ELS が膠原病などの全身性疾患の部分症状としての筋炎の病態を反映している可能性を考えた。また、抗 Mi-2 抗体陽性例の解析からは、強い炎症が ELS 形成と関連している可能性が示唆された。ELS は DM 関連抗体陽性例、抗 ARS 抗体症候群、膠原病合併筋炎といった特定の筋炎で観察されるまれな病理学的所見であり、強い炎症を反映し出現し、他の臨床検査所見と関連する可能性がある。

## 研究目的

ELS は様々な自己免疫疾患の標的臓器に形成される 2 次リンパ組織の類似構造であるが、慢性持続性炎症を反映し出現し、疾患関連自己抗体の産生、重症度などに関係する。これまで筋炎における ELS の報告は、皮膚筋炎 (DM) や膠原病合併筋炎、重症筋無力症合併筋炎で少数あるが、筋炎全体における頻度や、ELS の臨床病理学的意義は不明である。従って、本研究では筋炎全体における ELS の臨床病理学的意義を明らかにすることを目的とした。

所属:<sup>1)</sup> 東京大学医学部附属病院 脳神経内科,  
<sup>2)</sup> 東京工科大学 医療保健学部,<sup>3)</sup> 三井記念病院 神経内科

## 研究方法

2000 年 2 月 9 日から 2017 年 2 月 6 日に当科で筋病理診断を行った封入体筋炎を除く成人発症特発性筋炎連続症例 874 例のうち、生検時血清を用いて筋炎特異抗体 (MSA) が免疫沈降法と ELISA で網羅的に検討された筋炎症例 415 例を対象とし、CD20 陽性 B リンパ球の結節状集簇 (HE 染色で 100 個以上の単核球集簇があり同部位の連続切片で CD20 陽性 B リンパ球の 50 個以上の集簇を認めるもの) を示す ELS 保有例を後方視的に検索し、臨床病理像を解析した。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、RNA 免疫沈降法、タンパク免疫沈降法、ELISA により、抗 Jo-1/PL-7/PL-12/EJ/OJ/KS/Mi-2/MDA5/TIF1- $\gamma$ /SRP/HMGCR 抗体を測定した。

(倫理面への配慮)

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

## 研究結果

ELS 保有例は筋炎連続症例全体の 7% (28/415) で認めた。ENMC 分類では DM (54%) と非特異的筋炎 (43%) が大部分だった。

ELS 保有例の半数 (14/28) は MSA 陽性で、内訳は、DM 関連抗体 (Mi-2, MDA5, TIF1- $\gamma$ ) が 6 例、抗アミノアシル転写 RNA 合成酵素 (ARS) 抗体が 6 例、抗 HMGCR 抗体が 2 例だった。抗 ARS 抗体陽性例 (ASS) の 5 例は DM 典型的皮疹を認めたため、MSA 陽性例の 79% (11/14) は、従来の筋炎診断基準で DM に分類される症例だった。DM 典型的皮疹を認めなかった ASS 症例は間質性肺炎を合併していた。抗 HMGCR 抗体陽性例は、他の自己免疫疾患 (関節リウマチ、橋本病) を合併していた。以上より、MSA 陽性例の 100% (14/14) が筋外病変 (DM 典型的皮疹、間質性肺炎、他の自己免疫疾患) を伴っていた。一方、ELS 保有例の半数は MSA 陰性だったが、筋外病変を伴う症例が 71% (10/14) で、その半数は膠原病合併例だった。

ELS 保有例と ELS 非保有例の間で筋炎自己抗体の陽性率を比較すると、ELS 保有例では有

意に抗 Mi-2 抗体陽性例が多かった。抗 Mi-2 抗体陽性例のサブグループ解析では、ELS 保有例は非保有例より有意に診断年齢が低く、壊死・再生線維が多かった。

## 考察

ELS 保有例では MSA 陽性例、陰性例ともに筋外病変を伴う症例が多かったことから、ELS が膠原病をはじめとする全身性疾患の部分症状としての筋炎の病態を反映して出現する可能性を考えた。抗 Mi-2 抗体陽性例の解析からは、より低い年齢での発症や強い炎症が ELS 形成に促進的に関与している可能性が示唆された。

## 結論

ELS は筋炎全体ではまれな病理学的所見で、ELS 保有例には DM 関連抗体陽性例、抗 ARS 抗体症候群、膠原病合併筋炎といった筋外病変を伴う筋炎が多かった。ELS は筋炎の骨格筋組織において、強い炎症を反映して出現し、他の臨床検査所見とも関連する可能性がある。

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

# 抗 SRP 抗体・抗 HMGCR 抗体陰性の 免疫介在性壊死性ミオパチーの臨床病理像の検討

班 員 清水潤<sup>1)2)</sup>

共同研究者 鶴沼敦<sup>1)</sup>，内尾直裕<sup>3)</sup>，久保田暁<sup>1)</sup>，戸田達史<sup>1)</sup>

## 研究要旨

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM) は抗 SRP 抗体および抗 HMGCR 抗体陽性例が主たる構成群とされるが，両抗体が陰性の症例 (seronegative IMNM) も IMNM の 3-4 割を占める．近年 IMNM の病態として，マクロオートファジーの関与が指摘されたが，seronegative IMNM における関与は不明であったため，検討を行った．

IMNM と非特異的筋炎 (non-specific myositis: NSM) に相当する 335 例の筋検体を用いた．IMNM は検討症例の 41% (138/335 例) で認め，seronegative IMNM は 42% (58/138 例) を占めた．抗 SRP・HMGCR 両抗体陰性群における IMNM 頻度は，抗 SRP・HMGCR 抗体陽性群 (それぞれ 86% (54/63 例) 63% (26/41 例) よりも有意に低かった ( $p < 0.001$ )．Seronegative IMNM の臨床像は，NSM の間に明らかな差異を認めなかった．

p62 染色性頻度については，seropositive IMNM の 92% に比べ，seronegative IMNM では 12% と有意に低く ( $p < 0.001$ )，p62 染色性は IMNM ではなく，抗 SRP/HMGCR 抗体陽性例に感度・特異度の高い所見であった．抗 RNP 抗体陽性筋炎について，p62 染色性頻度 (33% (6/18 例)) が抗 SRP/HMGCR 抗体陽性例よりは有意に低い ( $p < 0.001$ ) ものの，その他の群よりは有意に高い ( $p < 0.001$ ) ことを示した．抗 RNP 抗体陽性筋炎におけるオートファジーの関与を初めて示した．

Seronegative IMNM におけるオートファジーの関与は乏しく，壊死の機序が seropositive IMNM とは異なると思われる．オートファジーの観点からは，形態的分類よりも筋炎自己抗体の分類が病態により即している可能性を示した．この結果は今後の疾患概念の分類に寄与すると思われる．

## 研究目的

免疫介在性壊死性ミオパチー (Immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM) は壊死・再生像に比して炎症細胞浸潤に乏しいという病理学的特徴により定義される筋炎の一群である．IMNM の病理基準は定まっておらず，病理学的特徴に乏しい非特異的筋炎 (non-specific myositis: NSM) との境界は不明瞭である．抗 SRP 抗体および抗 HMGCR 抗体陽性例 (seropositive IMNM) が主たる構成群とされるが，両抗体が陰性の症例 (seronegative IMNM) も IMNM の 3-4 割を占めるとされる．近年 IMNM の病態として，

マクロオートファジーの関与が p62 染色性などから指摘されたが，先行報告では病理基準や抗体毎の記載がなく，NSM での頻度や，seronegative IMNM における検討は不十分であった．そこで，seronegative IMNM の臨床病理像を明らかにしつつ，オートファジーの関与を明らかにすることを試みた．

## 研究方法

材料として，当科で筋病理診断を行い，生検時血清を用いて筋炎自己抗体を評価した，成人発症筋炎連続症例のうち，IMNM と NSM に相当する 335 例の筋検体を用いた．H&E 染

所属：1) 東京大学医学部附属病院脳神経内科，2) 東京工科大学医療保健学部理学療法学科，3) 三井記念病院神経内科

色で壊死・再生変化と炎症細胞浸潤を半定量的に評価し、それぞれ中等度以上・中等度以下の症例を IMNM とした。非壊死筋線維の細胞質に顆粒状染色性が 3 本以上の筋線維に認められる場合を「p62 染色性陽性」とした。これらの臨床検査所見（臨床像，筋炎自己抗体，p62 染色性）を検討した。

臨床像および病理学的所見の 2 群間比較について、定性データの検討には Fisher 正確検定、定量データの検討には Wilcoxon 検定を行った。有意水準が 0.05 未満の場合に、統計学的有意差ありと判定した。すべての統計解析は、統計分析ソフト R (3.6.1)を用いた。

## 研究結果

IMNM は検討症例の 41% (138/335 例)で認めた。Seronegative IMNM は 42% (58/138 例)を占めた。58 例中のうち筋炎自己抗体が判明した例数 (2 例以上)と IMNM 頻度は ARS 15%(10/68 例)，AMA 35% (14/40 例)，RNP 32% (6/19 例)，Ku 38% (6/16 例)，SS-A 43% (3/7 例)であった。抗 SRP・HMGCRCR 両抗体陰性群における IMNM 頻度は、抗 SRP・HMGCRCR 抗体陽性群 (それぞれ 86% (54/63 例)，63% (26/41 例)) よりも有意に低かった ( $p<0.001$ )。また、seronegative IMNM では seropositive IMNM と比べ、血清 CK 値が有意に低かった。一方、形態学的に分類した seronegative IMNM の臨床像は、NSM の間に明らかな差異を認めなかった。

p62 染色性頻度については、seropositive IMNM の 92%に比べ、seronegative IMNM では 12%と有意に低かった ( $p<0.001$ )。SRP・HMGCRCR 陽性では病理変化が軽度でも p62 は

高頻度で陽性であったが、その一方で SRP・HMGCRCR 陰性では病理所見が高度でも p62 は多くが陰性であった。p62 染色性は IMNM ではなく、抗 SRP/HMGCRCR 抗体陽性例に感度・特異度の高い所見であることがわかった。

抗 RNP 抗体陽性筋炎について、p62 染色性頻度 (33% (6/18 例)) が抗 SRP/HMGCRCR 抗体陽性例よりは有意に低い ( $p<0.001$ ) もの、その他の群よりは有意に高い ( $p<0.001$ ) ことを示した。

## 結 論

形態学的に定義した seronegative IMNM の臨床像は、seronegative NSM との間に明らかな差を認めなかった。Seronegative IMNM におけるオートファジーの関与は乏しく、壊死の機序が seropositive IMNM とは異なると思われた。形態学的に seronegative IMNM を抽出する意義は本検討では見いだせなかった。

その一方で、抗 RNP 抗体陽性筋炎におけるオートファジーの関与を初めて示した。

オートファジーの観点からは、形態的分類よりも筋炎自己抗体の分類が病態により即している可能性を示した。この結果は今後の疾患概念の分類に寄与すると思われる。

**健康危険情報** なし

**知的財産権の出願・登録状況**

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## CIDP におけるマクロファージによる脱髄病変の意義 -ギラン・バレー症候群との対比も含めて-

研究分担者 祖父江 元<sup>1,2</sup>

共同研究者 小池春樹<sup>1</sup>、深見祐樹<sup>1</sup>、仁紫了爾<sup>1</sup>、飯島正博<sup>1</sup>、勝野雅央<sup>1</sup>

### 研究要旨

近年、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）においては自己抗体に関する研究が進んでいるが、従来から強調されてきたマクロファージによる脱髄をきたす病型の病態は十分明らかになっていない。今回、マクロファージによる脱髄病変の超微形態について縦断切片を用いて定量的に検討した。対象は腓腹神経生検でマクロファージによる脱髄像を確認できた CIDP 13 例。比較のためにマクロファージによる脱髄像を確認できたギラン・バレー症候群（GBS）11 例についても同様の検討をおこなった。有髄線維を囲む基底膜内に侵入したマクロファージを CIDP で 176 箇所、GBS で 252 箇所に認めた。マクロファージによる髄鞘病変は CIDP、GBS とともに絞輪間部に多い例と、ランビエ絞輪部周辺に多い例があり、症例によって病変が偏在していることが示唆された。免疫組織化学染色で示唆された補体沈着部位は髄鞘病変の偏在とおおむね一致していた。本研究により CIDP と GBS のマクロファージは有髄線維における特定の部位を認識して髄鞘の貪食を開始しており、認識される部位は症例によって異なることが示唆された。GBS では補体の沈着が示唆されており、GBS と類似したマクロファージによる髄鞘病変を有する CIDP でも一部の患者では共通した病態が存在する可能性がある。

### 研究目的

近年、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）においては自己抗体に関する研究が進んでいるが、従来から強調されてきたマクロファージによる脱髄をきたす病型と自己抗体との関連は十分明らかになっていない。今回、マクロファージによる脱髄病変の超微形態について縦断切片を用いて定量的に検討した。

### 研究方法

腓腹神経生検でマクロファージによる脱髄像を確認できた CIDP 13 例（男性 9 例，女性 4 例， $63.6 \pm 10.6$ , mean  $\pm$  SD 歳）の縦断切片を電子顕微鏡にて定量的に検討した。病型は典型的 CIDP 10 例、MADSAM 1 例、DADS 2 例であった。比較のためにギラン・バレー症候群（GBS）についてもマクロファージによる脱髄像を確認できた 11 例（男性 7 例，女性 4 例， $61.7 \pm 12.3$  歳）の生検腓腹神経を用いて同様の検討をおこなった。マクロファージによる髄鞘病変とランビエ絞輪部および傍絞輪部との関係を明らかにするため、それぞれ合計 1159 個と 1205 個のランビエ絞輪部を

<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

同定した。

## 研究結果

有髄線維を囲む基底膜内に侵入したマクロファージを CIDP で 176 箇所、GBS で 252 箇所に認めた。それぞれのうち 39 箇所と 40 箇所では髄鞘の構造が完全に消失しており、有髄線維における位置の同定が困難であったが、他の 137 箇所と 212 箇所のうち、それぞれ 90 箇所と 183 箇所は絞輪間部で髄鞘を貪食中であり、それぞれの残り 47 箇所と 29 箇所ではランビエ絞輪部ないし傍絞輪部を示唆する構造を認めた。マクロファージによる髄鞘病変は CIDP、GBS とともに絞輪間部に多い例と、ランビエ絞輪部周辺に多い例があり、症例によって病変が偏在していることが示唆された。免疫組織化学染色で示唆された補体沈着部位はランビエ絞輪部/傍絞輪部と絞輪間部の 2 パターンがあり、髄鞘病変の偏在とおおむね一致していた。

## 考察

本研究により CIDP と GBS のマクロファージは有髄線維における特定の部位を認識して髄鞘の貪食を開始しており、認識される部位は症例によって異なることが示唆された。

## 結論

マクロファージによる髄鞘の貪食像は CIDP と GBS で類似していた。GBS では補体の沈着が示唆されており、GBS と類似したマクロファージによる髄鞘病変を有する CIDP でも一部の患者では共通した病態が存在する可能性がある。

## 文献

1) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R,

Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. J Neurol Sci., in press.

2) Koike H, Katsuno M, Sobue G. New teased-fibre definitions represent specific mechanisms of neuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019; 90: 124.

3) Ikeda S, Koike H, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019; 90: 988-96.

## 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

# 脳脊髄根末梢神経炎(EMRN)の immunochemical pathology の解明

藤田医科大学病院脳神経内科

研究協力者 ○武藤多津郎

共同研究者 新美芳樹、植田晃広、島さゆり、水谷泰彰、渡辺宏久

## 研究要旨

EMRN は、中枢神経系と末梢神経系が広範に障害される特異な臨床像を呈する疾患であり、我が国でも従来考えられてきた以上に症例が存在する可能性がある。抗-lactosylceramide (LacCer) 抗体などの抗-oligoglycosylceramide (OGC) 抗体が本例患者試料中にほぼ全例に存在し、病勢とその抗体価が相関することから本症の surrogate marker として利用されてきている。しかし、その病態に関しては未だ不明な点が多く、同じ中枢神経系と末梢神経系が障害される中枢・末梢神経連合脱髄症 (CCPD) との異同についても結論が出ていない。本疾患では、抗-oligoglycosylceramide 抗体 (抗-OGC 抗体) が特異的に検出されることから innate immunity の積極的関与が想定されることから、補体活性及び患者脳脊髄液中の lipidomics 的解析を行った。

その結果、本疾患患者では予想通り innate immunity の活性化と髄液スフィンゴ脂質に異常を来している事を見出した。

## 研究目的

EMRN は、中枢神経系と末梢神経系が広範に障害される特異な臨床像を呈する疾患であり、我が国でも従来考えられてきた以上に症例が存在する可能性がある。抗-lactosylceramide (LacCer) 抗体などの抗 OGC 抗体が本例患者試料中の全例に存在し、病勢とその抗体価が相関することから本症の surrogate marker として利用されてきている。しかし、その病態に関しては未だ不明な点が多く、同じ中枢神経系と末梢神経系が障害される中枢・末梢神経連合脱髄症 (CCPD) との異同についても結論が出ていない。本研究では、本症の免疫学的・糖鎖生物学的病態を解明すべく種々の検索を行った。

## 研究方法

PCtrlk 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 EMRN 患者 20 例は全員自験例で中枢・末梢神経系に広範な障害を示しかつ種々の程度に自律神経症状を呈し、全例に血清あるいは髄液で抗-OGC 抗体を認めた。疾患対照として、無菌性髄膜脳炎患者 5 例 (DC-1) と再発・寛解型 MS 患者 7 例 (DC-2) および尿管結石や腎臓結石などで当院泌尿器科において腰椎麻酔による手術を受けた神経疾患及びその家族歴を有さない 43 例 (NNC) を用いた。髄液中の ceramide (Cer) 及び sphingomyelin (SM) 濃度測定を liquid chromatography-tandem mass spectrometry (LC-MS/MS) を用いて高感度に測定した (EMRN 10 例、NNC 14 例、DC-2 7 例を対象)。更に、innate immunity の状態を把

握するため末梢の血清 C5a 濃度を **EMRN** 19 例、**NNC** 26 例、**DC-1** 5 例を対象に、中枢の髄液 C5a 濃度を **EMRN** 12 例、**NNC** 20 例、**DC-1** 5 例を対象に Abcam のキットを用いて duplicate で測定した。又、血清・髄液 C5a 濃度に関しては、**NNC** 症例について年齢及び性差についてその相関関係を調べた。更に、**EMRN** 症例では、急性期と回復期での C5a 濃度について統計学的な検索を行った。尚、本研究は、藤田医科大学及び北海道大学の倫理審査委員会の承認の基に実施された。

## 研究結果

LC-MS/MS による髄液中 Cer 及び SM 濃度測定の結果は、**EMRN** で **NNC** に比し有意に Cer が増加しており、特に C18-1 Cer については **RRMS** 症例 (**DC-2**) との間にも有意差を認めた。Cer は total でも **NNC** に比し有意に増加していた。これに対し SM はこれら 3 者には有意差を認めないという極めて興味ある結果であった。

一方、血清及び髄液中の C5a 濃度は、**EMRN** 患者でのみ **NNC** との間にも有意な増加を示した ( $p=0.0029$ )。 **DC-1** (無菌性髄膜脳炎)症例では、**NNC** に比し特に髄液中で **EMRN** と同程度の増加を認めたが、有意差は認めなかった。

更に、急性期・回復期の検体検索が可能であった **EMRN** 症例では、血清では **NNC** レベルまで有意な低下を認めたが、髄液では有意差を認めなかった。

## 考察

Cer は、神経細胞死のセカンドメッセンジャーとして機能する脂質として有名であり、又**神経炎症**を誘導する物質として、又脳血液関門を破壊する能力がある物質としても最近注目を集めている。更に、特定の脂肪酸アシル基

の鎖長が本疾患との発生に深く関与している可能性を示唆している。Cer は、生体内で厳密に制御されており、アシル基鎖長の違いはそれらの 6 ヶある合成酵素により各々が産生されていることが知られている。一方、補体に関するデータ及び抗-OGC 抗体の存在は、本症では異常な humoral innate immunity の活性化が起きていることを強く示唆していると考えられる。従って、本症の新規治療法として**抗 Cer 療法**や**抗補体療法**が有効である可能性を示唆する点で大変興味深いものとする。今後、更なる大規模なコホート研究で本結果を確かめたい。

## 結論

本疾患では、異常な自然免疫の活性化が生じており、中枢神経内での Cer の異常蓄積が生じている可能性が高い事が判明した。今後こうした病態を想定した本疾患の新たな治療法の開発が望まれる。

## 文献

1. Shima S, Kawamura N, Ishikawa T, et al. Anti-neutral glycolipid antibodies in encephalomyeloradiculoneuropathy. *Neurology* 2014; 82(2):114-118. doi: 10.1212/WNL.000000000000015.
2. Takeuchi Y, Ochiai J, Ueda M, Mabuchi C, Shima S, Mutoh T. A Case of Limbic Encephalitis with Anti-Neutral Glycosphingolipid Antibodies. *Neurol Clin Neurosci* 2016; 4; 2:70-72.
3. Nanaura, H., Kataoka, H., Shima, S, et al. A patient with

encephalomyeloradiculoneuropathy exhibiting a relapsing-remitting clinical course: correlation of serum and cerebrospinal fluid anti-neutral glycosphingolipids antibodies with clinical relapse. *Front Neurol* 2018; 9:206.

4.Saito K, Toru S, Shima S, Mutoh T: Anti-neutral glycolipids antibody-positive combined central and peripheral demyelination mimicking encephalomyeloradiculoneuropathy phenotype. *Clin Neurol Neurosurg* 2018; 172: 90-92.

5.Harada M, Miura S, Kida H, et al. Reversible conduction failure in anti-lactosylceramide-antibody positive combined central and peripheral demyelination.

*Front Neurol* 2019 doi:10.3389/fneur.2019.00600

6.Oji Y, Hatano T, Ueno S, Funayama M, Ishikawa K, Okuzumi A, Noda S, Sato S, Satake W, Toda T, Li Y, Hino-Takai T, Kakuta S, Tsunemi T, Yoshino H, Nishioka K, Hattori T, Mizutani Y, Mutoh T, Yokochi F, Ichinose Y, Koh K, Shindo K, Takiyama Y, Hamaguchi T, Yamada M, Farrer MJ, Uchiyama Y, Akatsu W, Wu YR, Matsuda J, Hattori N. Variants in saposin D domain of prosaposin gene linked to Parkinson's disease. *Brain* (in press)

7.Mizutani Y, Niimi Y, Mutoh T. Better neuroradiological approach for the diagnosis of early stage Parkinson's disease patients. *The neuroscience of Parkinson's disease* (in press)

**健康危険情報**

なし  
**知的財産権の出願・登録状況**

特許取得：なし

実用新案：なし

# カルシウムチャンネル抗体は LEMS 以外の傍腫瘍性神経疾患の診断にも有用である。

分担研究者 本村政勝<sup>1),2)</sup>

共同研究者 入岡隆<sup>3)</sup>、五十嵐奨<sup>3)</sup>、北之園寛子<sup>2)</sup>、白石裕一<sup>2)</sup>、飯塚高浩<sup>4)</sup>、横田隆徳<sup>5)</sup>

## 研究要旨

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) に対する自己抗体は、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome [LEMS]) において病因的に作用し、特異的な診断マーカーとしても実臨床において極めて有用である。P/Q-VGCCs 抗体は、LEMS に約 10% の頻度で合併しうる傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) でも陽性になりうるということが知られているが、それに加えて、LEMS や PCD 以外の様々な神経疾患 (傍腫瘍性あるいは特発性の両者を含む) でも P/Q-VGCCs 抗体が陽性となりうるということが近年欧米より報告された。今回我々は、演者の施設で経験した LEMS を伴わない傍腫瘍性神経疾患 2 例において、1) 臨床的特徴, 2) P/Q-VGCCs 抗体に共存するその他自己抗体の有無, を検索し、P/Q-VGCCs 抗体がより広く傍腫瘍性神経症候群の診断に有用である可能性を検討した。

## 【研究目的】

腫瘍を契機とする自己免疫病態は、ランバート・イートン筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome: LEMS), 傍腫瘍性小脳変性症 (paraneoplastic cerebellar degeneration: PCD) などを含めて様々な中枢・末梢神経系障害を引き起こす (傍腫瘍性神経症候群: paraneoplastic neurological syndromes: PNS)。PNS の診断には血清・脳脊髄液中に

おける自己抗体の検出が重要であるが、保険適応外検査であること, commercially available な検査だけでは関連する自己抗体を網羅的に検査することが難しいことなどから、実臨床において PNS の診断を確定することは未だ難しい。

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) に対する抗体は LEMS の診断に特異度が高く、その病態において病因的に作用することが知られている。一方欧米において、P/Q-VGCCs 抗体は LEMS 以外にも様々な神経疾患に関連しうるということが報告されている (文献 1)。今回我々は、P/Q-VGCCs 抗体に関連する LEMS 以外の PNS を呈した 2 症例の臨床的特徴, 自己抗体プロフィールを検討し、P/Q-VGCCs 抗体がよ

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: 北里大学医学部脳神経内科学

5: 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学

り広く PNS 診断に有用である可能性を考察する。

### 【研究方法】

演者の施設で診療した P/Q-VGCCs 抗体陽性 PNS 症例 2 例を対象とした。患者あるいはその家族より口頭・文書説明によって同意を得た上で、カルテ情報を後ろ向きに解析し、臨床的特徴を抽出した。P/Q-VGCCs 抗体は、<sup>125</sup>I-omega-conotoxin MVIIIC・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（長崎大学医学部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）。

### 【研究結果】

1) 臨床データ：症例 1 は発症時年齢 69 歳の男性で、亜急性小脳失調症を発症した。症例 2 は発症時年齢 71 歳の男性で、月単位で進行する慢性感覚性末梢神経障害（感覚性失調症）を呈した。2 例とも、神経症状出現後の診断過程で小細胞肺癌が見つかった。症例 1 は死亡に至るまでの 42 ヶ月間、症例 2 は神経症状出現からの 20 ヶ月間、神経診察と神経筋電気診断を反復して行なったが、ともに LEMS の合併を認めなかった。

2) 自己抗体のプロファイル（表 1）：いずれの症例も血清 P/Q-VGCCs 抗体を認めた（症例 1: 319.0 pmol/L, 症例 2: 44.6 pmol/L, 正常上限 20.0）。なお後者は低力価陽性であったが、化学療法を施行した後の保存血清を用いた結果であり、治療前保存血清で行なった commercially available な検査（Mayo Clinic）では 0.26 nmol/L（正常上限 0.02）と中力価を呈した。共存自己抗体は、検索した限りで以下の結果であった；抗核抗体陽性（症例 1）、SS-A/-B 抗体

陰性（症例 1, 2）、glutamic acid decarboxylase (GAD) 抗体陰性（症例 1, 2）、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体抗体を含めた神経表面抗体陰性（症例 1）、onconeural antibodies (Hu, Ri, Yo, Tr, amphiphysin, CV2/CRMP5) 陰性（症例 1, 2）、anti-glial nuclear antibody, type 1 (AGNA, Sox1 抗体) と N-type VGCCs 抗体陽性（症例 2）、糖脂質抗体（近畿大学医学部脳神経内科）陰性（症例 2）。

### 【考察・結論】

LEMS を伴わない PNS においても P/Q-VGCCs 抗体が陽性となることがあり、より広く診断マーカーになる可能性が示された。過去の実験論文では P/Q-VGCCs 抗体が PCD においても病因的に作用する可能性が報告されている（文献 2）。一方、末梢神経障害については報告例が少ないこと（文献 1）、症例 2 においてその他の自己抗体（Sox1 抗体）も陽性であったこと（文献 3-5）から、P/Q-VGCCs 抗体が病因的に作用しうるかどうかは不明であり、今後の症例蓄積が望まれる。

### 【文献】

- 1 Zaleski N et al. Muscle Nerve 2016; 54:220-227.
- 2 Fukuda T, et al. Ann Neurol 2003; 53: 21-28.
- 3 Tschernatsch M et al. J Neuroimmunol 2010; 226:177-180.
- 4 Graus F et al. J Neuroimmunol 2005; 165:166-171.
- 5 Sabater L et al. Neurology 2008; 70:924-928.

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(2) 自己抗体のプロファイル**

	Case 1 (PCD)	Case 2 (neuropathy)
P/Q-VGCCs antibodies <sup>1,2</sup>	(+) medium titer	(+) low~medium titers
膠原病関連自己抗体 <sup>3</sup>	ANA*(+), SS-A/-B (-)	ANA (-), SS-A/-B (-)
GAD <sub>65</sub> 抗体 <sup>3</sup>	(-)	(-)
Onconeural antibodies (Hu, Ri, Yo, Tr, CRMP5, amphiphysin) <sup>2</sup>	(-)	(-)
N-VGCCs antibodies <sup>2</sup>	(-)	(0.12 nmol/L +) [<0.03]
Anti-glial nuclear antibody, type 1 (AGNA, Sox1 antibody) <sup>2</sup>	(-)	(1:960 +) [<1:240]
NSA** antibodies <sup>4</sup>	(-)	not checked
glycolipids antibodies <sup>5</sup>	not checked	(-)

\*ANA: antinuclear antibodies, \*\* NSA: neuronal surface antigens including NMDAR, AMPAR, GABA<sub>A</sub>R, GABA<sub>B</sub>R, mGluR1, mGluR5, LGI1, Caspr2, DPPX, Neurexin3, and IgLON5; these antibodies were determined with rat brain immunohistochemistry and cell-based assays.

Antibodies were examined at <sup>1</sup>Nagasaki Univ, <sup>2</sup>Mayo Clinic's Laboratory, <sup>3</sup>SRL, Inc., <sup>4</sup>Prof. Dalmau's laboratory (Barcelona), and <sup>5</sup>Kinki Univ.

## 本邦のギラン・バレー症候群における人工呼吸器装着の予測因子の検討

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 龍兒<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 (Guillain-Barré Syndrome; GBS) における人工呼吸器 (Mechanical ventilation: MV) 装着率は欧米からの報告では 20-30%であるが, 本邦では 10-13%と報告されていて欧米よりもやや少ない。MV 装着に関連する因子についての本邦での検討は十分ではなく, 今回本邦の前方視的研究のデータを用いて検討した。また欧州から報告された Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS) と本邦における MV 装着との関連を検討した。その結果, MV 装着と関連する因子は顔面神経麻痺, 球麻痺, 入院時・入院 7 日目の MRC sum score 低値, 入院時の頭部挙上不能であり, EGRIS は本邦の GBS においても有用であることが確認された。

### 研究目的

ギラン・バレー症候群 (Guillain-Barré Syndrome; GBS) は単相性の免疫介在性ニューロパチーである。欧米からは, GBS の 20-30%が人工呼吸器 (MV) 装着を要すると報告されているが<sup>1)</sup>, 本邦の報告では 10-13%と欧米よりやや少ない<sup>2)</sup>。MV 装着に関連する因子について本邦における検討は十分ではないため, Japanese GBS outcome study (JGOS) の前方視的研究で得られたデータを解析して, 本邦における MV 装着と関連する因子を検討した。

### 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・ピッカースタッ

フ脳幹脳炎および医師主導治験 (JET-GBS) の参加症例を除いた GBS 症例 (73 例) を対象とした。MV 装着予測因子の抽出のために, 年齢・先行感染の有無・入院時と入院 7 日目 MRC sum score・入院時の頸部屈曲筋の MRC score・脳神経障害・感覚障害の有無・肺活量・脳脊髄液中タンパク・心電図 QTc 間隔 (QTc)・発症から入院までの期間・抗糖脂質抗体・抗糖脂質複合体抗体と MV 装着との関連を検討した。Erasmus GBS respiratory insufficiency score (EGRIS)<sup>3)</sup> と MV 装着との関連性の検討も行った。

### (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受け, 研究を

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) 杏林大学脳神経内科, 4) 東京医科歯科大学脳神経内科  
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) 信州大学附属病院難病診療センター, 8) 防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科, 9) 宇多野病院脳神経内科, 10) 鹿児島大学脳神経内科, 11) 北里大学脳神経内科, 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脳神経内科, 15) 山口大学脳神経内科, 16) 名古屋大学脳神経内科, 17) 金沢医科大学脳神経内科

遂行した。

## 研究結果

MV 装着を要した例は 19%(14/73 例)で、MV 装着期間の中央値 (IQR) は 36.5 日 (23-110) であった。MV 装着例 (n=14) の年齢の中央値 (IQR) は 65 歳 (35-71)、男女比は 0.75 (6/8 例) で、MV 非装着例 (n=59) の年齢の中央値 (IQR) は 47 歳 (35-62)、男女比は 1.4 (34/25 例) であり、これらには有意差は認められなかった。

脳神経障害: 顔面神経麻痺を有したのは MV 装着例と非装着例で、71% vs 36% ( $p = 0.015$ )、球麻痺を有したのは 86% vs 29% ( $p < 0.001$ ) と MV 装着例で顔面神経麻痺・球麻痺を有する例は有意に多かった。眼球運動障害を有したのは、MV 装着例と非装着例で 50% vs 24% と MV 装着例の方が多く傾向にあった。

MRC sum score: 入院時の MRC sum score の中央値 (IQR) (最大 60) は MV 装着例と非装着例で 23 (1.5-42) vs 48 (42-54) ( $p = 0.001$ )、入院 7 日目の MRC sum score では 2 (0-11.8) vs 50 (44-56) ( $p < 0.001$ ) と MV 装着例の方が入院時・入院 7 日目ともに筋力は有意に低下していた。入院時の頸部屈曲の MRC score が 3 以上の症例は MV 装着例と非装着例で 50% vs 86% ( $p = 0.007$ ) と MV 装着例で低かった。

抗糖脂質抗体・抗糖脂質複合体抗体: MV 装着と特定の抗体との関連性はみられなかった。

その他の因子: 上気道感染は MV 装着例と非装着例で 50% vs 34%、下痢は 29% vs 46%、感覚障害は 71% vs 58% で認め、発症から入院までの期間の中央値 (IQR) については 2 日 (1-4) vs 4 日 (1-7)、肺活量の中央値 (IQR) は 2.8L (1.6-3.2) vs 3L (2.1-3.9)、脳脊髄液中タンパクの中央値 (IQR) は 0.57g/dl (0.3-1.3) vs 0.48g/dl (0.34-0.85)、心電図 QTc の中央値 (IQR) は 418msec (404-441) vs 422msec (400-439) と MV 装着例と非装着例で有意差はなかった。

EGRIS: 欧州の報告では EGRIS が 5 点以上 (最大 7) の場合、入院 1 週間以内に MV を要する確率は 65% であったが、今回の結果では score が 5 点以上の症例は 15% (11/73 例) で、実際に MV を要したのは 82% (9/11 例) であった ( $p < 0.01$ )。

6 ヶ月後の GBS disability score (FG): 6 ヶ月後まで観察できた症例 (n=70) では、MV 装着例と非装着例の 6 ヶ月の FG の中央値 (範囲) は、4 (2-5) vs 1 (0-6) ( $p < 0.001$ ) と装着例の方が有意に高値であった。

## 考察

MV 装着と関連したのは、顔面神経麻痺、球麻痺、入院時・入院 7 日目の MRC sum score 低値、入院時の頭部挙上不能であった。EGRIS は本邦の GBS にも適用可能であることが、前方視的研究においても確認された。本研究では従来の結果と異なり特定の抗糖脂質抗体と MV 装着の関連がみられなかったが、少数例の検討であったためと考えられ、今後さらに症例を蓄積して検討する必要があると考えられる。

## 結論

顔面神経麻痺・球麻痺・MRC sum score 低値・頭部挙上不能が MV 装着と関連することが本邦の GBS で確認された。

## 文献

- 1). Hughes RA, et al. Arch Neurol. 2005;62:1194-1198.
- 2). Kaida K, et al. Neurology. 2004;62:821-824.
- 3). Waalgaard C et al. Ann Neurol. 2010; 67: 781-787.

## 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

# ガングリオシド抗原へのコレステロール付加による抗原抗体反応増強作用の解析：Guillain-Barré 症候群とその関連疾患における検討

研究協力者 海田賢一

共同研究者 本郷悠、高崎寛、山崎啓史、小牟田縁

## 研究要旨

Guillain-Barre 症候群 (GBS) と関連疾患においてガングリオシド単独抗原への cholesterol 付加 (chol+) による抗原抗体反応増強作用を検討した。対象は GBS96 例、関連疾患 27 例 (Fisher 症候群:FS:25, Bickerstaff 型脳幹脳炎:2)。血清抗 GM1 抗体弱陽性の 23 例 (GBS 22, FS 1) に対 GM1 モル比:0.625~320 倍の cholesterol を GM1 抗原に付加し、抗体活性の変化を解析した。抗 GM1 抗体陰性連続 100 症例でも chol+ の効果を解析した。chol+ での反応増強例は抗 GM1 抗体弱陽性例中 11 例 (増強群)。増強効果は cholesterol 付加量に依存した。増強群は消化器感染先行が多く、抗 GQ1b 抗体検出頻度が低かった。抗 GM1 抗体陰性 6 例で chol+ で血清反応が陽転化した。chol+ は GBS と関連疾患で抗糖脂質抗体の検出頻度を上げ、病態の解明にも寄与すると考える。

## 研究目的

Guillain-Barré 症候群 (GBS) 及び関連疾患の抗ガングリオシド抗体検出系として ELISA が広く行われている。抗ガングリオシド抗体は、認識抗原周囲の脂質環境に影響を受けて抗原へアクセスすると考えられており、ELISA プレート上に生体細胞膜に近い脂質環境を再現することで抗体検出感度が増加することが期待できる。既報告でも Phosphatidic acid (PA) や、Cholesterol/Galactocerebroside (GA) 混合物などをガングリオシド抗原に付加することで、GBS や多巣性運動ニューロパチー (Multifocal motor neuropathy: MMN) 患者血清の抗ガングリオシド抗体検出率が増加すると報告されている<sup>1-3</sup>。

防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科

Cholesterol は細胞膜脂質ラフトの主要な構成成分であり、ガングリオシドと共存し相互作用することが知られている<sup>3</sup>。本研究はガングリオシド抗原への Cholesterol 付加が抗ガングリオシド抗体活性に与える変化を解析することを目的とする。

## 研究方法

2016 年~2019 年に当科で検討を実施した Guillain-Barré 症候群と、その類縁疾患連続 123 例 (Guillain-Barré 症候群: GBS = 96 例, Fisher 症候群: FS = 25 例, Bickerstaff 型 脳幹脳炎 = 2 例) の血清を対象とした。症例の臨床記録は検体採取施設からのアンケートにより集積した。全 123 例で、11 種類の単一ガングリオシド抗原および 42 種類のガングリオシド複合体抗原に対する血清抗体スクリーニング検査

を ELISA 法で実施した。スクリーニングで IgG 抗 GM1 抗体弱陽性 (補正 OD 値<sup>4</sup>: 0.1 - 0.2)であった 23 例 (GBS = 22 例, FS = 1 例) で, GM1 抗原 100 ng に対し 30 ng-16 µg (対 GM1 モル比: 0.625 ~ 320 倍) の Cholesterol を付加し, 抗原-抗体反応性の増強の有無を確認した。いずれかの濃度の Cholesterol 付加により 補正 OD 値で 0.1 以上の増加を見た場合, 増強作用ありと定義した<sup>4</sup>。

スクリーニング検査で抗 GM1 抗体陰性だった症例連続 100 例の血清を用いて, GM1 抗原への Cholesterol 付加による血清反応陽性転化の有無を確認した。統計解析には JMP Pro14 (SAS Institute) を用いた。検体、臨床情報の解析にあたっては、各被検者に文書による同意を得て実施し、防衛医科大学校倫理委員会からの審査を受けた。

## 研究結果

IgG 抗 GM1 抗体弱陽性 23 例中, Cholesterol 付加により血清の抗原抗体反応の増強が見られた例は 11 例 (増強群), 影響を認めなかった例は 12 例 (非増強群) であった。反応増強作用は, Cholesterol 付加用量が 2-4 ng/well (対 GM1 モル比: 40-80 倍) までは用量依存的で, 8 ng 以上の付加では, さらなる反応増強は見られなかった。増強群では消化器感染の先行が有意に多く ( $p = 0.012$ ), 血清抗 GQ1b 抗体の検出頻度が有意に低かった ( $p = 0.037$ )。

スクリーニング検査では抗 GM1 抗体が陰性だった連続 100 症例中 6 例で, Cholesterol 付

加により ELISA の血清反応が陽性転化した。これら 6 例の先行感染は呼吸器感染症 2 例・消化器感染症 2 例・発熱のみ 1 例・先行感染症なし 1 例で一定の傾向はなく, 並存する抗 ガングリオシド抗体については 6 例すべてで抗 GQ1b 抗体は陰性だが, 他の並存抗体については一定の傾向は見いだせなかった。

## 考察

本研究で, Guillain-Barré 症候群と関連疾患において GM1 抗原への Cholesterol 付加が項 GM1 抗体活性を増強させる作用があることを見出した。Cholesterol は GM1 の水素結合部に結合することで立体構造を変化させるため<sup>5,6</sup>, Cholesterol 付加により抗体の GM1 抗原への accessibility や結合性が変化し, ELISA での反応増強作用が見られたと考えられる。

Cholesterol 付加により抗 GM1 抗体検出率は向上するが, Cholesterol 付加による反応増強群の臨床的特徴については今後症例数を増やして検討する必要がある。

## 文献

1. Pestronk A, et al. Neurology. 1997a
2. Pestronk A, et al. Neurology 1997b
3. Hirakawa M, et al. J Neuroimmunol. 2005
4. Kaida K, et al. Ann Neurol. 2005
5. Lingwood D, et al. Nat Chem Biol. 2011
6. Fantini J, et al. Front Physiol 2013

**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

## スティッフパーソン症候群の全国調査第二報

班 員 和泉唯信<sup>1)</sup>

共同研究者 松井尚子<sup>1) 2)</sup>、山本遥平<sup>1)</sup>、田中恵子<sup>3)</sup>、梶 龍兒<sup>4)</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関与するとされ、抗 GAD 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗グリシン受容体(GlyR)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

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

診断基準は、平成 28 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」のいずれかを標榜する全医療機関に対し、「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)を行い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。

一次調査は 4855 施設に送付し、有効回答は 1618 施設(回収率 33.3)で、このうち 54 施設において SPS 患者の診療経験があった。一次調査終了後、症例ありと返答

- 
- 1) 徳島大学病院神経内科
  - 2) 徳島大学医歯薬学研究部医療教育学分野
  - 2)新潟大学脳研究所モデル動物開発分野
  - 4)国立病院機構 宇多野病院

のあった54施設に対して二次調査票を送付し、性別、発症年齢、診断時年齢、病型、症状、検査所見、治療内容、SPS 関連自己抗体、臨床経過についての調査を行った。さらに一次調査の回収率を上げるため、未返信の3237施設に対して、一次調査票を再度送付した。

### 結果(1)

二次調査票は54施設中23施設より回答を得た。SPSは合計で30例あり、自己抗体別にみた内訳は、抗GAD抗体検査30例中、陽性21例、陰性7例、抗GlyR抗体陽性は4例中2例であった。抗amphiphysin抗体は6例で検索され、陽性例はみられなかった。抗GAD抗体以外は未検証例が多かった。以下に抗体別による臨床像を記す。

(1) 抗 GAD 抗体陽性例(21例): 平均発症年齢 51.9 歳(23-83 歳)、男性:女性=5:16、古典型 12 例、限局型 6 例、Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM) 2 例、その他 1 例。1 型糖尿病を 6 例(28.6%)、甲状腺疾患を 9 例(42.9%)に認めた。臨床経過では死亡 1 例を除き、免疫療法や対症療法に反応がみられた。

(2) 抗 GAD 抗体陰性例(7例): 平均発症年齢 37 歳(15-57 歳)、男性:女性=1:6、古典型 4 例、限局型 3 例。シェーグレン症候群を 1 例、リンパ増殖性疾患を 1 例に認めた。3 例は免疫療法や対症療法後に mRS の変化を認めず、治療反応性が乏しかった。

(3) 抗 GlyR 抗体陽性例(2例): 平均発症年齢 57.5 歳(43-72 歳)、男性:女性=1:1、1 例は限局型、もう 1 例は PERM でリンパ腫の発症ののちに SPS を併発した。2 例とも免疫療法や対症療法後に mRS の改善を認めた。

### 結果(2)

未返信の3237施設に対して、一次調査票を送付し、783施設より返信が得られた。最終的に一次調査の回収率は49.5%となった。また、再調査の結果、23施設においてSPS患者の診療経験があり、二次調査の追加を予定している。

### 考察

抗GAD抗体陽性例では古典型が多いこと、1型糖尿病や甲状腺疾患の合併が多いことは既報告と類似していた。一方で、全体的に発症年齢がやや高く、抗GAD抗体陰性例や抗GlyR抗体陽性例では脳神経症状の割合が多く、罹病期間が長いことは、既報告と異なる点であった。

### 結論

二次調査の再調査を進めると同時に、SPSの臨床的特徴の把握には抗amphiphysin抗体や抗GlyR抗体の測定体制を整備する必要がある。

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
- ・ 抗 GAD 抗体陽性例では、その他の自己免疫疾患(甲状腺炎など)、1 型糖尿病の合併が多い。

## C. 鑑別診断

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

<診断基準>

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

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

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

## 文献

(1) Dalakas MC, et al. Neurology 2000

健康危険情報: なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得: なし 実用新登録: なし

# 神経免疫疾患に対するIVIgに関連した血栓症リスクについての検討

班員 横田隆徳<sup>1)</sup>

## 研究要旨

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)では、一般的にステロイド治療や血漿浄化療法と比較し、副作用や合併症は少ないとされるが、肺塞栓症 (PE)、深部静脈血栓症 (DVT)などの血栓症が生じ得る。IVIgに関連してPE、DVTを発症した自験例の臨床的特徴を解析した。当科にてIVIg施行した神経免疫疾患患者68例を診療録から抽出し、後方視的に合併症としての血栓症の有無、患者背景、臨床経過、各種検査所見などを解析した。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている(承認番号:M2018-308)。68例中3例でDVT、PEが発症しており、発症頻度は4.4%であった。3例とも血栓症の既往はなく、modified Ranking Scale (mRS)は2点と歩行可能なADLであった。3例中2例はステロイドを長期に内服していた。血栓症発症群3例と非発症群65例の患者プロファイルを比較したが、年齢、性別、mRS、BMIの各項目には2群間で有意差を認めなかった。歩行可能でADLが保たれている症例であってもIVIgに関連した血栓症を発症し得る。特に、副腎皮質ステロイドを内服している症例では血栓症が生じやすい可能性があり、予防的な抗凝固薬の投与も考慮される。

## 研究目的

経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg)では、一般的にステロイド治療や血漿浄化療法と比較し、副作用や合併症は少ないとされるが、肺塞栓症 (PE)、深部静脈血栓症 (DVT)などの血栓症が生じ得ることが報告されている。IVIgに関連した血栓症の発症予測スコアも提唱されているものの精度は十分といえず、より良質な予測因子の検索が求められている。我々はIVIgに関連してPE、DVTを発症した自験例の臨床的特徴を解析した。

## 研究方法

2000年から2019年までに当科にてIVIg施行した神経免疫疾患患者68例を診療録から抽出し、後方視的に合併症としての血栓症の有無、患者背景、臨床経過、各種検査所見などを解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は診療録を後方視的に検索することにより該当する患者を選定し、診療録に記載された内容から診断名、患者の年齢や性別、一般身体所見、神経学的所見、各種臨床検査所見、治療内容、治療

所属：<sup>1)</sup> 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学分野

反応性や副作用などの臨床経過を調査する。治療方法の選択に関しては、当該患者の診療担当者が診療の時点で最善と考えたものを選択しており、介入は行わない。研究に関わる生データ類は、被験者の秘密保護に十分配慮し、研究を行う際は登録番号を用いて行う。本研究は東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会の承認を得ている（承認番号：M2018-308）。

## 研究結果

68 例中 34 例が慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（CIDP）、16 例が Guillain-Barré 症候群（GBS）、9 例が重症筋無力症（MG）、8 例が炎症性筋疾患であった。68 例中 3 例（CIDP、GBS、炎症性筋疾患、各 1 例）で DVT、PE が発症しており、発症頻度は 4.4%であった。3 例とも血栓症の既往はなく、modified Ranking Scale (mRS) は 2 点と歩行可能な ADL であった。3 例中 2 例はステロイドを長期に内服していた。血栓症発症群 3 例と非発症群 65 例の患者プロファイルを比較したが、年齢、性別、mRS、BMI の各項目には 2 群間で有意差を認めなかった。

## 考察

本研究の結果より、臥床状態ではない、歩行可能な症例（mRS 2 以下）であっても IVIg に関連した血栓症を発症し得ることが示唆された。また、2 クール目以降の IVIg でも血栓症を発症し得ること、IVIg 開始前の D-dimer が正常範囲内であって

も、血栓症を発症し得ることに留意すべきと考えられた。

## 結論

歩行可能で ADL が保たれている症例であっても IVIg に関連した血栓症を発症し得る。特に、副腎皮質ステロイドを内服している症例では血栓症が生じやすい可能性があり、予防的な抗凝固薬の投与も考慮される。

## 文献

Cherin P, et al. Management of adverse events in the treatment of patients with immunoglobulin therapy: A review of evidence. *Autoimmun Rev.* 2016;15:71-81.

Rajabally YA, Kearney DA. Thromboembolic complications of intravenous immunoglobulin therapy in patients with neuropathy: a two-year study. *J Neurol Sci.* 2011;308:124-7.

## 健康危険情報

副作用報告を行った。

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## 免疫性神経疾患における妊娠・出産アウトカムの解析

班 員 河内泉<sup>1,2)</sup>

共同研究者 柳川香織<sup>1)</sup>, 佐治越爾<sup>1)</sup>, 若杉尚宏<sup>1)</sup>, 柳村文寛<sup>1,3)</sup>, 穂苅万李子<sup>1)</sup>, 小野寺理<sup>1)</sup>

### 研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG), 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS), 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。いずれも妊娠可能な年齢の女性に好発するが, 近年の疾患修飾薬 (DMD) を含めた治療法の進歩により, 妊娠・出産は日常的に遭遇する課題となっている。本研究では, 上記 3 疾患における妊娠・出産に関するリスクと安全性を明らかにすることを目的とし, 原病の治療と疾患活動, 出産アウトカムについて後方視的に解析した。MG では, MS や NMOSD と比較して, 出産後の発症や症状が増悪する例を多く認めた。妊娠前に発症した症例においては, 適切な治療介入を行うことで, 妊娠期の増悪はみられず, 出産後の再発や増悪症例も減少する傾向であった。一方, 治療継続にも関わらず, 出産後に増悪する症例もみられることから, 継続した厳格な疾患活動のコントロールが必要であると思われた。免疫性神経疾患を持つ患者に対する疾患活動の厳格なコントロールを含めた preconception care は, 妊娠・出産期の疾患活動を安定化させることが想定されるため, 積極的に行うべきであると考えられた。

### 研究目的

重症筋無力症(myasthenia gravis, MG), 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS), 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。いずれも妊娠可能な年齢の女性に好発する。近年, 疾患修飾薬 (DMD) を含めた治療法の進歩による ADL の向上に伴い, これら 3 疾患での妊娠・出産症例は神経診療において日常的に遭遇する課題となっている<sup>1-5</sup>。本研究では, MS, NMO, MG の妊娠・出産に関するリスクと安全性を明らかにすることを目的とした。

### 研究方法

2000 年以降に当科へ入院歴のある MG, MS, NMOSD の女性症例のうち, 妊娠イベントのある 22 症例を対象とした。原病

の治療と疾患活動, 妊娠・出産アウトカムについて後方視的に解析した。

### 研究結果

対象は, MG 7 例, MS 7 例, NMOSD 6 例の全 20 症例で, 妊娠イベントは MG 9 件, MS 10 件, NMO 8 件の計 27 件であった。27 妊娠例のうち, 母体死亡及び胎児死亡はなく, 1 件の自然流産と 1 件の人工妊娠中絶があった。児の奇形は 1 件に認めるのみであった。また, MG 群において新生児筋無力症症状がみられた症例はなかった。このうち詳細に経過を追うことが可能であった, 当院で出産した 14 件での出産経過の詳細をみると, いずれの症例でも概ね経過は良好であったが, 妊娠高血圧が MS 群で 2 件, 帝王切開施行が MS 群で 4 件, MG 群で 1 件, 早産が MS で 3 件であった。低出生体

所属: <sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>新潟大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター, <sup>3)</sup>独立行政法人 国立病院機構 新潟病院 脳神経内科

重児は MS 群で 3 件, NMOSDs で 1 件あった。児の apgar score は 8~10 であり, 児の出産経過に大きな問題はみられなかった。

27 件の妊娠例のうち, 妊娠中または産後 1 年半以内に免疫性神経疾患を発症または増悪, 再発がみられた症例を「増悪群」と定義すると, MG 群で 7 件 (78%) と最も多く, NMOSDs 群で 3 件 (38%), MS 群で 2 件 (10%) であった。疾患の発症時期を妊娠の前後で分けて比較をすると, 妊娠中または産後 1 年半以内に新規に発症した症例は, MG 群で 5 件 (55%) と半数以上にみられ, MS 群で 1 件 (10%), NMO 群で 1 件 (12%) であった。疾患発症後に妊娠・出産した症例にしぼって増悪群をみると, MG 群では 2 件 (50%), MS 群で 1 件 (11%), NMO 群で 2 件 (29%) であり, 治療介入のあった群での増悪群の割合は減少していた。

#### 考 察

これまで MG における妊娠中の疾患活動に関する 1/3 ルール (妊娠で 1/3 が改善, 1/3 が不変, 1/3 で悪化する) や, MS や NMOSDs における妊娠中の低い再発リスクが報告されている。本研究では MS や NMOSDs と比較して, MG で妊娠や出産を契機に新規に発症する症例が多く認められ, 特に妊娠中における疾患活動は疾患により異なる可能性が示唆された。いずれの疾患においても出生児は高リスク状態とは言えず, 健常者と変わらないものと考えられた。母集団が少数であること及び後方視的研究であることから, 今後前方視的な症例蓄積が望まれる。

#### 結 論

免疫性神経疾患を持つ患者に対する疾患活動の厳格なコントロールをはじめとした

preconception care は, 妊娠・出産期の疾患活動性を安定化させることが想定されるため, 積極的に行うべきであると考えられた。

#### 文 献

1. Dobson R, Dassan P, Roberts M, Giovannoni G, Nelson-Piercy C, Brex PA. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol* 2019;19:106-114.
2. Fragoso YD, Boggild M, Macias-Islas MA, et al. The effects of long-term exposure to disease-modifying drugs during pregnancy in multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg* 2013;115:154-159.
3. Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, Cortinvis-Tourniaire P, Moreau T. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. N Engl J Med* 1998;339:285-291.
4. MacDonald SC, McElrath TF, Hernandez-Diaz S. Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *Am J Epidemiol* 2019;188:57-66.
5. Houtchens MK, Edwards NC, Schneider G, Stern K, Phillips AL. Pregnancy rates and outcomes in women with and without MS in the United States. *Neurology* 2018;91:e1559-e1569.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

# 多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床的特徴

## - 過去 28 年間における変遷

班 員 河内泉<sup>1),2)</sup>

共同研究者 佐治越爾<sup>1)</sup>, 若杉尚宏<sup>1)</sup>, 柳村文寛<sup>1),3)</sup>, 穂苅万季子<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) と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系の二大自己免疫性疾患である。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いる。NMOSD の標的自己抗原がアクアポリン 4 (AQP4) 水チャネルであることが明らかとなって以来、両疾患は明確に区別されるようになり、異なる治療法を選択できるようになった。本研究では、AQP4 抗体の発見の前後を含む過去 28 年間にわたる MS, NMOSD の臨床的特徴の変化を明らかにするため、縦断の後方視的に解析した。時代の変遷とともに、両疾患の発症年齢は上昇し、年間平均再発回数および最終 EDSS は低下した。また、2010 年以降に発症した症例のうち、初回発作のみで以降再発のない割合は、MS で 41%、NMOSD で 56%であった。以上より、MS と NMOSD の疾患活動性および後遺障害は時代とともに低下していることを明らかにした。AQP4 抗体発見による診断精度の向上と新規治療法が影響を及ぼしていると考えられる。一方で、現行の治療に対するノンレスポonderが両疾患ともに一定数存在しており、さらなる新規疾患修飾薬の開発が望まれる。

### 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系の二大自己免疫疾患である。現在、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と考えられ、両疾患は別個の治療戦略で診療されている。歴史を振り返れば、1868 年、Charcot らにより MS が記載され<sup>1)</sup>、1894 年、Devic らにより神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMO) が見出されて以降も長く、両疾患の疾患概念は混沌とした時代が続いた。2004 年、2005 年によろやく、Lennon らによって NMOSD の標的自己抗原がアクアポリン

4 水チャネル (AQP4) であることが発見され<sup>2,3)</sup>、両疾患の鑑別診断が可能となり、現在の診療戦略が確立した<sup>4-7)</sup>。本研究では、AQP4 抗体の発見の前後、計 28 年間に縦断の後方視的に解析し、この間、何が改善し、さらに将来に向け何が課題なのかを明らかにすることを目的とした。

### 研究方法

1990 年から 2018 年の間に当院で診療した McDonald2017 診断基準<sup>8)</sup>に合致する MS 患者 90 例および NMOSD 2015 国際診断基準<sup>9)</sup>に合致する NMOSD 患者 73 例を対象とした。MS および NMOSD 患者をそれぞれ 1999 年以前の発症 (I 群) 17 例、20 例、2000-2009

所属: <sup>1)</sup>新潟大学脳研究所神経内科, <sup>2)</sup>新潟大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター,  
<sup>3)</sup>独立行政法人 国立病院機構 新潟病院 脳神経内科

年の発症例 (II 群) 32 例, 21 例, 2010 年以降の発症 (III 群) 41 例, 32 例に分けて臨床的特徴を後方視的に検討した。

#### 研究結果

I, II, III 群の発症年齢の中央値 (IQR) は、それぞれ、MS で 21 歳 (16-30), 30 歳 (25-38), 35 歳 (26-42), NMO で 34 歳 (23-44), 45 歳 (35-54), 49 歳 (41-62)であった。男女比に変化はなかった。年間平均再発回数 (SD) は、MS の I, II, III 群では 0.4 (0.4), 0.2 (0.2), 0.3 (0.4)に対し、NMOSD では 0.6 (0.7), 0.2 (0.2), 0.2 (0.4)と、NMOSD の III 群で I 群に対し有意に低下していた ( $P < 0.01$ )。初回発作のみで以降再発のない割合は、MS の I, II, III 群では 0%, 9%, 41%で、NMOSD では 5%, 9%, 56%と、年代を追って有意に再発のない症例の割合が増加していた ( $P < 0.001$ )。最終 EDSS の中央値 (IQR) は MS の I, II, III 群では 4.0 (2.5-6), 1.3 (0-4), 1.5 (0-2.3)で、NMOSD では、7.0 (3.8-8.9), 3.0 (1.8-6.5), 2.0 (1-3)と、両疾患とも III 群に至るほど徐々に低下していた ( $P < 0.01$ )。

#### 考 察

本研究により、MS および NMOSD 両疾患では、時代の変化と共に、年間再発回数は低下し、後遺障害が低下していた。発症の早期の診断および治療介入が可能となっていることに加え、AQP4 抗体発見による診断精度向上と、新規治療法が影響を及ぼしていると考えられた。

#### 結 論

MS と NMOSD の疾患活動性および後遺障害は低下してきているが、その一方で、両疾患ともに現行の治療に対するノンレスポンドーが一定数存在することから、さらなる新規疾患修飾薬の開発が望まれる。

#### 文 献

1. Lehmann HC, Compston A, Hartung HP. *Neurology* 2018;90:1011-1016.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
4. Kawachi I, Lassmann H. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:137-145.
5. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
6. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
7. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. *Ann Neurol* 2016;79:605-624.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. *The Lancet Neurology* 2018;17:162-173.
9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. *Neurology* 2015;85:177-189.

#### 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 MS 患者における BICAMS を用いた認知機能評価とその後の身体障害の変化

班 員 新野 正明

共同研究者 宮崎 雄生, 高橋 恵里, 南 尚哉, 秋本 幸子, 中野 史人, 網野 格, 菊地 誠志

## 研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者では認知機能障害を呈することは稀ではなく, きちんと評価することが重要である。我々はこれまで, MS 患者の認知機能を簡便にできるスクリーニング検査として欧米で用いられている Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) の日本語版導入を行った。一方, MS 患者において, その身体障害進行度合は患者によって大きく異なることが示唆されている。今回の研究では, ベースラインの BICAMS のデータがベースラインから 3 年後の Expanded Disability Status Scale (EDSS) との変化量とどのような相関があるかを検討した。結果, multivariate linear regression 解析にてベースラインの EDSS を調整したところ, BICAMS の下位テストである Symbol Digit Modalities Test (SDMT) と Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) のスコアは 3 年間の EDSS の変化と負の相関を認めた。

## 背景・研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) において認知機能障害は重要な症状の一つであり, 患者の Quality of Life や就労に直結する。一方, MS 患者においてその障害を評価するには, 認知症スクリーニングで一般的に用いられるミニメンタルステート検査は適していないとされる。これは, MS において障害される認知機能が, 注意・集中・情報処理といった項目であるためとされる。そのため, MS においてはより適切なバッテリーを用いることが推奨されており, 我々は, 簡便にできるスクリーニング検査として Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) の有用性を報告している<sup>1)</sup>。一方, 病初期の認知機能障害の程度は, その後の身体障害の増悪, 二次性進行型への移行, 大脳皮質萎縮などのリスク因子としても考えられている。そこで, 今回我々は, BICAMS を用いて評価した認知機能障害とその後の Expanded Disability Status Scale (EDSS) の変化との相関を日本人 MS 患者を対象として検討した。

## 研究方法

26 名の MS 患者【F/M = 18 名 / 8 名, 検査時平均年齢  $42.0 \pm 10.8$  (平均値  $\pm$  SD), 平均罹病期間  $9.5 \pm 5.8$  (平均値  $\pm$  SD)】に BICAMS を施行し BICAMS 施行時及び 3 年後の EDSS の変化にどのような相関があるのかを検討した。認知機能評価は, Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 つのドメインから構成されている BICAMS を用い, 統計解析は multivariate linear regression model を用いた。

(倫理面への配慮)

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

## 結果

26 名のベースラインと 3 年後の疾患修飾薬は, グラチラマー酢酸塩 (GA) ナタリズマブ (NTZ) 1 名, インターフェロン (IFN) DMD なし 1 名, IFN フマル酸ジメチル (DMF) 2 名, DMF フ

所属: 国立病院機構 北海道医療センター

インゴリモード (FTY) 1 名, FTY IFN1 名, FTY DMF1 名, NTZ オファツムマブ 1 名が変更になった患者でそれ以外の患者は 3 年間変わらなかった (IFN4 名, DMF2 名, FTY10 名, NTZ1 名, DMD なし 1 名). 26 名の患者の BICAMS それぞれの raw score (平均値  $\pm$  SD) は, SDMT : 43.9  $\pm$  13.9, CVLT2 : 50.8  $\pm$  10.5, BVMTR : 25.5  $\pm$  7.6 であった. BICAMS 施行時の EDSS (平均値  $\pm$  SD) は 3.6  $\pm$  2.3, 3 年後は 4.0  $\pm$  2.2 であった. multivariate linear regression 解析にてベースラインの EDSS を調整したところ, SDMT と BVMTR のスコアは 3 年間の EDSS の変化と負の相関を認めた.

### 考 察

本研究で対象とした MS 患者では, ほとんど DMD が導入されており, 約 1/3 の患者で DMD が変更されていた. このことは EDSS の推移を考えた場合, 大きな影響を与えた可能性はある. ただ, これまでの研究では, 病初期における認知機能障害は, 8 年経過を追った研究から, その後の障害進行や二次性進行型へのリスク因子であるとの報告もあり<sup>2)</sup>, 認知機能がその後の経過の予測因子になり得る可能性は十分あり得ると思われる. 今後の, 特に病初期からの評価が重要であると考えられる.

### 結 論

BICAMS での認知機能評価と 3 年間の EDSS 変化量の検討を行い, 認知機能がその後の EDSS 変化の予測因子となり得るのではないかと思われる.

### 文献

- 1) Niino M, Fukazawa T, Kira J, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2017; 3: 2055217317748972.
- 2) Pitteri M, Romualdi C, Magliozzi R, et al. Cognitive impairment predicts disability progression and cortical thinning in MS: An 8-year study. *Mult Scler*. 2017; 23: 848-54.

### 健康危険情報

なし

### 知的財産権の出願・登録状況

特許取得 : なし

実用新案登録 : なし

## 免疫性神経脱髄性疾患の血液・髄液解析による急性期鑑別法の確立

星野泰延<sup>1)2)</sup> 横山和正<sup>1)</sup> 能登大介<sup>2)</sup> Cossu Davide<sup>1)</sup> 三宅幸子<sup>2)</sup> 服部信孝<sup>1)</sup>

### 研究要旨

視神経脊髄炎(NMOSD)は中枢神経の抗体依存性自己免疫性疾患であるが、NMOSDにおける抗体産生細胞の同定、T-B細胞インターアクションによるB細胞分化機序、分化の場について詳細な説明はされていない。さらに急性期においては中枢神経特異的自己免疫疾患である多発性硬化症(MS)やミエリン外膜を構成するミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質(MOG)に対する抗体陽性で近年注目されてきたMOG抗体関連疾患(MOG-IgG-associated encephalomyelitis: MOG-EM)との鑑別が困難である。今回我々は健常人(HC)24例、MS24例、AQP4抗体陽性NMOSD22例、MOG-EM12例の患者から得られた末梢血単核細胞(PBMC)のT細胞およびB細胞サブセットを解析した。また急性期のMSおよびAQP4抗体陽性NMOSD患者の脳脊髄液(CSF)の免疫細胞を比較した。結果として、寛解期のAQP4抗体陽性NMOSD患者において、peripheral helper T(TPH)細胞とSwitched memory B(SMB)細胞、Plasmablast(PB)の頻度がMS、HCに比べて優位に増加していた。しかし、これらの変化はMOG-EMでは認めなかった。また急性期のMSとAQP4抗体陽性NMOSDの比較では、寛解期と同様にTPH細胞、SMB細胞、PBの頻度がMSに比べて優位に増加していた。CSFにおいてもSMB細胞はAQP4抗体陽性NMOSD患者において優位に増加していた。さらに、SMB細胞とTPH細胞の共培養の結果では、健常群と比してAQP4抗体陽性NMOSD患者の方が抗体分泌細胞(ASC)に分化する割合が優位に増加していた。以上の結果はSMB細胞とTPH細胞がNMOSDの抗体産生に強く関与していることを示している。また類縁抗体関連疾患であるMOG-EMはNMOSDと病態機序が異なることも推察させる。NMOSDを含めた抗体関連中枢神経特異的自己免疫疾患の急性期診断への応用および病態の一部を明らかとした。

### 研究目的

NMOSDは中枢神経の自己免疫性疾患である。水チャンネルaquaporinが発見されたが、患者血清からアクアポリン4抗体(AQP4抗体)が陽性であることが発見され、広く臨床診断として利用されている。しかし、NMOSDにおける抗体産生、病態機序については一部報告されているがまだ不明な点が多い<sup>1)</sup>。さらに抗体産生がPBのみならずSMB細胞からも産生されるのか、T-B細胞インターアクションがどこでの細胞間で行われB細胞の分化に関与し、抗

体分泌を行うのかは不明である。特に扁桃、リンパ節、脾臓、パイエル板などの二次リンパ節ではなく、三次リンパ組織様構造において抗体産生に関与するTPH細胞が最近報告された<sup>2)</sup>、この細胞群のNMOSDによる関与はまだ証明されていない。本研究ではそれらの抗体分泌細胞への分化と病態への関与について明らかとし、臨床においては特定の細胞群に着目した急性期中枢神経脱髄性疾患の鑑別を行うことをその目的とする。

所属：1)順天堂大学神経学講座 2)順天堂大学免疫学講座

## 研究方法

健康人 24 例、多発性硬化症 (MS) 24 例、AQP4 抗体陽性 NMOSD 22 例、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 MOG-EM 12 例の患者から得られた PBMC の T 細胞および B 細胞サブセットの頻度を分析した。また再発期の MS または AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者の CSF の免疫細胞を解析した。さらには、ソーティングで分離した B 細胞と T 細胞サブセットの共培養を行い、ASC への分化と免疫グロブリンの産生を分析した。

(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あり、順天堂大学の倫理委員会の承認を受けている。

## 研究結果

寛解期の AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者において、TPH 細胞と SMB 細胞、Plasmablast の頻度が MS, HC に比べて優位に増加していた。しかし、これらの変化は MOG-EM では認めなかった。また急性期の MS と AQP 4 抗体陽性 NMOSD の比較では、寛解期と同様に TPH 細胞、SMB 細胞、Plasmablast の頻度が MS に比べて優位に増加していた。CSF 中でも SMB 細胞は AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者において優位に増加していた。さらに、SMB 細胞と TPH 細胞の共培養の結果では、健常群と比して AQP 4 抗体陽性 NMOSD 患者の方が ASC に分化する割合が優位に増加していた。

## 考 察

以上の結果は SMB 細胞と TPH 細胞が三次リンパ組織様構造での AQP 抗体分泌により NMOSD の病因に関与すること、また類縁疾患である MOG-EM は NMOSD と病態機序が異なること、臨床では急性期の髄液、血液解析で NMOSD, MOG-EM,

MS が鑑別可能であることが明らかとなった。最近免疫チェックポイント阻害剤の効果を示す患者においては B 細胞特に SMB が腫瘍内に入り込んでいて三次リンパ組織様構造での SMB が重要であることが報告された<sup>3)</sup>。よって、NMOSD および重症筋無力症のような抗体関連自己免疫疾患においても、SMB、TPH に着目したさらなる解析が新治療標的薬の発見につながる可能性がある。

## 結 論

SMB 細胞と TPH 細胞が NMOSD の抗体産生に強く関与していることを初めて明らかとした。また類縁抗体関連疾患である MOG-EM は NMOSD と病態機序が異なること含め、フローサイトメトリーにより MS/NMOSD/MOG-EM の急性期診断に応用可能であることが明らかとなった。

## 文 献

- 1) Chihara et al., PANS 2011;108: 3701-06.Scott A Jenks et al., Immunity 2018; 49: 725-239.
- 2) Deepak A. Rao et al., Nature 2017; 542, 110-114
- 3) Helmink BA et al. Nature 2020, 577: 549-555

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

## MS・NMOSD 患者の活動性指標としてのリンパ球亜分画の検討（第2報）

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>、中山丈夫<sup>1)</sup>、藤田充世<sup>1)</sup>、中西恵美<sup>1)</sup>、野寺裕之<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

今年度は疾患修飾薬治療を受けていないMSおよびNMOSD患者の急性増悪期において、髄液リンパ球亜分画偏倚と同日採血した血液のリンパ球亜分画の状態が連動しているのか、また、末梢血および髄液リンパ球亜分画の不均衡がパルス療法前後にどのように変化するかという点について解析した。末梢血では、NMOSD群特異的にCD4+CCR2+ effector memory Th細胞およびCD4+CCR3+ Th2細胞の有意な上昇が認められ、後者はパルス療法で減少した。パルス療法後のMS髄液ではCD4+CD29+ helper inducer T細胞が有意に減少し、CD8分画は増加した。一方、パルス療法はNMOSD髄液におけるalbuminとIgGの低下をもたらした。以上から、同治療はMSでは細胞性免疫の修飾を介し、NMOSDでは血液脳関門の透過性抑制を介して治療効果をもたらしている可能性が示唆された。末梢血と髄液でのリンパ球亜分画は独立した動きを示し、急性期評価には髄液が有用であったが、NMOSDの疾患活動性制御に寄与する薬剤開発の標的候補として、末梢血CD4+CCR2+細胞を抽出することができた。

### 研究目的

多発性硬化症（MS）および視神経脊髄炎スペクトラム（NMOSD）では、診断確定時から疾患修飾薬（DMD）や副腎皮質ステロイド薬（ス薬）などの治療を開始することで良好な予後が確保されることが広く知られるようになり、病初期の患者が呈している免疫異常を追究し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。そこで昨年度は、DMDやス薬未治療の患者に生じた両疾患の急性増悪の際に採取した髄液について、主に細胞性免疫のマーカーとして髄液リンパ球のフローサイトメトリーを行った結果を発表した。今回は、新たに加わった症例を含め、末梢血リンパ球についても髄液と同日に解析を行った患者について検討するとともに、急性期の病態形成に関与している可能性のあるリンパ球亜分画がス薬のパルス療法前後でどのように変化するか、後方視的に調査した。

### 研究方法

MS患者は2010 McDonald基準で診断された

再発寛解型MS患者29名（女性19名、男性10名、平均年齢33.2歳）。NMOSDは、2015国際診断基準に適合し且つ抗AQP4抗体陽性患者13名（女性12名、男性1名、平均年齢は54.4歳）。いずれも、MSのDMD、ス薬、免疫抑制薬の投与は受けていない。MSおよびNMOSD患者は、急性増悪期（再発期）に末梢血と髄液を採取した。このうちMSの4名とNMOSDの4名では、ス薬パルス療法後にも解析する機会があった。髄液は、ルーチン検査、IgG index算出を行うとともに、摂氏4度で低速（800rpm）遠心して髄液細胞を回収した。末梢血単核球は比重遠沈法で採集した。回収細胞は氷上でモノクローナル抗体を用いて多重染色し、CD4およびCD8細胞の機能的亜分画の存在率を、フローサイトメトリーを用いて測定した。

（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。

所属：<sup>1)</sup>金沢医科大学、<sup>2)</sup>国立病院機構宇多野病院

## 研究結果

- 1) 末梢血リンパ球亜分画解析の結果、急性増悪期には、CD4+CCR2+ effector memory Th細胞 (5.2%) およびCD4+CCR3+ Th2細胞 (4.8%)の有意な上昇のみがNMOSD群で認められた。後者はパルス療法後にNMOSDの4例全例で減少した。
- 2) MSとNMOSDの急性増悪期の髄液リンパ球亜分画解析の結果、両疾患で共通して対照群に比して有意差を認めた項目は、第1報で列挙した通り、CD4+CD29+細胞とCD4+CD45RO+細胞の上昇、およびCD8+CD11a+細胞傷害性T細胞 (CTL) とCD8+CXCR3+細胞 (免疫調節性細胞含む)の低下であった。このうち、4名のMS患者髄液中のCD4+CD29+ helper inducer T細胞はパルス療法後に有意に低下し、CD8+CD11a+ CTLは同治療後に有意に増加した (paired t)。4名のNMOSD患者では、パルス療法後の髄液albumin (26.3 19.0 mg/dl) とIgG (7.2 3.5 mg/dl) の有意な低下が認められた。
- 3) 急性期MSとNMOSDを有意に弁別する髄液パラメータは、NMOSD群における髄液CD8+CD28-細胞 (免疫抑制性集団を含む)の低値 (2.0% vs.4.3%) およびNMOSD群での末梢血CD4+CCR2+細胞の高値 (5.2% vs.1.6%) であった。

## 考察と結論

- 1) MSおよびNMOSDともに、中枢神経内組織傷害に至る免疫応答の最終段階は、CD29陽性且つCD45RO陽性のeffector helper T (Th) 細胞集団によって担われていると

推定された。また、NMOSDでは末梢血CD4+CCR2+ effector memory Thの増加が特異的であった。したがって、両疾患の急性期において、ス薬パルス療法を用いてCD4陽性のeffector細胞群の機能を十分に抑制することは、進行中の炎症性病態を改善するには有用な治療手段であると考えられた。

- 2) 両疾患の急性期中枢神経内へ浸潤したCD4+CD29+ helper inducer T細胞は、MSではパルス療法後に有意に減少した。また、CD8分画はMSにおいてのみ同治療後に増加を示したことから、パルス療法は細胞性免疫が主役であるMSにおいて、より切れ味のよい治療手段である可能性が示唆された。一方、パルス療法は、NMOSD患者の髄液albuminとIgGの低下をもたらし、血液脳関門における透過性亢進を抑制する方向から、急性期の治療効果をもたらしている可能性が考えられた。
- 3) NMOSD急性期髄液で明らかになったCD8+CD28-細胞の減少は、安定期にも抑制性細胞集団の機能低下として持続している可能性があり、末梢血で増加するCD4+CCR2+細胞の制御と共に、CD8+CD28-細胞などのCD8系列の調節性細胞機能を増強させ得る薬剤を開発するというoptionがあることが示された。

## 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

## 多発性硬化症の再発予防治療を行わない患者像

班 員 楠 進<sup>1)</sup>  
共同研究者 宮本勝一<sup>1)</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症（MS）は、診断後はすぐに疾患修飾薬（DMD）を開始し、継続することが重要であると認識されているが、様々な理由で導入できない症例や、投薬中断になる症例は少なくはない。本研究では、MS と診断されたが DMD を使用していない症例について検証した。

2017 年に当院で MS と診断された患者 91 名中 26 名（28.6%）で DMD 治療が行われていなかった。導入後に自己判断で治療中止した患者は、その後、再発する傾向が顕著であった一方、55 歳以上で疾患活動性の低い患者、複数回の妊娠出産を経験して安定している患者などは再発なく経過した。これらの条件を満たす患者は DMD 中止を検討できる可能性が示されたが、治療継続の是非を的確に判断できるマーカーや臨床的特徴を見出してゆく必要がある。

### 研究目的

中枢神経の炎症性脱髄疾患である多発性硬化症（MS）は、通常は再発を繰り返すため、診断後は早期に疾患修飾薬（DMD）を開始し、未永く継続することが長期的な予後改善に重要であると認識されている。しかし、患者都合や身体的な問題で DMD が導入できない症例や、一旦導入できたが中断する症例は少なくはなく、その臨床経過は様々である。本報告では、MS と診断されたが DMD を使用していない症例に注目し、臨床的特徴、患者背景、経過等について検討した。

### 研究方法

2017 年に近畿大学病院神経内科を受診した MS 患者を対象とし、その後 2 年間の経過をフォローアップした。

（倫理面への配慮）

本研究は近畿大学倫理委員会に諮り、承認を得た。

### 研究結果

2017 年に当院を受診した MS 患者数は 91 名（男性 34 名、女性 57 名）であったが、DMD が処方されていない患者数は 26 名であった（28.6%）。内訳は、DMD 導入が出来なかった群が 16 名（55 歳以上は 4 名）、一旦導入したが中止した群が 10 名であった。前者は患者が治療を拒否した場合と、妊娠や合併症など医学的事由で導入できなかった場合に分けられた。後者は自己判断で中止した場合（6 名）、妊娠や副作用などの医学的事由で中止した場合（2 名）、55 歳以上で疾患活動性が低いと判断した場合（2 名）などに分けられた（図 1）。

DMD 導入後に自己判断で治療中止した患者 6 名のうち 4 名はその後再発し、身体機能が低下する傾向が顕著であった。一方、

1) 近畿大学医学部脳神経内科

55歳以上の病状安定患者6名は、その後も再発なく経過している。また、複数回の妊娠出産を契機にDMDを中断している2名も再発していない。

### 考察

これまでの報告では、DMD治療を受けている患者の20 - 30%が効果不十分や副作用を理由に治療を中止しており<sup>1)</sup>、高度の疲労やうつ病を有する場合に多いとされている<sup>2)</sup>。また、病状が数年間安定していても、フィンゴリモドやナタリズマブ中止によって多くの例でリバウンドを起こしていることから<sup>3)4)</sup>、second-line薬の中止は危険である。比較的安全にDMDが中止できる患者の特徴として、年齢45歳超、4年間再発なし、造影病変なし<sup>5)</sup>、あるいは、60歳以上でDMDを2年以上継続し病状が安定している<sup>6)</sup>、などが報告されている。我々の検討でも同様の傾向を認めた。

### 結論

当院ではMS患者の約3割でDMD治療が行われていない。この中には治療が必要な患者も含まれているはずだが、どのような患者に治療が必須なのか、現時点で明確

な指標はない。今回の結果から、55歳以上で疾患活動性の低い患者、複数回の妊娠出産を経験して安定している患者などは、DMD中止を検討できる可能性が示された。今後、治療の是非を的確に判断できるマーカーや臨床的特徴を見出してゆく必要がある。

### 文献

- 1) Tobin WO et al. Mult Scler Relat Disord. 2015.
- 2) Zettl UK et al. Acta Neurol Scand. 2017.
- 3) Forci B et al. Mult Scler Relat Disord. 2017.
- 4) Fagius J et al. Mult Scler Relat Disord. 2017.
- 5) Bsteh G et al. Mult Scler. 2017.
- 6) Hua LH et al. Mult Scler. 2019.

### 健康危険情報

なし

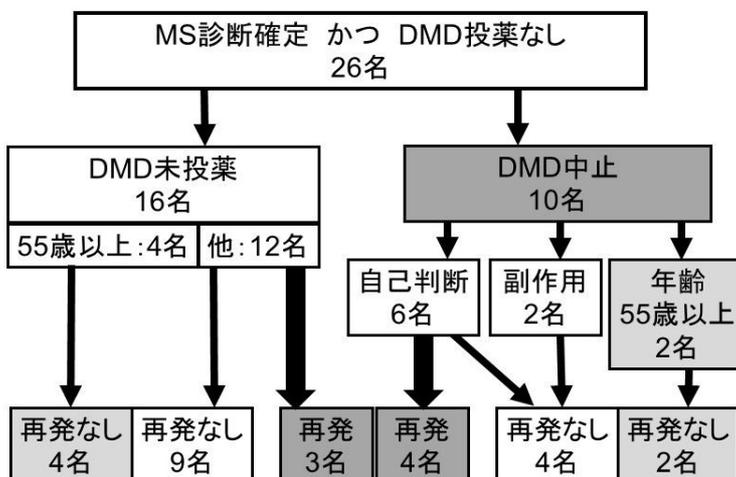
### 研究発表

なし

### 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1 DMD無投薬患者



## 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>、甲田亨<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

血清セマフォリン Sema4A の著明高値を示す多発性硬化症(MS)患者は約 3 割存在し、その多くは IFN-治療抵抗性を示すことを報告している<sup>(1,2)</sup>。また Sema4A 高値 MS 患者に対して第二選択薬であるフィンゴリモドは有効であることも報告している<sup>(3)</sup>。今回グラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリズマブを使用している患者の治療反応性を解析し、GA、DMF は Sema4A 高値 MS 患者に対してある程度有効ではあるが、やや不十分である可能性が示唆された。

### 研究目的

これまで血清 Sema4A が再発寛解型 MS (RRMS) 患者の約 3 割で著明に高値を示し、Sema4A 高値 MS 患者は IFN-治療抵抗性であることを報告している(1, 2)。またフィンゴリモド治療には反応性が良好であることも報告している(3)。血清 Sema4A を治療選択マーカーとして確立するために、Sema4A 高値例の IFN-以外の治療薬への反応性はまだ確認されていない。本研究ではグラチラマー酢酸塩(GA)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリズマブを使用している 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が目的である。

### 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、血清 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、髄液所見、他疾患の合併、治療歴など)と治療効果判定(該当治療介入前後の再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS を評価)を行う。8 例に関しては酢酸 PET を撮影し、アストロサイト代謝との関連を検討した。

### 研究結果

1) これまで計 102 名の MS 患者を登録し、解析した。GA 使用例に関しては高値例及び低値例双方で年間再発率、EDSS 変化率及び画像的再発の軽減が見られたが、画像的再発に関しては高値例で多い傾向が認められた。DMF 使用例についても Sema4A 高値例でも低値例

---

1) 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科  
2) 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科  
3) 近畿大学医学部 脳神経内科  
4) 国立病院機構北海道医療センター  
5) 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科  
6) 富山大学医学薬学研究部 バイオ統計学  
7) 滋賀大学データサイエンス学部

でも導入前後で年間再発率、画像的再発率の減少が見られたが、Sema4A 高値で年間再発率、EDSS 変化率が多い傾向がみられた。少数の検討であるが高値例、低値例ともにナタリズマブ投与中には臨床的、画像的再発は認めず、EDSS の悪化は認めなかった。

- 2) 酢酸PET に関してはSema4A が高い例で代謝が亢進しアストロサイトが活性化している可能性が示された(4)。

## 考察

酢酸PET 検査により、血清 Sema4A 高値 MS 患者脳では、アストロサイトが活性化しており、病態を反映していることが示唆された。疾患修飾薬への反応性に関しては、これまで Sema4A 高値患者は IFN- $\beta$  への反応性が悪く、フィンゴリモドへの反応性が良好であることを報告していた。今回の研究からはグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルにおいてはやや反応性が悪く、ナタリズマブへの反応性は良さそうであることが示唆されたが、症例数をさらに積み重ねて結論を出す必要がある。

## 結論

Sema4A 高値 MS ではグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルの有効性はあるもの Sema4A 低値 MS に比べ効果が弱い可能性が考えられた。ナタリズマ

ブについて Sema4A 高値 MS でも有効である可能性がある。今後、症例数を増やし検証する必要がある。

## 文献

1. Nakatsuji Y, Okuno T et al. Elevation of Sema4A implicates Th cell skewing and the efficacy of IFN- $\beta$  therapy in multiple sclerosis. *Journal of Immunology* 188: 4858-65, 2012.
2. Nakatsuji Y, Okuno T et al. Roles of Sema4A in Multiple Sclerosis and IFN- $\beta$  Therapy Efficacy. *Clin Exp Neuroimm* 4: 274-282, 2013.
3. Koda T, Namba A et al. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. *PLoS ONE* 15(1): 125, 2018.
4. Kato H, Okuno T et al. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism* in press

## 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

## フマル酸ジメチルの多発性硬化症患者に対する 治療効果と末梢血 T・B リンパ球サブセット

班員 野村 恭一<sup>1)</sup>  
共同研究者 田中 覚<sup>1)</sup>、山本 正臣、橋本 ばく、山鹿 哲郎、杉本 恒平<sup>1)</sup>、  
石塚 慶太<sup>1)</sup>、鈴木 理人<sup>1)</sup>、原 渉<sup>1)</sup>、成川 真也<sup>1)</sup>、田島 孝士<sup>1)</sup>、  
伊崎 祥子<sup>1)</sup>、吉田 典史<sup>1)</sup>、王子 聡<sup>1)</sup>、傳法 倫久<sup>1)</sup>、深浦 彦彰<sup>1)</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症に対する疾患修飾薬であるフマル酸ジメチル(Dimethyl fumarate:DMF)の作用機序は、末梢・中枢神経系の細胞に対して抗炎症作用、神経保護作用があるが、詳細な作用機序に関しては明らかではない。今回我々は、DMF を使用した症例において臨床経過、再発の有無、時期さらに末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定する前向き研究を行った。結果：臨床経過では DMF を導入した 12 例のうち 2 例で投与開始後早期(4 週, 11 週)に再発を認めた。再発した症例の病巣は 1 例が脳幹で、もう 1 例は視神経であった。T・B リンパ球サブセットの比較において、3 ヶ月と治療開始前の比較では T 細胞系、B 細胞系いずれにも明らかな有意差は認めなかった。6 ヶ月では effector memory CD8、central memory CD8 が DMF 投与開始前と比較して有意に低値であった。12 ヶ月は effector memory CD4 effector memory CD8 が DMF 投与前と比較して有意に低値であった。結語：12 例中 2 例(16.7 %)が DMF 投与開始早期に再発を認めた。DMF のリンパ球サブセットは主に 6 ヶ月で memory T cell を抑制していた。3 ヶ月以内ではリンパ球サブセットの影響が少なかった。

### 研究目的

多発性硬化症に対する疾患修飾薬であるフマル酸ジメチル(Dimethyl fumarate:DMF)の作用機序は、末梢・中枢神経系の細胞に対して抗炎症作用、神経保護作用があるが、詳細な作用機序に関しては明らかではない。今回我々は、DMF を使用した症例において臨床経過、再発の有無、時期さらに末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定する前向き研究を行った。

### 研究方法

当院通院中で DMF を開始する予定の多発性硬化症 12 例を対象とし、いずれの症例も DMF の投与開始前、3 ヶ月、6 ヶ月、12

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

ヶ月において、臨床経過、再発の有無、時期を確認し、T・B リンパ球サブセットの測定を行った。リンパ球サブセットの測定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 Canto (Becton Dickinson and company)を用いフローサイトメトリー法にて行った。Dunnet 法を用い統計学的検討を行った。

### 研究結果

12 例のうち 8 例が DMF を新規に投与開始した症例で、4 例は IFN 1a からの切り替えの症例であった。DMF 導入 8 例のうち 2 例で投与開始後早期(4 週, 11 週)に再発を認

めた(Fig. 1). 再発した症例の病巣は1例が脳幹で、もう1例は視神経であった。

T・B リンパ球サブセットの検討では、3ヶ月と治療開始前の比較では T 細胞系、B 細胞系いずれにも明らかな有意差は認めなかった。6ヶ月では effector memory CD8 (CD3+, CD8+, CCR7 -, CD45RA -), central memory CD8 (CD3+, CD8+, CCR7 +, CD45RA -) が DMF 投与開始前と比較して有意に低値であった。12ヶ月は effector memory CD4 (CD3+, CD8+, CCR7 +, CD45RA -), effector memory CD8 が DMF 投与前と比較して有意に低値であった。(Fig. 2)

### 考案

過去の報告ではmemory細胞、特にCD8陽性T細胞が低下すると報告されている。今回の我々の検討でも同様の変化が見られた。一方で、DMF投与3ヶ月では投与前と比較して有意差は認めなかった。3ヶ月では十分に効果が発現していない可能性が考えられた。

### 結語

DMFを投与した12例中10例は1年間再発なく経過した。DMFを投与した12例中2例がDMF投与開始早期に再発を認めた。DMFのリンパ球サブセットは主に6ヶ月後にeffectorでmemory T細胞を抑制した。

### 文献

- 1) G Montes Diaz et al. Dimethyl fumarate induces a persistent change in the composition of the innate and adaptive immune system in multiple sclerosis patients. Sci Rep. 2018; 8; 1-13.
- 2) Erin E Longbrake et al. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cell in multiple

sclerosis patients. MSJ.2015:1-10

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

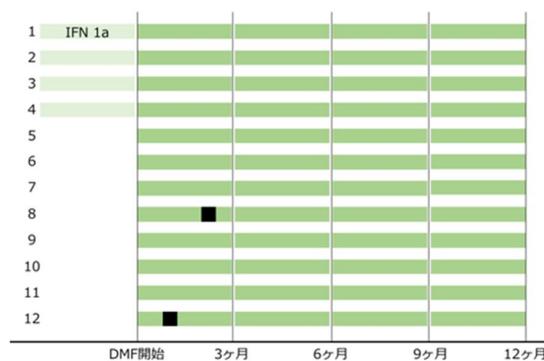


Fig.1 DMFを使用した12例の臨床経過

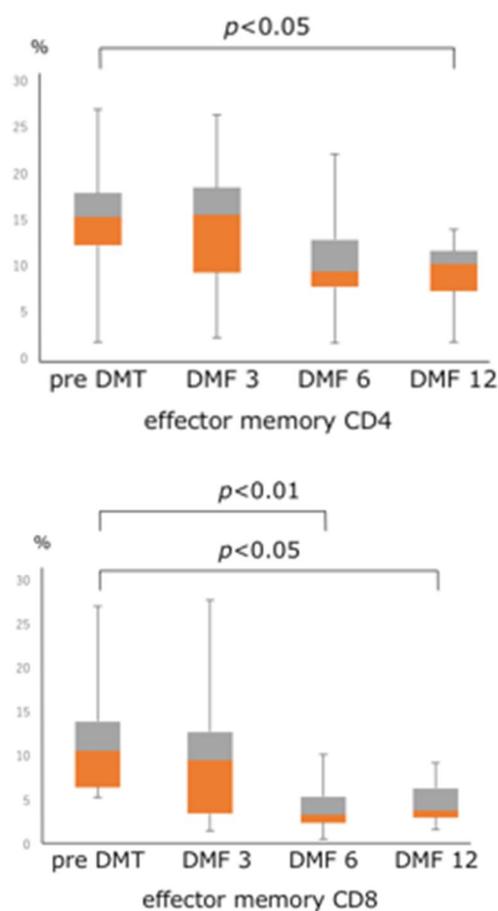


Fig. 2 effector memory CD4, 8の推移

日本人多発性硬化症 270 人での Natalizumab 7 週毎投与(Q7WD) :

## 高い効果維持と PML リスク消失

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(NTZ) 4 週毎投与は高い有効性を示すが 820 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 MS270 人で 7 週毎投与(every 7 weeks dosing: Q7WD)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。

### 【背景/目的】

多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の Natalizumab(NTZ)治療は非常に高い有効性が示されているが、過去 16 年間の使用により、全世界で 820 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、治療期間の長さ、前治療での免疫抑制剤使用歴の有無の組み合わせによる PML リスク・ストラテフィケーションを用いたリスク予測が一定程度可能であるが、より正確なリスク回避法の開発が課題である。NTZ 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 5 週までの延長は広範に許容され、さらなる延長も稀では無かった。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である。しかし病状の安定を確認しつつ徐々に投与間隔を延長する医師達が次第に増加し、延長に伴い PML 発生が減ると報告された。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® Registry, June 1, 2017)中の全ての抗 JCV 抗体陽性者を対象とし、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(1)。

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、全投与期間中の投与頻度が平均年間 10 回以下、即ち平均投与間隔が 36.5 日以上であった群 815 例では、最大 10 年の観察で PML 発生が無かった。しかしこの登録に有効性データは収拾されていない。例数を増やして PML 発生の無いことを確認することと、延長投与時の有効性の評価が、今後の課題である。NAT 投与に 3 月以上の空白があり不規則投与のため上記の全米の抗 JCV 抗体陽性例での解析に含まれなかった「8 週毎投与」の 1 例で PML 発生があったとポスターにて報告されているが、詳細は不明である。

本研究では、日本人 MS 患者の平均体重が欧米人 MS より低いため、バイオジェン社が提唱している NTZ の 6 週毎の投与 ( every 6 weeks dosing: Q 6 WD ) よりより安全性が高いと考えられる 7 週毎投与 ( every 7 weeks dosing ) ( Q7WD ) を長期に実施し、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。

#### 【方法】

Q7WD では 7 週 ( 8 週まで許容 ) 毎 NAT を点滴。体重 > 80kg ( 全体の 5.7% ) では 7 週 ( 6 週まで許容 ) 毎点滴。

3 月毎と再発時には造影 MRI 撮影と神経学評価を、Q7WD 開始 1 年前より実施し、Q7WD 開始前と開始後の疾患活動を比較した。臨床再発、EDSS、MRI-脳 T2 新病巣数、MRI 脳造影病巣数、「MS 活動性」( 臨床再発 and/or MRI 新病巣・造影病巣出現)、PML、抗 NTZ 中和抗体、抗 JCV 抗体やその他の安全性を評価した。

#### 【結果】

有効性評価：臨床再発 + 造影病巣陽性が 245 人中 3 人 ( 1.2% ) に出現した。この内、2 人は前治療期間中の NTZ-4 週毎投与中にも年 1 回以上の再発が続いた超高活動例であり、1 人は中和抗体陽性例であった。無症候の MRI 造影脳病巣のみ出現は 2 人に認めた。即ち、245 人の Q7WD 治療中 5 例で「MS 活動性」を認め、残りの 240 人 ( 98% ) で「MS 活動性」0 が維持された。

有効性評価対象 245 例の Q7WD 開始前 1 年間の年間 MS 活動性は、Dimethyl Fumarate 群 ( 102 人 ) 1.04 回、NTZ-4 週毎群 ( 65 人 ) 0.07 回 ( 2 人、再発 2 回のみ)、Fingolimod 群 ( 45 人 ) 0.17 回、無治療群 ( 15 人 ) 0.84 回等であった。N2T-Q7WD の開始前後の比較により、NTZ-Q7WD の高い有効性が確認された ( 表 1 )。

安全性評価：本治療の対象者は抗 JCV 抗体陽性が 83% であり、抗 JCV 抗体 > 1.5 が 64% を占め、NTZ、Fingolimod 等の前治療中から PML リスクが継続された患者や、Dimethyl Fumarate 治療が 2 年以上経過し、リンパ球数が 600 前後であり PML リスク有り と判定され Q7WD へ移行した人が大半であったにも関わらず、PML 発生は観察されなかった。

#### 【結論】

日本人 MS において NTZ-Q7WD は 4 週毎投与同等の高効果を示し安全性、利便性、経済効果の高い選択肢である。PML 発生の可能性を否定するにはより多数例での長期の観察が必要である。

#### 【文献】

(1) Lana Zhovtis Ryerson et al,

Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurol.* Sept, 2019

【表 1】

### MS Activity : 1 y prior vs On NAT-Q7WD Period

1 Year Prior MS Activity							
Prior Tx	No of Pts	Relapse		Subclinical MRI Lesions		Combined MS Activity	
		No	ARR	No	ARR	No	ARR
NAT-Q4WD	65	2	0.03	0	0.00	2	0.03
FIN	45	3	0.07	5	0.11	8	0.18
DMF	108	50	0.58	52	0.66	102	1.10
IFN, GA	9	5	0.56	7	0.89	12	1.54
None	16	12	0.75	14	0.85	26	1.68
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>72</b>	<b>0.30</b>	<b>80</b>	<b>0.41</b>	<b>152</b>	<b>0.80</b>

On NAT-Q7WD MS Activity							
Prior Tx	No of Pts	Relapse		Subclinical MRI Lesions		Combined MS Activity	
		No	ARR	No	ARR	No	ARR
NAT-Q4WD	65	1	0.05	1	0.01	2	0.06
FIN	45	1	0.02	1	0.02	2	0.04
DMF	108	1	0.02	0	0.00	1	0.02
IFN, GA	9	0	0.00	0	0.00	0	0.00
None	16	0	0.00	0	0.00	0	0.00
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>3</b>	<b>0.005</b>	<b>2</b>	<b>0.005</b>	<b>5</b>	<b>0.03 (P&lt;0.01) vs Q4WD</b>

# 「神経免疫分野の医療経済状況 2019」

班員 荻野美恵子<sup>1)</sup>

## 研究要旨

ここ数年これまで以上に高額な新規薬剤が次々に薬価収載されている。今後、日本においてもこれまで以上に有限な医療資源の有効活用を考えなければならない。神経難病でどのような状況で高額な薬価がつけられているのかを概観するとともに神経免疫分野の現状を把握し、これら高額薬品に対して、国内外でどのような対策が検討されているかについて検索した。費用対効果の考え方はすでに日本の薬価制度にも実装しているが、さらに効果により支払いを変動させる制度や分割払い制度、ファンドの設立など国民皆保険を維持しつつ、平等に一定レベルの医療が受けられる状況をどのように作り出すかが問われている。専門家の立場としても適正使用ガイドの作成など、エビデンスに基づいた更なる研究が必要である。

## 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、費用対効果の評価指標とすることが検討されている。

## 研究目的

近年難病に対する高額治療薬が次々に上市されている。医療費が限られるなかで、どのように対処すべきかを検討する

## 研究方法

神経難病に関する近年上市された治療薬の価格の状況を確認し、高額医療に対して様々な国がどのように対応しているかについて、各国政府が報告しているホームページや様々な文献検索から現状をまとめ、日本における対応について考察する。

(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) 医療費における医薬品について

医薬品は総医療費の約 2 割を占め、高齢化の進展、技術革新、オーファンドラッグの開発(2018 年度 FDA 承認医薬品の半数以上がオーファン指定医薬品)により増加率が問題となっている。対策として、薬価制度の見直し、最適使用推進ガイドラインの運用。後発品の使用促進が行われている。

### 2) 難病領域の高額医薬品について

ここ数年の難病領域の治療について、高額治療薬について検索した。脊髄性筋萎縮症では画期的なアンチセンス核酸医薬ヌシネルセンナトリウム(商品名スピラザ)が米国では 2016 年 12 月(1 瓶 1620 万円)、欧州では 17 年 5 月(ドイツ 1297 万円)、日本では昨年 7 月承認(932 万 424 円/瓶、投与初年度 5592 万円、初年度以降は 2796 万円)された。本薬剤は 4 ヶ月に 1 回髄腔内投与を継続することが必要で、脊髄変形の強い患者への投与はしばしば困難があるが、2017 年米国にて、単回の静脈注射で有効となる AVXS-101(商品名ゾルゲンスマ)が開発された。NEJM に報告された結果では同薬を投与した 15 例全例で生後 20 か月までイベントフリーで生存しており、12 例の高容量投与群の内 10 例が支えなしで 10 秒以上座ることができるようになり、2 例は歩行も可能という高い有効性を示した。米国では 2019 年 5 月 24 日に承認をうけ、欧州・日本(2018 年 11 月先駆け審査指定制度指定品目)でも申請中である。ゾルゲンスマは米国にて世界最高の 212 万 5000 ドル(約 2 億 3000 万円)という価格が設定された。1 回の投与で一生の効果期待できるためスピラザ 5 年分と同じ

薬価でも、そのほうが費用対効果が良いという判断である。さらに、現在経口薬の治療試験が行われており、中間成績でも先行薬同様に有効性を示すことができ、日本でも2020年の申請が予定されている。発症前の治療試験も行われており、発症を予防できる可能性すら出てきている。

他にも新薬として、トランスサイレチン型家族性アミロイドーシス(hATTRアミロイドーシス)のも核酸医薬 patisiran(商品名オンパットロ)が2019年9月9日国内初のsiRNA核酸医薬として承認され、1瓶98万6097円(一日薬価8万4000円)の薬価となった。

デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象にアンチセンス核酸医薬 viltolarsen(NS-065/NCNP-01)も2015年から先駆け審査指定制度の指定、2019年8月22日には希少疾病用医薬品指定を受け開発中である。

### 3) 神経免疫分野の高額医薬品について

多発性硬化症の分野でも年間数千万円を要するオクレリズマブ、NMOのサトラリズマブなど抗体医薬が今後日本でも使用されるようになる。

特に神経免疫疾患は製薬業界でも大きなターゲットとされており、主要7か国の疾患修飾薬市場は2016年に約210億ドルであったところが2016年には250億ドル以上と予測され年率2%で成長すると見込まれている。

### 4) 高額医薬品対策

このように次々に高額医薬品が承認されるが、一方で保健医療の持続性も目指さなくてはならず、難しいかじ取りとなっている。この問題は各国が直面しているもので、様々な工夫をしている。日本における高額医療対策としては患者に対しては高額療養費制度、指定難病制度があるが、医療経済的対応としては薬価の引き下げ、費用対効果(HTA)評価の利用が行われている。

他国の対策としてはHTAの限界もあり、VBP(value-based pricing)に移行しつつある。効果が患者により大きく異なる薬剤などでは、患者アウトカムに基づいた支払いをする制度(pay for performance)や効果が不確

実な場合に分割払いをする制度などが行われている。また、重点領域に特化したファンドを設立したり、適応拡大時のルール設定などが行われている。

今後AIや再生医療に対してどのように価格を設定していくのか、QOLをどの様に経済分析に組み入れるのか、更なる検討が必要な状況にある。

### 考察

神経免疫分野は分子標的薬を代表として治療効果のある高額医療が次々に開発されている。確かに有効性は高いが、患者個々についてみると、従来の薬剤で同等の効果を得られている場合もある。今後の医療に求められるのは、どの患者にどの治療をどのような優先順位で選択するかという英知である。神経分野における適正使用ガイドの制定が必要となる。また、バイオシミラーやフォーミュラリの使用を含め、国民皆保険において、持続性と同時に何が平等なのか、理念的にも検討していくことが必要なのではないか。またどのようにアルゴリズムを作成しようとも、必ずグレーゾーンを生じる。処方する医師が様々な資源が有限であるという前提で選択を考える素地をもつような教育も必要である。

### 結論

今後ますます高額医療が治療の主流となることが予測され、医療経済分野の問題は山積している。医療者も、国民も医療に対するコスト意識を醸成し、少なくとも我々医療者は、治療アルゴリズムやガイドライン作成においても費用対効果を考慮する必要がある。まずできることから無駄をなくし、真に必要な治療が患者に届くように努力するべきである。

### 健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

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
鈴木 理人, 野村 恭一	【神経疾患と神経障害性疼痛】末梢神経障害による神経障害性疼痛 病態と治療 急性/慢性炎症性脱髄性多発性神経根障害		Clinical Neuroscience	中外医学社	東京	2019	1356-1358
王子 聡, 野村 恭一	【血液浄化療法 2019】アフエレス 神経疾患におけるアフエレス 薬物療法とのすみわけ		腎と透析	東京医学社	東京	2019	469-474
成川 真也, 野村 恭一	【「しびれ」の原因とメカニズムを学ぶ】足の「しびれ」の鑑別診断		日本医事新報	日本医事新報社	東京	2019	32-37
野村 恭一	【「しびれ」の原因とメカニズムを学ぶ】問診講座 ここがポイント		日本医事新報	日本医事新報社	東京	2019	20-25

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
Niino M, Fukazawa T, Kira JI, 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 RH, Matsui M.	Cognition with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis in a Japanese cohort	Clin Exp Neuroimmunology	10	41-48	2019
Nishida Y, Takahashi YK, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T.	Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis.	Eur J Neurol.	27	100-104	2020
Izumi Kawachi	Neuropathological features of “non-motor” symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica	Clinical and experimental neuroimmunology	10	161-168	2019
勇垂衣子, 河内泉	肥厚性硬膜炎の歴史と概念 新たな診断基準	脳神経内科	91	340-351	2019
Shimizu F, Takeshita Y, Sano Y, Hamamoto Y, Shiraishi H, Sato T, Yoshimura S, Maeda T, Fujikawa S, Nishihara H, Kitanosono H, Tsujino A, Motomura M, Kanda T.	GRP78 antibodies damage the blood-brain barrier and relate to cerebellar degeneration in Lambert-Eaton myasthenic syndrome.	Brain	142	2253-2264	2019
Shimizu F, Takeshita Y, Hamamoto Y, Nishihara H, Sano Y, Honda M, Sato R, Maeda T, Takahashi T, Fujikawa S, Kanda T.	GRP 78 antibodies are associated with clinical phenotype in neuromyelitis optica	Ann Clin Transl Neurol	6	2079-2087	2019

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, <u>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	90	444-450	2019
Shoko Fukumoto, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Akio Hiwatashi, Koji Shinoda, Ryo Yamasaki, Akira Tsujino, <u>Jun-ichi Kira</u>	<i>HLA-DRB1</i> alleles differentially influence brain and lesion volumes in Japanese patients with multiple sclerosis.	Journal of the Neurological Sciences	In press		2020
Yuri Nakamura, Zhewen Liu, Shoko Fukumoto, Koji Shinoda, Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Shotaro Hayashida, Noriko Isobe, Akio Hiwatashi, Ryo Yamasaki, <u>Jun-ichi Kira</u>	Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder	European Journal of Neurology	27	92	2020
Ayako Sakoda, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Katsuhisa Masaki, Ryo Yamasaki, <u>Jun-ichi Kira</u>	Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people.	Multiple Sclerosis and Related Disorders	38	101872	2019
Guzailiayi Maimaitijiang, Mitsuru Watanabe, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Yuri Nakamura, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Yasunobu Yoshikai, <u>Jun-ichi Kira</u>	Long-term use of interferon- $\beta$ in multiple sclerosis increases V $\delta$ 1- V $\delta$ 2- V $\gamma$ 9- $\gamma$ $\delta$ T cells that are associated with a better outcome	Journal of Neuroinflammation	16	179	2019
Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Zuzanna Michalak, Noriko Isobe, Christian Barro, Takuya Matsushita, Fumie Hayashi, Ryo Yamasaki, Jens Kuhle, <u>Jun-ichi Kira</u>	Serum GFAP and neurofilament light as biomarkers of disease activity and disability in NMOSD	Neurology	93	e1299	2019

Yamagishi Y, Samukawa M, Kuwahara M, Takada K, Saigoh K, Mitsui Y, Oka N, Hashiguchi A, Takashima H, <u>Kusunoki S.</u>	Charcot-Marie-Tooth disease with a mutation in FBLN5 accompanying with the small vasculitis and widespread onion-bulb formations.	J Neurol Sci	410	116623 [Online ahead of print]	2020
Matsui T, Hamada Y, Kuwahara M, Morise J, Oka S, Kaida K, <u>Kusunoki S.</u>	Association of variability in antibody binding affinity with a clinical course of anti-MAG neuropathy.	J Neuroimmunol	339	577127	2020
Yamana M, Kuwahara M, Fukumoto Y, Yoshikawa K, Takada K, <u>Kusunoki S.</u>	Guillain-Barré syndrome and related diseases after influenza virus infection.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	6	e575	2019
Suichi T, Misawa S, Sato Y, Beppu M, Sakaida E, Sekiguchi Y, Shibuya K, Watanabe K, Amino H, <u>Kuwabara S.</u>	Proposal of new clinical diagnostic criteria for POEMS syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90	133-137	2019
Kurokawa M, Torio M, Ohkubo K, Tocan V, Ohyama N, Toda N, Ishii K, Nishiyama K, Mushimoto Y, Sakamoto R, Nakaza M, Horie R, Kubota T, Takahashi MP, <u>Sakai Y*</u> , Nomura M, Ohga S.	The expanding phenotype of hypokalemic periodic paralysis in a Japanese family with p.Val876Glu mutation in <i>CACNA1S</i> .	Mol Genet Genomic Med	In press		2020
Kinoshita K, Ishizaki Y, Yamamoto H, Sonoda M, Yonemoto K, Kira R, Sanefuji M, Ueda A, Matsui H, Ando Y, <u>Sakai Y*</u> , Ohga S.	<i>De novo</i> p.G696S mutation in <i>COL4A1</i> causes intracranial calcification and late-onset cerebral hemorrhage: A case report and review of the literature.	Eur J Med Genet	In press		2019
Nanishi E, Hoshina T, Sanefuji M, Kadoya R, Kitazawa K, Arahata Y, Sato T, Hirayama Y, Hirai K, Yanai M, Nikaido K, Maeda A, Torisu H, Okada K, <u>Sakai Y, Ohga S</u>	A nationwide survey of pediatric-onset Japanese encephalitis in Japan	Clin Infect Dis	68	2099-2104	2019

Okuzono S, Fukai R, Noda M, Miyake N, Leea S, Kaku N, Sakata A, Sanefuji M, Akamine S, Kanno S, Ishizaki Y, Torisu H, Kira R, Matsumoto N, <u>Sakai Y*</u> , Ohga S.	An acute encephalopathy with reduced diffusion in BRAF-associated cardio-facio-cutaneous syndrome.	Brain Dev	41	378-381	2019
Yonemoto K, Ichimiya Y, Sanefuji M, Kaku N, Sakata A, Baba R, Yamashita F, Akamine S, Torio M, Ishizaki Y, Maehara Y, <u>Sakai Y*</u> , Ohga S.	Early intervention with adrenocorticotropin for acute encephalopathy-associated epileptic spasms: Report of two cases.	Clin EEG Neurosci	50	51-55	2019
<u>Sonoo M</u>	Far-field potentials in the compound muscle action potential.	Muscle Nerve	61	271-9	2020
Ikeda S, Koike H, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, <u>Sobue G.</u>	Clinicopathological characteristics of subtypes of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	90(9)	988-996	2019
<u>Masayuki Tahara</u> , Tomoko Oeda, Kazumasa Okada, Takao Kiriyaama, Kazuhide Ochi, Professor Hirofumi Maruyama, Hikoaki Fukaura, Professor Kyoichi Nomura, Professor Yuko Shimizu, Masahiro Mori, Professor Ichiro Nakashima, Tatsuro Misu, Atsushi Umemura, Kenji Yamamoto, Hideyuki Sawada.	Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	The Lancet Neurology	19	298-306	2020
<u>田原将行</u>	進行性多巣性白質脳症のマネージメント	BIO Clinica	34 (5)	80-85	2019
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y. Clin Exp Neuroimmunol	Disease-modifying drugs for multiple sclerosis in Japan: A focus on the 2017 Japanese guidelines and the 2018 supplement.	Clin Exp Neuroimmunol	10 (suppl.1)	49-53	2019
<u>Niino M</u> , Miyazaki Y. Clin Exp Neuroimmunol	Cognitive impairment as one of the important non-motor symptoms in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders.	Clin Exp Neuroimmunol	10	152-160	2019
Fujimori J, <u>Fujihara K</u> , Ogawa R, Baba T, Wattjes M, Nakashima I	Patterns of regional brain volume loss in multiple sclerosis: a cluster analysis.	J Neurol	267	395-405	2020

<u>Fujihara K</u>	MOG-antibody-associated disease is different from MS and NMOSD and should be classified as a distinct disease entity - Commentary.	Mult Scler		13524585 19895236	2019
<u>Fujihara K</u>	Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening	Curr Opin Neurol	32	385-394	2019

令和2年 3月 30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

次の職員の令和元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について  
は以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

令和2年3月26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

次の職員の令和元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) 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: )

令和2年 3月13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 郎

次の職員の令和元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管理状況については以下のとおりです。

- 研究事業名 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) 大学院医歯薬学研究部・教授  
(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<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。

令和 2年 3月 12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職名 学長

氏名 牛木 辰男

次の職員の令和元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 准教授  
(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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	新潟大学	<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<sup>○</sup>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。

令和 2年 4月 23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

次の職員の令和元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 国立大学法人九州大学  
 所属研究機関長 職名 総長  
 氏名 久保 千香



次の職員の令和元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。

令和2年 3 月 17 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

次の職員の令和元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) 医学部脳神経内科・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審査委員会	<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。

令和2年3月2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

次の職員の令和元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  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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 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。

令和 2 年 3 月 4 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 徳久 剛史

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

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

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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 ・ 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) ・該当する口を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。

2020年3月9日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京工科大学

所属研究機関長 職名 学長代行

氏名 大山 恭

次の職員の令和元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について  
は以下のとおりです。

- 研究事業名 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) 医療保健学部・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 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。  
・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 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗

次の職員の令和元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) ・該当する口を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。

2020年3月13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

次の職員の令和元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。

令和 2 年 3 月 12 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  
氏名 門松 健治

次の職員の令和元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。

2020年 3月 24日

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

印



次の職員の令和元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) ・該当する口<sup>○</sup>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。

2020年 3月 16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長

氏名 齋藤

次の職員の令和元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) 学術研究部医学系・教授  
(氏名・フリガナ) 中辻裕司・ナカツジユウジ

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。

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

次の職員の令和元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) 中原 仁・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。

令和2年4月10日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 琉球大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 西田 睦

次の職員の令和元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) 大学院医学研究科 教授  
(氏名・フリガナ) 中村 幸志 (ナカムラ コウジ)
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 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。

令和 2 年 3 月 11 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

印

次の職員の令和元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について  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

2020年 3月 6日

国立保健医療科学院長 殿

機関名：北海道医療セン

所属研究機関長 職 名：院長

氏 名： 菊地 誠志

次の職員の令和元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・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： )

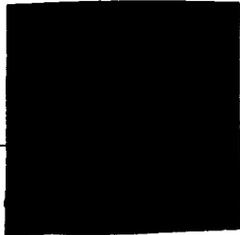
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。  
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

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



次の職員の令和元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  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 総合医療センター・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。

令和2年3月10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

次の職員の令和元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  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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。

2020年 3月 13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 独立行政法人国立病  
長崎川棚医療センター  
所属研究機関長 職名 院長  
氏名 藤岡 浩

次の職員の令和元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  
ては以下のとおりです。

1. 研究事業名 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 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  
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。

2020年 4月 13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

次の職員の令和元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  
では以下のとおりです。

1. 研究事業名 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: 助言および指導)

(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。

令和2年3月30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 池上 国広

次の職員の令和元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については以下のとおりです。

1. 研究事業名 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) 工学研究科・工学部 教授

(氏名・フリガナ) <sup>モトムラ</sup>本村 <sup>マサカツ</sup>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。

2020年 3月 6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

次の職員の令和元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。

令和2年 3月 31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

次の職員の令和元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衝突回避については以下のとおりです。

- 研究事業名 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 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。

令和 2年 4月 1日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 金沢大学  
所属研究機関長 職名 学長  
氏名 山崎 光悦

次の職員の令和元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) 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。

令和 2 年 3 月 24 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 佐野 輝

次の職員の令和元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等に関する法律に基づいては以下のとおりです。

- 研究事業名 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。