

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2年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 桑原 聡

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 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定を行った。MSの全国調査の解析を終了した。CIDP/MMNについて現行ガイドラインの妥当性検証・改定を進めており、次年度に予定されている全国調査の準備を行った。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を構築中であり、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ほぼ終了した。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2年1月14-15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23000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う。

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) : 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、研究成果を公表予定である。診療ガイドラインの改定作業を進めており最終段階に入っている。また、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。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。

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ことが望ましいことが明らかになった(吉川)。また本邦のLEMSでは発症年齢は60台前半で、男女差はなく、男性の方が肺小細胞がんを合併する率が高い傾向があり、中等度の日常生活障害があるなどの臨床的特徴が報告された(吉川)。国内多施設でのMGのGWAS研究計画が発表された(村井)。CMAPが保たれているLEMSではpyridostigmineが著効する可能性が報告された(本村)。

MS等 (幹事: 中島一郎、担当者: 荻野美恵子、河内泉、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の全国調査の解析を行い、研究成果を公表予定である。また、治療ガイドラインの改定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。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。R3年度には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、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・重症度分類を作成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。MOG抗体関連疾患(MOGAD)の疾患概念を確立するため、診断基準案の策定、全国調査の実施予定が報告された(中島)。また2017年のMS、NMOの全国調査の結果の第2報として、以前の全国調査と比較して、MS/NMOの患者数が増えていること、障害度が改善していることが明らかとなった(吉良)。MOGAD患者はNMOSD患者に比べて、側頭葉皮質下白質及び小脳脚病変が有意に多いという頭部MRIの特徴が示された(藤原)。MSの髄鞘再生と重症度の改善の関連性が報告された(中原)。MRIによる形態学的な情報に、SDMTによる脳機能の情報を加えることでMSの認知機能、身体機能増悪の予測が可能であることが明らかにされた(新野)。MSはNMOSDと比較し、大脳全体および大脳皮質の一部の萎縮が進行し、それに伴い認知機能障害が悪化することが示された(河内)。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(中辻)。CMVを認識するTCRをもつHLA-DRB1*04:05陽性MS患者においてMSの病態進行が軽度であった(吉良)。MSの病態進展に関連し得る腸内細菌叢の特徴が示され、腸内細菌はSPMS患者の有望な治療標的となる可能性が報告された(山村)。NMOSD患者において、TPH細胞とPlasmablast、SMB細胞の頻度がMSに比べて有意に増加していた(横山)。抗AQP4抗体陽性NMOSDとMOGADでは疾患活動期の末梢血と脳脊髄液のB細胞の表現型が異なっていた(千原)。MSおよびNMOSD患者の急性期末梢血細胞性免疫動態とneuroinflammationの共通点と相違点が報告された(松井)。血液脳関門を破綻させる作用をもつGRP78抗体のNMOSDにおける陽性率は3割程度であった(神田)。NMOの再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験(RIN-1試験)終了後に実施したオープン継続試験(RIN-2試験)の結果が報告された(田原)。OCH-NCNP1の第II相医師主導治験の現状と課題が報告された(山村)。MS、NMOなどの免疫性神経疾患における妊娠前のpreconception careの重要性が報告された(河内)。NMOSD合併妊娠における抗アクアポリン4抗体と転帰についての検討が報告された(清水)。NMOに対する生物学的製剤導入を検討する患者像について報告された(楠)。NMOにおいてNMO-IgGが誘発するBBBの破綻をIL-6受容体抗体が防いでいることが明らかとなった(神田)。NMOSD安定期におけるC3、C4はMSと比して低値であり、C4値は年間再発率と負の相関を示す傾向にあることが明らかになった(海田)。日本人MSでNTZ-Q7WDはQ4WDと同等の高い効果を示し、安全性、利便性、経済効果も高い優れた選択肢である可能性が示された(齋田)。グラチラマ酢酸塩、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示唆された(中辻)。MSの治療戦略は重症度及び視床容積と関連していることが明らかになった(横田)。MSなど神経免疫疾患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) : 診療ガイドラインの改定を行うべく準備を進めている。また、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き、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ガイドライン委員会が組織され、今後、活動を具体的に進めて行く旨が報告された(三澤)。また、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構築に着手したことが報告された(三澤)。本邦においてIgG4CNTN1+ CIDPの頻度はIgG4NF155+ CIDPと比較して低いこと、高齢者の急

性発症の末梢神経障害で明確な伝導遅延を認め、髄液蛋白が著明に上昇している場合、IgG4 CNT N1+CIDP を鑑別疾患として挙げるべきであることが報告された（吉良）。IgG4サブクラス自己抗体陽性例を含む治療抵抗性CIDPに対する、リツキシマブの国内多施設共同プラセボ対照無作為化部分盲検並行群間比較試験（第Ⅱ相試験）の現状について報告があった（飯島）。GBSにおけるエクリズマブの開発状況について報告された（三澤）。MMN におけるIgM 抗体について、ガングリオシドの単独抗原だけでなくフォスファチジン酸を添加する抗原を用いることによって抗体の検出感度が向上することが明らかになった（楠）。正中神経運動神経伝導検査のDLと前腕部MCVを用いた判別分析による新規鑑別法はCMT1AとMAG ニューロパチーの鑑別において有用な方法であることが示された（園生）。IgG抗NF155抗体陽性CIDPでは四肢の末梢神経のみならず脳神経にも高頻度に潜在的な脱髄を示唆する伝導異常が存在することが電気生理学的に証明された（吉良）。血清NfLはCIDPの疾患活動性を反映するとともに、電気生理学的・病理学的に軸索変性を反映することが示された（飯島）。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す場合があることが明らかになった（小池）。

クロウ・深瀬症候群等（幹事：三澤園子、担当者：佐藤泰憲）：すでに立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、難病プラットホームへ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し、診療ガイドライン改訂を行う準備を進めている。

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・深瀬症候群ガイドライン委員会を今後組織し、活動を具体的に進めて行く予定が報告された（三澤）。また、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クロウ・深瀬症候群レジストリシステムの構築に着手したことが報告された（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）：自己免疫性脳炎・脳症については診断基準と重症度分類を策定し、R2年度に新規難病申請を行った。特発性肥厚性硬膜炎はR2年度に新規難病申請を行った。R3年度中に診断基準と重症度分類を確定し、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。特発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が作成され、今後、両疾患に関する全国コンソーシアムを形成し、その妥当性の検証を行う旨の発表がなされた（河内）。緩徐進行性の経過で小脳性運動失調を呈した患者の中にも、抗神経抗体陽性例が存在し、抗VGCC抗体陽性例が最も多

いことが示された（木村）。また、脊髄肥厚性硬膜炎の臨床的特徴、病理学的特徴がまとめられた（河内）。

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、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.

研究代表者：桑原 聡

1. Shahrizaila N, Lehman H, Kuwabara S. Guillain-Barre syndrome. Lancet 2021 (in-press)
2. ○Kuwabara S, Suichi T, Misawa S. 'Early VEGF testing in inflammatory neuropathy avoids POEMS syndrome misdiagnosis and associated costs' by Marsh. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021;92(2):118-119

3. Shibamiya A, Ohwada C, Ishii A, Mishina T, Nagai Y, Hino Y, Kayamori K, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Mitsukawa S, Mimura N, Iseki T, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C, Sakaida E. Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 2021;56(2):517-520
 4. Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc.* 2020 Apr 1;9(4):e17117.
 5. Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki YI, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial. *Intern Med.* 2020 May 1;59(9):1149-1153.
 6. Uncini A, Notturmo F, Kuwabara S. Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Mar;91(3):278-284.
 7. Amino H, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Membrane property changes in most distal motor axons in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 2020 Feb;61(2):238-242.
 8. Uzawa A, Kanai T, Oda F, Ozawa Y, Yasuda M, Kawaguchi N, Himuro K, Yoshino I, Kuwabara S. Frequency and features of myasthenia gravis developing after thymectomy. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):175-180.
 9. Liu J, Mori M, Sugimoto K, Uzawa A, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, Kuwabara S. Peripheral blood helper T cell profiles and their clinical relevance in MOG-IgG-associated and AQP4-IgG-associated disorders and MS. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020 Feb;91(2):132-139.
- 他、研究成果の刊行に関する一覧表に記載。

研究分担者：和泉唯信

1. Yoshida T, Nodera H, Kumon Y, Osanai S, Izumi Y, Mizukami H. Detection of nerve enlargement with ultrasound and correlation with skin biopsy findings in painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *Mod Rheumatol.* 2020 Sep 30;1-18. doi: 10.1080/14397595.2020.1830484.
2. Naito N, Kawano H, Yamashita Y, Kondo M, Haji S, Miyamoto R, Toyoda Y, Kanematsu Y, Izumi Y, Bando Y, Nishioka Y. Neuropsychiatric

systemic lupus erythematosus with cerebellar vasculitis and obstructive hydrocephalus requiring decompressive craniectomy. *Mod Rheumatol Case Rep.* 2021; 5(1): 52-57.

3. Shunsei Hirohata, Hiroto Kikuchi, Tetsuji Sawada, Masato Okada, Mitsuhiro Takeno, Masataka Kuwana, Izumi Kawachi, Hideki Mochizuki, Susumu Kusunoki, Yoshiaki Ishigatsubo Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease *Intern Med* 59(19):2359-2367 2020

研究分担者：荻野美恵子

1. ○Nishida Y, Takahashi YK, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, Ogino M, Nishiyama K, Nomura K, Yokota T. Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2020 Jan;27(1):100-104
2. Suzuki M, Arai M, Hayashi A, Ogino M. Prescription pattern of anti-Parkinson's disease drugs in Japan based on a nationwide medical claims database. *eNeurologicalSc* 20 100257 2020
3. Suzuki M, Arai M, Hayashi A, Ogino M. Adherence to treatment guideline recommendations for Parkinson's disease in Japan: A longitudinal analysis of a nationwide medical claims database between 2008 and 2016. *PLoS One.* 15(4):e0230213 2020

研究分担者：河内 泉:

1. 中島章博, 河内泉. 肥厚性硬膜炎の診断と治療. *脊髄外科 (日本脊髄外科学会機関誌).* 34(1):25-31,2020
2. 河内泉, 西澤正豊. 傍腫瘍性神経症候群 (PNS). 免疫・炎症疾患のすべて. *日本医師会雑誌* 149(2):S330-S333,2020.
3. 河内泉. 多発性硬化症のトピック2020年～患者さん一人ひとりに寄り添う医療を目指して～. *日本多発性硬化症協会ニュース・レター.* 43(7):7-8,2020
4. 河内泉, 小野純花. 開発中の治療と今後の展望. 特集: 免疫性神経疾患update. III. 診断と治療 多発性硬化症. *日本臨床* 78(11):1851-1861,2020
5. 河内泉. 多発性硬化症診療の最前線～患者さんと共に歩む～. *月刊 難病と在宅ケア.* 26(9):56-60,2020.

6. 中島章博, 河内泉. Tumefactive demyelinating lesion (TDL). 脳神経画像Critical Findings おさえおきたい症状とCT/MRI画像所見. 脳神経外科. 49(2):376-382,2021.
7. Shunsei Hirohata, Hirotohi Kikuchi, Tetsuji Sawada, Masato Okada, Mitsuhiko Takeno, Masataka Kuwana, Izumi Kawachi, Hideki Mochizuki, Susumu Kusunoki, Yoshiaki Ishigatsubo. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med. 59(19):2359-2367,2020
8. Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Shinya Sato, Masaaki Niino, Hikoaki Fukaura, Masami Tanaka, Hirofumi Ochi, Takashi Kanda, Yukio Takeshita, Takanori Yokota, Yoichiro Nishida, Makoto Matsui, Shigemi Nagayama, Susumu Kusunoki, Katsuichi Miyamoto, Masanori Mizuno, Izumi Kawachi, Etsuji Saji, Takashi Ohashi, Shun Shimohama, Shin Hisahara, Kazutoshi Nishiyama, Takahiro Iizuka, Yuji Nakatsuji, Tatsusada Okuno, Kazuhide Ochi, Akio Suzumura, Ken Yamamoto, Yuji Kawano, Shoji Tsuji, Makoto Hirata, Ryuichi Sakate, Tomonori Kimura, Yuko Shimizu, Akiko Nagaishi, Kazumasa Okada, Fumie Hayashi, Ayako Sakoda, Katsuhisa Masaki, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Jun-ichi Kira. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data. Scientific Reports 11(1):607,2021.

研究分担者：吉良潤一

- Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Sato S, Yamamoto K, Nakamura Y, Watanabe M, Suenaga T, Kira J-I, Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium. Genetic factors for susceptibility to and manifestations of neuromyelitis optica. Ann Clin Transl Neurol 7(11):2082-93, 2020
- Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Tanaka M, Sakoda A, Hayashi F, Kawano Y, Yamasaki R, Matsushita T, Kira J. Two susceptible HLA-DRB1 alleles for multiple sclerosis differentially regulate anti-JC virus antibody serostatus along with fingolimod. J Neuroinflamm 17(1):206-10, 2020
- Zhao X, Yamasaki R, Yamaguchi H, Nagata S, Une H, Cui Y, Masaki K, Nakamura Y, Iinuma K, Watanabe M, Matsushita T, Isobe N, Kira J: Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis. Proc Natl Acad Sci USA 117(4):2160-9, 2020
- Nakamura Y, Lin Z, Fukumoto S, Shinoda K, Sakoda A, Matsushita T, Hayashida S, Isobe N, Watanabe M, Hiwatashi A, Yamasaki R, Kira J: Spinal cord involvement by atrophy and associations

with disability are different between MS and NMOSD.

Eur J Neurol 27(1):92-99, 2020.

5. Watanabe M, Nakamura Y, Sato S, Niino M, Fukaura H, Tanaka M, Ochi H, Kanda T, Takeshita Y, Yokota T, Nishida Y, Matsui M, Nagayama S, Kusunoki S, Miyamoto K, Mizuno M, Kawachi I, Saji E, Ohashi T, Shimohama S, Hisahara S, Nishiyama K, Iizuka T, Nakatsuji Y, Okuno T, Ochi K, Suzumura A, Yamamoto K, Kawano Y, Tsuji S, Hirata M, Sakate R, Kimura T, Shimizu Y, Nagaishi A, Okada K, Hayashi F, Sakoda A, Masaki K, Shinoda K, Isobe N, Matsushita T, Kira J. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data. Sci Rep 11 607 2021
6. Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Maimaitijiang G, Fukumoto S, Watanabe M, Masaki K, Kira J A new clustering method identifies multiple sclerosis-specific T-cell receptors. Ann Clin Transl Neurol 8;163-76 2021

研究分担者：楠 進

1. Yamagishi Y, Kuwahara M, Suzuki H, Sonoo M, Kuwabara S, Yokota T, Nomura K, Chiba A, Kaji R, Kanda T, Kaida KI, Mutoh T, Yamasaki R, Takashima H, Matsui M, Nishiyama K, Sobue G, Kusunoki S. Serum IgG anti-GD1a antibody and mEGOS predict outcome in Guillain-Barré syndrome. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2020 Dec;91(12):1339-1342.
2. Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, Kusunoki S. Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2020 Sep 15;7(6): e889.
3. Kusunoki S CSF sphingomyelin: possible biomarker of demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 92(3):232 2021
4. Kusunoki S, Willison HJ, Jacobs BC Antglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective J Neurol Neurosurg Psychiatry. 92(3):311-318 2021

研究分担者：小池春樹:

1. ○Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. Neurol Ther. 2020;9(2):213-227.
2. Koike H, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination

in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91(6):650-659.

3. Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci*.2020;408:116509.

4. Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci* in press

5. 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* 421 117305 2021

6. Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther* 9(2)317-333 2020

7. Koike H, Katsuno M. Expanding the spectrum of transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 61(1)3-4 2020

8. 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* 96(5)226-229 2021

9. Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology*94(16) e1726-e1737 2020

他、研究成果の刊行に関する一覧表に記載。

研究分担者：佐藤泰憲:

1: Nagashima K, Noma H, Sato Y, Goshio M. Sample size calculations for single-arm survival studies using transformations of the Kaplan-Meier estimator. *Pharm Stat*. 2021 in press

2: Meguro S, Inaishi J, Sato Y, Komuro I, Itoh H. 1-year estimated glomerular filtration rate decline as risk factor of cardiovascular and renal endpoint in high-risk Japanese patients. *J Diabetes Investig*. 2021 in press

3: Sato Y, Yamamoto M, Serizawa T, Yamada KI, Higuchi Y, Kasuya H. A graded prognostic model for patients surviving 3 years or more (GPM \geq 3Ys) after stereotactic radiosurgery for brain metastasis. *Radiother Oncol*. 2020;156:29-35.

4: Terui K, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, Sato Y, Usui N. Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for

infants with congenital diaphragmatic hernia. *Pediatr Surg Int*. 2020:1-8.

5: Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H. Stereotactic Radiosurgery Results for Patients with 5-10 versus 11-20 Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study Combining 2 Databases Totaling 2319 Patients. *World Neurosurg*. 2020:S1878-8750(20)32326-3.

6: Azegami T, Nishimura T, Murai-Takeda A, Yamada-Goto N, Sato Y, Mori M. The distributions of hematologic and biochemical values in healthy high-school adolescents in Japan. *PLoS One*. 2020;15(11):e0242272.

7: Al Hawi Y, Nagao M, Furuya K, Sato Y, Ito S, Hori H, Hirayama M, Fujisawa T; IPAD3g investigators. Agreement Between Predictive, Allergen-Specific IgE Values Assessed by ImmunoCAP and IMMULITE 2000 3gAllergy™ Assay Systems for Milk and Wheat Allergies. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2021 Jan;13(1):141-153.

8: Ishii M, Hirai I, Tanese K, Fusumae T, Nakamura Y, Fukuda K, Uchi H, Kabashima K, Otsuka A, Yokota K, Yamazaki N, Namikawa K, Fujimura T, Takenouchi T, Yamamoto Y, Nishiguchi M, Sato Y, Amagai M, Funakoshi T. Anti-PD-1 antibody therapy for epithelial skin malignancies: An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase II clinical trial (NMSC-PD1 Study). *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(44):e22913.

9: Yamamoto M, Serizawa T, Sato Y, Higuchi Y, Kasuya H, Barfod BE. Stereotactic radiosurgery for brain metastases: A retrospective cohort study comparing treatment results between two lung cancer patient age groups, 75 years or older vs 65-74 years. *Lung Cancer*. 2020;149:103-112.

10: Kamiya S, Takeuchi H, Fukuda K, Kawakubo H, Takahashi N, Mitsumori N, Terashima M, Tsujimoto H, Kinami S, Natsugoe S, Ohi M, Kadoya S, Fushida S, Hayashi H, Nabeshima K, Sakamoto J, Matsuda S, Mayanagi S, Irino T, Sato Y, Kitagawa Y. A multicenter non-randomized phase III study of sentinel node navigation surgery for early gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2021 Feb 8;51(2):305-309.

研究分担者：清水優子:

1. ○清水優子（分担執筆）43. 自己免疫性神経疾患治療薬、妊娠と授乳。伊藤真也 村島温子（編）改訂3版 南山堂 2020/08/01

2. 池口亮太郎、高橋菜月、小原三千代、柴田亮行、清水優子、北川一夫 抗MOG抗体関連疾患における脳病理学的検討 東京女子医科大学総合研究所紀要 2021;40:56-57

3. 池口亮太郎、清水優子、柴田亮行 多発性硬化症と視神経脊髄炎 臨床と病理 2020;39:185-191

4. 清水優子、池口亮太郎、小原三千代、高橋菜月、小嶋暖加、宗勇人、高橋利幸、北川一夫 視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アクアポリン4抗体とTh1/2関連性ケモカインの検討 東京女子医科大学総合研究所紀要2021;40:58-59
5. 清水優子、藤原一男 VI. エイジング 8 多発性硬化症、視神経脊髄炎 Clinical Neuroscience 39(1)99-102 2021
6. 牧 千亜紀、清水優子、北川一夫、菅原京子 多発性硬化症患者のQOLに関する看護文献の検討 山形保健医療研究2020;23:13-25
7. Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurology 19 : 298-306 ; 2020.
8. Kondo A, Ikeguchi R, Shirai Y, Kobayashi M, Toi S, Shimizu Y, Kitagawa K. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis. J Stroke Cerebrovasc Dis29(2)104514 2020
9. Oyama M, Okada K, Masuda M, Shimizu Y, et al. Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis. Ther Adv Neurol Disord 2020 13: 1756286420904207

研究分担者：園生雅弘:

1. Sonoo M, Uesugi H, Ogawa G, et al. Appropriate window width for the “clustering index method” in the tibialis anterior muscle. Muscle Nerve 2021;63:89-95
2. Sonoo M, Ogawa G, Hokkoku L, et al. Updated Size Index (SI) valid for both neurogenic and myogenic changes. Muscle Nerve 2020;62:735-41
3. Sonoo M. Far-field potentials in the compound muscle action potential. Muscle Nerve 2020; 61(3): 271-9.

研究分担者：田原将行:

1. ○Tahara M, Oeda T, Okada K, Kiriyama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol 2020 Apr; 19(4): 298-306
2. ○Tahara M, Oeda T, Sawada H. Factors affecting relapse rate in patients with neuromyelitis optica

spectrum disorder - Authors' reply. Lancet Neurol. 2020 Jul;19(7):564.

3. ○Tahara M, Oeda T, Sawada H. Seeking transpaRINcy for rituximab dosing in NMOSD - Authors' reply. Lancet Neurol. 2020 Sep;19(9):716-717.
4. Okada K, Kakeda S, Tahara M. Olfactory identification associates with cognitive function and the third ventricle width in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2020;38: 101507

研究分担者：中島一郎:

1. Fujimori J, Ogawa R, Murata T, Jin K, Yazawa Y, Nakashima I. Unilateral chronic pulsatile headache as the single manifestation of anti-MOG antibody-associated unilateral cerebral cortical encephalitis. J Neuroimmunol 2020;346:577322
2. Fujimori J, Fujihara K, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of cortical grey matter thickness reduction in multiple sclerosis. Brain Behav e02050 10.1002/brb3.2050 2021
3. Akaishi T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I Progression pattern of neurological disability with respect to clinical attacks in anti-MOG antibody-associated disorders. J Neuroimmunol 2021-351-577467
4. Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I. Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. Brain Behav2021-e02083 10.1002/brb3.2083
5. Fujimori J, Kikuchi H, Kameyama M, Haryu S, Sato K, Sasaki T, Ozawa H, Murata T, Nakashima I. A case of overshunting-associated myelopathy that developed 27 years after placement of a ventriculoperitoneal shunt. Neurol Clin Neurosci 2021-10.1111/ncn3.12491
6. Takeuchi W, Fujimori J, Nakashima I. Multiple sclerosis limited to spinal cord lesions. Clin Exp Neuroimmunol 2021-10.1111/cen3.12635
7. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Early Treatment Initiation With Oral Prednisolone for Relapse Prevention Alleviates Depression and Fatigue in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis optica Spectrum Disorder. Front Neurol 2021-12-608149

研究分担者：中辻裕司:

1. Koda T, Namba A, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Sugimoto T, Sakakibara K, Tada S, Shimizu M, Yamashita K, Takata K, Ishikura T, Murata S, Beppu S, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase. *J Neuroinflammation*. 2020 Mar 13;17(1):82.
2. Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2020;41(2):369-379
3. Shimizu M, Okuno T, Kinoshita M, Sumi H, Fujimura H, Yamashita K, Sugimoto T, Sakakibara S, Sakakibara K, Koda T, Tada S, Ishikura T, Murata H, Beppu S, Shiraishi N, Sugiyama Y, Nakatsuji Y, Kumanogoh A, Mochizuki H. Mitochondrial DNA enhance innate immune responses in neuromyelitis optica by monocyte recruitment and activation. *Sci Rep*. 2020;10(1):13274. doi: 10.1038/s41598-020-70203-x.
4. Nukui T, Matsui A, Niimi H, Yamamoto M, Matsuda N, Piao JL, Noguchi K, Kitajima I, Nakatsuji Y. Cerebrospinal fluid ATP as a potential biomarker in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke like episodes (MELAS). *Mitochondrion* 2020, 50, 145-148.
5. 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* 2021-e02084

研究分担者：中原 仁:

1. Tanaka K, Koga M, Lee KJ, Kim BJ, Park EL, Lee J, Mizoguchi T, Yoshimura S, Cha JK, Lee BC, Nakahara J, Suzuki N, Bae HJ, Toyoda K; CRCS-K Investigators and the SAMURAI Study Investigators. Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients with Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke. *Stroke* 2020;51: 1150-1157.
2. Fukuda-Doi M, Yamamoto H, Koga M, Palesch YY, Durkalski-Mauldin VL, Qureshi AI, Yoshimura S, Okazaki S, Miwa K, Okada Y, Ueda T, Okuda S, Nakahara J, Suzuki N, Toyoda K. Sex Differences in Blood Pressure-Lowering Therapy and Outcomes Following Intracerebral Hemorrhage: Results From ATACH-2. *Stroke* 2020; 51:2282-2286.
3. Nagai Y, Miyakawa N, Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XP, Slocum ST, DiBerto JF, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto A, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue KI, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang

- MR, Tomita Y, Nakahara J, Suhara T, Takada M, Higuchi M, Jin J, Roth BL, Minamimoto T. Deschloroclozapine, a Potent and Selective Chemogenetic Actuator Enables Rapid Neuronal and Behavioral Modulations in Mice and Monkeys. *Nat Neurosci* 2020; in press.
4. Okada K, Seki M, Yaguchi H, Sakuta K, Mukai T, Yamada S, Oki K, Nakahara J, Suzuki S. Polyradiculoneuropathy Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series and Review of the Literature. *J Neurol* 2020; in press.

研究分担者：藤原一男:

1. Levy M, Fujihara K, Place J. New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Lancet Neurol*, 2021;20(1):60-67
2. Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, Nishida H, Komori T, Seki M, Komatsu T, Nakamagoe K, Ikeda T, Yoshida M, Takahashi T, Ono H, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Suzuki H, Bradl M, Lassmann H, Fujihara K, Aoki M, Japan MOG-antibody Disease Consortium. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain* 2020 May 1;143(5):1431-1446.
3. Hor JY, Asgari N, Nakashima I, Broadley SA, Leite MI, Kissani N, Jacob A, Marignier R, Weinshenker BG, Paul F, Pittock SJ, Palace J, Wingerchuk DM, Behne JM, Yeaman MR, Fujihara K. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol* 2020; 11:501.
4. Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, Kneen R, Chandratre S, Ciccarelli O, Hachohen Y, de Seze J, Deiva K, Hintzen RQ, Wildemann B, Jarius S, Kleiter I, Rostasy K, Huppke P, Hemmer B, Paul F, Aktas O, Probstel AK, Arrambide G, Tintore M, Amato MP, Nosadini M, Mancardi MM, Capobianco M, Illes Z, Siva A, Altintas A, Akman-Demir G, Pandit L, Apiwattankul M, Hor JY, Viswanathan S, Qiu W, Kim HJ, Nakashima I, Fujihara K, Ramanathan S, Dale RC, Boggild M, Broadley S, Lana-Peixoto MA, Sato DK, Tenenbaum S, Cabre P, Wingerchuk DM, Weinshenker BG, Greenberg B, Matiello M, Klawiter EC, Bennett JL, Wallach AI, Kister I, Banwell BL, Traboulsee A, Pohl D, Palace J, Leite MI, Levy M, Marignier R, Solomon T, Lim M, Huda S, Jacob A. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol* 2020; 267:3565-3577.
5. Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, Brandt A, Berek K, Berger T, Jelcic I, Gombolay G, Oliveira LM, Callegaro D, Kaneko K, Misu T, Capobianco M, Gibbons E, Karthikeyan V, Brochet B, Audoin B, Mathey G, Laplaud D, Thouvenot E, Cohen M,

Tourbah A, Maillart E, Ciron J, Deschamps R, Biotti D, Rostasy K, Neuteboom R, Hemingway C, Forsyth R, Matiello M, Webb S, Hunt D, Murray K, Hacohen Y, Lim M, Leite MI, Palace J, Solomon T, Lutterotti A, Fujihara K, Nakashima I, Bennett JL, Pandit L, Chitnis T, Weinshenker BG, Wildemann B, Sato DK, Kim SH, Huda S, Kim HJ, Reindl M, Levy M, Jarius S, Tenenbaum S, Paul F, Pittock S, Marignier R, Jacob A. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord* 2020; 44:102251.

6. Kleerekooper I, Herbert MK, Kuiperij HB, Sato DK, Fujihara K, Callegaro D, Marignier R, Saiz A, Senel M, Tumani H, de Jong BA, Trip SA, Nakashima I, Verbeek MM, Petzold A. CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020;91(6):605-611

7. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Misu T, Mugikura S. Number of MRI T1-hypointensity corrected by T2/FLAIR lesion volume indicates clinical severity in patients with multiple sclerosis. *PLoS One* 2020;15(4):e0231225

8. Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neuroimmunol* 2020;343:577236
他、研究成果の刊行に関する一覧表に記載

研究分担者：松井 真

1. 長山成美, 松井 真
多発性硬化症・視神経脊髄炎. 診療ガイドライン UP-To-DATE 2020→2021 メディカルレビュー社 2020 554-558

2. 松井 真.

診断と治療戦略. *日本臨床*2020;78:1845-1850

研究分担者：三澤園子:

1. Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Tsuneyama A, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease. *J Neurol Sci.* 2020;413:116771

2. Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Suichi T, Suzuki Y, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Eur J Neurol.* 2020 Dec;27(12):2658-2661.

3. Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Different distribution of demyelination in chronic inflammatory

demyelinating polyneuropathy subtypes. *J Neuroimmunol.* 2020; 341:577170

研究分担者：村井弘之:

1. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2021;96(3):114-122

2. Jacob S, Murai H, Utsugisawa K, Nowak RJ, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien F, Howard JF: Response

to eculizumab in patients with myasthenia gravis recently treated with chronic IVIg: a subgroup analysis of REGAIN and its open-label extension study. *Ther Adv Neurol Disord* 2020 May 6; 13:1756286420911784.

3. Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K. Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Ther Adv Neurol Disord* 2021; 14:17562864211001995

研究分担者：本村政勝:

本村政勝, 北之園寛子, 白石裕一, 吉村俊祐, 中田るか, 辻野 彰, 川上 純, 中尾洋子, 佐藤 聡, 辻畑光宏, 池 浩司, 田中 愛, 竹内一翔, 菊地 強. 放射性免疫沈降法によるP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体測定キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学*.2020. 77 巻7号. 1057-1063.2020.7

研究分担者：山村 隆:

1. Fujii, H., W. Sato, Y. Kimura, H. Matsuda, M. Ota, N. Maikusa, F. Suzuki, K. Amano, I. Shin, T. Yamamura, H. Mori, and N. Sato: Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome. *J Neuroimaging* 30: 822-827, 2020

2. Takewaki, D., W. Suda, W. Sato, L. Takayasu, N. Kumar, K. Kimura, N. Kaga, T. Mizuno, S. Miyake, M. Hattori, and T. Yamamura: Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *PNAS* 117: 22402-22412, 2020

3. Traboulsee, A., B.M. Greenberg, J.L. Bennett, L. Szczechowski, E. Fox, S. Shkrobot, T. Yamamura, Y. Terada, Y. Kawata, P. Wright, A. Gianella-Borradori, H. Garren, and B.G.

Weinshenker: Safety and efficacy of satrlizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol* 19:402-412, 2020

4. Ben JE Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Chenyang Zhang, Tomomi Kanazawa, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Manabu Araki, Yukio Kimura, Noriko Sato, Terunori Sano, Yuko Saito, Shinji Oki, Takashi Yamamura. Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis. PNAS 2021;118 (11)e2021818118

研究分担者：横田隆徳:

1: Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, Yokota T. Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis. J Neuroimmunol. 2020; 351:577466.

2: Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, Yokota T. Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease. J Neurol Sci. 2020; 421:117284.

3: Xie J, Gonzalez-Carter D, Tockary TA, Nakamura N, Xue Y, Nakakido M, Akiba H, Dirisala A, Liu X, Toh K, Yang T, Wang Z, Fukushima S, Li J, Quader S, Tsumoto K, Yokota T, Anraku Y, Kataoka K. Dual-Sensitive Nanomicelles Enhancing Systemic Delivery of Therapeutically Active Antibodies Specifically into the Brain. ACS Nano. 2020;14(6):6729-6742.

4: Otani T, Irioka T, Igarashi S, Kaneko K, Takahashi T, Yokota T. Self-remitting cerebral cortical encephalitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody mimicking acute viral encephalitis: A case report. Mult Scler Relat Disord. 2020; 41:102033.

5: Sekiguchi T, Ishibashi S, Sasame J, Mukae JI, Noda K, Tanaka H, Yamamoto K, Takemoto Y, Kumagai J, Yokota T. Recurrent stroke due to quasi-moyamoya disease associated with POEMS syndrome: An autopsy case. J Neurol Sci. 2020;412:116738.

6: Yanagidaira M, Nishida Y, Yokota T. Temporal correlation between serum CH₅₀ level and symptom severity of myasthenia gravis during eculizumab therapy. Clin Neurol Neurosurg. 2020 Feb; 189:105630.

7: Yanagidaira M, Hattori T, Emoto H, Kiyosawa M, Yokota T. Optic perineuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody. Mult Scler Relat Disord. 2020; 38:101444.

研究分担者：吉川弘明:

1. Lee, I., Kuo, H. C., Yoshikawa, H. et al. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial. Neurology 95(6), e795-e766, 2020
2. 吉川弘明 重症筋無力症 [私の治療] 日本医事新法 2020;5032:46-47

3. 吉川弘明 重症筋無力症と胸腺摘除術 (特集 免疫性神経疾患update: 基礎・臨床研究の最新知見) -- (診断と治療) 日本臨床 2020;78(11)1920-1924

4. 吉川弘明 アセチルコリン受容体抗体 (AChR Ab) 内科2020;125:808-809

2. 学会発表

1) Masuda H, Mori M, Uzawa A, Uchida T, Ohtani R, Aoki R, Kuwabara S. Difference in the optic neuritis prognosis in patients with MS, AQPAD, and MOGAD. 第61回日本神経学会学術大会 2020.8.31-9.2 岡山

2) 栢田大生, 森 雅裕, 三澤園子, 鶴沢頭之, 内田智彦, 桑原聡. POEMS症候群の血液脳関門破綻の検討. 第31回日本末梢神経学会学術大会. 2020.9.11-10.12 幕張

3) 関口縁, 三澤園子, 中村圭吾, 常山篤子, 鈴木陽一, 水地智基, 網野寛, 澁谷和幹, 桑原聡. 急速回復するギラン・バレー症候群の特徴. 第31回日本末梢神経学会学術大会. 2020.9.11-10.12 幕張

4) 三澤園子, 水地智基, 関口縁, 澁谷和幹, 常山篤子, 鈴木陽一, 中村圭吾, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 大谷亮, 諸岡茉里恵, 網野寛, 桑原聡. POEMS症候群におけるレナリドミド療法. 第31回日本末梢神経学会学術大会. 2020.9.11-10.12 幕張

5) 水地智基, 三澤園子, 澁谷和幹, 常山篤子, 鈴木陽一, 中村圭吾, 狩野裕樹, 大谷亮, 諸岡茉里恵, 青墳佑弥, 桑原聡. 脱髄性ニューロパチーの臨床病型と自己抗体に基づいた臨床的プロファイルの比較. 第32回日本神経免疫学会学術集会. 2020.10.1-2. 石川

6) 栢田大生, 森雅裕, 鶴沢頭之, 内田智彦, 大谷龍平, 青木玲二, 桑原 聡. 多発性硬化症患者の脳萎縮進行における再発回数と疾患修飾薬による早期治療介入の重要性. 第38回日本神経治療学会学術大会. 2020.10.28-31. 東京

7) 小島雄太, 澁谷和幹, 鶴沢頭之, 三澤園子, 水地智基, 鈴木陽一, 常山篤子, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡. 重症筋無力症における複合筋活動電位振幅は筋力・重症度と相関する. 第50回 日本臨床神経生理学学会学術大会. 2020.11.26-28京都

8) 荻野美恵子. 超高額医療の難病医療への導入にどう向き合うべきか. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年8月31日.岡山

- 9) 若杉尚宏, 佐治越爾, 中島章博, 柳村文寛, 柳川香織, 小野寺理, 河内泉. 多発性硬化症における大脳萎縮の解析. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
- 10) 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 豊島靖子, 岡本浩一郎, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. ANCA関連脊髄肥厚性硬膜炎の臨床免疫病理学的検討. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
- 11) 佐治越爾, 中島章博, 若杉尚宏, 柳川香織, 小野寺理, 河内泉. 重症筋無力症合併視神経脊髄炎関連疾患の解析. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
- 12) 小林彩夏, 小出眞悟, 佐治越爾, 山名一寿, 河内泉, 富田善彦, 小野寺理. 進行性腎細胞癌へのニボルマブ・イピリムマブ併用療法後に生じた自己免疫性脳炎の1例. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
- 13) 磯部紀子, 新野正明, 松下拓也, 中村優理, 中島一郎, 渡邊充, 酒井康成, 迫田礼子, 中原仁, 河内泉, 越智博文, 中辻裕司, 福元尚子, 林史恵, 中村好一, 中村幸志, 坂田清美, 嶋田莉奈子, 松井真, 吉良潤一. 第5回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
- 14) 河内泉. NMOSD治療におけるソリリスの可能性 (イブニングセミナー). 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催)
- 15) 柳川 香織, 穂苅 万季子, 佐治 越爾, 柳村 文寛, 若杉 尚宏, 西澤 正豊, 小野寺 理, 河内 泉. Role of disease activity for pregnancy outcome in a Japanese cohort of NMO, MS and MG. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
- 16) 若杉尚宏, 佐治越爾, 柳村文寛, 穂苅万季子, 柳川香織, 西澤正豊, 小野寺理, 河内 泉. Cerebral lesions and volume in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催)
- 17) 小野純花, 佐治越爾, 中島章博, 若杉尚宏, 柳村 文寛, 柳川 香織, 西澤 正豊, 小野寺理, 河内 泉. The clinical and immunological features of NMO patients with onset over 80 years old. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催)
- 18) 柳村 文寛, 佐治 越爾, 若杉 尚宏, 豊島靖子, 柿田 明美, 高橋 均, 西澤 正豊, 小野寺 理, 河内 泉. Possible role of T-bet and aryl hydrocarbon receptor on lymphocytes in neuromyelitis optica lesions. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
- 19) 河内泉. MSの認知機能障害とその評価. (シンポジウム). 第38回日本神経治療学会, 2020年11月, 東京 (online).
- 20) 河内泉. 病態メカニズムからみたMSとNMOSD (ランチョンセミナー). 第38回日本神経治療学会, 2020年11月, 東京 (online)
- 21) 河内泉. 診断ジレンマ: 脳腫瘍と炎症性脱髄疾患 (シンポジウム). 第61回日本神経病理学会, 2020年10月, 金沢 (online)
- 22) 河内泉. 視神経脊髄炎の病態と新たな治療戦略～「静かな革命」の時を迎えて～ (ランチョンセミナー). 第8回日本難病医療ネットワーク学会・第25回日本難病看護学会合同学術集会, 2020年11月, 東京 (ハイブリッド).
- 23) H. Otaka, K. Ueda, K. Iwasaki, T. Takeshima, I. Kawachi. Prediction of MS disability status in Japanese claims database using principal component analysis. MS Virtual 2020. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020年9月. Online
- 24) Akihiro Nakajima, Etsuji Saji, Ayaka Ono, Takahiro Wakasugi, Fumihiro Yanagimura, Kaori Yanagawa, Osamu Onodera, Izumi Kawachi. Clinical characteristics of patients with late-onset NMOSD in a Japanese cohort. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foudation (Digital Edition), 2020年11月, online.
- 25) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kosuke Yonemoto, Ryouji Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan; updates from the 5th nationwide survey. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foudation (Digital Edition), 2020年11月, online
- 26) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki,

- Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kosuke Yonemoto, Ryoji Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica and the north-south gradient in Japan; updates from the 5th nationwide survey. MS Virtual 2020. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020年9月. Online
- 27) 磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邊充、酒井康成、迫田礼子、中原 仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志、坂田清美、嶋田莉奈子、松井真、吉良潤一。第5回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加。第32回日本神経免疫学会学術集会。2020.10.2、金沢（オンライン開催）
- 28) 磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邊充、酒井康成、迫田礼子、中原仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志、坂田清美、嶋田莉奈子、松井真。第5回全国疫学調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の顕著な増加傾向の持続。2020.8.31-9.2、岡山（誌面発表）
- 29) Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M, Kira J. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan; updates from the 5th nationwide survey. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. 2020.11.15-19. Online poster presentation.
- 30) Kira J, Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M. Continued Increase of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica in Japan: Updates from the 5th Nationwide Survey. 145th Annual Meeting of the American Neurological Association. 2020.10.4-9. Poster presentation at virtual meeting.
- 31) Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. 第60回日本神経学会学術大会、2019年5月、大阪。
- 32) 林史恵、磯部紀子、Jacob Glanville、松下拓也、吉良潤一。HLA-DRB1*04:05陽性MS患者におけるサイトメガロウイルス関連T細胞受容体の同定。第31回日本神経免疫学会学術大会、2019年9月、千葉
- 33) Hayashi F, Isobe N, Watanabe M, Nakamura Y, Matsushita T, Glanville J, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS patients with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. 35th ECTRIMS, Sep 2019, Stockholm, Sweden.
- 34) Hayashi F, Isobe N, Matsushita T, Glanville J, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS patients with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Nov 2019, Singapore
- 35) Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Maimaitijiang G, Matsushita T, Kira J. MS-related TCR recognizes CMV which protects disability progression in patients with HLA-DRB1*04:05. 第61回日本神経学会学術大会2020年8月、岡山。
- 36) 小池春樹。免疫性ニューロパチーの超微細形態学。第31回日本末梢神経学会学術集会。2020年9月11-12日。オンライン開催
- 37) 小池春樹。純粹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。第73回日本自律神経学会総会。2020年11月20-21日。千葉
- 38) 小池春樹：ギラン・バレー症候群とCIDPにおける新規自己抗体とミエリンの超微細構造。第50回日本臨床神経生理学会学術大会。2020年11月26-28日。京都
- 39) Fukami Y, Iijima M, Koike H, Hashizume A, Katsuno M: Association of serum neurofilament light chain levels with clinicopathology and NF155 autoantibodies in patients with CIDP. 2020 Peripheral Nerve Society Annual Meeting, オンライン開催, 27-30, 2020.
- 40) 清水優子。NMOSD(視神経脊髄炎スペクトラム障害) 診断・治療 ～ 新たな展望 ～。第25回日本難病看護学会 第8回日本難病医療ネットワーク学会2020年11月東京
- 41) 清水優子多発性硬化症-合併症の治療(診療ガイドライン2017から)第38回日本神経治療学会学術集会。2020年10月東京
- 42) 清水優子。高齢者・小児・妊娠患者におけるフマル酸ジメチルの安全性・使用成績調査

- 中間報告. 第32回日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月WEB
- 43) 清水優子. フマル酸ジメチルの安全性及び有効性の検討—国内使用成績調査中間解析結果より. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年9月岡山
- 44) 清水優子. 多発性硬化症患者の妊娠とFamily planning—最近の知見—第61回日本神経学会学術大会. 2020年9月岡山
- 45) 清水優子. 神経疾患合併妊娠症 免疫性神経疾患における現状と課題. 第13回性差医学・医療学会学術集会2020年1月久留米
- 46) 神林隆道, 園生雅弘ら. 運動神経伝導検査パラメータを用いた判別分析によるCharcot-Marie-Tooth病1Aと抗MAG抗体陽性ニューロパチーの新たな鑑別法. 第31回日本末梢神経学会学術集会. 2020年9月11日～10月12日 (千葉, web開催)
- 47) 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32回日本神経免疫学会学術集会, 2020.10.1. 金沢
- 48) 奥野龍禎, 加藤弘樹, 甲田亨, 木下允, 畑澤 順, 中辻裕司, 望月秀樹. 視神経脊髄炎及び多発性硬化症患者のアストロサイト代謝と認知機能との関連～11C-酢酸PETを用いた検討～. 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020.10.2. 金沢
- 49) 林智宏, 朴今蘭, 田中遼, 廣澤宏昭, 松田憲幸, 穴田涼子, 山本真守, 小西宏史, 温井孝昌, 道具伸浩, 中辻裕司. CIDP患者における血清ニューロフィラメントLの検討. 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020.10.2. 金沢
- 50) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kousuke Yonemoto, Ryoji Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica and the north-south gradient in Japan; updates from the 5th nationwide survey. MSVirtual 2020. 2020年9月11日. Online.
- 51) Kenji Kufukihara, Satoshi Kitagawa, Yayoi Sato, Mariko Tanikawa, Junichi Hata, Shigeaki Suzuki, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano, Jin Nakahara. q-Space Myelin Map imaging for longitudinal analysis of remyelination in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. MS Virtual 2020. 2020年9月11日. Online.
- 52) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 13th September 2019. 12th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore.
- 53) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 61 st Japanese society of Neurology annual meeting 2020 Aug, Okayama, Japan.
- 54) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 32 nd Japanese society of Neuroimmunology annual meeting 2020 Oct, Kanazawa, Japan
- 55) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. The cerebellar peduncle lesion as an age-independent feature of MOG antibody associated disease. 28th European Charcot Foundation annual meeting 2020 Nov, Baveno, Italy.
- 56) Matsui, M. et al. Cellular Immunity in central nervous system during acute flare-ups in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorders. 12th PACTRIMS. 2019年11月14日. Singapore
- 57) 三澤園子. 稀少末梢神経疾患に対するドレッジ・リポジショニングによる新規治療開発. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月. 岡山
- 58) 水地智基, 三澤園子, 関口縁, 澁谷和幹, 常山篤子, 鈴木陽一, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡. POEMS症候群における寛解導入療法: サリドマイド、レナリドミド、ボルテゾミブの比較. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月. 岡山
- 59) 村井弘之, 鈴木重明, 長谷部美紀, 深水裕二, ロドリゲスエマ, 槍澤公明. 日本におけ

るエクリズマブの全身型重症筋無力症に関する製造販売後調査の中間解析. 第61回日本神経学会学術大会. 2020.5.20-23. 岡山

- 60) 山崎 浩¹, 横田 一郎¹, 武中 優¹, 西田勝也¹, 二村 直伸¹, 舟川 格¹, 金森 斎修², 本村 政勝³ エドロホニウム試験陽性でコリンエステラーゼ阻害剤が著効した傍腫瘍性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群 (PCD-LEMS) の一例 第116回近畿地方会 2020年9月6日 (日) 大阪国際交流センター
- 61) Takewaki D, Suda W, Sato W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. ALTERATIONS OF THE ECOLOGY AND FUNCTION OF THE GUT MICROBIOMES IN DIFFERENT STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS. 2nd Meeting on Microbiome of Cold Spring Harbor Laboratory. 20 October 2020; Virtual
- 62) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis. FOCIS 2020. 30 October 2020; Virtual
- 63) Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Ecological and Functional Alterations of the Gut Microbiome in Different Stages of Multiple Sclerosis. MS Virtual 2020; 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 11 September 2020; Virtual
- 64) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. ACTRIMS FORUM 2021. 26 February 2021; Virtual
- 65) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of MS. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年9月2日. 岡山
- 66) 竹脇大貴, 須田互, 佐藤和貴郎, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis. 第48回日本臨床免疫学会. 2020年10月15日. Virtual
- 67) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different

stages of MS. 第32回日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月1日. Virtual

- 68) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における治療戦略は視床萎縮と有意に関連する. 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020年10月2日, 金沢 (オンライン)
- 69) 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
- 70) 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 (オンライン開催) 2020.10.1-2, 金沢市

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
・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
出願年月日 2019.8.28
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 (特願 2019-155910) (山村)なし
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

スティッフパーソン症候群の全国調査第三報

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	徳島大学医歯薬学研究部 医療教育学分野
	山本 遥平	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
	梶 龍兒	国立病院機構 宇多野病院

研究要旨

スティッフパーソン症候群 (Stiff-person syndrome, SPS) は、体幹を主部位として、間歇的に筋硬直や筋痙攣が発生し、さらには全身へと症状が進行する疾患である。

数種類の自己抗体が関与するとされ、抗 GAD 抗体、抗 amphiphysin 抗体、抗グリシン受容体 (GlyR) 抗体が、特に重要視されている。本邦においては未診断例が存在すると想定され、診断と治療アルゴリズムの確立のため、SPS の一次調査ならびに一部の二次調査を行い、SPS 49 例の臨床調査票を回収した。今後患者数の推定、臨床像の解析を行う予定である。

A. 研究目的

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

B. 研究方法

診断基準は、平成 28 年度本研究班で提唱した、アメリカ国立神経疾患・脳卒中研究所の神経筋疾患部門の診断基準を一部改変した SPS の診断基準を用いる。

一次調査対象施設として、SPS を診る機会があると考えられる「神経内科」、「脳神経外科」、「精神科」、「内科」、「小児科」のいずれかを標榜する全医療機関に対し、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第 3 版」（厚生労働省難治性疾患克服研究事業：難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班）に基づき、層化無作為抽出（層は 8 つ）を行った。対象は 2015 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日（3 年間）において、SPS の診断基準（Definite、Probable、Possible のいずれか）を満たす症例とした。また、一次調査終了後、症例ありと回答した医療機関に対して二次調査票を送付した。

一次調査は 4855 施設に送付し、有効回答は 1618 施設（回収率 33.3%）で、このうち 54 施設に

おいて SPS 患者の診療経験があった。その後、未返信の 3237 施設に対して、一次調査票を再度送付した。783 施設より返信が得られた。最終的に一次調査の回収率は 49.5%となった。一次調査終了後、症例ありと返答のあった 54 施設に対して二次調査票を送付し、臨床調査を行った。

令和元年度の合同班会議において、二次調査から得られた 30 例の臨床調査について報告を行ったが、さらに二次調査票の回収が得られたため、最終報告を行う。

（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

二次調査票は 54 施設中 23 施設より回答を得た。SPS は合計で 49 例となった。自己抗体の検索は、抗 GAD 抗体は全例に施行されており、29 例が陽性であった。抗 GlyR 抗体は 12 例中（田中ラボ 5 例、Dalmau ラボ 3 例、Vincet ラボ 1 例）で測定、3 例が測定ラボ不明 5 例で陽性であった。抗 amphiphysin 抗体は 16 例で検索され、陽性例はみられなかった。抗 GAD 抗体以外は未検証例が多かった。

SPS 49 例の臨床像を記す。

(1) 平均発症年齢 48.6 歳、女性 73.5%

(2) 診断基準の内訳：Definite 12 例、Probable

12例、Possible 3例、分類不能 22例であった。
(3)自己抗体の内訳：抗GAD抗体陽性 29例、抗GAD抗体陰性 14例、抗GlyR抗体 5例、抗GABA_BR抗体 1例。

さらに抗GAD抗体陽性例については低力価10例、高力価19例に分類した。

抗体別にみた特徴を以下に記す。

・抗GAD抗体陽性（低力価）例（10例）：平均発症年齢 52.1歳（26-83歳）、男性：女性=5：5、罹病期間 12ヶ月（2-48ヶ月）、古典型 4例、限局型 2例、Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus（PERM） 2例、その他 1例、不明 1例。1型糖尿病を 2例（28.6%）、甲状腺疾患を 2例（42.9%）に認めた。臨床経過では死亡 1例を除き、免疫療法や対症療法に反応がみられた。

・抗GAD抗体陽性（高力価）例（19例）：平均発症年齢 59.4歳（23-71歳）、男性：女性=2：17、罹病期間 44ヶ月（1-228ヶ月）、古典型 12例、限局型 5例、PERM 2例。1型糖尿病を 6例、甲状腺疾患を 8例に認めた。臨床経過では死亡 1例を除き、免疫療法や対症療法に反応がみられた。

・抗GAD抗体陰性例（14例）：平均発症年齢 40.9歳（7-81歳）、男性：女性=2：12、罹病期間 40ヶ月（1-240ヶ月）。古典型 8例、限局型 3例、PERM 1例、その他 2例。甲状腺疾患を含む自己免疫疾患を 5例に認めた。臨床経過では、免疫療法もしくは対症療法に反応がみられた。

・抗GlyR抗体陽性例（5例）：平均発症年齢 58.0歳（43-72歳）、男性：女性=3：2、罹病期間 31ヶ月（6-61ヶ月）。限局型 1例、PERM 4例。全例、免疫療法と対症療法後に modified Rankin Scale の改善を認めた。

・抗GABA_BR抗体陽性例（1例）：81歳女性。罹病期間1年。免疫療法により発作性の筋硬直が改善。

D. 考察

抗GAD抗体陽性例では古典型が多いこと、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。抗GAD抗体陽性低力価群では抗GAD抗体陽性高力価群に比べ、罹病期間が短い傾向にあった。本調査では抗GABA_BR抗体陽性も1例で認めた。今後もSPSが疑われる症例に対して積極的な自己抗体の検索が望まれる。

E. 結論

二次調査により、SPSの臨床像が明らかにされつつある。全国調査の結果から患者数の把握、治療アルゴリズムを確立したい。

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）

4. 特許取得 なし

5. 実用新案登録 なし

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

アイザックス症候群とスティッフパーソン症候群の診断基準と重症度分類

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 徳島大学医歯薬学研究部医療教育学分野・徳島大学病院 脳神経内科

研究要旨

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、共に全身の筋硬直や筋痙攣を生じる自己免疫疾患である。現在、本研究班にて SPS の全国調査が進行中である。今後さらなる実態把握に向けて、アイザックス症候群の全国調査を予定している。

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、共に全身の筋硬直や筋痙攣を生じる自己免疫疾患である。現在、本研究班にて SPS の全国調査が進行中である。今後さらなる実態把握に向けて、アイザックス症候群の全国調査を予定しており、本研究班で診断基準と重症度の提唱を行う。

B. 研究方法

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と重症度分類がある (表 1)。また、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 (表 2) を参照した。叩く

(倫理面への配慮) 今後徳島大学病院医学系研究倫理審査委員会への研究申請を行う予定である。

C. 研究結果

本研究班で診断基準について確定した。

D. 考察

アイザックス症候群の重症度については、これまで Barthel Index を用いてきたが、SPS での重症度 mRS への変更が望ましい。

E. 結論

全国調査の結果から、患者数の把握、治療アルゴリズムを確立したい。

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)

6. 特許取得

なし

7. 実用新案登録

なし

8. その他

なし

表1 アイザックス症候群の診断基準と重症度分類

A. 臨床基準

- (1) ニューロミオトニア (末梢神経由来のミオトニア現象で、臨床的には把握ミオトニアはあるが、叩打ミオトニアを認めないもの) 睡眠時も持続する四肢・躯幹の持続性筋痙攣または筋硬直 (必須)
- (2) Myokymic discharge、neuromyotonic discharges など筋電図で末梢神経の過剰興奮を示す所見
- (3) 抗 VGKC 複合体抗体が陽性 (72pM 以上)
- (4) ステロイド療法やその他の免疫療法、血漿交換などで症状の軽減が認められる

B. 支持症状・所見

- (1) 発汗過多
- (2) 四肢の痛み・異常感覚
- (3) 胸腺腫の存在
- (4) 皮膚色調の変化
- (5) その他の自己抗体の存在 (抗アセチルコリン受容体抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体)

C. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。

スティッフパーソン症候群や筋原性のミオトニア症候群、糖原病V型（McArdle 病）などを筋電図で除外する

<診断基準>

Definite: A のすべてを満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Probable: A の1に加えて、その他2項目を満たし、C の鑑別すべき疾患を除外

Possible: A の1を満たし、B のうち1項目以上

<重症度分類>

機能的評価: Barthel Index 85 点以下を対象とする。

表2 スティッフパーソン症候群（SPS）の診断基準と重症度分類

A. 臨床基準

- (1) 四肢および体幹筋における進行性の筋硬直（支持所見）腹部および胸腰部の傍脊柱筋は好発部位であり、体の回転と屈曲が困難となる。ただし、下肢のみに症状が限局することもある。
- (2) 筋硬直に重なって現れる不規則な痙攣（支持所見）予想外の音、触覚刺激、感情的な動揺により誘発される。発作性の痙攣は耐え難い痛みを伴うことがある
- (3) 弛緩できない作動筋と拮抗筋の連続共同収縮（作用の反する筋肉が同時に収縮し、その結果、異常な運動や姿勢を呈するもしくは複数の筋肉が同時に収縮し、その結果異常な運動や姿勢を呈する）
- (4) 随意運動が困難となるが、原則として運動・感覚系は正常*

*脳幹症状（眼球運動障害、難聴、構音・嚥下障害など）やミオクロヌスを伴うことがある

B. 検査所見

- (1) 自己抗体の存在**
- (2) 電気生理学的検査による作動筋と拮抗筋の連続共同収縮の追認
- (3) ジアゼパム投与後もしくは睡眠による筋硬直の改善

**自己抗体（GAD65, amphiphysin, gepherin, GABA_AR, GlyR など）

<以下は参考所見>

- ・抗 GAD 抗体陽性 SPS では、1 型糖尿病患者で検出されるような低力価の抗 GAD 抗体とは対照的に高力価の抗 GAD 抗体が検出される
- ・抗 GAD 抗体陽性 SPS では、髄腔内での抗体産生を認める
- ・その他の自己免疫疾患（甲状腺炎など）、1 型糖尿病の合併

(19 鑑別診断

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

<病型>

- ① 古典型: 体幹を主体とし、全身に症状が波及する古典型 SPS
- ② 限局型: 下肢に比較的限局、stiff-limb 症候群 (SLS) ともいう
- ③ progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus (PERM): 強直とミオクロヌスを伴う脳幹症状随伴型

<診断基準>

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

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

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

<重症度分類> modified Rankin scale を用いて3以上を対象とする。

神経免疫分野の医療経済分析 2020

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学教授

研究要旨

神経免疫領域では次々に高額医薬品の開発が進んでいるが、持続可能な医療システムとするために、治療選択にあたっては単に有効性のみならず医療経済的側面も勘案して行う必要がある。費用対効果をどのような視点で分析をすべきかについてこれまでの報告から整理した。また、高額医療に対する対応についても各国の状況を踏まえ検討した。これまでの報告は短期間の比較が多いが、長期予後まで勘案した検討が必要であり、その際直接費用のみでなく逸失利益などの二次的影響やジェネリックの導入などのコスト予測なども勘案して分析すべきであることが分かった。

費用対効果分析には多くの基礎データが必要となるが、欧米に比較して患者数の少ない日本においてはレジストリなどで同意をとり前向きに予め検討するべきである。

A. 研究目的

持続可能な医療システムを維持するために、治療選択にあたっては単に有効性のみならず医療経済的側面も勘案して行う必要があるが、どのような視点で分析をすべきかについて検討する。また、高額医療に対する対応についても各国の状況を踏まえ検討する。

B. 研究方法

多発性硬化症治療に関して費用対効果を検証した既報告を検討し、分析の視点を整理する。新規承認薬における各国の承認状況をシポニモドを例に比較検討し、高額医療に対する医療経済的対処を検索する。

（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

多発性硬化症における費用対効果を報告した論文は年々増えている。2020年の報告で米国では年間\$28 billion（約3兆円）が多発性硬化症治療に使われており、疾患修飾薬：DMTだけでも年間\$19 billion（2016年）が消費されている¹⁾。DMTの年間コストは generic

glatiramer acetate の \$25,420 から alemtuzumab の\$114,519 まで大きな幅があり¹⁾、どの薬剤をどの様に選択するかが国全体の医療経済的にも大きなインパクトを与えている。

日本において MS の疾患修飾薬（disease-modifying therapies :DMTs)の年間コストはRRMSに対して注射薬としてインターフェロン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）である。今回初の SPMS 治療薬としてシポニモドフマル酸 Siponimod (BAF312)（商品名メーゼント錠 0.25mg、同錠 2mg）が承認さら発売されている。すでに欧米では承認済みであり、日本での価格は有用性加算 5%がついて 316万となった。

しかし、英国 NICE はエビデンスが不十分として、NHS での通常使用を推奨しないとする新規ガイダンス案を発表している。この間価格交渉をして現在 286万で合意し、新規薬剤の公的費用を少しでも抑える努力が行われていることがわかる。

MSの費用対効果の報告を分析すると、様々な問題点が指摘されていることがわかる。①多発性硬化症は長期にわたり治療が継続されるため、長期予後を勘案するべきであるが、

多くの論文が 2 年程度の効果の比較でありデータが不十分な状況。例えば alemtuzumab と interferon beta, fingolimod, natalizumab との比較では 10 年で比較すると alemtuzumab の方が QALY も高く合計費用も安いことが報告されている²⁾。②経済的影響を検討するのであれば、疾患による逸失利益や就労による納税なども勘案して検討する必要性あり³⁾。③治療薬にジェネリックが出るかどうかでも費用対効果の費用が異なるので、そこまで勘案すべき⁴⁾。④レセプトデータの分析から単に薬剤費とドクターフィーを掛け合わせただけの試算だと under estimate になっている可能性がある⁵⁾。などの指摘がされていた。

- 1) JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS 2020, VOL. 23, NO. 8, 885- 893
- 2) [Journal of Medical Economics](#) Volume 22, 2019, Pages 226-237
- 3) Journal of Medical Economics, 23:8, 831-837, 2020
- 4) J Manag Care Spec Pharm. 2019;25(4):490-98
- 5) JOURNAL OF MEDICAL ECONOMICS 2020, VOL. 23, NO. 8, 885-893

D. 考察

今後抗CD20抗体製剤を始めとする抗体医薬や経口ブランド薬の開発が進んでおり、より高額治療が中心となることが予測されている。特に早期治療におけるアルゴリズムが現在以上に複雑にならざるを得ない。

今後日本において、どのようなデータを蓄積して、患者個人にとっても、国全体にとっても折り合いがつく合意点を目指せばいいのか、検討し前向きにデータを蓄積する必要がある。費用に関しては real world data で合併症治療も含め考慮すべきであるし、効果に関しては単なる薬剤費のみではなく、長期間の社会経済における影響を加味すべきである。しかし、レセプトデータでは重症度や疾患経過を推測することが難しい。筆者がレセプトデータを用いて過去に行った研究では、使用している薬剤で再発回数を推定することは可能であったが、重症度や ADL は不明であり治療効果を紐づけることができなかった。少なくとも EDSS と ADL が紐づけられれば推定できると思われる。また、できるだけ手間をかけずデータをとるためには個人調査票とレセプトが紐づけられれば可能性があり、その

ためには患者の同意を得たレジストリが必要である。

高額医療の承認も保険システムの違いもあり、国によって態度が異なっている。新しい薬をできるだけ早く患者に届ける必要性和公的医療を破綻させないための工夫のせめぎあいは一部の国を除く多くの国で行われている。日本独自の道を模索するための研究が必要である。

E. 結論

費用対効果分析には多くの基礎データが必要となる。欧米に比較して患者数の少ない日本においては前向きに予め検討するべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 荻野美恵子. 免疫性神経疾患と医療経済. 日本臨床. 78(11): 1974-1978,2020
- 2) Suzuki M, Arai M, Hayashi A, Ogino M. Prescription pattern of anti-Parkinson's disease drugs in Japan based on a nationwide medical claims database. eNeurologicalSci. 20;100257:2020
- 3) Suzuki M, Arai M, Hayashi A, Ogino M. Adherence to treatment guideline recommendations for Parkinson's disease in Japan: A longitudinal analysis of a nationwide medical claims database between 2008 and 2016. PLoS One. 15(4); e0230213:2020

2. 学会発表

- 1) 荻野美恵子. 超高額医療の難病医療への導入にどう向き合うべきか. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年8月31日.岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況 なし

9. 特許取得

10. 実用新案登録 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

「肥厚性硬膜炎」と「自己免疫介在性脳炎・脳症」の診断基準・重症度分類策定と今後の課題

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

肥厚性硬膜炎 (hypertrophic pachymeningitis; HP) は慢性炎症により、脳脊髄の硬膜がびまん性もしくは局在性に肥厚する疾患である。本疾患の発見当初は、感染 (続発性HP) を原因とするものが多かったが、近年では自己免疫 (続発性HP) を原因とするものが多数を占めている。特に、本邦では、抗好中球細胞質抗体に関連した自己免疫介在性HPが多い。一方、原因検索をしても原因を同定することが困難な特発性HPが存在することが明らかとなっており、その疫学的・臨床的特徴の詳細が同定されつつある。HPと同様に、自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) もまた多くの知見が集積されつつある。AEは、自己免疫学的機序が関連し出現する疾患であり、意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが急性・亜急性に出現する。AEには、近年、様々な自己抗体を含めた免疫因子が見いだされている。本研究では、特発性HPとAEの両疾患に関して、「指定難病」への指定に向け、両疾患の診断基準と重症度分類を科学的根拠に基づき作成した。さらに作成した診断基準と重症度分類の妥当性検証の準備を開始した。今後、HPとAEのレジストリー登録を進め、全国規模での診断基準・重症度の妥当性検証を行う方針である。さらにHPとAEの診療ガイドラインの作成を推進していく方針である。

A. 研究目的

肥厚性厚膜炎 (hypertrophic pachymeningitis ; HP) は、慢性炎症により脳脊髄の硬膜が部分的もしくはびまん性に肥厚する疾患であり、多発脳神経障害、小脳性運動失調、脊髄障害などの神経症状や慢性頭痛を呈する。HPの一部の症例では、抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody ; ANCA) が陽性となる多発血管炎性肉芽腫 (granulomatosis with polyangiitis ; GPA) および顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis ; MPA) に該当する症例

や、IgG4 関連疾患 (IgG4 related disorder ; IgG4RD) などに該当する症例が存在する。しかし特異的なバイオマーカーを認めず、「特発性」と判断される症例や、バイオマーカーが陽性であっても、症状が神経系に限局しているため従来の診断基準を満たさない症例も存在している。

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、意識障害や痙攣、高次脳機能障害などが急性・亜急性に出現する。AEに

は、近年、様々な自己抗体を含めた免疫因子が見いだされており、神経学領域の発展に大きく関与している疾患である。

「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の要件には、1) 発病の機構が明らかでなく、2) 治療方法が確立していない、3) 希少な疾病であって、4) 長期の療養を必要とするものとする「難病」の条件に加え、5) 患者数が本邦において一定の人数に達しないこと、6) 客観的な診断基準(又はそれに準じるもの)が確立していることが含まれ、その全てを満たすこと必要である。指定難病への指定に向け、特発性HPとAEの診断基準と重症度分類を策定・整備し、その問題点を議論することは、本邦における医療行政に資すると考えられる。そこで本研究は、特発性HPとAEの診断基準と重症度分類を科学的・統計学的根拠に基づき作成・整備すること、さらに作成した診断基準と重症度分類の妥当性を検討し、将来の課題を抽出することを目的とした。

B. 研究方法

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し、特発性HPとAEの診断基準と重症度分類を作成する。全国疫学調査等の疫学調査の結果から、全国患者数及び重症度分類における軽症者の割合を明らかにした。

第二に、診断基準の妥当性を検証するための準備を行う。具体的には、今後、全国多施設共同研究による妥当性の検証を開始するために、本年度は単施設(新潟大学)で臨床学的特徴解析を行い、診断基準と重症度分類の妥当性検証及びその課題を検討した。

(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人権擁護のため、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

【診断基準・重症度分類の策定】

特発性HPの診断基準と重症度分類が作成され(表1)、日本神経学会において承認された(2018年4月25日)。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」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の全国の患者数は約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(表1)における軽症者の割合は約10%と推測された。

AEの診断基準と重症度分類が作成され(表2)、日本神経学会において承認された(2019年11月23日)。2013年10月1日から2016年9月30日の3年間に医療機関を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」から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⁶。

【診断基準・重症度分類の妥当性検証の準備(単一施設・新潟大学での検討)】

特発性HPの診断基準に関して、自己免疫介在性HP 36例中23例(64%)が診断基準に合致した。診断基準に合致しない13例にはGPA 7例、IgG4RD 2例、サルコイドーシス 2例が含まれていた。特発性HP 23症例の臨床学的特徴は、男女比8:15、発症年齢中央値65歳(IQR 57-71歳)であった。特発性HPのうち、MPO-ANCA陽性かつ上気道症状を持つものは11例(31%)存在したが、いずれも観察期間中に既存の指定難病GPA・MPAの診断基準に該当しなかった。

特発性HPの重症度分類に関して、身体障害重症(modified Rankin Scale (mRS) 3以上)は57%、視覚障害重症(網膜色素変性症重症度分類II以上)は0%、聴覚障害重症(若年発症型両側性感音性難聴の重症度分類3以上)は17%、ステロイド抵抗性もしくは依存性を満たす症例は84%であった。以上から、重症度分類の4項目のうち1項目以上を満たし重症と認定される頻度は21例(91%)であった。

特発性HPの臨床的特徴を肥厚硬膜の部位から解析した。自己免疫介在性HPのうち、脊髄に肥厚硬膜を有する脊髄HP(spinal HP)は3例であった。脊髄硬膜病変の分布は、頸椎レベル20%、胸椎レベル60%、腰椎レベル20%であった。2例は脊髄症状発症の前に難治性中耳炎が先行した。2例で脊髄減圧術を施行された。同部位の肥厚脊髄硬膜の病理組織学的検索では、他のHP症例の持つ肥厚脳硬膜と同様に、肉芽種様炎症と線維性肥厚を認めた。全3例でステロイドが投与され、免疫抑制薬を併用した1例で再発はなかった。全3例はMPO-ANCA陽性、Watt'sのアルゴリズムでGPAに該当した。以上から、特発性HPで脊髄型

を呈する症例は、続発性に比較し、特に少ないことが推測された。

AEの診断基準・重症度分類の妥当性検討に関しては、2020年度、症例の臨床的情報の集積を開始した。

D. 考察

自己免疫介在性HPはその原因から、特発性HPと続発性HPに分類される。2020年度現在、特発性HPは指定難病として認められていない。続発性HPであっても、背景にある原因疾患の指定難病・診断基準には主要徴候として「肥厚性硬膜炎」が明記されていないことが多い。AEもまた2020年度現在、指定難病として認められていない。結果として、特発性HP、続発性HP、AEのいずれの疾患においても、患者は十分な支援・対応を受けにくい環境にある。このため、全国規模のエビデンスを構築し、診断基準・重症度の妥当性を検証することは喫緊の課題である。今後、HPとAEのレジストリー登録を開始し、全国規模で診断基準・重症度の妥当性を検証すること、またHPとAEの診療ガイドラインを作成する方針である。

E. 結論

2020年度、特発性HP、AE両疾患の診断基準と重症度分類を策定し、その妥当性検証を開始した。2020年度は、単一施設（新潟大学）で検証した。今後、全国多施設共同研究で、診断基準と重症度分類に関するエビデンスを創出する方針である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 中島章博, 河内泉. 肥厚性硬膜炎の診断と治療. 脊髄外科 (日本脊髄外科学会機関誌). 34(1):25-31,2020.
- 2) 河内泉, 西澤正豊. 傍腫瘍性神経症候群(PNS). 免疫・炎症疾患のすべて. 日本医師会雑誌 149(2):S330-S333,2020.
- 3) 河内泉. 多発性硬化症のトピック2020年～患者さん一人ひとりに寄り添う医療を目指して～. 日本多発性硬化症協会ニュース・レター. 43(7):7-8,2020.
- 4) 河内泉, 小野純花. 開発中の治療と今後の展望. 特集: 免疫性神経疾患update. III. 診断と治療 多発性硬化症. 日本臨床. 78(11):1851-1861,2020.
- 5) Mitsuru Watanabe, Yuri Nakamura, Shinya Sato, Masaaki Niino, Hikoaki Fukaura, Masami Tanaka, Hirofumi Ochi, Takashi Kanda, Yukio Takeshita, Takanori Yokota, Yoichiro Nishida,

Makoto Matsui, Shigemi Nagayama, Susumu Kusunoki, Katsuichi Miyamoto, Masanori Mizuno, Izumi Kawachi, Etsuji Saji, Takashi Ohashi, Shun Shimohama, Shin Hisahara, Kazutoshi Nishiyama, Takahiro Iizuka, Yuji Nakatsuji, Tatsusada Okuno, Kazuhide Ochi, Akio Suzumura, Ken Yamamoto, Yuji Kawano, Shoji Tsuji, Makoto Hirata, Ryuichi Sakate, Tomonori Kimura, Yuko Shimizu, Akiko Nagaishi, Kazumasa Okada, Fumie Hayashi, Ayako Sakoda, Katsuhisa Masaki, Koji Shinoda, Noriko Isobe, Takuya Matsushita, Jun-ichi Kira1. HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data. Scientific Reports 11(1):607,2021.

- 6) 河内泉. 多発性硬化症診療の最前線～患者さんと共に歩む～. 月刊 難病と在宅ケア. 26(9):56-60,2020.
 - 7) Shunsei Hirohata, Hiroto Kikuchi, Tetsuji Sawada, Masato Okada, Mitsuhiro Takeno, Masataka Kuwana, Izumi Kawachi, Hideki Mochizuki, Susumu Kusunoki, Yoshiaki Ishigatsubo. Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease. Intern Med. 59(19):2359-2367,2020.
 - 8) 中島章博, 河内泉. Tumefactive demyelinating lesion (TDL). 脳神経画像 Critical Findings おさえておきたい症状とCT/MRI画像所見. 脳神経外科. 49(2):376-382,2021.
- ##### 2. 学会発表
- 1) H. Otaka, K. Ueda, K. Iwasaki, T. Takeshima, I. Kawachi. Prediction of MS disability status in Japanese claims database using principal component analysis. MS Virtual 2020. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020年9月. Online.
 - 2) Akihiro Nakajima, Etsuji Saji, Ayaka Ono, Takahiro Wakasugi, Fumihiko Yanagimura, Kaori Yanagawa, Osamu Onodera, Izumi Kawachi. Clinical characteristics of patients with late-onset NMOSD in a Japanese cohort. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foudation (Digital Edition), 2020年11月, online.
 - 3) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada

- Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kosuke Yonemoto, Ryoushi Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan; updates from the 5th nationwide survey. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foudation (Digital Edition), 2020年11月, online.
- 4) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kosuke Yonemoto, Ryoji Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica and the north-south gradient in Japan; updates from the 5th nationwide survey. MS Virtual 2020. 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2020年9月. Online.
 - 5) 若杉尚宏, 佐治越爾, 中島章博, 柳村文寛, 柳川香織, 小野寺理, 河内泉. 多発性硬化症における大脳萎縮の解析. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
 - 6) 中島章博, 佐治越爾, 清水宏, 豊島靖子, 岡本浩一郎, 若杉尚宏, 柳村文寛, 柳川香織, 柿田明美, 小野寺理, 河内泉. ANCA関連脊髄肥厚性硬膜炎の臨床免疫病理学的検討. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
 - 7) 佐治越爾, 中島章博, 若杉尚宏, 柳川香織, 小野寺理, 河内泉. 重症筋無力症合併視神経脊髄炎関連疾患の解析. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
 - 8) 小林彩夏, 小出眞悟, 佐治越爾, 山名一寿, 河内泉, 富田善彦, 小野寺理. 進行性腎細胞癌へのニボルマブ・イピリムマブ併用療法後に生じた自己免疫性脳炎の1例. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
 - 9) 磯部紀子, 新野正明, 松下拓也, 中村優理, 中島一郎, 渡邊充, 酒井康成, 迫田礼子, 中原仁, 河内泉, 越智博文, 中辻裕司, 福元尚子, 林史恵, 中村好一, 中村幸志, 坂田清美, 嶋田莉奈子, 松井真, 吉良潤一. 第5回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加. 第32回神経免疫学会, 2020年10月, 石川 (online).
 - 10) 河内泉. NMOSD治療におけるソリリスの可能性 (イブニングセミナー). 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
 - 11) 柳川 香織, 穂苺 万季子, 佐治 越爾, 柳村 文寛, 若杉 尚宏, 西澤 正豊, 小野寺 理, 河内 泉. Role of disease activity for pregnancy outcome in a Japanese cohort of NMO, MS and MG. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
 - 12) 若杉尚宏, 佐治越爾, 柳村文寛, 穂苺万季子, 柳川香織, 西澤正豊, 小野寺理, 河内泉. Cerebral lesions and volume in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
 - 13) 小野純花, 佐治越爾, 中島章博, 若杉尚宏, 柳村 文寛, 柳川 香織, 西澤 正豊, 小野寺理, 河内 泉. The clinical and immunological features of NMO patients with onset over 80 years old. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
 - 14) 柳村 文寛, 佐治 越爾, 若杉 尚宏, 豊島 靖子, 柿田 明美, 高橋 均, 西澤 正豊, 小野寺 理, 河内 泉. Possible role of T-bet and aryl hydrocarbon receptor on lymphocytes in neuromyelitis optica lesions. 第61回日本神経学会総会, 2020年8月, 岡山 (ハイブリッド開催).
 - 15) 河内泉. MSの認知機能障害とその評価. (シンポジウム). 第38回日本神経治療学会, 2020年11月, 東京 (online).
 - 16) 河内泉. 病態メカニズムからみたMSとNMOSD (ランチョンセミナー). 第38回日本神経治療学会, 2020年11月, 東京 (online).
 - 17) 河内泉. 診断ジレンマ: 脳腫瘍と炎症性脱髄疾患 (シンポジウム). 第61回日本神経病理学会, 2020年10月, 金沢 (online).
 - 18) 河内泉. 視神経脊髄炎の病態と新たな治療戦略〜「静かな革命」の時を迎えて〜 (ランチョンセミナー). 第8回日本難病医療ネットワーク学会・第25回日本難病看護学会合同学術集会, 2020年11月, 東京 (ハイブリッド).
- G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)
11. 特許取得: なし
 12. 実用新案登録: なし
 13. その他: なし

表 1. 特発性肥厚性硬膜炎の診断基準

<p>Definite、Probable を対象とする。</p> <p>A. 主要症候</p> <p>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</p> <p>B. 検査所見</p> <p>1. 画像検査所見</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>2. 病理所見</p> <p>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</p> <p>C. 鑑別診断</p> <p>自己免疫疾患（多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、IgG4 関連疾患、関節リウマチ、サルコイドーシス、ベーチェット病、再発性多発軟骨炎、全身性エリテマトーデス、巨細胞性動脈炎、高安動脈炎、シェーグレン症候群、強皮症、SAPHO 症候群、クドウ・深瀬症候群、トロサ・ハント症候群など）、腫瘍性疾患（髄膜腫や悪性リンパ腫など）、感染症（細菌性髄膜炎、結核性髄膜炎、ライム病、神経梅毒、クリプトコッカス症、アスペルギルス症、カンジダ症、トキソプラズマ症など）、海綿動静脈瘻、低髄液圧症候群、ピロリン酸カルシウム沈着症</p> <p>【診断のカテゴリー】</p> <p>(1) Definite</p> <p>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</p> <p>(2) Probable</p> <p>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</p> <p>【参考事項】</p> <p>(1) 発熱(38℃以上、2週間以上)、体重減少(6ヶ月以内に6kg以上)を呈する例がある</p> <p>(2) 慢性副鼻腔炎、慢性上気道炎を合併する例がある</p> <p>(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</p> <p>(4) 肥厚硬膜は限局する例がある</p> <p>(5) 脊髄型肥厚性硬膜炎を呈する例がある</p> <p>(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。</p> <p>(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</p> <p>(8) 参考事項1～5は診断に必要な主要項目ではない</p>
--

特発性肥厚性硬膜炎の重症度分類

<p><重症度分類></p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>(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</p>

表 2. 自己免疫介在性脳炎・脳症の診断基準

<p>Definite、Probable を対象とする。</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>【診断のカテゴリー】</p> <p>(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</p> <p>(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</p> <p>【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</p>

自己免疫介在性脳炎・脳症の重症度分類

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

視神経脊髄炎の BBB 破綻機序とサトラリズマブの効果

班 員 神田 隆

共同研究者 ○竹下幸男¹、藤川 晋¹、芹澤賢一²、藤澤美和子¹、清水文崇¹、
松尾欣哉¹、佐野泰照¹、篠原はるな²、三宅翔太²、Richard M
Ransohoff³

1 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 2 中外製薬 プロダクトリサーチ部
3 Third Rock Ventures

【研究要旨】

当科で開発した新 *in vitro* 血液脳関門(BBB)モデルを用いて視神経脊髄炎における IL-6 受容体抗体の血液脳関門への作用を明らかにすることを目的とした。ヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株(血管内皮細胞株、アストロサイト株、ペリサイト株)と細胞工学シートを組み合わせた 3 次元マルチ培養システムを構築した。視神経脊髄炎患者の IgG (NMO-IgG)存在下では IL-6 受容体抗体と NMO-IgG の中枢移行性が増加することが明らかとなった。さらに、抗 IL-6 受容体抗体は NMO-IgG によって誘導される炎症細胞浸潤の増加とバリア機能低下を抑制していた。視神経脊髄炎において NMO-IgG が誘発する BBB の破綻を IL-6 受容体抗体が防いでいることが明らかとなった。

【背景・目的】

当科で開発した新 *in vitro* 血液脳関門(BBB)モデルを用いて視神経脊髄炎における IL-6 受容体抗体の血液脳関門への作用を明らかにする。

【研究方法】

当科で樹立したヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株(血管内皮細胞株、アストロサイト株、ペリサイト株)と細胞工学シートを組み合わせた 3 次元マルチ培養システムを構築し(国際特許申請中)、培養下継時的バリア機能評価と微量抗体の中枢移行性の評価が可能な *in vitro* BBB モデルと炎症細胞浸潤の評価が可能な生

理的流速負荷型 *in vitro* BBB モデルを開発した。それぞれのモデルで視神経脊髄炎患者の IgG (NMO-IgG)と抗 IL-6 受容体抗体を作用させ、NMO-IgG が BBB のバリア機能、炎症細胞浸潤に与える影響と抗 IL-6 受容体抗体の治療効果を検証した。

(倫理面への配慮)

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

【研究結果】

NMO-IgG 存在下では IL-6 受容体抗体と NMO-IgG の中枢移行性が増加することが明らかとなった。さらに、抗 IL-6 受容体抗体は NMO-IgG によって誘導される炎症細胞浸潤の増加とバリア機能低下を抑制していた。

【考察】

今回、ヒト由来温度条件不死化 BBB 構成細胞株による 3 次元マルチ培養システムによる、神経免疫疾患に対して BBB の機能評価が可能な *in vitro* BBB モデルの作成に成功した。さらに視神経脊髄炎にお

いて NMO-IgG が誘発する BBB の破綻を IL-6 受容体抗体が防いでいることが明らかとなった。

【論文発表】

なし

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：海外特許申請中

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

第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査結果第 2 報

研究分担者

九州大学名誉教授・福岡中央病院脳神経センター長・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長 吉良潤一

共同研究者

九州大学大学院医学研究院神経内科学：磯部紀子、渡邊充、松下拓也、福元尚子、林史恵、北海道医療センター臨床研究部：新野正明、同脳神経内科：宮崎雄生、東北医科薬科大学医学部老年神経内科学：中島一郎、藤盛寿一、九州大学大学院医学研究院成長発達医学：酒井康成、米元耕輔、平良遼志、慶應義塾大学医学部神経内科：中原仁、久富木原健二、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：河内泉、愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学：越智博文、富山大学脳神経内科：中辻裕司、大阪大学大学院医学系研究科神経内科学：奥野龍禎、福岡中央病院脳神経内科・国際医療福祉大学：中村優理、福岡中央病院脳神経内科：迫田礼子、埼玉医科大学総合医療センター神経内科：野村恭一、国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部：山村隆、福島県立医科大学多発性硬化症治療学：藤原一男、京都民医連中央病院脳神経内科：田中正美、偕行会城西病院神経内科：錫村明生、東京女子医科大学脳神経内科：清水優子、東京工科大学医療保健学部理学療法学科：清水潤、帝京大学医学部脳神経内科：園生雅弘、独立行政法人国立病院機構長崎病院：松尾秀徳、鹿児島市立病院脳神経内科：渡邊修、医療法人セレスさっぽろ神経内科病院：深澤俊行、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、社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院：郡山達男、神経難病多発性硬化症治療研究所：斎田孝彦、野村芳子小児神経学クリニック：野村芳子、順天堂大学医学部脳神経内科：横山和正、山口大学大学院医学系研究科神経内科学：神田隆、国立病院機構宇多野病院脳神経内科：田原将行、東京医科歯科大学脳神経病態学：横田隆徳、東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科：大橋高志、医療法人社団健育会湘南慶育病院：鈴木則宏、地域医療機能推進機構本部：楠進、京都府立医科大学地域保健医療疫学：栗山長門、徳島大学病院脳神経内科：和泉唯信、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：小池春樹、慶應大学衛生学公衆衛生学：佐藤泰憲、千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学：三澤園子、国際医療福祉大学医学部脳神経内科学：村井弘之、長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース：本村政勝、金沢大学保健管理センター：吉川弘明、自治医科大学公衆衛生学：中村好一、琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学：中村幸志、岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学：坂田清美、金沢医科大学医学部神経内科学：松井真、千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学：桑原聡

研究要旨

我が国における多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎関連疾患（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 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 24,813 名で、有病率は、人口 10 万人あたり MS で 14.3 名、NMOSD で 5.3 名であった。一次調査で症例が存在すると回答があった 645 施設科の 13,067 症例について、二次調査票を送付し、6,956 例（53.2%）の回答を得た。一次調査より推定した、MS、NMOSD を合わせた患者数は 24,118 名で、有病率は人口 10 万人あたり 19.6 人（MS 14.3 人、NMOSD 5.3 人）であった。二次調査において、NMOSD では、MS、Baló 病と比べて女性の割合が高く、MS は NMOSD よりも発症年齢や疾患重症度が低く、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。北日本に居住する MS 患者では南日本の MS 患者に比べ、MRI で Barkhof 基準を満たす割合が高く、移住者においては、南日本居住者よりも、北日本に居住歴のある MS 患者の方がより Barkhof 基準を満たしやすかった。以上より、今回の第 5 回全国調査において、MS、NMOSD 患者数ともに増加しているものの軽症化していること、高緯度は発症のリスクであると共により MS らしい脳病巣の分布にも影響することが示された。

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。MS の全国疫学調査を定期的に行っているのは、アジアでは日本のみであり、貴重な疫学的データとなっている。過去 4 回の全国調査は、ほぼ同じ診断基準で行われたが、この間に診断基準の大きな変更があったので、疫学的動向を把握することが難しくなっている。

そこで、MS と視神経脊髄炎関連疾患

(NMOSD) の第 5 回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにすることを目的とし本研究を実施した。

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発送し、一次調査で症例ありと回答があった施設科に対し、2019 年 1 月より二次調査票を送付した。各地区の全国調査委員が中心となり、本全国調査への参加を呼びかけた。

(倫理面への配慮)

臨床、倫理の両側面について、それぞれ、九州大学、岩手医科大学において倫理委員会での倫理審査にかけ、承認された。

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 9,502 例 (うち剖検あり 16 例)、NMOSD 3,546 例 (剖検あり 8 例)、Baló 病 19 例 (剖検あり 4 例)、MS と NMOSD の比率は 2.7:1 であった。MS、NMOSD、Baló 病の男女比は、それぞれ、1:2.2、1:4.1、1:1.1 であった。一次調査より推定した、MS、NMOSD を合わせた患者数は 24,118 名であり、粗有病率は人口 10 万人あたり 19.6 人 (MS 14.3 人、NMOSD 5.3 人) であった。一次調査で症例が存在すると回答があった 645 施設科の 13,067 症例について、二次調査票を送付し、6,956 例 (53.2%) の回答を得た。一次調査、二次調査の地区別回収率に大きな差は見られなかった。二次調査では、MS は 4,926 例 (男女比 1:2.4)、NMOSD は 1,829 例 (男女比 1:6.2)、Baló 病は 9 例 (男女比 1:0.8) であった。臨床像を比較すると、NMOSD では、MS ($p < 0.0001$)、Baló 病 ($p < 0.01$) と比べて女性の割合が高く、MS は、NMOSD と比べて発症年齢が低く、重症度が低く、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、第 4 回調査における conventional MS (CMS) と比較し、今回調査の MS 患者では、発症年齢は有意に高く、軽症化していた。MS では、高緯度程、有意に患者数が多く ($p = 0.0070$)、NMOSD では、緯度と患者数の間に関連はなかった。北日本居住者では南日本居住者よりも頭部 MRI 上 Barkhof 基準を満たす症例の割合が高く ($p = 6.5 \times 10^{-5}$)、調査時点までに北日本に居住歴がある MS 患者ほど南日本に居住する患者よりも Barkhof 基準を満たす割合が高かった ($p < 0.05$)。MS 患者の出生年による表現型の違いに着目したところ、出生年代が最近になるにつれ、MRI で Barkhof 基準を満たす例やオリゴクローナルバンドが陽性である患者の割合が高く、ほぼプラトーに達し、MS 患者では Barkhof 基準を満たす割合は北日本居住者の方が南日本居住者よりも約 20 年程度早くプラトーに達していることが示唆された。

D. 考察

MS、NMOSDを同時に初めて全国調査したが、有病率の増加が示唆された。また、MS、NMOSDともに軽症化していることが示されたが、この理由として、MS、NMOSDともに疾患病態に則した治療法が開発され、多くの種類の疾患修飾薬が広く使用されるようになったことが挙げられた。

MS、NMOSD合わせて見られた発症年齢の若齢化は認めず、むしろ最近では発症年齢は高くなっており、過去の一過性の環境要因への暴露による一時的な発症の若齢化や、現在の母集団の高齢化による影響が示唆された。

緯度はMS患者数にも関連し、Barkhof基準を満たすMS患者の割合も北日本で高かったことから、出生前後からMRI検査までのいずれかの時点で高緯度地域に居住することが脳病巣の増加に関連している可能性が考えられた。

E. 結論

第4回調査に比べ、MS、NMOSD症例の総患者数が増え、MSによる障害度が軽症化していた。緯度が高いことは、MSのリスクとなり、病変の分布パターンにも影響すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表
準備中。

2. 学会発表

- 1) Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M, Kira J. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan; updates from the 5th nationwide survey. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. 2020.11.15-19. Online poster presentation.
- 2) Kira J, Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M. Continued Increase of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica in Japan: Updates from the 5th Nationwide Survey. 145th Annual Meeting of the American Neurological Association. 2020.10.4-9. Poster presentation at virtual meeting.
- 3) 磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邊充、酒井康成、迫田礼子、中原

仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志、坂田清美、嶋田莉奈子、松井真、吉良潤一. 第5回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加. 第32回日本神経免疫学会学術集会.

2020.10.2、金沢（オンライン開催）.

3) 磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邊充、酒井康成、迫田礼子、中原仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志、坂田清美、嶋田莉奈子、松井真. 第5回全国疫学調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の顕著な増加傾向の持続. 2020.8.31-9.2、岡山（誌面発表）.

G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

- | | |
|------------|----|
| 14. 特許取得 | なし |
| 15. 実用新案登録 | なし |
| その他 | なし |

GLIPH 法による多発性硬化症特異的 T 細胞受容体の同定とその意義

研究分担者：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

共同研究者：林 史恵

九州大学大学院医学研究院神経内科学

磯部 紀子

九州大学大学院医学研究院神経内科学

Jacob Glanville

Computational and Systems Immunology Program, Stanford University
School of Medicine, US

松下 拓也

九州大学大学院医学研究院神経内科学

Guzailiayi Maimaitijiang

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

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

眞崎 勝久

九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

多発性硬化症 (MS) の病態に関連する T 細胞受容体 (TCR) の特徴を明らかにすること、さらに MS リスクアレルに関連して MS に特徴的な TCR ならびに標的抗原を同定することを目的として、TCR のレパトア解析を行った。39 人の MS 患者と 19 人の健常者から末梢血単核細胞を採取し、TCR α 鎖、 β 鎖、 δ 鎖、 γ 鎖のレパトアについて次世代シーケンシングを行い、TCR レパトアの多様性、各 V 遺伝子や J 遺伝子の使用頻度を分析した。次に、MS 群に特徴的な TCR を同定するため、新規クラスタリング法である GLIPH (Grouping of Lymphocyte Interactions by Paratope Hotspots) を用いて、MS 群と健常者群で TCR β 鎖のレパトアを比較した。結果、TCR の多様性が全鎖で加齢とともに低下すること、TCR α 鎖と β 鎖の多様性が健常者と比較して MS 患者で有意に高いこと、*TRAJ56* と *TRBV4-3* の使用頻度が MS 群で有意に高いことが示唆された。GLIPH 解析の結果 MS 患者群に特徴的な 2 個の TCR クラスタが同定され、そのうちの 1 個は *TRBV4-3* を有し、CMV のペプチドを認識する TCR であり、これを CMV-TCR と命名した。CMV-TCR 陽性患者では、CMV-TCR 陰性患者と比較して MS severity score (MSSS) が有意に低下していた ($p = 0.037$)。

続いて、追加コホート (MS 患者 113 人、健常者 93 人) のサイトメガロウイルス (CMV) 抗体を測定し、フローサイトメトリーを用いて CD4 陽性 T 細胞に占める制御性 T 細胞の割合を測定した。その結果、*HLA-DRB1*04:05* 陽性群では、CMV 抗体が陽性であることと MSSS が低いことが有意に関連していた ($p = 0.0053$) が、*HLA-DRB1*04:05* 陰性群では関連性が見られなかった。*HLA-DRB1*04:05* 陽性群では *HLA-DRB1*04:05* 陰性群と比較して CMV 抗体価が高かった ($p = 0.017$)。CMV 抗体陽性患者では CMV 抗体陰性患者と比較して制御性 T 細胞の割合が高い傾向にあった ($p = 0.054$)。

以上から、*HLA-DRB1*04:05* 陽性 MS 患者では CMV が保護的な役割を果たすことが示唆された。

A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は遺伝的要因と環境要因が病態で重要な役割を担う炎症性脱髄性疾患である¹。ヒト白血球抗原 (*human leukocyte antigen; HLA*) クラス II 領域は MS の感受性に最も強い遺伝的影響を与え、日本人 MS 患者では *HLA-DRB1*15:01* と *HLA-DRB1*04:05* が頻度

の高いリスクアレルである²。*HLA* の違いにより病態が違っていることが知られており、*HLA-DRB1*04:05* を有する日本人 MS 患者では病態進行の程度が緩やかであると報告されている^{2,3}。

1980 年代から、MS の T 細胞が認識する標的抗原を探索する多くの研究が行われてきたが⁴、未だに明確な標的抗原は同定されていない。2009 年以

降、免疫レパトアの高性能配列シーケンシングが可能になり、高度なバイオインフォマティクス手法を用いたレパトア研究が発展した⁵。最近開発された Grouping of Lymphocyte Interactions by Paratope Hotspots (GLIPH) は、T 細胞受容体 (T cell receptor; TCR) の配列類似性の他、V 遺伝子の使用頻度、CDR3 の長さ、クローン性増殖、保有する HLA アリル等の多因子をもとに TCR クラスタリングを行い、抗原特異的 TCR を高精度に予測することができる画期的解析手法である⁶。

本研究では多発性硬化症に特徴的な TCR ならびに標的抗原を同定することを目的とする。

B. 研究方法

39人のMS患者と19人の健常者から末梢血単核細胞を採取した。TCR α 鎖、 β 鎖、 δ 鎖、 γ 鎖のレパトアの次世代シーケンシングを行い、TCRレパトアの多様性、各V遺伝子やJ遺伝子の頻度を分析した⁷。続いてMS群に特徴的なT細胞受容体を同定するため、新規クラスタリング法であるGLIPH⁶を用いて、MS群と健常者群でTCR β 鎖のレパトアを比較した。追加コホート (MS患者113人、健常者93人) も含め、血清サイトメガロウィルス (CMV) 抗体を測定した。フローサイトメトリーを用いて末梢血CD4陽性T細胞に占める制御性T細胞の割合 (Treg%) を測定した。

(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

TCRの多様性は、健常者でもMS患者でも α 鎖、 β 鎖、 δ 鎖、 γ 鎖の全てで加齢とともに低下した。TCR α 鎖と β 鎖の多様性は健常者と比較してMS患者で有意に高く (それぞれ $p = 0.0015$ 、 $p = 0.024$)、年齢で補正しても同様の結果であった。MS患者群では健常者群と比較して、*TRAJ56* と *TRBV4-3* の使用が有意に多かった (それぞれ $p^{corr} = 0.027$ 、 $p^{corr} = 0.040$)。

MS患者群全体で見られた208,674種類のTCRに対しGLIPH法を用いてクラスタリング解析を行い、1,294個の候補クラスターを同定した。さらにその中から日本人MSの発症リスクに関わる*HLA-DRB1*04:05*アリルと、*HLA-DRB1*15:01*アリルのいずれか一方のアリルを有するMS患者に特に多く見られるクラスターに注目したところ、*HLA-DRB1*04:05*陽性MS患者群に特徴的な2個のTCRクラスターが同定された。そのうちの1個は*TRBV4-3*を有し、CMVのペプチドを認識するTCRであり、これをCMV-TCRと命名した。CMV-TCR

陽性患者では、CMV-TCR陰性患者と比較してMS severity score (MSSS) が有意に低下していた ($p = 0.037$)。一般に*HLA-DRB1*04:05*陽性MSでは他アリルを有するMSと比べて軽症であることが報告されていることから³、*HLA-DRB1*04:05*陽性MS患者に限って比較したが、同様にCMV-TCR陽性患者ではCMV-TCR陰性患者よりもMSSSが有意に低かった ($p = 0.042$)。追加コホートにおいて、CMV抗体陽性MS群でCMV抗体陰性MSに比べ、MSSSが有意に低かった ($p = 0.046$)。このCMV抗体陽性であるとMSSSが低いという違いは、特に*HLA-DRB1*04:05*陽性MSにおいて顕著で ($p = 0.0053$)、*HLA-DRB1*04:05*陰性MS群では見られなかった。疾患の有無に関わらず、*HLA-DRB1*04:05*陽性者では、*HLA-DRB1*04:05*陰性者よりもCMV抗体価が高かった ($p = 0.017$)。CMV抗体陽性患者ではCMV抗体陰性患者と比較してTreg%が高い傾向にあった ($p = 0.054$)。健常者群と比較して、MS群全体、あるいは、*HLA-DRB1*04:05*陰性CMV抗体陰性群では、Treg%が有意に低下していた (それぞれ $p = 0.0055$ 、 $p = 0.022$) が、*HLA-DRB1*04:05*陽性CMV抗体陽性群ではTreg%の低下は軽度で、健常者群との有意差は見られなかった。

D. 考察

加齢に伴いTCRレパトアの多様性が減少する理由として、i) 胸腺の老化による胸腺からのナイーブT細胞の供給量の減少、ii) テロメアの短縮によるナイーブT細胞の数の減少、iii) 加齢に伴うDNA損傷によるナイーブT細胞の数の減少、などが考えられる⁷⁻⁹。TCR α 鎖/ β 鎖/ δ 鎖/ γ 鎖の多様性が、疾患の有無にかかわらず加齢に伴って変化するという知見が得られたことで、MSでTCRの多様性を議論する際には加齢を考慮する必要があることが示唆された。

TCR α 鎖およびTCR β 鎖レパトアの多様性は、年齢を調整した後でも、MS患者で健常者よりも有意に大きかった。MS患者では、胸腺からの最近の移動を示すマーカーであるsignal joint T cell receptor excision circleが少なく、ナイーブT細胞におけるKi-67増殖抗原の発現レベルが高いことから、ナイーブT細胞の恒常性増殖を促進する末梢性 (非胸腺性) のメカニズムが示唆されている⁸。

MS患者では、健常者と比べてTCRの多様性が増加していたが、GLIPHを用いることでMS患者で有意に多く認められる疾患特徴的TCRを同定しえた。同定された2つのクラスターのうちの1つは*TRBV4-3*拘束性であり、*HLA-DRB1*04:05*陽性MS患者に有意に多く保有されており、CMV pp65ペプチドを認識することが同定された。MSとCMVの関係について、CMVがMSの危険因子であるとする説から保護的であるとする説まで様々であるが

^{1,10-14}、MSとCMVの関係を評価する際にHLAの遺伝的背景を考慮に入れたものはほとんどなかった。JCウイルス¹⁵⁻¹⁷やEBウイルス^{18,19}のように、特定のHLA class IIを有することでウイルスへの免疫応答やMSの発症リスクが変化するという報告があることから、MSにおける特定のウイルスの役割を調べる際には、HLAの背景を考慮に入れることが重要であると考えられる。

HLA-DRB1*04:05陽性患者では活動性のウイルス複製がない状態でもCMV-TCRが有意に増加していることから、HLA-DRB1*04:05陽性MS患者とHLA-DRB1*04:05陰性MS患者ではCMVに対する免疫応答が異なることが示唆された。また、HLA-DRB1*04:05はCMV-IgG抗体価を増加させるが、CMV-IgG陽性率には影響を与えなかったことから、HLA-DRB1*04:05はウイルス感染への感受性は変化させず、感染後の液性免疫応答のみに影響することが示唆された。

CMVは、自らの生存を守るためにTregやナチュラルキラー(NK)細胞を介して宿主への免疫抑制作用を持つ。Treg%は、本研究では先行研究²⁰と同様にMS患者で減少したが、CMV-IgG陽性HLA-DRB1*04:05陽性のMS患者では部分的に回復した。このことから、MSで元々見られるTregsの減少をCMV感染が打ち消すことで、障害の進行を防いでいる可能性がある。

以上から、HLA-DRB1*04:05をもつMS患者ではCMVに感染した後の免疫応答が異なり、CMV-DNAが検出されなくなった後もCMV-TCRが血中で長く存在するとともに、MSで一般的に見られるTregの減少傾向が軽減される可能性が示唆され、このことがMSの重症度を抑制している可能性が考えられた。

E. 結論

今回のTCRレパトア研究では、MS患者のTCR α 鎖とTCR β 鎖の多様性が年齢で補正した後も高いこと、その現象はTCR δ 鎖とTCR γ 鎖では見られないこと、健常者と比較してTRBV4-3とTRAJ56の使用頻度が高いことが明らかになった。さらに、HLA-DRB1*04:05を有するMS患者で健常者と比較して有意に多く認められる2つのTCRクラスターをGLIPHにより同定した。これらのクラスターのうちの1つは、TRBV4-3拘束性で、CMV pp65ペプチドを認識した。CMV pp65ペプチドに対するTCRを有すること及びCMV-IgG陽性であることは、HLA-DRB1*04:05陽性患者における障害度が軽度であることと関連していたことから、HLA-DRB1*04:05陽性MS患者ではCMVが保護的な役割をもつことが示唆された。

1. Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple

2. scleriosis. Nat Rev Neurol 2016;13:26–36.
2. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, et al. Latitude and HLA-DRB1*04:05 independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis: A cross-sectional study. J Neuroinflammation 2016;13
3. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. PLoS One 2014;9:e95367.
4. Hohlfeld R, Dornmair K, Meinl E, Wekerle H. The search for the target antigens of multiple sclerosis, part 2: CD8+ T cells, B cells, and antibodies in the focus of reverse-translational research. Lancet Neurol 2016;15:317–331.
5. Miho E, Yermanos A, Weber CR, et al. Computational Strategies for Dissecting the High-Dimensional Complexity of Adaptive Immune Repertoires. Front Immunol 2018;9:224.
6. Glanville J, Huang H, Nau A, et al. Identifying specificity groups in the T cell receptor repertoire. Nature 2017;547:94–98.
7. Britanova O V., Putintseva E V., Shugay M, et al. Age-Related Decrease in TCR Repertoire Diversity Measured with Deep and Normalized Sequence Profiling. J Immunol 2014;192:2689–2698.
8. Duszczyszyn DA, Beck JD, Antel J, et al. Altered naive CD4 and CD8 T cell homeostasis in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Thymic versus peripheral (non-thymic) mechanisms. Clin Exp Immunol 2006;143:305–313.
9. Goronzy JJ, Fang F, Cavanagh MM, et al. Naive T cell maintenance and function in human aging. J Immunol 2015;194:4073–4080.
10. Milovanovic J, Popovic B, Milovanovic M, et al. Murine cytomegalovirus infection induces susceptibility to EAE in resistant BALB/c mice. Front Immunol 2017;8:1–13.
11. Vanheusden M, Broux B, Welten SPM, et al. Cytomegalovirus infection exacerbates autoimmune mediated neuroinflammation. Sci Rep 2017;7:1–11.
12. Sanadgol N, Ramroodi N, Ahmadi GA, et al. Prevalence of cytomegalovirus infection and its role in total immunoglobulin pattern in Iranian patients with different subtypes of multiple sclerosis. New Microbiol 2011;34:263–274.
13. Makhani N, Banwell B, Tellier R, et al. Viral exposures and MS outcome in a prospective cohort of children with acquired demyelination. Mult Scler 2016;22:385–388.
14. Vanheusden M, Stinissen P, 't Hart BA, Hellings N. Cytomegalovirus: A culprit or protector in multiple sclerosis? Trends Mol Med 2015;21:16–23.
15. Sundqvist E, Buck D, Warnke C, et al. JC

polyomavirus infection is strongly controlled by human leucocyte antigen class II variants. *PLoS Pathog* 2014;10:e1004084.

16. Jelcic I, Aly L, Binder TMC, et al. T Cell Epitope Mapping of JC Polyoma Virus-Encoded Proteome Reveals Reduced T Cell Responses in HLA-DRB1*04:01+ Donors. *J Virol* 2013;87:3393–3408.
17. Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, et al. Two susceptible HLA-DRB1 alleles for multiple sclerosis differentially regulate anti-JC virus antibody serostatus along with fingolimod. *J Neuroinflammation* 2020;17:206.
18. Waubant E, Mowry EM, Krupp L, et al. Antibody response to common viruses and human leukocyte antigen-DRB1 in pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler J* 2013;19:891–895.
19. Waubant E, Lucas R, Mowry E, et al. Environmental and genetic risk factors for MS: an integrated review. *Ann Clin Transl Neurol* 2019;6:1905–1922.
20. Kouchaki E, Salehi M, Reza Sharif M, et al. Numerical status of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) and CD8(+)CD28(-) regulatory T cells in multiple sclerosis. *Iran J Basic Med Sci* 2014;17:250–5.

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Fumie Hayashi, Noriko Isobe, et al. A new clustering method identifies multiple sclerosis-specific T-cell receptors. *Ann Clin Transl Neurol*. 8(1):163-176, 2021.

2. 学会発表

1) Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. 第 60 回日本神経学会学術大会、2019 年 5 月、大阪.

2) 林史恵、磯部紀子、Jacob Glanville、松下拓也、吉良潤一. HLA-DRB1*04:05 陽性 MS 患者におけるサイトメガロウイルス関連 T 細胞受容体の同定. 第 31 回日本神経免疫学会学術大会、2019 年 9 月、千葉.

3) Hayashi F, Isobe N, Watanabe M, Nakamura Y, Matsushita T, Glanville J, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS patients with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. 35th ECTRIMS, Sep 2019, Stockholm, Sweden.

4) Hayashi F, Isobe N, Matsushita T, Glanville J, Kira J. Disease-characteristic TCRs recognize CMV in Japanese MS patients with HLA-DRB1*04:05; a novel approach with GLIPH. Pan-Asian Committee for

Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS), Nov 2019, Singapore.

5) Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Maimaitijiang G, Matsushita T, Kira J. MS-related TCR recognizes CMV which protects disability progression in patients with HLA-DRB1*04:05. 第 61 回日本神経学会学術大会 2020 年 8 月、岡山.

G. 知的財産権の出願・登録状況

16. 特許取得：なし

17. 実用新案登録：なし

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

多巣性運動ニューロパチーにおけるフォスファチジン酸添加抗原に対する IgM 抗体反応の検討

研究分担者 楠 進 近畿大学医学部 脳神経内科 客員教授・名誉教授
独立行政法人地域医療機能推進機構 本部
共同研究者 桑原 基 近畿大学医学部 脳神経内科
吉川恵輔 近畿大学医学部 脳神経内科

研究要旨

多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy : MMN）では、約半数でガングリオシド GM1 に対する IgM 抗体が陽性となる。本研究では MMN におけるフォスファチジン酸（Phosphatidic acid : PA）添加ガングリオシド抗原に対する IgM 抗体反応について検討した。MMN37 例および正常対照 24 例で GM1、GalNAc-GD1a、PA、PA 添加 GM1、PA 添加 GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体を測定した。MMN では GM1 および GalNAc-GD1a の単独抗原に対する IgM 抗体が各々 20 例（54%）、3 例（8%）で検出され、PA 添加 GM1 に特異的な IgM 抗体は 9 例（24%）、PA 添加 GalNAc-GD1a に特異的な IgM 抗体は 4 例（11%）で陽性であった。GM1、PA 添加 GM1、GalNAc-GD1a、PA 添加 GalNAc-GD1a のいずれかに対する抗体陽性例は MMN で 26 例（70%）と正常対照（24 例中 5 例：21%）と比べて陽性率が高かった（ $p < 0.01$ ）。GBS における IgG 抗ガングリオシド抗体と同様に、MMN における IgM 抗体についても、ガングリオシドの単独抗原だけでなく PA 添加抗原を用いることによって抗体の検出感度が向上することが本研究によって示された。

A. 研究目的

運動神経における伝導ブロックを特徴とする多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy : MMN）では、約半数でガングリオシドの GM1 に対する IgM 抗体が陽性となることが知られている。また GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体陽性例も報告されている。一方、ギラン・バレー症候群（Guillain-Barré syndrome : GBS）ではガングリオシドに対する IgG 抗体が検出されるが、リン脂質であるフォスファチジン酸（Phosphatidic acid : PA）を抗原に添加することで IgG 抗体反応の増強がみられる。そこで、本研究では MMN において PA 添加ガングリオシド抗原に対する IgM 抗体反応について検討した。

B. 研究方法

2012 年 9 月から 2014 年 12 月の期間に当科へ抗ガングリオシド抗体の測定依頼があった MMN 症例のうち、EFNS/PNS の診断基準で probable または definite である症例を抽出し、MMN 症例および正常対照 24 例で GM1、GalNAc-GD1a、PA、PA 添加 GM1、PA 添加

GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体を測定した。抗ガングリオシド抗体は従来の方法に従って ELISA で測定した。

PA 添加抗原に特異的な IgM 抗体とは、ガングリオシド単独ではなく PA 添加することではじめて反応が確認できる抗体、あるいは PA 添加で有意に反応が増強される抗体をいう。そのような抗体陽性の判定は、①ガングリオシド、PA の両方に対する IgM 抗体が共に陰性の場合、PA 添加 GM1 抗体は OD 値が 0.1 以上で陽性、PA 添加 GalNAc-GD1a 抗体は OD 値が 0.2 以上で陽性、②ガングリオシド、PA のどちらか一方に対する IgM 抗体が陽性の場合、陽性となった OD 値より 0.2 以上高値であれば陽性、③ガングリオシド、PA に対する IgM 抗体が共に陽性の場合はその和より高値であれば陽性と定義した。

（倫理面への配慮）

本研究は近畿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

EFNS/PNS の診断基準で probable 以上の MMN 症例は計 37 例 (probable 8 例、definite 29 例) みられ、男性 30 例、女性 7 例で年齢は中央値 51 歳、罹病期間は中央値 24 ヶ月であった。GM1 および GalNAc-GD1a の単独抗原に対する IgM 抗体は、MMN では各々 20 例 (54%) と 3 例 (8%)、正常対照では各々 1 例 (4%) と 2 例 (8%) で検出された。MMN では、そのうち 2 例で両者に対する抗体がみられた。前述の定義による PA 添加 GM1 に特異的な IgM 抗体は MMN で 9 例 (24%)、正常対照で 3 例 (13%) で陽性であり、PA 添加 GalNAc-GD1a に特異的な IgM 抗体は MMN で 4 例 (11%)、正常対照で 1 例 (4%) 陽性であった。MMN において PA 添加 GM1 に特異的な抗体陽性 9 例のうち、6 例は単独の GM1 に対する IgM 抗体が陰性であり、PA 添加 GalNAc-GD1a 特異的な抗体陽性 4 例のうち、3 例は単独の GalNAc-GD1a に対する IgM 抗体が陰性であった。GM1、PA 添加 GM1、GalNAc-GD1a、PA 添加 GalNAc-GD1a のいずれかに対する抗体陽性例は MMN で 26 例 (70%) であったのに対して、正常対照では 5 例 (21%) あった ($p < 0.01$)。

D. 考察

GBS では、ガングリオシドと各種のリン脂質の混合抗原を用いることで抗体活性の賦活や減弱がみられることが報告されている。また 2 種類の糖脂質が形成する新たなエピトープ (糖脂質複合体) を認識する抗体の存在も知られる。一方、MMN では GM1 にガラクトセレブロシドやコレステロールを加えた抗原に対する IgM 抗体が報告されているが、リン脂質との混合抗原に対する抗体についてはこれまで未検討であった。今回の研究において PA による反応増強効果が認められたことから、MMN においても抗ガングリオシド抗体に対する各種のリン脂質の混合の効果について、さらに詳細な検討を行う必要があると考えられる

E. 結論

GBS における IgG 抗ガングリオシド抗体と同様に、MMN における IgM 抗体についても、ガングリオシドの単独抗原だけでなく PA を添加する抗原を用いることによって抗体の検出感度が向上する。

F. 文献

1. Pestronk A, Choksi R, Blume G, Lopate G. Multifocal motor neuropathy: serum IgM binding to a GM1 ganglioside-containing lipid mixture but not to GM1 alone. *Neurology*. 1997;48:1104-1106.
2. Kusunoki S, Morita D, Ohminami S, Hitoshi S, Kanazawa I. Binding of immunoglobulin G antibodies in Guillain-Barré syndrome sera to a mixture of GM1 and a phospholipid: possible clinical implications. *Muscle Nerve*. 2003;27:302-306.
3. Hirakawa M, Morita D, Tsuji S, Kusunoki S. Effects of phospholipids on antiganglioside antibody reactivity in GBS. *J Neuroimmunol*. 2005;159:129-132.
4. Morikawa M, Kuwahara M, Ueno R, Samukawa M, Hamada Y, Kusunoki S. Serological study using glycoarray for detecting antibodies to glycolipids and glycolipid complexes in immune-mediated neuropathies. *J Neuroimmunol* 2016; 301: 35-40.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

18. 特許取得
なし
19. 実用新案登録
なし
20. 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

免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学脳神経内科准教授
共同研究者 毛利 尚裕¹、深見 祐樹¹、仁紫 了爾¹、飯島 正博¹、桑原 基²、楠 進²、
勝野 雅央¹ ¹名古屋大学脳神経内科、²近畿大学脳神経内科

研究要旨

免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義について腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー188例について検討した。CIDPでは四大病型（typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory）のいずれにも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/contactin 1 抗体陽性例は typical CIDP または DADS の病型を呈し、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。マクロファージによる脱髄像は AIDP でも過半数の例で確認できたが、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーでは1例も認めず、後者では髄鞘への IgM と補体の沈着に伴って生じた層構造の解離、すなわち widely spaced myelin (WSM) が脱髄の形成に関与していると推測された。ANCA 関連血管炎では有髄線維を囲む基底膜内に侵入して髄鞘の残渣を含んだマクロファージを認めたものの、軸索の形態は消失していたことから変性した有髄線維を貪食しているものと推測された。以上のことから、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つがあり、病態に即した脱髄性ニューロパチーの再分類の必要性が示唆された。

A. 研究目的

近年、免疫介在性ニューロパチーにおいては自己抗体に関する研究が進んでいるが、ギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）で報告されてきたマクロファージによる脱髄病変との関連は十分明らかになっていない。今回、免疫介在性ニューロパチーにおけるマクロファージの役割と自己抗体の意義について検討した。

B. 研究方法

腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー188例。内訳は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の条件を満たした脱髄性ニューロパチー121例、ギラン・バレー症候群（AIDP）22例、本態性M蛋白血症に伴う抗myelin-associated glycoprotein (MAG) 抗体陽性ニューロパチー15例、ANCA関連血管炎30例。EFNS/PNSのCIDP診断基準を満たした患者では、抗neurofascin 155抗体を10例、抗contactin 1抗体を1例、抗LM1抗体を1例、抗GD1b抗体を3例に認めた。

（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のCIDP診断基準を満たした患者の病型別内訳はtypical CIDP 62例、distal acquired demyelinating symmetric (DADS) 22例、multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy (MADSAM) 15例、pure sensory 17例、pure motor 4例、foal 1例であり、四大病型 (typical CIDP、DADS、MADSAM、pure sensory) のいずれにも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/contactin 1抗体陽性例はtypical CIDPまたはDADSの病型を呈し、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LM1抗体陽性例の病型はtypical CIDPであり、髄鞘への補体沈着とマクロファージによる脱髄像を認めた。マクロファージによる脱髄像はAIDPでも過半数の例で確認できたが、抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは1例も認めず、後者では髄鞘へのIgMと補体の沈着に伴って生じた層構造の解離、すなわちwidely spaced myelin (WSM) が脱髄の形成に関与していると推測された。抗GD1b抗体陽性例は抗MAG抗体陽性ニューロパチーと同様、IgM-M蛋白血症を伴い、DADSまたはpure sensoryの病型を呈したが、最外層のシュワン細胞質と髄鞘間の離開を認めたもののWSMはみられなかった。ANCA関連血管炎では有髄線維を囲む基底膜内に侵入して髄鞘の残渣を含んだマクロファージを認めたものの、軸索の形態は消失していたことから変性した有髄線維を貪食しているものと推測された。マクロファージは神経上膜にもみられ、肉芽腫の形成に関与していた。

D. 考察

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。

E. 結論

病態に即した脱髄性ニューロパチーの再分類の必要性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Koike H, Katsuno M. The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic

inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Clin Neurosci*, in press.

- 2) 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* 421: 117305, 2021.
- 3) Koike H, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 91(6): 650-659, 2020.
- 4) Koike H, Katsuno M. Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy. *Neurol Ther* 9(2): 213-227, 2020.
- 5) Koike H, Katsuno M. Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Ther* 9(2): 317-333, 2020.
- 6) Koike H, Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G. Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies. *J Neurol Sci* 408: 116509, 2020.
- 7) Koike H, Katsuno M. Expanding the spectrum of transthyretin amyloidosis. *Muscle Nerve* 61(1): 3-4, 2020.
- 8) 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* 96(5): 226-229, 2021.
- 9) Nishi R, Koike H, Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G. Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA. *Neurology* 94(16): e1726-e1737, 2020.

- 10) Kawagashira Y, Koike H, Takahashi M, Ohyama K, Iijima M, Katsuno M, Niwa JI, Doyu M, Sobue G. Aberrant Expression of Nodal and Paranodal Molecules in Neuropathy Associated With IgM Monoclonal Gammopathy With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Antibodies. *J Neuropathol Exp Neurol* 79(12): 1303-1312, 2020.
- 11) Fukami Y, Koike H, Iijima M, Hagita J, Niwa H, Nishi R, Kawagashira Y, Katsuno M. Demyelinating Neuropathy Due to Intravascular Large B-cell Lymphoma. *Intern Med* 59(3): 435-438, 2020.
- 12) Ueda M, Sekijima Y, Koike H, Yamashita T, Yoshinaga T, Ishii T, Ando Y. Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies. *J Neurol Sci* 414: 116813, 2020.
- 13) Yamashita T, Ueda M, Koike H, Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, Katsuno M, Sobue G, Zhang X, White MT, Wang JJ, Ando Y. Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study. *Neurol Clin Neurosci* 8(5): 251-260, 2020.
- 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* 100: 120.e1-120.e6, 2021.
- 15) Kusama K, Nakae Y, Tada M, Higashiyama Y, Miyaji Y, Yamaura G, Kunii M, Tanaka K, Ohyama K, Koike H, Joki H, Doi H, Koyano S, Tanaka F. Hepatitis B Virus-related Vasculitic Neuropathy in an Inactive Virus Carrier Treated with Intravenous Immunoglobulin. *Intern Med* 59(23): 3075-3078, 2020.
- 16) Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M. Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial. *JMIR Res Protoc* 9(4): e17117, 2020.
- 17) 小池春樹. アミロイドーシスの超微形態. *自律神経* 57(2): 106-109, 2020.
- 18) 小池春樹. 免疫性末梢神経障害の病態とマクロファージ. *日本臨床* 78(11): 1817-1823, 2020.
- 19) 小池春樹. 非集積地の遺伝性 ATTR アミロイドーシス. *BIO Clinica* 35(6): 508-512, 2020.
- 20) 小池春樹, 勝野雅央. ギラン・バレー症候群. *救急・集中治療* 32(3): 666-671, 2020.
- 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 2021年版, 医学書院, 東京, 990-991, 2021.
- 22) 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.
- 23) 浅野礼, 北崎佑樹, 井川正道, 呉林秀崇, 小池春樹, 濱野忠則. 直腸肛門部悪性黒色腫の術後に両下肢の脱力をきたし免疫治療が奏効した post-surgical inflammatory neuropathy の 1 例. *臨床神経学* 60(11): 762-767, 2020.
2. 学会発表
- 1) 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学. 第 31 回日本末梢神経学会学術集会. 2020 年 9 月 11-12 日. オンライン開催
- 2) 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. 第 73 回日本自律神経学会総会. 2020 年 11 月 20-21 日. 千葉
- 3) 小池春樹: ギラン・バレー症候群と CIDP における新規自己抗体とミエリンの超微細構造. 第 50 回日本臨床神経生理学会学術大会. 2020 年 11 月 26-28 日. 京都
- 4) Fukami Y, Iijima M, Koike H, Hashizume A, Katsuno M: Association of serum neurofilament

light chain levels with clinicopathology and NF155 autoantibodies in patients with CIDP. 2020 Peripheral Nerve Society Annual Meeting, オンライン開催, 27-30, 2020.

G. 知的財産権の出願・登録状況

21. 特許取得
なし。
22. 実用新案登録
なし。
23. その他
なし。

視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アクアポリン 4 抗体と転帰に関する検討

研究分担者 清水 優子 東京女子医科大学脳神経内科学 特命担当教授
共同研究者 池口 亮太郎¹、小原 三千代¹、神田 菜月¹、小嶋 暖加¹、宗 勇人¹、
荒木 学²、高橋利幸³、北川一夫¹
¹東京女子医科大学脳神経内科学、²河北総合病院神経内科、
³東北大学医学部神経内科学

研究要旨視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorder: NMOSD) 合併妊娠は、妊娠中母体内ではTh 1 からTh2にシフトし液性免疫が活性化するため、妊娠中に特異的自己抗体である抗アクアポリン (aquaporin: AQP) 4抗体産生が亢進、NM0-IgGは補体の活性化とともに胎盤の炎症をきたし、流産を引き起こし高度の炎症が起きた場合には胎児死亡をひきおこす病態が推測されている。したがって、妊娠前の疾患活動性の安定化が妊娠・出産に重要である。今回我々は、NMOSD合併妊娠の再発に関与する免疫学的機序解明のため、NMOSD合併妊娠4例の抗AQP4抗体価および末梢血CD8+Th1/Th2を検討した。その結果、出産後早期の再発リスクの免疫学的機序の一つとして、抗AQP4抗体価の上昇とCD8+Th1/Th2の亢進が関連している可能性が示唆された。

A. 研究目的

NMOSD 合併妊娠の免疫学的機序/再発予防の解明のため、妊娠経過にともなう抗 AQP4 抗体価と、疾患活動性を反映する末梢血リンパ球 CD8+Th1/Th2 関連性ケモカイン、血清抗 AQP4 抗体の変動を比較検討した。

B. 研究方法

当科通院加療中のNMOSD合併妊娠例4例について妊娠前、妊娠中、出産後、妊娠・出産に伴う再発時に血清抗AQP4抗体 (cell based assay 第4法) 及び妊娠前、妊娠中、出産後または流産後、再発時の患者末梢血からリンパ球を抽出、フローサイトメーターを用い、CD8+T細胞のTh1関連性ケモカインとしてCXCR3、Th2関連性ケモカインとしてCCR4を測定し、CD8+Th1 (Tc1) /Th2 (Tc2) はCD8+CXCR3+/CD8+CCR4として比較検討した。

(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

NMOSD合併妊娠4症例の臨床経過を表1に示した。抗AQP4抗体価は、再発をきたした症例1は妊娠中抗体価上昇し、再発時もっとも高値を示した。

症例2は顕著な高力価を維持していた。再発がない症例では抗体価は低値を維持していた (図1)。CD8+Th1/Th2関連性ケモカインは、症例1では、妊娠中高値で、再発時は最も高値となった。一方、症例2はで顕著な変動はなかった。再発のなかった症例3, 4では、顕著な変動はなかった (図2)。

D. 考察

挙児希望 NMOSD 患者において、妊娠前・妊娠中の抗 AQP4 抗体高値とその変動 (上昇) は合併妊娠に伴う再発リスクになる可能性が示唆された。CD8+Th1/Th2 関連性ケモカイン比の変動も関連があるかもしれない。今回の研究 Limitation は、症例数が少ないこと、妊娠・出産期間中のサンプル採取タイミング 難しいことであった。抗 AQP4 抗体価と NMOSD 合併妊娠の再発リスクの関連性には症例の蓄積が必要である。

E. 結論

NMOSD 合併妊娠の 4 例において、血清抗 AQP4 抗体価と末梢血リンパ球 CD8+Th1/Th2 関連性ケモカインについて検討した。うち 2 例、出産または流産にともなう再発をきたし、妊娠中、抗 AQP4 抗体価の上昇/高値持続、1 例は妊娠中 CD8+Th1/Th2 比が上昇し、妊娠前 1 年間の期間に再発があった。今後、NMOSD 合併妊娠の再発予防のためには抗 AQP4 抗体価の変動が指標

となる可能性がある。一方 CD8+Th1/Th2 比については、妊娠前に再発した症例で高値をきたしたことから、今後の症例の蓄積が必要である。

表1:NMOSD合併妊娠4症例の臨床経過

	症例1	症例2	症例3	症例4
発症年齢	20歳	38歳	34歳	22歳
妊娠時年齢	34歳	43歳	39歳	32歳
合併症	なし	抗リン脂質抗体症候群	なし	なし
妊娠前	PSL 5mg AZT 50mg	PSL 7.5mg タクロリムス3mg アスピリン 100mg	PSL 17.5mg タクロリムス3mg	PSL 5mg トシリスマブ
妊娠時治療	継続	継続	継続	トシリスマブ中止
不妊治療	なし	あり	あり	なし
妊娠1年費の再発	あり	なし	なし	なし
妊娠時 EDSS	3.0	2.0	1.0	1.0
妊娠・出産の転機	早産 出生時低体重	妊娠2か月 流産	早産 出生時低体重	満期 正常分娩
妊娠・出産に伴う再発	出産後 早期再発あり	流産後2か月 再発あり	再発なし	再発なし

AZT:アザチオプリン、PSL:プレドニゾン

図1:NMOSD合併妊娠 抗AQP4抗体価の変化

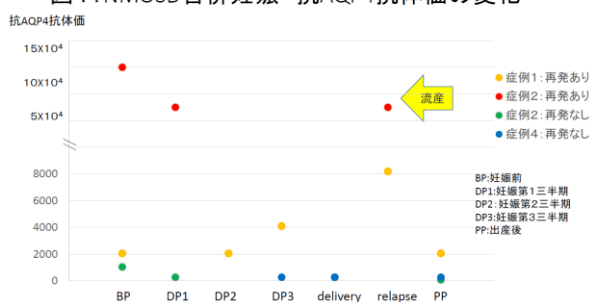
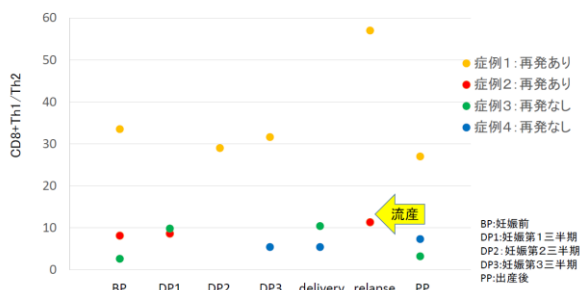


図2:NMOSD合併妊娠 CD8+Th1/Th2関連性ケモカインの変化



F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 清水優子 (分担執筆) 免疫性神経疾患の治療薬. 「妊娠と授乳 改定第3版」 (編集 伊藤真也、村島温子) 南山堂 2020
- 2) 清水優子、藤原一男. VI. エイジング 8 多発性硬化症、視神経脊髄炎. Clinical Neuroscience 39 (1) :99-102. 2021
- 3) 清水優子ら. 視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アクアポリン4抗体とTh1/2関連性ケモカインの検討. 東京女子医科大学総合研究所紀要40, 58-59. 2021

2. 学会発表

- 1) 清水優子. NMOSD (視神経脊髄炎スペクトラム障害) 診断・治療 ~ 新たな展望 ~. 第25回日本難病看護学会 第8回日本難病医療ネットワーク学会2020年11月東京
- 2) 多発性硬化症-合併症の治療(診療ガイドライン2017 から) 第38回日本神経治療学会学術集会. 2020年10月東京
- 3) 清水優子. 高齢者・小児・妊娠患者におけるフマル酸ジメチルの安全性・使用成績調査中間報告. 第32回日本神経免疫学会学術集会. 2020年10月WEB
- 4) 清水優子. フマル酸ジメチルの安全性及び有効性の検討—国内使用成績調査中間解析結果より. 第61回日本神経学会学術大会. 2020年9月岡山
- 5) 清水優子. 多発性硬化症患者の妊娠とFamily planning—最近の知見—第61回日本神経学会学術大会. 2020年9月岡山
- 6) 清水優子. 神経疾患合併妊娠症 免疫性神経疾患における現状と課題. 第13回性差医学・医療学会学術集会2020年1月久留米

G. 知的財産権の出願・登録状況
なし

運動神経伝導検査パラメータを用いた判別分析による Charcot-Marie-Tooth 病 1A と
抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーの新たな鑑別法

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

抗MAG抗体陽性ニューロパチー（MAGニューロパチー）とCharcot-Marie-Tooth病1A（CMT1A）は、共に左右対称性に四肢遠位優位の運動感覚障害を呈するため、特に家族歴の明確でないCMT1Aにおいては、臨床症候のみでMAGニューロパチーと鑑別することが難しい場合がある。これまでも両疾患の鑑別のために神経伝導検査（NCS）を応用したいくつかの方法が提唱されてきているが、限界もある。今回我々は、正中神経運動神経伝導検査の遠位潜時（DL）と前腕部の運動神経伝導速度（MCV）を用いた判別分析による新規鑑別法が、CMT1AとMAGニューロパチーの鑑別において既存のNCSを用いた鑑別法と比較してもより有効な鑑別法となりうることを明らかにした。

A. 研究目的

Charcot-Marie-Tooth 病 1A (CMT1A) と抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー (MAG ニューロパチー) は両疾患とも左右対称性に四肢遠位優位の運動感覚障害を呈するため、特に家族歴の明確でない CMT1A においては、臨床症候のみで MAG ニューロパチーと鑑別することが難しい場合がある。神経伝導検査 (NCS) は両疾患の鑑別において重要な役割を果たし、これまでも Terminal latency index (TLI) などが両疾患の鑑別を目的に応用されているが、限界もある^{1,2)}。今回、我々は運動神経伝導検査のパラメータを用いた判別分析によって両疾患を鑑別する新たな方法を確立することを目的とした。

B. 研究方法

2000年1月から2020年10月までの当科の筋電図データベースを後方視的に検討し、遺伝子検査でPMP22遺伝子の重複が確認されたCMT1A患者およびMAGニューロパチー患者を抽出した。正中神経運動神経伝導検査の遠位潜時（DL）、前腕部（手首～肘間）の運動神経伝導速度（MCV）、TLIを評価した。DLと前腕部MCVを用いて判別分析を行い、CMT1AとMAGニューロパチーの鑑別における有用性をTLIと比較した。

（倫理面への配慮）

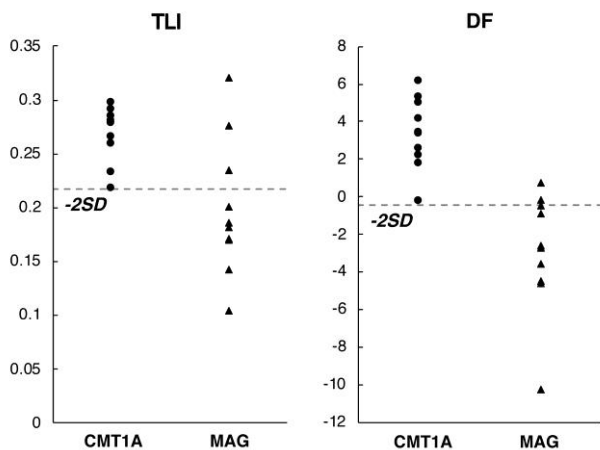
本後ろ向き研究について、帝京大学倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

CMT1A、MAGニューロパチー患者がそれぞれ10例ずつ抽出された。DLおよび前腕部MCVの平均値 ± SDは、CMT1Aではそれぞれ9.7 ± 1.5 ms、23.5 ± 3.9 m/s、MAGニューロパチーでは10.2 ± 3.4 ms、32.5 ± 11.4 m/sで前腕部MCVについてはCMT1Aの方がMAGニューロパチーに比較して有意に低下していた。TLIの平均値 ± SDはCMT1Aでは0.269 ± 0.026、MAGニューロパチーでは0.199 ± 0.064でMAGニューロパチーのほうが有意に低値であった (p < 0.01)。TLIにおいて、CMT1Aの平均値-2SDよりも低値だったのはMAGニューロパチー10例中7例 (70%) であった。一方でDLと前腕部MCVを用いた判別分析によって定義された判別関数の値の平均値 ± SDは、CMT1Aでは3.38 ± 1.89、MAGニューロパチーでは-2.90 ± 3.18で、MAGニューロパチーのほうが低値であり、明確な有意差を認めた (p < 0.0001)。判別関数の値がCMT1Aの平均値-2SDよりも低値だったのは、MAGニューロパチー10例中8例 (80%) であり、TLIと比較してより良い判別が可能であった (図1)。

図1. CMT1AとMAGニューロパチーにおけるTLIと判別関数 (DF) の値の比較

その他：なし



D. 考察

CMT1AとMAGニューロパチーのNCSでの鑑別においては、両者ともにDLの延長がみられ、伝導ブロックの所見がみられないという点は類似した所見となる。しかしながら、CMT1Aでは均一 (uniform) な伝導遅延の所見がみられ、例えば正中神経の前腕部MCSが正常の1/3~1/4程度であった場合に (約15~20 m/s) DLの延長は正常の2~3倍程度 (約8~12 ms) となることが多い。一方でMAGニューロパチーでは遠位優位の障害を反映して、遠位ほど伝導速度の著明な低下を呈するため、CMT1AでみられるDMLと前腕部MCVとの相関関係から逸脱する例も多いと考えられた。

E. 結論

正中神経運動神経伝導検査のDLと前腕部MCVを用いた判別分析による新規鑑別法はCMT1AとMAGニューロパチーの鑑別において有用な方法であることが示された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 神林隆道, 園生雅弘ら. 運動神経伝導検査パラメータを用いた判別分析による

Charcot-Marie-Tooth病1Aと抗MAG抗体陽性ニューロパチーの新たな鑑別法. 第31回日本末梢神経学会学術集会. 2020年9月11日~10月12日 (千葉、web開催)

G. 知的財産権の出願・登録状況

24. 特許取得：なし

25. 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

視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性検証試験の
継続投与試験（RIN-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
岡田 和将	産業医科大学神経内科学教室准教授
越智 一秀	広島市立安佐市民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
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

研究要旨

我が国で行われた医師主導治験RIN-1試験（視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験）のオープン継続投与試験（RIN-2試験）を実施した。RIN-1試験参加38名中33名が参加し、リツキシマブ反復投与回数は3クール（中央値、最大5）、平均観察期間21.9±10.3ヶ月、平均反復投与間隔は9.5±2.5ヶ月であった。観察期間中、2例に各1回の再発があり、年間再発率は0.0331（回/人年）であった。これはRIN-1試験プラセボ群の約1/10であり、良好な有効性を示した。安全性に関しても重篤な有害事象は14件で、いずれも軽快ないし回復した。

A. 研究目的

我々は、視神経脊髄炎の治療薬開発のために医師主導治験“視神経脊髄炎の再発に対するリツキシマブの有用性を検証する第2/3相多施設共同プラセボ対照無作為化試験（RIN-1試験）”を実施し、令和元年度の班会議で、72週間のリツキシマブ（RTX）の再発抑制効果と安全性を世界に先駆けて報告した。今回、RIN-1試験終了後に実施したオープン継続試験（RIN-2試験）の結果を報告する。

B. 研究方法

対象はRIN-1試験参加者のうち治験が終了したもの及び再発が生じたものとし、全国6施設の多施設共同研究として実施した。RTX投与は、RIN-1試験と同様の方法（375mg/m²の週1回4回反復投与、あるいは1gの隔週2回反復投与のいずれか）で行った。初回のRTX導入8週間よりステロイドは減量・中止とした。再投与のタイミングは、B細胞モニタリングを行い、リンパ球サブセットでCD19、CD20陽性B細胞のいずれかが1%以上となることを目安とした。臨床試験登録済み（UMIN000019971）。

（倫理面への配慮）

各施設での倫理委員会で承認後、実施された。

C. 研究結果

RIN-1試験参加38名中33名（87%）が参加し、2016年2月から2019年3月終了まで平均21.9±10.3ヶ月観察した。反復投与間隔は平均9.5±2.5ヶ月、反復投与回数の中央値は3クール（最大5）であった。観察期間中2例に各1回の再発があり、全体の年間再発率は0.0331（回/人年）。いずれの再発時にもB細胞の上昇がみられた。試験中断は3例、重篤な有害事象は14件（大腿骨転子部骨折、急性胆管炎、尿路感染症、誤嚥性肺炎、下部消化管出血、眼瞼下垂、胆管炎、急性腎盂腎炎、視神経脊髄炎の再発の疑い（脊髄症2件）、薬疹、尿閉、左変形性膝関節症の悪化、カンピロバクター腸炎）であり、いずれも軽快ないし回復した。進行性白質脳症や死亡例はなかった。

D. 考察

B細胞モニタリングを行うことで、RIN-1試験の6ヶ月定期投与より長い投与間隔を実現したが、薬効消失時に2例の再発を認めており、患者毎の適切な投与タイミングを見極めることが課題である。

E. 結論

RIN-2試験の再発率は0.0331（回／人年）であった。これはRIN-1試験におけるプラセボ群の年間再発率0.321（回／人年）の約1/10と良好に維持されており、RTXの長期再発抑制効果が示された。新たな有害事象はなく、安全性も保たれていた。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし（投稿準備中）
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）

なし

研究要旨

多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎の新たな診断基準の作成のために、臨床データの集積を行った。また、重症度分類の策定へ向けて、バイオマーカーの探索を行った。

A. 研究目的

多発性硬化症、視神経脊髄炎、アトピー性脊髄炎や MOG（ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白）抗体関連疾患などの中枢神経炎症性脱髄疾患は病態の解析やバイオマーカーの発見等により都度診断基準を更新する必要がある。また、重症度を規定するための疾患予後を測るための更なるバイオマーカーの探索が必要である。

B. 研究方法

高感度かつ高特異度に血清自己抗体を測定できる cell-based assay 法を用いて抗アクアポリン 4 抗体や抗 MOG 抗体をスクリーニングし、陽性症例を蓄積して臨床的な解析を行った。MRI を用いて脳容積の解析を行い、多発性硬化症における脳萎縮と高次脳機能障害の関連について解析し、疾患予後と結び付けた重症度分類を試みた。

（倫理面への配慮）

自己抗体の測定のために、採血が必要となるが、診療上必要な採血時に採取するようにした。MRI は通常診療（保険診療）で実施されたものを解析した。いずれも倫理委員会に諮り承認を得た。

C. 研究結果

抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎における視神経炎の発症に、外的要因（眼球打撲など）が関わる可能性があることが明らかになった。視神経脊髄炎の重症度は身体的障害で測られているが、抑うつや疲労も重要な要素になる。早期の治療開始により再発が有効に予防できれば、抑うつや疲労が軽減されることを見出した。MOG 関連疾患では、再発毎の障害の蓄積は認め

られるものの、慢性進行は認められず、疾患予後は他の脱髄疾患に比較して良好なことが多いことが明らかになった。多発性硬化症の脳萎縮の進行は脳の領域によって異なることが明らかになり、脳萎縮のパターンと予後に関連があることを見出した。

D. 考察

CBA 法で抗 AQP4 抗体や抗 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、バイオマーカーを探索する症例の集積にあたっては診断基準の確立が必要である。

E. 結論

今後もバイオマーカーの発見により、診断基準を見直し、疾患予後を測るバイオマーカーの探索が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujimori J, Fujihara K, Wattjes M, Nakashima I. Patterns of cortical grey matter thickness reduction in multiple sclerosis. *Brain Behav* 2021:e02050. 10.1002/brb3.2050
- 2) Akaishi T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakashima I. Progression pattern of neurological disability with respect to clinical attacks in anti-MOG antibody-associated disorders. *J Neuroimmunol* 2021;351:577467. 10.1016/j.jneuroim.2020.577467
- 3) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Fujihara K, Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I. Optic

neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder.

Brain Behav 2021:e02083. 10.1002/brb3.2083

4) Fujimori J, Kikuchi H, Kameyama M, Haryu S, Sato K, Sasaki T, Ozawa H, Murata T, Nakashima I. A case of

overshunting-associated myelopathy that developed 27 years after placement of a ventriculoperitoneal shunt. Neurol Clin Neurosci 2021;n/a.

<https://doi.org/10.1111/ncn3.12491>

5) Takeuchi W, Fujimori J, Nakashima I. Multiple sclerosis limited to spinal cord lesions. Clin Exp Neuroimmunol 2021;n/a.

<https://doi.org/10.1111/cen3.12635>

6) Akaishi T, Takahashi T, Fujihara K, Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I. Early Treatment Initiation With Oral Prednisolone for Relapse Prevention Alleviates Depression and Fatigue in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis optica Spectrum Disorder. Front Neurol 2021;12:608149.

10.3389/fneur.2021.608149

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

多発性硬化症疾患修飾薬への反応性と血清 Sema4A についての検討

研究分担者 中辻裕司¹

共同研究者 奥野龍禎²、宮本勝一³、新野正明⁴、甲田亨²、清水幹人²、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, 4. 国立病院機構北海道医療センター, 5. 大阪大学大学院医学系研究科 呼吸器・免疫内科, 6. 富山大学医学薬学研究部 バイオ統計学, 7. 滋賀大学データサイエンス学部

研究要旨

血清セマフォリン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、その特徴はIL-17が高値で、比較的発症年齢が若く、重症化しやすく、インターフェロンβ治療に抵抗性を示しやすいことを明らかにした。Sema4A高値MS患者に対して第二選択薬であるフィンゴリモドは有効であることを報告していたが、グラチラマー酢酸塩 (GA)、フマル酸ジメチル (DMF) も有効であることを示した。また酢酸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。

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)、フィンゴリモド(FTY)、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩 (GA)、フマル酸ジメチル (DMF)、シポニモドが使用可能となった。長期安全性と有効性の観点からは 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、これらの DMD を個々の患者に対して治療前に適切に選択するバイオマーカーは確立されていない。我々は血清 Sema4A 高値例が低値例と比較して IFNβ 治療抵抗性を示すが FTY は有効であること、また高値例に重症例が多い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 測定を行って、高値例と低値例のこれら疾患修飾薬に対する効果を比較することにより、血清 Sema4A を治療選択バイオマーカーとして検討する。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. 多施設の成人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。DMF使用患者68例、GA使用患者41例、ナタリズマブ使用患者8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。またSema4A投与下での実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) を用いてSema4Aが抗インテグリンα4 (VLA4) 抗体に与える影響について検討した。

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。

（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医学系研究科動物実験委員会の承認の下施行されている。

C. 研究結果

1. Sema4A高値群においてDMF、GA、ナタリズマブいずれの治療もEDSS、臨床的再発、画像的再発について有効であった。ナタリズマブについてはSema4A高値MS患者が2例のみであったが

いずれも有効であった。また、抗VLA4抗体に関してSema4A投与下でEAEにおいて抗VLA4抗体の有効性が認められた。

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、PASAT3及びSRTについては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。

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。このような特徴を持った患者にはIFN β 治療は有効ではないが、作用機序の異なるDMD (DMF、GA、ナタリズマブ) は有効であることが考えられる。

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。

E. 結論

グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルはSema4A高値MSでも有効であった。また、ナタリズマブについてはSema4A投与下EAEモデルにおいても有用であり少数例のMS患者での検討においても有効である可能性が示唆された。

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. Koda T, Namba A, Nakatsuji Y, Niino M, Miyazaki Y, Sugimoto T, Kinoshita M, Takata K, Yamashita K, Shimizu M, Fukazawa T, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Beneficial effects of fingolimod in MS patients with high serum Sema4A levels. PLoS ONE 15(1), 125, 2018

2. Koda T, Namba A, Kinoshita M, Nakatsuji Y, Sugimoto T, Sakakibara K, Tada S, Shimizu M, Yamashita K, Takata K, Ishikura T, Murata S, Beppu

S, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T. Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase. Journal of Neuroinflammation 17(1), 82, 2020

3. Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism 41(2), 369-379, 2020

4. 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 Behav e02084, 2021

2. 学会発表

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32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.1. 金沢

奥野龍禎、加藤弘樹、甲田亨、木下允、畑澤 順、中辻裕司、望月秀樹. 視神経脊髄炎及び多発性硬化症患者のアストロサイト代謝と認知機能との関連～11C-酢酸PETを用いた検討～. 第32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.2. 金沢

林智宏、朴今蘭、田中遼、廣澤宏昭、松田憲幸、穴田涼子、山本真守、小西宏史、温井孝昌、道具伸浩、中辻裕司. CIDP患者における血清ニューロフィラメントLの検討. 第32回日本神経免疫学会学術集会、2020.10.2. 金沢

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

26. 特許取得 該当なし

27. 実用新案登録 該当なし

28. その他

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、診療ガイドラインの作出による診療の均てん化と、個別化医療の実践が求められる。前者の目的で、日本神経学会が主導する診療ガイドライン作出に関与し、後者の目的で髄鞘イメージングを用いた個別化医療を検討し、以て頭記の目的に資する研究を展開する。

A. 研究目的

多発性硬化症の診療ガイドラインを作出し、医療水準と患者 QOL の向上を目指す。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

多発性硬化症の診療ガイドラインについてはこれまでの臨床経験や科学的知見に基づき、同作成委員会において意見を述べ議論する。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）

後者について、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。前者については倫理上の侵害は生じない。

C. 研究結果

診療ガイドライン作出に向けて論点整理など進捗を得た。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。

E. 結論

多発性硬化症の診療ガイドライン作出に向けて更なる議論を進め、髄鞘イメージングによる個別化医療の可否についても検証を進める。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

1) Noriko Isobe, Masaaki Niino, Takuya Matsushita, Yuri Nakamura, Ichiro Nakashima, Mitsuru Watanabe, Yasunari Sakai, Ayako Sakoda, Jin Nakahara, Izumi Kawachi, Hirofumi Ochi, Yuji Nakatsuji, Yusei Miyazaki, Juichi Fujimori, Kenji Kufukihara, Tatsusada Okuno, Shoko Fukumoto, Fumie Hayashi, Kousuke Yonemoto, Ryoji Taira, Yoshikazu Nakamura, Koshi Nakamura, Kiyomi Sakata, Rinako Shimada, Makoto Matsui, Jun-ichi Kira. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica and the north-south gradient in Japan; updates from the 5th nationwide survey. MSVirtual 2020. 2020年9月11日. Online.

2) Kenji Kufukihara, Satoshi Kitagawa, Yayoi Sato, Mariko Tanikawa, Junichi Hata, Shigeaki Suzuki, Masaya Nakamura, Hideyuki Okano, Jin Nakahara. q-Space Myelin Map imaging for longitudinal analysis of remyelination in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. MS Virtual 2020. 2020年9月11日. Online.

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

認知機能評価と MRI を用いた多発性硬化症予後予測モデルの研究

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 部長
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 医長

研究要旨

人工知能を用いて、多発性硬化症（multiple sclerosis/MS）の予後を予測するモデルの作成を目的とした。38例のMS患者においてSymbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test, Brief Visuospatial Memory Test-RevisedとEDSSの評価を行なった。ニューラルネットワークを用いて、ベースラインの脳MRI画像と認知機能評価の点数を元に、3年後における認知機能、EDSSの増悪を予測するモデルを作成した。その結果、MRIのデータにSDMTの点数を加えることで認知機能、EDSS増悪の予測精度を向上させることができた。MRIによる形態学的な情報に認知機能検査という機能情報を加えることでMSの予後予測精度を向上可能であることが判明した。

A. 研究目的

多発性硬化症（multiple sclerosis/MS）による神経障害の増悪は中枢神経の構造的破壊、炎症、神経学的予備能の3要素のバランスに依存していると考えられる。構造的破壊の一部はmagnetic resonance imaging (MRI)などの画像検査で検出可能であるが、その他の要素は臨床的に把握が困難である。本研究ではMRIによる形態学的な情報に、脳の機能的な情報を加えることでMSの神経障害増悪を予測することを目的とした。

B. 研究方法

38例のMS患者（平均年齢41.2，女性：男性＝25：13，平均罹病期間9.3年）にSymbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test (CVLT2), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR)を施行した。ニューラルネットワークを用いて、MRIデータとこれら認知機能評価の点数から3年後における認知機能、または身体機能増悪を予測するモデルを作成した。38例のうち、28例を訓練データ、10例を評価データとして用いた。ニューラルネットワークはNeural Network Console®の構造自動探索機能を用い、各条件において最も精度の高いネットワークを探索した。

（倫理面への配慮）

本研究は北海道医療センター倫理委員会の承認を得ており、被検者に認知機能検査を行う際には十分な説明の上、文書で自発的同意を得た。

C. 研究結果

ベースラインと比較して3年後にいずれかの認知機能検査で増悪した患者が15例、expanded disability status scale (EDSS)で増悪した患者が13例であった。MRIデータのみを用いた予測モデルの正解率は認知機能増悪0.7、EDSS増悪0.9であった。MRIデータにSDMTの点数を加えると、予測モデルの正解率は認知機能増悪0.9、EDSS増悪1.0と改善した。MRIデータにCVLT2, BVMTRの点数を加えても予測モデルの正解率は改善しなかった。

D. 考察

MRIによる形態学的な情報のみでも予後予測精度は良好であるが、これにSDMTの点数を加えることにより非常に高精度で予後予測が可能であることが判明した。一方で、CVLT2, BVMTRにはこのような効果は見られなかったが、その原因は判然としない。さらに多数例の症例での検討が期待される。

E. 結論

MRIによる形態学的な情報に、SDMTによる脳機能の情報を加えることで3年後の認知機能、身体機能増悪の予測能を改善させることができた。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
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

抗 MOG 抗体関連疾患と抗 AQP4
陽性視神経脊髄炎の頭部 MRI 画像における病変分布の比較検討

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教授
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
	三須 建郎	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	麦倉 俊司	東北大学大学院医学系研究科 放射線診断学分野
	高井 良樹	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	西山 修平	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
	藤盛 寿一	東北医科薬科大学 脳神経内科
	中島 一郎	東北医科薬科大学 脳神経内科
	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

【目的】抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患 (MOGAD)及び抗Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎 (NMOSD) の頭部MRI画像における病変を比較することによりMOGADの病変分布の特徴を明らかにすること。

【方法】2018年に東北大学に抗MOG抗体の測定の依頼のあった炎症性中枢神経系疾患3172名の患者のうち、頭部MRI画像データのあるMOGAD215名、NMOSD162名を対象とした。頭部を21か所に分類し、それぞれの部位の病変の有無を集計しMOGADとNMOSDの病変分布を比較検討した。読影は神経内科医1名、神経放射線科医1名がそれぞれ独立に実施し、結果が異なった場合には議論にて決定した。P値はBoferroni法によって補正し0.05以下を有意とした。

【結果】最終的に134名のMOGAD患者及び70名のNMOSD患者に頭部MRI画像にて病変を認めた。画像撮影時の年齢中央値はそれぞれ23歳、47歳 (P<0.001)、女性の割合はそれぞれ53.7%、87.1% (P<0.005)、EDSSはそれぞれ2.5、5.0 (P<0.005)であった。側頭葉皮質下白質病変(MOGAD; 23.1%, NMOSD; 0.0%, P<0.001)、小脳脚病変(MOGAD; 22.4%, NMOSD; 4.3%, P<0.05)は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変(MOGAD; 6.0%, NMOSD; 30.0%, P<0.001)は有意にNMOSD患者に多かった。それ以外の18領域については統計学的有意差を認めなかった。

【結論】MOGAD患者はNMOSD患者に比べて、側頭葉皮質下白質及び小脳脚病変が有意に多く鑑別に有用である。

A. 研究目的

近年、急性散在性脳脊髄炎、皮質性脳炎、視神経脊髄炎、視神経炎、脊髄炎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が認められることが明らかとなった。同様に自己抗体が検出される中枢性の炎症性疾患として、アクアポリン4 (AQP4)を標的とする自己抗体を伴う視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)がある。NMOSD においては延髄最後野、間脳、特徴的な大脳病変が明らかとなっており、2015年の国際診断基準のコア特徴に位置づけられているが、抗 MOG 抗体関連疾患

(MOGAD)において、脳病変の詳細は未だ明らかでない。本研究の目的は抗 MOG 抗体関連疾患の脳病変分布の特徴を NMOSD と比較することによって明らかにすることである。

B. 研究方法

2018年1月1日から2018年12月31日まで当院に抗MOG抗体の測定の依頼のあった患者のうち、頭部MRI画像データのあるMOGAD215名、NMOSD162名を対象とした。病変の有無について、脳を21箇所に、即ち皮質下白質（前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉）、深部白質（前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉）脳梁、被殻、視床、視床下部、内包、中脳（腹側・背側）、橋（腹側・

背側)、延髄(腹側・背側)、小脳脚、小脳に分類し、MOGAD及びNMOSD患者それぞれに対して、脳神経内科医1名及び神経放射線科医1名がそれぞれ独立に読影し比較した。結果が異なった場合には議論によって結論した。

また両者の脳幹病変の違いをより鮮明にするため、Photoshop (Adobe, USA)を用いて脳幹病変のある患者を全て統合し重ね合わせ画像を作成した(頻回に障害されている部分はより黒くなる)。どの病変部位が2群間で有意であるかについては、Boferroni法を用いて補正し、 $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究の被験者からは全て書面による同意を得た。また本研究の実施にあたっては東北大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

最終的に134名のMOGAD患者及び70名のNMOSD患者に頭部MRI画像にて病変を認めた。画像撮影時の年齢中央値はそれぞれ23歳、47歳($P < 0.001$)、女性の割合はそれぞれ53.7%、87.1%($P < 0.005$)、EDSSはそれぞれ2.5、5.0($P < 0.005$)であった。側頭葉皮質下白質病変(MOGAD; 23.1%, NMOSD; 0.0%, $P < 0.001$)、小脳脚病変(MOGAD; 22.4%, NMOSD; 4.3%, $P < 0.05$)は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変(MOGAD; 6.0%, NMOSD; 30.0%, $P < 0.001$)は有意にNMOSD患者に多かった。それ以外の18領域については統計学的有意差を認めなかった。

作成した重ね合わせ画像(図1)では、中脳ではNMOSD、MOGAD患者共に大脳脚を主に障害しているのに対し、橋ではNMOSDでは脳室周囲、MOGADでは外側および中小脳脚が障害されていることが明らかとなった。延髄ではNMOSD患者は主に延髄背側が障害されているのに対し、MOGADでは腹側や内側が障害されていた。

D. 考察

MOGAD患者はNMOSD患者に比して有意に側頭葉皮質下白質、小脳脚病変が多く、NMOSDではMOGAD患者に比して延髄背側病変が多かった理由について考察したい。

側頭葉皮質下白質病変がMOGAD患者に多かった理由は、MOGADは急性散在性脳脊髄炎や皮質性脳炎の表現形をとることがNMOSDに比し多いと報告されており、その結果を反映したものと考えられる。小脳脚は生後最も早くミエリンの成熟が起こる部分であり、かつ生涯にわたってミエリンが多く発現することが知られている。MOGはミエリンの最外層に発現するタンパクであり、MOGADは主にミエリンが障害される疾患であると考えられることから、ミエリン

の発現量が病変分布に関与した可能性が考えられる。延髄背側病変がNMOSD患者に多かった理由は、延髄背側はAQP4が多く発現しており、また血液脳関門がない部分であることから、障害されやすいものと考えられた。

E. 結論

側頭葉皮質下白質病変、小脳脚病変は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変は有意にNMOSD患者に多かった。それぞれの疾患の病変分布は標的とするタンパクの発現量が関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinctive lesions of brain MRI between MOG-antibody-associated and AQP4-antibody-associated diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. jnnp-2020-324818, 2020.

2. 学会発表

1) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 13th September 2019. 12th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore.

2) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 61 st Japanese society of Neurology annual meeting 2020 Aug, Okayama, Japan.

3) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 32 nd Japanese society of Neuroimmunology annual meeting 2020 Oct, Kanazawa, Japan.

4) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. The cerebellar peduncle lesion as an age-independent feature of MOG antibody associated disease. 28th European Charcot Foundation annual meeting 2020 Nov, Baveno, Italy.

G. 知的財産権の出願・登録状況

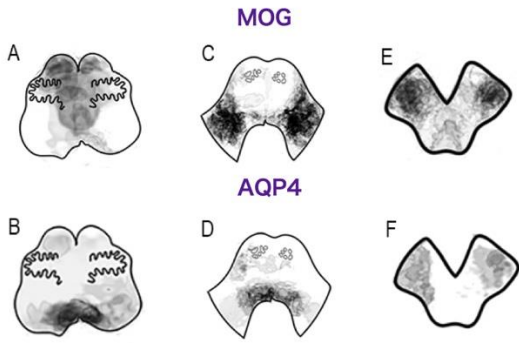
(予定を含む)

29. 特許取得: なし

30. 実用新案登録: なし

31. その他: なし

☒ 1



13

多発性硬化症および視神経脊髄炎スペクトラム患者急性期における
末梢血細胞性免疫動態と neuroinflammation の共通点と相違点

研究分担者 松井 真¹⁾
共同研究者 森健太郎¹⁾、内田信彰¹⁾、中山丈夫¹⁾、藤田充世¹⁾、中西恵美¹⁾、野寺裕之¹⁾、
長山成美¹⁾、杉山 博²⁾

研究要旨

早期多発性硬化症 (MS) および視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) 患者の急性増悪期における細胞性免疫の共通点と相違点を、未治療の患者で比較検討した結果を総合的に解析した。両疾患ともに、急性増悪期の髄液中では、CD29 あるいは CD45RO 抗原陽性の IFN- γ 産生能が高いヘルパー T 細胞が対照群に比して増加する一方で、CD8⁺CD183⁺細胞などの immunoregulatory function を担う分画の減少が共通して認められた。両疾患で異なる髄液所見は、MS では B 細胞の活性化を伴う細胞性免疫の活動性が亢進しているのに対し、NMOSD では血液脳関門の破綻が特徴であった。ステロイドパルス療法は、MS では細胞性免疫の修飾を介して、NMOSD では血液脳関門の回復と関連して効果をもたらしていた。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) および視神経脊髄炎スペクトラム (NMOSD) では、病初期から治療を開始する治療方針が普及し、病早期の免疫異常を追究して疾患の病因に迫ろうとする研究は困難になりつつある。そこで、早期MSおよびNMOSDの急性増悪期における細胞性免疫の共通点と相違点を、未治療の患者で比較検討した結果を総合的に解析した。

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 29 名 (女性 19 名、男性 10 名、平均年齢 33.2 歳)。NMOSD は、2015 国際診断基準に適合し且つ抗 AQP4 抗体陽性患者 13 名 (女性 12 名、男性 1 名、平均年齢は 54.4 歳)。いずれも、MS の DMD、ス薬、免疫抑制薬の投与は受けていない。対照群は、非炎症性神経疾患患者 15 名 (女性 7 名、男性 8 名、平均年齢 44.7 歳) である。MS および NMOSD 患者は、急性増悪期 (再発期) に末梢血と髄液を採取した。対照群患者は診断確定のために行った採血と腰椎穿刺で得た検体を用いた。型の如くリンパ球を主体とした単核球を回収した後、氷上でモノクローナル

抗体を用いて多重染色し、フローサイトメトリーを用いて機能的亜分画の存在率を測定した。

同定したサブセットは以下の通りである。

CD3⁺ Mature T cells ; CD19⁺ B cells
CD16⁺CD56⁺CD3⁻ NK cells
CD4⁺CD192⁺ effector memory helper T cells
CD4⁺CD193⁺ Th2 cells
CD4⁺CD183⁺ Th1 cells ; CD4⁺CD195⁺ Th1 cells
CD4⁺CD29⁺ Helper inducer T cells ;
CD4⁺CD45RO⁺ Memory helper T cells
CD4⁺CD25^{high}CD127^{low} Regulatory T cells (Treg)
CD8⁺CD11a⁺ Cytotoxic T cells
CD8⁺CD28⁻ Immunoregulatory T cells
CD8⁺CD183⁺ Immunoregulatory T cells

(倫理面への配慮)

連結可能匿名化データを後方視的に解析する本研究は、施設 IRB の承認を得て実施された。

C. 研究結果

- 1) MSとNMOSDの急性増悪期に共通して認められる髄液リンパ球サブセットの不均衡（対コントロール群）は、CD4⁺CD29⁺細胞（mean, 60.1%, 58.9%, 49.5%; MS・NMOSD・対照群の順、以下同様の表記法を採用）とCD4⁺CD45RO⁺細胞の上昇（62.1%, 66.7%, 54.1%）およびimmunoregulatory CD8⁺CD183⁺細胞（21.9%, 21.7%, 32.6%）を含むCD8分画の減少であった。
- 2) MSとNMOSDの急性増悪期に両疾患を識別可能な指標は、MS髄液中ではIgG indexが上昇し（0.869, 0.709, 0.554）、B細胞が増加しているのに対し（3.4%, 2.7%, 0.7%）、NMOSD髄液ではタンパク（35.1mg/dl, 56.5mg/dl, 39.1mg/dl）およびIgG（4.1mg/dl, 8.3mg/dl, 3.5mg/dl）レベルの上昇が特徴であった。
- 3) 急性期にパルス療法を行い、その後症状が軽快しつつあった2週以内に髄液および末梢血で同様の解析を行い得た4名のMS患者と4名のNMOSD患者で上記の指標を解析したところ、MSではCD4⁺CD29⁺細胞の有意な減少が認められた（平均値、58.0%から41.5%へ）結果とは対照的に、NMOSDではIgGレベルの有意な低下（平均値、7.2mg/dlから3.5mg/dlへ）が症状改善と関連していた。

D. 考察

- 1) MSおよびNMOSDともに、急性増悪期にはIFN- γ 産生能の高いとされるCD29やCD45RO陽性のヘルパーT細胞が髄液中に増加していたことから、これらのサブセットは両疾患において急性期炎症に直接関与するeffectorとして機能するリンパ球集団と考えられる。

- 2) 急性期MSでは髄液中のB細胞活性化が存在するのに対して、急性期NMOSDでは血液脳関門の破綻が特徴である。
- 3) ステロイドパルス療法後の変化と症状改善の関係はMSとNMOSDでは異なり、MSでは細胞性免疫の修飾を介して、NMOSDでは血液脳関門の回復を介してステロイドパルス療法の効果がもたらされていると考えられた。

E. 結論

- 1) 髄液リンパ球亜分画をフローサイトメトリーにより解析することは患者に対する治療効果を確認する科学的な方法であることが示された。
- 2) 中枢神経内での病態を把握するには、髄液IgGやIgG index等の従来測定されていた指標に加えて、解析が可能な施設では髄液リンパ球亜分画を評価項目に加える意義がある。

F. 研究発表

1. 論文発表
 - 1) 松井 真. 多発性硬化症 診断と治療戦略. 日本臨床. 78 (11) : 1845-1850, 2020
2. 学会発表
 - 1) Matsui, M. et al. Cellular Immunity in central nervous system during acute flare-ups in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica spectrum disorders. 12th PACTRIMS. 2019年11月14日. Singapore

G. 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

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

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委員会を組織し、症例レジストリの構築体制を難病プラットフォームと連携し進めた。

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が、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。

（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、多単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、新規に作成する。

（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体制を検討してい

る。CIDP、クロウ・深瀬症候群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。症例レジストリについては、計画書完成後に京都大学の中央倫理委員会に申請し、承認後に研究を開始する。

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が組織され、活動が開始された。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を編成した。また、2021年2月に本症候群に対する初の治療薬としてサリドマイドが、診断や治療効果の判定に必須である体外診断薬（血清VEGF）が承認された。国内における本症候群の診療体制が劇的に変化する可能性がある。現場が混乱せずに、標準的な診療が提供できる体制を構築するために、ガイドラインの作成に向けて遅滞なく進める。

（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、研究計画書作成及びデータベース構築を進めている。

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チ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と考えられる。

(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、クロー・深瀬症候群の診療ガイドライン作成について進めた。

(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) Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Suichi T, Suzuki Y, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, Kuwabara S. Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies. *Eur J Neurol.* 27(12):2658-61, 2020
- 2) Shibamiya A, Ohwada C, Ishii A, Mishina T, Nagai Y, Hino Y, Kayamori K, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Mitsukawa S, Mimura N, Iseki T, Misawa S, Kuwabara S, Nakaseko C, Sakaida E. Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant.* 56(2):517-520, 2021
- 3) Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Tsuneyama A, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease. *J Neurol Sci.* 413:116771, 2020
- 4) Suichi T, Misawa S, Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki YI, Tsuneyama A, Nakamura K, Kuwabara S. Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial. *Intern Med.* 59(9):1149-1153, 2020
- 5) Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, Kuwabara S. Different distribution of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes. *J Neuroimmunol.* 2021 in press

6) Amino H, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, Kuwabara S. Membrane property changes in most distal motor axons in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Muscle Nerve.* 61(2):2020

2. 学会発表

- 1) 三澤園子. 稀少末梢神経疾患に対するドラッグ・リポジショニングによる新規治療開発. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月.岡山
- 2) 水地智基, 三澤園子, 関口縁, 澁谷和幹, 常山篤子, 鈴木陽一, 中村圭吾, 狩野裕樹, 桑原聡. POEMS症候群における寛解導入療法: サリドマイド, レナリドミド, ボルテゾミブの比較. 第61回日本神経学会総会. 2020年8月.岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

32. 特許取得: 該当なし
33. 実用新案登録: 該当なし
34. 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

研究分担者 村井 弘之 国際医療福祉大学医学部脳神経内科学主任教授

研究要旨

難治性重症筋無力症 (MG) に対してエクリズマブが使用されるようになってから3年以上が経過する。難治性MGの病態解明のため、エクリズマブを投与されたMGを前向きに登録する多施設共同臨床研究 (PREDICT-MG) を立ち上げた。本研究は、網羅的に補体蛋白、MG関連抗体、炎症マーカーを探索する研究である。本研究により難治性MGの病勢、治療効果、病態、バイオマーカー、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ている。現在、予定50例のところ24例の登録である。うち20例で抗横紋筋抗体を測定したところ、10例 (50%) で抗Kv1.4抗体が陽性であり、そのうちの7例で抗Titin抗体も陽性であることが明らかとなった。エクリズマブを投与するような難治性MGでは抗横紋筋抗体が高率に陽性となることが示唆された。

A. 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3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とは不明である。難治性MGのバイオマーカーの探索も不十分である。本研究により難治性MGの病勢、治療効果、病態、バイオマーカーなどを明らかにする。

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。

B. 研究方法

本研究はPREDICT-MGと銘打ち、前向き多施設共同臨床研究として50人程度を目標として現在患者のリクルートを継続中である。観察期間は26週間とする。主要観察項目としては以下を測定する。

(1) 補体蛋白濃度：

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

(2) MG関連抗体：

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

(3) 炎症マーカー：

Adiponectin/Acrp30, APRIL, IFN- γ , IL-4, IL-5, IL-6, IL-6R alpha, IL-7, IL-10, IL-12/23 p40,

C. 研究結果

全体で50人を予定しているなか、2021年3月現在、24人の患者のリクルートが完了したところである。

登録が完了した24人のうち20人で抗横紋筋抗体 (抗Kv1.4抗体、抗Titin抗体) を測定したところ、10人 (50%) で抗Kv1.4抗体が陽性であり、そのうちの7人で抗Titin抗体も陽性であることが明らかとなった。

他の抗体や補体、各種炎症マーカーなどについても順次測定予定である。

D. 考察

今回の結果で、エクリズマブを投与するような難治性MGでは抗横紋筋抗体が高率に陽性となることが示唆された。

抗横紋筋抗体の測定だけでもこのように興味深い結果が出ている。本研究が順調に遂行されることにより、MGにおける補体、抗体、炎症マーカーの関与、難治性にいたるバイオマーカー、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。

E. 結論

難治性MGでは抗横紋筋抗体が高率に陽性となる。本研究は難治性MGの病態解明に役立つと考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Murai H, Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K.

Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Interim analysis of post-marketing surveillance. *Ther Adv Neurol Disord* 2021 Mar 16; 14:17562864211001995. doi: 10.1177/17562864211001995.

2. 学会発表

村井弘之, 鈴木重明, 長谷部美紀, 深水裕二, ロドリゲスエマ, 槍澤公明.

日本におけるエクリズマブの全身型重症筋無力症に関する製造販売後調査の中間解析. 第61回日本神経学会学術大会. 2020.5.20-23. 岡山

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

35. 特許取得 なし

36. 実用新案登録 なし

37. その他 なし

コリンエステラーゼ阻害薬が著効し、ADL が改善した LEMS 患者の 2 例

研究分担者 本村 政勝 長崎総合科学大学 医療工学コース 教授
共同研究者 山崎 浩¹, 二村 直伸¹, 舟川 格¹, 幸原 伸夫², 吉村 俊祐³
1 国立病院機構 兵庫中央病院 脳神経内科
2 神戸市立医療センター中央市民病院 脳神経内科
3 長崎大学病院 脳神経内科

研究要旨

本邦で、LEMS治療アルゴリズムで一番の問題点は、欧米で第一選択となっている3,4-ジアミノピリジン(3,4-DAP)内服治療が保険適用されて無いことである。現在、本邦で3,4-DAPを臨床応用している施設は数カ所と限られ、10年以上前に倫理委員会承認されている場合が多い。近年では、倫理委員会自体の審査が非常に厳しくなっており、劇薬扱いの3,4-DAPの承認が困難であり、臨床応用が出来ないようである。今回、私達は、コリンエステラーゼ阻害薬が著効したLEMS患者を経験し、症例報告を行った。症例数は2と少ないものの、本邦のLEMS治療ガイドラインを検討する上で、非常に臨床的意義のある症例報告であると考えられた。

A. 研究目的

前研究班にて、Lambert-Eaton 筋無力症候群(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS)の診断基準が定められて、全国調査が行われた。その結果、平成29年に本邦に推計348人のLEMS患者数が報告された¹⁾。その後、その臨床像や治療内容が明らかになりつつある。また、重症筋無力症(Myasthenia gravis, MG)診療ガイドライン2014が改訂中であり、今回の改訂には、LEMSの診療が取り上げられている。LEMSの治療アルゴリズムで一番の問題点は、欧米で第一選択となっている3,4-ジアミノピリジン(3,4-DAP)内服治療を本邦では使用できないことである。現在、本邦で3,4-DAPを臨床応用している施設は数カ所と限られ、10年以上前に倫理委員会承認されている場合が多い。近年では、倫理委員会自体が非常に厳しくなっており、劇薬扱いの3,4-DAPの承認が困難であり、臨床応用が出来ないようである。このような状況下で、今回、私達が経験したコリンエステラーゼ阻害薬が著効したLEMS患者の報告は、本邦のみならず3,4-DAPの臨床応用出来ない国で、LEMSの治療に役立つのではと考えた。

B. 研究方法

貴重な2LEMS患者の症例報告を行うことで、LEMSの治療ガイドラインに参考となると考えた。

(倫理面への配慮)

保険適応外検査のLRP4抗体およびP/Q型VGCC抗体を測定することおよびそれらの結果と診療内容を匿名化した上で学会発表および論文報告されることについて患者本人より同意を得た。

C. 研究結果

患者1は、76歳男性。X年2月小細胞肺癌(T4N3M1b)と診断され化学療法により経過良好だったが、6月から複視、ふらつき、下肢筋力低下が出現し8月当科受診、小脳失調、近位筋優位の下肢筋力低下、腱反射低下を認めた。エドروفonium試験は著効で陽性と判断した。実際、注射後10数秒後には、立位が容易に可能となり複視が消失し、30分間持続した。MGを疑って、AChR抗体、MuSK抗体、及び、LRP4抗体を測定したが、全て陰性であった。その後、電気生理学的検査でCMAP低下と160%のwaxingを認めた(図1左)。P/Q型VGCC抗体(107.0 pmol/L, 正常上限値:20.0)、Hu抗体、SOX1抗体陽性が判明し、小細胞肺癌(SCLC)の治療中に発症したLEMSと診断した。治療は、対症療法として、ピリドスチグミン180mg/日を開始し、QMGスコアが12点から7点、MG-ADLスコアが11点から6点、mRSで4点から3点となった。治療開始後10ヶ月後にSCLCのために永眠された。

患者2は、68歳男性。2-3年前から口が乾きやす

くなる。X年4月から全身倦怠感、階段を上がる
ときの足のだるさを自覚した。また、両側のま
ぶたが下がると感じていた。同年5月より歩行時
のふらつき、歩行後の疲労感が強くX年6月当科
を受診した。神経学的所見では、軽度の眼瞼下
垂があり、複視は認めなかった。四肢では、近
位筋優位の下肢筋力低下、腱反射低下を認めた。
電気生理学的検査（尺骨神経）でCMAP低下と160%
のwaxingを認めた（図1右）。エドロフォニウム
試験は陰性で、眼瞼下垂の程度は変化なしであ
った。AChR抗体は陰性、P/Q型VGCC抗体（193.2
pmol/L, 正常上限値:20.0）陽性であった。胸部CT
やPETなどの悪性腫瘍検索は陰性であり、癌なし
のLEMSと診断した。治療は、対症療法として開
始したジスチグミン臭化物5mg/日が著効し、下
肢の疲労感、眼瞼下垂、口渇が改善した。4年経
過した時点でも症状は安定し、悪性腫瘍も見つ
かっていない。mRSは初診時2、ジスチグミン臭
化物5mg開始後1、4年経過の時点で0である。

D. 考察

LEMSのガイドライン上の第一選択治療は、
3,4-DAPである。コリンエステラーゼ阻害薬は、
3,4-DAPとの併用としての位置付けと考えられ
ている²⁾。実際、唯一行われたRCTでは、
pyridostigmineの効果は否定されている³⁾。一
方、Ohらのエキスパートの意見では、
pyridostigmineの効果について肯定的で、症例
によっては単独で効果がある場合があると報告
している⁴⁾。以上より、頻度は高くないもの
の場合によっては、pyridostigmine単独で著効し、
ADLの改善が認められるLEMS患者がいるのでは
と推測される。それでは、「どのような患者が、
コリンエステラーゼ阻害薬の著効するのか？」
その疑問に対して、「LEMSが重症であれば放出
されるアセチルコリンの量がそもそも少なすぎ
るためコリンエステラーゼ阻害薬の効果は乏しく
臨床症状の改善にそれほど寄与しない。一方、
LEMSが軽症であればある程度アセチルコリンが
放出され、放出されたアセチルコリンがコリン
エステラーゼ阻害薬によって分解が抑えられ臨
床症状の改善に寄与する。」という可能性を考
えた。

文献的には、SCLCの無いLEMS患者の長期予後
を予測する因子は、CMAP振幅やP/Q型VGCC抗
体価ではなく、初診時の筋力計測（軽症LEMS）
であると報告されている⁵⁾。また、無症候性LEMS
の症例報告では、CMAP振幅が3mV台で収縮15
秒後にCMAP振幅も3倍以上と増強効果があった⁶⁾。
我々の2症例は、CMAP振幅が3mV台で収縮
10-20秒後にCMAP振幅も増強効果があり軽症

LEMSに相当するのではと推測した。今後は、こ
のような電気生理学的指標が検討されるべきで
ある。何れにせよ、本邦では3,4-DAPが臨床応
用できないために、コリンエステラーゼ阻害薬
は最初に試みる対症療法と考えられる。

文献

1. 吉川弘明, 荻野美恵子, 和泉唯信, 清水優
子, 仁中, 園生雅弘, et al. 重症筋無力症
ならびにランバート・イートン筋無力症候群
の全国疫学調査 一次調査による患者数推
計. 厚生労働省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の検証班平成30年度研
究報告書.
2. Oh SJ. Amifampridine for the treatment of
Lambert-Eaton myasthenic syndrome.
Expert Rev Clin Immunol.
2019 ;15:991-1007.
3. Wirtz PW, et al. Efficacy of
3,4-diaminopyridine and pyridostigmine in
the treatment of Lambert-Eaton myasthenic
syndrome: a randomized, double-blind,
placebo-controlled, crossover study. Clin
Pharmacol Ther. 2009 ;86:44-8.
4. Oh SJ, et al. Wide spectrum of symptomatic
treatment in Lambert-Eaton myasthenic
syndrome. Ann N Y Acad
Sci. 1998;841:827-31.
5. Maddison P, Lang B, Mills K,
Newsom-Davis J. Long term outcome
in Lambert-Eaton myasthenic
syndrome without lung cancer. J
Neurol Neurosurg Psychiatry.
2001;70:212-7.
6. Denys EH, Lennon VA. Asymptomatic
Lambert-Eaton syndrome. Muscle Nerve.
2014 ;49:764-7.

E. 結論

本症例のような電気生理所見を呈するLEMS
患者では、コリンエステラーゼ阻害薬が著効す
る可能性がある。

F. 研究発表 無し

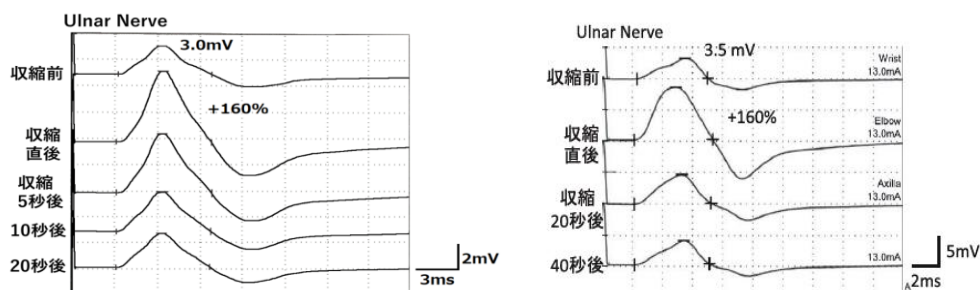
1. 論文発表
無し
2. 学会発表

1) 山崎 浩¹, 横田 一郎¹, 武中 優¹, 西田 勝也¹, 二村 直伸¹, 舟川 格¹, 金森 斎修², 本村 政勝³ エドロホニウム試験陽性でコリンエステラーゼ阻害剤が著効した傍腫瘍性小脳変性症を合併したLambert-Eaton筋無力症候群(PCD-LEMS)の一例 第116回近畿地方会
2020年9月6日(日)大阪国際交流センター

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

- 38. 特許取得 無し
- 39. 実用新案登録 無し
- 40. その他 無し

図1 症例1(左)と症例2(右)の電気生理検査結果



図の説明：尺骨神経刺激による小指外転筋 CMAPは、左の症例1で3.0mV、右の症例2で3.5mVで、両患者ともに2倍以上の post-exercise facilitation を認めた。収縮10-20秒後も、CMAP 振幅の増強効果が残っていた。

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 互、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）の複数の臨床病型における腸内細菌叢の比較を行い、治療に対する反応性が良好である再発・寛解型MSと比較して、難治性である二次進行型MSでは、腸内細菌叢および腸内環境が有意に変化していることを明らかにした。再発・寛解型では酪酸やプロピオン酸の産生能力の顕著な低下が特徴であったのに対し、二次進行型ではDNA修復（ミスマッチ修復機能）の亢進や過剰な酸化ストレスが特徴的であった。酸化ストレスは神経系の慢性炎症病態を悪化させることが報告されており、二次進行型MSで確認された腸管内酸化ストレスの亢進は、病態の進行・増悪を促進する重要な要因である可能性が推測される。その他にも、MSの重症度と関連する細菌などに関する数多くの新たな知見が得られた。

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悪化し続けていく二次進行型MS（SPMS）へと移行する。腸内細菌が治療反応性であるRRMSの病態において重要な役割を果たしている可能性はこれまでに示されているが、難治性であるSPMSとの関連については明らかにされていない。SPMS患者における腸内細菌叢の特徴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

RRMS患者62名、SPMS患者15名の糞便検体を対象に16SrRNA遺伝子解析、全メタゲノム解析を行った。さらにRRMS患者12名、SPMS患者9名、健常者8名の糞便検体を用いて硫黄化合物メタボローム解析を行った。

（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

種レベルの菌組成解析の結果、RRMS群と比較してSPMS群では10菌種が有意に増加し、4菌種が有

意に減少していた。次に計77名のMS患者を対象に、これらの14菌種の相対頻度と臨床重症度スコア（EDSSスコア）との相関を調べたところ、5菌種において相対頻度とEDSSスコアとの間に有意な相関を認めた。最も強い正の相関を認めた菌種は*Hungateella hathewayi*であり（ $p=0.003$ ）、最も強い負の相関を示した菌種は*Faecalibacterium prausnitzii*であった（ $p=0.0005$ ）。一方で全メタゲノム解析に基づく細菌代謝機能解析では、SPMS群において細菌DNAの損傷に関わるミスマッチ修復機構が亢進していた。さらにDNA損傷の原因を探る目的に行った硫黄化合物メタボローム解析において、酸化ストレスの定量化指標である硫黄化合物のポリスルフィド化の程度が健常者群と比較してSPMS群で有意に増加していた（ $p=0.02$ ）。

D. 考察

*H. hathewayi*はTh17細胞の、*F. prausnitzii*は制御性T細胞の誘導候補菌として報告されており、臨床重症度の悪化に伴うこれらの菌種の変動は、MS病態の進展に関連している可能性がある。さらに機能解析で明らかとなったSPMS群における腸管内酸化ストレスの上昇は、脳腸相関を介してSPMS病態を促進している可能性がある。

E. 結論

MSの病態進展に関連し得る腸内細菌叢の特徴を明らかにした。腸内細菌はSPMS患者の有望な治療標的となる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Takewaki, D., Suda, W., Sato, W., Takayasu, L., Kumar, N., Kimura, K., ... & Yamamura, T. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(36), 22402-22412.2, 2020

2) Takewaki, D., & Yamamura, T. Gut Microbiome Dysbiosis Shapes Disease Course in the Different Stages of Multiple Sclerosis. *Clinical and Experimental Neuroimmunology*. 20 January 2021 <https://doi.org/10.1111/cen3.12631>

2. 学会発表

1) 発表者氏名. 発表タイトル. 学会名. 開催年月日.開催場所

1) Takewaki D, Suda W, Sato W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. ALTERATIONS OF THE ECOLOGY AND FUNCTION OF THE GUT MICROBIOMES IN DIFFERENT STAGES OF MULTIPLE SCLEROSIS. 2nd Meeting on Microbiome of Cold Spring Harbor Laboratory. 20 October 2020; Virtual

2) Takewaki D, Sato W, Suda W, Takayasu L, Kumar N, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of Multiple Sclerosis. FOCIS 2020. 30 October 2020; Virtual

3) Takewaki D, Suda W, Sato W, Takayasu L, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Ecological and Functional Alterations of the Gut Microbiome in Different Stages of Multiple Sclerosis. MS Virtual 2020; 8th Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 11 September 2020; Virtual

4) Takewaki D, Sato W, Suda W, Miyake S, Hattori M, Yamamura T. Elucidation of Gut Microbial Species and Functions Associated with Secondary Progressive Multiple Sclerosis. ACTRIMS FORUM 2021. 26 February 2021; Virtual

5) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the Gut Ecological and Functional Microenvironment in Different Stages of MS. 第 61 回日本神経学会学術大会. 2020 年 9 月 2 日. 岡山

6) 竹脇大貴, 須田互, 佐藤和貴郎, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平,

山村隆. Alterations of the gut microenvironment in different stages of multiple sclerosis. 第 48 回日本臨床免疫学会. 2020 年 10 月 15 日. Virtual

7) 竹脇大貴, 佐藤和貴郎, 須田互, 高安伶奈, Naveen Kumar, 水野敏樹, 三宅幸子, 服部正平, 山村隆. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of MS. 第 32 回日本神経免疫学会学術集会. 2020 年 10 月 1 日. Virtual

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

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

多施設共同後方視的研究により、治療戦略が多発性硬化症（MS）の脳皮質／視床容積に与える影響を検討した。1次進行型を除く80名のMS症例を治療戦略によって4群（High-Intensity Treatment, HIT; Escalation Treatment, ET; Low-Intensity Treatment, LIT; No Treatment, NT）に分類し、HIT群とET群におけるHIT開始時期がExpanded Disability Status Scale (EDSS)および脳皮質／視床容積に与える影響について一般化線形混合モデルを用いて解析した。早期HITはEDSS<3.0 ($p = 0.032$)と関連し、視床容積 ($p = 0.049$)とも有意な正の相関関係にあることがわかり、HIT適応のある患者においては、早期導入により将来のEDSSは低めに、視床容積は大きめに保てる可能性があると考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）において脳容積は身体障害度や認知機能と強く相関することが明らかとなり、MSの病状をあらわす重要な指標といえる。近年の研究では、脳容積の中でも脳皮質／視床容積が重要とされている。異なる治療戦略が、MS患者の予後に強く関係してくることがわかってきているが、脳皮質／視床容積へどのような影響を与えるかについての研究はまだ少ない。本研究の目的は、後方視的に観察し、MS患者の脳皮質／視床容積と治療戦略との関係を明らかにすることである。

B. 研究方法

研究分担者・共同研究者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者と正常対照患者を対象とし、2016年4月～2020年3月の間に撮影された脳MRI画像と臨床情報を抽出した。脳MRI解析にはFMRIB software libraryのSIENAXとFIRSTを使用して、標準化全脳容積、脳皮質容積、視床容積を算出した。治療内容は、High-Intensity Treatment (HIT: ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル)、Low-Intensity Treatment (LIT: インターフェロンベータ、グラチラマー酢酸塩)、Escalation

Treatment (ET: LITからHITへ移行)、no treatment (NT: 疾患修飾薬なし)に分類し、群間比較を分散分析またはKruskal-Wallis testを用いて行った。さらに、HITとET群についてはHIT開始時期（中央値 5.8年）によりearly HIT群とdelayed HIT群に分類し、発症年齢、性別とearly HITの交互作用項、発症後2年間の再発回数、治療開始時のmultiple sclerosis severity score (MSSS)、治療開始からMRI撮影までの期間を共変数、MRIスキャナーの違いを変量効果に組み入れた一般化線形混合モデルを構築した。本モデルを用いて、early HITとExpanded Disability Status Scale (EDSS)及び脳容積の関連を探索した。統計解析にはR version 3.5.3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

99名の対象clinically isolated syndrome/MS患者のうち、80名のrelapse-onset MSと年齢、

性別のマッチした37例の正常対照者が解析対象となった。標準化全脳容積、脳皮質容積、及び視床容積は正常対照患者に比し、MS患者で有意に低値であった。HIT、ET、LIT、NTの各群間においては、EDSS、標準化全脳容積、脳皮質容積、視床容積に有意差はみられなかったが、罹病期間が大きく異なっており単純な比較は困難と考えられた。HITの開始時期と脳萎縮の関連をみるためHIT+ET群に着目すると、early HITはEDSS ≥ 3.0 と有意な負の相関がみられた ($\beta = -1.9, p = 0.022$)。脳容積に関しては、標準化全脳容積、脳皮質容積とは関連がみられなかったが、視床容積とは正の相関がみられた ($\beta = 0.90, p = 0.0017$)。さらに共変数で調整後も、early HITはEDSS < 3.0 ($p = 0.032$)及び視床容積 ($p = 0.049$)と有意に関連していた。

D. 考察

治療戦略とMSの脳萎縮、特に視床等部位別の萎縮との関連についての研究はまだ少ない。Sotirchosらは2.5年間の観察研究で、HITの方がLITより視床萎縮を抑制できたと報告している (Sirturchos et al, 2020)。一方、Masudaらによると、HIT及びLIT施行中の症例の脳萎縮率を縦断的に比較し、再発がない例では両方で脳萎縮率はかわらなかった (Masuda et al, 2020)。比較的軽症とされる日本人MSにおいては、必ずしも強力な治療は必要がないという意見もあるが、本研究は、日本人においても早期に強力な治療介入を行うことによって、身体障害や視床萎縮を抑制できる可能性があることを比較的多数例で示した。しかしながら、MRIデータが横断的であること、MRIスキャナーを3種類使用していることなどが本研究のlimitationsとなる。

E. 結論

日本人 relapse-onset MS 患者において、早期 HIT 開始は EDSS < 3.0 及び視床容積と有意に関連していた。HIT 適応のある患者においては、早期導入により将来の EDSS は低めに、視床容積は大きめに保てる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における治療戦略は視床萎縮と有意に関

連する. 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020年10月2日, 金沢 (オンライン)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

41. 特許取得

なし

42. 実用新案登録

なし

43. 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

ランバート・イートン筋無力症候群 -全国疫学調査における 2 次調査結果の解析-

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	自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	京都府立医科大学地域保健医療疫学准教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経クリニック院長
	足立 由美	金沢大学保健管理センター教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学看護学部教授
	古川 裕	金沢大学脳神経内科学助教
	東 昭孝	金沢大学総合メディア基盤センター助教
	松井 真	金沢医科大学医学部脳神経内科学教授

研究要旨

わが国におけるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の2次調査結果から、患者臨床像を検討した。診断基準は本班会議で策定し、日本神経学会が認定した基準を用いた。初発症状として四肢筋力低下、自律神経症状、腱反射低下の3つについて調査したが、男女ともに四肢筋力低下が最も多い症状であり、約90%が自覚していた。検査所見として、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体の陽性率は約80%であったが、誘発筋電図の所見はさらに高く、90%以上がLEMSの基準を満たしていた。肺小細胞がんは特に男性に多く、約半数に合併していた。今後、継続的に全国疫学調査を実施することで、さらにLEMSの実態を明らかにできることが期待された。

A. 研究目的

わが国におけるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の2次調査結果から、患者臨床像を推定する。解析結果から、我国の患者実態を明らかにするとともに、診断や治療方法の改善に寄与する。

B. 研究方法

2018年の重症筋無力症（MG）全国疫学調査と並行して、LEMSに対する全国疫学調査を実施し、1次調査により2017年中の推定受療患者数は348（95% CI: 247-449）、人口10万人あたり0.27（95% CI: 0.19 - 0.35）と推計された。今回は、2次調査からLEMS患者の臨床像について解析を行った。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査の実施に際して、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

（1）遵守する倫理指針や法令

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）を遵守した。

（2）個人情報保護の方法

対象者番号とカルテ番号の対応表は、協力機関が保管して、研究機関（金沢大学保健管理センター）は個人を特定することができないようにした。回答された調査票ならびに、それを入力した電子ファイルは、それぞれ施錠された研究室のロッカー、パスワードで保護されたパソコンに保管し、漏洩・盗難・紛失等が起こらないように厳重に管理した。学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し、匿名性を守った。

（3）インフォームド・コンセントを受けるための手続きについて

情報公開によるオプトアウトを行った。情報公開文書を、研究協力施設に、患者の目に触れるよう掲示を依頼した。

C. 研究結果

1次調査でLEMS患者を2017年中に診療したと回答があった医療機関に2次調査票を送り、30名（女性：14、男性：16）の個人調査票を得た。発症年齢は女性：60.9±13.0（mean±SD）、男性：63.3±9.4（mean±SD）であった（ $p=0.5766$ ）。初発症状として、四肢筋力低下は女性：92.9%、男

性：87.5%、自律神経症状は女性：14.3%、男性：6.3%、腱反射低下は、女性：14.3%、男性：25.0%であった。失調は女性14.3%、男性：18.8%に見られた。P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体は、女性：83.3%、男性：84.6%に陽性、1発目の複合誘発筋電位（CMAP）は女性：92.9%、男性80%において低下、低頻度刺激によるwaningは女性：92.9%、男性：80%において低下、高頻度刺激によるwaxingは女性：100%、男性：93.3%に陽性であった。肺小細胞がんは女性：14.3%、男性：50%にみられた（ $p = 0.0577$ ）。そのほかのがんは、女性：7.1%、男性18.8%にみられた（ $p = 0.6015$ ）。最終診察時のmodified Rankin Scaleは女性： 3 ± 1.2 (mean \pm SD)、男性： 2.6 ± 1.5 (mean \pm SD)であった（ $p = 0.4186$ ）。

D. 考察

LEMS患者の初発症状として、四肢筋力低下、自律神経症状、腱反射低下の3つについて調査したが、男女ともに四肢筋力低下が最も多い症状であり、約90%が自覚していた。検査所見として、P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体の陽性率は約80%であったが、誘発筋電図、特に高頻度刺激によるwaxing陽性の所見はさらに高く、女性の100%、男性の93.3%がLEMSの基準を満たしていた。肺小細胞がん合併は男性に多く、半数にみられた。

E. 結論

LEMSの診断基準が厚生労働省神経免疫班で策定され、日本神経学会からも認定されたことより、共通の基準で全国疫学調査を実施することができた。今回の全国疫学調査は、この診断基準を用いた最初の調査である。今後、患者の動向を継続的に調べていくことが重要になる。

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）

44. 特許取得：なし
 45. 実用新案登録：なし
- 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

重症筋無力症 全国疫学調査 2018 の自己抗体別解析

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	自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	京都府立医科大学地域保健医療疫学准教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経クリニック院長
	松井 真	金沢医科大学医学部脳神経内科学教授
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科教授
	本村 政勝	長崎総合科学大学医療工学コース教授
	横田 隆徳	東京医科歯科大学医学部脳神経内科教授
	今井 富裕	札幌医科大学保健医療学部作業療法学科教授
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科准教授
	中根 俊成	熊本大学医学部脳神経内科特任教授
	鶴沢 顕之	千葉大学医学部脳神経内科学助教
	足立 由美	金沢大学保健管理センター教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学看護学部教授
	古川 裕	金沢大学脳神経内科学助教
	東 昭孝	金沢大学総合メディア基盤センター助教

研究要旨

2018年に実施した重症筋無力症（MG）の全国疫学調査の結果を自己抗体別に分け、臨床症状を解析した。抗アセチルコリン受容体抗体陽性MG（AChRAb陽性MG）、抗筋特異的キナーゼ抗体陽性MG（MuSK陽性MG）、両抗体陰性MG（DNMG）に分類して、検討した。その結果、MuSK陽性MGは特に女性において発症年齢が他群より若いこと、初発症状として嚥下障害の頻度が高く、眼瞼下垂の頻度が低いことがわかった。また、胸腺画像検査（CT, MRI）で胸腺腫が疑われた患者のほとんどがAChRAb陽性MGに属することがわかった。患者の診断や治療においては、自己抗体による差異を考慮することが望ましい。

A. 研究目的

わが国における重症筋無力症(MG)の患者動向を調べるため、2018年に実施した全国疫学調査の結果を、自己抗体別に解析する。解析結果から、我国の患者実態にあった診断アルゴリズム、治療アルゴリズムを構築し、難病対策に反映する。

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重症筋無力症の全国疫学調査2018の2次調査で得られた、2017年1月1日から12月31日までに各施設を受診し、かつ2015年1月1日から2017年12月31日までにMGと診断された患者1195名のデータを解析した。患者は抗アセチルコリン受容体抗体(AChRAb)陽性群、抗筋特異的キナーゼ抗体(MuSKAb)陽性群、両者陰性群(DNMG)の3

群に分け、それぞれの発症年齢、男女比、初発症状、検査結果、治療状況、予後について比較検討した。

（倫理面への配慮）

全国疫学調査の実施に際して、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

（1）遵守する倫理指針や法令

「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」（文部科学省・厚生労働省）を遵守した。

（2）個人情報の保護の方法

対象者番号とカルテ番号の対応表は、協力機関が保管して、研究機関（金沢大学保健管理センター）は個人を特定することができないようにした。回答された調査票ならびに、それを入力した電子ファイルは、それぞれ施錠された研究室のロッカー、パスワードで保護されたパソ

コンに保管し、漏洩・盗難・紛失等が起こらないように厳重に管理した。学会などで研究結果を公表する際には個人が特定できないように配慮し、匿名性を守った。

(3) インフォームド・コンセントを受けるための手続きについて

情報公開によるオプトアウトを行った。情報公開文書を、研究協力施設に、患者の目に触れるよう掲示を依頼した。

C. 研究結果

AChRAb陽性MGの発症年齢(中央値[四分位範囲])は女性:62(41-73)、男性:62(50-70)、MuSKAb陽性MGの発症年齢は女性:46(32-56)、男性:58(56-75)、DNMGの発症年齢は女性:44(33-60)、男性:50(39-61)であった。初発症状では眼瞼下垂がAChRAb陽性MGで女性:74.0%、男性:73.8%、MuSKAb陽性MGで女性41.7%、男性:50.0%、DNMGでは女性:72.7%、男性:62.1%であった。嚥下障害は、AChRAb陽性MGで女性:14.3%、男性:12.0%、MuSKAb陽性MGで女性37.5%、男性:30.0%、DNMGでは女性:9.1%、男性:7.6%であった。胸腺画像所見(CT or MRI)で腫瘍疑い例は、AChRAb陽性MGの女性:33.8%、男性:27.8%、MuSKAb陽性MGの男女ともに0%、DNMGでは女性:3.5%、男性:0%であった。

D. 考察

AChRAb陽性MGとMuSKAb陽性MG、またDNMGでは発症年齢が異なり、初発症状も異なることが分かった。MuSKAb陽性MGの発症年齢は特に女性において若かった。また、AChRAb陽性MGとDNMGが眼瞼下垂を初発症状とすることが多いのに比べ、MuSK陽性MGでは全体の半分を下回り、嚥下障害の頻度が高く30%を超えていた。胸腺画像検査において腫瘍疑い例のほとんどがAChR陽性群であることがわかった。

以上より、MGはその自己抗体により、特徴的な臨床像を持っており、診断と治療においても、それらを念頭にする必要があったと思われる。

E. 結論

MG患者は自己抗体別に、診断や治療方針選択や予後判定をするのが望ましいことが、明らかになった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

1) 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

2) 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(オンライン開催)2020.10.1-2、金沢市

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

46. 特許取得: なし

47. 実用新案登録: なし

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
桑原 聡	2 神経・筋疾患 多巣性運動ニューロパチー		今日の診断指針 第8版	医学書院	東京	2020	608-609
桑原 聡	第10章 神経疾患 2末梢神経の炎症・遺伝・代謝性疾患 1 グランバレー症候群		新臨床内科学	医学書院	東京	2020	1443-1444
桑原 聡	第10章 神経疾患 2末梢神経の炎症・遺伝・代謝性疾患 2慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー		新臨床内科学	医学書院	東京	2020	1444-1445
桑原 聡	15神経・筋疾患 フィッシャー症候群		今日の治療指針 私はこう治療している 2021	医学書院	東京	2021	1009
小池春樹	多発ニューロパチー.	福井次矢, 高木誠, 小室一成	今日の治療指針 2021年版	医学書院	東京	2021	990-991
小池春樹	自己免疫性自律神経障害.	園生雅弘, 北川一夫, 青木正志	脳神経疾患最新の治療 2021-2023	南江堂	東京	2021	254-255
清水優子	43. 自己免疫性神経疾患治療薬	伊藤真也, 村島温子	妊娠と授乳 改訂3版	南山堂	東京	2020	563-572
奥野龍禎、 杉山靖子、 中辻裕司	脱髄疾患における免疫細胞・グリア・ニューロン相互作用	黒岩義之	脳神経内科	科学評論社	東京	2020	425-432
中辻裕司、 甲田亨、 木下允、 奥野龍禎	免疫性神経疾患とセマフォリン	楠進	日本臨床	日本臨床社	東京	2020	1957-1962
長山成美 松井 真	多発性硬化症・視神経脊髄炎	門脇 孝 小室一成 宮地良樹	診療ガイドライン UP-To-DATE 2020→2021	メディカルレビュー社	大阪・東京	2020	554-558

三澤園子	2 神経・筋疾患 POEMS (Crow・深瀬) 症候群		今日の診断指 針 第8版	医学書院	東京	2020	617-619
三澤園子	15神経・筋疾患 神経筋疾患の免疫 グロブリン大量静 注 (IVI g) 療法		今日の治療指 針 私はこう 治療している 2021	医学書院	東京	2021	937

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
鵜沢 顕之, 桑原 聡	【難病研究の進歩】神経・ 筋 重症筋無力症	生体の科学	71(5)	398-399	2020
桑原 聡	第31回日本末梢神経学会学 術集会 煌めく末梢神経学 の未来をめざして	東海・関東医事 新報社	第671号	第5面	2020
荻野美恵子	免疫性神経疾患と医療経済	日本臨床	78 (11)	1974-8	2020
中島章博, 河内泉	肥厚性硬膜炎の診断と治 療. 脊髄外科	日本脊髄外科学 会機関誌	34(1)	25-31	2020
河内泉, 西澤正豊	傍腫瘍性神経症候群 (PNS). 免疫・炎症疾患のす べて	本医師会雑誌	149(2)	S330-S333	2020
河内泉	多発性硬化症のトピック 2020年～患者さん一人ひと りに寄り添う医療を目指し て～.	日本多発性硬化 症協会ニュー ス・レター	43	7-8	2020
河内泉, 小野純花	開発中の治療と今後の展望.	特集: 免疫性神 経疾患 update. III. 診断と治療 多発性硬化症. 日本臨床.	78(11)	1851-1861	2020
河内泉	多発性硬化症診療の最前線 ～患者さんと共に歩む～.	月刊 難病と在 宅ケア.	26(9)	56-60	2020
中島章博, 河内泉	Tumefactive demyelinating lesion (TDL). 脳神経画像 Critical Findings おさえてお きたい症状とCT/MRI画像所 見.	脳神経外科	49(2)	376-382	2021
小池春樹	アミロイドーシスの超微形 態.	自律神経	57(2)	106-109	2020

小池春樹	免疫性末梢神経障害の病態とマクロファージ.	日本臨床	78(11)	1817-1823	2020
小池春樹	非集積地の遺伝性ATTRアミロイドーシス.	BIO Clinica	35(6)	508-512	2020
小池春樹、勝野雅央	ギランバレー症候群	救急・集中治療	32(3)	666-671	2020
浅野礼、北崎佑樹、井川正道、呉林秀崇、小池春樹、濱野忠則	直腸肛門部悪性黒色腫の術後に両下肢の脱力をきたし免疫治療が奏効したpost-surgical inflammatory neuropathyの1例.	臨床神経学	60(11)	762-767	2020
池口亮太郎、高橋菜月、小原三千代、柴田亮行、清水優子、北川一夫	抗MOG抗体関連疾患における脳病理学的検討	東京女子医科大学総合研究所紀要	40	56-57	2021
池口亮太郎、清水優子、柴田亮行	多発性硬化症と視神経脊髄炎	臨床と病理	39	185-191	2020
清水優子、池口亮太郎、小原三千代、高橋菜月、小嶋暖加、宗勇人、高橋利幸、北川一夫	視神経脊髄炎スペクトラム障害合併妊娠における抗アポリン4抗体とTh1/2関連性ケモカインの検討	東京女子医科大学総合研究所紀要	40	58-59	2021
清水優子、藤原一男	VI. エイジング 8 多発性硬化症、視神経脊髄炎	Clinical Neuroscience	39(1)	99-102	2021
牧 千亜紀、清水優子、北川一夫、菅原京子	多発性硬化症患者のQOLに関する看護文献の検討	山形保健医療研究	23	13-25	2020
松井 真	診断と治療戦略	日本臨床	78	1845-1850	2020
三澤園子	【神経疾患の診断における落とし穴-誤診を避けるために】神経伝導検査	BRAIN and NERVE 神経研究の進歩	72(4)	417-423	2020
三澤園子	神経筋診断A to Z 神経伝導検査 軸索変性と脱髄	Clinical Neuroscience	38(4)	398-400	2020
三澤園子	神経筋診断A to Z 神経伝導検査 反復刺激の基礎waningの起きる訳	Clinical Neuroscience	38(5)	526-527	2020

三澤園子	神経筋診断A to Z 神経伝導検査 反復刺激の臨床的有用性	Clinical Neuroscience	38(6)	670-671	2020
三澤園子	神経筋診断A to Z 神経伝導検査 感覚神経伝導検査	Clinical Neuroscience	38(7)	798-799	2020
三澤園子	【免疫性神経疾患update】IV特論 8.免疫性疾患における創薬～ドラッグ・リポジショニングによるギラン・バレー症候群の新規治療開発～	日本臨床	78(11)	1969-1973	2020
三澤園子	【神経筋疾患の電気生理学的病態】CIDPの神経生理学的所見からみた病態・診断・治療	脳神経内科	93(5)	546-550	2020
本村政勝, 北之園寛子, 白石裕一, 吉村俊祐, 中田るか, 辻野 彰, 川上 純, 中尾洋子, 佐藤 聡, 辻畑光宏, 池 浩司, 田中 愛, 竹内一翔, 菊地 強.	放射性免疫沈降法によるP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体測定キットの基礎的・臨床的検討	医学と薬学	77(7)	1057-1063	2020
吉川弘明	重症筋無力症 [私の治療]	日本医事新法	5032	46-47	2020
吉川弘明	重症筋無力症と胸腺摘除術 (特集 免疫性神経疾患 update: 基礎・臨床研究の最新知見) -- (診断と治療)	日本臨床	78(11)	1920-1924	2020
吉川弘明	アセチルコリン受容体抗体 (AChR Ab)	内科	125	808-809	2020
Kuwabara S.	Recent topics in inflammatory neuropathies	Clinical and Experimental Neuroimmunology	11(2)	86-87	2020
Kuwabara S, Tsuneyama A, Misawa S.	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and diabetes	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(10)	1035-1036	2020
Kuwabara S, Suichi T, Misawa S.	'Early VEGF testing in inflammatory neuropathy avoids POEMS syndrome misdiagnosis and associated costs' by Marshall et al	J Neurol Neurosurg Psychiatry	92(2)	118-119.	2021

Kohle F, <u>Kuwabara S</u> , Lehmann H C	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and pregnancy: systematic review	J Neurol Neurosurg Psychiatry			Online ahead of print.
Shahrizaila N, Lehmann H C, <u>Kuwabara S</u>	Guillain-Barré syndrome	Lancet	S0140-6736(21)00517-1.		2021
Amino H, Shibuya K, Misawa S, Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Tsuneyama A, <u>Kuwabara S</u> .	Membrane property changes in most distal motor axons in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Muscle Nerve.	61(2)	238-242	2020
Kojima Y, Uzawa A, Shibuya K, Yasuda M, Ozawa Y, Oda F, Shiraishi H, Motomura M, <u>Kuwabara S</u> .	Long-term prognosis of Japanese Lambert-Eaton myasthenic syndrome	Clinical and Experimental Neuroimmunology	11(2)	131-134.	2020
Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y, Mizuno T, <u>Kuwabara S</u> . Onishi, Hiroyuki Akamine, Naoki Kawaguchi, Keiichi Himuro, Yu-ichi Noto, Toshiki Mizuno, Satoshi <u>Kuwabara</u>	Rate of change in acetylcholine receptor antibody levels predicts myasthenia gravis outcome	J Neurol Neurosurg Psychiatry			Online ahead of print.
Liu J, Mori M, Sugimoto K, Uzawa A, Masuda H, Uchida T, Ohtani R, <u>Kuwabara S</u> .	Peripheral blood helper T cell profiles and their clinical relevance in MOG-IgG-associated and AQP4-IgG-associated disorders and MS	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(2)	132-139-	2020
Liu J, Mori M, Zimmermann H, Brandt A, Havla J, Tanaka S, Sugimoto K, Oji S, Uzawa A, Assemer 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 <u>Kuwabara S</u>	Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany	J Neurol Neurosurg Psychiatry			Online ahead of print.

Lewis R A, Cornblath D R, Hartung H P, Sobue G, Lawo J P, Mielke O, Durn B L, Brill V, Merkies I S J, Bassett P, Cleasby A, van Schaik I N, PATH study group: A Sabet, K George, L Roberts, R Carne, S Blum, R ~S Kuwabara, M Mori, M Iijima, Kohyama, et al.	Placebo effect in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy: The PATH study and a systematic review	J Peripher Nerv Syst	25(3)	230-237.	2020
Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Ohtani R, Aoki R, <u>Kuwabara S.</u>	Comparison of brain atrophy in multiple sclerosis patients treated with first generation disease modifying therapy without clinical relapse	Eur J Neurol.	27(10)	2056-2061.	2020
Masuda H, Mori M, Uzawa A, Uchida T, Ohtani R, <u>Kuwabara S</u>	Difference in fatigue and pain between neuromyelitis optica spectrum disorder and multiple sclerosis	PLoS One	15(4)	e0224419.	2020
Nishimura K, Iwai Y, Yabuki M, Fuse H, Nakamichi K, Takahashi K, Suzuki T, Saijo M, Fukushima T, <u>Kuwabara S.</u>	Lenalidomide-associated progressive multifocal leukoencephalopathy	Clinical and Experimental Neuroimmunology			Online ahead of print
Ozawa Y, Uzawa A, Yasuda M, Kojima Y, Oda F, Himuro K, Kawaguchi N, <u>Kuwabara S.</u>	Changes in serum complements and their regulators in generalised myasthenia gravis	Eur J Neurol	28(1)	314-322.	2021
Shibamiya A, Ohwada C, Ishii A, Mishina T, Nagai Y, Hino Y, Kayamori K, Oshima-Hasegawa N, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Mitsukawa S, Mimura N, Iseki T, <u>Misawa S.</u> <u>Kuwabara S.</u> Nakaseko C, Sakaida E.	Successful second autologous stem-cell transplantation for patients with relapsed and refractory POEMS syndrome	Bone Marrow Transplant.	56(2)	517-520.	2021

Shibuya K, Tsuneyama A, <u>Misawa S</u> , Sekiguchi Y, Beppu M, Suichi T, Suzuki YI, Nakamura K, Kano H, <u>Kuwabara S</u> .	Different distribution of demyelination in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes.	J Neuroimmunol.	341	577170.	2020
Shibuya K, Tsuneyama A, <u>Misawa S</u> , Suichi T, Suzuki Y I, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Prado M, <u>Kuwabara S</u> .	Cranial nerve involvement in typical and atypical chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies	Eur J Neurol.	27(12)	2658-2661.	2020
Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, Koike H, Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira J I, Mori M, <u>Kuwabara S</u> , Katsuno M.	Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial	JMIR Res Protoc.	9(4)	e17117.	2020
Sugiyama A, Suzuki M, Suichi T, Uchida T, Iizuka T, Tanaka K, Yoneda M <u>Kuwabara S</u>	Gerstmann's Syndrome in a Patient Double-positive for Antibodies against the N-methyl-D-aspartate Receptor and NH(2)-terminal of α -enolase	Intern Med			Online ahead of print.
Sugiyama A, Onishi Y, Ito K, Shibuya K, Nakamura K, Oda F, Nishino I, Suzuki S, <u>Kuwabara S</u>	Marked Respiratory Failure in an Ambulant Patient with Immune-mediated Necrotizing Myopathy and Anti-Kv1.4 and Anti-titin Antibodies	Intern Med			Online ahead of print.
Suichi T, <u>Misawa S</u> , Nagashima K, Sato Y, Iwai Y, Katayama K, Sekiguchi Y, Shibuya K, Amino H, Suzuki Y I, Tsuneyama A, Nakamura K, <u>Kuwabara S</u> .	Lenalidomide Treatment for Thalidomide-refractory POEMS Syndrome: A Prospective Single-arm Clinical Trial.	Intern Med.	59(9):	1149-1153	2020

Suichi T, <u>Misawa S</u> , Sekiguchi Y, Shibuya K, Tsuneyama A, Suzuki Y I, Nakamura K, Kano H, <u>Kuwabara S</u> .	Treatment response and prognosis of POEMS syndrome coexisting with Castleman disease	J Neurol Sci.	413	116771	2020
Uncini A, Notturmo F, Kuwabara S.	Hyper-reflexia in Guillain-Barré syndrome: systematic review.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(3)	278-284	2020
Uncini A, Aretusi G, Manganelli F, Sekiguchi Y, Magy L, Tozza S, Tsuneyama A, Lefour S, <u>Kuwabara S</u> , Santoro L Ippoliti L	Electrodiagnostic accuracy in polyneuropathies: supervised learning algorithms as a tool for practitioners	Neurol Sci	41(12)	3719-3727.	2020
Uzawa A, Mori M, <u>Kuwabara S</u>	Different patterns of brainstem and cerebellar MRI abnormalities in demyelinating disorders with MOG and aquaporin-4 antibodies	J Neurol Neurosurg Psychiatry			Online ahead of print.
Uzawa A, <u>Kuwabara S</u> , Suzuki S, Imai T, Murai H, Ozawa Y, Yasuda M, Nagane Y Utsugisawa K	Roles of cytokines and T cells in the pathogenesis of myasthenia gravis	Clin Exp Immunol	203(3)	366-374	2021
Uzawa A, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, <u>Kuwabara S</u> .	Serum level of soluble urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) as a disease severity marker of myasthenia gravis: a pilot study	Clin Exp Immunol.	202(3)	321-324.	2020
Uzawa A, Mori M, Masuda H, Ohtani R, Uchida T, Aoki R, <u>Kuwabara S</u> .	Peroxiredoxins are involved in the pathogenesis of multiple sclerosis and neuromyelitis optica	Clin Exp Immunol.	202(2)	239-248.	2020
Uzawa A, Kanai T, Oda F, Ozawa Y, Yasuda M, Kawaguchi N, Himuro K, Yoshino I, <u>Kuwabara S</u> .	Frequency and features of myasthenia gravis developing after thymectomy.	Eur J Neurol	27(1)	175-180.	2020

Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, <u>Kuwabara S.</u>	Severe worsening of myasthenic symptoms after the eculizumab discontinuation	J Neuroimmunol	349	577424.	2020
Yamagishi Y, Kuwahara M, Suzuki H, Sonoo M, <u>Kuwabara S.</u> , Yokota T, Nomura K, Chiba A, Kaji R, Kanda T, Kaida K I, Mutoh T, Yamasaki R, Takashima H, Matsui M, Nishiyama K, Sobue G, Kusunoki S.	Serum IgG anti-GD1a antibody and mEGOS predict outcome in Guillain-Barré syndrome	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(12)	1339-1342	2020
Yasuda M, Sugiyama A, Suichi T, Misawa S, <u>Kuwabara S.</u>	Marked neurological and immunological improvement in refractory eosinophilic granulomatous polyangiitis after treatment with mepolizumab, an anti - interleukin - 5 antibody: A case report	Clinical and Experimental Neuroimmunology	11(3)	181-184	2020
Yoshii S, Shibuya K, Yokota H, Ikehara H, Shiohama T, Sawada D, <u>Kuwabara S.</u> , Fujii K	Magnetic resonance neurography in diagnosing childhood chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy	Brain Dev	43(2)	352-356.	2021
Naito N, Kawano H, Yamashita Y, Kondo M, Haji S, Miyamoto R, Toyoda Y, Kanematsu Y, <u>Izumi Y.</u> , Bando Y, Nishioka Y.	Neuropsychiatric systemic lupus erythematosus with cerebellar vasculitis and obstructive hydrocephalus requiring decompressive craniectomy	Mod Rheumatol Case Rep	5(1)	52-57	2021
Yoshida T, Nodera H, Kumon Y, Osanai S, <u>Izumi Y.</u> , Mizukami H.	Detection of nerve enlargement with ultrasound and correlation with skin biopsy findings in painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome	Mod Rheumatol.	30	1-18	2020

Nishida Y, Takahashi YK, Kanai T, Nose Y, Ishibashi S, Sanjo N, Uzawa A, Oda F, Ozawa Y, Kuwabara S, Noguchi E, Suzuki S, Nakahara J, Suzuki N, Ogawa T, Yokoyama K, Hattori N, Konno S, Fujioka T, Kawaguchi N, Hatanaka Y, Sonoo M, Kaneko J, <u>Ogino M</u> , <u>Nishiyama K</u> , Nomura K, Yokota T.	Safety of tapering tacrolimus dose in patients with well-controlled anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis	Eur J Neurol	27(1)	100-104	2020
Suzuki M, Arai M, Hayashi A, <u>Ogino M</u> .	Prescription pattern of anti-Parkinson's disease drugs in Japan based on a nationwide medical claims database.	eNeurologicalSci	20	100257	2020
Suzuki M, Arai M, Hayashi A, <u>Ogino M</u> .	Adherence to treatment guideline recommendations for Parkinson's disease in Japan: A longitudinal analysis of a nationwide medical claims database between 2008 and 2016.	PLoS One.	15(4)	e0230213	2020
Shunsei Hirohata, Hirotohi Kikuchi, Tetsuji Sawada, Masato Okada, Mitsuhiro Takeno, Masataka Kuwana, <u>Izumi Kawachi</u> , Hideki Mochizuki, Susumu Kusunoki, Yoshiaki Ishigatsubo.	Recommendations for the Management of Neuro-Behçet's Disease by the Japanese National Research Committee for Behçet's Disease.	Intern Med.	59(19)	2359-2367	2020
Watanabe M, Nakamura Y, Isobe N, Tanaka M, Sakoda A, Hayashi F, Kawano Y, Yamasaki R, Matsushita T, Kira J.	Two susceptible HLA-DRB1 alleles for multiple sclerosis differentially regulate anti-JC virus antibody serostatus along with fingolimod.	J Neuroinflamm	17(1)	206-10	2020

Watanabe M, Nakamura Y, Sato S, Niino M, Fukaura H, Tanaka M, Ochi H, Kanda T, Takeshita Y, Yokota T, Nishida Y, Matsui M, Nagayama S, Kusunoki S, Miyamoto K, Mizuno M, <u>Kawachi I</u> , Saji E, Ohashi T, Shimohama S, Hisahara S, Nishiyama K, Iizuka T, <u>Nakatsuji Y</u> , Okuno T, Ochi K, Suzumura A, Yamamoto K, Kawano Y, Tsuji S, Hirata M, Sakate R, Kimura T, Shimizu Y, Nagaishi A, Okada K, Hayashi F, Sakoda A, Masaki K, Shinoda K, Isobe N, Matsushita T, <u>Kira J</u>	HLA genotype-clinical phenotype correlations in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders based on Japan MS/NMOSD Biobank data.	Sci Rep	11	607	2021
Hayashi F, Isobe N, Glanville J, Matsushita T, Maimaitijiang G, Fukumoto S, Watanabe M, Masaki K, <u>Kira J</u>	A new clustering method identifies multiple sclerosis-specific T-cell receptors.	Ann Clin Transl Neurol	8	163-76	2021
Matsushita T, Masaki K, Isobe N, Sato S, Yamamoto K, Nakamura Y, Watanabe M, Suenaga T, <u>Kira J</u> , Japan Multiple Sclerosis Genetic Consortium	Genetic factors for susceptibility to and manifestations of neuromyelitis optica.	Ann Clin Transl Neurol.	7	2082-93	2020
Zhao X, Yamasaki R, Yamaguchi H, Nagata S, Une H, Cui Y, Masaki K, Nakamuta Y, Iinuma K, Watanabe M, Matsushita T, Isobe N, Kira J	Oligodendroglial connexin 47 regulates neuroinflammation upon autoimmune demyelination in a novel mouse model of multiple sclerosis.	Proc Natl Acad Sci USA	117(4)	2160–9,	2020

Nakamura Y, Lin Z, Fukumoto S, Shinoda K, Sakoda A, Matsushita T, Hayashida S, Isobe N, Watanabe M, Hiwatashi A, Yamasaki R, Kira J	Spinal cord involvement by atrophy and associations with disability are different between MS and NMOSD.	Eur J Neurol	27(1)	92-99	2020
<u>Kusunoki S</u>	CSF sphingomyelin: possible biomarker of demyelination.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	92(3)	232	2021
<u>Kusunoki S</u> , Willison HJ, Jacobs BC	Antiglycolipid antibodies in Guillain-Barré and Fisher syndromes: discovery, current status and future perspective	J Neurol Neurosurg Psychiatry	92(3)	311-318	2021
Yoshikawa K, Kuwahara M, Morikawa M, <u>Kusunoki S</u> .	Bickerstaff brainstem encephalitis with or without anti-GQ1b antibody.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	7(6)	e889	2020
Yamagishi Y, Kuwahara M, Suzuki H, Sonoo M, Kuwabara S, Yokota T, Nomura K, Chiba A, Kaji R, Kanda T, Kaida KI, Mutoh T, Yamasaki R, Takashima H, Matsui M, Nishiyama K, <u>Sobue G</u> , <u>Kusunoki</u>	Serum IgG anti-GD1a antibody and mEGOS predict outcome in Guillain-Barré syndrome	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	91(12)	1339-1342	2020
<u>Koike H</u> , Katsuno M	The role of macrophages in Guillain-Barré syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	Neurol Clin Neurosci			in press
<u>Koike H</u> , 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	421	117305	2021
<u>Koike H</u> , Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G	Ultrastructural mechanisms of macrophage-induced demyelination in Guillain-Barré syndrome.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(6)	650-659	2020

<u>Koike H</u> , Katsuno M	Pathophysiology of Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Insights into Classification and Therapeutic Strategy.	Neurol Ther	9(2)	213-227	2020
<u>Koike H</u> , Katsuno M	Transthyretin Amyloidosis: Update on the Clinical Spectrum, Pathogenesis, and Disease-Modifying Therapies.	Neurol Ther	9(2)	317-333	2020
<u>Koike H</u> , Ikeda S, Fukami Y, Nishi R, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Kuwahara M, Kusunoki S, Katsuno M, Sobue G	Complement deposition and macrophage-induced demyelination in CIDP with anti-LM1 antibodies.	J Neurol Sci	408	116509	2020
<u>Koike H</u> , Katsuno M	Expanding the spectrum of transthyretin amyloidosis.	Muscle Nerve	61(1)	3-4	2020
Nishi R, <u>Koike H</u> , 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	96(5)	226-229	2021
Nishi R, <u>Koike H</u> , Ohyama K, Fukami Y, Ikeda S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Sobue G	Differential clinicopathologic features of EGPA-associated neuropathy with and without ANCA.	Neurology	94(16)	e1726-e1737	2020
Kawagashira Y, <u>Koike H</u> , Takahashi M, Ohyama K, Iijima M, Katsuno M, Niwa JI, Doyu M, Sobue G	Aberrant Expression of Nodal and Paranodal Molecules in Neuropathy Associated With IgM Monoclonal Gammopathy With Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Antibodies.	J Neuropathol Exp Neurol	79(12)	1303-1312	2020
Fukami Y, <u>Koike H</u> , Iijima M, Hagita J, Niwa H, Nishi R, Kawagashira Y, Katsuno M	Demyelinating Neuropathy Due to Intravascular Large B-cell Lymphoma.	Intern Med	59(3)	435-438	2020
Ueda M, Sekijima Y, <u>Koike H</u> , Yamashita T, Yoshinaga T, Ishii T, Ando Y	Monitoring of asymptomatic family members at risk of hereditary transthyretin amyloidosis for early intervention with disease-modifying therapies.	J Neurol Sci	414	116813	2020

Yamashita T, Ueda M, <u>Koike H</u> , Sekijima Y, Yoshinaga T, Kodaira M, Katsuno M, Sobue G, Zhang X, White MT, Wang JJ, Ando Y	Patisiran, an RNAi therapeutic for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis: Sub-analysis in Japanese patients from the APOLLO study.	Neurol Clin Neurosci	8(5)	251-260	2020
Ando T, Nakamura R, Kuru S, Yokoi D, Atsuta N, <u>Koike H</u> , 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	100	120.e1-120.e6	2021
Kusama K, Nakae Y, Tada M, Higashiyama Y, Miyaji Y, Yamaura G, Kunii M, Tanaka K, Ohyama K, <u>Koike H</u> , Joki H, Doi H, Koyano S, Tanaka F	Hepatitis B Virus-related Vasculitic Neuropathy in an Inactive Virus Carrier Treated with Intravenous Immunoglobulin.	Intern Med	59(23)	3075-3078	2020
Shimizu S, Iijima M, Fukami Y, Tamura N, Nakatochi M, Ando M, Nishi R, <u>Koike H</u> , Kaida K, Koga M, Kanda T, Ogata H, Kira JI, Mori M, Kuwabara S, Katsuno M	Efficacy and Safety of Rituximab in Refractory CIDP With or Without IgG4 Autoantibodies (RECIPE): Protocol for a Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Clinical Trial.	JMIR Res Protoc	9(4)	e17117	2020
Nagashima K, Noma H, <u>Sato Y</u> , Goshio M.	Sample size calculations for single-arm survival studies using transformations of the Kaplan-Meier estimator.	Pharm Stat			2021 in press

Meguro S, Inaishi J, <u>Sato Y</u> , Komuro I, Itoh H.	1-year estimated glomerular filtration rate decline as risk factor of cardiovascular and renal endpoint in high-risk Japanese patients	J Diabetes Investig.			2021 in press
<u>Sato Y</u> , Yamamoto M, Serizawa T, Yamada KI, Higuchi Y, Kasuya H	A graded prognostic model for patients surviving 3 years or more (GPM \geq 3Ys) after stereotactic radiosurgery for brain metastasis.	Radiother Oncol.	156	29-35	2020
Terui K, Tazuke Y, Nagata K, Ito M, Okuyama H, Hayakawa M, Taguchi T, <u>Sato Y</u> , Usui N.	Weight gain velocity and adequate amount of nutrition for infants with congenital diaphragmatic hernia.	Pediatr Surg Int.		1-8	2020
Yamamoto M, Serizawa T, <u>Sato Y</u> , Higuchi Y, Kasuya H.	Stereotactic Radiosurgery Results for Patients with 5-10 versus 11-20 Brain Metastases: A Retrospective Cohort Study Combining 2 Databases Totaling 2319 Patients.	World Neurosurg.	S1878-8750(20)	32326-3.	2020
Azegami T, Nishimura T, Murai-Takeda A, Yamada-Goto N, <u>Sato Y</u> , Mori M	The distributions of hematologic and biochemical values in healthy high-school adolescents in Japan.	PLoS One.	15(11):	e0242272	2020
Al Hawi Y, Nagao M, Furuya K, <u>Sato Y</u> , Ito S, Hori H, Hirayama M, Fujisawa T	IPAD3g investigators. Agreement Between Predictive, Allergen-Specific IgE Values Assessed by ImmunoCAP and IMMULITE 2000 3gAllergy™ Assay Systems for Milk and Wheat Allergies.	Allergy Asthma Immunol Res.	13(1)	141-153	2021
Ishii M, Hirai I, Tanese K, Fusumae T, Nakamura Y, Fukuda K, Uchi H, Kabashima K, Otsuka A, Yokota K, Yamazaki N, Namikawa K, Fujimura T, Takenouchi T, Yamamoto Y, Nishiguchi M, <u>Sato Y</u> , Amagai M, Funakoshi T.	Anti-PD-1 antibody therapy for epithelial skin malignancies: An investigator-initiated, open-label, single-arm, multicenter, phase II clinical trial (NMSC-PD1 Study).	Medicine (Baltimore).	99(44)	e22913.	2020

Yamamoto M, Serizawa T, <u>Sato Y</u> , Higuchi Y, Kasuya H, Barford BE.	Stereotactic radiosurgery for brain metastases: A retrospective cohort study comparing treatment results between two lung cancer patient age groups, 75 years or older vs 65-74 years.	Lung Cancer	149	103-112	2020
Kamiya S, Takeuchi H, Fukuda K, Kawakubo H, Takahashi N, Mitsumori N, Terashima M, Tsujimoto H, Kinami S, Natsugoe S, Ohi M, Kadoya S, Fushida S, Hayashi H, Nabeshima K, Sakamoto J, Matsuda S,	A multicenter non-randomized phase III study of sentinel node navigation surgery for early gastric cancer	Jpn J Clin Oncol.	51(2)	305-309.	2021
Tahara M, Tomoko, Okada K, Kiriyaama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, <u>Shimizu Y</u> , et al.	Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet Neurol	19(4)	298-306	2020
Kondo A, Ikeguchi R, Shirai Y, Kobayashi M, Toi S, <u>Shimizu Y</u> , Kitagawa K.	Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis.	J Stroke Cerebrovasc Dis	29(2),	104514	2020
Oyama M, Okada K, Masuda M, <u>Shimizu Y</u> , et al.	Suitable indications of eculizumab for patients with refractory generalized myasthenia gravis.	Ther Adv Neurol Disord	13	1756286420904207	2020
<u>Sonoo M</u> , Ogawa G, Hokkoku L, et al.	Updated Size Index (SI) valid for both neurogenic and myogenic changes.	Muscle Nerve	62	735-41	2020
<u>Sonoo M</u> , Uesugi H, Ogawa G, et al.	Appropriate window width for the “clustering index method” in the tibialis anterior muscle.	Muscle Nerve	63	89-95	2021
Sonoo M.	Far-field potentials in the compound muscle action potential.	Muscle Nerve	61(3)	271-9	2020

<u>Tahara M</u> , Oeda T, Okada K, Kiriyaama T, Ochi K, Maruyama H, Fukaura H, Nomura K, Shimizu Y, Mori M, Nakashima I, Misu T, Umemura A, Yamamoto K, Sawada H.	Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial.	Lancet Neurol	19(4)	298-306	2020
<u>Tahara M</u> , Oeda T, Sawada H.	Factors affecting relapse rate in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder - Authors' reply	Lancet Neurol.	19(7)	564	2020
<u>Tahara M</u> , Oeda T, Sawada H.	Seeking transpaRINcy for rituximab dosing in NMOSD - Authors' reply.	Lancet Neurol	19(9)	716-717.	2020
Okada K, Kakeda S, <u>Tahara M</u>	Olfactory identification associates with cognitive function and the third ventricle width in patients	Mult Scler Relat Disord.	38	101507	2020
Fujimori J, Ogawa R, Murata T, Jin K, Yazawa Y, <u>Nakashima I</u> .	Unilateral chronic pulsatile headache as the single manifestation of anti-MOG antibody-associated unilateral cerebral cortical encephalitis.	J Neuroimmunol	346	577322	2020
Fujimori J, <u>Fujihara K</u> , Wattjes M, <u>Nakashima I</u> .	Patterns of cortical grey matter thickness reduction in multiple sclerosis.	Brain Behav	e02050	10.1002/brb3.2050	2021
Akaishi T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , <u>Nakashima I</u> .	Progression pattern of neurological disability with respect to clinical attacks in anti-MOG antibody-associated disorders.	J Neuroimmunol	351	577467	2021
Akaishi T, Himori N, Takeshita T, <u>Fujihara K</u> , Misu T, Takahashi T, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Nakazawa T, <u>Nakashima I</u> .	Optic neuritis after ocular trauma in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder.	Brain Behav	e02083	10.1002/brb3.2083	2021
Fujimori J, Kikuchi H, Kameyama M, Haryu S, Sato K, Sasaki T, Ozawa H, Murata T, <u>Nakashima I</u> .	A case of overshunting-associated myelopathy that developed 27 years after placement of a ventriculoperitoneal shunt.	Neurol Clin Neurosci		10.1111/ncn3.12491	2021
Takeuchi W, Fujimori J, <u>Nakashima I</u> .	Multiple sclerosis limited to spinal cord lesions.	Clin Exp Neuroimmunol		10.1111/cen3.12635	2021

Akaishi T, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Abe M, Ishii T, Aoki M, <u>Nakashima I</u> .	Early Treatment Initiation With Oral Prednisolone for Relapse Prevention Alleviates Depression and Fatigue in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis optica Spectrum Disorder.	Front Neurol	12	608149	2021
Koda T, Namba A, Kinoshita M, <u>Nakatsuji Y</u> , Sugimoto T, Sakakibara K, Tada S, Shimizu M, Yamashita K, Takata K, Ishikura T, Murata S, Beppu S, Kumanogoh A, Mochizuki H, Okuno T.	Sema4A is implicated in the acceleration of Th17 cell-mediated neuroinflammation in the effector phase.	Journal of Neuroinflammation	17(1)	82	2020
Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, <u>Nakatsuji Y</u> , Hatazawa J.	Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET.	Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism	41(2)	369-379	2020
Shimizu M, Okuno T, Kinoshita M, Sumi H, Fujimura H, Yamashita K, Sugimoto T, Sakakibara S, Sakakibara K, Koda T, Tada S, Ishikura T, Murata H, Beppu S, Shiraishi N, Sugiyama Y, <u>Nakatsuji Y</u> , Kumanogoh A, Mochizuki H.	Mitochondrial DNA enhance innate immune responses in neuromyelitis optica by monocyte recruitment and activation.	Sci Rep.	10(1)	13274	2020
Nukui T, Matsui A, Niimi H, Yamamoto M, Matsuda N, Piao JL, Noguchi K, Kitajima I, <u>Nakatsuji Y</u> .	Cerebrospinal fluid ATP as a potential biomarker in patients with mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke likeepisodes (MELAS).	Mitochondrion	50	145-148	2020
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		e02084	2021

Tanaka K, Koga M, Lee KJ, Kim BJ, Park EL, Lee J, Mizoguchi T, Yoshimura S, Cha JK, Lee BC, <u>Nakahara J</u> , Suzuki N, Bae HJ, Toyoda K	CRCS-K Investigators and the SAMURAI Study Investigators. Atrial Fibrillation-Associated Ischemic Stroke Patients With Prior Anticoagulation Have Higher Risk for Recurrent Stroke.	Stroke	51	1150-1157	2020
Fukuda-Doi M, Yamamoto H, Koga M, Palesch YY, Durkalski-Mauldin VL, Qureshi AI, Yoshimura S, Okazaki S, Miwa K, Okada Y, Ueda T, Okuda S, <u>Nakahara J</u> , Suzuki N, Toyoda K.	Sex Differences in Blood Pressure-Lowering Therapy and Outcomes Following Intracerebral Hemorrhage: Results From ATACH-2.	Stroke	51	2282-2286	2020
Nagai Y, Miyakawa N, Takuwa H, Hori Y, Oyama K, Ji B, Takahashi M, Huang XP, Slocum ST, DiBerto JF, Xiong Y, Urushihata T, Hirabayashi T, Fujimoto A, Mimura K, English JG, Liu J, Inoue KI, Kumata K, Seki C, Ono M, Shimojo M, Zhang MR, Tomita Y, <u>Nakahara J</u> , Suhara T, Takada M, Higuchi M, Jin J, Roth BL, Minamimoto T.	Deschloroclozapine, a Potent and Selective Chemogenetic Actuator Enables Rapid Neuronal and Behavioral Modulations in Mice and Monkeys.	Nat Neurosci	23(9)	1157-1167	2020
Okada K, Seki M, Yaguchi H, Sakuta K, Mukai T, Yamada S, Oki K, <u>Nakahara J</u> , Suzuki S.	Polyradiculoneuropathy Induced by Immune Checkpoint Inhibitors: A Case Series and Review of the Literature.	J Neurol	268(2)	680-688	2020

Takai Y, Misu T, Kaneko K, Chihara N, Narikawa K, Tsuchida S, Nishida H, Komori T, Seki M, Komatsu T, Nakamagoe K, Ikeda T, Yoshida M, Takahashi T, Ono H, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Suzuki H, Bradl M, Lassmann H, <u>Fujihara K</u> , Aoki M, Japan MOG-antibody Disease Consortium.	Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study.	Brain	143(5)	1431-1446	2020
Kleerekooper I, Herbert MK, Kuiperij HB, Sato DK, <u>Fujihara K</u> , Callegaro D, Marignier R, Saiz A, Senel M, Tumani H, de Jong BA, Trip SA, Nakashima I, Verbeek MM, Petzold A	CSF levels of glutamine synthetase and GFAP to explore astrocytic damage in seronegative NMOSD.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	91(6)	605-611	2020
Akaishi T, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Misu T, Mugikura S	Number of MRI T1-hypointensity corrected by T2/FLAIR lesion volume indicates clinical severity in patients with multiple sclerosis.	PLoS One	15(4)	e0231225	2020
Akaishi T, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Misu T, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I	Risk factors of attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders.	J Neuroimmunol	343	577236	2020

<p>Tsymala I, Nigritinou M, Zeka B, Schulz R, Niederschick F, Matković M, Bauer IJ, Szalay M, Schanda K, Lerch M, Misu T, <u>Fujihara K</u>, Bennett JL, Dahle C, Pache F, Rommer P, Leutmezer F, Illes Z, Leite MI, Palace J, Scholze P, Reindl M, Lassmann H, Bradl M</p>	<p>Induction of aquaporin 4-reactive antibodies in Lewis rats immunized with aquaporin 4 mimotopes.</p>	<p>Acta Neuropathol Commun</p>	<p>8(1)</p>	<p>49</p>	<p>2020</p>
<p>Whittam DH, Cobo-Calvo A, Chiriboga ASL, Pardo S, Gornall M, Cicconi S, Brandt A, Berek K, Berger T, Jelcic I, Gombolay G, Oliveira LM, Callegaro D, Kaneko K, Misu T, Capobianco M, Gibbons E, Karthikeyan V, Brochet B, Audoin R, Mathey G, Laplaud D, Thouvenot F, Cohen M, Tourbah A, Maillart E, Ciron J, Deschamps R, Biotti D, Rostasy K, Neuteboom R, Hemingway C, Forsyth R, Matiello M, Webb S, Hunt D, Murray K, Hacohen Y, Lim M, Leite MI, Palace J, Solomon T, Lutterotti A, <u>Fujihara K</u>, <u>Nakashima I</u>, et al</p>	<p>Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients.</p>	<p>Mult Scler Relat Disord</p>	<p>44</p>	<p>102251</p>	<p>2020</p>

Fujimori J, Uryu K, <u>Fujihara K</u> , Wattjes MP, Suzuki C, Nakashima I	Measurements of corpus callosum index and fractional anisotropy of the corpus callosum with their cutoffs are useful to comprehend global brain volume loss in multiple	Mult Scler Relat Disord	45	102388	2020
Akaishi T, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Misu T, Nishiyama S, Takai Y, Fujimori J, Abe M, Ishii T, Aoki M,	Impact of intrathecal IgG synthesis on neurological disability in patients with multiple sclerosis.	Mult Scler Relat Disord	45	102382	2020
Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, Kneen R, Chandratre S, Ciccarella O, Hacoheh Y, de Seze J, Deiva K, Hintzen RQ, Wildemann B, Jarius S, Kleiter I, Rostasy K, Huppke P, Hemmer B, Paul F, Aktas O, Pröbstel AK, Arrambide G, Tintore M, Amato MP, Nosadini M, Mancardi MM, Capobianco M, Illes Z, Siva A, Altintas A, Akman-Demir G, Pandit L, Apiwattankul M, Hor JY, Viswanathan S, Qiu W, Kim HJ, <u>Nakashima I</u> , <u>Fujihara K</u> , et al	Treatment of MOG Antibody Associated Disorders: Results of an International Survey.	J Neurol	267(12)	3565-3577	2020
Akaishi T, Takeshita T, Himori N, Takahashi T, Misu T, Ogawa R, Kaneko K, Fujimori J, Abe M, Ishii T, <u>Fujihara K</u> , Aoki M, Nakazawa T, Nakashima I	Rapid administration of high-dose intravenous methylprednisolone improves visual outcomes after optic neuritis in patients with AQP4-IgG-positive NMOSD.	Front Neurol	11	932	2020
Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Abe M, Ishii T, Fujimori J, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , Nakashima I	Progressive patterns of neurological disability in multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorders.	Sci Rep	10(1)	13890	2020

Akaishi T, Fujimori J, Takahashi T, Misu T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ogawa R, Abe M, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , Nakashima I	Seasonal variation of onset in patients with anti-aquaporin-4 antibodies and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody.	J Neuroimmunol	349	577431	2020
Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M.	Distinctive lesions of brain MRI between MOG-antibody-associated and AQP4-antibody-associated diseases.	J Neurol Neurosurg Psychiatry		jnnp-2020-324818	2020
Palace J, Wingerchuk DM, <u>Fujihara K</u> , Berthele A, Oreja-Guevara C, Kim HJ, Nakashima I, Levy M, Terzi M, Totolyan N, Viswanathan S, Wang KC, Pace A, Yountz M, Miller L, Armstrong R, Pittock S	Benefits of eculizumab in AQP4+ neuromyelitis optica spectrum disorder: subgroup analyses of the randomized controlled phase 3 PREVENT trial.	Mult Scler Relat Disord	47	102641	2020
Akaishi T, Takahashi T, <u>Fujihara K</u> , Misu T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Ogawa R, Abe M, Ishii T, Aoki M, Nakashima I	Impact of comorbid Sjögren syndrome in anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorders.	J Neurol			in press
Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, Weinshenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, <u>Fujihara K</u> , Paul F, Cutter GR, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Lublin FD, Williams IM, Drappa J, She D, Cimbora D, Rees W, Smith M, Ratchford JN, EKatz E, Cree BAC	Disability outcomes in the N-MOMentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	8(3)	e978	2021

Namatame C, Misu T, Takai Y, Nishiyama S, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	CH50 as a putative biomarker of eculizumab treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder.	Heliyon	7(1)	e05899	2021
Takai Y, Kuroda H, Misu T, Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, Nishiyama S, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy.	Mult Scler Relat Disord	49	102750	2021
Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, Weinschenker BG, Pittock SJ, Wingerchuk D, <u>Fujihara K</u> , Paul F, Cutter GR, Marignier R, Green AJ, Aktas O, Hartung HP, Williams IM, Drappa J, She D, Cimbora D, Rees W, Ratchford JN, Katz E	Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-Momentum study of inebilizumab in NMOSD.	Mult Scler		1352458521988926	2021
Asano T, Saito Y, Matsuoka N, Temmoku J, Fujita Y, Hattori K, Kobayashi S, Ojima A, Takahashi T, Matsumoto H, Yashiro-Furuya M, Sato S, Kobayashi H, Watanabe H, Yano K, Sasajima	"Acute retrobulbar optic neuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease complicated with microscopic polyangiitis: a case report.	Medicine			In press
Wingerchuk DM, <u>Fujihara K</u> , Palace J, Berthele A, Levy M, Kim HJ, Nakashima I, Oreja-Guevara C, Wang KC, Miller L, Shang S, Sabatella G, Yountz M, MD, Pittock, SJ, for the PREVENT Study Group	Long-term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD.	Ann Neurol			in press

Kim HJ, Nakashima I, Viswanathan S, Wang KC, Shang S, Miller L, Yountz M, Wingerchuk DM, Pittock SJ, Levy M, Berthele A, Totolyan N, Palace J, Barnett MH, <u>Fujihara K</u> ; PREVENT Study Group	Eculizumab in Asian patients with anti-aquaporin-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: A subgroup analysis from the randomized phase 3 PREVENT trial and its open-label extension.	Mult Scler Relat Disord	50	102849	2021
Takai Y, Misu T, Suzuki H, Takahashi T, Okada H, Tanaka S, Okita K, Sasou S, Watanabe M, Namatame C, Matsumoto Y, Ono H, Kaneko K, Nishiyama S, Kuroda H, Nakashima I, Lassmann H, <u>Fujihara K</u> , Itoyama Y, Aoki M	Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders.	Brain		awab102	2021
Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Kaneko K, Takai Y, Nishiyama S, Ogawa R, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , 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			in press
Misu T, Takai Y, Takahashi T, Nakashima I, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	Perivenous demyelination: association with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein.	Clin Exp Neuroimmunol	11	22–27	2020
Kaneko K, Takahashi T, Misu T, Nakashima I, <u>Fujihara K</u>	MOG-IgG-associated disease.	Clin Exp Neuroimmunol	11	28–33	2020
<u>Fujihara K</u> , Cook L	Neuromyelitis optica spectrum disorders and myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: current topics.	Curr Opin Neurol	33(3)	300-308	2020

Hor JY, Asgari N, <u>Nakashima I</u> , Broadley SA, Leite MI, Kissani N, Jacob A, Marignier R, Weinshenker BG, Paul F, Pittock SJ, Palace J, Wingerchuk DM, Behne JM, Yeaman MR, <u>Fujihara K</u> , with the Guthy-Jackson Charitable Foundation International Clinical Consortium for NMOSD	Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide.	Front Neurol	11	501	2020
<u>Fujihara K</u> , Bennett JL, de Seze J, Haramura M, Kleiter I, Weinshenker BG, Kang D; Mughal T, Yamamura T	Interleukin-6 in neuromyelitis optica spectrum disorder pathophysiology.	Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm	7(5)	e841	2020
Levy M, <u>Fujihara K</u> . Place J	New therapies for neuromyelitis optica spectrum disorders.	Lancet Neurol	20(1)	60-67	2021
<u>Murai H</u> , Suzuki S, Hasebe M, Fukamizu Y, Rodrigues E, Utsugisawa K.	Safety and effectiveness of eculizumab in Japanese patients with generalized myasthenia gravis: Interim analysis of post-marketing surveillance.	Ther Adv Neurol Disord	14	17562864211001995	2021
Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz N, Massey JM, Melms A, <u>Murai H</u> , Nicolle M, Palace J, Richman DP, Verschuuren J.	International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis	Neurology	96(3)	114-122	2021
Jacob S, <u>Murai H</u> , Utsugisawa K, Nowak RJ, Wiendl H, Fujita KP, O'Brien F, Howard JF	Response to eculizumab in patients with myasthenia gravis recently treated with chronic IVIg: a subgroup analysis of REGAIN and its open-label extension study.	Ther Adv Neurol Disord	13	1756286420911784	2020

Traboulsee, A., B.M. Greenberg, J.L. Bennett, L. Szczechowski, E. Fox, S. Shkrobot, <u>T. Yamamura</u> , Y. Terada, Y. Kawata, P. Wright, A. Gianella-Borradori, H. Garren, and B.G. Weinshenker	Satrlizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD): a randomized, double-blind, multicenter, placebo-controlled phase 3 trial.	Lancet Neurol	19	402-412	2020
Takewaki, D., W. Suda, W. Sato, L. Takayasu, N. Kumar, K. Kimura, N. Kaga, T. Mizuno, S. Miyake, M. Hattori, and <u>T. Yamamura</u>	Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis.	PNAS	117	22402-22412	2020
Fujii, H., W. Sato, Y. Kimura, H. Matsuda, M. Ota, N. Maikusa, F. Suzuki, K. Amano, I. Shin, <u>T. Yamamura</u> , H. Mori, and N. Sato	Altered structural brain networks related to adrenergic/muscarinic receptor autoantibodies in chronic fatigue syndrome.	J Neuroimaging	30	822-827	2020
Ben JE Raveney, Wakiro Sato, Daiki Takewaki, Chenyang Zhang, Tomomi Kanazawa, Youwei Lin, Tomoko Okamoto, Manabu Araki, Yukio Kimura, Noriko Sato, Terunori Sano, Yuko Saito, Shinji Oki, <u>Takashi Yamamura</u>	Involvement of cytotoxic Eomes-expressing CD4+ T cells in secondary progressive multiple sclerosis	PNAS	118 (11)	e2021818118	2021
Yokote H, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Sanjo N, <u>Yokota T.</u>	Serum amyloid A level correlates with T2 lesion volume and cortical volume in patients with multiple sclerosis.	J Neuroimmunol.	351	577466	2020

Takahashi S, Sanjo N, Miyamoto S, Hattori T, Oyama J, Tateishi U, <u>Yokota T.</u>	Width of the third ventricle as a highly-sensitive biomarker in chronic progressive neuro-Behçet's disease.	J Neurol Sci.	421	117284	2020
Xie J, Gonzalez-Carter D, Tockary TA, Nakamura N, Xue Y, Nakakido M, Akiba H, Dirisala A, Liu X, Toh K, Yang T, Wang Z, Fukushima S, Li J, Quader S, Tsumoto K, <u>Yokota T.</u> Anraku Y, Kataoka K.	Dual-Sensitive Nanomicelles Enhancing Systemic Delivery of Therapeutically Active Antibodies Specifically into the Brain	ACS Nano	14(6)	6729-6742	2020
Otani T, Irioka T, Igarashi S, Kaneko K, Takahashi T, Yokota T.	Self-remitting cerebral cortical encephalitis associated with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody mimicking acute viral encephalitis: A case report	Mult Scler Relat Disord.	41	102033	2020
Sekiguchi T, Ishibashi S, Sasame J, Mukae JI, Noda K, Tanaka H, Yamamoto K, Takemoto Y, Kumagai J, <u>Yokota T.</u>	Recurrent stroke due to quasi-moyamoya disease associated with POEMS syndrome: An autopsy case.	J Neurol Sci.	412	116738	2020
Yanagidaira M, Nishida Y, <u>Yokota T.</u>	Temporal correlation between serum CH ₅₀ level and symptom severity of myasthenia gravis during eculizumab therapy.	Clin Neurol Neurosurg	189	105630	2020
Yanagidaira M, Hattori T, Emoto H, Kiyosawa M, <u>Yokota T.</u>	Optic perineuritis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody.	Mult Scler Relat Disord.	38	101444	2020
Lee I, <u>Yoshikawa H.</u> et. al.	MGTX study group. Minimal manifestation status and prednisone withdrawal in the MGTX trial.	Neurology	95(6)	E755-e766	2020

