

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

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／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）、4：クロウ・深瀬（POEMS）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。MGについては全国調査の結果を報告し、診療ガイドラインの改訂を行った。MSは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。MOG抗体関連疾患は全国調査を行い結果を報告した。CIDP/MMNについて現行ガイドラインの改訂を進めており、全国調査の結果の解析を行っている。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、POEMS、CIDP/MMN、NMOの入力システム構築を終了した。令和4年1月12-13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、指定難病である7疾患（括弧内は告示番号、令和2年度登録患者数）を対象として政策研究推進を行う。1)重症筋無力症（MG）（11、25416人）、2)多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）（13、21437人）、3)慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）（14、5158人）、4)クロウ・深瀬（POEMS）症候群（16、215人）、5)アトピー性脊髄炎（116、40人）、6)アイザックス症候群（119、108人）、7)、ビッカースタッフ脳幹脳炎（128、83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（MOG抗体関連疾患、自己免疫性脳炎）、診療ガイドラインの作成（MG、MS、CIDP/MMN）、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（自己免疫性脳炎MG/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）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：園生雅弘、村井弘之、本村政勝、横田隆徳、鶴沢頭之）：本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患であるMGとランバート・イートン症候群（LEMS）を研究対象としている。MGの全国調査は本グループによりR元年に行われており、疫学・生物統計担当者の指導下に設計・調査項目・方法の有用性の検証、患者QOLについて解析を行っており、研究成果を公表した。また、R4年にMG・LEMS診療ガイドラインの改訂を行った。難病プラットフォーム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。疾患バイオマーカーの検索を継続的に行った。
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。全国疫学調査2006と2018のデータを比較したところ、2018年で女性優位性

が低下し、高齢発症が増えていることが明らかになった(吉川)。また本邦のLEMSでは腫瘍合併例の方が罹病期間が短く、生命予後が不良であることが報告された(吉川)。国内多施設でのエクリズマブ使用患者での前向き研究により、AChR抗体高値例、Kv1.4抗体が陽性例で治療効果が高い可能性があることが報告された(村井)。MG患者血清中のSema4A濃度が上昇しており、抗体価や重症度と相関があることからMG病勢を反映するバイオマーカーになりうる可能性が報告された(鶴沢)。トリプトファン固定カラムは血清からIgGを精製できることが報告された(本村)。

MS等 (幹事：中島一郎、担当者：荻野美恵子、河内泉、磯部紀子、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、中西恵美、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。R3年度には生物統計担当者とともにその設計・調査項目・方法の有用性を検証し、今後結果を公表する。また、ガイドラインの改訂を行った。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。アトピー性脊髄炎と中枢末梢連合脱髄症の実態調査、診断基準・重症度分類の検証を進めている。またNMOで難病プラットフォ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。抗MOG抗体関連疾患については、新規難病申請を目指して、全国疫学調査を施行し結果の公表を行った。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。MOG抗体関連疾患(MOGAD)の暫定診断基準案、全国調査の結果(臨床病型、治療反応性など)が報告された(中島)。また2017年のMS、NMOの全国調査の結果、MS/NMOの患者数が増えていること、複数の治療薬の登場により障害度が改善していることが明らかとなった(磯部)。リツキシマブの臨床試験終了後、他の生物学的製剤へ変更した場合でも高い再発抑制効果が持続していることが報告された(田原)。NKT細胞標的糖脂質OCH-NCNP1の第2相臨床試験が終了し、OCHび有効性が示唆される結果が報告された(山村)。DPCデータを用いた解析では、MS、NMOともに退院時の予後が経時的に改善しており、適切な治療や入院加療が行われていることが示唆された(藤原)。SDMTはMSの認知機能評価に有用で、CVLT2とBVMT Rは認知機能の変化を捉えやすいことが報告された(新野)。NMOSDでの長大ではない脊髄炎を来すことがあることが示された(河内)。Sema4Aの値に関わらず、GA、DMF、NTZは治療効果を発揮する可能性が報告された(中辻)。唾液の菌叢構造はMSで有意に偏倚しており診断マーカーとして早期MSの診断に寄与する可能性があることが報告された(山村)。MSでの髄鞘再生はDMF治療群では女性、NTZ治療群では若年であることと関連している可能性が示唆

された(中原)。数理モデルに基いた同心円状脱髄巢の形成メカニズムが報告された(磯部)。11C-酢酸PETが中枢神経系におけるアストロサイトイメージングの有用なツールになる可能性が示唆された(中辻)。NMOではメモリーCD4・CD8陽性T細胞が髄液中で増加し、自己抗体産生プラズマブラストが末梢血、髄液中で上昇しており、個別化医療実現のための鍵指標となりうる可能性が報告された(千原)。Nrp-1が自己免疫病態に関与している可能性が示され、自己免疫疾患のターゲットとなりうる可能性が示された(山村)。治療後に髄液LOTUS不変・低下群ではその後SPMSとなっていることから、治療前後のLOTUSの測定によってMSの二次進行が予想できる可能性が報告された(竹内)。NMOで活性化している自然免疫軸の解析でtype I IFN signatureが関与している可能性があり、この制御が創薬開発の標的になる可能性が報告された(河内)。50歳以上のMSにおける治療介入群と非介入群で再発率、SPMSへの移行、EDSSに差は認めず、50歳以上ではDMDの減量もしくは中止が検討できる可能性が報告された(清水)。また日本人MSにおいてもhigh-efficacy治療は臨床的予後の改善と、脳萎縮の抑制効果が得られることが報告された(横田)。MOGADでは少量のPSLで再発を抑制できていること、OCB陽性例は再発することが多いことが明らかとなった(横山)。日本人SPMSにてシボニモド治療を行うことで、障害進行低減が13%、障害進行不変は85%と一定の有効性が示された(斎田)。MS合併妊産婦の血漿中のNfLとOPNが疾患活動性を反映するバイオマーカーとなりうる可能性が報告された(清水)。DMF服用下のMSではCD19+B細胞とCD4+Thの増加、CD4+CD29+helper inducerT細胞の低下が疾患活動性の指標となりうる可能性が報告された(中西)。NMOにおいて生物学的製剤の導入例では再発が有意に減少し、PSLの減量効果が得られており、QOLの維持に重要な役割を果たしていると考えられる(宮本)。神経免疫疾患における高額薬剤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：海田賢一、小池春樹、佐藤泰憲、園生雅弘、横田隆徳)：R5年度中に関連学会(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行うべく準備を進めた。R5年度に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行っていくための準備を行った。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。CIDP/MMNガイドライン委員で更新作業が行われていること、レジストリの症例登録が開始された旨が報告された(三澤)。また本邦におけるCIDP/MAD抗体関連ニューロパチーの全国疫学調査の二次調査の結果が報告され、各サブタイプの割合、臨床症状、治療反応性・予後が報告された(三澤)。2023年1月より自己免疫性ノドパチーの難病プラットフォームを用いたレジストリの症例リクルートを開始

する予定であることが報告された（磯部）。NF155IgG4抗体陽性例におけるリツキシマブの有効性が患者申出療養による臨床試験でも示されたことが報告された（飯島）。CIDPの5%がLGI4+自己免疫性ノドパチーであり、急性発症、慢性発症も呈し、後者では神経肥厚が特徴的であることが報告された（吉良）。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に関与することが報告された（小池）。MAGニューロパチー患者血清はNF κ Bシグナルや自己分泌TNF- α を介して抗体の血管透過性を亢進させることが報告された（古賀）。急性発症CIDPは脳神経異常を呈しにくく、人工呼吸器を要さないこと、初期のNCSでSSPを認めない点、髄液IL-8が上昇しない点が特徴として示された。

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年度ですでに立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、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準備を進めた。また、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、標準的神経治療作成の準備を進めている。

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。クロウ・深瀬（POEMS）症候群ガイドラインはなく、エビデンスも少ないため標準的神経治療を作成すること、その前段階としてCDSRの更新準備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：佐藤泰憲）：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。NMDAR抗体陽性脳炎、LGI1抗体陽性脳炎はR4年度に全国調査を行い、結果の解析を行った。また診療ガイドライン作成に着手すべく準備を進めている。

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。NMDAR脳炎とLGI1脳炎の過去の全国調査の結果と国際分類などを総括しNMDAR脳炎とLGI1脳炎の診断基準や重症度分類を作成し、それをもとに全国調査を行い結果の解析をしていることが報告された（河内）。また免疫介在性肥厚性硬膜炎の中でIgG4関連疾患と考えられる症例の長期経過や臨床的特徴が報告された（河内）。本邦におけるGFAPアストロサイトパチー115例の治療と予後が報告され、一般的な予後は良好であることが報告された（木村）。NMDAR脳炎の定量的脳波指標が検討され、速波が多いこと、fast slow ratioが高いことが報告された（中嶋）。自己免疫性脳炎の診断における免疫組織化学法での神経表面抗体の

スクリーニング法の有用性と限界について報告された（飯塚）。

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い有病率を明らかにし、結果の公表と診断基準・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、指定難病に相当する疾患か否かを検討中である。

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。アイザックス症候群の全国調査の結果が一部発表され、今後診断や治療アルゴリズムの確立を目指す必要があることが報告された（和泉）。また、スティッフパーソン症候群の全国調査の最終報告がなされ、GAD抗体陽性低力価群と高力価群の臨床像、予後解析などの結果が報告された。今後早期診断のための抗体測定系の整備や治療反応性予測のバイオマーカー研究の必要性が示された（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、難病全般に応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. [Kuwabara S, Suichi T. Validation of the 2021 EAN/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Dec;93\(12\):1237-1238.](#)
2. [Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N,](#)

- Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):467-473.
3. Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Impact of Early Treatment with Intravenous High-Dose Methylprednisolone for Ocular Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):518-523.
 4. Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Minimal symptom expression achievement over time in generalized myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2023 in press
 5. Akamine H, Uzawa A, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Kuwabara S. Role of soluble forms of follicular helper T-cell membrane molecules in the pathogenesis of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2023;375:578014.
 6. Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S. Serum pentraxin 3 concentration correlates with disease severity in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;220:107371.
 7. Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S. Decreased initial compound muscle action potential amplitudes in myasthenia gravis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2022;10(5):245-251
 8. Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. *Scand J Immunol*. 2022;95(2):e13122.
 9. Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Aotsuka Y, Otani R, Morooka M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Ohwada C, Sakaida E, Kuwabara S. Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. *Intern Med*. 61(17):2567-2572, 2022
 10. 松井尚子、田中恵子、和泉唯信. Stiff-person syndrome, Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus. 免疫性神経疾患 (第2版) IV. 脱髄以外の中枢神経免疫疾患 日本臨床80巻増刊5号 355-360 2022年5月31日発行 日本臨床社
 11. Yamazaki H, Matsui N, Takamatsu N, Yoshida T, Fukushima K, Takata T, Osaki Y, Tanaka K, Kubo Y, Izumi Y. Application of ultrasound in a case of eosinophilic fasciitis mimicking stiff-person syndrome. *Neuromuscul Disord*. 2022 Jul;32(7):590-593. doi: 10.1016/j.nmd.2022.05.009.
 12. Uzawa A, Utsugisawa K. Biological therapies for myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Mar;23(3):253-260.
 13. Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*.2023;14(1):19–27.
 14. 荻野美恵子. 免疫性神経疾患の支援制度と医療経済. 日本臨床. . 80 巻増刊号 5: 569-573, 2022
 15. Izumi Kawachi. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Early View: 1-8. 2022. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12650>
 16. Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M : Neutrophil extracellular traps: From antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *eBioMedicine*, in press.
 17. Koike H, Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : A review of anti-IL-5 therapies for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Adv Ther* 40(1) : 25-40, 2023.
 18. Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Early ultrastructural lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody-versus complement-associated vasculitis. *Neuropathology* 42(5) : 420-429, 2022.
 19. 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* 11(1) : 21-38, 2022.
 20. 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* 71(3) : 373-382, 2022.

21. Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Dosage effects of PMP22 on nonmyelinating Schwann cells in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 32(6) : 503-511, 2022.
22. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators (including Koike H) : Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 30(1) : 18-26, 2023.
23. Ohyama K, Koike H, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M : A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med*, in press.
24. Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N : A Case of Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med*, in press.
25. Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y : Neurogenic intermittent claudication caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. *Eur Spine J*, in press.
26. Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M : Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol* 9(10): 1602-1615, 2022.
27. Noda S, Murakami A, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Yamada S, Iida M, Koike H, Kuru S, Katsuno M : Clinical implication of denervation in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 439 : 120317, 2022.
28. Fukami Y, Koike H, Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M : Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 66(2) : 175-182, 2022.
29. Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsushashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, Miyashita A, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Ikeuchi T; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M : Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv* 8(21) : eabm5029, 2022.
30. 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* 13 : 786322, 2022.
31. 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* 42(1) : 114-119, 2022.
32. 清水優子 妊娠・授乳期の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の免疫治療. *神経内科* 96 (4) : 402-410 , 2022.
33. 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、出産にかかわる諸問題と対処法. *医学と薬学* 79 (4) : 473-479 , 2022
34. 清水優子 : 免疫性神経疾患(第2 版)—基礎・臨床の最新知見—IX. トピックス・今知りたいこと妊娠・授乳中の免疫性神経疾患の治療方針. *日本臨床* 80 (増刊 5):558-563 , 2022
35. Shimizu Y. Monoclonal antibody treatment for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An update. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 13 : 131-132 , 2022
36. Oshima R, Ikeguchi R, Wako S, Mizuno T, Abe K, Nitta M, Muraaki Y, Kawamata T, Masui K, Yamamoto T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. IgG4-related brain pseudotumor mimicking CNS lymphoma. A case report. *Neuropathology* 42 (6) : 526-533 , 2022
37. Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. *Neuroimmunology Reports* 2 : In

- press , 2022.7 DOI:https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100113
38. Wako S, Ikeguchi R, Toda K, Kobayashi K, Miyata R, Kuramochi H, Ichihara A, Shimizu Y, Kitagawa K. Characteristic cerebrospinal fluid findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy: A case report. *Journal of Neuroimmunology* 374. In press 2022.12 DOI :https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.578010
 39. Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Follow-up of retinal thickness and optic MRI after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease and anti-AQP4 antibody-positive NMOSD. *J Neurol Sci.*437:120269, 2022
 40. Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey. *Mult Scler*;0: 13524585231156736.
 41. Yamamoto M, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Miyamoto K, Nukui T, Kinoshita M, Koda T, Haryuni RD, Mochizuki H, Sugimoto T, Nakatsuji Y. Identification of double-stranded DNA in the cerebrospinal fluid of patients with acute neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neuroscience* 2023, 107 129–132.
 42. 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. Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2023;270:1011-1018.
 43. Miyazaki Y, Niino M, Takahashi H, Nomura T, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S. Stages of brain volume loss and performance in the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2022;67: 104183.
 44. Isshiki Y, Oshima M, Mimura N, Kayamori K, Miyamoto-Nagai Y, Seki M, Nakajima-Takagi Y, Kanamori T, Iwamoto E, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Ohwada C, Misawa S, Ikeda JI, Sanada M, Kuwabara S, Suzuki Y, Sakaida E, Nakaseko C, Iwama A. Unraveling unique features of plasma cell clones in POEMS syndrome with single-cell analysis. *JCI Insight*. 7(20):e151482, 2022
 45. Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Suzuki YI, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Ohtani R, Aotsuka Y, Morooka M, Prado M, Kuwabara S. Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes. *Muscle Nerve*. 66(2):131-135, 2022
 46. 4) Koide K, Sugiyama A, Yokota H, Mukai H, Wang 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*. 85(2):95-103, 2022
 47. 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*. 61 卷7号:1063-1065.2022.
 48. Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: A 2-year cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Nov;67:104077. doi:10.1016/j.msard.2022.104077. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35926261.
 49. Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.
 50. Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. *PLoS One*. 2022 Sep 21;17(9):e0274161. doi: 10.1371/journal.pone.0274161. eCollection 2022. PMID: 36129914
 51. Hiroaki Yoshikawa. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2022, DOI: 10.1111/ncn3.12659
 52. H. Yoshikawa. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 2023 Vol. 14 Issue 1 Pages 13-18.
 53. K. Iwasa, Y. Furukawa, H. Yoshikawa, M. Yamada and K. Ono.

CD59 Expression in Skeletal Muscles and Its Role in Myasthenia Gravis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023 Vol. 10 Issue 1 Accession Number: 36396448 PMID: PMC9747141 DOI: 10.1212/NXI.000000000200057

2. 学会発表

1. 桑原聡. ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブのランダム化・プラセボ対照・第III相臨床試験デザイン. 第34回日本神経免疫学会学術大会 2022.10.21, 長崎
2. 山本遥平, 松井尚子, 田中恵子, 松井真, 桑原聡, 和泉唯信. ステッフパーソン症候群の全国調査 第63回日本神経学会学術大会 2022年5月20日 東京
3. 和泉唯信, 松井尚子, 山本遥平, 田中恵子, 雑賀玲子, 飯塚高浩, 松井真, 梶龍兒, 桑原聡. Stiff-person 症候群の全国調査 第34回日本神経免疫学会学術集会 2022年10月20日 長崎
4. 松井尚子, 山崎博輝, 高松直子, 吉田剛, 福島功士, 高田忠幸, 大崎裕亮, 田中恵子, 久保宜明, 和泉唯信. Stiff-person 症候群との鑑別に筋超音波検査が有用であった好酸球性筋膜炎の一例. 第34回日本神経免疫学会学術集会 2022年10月22日長崎
5. 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回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022/10/21. 長崎.
6. 鶴沢 顕之, 重症筋無力症の治療目標としての Minimal symptom expression, 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月20日, 東京
7. 鶴沢 顕之, Ravulizumab efficacy in gMG: sex and age subgroups, 第34回日本神経免疫学会学術大会, 2022.10.20, 長崎
8. 鶴沢 顕之, 早期速効性治療戦略による治療目標達成: 傾向スコアマッチングを用いた重症筋無力症レジストリ 1710 例の解析, 第40回日本神経治療学会学術大会, 2022.11.2, 福島
9. 荻野美恵子. MG 治療の医療経済: これまでとこれから. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022年10月21日. 長崎
10. 荻野美恵子. 神経治療の医療経済学. 第40回日本神経治療学会. 2022年11月2日. 郡山
11. 山元正臣ら. 当初 GBS として治療し, その後急性発症 CIDP と診断された3症例の臨床的・電気生理学的検討. 第33回日本末梢神経学会学術集会. 2022年9月9日. 東京
12. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と治療関連変動を呈した GBS の臨床的・電気生理学的検討. 第40回日本神経治療学会学術集会. 2022年11月4日. 福島県郡山市.
13. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP の電気生理学的, 免疫学的解析: 脱髄型 GBS(AIDP) との急性期における鑑別点. 令和4年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2023年1月13日. 東京.
14. 石原圭人ら. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における握力および電気生理学的所見の長期経過. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月21日. 東京
15. 本郷 悠ら. Cholesterol 付加により変化する糖脂質抗体結合活性の検証. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京.
16. 阪本直広ら. ギラン・バレー症候群に伴う疼痛の臨床的解析. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京
17. 小池春樹. 眼で見て理解する末梢神経疾患の病態と治療戦略. 第8回日本筋学会. 2022年8月6日. 東京
18. 小池春樹. 目で見て理解する, しびれの病態と治療戦略. 日本内科学会第248回東海地方会第84回東海支部生涯教育講演会. 2022年10月9日. 浜松
19. 小池春樹. 現代の視点から見た末梢神経病理学. 第33回日本末梢神経学会学術集会. 2022年9月9-10日. 東京
20. 清水優子, 小嶋暖加, 池口亮太郎, 宗勇人, 根東明広, 北川一夫: 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者の再発と疾患修飾薬に関する研究. 第40回日本神経治療学会学術集会 2022年11月郡山
21. 清水優子: Life event や社会環境を考慮した MS 再発予防治療薬の選択. 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月東京

22. 清水優子：免疫性神経疾患における Gender 免疫機序とライフイベントへの影響。第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022 年 10 月長崎
23. 北國圭一, 内田雄大, 畑中裕己, 小林俊輔, 園生雅弘: 炎症性筋疾患の EULAR/ACR 分類基準における針筋電図の役割. 第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2022 年 11 月 25 日, 京都.
24. 中村正史, 藤盛寿一, 小川諒, 鶴沢頭之, 佐藤泰憲, 長嶋健悟, 栗山長門, 中島一郎. 抗 MOG 抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査～一次調査報告～. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日-21 日. 東京
25. 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 の関連の検討 第 63 回日本神経学会学術大会, 2022.5.18-21. 東京
26. 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討 第 63 回日本神経学会学術大会, 2022.5.18-21. 東京
27. 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. 多発性硬化症の DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎.
28. 山本真守, 前坂弘輝, 古田理佐子, 三井太一, 松田憲幸, 田中遼, 渋谷涼子, 林智宏, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中辻裕司. 当院で経験した COVID-19 ワクチン後に発症, 再発した抗アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD の 2 例. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎.
29. 甲田亨, 奥野龍禎, 加藤弘樹, 木下允, 白石直之, 杉山靖子, 木原圭吾, 中辻裕司, 望月秀樹, 中辻裕司. NMOSD における ^{11}C -酢酸 PET を用いたアストロサイトイメージング. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎
30. Jin Nakahara. Imaging neurodegeneration in MS – Beyond the T2 lesions. Pan-Asian Congress for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2022 年 11 月 25 日. シンガポール
31. 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL・疲労・抑うつとの関連. 第 63 回日本神経学会総会, 東京, 2022 年 5 月 21 日.
32. 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022 年 10 月 21 日.
33. Yuki Matsumoto, Kunio Tarasawa, Tatsuro Misu, Chihiro Namatame, Takai Yoshiki, Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Kenji Fjimori, Kiyohide Fushimi, Masashi Aoki. Trend of admissions and severity of MS and NMO in Japan. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2022.5.18-21. 東京.
34. 松本 勇貴, 桜澤 邦男, 三須 建郎, 生田目 知尋, 高井 良樹, 黒田 宙, 伏見 清秀, 藤森 研司, 青木 正志. DPC データを用いた本邦の多発性硬化症/視神経脊髄炎患者の入院数, 重症度の変遷の解析. 第 40 回 日本神経治療学会学術大会. 2022.11.7-9. 福島.
35. 水地智基, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口縁, 中村圭吾, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 大谷亮, 諸岡茉里恵, 桑原聡. POEMS 症候群の診断・治療・予後の変遷: 30 年間の縦断研究. 日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日. 東京都
36. 諸岡茉里恵, 三澤園子, 水地智基, 大谷亮, 青墳佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 関口縁, 澁谷和幹, 桑原聡. POEMS 症候群に対するサリドマイド投与後の長期予後について. 日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日. 東京都
37. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP の長期予後の検討. 2022 年 5 月 19 日. 東京都
38. Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T.

39. Two years of high-efficacy therapy reduces disease brain volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis. ECTRIMS 2022, Amsterdam, 2022.10.26-28.
40. 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, 桑原 聡: ランバート・イートン筋無力症候群の臨床像 —腫瘍の有無による比較—. 第63回日本神経学会学術集会 東京 2022.5.18-21
41. 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 京都 (Web 開催) 2021.5.19-22
42. Hiroaki Yoshikawa, Yoshikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Kazuo Iwasa, Makoto Matsui. The second survey of epidemiology of myasthenia gravis in 2018. 第 61 回日本神経学会学術大会, 2020 8.31-9.2, 岡山市, 誌上開催、
43. 吉川弘明 重症筋無力症 (臨床教育講演) 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 2020.10.1-2, 金沢市, オンライン開催.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
 2. 実用新案登録 なし
 3. その他 なし