

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基づく診断基準・重症度分類・

ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 桑原 聡

令和4(2022)年3月

目 次

I. 総括研究報告

- 神経免疫疾患の診断・重症度分類・ガイドラインの妥当性検証・改定と全国調査による患者 QOL の改善の検証..... 1
千葉大学・大学院医学研究院 桑原 聡

II. 分担研究報告

1. アイザックス症候群・スティッフパーソン症候群疫学調査..... 11
徳島大学・院医歯薬学研究部 和泉 唯信、他
2. 疾患活動性の高い重症筋無力症患者の胸腺ではプラズマブラストが増加している 13
徳島大学・院医歯薬学研究部 和泉 唯信、他
3. 日本人多発性硬化症患者における高次脳機能（BICAMS）と MRI パラメータとの関連..... 15
九州大学・大学院医学研究院神経内科学 磯部 紀子、他
4. 第 5 回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討..... 19
九州大学・大学院医学研究院神経内科学 磯部 紀子、他
5. 重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体抗体価減少率と予後の関係 ... 23
千葉大学附属病院 鶴沢顕之
6. 神経免疫分野の医療経済分析 2021 25
国際医療福祉大学・医学部医学教育統括センター 荻野 美恵子
7. 炎症性グリア病である多発性硬化症と視神経脊髄炎における自己免疫炎症と病変部位の解析..... 27
新潟大学・大学院医歯学総合研究科 河内 泉

8. 「免疫介在性肥厚性硬膜炎」と「自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定に向けた現状と今後の課題…………… 31
新潟大学・大学院医歯学総合研究科 河内 泉
9. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析…………… 36
山口大学・大学院医学系研究科 神田 隆
10. 本邦における対麻痺型ギラン・バレー症候群の臨床的および血清学的特徴の解析…………… 38
近畿大学・医学部 楠 進
11. 病態から見た CIDP の病型分類に関する検討 …………… 40
名古屋大学・大学院医学系研究科 小池 春樹
12. 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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 …………… 44
慶應義塾大学・医学部 佐藤 泰憲
13. 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者 42 例の再発に関する検討…………… 45
東京女子医科大学・脳神経内科 清水 優子
14. 二次性進行型多発性硬化症におけるシボニモドの治療経験と早期リンパ球サブセットの解析…………… 47
東京女子医科大学・脳神経内科 清水 優子
15. CIDP 診断における EAN/PNS 新ガイドラインの電気生理学的診断基準の有用性の検討…………… 49
帝京大学・医学部神経内科学講座 園生 雅弘
16. 視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性についての検討 (Post-RIN-1/2 試験) …………… 51
国立病院機構 宇多野病院・臨床研究部 田原 将行
17. 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証…………… 53
東北医科薬科大学・医学部 中島 一郎

18. 多発性硬化症における疾患修飾薬への反応性と血清 Sema4A との相関についての検討.....55
富山大学・学術研究部医学系 中辻 裕司
19. 多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル投与での活動指標の検討.....58
金沢医科大学・脳神経内科 中西 恵美
20. 多発性硬化症診療ガイドラインの作出と髄鞘イメージングによる個別化医療の検討61
慶應義塾大学・医学部 中原 仁
21. ①日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関,
②多発性硬化症と視神経脊髄炎スペクトラム障害の鑑別を補助する深層学習モデルの研究.....62
国立病院機構北海道医療センター・臨床研究部 新野 正明
22. MOG 抗体関連疾患における髄液中 MOG 抗体測定の意味65
一般財団法人脳神経疾患研究所・多発性硬化症・視神経脊髄炎センター
藤原 一男
23. クロウ・深瀬症候群、CIDP の全国レジストリ拡充、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、診療ガイドラインの作成68
千葉大学・医学部附属病院 三澤 園子
24. 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71
国際医療福祉大学・医学部 村井 弘之
25. アミノ酸固定化カラムと神経筋接合部に対する病原性自己抗体.....73
長崎総合科学大学・工学研究科 本村 政勝
26. 多発性硬化症、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、中枢末梢連合脱髄症、自己免疫性脳炎 の治療反応性・予後規定因子の解析.....76
国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・神経研究所 山村 隆

27. 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している	78
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分野 横田 隆徳	

28. 腫瘍合併の有無によるランバート・イートン筋無力症候群の臨床像	80
金沢大学・保健管理センター 吉川 弘明	

29. 全国疫学調査 2018 に基づく重症筋無力症の臨床病型分類	83
金沢大学・保健管理センター 吉川 弘明	

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

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
総括研究報告書

神経免疫疾患の診断・重症度分類・ガイドラインの妥当性検証・改定と全国調査による患者 QOL の改善の検証

研究代表者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授

研究要旨

担当する7つの神経免疫疾患（1：重症筋無力症（MG）、2：多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）、3：慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）、4：クロウ・深瀬症候群、5：アトピー性脊髄炎、6：アイザックス症候群、7：ビッカースタッフ脳幹脳炎）について診断基準・重症度分類、全国調査（診療実態調査）、診療ガイドラインの整備を行った。7疾患における診断基準、重症度分類については達成した。MGについては全国調査の解析を終了し、現行診療ガイドラインの改訂を行った。MSの全国調査の解析を終了し、ガイドラインの改訂を進めている。CIDP/MMNについて現行ガイドラインの妥当性検証・改訂を進めており、全国調査も行った。また難病プラットフォームを利用した長期縦断的疾患レジストリの構築を進めており、難病プラットフォームへの申請を行い、CIDP/MMNの入力システム構築を終了した。さらに新規難病指定の可能性のある疾患としてランバート-イートン症候群、自己免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の疾患概要、診断基準、重症度分類を策定し申請を行った。令和3年1月13-14日に、本政策研究班と神経免疫性疾患に関するAMED実用化研究班9班との合同班会議を開催し情報交換・共有を行った。

A. 研究目的

本研究では本難治性疾患克服研究事業において長年研究が継続された神経免疫疾患のうち、指定難病（括弧内は告示番号、患者数）である7疾患を対象として政策研究を行う：

1)重症筋無力症（MG）（11、約29000人）、2)多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）（13、約19000人）、3)慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多巣性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）（14、約4300人）、4)クロウ・深瀬症候群（16、約390人）、5)アトピー性脊髄炎（116、約50人）、6)アイザックス症候群（119、約100人）、7)、ビッカースタッフ脳幹脳炎（128、約70人）。これらの疾患の病態解明、治療の進歩、行政・社会的支援の整備により予後は改善しているものの、未だ難治例は多く、また寛解の維持に高額医療（生物学的製剤、免疫グロブリン療法）が必要であり医療経済を効率化する問題点も残されている。本研究では各疾患において診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を行うのみならず、全国調査による疫学・病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化の評価・検証、難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの構築、関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会）・患者会との連携、関連す

るAMED研究班との合同班会議を行うことにより、厚生労働省の政策が、患者の予後や経済的負担を含めたQOLにどのような変化をもたらしているかをオールジャパン体制で多方面から明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

各疾患において、全国調査（アイザックス症候群、CIDP、MOG抗体関連疾患）、診療ガイドラインの作成（MG、MS、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症）、レジストリ構築（MG、MS、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群）、診断基準と重症度分類策定（LEMS、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症、アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群）、追加指定難病申請（LEMS、免疫介在性脳症、特発性肥厚性硬膜炎）を行った。

（倫理面への配慮）

全国調査に関しては連結可能匿名化データを用いて行った。

C. 研究結果

MG等（幹事：吉川弘明、担当者：鵜沢顕之、園生雅弘、村井弘之、本村政勝、横田隆徳）：MGとランバート・イートン筋無力症（LEMS）の

全国疫学調査の結果は本グループによりR元年に行われており、その解析を終了し研究成果を公表予定である。診療ガイドラインの改訂作業を行い、R4年5月に発刊予定となった。ランバート・イートン症候群（LEMS）の疾患概要・診断基準・重症度を確立し、R2年度に追加指定難病として申請した。難病プラットホームなどを利用した疾患レジストリの立ち上げについて検討を進めている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国疫学調査2018のデータを用いてMGの自己抗体別の臨床情報が解析され、MG患者では自己抗体別に、治療方針選択や予後判定をするのが望ましいことが報告された（吉川）。また本邦のLEMSの腫瘍合併の有無による臨床像の解析が行われ、腫瘍合併例は男性に多く、非腫瘍合併例は女性に多かったが、腫瘍の有無で臨床症状、検査結果に差は認めないことが報告された（吉川）。国内多施設でのエクリズマブ使用症例の病態生理研究の結果、AChR抗体高値例、Kv1.4抗体陽性例ではエクリズマブが著効する可能性が報告された（村井）。アミノ酸固定化カラムの免疫グロブリン吸着率を比較解析し、トリプトファン固定化カラムが他のアミノ酸より免疫グロブリンの吸着が良いことが報告された（本村）。治療後早期のAChR抗体減少率がステロイド反応性や予後予測などのマーカーとなりうることが報告された（鶴沢）。疾患活動性の高いMGの胸腺ではプラズマブラストが増加しており重症度と相関しており、病態に関与している可能性が報告された（和泉）。

MS等（幹事：中島一郎、担当者：荻野美恵子、河内泉、神田隆、吉良潤一、楠進、佐藤泰憲、清水優子、田原将行、中辻裕司、中原仁、新野正明、藤原一男、松井真、山村隆、横田隆徳）：MS、NMOの全国調査はR元年に行われており、R2年に解析を行った。R4年度には生物統計担当者（佐藤泰憲）とともにその設計・調査項目・方法の有用性を検証して結果を公表する。また、R4年度には2010治療ガイドラインの改訂の準備を進めている。MSやNMOでは既存のバイオマーカーが重症度判定や予後の推定、治療反応性の予測などに有用であるが、全国調査により有用性が明らかになったものについては保険収載すべき検査項目として提言する（松井、中辻、中島ら）。R4年度には難病プラットホームを利用した疾患レジストリの立ち上げを進めている（中島）。抗MOG抗体関連疾患については、今後新規難病申請を目指して、全国疫学調査の施行、診断基準・重症度分類を行った（中島）。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。NMOの全国レジストリ構築の準備状況が報告され、運用の開始を予定していることが報告された（中島）。MOG抗体関連疾患（MOGAD）の全国疫学調査の一次調査報告がなされ、有病率は10万人あたり1.34人、罹患率は10万人あたり0.39人と報告された（中島）。また2017年のMS、NMOの全国調査データを解析し、日本人MSの重症度に寄与する因子として、高齢

発症、OCB陽性、喫煙あり、発症2年以内の再発が同定されたことが報告された（磯部）。NMOに対するリツキシマブの多施設共同試験（RIN-1/RIN-2 試験）終了後に新規治療薬へ移行した症例の治療経過が報告され、移行後も明らかな再発がなく有効性が維持されていることが報告された（田原）。MOGADにおいて、血清抗体価が陰性でも髄液のみで検出されることがあり、臨床的にMOGADが疑わしい場合は髄液中の抗体価測定も必要であることが報告された（藤原）。MSの認知機能障害にSDMTでの評価が有用で、HRQOLや抑うつと相関があることが報告された（新野）。NMOの病変の分布の特徴として、延髄最後野病変、第4脳室近傍病変以外にも脳幹・小脳病変をきたすことがあることが報告された（河内）。MSではグラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブはSema4A高値MSでも有効であることが報告された（中辻）。MSの高次脳機能障害は9-HTやMRIでの視床容積などと相関していることが報告された（磯部）。シボニモド投与により髄鞘再生が惹起されることが報告された（中原）。NMOSDの末梢血中のcell-free DNAがIFN-1 pathwayを介して病態に関与している可能性があることが報告された（中辻）。PD-1+CD8+T細胞の表現型がMS治療効果を反映していることが報告された（千原）。SP MS患者の腸管内で増加している菌種XがTh17細胞の誘導を介して病勢を悪化させている可能性が報告された（山村）。CD20抗体でB細胞が減少すると血液脳関門の破綻が抑制されるという新規メカニズムが報告された（神田）。NMO、MSの炎症病勢マーカーであるLOTUSを高感度の測定系の樹立が報告された（竹内）。NMOとMSの中枢神経のグリア形態や炎症細胞浸潤の極性は異なっていることが報告された（河内）。MS合併妊娠症例の薬剤使用状況や再発などの臨床経過に関して報告された（清水）。MS治療薬ごとの脳萎縮への抑制効果が検討され、high-efficacy治療が脳萎縮抑制効果が高いことが報告された（横田）。MSとNMOの鑑別を補助する深層学習モデルの構築が報告された（新野）。日本人MSにおける障害進行について解析され、海外と比べ進行型の割合が低いことが報告された（斎田）。シボニモド投与例とフィンゴリモド投与例でのリンパ球サブセットにはNK細胞などの割合に違いがあり、その相違が進行抑制を含む治療効果発現機序に影響を与えている可能性が報告された（清水）。フマル酸ジメチル導入後CD4+CD29+T細胞の低下とCD3-CD16+CD56+NK細胞の増加がみられ、バイオマーカーとして有用な可能性が報告された（中西）。NMOのサトラリズマブ使用症例の臨床経過、免疫動態の変化（IgG低下、補体低下、NK細胞上昇、Th2細胞の減少など）が報告された（海田）。ヘテロ核酸がMSの新規分子標的治療となりうる可能性があることが報告された（横田）。MSに用いられる疾患修飾薬の費用対効果分析の現状と課題について報告された（荻野）。

CIDP/MMN（幹事：三澤園子、担当者：神田隆、

吉良潤一、楠進、小池春樹、佐藤泰憲、園生雅弘、横田隆徳）：R3年度にCIDPの全国調査を行った。8月から一次調査を開始し、3月までに二次調査を修了した。また関連学会（日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経治療学会）と連携して診療ガイドラインの改訂を進めている。難病プラットフォームを利用した疾患レジストリを構築して症例の収集と実態把握の横断研究を計画しており、R4年度にはレジストリを用いた疾患自然歴、治療法の変化、長期予後についての縦断研究を進める予定としている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。CIDP/MMNガイドライン作成を進めていることと、本邦における新規治療開発の促進と臨床研究の活性化を促す礎になるCIDP/MMN症例レジストリシステムの症例登録が開始されたことが報告された（三澤）。CIDP全国調査一次調査の結果として、CIDPの有病率が10万人あたり3.3人、MMNが10万人あたり0.4人で、CIDPの罹患率は10万人あたり0.36人、MMNが10万人あたり0.05人であることが報告された（三澤）。IgG4サブクラス自己抗体陽性の難治性CIDPに対するリツキサン治療の有効性が報告された（飯島）。CIDP診断におけるEAN/PNS新ガイドラインの電気生理学的診断基準が以前のものと比較して感度は劣るものの特異度が高くなっており、SEPを応用することで前基準と同様の高い感度が得られることが報告された（園生）。MAG抗体が認識するエピトープには多様性があることが報告された（千葉）。CIDP患者の血清中に抗PDC-E2抗体が検出され感覚優位ニューロパチーのバイオマーカーとなりうる可能性があることが報告された（飯島）。CIDPの病理学的検討では、古典的なマクロファージによる脱髄はtypical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensoryいずれの病型でも認められると報告された（小池）。LGI4抗体陽性CIDP臨床像、病態機序が解析され、IVIgが有効であること、亜急性発症であることなどが報告された（吉良）。IgG4抗NF155抗体、抗CNTN1抗体のELISAキットの開発がなされ、CBA法との一致率も良好で臨床応用できる可能性が報告された（吉良）。

クロウ・深瀬症候群等（幹事：三澤園子、担当者：佐藤泰憲）：本グループでは令和2年度に立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、今後このレジストリを難病プラットフォームに移行して臨床的分析に有用なデータ収集を行う予定である。この結果に基づき診断基準と重症度分類の妥当性を検証する。診療ガイドライン作成を進めている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。R3年に治療薬としてサリドマイドが、体外診断薬としてVEGFのELISAキットが承認された。現在、Cochrane database systematic reviewの更新準備及びクロウ・深瀬症候群ガイドライン作成が進められていることが報告された（三澤）。

ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症等

（幹事：河内泉、担当者：神田隆、楠進）：本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の研究を行う。自己免疫性脳炎・脳症については診断基準と重症度分類の妥当性検証を実施し、R2年度に新規難病申請を行った。R4年度中に抗NMDA受容体抗体陽性自己免疫性脳炎に焦点を当てた診断基準と重症度分類の策定、全国疫学調査によるエビデンス創出及び診療ガイドライン策定を行う予定である。特発性肥厚性硬膜炎についても診断基準と重症度分類の妥当性検証を実施し、R2年度に新規難病申請を行った。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。免疫介在性肥厚性硬膜炎と自己免疫性脳炎・脳症の診断基準と重症度分類、診療ガイドライン策定に向けた現状と今後の課題が報告された（河内）。GFAPアストロサイトパチーの病理組織学的検討では、血管周囲を主体にT>B細胞の浸潤、マクロファージの活性化がみられ、CD8陽性T細胞の浸潤は明らかではなかったことが報告された（木村）。免疫介在性非行性硬膜炎の臨床的特徴が解析され、ACR/EULAR分類基準の問題点が報告された（河内）。抗NMDAR脳炎患者へのアンケート調査で再発時には限定した症状で発症することや、就業や就学に影響があることがあることが報告された（中嶋）。

アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群（幹事：和泉唯信、担当者：佐藤泰憲）：

R3年度にアイザックス症候群の全国調査を行って有病率を明らかにし、診断基準・重症度分類の検証を行う準備を進めている。スティッフパーソン症候群は指定難病に未指定であるため申請を検討する。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国調査に基づく、アイザックス症候群・スティッフパーソン症候群の疫学調査の結果が報告され、今後さらなる解析で患者数や臨床像を明らかにし、診断と治療アルゴリズムの確立を目指すことが報告された（和泉）。アイザックス症候群の診断基準と重症度案が提示され、全国調査を実施する予定が示された（和泉）。スティッフパーソン症候群の二次調査により抗GAD抗体陽性例は古典型が多いこと、抗GlyR抗体陽性ではPERMが多いことなどの臨床像が明らかにされた（和泉）。

D. 考察

本研究には疫学・生物統計学、医療経済担当が参加し、厚生労働省の政策が予後や医療経済を含めたQOLにもたらした変化を多面的に明らかにできる。また、全国調査の内容は、難病全般に应用可能なアウトカムメジャーとして、広く利用される可能性がある。

E. 結論

・対象とする神経免疫疾患の診療実態、問題点を解決することにより診療ガイドラインが作成・改定される。

・高額医療（MG、MS/NMO、CIDP/MMN に対する生物学的製剤・免疫グロブリン療法）の適応が明確化し、医療経済の改善につながる。

・患者 QOL の向上が達成される。

・AMED 実用化研究班との連携により病態解明・治療法確立が達成され、疾患の克服につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表.

1. Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(4):348
2. Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, Uzawa A, Asseuer S, Cooper G, Jarius S, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Nomura K, Meinl E, Kuempfel T, Paul F, Kuwabara S. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021;92(4):377–383.
3. Asseuer S, Masuda H, Mori M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Cooper G, Chien C, Duchow A, Schließeit J, Liu J, Sugimoto K, Uzawa A, Ohtani R, Paul F, Brandt A U, Kuwabara S, Zimmermann H G. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2021;7(2):20552173211006862.
4. Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki Y I, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S. Dispersion of mean consecutive differences in single-fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis. *Muscle Nerve.* 2021;63(6):885-889.
5. Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S. Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021 Sep;92(9):963-968.
6. Uzawa A, Akamine H, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Sawai S, Kawasaki K, Asano H, Ohyama S, Matsushita K, Mori M, Kuwabara S. High levels of serum interleukin-6 are associated with disease activity in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2021 Sep 15;358:577634.
7. Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, Kuwabara S. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis. *J Neurol.* 2021 Oct;268(10):3781-3788.
8. Yamamoto Y, Matsui N, Uzawa A, Ozawa Y, Kanai T, Oda F, Kondo H, Ohigashi I, Takizawa H, Kondo K, Sugano M, Kitaichi T, Hata H, Kaji R, Kuwabara S, Yamamura T, Izumi Y. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021 Sep 24;8(6):e1087. Print 2021 Nov.
9. 松井尚子、田中恵子、和泉唯信. ステイプ・パーソン症候群. 中枢神経の自己免疫性疾患ハンドブック. *Brain and Nerve* 73(5): 640-646, 2021
10. Yohei Yamamoto et al. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6): e1087; 2021
11. Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Murakami N, Matsui N, Izumi Y. Reversible mixed perfusion on ¹²³I-IMP SPECT in anti-AMPA receptor encephalitis: A case report. *J Neurol Sci* 421:117306 2021
12. Shimizu F, Ogawa R, Mizukami Y, Watanabe K, Hara K, Kadono C, Takahashi T, Misu T, Takeshita Y, Sano Y, Fujisawa M, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T. GRP78 Antibodies Are Associated With Blood-Brain Barrier Breakdown in Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021 Nov 1;9(1):e1038.
13. Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an ultrastructural study. *Allergol Int*, in press.
14. Koike H, Katsuno M. Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2021;12(3):165-170
15. Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M.

- ANCA-associated vasculitic neuropathies: a review. *Neurol Ther* 2022 Mar;11(1):21-38
16. Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci* 2021; 42: 4489-4501.
 17. Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci* 2021; 9: 203-210.
 18. Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther* 2021; 10: 523-537.
 19. Koike H, Katsuno M. Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases. *Cells* 2021; 10: 844.
 20. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases. *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. Aug 24; 8: e1069. 2021
 21. Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. *Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation*. 8: e1045.2021
 22. 清水優子. 脱髄性疾患の妊娠・授乳中の治療指針. *日本臨床*.79, 1623-1630. 2021
 23. 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題—多発性硬化症の妊娠、出産に関わる諸問題と対処法—. 79,473-479. 2022
 24. Takahashi K, Oishi C, Hamada Y, Nishiyama K, Sonoo M. The influence of right-left error in the placement of the Cc electrode in tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs). *Clinical Neurophysiology Practice* 2021 6:215-218
 25. Kurokawa K, Sonoo M, Yamamoto T et al Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following Ciguatera poisoning. *Muscle Nerve*2022;65(4)E16-18
 26. Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. Mar 7; 60: 103730. 2022
 27. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.
 28. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol* 2021
 29. Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56:103222, 2021.
 30. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Brain and Behavior*. 11(5), e02084, 2021
 31. Nukui T, Matsui A, Niimi H, Sugimoto T, Hayashi T, Dougu N, Konishi H, Yamamoto M, Anada R, Matsuda N, Kitajima I, Nakatsuji Y. Increased cerebrospinal fluid adenosine 5'-triphosphate in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *BMC Neurol* 2021;21(1)255
 32. Ogisu K, Niino M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Optimal indicator for histogram analysis of fractional anisotropy for normal-appearing white matter in multiple sclerosis. *Neurol Asia*, 2021; 26: 785-793.
 33. Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, Ura S, Takahashi E, Minami N, Akimoto S, Amino I, Naganuma R, Kikuchi S. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2021;357:577624.
 34. Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 2021;57: 103427.
 35. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments. *Sci Rep*2021 11:22357
 36. Koide K, Sugiyama A, Yokota H, Mukai H, ang J, Nakamura K, Misawa S, Ito S Kuwabara S. Nerve Hypertrophy and Altered Diffusion in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein

Neuropathy Detected by Brachial Plexus
Magnetic Resonance Neurography Eur Neurol
28:1-9, 2021

37. Sugiyama A, Yokota H, Misawa S, Mukai H, Sekiguchi Y, Koide K, Suichi T, Matsushima J, Kishimoto T, Tanei Z I, Saito Y, Ito S, Kuwabara S. Cerebral large artery stenosis and occlusion in POEMS syndrome BMC Neurol 21:239,2021
38. Tsuneyama A, Shibuya K, Misawa S, Suzuki Y, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Mario J.Prado, Kuwabara S.Fatigue and activity-dependent conduction block in neuromuscular disorders. Clinical Neurophysiology 7:71-77, 2022
39. Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, Motomura M. Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors. Intern Med 2022;61(7)1063-65

2. 学会発表

1. 桑原 聡, CIDP2021 : 改訂国際ガイドラインと治療の動向 第39回 日本神経治療学会学術大会, 2021.10.28, 三重
2. 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信. スティッフパーソン症候群の全国調査. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021年10月22日. WEB開催
3. 福元尚子、渡邊充、新野正明、磯部紀子、松下拓也、眞崎勝久、迫田礼子、林史恵、吉良潤一. 日本人多発性硬化症患者における 高次脳機能(BICAMS)とMRIパラメータとの関連. 第32回 日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月. 石川県.
4. Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月. 京都府.
5. Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with

multiple sclerosis. 37th ECTRIMS. Oct 2021. Vienna, Austria.

6. 渡邊 充、磯部 紀子、新野 正明、中島 一郎、松下 拓也、酒井 康成、中原 仁、河内 泉、越智 博文、中辻 裕司、中村 好一、中村 幸志、坂田 清美、松井 真、桑原 聡、吉良 潤一. 第5回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021/10/21、オンライン開催.
7. 鶴沢顕之, 血清可溶性ウロキナーゼ受容体濃度は重症筋無力症の重症度スケールと相関する, 第62回日本神経学会学術大会,2021年5月19-22日, 京都
8. 鶴沢 顕之, 重症筋無力症におけるアフェレンシス療法, 第 42 回日本アフェレンシス学会学術大会, 2021.10.16, 東京
9. 鶴沢 顕之, MG における分子標的薬の使い方, 第 33 回 日本神経免疫学会学術大会, 2021.10.21, 福岡
10. 鶴沢 顕之, 重症筋無力症に対する分子標的薬治療, 第 39 回 日本神経治療学会学術大会, 2021.10.30, 三重
11. 荻野美恵子 内保連負荷度ランクと内科系技術の適正評価に関する提言 一般社団法人内科系学会社会保険連合編 一般社団法人内科系学会社会保険連合 1-137 2020 東京
12. 河内泉. 神経免疫性疾患の基礎と臨床～視神経脊髄炎・多発性硬化症を中心に～. 第 5 回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(金沢)(オンライン). 2022 年 2 月.
13. Kawachi I. History of B-cell therapy and treatment optimization in Japan. The 13th Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) Virtual Congress 2021. (オンライン). 2021 年 11 月
14. 河内泉. 多発性硬化症の今～脳神経診療の腕のみせどころ～. 第 9 回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (長崎)(オンライン). 2021 年 11 月.
15. Kawachi I. Neurodegeneration in gray matter of MS and NMOSD. Hot Topic 8: Neurodegeneration in demyelinating CNS disease. The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(Viena)(オンライン). 2021 年 10 月
16. 河内泉. 視神経脊髄炎の新たな治療戦略と就労両立支援 . 第 39 回日本神

- 経治療学会学術集会 (三重)(オンライン). 2021 年 10 月.
17. 佐治越爾, 中島章博, 柳川香織, 清水宏, 岡本浩一郎, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. 視神経脊髄炎関連疾患における脳幹・小脳病変の臨床的特徴. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 18. 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. Tumefactive demyelinating lesion の臨床免疫病理学的検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 19. Saji E, Kawachi I. Chronic inflammation and disease progression in multiple sclerosis based on a neuropathological view. 第 33 回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021 年 10 月.
 20. Kawachi I. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Neurological Disorders ~What we have learned from NMOSD and MG~. The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 2021 NAGOYA (Nagoya)(オンライン). 2021 年 9 月.
 21. Kawachi I. Autoimmune neurologic disorders ~What we have learned from MS and NMO~. AOCN-NPSICON 2021 (5th Annual National Conference of Neuropathology Society of India (NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society of Neuropathology (AOCN) Congress) (India)(オンライン). 2021 年 9 月.
 22. 河内泉. 多発性硬化症の炎症性グリア変性と神経変性~進行型の病態 update. シンポジウム 多発性硬化症: 再発によらない進行への理解を深める. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 23. 河内泉. 視神経脊髄炎の治療~update 2021. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 24. Saji E, Nakajima A, Wakasugi T, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Autoimmune disease comorbidities in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 25. Wakasugi T, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Cognitive function and thalamus atrophy in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 26. Nakajima A, Saji E, Wakasugi T, Yanagimura F, Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Characterization of spinal hypertrophic pachymeningitis based on immunopathological analysis. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 27. Yanagawa K, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F, Wakasugi T, Umeda M, Umeda Y, Fujita N, Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I. Management of disease activity and obstetric outcome of pregnancy in a Japanese cohort of MS and NMO. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
 28. 河内泉. 神経病理から見た多発性硬化症の炎症と変性. 第 62 回日本神経病理学会 (東京)(オンライン). 2021 年 5 月.
 29. 河内泉. 中枢神経系自己免疫・炎症疾患 (多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 肥厚性硬膜炎, 自己免疫性介在性脳炎・脳症, 神経サルコイドーシス, 神経ベーチェット病). 第 62 回日本神経病理学会. 第 16 回神経病理コアカリキュラム教育セミナー (東京)(オンライン) 2021 年 5 月.
 30. Shimizu F, Ogawa R, Takahashi T, Takeshita Y, Misu T, Sano Y, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T. Blood-brain barrier-breakdown in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021 年 5 月 19 日
 31. 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀 (Web 開催). 2021 年 10 月 21 日.
 32. 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会. 和歌山 (Web 開催). 2021 年 9 月 10 日.

33. Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 2022 TNS-PNS Winter Symposium. 2022 年 2 月 20 日. Taipei, Taiwan.
34. Koike H. Pathology of nodal complex in CIDP. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2021 年 5 月 21-22, 28-29 日. オンライン開催
35. 小池春樹. Case/ATTR アミロイドーシス: 手足のしびれ、下痢/便秘、手根管症候群. 第 24 回病院総合診療医学会 学術総会. 2022 年 2 月 26 日. オンライン開催.
36. 小池春樹. 末梢神経疾患の診断と治療 update. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 19-22 日. 京都.
37. 小池春樹. Reassemble polyneuropathy according to the ultrastructural characteristics. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 19-22 日. 京都
38. Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al. Melanoma cell adhesion molecule-expressing memory helper T cells in CNS-demyelinating diseases. 71th American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019, Philadelphia
39. 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、山本真守、宮本勝一、新野正明、清水優子、熊ノ郷淳、折笠秀樹、杉本知之、中辻裕司. 多発性硬化症治療における免疫セマホリン Sema4A と DMD 反応性の相関の検討 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
40. Yamamoto T, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Nukui T, Kohda T, Kinoshita M, Miyamoto K, Hayashi T, Konishi H, Dougu N, Haryuni RD, Nakatsuji Y. Cerebrospinal fluid dsDNA as a biomarker in NMOSD 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
41. Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Tanaka R, Hirosawa H, Matsuda N, Anada R, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain as a biomarker for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都
42. 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司. 多発性硬化症治療における DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検証. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会、2021.10.21-22. 佐賀(Web).
43. Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Eri E, Miyazaki Y, Mifune N. Factors affecting cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. 29th Annual Meeting of the European Charcot Foundation, Web, November 14-18, 2021.
44. 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 浦 茂久, 高橋恵里, 南 尚哉, 秋本幸子, 網野 格, 長沼亮滋, 菊地誠志. 多発性硬化症患者における血中ビタミンD濃度の季節変動. 第 62 回日本神経学会総会, 京都, 2021 年 5 月 22 日.
45. 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南 尚哉, 菊地誠志. AI を用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究. 第 62 回日本神経学会学術大会, 京都, 2021 年 5 月 19 日.
46. Miyazaki Y. The pathogenic activities of B cells in the central nervous system of MS. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会, Web, 2021 年 10 月 21 日
47. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 62nd Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, (Kyoto, Japan), May 2021 (hybrid).
48. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 37th Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 2021 (Virtual)
49. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Neuroimmunology, October 2021 (Virtual)
50. Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Ryo Otani, Marie Morooka, Satoshi Kuwabara. Indication of autologous

- stem cell transplantation for POEMS syndrome. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
51. 青墳佑弥, 三澤園子, 澁谷和幹, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する維持療法: 有害事象からの検討. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
 52. 澁谷 和幹, 常山 篤子, 三澤 園子, 鈴木陽一, 水地 智基, 小島 雄太, 狩野 裕樹, 大谷 亮, 青墳 佑弥, 諸岡 茉里恵, Prado Mario, 桑原 聡. 慢性炎症性脱髄性ニューロパチーにおける感覚神経障害の臨床病型による差異. 第 32 回 日本末梢神経学会学術大会. 2021.9.10. 和歌山
 53. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 2021.10.21-22. 福岡
 54. 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 常山篤子, 鈴木陽一, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡. 抗 myelin-associated glycoprotein 抗体関連ニューロパチー: Rituximab 治療反応性因子の検討. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重
 55. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP に対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討: 電気生理学的視点から. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 56. 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 池田忍, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 三澤園子, 桑原聡. 免疫介在性脱髄性ニューロパチーの神経伝導検査・超音波による病態解析. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 57. 諸岡茉里恵, 水地智基, 関口縁, 大谷亮, 青墳佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 澁谷和幹, 三澤園子, 桑原聡. ギラン・バレー症候群における神経伝導の長期的推移. 第 51 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.
 58. 三澤 園子. ギラン・バレー症候群・慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都
 59. 三澤 園子. 【Whole body の観点からみた神経筋疾患の病態】治療への反応から考える POEMS 症候群の病態. 第 32 回 日本末梢神経学会学術大会. 2021.9.10. 和歌山
 60. 三澤 園子. POEMS 症候群. 第 39 回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重
 61. Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ACTRIMS Forum 2022. 18 September. 2022. Virtual
 62. Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ISNI 2021. 18 September. 2021. Virtual
 63. Daiki Takewaki, Wataru Suda, Wakiro Sato, Hiroaki Masuoka, Lena Takayasu, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Identification of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 8th CONGRESS IHMC. 28 June. 2021. Virtual
 64. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Identification of Gut Bacterial Species Associated with Progression of Multiple Sclerosis. 第 49 回日本臨床免疫学会総会. 2021 年 10 月 28 日. 東京
 65. 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Elucidation of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 第 33 回日本神経免疫学会総会. 2021 年 10 月 21 日. 福岡.
 66. 竹脇大貴, 山村隆. The Role of Gut Microbiome in the Progressive Stage of Multiple Sclerosis. 第 33 回日本神経免疫学会総会. 2021 年 10 月 21 日. 福岡.
 67. 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川 裕, 東 昭孝, 松井 真: ランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査(2018). 第 62 回日本神経学会

- 68. 学術集会 2021.5.19-22. 京都 (Web 開催)
- 69. 吉川弘明：重症筋無力症の疫学-2018 年の全国疫学調査より. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 2021.10.21-22.佐賀 (Web 開催)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特願 2019-155910

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法、並びに診断用バイオマーカー

出願人：国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター，順天堂大学，理化学研究所

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）アイザックス症候群・スティッフパーソン症候群疫学調査

研究分担者	和泉 唯信	徳島大学病院 脳神経内科
共同研究者	松井 尚子	徳島大学病院 脳神経内科
	田中 恵子	新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野
	山本 遥平	高松赤十字病院 脳神経内科
	中村 幸志	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学
	栗山 長門	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部門
	中村 好一	自治医科大学公衆衛生学
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

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。2018 年に行った一次調査の結果から、国内の患者数は 250 名と推定された。二次調査では、SPS 49 例の調査票を回収し、臨床像の解析を行った。アイザックス症候群も SPS と同様に全身の筋硬直を生じる自己免疫疾患である。2021 年に一次調査と二次調査を終了し、今後、患者数の推定と臨床像の解析を行う予定である。両疾患とも診断ならびに治療アルゴリズムの確立を目指したい。

A. 研究目的

アイザックス症候群（Isaacs syndrome）とスティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）は、ともに全身の筋硬直や筋痙攣を生じる自己免疫疾患である。今回、本研究班で診断基準を策定し、全国疫学調査を実施したのでその経過について報告する。

B. 研究方法

1. アイザックス症候群

アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用い、2021 年に全国調査を行った。

2. SPS

SPS の診断基準については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 の診断基準と重症度分類を参照した。2017-2018 年に一次調査票を、2018-2019 年に二次調査を行い、患者数推定、抗体別からみた臨床像の解析を行った。

（倫理面への配慮）本研究は徳島大学病院医学

系研究倫理審査委員会の承認を得て施行した（3267-1）。

C. 研究結果

1. アイザックス症候群

一次調査は 6234 名の脳神経内科専門医宛に発送し、1276 名から返信を得た（回答率 20.5%）。症例経験のある 53 名に対して二次調査を行い、現在調査票を回収中である。

2. SPS

2-1. 患者数の算定一次調査対象施設として、SPS 患者を診る機会があると考えられる「内科」、「脳神経内科」、「小児科」、「精神科」、「脳神経外科」のいずれかを標榜する全医療機関のうち、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」（厚生労働省難治性疾患克服研究事業：難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班）に基づき、層化無作為抽出（層は 8 つ）により抽出した。調査対象数は 4429 施設、回収率は 48.7%（2156 施設）であった。その結果、患者数は 250 名と推定された。平均発症年齢 48.6 歳、女性 73.5%であった。

2-1. 二次調査は49例回収した。自己抗体別にみた内訳は、抗GAD65抗体陽性（高力価）群19例、抗GAD抗体陽性（低力価）群10例、抗GAD65抗体陰性14例、抗GlyR抗体陽性群5例であった。抗GAD65抗体陽性（高力価）群は女性に多く（ $P=0.026$ ）なおかつ1型糖尿病の割合が多かった（ $P=0.029$ ）。抗GlyR抗体陽性群ではprogressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus（PERM）が多かった（ $P=0.031$ ）。また治療前後のmRSで改善のあった症例（予後良好群）と治療後のmRS3以上あるいは治療前後でmRSの改善がなかった（悪化も含む）症例（予後不良群）に分け、単変量解析を行ったところ、1型糖尿病では予後不良群が多い傾向にあった。

D. 考察

抗GAD65抗体陽性例では古典型と限局型が多いこと、抗GlyR抗体陽性例ではPERMが多いことは既報告と類似していた。

血清の抗GAD65抗体が高力価であることはSPSの特徴的な所見であるが、抗GAD65抗体が低力価である場合、非特異的な病態を反映することが知られている。今回の調査では抗GAD65抗体陽性の低力価群と高力価群間の臨床像に明らかな差異を認めなかった。しかしながら、抗GAD65抗体陽性の低力価群のうち2例では血清中よりも髄液中で抗GAD65抗体が高力価であった。Dalmauらは血清の抗GAD抗体価が高く古典型ではない場合には髄液中の抗体産生を確認することを推奨している¹⁾。血清抗GAD65抗体が低力価であってもSPSらしい症状がある場合、髄液中でも積極的に確認を行うことが望ましい。

また、今回1型糖尿病と予後との関連が示唆されたが、血清抗GAD抗体価の意義も含め、さらに症例の蓄積と積極的な抗体検索を行っていく必要がある。

E. 結論

SPSの患者数は250名と推定された。また、二次調査により、SPSの臨床像が明らかにされつつある。また、アイザックス症候群の全国調査も進行中である。両疾患とも患者数並びにその臨床像を明らかにし、診断および治療アルゴリズムの確立を目指す。

文献

- 1) Graus F, et al. GAD antibodies in neurological disorders – insights and challenges. Nat Rev Neurol 2020;16:353-65.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信. ステイッフ・パーソン症候群. 中枢神経の自己免疫性疾患ハンドブック. Brain and Nerve 73(5): 640-646, 2021

2. 学会発表

- 1) 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信. ステイッフ・パーソン症候群の全国調査. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021年10月22日. WEB開催

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）疾患活動性の高い重症筋無力症患者の胸腺ではプラズマブラストが増加している

研究分担者	和泉 唯信	徳島大学病院 脳神経内科
共同研究者	山本 遥平	徳島大学病院・高松赤十字病院 脳神経内科
	松井 尚子	徳島大学病院 脳神経内科
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
	桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学
	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

研究要旨

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, MG）は抗ACh-R抗体などの自己抗体により神経筋接合部のACh-Rが障害されることで複視や眼瞼下垂などの眼症状、全身の易疲労性や球症状などの全身症状を呈する疾患である。抗ACh-R抗体の産生には胸腺が関わっており、以前から胸腺摘出術がMG症状を安定化させることが知られているが、非胸腺腫MGの免疫プロファイルと臨床像との関連については十分に検証されていない。MG患者の疾患活動性と胸腺摘出術の意義を評価するため、MG患者の末梢血と胸腺中の濾胞性ヘルパーT細胞とプラズマブラストを解析した。その結果、濾胞性ヘルパーT細胞とプラズマブラストの活性化はMG患者胸腺内のB細胞形成や臨床像に影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

重症筋無力症（Myasthenia Gravis, MG）は、複視や眼瞼下垂などの眼球症状、全身の易疲労性や球症状などの全身症状を呈する自己免疫疾患である。MGの治療法は確立されつつあるが、胸腺摘出術は侵襲が大きい治療法であり、全例に適応することは困難である。手術適応を血清学的に判断できるようにすることはMGの治療法確立において有用である。手術適応の有無を評価するためにMG患者の末梢血と胸腺中のプラズマブラストと濾胞性ヘルパーT細胞（Tfh細胞）を解析する。

B. 研究方法

健常者(n=16)とMG患者(n=21)の末梢血、胸腺摘出術を受けたMG患者(n=25)の胸腺と心臓血管外科(n=25)、呼吸器外科(n=12)の手術の際に胸腺摘出を受けた非MG症例の胸腺を対象とした。Ficollを用いて末梢血と胸腺から末梢単核球(PBMC)と胸腺細胞(Thymocyte)を単離し、ナイーブB細胞: CD3(-)CD19(+), CD27(-)、メモリーB細胞: CD3(-)CD19(+), CD27(+), プラズマブラスト: CD3(-)CD19(+), CD27(+), CD180(-), CD38^{high} (プラズマブラストについてはBAFF-RとCXCR5のMFIも評価)、PD-1陽性Tfh: CD3(+), CD4(+), CXCR5(+), PD-1(+), ICOS陽性Tfh: CD3(+), CD4(+), CXCR5(+), ICOS(+), Thymic

B細胞: CD19(+), B220^{high}をフローサイトメトリーで解析しコントロール群とMG群間での比較検討を行った。臨床像については、年齢、性別、罹病期間、抗ACh-R抗体価、MG-ADL、治療内容について検討した。

（倫理面への配慮）

徳島大学病院と千葉大学病院の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

- 1) 健常成人とMG患者の末梢血B細胞分画とTfh細胞を比較検討したところ、MG患者の末梢血ではコントロール群と比べてナイーブB細胞、メモリーB細胞、プラズマブラストが増加していた。
- 2) MG患者の胸腺では非MGの小児・成人と比べてプラズマブラストが増加しており、プラズマブラスト中のCXCR5の発現も有意に上昇していた。Thymic B細胞はMGで増加していなかった。プラズマブラストの割合とMG-ADLに正の相関を認めた。
- 3) 胸腺摘出術前のステロイド治療MG群とステロイド未治療MG群におけるB細胞分画とTfhの比較検討では、ステロイド治療MG群ではステロイド未治療MG群と比べてTfh細胞が有意に減少していたが、プラズマブラストの割合に差を認めなかった。

D. 考察

MG患者では末梢血と胸腺共にプラズマブラストが増加しており、胸腺中のプラズマブラストの増加は病勢に関与している可能性がある。一方で胸腺由来のB細胞は増加しておらず、末梢からB細胞が胸腺に移入している可能性が高い。

E. 結論

MG 患者ではステロイド投与後も、胸腺摘出術がプラズマブラストの減少を通じて症状の安定に寄与する可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yohei Yamamoto et al. Intrathymic Plasmablasts Are Affected in Patients With Myasthenia Gravis With Active Disease. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 8(6): e1087; 2021

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）日本人多発性硬化症患者における高次脳機能（BICAMS）と MRI パラメータとの関連

研究分担者	磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	福元尚子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	渡邊充	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	新野正明	北海道医療センター臨床研究部
	松下拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	眞崎勝久	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	迫田礼子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
		福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
	林史恵	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学
		福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
		国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター

研究要旨

本研究の目的は、日本人多発性硬化症（MS）患者における高次脳機能と MRI パラメータとの関連を明らかにすることである。再発寛解型 MS 患者 56 名を対象として Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test 2 (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) から成る BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) による高次脳機能評価と同時に、上肢機能をみる 9-Hole Peg Test (9-HPT) と下肢機能をみる Timed 25-Foot Walk (T25FW) を評価した。頭部 MRI を用いて標準化全脳容積、白質容積、灰白質容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積、視床容積、FLAIR 病巣容積、T1 病巣容積を計測し、加えて、手動で corpus callosum index (CCI) と third ventricle width (TVW) も計測した。これら MRI パラメータと高次脳機能との関連を評価した。単変量解析では、BICAMS 各試験と総スコアは、9-HPT と負の相関を認めた。SDMT、BVMTR と総スコアは、全脳容積と視床容積とは正の、EDSS とは負の相関を認めた。BVMTR は、深部灰白質容積と CCI とは正の、FLAIR/T1 病巣容積と TVW とは負の相関を認めた。多変量解析では、BICAMS 各試験と総スコアは、いずれも 9-HPT と負の相関を示した。BVMTR と総スコアは、視床容積と正の相関を示した。BVMTR は、全脳容積、深部灰白質容積と CCI と正の相関を示した。

以上より、軽症 MS 患者において、9-HPT は高次脳機能と良い関連を示し、MRI パラメータの中で視床容積と CCI は高次脳機能障害の良い指標となることがわかった。

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）患者において高次脳機能障害は 40-70%で認める¹⁾。とりわけ処理速度や視覚情報の処理において影響を受けやすい²⁾。MS に対する高次脳機能の評価には様々なバッテリーが考案されている³⁾。多くのバッテリーは煩雑で時間を要し、日常診療

で利用することは難しい³⁾。ただ、その中でも、Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS) は 15 分程度で実施でき、特別な検査機器を必要としない簡便な検査である³⁾。

そこで、我々は日本人 MS 患者において BICAMS を用いて評価した高次脳機能と MRI パ

ラメータとの関連を明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

MS 患者 56 名、(女性 82%、発症年齢 29 歳(中央値)、罹病期間 10 年、疾患修飾薬使用 91%、総合障害度 1.5、教育年数 14 年)を登録し、視覚的処理速度及びワーキングメモリーをみる Symbol Digit Modalities Test (SDMT)、聴覚及び言語記憶をみる California Verbal Learning Test-second edition (CVLT2) と視覚的及び空間的エピソード記憶をみる Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の 3 テストで構成されている BICAMS (Brief International Cognitive Assessment for MS) で高次脳機能を評価した⁴⁾⁵⁾。同時に上肢機能をみる 9-Hole Peg Test (9-HPT) と下肢機能をみる Timed 25-Foot Walk (T25FW) を計測した。検査前後 2 週間以内に 3 テスラ MRI にて撮像した頭部 MRI を icometrix 社の icobrain MS software を用いて標準化全脳容積、白質容積、灰白質容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積、視床容積、FLAIR 病巣容積、T1 病巣容積を計測した。加えて、MS 患者において、脳梁容積に加え、病巣容積、白質容積、全脳容積と関連していることが報告されている corpus callosum index (CCI)⁶⁻⁹⁾と、視床容積との関連が報告されている third ventricle width (TVW)¹⁰⁾¹¹⁾も手動で計測した。CCI は、T1 画像の矢状断で脳梁の前後径が最大となるスライスにおいて、脳梁の最大前後径を繋ぐ線分を引いた⁶⁾。同線分上の脳梁前部と後部、さらに線分の中点を通る垂線上の脳梁中部の 3 か所の脳梁幅の合計と上記線分の長さの比を CCI とした⁶⁾。TVW は、FLAIR の軸位断において、第三脳室が最もよくみえるスライス面で、大脳縦列に平行に引いた第三脳室前後を結ぶ線の中点に垂直に引いた線上の第三脳室の幅として測定した¹⁰⁾。

これら MRI パラメータと高次脳機能との関連を評価した。

(倫理面への配慮)

臨床、倫理の両側面について、九州大学で倫理委員会の倫理審査にかけ、承認された。

C. 研究結果

SDMT、CVLT2、BVMTR は白質容積(それぞれ $r = 0.288, p = 0.032$; $r = 0.300, p = 0.025$; $r = 0.446, p = 0.001$)と正の相関がみられ、SDMT と BVMTR は視床容積(それぞれ $r = 0.343, p = 0.012$; $r = 0.586, p < 0.001$)と正の相関がみられた。BVMTR は FLAIR 病巣容積($r = -0.405, p = 0.003$)、T1 病巣容積($r = -0.272, p = 0.049$)と TVW ($r = -0.279, p = 0.037$)と負の相関を、全脳容積($r = 0.432, p = 0.001$)と CCI ($r = 0.427, p = 0.001$)と正の相関を認めた。そして、SDMT、CVLT2 と BVMTR は 9-HPT (それぞれ $r = -0.503, p < 0.001$; $r = -0.397, p = 0.003$; $r = -0.385, p = 0.003$)と EDSS スコア(それぞれ $r = -0.278, p = 0.040$; $r = -0.283, p = 0.036$; $r = -0.292, p = 0.031$)と負の相関がみられた。一方、T25FW との関連はいずれの BICAMS 項目も認めなかった。性別、罹病期間、教育年数、頭部 MRI 撮像時年齢、EDSS スコアにて補正した線形回帰分析によると、BVMTR は全脳容積(推定値 = 0.047、95%信頼区間 0.012 – 0.081、 $p = 0.001$)、深部灰白質容積(推定値 = 0.238 [0.079 – 0.398]、 $p = 0.004$)、視床容積(推定値 = 2.022 [1.083 – 2.961]、 $p < 0.001$)、CCI (推定値 = 30.197 [9.739 – 50.655]、 $p = 0.005$)と正の相関を認めた。9-HPT は SDMT (推定値 = -0.197 [-2.922 – -1.019]、 $p < 0.001$)、CVLT2 (推定値 = -1.687 [-2.701 – -0.674]、 $p = 0.002$)、BVMTR (推定値 = -0.606 [-1.072 – -0.140]、 $p = 0.012$)と負の相関があった。

D. 考察

9-HPTを含む尺度であるMSFCスコアの悪化は、脳容積の減少やT2病変の容積量増加と関連があり¹²⁾⁻¹⁵⁾、9-HPTスコアやその変化率はSDMTと相関する¹⁶⁾¹⁷⁾。本研究でも、9-HPTはBICAMS全てのテストと関連しており、9-HPTも合わせて評価していくことが高次脳機能の評価にも繋がると言える。

脳梁やCCIは、SDMTやBVMTRといった高次脳機能等との関連が報告されているが⁸⁾⁹⁾、本研究では、CCIはBVMTRのみと関連していた。日

本人MS患者においては、CCIがBVMTRの指標になると考えられた。

日本人は欧米人MS患者と比べて深部灰白質、とりわけ視床が萎縮しやすい¹⁸⁾。視床容積は、MSの発症早期から萎縮し、障害進行や高次脳機能障害とも相関しており、SNP (rs2030324, *BDNF*) など、遺伝学的な背景の影響も受ける¹⁹⁾⁻²²⁾。そして、視床容積の指標となる第三脳室幅とBVMTRが相関することが分かっている¹⁰⁾¹¹⁾。本研究においても視床容積とBVMTRは相関がみられ、既報告と矛盾しない結果であった²³⁾。そして、日本人は欧米人MS患者と比べて小脳、頭頂病変が少ないという特徴がある²⁴⁾。SDMTで評価するワーキングメモリーは前頭-頭頂領域が中心的役割を果たすが、その他にも小脳、中脳などの幅広い部位が関与する²⁵⁾⁻²⁷⁾。本研究では、SDMTとMRI指標の有意な相関は認めなかった。これらの結果から、視床が萎縮しやすく小脳や頭頂病変が少ない日本人MS患者においては、SDMTよりもBVMTRの方がMRI画像所見、特に視床容積との関連が出やすいことが示唆された。

E. 結論

軽症 MS 患者において、9-HPT は高次脳機能と強く関連し、MRI パラメータの中で視床容積と CCI は高次脳機能障害の良い指標であった。MS 診療において、身体機能に重きを置かれている EDSS スコアのみでなく高次脳機能障害や脳萎縮なども加え多面的に評価することが重要である。

- 1) Eshaghi A, Riyahi-Alam S, Roostaei T, et al. Validity and reliability of a Persian translation of the Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS). Clin Neuropsychol 2012;26:975-84.
- 2) Chiaravalloti ND, DeLuca J. Cognitive impairment in multiple sclerosis. Lancet Neurol 2008;7:1139-51.
- 3) Benedict RH, DeLuca J, Phillips G, et al. Validity of the Symbol Digit Modalities Test as a cognition performance outcome measure for multiple sclerosis. Mult Scler 2017;23:721-733.
- 4) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for

Multiple Sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin 2017;3:2055217317748972.

- 5) Corfield F, Langdon D. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Brief Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis (BICAMS). Neurol Ther 2018;7:287-306.
- 6) Figueira FF, Santos VS, Figueira GM, et al. Corpus callosum index: a practical method for long-term follow-up in multiple sclerosis. Arq Neuropsiquiatr 2007;65:931-5.
- 7) Yaldizli Ö, Penner IK, Frontzek K, et al. The relationship between total and regional corpus callosum atrophy, cognitive impairment and fatigue in multiple sclerosis patients. Mult Scler 2014;20:356-64.
- 8) Gonçalves LI, Dos Passos GR, Conzatti LP, et al. Correlation between the corpus callosum index and brain atrophy, lesion load, and cognitive dysfunction in multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2018;20:154-158.
- 9) Huang SY, Fan Q, Machado N, et al. Corpus callosum axon diameter relates to cognitive impairment in multiple sclerosis. Ann Clin Transl Neurol 2019;6:882-892.
- 10) Benedict RH, Weinstock-Guttman B, Fishman I, et al. Prediction of neuropsychological impairment in multiple sclerosis: comparison of conventional magnetic resonance imaging measures of atrophy and lesion burden. Arch Neurol 2004;61:226-30.
- 11) Minagar A, Barnett MH, Benedict RH, et al. The thalamus and multiple sclerosis: modern views on pathologic, imaging, and clinical aspects. Neurology 2013;80:210-9.
- 12) Vollmer T, Huynh L, Kelley C, et al. Relationship between brain volume loss and cognitive outcomes among patients with multiple sclerosis: a systematic literature review. Neurol Sci 2016;37:165-79.
- 13) Marrie RA, Fisher E, Miller DM, et al. Association of fatigue and brain atrophy in multiple sclerosis. J Neurol Sci 2005;228:161-6.
- 14) Hayton T, Furby J, Smith KJ, et al. Grey matter magnetization transfer ratio independently correlates with neurological deficit in secondary progressive multiple sclerosis. J Neurol 2009;256:427-35.
- 15) Furby J, Hayton T, Anderson V, et al. Magnetic resonance imaging measures of brain and spinal cord atrophy correlate with clinical impairment in secondary progressive multiple sclerosis. Mult Scler 2008;14:1068-75.

16) Højsgaard Chow H, Schreiber K, Magyari M, et al. Progressive multiple sclerosis, cognitive function, and quality of life. *Brain Behav* 2018;8:e00875.

17) Goldman MD, LaRocca NG, Rudick RA, et al. Evaluation of multiple sclerosis disability outcome measures using pooled clinical trial data. *Neurology* 2019;93:e1921-e1931.

18) Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, et al. A comparison of brain magnetic resonance imaging lesions in multiple sclerosis by race with reference to disability progression. *J Neuroinflammation* 2018;15:255.

19) Houtchens MK, Benedict RH, Killiany R, et al. Thalamic atrophy and cognition in multiple sclerosis. *Neurology* 2007;69:1213-23.

20) Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, et al. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:1931-9.

21) Azevedo CJ, Cen SY, Khadka S, et al. Thalamic atrophy in multiple sclerosis: A magnetic resonance imaging marker of neurodegeneration throughout disease. *Ann Neurol* 2018;83:223-234.

22) Weinstock-Guttman B, Benedict RH, Tamaño-Blanco M, et al. The rs2030324 SNP of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is associated with visual cognitive processing in multiple sclerosis. *Pathophysiology* 2011;18:43-52.

23) Artemiadis A, Anagnostouli M, Zalonis I, et al. Structural MRI correlates of cognitive function in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2018;21:1-8.

24) Nakashima I, Fujihara K, Okita N, et al. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:153-7.

25) Murty VP, Sambataro F, Radulescu E, et al. Selective updating of working memory content modulates meso-cortico-striatal activity. *Neuroimage* 2011;57:1264-72.

26) Chai WJ, Abd Hamid AI, Abdullah JM. Working Memory From the Psychological and Neurosciences Perspectives: A Review. *Front Psychol* 2018;9:401.

27) Kalron A, Allali G, Achiron A. Cerebellum and cognition in multiple sclerosis: the fall status matters. *J Neurol* 2018;265:809-816.

F. 研究発表

1. 論文発表 : なし

2. 学会発表

- 1) 福元尚子、渡邊充、新野正明、磯部紀子、松下拓也、眞崎勝久、迫田礼子、林史恵、吉良潤一. 日本人多発性硬化症患者における 高次脳機能 (BICAMS) とMRIパラメータとの関連. 第32回 日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月. 石川県.
- 2) Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月. 京都府.
- 3) Shoko Fukumoto, Mitsuru Watanabe, Masaaki Niino, Katsuhisa Masaki, Takuya Matsushita, Ayako Sakoda, Fumie Hayashi, Jun-ichi Kira, Noriko Isobe. Correlation between cognitive and brain MRI parameters in Japanese patients with multiple sclerosis. 37th ECTRIMS. Oct 2021. Vienna, Austria.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 : なし
2. 実用新案登録 : なし
3. その他 : なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）第 5 回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討

研究分担者	磯部 紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	渡邊 充	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	新野 正明	北海道医療センター臨床研究部
	中島 一郎	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	松下 拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	中原 仁	慶應義塾大学医学部神経内科
	河内 泉	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
	越智 博文	愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学
	中辻 裕司	富山大学脳神経内科
	福元 尚子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	林 史恵	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	宮崎 雄生	北海道医療センター脳神経内科
	藤盛 寿一	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	久富木原 健二	慶應義塾大学医学部神経内科
	奥野 龍禎	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
	中村 優理	福岡中央病院脳神経センター脳神経内科・国際医療福祉大学 トランスレーショナルニューロサイエンスセンター
	迫田 礼子	福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
	米元 耕輔	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	平良 遼志	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部
	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学
	田中 正美	京都民医連中央病院脳神経内科
	錫村 明生	偕行会城西病院神経内科
	清水 優子	東京女子医科大学脳神経内科
	清水 潤	東京工科大学医療保健学部理学療法学科
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科
	松尾 秀徳	独立行政法人国立病院機構長崎病院
	渡邊 修	鹿児島市立病院脳神経内科
	深澤 俊行	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院
	荻野 美恵子	国際医療福祉大学市川病院脳神経内科・神経難病センター
	郡山 達男	社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院
	斎田 孝彦	神経難病多発性硬化症治療研究所
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック
	横山 和正	順天堂大学医学部脳神経内科
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
	田原 将行	国立病院機構宇多野病院脳神経内科
	横田 隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学
	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
	鈴木 則宏	医療法人社団健育会湘南慶育病院
	楠 進	近畿大学脳神経内科
	栗山 長門	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部門・ 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学
	和泉 唯信	徳島大学病院脳神経内科
	小池 春樹	名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学

佐藤 泰憲	慶應大学衛生学公衆衛生学
三澤 園子	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
本村 政勝	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース
吉川 弘明	金沢大学保健管理センター
中西 恵美	金沢医科大学医学部神経内科学
中村 好一	自治医科大学公衆衛生学
中村 幸志	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学
坂田 清美	岩手医科大学衛生学公衆衛生学
嶋田 莉奈子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
松井 真	金沢医科大学医学部神経内科学
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学・福岡中央病院脳神経 センター脳神経内科・国際医療福祉大学トランスレーショナル ニューロサイエンスセンター

研究要旨

我が国における多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の疫学を明らかにするため、第5回全国調査を実施した。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、Baló病の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、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。一次調査におけるMS、NMOSD症例の割合は、2.7:1で、全国の推定患者数は24,800人、有病率は人口10万人あたりMSで14.2人、NMOSDで5.4人であり、前回調査時より約2.4倍に増加していた。一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、7,035例（53.8%）の回答を得た。二次調査において、NMOSDでは、MSと比べて女性の割合が高く、MSはNMOSよりも発症年齢や疾患障害度が低く、喫煙率が高かった。前回までの調査で示されていた発症年齢の若齢化は明らかではなかった。一方、今回の第5回全国調査においては、前回調査時と比べ、より多くの患者に疾患修飾薬が使用されているとともに、MS患者の疾患重症度（MSSS）が低下していることが明らかとなった。このMS患者におけるMSSSに関与する因子を調べたところ、高齢発症、オリゴクローナルIgGバンド陽性、喫煙歴あり、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であることが明らかとなった。このように今回の調査により、MSおよびNMOSD患者は増加しているものの、MSの重症度は低下しており、これには幅広く有効性の高い疾患修飾薬が使用されるようになったことが関与していると考えられた。MS患者の重症化のリスク因子も明らかとなったことで、これらのリスク因子を有するMS患者に対しては、有効性の高い疾患修飾薬の使用を積極的に検討すべきと考えられた。

A. 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、1982年、1989年、2004年と過去4回実施されたり。MSの全国疫学調査を定期的に実施しているのは、アジアでは日本のみであり、貴重な疫学的データとなっている。過去4回の全国調査は、ほぼ同じ診断基準で行われたが、その後MS診断基準の大きな変更や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）がMSと独立した疾患概念として確立されたことで、疫学的動向を把握することが難しくなっている。さらに日本人MSにおいて、遺伝的背景が欧米人と異なることが示唆されている^{2,3)}が、

疾患重症度に関連する因子が欧米人と同じであるのか、特有の重症化因子があるのかについてはこれまで検討されていない。

そこで、MSと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およびMS患者の重症化に関連する因子を明らかにすることを目的とし、本研究を実施した。

B. 研究方法

第5回全国調査委員会を組織し、2017年11月、2018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、Baló病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送付し、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。

一次調査で得られた回答を元に、MS、NMOSD、Baló病の患者数・有病率を算出した。また二次調査で得られた情報から、日本人MS、NMOSD患者の臨床的特徴を示すとともに、それが前回調査時と変化しているか検討した。また疾患重症度の指標であるMS severity score (MSSS)に関連する因子を評価した。

(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。

C. 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 9,500例、NMOSD 3,541例、Baló病 11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、1:2.3、1:4.4、1:1.2であった。一次調査より推定した、MS、NMOSD、Baló病を合わせた患者数は24,800人(95%信頼区間22,100–27,500)であり、粗有病率は人口10万人あたり19.6人(MS 14.2人、NMOSD 5.4人)であった。これは前回調査時の約2.4倍であり、引き続き増加傾向が見られた。

一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、7,035例(53.8%)の回答を得た。重複症例や評価期間対象外の症例を除き、MSは4,969例(男女比 1:2.4)、NMOSDは1,841例(男女比 1:6.5)の臨床情報が収集された。臨床像を比較すると、NMOSDでは、MS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、疾患障害度が低く、喫煙率が高かった(と

もに $p < 0.0001$)。過去2回の全国調査では、対象患者の発症年齢の若齢化が示されたが、今回の第5回調査では、その傾向は確認できず、今回調査のMS患者では、第4回調査におけるconventional MS (CMS)と比較し、発症年齢は有意に高く(中央値 31.3 vs. 27.0歳、 $p = 4.1 \times 10^{-16}$)、軽症化していた(MSSS中央値 2.10 vs. 3.90、 $p = 1.8 \times 10^{-27}$)。また前回調査時はMS患者の32%のみが治療を受けており、当時はインターフェロンβ製剤しか使用できない状況であったのに対し、今回の調査時点の2017年では6種類の疾患修飾薬(DMD)が使用可能で、全MS患者の約65%が何らかのDMDを使用しており、さらにDMD使用歴のある患者も含めると約75%を占めていた。

MS患者においてMSSSと関連する臨床因子を検討すると、男性の方が女性よりもMSSSは高値であった(2.60 vs 1.98、 $p = 4.1 \times 10^{-7}$)。また発症年齢が高いほど重症度が高いことが分かった($\rho = 0.23$ 、 $p = 8.2 \times 10^{-58}$)。オリゴクローナルIgGバンド(OCB)との関連では、陽性者の方が陰性者よりMSSSは高値であった(2.60 vs. 1.98、 $p = 8.6 \times 10^{-6}$)。喫煙歴の有無で比較すると、喫煙歴のある患者の方がいない患者より有意にMSSSが高かった(2.87 vs. 1.84、 $p = 4.8 \times 10^{-9}$)。さらに一次性進行型MSを除き、罹病期間2年以上の患者を対象として、発症最初の2年の再発の有無で比較したところ、再発があった群の方がなかった群よりMSSSは高く(2.26 vs. 1.64、 $p = 9.0 \times 10^{-7}$)、さらに再発回数が多いほどMSSSが高い傾向があった(傾向検定: $p = 1.2 \times 10^{-3}$)。

最後にこれらの因子を含めて、MSSSと関連する因子について多変量解析を行った。結果、高齢発症、OCB陽性、喫煙歴、発症2年以内の再発がMSSS高値と関連する独立因子であり、性別の関与は有意ではなかった。

D. 考察

今回の第5回調査では、前回調査時と比べ、MS患者の疾患重症度が低下していた。これは前回調査時と比べ、数多くの有効性の高いDMDが、幅広い患者に使用されるようになったためと考えられた。

また日本人MS患者の重症度に関連する因子として、高齢発症、OCB陽性、喫煙歴、発症2年以内の再発があることが判明し、これらはおおむね欧米からの既報⁴⁾と同様であった。これらのリスク因子を有する患者には、有効性の高いDMDの使用を検討すべきと考えられた。

E. 結論

MS および NMOSD の有病率は今も増加傾向であった。しかしながら、前回調査時と比較し、MS 患者の重症度は低下しており、有効性の高い治療薬の開発が寄与しているものと考えられた。また日本人 MS の重症化リスク因子として、高齢発症、OCB 陽性、喫煙歴あり、発症 2 年以内の再発が挙げられることを明らかにした。これらのリスク因子を有する患者では、より積極的に有効性の高い DMD を使用し、喫煙者には禁煙を指導することが有用と考えられた。

(引用論文)

- 1) Osoegawa M, et al. Mult Scler 2009.
- 2) Yoshimura S, et al. PLoS One 2012.
- 3) Nakamura Y, et al. J Neuroinflamm 2016.
- 4) Rotstein D and Montalban X. Nat Rev Neurol 2019.

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

1) 渡邊 充、磯部 紀子、新野 正明、中島 一郎、松下 拓也、酒井 康成、中原 仁、河内 泉、越智 博文、中辻 裕司、中村 好一、中村 幸志、坂田 清美、松井 真、桑原 聡、吉良 潤一. 第5回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021/10/21、オンライン開催.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）重症筋無力症における抗アセチルコリン受容体抗体価減少率と予後の関係

研究分担者 鶴沢顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 小島雄太、小澤由希子、安田真人、大西庸介、赤嶺博行、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

研究要旨

重症筋無力症の治療後の早期に抗アセチルコリン受容体抗体価の減少率を調べることによって、治療後の予後を予測できることを明らかにした。臨床現場で重症筋無力症の予後や治療反応性の予測が可能になれば、病初期から患者さんに適した免疫治療を選択できるようになり、このような治療法の最適化により重症筋無力症の治療による副作用の軽減や生活の質の改善が期待できる可能性がある。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は神経筋接合部のタンパクに対する自己抗体が産生されることにより神経筋伝導障害が生じ、易疲労性・筋力低下が生じる。抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体が MG 病態の中心であり、臨床的に診断、病勢評価のマーカーとして用いられているが、予後との関連は十分に検討されていない。そこで本研究では、免疫治療開始前後の抗 AChR 抗体価の減少率と免疫治療開始 1 年後の予後との関連を検討した。

B. 研究方法

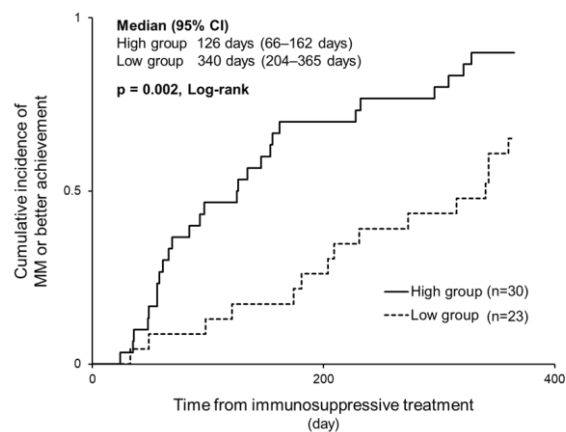
抗 AChR 抗体陽性 MG で治療前と治療開始後 100 日以内に抗 AChR 抗体価を測定した連続 53 症例（中央年齢 60 歳；男性 22 例；全身型 42 例；治療前 MG-ADL scale 中央値 8）を対象とした。治療後日数で補正した抗体価の減少率を以下の式で求めた：（治療前抗体価 - 治療後抗体価）/ 治療前抗体価 / 免疫治療開始から治療後抗体測定までの日数 × 100。治療後の抗 AChR 抗体の測定は免疫治療開始から中央値で 71 日後（範囲：14-100 日）であった。治療開始 1 年後の Minimal Manifestation (MM) or better 達成をアウトカム、抗 AChR 抗体減少率を独立変数とした ROC 解析を行い、Youden index により得たカットオフ値で AChR 抗体減少率高値群、低値群に分類した。両群における免疫治療開始 1 年後の MM or better 達成率、MG-ADL scale、ステロイド内服量を比較し、免疫治療開始 1 年以内の MM 達成率を Kaplan-Meier 法で解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は千葉大学医学部倫理委員会の承認を得て、患者からインフォームド・コンセントを取得して実施された。

C. 研究結果

ROC 曲線の AUC は 0.7、抗 AChR 抗体減少率のカットオフ値は 0.64% / day であった。抗 AChR 抗体減少率高値群は低値群と比較して 1 年後の MM or better 達成率が有意に高く（90% vs 65%, $p = 0.03$ ）、MG-ADL scale が有意に低く（中央値, 1 vs 2, $p = 0.04$ ）、ステロイド内服量も有意に低かった（中央値, 8 vs 13 mg/日, $p = 0.03$ ）。さらに 1 年以内の MM 達成率は抗 AChR 抗体減少率高値群で高く（ $p = 0.002$ ）、MM 達成までの期間の中央値も高値群で短かった（126 日 vs 340 日）。



D. 考察

血清AChR抗体価の絶対値はMGの重症度と必ずしも相関しないと言われており、その理由としてAChR抗体の抗原への親和性が症例毎に異なっている点や、MGの病変部位が神経筋接合部という微細な構造であることが想定されている。一方で、臨床では重症度とAChR抗体価が連動して動く症例の存在をしばしば経験するが、個人内での抗体価推移と重症度・予後との相関に関する報告は乏しかった。本研究では、AChR抗体価減少率（RR-AChRab）が、1年後の重症度（予後）・PSL内服量と相関することが明らかになった。つまり、AChR抗体価減少率が、ステロイド反応性を反映している可能性があり、MGの予後予測のバイオマーカーとなりうる可能性が示された。AChR抗体価減少率は、治療開始早期に臨床現場でも容易に測定・判断可能で、病初期の治療選択に役に立つ可能性が示された。

E. 結論

抗AChR抗体減少率は治療開始1年後の良好な予後と関連していた。抗AChR抗体陽性MGでは免疫治療開始後100日以内の抗体価測定により、1年後の予後やステロイド反応性が予測でき、発症早期の予後予測マーカーとして有用な可能性があることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto YI, Mizuno T, Kuwabara S. Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Sep;92(9):963-968.
- 2) Uzawa A, Akamine H, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Sawai S, Kawasaki K, Asano H, Ohyama S, Matsushita K, Mori M, Kuwabara S. High levels of serum interleukin-6 are associated with disease activity in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2021 Sep 15;358:577634.
- 3) Asseyer S, Masuda H, Mori M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Cooper G, Chien C, Duchow A, Schließert J, Liu J, Sugimoto K, Uzawa A, Ohtani R, Paul F, Brandt AU, Kuwabara S, Zimmermann HG. AQP4-IgG autoimmunity in Japan and

Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021 May 4;7(2):20552173211006862.

- 4) Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, Kuwabara S. Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis. *J Neurol*. 2021 Oct;268(10):3781-3788.
- 5) Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto YI, Mizuno T, Kuwabara S. Dispersion of mean consecutive differences in single-fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2021 Jun;63(6):885-889.
- 6) Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021 Feb 8;jnnp-2020-325503.
- 7) Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, Uzawa A, Asseyer S, Cooper G, Jarius S, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Nomura K, Meinel E, Kuempfel T, Paul F, Kuwabara S. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020 Nov 20;jnnp-2020-324422.

2. 学会発表

- 1) 鶴沢 顕之, 血清可溶性ウロキナーゼ受容体濃度は重症筋無力症の重症度スケールと相関する, 第62回日本神経学会学術大会, 2021年5月19-22日, 京都
- 2) 鶴沢 顕之, 重症筋無力症におけるアフレルシ療法, 第42回日本アフレルシ学会学術大会, 2021.10.16, 東京
- 3) 鶴沢 顕之, MGにおける分子標的薬の使い方, 第33回日本神経免疫学会学術大会, 2021.10.21, 福岡
- 4) 鶴沢 顕之, 重症筋無力症に対する分子標的薬治療, 第39回日本神経治療学会学術大会, 2021.10.30, 三重

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）神経免疫分野の医療経済分析 2021

研究分担者 荻野美恵子 国際医療福祉大学医学部脳神経内科教授
共同研究者 富永奈保美 国際医療福祉大学医学部脳神経内科講師

研究要旨

近年神経免疫分野では高額な生物製剤を中心に次々に新薬が承認され、治療の選択肢が広がってきている。ここ数年の新規医薬品につき、経済的インパクトにつき検討した。多発性硬化症では各治療薬の年間治療コストは薬剤費で 211 万円から 316 万円と 2 倍にも満たず、治療選択には有効性と副作用の発現率などを勘案することでよいと思われる。視神経脊髄炎はどの治療を選択するかで、治療コストは 2000 万円から 6000 万円と差が大きく、治療選択により費用対効果は大きく異なることになる。今後各薬剤の費用対効果に注目し、治療アルゴリズムではどのような症例に高額医薬品を用いるのかという視点で推奨を考慮する必要がある。

A. 研究目的

近年神経免疫分野では生物製剤を中心に次々に新薬が承認され、治療の選択肢が広がってきている。日本においては指定難病制度により患者の自己負担に配慮しなくても治療選択ができる状況にあるが、医療費としての視点からはモラルハザードが起きやすい。選択する治療薬により、医療経済的な影響がどのようになっているかの把握は重要であり、ガイドラインでの推奨アルゴリズムにおいても費用対効果の考え方の導入が望ましい。ここ数年の新規医薬品につき、経済的インパクトにつき検討した。

B. 研究方法

神経免疫疾患における高額薬剤につき、厚生労働省および中央社会保険医療協議会(中医協)の資料より、どのように薬価が決まったのか、現在の年間治療コストの比較、費用対効果の考え方につき検討した。また、欧米での医療費を検索し、日本の状況と比較検討した。

（倫理面への配慮）

方法として、文献検索およびインターネット上で公表されている統計データや各国の保険診療の状況を用いており、個人情報扱わない。また著作権の問題にも該当しないため、倫理委員会での検討を要する研究ではない。

C. 研究結果

1. 多発性硬化症

多発性硬化症の既存薬の年間薬剤費は注射薬ではインターフェロンβ製剤（アボネックス 211 万円、ベタフェロン 173 万円）、グラチラマー（コパ既存 205 万円）、ナタリズマブ（タイサブリ 301 万円）、経口薬ではフマル酸ジメチル（テクフィデラ 302 万円）、フィンゴリモド（イムセラ、ジレニア 300 万円）であった。一方 2020 年 9 月二次性進行型多発性硬化症（SPMS）に対して認可されたシポニモドフマル酸 Siponimod (BAF312)（メーゼント）は日本で初めて、既存治療による効果が不明確である SPMS に対して試験で有効性を示したことから、治療方法の改善に該当し、有用性加算(II) A=5% とすることが妥当と判断され、年間コストは 316 万とナタリズマブよりも高くなった。しかし、2021 年 5 月にオフアツムマブ（ケシンプタ）はナタリズマブとの優位性を認められず 301 万/年と同等となった。米国では従来薬のジェネリックも発売されているため、同じ多発性硬化症の治療でも年間コストは generic glatiramaer acetate（\$ 25420）と Alemtuzuma（\$ 114519）では 4.5 倍の差がある。日本では上記同効薬の薬価の決定方法により 2 倍にもならないため費用対効果に対する薬剤費の影響は少ないことがわかった。

2. 視神経脊髄炎

視神経脊髄炎にも複数の生物製剤が使用できるようになってきた。Eculizumab(ソリリス：抗 C5 抗体：900 mg 2 週間毎 DIV) はもともと

2010年6月「発作性夜間ヘモグロビン尿症における溶血抑制」で使用されていた。本剤の保険適用時、同効薬がないため原価計算方式で薬価が算定された。当時の外国平均価格は 599167 円であり、発売時には 300 mg 577299 円の薬価がついた。10年後のピーク時の予測販売金額は 197 億円と見込まれ、難病に適応となる 350 億には達していなかったため費用対効果検討薬剤の対象にはならなかった。その後、2017 年 12 月 25 日「全身型重症筋無力症（免疫グロブリン大量静注療法又は血液浄化療法による症状の管理が困難な場合に限り）」に適応拡大され、さらに 2019 年 11 月 22 日に「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」に適応拡大された。現在の薬価は 300 mg 604,716 円/回であり、患者当たり年間 6300 万円の治療コストとなる。2025 年にはジェネリックが発売されると予測され、価格変動がおきると思われる。

2020 年 6 月 29 日 Satralizumab（エンスプリング：抗 IL6 抗体：120 mg 4 週ごと SC）が「視神経脊髄炎スペクトラム障害（視神経脊髄炎を含む）の再発予防」として適用をとった。海外と同時の保険収載であったため原価計算方式で算定され、有用性加算 35%、市場性加算 10%がつき、120 mg/回 1,532,660 円、年間治療コストは 1998 万円となった。

2021 年 5 月 19 日 Inebilizumab（ユプリズナ：抗 CD19 抗体：300 mg 6 か月毎 DIV）が承認されたが、サトラリズマブ（エンスプリング：1 日薬価 54721 円）との類似薬算定方式が用いられ、投与頻度により有用性加算が 5%つき 1 日薬価 57457 円となった。年間治療コストは 2097 万円/年となり、エンスプリングとほぼ同額であった。

D. 考察

多発性硬化症では各治療薬の年間治療コストに大きな開きはなく、治療選択には有効性と副作用の発現率などを勘案することでよいと思われ

るが、視神経脊髄炎はどの治療を選択するかで、治療コストは大きく異なる。今後各薬剤の費用対効果に注目し、推奨を考慮する必要がある。また、希少疾患ゆえに費用対効果検討の対象薬剤にならないことが多いが、希少疾患に対する高額医薬品が多くなった場合、医療制度の持続可能性を考えると、実際の市場規模に応じて薬価の再考が必要である。

E. 結論

新規高額医薬品の導入が進んでいるが、多発性硬化症では薬価に大きな開きはなかったものの、視神経脊髄炎では 2000 万円から 6000 万円の開きがあり、治療選択により費用対効果は大きく異なることになる。治療アルゴリズムではどのような症例に高額医薬品を用いるのかという視点も必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荻野美恵子 内保連負荷度ランクと内科系技術の適正評価に関する提言 一般社団法人内科系学会社会保険連合編 一般社団法人内科系学会社会保険連合 1-137 2020 東京

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名#2）

炎症性グリア病である多発性硬化症と視神経脊髄炎における自己免疫炎症と病変部位の解析

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	佐治越爾	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	中島章博	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	柳村文寛	新潟大学脳研究所脳神経外科学・長岡中央総合病院神経内科
共同研究者	柳川香織	新潟大学脳研究所脳神経外科学
共同研究者	若杉尚宏	新潟大学脳研究所脳神経外科学・西新潟中央病院脳神経内科
共同研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経外科学

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) は中枢神経系二大自己免疫性疾患である。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 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である。一方, MS の標的自己抗原は髄鞘・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。以上から, MS と NMOSD は「炎症性グリア」と総称することができる。本研究では炎症性グリア病である MS と NMOSD の自己免疫炎症が引き起こす部位に着目し, 病理学的・放射線学的解析により, その病態機序を明らかにすることを目的とした。病理学的解析では, NMOSD 剖検脳の IL/EA 病巣には, ①血管周囲縁の活性化補体の沈着, ②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上 AQP4 分子の消失 (pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions), ③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions), ④顆粒球系細胞, MCAM 陽性リンパ球, 活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を多く認め, AQP4 水チャネルを標的とする NMOSD の中核的な炎症性グリア変性の病理所見と考えられた。一方, 放射線学的解析では, 延髄最後野病変や第四脳室に接する橋背側病変は AQP4 水分子の高発現と一致し, NMOSD 病変が多発するが, 小脳では血管周囲および軟膜下に AQP4 が豊富に発現しているにも関わらず, NMOSD の病変は乏しい。以上から, NMOSD は AQP4 水チャネルを標的とする AQP4-opathy であるが, その病変は必ずしも AQP4 分子発現の強弱に完全な形で由来するわけではなく, 何らかの未知の要素が潜在している可能性がある。

A. 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) は中枢神経系二大自己免疫性疾患である¹⁻⁴。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 (aquaporin-4; AQP4) 水分子である。一方, MS の標的自己抗原は髄鞘・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。以上から, MS と NMOSD は「炎症性グリア」と総称することができる。本研究では炎症性グリア病である MS と NMOSD⁵ の自己免疫炎症が引き起こす病変部位に着目し, その病態機序を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

放射線学的解析では, NMOSD 2015 国際診断基準に合致する AQP4 抗体陽性 NMOSD 連続 70 症

例を対象として, 脳幹・小脳症状を呈した症例の放射線学的特徴を後方視的に解析した。

病理学的解析では, 日本人 MS および NMOSD 剖検脳・脊髄・視神経に存在する炎症極性と付随する神経変性病態を病理学的に解析した。正常対照として非中枢神経疾患剖検例を用いた。AQP4, GFAP, CNPase, MOG, MBP, NF, C9neo, Iba-1, CD3, CD4, CD8, CD20, MCAM, Foxp3 をはじめとした免疫組織化学を行った。既報に基づいて, NMOSD の脊髄病変を initial lesions (IL), early active lesions (EA), late active lesions (LA), inactive lesions (IA) に分類した。

（倫理面への配慮）

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の権利擁護のため, オプトアウトにより拒否の機会を保障し, 厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

病理学的解析では, NMOSD剖検脳のIL/EA病巣には, ①血管周囲縁の活性化補体の沈着, ②脱髄・神経障害に先立つアストロサイト上AQP4分子の消失 (pattern-specific loss of AQP4 immunoreactivity, sublytic astrocyte reactions), ③アストロサイト自体の細胞消失 (lytic astrocyte reactions), ④顆粒球系細胞, MCAM陽性リンパ球, 活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤を多く認め, NMOSDの中核的な炎症性グリア変性の病理所見と考えられた. 一方, IL/EA/LA/IAともにAQP4分子の消失した sublytic/lytic astrocyte reactionsと同範囲に神経軸索は腫大し, spheroids形成が顕著に認められた. IL/EA/LA/IA病変から遠隔に向かいワーラー変性や逆行性軸索変性が連続し, 同部位にはAQP4の発現を消失しないアストロサイトが密に存在していた. 一方, MSでは①②③はなく, 活性化マクロファージ・ミクログリアの浸潤はあるものの, 顆粒球の浸潤は乏しく, 病変内の軸索障害の程度は軽かった. 以上の所見は, 「NMOSDはAQP4水チャネルを標的とするAQP4-opathyである」ことを示す大きなエビデンスである.

放射線学的解析では, 脳幹・小脳症状を呈した症例 (26例 [37%] で37発作) の発症年齢および罹病期間の中央値は45歳 (IQR 36-51), 80ヶ月 (IQR 47-174), 女性は20例 (77%) であった. 脳幹・小脳症状の有無で, 男女比, 発症年齢, 年間再発率に有意な差はなかった. 脳幹・小脳症状を呈した37発作のうち, 延髄最後野症状は25発作で, 複視・眼振は9発作, めまいやふらつきは8発作であった. その他には顔面麻痺, 耳閉感, 呼吸障害, 嚥下障害, 上肢失調などを呈していた. 発作から4週間以内にMRIを撮像した25発作の病変分布は, 延髄が21発作, 橋 11発作, 中脳 6発作, 小脳 1発作で, 11発作で複数解剖領域に病変が存在した. 延髄最後野・橋背側・中脳水道に限局しない病変は, 延髄で11発作, 橋で7発作, 中脳で5発作だった. 延髄最後野に限局しない11発作で, 嘔吐・吃逆を5発作で呈していたが, 10発作は嘔吐・吃逆以外の神経症状を呈していた. 延髄最後野病変や第四脳室に接する橋背側病変はAQP4水分子の高発現と一致し, NMOSD病変が多発する⁶. 一方, 小脳では血管周囲および軟膜下にAQP4が豊富に発現しているにも関わらず, NMOSDの病変は乏しいことが明らかになった.

D. 考察

MS と NMOSD は炎症性グリア病である. NMOSD の病変は必ずしも AQP4 分子発現の強弱に完全な形で由来するわけではなく, 何らかの未知の要素が潜在している可能性がある. AQP4 発現パターン以外に病変の分布を規定する別の因子を特定する必要がある.

E. 結論

NMOSD は AQP4 水チャネルを標的とする AQP4-opathy である. しかし AQP4 水チャネルの発現動態の他にも中枢神経に病変を引き起こす機序が隠れている可能性がある.

(参考文献)

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. Guo Y, Lennon VA, Parisi JE, et al. Spectrum of sublytic astrocytopathy in neuromyelitis optica. *Brain* 2021.
6. Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006;63:964-968.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 河内泉. H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 下畑享良編集. 脳神経内科診断ハンドブック. 2022年1月5日発行. 257-262頁. 中外医学社. 東京.
- 2) 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2022年版—私はこう治療している. 2022年1月1日発行. 975-976頁. 医学書院. 東京.
- 3) Ueki S, Hatase T, Kiyokawa m, Kawachi I, Saji E, Onodera O, Fukuchi T, Igarashi H. Visual outcome of aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis with maintenance therapy. Japanese Journal Ophthalmology. 2021;65(5):699-703. doi: 10.1007/s10384-021-00858-0.
- 4) 河内泉. 視神経脊髄炎の臨床像と自然経過. 特集: 多発性硬化症と視神経脊髄炎update. 基礎・臨床研究の最新知見. II. 脱髄性疾患の診断update. 日本臨床 2021;79(10):1521-1527.
- 5) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022 Jan;57:103427. doi: 10.1016/j.msard.2021.103427. Epub 2021 Nov 24. PMID: 34861614.
- 6) 河内泉. モノクローナル抗体の意義. A. モノクローナル抗体の基礎. Clinical Neuroscience 2021;39(12):1472-1476.
- 7) Kawachi I, Otaka H, Iwasaki K, Takeshima T, Ueda K. A Principal Component Analysis Approach to Estimate the Disability Status for Patients with Multiple Sclerosis Using Japanese Claims Data. Neurol Ther. 2022 Mar;11(1):385-396. doi: 10.1007/s40120-022-00324-0. Epub 2022 Jan 22.
- 8) 河内泉. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) Q2. B細胞をターゲットとする治療薬を選択する際の留意点はありますか. 臨床のあゆみ No.112.1. 2022年2月発行. ISSN 0913-9516. <https://medical.mt-pharma.co.jp/articles/rinsho-ayumi/member/112/qa3.shtml>.
- 9) 中島章博, 河内泉. IgG4関連疾患. 中枢神経の自己免疫性・炎症性疾患ハンドブック. Brain and Nerve 2021;73(5):584-594.

- 10) 河内泉. シンポジウム9-1. 血管炎・肥厚性硬膜炎における頭痛診療のすべて. 日本頭痛学会誌 2020;47(1):104-108.

2. 学会発表

- 1) 河内泉. 神経免疫性疾患の基礎と臨床～視神経脊髄炎・多発性硬化症を中心に～. 第5回日本免疫不全・自己炎症学会総会・学術集会(金沢)(オンライン). 2022年2月.
- 2) Kawachi I. History of B-cell therapy and treatment optimization in Japan. The 13th Pan-Asia Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) Virtual Congress 2021. (オンライン). 2021年11月.
- 3) 河内泉. 多発性硬化症の今～脳神経診療の腕のみせどころ～. 第9回日本難病医療ネットワーク学会学術集会 (長崎)(オンライン). 2021年11月.
- 4) Kawachi I. Neurodegeneration in gray matter of MS and NMOSD. Hot Topic 8: Neurodegeneration in demyelinating CNS disease. The 37th Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)(Viena)(オンライン). 2021年10月.
- 5) 河内泉. 視神経脊髄炎の新たな治療戦略と就労両立支援. 第39回日本神経治療学会学術集会 (三重)(オンライン). 2021年10月.
- 6) 佐治越爾, 中島章博, 柳川香織, 清水宏, 岡本浩一郎, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. 視神経脊髄炎関連疾患における脳幹・小脳病変の臨床的特徴. 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021年10月.
- 7) 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. Tumefactive demyelinating lesion の臨床免疫病理学的検討. 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021年10月.
- 8) Saji E, Kawachi I. Chronic inflammation and disease progression in multiple sclerosis based on a neuropathological view. 第33回日本神経免疫学会学術研究集会, (オンライン). 2021年10月.
- 9) Kawachi I. Therapeutic Inhibition of the Complement System in Neurological Disorders ~What we have learned from NMOSD and MG~. The Pan-Asian Consortium for Treatment and Research in ALS (PACTALS) 2021 NAGOYA (Nagoya)(オンライン). 2021年9月.

- 10) Kawachi I. Autoimmune neurologic disorders
～What we have learned from MS and NMO～.
AOCN-NPSICON 2021 (5th Annual National
Conference of Neuropathology Society of India
(NPSICON 2021) with Asia-Oceanian Society
of Neuropathology (AOCN) Congress)
(India)(オンライン). 2021年9月.
- 11) 河内泉. 多発性硬化症の炎症性グリア変性
と神経変性～進行型の病態update. シンポジ
ウム 多発性硬化症: 再発によらない進行
への理解を深める. 第62回日本神経学会学
術大会 (京都)(ハイブリッド). 2021年5月.
- 12) 河内泉. 視神経脊髄炎の治療～update 2021.
第62回日本神経学会学術大会(京都)(ハイブ
リッド). 2021年5月.
- 13) Saji E, Nakajima A, Wakasugi T, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Autoimmune disease comorbidities
in patients with neuromyelitis optica spectrum
disorder. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京
都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 14) Wakasugi T, Saji E, Nakajima A, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Cognitive function and thalamus
atrophy in multiple sclerosis and neuromyelitis
optica. 第 62 回日本神経学会学術大会 (京
都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 15) Nakajima A, Saji E, Wakasugi T, Yanagimura F,
Yanagawa K, Nishizawa M, Onodera O,
Kawachi I. Characterization of spinal
hypertrophic pachymeningitis based on
immunopathological analysis. 第 62 回日本神
経学会学術大会 (京都)(ハイブリッド).
2021 年 5 月.
- 16) Yanagawa K, Saji E, Nakajima A, Yanagimura
F, Wakasugi T, Umeda M, Umeda Y, Fujita N,
Nishizawa M, Onodera O, Kawachi I.
Management of disease activity and obstetric
outcome of pregnancy in a Japanese cohort of
MS and NMO. 第 62 回日本神経学会学術大
会 (京都)(ハイブリッド). 2021 年 5 月.
- 17) 河内泉. 神経病理から見た多発性硬化症の
炎症と変性. 第62回日本神経病理学会 (東
京)(オンライン). 2021年5月.
- 18) 河内泉. 中枢神経系自己免疫・炎症疾患 (多
発性硬化症, 視神経脊髄炎, 肥厚性硬膜炎,
自己免疫性介在性脳炎・脳症, 神経サルコ
イドーシス, 神経ベーチェット病). 第62回
日本神経病理学会. 第16回神経病理コアカ
リキュラム教育セミナー (東京)(オンライ
ン) 2021年5月.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名#1）

「免疫介在性肥厚性硬膜炎」と「自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断基準・重症度分類および
診療ガイドライン策定に向けた現状と今後の課題

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	松井 真	金沢医科大学医学部神経内科学
共同研究者	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
共同研究者	大石真莉子	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
共同研究者	佐治越爾	新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	中島章博	新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	飯塚高浩	北里大学医学部脳神経内科
共同研究者	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
共同研究者	下島恭弘	信州大学医学部脳神経内科・リウマチ・膠原病内科
共同研究者	山崎 亮	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	高橋幸利	独立行政法人国立病院機構 静岡・てんかん神経医療センター臨床研究部
共同研究者	野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科学
共同研究者	川合謙介	自治医科大学医学部脳神経外科学
共同研究者	小野寺理	新潟大学脳研究所脳神経外科学

研究要旨

免疫介在性肥厚性厚膜炎 (immune-mediated hypertrophic pachymeningitis ; HP) は免疫が介在する慢性炎症により脳脊髄の硬膜が肥厚する疾患である。免疫介在性HPは特発性HPと二次性HPの2つに分類され、二次性HPには抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis ; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA), IgG4関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) を基礎疾患として持つ場合がある。特に本邦で多くを占めるMPO-ANCA陽性HPは全身臓器侵襲の乏しい限局型が多いことが特徴である。

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、自己免疫学的機序が関連し出現する疾患であり、急性・亜急性に意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが出現する疾患である。AEに多くの多彩な抗神経抗体が発見され、診断に大きく寄与している。

本研究では特発性HPとAEの診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定を目的に、過去に行われた全国疫学調査を系統的に総括するとともに、さらに詳細な臨床的特徴を解析し、日本神経学会で承認されている特発性HPとAE両疾患の診断基準と重症度分類の妥当性に検証を加えた。

特発性HPに関しては、続発性の主体を占めるGPAを除外することが重要なプロセスである。GPAに関する2つの国際的分類基準 (2007年にWattsらにより発表された疫学研究のための厳密な分類基準と2017年暫定ACR/EULAR分類基準) を使用すると、2007年基準でMPO-ANCA陽性HPの86%、2017年基準でMPO-ANCA陽性HPの24%がGPAに分類される。以上から、特発性HPの診断基準の策定には、GPAをはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準の適正な運用が重要であることが明らかになった。

AEに関しては、抗NMDA受容体抗体陽性AEでは成熟奇形腫等を併発することが多いのに対し、抗VGKC複合体抗体 (抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein抗体を含む) 陽性AEでは胸腺腫、小細胞がんや前立腺がん等を併発することが多く、自己抗体の種類によりAEの併発症が異なる。一般に、成熟奇形腫は「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象外である (2021年現在) ことから、抗NMDA受容体抗体陽性AEは、併発症の有無に関わらず、「難病の患者に対する医療等に関する法律」 (平成26年法律第50号) で規定されている指定難病の条件に合う可能性がある。

HPとAEでは自己抗体の種類に即した詳細な臨床病態機序及び診断基準の策定と創薬が必要である。

近年、両疾患の病態解明が劇的に進行しているため、病態に則した適切な診断と治療を行うことが求められている。自己抗体の種類別に細分化した臨床的・クエスチョン、およびエビデンスの裏付けを念にした診療ガイドラインの策定を推進すべきである。

A. 研究目的

免疫介在性肥厚性厚膜炎 (immune-mediated hypertrophic pachymeningitis; HP) は免疫が介在した慢性炎症により脳脊髄の硬膜が肥厚する疾患である。免疫介在性 HP は特発性 HP と二次性 HP の2つに分類され、二次性 HP には抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA), IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder; IgG4RD) を基礎疾患として持つ場合がある¹⁻³。特に本邦で多くを占める MPO-ANCA 陽性 HP は全身臓器侵襲の乏しい限局型が多いことが特徴である。

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、自己免疫学的機序が関連し出現する疾患であり、急性・亜急性に意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが出現する疾患である。AE の研究の進展は著しく⁴、多くの多彩な抗神経抗体が発見され、診断に大きく寄与している。

本研究では日本神経学会が承認している特発性 HP と AE の診断基準・重症度分類の妥当性検証および診療ガイドライン策定を目的に、過去に行われた全国疫学調査を系統的に総括するとともに、さらに詳細な臨床的特徴を解析した。

B. 研究方法

免疫介在性 HP と AE の診断基準と重症度分類の妥当性検証を行うために、第一に、過去に行われた全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を系統的に総括する。第二に、診断基準の妥当性及び診療ガイドライン作成を検討するために臨床免疫病理学的解析を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は新潟大学医学部倫理委員会の審査・承認を得ている。研究の対象となる個人の権利擁護のため、オプトアウトにより拒否の機会を保障し、厳重な個人情報管理を行っている。

C. 研究結果

「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成 26 年法律第 50 号) で規定されている指定難病は、1) 発病の機構が明らかでない、2) 他の施策体系が樹立されていない、3) 治療方法が確立していない、4) 長期の療養を必要とする、5)

患者数が本邦において一定の人数に達しない、6) 客観的な診断基準 (又はそれに準じるもの) が確立している、7) 診断基準は関係学会においてすでに承認されていることが必要である。

【特発性 HP】

特発性 HP では、診断基準と重症度分類が作成され、日本神経学会において承認されている (2018 年 4 月 25 日)(表 1)。2005 年 1 月 1 日から 2009 年 12 月 31 日の 5 年間に医療機関を受診した患者を対象に行われた 2010 年度本邦「肥厚性硬膜炎全国調査」²から、本邦における肥厚性硬膜炎の有病率は 0.949/10 万人、平均発症年齢は 58.3±15.8 歳、特発性 HP 44.0%, ANCA 関連血管炎に関連した HP 34.0%, IgG4RD 関連 HP 8.8%, その他の疾患に関連した HP 13.2%であった。以上から、特発性 HP の全国患者数は約 500 人と推測された。「神経免疫疾患のエビデンスによる妥当性と患者 QOL の検証研究班 (班長 松井真)」平成 29 年度研究により重症度分類における軽症者の割合は約 10%と推測された⁵。

単施設 (新潟大学) コホートを使用した臨床学的特徴の解析では、免疫介在性 HP 患者 (1993 年から 2021 までに診療した免疫介在性 HP 55 例) のうち、28 例 (女性 18 例, 男性 10 例, 平均発症年齢 64.9 [SD 11.0] 歳) に ANCA 陽性 (MPO-ANCA 陽性 HP 38%, PR3-ANCA 陽性 HP 13%) を認め、その他の免疫介在性 HP は 27 例であった。ANCA 陽性例の観察期間の中央値は 102.8 ヶ月 (IQR 30~156) であった。MPO-ANCA 陽性 HP および PR3-ANCA 陽性 HP は、難聴または聴力低下 (76%, 57%), 副鼻腔炎 (56%, 71%), 胸部画像における結節、腫瘍もしくは空洞病変 (24%, 86%) を併存した。PR3-ANCA 陽性例は、HP 発症時に肺もしくは腎病変を併存していた。一方で長期間の観察期間を経ても、MPO-ANCA 陽性例の 57%は、HP と上気道病変に限局していた。以上から、2007 年に Watts らにより発表された疫学研究のための分類基準⁶に従えば、全ての PR3-ANCA 陽性例、86%の MPO-ANCA 陽性例が GPA に該当した。一方、2017 年暫定 ACR/EULAR 分類基準に従えば⁷、全ての PR3-ANCA 陽性例が GPA に該当したが、MPO-ANCA 陽性例は 24%に留まった。その他の ANCA 陰性の免疫介在性肥厚性硬膜炎は GPA に該当しなかった。以上から、ANCA 等のバイオマーカーを持たない「真の特発性 HP 群」、および MPO-ANCA 陽性であっても HP が限局型であるために 2017 年暫定

ACR/EULAR 分類基準にて「GPA と診断が困難な群」は、免疫介在性 HP の半数以上にのぼった。特発性 HP の診断基準の策定には、GPA をはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準の適正な運用が重要である。

【自己免疫性脳炎】

AEでは、診断基準と重症度分類が作成され、日本神経学会において承認されている (2019年11月23日)(表2)。2013年10月1日から2016年9月30日の3年間に医療機関に受診した患者を対象に行われた2016年度本邦「自己免疫機序が考えられる脳炎・脳症」全国疫学調査では878症例 (男性 364人, 女性 514人) が集積された。いずれかの自己抗体が陽性のAEは53%であり、内訳は抗NMDA受容体抗体陽性AE 77%, 抗VGKC複合体抗体陽性AE 15%, 抗NAE抗体陽性AE 8%であった⁸。抗NMDA受容体抗体陽性AEでは42.1% (118/280例, 成熟奇形腫等), 抗VGKC複合体抗体陽性AEでは15.8% (10/63例, 小細胞がん, 前立腺がん等) で腫瘍合併, 全体で31.3% (183/584例) で腫瘍合併が認められた。「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号) に基づき指定される指定難病は「他の施策体系が樹立されていない」ことが必要である。卵巣奇形腫では、未熟奇形腫immature teratomaをはじめとした悪性の奇形腫, その他の単胚葉性奇形腫瘍が「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象であるが, それ以外の卵巣奇形腫は登録対象外である (2021年現在)。抗NMDA受容体抗体陽性AEの併発症は成熟奇形腫が多く, 「がん対策基本法」「がん登録等の推進に関する法律」の登録対象外である。以上から, 抗NMDA受容体抗体陽性AEは併発症の有無に関わらず, 「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50号) で規定される指定難病の条件に合う可能性がある。一方, 抗VGKC複合体抗体陽性AE (抗leucine-rich glioma-inactivated 1 protein抗体を含む) の併発症は胸腺腫, 小細胞がんや前立腺がん等が多いため, これらの併発症を持つ抗VGKC複合体抗体陽性AEの一部は「がん対策基本法」等の施策体系が樹立されている可能性が高い。

D. 考察

現時点で特発性HPとAEともに指定難病として認定されていない。特発性HPの診断基準の策定には、GPAをはじめとする除外診断に係る疾患の診断基準・分類基準を適正に運用することが必要である。抗NMDA受容体抗体陽性AEは、併発症の有無に関わらず, 「難病の患者に対する医療等に関する法律」(平成26年法律第50

号) で規定されている指定難病の条件に合う可能性がある。

HPとAEでは自己抗体の種類に即した詳細な臨床病態機序及び診断基準の策定と創薬が必要である。近年, 両疾患の病態解明が劇的に進行しているため, 病態に則した適切な診断と治療を行うことが求められている。自己抗体の種類別に細分化したクリニカル・クエスチョン, およびエビデンスの裏付けを入念にした診療ガイドラインの策定を推進すべきである。

E. 結論

特発性HP, AE両疾患の診断基準と重症度分類の妥当性検証を開始した。今後, 抗NMDA受容体抗体陽性AEに焦点を当てた診断基準と重症度分類の策定, 全国疫学調査によるエビデンス創出及び診療ガイドライン策定が期待される。

(参考文献)

1. Yokoseki A, et al. Hypertrophic pachymeningitis: significance of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody. *Brain: a journal of neurology* 2014;137:520-536.
2. Yonekawa T, et al. A nationwide survey of hypertrophic pachymeningitis in Japan. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2014;85:732-739.
3. Kupersmith MJ, et al. Idiopathic hypertrophic pachymeningitis. *Neurology* 2004;62:686-694.
4. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *N Engl J Med* 2018;378:840-851.
5. 河内 泉, 他. 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準・重症度分類に関する研究. 「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・平成29年度研究報告書 2017.
6. Watts R, et al. Development and validation of a consensus methodology for the classification of the ANCA-associated vasculitides and polyarteritis nodosa for epidemiological studies. *Ann Rheum Dis* 2007;66:222-227.
7. Robson J, et al. American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism 2017 Provisional Classification Criteria for Granulomatosis with Polyangiitis. Oxford University Press, 2017.
8. 神田 隆, 他. 自己免疫性脳炎の全国調査 (1次調査結果). 「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・平成29年度研究報告書 2017年.

表 1. 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準

Definite、Probable を対象とする。 A. 主要症候 1. 難治性慢性頭痛、2. 視力障害、3. 眼瞼下垂、4. 眼球運動障害、5. 顔面筋筋力低下、6. 聴力低下、7. 嚥下障害、8. 構音障害、9. 呼吸障害、10. 咀嚼障害、11. 四肢・体幹筋力低下、12. 協調運動障害、13. 感覚障害 B. 検査所見 1. 画像検査所見 ① MRI もしくは CT 検査で肥厚した硬膜を認め、症候に関連していること ② MRI もしくは CT 検査で硬膜の異常な造影を認め、症候に関連していること 2. 病理所見 肥厚した硬膜の生検で炎症性細胞浸潤を認め、症候に関連していること C. 鑑別診断 自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クロウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動脈静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症 【診断のカテゴリー】 (1) Definite A のうち 1 項目以上 + B のうち 2 項目（画像検査所見と病理所見）を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの (2) Probable A のうち 1 項目以上 + B のうち 1 項目以上を満たし C の鑑別すべき疾患を除外したもの 【参考事項】 (1) 発熱（38℃以上、2 週間以上）、体重減少（6 ヶ月以内に 6 kg 以上）を呈する例がある (2) 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある (3) 多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、IgG4 関連疾患をはじめとした続発性肥厚性硬膜炎を鑑別した上で、特発性肥厚性硬膜炎と診断する。特発性肥厚性硬膜炎には、抗好中球細胞質抗体（antineutrophil cytoplasmic antibody; ANCA）を含めた自己抗体を持つが、他の臓器症候がないために、続発性肥厚性硬膜炎と診断できない例が含まれる (4) 肥厚硬膜は限局する例がある (5) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある (6) B 検査所見のうち 1. 画像検査所見で、造影剤を使用できるものは①と②が必要である。造影剤を使用できないものは①のみでよい。 (7) 腰椎穿刺後に硬膜が異常に造影されることがあるため、造影画像検査は腰椎穿刺前に評価することが望ましい (8) 参考事項 1～5 は診断に必要な主要項目ではない

特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類

<重症度分類> (1) 身体障害：modified Rankin Scale (mRS)、食事・栄養、呼吸のそれぞれの評価スケールを用いて、いずれかが 3 以上を対象とする (2) 視覚障害：網膜色素変性症の重症度分類用いて、II、III、IV 度の者を対象とする (3) 聴覚障害：若年発症型両側性感音難聴の重症度分類を用いて、高度難聴以上を対象とする (4) ステロイド治療に対し、①ステロイド依存性（十分量のステロイド治療を行い寛解導入したが、ステロイド減量や中止で主要症候および主要画像所見が再燃し、離脱できない場合）、又は②ステロイド抵抗性（十分量のステロイド治療を行っても寛解導入できず、主要症候および主要画像所見が残る場合）のものを対象とする

表 2. 自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

Definite、Probable を対象とする。 A. 症状 急性または亜急性発症の意識障害、痙攣、精神症状の出現など脳炎・脳症を疑う所見 B. 1. 確立された自己抗体(NMDAR 抗体, VGKC 複合体抗体, LGI1 抗体, Caspr2 抗体, GAD 抗体等)が血清または脳脊髄液から検出されている 2. 上記以外の自己免疫介在性脳炎に関連性の高い自己抗体が血清または脳脊髄液から検出されている 3. 免疫治療（ステロイド薬, IVIg, 血漿浄化療法, 免疫抑制薬）が奏功する C. 鑑別診断 感染性脳炎・脳症（クロイツフェルト・ヤコブ病を含む）、急性散在性脳脊髄炎、ビッカースタッフ脳幹脳炎、ループス脳炎、古典的な自己抗体（抗 Hu 抗体・抗 Yo 抗体等）陽性傍腫瘍性脳炎・脳症、変性疾患による認知症、脳血管障害、多発性硬化症、視神経脊髄炎、神経ベーチェット病 【診断のカテゴリー】 (1) Definite AかつB-1 または 2 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの。B-3 は問わない (2) Probable A + B-3 を満たしCの鑑別すべき疾患を除外したもの 【参考事項】 GAD 抗体以外の自己免疫介在性脳炎に関与する自己抗体はいずれも保険適応外項目であり、抗体測定可能な機関も限定されるが、疾患特異性が高く診断確定に有用であるため診断基準に組み入れた
--

自己免疫介在性脳炎・脳症の重症度分類

<重症度分類> modified Rankin Scale（mRS）を用いて 3 以上を対象とする。
--

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名） ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析

分担研究者 神田 隆

共同研究者 ○清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 西原秀昭, 前田敏彦

山口大学大学院 医学系研究科 臨床神経学

研究要旨

ギラン・バレー症候群 (GBS) では、血液神経関門 (BNB) の破綻が発症・増悪に関与するが、その詳細な分子メカニズムは今まで解明されていなかった。本研究では、急性期GBS患者由来免疫グロブリンG (IgG) がヒトBNB構成内皮細胞株に及ぼす影響を解析した。GBS患者由来IgGはBNB構成内皮細胞のNF- κ B p65核内移行率を有意に増加させ、透過性亢進を引き起こした。RNAシーケンス解析では、NF- κ Bがパスウェイの中心となり、核内低分子リボ蛋白質の変化やCXCR5の増加が確認できた。ハイコンテントイメージングシステムでは核内低分子リボ蛋白質(snRNP, SNAPC1)の変化, CXCR5の増加, claudin-5低下が確認できた。本研究でGBS患者IgGがBNB内皮細胞に作用するとU1 snRNP低下によりNF- κ Bシグナルを活性化させる可能性, NF- κ B活性化を介してclaudin-5低下によりBNBバリア機能を低下させる可能性, CXCR5発現増加によりリンパ球やマクロファージの末梢神経内侵入を惹起する可能性が示された。

A. 研究目的

ギラン・バレー症候群 (GBS) では、血液神経関門 (blood-nerve barrier: BNB) の破綻が発症・増悪に関与する 1)。病理学的には末梢神経内にマクロファージ/T リンパ球浸潤が確認される 2)。本研究では、急性期 GBS 患者由来免疫グロブリン G (IgG) をヒト BNB 構成内皮細胞株に作用させて、GBS での BNB 破綻メカニズムを解明した。

B. 研究方法

当科で樹立した条件的不死化 BNB 構成内皮細胞株を用いた。

(実験 1) 急性期 GBS76 例/炎症性神経疾患 24 例/神経変性疾患 27 例/健常成人 24 例の血清から IgG を精製し、我々が樹立したヒト BNB 由来内皮細胞株に作用させ、ハイコンテントイメージングシステムを用いて NF- κ B p65 核内移行率を定量化した。

(実験 2) ヒト BNB 構成内皮細胞株に患者 IgG (GBS19 例/コントロール 32 例) を作用させて 10kDa-デキストラン透過性を検討した。

(実験 3) GBS4 例/健常者 4 例の IgG を BNB 構成内皮細胞株に作用させて変化する分子を RNA シークエンスで網羅的に解析した。

(実験 4) 実験 3 で変化がみられた分子が蛋白レベルで変化するかを GBS22 例/健常 7 例でハイコンテントイメージングシステムを用いて確認した。

(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。

C. 研究結果

(実験1) GBS患者群ではBNB構成血管内皮細胞株のNF- κ B p65核内移行率が有意に高かった。特に、C. jejuni, H. influenzae, M. pneumoniae感染後GBS患者、GM1, GT1a, GQ1b抗体陽性GBSでNF- κ B核内移行率が高かった。

(実験2) GBS患者群では有意に透過性亢進が確認された。

(実験3) パスウェイ解析ではNF- κ Bがパスウェイの中心となり、核内低分子リボ蛋白質の変化やCXCR5の増加が確認できた。

(実験4) GBS患者で核内低分子リボ蛋白質(snRNP, SNAPC1)の変化, CXCR5の増加, claudin-5低下が確認できた。

D. 考察

CXCR5はケモカイン受容体の一つでマクロファージに発現するCXCL13と結合し、マクロファージ遊走に関与する。snRNPはプレmRNAからイントロンを除去しmRNA産生するスプライソームに関与する核内リボ蛋白質である。癌細胞では、U1 snRNPの機能低下が癌細胞を活性化させる。

本研究によりGBS患者IgGがBNB血管内皮細胞に作用するとU1 snRNP低下によりNF- κ Bシグナルを活性化させる可能性、NF- κ B活性化を介してclaudin-5低下によりBNBバリア機能を低下させる可能性、CXCR5発現増加によりリンパ球やマクロファージの末梢神経内侵入を惹起する可能性が示された。

参考文献)

- 1) 清水文崇, 古賀道明, 神田 隆. ギラン・バレー症候群と血液神経関門の破綻. 末梢神経 30(1): 36-41; 2019
- 2) Ubogu EE. Inflammatory neuropathies: pathology, molecular markers and targets for specific therapeutic intervention. Acta Neuropathol 2015; 130: 445-468.

E. 結論

GBS 患者由来の IgG が BNB を破綻する分子メカニズムを明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Takeshita Y, Fujikawa S, Serizawa K, Fujisawa M, Matsuo K, Nemoto J, Shimizu F, Sano Y, Tomizawa-Shinohara H, Miyake S, Ransohoff RM, Kanda T. New BBB Model Reveals That IL-6 Blockade Suppressed the BBB Disorder, Preventing Onset of NMOSD. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021; 8(6): e1076.
- 2) Shimizu F, Ogawa R, Mizukami Y, Watanabe K, Hara K, Kadono C, Takahashi T, Misu T, Takeshita Y, Sano Y, Fujisawa M, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T. GRP78 Antibodies Are Associated With Blood-Brain Barrier Breakdown in Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder. Neurol

Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021 Nov 1;9(1):e1038.

2. 学会発表

- 1) Shimizu F, Ogawa R, Takahashi T, Takeshita Y, Misu T, Sano Y, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, Kanda T
Blood-brain barrier-breakdown in anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disorders 第 62 回日本神経学会学術大会. 京都, 2021 年 5 月 19 日
- 2) 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会. 佐賀 (Web 開催). 2021 年 10 月 21 日.
- 3) 清水文崇, 古賀道明, 佐藤亮太, 竹下幸男, 佐野泰照, 松影 顕, 藤井菜月美, 前田敏彦, 神田 隆. ギラン・バレー症候群での血液神経関門破綻メカニズムの解析. 第 32 回日本末梢神経学会学術集会. 和歌山 (Web 開催). 2021 年 9 月 10 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他 | なし |

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）本邦における対麻痺型ギラン・バレー症候群の臨床的および血清学的特徴の解析

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部 脳神経内科 客員教授

（独立行政法人地域医療機能推進機構 本部）

共同研究者 吉川恵輔、寺山敦之、山岸裕子、寒川 真、桑原 基、永井義隆
近畿大学医学部 脳神経内科

研究要旨

本研究では後方視的に対麻痺型ギラン・バレー症候群（pGBS）15例を抽出し、臨床的および血清学的特徴を解析した。pGBSは四肢麻痺を主徴とする古典的GBS（cGBS）68例と比較し、入院時の下肢MRCスコアが低く、入院からNadirまでの日数が短かった。また、IgG型の抗糖脂質抗体の陽性率が低かった。免疫治療に対する反応性やFG2に回復するまでの期間、最終診察時のFGには有意な差を認めなかった。pGBSとcGBSでは重症度や予後に差はみられず、pGBSでは症状が急速に進行する可能性がある。一方、全経過で上肢の筋力低下や脳神経障害を呈さないppGBSは上肢の感覚障害を呈さず、FG2に回復するまでの期間が短い傾向にあった。以上のことから、pGBSはcGBSとは区別されるGBSの独立した臨床亜型と位置付けられる。

A. 研究目的

ギラン・バレー症候群（GBS）には、非典型的な臨床亜型が存在する。対麻痺型 GBS（paraparetic GBS, pGBS）は両下肢に局限した筋力低下と腱反射消失、感覚障害を呈する希少な亜型であるが、本邦における pGBS の特徴は明らかとなっていない。今回我々は pGBS の臨床的特徴を解析した。

B. 研究方法

2013年から2020年に当院へpGBSの病名で抗ガングリオシド抗体の測定依頼があった87例の中から、入院時に上肢の筋力低下を伴わず、下肢の腱反射が消失していた58例を抽出した。依頼医に追加のアンケートを実施し、最終的にpGBSと診断された15例の臨床的特徴を2020年の1年間に四肢筋力低下を伴う古典系GBS（classical GBS, cGBS）と診断された68例と比較検討した。さらに入院後も上肢の筋力低下や脳神経障害を呈さなかった10例のpGBS（pure pGBS, ppGBS）の臨床的特徴を解析した。2群間比較には分割表とMann-WhitneyのU検定を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は近畿大学の倫理委員会の承認を受け、患者からインフォームド・コンセントを取得して実施された。

C. 研究結果

pGBS 15例（男性9例、女性6例）、cGBS 68例（男性39例、女性29例）の年齢の中央値はそれぞれ63歳[16-82]、50歳[20-88]であった。pGBSの11例（73%）は上肢の筋力低下を伴わず経過した。pGBSではcGBSと比較して、(1)入院時の下肢MRCスコア（両側の股関節屈曲、膝関節伸展、足関節背屈の合計）が低い（18 [0-26] vs 24 [6-30], $p=0.02$ ）、(2)入院からNadirまでの日数が短い（1 [1-10] vs 7 [1-29], $p<0.01$ ）、(3)IgG型の抗糖脂質抗体の陽性率が低い（33% vs 66%, $p=0.04$ ）、という特徴が明らかとなった。また、脳神経障害や上肢の感覚障害を有する割合はcGBSと比較して低い傾向にあった（27% vs 38%および20% vs 44%）。一方で、Nadir時の下肢MRCスコアやFunctional grade (FG) には差はなかった（16 [0-26] vs 18 [0-30]および4 [3-5] vs 4 [1-5]）。神経伝導検査では、両群ともAIDPの割合が最も高かった（43% vs 45%）。免疫治療に対する反応性は良好であり両群に有意差は確認されなかった（治療によりFGが1以上改善した割合；91% vs 70%, $p>0.05$ ）。また、FG2に回復するまでの期間や最終診察時のFGにも差は認めなかった（30日 [2-270] vs 32日 [1-100]および2 [3-5] vs 2 [0-5]）。全経過で上肢の筋力低下や脳神経障害を呈さなかったppGBSの解析では、上記の特徴に加え

て上肢の感覚障害を呈さないことが明らかとなった (0% vs 44%, $p<0.05$)。また、FG2に回復するまでの期間はcGBSと比較し短い傾向にあった。

D. 考察

pGBSをcGBSの軽症型と位置付ける報告もあるが、今回の解析では本邦におけるpGBSはcGBSとは異なる臨床的特徴を示した。cGBSとの比較検討で、免疫治療に対する反応性や最終診察時のFGには差を認めなかったが、pGBSでは入院時の下肢MRCスコアが低く、入院からNadirまでの日数が短かった。このことから、pGBSをcGBSの軽症型と位置付けることは適切ではないと考えられた。また、ppGBSの解析では、上肢の感覚障害を呈した例はなかったことから、cGBSとは異なる均一の臨床像であることが示唆された。さらに、pGBSの抗糖脂質抗体の陽性率はcGBSよりも有意に低く、疾患背景にある病態も両者で異なっている可能性がある。pGBSはcGBSとは区別されるGBSの独立した臨床亜型の1つであると考えられる。

E. 結論

pGBSはcGBSと比較し、抗糖脂質抗体の陽性率は低く、症状が急速に進行する可能性があるが重症度や予後に差はみられない。pGBSはGBSの独立した臨床亜型である。

F. 文献

1. van den Berg B, et al. Paraparetic Guillain-Barré syndrome. *Neurology*. 2014; 82:1984-1989.

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：
 - ・吉川恵輔，他．本邦における対麻痺型ギラン・バレー症候群の臨床的特徴の解析．第63回日本神経学会学術大会 2022年5月18-21日 東京（予定）．

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）病態から見た CIDP の病型分類に関する検討

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授
共同研究者 古川 宗磨¹、毛利 尚裕¹、深見 祐樹¹、飯島 正博¹、角谷 真人²、
桑原 基³、海田 賢一⁴、楠 進³、勝野 雅央¹

¹名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、²自衛隊中央病院内科、

³近畿大学脳神経内科、⁴埼玉医科大学総合医療センター神経内科

研究要旨

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした117例の臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。CIDPにおける四大病型（typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory）のいずれにも腓腹神経生検でマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗neurofascin 155抗体および抗contactin 1抗体の免疫グロブリンサブクラスはIgG4であり、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍紋輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は経静脈的免疫グロブリン療法（IVIg）に対する反応性が不良であり、ステロイド、血漿交換、リツキシマブなどによる治療が行われていた。これに対して、抗LM1抗体陽性例では髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像がみられ、IVIgに対する反応性は良好であった。以上のことから、免疫介在性ニューロパチーにおいてマクロファージは変性をおこした有髄線維の除去だけでなく、脱髄の形成にも直接的な役割を果たしており、脱髄性ニューロパチーにおける伝導障害の病態には少なくとも、マクロファージを介したものと自己抗体による髄鞘の接着不全の2つがあることが明らかになった。

A. 研究目的

CIDP の診断基準は EFNS/PNS ガイドラインの 2010 年改訂版が頻用されてきたが、2021 年に改訂第 2 版が発表され、ランビエ紋輪部・傍紋輪部に対する IgG4 自己抗体陽性例の位置づけなどに関する変更がみられた。今回、自検例の検討により CIDP の病型分類に関する妥当性を検証する。

B. 研究方法

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版のCIDP診断基準でdefiniteまたはprobableの条件を満たした117例の臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報の保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と

末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないように配慮している。以上を念頭に作成した末梢神経疾患に関する研究計画書はすでに名古屋大学倫理委員会で審議・承認が完了している。なお、ヒトに対する末梢神経生検については通常の診療行為の一環として海外はもちろん、本邦でも従来から行なわれている。

C. 研究結果

EFNS/PNSガイドライン2010年改訂版の診断基準に基づいた病型別内訳はtypical CIDP 61例、

distal acquired demyelinating symmetric (DADS) 21例、multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) 15例、pure sensory 15例、pure motor 4例、foal 1例であった。抗neurofascin 155抗体をtypical CIDP 5例とDADS 4例、抗contactin 1抗体をDADS 1例、抗体LM1抗体をtypical CIDP 2例に認めた。四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) のいずれにも腓腹神経生検でマクロファージが髄鞘を貪食することによって生じる脱髄像を認める患者が含まれていた。抗neurofascin 155抗体および抗contactin 1抗体の免疫グロブリンサブクラスはIgG4であり、マクロファージによる脱髄像はみられず、傍絞輪部の髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全による解離が伝導障害を惹起していると推測された。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は経静脈的免疫グロブリン療法 (IVIg) に対する反応性が不良であり、ステロイド、血漿交換、リツキシマブなどによる治療が行われていた。これに対して、抗LM1抗体陽性例では髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像がみられ、IVIgに対する反応性は良好であった。

D. 考察

古典的なマクロファージによる脱髄は従来のEFNS/PNS診断基準で規定された四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) に共通した病態であった。Typical CIDPとDADSには自己抗体陽性例が含まれており、このうち抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性例は特徴的な病態を有することから独立した疾患単位として位置づけられると考えられた。これに対して抗LM1抗体陽性例は従来型のCIDPとして矛盾のない特徴を有しており、従来型のCIDPの範疇に入ると考えられた。

E. 結論

今後も新たなCIDPの自己抗体が同定される可能性があり、自己抗体陽性例のCIDPにおける位置づけは病態に基づいて行う必要があることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M. In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an ultrastructural study. *Allergol Int*, in press.

- 2) Koike H, Katsuno M. Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*, in press.
- 3) Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M. ANCA-associated vasculitic neuropathies: a review. *Neurol Ther* 2022 Mar;11(1):21-38.
- 4) Koike H, Katsuno M. Paraproteinemia and neuropathy. *Neurol Sci* 2021; 42: 4489-4501.
- 5) Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M. Significance of Oligomeric and Fibrillar Species in Amyloidosis: Insights into Pathophysiology and Treatment. *Molecules* 2021; 26: 5091.
- 6) Koike H, Katsuno M. The Ultrastructure of Tissue Damage by Amyloid Fibrils. *Molecules* 2021; 26: 4611.
- 7) Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci* 2021; 9: 203-210.
- 8) Koike H, Okumura T, Murohara T, Katsuno M. Multidisciplinary Approaches for Transthyretin Amyloidosis. *Cardiol Ther* 2021; 10: 289-311.
- 9) Koike H, Chiba A, Katsuno M. Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barré Syndrome: A Review. *Neurol Ther* 2021; 10: 523-537.
- 10) Koike H, Katsuno M. Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases. *Cells* 2021; 10: 844.
- 11) Koike H, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Matsuo K, Yagi N, Saito A, Nakamura H, Takahashi K, Nakae Y, Okada Y, Tanaka F, Sobue G, Katsuno M. Two distinct mechanisms of neuropathy in immunoglobulin light chain (AL) amyloidosis. *J Neurol Sci* 2021; 421: 117305.
- 12) Hsueh HW, Chao CC, Chang K, Jeng YM, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST. Unique Phenotypes With Corresponding Pathology in Late-Onset Hereditary Transthyretin Amyloidosis of A97S vs. V30M. *Front Aging Neurosci*. 2022 Jan 26;13:786322.
- 13) Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N. Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 2022 Mar;42(1):114-119.
- 14) Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, Koike H, Suzuki M, Hara K, Iguchi Y, Harada Y, Yoshida Y, Hattori M, Murakami A, Noda S, Kimura S, Sone J, Nakamura T, Goto Y, Mano K, Okada H, Okuda S, Nishino I, Ogi T, Sobue G, Katsuno M. The wide-ranging clinical and genetic features in Japanese families with

- valosin-containing protein proteinopathy. *Neurobiol Aging* 2021; 100: 120.e1-120.e6.
- 15) Yamada S, Hashizume A, Hijikata Y, Ito D, Kishimoto Y, Iida M, Koike H, Hirakawa A, Katsuno M. Ratio of urinary N-terminal titin fragment to urinary creatinine is a novel biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2021; 92: 1072-1079.
 - 16) Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yamada S, Hashizume A, Katsuno M. Association of serum neurofilament light chain levels with clinicopathology of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, including NF155 reactive patients. *J Neurol* 2021; 268: 3835-3844.
 - 17) Oishi M, Mukaino A, Kunii M, Saito A, Arita Y, Koike H, Higuchi O, Maeda Y, Abiru N, Yamaguchi N, Kawano H, Tsuiki E, Tanaka T, Matsuo H, Katsuno M, Tanaka F, Tsujino A, Nakane S. Association between neurosarcoidosis with autonomic dysfunction and anti-ganglionic acetylcholine receptor antibodies. *J Neurol*. 2021; 268: 4265-4279.
 - 18) Sommer C, Carroll AS, Koike H, Katsuno M, Ort N, Sobue G, Vucic S, Spies JM, Doppler K, Kiernan MC. Nerve biopsy in acquired neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 2021; 26 Suppl 2: S21-S41.
 - 19) Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M. Association Between IL-5 Levels and the Clinicopathologic Features of Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis. *Neurology* 2021; 96: 226-229.
 - 20) 小池春樹, その他のニューロパチー (糖尿病性, 傍腫瘍性, 薬剤性ニューロパチー). In: 永田栄一郎, 伊藤義彰, editor. *脳神経内科学レビュー 2022-23*, 総合医学社, 東京, 235-240, 2022.
 - 21) 小池春樹, 多発ニューロパチー. In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editor. *今日の治療指針 2022年版*, 医学書院, 東京, 1009, 2022.
 - 22) 小池春樹, 免疫介在性ニューロパチーの超微形態学. In: 鈴木則宏, 荒木信夫, 宇川義一, 桑原聡, 塩川芳昭, edotor. *Annual Review 神経 2021*, 中外医学社 294-301, 2021.
 - 23) 小池春樹, 限局性血管炎に伴う神経障害. In: 下畑享良, editor. *脳神経内科診断ハンドブック*, 中外医学社 559-562, 2021.
 - 24) 小池春樹, 自律神経障害 (多系統萎縮症を含む). In: 福井次矢, 高木誠, 小室一成, editor. *今日の治療指針 2021年版*, 医学書院 990-991, 2021.
 - 25) 小池春樹, 自己免疫性自律神経障害. In: 園生雅弘, 北川一夫, 青木正志, editor. *脳神経疾患最新の治療 2021-2023*, 南江堂, 東京, 254-255, 2021.
 - 26) 小池春樹, ANCA関連血管炎における末梢神経病変. *リウマチ科* 66:608-614, 2021.
 - 27) 小池春樹, 神経疾患研究の現状の課題と展望 全身性疾患における神経障害. *Clinical Neuroscience* 39:1286-1290, 2021.
 - 28) 小池春樹, 自己免疫性自律神経ニューロパチーの臨床像と治療法. *脳神経内科* 95:172-176, 2021.
 - 29) 小池春樹, 純粋自律神経不全症型のレビー小体病と免疫介在性自律神経ニューロパチー. *自律神経* 58:199-203, 2021.
 - 30) 仁紫了爾, 小池春樹, 勝野雅央, 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害 ANCAとIL-5の意義も含めて. *末梢神経* 32:68-74, 2021.
 - 31) 望月秀樹, 青木正志, 池中建介, 井上治久, 岩坪威, 宇川義一, 岡澤均, 小野賢二郎, 小野寺理, 北川一夫, 齊藤祐子, 下畑享良, 高橋良輔, 戸田達史, 中原仁, 松本理器, 水澤英洋, 三井純, 村山繁雄, 勝野雅央, 青木吉嗣, 石浦浩之, 和泉唯信, 小池春樹, 島田斉, 高橋祐二, 徳田隆彦, 中嶋秀人, 波田野琢, 三澤園子, 渡辺宏久, 水澤英洋, 阿部康二, 宇川義一, 梶龍兒, 亀井聡, 神田隆, 吉良潤一, 楠進, 鈴木則宏, 祖父江元, 高橋良輔, 辻省次, 中島健二, 西澤正豊, 服部信孝, 福山秀直, 峰松一夫, 村山繁雄, 望月秀樹, 山田正仁, 日本神経学会将来構想委員会, 脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言2020、総論. *臨床神経学* 61:709-721, 2021.
- ## 2. 学会発表
- 1) Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 2022 TNS-PNS Winter Symposium. 2022年2月20日. Taipei, Taiwan.
 - 2) Koike H. Pathology of nodal complex in CIDP. 16th International Congress on Neuromuscular Diseases. 2021年5月21-22, 28-29日. オンライン開催.
 - 3) 小池春樹. Case/ATTR アミロイドーシス: 手足のしびれ、下痢/便秘、手根管症候群. 第24回病院総合診療医学会 学術総会. 2022年2月26日. オンライン開催.
 - 4) 小池春樹. 末梢神経疾患の診断と治療 update. 第62回日本神経学会学術大会. 2021年5月19-22日. 京都.

5) 小池 春 樹 . Reassemble polyneuropathy according to the ultrastructural characteristics. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2021 年 5 月 19-22 日. 京都.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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

研究分担者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院・教授
共同研究者 佐藤 泰憲 慶應義塾大学・医学部・准教授

研究要旨

CIDP、抗MAG 抗体関連ニューロパチー、MMNに対して、推定患者数（推定有病率）、推定新規患者数（推定罹患率）、各地域ごとの推定患者数（推定有病率）、推定新規患者数（推定罹患率）を算出した。CIDP、MMN とともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。

A. 研究目的

CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN の全国調査の解析を行い、これら疾患の有病率、診療実態、治療法、予後、患者 QOL を調査する。本年度は、患者数及び新規患者数を統計学的に正確な推定数を算出することを目的とした。

B. 研究方法

全国の脳神経内科、小児科を有する病院すべてを調査票の発送対象とした。2020年度に当該医療機関にて診療したCIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMN患者の人数、男女比率及び新規診断患者数を調査した。患者数の推定方法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って実施した。推計粗有病率、推計粗罹患率の算出には、総務省による2019年10月1日現在の全国および各県の人口推計を用いた。

C. 研究結果

脳神経内科2375施設、小児科2591施設に一次調査票を送付した。そのうち回答の得られた施設数は脳神経内科701施設（30%）、小児科1218施設（47%）であった。これらの施設においてCIDP 2105人、抗MAG抗体関連ニューロパチー194人、MMN 257人であった。このデータと回答率をもとに解析を行い、全国の推定有病者数はCIDP 4180人（男性 2482人、女性 1713人）、抗MAG抗体関連ニューロパチー 353人（男性 282人、女性 68人）、MMN 507人（男性 345人、女性 162人）と推定された。日本の人口10万人当たりの有病率は、CIDPが3.31（男性4.04、女性2.65）、抗MAG抗体関連ニューロパチーが0.28（男性 0.46、女性 0.10）、MMNが0.40（男性 0.56、女性 0.25）であった。
（倫理面への配慮）

研究対象者のプライバシー保護のため、研究対象者の氏名、イニシアル、診療録ID等はデー

タとして取得せず、各調査実施施設において連結可能匿名化を行った上でデータ収集を行い、対象者の診療情報を連結するための対応表は各調査実施施設で厳重に保管する。個人情報保護法、文部科学省・厚生労働省：人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、経済産業省：情報システムの信頼性向上に関するガイドライン、民間部門における電子計算機処理に係る個人情報の保護に関するガイドラインなどを順守して研究計画の立案・遂行を実施した。

D. 考察

CIDP、MMN とともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。抗MAG 抗体関連ニューロパチーの地方別の推計有病率は、最小が中国・四国地方の0.72人、最大が東北地方の2.17人であったが緯度による影響は示唆されなかった。

E. 結論

CIDP、抗 MAG 抗体関連ニューロパチー、MMN の全国一次調査結果の統計解析を実施し、患者数及び有病率を推定した。今後は、二次調査を実施し、臨床的特徴、検査所見、治療反応性を明らかにし、予後やQOLに影響する因子の検討を行う。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 （予定を含む）

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者 42 例の再発に関する検討

研究分担者 清水 優子 東京女子医科大学脳神経内科 特命担当教授
共同研究者 小嶋暖加¹、池口亮太郎¹、岡本智子²、根東明広¹、宗勇人¹、
山村 隆²、北川一夫¹
東京女子医科大学脳神経内科¹、国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科²

研究要旨 多発性硬化症（MS）の発症年齢は20～40代で、妊娠可能な年齢に一致する。妊娠期の母体では、胎児に対して免疫寛容が働きTh2へのシフトや調節性T細胞が亢進するため、MSの妊娠期には病勢は安定する。しかし出産後3～6ヵ月は再発率が最も高くなることが特徴である。近年疾患修飾薬の普及により、MS合併妊娠の治療方針が複数報告され、妊娠率増加や妊娠出産に伴う再発率低下が明らかとなり予後が改善している。DMD普及後のMS合併妊娠の再発と母子の転機を明らかにするため、自験例42例のDMD妊娠期曝露、妊娠出産に伴う再発への影響、授乳と再発、EDSSの変化を検討した。その結果、MS合併妊娠において母体、新生児とも転機は良好で、EDSS有意な変化なし。妊娠出産に伴うARRは産後早期の再発は抑制され、むしろ出産後中期～後期に妊娠前より高値であった。妊娠前DMD中止/無治療が出産後の再発リスクになる可能性が示唆された。授乳と出産後再発予防への関与は明らかではなかった。今後、High-effective DMDとの比較、母乳による再発予防効果。妊娠前のDMD投与の治療指針など、レジストリーによる症例蓄積解析が求められる

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis: MS）の発症年齢は20～40代で、妊娠・出産が可能な年齢に一致する。妊娠期の母体では、サイトカイン、エストロゲンなどのホルモンにより、胎児に対して免疫寛容が働き、Th2へのシフトや調節性T細胞（regulatory T cells: Treg）が亢進し、胎児を受容するシステムが確立する¹⁾。MSの妊娠期は再発率が顕著に低下し病勢は安定するが、出産後3～6ヵ月は再発率が最も高くなる。近年、MSの疾患修飾薬（disease modifying drug: DMD）の普及により、MS合併妊娠の治療指針²⁾が報告され、妊娠率の増加や妊娠出産に伴う再発率は低下し、予後が改善している。今回我々はMS合併妊娠自験例において再発率、DMDやステロイド薬の曝露と再発への影響、EDSSの変化を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象は、2004年1月から2021年11月まで当科における再発寛解型MS合併妊産婦42例（平均発症年齢24.9±6.7歳、妊娠平均年齢32.9±4.5歳）の計46妊娠。妊娠前1年間（BP）、妊娠第1三半期（DP1）、妊娠第2三半期（DP2）、妊娠第3三半期

（DP3）、出産後1～90日（PP1）、91～180日（PP2）、181～270日（PP3）、271～360日（PP4）の各期間の再発の有無、妊娠に伴うDMD中止の有無、DMDの妊娠曝露期間、妊娠前後のEDSSの変異、新生児の有害事象について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

MS合併妊娠42名の46例妊娠の治療は、Interferon（IFN）β 14例（全例妊娠判明時中止、平均曝露期間4.9週）、グラチラマー酢酸塩6例（5例は妊娠判明時中止、平均曝露期間8.3週、1例妊娠中継続）、フマル酸ジメチル3例（全例妊娠判明時中止、平均曝露5.3週）、ナタリズマブ1例（妊娠25週まで継続）、プレドニゾン3例（妊娠中継続）、治療なし19例（IFNβ妊娠前中止を含む）。全46例の妊娠前、妊娠期間中、出産後の年間平均再発率（ARR）はBP:0.21, DP1:0.07, DP2:0, DP3:0, PP1:0.27, PP2:0.72, PP3:0.66, PP4:0.10でありBPと比較しPP2, PP3のARRは有意に高値であった（ $p<0.05$: Wilcoxon Signed Rank Test）。DMD（ステロイド薬含む）

曝露群と曝露なし（DMD 妊娠前中止を含む）群での妊娠出産にともなう各期間の ARR は、DMD（ステロイド薬含む）曝露群：曝露なし群でそれぞれ BP 0.38 ; 0, DP1 0;0.2, DP2 0;0, DP3 0;0, PP1 0.15 ; 0.25, PP2 0.44;1.25, PP3 0.67;0.75, PP4 0;0.25 であった。また DMD（ステロイド薬含む）曝露群は曝露なし群と比較し、出産後の ARR は低値であった。妊娠前後の EDSS は妊娠前平均 EDSS1.3, 出産後平均 EDSS1.4 で統計的有意差はなかった（Mann-Whitney U test）。新生児の有害事象はなかった。

D. 考察

近年、MS 合併妊娠に伴う再発は DMD の普及によって the PRIMS Study³⁾と比較し、顕著に低下したことが明らかとなった^{4,5)}。今回我々の検討においても、MS 合併妊産婦の妊娠前、妊娠中、出産後の ARR は、the PRIMS study³⁾と比較し低値であったが、BP と比較し PP2, PP3 で有意に高値を示し PP1 で ARR が最も高いという従来の結果と異なっていた。DMD により、妊娠出産に伴う ARR は産後早期の再発は抑制され、むしろ出産後中期～後期に妊娠前より高値を示していた。

DMD 妊娠曝露群は、妊娠前に DMD なし、もしくは中止した群と比較し、出産後の ARR は低値であり海外の報告と同様、DMD を妊娠判明まで継続することは、出産後の再発リスク予防になることが確認できた。また DMD 妊娠前中止例は、妊娠前に IFN β の中止が奨励されていた時期と重なることが分かった。妊娠前と出産後の母体の EDSS は統計的有意差なく、悪化は認められなかった。

E. 結論

本邦においても DMD の種類が増え MS 合併妊娠の治療マネジメントは日々刷新されている。プレコンセプションケア（女性やカップルに将来の妊娠のための健康管理を提供すること）の周知と、患者個々に最適な DMD の選択により、MS 合併妊娠の良好な転機が可能になる。

参考文献

1. Vieira Borba V, et al. Clin Rheumatol. 2019 ; 38:1263-1270.

2. Dobson R, et al. Pract Neurol. 2019; 19: 106-114.

3. Confavreux C, et al. N Engl J Med. 1998; 339: 285-291.

4. Portaccio E, et al. Neurology. 2018; 90: e832-e839.

5. Anderson A, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021;8: e959

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. Aug 24; 8: e1069. 2021

2) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al. Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. 8: e1045. 2021

3) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, et al. Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2022 ; Jan; 57:103427. 2022

4) Tahara M, Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomised clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. Mult Scler Relat Disord. Mar 7; 60: 103730. 2022

5) 清水優子. 脱髄性疾患の妊娠・授乳中の治療指針. 日本臨床. 79, 1623-1630. 2021

6) 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題—多発性硬化症の妊娠、出産に関わる諸問題と対処法—. 79, 473-479. 2022

2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

（課題名）二次性進行型多発性硬化症におけるシポニモドの治療経験と早期リンパ球サブセットの解析

研究分担者 清水優子 特命担当教授 東京女子医科大学脳神経内科
共同研究者 池口亮太郎、根東明広、宗勇人、小嶋暖加、北川一夫

研究要旨

多発性硬化症（MS）の病態には、ヘルパーT細胞（Th細胞）やB細胞など数多くのリンパ球が関与している。シポニモドは新たに保険適用となった疾患修飾薬の一つであり、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）において進行抑制効果を示すことが報告されている。既存薬のフィンゴリモド同様にリンパ球上のS1P受容体に作用し、血中のリンパ球を減少させ中枢神経へのリンパ球移行を妨げることで再発抑制効果を発揮すると推測されるが、進行抑制効果の発現機序は明らかではない。本研究は、シポニモドの進行抑制の効果機序を明らかにすることを目的とした。シポニモド群では末梢血 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数が、フィンゴリモド群と比較し有意に低下していた。シポニモドによる $\gamma\delta$ T細胞減少作用が、シポニモドの進行抑制効果と関連する可能性があり、今後のさらなる検討が必要である。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）の病態には、ヘルパーT細胞（Th細胞）やB細胞など数多くのリンパ球が関与している。シポニモドは新たに保険適用となった疾患修飾薬の一つであり、二次性進行型多発性硬化症（SPMS）において進行抑制効果を示す。既存薬のフィンゴリモド同様にリンパ球上のS1P受容体に作用し、血中のリンパ球を減少させ中枢神経へのリンパ球移行を妨げることで再発抑制効果を発揮すると推測されるが、進行抑制効果の発現機序は明らかではない。本研究は、シポニモド内服患者のリンパ球サブセットを解析し、効果発現機序を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

当院に通院もしくは入院した多発性硬化症（MS）患者116名（再発寛解型MS 86名、SPMS 30名）のリンパ球サブセットを解析し、後方視的に検討した。シポニモドを導入したSPMS患者は14名であり、その臨床的特徴について検討した。シポニモド群、フィンゴリモド群（30名）、その他DMD群37名、疾患修飾薬なし群（35名）の4群にわけ、末梢血のリンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、NK細胞（CD3-CD56+リンパ球）、活性化T細胞（HLA-DR陽性T細胞）、 $\gamma\delta$ T細胞、レギュラトリーT細胞（Treg: CD4陽性CD25陽性CD127陰性リンパ球）の頻度・絶対数を比較した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

シポニモドを導入した14名のうち女性は11名、導入時の平均年齢は49.5歳、EDSSの中央値は6.5であった。うち1名は肝機能障害、1名は再発したため内服を中止した。観察期間中、リンパ球減少のため2 mg/日から減量した患者もしくは2 mg/日まで増量しなかった患者は5名いた。採血時の平均内服期間は6.4カ月であった。

各リンパ球サブセットの頻度を比較したところ、シポニモド群およびフィンゴリモド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞が有意に低かった。活性化T細胞、NK細胞の頻度は、シポニモド群・フィンゴリモド群で有意に高かった。CD8陽性T細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、Tregの頻度はフィンゴリモド群でのみ、その他DMD群、DMDなし群よりも有意に高かった。各リンパ球サブセットの絶対数を比較したところ、シポニモド群およびフィンゴリモド群ではその他の群よりも、リンパ球、CD3陽性T細胞、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞、活性化T細胞、Tregが有意に低かった。 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数はフィンゴリモド群を含むその他の群よりも、シポニモド群で有意に低かった。有意差はないものの、NK細胞の絶対数もシポニモド群で低下している傾向が認められた。

D. 考察

シポニモドおよびフィンゴリモドを内服しているMS患者におけるリンパ球サブセットの所見は類似していたが、 $\gamma\delta$ T細胞の絶対数のみシポニモド群とフィンゴリモド群間で有意差が認められた（シポニモド群で低下）。 $\gamma\delta$ T細胞の一部のサブセットの頻度がEDSSと負の相関を示すという既報告があり、 $\gamma\delta$ T細胞がSPMSにおけるシポニモドの進行抑制効果に関与している可能性がある。

E. 結論

SPMSにおけるシポニモドの進行抑制効果発現機序については諸説あるが、 $\gamma\delta$ T細胞への影響が効果発現機序に関与している可能性があるため、今後のさらなる検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al.
Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases.

Neurology: Neuroimmunology & Neuroinflammation. 8: e1069, 2021

2) Ikeguchi R, Shimizu Y, et al.
Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation. 8: e1045.2021

2. 学会発表

1) Ryotaro Ikeguchi, Yuko Shimizu, et al.
Melanoma cell adhesion molecule-expressing memory helper T cells in CNS-demyelinating diseases. 71th American Academy of Neurology Annual Meeting, 2019, Philadelphia

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

（課題名）CIDP 診断における EAN/PNS 新ガイドラインの電気生理学的診断基準の有用性の検討

研究分担者 園生雅弘 帝京大学医学部附属病院脳神経内科主任教授
共同研究者 神林隆道 帝京大学医学部附属病院脳神経内科

研究要旨

CIDPの診断及び治療に対する新ガイドラインがEAN/PNSから2021年に公表され、電気生理学的診断基準を含めた改訂が行われた。本研究では、新ガイドラインによる電気生理学的診断基準の感度・特異度を改訂EFNS/PNSガイドライン（前ガイドライン）と比較し、有用性を検討することを目的とした。CIDPが53例、対象群としてchronic sensorimotor axonal neuropathyが27例抽出された。これらのデータの解析を行い、新ガイドラインの電気生理学的診断基準は前ガイドラインと比較し感度は劣るものの、特異度は高くなることを明らかにした。感度の低下には新たに電気診断基準の必須項目に加わった感覚神経伝導検査異常が、特異度の改善には脛骨神経の脱髄判定基準の改訂が大きく寄与していた。また、脛骨神経SEPにおける末梢神経の分節性評価によって末梢神経近位部優位の障害を認める場合に感覚神経伝導検査異常を満たすとみなすことにより、新ガイドラインにおいても前ガイドラインと同様の高い感度を維持することが可能となることも明らかにした。

A. 研究目的

CIDP の診断及び治療に対する新ガイドラインが EAN/PNS から 2021 年に公表され、改訂 EFNS/PNS ガイドライン（前ガイドライン）で達成された高い診断感度を保ちつつ、特異度を改善させるために電気生理学的診断基準を含めた改訂が行われた。しかしながら、実際の患者においてこの目的が達成されているかどうかは明らかになっていない。本研究では、新ガイドラインによる電気生理学的診断基準の感度・特異度を前ガイドラインと比較し、有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2009年1月から2021年10月までの当科で臨床・電気生理学的所見、治療反応性などから最終的にCIDPと診断した例、同期間内のchronic sensorimotor axonal neuropathy例を後方視的に抽出。少なくともF波を含む一側の上下肢神経伝導検査が行われている例を対象とし、それぞれのガイドラインにおいて支持基準を用いずに最終的な診断カテゴリーを満たす電気生理学的診断基準を用いて比較検討した。また、本研究の対象となったCIDP群の多くの患者においては、脛骨神経の体性感覚誘発電位（SEP）が行われており、これらのSEP所見も合わせて解析した。

（倫理面への配慮）

本研究は、「ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則」および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従い行われた。本研究は後ろ向き研究であり、既に得られたデータのため、研究対象者に新たに利益・不利益や障害は生じない。インフォームド・コンセントについては、当該研究の実施とその内容についての情報公開文書を帝京大学ホームページ上にある帝京大学医学系研究倫理委員会の承認・公開案件・議事録にて公開し、研究対象者が自身のデータを研究に使用されるのを拒否できる機会を保障した（オプトアウト）。本研究（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。

C. 研究結果

CIDPは53例、chronic sensorimotor axonal neuropathyは27例が抽出された。possible CIDP以上と判定されたのは新ガイドラインで43/53例（81%）、前ガイドラインで50/53例（94%）で、新ガイドラインのほうが感度は低かった（ $P < 0.05$ ）。感度低下の主な要因は、新たに必須項目に加わった感覚神経伝導検査（SCS）異常の基準を満たしていなかったことであった。ここで、新ガイドラインにおいて、脛骨神経SEPで末梢神経近位部優位の障害を認める場合にSCS基準を満たすとみなすと、possible CIDP以上と判定されたのは48/53例（91%）となり、前ガイドライン

と有意差を認めなかった ($P = 0.48$)。特異度は新ガイドラインでは24/27例 (89%)、前ガイドラインでは18/27例 (67%) と新ガイドラインで高く ($P < 0.05$)、特異度の改善には脛骨神経の脱髄判定基準の改訂が大きく寄与していた。

D. 考察

本研究によって、新ガイドラインの電気診断基準は、前ガイドラインと比較して感度は劣るものの (81% vs 94%)、特異度は高くなる (89% vs 67%) ことが明らかとなった。

CIDPでは運動神経と比較して感覚神経では伝導速度の低下が目立たないことが過去に報告されており (Krarp et al., 1996)、本研究においても新ガイドラインにおける感度の低下にはSCSでの異常が必須項目とされたことが最も影響していた。

また、血液神経関門が脆弱である神経根はCIDPの病変の好発部位として知られており、脛骨神経SEPでの末梢神経近位部優位の障害が、CIDPの補助診断に有用であることを我々は過去に報告している (Tsukamoto et al., 2010)。本研究においても脛骨神経SEPにおいて末梢神経近位部優位の障害を認めた場合に、SCS異常の基準を満たすとみなすと、新ガイドラインの感度は前ガイドラインと同等となり、脛骨神経SEPは新ガイドラインの感度をさらに改善させる有用なツールであると考えられた。

特異度については、新ガイドラインでは前ガイドラインと比較し改善を認めており、脛骨神経の脱髄判定基準の改訂が大きく寄与していた。特異度の改善によって、より正確なCIDPの診断

や不要な免疫療法を避けることに役立つことが期待される。

E. 結論

新ガイドラインの電気生理学的診断基準は前ガイドラインと比較し感度は劣るものの、特異度は高かった。SCS異常の証明に脛骨神経SEPを応用することにより、前ガイドラインと同様の高い感度を維持することが可能となる。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿準備中。
2. 学会発表 (予定)
 - 1) 神林隆道, 園生雅弘ら. CIDPにおけるEAN/PNS 新ガイドラインの電気生理学的診断基準の有用性: 前版との比較. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日~5月21日 (東京)
 - 2) Takamichi Kanbayashi, Masahiro Sonoo et al., Validity of European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society electrodiagnostic criteria for diagnosis of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. 32nd International Congress of Clinical Neurophysiology. (4-8 September 2022, Geneva, Switzerland)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性についての検討
（Post-RIN-1/2 試験）

研究分担者	田原 将行	国立病院機構宇多野病院臨床研究部医長
共同研究者	大江田 知子	国立病院機構宇多野病院臨床研究部長
	澤田 秀幸	国立病院機構宇多野病院副院長
	中島 一郎	東北医科薬科大学老年神経内科学教授
	三須 建郎	東北大学医学部神経内科講師
	清水 優子	東京女子医科大学医学部神経内科学特命担当教授
	岡田 和将	産業医科大学神経内科学教室准教授
	越智 一秀	広島県立広島病院脳神経内科部長
	丸山 博文	広島大学大学院脳神経内科学教授
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科客員教授
	深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター神経内科准教授
	桐山 敬生	奈良県立医科大学脳神経内科講師
	森 雅裕	千葉大学大学院医学研究院神経内科学准教授

研究要旨

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1 試験）の結果に基づき、世界で4番目の承認薬として、リツキシマブの承認申請（2021年10月29日）を行ったところである。RIN-1試験終了後、リツキシマブのオープン継続試験（RIN-2試験）が、2019年3月末まで実施された。その後、新規治療薬3製剤（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ）へ切り替えが行われており、今回、その治療経過（有効性と安全性）について検討した。

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名であり、RIN-2試験後に追跡できなかった3名を除いた17名（女性17名）が、後方視的に解析された。平均年齢55.0±14.4年、平均罹病期間14.2±5.7年、観察期間は、平均2.9±0.1年であり、EDSSの中央値は、3.5（範囲：0-7）であった。

生物学的製剤は、13名（76%）に導入され、エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）12名（Eからの切り替え2名含む）、イネビリズマブ（I）1名（Sからの切り替え）であった。

治療導入は、最終のリツキシマブ投与から平均1.80±0.24年後に導入されており、各々の治療期間は、Eで平均0.86±0.37年（2.6人年）、Sで平均0.93±0.40年（10.5人年）であった。

有効性に関しては、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はみられなかった。（Iによる治療期間は1ヶ月以内であり、評価を実施していない。）

安全性に関しては、エンスプリング治療中、1名に呼吸器感染による入院が2回あった。サトラリズマブ治療中、1名に帯状疱疹の副作用が見られたが、いずれも軽快した。

NMOSDの治療選択肢は増え、いずれも高い有効性が期待できるが、長期治療のためには、各種薬剤の特徴を考慮し、切り替えを含めた治療戦略も必要と思われる。

A. 研究目的

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1 試験）の結果に基づき、2021年10月29日リツキシマブの承認申請を行ったところである。RIN-1試験終了後は、リツキシマブ治療を継続した（RIN-2試験）が、2019年3月末で試験は終了した。その後、2019年11月エクリズマブ、2020年8月サトラリズマブ、2021年3

月イネビリズマブが上市され、3種類の生物学的製剤による NMOSD の治療が可能となった。そのため、多くの治験参加者は、リツキシマブからこれらの新規治療薬へ切り替えが行われており、その治療経過（有効性と安全性）についての検討を行なったため、報告する。

B. 研究方法

対象は、RIN-1またはRIN-2試験参加者のうち、

当院通院歴があるものとし、後方視的に解析した。観察期間は、2021年11月29日までとした。

（倫理面への配慮）

個人情報保護の観点から、宇多野病院生命倫理委員会で審議が実施され、2021年11月24日承認（承認番号：UTA-03-05-1）後に研究を行った。

C. 研究結果

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名であり、RIN-2試験後に追跡できなかった3名を除いた17名（女性17名）が、後方視的に解析された。平均年齢 55.0 ± 14.4 年、平均罹病期間 14.2 ± 5.7 年、観察期間は、平均 2.9 ± 0.1 年であり、EDSSの中央値は、3.5（範囲：0-7）であった。

生物学的製剤は、従来治療であるステロイド内服（1名アザチオプリン併用、1名タクロリムス併用）5名を除いた13名（72%）に導入された。エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）12名（Eからの切り替え2名含む）、イネビリズマブ（I）1名（Sからの切り替え）であった。

生物学的薬剤は、最終のリツキシマブ投与から平均 1.80 ± 0.24 年で導入されており、治療期間は、Eで平均 0.86 ± 0.37 年（2.6人年）、Sで平均 0.93 ± 0.40 年（10.5人年）であった。

いずれの薬剤でも再発を生じた症例はみられず、有効性は維持されていた。Iによる治療期間は1ヶ月以内であり、評価を実施していない。

安全性に関しては、エンスプリング治療中、1名に呼吸器感染による入院が2回あった。サトラリズマブ治療中、1名に帯状疱疹の副作用が見られた。いずれも軽快している。

D. 考察

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えは、約1年の治療期間であるが、再発がみら

れることはなく、有効性は維持されていた。安全性に関しては、エクリズマブ治療中に呼吸器感染症、サトラリズマブ治療中に帯状疱疹の合併が確認されたが、いずれも軽快している。

治療継続の点では、定期的な通院が困難／不規則となるなどコンプライアンスに問題がある患者には治療間隔が長い薬剤（ユプリズナ）が望ましいと思われた。また、2週毎の点滴製剤であるエクリズマブは、4週毎の皮下注投与となるサトラリズマブと比較し、末梢ルートの確保、治療頻度が高いことなどが治療継続に影響すると考えられた。

E. 結論

NMOSDの新薬は、リツキシマブからの切り替えにおいても、その有効性と安全性を示した。長期治療の観点からは、各種薬剤の特徴を考慮し、切り替えを含めた治療戦略も必要と思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者
QOL の検証

研究分担者 中島 一郎 東北医科薬科大学医学部老年神経内科学教授

研究要旨

多発性硬化症や視神経脊髄炎などの中枢神経炎症性脱髄疾患に分類され、新たな疾患概念としてMOG抗体関連疾患（MOGAD）を提唱し、診断基準作成のための臨床データの集積を行い、暫定的な診断基準を作成して全国疫学調査を実施した。

A. 研究目的

MOG抗体関連疾患（MOG associated disease : MOGAD）の疾患概念を確立し、指定難病に登録することを念頭に、これまで未着手となっていた診断基準の策定、全国調査の実施を行い、実患者数を把握し、臨床的特徴、検査所見、治療反応性などを明らかにする。

B. 研究方法

MOGAD全国疫学調査の一次調査は、MOGAD患者の人数・性別の把握とした。調査票を全国の神経内科専門医、小児神経専門医、神経眼科学会員が勤務する施設に送付し、令和2年4月1日から令和3年3月31日の間に診療したMOGAD患者数（総数、男女別数、新規患者数）を調査した。診断基準は別表の暫定基準を用いた。推計粗有病率、推計粗罹患率の算出には、総務省による2019年10月1日現在の全国および各県の人口推計を用いた。二次調査は一次調査で患者ありとした施設に調査票を送付した。

（倫理面への配慮）

MOGAD全国疫学調査の一次調査、二次調査ともに匿名で集積した。重複については生年月、発症年月、症状経過で確認した。調査の方法について東北医科薬科大学倫理委員会に諮り承認を得た。

C. 研究結果

のべ3790施設（脳神経内科：のべ2885施設、眼科：122施設、小児科：783施設）に調査票を送付し、のべ1381施設から回答を得た（回収率：

36.4%）。重複や施設名無記載などを除外したところ、症例ありは225施設（脳神経内科：151施設、眼科：19施設、小児科：51施設、不明：4施設）、症例なしは1100施設だった。患者数は887人（男性：404人、女性：483人）で、うち新規患者数は258人だった。各科での診療患者数は、脳神経内科629人（男性：281人、女性：348人）、小児科158人（男性：76人、女性：82人）、眼科96人（男性：45人、女性：51人）だった。推計患者数は1695人（1483-1907人：95%信頼区間：以下同じ）で、男性764人（663-866人）、女性931人（803-1058人）だった。推計粗有病率は、人口10万人あたり1.34人（1.18-1.51人）で、男性1.24人（1.08-1.41人）、女性1.44人（1.24-1.63人）だった。また、推計粗罹患率は人口10万人あたり0.39人（0.32-0.44人）だった。地方別の推計粗有病率は、最小が中国・四国地方の0.72人（0.46-0.99人）、最大が東北地方の2.17人（1.35-2.99人）だったが、緯度による影響は示唆されなかった。

D. 考察

CBA法でMOG抗体を測定し、中枢神経脱髄疾患の診断に用いることは有用であり、MOG抗体陽性の中枢神経脱髄疾患をMOGADという新たな疾患概念として確立することは重要と思われる。

E. 結論

MOGAD全国疫学調査の一次調査の結果を報告した。今後、二次調査の解析をすすめ、臨床的特徴、検査所見、治療反応性などを明らかにする。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I. Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Neurology* 97(1): e1-e12, 2021.

2) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol* 2021.

3) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease. *Mult Scler Relat Disord* 56:103222, 2021.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症における疾患修飾薬への反応性と血清 Sema4A との相関についての検討

研究分担者 中辻裕司¹ 富山大学学術研究部医学系 脳神経内科 教授
共同研究者 奥野龍禎²、甲田亨²、宮本勝一³、新野正明⁴、木下允²、
熊ノ郷淳⁵、望月秀樹²、山本真守¹、折笠秀樹⁶、杉本知之⁷

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 (現和歌山大学), 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. 富山大学統計学, 7. 滋賀大学データサイエンス学部

研究要旨

血清セマホリン Sema4A が著明高値である多発性硬化症 (MS) 患者が約3割存在し、この患者群は比較的発症年齢が若く、重症化しやすく、IL-17が高値で、インターフェロンβ治療に抵抗性を示しやすい。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を報告していたが、グラチラマー酢酸塩 (GA)、フマル酸ジメチル (DMF)、ナタリズマブが有効であることを示した。また高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向がみられた。酢酸 PETを用いてアストロサイトイメージングを試みたところ、MS患者脳で酢酸代謝活性が亢進しており、視神経脊髄炎 (NMOSD) 患者脳では同活性が低下していることが判明した。NMOの血液と髄液でdsDNAを測定したところ健常者と比べて増加していた。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の疾患修飾薬 (DMD) の選択肢が増え、本邦ではインターフェロン β (IFNβ) 以外にフィンゴリモド (FTY)、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、オフアツムマブ、シポニモドが使用可能となった。長期安全性が担保されている観点から IFNβ と GA 等のベースライン薬が、治療効果の観点からは FTY、ナタリズマブ等が優れているが、個々の患者に対して治療反応性を予測するバイオマーカーは確立されていない。これまで我々は血清 Sema4A 高値患者は重症例が多く、IFNβ 治療抵抗性を示すこと、および FTY は有効性を示すことを明らかにしてきた。本研究では、GA、DMF 及びナタリズマブを使用している MS 患者の血清 Sema4A 測定を行ない、層別解析により血清 Sema4A の治療選択バイオマーカーとしての意義を検討する。また中枢神経系ではアストロサイトで特異的に代謝される酢酸をリガンドとした酢酸 PET の MS、NMOSD 診療における画像バイオマーカーとしての意義を検証する。

B. 研究方法

1. 多施設におけるMS患者の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。GA使用

患者41例、DMF使用患者68例、ナタリズマブ使用患者18例での検討を行った。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、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）を評価した。実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) マウスを用いてSema4AFcが抗VLA4抗体に与える影響について検討した。非運動症状の評価として、BICAMS、BDI-II、Fatigue Severity Scale (FSS)、Functional Assessment of Multiple Sclerosis (FAMS) による評価を行った。

2. 11-C酢酸PET検査を健常者5例、MS患者8名、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者 11例（頭蓋内病変有6例、頭蓋内病変無5例）に対して施行した。高次脳機能評価としてPET施行直前にRao's Brief Repeatable battery of neuropsychological test (BRBN) を行った。また、頭蓋内病変の評価のためPET撮影にあわせて頭部MRIの撮影も行った。

3. NMOSD患者の血液と髄液でdsDNAを測定した。

(倫理面への配慮)

本臨床研究は富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センターにおいて倫理審査委員会の承認の下遂行された。また動物実験は大阪大学動物実験委員会の承認の下施行された。

C. 研究結果

1. GA:41例、DMF:68例、ナタリズマブ:18例について解析した。GA使用例に関してはSema4A高値例及びSema4A低値例ともに臨床的再発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使用例についてはSema4A高値・低値例ともに臨床的再発率、画像的再発率の減少が見られ、EDSSの変化に大きな差は見られなかった。ナタリズマブについては18例と少数例の検討であるがSema4A高・低値例ともにEDSSの変化や臨床的再発率に差は見られなかった。この結果はEAEを利用した動物モデルでも確認された。また、高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者では抑うつ症状が強い傾向が認められた。

2. 酢酸PETを用いた研究に関して、脳病変を有するNMOSD患者脳ではMS及び健常者と比べ灰白質のアストロサイト代謝活性の低下を認めた。また、BRBNのうちPASAT2及びPASAT3については灰白質のアストロサイト代謝活性との相関を認めた。MSに関してはアストロサイト代謝活性とBRBNの相関を認めなかった。

3. NMOSD患者の血液と髄液でdsDNAは健常者と比べて有意に増加していた。dsDNAの由来は好中球と推定された。

D. 考察

1. Sema4A高値患者は血清IL-17が高値でTh-17偏倚の傾向を有しており、中枢神経系での炎症が誘起されやすいと考えられる。また遺伝子解析により、同患者群ではtype 1 interferon関連分子が増加している。このような病態を有するSema4A高値MS患者にはIFN β 治療は有効ではないが、作用機序の異なる他のDMD (FTY, DMF, GA、ナタリズマブ) は有効であることが考えられる。

非運動症状の評価として、BICAMS、BDI-II、FSSによる評価を行ったところ、Sema4A高値MS患者はうつ症状が強い傾向があることが判明した。機序は不明だが、今後高次脳機能等との相関や進行型との相関について見ていく必要があると考える。

2. NMOSDでは抗AQP4抗体によるアストロサイト障害を反映して、酢酸PETの取り込みが低下していると考えられ、アストロサイト機能の低下しているNMOSDではBRBNで評価される高次脳機能低下が認められたことから今後症例数を重ね、アストロサイト機能と高次脳機能の関連を検討してゆく必要がある。

3. 好中球がセルフリーDNAの産生源となってNMOSDの病態に関連している可能性がある。

E. 結論

Sema4A 高値 MS 患者に対してインターフェロン製剤は有効ではないが、フィンゴリモド、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチル、ナタリズマブは有効であった。

Sema4A 高値 MS 患者はうつ症状が強い傾向があった。

酢酸 PET は NMOSD に対して直接病態を評価する手段となり、また MS との鑑別に有用である可能性が示された。また灰白質のアストロサイト障害が高次脳機能障害の原因となっている可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. Brain and Behavior. 11(5), e02084, 2021

2. 学会発表

1) 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、山本真守、宮本勝一、新野正明、清水優子、熊ノ郷淳、折笠秀樹、杉本知之、中辻裕司. 多発性硬化症治療における免疫セマホリン Sema4A と DMD 反応性の相関の検討 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

2) Yamamoto T, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Nukui T, Kohda T, Kinoshita M, Miyamoto K, Hayashi T, Konishi H, Dougu N, Haryuni RD, Nakatsuji Y. Cerebrospinal fluid dsDNA as a biomarker in NMOSD 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

3) Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Tanaka R, Hirose H, Matsuda N, Anada R, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, Nakatsuji Y. Serum neurofilament light chain as a biomarker for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy 第 62 回日本神経学会学術大会、2021.5.19-22.京都

4) 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司. 多発性硬化症治療における DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検証. 第 33 回日本神経免疫学会学術集会、2021.10.21-22. 佐賀(Web).

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

（課題名）多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル投与での活動指標の検討

研究分担者 中西恵美 金沢医科大学 脳神経内科
共同研究者 森健太郎、内田信彰、藤田充世、松井真、朝比奈正人

研究要旨

多発性硬化症 (MS) 患者のDMDの選択肢が年々増えているが、ベースラインの治療薬であるIFN β 1a/1b、グラチラマー酢酸塩でのコントロール不十分の場合、より高い治療効果が期待できる薬剤（FTYやフマル酸ジメチル (Dimethyl fumarate:DMF) など）に段階的に変更を行う escalation therapyをいかに適切にかつ導入・維持調整を施行してゆく事が、長期的機能予後を左右する上で重要である。DMFの導入で、CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1細胞及びCD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cellsのサブセット制御と共にCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下とNK細胞の増多傾向が認められた。更にベースライン治療のIFN β 1a/1bでは並行した同傾向は認められなかった。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) 患者のDMD選択肢は年々増えているが、ベースライン治療薬であるIFN β 1a/1b、グラチラマー酢酸塩でのコントロール不十分の場合、より高い治療効果が期待できる薬剤（FTYやフマル酸ジメチル (Dimethyl fumarate:DMF) など）に段階的に変更を行う escalation therapyをいかに適切に導入・維持調整を施行してゆく事が、長期的機能予後を左右する上で重要である。またDMFで適切なコントロールが得られているかどうかの判断が、次にstep upした治療選択を導入するかどうかの判断の上不可欠の要素となる。現在明確なバイオマーカーは確立しておらず、そこでescalation therapyを踏まえDMFに切替導入をした3名の症例においてフローサイトメトリーを用い継時的末梢血リンパ球亜分画評価解析を行った。また並行しベースライン治療IFN β 1a/1b治療導入前後の患者でも同様の比較検討をした。

B. 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。IFN β 1a/1bからDMF切替投与後、継時評価をし得た患者3名は、女性2名、男性1名（平均年齢32.1歳、平均EDSS3）であり（表1）、DMF導入前に末梢血のリンパ球亜分画評価を行い、導入後は適時外来で採血評価を行った。同様にDMDとしてIFN β 1a/1b投与導入前後で

比較した6名は、女性5名、男性1名（平均年齢34.1歳、EDSS平均は1）。同様に導入前後での外来での末梢血リンパ球亜分画評価を施行した。リンパ球を主体とした単球を回収、氷上でモノクローナル抗体を使用での多重染色を行い、フローサイロメトリーを使用し機能的亜分画存在率の測定評価を施行した。施行したモノクローナル抗体使用でのリンパ球サブセットは下記表記。

表 1: DMF 投与 MS 経過年数、性別、切替時 EDSS

	経過年数	性別	切替時 EDSS
症例 1 ●	3 年	女性	5.5
症例 2 ▲	2 年	男性	1
症例 3 ■	4 年	女性	2.5

CD2⁺ E-rosette forming cells

CD3⁺ Mature T cells ;

CD4⁺ Helper T cells(Th)

CD8⁺ Cytotoxic T cells

CD19⁺ B cells

CD16⁺CD56⁺CD3⁻ NK cells

CD4⁺CD29⁺ Helper inducer T cells

CD4⁺CD45RO⁺ Memory helper T cells

CD4⁺CD192⁺ (CCR2) effector memory helper T cells
CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1 cells
CD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cells ;
CD4⁺CD193⁺ (CCR3) Th2 cells
CD4⁺CD194⁺ (CCR4) Th2 cells

(倫理面への配慮)

後方視的に連結可能匿名データを解析を行う本研究は、施設IRBの承認を得て施行した。

C. 研究結果

1) RRMS 患者の DMF 投与前後 12 ヶ月のリンパ球亜分画評価で認められたサブセット不均衡として、導入に伴い CD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下維持傾向が末梢血で確認された(図 1)。

2) DMF 導入変更に伴い、CD4⁺CD195⁺ (CCR5) Th1 細胞及び CD4⁺CD183⁺ (CXCR3) Th1 cells のサブセットの低下傾向(図 2, 3)は確認されたが、CD4⁺CD193⁺ (CCR3) Th2 細胞や CD4⁺CD194⁺ (CCR4) Th2 細胞の連動する傾向は確認されなかった。

3) DMF を変更導入した患者の末梢血では、導入に伴い CD16⁺CD56⁺CD3⁺ NK cells の上昇傾向が確認された(図 4)。併せて IFN β 1a/1b の導入前後の評価の同末梢血リンパ球内平均%値は 11.6%から 8.3%と導入に伴う上昇変化はみられなかった。(図 5)

D. 考察

RRMS患者の有効なDMTの1つのDMFは、フリーラジカル産生による細胞障害に関連する核内因子Nrf-2抗酸化経路の活性に関連し、病勢をコントロール・改善すると考えられているが詳細な免疫機序は不明な点が多い。既報でDMF投与でCD4・CD8数の低下やCD4/CD8 ratio上昇、Th1細胞やTh17サブセットの低下、Th2サブセットの上昇など認めたとの報告や、NK細胞上昇とCD8⁺ memory T細胞減少が相関するなど報告はある。今回Th1細胞の低下傾向とNK細胞

の上昇の傾向は確認されるも、CD4/CD8 ratioの明解な一定の傾向は認められなかった(データー提示無し)。近年CNS内浸潤したTh17細胞が、長期間オリゴデンドロサイトとコンタクトし、グルタミン酸放出誘導で髄鞘形成に障害を与えており、表面に高発現するCD29を阻害するとTh17介在性での破壊が軽減される、との報告(Catherine Larochelle et al:PNAS 2021 vol.118 No. 34 e2025813118)もある。DMF導入でのNK細胞の変化とともに、今回確認されたCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下は、導入前のCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞のベースラインから含めた傾向を注視することによりTh17に關与するCNS内の内在的活動性変化をフォローしうる“間接的メルクマール”となる可能性も推定される。複数のバイオマーカーと組み合わせ複合評価を行うことで、“無症候性の画像上の再発”を含めたDMTの有効性の可否を追跡MRIと共にモニタリングする指標として有用な可能性がある。

E. 結論

RRMS患者のDMF投与に伴いCD4⁺CD29⁺ helper inducer T 細胞の低下と、NK細胞の増多傾向が確認され、これらはDMF内服継続での疾患活動性コントロールが良好かどうかを判断する指標となりえる可能性がある。これらの変化がDMFの有効性を示唆するバイオマーカーの指標となりえるかどうかは、今後症例数を増やし、かつ年単位の観察期間を設けて検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

松井真、視神経脊髄炎関連疾患の病態生理と治療-update-、神経治療、27, 531-535, 2020

2. 学会発表

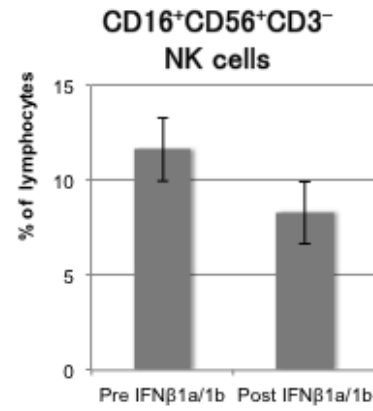
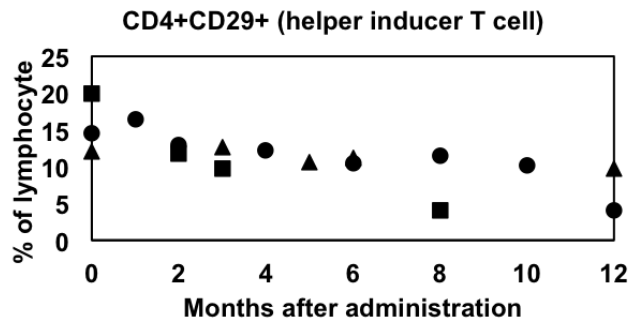
無し

G. 知的財産権の出願・登録状況

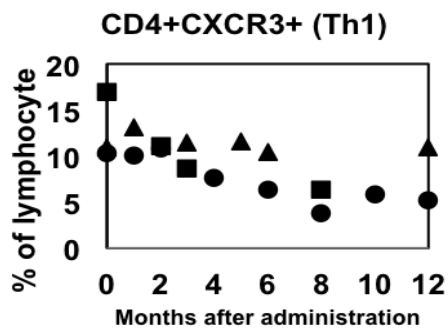
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

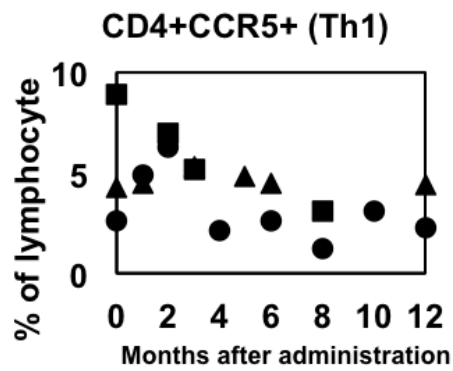
図 1)



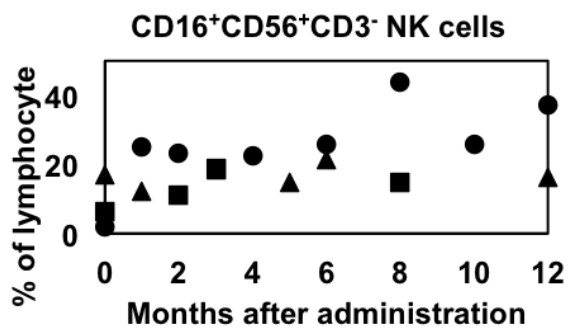
☒ 2)



☒ 3)



☒ 4)



☒ 5)

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症診療ガイドラインの作出と髄鞘イメージングによる個別化医療の検討

研究分担者 中原 仁 慶應義塾大学 医学部 教授

研究要旨

多発性硬化症の医療水準と患者QOLの向上には、個別化医療の実践が求められる。この目的において髄鞘イメージングを用いた個別化医療の可否を検討し、以て頭記の目的に資する研究を展開する。

A. 研究目的

多発性硬化症の髄鞘イメージングデータを集積し、個別化医療の実践に有用かを解析する。

B. 研究方法

髄鞘イメージングデータについては慶應義塾大学病院に通院中の多発性硬化症患者を対象に当該データを集積する。

（倫理面への配慮）

慶應義塾大学医学部の倫理審査を受審した上で、該当者の文書による同意を得て、法律その他関連法規を遵守した上で実施する。

C. 研究結果

髄鞘イメージングデータの集積を進めた。

D. 考察

本研究期間内には研究は完了していないが、予定通り進捗を認めており、今後の展開が期待される。現時点では、特定の薬剤において髄鞘再生が生じやすい因子などが同定されつつある（未発表）。

E. 結論

多発性硬化症の個別化医療の実践において、髄鞘イメージングが有用かについてさらなる検証を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Rafael Canani Sommer, Junichi Hata, Carolina deMedeiros Rimkus, Bruna Klein da Costa, Jin Nakahara, Douglas Kazutoshi Sato. Mechanisms of myelin repair, MRI techniques and therapeutic opportunities in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis and Related Disorders. 58:103407, 2022.

2. 学会発表

該当なし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし。

- （課題名） ①日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL, 疲労, 抑うつとの相関
②多発性硬化症と視神経脊髄炎スペクトラム障害の鑑別を補助する深層学習モデルの研究

研究分担者 新野 正明 国立病院機構北海道医療センター 臨床研究部
共同研究者 宮崎 雄生 国立病院機構北海道医療センター 脳神経内科

研究要旨

- ① 日本人多発性硬化症 (MS) 患者における認知機能障害と、健康関連の生活の質 (HRQOL)、疲労、抑うつがどのような関連があるのかをBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)、疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS)、疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS)、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition (BDI-II) を用い、国内11施設、184名のMS患者のデータを解析した。検査時年齢、EDSS、教育歴をコントロールした重回帰分析の結果、SDMTのスコアはFAMSのmobility ($\beta=0.17, p<0.05$), symptoms ($\beta=0.24, p<0.05$), emotional well-being ($\beta=0.31, p<0.01$), total FAMS ($\beta=0.22, p<0.05$), additional concerns ($\beta=0.26, p<0.05$)、のスコアと相関を認めた。さらに、SDMTのスコアはBDI-IIのスコアと負の相関を認めた ($\beta=-0.41, p<0.001$)。以上より、今回の研究では、SDMTがさらにHRQOLや抑うつと相関が強いことも示唆された。
- ② MSと視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) の鑑別を補助する人工知能モデルを作成することを目的として研究を行った。2010年4月から2021年4月の間に北海道医療センター脳神経内科で脳MRIを撮像したMS、抗アクアポリン4抗体陽性NMOSD連続症例の中で、MRI上脳病変を認めたMS 72例、NMOSD 21例を対象とした。脳MRI画像および臨床データをもとに MSとNMOSDを分類する深層学習モデルを作成し、そのネットワーク構造、ハイパーパラメーターを探索の後、5分割交差検証を行い正解率、適合率、再現率、f1スコアの平均値を求めた。その結果、NMOSDを正例とした正解率0.76 – 0.94 (平均0.85)、適合率0.33 – 1.00 (平均0.68)、再現率0.25 – 0.75 (平均0.55)、f1値0.29 – 0.86 (平均0.61) であった。さらなる精度向上によりMS、NMOSDの診療を補助する有用なツールの開発に繋がることが期待される。

A. 研究目的

- ① 多発性硬化症 (MS) 患者において認知機能障害は主要な症状の一つで、病初期から認められることが多く、その後の進行や増悪のリスク因子の一つとされている。一方、認知機能の低下は、MS 患者の日常生活にも深く影響することが推測される。本研究では、日本人 MS 患者における認知機能障害と、健康関連の生活の質 (HRQOL)、疲労、抑うつがどのような関連があるのかを検討した。
- ② MS、視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) の診断に脳 magnetic resonance imaging (MRI) が有用ではあるが、非専門医には両者の鑑別が容易ではない場合が少なからず存在する。本研究では脳 MRI 画像と臨床情報から MS、NMOSD を分類する深層

学習モデルの構築を目的とした。

B. 研究方法

- ① バッテリーとして、認知機能評価にSymbol Digit Modalities Test (SDMT)、California Verbal Learning Test-Second Edition (CVLT2)、Brief Visuospatial Memory Test Revised (BVMTR) からなるBrief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)、疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS (FAMS)、疲労評価にFatigue Severity Scale (FSS)、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-2nd Edition (BDI-II) を用い、国内11施設、184名のMS患者（以下平均値：年齢41.5歳、教育歴14.2年、発症年齢30.6歳、EDSS 2.5）のデータを解析した。

- ② 2010年4月から2021年4月の間に北海道医療センター脳神経内科で脳MRIを撮像したMS、抗アクアポリン4抗体陽性NMOSD連続症例の中で、MRI上脳病変を認めたMS 72例、NMOSD 21例を対象とした。

脳MRI画像データはFMRIB Software Library v6.0を用いて脳抽出の後に線形変換による標準脳への位置合わせを行ないZ-score標準化を行なった。訓練データのみ左右反転させた画像データも準備しデータ拡張を行った。臨床情報は罹病期間、年齢(MRI検査時)、性別を診療録から取得した。

ネットの記述、学習はPyTorchフレームワークを用いた。ネットワークの構造は1層の畳み込み層に続いて3層のresidual block、1層の全結合層を経た後に臨床情報を結合し、2層の全結合層を経て出力を得る形を採用した。また、最後の全結合層の前にドロップアウト層を設けた。

ハイパーパラメーターチューニングはOptunaを用い評価サンプルにおけるf1値を指標に、最適なoptimizerの学習率、focal loss関数のgamma値、初めの畳み込み層の出力チャンネル数、ドロップアウト割合の4つを探索した。

上記で得られたハイパーパラメーターを用いて、5分割交差検証を行い正解率、適合率、再現率、f1スコアの平均値を求めた。

(倫理面への配慮)

ともに研究計画を提出し当院の倫理審査委員会での審議・承認を得て行った。①の研究は各患者から書面での同意取得を得られた患者のみ施行した。②の研究は、被験者には情報公開によるオプトアウトの機会を確保した。

C. 研究結果

- ① 検査時年齢、EDSS、教育歴をコントロールした重回帰分析の結果、SDMTのスコアはFAMSのmobility ($\beta = 0.17, p < 0.05$), symptoms ($\beta = 0.24, p < 0.05$), emotional well-being ($\beta = 0.31, p < 0.01$), total FAMS ($\beta = 0.22, p < 0.05$), additional concerns ($\beta = 0.26, p < 0.05$), のスコアと相関を認めた。さらに、SDMTのスコアはBDI-IIのスコアと負の相関を認めた ($\beta = -0.41, p < 0.001$)。一方、BICAMSの3つテストのスコアはFSSのスコアとの相関を認めなかった。
- ② ハイパーパラメーターチューニングの結果、

最適なoptimizer学習率0.082, focal loss関数のgamma値4.0, 初めの畳み込み層の出力チャンネル数16, ドロップアウト率0であった。学習率が比較的高いため、訓練の際にはスケジューラーを用いて学習率を減衰させた。訓練のエポック数は20が最適であった。

上記を採用したネットワークで5分割交差検証を行った結果、NMOSDを正例とした正解率0.76 – 0.94 (平均0.85), 適合率0.33 – 1.00 (平均0.68), 再現率0.25 – 0.75 (平均0.55), f1値0.29 – 0.86 (平均0.61)であった。

D. 考察

- ① 欧米では、MSの認知機能障害を評価するにはSDMTが最も推奨されており、これまでの我々の日本人での研究でも、情報処理能力を評価するそのバッテリーが最もその障害を検知しやすいことを指摘している。今回の研究では、SDMTがさらにHRQOLや抑うつと相関が強いことも示唆された。
- ② MS、NMOSDとも希少疾患であり、また本研究は1施設の患者を対象としたため、学習に十分な症例数が得られていない。その点を補うために5分割交差検証を行い、左右反転により訓練データを2倍に拡張した。MS、NMOSDとも脳病変は通常左右非対称であるため、左右反転によるデータ拡張は学習に有用と考えた。また、NMOSDはMSより有病率が低く、本研究におけるサンプル数もMSの1/3以下であった。この不均衡データへの対応として focal loss関数を用いることで対応した。

また、本研究における少数クラスであるNMOSDのMRI病巣の特徴はサンプルごとの変異が非常に高く、そのため5分割交差検証における評価指標は検証セットごとに大きく異なった。本研究はMS、NMOSDの2クラス分類として取り組んだが、MSのMRI画像に対する異常検知として扱った方が良い成績が得られる可能性がある。実際に、非典型的なMS画像を検出し、NMOSDを含めた他疾患を除外することは臨床的に非常に重要な課題である。

E. 結論

- ① MS患者にとって認知機能やQOLは大変重要な症状や項目であるが、今回の研究で、SDMTがHRQOLや抑うつと相関が強いことが示唆された。

- ② MRI データと臨床情報から MS, NMOSD を分類する深層学習モデルを構築した. さらなる精度向上により MS, NMOSD の診療を補助する有用なツールの開発に繋がることが期待される.

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, Ura S, Takahashi E, Minami N, Akimoto S, Amino I, Naganuma R, Kikuchi S. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2021;357:577624.
- 2) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord, 2021;57: 103427.
- 3) Ogisu K, Niino M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Optimal indicator for histogram analysis of fractional anisotropy for normal-appearing white matter in multiple sclerosis. Neurol Asia, 2021; 26: 785-793.

2. 学会発表

- 1) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira J, Eri E, Miyazaki Y, Mifune N. Factors affecting cognitive impairment in Japanese patients with multiple sclerosis. 29th Annual Meeting of the European Charcot Foundation, Web, November 14-18, 2021.
- 2) 新野正明, 深澤俊行, 宮崎雄生, 浦 茂久, 高橋恵里, 南 尚哉, 秋本幸子, 網野 格, 長沼亮滋, 菊地誠志. 多発性硬化症患者における血中ビタミンD濃度の季節変動. 第62回日本神経学会総会, 京都, 2021年5月22日.
- 3) 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵理, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南 尚哉, 菊地誠志. AIを用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究. 第62回日本神経学会学術大会, 京都, 2021年5月19日.
- 4) Miyazaki Y. The pathogenic activities of B cells in the central nervous system of MS. 第33回日本神経免疫学会学術集会, Web, 2021年10月21日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

（課題名）MOG 抗体関連疾患における髄液中 MOG 抗体測定の意味

研究分担者	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座
共同研究者	松本 勇貴	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	金子 仁彦	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	三須 建郎	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	高井 良樹	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	黒田 宙	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	高橋 利幸	国立病院機構 米沢病院 神経内科
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

【背景】MOG 抗体関連疾患(MOGAD)における髄液の MOG 抗体検出と臨床表現型との関連及び髄液 MOG-IgG の診断における特異性は明らかではない。

【方法】2015 年 8 月から 2018 年 1 月までに当院に紹介された血清及び髄液が共に得られている 48 人の AQP4-IgG 陽性視神経脊髄炎(NMOSD)、99 人の多発性硬化症(MS)、467 人の特発性中枢性脱髄疾患(CNSDD)及び 74 人の変性疾患を含むその他の疾患患者を対象に、血清及び髄液の MOG-IgG を測定し、抗体価と臨床表現型との関連を検討した。

【結果】血清では、NMOSD、MS 及びその他の神経疾患に MOG-IgG 陽性となる例はなかったが、111 人(24%)の CNSDD 患者に MOG-IgG が陽性であった。髄液では、NMOSD 及びその他の神経疾患患者では MOG-IgG はすべて陰性であったが、MS で 2 例(2.0%)、CNSDD 患者の 116 人(25%)に MOG-IgG が陽性であった。計 133 人の MOGAD 患者を認めた(血清髄液共に陽性 n=94, 血清のみ陽性 n=17, 髄液のみ陽性 n=22 人)。髄液のみ陽性例には、4 例の急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、4 例の皮質性脳炎(CE)、2 例の NMOSD、9 例の脊髄炎が含まれいずれの症例も MOGAD に矛盾しなかった。血清抗体価がより高値である集団は、ADEM の患者が有意に多かった。髄液抗体価がより高値である集団は、有意に ADEM 及び CE の患者が多く、髄液細胞数、髄液中の Myelin basic protein(MBP)、オリゴクローナルバンドの陽性率、脳病変を有する割合が有意に高かった。

【結論】これまで MOGAD に診断には血中の MOG-IgG が検査されてきたが、髄液のみ MOG-IgG 陽性の集団も ADEM や CE などの典型的な MOGAD と考えられる症例が含まれており、MOGAD を疑った場合には血清の抗 MOG 抗体が陰性の場合、髄液まで調べる必要があると考えられる。

A. 研究目的

近年、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、皮質性脳炎(CE)、視神経脊髄炎(NMOSD)、視神経炎(ON)、脊髄炎(MY)をはじめとした中枢の炎症性疾患患者の一部に Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) を標的とした自己抗体(MOG-IgG)が認められることが明らかになり、それらは MOG 抗体関連疾患(MOGAD)と呼ばれている。経験的に、MOG-IgG の測定は血清で評価されることが多いが、髄液での検討の有用性は明らかではない。また血清抗体価は定量的に、両側性視神経炎の表現型と関連しているとの報告があるが、髄液抗体価と臨床表現型の関連は明らかではな

い。そこで我々は、髄液抗体価の測定は、MOGAD の診断感度を向上させると仮説をたて、髄液での MOG-IgG 検査の有用性を検討すると共に抗体価を測定し、臨床表現型との関連を明らかにするため本研究を実施した。

B. 研究方法

2015年8月から2018年1月までに当院に紹介となった、血清及び髄液が共に得られている48人のアクアポリン4(AQP4)-IgG陽性NMOSD、99人の多発性硬化症(MS)、467人の特発性中枢性脱髄疾患(CNSDD)及び74人の変性疾患を含むその他の疾患患者を対象に、血清及び髄液のMOG-IgGを測定し、それぞれの特異度を検討した。また、

抗MOG抗体が陽性であった場合、二人の評価者が独立に臨床表現型を評価し、ADEM、CE、NMOSD、ON、MY、その他に分類した。また、その抗体価を測定し、多変量解析にて抗体価と臨床表現型との関連を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学倫理委員会の承認を経て実施された。また被検者より書面による同意を得た。

C. 研究結果

血清では、AQP4-IgGNMOSD、MS及びその他の神経疾患患者にMOG-IgG陽性となる者はなかったが、111人(24%)のCNSDD患者にMOG-IgGが陽性であった(図1)。髄液では、NMOSD及びその他の神経疾患患者ではMOG-IgGはすべて陰性であったが、MSで2例(2.0%)、CNSDD患者の116人(25%)にMOG-IgGが陽性であった(図1)。髄液のMOG-IgGの特異度は、99%(95%信頼区間97-100%)であった。計133人のMOGAD患者を認めた(血清髄液共に陽性 n=94, 血清のみ陽性 n=17, 髄液のみ陽性 n=22人)。髄液のみ陽性例には、4例のADEM、4例のCE、2例のNMOSD、9例のMYが含まれいずれの症例もMOGADの表現型に矛盾しなかった。血清抗体価がより高値である集団は、ADEMの患者が有意に多かった。髄液抗体価がより高値である集団は、有意にADEMとCEの患者が多く、髄液細胞数、髄液中のMyelin basic protein(MBP)、オリゴクローナルバンドの陽性率、脳病変を有する割合が有意に高かった。

D. 考察

本研究では、原因不明の中枢性脱髄疾患の患者の4.7%(22/467)に、髄液のみMOG-IgGが検出され、その表現系はMOGADに矛盾しなかった。髄液を検査しない場合これらの患者は適切にMOGADと診断されず治療されない可能性が残され、髄液検査の有用性が示唆された。また髄液抗体価は血清抗体価と異なり、CEとの関連が明らかになった。。

E. 結論

これまで MOGAD に診断には血中の

MOG-IgG が検査されてきたが、本研究により髄液のみ陽性の集団も、ADEM や CE などの典型的な MOGAD と考えられる症例が含まれており、MOGAD を疑った場合には血清の MOG 抗体が陰性の場合には髄液も検査することが肝要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

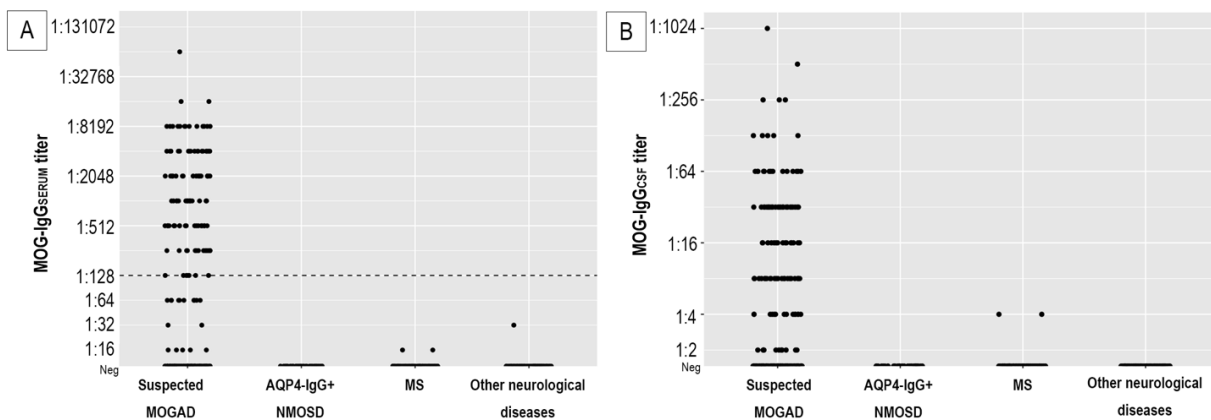
2. 学会発表

1. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 62nd Annual Meeting of Japanese Society of Neurology, (Kyoto, Japan), May 2021 (hybrid).
2. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 37th Congress of European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, October 2021 (Virtual)
3. Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Namatame C, Takai Y, Kuroda H, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. CSF antibody titers are associated with the prevalence of brain lesion and inflammation in MOGAD. 33rd Annual Meeting of Japanese Society for Neuroimmunology, October 2021 (Virtual)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

図 1 血清及び髄液の MOG-IgG 抗体価



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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）クロウ・深瀬症候群、CIDP の全国レジストリ拡充、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、診療ガイドラインの作成

研究分担者 三澤 園子 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 准教授

研究要旨

CIDPおよびクロウ・深瀬（POEMS）症候群における、診療ガイドラインの更新または新規作成を行う。また、両疾患の症例レジストリを構築し、将来的には複数の神経免疫疾患の登録へと拡大していく。これらの取り組みにより、国内の神経免疫疾患の治療の標準化、リアルワールドデータの蓄積、およびそれに基づくエビデンスの創出と新規治療開発の促進を目指す。今年度は、CIDPの診療ガイドライン作成を進め、CIDPの全国調査を実施し、CIDPの症例レジストリを難病プラットフォームと連携し構築し登録を開始した。

A. 研究目的

（ガイドライン作成）

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: CIDP）、クロウ・深瀬（POEMS）症候群は稀少かつ難治性の末梢神経疾患である。近年、両疾患とも診断基準、治療選択肢が変化している。本研究では、CIDP については診療ガイドラインの更新を、クロウ・深瀬症候群については診療ガイドラインの新規作成を目的とする。

（全国調査）

CIDP 及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗 MAG 抗体ニューロパチー）を対象とする全国調査を実施する。

（症例レジストリ）

CIDP、クロウ・深瀬症候群の症例レジストリを構築し、リアルワールドデータをタイムリーに収集しエビデンスを創出すること、新規治療開発の促進に活用することを目的とする。

B. 研究方法

（ガイドライン作成）

CIDPの診療ガイドラインについては、2013年に、多巣性運動性ニューロパチー（multiple motor neuropathy: MMN）とともに、日本神経学会監修で作成された。当研究班の班員、研究協力者を中心としたガイドライン委員会を組織し、2013年版の更新を行う。クロウ・深瀬症候群については、これまで診療ガイドラインはなく、血液学会とも合同の上、新規に作成する。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、

抗MAG抗体ニューロパチー）を対象とする一次調査、二次調査を実施する。

（症例レジストリ）

当研究班が中心となり、日本神経免疫学会、日本神経治療学会の後援を受け、日本医療研究開発機構事業である難病プラットフォームと連携して、症例レジストリの構築を進める。レジストリデータの帰属は日本神経免疫学会とする。分担研究者が登録データの活用や新規研究の実施を希望する際には、研究計画を申請し、同学会の承認を得た後に実施する。CIDPでレジストリの体制を整備した後は、他の免疫性神経疾患へも拡大する。

（倫理面への配慮）

ガイドラインについては、公表された文献のみを扱い、患者のデータや試料は扱わない。全国調査の研究計画は千葉大学の倫理委員会で承認を受けた。症例レジストリの研究計画については、京都大学の中央倫理委員会で承認を受けた。

C. 研究結果

（ガイドライン作成）

CIDPは日本神経学会との共同の下で、ガイドライン委員会を組織し、活動を継続した。クロウ・深瀬症候群は、国際的なガイドラインの位置づけにあるCochrane Reviewの改訂時期が先行したため、海外研究者と共同のreview teamを編成し、システマティックレビューのプロトコル作成を進めている。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象として、全国一次調査、二次調査を実施した。現在、結果の集計と解析を行っている。

（症例レジストリ）

CIDPについては、難病プラットフォームと連携し、データベースを構築した。令和4年1月より登録を開始した。

D. 考察

（診療ガイドライン）

CIDP、クロウ・深瀬症候群とも病態解明が進むとともに、診療が劇的に変わりつつある。現場に則した各クリニカルクエスションに対してエビデンスに基づいた診療ガイドラインを遅滞なく公表することが、診断および治療の標準化と予後の向上につながる。

（全国調査）

CIDP 及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗 MAG 抗体ニューロパチー）においては、近年病態の解明が進みつつあり、新規治療の開発が進められている。現在の患者数や治療内容、予後の把握は、今後の新規治療開発を進める上での土台となる。

（症例レジストリ）

神経免疫疾患の症例レジストリシステムの構築は本邦における新規治療開発の促進と臨床研究の活性化を目標とする。公共性が高く次世代へつなげるシステムを構築し、リアルワールドのデータを収集する仕組みへと育てられるよう、当研究班の班員の意見を取り入れながら進める。

E. 結論

（ガイドライン作成）

CIDP、クロウ・深瀬症候群の診療ガイドライン作成について進めた。

（全国調査）

CIDP 及び類縁疾患（多巣性運動ニューロパチー、抗 MAG 抗体ニューロパチー）を対象とした全国調査を実施した。

（症例レジストリ）

CIDP の症例レジストリの構築に向けて、難病プラットフォームと連携して進めた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koide K, Sugiyama A, Yokota H, Mukai H, ang J, Nakamura K, Misawa S, Ito S Kuwabara S. Nerve Hypertrophy and Altered Diffusion in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy Detected by Brachial Plexus Magnetic Resonance Neurography Eur Neurol 28:1-9, 2021

2) Sugiyama A, Yokota H, Misawa S, Mukai H, Sekiguchi Y, Koide K, Suichi T, Matsushima J, Kishimoto T, Tanei Z I, Saito Y, Ito S, Kuwabara S. Cerebral large artery stenosis and occlusion in POEMS syndrome BMC Neurol 21:239,2021

3) Tsuneyama A, Shibuya K, Misawa S, Suzuki Y, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Mario J.Prado, Kuwabara S.Fatigue and activity-dependent conduction block in neuromuscular disorders. Clinical Neurophysiology 2022 in press

2. 学会発表

1) Tomoki Suichi, Sonoko Misawa, Yukari Sekiguchi, Kazumoto Shibuya, Atsuko Tsuneyama, Yo-ichi Suzuki, Keigo Nakamura, Hiroki Kano, Yuya Aotsuka, Ryo Otani, Marie Morooka, Satoshi Kuwabara. Indication of autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都

2) 青墳佑弥, 三澤園子, 澁谷和幹, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡 CIDPに対する維持療法:有害事象からの検討. 日本神経学会. 2021.5.19-22. 京都

3) 澁谷 和幹, 常山 篤子, 三澤 園子, 鈴木 陽一, 水地 智基, 小島 雄太, 狩野 裕樹, 大谷 亮, 青墳 佑弥, 諸岡 茉里恵, Prado Mario, 桑原 聡. 慢性炎症性脱髄性ニューロパチーにおける感覚神経障害の臨床病型による差異. 第32回 日本末梢神経学会学術大会. 2021.9.10. 和歌山

4) 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDPに対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021.10.21-22. 福岡

5) 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 常山篤子, 鈴木陽一, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 関口縁, 三澤園子, 桑原聡. 抗 myelin-associated glycoprotein抗体関連ニューロパチー: Rituximab治療反応性因子の検討. 第39回日本神経治療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重

6) 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 中村圭吾, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDPに対する免疫グロブリン維持療法の減量時再発リスク因子の検討: 電気生理学的視点から. 第51回日本臨床神経生理学会学術大会. 2021.12.16-18. 仙台.

7) 中村圭吾, 澁谷和幹, 水地智基, 池田忍, 小島雄太, 狩野裕樹, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 青墳佑弥, 三澤園子, 桑原聡. 免疫介在性脱髄性ニューロパチーの神経伝導検査・超音波による病態

解析. 第51回日本臨床神経生理学会学術大会.
2021.12.16-18. 仙台.

8) 諸岡茉里恵, 水地智基, 関口縁, 大谷亮, 青墳
佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 澁谷和幹, 三澤園子,
桑原聡. ギラン・バレー症候群における神経伝
導の長期的推移. 第51回日本臨床神経生理学会学
術大会. 2021.12.16-18. 仙台.

9) 三澤 園子. ギラン・バレー症候群・慢性炎症
性脱髄性多発ニューロパチー. 日本神経学会.
2021.5.19-22. 京都

10) 三澤 園子. 【Whole body の観点からみた神経
筋疾患の病態】治療への反応から考えるPOEMS
症候群の病態. 第32回 日本末梢神経学会学術大
会. 2021.9.10. 和歌山

11)三澤 園子. POEMS症候群. 第39回日本神経治
療学会学術集会. 2021.10.28-30. 三重

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：該当なし
2. 実用新案登録：該当なし
3. その他：該当なし

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¹⁾

共同研究者 本村政勝²⁾、赤石哲也³⁾、吉村俊祐⁴⁾

研究要旨

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）の予備的な結果を報告する。治療反応性を示す QMG 変化量と関連すると考えられる指標として AChR 結合抗体、AChR-MIR 抗体、Kv1.4 抗体などが候補になる可能性がある本研究は、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エクリズマブを投与された難治性 MG41 症例が集積した。観察期間は 26 週間である。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- γ , 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

41 例のうち解析可能な 18 症例について暫定的な解析結果をまとめた。

18 例は全例 AChR 抗体陽性で、10 例 (55.6%) は胸腺腫関連 MG であった。MG-ADL スコアの平均は 8.5、QMG スコアの平均は 16.5 と重症度の高い症例が登録されていた。

治療開始後 12 週で MG-ADL スコアは平均 3.8 へ、QMG スコアは平均 9.5 へ減少した。胸腺腫の有無によるエクリズマブの効果に差はなかった。

QMG スコアが 5 点以上改善した群 (好反応群) と 5 点未満だった群 (反応群) を比較してみると、AChR 抗体価は好反応群で 61.4 nmol/L、反応群で 18.6 nmol/L と好反応群で高かった。また、Kv1.4 抗体の陽性率は好反応群で 75.0%、反応群で 16.7% と好反応群で高頻度であった。

AChR 結合抗体と QMG の変化量は正

の相関を示した。また、AChR-MIR 抗体も QMG 変化量と正の相関を示した。

まだ予備的なデータ解析であり、補体系の測定はまだ完了していない。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

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）アミノ酸固定化カラムと神経筋接合部に対する病原性自己抗体

研究分担者 本村 政勝¹ ¹長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース教授
共同研究者 赤石 哲也^{2,3}、池 浩司¹、清水 悦郎¹、吉村 俊祐⁴、辻野 彰⁴、
石井 正²、青木 正志³、松尾 秀徳⁵

²東北大学病院 総合診療科、³東北大学大学院 神経内科、⁴長崎大学病院脳神経内科、

⁵国立病院機構長崎病院脳神経内科

研究要旨

20種類のアミノ酸をアガロース担体カラムに固定化し、健常者の血清を用いて、アフィニティークロマトグラフィー法でIgの吸着・溶出実験を行った。その結果、IgG吸着率の平均（n=3）は、高い順に、Protein Gカラム93.6%、Protein Aカラム84.6%、Trpカラム61.3%、Aspカラム16.0%、Pheカラム15.3%、Valカラム11.0%、Thrカラム10.8%、残りのアミノ酸カラムは10%以下であった。対応のある分散分析とANOVA後の事後検定で、Trpカラムと他のアミノ酸カラムとのペアの多くで $p < 0.0001$ の統計的有意性が示された。以上より、Trp固定化カラムの吸着機序は、免疫グロブリンの吸着によることが強く示唆された。

A. 研究目的

我々は、アミノ酸を固定化したアガロース担体カラムを作成し、アミノ酸固定化カラムがどのような機序で免疫グロブリン（Ig）を吸着するかを解明する。今日、20種類のアミノ酸のなかでL-トリプトファン（Trp）固定化カラムである選択的血漿成分吸着器イムソーバ TR350 が、重症筋無力症（MG）（Shibuya et al, 1994）、ギラン・バレー症候群（Haupt et al, 2000）、多発性硬化症（Koziolek et al, 2013）、および、視神経脊髄炎（Faissner et al, 2016）患者の免疫吸着療法に臨床応用されている（Hirano R and Hirata N, 2017）。その作用機序は、Trp が有する疎水性がアセチルコリン受容体（AChR）抗体を選択的に吸着すると報告された（Sato et al, 1983）。しかしながら、in vitro でそれぞれの自己抗体がどのような機序で Trp カラムに吸着・除去されるかの報告は無い。本年度は、20種類のアミノ酸をアガロース担体カラムに固定化し、健常者の血清を用いて、アフィニティークロマトグラフィー法で Ig の吸着・溶出実験を行った。

B. 研究方法

以下に研究方法を簡潔に説明する。

1) アミノ酸固定化カラム作成：20種類のアミノ酸と抗体結合蛋白質である Protein A/G（富

士フィルム和光純薬工業株式会社）をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B（Cytiva）に固定化させて、そして、容量 1ml のそれぞれのアミノ酸固定化ミニカラムを作成した。

2) アミノ酸固定化カラムの評価：アフィニティークロマトグラフィー法で Ig の吸着・溶出実験を行った、健常者血清 1ml, n=3 (A) をセファロース担体 1ml カラムに通して (B)、その後、洗浄液 1mlx3 回で洗い (C1, C2, C3)、最後に、溶出液 1mlx3 回で溶出した (D1, D2, D3)。それぞれの分画液で免疫グロブリン G/A/M の濃度を免疫比濁法で測定した。それぞれのアミノ酸固定化カラムの吸着率(%)を $(A-B-C1-C2-C3)/A \times 100$ と定義した。

（倫理面への配慮）本研究は、長崎総合科学大学における倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

1) Trp の量を (1, 5, 10, 25, 50) mg に振って固定化カラムを作成した。そのカラムに健常者血清を通して IgG 吸着能を評価した。その結果、Trp1mg で IgG の吸着率 10%、Trp1~5mg までは用量依存性に増加し、Trp5mg 以上では 80% 台の吸着率となり飽和状態となった。今回の実験は、アミノ酸 10mg をカラムに固定化した。

2) IgG 吸着率の平均 (n=3) は、高い順に、Protein G カラム 93.6%、Protein A カラム 84.6%、Trp

カラム 61.3%、Asp カラム 16.0%、Phe カラム 15.3%、Val カラム 11.0%、Thr カラム 10.8%、残りのアミノ酸カラムは10%以下であった（図1）。対応のある分散分析（paired ANOVA）で、Trp カラムは IgG/A/M クラスにおいてアミノ酸カラム間で吸着率に差があることが示された。さらに、ANOVA 後の事後検定では Trp カラムと他のアミノ酸カラムとのペアの多くで $p < 0.0001$ の統計的有意性が示された。

D. 考察

1980年代に、ポリビニルアルコールを担体としてアミノ酸固定化カラムが開発され、その性能が評価された(Yamazaki et al, 1982)。Satoらは、AChR抗体陽性検体とTrpカラムを用いたバッチ法で、その吸着能を検討した。その結果、IgGの吸着率（20-40%）がAChR抗体の吸着率（60-80%）より低く、AChR抗体が選択的に吸着されると報告した。その後、臨床では幾つかの自己抗体病で有用性は報告されてきた。今回、我々は、アガロース担体に直接アミノ酸を固定化しミニカラムを作成し、アフィニティークロマトグラフィー法で、健常者血清で評価した。その結果、Protein G > Protein A > Trpカラムの順に健常者血清中のIgを吸着できることを示した。この結果は、これまでの臨床の有用性を支持する結果と思われる。今後は、AChR抗体を始め、各種病原性自己抗体の吸着能を評価すべきである。

E. 結論

Trp 固定化カラムの吸着機序は、免疫グロブリンの吸着によることが強く示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, Motomura M. Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors. Intern Med. 巻(号) : 頁(未定) 2021 Sep 18.

2)

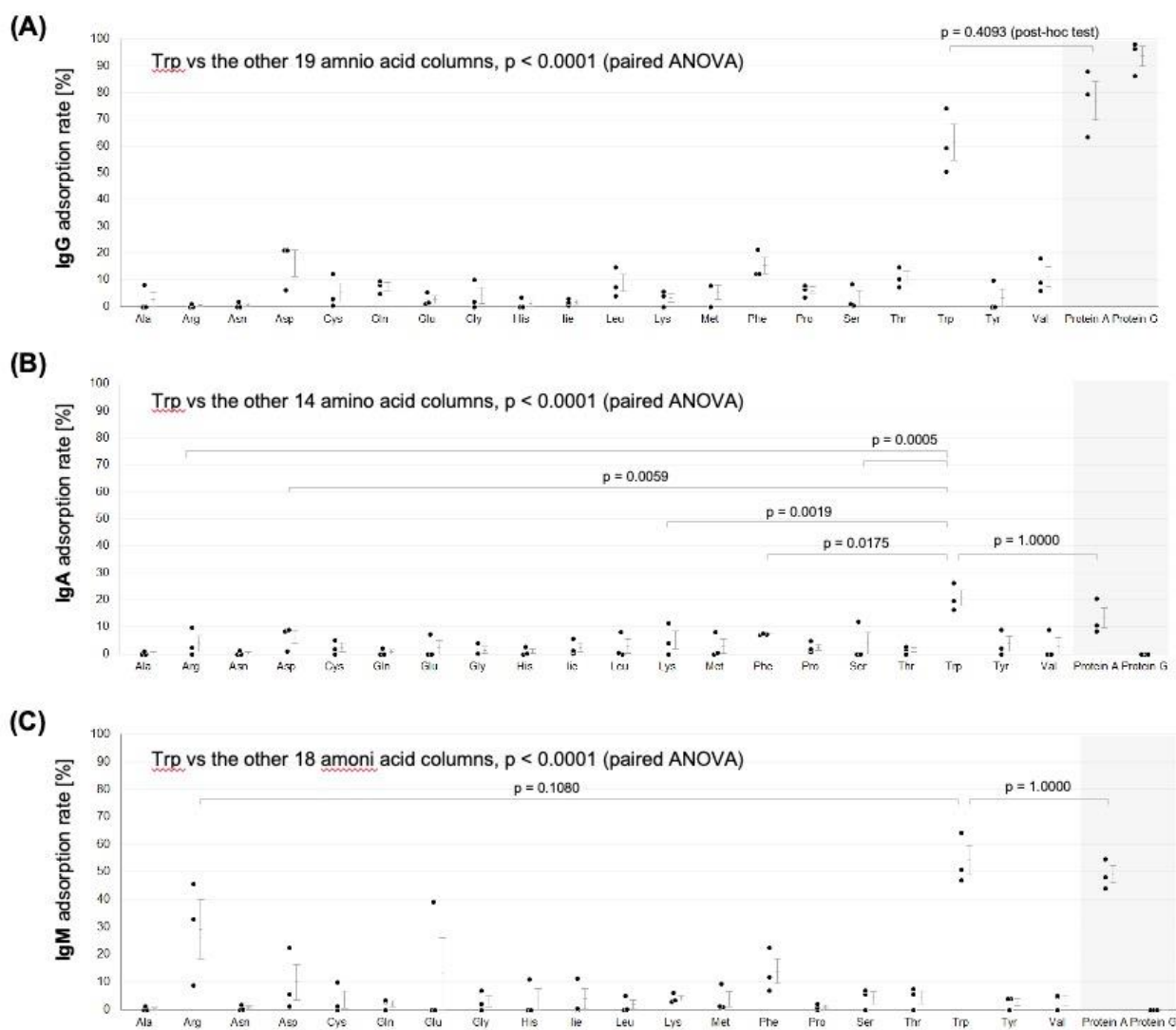
2. 学会発表

無し

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

- | | |
|-----------|----|
| 1. 特許取得 | 無し |
| 2. 実用新案登録 | 無し |
| 3. その他 | 無し |

図1 20種類のアミノ酸固定化カラムと健常者血清(n=3)・免疫グロブリン吸着能力の評価



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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症、視神経脊髄炎、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー、中枢末梢連合脱髄症、自己免疫性脳炎 の治療反応性・予後規定因子の解析

研究分担者 山村 隆 国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター神経研究所
特任研究部長

共同研究者 須田 亙、服部正平 理化学研究所マイクロバイオーム研究チーム
三宅幸子 順天堂大学免疫学教室

研究要旨

多発性硬化症（MS）の病態進展と関連する特定の腸内細菌株を同定し、二次進行型 MS（SPMS）患者の糞便検体から単離培養した。当該菌株を無菌マウスに定着させたノトバイオートマウスにおいては、中枢神経に浸潤する Th17 細胞の顕著な増加と共に、対照群と比較して強い神経障害が出現した。さらに単離菌のゲノム解析の結果、当該菌株は鞭毛を持つ事が判明した。特定の細菌種が持つ鞭毛タンパクは、腸管粘膜固有層の樹状細胞が発現する Toll-like receptor 5（TLR5）のアゴニストとして働き、腸管局所での Th17 細胞の誘導に深く関与することが知られている。以上より、当該菌株が「細菌鞭毛-TLR5-Th17 軸」を介して、SPMS 患者の慢性神経炎症を悪化させている可能性が考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）患者の多くは、症状の悪化と改善を繰り返す再発寛解型 MS（RRMS）として発症するが、一部の患者は神経障害が改善することなく蓄積していく二次進行型 MS（SPMS）へと移行する。RRMS から SPMS への病態進展と関連する特定の腸内細菌株を同定し、当該菌株が神経炎症を悪化させるメカニズムを明らかにすることを目的に本研究を行った。

B. 研究方法

SPMS 患者の糞便検体から MS の病態進展に伴い増加する特定の腸内細菌株を単離培養し、無菌マウスの腸管内に定着させた。次に実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）を誘導後、神経障害の推移を確認すると共に、解剖後に免疫学的解析を行った。最後に単離培養後の腸内細菌株を対象に細菌ゲノム解析を行った。

（倫理面への配慮）

本研究はヒト糞便検体を用いた医学系研究であるため、「ヒトを対象とする医学系研究に関する倫理指針」によって定められた法律・指針・規定を遵守している。被験者として協力してもらう際には必ず、研究目的や利用方法などについて研究者から十分な説明を行い、書面での同意を得ている。

C. 研究結果

当該菌株を無菌マウスの腸管内に定着させたノトバイオートマウスにおいて、対照群と比較して強い神経障害が出現し、中枢神経に浸潤する Th17 細胞が有意に増加していた。さらに、MS 患者の腸内細菌叢データに基づくと、当該菌種には、健常者群、RRMS 群、SPMS 群の 3 群から均等に検出される A 株と、ほぼ SPMS 群特異的に検出される B 株が存在することが判明した。RRMS 患者便から単離培養した A 株と SPMS 患者便から単離培養した B 株の全ゲノムの比較を行ったところ、B 株のみが鞭毛形成に関わる遺伝子を持つことが判明した。

D. 考察

鞭毛は細菌の運動性に深く関わっており、腸内細菌と腸管上皮との相互作用において重要な役割を果たしている。さらに特定の細菌種が持つ鞭毛タンパクは、腸管粘膜固有層の樹状細胞が発現する Toll-like receptor 5（TLR5）のアゴニストとして働き、腸管局所での Th17 細胞の誘導に深く関与することが報告されている。以上より、当該菌株は、鞭毛タンパクの発現を介して Th17 細胞を誘導している可能性が考えられた。

E. 結論

SPMS 患者の腸管内で増加する特定の腸内細菌

株は Th17 細胞の誘導を介して宿主の神経炎症を悪化させている可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Daiki Takewaki, Takashi Yamamura. Gut microbiome research in multiple sclerosis. *Neuroscience Research*. 168. 28-31 (2021)

2. 学会発表

- 1) Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ACTRIMS Forum 2022. 18 September. 2022. Virtual
- 2) Daiki Takewaki, Wakiro Sato, Wataru Suda, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Dysbiosis in the Salivary Microbiome as a Promising Biomarker for Early Detection of Multiple Sclerosis. ISNI 2021. 18 September. 2021. Virtual
- 3) Daiki Takewaki, Wataru Suda, Wakiro Sato, Hiroaki Masuoka, Lena Takayasu, Sachiko Miyake, Masahira Hattori, and Takashi Yamamura. Identification of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 8th CONGRESS IHMC. 28 June. 2021. Virtual
- 4) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Identification of Gut Bacterial Species Associated with Progression of Multiple Sclerosis. 第49回日本臨床免疫学会総会. 2021年10月28日. 東京.
- 5) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Elucidation of Gut Microbial Species Associated with Multiple Sclerosis Progression. 第33回日本神経免疫学会総会. 2021年10月21日. 福岡.
- 6) 竹脇大貴, 山村隆. The Role of Gut Microbiome in the Progressive Stage of Multiple Sclerosis. 第33回日本神経免疫学会総会. 2021年10月21日. 福岡.

G. 知的財産権の出願・登録状況 特許取得

特願 2019-155910

発明の名称：再発寛解型多発性硬化症、二次進行型多発性硬化症、非典型多発性硬化症及び視神経脊髄炎類縁疾患の診断方法、並びに診断用バイオマーカー

出願人：国立研究開発法人国立精神神経医療研究センター, 順天堂大学, 理化学研究所

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

課題名) 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している

研究分担者	横田隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学分野教授
共同研究者	横手裕明	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	宮崎雄生	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	融衆太	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	西田陽一郎	東京医科歯科大学脳神経病態学分野
	服部高明	東京医科歯科大学脳神経病態学分野
	新野正明	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学分野

研究要旨

多発性硬化症（MS）は中枢神経を標的とする自己免疫性炎症性脱髄性疾患であり、再発と寛解を繰り返しながら、重篤な身体機能障害や認知機能障害を呈するようになる神経難病である。現在、10種類弱の疾患修飾薬が使用可能となり、複数の欧米発の研究は、より強力な疾患修飾治療（high-efficacy therapy, HET）を早期に行うほうが（low-efficacy therapy, LET）より予後がよいことを示している。しかしながら、本邦からの研究は極めて少なく、日本人におけるエビデンスは明らかでない。我々は、44名のMS患者（HET 19名、LET 25名）を対象とし、2年間の観察研究を行った。観察期間中の年間再発率や身体機能障害増悪率は両群で同様であったが、疾患活動性の鋭敏な指標とされるno evidence of disease activity-3の達成率はHET群で高率であった。さらに、HET群ではLET群に比し、全脳容積減少率は同程度で白質体積減少率はむしろ大きかったものの、大脳皮質や深部灰白質（尾状核、被殻）の体積減少率は低値であった。一般化線形混合モデルで背景因子を調整後も、HETは、左大脳半球皮質、左尾状核、右尾状核、右被殻の体積減少を抑制していた。本邦のMS臨床においても、HETを選択することによる患者ベネフィットは、2年という短期的な視点で考えても大きいと考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）は中枢神経を標的とする自己免疫性炎症性脱髄性疾患で、典型的には様々な神経症状の再発と寛解を繰り返しながら徐々に進行し、無治療の場合は数年から数十年で重篤な身体機能障害と認知機能障害を呈するようになる神経難病である。

近年、欧米発の研究により、異なる治療戦略がMS患者の予後や脳萎縮に強く関係してくることがわかってきているが、本邦におけるエビデンスはまだ極めて少ない。

B. 研究方法

2016年4月から2020年3月の間に研究者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者を対象とし、前向きに臨床経過を観察した。観察開始から2年（± 3か月）間の臨床情報と脳MRI画

像を抽出し、縦断的な変化を解析した。脳MRI解析にはFreeSurfer ver. 7.1.1を使用した。治療内容は、ナタリズマブとフィンゴリモドをhigh-efficacy therapies (HET)、インターフェロンベータ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルをlow-efficacy therapies (LET)と分類し、群間比較を行った。さらに、年齢、性別、観察開始時のmultiple sclerosis severity score (MSSS)を固定効果、MRIスキャナーの違いをランダム効果に組み入れた一般化線形混合モデル(GLMM)を構築し、解析した。統計解析にはR version 3.6.3を使用した。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部、新渡戸記念中野総合病院、および独立行政法人国立病院機構北海道医療センター倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後に

インフォームドコンセントを得て、個人情報の
守秘を厳守している。

C. 研究結果

44名（HET 19名、LET 25名）が解析対象となった。両群間において、ベースラインの年齢、性別、罹病期間、expanded disability status scale (EDSS)、MSSSに有意差は認められなかった。平均観察期間は 2.0 ± 0.16 年で、観察期間中の年間再発率や観察期間終了時のEDSSは両群で同様であったが、no evidence of disease activity-3 (NEDA-3)達成率はHET群で有意に高かった（84% VS 44%, $p = 0.012$ ）。HET群ではLET群に比し、全脳容積減少率は同程度で白質体積減少率はむしろ大きかったものの、大脳皮質や深部灰白質（尾状核、被殻）の体積減少率は低値であった。GLMMで背景因子を調整後も、HETは、左大脳半球皮質（ $\beta = 0.65$, $p = 0.048$ ）、左尾状核（ $\beta = 0.98$, $p = 0.0033$ ）、右尾状核（ $\beta = 0.77$, $p = 0.019$ ）、右被殻（ $\beta = 0.87$, $p = 0.0077$ ）の体積減少を抑制していた。

D. 考察

比較的軽症といわれる日本人MSにおいても、欧米と同様にHETが有効であることが示されたことは、今後の日本におけるMS診療においてき

わめて重要なことである。さらに、本研究では再発率や障害進行は同様であっても脳萎縮率は異なっていた点が重要と考えられる。

E. 結論

欧米からの既報のとおり、HETはLETに比し少なくとも部分的には脳萎縮抑制効果が強いことが確認できた。本邦のMS臨床においても、HETを選択することによる患者ベネフィットは、2年という短期的な視点で考えても大きいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
投稿中

2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）腫瘍合併の有無によるランバート・イートン筋無力症候群の臨床像

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	自治医科大学医学部公衆衛生学 教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 裕之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科学 准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック 院長
	足立 由美	金沢大学保健管理センター 教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢大学医薬保健学域医学類脳神経内科 助教
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター 助教
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科 顧問
	桑原 聡	千葉大学医学部脳神経内科 教授

研究要旨

2018年に実施したわが国のランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）疫学調査のデータを用い、腫瘍合併の有無で患者を2群に分け、それらの特徴を解析した。解析対象は30例であった。その結果、腫瘍非合併LEMSは腫瘍合併例よりも発症年齢が低かった。また腫瘍非合併LEMSは女性に多く、腫瘍合併例は男性に多いことがわかった。一方、臨床症状、合併症については両者で差がなかった。両群ともに、橋本病の合併が10%程度みられたが、その他の自己免疫疾患の合併はなかった。また家族内に同症を持つ患者はいなかった。

A. 研究目的

Lambert-Eaton 筋無力症候群（LEMS）では、54%に肺小細胞がん（SCLC）が合併するとされている。わが国で2018年に実施したLEMS疫学調査のデータを解析し、日本人LEMSでは、腫瘍合併の有無で臨床症状に差があるかを検討した。腫瘍の有無で、臨床症状に明確な差異があれば、別疾患として分類できる可能性がある。逆に臨床症状から腫瘍の合併を推測できる可能性もあり、診断・治療に有用である。その結果、難病対策のプランニングに役立てることができる。

B. 研究方法

神経免疫班と疫学班の共同研究として実施したLEMS全国疫学調査2018の2次調査データを用いて解析を行った。この調査は、重症筋無力症の全国疫学調査と並行して行われた。2017年1月1日から12月31日までに各施設を受診した全てのLEMS患者を調査対象とした。LEMSの診断基準は当班で作成し、2019年11月に日本神経学会に承認され、2021年9月に改訂された診断基準を用いた（表）。

（倫理面への配慮）

本研究は、事前に金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。研究実施本部（金沢大学保健管理センター）では、患者を特定できる対応表を保存せず、協力医療機関で保存した。本研究は、患者カルテ記載内容をレトロスペクティブに調査するものであるため、同意書の取得は行わず、病院内に研究実施を周知するためのポスターを掲示し、オプトアウトの機会を提供した。

C. 研究結果

2次調査のデータから、LEMSと診断された患者は30例であった。腫瘍合併例は14例（46.7%）であった。男性:女性16:14で若干男性が多かった。腫瘍合併例に限ると、男性:女性11:3で男性が多かった。一方、腫瘍非合併例では、男性:女性が5:11で女性に多いことが分かった（ $p<0.05$ ）。平均発症年齢は、腫瘍合併例が67.1歳、腫瘍非合併例が57.8歳で、腫瘍非合併例の年齢が若かった（ $p<0.05$ ）。初発症状について、近位筋力低下はともに80%以上陽性であり、自律神

経症状は10%程度、深部腱反射低下は10-30%程度にみられたが、腫瘍合併の有無で有意な差はなかった。小脳症状は腫瘍合併例が20%程度、被合併例で10%程度であったが、統計学的な差はなかった。そのほかの自己免疫疾患については、橋本病の合併が腫瘍合併例、非合併例ともに10%程度にあった。家族内にLEMSもしくは他の自己免疫疾患を合併する者はいなかった。

検査所見においては、P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体が腫瘍合併例で90%、非合併例で80%程度の陽性率であったが、統計的な差はなかった。電気生理学的には、反復神経刺激誘発筋電図において、1) 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下が、ともに80%以上にみられ、2) 低頻度刺激 (2-5Hz) における漸減現象 (waning) (>10%) がともに80%程度、3) 10 秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (50Hz) 後のCMAP 漸増現象 (waxing) (1.6 倍以上) が、ともに90%以上にみられた。検査所見では、腫瘍の合併と非合併で差はなかった。

D. 考察

臨床症状と検査所見から、LEMSの腫瘍合併例、非合併例を分けることはできなかった。しかし、男女比と発症年齢において、腫瘍合併例と非合併例では統計学的に有意な差がみられた。LEMS非腫瘍合併例は、抗腫瘍免疫を介さずとも、自

然発症する個体として、自己免疫機序が誘導されやすい特性を持っていることが疑われた。

E. 結論

腫瘍非合併 LEMS は腫瘍合併例よりも、発症年齢が低かった。腫瘍非合併 LEMS は女性に多く、腫瘍合併例は男性に多かった。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 吉川弘明、中村好一、栗山長門、村井弘之、酒井康成、野村芳子、足立由美、岩佐和夫、古川 裕、東 昭孝、松井 真：ランバート・イー トン筋無力症候群の全国疫学調査(2018)。第62 回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22. 京都 (Web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

(表)

ランバート・イートン筋無力症候群の診断基準

A. 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B. 検査所見

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

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

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

<診断のカテゴリー>

- Definite : D1 Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + B1 + すべての B2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの
D2 Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + すべての B 2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの
- Probable : Aのうち 1 を含む 2 項目以上 + B1 + 少なくとも一つの B 2 の項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外できるもの

Definite または Probable に該当する患者を、ランバート・イートン筋無力症候群と診断する

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）全国疫学調査 2018 に基づく重症筋無力症の臨床病型分類

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	自治医科大学医学部公衆衛生学 教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 裕之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科学 准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック 院長
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科 顧問
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科 教授
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部 教授
	横田 隆徳	東京医科歯科大学医学部脳神経病態学 教授
	今井 富裕	札幌医科大学保健医療学部 教授
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科 准教授
	中根 俊成	日本医科大学脳神経内科 准教授
	中村 孝志	琉球大学医学部衛生学・公衆衛生学 教授
	鶴沢 顕之	千葉大学医学部脳神経内科 講師
	足立 由美	金沢大学保健管理センター 教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢大学医薬保健学域医学類脳神経内科 助教
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター 助教
	桑原 聡	千葉大学医学部脳神経内科 教授

研究要旨

2018年に実施したわが国の重症筋無力症（MG）疫学調査のデータを用い、胸腺腫（Tm）の有無、自己抗体（抗アセチルコリン受容体抗体 [AChRAb]、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 [MuSKAb]）によりAChRAb(+)Tm(-)、AChRAb(+)Tm(+), MuSKAb(+), AChRAb(-)MuSKAb(-) (Double negative, DN)の4群に分類した。AChRAb値は、AChRAb(+)Tm(-)群よりAChRAb(+)Tm(+)群で高かった。DN群は、生理学的検査結果が他群とは異なり、病態生理学的に、特異な群であることが分かった。MuSKAb(+)群は、最重症時のMG-ADLが他群より高く、治療面でプレドニゾロンとタクロリムスの投与率が高かった。しかし、最終的なmodified Rankin Scaleは他群と同様に軽微であり、MG全体の予後は良好であると考えられた。

A. 研究目的

わが国で 2018 年に実施した重症筋無力症 (MG)の疫学調査のデータを解析し、患者の特徴による病型分類を検討する。病型による臨床症状、治療方法、予後の特徴が明確になれば、難病対策に有用である。

B. 研究方法

神経免疫班と疫学班の共同研究として実施したMG全国疫学調査2018の2次調査データを用いて解析を行った。2017年1月1日から12月31日までに各施設を受診した患者の中から、2015年1月1日から2017年12月31日の間にMGと診断された1195名のデータを対象にした。これらの患者デ

ータを自己抗体、胸腺腫の有無から検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、事前に金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。研究実施本部（金沢大学保健管理センター）では、患者を特定できる対応表を保存せず、協力医療機関で保存した。本研究は、患者カルテ記載内容をレトロスペクティブに調査するものであるため、同意書の取得は行わず、病院内に研究実施を周知するためのポスターを掲示し、オプトアウトの機会を提供した。

C. 研究結果

患者群を4群に分類することで、それぞれの特徴が明確になることがわかった。すなわち、1) 抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRAb) (+)胸腺腫 (Tm) (-)、2) AChRAb (+)Tm (+)、3) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 (MuSKAb) (+)、4) AChRAb (-)MuSKAb (-) (double negative: DN) である。Tm(+)は、手術による病理所見から確認できたものとした。AChRAb(+)MuSKAb(+)は0.33%、AChRAb(-)MuSKAb(-)Tm(+)は0.17%と非常に少数であったため、解析から除外した。AChRAbの中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が15 nmol/L (3.7 - 51)、AChRAb(+)Tm(+)が41 nmol/L (14.6 - 80.1)で、Tm(+)群で有意に高かった(p<0.05)。

発症年齢中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が64歳(48 - 73)、AChRAb(+)Tm(+)が55歳(45 - 66)でTm(+)群において発症年齢が有意に低かった(p<0.05)。その他の群の発症年齢中央値(四分位範囲)は、MuSKAb(+)が49歳(36 - 64)、DNが47歳(36 - 60)であった。

男女比の比較では、MuSKAb(+)が他群に比べ、女性の比率が70.6%と多かった。また、MuSKAb(+)は既報告と同じく、眼瞼下垂、外眼筋麻痺が少なく、嚥下障害が多かった。

MG-ADL最大値の中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が5(3 - 7)、AChRAb(+)Tm(+)が6(3 - 10)、MuSKAb(+)が9(7 - 13.5)、DNが5(3 - 7)で、MuSKAb(+)群が高かった。一方、直近のMG-ADLの中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が1(0 - 3)、AChRAb(+)Tm(+)が1(0 - 3)、MuSKAb(+)が2.5(0.8 - 4)、DNが2(1 - 4)と、いずれの群も良好な経過をたどることが分かった。

生理学的検査(単線維筋電図、エドロフォニウムテスト)では、DN群において反復刺激誘発筋電図陽性が40%程度であったが、他群では70%程度の陽性率であった。一方、DN群における単線維筋電図の陽性率は70%を越えていたが、その他の群では50%程度の陽性率であった。エドロフォニウムテストはMuSKAb(+)で70%程度であったが、他群は80%を越えていた。

胸腺摘除術の実施率はAChRAb(+)Tm(+)で100%であったが、AChRAb(+)Tm(-)では15%にとどまっていた。MuSKAb(+)では実施された例はなく、DNでは5%程度の実施率であった。

薬物療法に関しては、コリンエステラーゼの

使用率は、MuSKAb(+)群で40%程度であったが、他の群では80%程度であった。一方、プレドニゾロンの使用率は、MuSKAb(+)で94%であったが、他の群では70%程度であった。タクロリムス使用率はMuSKAb(+)が76%と高く、他の群では30~50%程度であった。

最終のmodified Rankin Scale (mRS)の中央値は、どの群でも1であった。

D. 考察

Tmを合併するMGは、そのほとんどがAChRAb(+)であり、自己抗体タイプ(AChRAb, MuSKAb)とTmの有無で4群に分類することで、それぞれの特性が明確になることがわかった。DN群は、生理学的検査結果が他群とは異なり、病態生理学的に、特異な群であることが分かった。今後、DN群の病態が明らかになることを期待する。MuSKAb(+)群は、最重症時のMG-ADLが高く、治療面でもプレドニゾロンとタクロリムスの投与率が高かった。しかし、最終的なmRSは他群と同様1であり、MG全体での予後は良好であると考えられる。

E. 結論

MG患者をAChRAb(+)Tm(-)、AChRAb(+)Tm(+), MuSKAb(+), DNの4群に分類することで、それぞれの臨床的な特徴が明確になることが分かった。治療方針の決定に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 吉川弘明：重症筋無力症の疫学-2018年の全国疫学調査より。第33回日本神経免疫学会学術集会。2021.10.21-22.佐賀(Web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：なし

2. 実用新案登録：なし

3. その他：なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
松井尚子、 和泉唯信	多巣性運動ニュー ロパチー (MMN)		最新ガイドラ インに基づく 神経疾患 診 療指針	総合医学社		2021 年	296-299

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
松井尚子、田中恵 子、 <u>和泉唯信</u>	ステイッフ・パーソン症候群	Brain and Nerve	73(5)	640-646	2021
<u>清水優子</u>	脱髄性疾患の妊娠・授乳中の 治療指針。	日本臨床	79	1623-1630	2021
<u>清水優子</u>	多発性硬化症診療の最新エ ビデンスと課題—多発性硬 化症の妊娠、出産に関わる諸 問題と対処法—	医学と薬学	79	473-479	2022
Asseyer S, Masuda H, Mori M, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Cooper G, Chien C, Duchow A, Schließeit J, Liu J, Sugimoto K, Uzawa A, Ohtani R, Paul F, Brandt A U, <u>Kuwabara S</u> , Zimmermann H G	AQP4-IgG autoimmunity in Japan and Germany: Differences in clinical profiles and prognosis in seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders	Mult Scler J Exp Transl Clin	7(2)	20552173211 006862	2021
Kojima Y, Shibuya K, <u>Uzawa A</u> , Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki Y I, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y I, Mizuno T, <u>Kuwabara S</u>	Dispersion of mean consecutive differences in single-fiber electromyography increases diagnostic sensitivity for myasthenia gravis	Muscle Nerve	63(6)	885-889	2021

Kojima Y, <u>Uzawa A</u> , Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y, Mizuno T, <u>Kuwabara S</u> .	Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome	J of neurol neurosurg psychiatry	92(9)	963-968	2021
Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, <u>Uzawa A</u> , Asseuer S, Cooper G, Jarius S, Bellmann-Strobl J, Ruprecht K, Siebert N, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Nomura K, Meinl E, Kuempfel T, Paul F <u>Kuwabara S</u>	Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany	J of neurol neurosurg psychiatry	92(4)	377-383	2021
Ozawa Y, <u>Uzawa A</u> , Yasuda M, Kojima Y, Onishi Y, Oda F, Kanai T, Himuro K, Kawaguchi N, <u>Kuwabara S</u> .	Long-term outcomes and prognostic factors in generalized myasthenia gravis	J Neurol	268(10)	3781-3788	2021
Fukumoto T, Miyamoto R, Fujita K, Murakami N, Matsui N, <u>Izumi Y</u> .	Reversible mixed perfusion on ¹²³ I-IMP SPECT in anti-AMPA receptor encephalitis: A case report	J Neurol Sci	421	117306	2021
Yamamoto Y, Matsui N, Uzawa A, Ozawa Y, Kanai T, Oda F, Kondo H, Ohigashi I, Takizawa H, Kondo K, Sugano M, Kitaichi T, Hata H, Kaji R, Kuwabara S, Yamamura T, <u>Izumi Y</u> .	Intrathymic plasmablasts are affected in myasthenia gravis patients with active disease	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	24	e1087	2021

<u>Uzawa A</u> , Mori M, <u>Kuwabara S</u>	Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies	J of neurol neurosurg psychiatry	92(4)	348	2021
<u>Uzawa A</u> , Akamine H, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Sawai S, Kawasaki K, Asano H, Ohyama S, Matsushita K, Mori M, <u>Kuwabara S</u> .	High levels of serum interleukin-6 are associated with disease activity in myasthenia gravis	J Neuroimmunol	358	577634	2021
Shimizu F, Ogawa R, Mizukami Y, Watanabe K, Hara K, Kadono C, Takahashi T, Misu T, Takeshita Y, Sano Y, Fujisawa M, Maeda T, Nakashima I, Fujihara K, <u>Kanda T</u> .	GRP78 Antibodies Are Associated With Blood-Brain Barrier Breakdown in Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disorder.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	9 (1)	e1038	2021
<u>Koike H</u> , Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M.	In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: an ultrastructural study	Allergol Int			in press.
<u>Koike H</u> , Katsuno M.	Emerging infectious diseases, vaccines and Guillain-Barré syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol			in press.
<u>Koike H</u> , Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M.	ANCA-associated vasculitic neuropathies: a review	Neurol Ther	11(1)	21-38	2022
<u>Koike H</u> , Katsuno M.	Paraproteinemia and neuropathy.	Neurol Sci	42(11)	4489-501	2021
<u>Koike H</u> , Katsuno M.	The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy	Neurol Clin Neurosci	9(3)	203-10	2021

<u>Koike H</u> , Chiba A, Katsuno M.	Emerging Infection, Vaccination, and Guillain-Barre Syndrome: A Review.	Neurol Ther	10(2)	523-37	2021
<u>Koike H</u> , Katsuno M.	Macrophages and Autoantibodies in Demyelinating Diseases.	Cells	10(4)	844	2021
Ikeguchi R, <u>Shimizu Y</u> , Kondo A, Kanda N, So H, Kojima H and Kitagawa K.	Melanoma cell adhesion molecule expressing helper T cells in CNS inflammatory demyelinating diseases.	Neurology Neuroimmunology and Neuroinflammation.	8	e1069. doi:10.1212/NXI.0000000000001069.	2021
Ikeguchi R, <u>Shimizu Y</u> , Shimomura A, Suzuki M, Kanoko S, Motohashi T, Yamamoto T, Shibata N, and Kitagawa K.	Paraneoplastic AQP4-IgG-seropositive NMOSD associated with teratoma: A case report and literature review. Neurology	Neuroimmunology and Neuroinflammation.	8	e1045. doi:10.1212/NXI.0000000000001045.	2021
Takahashi K, Oishi C, Hamada Y, Nishiyama K, <u>Sonoo M</u>	The influence of right-left error in the placement of the Cc electrode in tibial nerve somatosensory evoked potentials (SEPs).	Clinical Neurophysiology Practice	6	215-218	2021
Kurokawa K, <u>Sonoo M</u> , Yamamoto T et al.	Acute inflammatory demyelinating polyneuropathy following Ciguatera poisoning.	Muscle Nerve	65(4)	E16-E18	2022
<u>Tahara M</u> , Oeda T, Okada K, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Nakashima I, Misu T, Uemura A, Yamamoto K, Sawada H.	Compassionate open-label use of rituximab following a randomized clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration	Mult Scler Relat Disord	60	103730	2022

Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , <u>Nakashima I</u> .	Difference in the Source of Anti-AQP4-IgG and Anti-MOG-IgG Antibodies in CSF in Patients With Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder.	Neurology	97(1)	e1-e12	2021
Akaishi T, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Nakashima I</u> .	Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease.	J Neurol			2021 inpress
Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , Nakazawa T, <u>Nakashima I</u> .	Five-year visual outcomes after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease.	Mult Scler Relat Disord	56	103222	2021
Hayashi T, Nukui T, Piao JL, Sugimoto T, Anada R, Matsuda N, Yamamoto M, Konishi H, Dougu N, <u>Nakatsuji Y</u>	Serum neurofilament light chain in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Brain and Behavior	11(5)	e02084	2021
Nukui T, Matsui A, Niimi H, Sugimoto T, Hayashi T, Dougu N, Konishi H, Yamamoto M, Anada R, Matsuda N, Kitajima I, <u>Nakatsuji Y</u>	Increased cerebrospinal fluid adenosine 5'-triphosphate in patients with amyotrophic lateral sclerosis.	BMC Neurol	21(1)	255	2021
Ogisu K, <u>Niino M</u> , Miyazaki Y, Kikuchi S.	Optimal indicator for histogram analysis of fractional anisotropy for normal-appearing white matter in multiple sclerosis.	Neurol Asia	26	785-793	2021

Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, Ura S, Takahashi E, Minami N, Akimoto S, Amino I, Naganuma R, Kikuchi S.	Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol	357	577624	2021
Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N.	Correlation of the Symbol Digit Modalities Test with the Quality of Life and Depression in Japanese Patients with Multiple Sclerosis.	Mult Scler Relat Disord	57	103427	2021
Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Takahashi T, Kuroda H, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A	White blood cell count profiles in multiple sclerosis during attacks before the initiation of acute and chronic treatments	Sci Rep	11	22357	2021
Tsuneyama A, Shibuya K, Misawa S, Suzuki Y, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Mario J. Prado, Kuwabara S	Fatigue and activity-dependent conduction block in neuromuscular disorders	Clinical Neurophysiology	7	71-77	2022
Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, Motomura M	Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors	Intern Med			2021 inpress

令和 4 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 中 山 俊 憲

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 徳島大学
所属研究機関長 職 名 学 長
氏 名 河 村 保 彦

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	徳島大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 石橋 達朗

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 大学院医学研究院・教授
(氏名・フリガナ) 磯部 紀子・イソベ ノリコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	九州大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 中 山 俊 憲

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 助教
(氏名・フリガナ) 鶴沢 顕之・ウザワ アキユキ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 3 月 31 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3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部脳神経内科・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

機関名 国立大学法人新潟大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 牛木 辰男

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	新潟大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 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3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	☒ ☐	☒	山口大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4年 3月 23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

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部 ・ 客員教授

(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	近畿大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 国立大学法人東海国立大学機構
所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院医学系研究科長
氏 名 木村 宏

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・准教授
(氏名・フリガナ) 小池 春樹・コイケ ハルキ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	名古屋大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 伊藤 公平

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(氏名・フリガナ) 佐藤 泰憲・サウ ヤスリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ ☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 3 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基づく診断基準・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) 脳神経内科 ・ 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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	東京女子医科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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：)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 帝京大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 沖永 佳史

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部・主任教授
(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	帝京大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (有の場合はその内容：)

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

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構 宇多野病院

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 梶 龍児

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	宇多野病院生命倫理委員会	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 東北医科薬科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 高柳 元明

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 中島 一郎・ナカシマ イチロウ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東北医科薬科大学病院	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 滋

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 学術研究部医学系脳神経内科 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☒ ☐	☒	大阪大学	☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 1 月 2 0 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3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部・学内講師
(氏名・フリガナ) 中西恵美・ナカニシ メグミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ ☒	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 伊藤 公平

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部内科学教室・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	慶應義塾大学医学部	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4年 3月 22日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道医療センター

所属研究機関長 職 名 院長

氏 名 長尾 雅悦

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	北海道医療センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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4年4月11日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 一般財団法人 脳神経疾患研究所

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 渡邊 一夫

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター ・ センター長
(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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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	☐ 有 ☒ 無	☐		☐
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：)	☐ 有 ☒ 無	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (無の場合は委託先機関：(一財)脳神経疾患研究所倫理委員会)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 3 月 14 日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人千葉大学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 中 山 俊 憲

次の職員の令和 3 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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 医学部附属病院 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 三澤 園子・ミサワ ソノコ

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)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒	☐	☒	千葉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐	☒	☐		☐
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	☐	☒	☐		☐
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:)	☐	☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 4 年 4 月 27 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 理事長

氏 名 高木 邦格

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☒ ☐	☒	国際医療福祉大学	☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (有の場合はその内容： 助言)

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

令和 4 年 3 月 22 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3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基づく診断基準・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 (所属部署・職名) 工学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 本村 政勝 ・ モトムラ マサカツ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	長崎総合科学大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。

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 中込 和幸

次の職員の令和3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	国立精神・神経医療研究センター	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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 国立大学法人東京医科歯科大学
所属研究機関長 職 名 学長
氏 名 田 中 雄 二 郎

次の職員の令和 3 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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	東京医科歯科大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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：)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関における C O I の管理に関する規定の策定	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究機関における C O I 委員会設置の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合は委託先機関：)
当研究に係る C O I についての報告・審査の有無	有 ☒ 無 ☐ (無の場合はその理由：)
当研究に係る C O I についての指導・管理の有無	有 ☐ 無 ☒ (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3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基づく診断基準・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 (所属部署・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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
		審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	☒ ☐	☒	金沢大学	☐
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	☐ ☒	☐		☐
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	☐ ☒	☐		☐
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:)	☐ ☒	☐		☐

(※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」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系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 ☒ 未受講 ☐
-------------	---

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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☒ 無 ☐ (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 ☐ 無 ☒ (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。