

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4年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 桑原 聡

令和5(2023)年5月

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

研究代表者 桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授

---

## 研究要旨

担当する7つの神経免疫疾患（1：重症筋無力症（MG）、2：多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）、3：慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）、4：クロウ・深瀬（POEMS）症候群、5：アトピー性脊髄炎、6：アイザックス症候群、7：ビッカースタッフ脳幹脳炎）について診断基準・重症度分類、全国調査（診療実態調査）、診療ガイドラインの整備を行った。MGについては全国調査の結果を報告し、診療ガイドラインの改訂を行った。MSは全国調査の解析を終了し、ガイドラインの改訂を進めている。MOG抗体関連疾患は全国調査を行い結果を報告した。CIDP/MMNについて現行ガイドラインの改訂を進めており、全国調査の結果の解析を行っている。また難病プラットフォームを利用した長期縦断的疾患レジストリの構築を進めており、難病プラットフォームへの申請を行い、POEMS、CIDP/MMN、NMOの入力システム構築を終了した。令和4年1月12-13日に、本政策研究班と神経免疫性疾患に関するAMED実用化研究班9班との合同班会議を開催し情報交換・共有を行った。

---

### A. 研究目的

本研究では本難治性疾患克服研究事業において長年研究が継続された神経免疫疾患のうち、指定難病である7疾患（括弧内は告示番号、令和2年度登録患者数）を対象として政策研究推進を行う。1)重症筋無力症（MG）（11、25416人）、2)多発性硬化症／視神経脊髄炎（MS/NMO）（13、21437人）、3)慢性炎症性脱髄性多発神経炎／多単性運動ニューロパチー（CIDP/MMN）（14、5158人）、4)クロウ・深瀬（POEMS）症候群（16、215人）、5)アトピー性脊髄炎（116、40人）、6)アイザックス症候群（119、108人）、7)、ビッカースタッフ脳幹脳炎（128、83人）。これらの疾患の病態解明、治療の進歩、行政・社会的支援の整備により予後は改善しているものの、未だ難治例は多く、また寛解の維持に高額医療（生物学的製剤、免疫グロブリン療法）が必要であり医療経済を効率化する問題点も残されている。本研究では各疾患において診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定・改定を行うのみならず、全国調査による疫学・病態変遷、治療による疾患アウトカムの変化の評価・検証、難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの構築、関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会）・患者会との連携、関連するAMED研究班との合同班会議を行うことにより、厚生労働省の政策が、患者の予後や経済的負担を含めたQOLにどのような変化をもたらしているかをオールジャパン体制で多方面から

明らかにすることを目的とする。

### B. 研究方法

各疾患において、全国調査（MOG抗体関連疾患、自己免疫性脳炎）、診療ガイドラインの作成（MG、MS、CIDP/MMN）、レジストリ構築（MG、MS、CIDP/MMN、クロウ・深瀬症候群）、診断基準と重症度分類策定（自己免疫性脳炎MG/LEMS、クロウ・深瀬症候群、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症、アイザックス症候群、スティッフパーソン症候群）を行った。（倫理面への配慮）  
全国調査に関しては連結可能匿名化データを用いて行った。

### C. 研究結果

**MG等**（幹事：吉川弘明、担当者：園生雅弘、村井弘之、本村政勝、横田隆徳、鶴沢頭之）：本グループでは、神経筋接合部における免疫介在性疾患であるMGとランバート・イートン症候群（LEMS）を研究対象としている。MGの全国調査は本グループによりR元年に行われており、疫学・生物統計担当者の指導下に設計・調査項目・方法の有用性の検証、患者QOLについて解析を行っており、研究成果を公表した。また、R4年にMG・LEMS診療ガイドラインの改訂を行った。難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの立ち上げについて検討を進めている。疾患バイオマーカーの検索を継続的に行った。  
班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。全国疫学調査2006と2018のデータを比較したところ、2018年で女性優位性

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

**MS等**(幹事:中島一郎、担当者:荻野美恵子、河内泉、磯部紀子、佐藤泰憲、清水優子、田原将行、中辻裕司、中原仁、新野正明、藤原一男、中西恵美、山村隆、横田隆徳):MS、NMOの全国調査はR元年に行われており、R2年に解析を行った。R3年度には生物統計担当者とともにその設計・調査項目・方法の有用性を検証し、今後結果を公表する。また、ガイドラインの改訂を行った。MSやNMOでは既存のバイオマーカーが重症度判定や予後の推定、治療反応性の予測などに有用であるが、全国調査により有用性が明らかになったものについては保険収載すべき検査項目として提言する。アトピー性脊髄炎と中枢末梢連合脱髄症の実態調査、診断基準・重症度分類の検証を進めている。またNMOで難病プラットフォームを利用した疾患レジストリの立ち上げを進めている。抗MOG抗体関連疾患については、新規難病申請を目指して、全国疫学調査を施行し結果の公表を行った。班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。MOG抗体関連疾患(MOGAD)の暫定診断基準案、全国調査の結果(臨床病型、治療反応性など)が報告された(中島)。また2017年のMS、NMOの全国調査の結果、MS/NMOの患者数が増えていること、複数の治療薬の登場により障害度が改善していることが明らかとなった(磯部)。リツキシマブの臨床試験終了後、他の生物学的製剤へ変更した場合でも高い再発抑制効果が持続していることが報告された(田原)。NKT細胞標的糖脂質OCH-NCNP1の第2相臨床試験が終了し、OCHび有効性が示唆される結果が報告された(山村)。DPCデータを用いた解析では、MS、NMOともに退院時の予後が経時的に改善しており、適切な治療や入院加療が行われていることが示唆された(藤原)。SDMTはMSの認知機能評価に有用で、CVLT2とBVMT Rは認知機能の変化を捉えやすいことが報告された(新野)。NMOSDでの長大ではない脊髄炎を来すことがあることが示された(河内)。Sema4Aの値に関わらず、GA、DMF、NTZは治療効果を発揮する可能性が報告された(中辻)。唾液の菌叢構造はMSで有意に偏倚しており診断マーカーとして早期MSの診断に寄与する可能性があることが報告された(山村)。MSでの髄鞘再生はDMF治療群では女性、NTZ治療群では若年であることと関連している可能性が示唆

された(中原)。数理モデルに基いた同心円状脱髄巢の形成メカニズムが報告された(磯部)。11C-酢酸PETが中枢神経系におけるアストロサイトイメージングの有用なツールになる可能性が示唆された(中辻)。NMOではメモリーCD4・CD8陽性T細胞が髄液中で増加し、自己抗体産生プラズマブラストが末梢血、髄液中で上昇しており、個別化医療実現のための鍵指標となりうる可能性が報告された(千原)。Nrp-1が自己免疫病態に関与している可能性が示され、自己免疫疾患のターゲットとなりうる可能性が示された(山村)。治療後に髄液LOTUS不変・低下群ではその後SPMSとなっていることから、治療前後のLOTUSの測定によってMSの二次進行が予想できる可能性が報告された(竹内)。NMOで活性化している自然免疫軸の解析でtype I IFN signatureが関与している可能性があり、この制御が創薬開発の標的になる可能性が報告された(河内)。50歳以上のMSにおける治療介入群と非介入群で再発率、SPMSへの移行、EDSSに差は認めず、50歳以上ではDMDの減量もしくは中止が検討できる可能性が報告された(清水)。また日本人MSにおいてもhigh-efficacy治療は臨床的予後の改善と、脳萎縮の抑制効果が得られることが報告された(横田)。MOGADでは少量のPSLで再発を抑制できていること、OCB陽性例は再発することが多いことが明らかとなった(横山)。日本人SPMSにてシボニモド治療を行うことで、障害進行低減が13%、障害進行不変は85%と一定の有効性が示された(斎田)。MS合併妊産婦の血漿中のNfLとOPNが疾患活動性を反映するバイオマーカーとなりうる可能性が報告された(清水)。DMF服用下のMSではCD19+B細胞とCD4+Thの増加、CD4+CD29+helper inducerT細胞の低下が疾患活動性の指標となりうる可能性が報告された(中西)。NMOにおいて生物学的製剤の導入例では再発が有意に減少し、PSLの減量効果が得られており、QOLの維持に重要な役割を果たしていると考えられる(宮本)。神経免疫疾患における高額薬剤の費用対効果分析の現状と課題について報告された(荻野)。

**CIDP/MMN**(幹事:三澤園子、担当者:海田賢一、小池春樹、佐藤泰憲、園生雅弘、横田隆徳):R5年度中に関連学会(日本神経学会・日本神経治療学会・日本神経治療学会)と連携して診療ガイドラインの改訂を行うべく準備を進めた。R5年度に難病プラットフォームを利用した疾患レジストリを構築して症例の収集と実態把握の横断研究を行っていくための準備を行った。班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。CIDP/MMNガイドライン委員で更新作業が行われていること、レジストリの症例登録が開始された旨が報告された(三澤)。また本邦におけるCIDP/MAD抗体関連ニューロパチーの全国疫学調査の二次調査の結果が報告され、各サブタイプの割合、臨床症状、治療反応性・予後が報告された(三澤)。2023年1月より自己免疫性ノドパチーの難病プラットフォームを用いたレジストリの症例リクルートを開始

する予定であることが報告された（磯部）。NF155IgG4抗体陽性例におけるリツキシマブの有効性が患者申出療養による臨床試験でも示されたことが報告された（飯島）。CIDPの5%がLGI4+自己免疫性ノドパチーであり、急性発症、慢性発症も呈し、後者では神経肥厚が特徴的であることが報告された（吉良）。免疫介在性ニューロパチーにおいてマクロファージは変性をおこした有髄線維の除去だけでなく、脱髄の形成にも直接的に関与することが報告された（小池）。MAGニューロパチー患者血清はNF $\kappa$ Bシグナルや自己分泌TNF- $\alpha$ を介して抗体の血管透過性を亢進させることが報告された（古賀）。急性発症CIDPは脳神経異常を呈しにくく、人工呼吸器を要さないこと、初期のNCSでSSPを認めない点、髄液IL-8が上昇しない点が特徴として示された。

**クロウ・深瀬症候群等**（幹事：三澤園子、担当者：佐藤泰憲）：本グループでは令和2年度ですでに立ち上げた全国レジストリ体制を拡充し、難病プラットフォームに移行して臨床的分析に有用なデータ収集を行う準備を進めた。また、診断基準と重症度分類の妥当性を検証し、標準的神経治療作成の準備を進めている。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。クロウ・深瀬（POEMS）症候群ガイドラインはなく、エビデンスも少ないため標準的神経治療を作成すること、その前段階としてCDSRの更新準備が進められていることが報告された（三澤）。

**ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳症等**（幹事：河内泉、担当者：佐藤泰憲）：本グループでは、ビッカースタッフ脳幹脳炎、免疫介在性脳炎・脳症、肥厚性硬膜炎の研究を行う。NMDAR抗体陽性脳炎、LGI1抗体陽性脳炎はR4年度に全国調査を行い、結果の解析を行った。また診療ガイドライン作成に着手すべく準備を進めている。

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

スクリーニング法の有用性と限界について報告された（飯塚）。

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

R3年度にアイザックス症候群の全国調査を行い有病率を明らかにし、結果の公表と診断基準・重症度分類の検証を行う準備を進めている。スティッフパーソン症候群は指定難病に未指定であるため、指定難病に相当する疾患か否かを検討中である。

班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。アイザックス症候群の全国調査の結果が一部発表され、今後診断や治療アルゴリズムの確立を目指す必要があることが報告された（和泉）。また、スティッフパーソン症候群の全国調査の最終報告がなされ、GAD抗体陽性低力価群と高力価群の臨床像、予後解析などの結果が報告された。今後早期診断のための抗体測定系の整備や治療反応性予測のバイオマーカー研究の必要性が示された（和泉）。

#### D. 考察

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

#### E. 結論

- ・対象とする神経免疫疾患の診療実態、問題点を解決することにより診療ガイドラインが作成・改定される。
- ・高額医療（MG、MS/NMO、CIDP/MMN）に対する生物学的製剤・免疫グロブリン療法）の適応が明確化し、医療経済の改善につながる。
- ・患者QOLの向上が達成される。
- ・AMED実用化研究班との連携により病態解明・治療法確立が達成され、疾患の克服につながる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表.

1. Kuwabara S, Suichi T. Validation of the 2021 EAN/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2022 Dec;93(12):1237-1238.
2. Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N,

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

21. Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Dosage effects of PMP22 on nonmyelinating Schwann cells in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 32(6) : 503-511, 2022.
22. Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators (including Koike H) : Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 30(1) : 18-26, 2023.
23. Ohyama K, Koike H, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M : A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med*, in press.
24. Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N : A Case of Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Inten Med*, in press.
25. Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y : Neurogenic intermittent claudication caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. *Eur Spine J*, in press.
26. Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K., Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M : Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol* 9(10): 1602-1615, 2022.
27. Noda S, Murakami A, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Yamada S, Iida M, Koike H, Kuru S, Katsuno M : Clinical implication of denervation in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 439 : 120317, 2022.
28. Fukami Y, Koike H, Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M : Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 66(2) : 175-182, 2022.
29. Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsuhashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, Miyashita A, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Ikeuchi T; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M : Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv* 8(21) : eabm5029, 2022.
30. Hsueh HW, Chao CC, Chang K, Jeng YM, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST : Unique Phenotypes With Corresponding Pathology in Late-Onset Hereditary Transthyretin Amyloidosis of A97S vs. V30M. *Front Aging Neurosci* 13 : 786322, 2022.
31. Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N : Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1) : 114-119, 2022.
32. 清水優子 妊娠・授乳期の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の免疫治療. *神経内科* 96 (4) : 402-410 , 2022.
33. 清水優子 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題-多発性硬化症の妊娠、出産にかかわる諸問題と対処法. *医学と薬学* 79 (4) : 473-479 , 2022
34. 清水優子 : 免疫性神経疾患(第2 版)—基礎・臨床の最新知見—IX. トピックス・今知りたいこと妊娠・授乳中の免疫性神経疾患の治療方針. *日本臨床* 80 (増刊 5):558-563 , 2022
35. Shimizu Y. Monoclonal antibody treatment for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An update. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 13 : 131-132 , 2022
36. Oshima R, Ikeguchi R, Wako S, Mizuno T, Abe K, Nitta M, Muraaki Y, Kawamata T, Masui K, Yamamoto T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. IgG4-related brain pseudotumor mimicking CNS lymphoma. A case report. *Neuropathology* 42 (6) : 526-533 , 2022
37. Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. *Neuroimmunology Reports* 2 : In

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

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

## 2. 学会発表

1. 桑原聡. ギラン・バレー症候群に対するエクリズマブのランダム化・プラセボ対照・第III相臨床試験デザイン. 第34回日本神経免疫学会学術大会 2022.10.21, 長崎
2. 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信. スティッフパーソン症候群の全国調査 第63回日本神経学会学術大会 2022年5月20日 東京
3. 和泉唯信、松井尚子、山本遥平、田中恵子、雑賀玲子、飯塚高浩、松井真、梶龍兒、桑原聡. Stiff-person 症候群の全国調査 第34回日本神経免疫学会学術集会 2022年10月20日 長崎
4. 松井尚子、山崎博輝、高松直子、吉田剛、福島功士、高田忠幸、大崎裕亮、田中恵子、久保宜明、和泉唯信. Stiff-person 症候群との鑑別に筋超音波検査が有用であった好酸球性筋膜炎の一例. 第34回日本神経免疫学会学術集会 2022年10月22日長崎
5. 渡邊 充、磯部紀子、新野正明、中島 一郎、松下拓也、酒井康成、中原 仁、河内 泉、越智博文、中辻裕司、中村好一、中村幸志、坂田清美、松井 真、桑原 聡、吉良潤一. 第5回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022/10/21. 長崎.
6. 鶴沢 顕之、重症筋無力症の治療目標としての Minimal symptom expression, 第63回日本神経学会学術大会,2022年5月20日, 東京
7. 鶴沢 顕之、Ravulizumab efficacy in gMG:sex and age subgroups, 第34回日本神経免疫学会学術大会, 2022.10.20, 長崎
8. 鶴沢 顕之、早期速効性治療戦略による治療目標達成：傾向スコアマッチングを用いた重症筋無力症レジストリ 1710 例の解析, 第40回日本神経治療学会学術大会, 2022.11.2, 福島
9. 荻野美恵子. MG 治療の医療経済：これまでとこれから. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022年10月21日.長崎
10. 荻野美恵子. 神経治療の医療経済学. 第40回日本神経治療学会. 2022年11月2日. 郡山
11. 山元正臣ら. 当初 GBS として治療し、その後急性発症 CIDP と診断された3症例の臨床的・電気生理学的検討. 第33回日本末梢神経学会学術集会. 2022年9月9日. 東京
12. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と治療関連変動を呈した GBS の臨床的・電気生理学的検討. 第40回日本神経治療学会学術集会. 2022年11月4日. 福島県郡山市.
13. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP の電気生理学的、免疫学的解析：脱髄型 GBS(AIDP) との急性期における鑑別点. 令和4年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2023年1月13日. 東京.
14. 石原圭人ら. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における握力および電気生理学的所見の長期経過. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月21日. 東京
15. 本郷 悠ら. Cholesterol 付加により変化する糖脂質抗体結合活性の検証. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京.
16. 阪本直広ら. ギラン・バレー症候群に伴う疼痛の臨床的解析. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京
17. 小池春樹. 眼で見て理解する末梢神経疾患の病態と治療戦略. 第8回日本筋学会. 2022年8月6日. 東京
18. 小池春樹. 目で見て理解する、しびれの病態と治療戦略. 日本内科学会第248回東海地方会第84回東海支部生涯教育講演会. 2022年10月9日. 浜松
19. 小池春樹. 現代の視点から見た末梢神経病理学. 第33回日本末梢神経学会学術集会. 2022年9月9-10日. 東京
20. 清水優子, 小嶋暖加, 池口亮太郎, 宗勇人, 根東明広, 北川一夫: 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者の再発と疾患修飾薬に関する研究. 第40回日本神経治療学会学術集会 2022年11月郡山
21. 清水優子: Life event や社会環境を考慮した MS 再発予防治療薬の選択. 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月東京

22. 清水優子：免疫性神経疾患における Gender 免疫機序とライフイベントへの影響。第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022 年 10 月長崎
23. 北國圭一, 内田雄大, 畑中裕己, 小林俊輔, 園生雅弘: 炎症性筋疾患の EULAR/ACR 分類基準における針筋電図の役割. 第 52 回日本臨床神経生理学会学術大会, 2022 年 11 月 25 日, 京都.
24. 中村正史, 藤盛寿一, 小川諒, 鶴沢頭之, 佐藤泰憲, 長嶋健悟, 栗山長門, 中島一郎. 抗 MOG 抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査～一次調査報告～. 第 63 回日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日-21 日. 東京
25. 甲田亨, 奥野龍禎, 木下允, 望月秀樹, 宮本勝一, 新野正明, 清水優子, 山本真守, 熊ノ郷淳, 中辻裕司. 多発性硬化症治療における DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討 第 63 回日本神経学会学術大会, 2022.5.18-21. 東京
26. 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリモド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討 第 63 回日本神経学会学術大会, 2022.5.18-21. 東京
27. 甲田亨, 奥野龍禎, 木下允, 望月秀樹, 宮本勝一, 新野正明, 清水優子, 山本真守, 熊ノ郷淳, 中辻裕司. 多発性硬化症の DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎.
28. 山本真守, 前坂弘輝, 古田理佐子, 三井太一, 松田憲幸, 田中遼, 渋谷涼子, 林智宏, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中辻裕司. 当院で経験した COVID-19 ワクチン後に発症, 再発した抗アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD の 2 例. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎.
29. 甲田亨, 奥野龍禎, 加藤弘樹, 木下允, 白石直之, 杉山靖子, 木原圭吾, 中辻裕司, 望月秀樹, 中辻裕司. NMOSD における  $^{11}\text{C}$ -酢酸 PET を用いたアストロサイトイメージング. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 2022.10.20-21. 長崎
30. Jin Nakahara. Imaging neurodegeneration in MS – Beyond the T2 lesions. Pan-Asian Congress for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2022 年 11 月 25 日. シンガポール
31. 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL・疲労・抑うつとの関連. 第 63 回日本神経学会総会, 東京, 2022 年 5 月 21 日.
32. 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022 年 10 月 21 日.
33. Yuki Matsumoto, Kunio Tarasawa, Tatsuro Misu, Chihiro Namatame, Takai Yoshiki, Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Kenji Fjimori, Kiyohide Fushimi, Masashi Aoki. Trend of admissions and severity of MS and NMO in Japan. 第 62 回日本神経学会学術大会. 2022.5.18-21. 東京.
34. 松本 勇貴, 桜澤 邦男, 三須 建郎, 生田目 知尋, 高井 良樹, 黒田 宙, 伏見 清秀, 藤森 研司, 青木 正志. DPC データを用いた本邦の多発性硬化症/視神経脊髄炎患者の入院数, 重症度の変遷の解析. 第 40 回 日本神経治療学会学術大会. 2022.11.7-9. 福島.
35. 水地智基, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口縁, 中村圭吾, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 大谷亮, 諸岡茉里恵, 桑原聡. POEMS 症候群の診断・治療・予後の変遷: 30 年間の縦断研究. 日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日. 東京都
36. 諸岡茉里恵, 三澤園子, 水地智基, 大谷亮, 青墳佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 関口縁, 澁谷和幹, 桑原聡. POEMS 症候群に対するサリドマイド投与後の長期予後について. 日本神経学会学術大会. 2022 年 5 月 18 日. 東京都
37. 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP の長期予後の検討. 2022 年 5 月 19 日. 東京都
38. Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T.

39. Two years of high-efficacy therapy reduces disease brain volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis. ECTRIMS 2022, Amsterdam, 2022.10.26-28.
40. 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川 裕, 東 昭孝, 松井 真, 桑原 聡: ランバート・イートン筋無力症候群の臨床像 —腫瘍の有無による比較—. 第63回日本神経学会学術集会 東京 2022.5.18-21
41. 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川 裕, 東 昭孝, 松井 真: ランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査(2018)。第 62 回日本神経学会学術集会 京都 (Web 開催) 2021.5.19-22
42. Hiroaki Yoshikawa, Yoshikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Kazuo Iwasa, Makoto Matsui. The second survey of epidemiology of myasthenia gravis in 2018. 第 61 回日本神経学会学術大会, 2020 8.31-9.2, 岡山市, 誌上開催、
43. 吉川弘明 重症筋無力症 (臨床教育講演) 第 32 回日本神経免疫学会学術集会 2020.10.1-2, 金沢市, オンライン開催.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
  3. その他 なし

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

（課題名）アイザックス症候群の全国調査

研究分担者 和泉 唯信 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野  
共同研究者 松井 尚子 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野  
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/  
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座  
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

---

研究要旨

2021年にアイザックス症候群の全国調査を行い、二次調査により46名の回答を得た。患者数は現在推定中である。男女比は女性にやや多く（54.3%）、平均発症年齢は43歳であった。VGKC複合体抗体の陽性率は35%で、大半の症例が、電気生理学的末梢運動神経の過剰興奮、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっていた。治療前後のmRSの中央値は2と明らかな変化を認めておらず、治療内容との関連について今後明らかにしていく必要がある。

---

A. 研究目的

アイザックス症候群は、末梢神経系の過剰興奮を主徴とする自己免疫疾患である。全国調査を実施したのでその経過について報告する。

B. 研究方法

アイザックス症候群の診断基準は本研究班で渡邊らにより提唱された診断基準を用い、2021年に6234名の脳神経内科専門医に一次調査（2018年4月1日～2021年3月31日に診療した患者）を送付した。回答のあった1276名に二次調査を行った。

（倫理面への配慮）徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

C. 研究結果

一次調査は1276名より返信を得た（20.5%）。現在、患者数の推定を行っている。症例ありと返信した52名の専門医宛に、二次調査票を送付し、38名より返信を得た。合計48例の調査票を回収し、2例は他疾患の除外が困難なため、46名を臨床像の解析に用いた。二次調査の結果：平均発症年齢 43 歳（17-86 歳）、男性 21 例、女性 25 例。診断基準のカテゴリーは Definite 13 例、

Probable 23 例、Possible 10 例であった。

診断基準の項目別の陽性率を表 1 に示す。

治療前の mRS は 2（0-5）、治療後の mRS は 2（0-6）と明らかな変化を認めなかった。

D. 考察

VGKC 複合体抗体の陽性率は 35%であった。大半の症例が、電気生理学的末梢運動神経の過剰興奮、免疫治療の反応性、耐えがたい痛みや異常感覚が診断の根拠となっている点は、渡邊らの報告\*と類似していた。

E. 結論

アイザックス症候群の疫学調査について報告した。患者数並びにその臨床像を明らかにし、診断および治療アルゴリズムの確立を目指したい。

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）

1. 特許取得 なし

- 2. 実用新案登録 なし
- 3. その他 なし

表1 アイザックス症候群の診断基準における陽性率

A 主要症状・所見		陽性率
1	ニューロミオトニア(必須)	全例
2	筋電図における末梢神経の過剰興奮	41/45 (91%)
3	VGKC 複合体抗体陽性	16/44 (36%)
4	免疫療法による症状の軽減	38/42 (91%)
B 支持症状・所見		
1	発汗過多	27/45 (60%)
2	四肢の痛み・異常感覚	44/45 (98%)
3	胸腺腫	4/45 (9%)

4	皮膚色調の変化	9/45 (20%)
5	その他の自己抗体の存在	14/45 (31%)
C 鑑別診断		
	Stiff-persons 症候群、筋原性のミオトニア症候群などの除外	全例
診断のカテゴリー Definite: A のすべてを満たし、C の鑑別疾患を除外 Probable: A の 1 に加えて、その他 2 項目以上を満たし、C の鑑別疾患を除外 Possible: A の 1 を満たし、B のうち 1 項目以上を満たし、C の鑑別疾患を除外		

\*渡邊 修 電位依存性カリウムチャンネル (VGKC) 複合体抗体関連疾患 up to date BRAIN and NERVE 70(4):315-328, 2018

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

（課題名）スティッフパーソン症候群全国調査最終報告とバイオマーカー探索

研究分担者 和泉 唯信 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野  
共同研究者 松井 尚子 国立大学法人徳島大学 臨床神経科学分野  
田中 恵子 新潟大学脳研究所 モデル動物開発分野/  
福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座  
桑原 聡 千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学

#### 研究要旨

2018年にスティッフパーソン症候群（Stiff-person syndrome, SPS）の全国調査を行い、国内の患者数は257名と推定された。二次調査では、SPS 55例の調査票を回収した。本年度は、一部の症例について、自己抗体の検索や長期経過を追跡した。SPS 関連の自己抗体がスクリーニングされた24例について、主な内訳はGAD65抗体陽性11例（46%）、GlyR抗体陽性5例（21%、うち1例はGAD65抗体陽性）、GABA<sub>B</sub>R抗体1例（4%）、抗体陰性7例（29%）となった。GAD65抗体陽性SPS患者の予後は比較的良好で、診断や治療までの期間が既報告に比べ短いことが影響している可能性が示唆された。また、1型糖尿病合併のSPS患者では、経口ステロイドなどの免疫療法が不十分であることが、予後に影響した可能性がある。

#### 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を生じる自己免疫疾患である。2018年の全国調査の結果、国内の推定患者数が257名であることを昨年報告した。その後、一部の症例について、自己抗体の検索や長期経過を追跡しえたので、最終報告を行う。

#### B. 研究方法

SPSの診断基準については本研究班で提唱したDalakasらの診断基準を一部改変したSPSの診断基準を用いた。2018年の全国調査により得られた55例のうち、GAD65抗体が陽性であった32例について、低力価群（8例）と高力価群（24例）について臨床像を検討した。次に、SPS関連の自己抗体がスクリーニングされた24例について、GAD65抗体陽性群（11例）、GlyR抗体陽性群（4例）、抗体陰性群（7例）での臨床像を検討した。またGAD65抗体陽性例については、1年以上追跡しえた30例について、予後良好群20例（治療後mRS：0-2）と予後不良群10例（治療後mRS：3以上）に分け、予後に影響する因子

を単変量解析により検討した。

（倫理面への配慮）徳島大学病院生命科学・医学系研究倫理審査委員会の承認を受け、研究を行っている。

#### C. 研究結果

##### 1. GAD65抗体陽性低力価群と高力価群の臨床像

高力価群は低力価群に比べ、診断までの期間が長く（ $P=0.03$ ）、治療前mRSが有意に高かった。治療後のmRSには有意差を認めなかった。

##### 2. GAD65抗体陽性例の予後解析

発症から診断までの期間、診断から免疫治療開始までの期間、治療前重症度（mRS 4以上）は予後に影響していなかった。1型糖尿病の合併は予後不良因子であった（オッズ比16.0、95%信頼区間2.8-139.4、 $P=0.001$ ）。

##### 3. 抗体別からみた検討

55例のうち24例で、GAD65、Amphiphysin、DPPX、GlyR、GABA<sub>B</sub>R抗体の抗体をスクリーニングした。結果の内訳は、GAD65抗体陽性11/24例（46%）、

GlyR 4/24 例(17%)、GAD65 および GlyR 抗体陽性 1/24 例(4%)、GABA<sub>B</sub>R 抗体陽性 1/24 例(4%)、抗体陰性 7/24 例(29%)であった。  
GAD65 抗体陽性群、GlyR 抗体陽性群、抗体陰性群間で臨床像を比較検討したところ、GlyR 抗体陽性群では膀胱直腸障害の割合が有意に高かった ( $P=0.04$ )。

#### D. 考察

SPS の発症年齢、性差、罹患率、GAD65 抗体や GlyR の陽性率は既報告と類似していた。GAD65 抗体陽性 SPS 患者の予後は比較的良好で、診断や治療までの期間が既報告に比べ短いことが影響している可能性が示唆された。

1 型糖尿病合併の SPS 患者では、経口ステロイドなどの免疫療法が不十分であることが、予後に影響した可能性がある。

#### E. 結論

SPS の疫学調査について報告した。GAD65 抗体陽性 SPS 患者の予後は海外の報告と比べ比較的良好であった。今後は、早期診断のための抗体測定系の整備や、治療反応性を予測するバイオマーカー研究が必要になってくる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 松井尚子、田中恵子、和泉唯信

Stiff-person syndrome, Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus 免疫性神経疾患 (第2版)

IV. 脱髄以外の中枢神経免疫疾患 日本臨床 80 巻 増刊号 5 355-360 2022 年 5 月 31 日発行 日本臨床社

2) Yamazaki H, Matsui N, Takamatsu N, Yoshida T, Fukushima K, Takata T, Osaki Y, Tanaka K, Kubo Y, Izumi Y.

Application of ultrasound in a case of eosinophilic fasciitis mimicking stiff-person syndrome

Neuromuscul Disord. 2022 Jul;32(7):590-593.

doi: 10.1016/j.nmd.2022.05.009.

##### 2. 学会発表

1) 山本遥平、松井尚子、田中恵子、松井真、桑原聡、和泉唯信

スティッフパーソン症候群の全国調査

第 63 回日本神経学会学術大会

2022 年 5 月 20 日 東京

2) 和泉唯信、松井尚子、山本遥平、田中恵子、雑賀玲子、飯塚高浩、松井真、梶龍兒、桑原聡

Stiff-person 症候群の全国調査

第 34 回日本神経免疫学会学術集会

2022 年 10 月 20 日 長崎

3) 松井尚子、山崎博輝、高松直子、吉田剛、福島功士、高田忠幸、大崎裕亮、田中恵子、久保宜明、和泉唯信

Stiff-person 症候群との鑑別に筋超音波検査が有用であった好酸球性筋膜炎の一例

第 34 回日本神経免疫学会学術集会

2022 年 10 月 22 日長崎

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

（課題名）数理モデルに基づく中枢神経における同心円状脱髄巣形成メカニズムの解明

研究分担者 磯部 紀子 九州大学大学院医学研究院神経内科学教授

共同研究者 杉原 圭1)、眞崎 勝久2)、松下 拓也2)3)、田中 栄蔵2)、居積 晃希2)、  
増田 隆博4)、長山 雅晴5)、三浦 岳1)

## 研究要旨

Baló病における同心円状脱髄病巣の形成メカニズムは解明されていない。本研究では、数理モデリングを用いて同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデルから推測する事を目的とした。まず我々は、Baló病の病態であるオリゴデンドロサイト/髄鞘の傷害、細胞の増殖・遊走とそれに伴う髄鞘の貪食を、脱髄に関与する2種の細胞と髄鞘の密度の3変数の反応拡散方程式によってモデル化した。次に、このモデルを用いて数値計算を行い、あるパラメータセットではBaló病でみられる同心円状の脱髄巣が形成されることを2次元モデルで確認した。さらに、他のパラメータセットではMSのような脱髄があまり広がらないパターン、またはtumefactive MSのような脱髄が止まらずに広がり続けるようなパターンも再現された。今後は各変数と実際の細胞種あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態により即した数理モデルの構築に取り組んでいく。

### A. 研究目的

Baló病は、中枢神経系において同心円状の脱髄病巣を形成する非常に稀な脱髄疾患であり、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)の亜型とされる。同心円の最外層が最も新しい脱髄病巣と考えられており、オリゴデンドロサイト障害1)やミクログリア・マクロファージの活性化2)が報告されているが、どのようなメカニズムで同心円状病巣を形成するか、十分に解明されていない。そこで私達は、数理モデリングを用いることでBaló病における同心円状病変形成メカニズムを理解する事、及びBaló病と類縁のMSやtumefactive MSの違いを数理モデル上から推測する事を目的とした。

### B. 研究方法

Baló病の同心円状病巣の形成に影響を与える要素として、オリゴデンドロサイト/髄鞘、マクロファージやミクログリア等が考えられる。そこで、オリゴデンドロサイトと脱髄に関与する2種の細胞の3変数を考えた。枯草菌の多彩なコロニー形状を再現するモデル3)を元に、何らかのトリガーによりオリゴデンドロサイト/髄鞘

障害を引き起こす細胞が出現した場合に、マクロファージやミクログリアの増殖・遊走とそれに伴う髄鞘蛋白の貪食が起こるとし、3変数の反応拡散方程式によってモデル化した。

（倫理面への配慮）

本研究では数理モデルを用いた解析が主であり、患者情報や検体などは使用しておらず、倫理的な問題は無い。

### C. 研究結果

図1のようにモデルを定式化した。脱髄の進んでいない領域で低貪食能の細胞 $v$ が増加、その後脱髄が進むことで高貪食能の細胞 $u$ が出現、続いて脱髄がさらに進み $u$ が消失するという現象が繰り返されることで、一定のパラメータで同心円状の脱髄巣が形成されることを確認した(図2)。さらに、MSのovoid lesionのような小さな脱髄病変や巨大な病変を呈するtumefactive lesionに対応して、脱髄がほぼ生じない、または脱髄が止まらずに広がり続けるような状況も本モデルから再現された。既存のモデルとは異なり、いずれの場合も脱髄を生じさせ

る細胞は脱髄の最外層（+2 層目）に集中していた。

#### D. 考察

本研究で用いているモデルの元になっている枯草菌コロニー形成の数理モデル<sup>3)</sup>は、細菌が広がりながら栄養状態に応じて増殖や不活性化をする様子を表現している。このモデルで再現される細菌アコロニー形状の中に、中心から広がる同心円パターンおよび円盤状に拡大するパターンが存在することが知られており、ここからBaló病およびMSのモデルへの応用の着想に至った。

現在のモデルの問題点として、各変数と実際の細胞の間に知見に基づいた具体的な対応が乏しいこと、パターンの再現が完全ではない（特に病変の拡大が一定程度で止まる点）ことが挙げられる。これらを踏まえ、現実の病態により即した数理モデルの構築が期待されるが、Baló病は稀少疾患である上、さまざまな因子の関与が報告されており、その全てをモデルに組み込むことは困難と思われる。再現すべき現象に優先順位をつけ、できるだけ少ない仮定で多くの重要な現象を再現する、本質を押さえたモデルの確立を目指す。

#### E. 結論

2種の細胞と髄鞘を考慮した3変数反応拡散方程式によって同心円状病巣の形成が再現されることが分かった。モデルと現実の対応およびモデル上での病巣の形態の違いの解明は、Baló病の病態機序を理解する上で重要である。現在、各変数と実際の細胞腫あるいは細胞の状態との対応、また、現実の病態により即した数理モデルの構築に取り組み、3種の脱髄病変を1つの数理モデルによって統一的に説明することを目指す。

#### 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) なし

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他

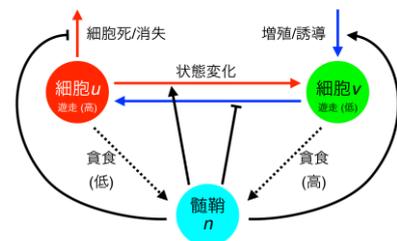
#### 研究者所属

- 1) 九州大学大学院医学研究院系統解剖学
- 2) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- 3) 高知大学医学部脳神経内科学
- 4) 九州大学生体防御医学研究所分子神経免疫学
- 5) 北海道大学電子科学研究所附属社会創造数学研究センター

#### 引用文献

- 1) Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 May;128(Pt 5):979-87.
- 2) Hayashida S, Masaki K, Suzuki SO, et al. Distinct microglial and macrophage distribution patterns in the concentric and lamellar lesions in Baló's disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain Pathol*. 2020 Nov;30(6):1144-1157.
- 3) Matsushita M, Wakita J, Itoh H, et al. Interface growth and pattern formation in bacterial colonies. *Physica A*. 1998 Jan;249:517:524.

### モデルの定式化



$$\begin{cases} \frac{\partial u}{\partial t} = d_u \Delta u - f(s(u, v, n))u + g(s(u, v, n))v - h(n)u \\ \frac{\partial v}{\partial t} = d_v \Delta v + f(s(u, v, n))u - g(s(u, v, n))v + a(v, n)v \\ \frac{\partial n}{\partial t} = -k_1 un - k_2 vn \end{cases}$$

井倉弓彦氏の博士論文によるモデルを改変

図1：モデルの概念図

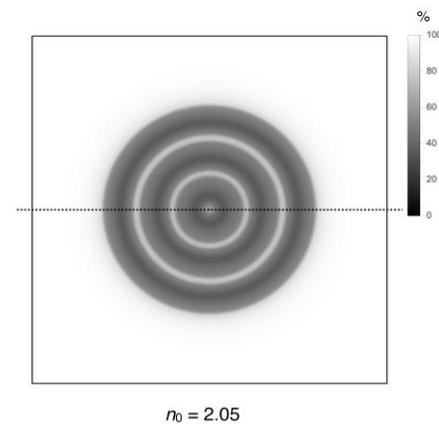


図2：数値計算結果の例

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

（課題名）第5回全国調査による日本人多発性硬化症・視神経脊髄炎の疫学および特徴

研究分担者	磯部 紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	渡邊 充	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	新野 正明	北海道医療センター臨床研究部
	中島 一郎	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	松下 拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	中原 仁	慶應義塾大学医学部神経内科
	河内 泉	新潟大学脳研究所医歯学総合病院脳神経内科・ 新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター
	越智 博文	愛媛大学大学院医学系研究科難病・高齢医療学講座
	中辻 裕司	富山大学脳神経内科
	福元 尚子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	林 史恵	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	宮崎 雄生	北海道医療センター脳神経内科
	藤盛 寿一	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	久富木原 健二	慶應義塾大学医学部神経内科 国立病院機構東京医療センター脳神経内科
	奥野 龍禎	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
	中村 優理	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
	迫田 礼子	九州大学大学院医学研究院神経内科学・ 福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
	米元 耕輔	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	平良 遼志	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部
	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学
	田中 正美	京都民医連中央病院脳神経内科
	錫村 明生	偕行会城西病院神経内科
	清水 優子	東京女子医科大学脳神経内科
	清水 潤	東京工科大学医療保健学部理学療法学科
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科
	松尾 秀徳	独立行政法人国立病院機構長崎病院
	渡邊 修	鹿児島市立病院脳神経内科
	深澤 俊行	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院
	荻野 美恵子	国際医療福祉大学市川病院脳神経内科・神経難病センター
	郡山 達男	社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院
	斎田 孝彦	神経難病多発性硬化症治療研究所
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック
	横山 和正	順天堂大学医学部脳神経内科・東静脳神経センター
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
	田原 将行	国立病院機構宇多野病院脳神経内科
	横田 隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学
	大橋 高志	東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科
	鈴木 則宏	医療法人社団健育会湘南慶育病院
	楠 進	近畿大学脳神経内科
	栗山 長門	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部門・

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

## 研究要旨

我が国における多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の疫学を明らかにするため、第5回全国調査を実施した。2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設の内科・脳神経内科、小児科、眼科を受診したMS、NMOSD、Baló病の全症例を対象とした。調査対象施設は、全国の医療機関より病床数に応じた抽出率でランダムに選定した施設に加え、全国の大学病院、日本神経学会代議員、日本小児神経学会専門医が勤務する医療機関も抽出した。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設とした。一次調査票で当該症例ありと回答のあった施設科に、二次調査票を送付し症例の詳細なデータを収集した。一次調査では、対象3,799施設科のうち、2,284施設科 (60.1%) より回答を得た。一次調査におけるMS、NMOSD症例の割合は、2.7: 1で、全国の推定患者数は24,800人 (MS 18,000人、NMOSD 6,700人)、有病率は人口10万人あたりMSで14.2人、NMOSDで5.4人であり、前回調査時より約2.5倍に増加していた。一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,052症例について、二次調査票を送付し、7,035例 (53.9%) の回答を得た。二次調査において、MSはNMOSDよりも発症年齢 (中央値 32歳 vs 44歳) や疾患障害度 (EDSS) が低く、喫煙率が高かった。またMS患者の53%でオリゴクローナルIgGバンド (OCB) 陽性であった。前回までの調査で示されていたMS患者の発症年齢の若齢化は、今回は明らかではなかった。また、MS患者の疾患修飾薬使用率は64%で、前回調査時より増加していた。さらにMS患者の疾患重症度 (MSSS) は前回調査時より低下していた。このMS患者における高いMSSSに寄与する因子を調べたところ、高齢発症、南日本居住、OCB陽性、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。またMS患者の88.3%が再発寛解型 (単相性含む)、8.5%が二次性進行型、3.2%が一次性進行型であった。生存曲線解析では、再発寛解型MS患者は20年で15.0%の患者が二次性進行型へ移行していた。二次性進行型MSへの移行に関しては、男性、高齢発症、OCB陽性、北日本居住者であることが独立したリスク因子であった。疾患修飾薬使用者は不使用者に比べ、MSSSが高く、二次性進行型MSへの移行割合が高かった。NMOSDでは、患者の89%で抗アクアポリン4抗体が陽性、59%が脊髄長大病変の既往を有していた。また80%の患者がステロイド薬や免疫抑制薬で再発予防治療を受けていた。高いEDSSに寄与する因子を検討したところ、高齢発症、長い罹病期間、脊髄長大病変の既往、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であった。今回の全国調査により、初めてMSとNMOSDを分けた我が国の疫学データが同時に得られ、両疾患の間に性比や発症年齢、障害度に差があることが明らかとなった。また過去の調査と比べ両疾患の患者数は増加しており、MS発症の若齢化は止まり、軽症化していた。MSの軽症化には治療薬が増えたこと、多くの患者が治療を受けていることが影響していると考えられた。今回明らかとなったMSの重症化や障害進行リスクを有する患者に、より積極的に治療導入することで、さらなる予後の改善が期待される。NMOSDについては治療効果が明らかでなく、長期的な評価が必要である。

## 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、その後 MS 診断基準の大きな変更や視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) が MS と独立した疾患概念として確立されたことで、疫学的動向を把握することが難しくなっている。さらに日本人 MS において、遺伝的背景が欧米人と異なることが示唆されている<sup>2,3)</sup>が、疾患重症度に関連する因子が欧米人と同じであるのか、特有の重症化因子があるのかについてはこれまで検討されていない。

そこで、MS と NMOSD の第 5 回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにするとともに、日本人 MS、NMOSD 患者の重症化に関連する因子を明らかにすることを目的とした。

## 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。

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

(倫理面への配慮)

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

## C. 研究結果

一次調査では、送付した3,799施設科のうち、2,284施設科 (60.1%) より回答を得た。一次調査で報告された症例の内訳は、MS 9,500例、NMOSD 3,541例、Baló病 11例、MSとNMOSDの比率は2.7:1であった。MS、NMOSD、Baló病の男女比は、それぞれ、1:2.3、1:4.4、1:1.2であった。一次調査より推定した、MS、NMOSD、Baló病を合わせた患者数は24,800人 (95%信頼区間 22,100–27,500) であり、MS 18,000人、NMOSD 6,700人であった。粗有病率は人口10万人あたり19.6人 (MS 14.2人、NMOSD 5.4人) であった。これは前回調査時の約2.5倍であり、引き続き増加傾向が見られた。

一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,052症例について、二次調査票を送付し、7,035例 (53.9%) の回答を得た。重複症例や評価期間対象外の症例を除き、MSは4,931例 (男女比1:2.4)、NMOSDは1,829例 (男女比1:6.5) の臨床情報が収集された。臨床像を比較すると、NMOSDでは、MSと比べて女性の割合が高く、MSは、NMOSDと比べて発症年齢が低く、疾患障害度が低く、喫煙率が高かった。過去2回の全国調査では、対象患者の発症年齢の若齢化が示されたが、今回の第5回調査では、その傾向は確認できず、今回調査のMS患者では、第4回調査におけるconventional MS (CMS) と比較し、発症年齢は有意に高く (中央値 31.6 vs. 27.0歳、 $p = 1.4 \times 10^{-16}$ )、軽症化していた ( $p = 4.2 \times 10^{-22}$ )。また前回調査時はMS患者の32%のみが治療を受けており、当時はインターフェロンβ製剤しか使用できない状況であったのに対し、今回の調査時点の2017年では6種類の疾患修飾薬 (DMD) が使用可能で、全MS患者の約64%が何らかのDMDを使用しており、さらにDMD使用歴のある患者も含めると約77%を占めていた。

MS患者においてMSSSと関連する臨床因子を多変量解析で検討すると、高齢発症、南日本居住、OCB陽性、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。

またMS患者の88.3%が再発寛解型 (単相性含む)、8.5%が二次性進行型、3.2%が一次性進行型であった。生存曲線解析では、再発寛解型MS患者は20年で15.0%の患者が二次性進行型へ移行していた。二次性進行型MSへの移行に関しては、男性、高齢発症、北日本居住、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。疾患修飾薬使用については、二次性進行型移行前の導入は、二次性進行型への移行を予防する因子であった。

NMOSDについては、89%で抗アクアポリン4抗体が陽性、59%が脊髄長大病変の既往を有していた。全体の80%がステロイドもしくは免疫抑制剤

で再発予防治療を受けていた（ステロイドのみ: 49.0%、免疫抑制剤のみ: 7.2%、ステロイド+免疫抑制剤併用: 23.8%）。高いEDSSに寄与する因子を検討したところ、高齢発症、長い罹病期間、脊髄長大病変の既往、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であった。

#### D. 考察

今回の全国調査により、初めてMSとNMOSDを分けた我が国の疫学データが同時に得られ、両疾患の間に性比や発症年齢、障害度に差があることが明らかとなった。また過去の調査と比べ両疾患の患者数は増加しており、MS発症の若齢化は止まり、軽症化していた。MSの軽症化には治療薬が増えたこと、多くの患者が治療を受けていることが影響していると考えられた。今回明らかとなった日本人MSの重症化や障害進行リスクを有する患者に、より積極的に治療導入することで、さらなる予後の改善が期待される。NMOSDについては、本調査では治療の有効性が明らかでなかったため、より長期的な評価が必要である。

#### E. 結論

MSおよびNMOSDの有病率は今も増加傾向であった。しかしながら、前回調査時と比較し、MS患者の重症度は低下しており、有効性の高い治療薬の開発が寄与しているものと考えられた。

(引用論文)

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

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
準備中

2. 学会発表

- 1) 渡邊 充、磯部 紀子、新野 正明、中島 一郎、松下 拓也、酒井 康成、中原 仁、河内 泉、越智 博文、中辻 裕司、中村 好一、中村 幸志、坂田 清美、松井 真、桑原 聡、吉良 潤一. 第5回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022/10/21. 長崎.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

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

（課題名）重症筋無力症における血清 Sema4A 濃度と臨床パラメーターとの関連  
-疾患バイオマーカーとしての検討-

研究分担者 鶴沢 顕之

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 助教

共同研究者 安田真人、赤嶺博行、大西庸介、半田秀雄、鋸屋悦子、小澤由希子、  
枘田大生、森雅裕、桑原聡

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学

---

## 研究要旨

重症筋無力症（MG）の疾患活動性を反映するバイオマーカーは病勢把握や治療反応性予測などに重要だが、確立されたものはない。Semaphorin 4A（Sema4A）はT細胞の分化・活性化に関与することが知られている。本研究において、血清Sema4A濃度がMGで著明に高値であり、AChR抗体陽性MG患者においてAChR抗体価や重症度スケールとの相関があることが明らかになった。Sema4AはMGでのT細胞の活性化を反映し、MG病初期の病勢と関連するバイオマーカーとなりうる可能性がある。

---

### A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は神経筋接合部のタンパクに対する自己抗体が産生されることにより神経筋伝導障害が生じ、易疲労性・筋力低下が生じる疾患である。MGの病原性自己抗体であるアセチルコリン受容体（AChR）抗体、MuSK抗体はT細胞依存性にB細胞から産生されると考えられている。MGの疾患活動性を反映するバイオマーカーは病勢の把握や治療反応性予測などに重要と考えられるが、これまで確立されたものはない。セマフォリンは8つのサブクラスに分類されており、炎症性疾患との関連が報告されている。そこで本研究では、MG患者の血清Sema4A濃度を測定し、MGの臨床パラメーターとの相関を検討した。

### B. 研究方法

免疫治療を受けていないAChR抗体陽性MG30例（平均年齢55.2歳、男女比 10 : 20、早期発症MG10例、後期発症MG10例、胸腺腫関連MG10例）と年齢・性別をマッチさせた正常コントロール26例（平均年齢54.2歳、男女比 8 : 18）及びMuSK抗体陽性MG7例（平均年齢39.3歳、男女比 2 : 5）の血清Sema4A濃度をELISAキット（ELISA kit for Semaphorin 4A, Cloud-Clone Corp., Wuhan, China; Product No. SEL921Hu）で測定した。AChR抗体陽性MG 10例、MuSK抗体陽性MG 7例に関しては、免疫治療で症状改善後のSema4A濃度も同

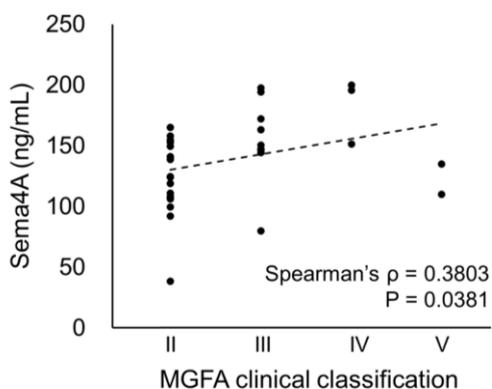
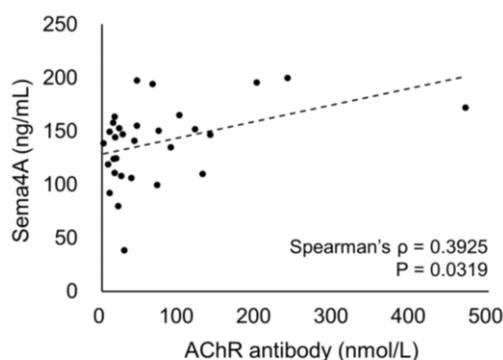
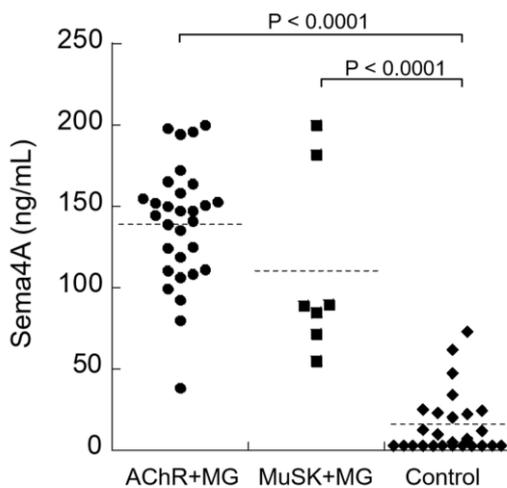
時に測定した。さらに測定したSema4A濃度とMGの臨床パラメーター（重症度、抗体価、罹病期間、サブタイプなど）との関連も検討した。

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

採血時の平均罹病期間はAChR抗体陽性MG患者で10.6か月、MuSK抗体陽性MG患者で12.9か月、平均MGFA分類クラスはAChR抗体陽性MG患者で2.7、MuSK抗体陽性MG患者で2.9、平均MGADLスケールはAChR抗体陽性MG患者で8.3、MuSK抗体陽性MG患者で7.4であった。血清Sema4A濃度はAChR抗体陽性MG患者（139.2 ± 36.7 ng/mL）、MuSK抗体陽性MG患者（110.3 ± 21.4 ng/mL）ともにコントロール群（16.0 ± 19.24 ng/mL）より有意に高値であった（ $P < 0.0001$ ）。さらにAChR抗体陽性MG患者では、血清Sema4A濃度はAChR抗体濃度（Spearman's  $\rho = 0.39$ ;  $P = 0.03$ ）とMGFA分類クラス（Spearman's  $\rho = 0.38$ ;  $P = 0.04$ ）と有意に相関していた。一方で、MuSK抗体陽性MGでは有意な相関は認めなかった。また、病型分類毎、免疫治療前後でのSema4A濃度に差は認めなかった。



#### D. 考察

Sema4AはT細胞の分化・活性化に関与することが知られており、多発性硬化症などの他の自己免疫性疾患の病態に関与していると報告されているが、MGにおけるSema4A濃度や病態との関連に関してはこれまで検討されていなかった。本研究では血清Sema4A濃度がコントロール群と比較して有意に高値で、重症度や抗体価との相関があることが示された。Sema4AはTh1・Th17分化促進作用があることが知られており、MG患者においてもTh17細胞が神経筋接合部の炎症やAChR抗体産生に関与していることはこれまで報告されている。そのためMGにおいては、

Sema4AがTh17細胞を活性化することで、病変部での慢性炎症やB細胞活性化による自己抗体の産生などを介して、病態悪化に関与している可能性が示された。

#### E. 結論

Sema4A濃度はMGで著明に高値であり、AChR抗体陽性MG患者ではAChR抗体価や重症度スケールとの相関を認めた。Sema4AはT細胞の活性化を反映し、MG病初期の病勢と関連するバイオマーカーとなりうる可能性がある。

#### F. 研究危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2023;94(6):467-473.
- 2) Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S, Nagane Y, Utsugisawa K. Impact of Early Treatment with Intravenous High-Dose Methylprednisolone for Ocular Myasthenia Gravis. *Neurotherapeutics*. 2023;20(2):518-523.
- 3) Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Minimal symptom expression achievement over time in generalized myasthenia gravis. *Acta Neurol Belg*. 2023 in press
- 4) Uzawa A, Utsugisawa K. Biological therapies for myasthenia gravis. *Expert Opin Biol Ther*. 2023 Mar;23(3):253-260.
- 5) Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S. The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2023;14(1):19–27.
- 6) Akamine H, Uzawa A, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Kuwabara S. Role of soluble forms of follicular helper T-cell membrane molecules in the pathogenesis of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol*. 2023;375:578014.
- 7) Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S. Serum pentraxin 3 concentration correlates with disease severity in patients with myasthenia gravis. *Clin Neurol Neurosurg*. 2022;220:107371.

8) Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S. Decreased initial compound muscle action potential amplitudes in myasthenia gravis. *Neurology and Clinical Neuroscience*. 2022;10(5):245-251.

9) Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Immunoabsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis. *Scand J Immunol*. 2022;95(2):e13122.

## 2. 学会発表

1) 鵜沢 顕之, 重症筋無力症の治療目標としての Minimal symptom expression, 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月20日, 東京

2) 鵜沢 顕之, Ravulizumab efficacy in gMG:sex and age subgroups, 第34回日本神経免疫学会学術大会, 2022.10.20, 長崎

3) 鵜沢 顕之, 早期速効性治療戦略による治療目標達成: 傾向スコアマッチングを用いた重症筋無力症レジストリ 1710 例の解析, 第40回日本神経治療学会学術大会, 2022.11.2, 福島

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

（課題名）神経免疫分野の医療経済分析 2022

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・市川病院脳神経内科 教授  
共同研究者 富永 奈保美 国際医療福祉大学医学部脳神経内科・市川病院脳神経内科

研究要旨

神経免疫分野では生物製剤を中心に次々と新薬が承認され、治療の選択肢が広がっている。しかし、多くの新薬は高額であり、国全体の医療費を考えるとときには費用対効果などの医療経済的視点も重要である。日本は薬価改正により医療費の増大を抑制しているが、国際的に魅力のある市場であり続ける必要もあり、難しいかじ取りとなっている。費用対効果を考えるときには単に短期的な治療効果のみならず、就労可能性や介護など社会的影響も考慮した分析モデルの開発が必要である。これら疾患の軌跡は疾患ごとに異なるため、その疾病の特性が分かった臨床家に関わらないと予測できない。また、希少疾患に対する高額治療のDPCにおける扱いについては新たなルールが必要である。

A. 研究目的

ここ数年神経免疫分野では生物製剤を中心に次々に新薬が承認され、治療の選択肢が広がってきた。神経免疫疾患の多くは指定難病に指定されており、高額薬剤を用いている患者は軽症であっても指定難病受給者証を取得することができる。そのため、高額薬剤でも処方しやすい環境があった。しかし、近年の高額の程度は一桁違っており、軽症高額の適用を受けるにしても初期の自己負担分や日本全体の医療費を考えた場合、どのような薬剤をどの様なタイミングで用いるかについてはますます難しい選択となっている。

2022年度は神経免疫分野において新たに承認された薬剤は少なかったが、現在治験進行中の薬剤が2023年度以降で使用できるようになる可能性が高い。一方で新規高額治療がDPCにおいて出来高算定扱いであったものが、一定期間をへて包括点数内となり、DPC病院での使用が躊躇される状況も出てきている。今後使用可能となる薬剤も勘案し、費用対効果の考え方を整理する。

B. 研究方法

厚生労働省および医薬品医療機器総合機構（Pharmaceuticals and Medical Devices Agency : PMDA）、中央社会保険医療協議会(中医協)、NDBオープンデータなどの公表されているデータを用いて、今後承認予定の神経免疫分野の薬剤の特性について既存の薬剤と比較分析する。

高額薬剤のDPCでの扱いについての対策を検討する。また、神経免疫分野の費用対効果を扱った既報告を比較検討し、どのような分析をするのが妥当であるかにつき整理する。

（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

同様の作用機序の薬剤でも、投与回数を減少させる、経口投与や皮下注射など投与経路を変更するなど、薬剤投与における患者のQOLに注目した薬剤開発が行われている。

日本における神経免疫分野治験において、多発性硬化症は減少傾向となっており、重症筋無力症、次に視神経脊髄炎の治験数が多い。

多発性硬化症の新規薬剤は既存の薬剤と比較されて薬価が設定されるため、日本で初めて既存治療による効果が不明確であるSPMSに対して有効性を示したシポニモドフマル酸Siponimod (BAF312) (メーゼント)ですら有用性加算 (I I) A=5%が付き年間コストは316万とナタリズマブよりも高くなったが、この程度の差でありよほど新しい技術または有用性でないが高薬価がつきにくく、年間薬剤費300万円代にとどまる。一方で、重症筋無力症、視神経脊髄炎についてはエクリズマブを始めとして年間薬剤費6000万円代の薬価が承認されている。このような背景が、薬剤開発が重症筋無力症、視神経脊髄炎に集中する理由と推測する。

しかし、例えば抗C5抗体のエクリズマブを上梓したアレクシオンファーマ社は同じ抗C5抗体医薬であるラブリズマブを重症筋無力症を適用疾患として4000万円代で発売した。エクリズマブが2週に1回の点滴静脈注射のところ、ラブリズマブは8週に1回と時間的負担は大幅に軽減された。さらには他社であるが患者による皮下注射の抗C5抗体医薬の承認申請も行われた。まだ、薬価は不明だが、次々と技術革新が行われ選択肢が拡大している。NMOにおいても新規同効薬の市場参入により年間薬剤費2000万円代の薬剤が承認されてきており、また、新たに適応拡大を得ていくと、当初に得た薬価も市場規模に応じて見直しがされるため、徐々に低下していくものと予想する。

費用対効果の方法についても、現在でも多くの選択肢がある多発性硬化症を例に検索すると、これまでは二つの薬剤を比較してQOLの向上を含めどの程度効果の差があり、それに余分にコストがどの程度かかるのか (ICER)、という単純な分析であったものが、現実には即して複数薬剤を使用することを前提とした費用対効果の検討もなされている。(Versteegh et.al. VALUE HEALTH. 2022; 25(6):984-991)

投薬が複雑になる分野では費用対効果のゴールスタンダードは得にくく、実際の患者における選択においては、テーラーメイド医療として、ますます、複雑な判断を求められる。

2022年度は新たに認可された高額薬剤は少なかったが、発売から一定期間を経た高額薬剤がDPCにおいて出来高から包括に組み込まれたものが出てきており、入院医療での使用に躊躇する場面もでてきている。ある程度の使用例数があれば分岐が分かれる可能性もあるが、希少疾患ゆえに統計的優位差がつかないとグラウンドルールに従い包括点数に包含されてしまう。希少疾患故の問題のため、難病に対する高額医薬品のDPCにおける扱いには患者に不利益にならないように、新たな一定のルールが必要と考える。

#### D. 考察

技術革新により、より有効性の高い薬剤の開発が相次いでいることは患者の治療可能性として望ましいことであるが、希少性ゆえに高額薬剤とならざるを得ず、今後もこの傾向は継続することが予想される。日本の国民皆保険制度が持続可能となるために高額薬剤の扱いは慎重に検討されている。神経免疫分野にも直結する課題である。

他国に比べ薬価が極端に安いと日本の市場の魅力がなくなり、日本における新規薬剤開発が敬遠されることも危惧される。あくまでアクセスはよくし、しかし、薬剤費は押さえるという難しいかじ取りが迫られている。これまでの日本の薬剤市場規模は米国に次いで世界第2位であったが、既に中国に抜かれ欧州を一つとくく

ると世界第4位である。今後は労働人口減少や経済成長の低迷によりさらに市場規模が縮小する可能性がある。そのような中で世界においても日本の市場がある程度魅力的でありつづけ、かつコストを抑えるかどうかを検討するためには、単に医療費だけでなく、医療介護を含めたトータルのコストを考えていかなければならない。

今後の分析においては費用対効果の“効果”をさらに綿密に定義し、分析する必要があるのではないかと。そのようなモデルの作成が必要である。

#### E. 結論

日本では薬価見直しが頻回に行われるため、高薬価を保つために同じ製薬企業から新たな承認を受ける同効薬の治験が行われている。治療医には費用対効果のエッセンスを考慮したテーラーメイド医療が求められることになる。今後の費用対効果分析には医療介護費の見直しを含めた多角的な検討モデルが求められる。希少疾患に対する高額治療についてはDPCにおいて新たなルールの検討が必要である。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 荻野美恵子. 免疫性神経疾患の支援制度と医療経済. 日本臨牀. 80 巻増刊号 5: 569-573, 2022

##### 2. 学会発表

- 1) 荻野美恵子. MG治療の医療経済: これまでとこれから. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022年10月21日.長崎
- 2) 荻野美恵子. 神経治療の医療経済学. 第40回日本神経治療学会. 2022年11月2日. 郡山

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

（課題名）急性発症 CIDP の電気生理学的、免疫学的解析：脱髄型 GBS (AIDP) との急性期における鑑別点

研究分担者 海田賢一 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科 教授  
共同研究者 山元正臣, 古川義浩, 橋本ばく, 宮内敦生, 王子 聡  
埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科

## 研究要旨

急性期における急性発症CIDP(A-CIDP; acute-onset CIDP)と Guillain-Barré syndrome (GBS) の鑑別点を明らかにするため、A-CIDPとGBSを臨床的、電気生理学的および免疫学的に解析した。A-CIDP3例（66歳女性、74歳女性、53歳男性；平均発症年齢64歳）AIDP 12例（男性 7例、平均発症年齢51歳）を比較した。GBS 5例(42%)は人工呼吸器を装着した。初回NCSでA-CIDP 1例のみsural-sparing pattern (SSP) を認め、再発時には3例ともSSPを認めなかった。人工呼吸器装着、初期NCSにおけるSSPの存在はAIDPを示唆し、A-CIDPとの鑑別に有用である可能性がある。

### A. 研究目的

急性発症 CIDP(A-CIDP; acute-onset CIDP)の中に、初発時に Guillain-Barré syndrome (GBS) と診断される症例が GBS の 2～5% に存在する。A-CIDP は治療戦略と長期予後が GBS と異なるため早期の鑑別が重要である。しかしながら、臨床的、電気生理学的に両者を明確に区別する徴候、所見の報告はない。そこで、急性期における両者の鑑別点を明らかにするため、A-CIDP と GBS を臨床的、電気生理学的および免疫学的に解析した。

### B. 研究方法

Asbury & CornblathのGBS基準を満たし、発症から2週間以内にGBSとして免疫治療を受けた当院のA-CIDP 3症例と、2019年6月から2022年4月までに当院に入院した連続12例の脱髄型GBS(AIDP, acute inflammatory demyelinating polyneuropathy)の臨床所見、神経伝導検査(NCS)所見を検討した。A-CIDPはEAN/PNS CIDP guideline 2021診断基準をみたすものとした。

（倫理面への配慮）

本研究でおこなわれた血清保存、解析に関して各被験者にその内容を説明し、同意を得ている。本研究は本学の研究倫理委員会に承認されている。

### C. 研究結果

A-CIDP3例（66歳女性、74歳女性、53歳男性；平均発症年齢64歳）の発症から入院までの期間

は4～12日（平均9日）、初回再発までの期間は各第36、176、50病日（平均87病日）であった。1例のみ明確な感覚障害を認め、治療前MRC sum scoreは平均43点、2例はピーク時に独歩不能で、2例に自律神経障害（洞性頻脈、遷延性排尿障害）を認め、3例とも脳神経障害はなく、人工呼吸器装着を要さなかった。初回治療前の脳脊髄液蛋白は平均 106.7 mg/dlで、抗ガングリオシド抗体は全例陰性であった。3例とも初回治療にIVIgが行われ、2例はIVIg開始後4週でHughes gradeが1段階改善した。AIDP 12例（男性 7例）は平均発症年齢51歳で、7例(58%)に先行感染、10例(83%)に脳神経障害を認め、10例はピーク時独歩不能で、5例(42%)は人工呼吸器を装着した。初回NCSでA-CIDP 2例がHoらの基準でAIDPと判断され、EAN/PNS CIDP guideline 2021の基準も満たし、1例のみsural-sparing pattern (SSP) を認めた。再発時には3例ともSSPを認めなかった。

### D. 考察

脳神経異常を伴わず人工呼吸器を要さない点、初期NCSでSSPを認めない点はA-CIDPを示唆する。一方、少数例ではあるが、初回ピーク時の重症度、自律神経障害・感覚障害の有無は鑑別点とならなかった。A-CIDPでは初期から脱髄が広範囲に存在するためSSPがみられない可能性がある。

### E. 結論

人工呼吸器装着、初期 NCS における SSP の存在は AIDP を示唆し、A-CIDP との鑑別に有用で

ある。

#### F. 研究発表

1. 論文発表： 該当なし

2. 学会発表：

1) 山元正臣ら. 当初GBSとして治療し, その後急性発症CIDPと診断された3症例の臨床的・電気生理学的検討. 第33回日本末梢神経学会学術集会. 2022年9月9日. 東京

2) 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と治療関連変動を呈した GBS の臨床的・電気生理学的検討. 第40回日本神経治療学会学術集会. 2022年11月4日. 福島県郡山市.

3) 山元正臣ら. 急性発症 CIDP の電気生理学的, 免疫学的解析: 脱髄型 GBS(AIDP)との急性期における鑑別点. 令和4年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2023年1月13日. 東京.

4) 石原圭人ら. 慢性炎症性脱髄性多発神経炎における握力および電気生理学的所見の長期経過. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月21日. 東京.

5) 本郷 悠ら. Cholesterol 付加により変化する糖脂質抗体結合活性の検証. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京.

6) 阪本直広ら. ギラン・バレー症候群に伴う疼痛の臨床的解析. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 該当なし

2. 実用新案登録 該当なし

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

（課題名）「自己免疫介在性脳炎・脳症」（抗 NMDA 受容体脳炎・抗 LGII 脳炎）の  
診断基準・重症度分類および診療ガイドライン策定に向けた全国疫学調査

研究分担者	河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター・准教授 新潟大学医歯学総合病院脳神経内科
共同研究者	佐藤泰憲	慶應義塾大学病院臨床研究推進センター
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	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	佐久間啓	東京都医学総合研究所 脳・神経科学研究分野
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	中島章博	新潟大学医歯学総合病院脳神経内科学
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	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

## 研究要旨

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、急性もしくは亜急性に、自己免疫学的機序に関連し、発症する脳炎・脳症の総称である。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促迫、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症状を呈する。近年、*N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGII) 抗体をはじめとした新たな神経抗体が続々と発見され、急速に疾患概念が形成されている疾患である。本研究では、AEのうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①抗 NMDA 受容体脳炎、②抗 LGII 脳炎に焦点を当て、診断基準を作成し、全国疫学調査を行った。一次調査の結果、推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。今後、二次調査を進め、本邦における臨床的特徴、検査所見、治療反応、機能および生命予後を明らかにし、標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。

## A. 研究目的

自己免疫介在性脳炎・脳症 (autoimmune encephalitis; AE) は、急性もしくは亜急性に、自己免疫学的機序に関連し、発症する脳炎・脳症の総称である。精神・行動異常もしくは認知機能障害、言語促迫、言語障害、けいれん発作、運動異常、意識レベルの低下、自律神経障害もしくは中枢性低換気などの臨床症状を呈する。近年、*N*-methyl-*D*-aspartate (NMDA) 受容体抗体、leucine-rich, glioma inactivated protein 1 (LGII) 抗体をはじめとした新たな神経抗体が続々と発見され、急速に疾患概念が形成されている疾患である<sup>1,2</sup>。本研究では、AEのうち、本邦で頻度の多い二大疾患 ①抗 NMDA 受容体脳炎、②抗 LGII 脳炎に焦点を当て、全国疫学調査を行い、診断基準・重症度分類、診療ガイドライン策定

を推進することを目的とした。

## B. 研究方法

系統的に、過去に行われた全国疫学調査・施設調査等の疫学調査を総括し、国際的動向を踏まえた上で、抗 NMDA 受容体脳炎と抗 LGII 脳炎の診断基準と重症度分類を作成する。さらに両疾患の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する目的で、「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」に基づき全国疫学調査を行う。一次調査は、日本神経学会専門医、日本神経小児学会専門医、日本総合病院精神医学会評議員が勤務する施設および全国医学部付属病院精神科施設に送付し、2021年4月1日から2022年3月31日の間に診療した患者数（総数、男女別数、新規患者

数)を調査した。二次調査は、一次調査で患者ありと回答した施設に調査票を送付した。対象施設を病院の規模や診療科で層別にし、層ごとに抽出率を変えて患者数及び標準誤差を推定し、層別推計患者数を合計して全体の患者数及びその95%信頼区間を推定した。

(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

近年、AEには国際診断アプローチ<sup>3</sup>と国際診療ガイドライン<sup>4</sup>が、小児の抗NMDA受容体脳炎には国際治療ガイドライン<sup>5</sup>が提案されている。これら国際診断・診療推奨を総括した上で、抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎の診断基準と重症度分類を作成した。

抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎を対象とした2022年度全国疫学調査(一次調査)(のべ2,791施設に送付)を行った。のべ1,311施設から回答を得た(回収率: 47.0%)。重複や施設名の無記載などを除外したところ、患者数は、抗NMDA受容体脳炎 312人(うち新規 107人、抗LGI1脳炎 97人(うち新規 37人)であった。推計患者数は、抗NMDA受容体脳炎 603人(527-679人: 95%信頼区間: 以下同じ)、うち新規 212人(175-249人)、抗LGI1脳炎 186人(153-219人)、うち新規 71人(52-90人)と推定された。推計粗有病率は、人口10万人あたり、抗NMDA受容体脳炎 0.48人(0.42-0.54人)、抗LGI1脳炎 0.15人(0.12-0.17人)と推定された。推計粗罹患率は、人口10万人あたり、抗NMDA受容体脳炎 0.17人(0.14-0.20人)、抗LGI1脳炎 0.056人(0.041-0.071人)と推定された。

### D. 考察

全国疫学調査(一次調査)で推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。さらに、二次調査を進め、本邦における臨床の特徴、検査所見、治療反応、機能および生命予後を明らかにする。今後、

得られた結果を元に、診断基準と重症度分類の妥当性を解析する。両疾患の診療ガイドライン作成し、標準的な診療が提供できる体制を構築・確立する。

### E. 結論

全国疫学調査(一次調査)を行い、本邦における抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎の推計粗有病率と推計粗罹患率を推定した。

### (文献)

1. Dalmau J, Graus F. Antibody-Mediated Encephalitis. *The New England journal of medicine* 2018;378:840-851.
2. Kawachi I. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Early View: 1-8. 2022. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12650>
3. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet neurology* 2016;15:391-404.
4. Abboud H, Probasco JC, Irani S, et al. Autoimmune encephalitis: proposed best practice recommendations for diagnosis and acute management. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2021.
5. Nosadini M, Thomas T, Eyre M, et al. International Consensus Recommendations for the Treatment of Pediatric NMDAR Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2021;8.

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Izumi Kawachi. Autoimmunity to glutamate receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*. Early View: 1-8. 2022. <https://doi.org/10.1111/ncn3.12650>

#### 2. 学会発表

なし

### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

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

（課題名）マクロファージからみた免疫介在性ニューロパチーの病態と分類に関する検討

研究分担者 小池 春樹 名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学 准教授  
共同研究者 八木覚<sup>1</sup>、古川宗磨<sup>1</sup>、毛利尚裕<sup>1</sup>、深見祐樹<sup>1</sup>、角谷真人<sup>2</sup>、海田賢一<sup>3</sup>、  
勝野雅央<sup>1</sup>

<sup>1</sup>名古屋大学大学院医学系研究科 神経内科学、<sup>2</sup>自衛隊中央病院内科、

<sup>3</sup>埼玉医科大学総合医療センター脳神経内科

---

## 研究要旨

腓腹神経生検を施行した免疫介在性ニューロパチー203例におけるマクロファージの役割について検討した。CIDP では typical CIDP と主要な variant 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。これに対して、抗 MAG 抗体陽性ニューロパチーと抗 neurofascin 155/contactin 1 抗体陽性ニューロパチーでは、神経伝導検査で CIDP に類似した脱髄を示唆する所見が見られたものの、マクロファージによる脱髄像は見られなかった。一方、ANCA 関連血管炎の神経伝導検査では軸索障害を示唆する所見を認め、変性した有髄線維を貪食中のマクロファージを認めた。サルコイドーシスにおいても神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見が目立ったが、伝導ブロックを18例中11例で認めた。病理学的には類上皮細胞性肉芽腫の形成に伴う神経上膜の血管閉塞と、神経内鞘への肉芽腫浸潤部位での脱髄像が見られた。以上の結果から免疫介在性ニューロパチーにおいてマクロファージは変性をおこした有髄線維の除去だけでなく、脱髄の形成にも直接的な役割を果たす場合があることが明らかになった。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接着不全の2つがあり、CIDP に関しては European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society ガイドライン 2021 における分類の妥当性が示された。

---

## 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）において重要な役割を果たすとされるマクロファージに着目した研究は少ない。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203例。内訳はCIDP 106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、抗 neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチー12例、ANCA関連血管炎30例、サルコイドーシス18例。臨床症候、末梢神経伝導検査所見、腓腹神経病理所見などを検討した。

## （倫理面への配慮）

本研究は、ヘルシンキ宣言および人を対象とする医学系研究に関する倫理指針を遵守してデザイン、施行されている。個人情報の保護に関しては個人情報保護法を遵守している。本研究におけるヒト末梢静脈血を用いた抗体の探索と末梢神経生検に際しては、必要性和意義についての患者および家族の理解と、同意に基づくインフォームドコンセントを文書で得ている。血液サンプルと神経生検の検体については個人情報保護のため、個人情報管理者により連結可能匿名化を行っている。連結可能匿名化を行った際の連結表は、鍵のついた棚に厳重に保管されている。研究への参加については同意をした後でも、患者が研究不参加の意思を表明した場合は同意の撤回を可能とし、同意の撤回により対象者が不利益を被ることはないよう配慮している。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

CIDPではtypical CIDPと主要なバリエーション(distal CIDP、multifocal CIDP、sensory CIDP)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。これに対して、抗MAG抗体陽性ニューロパチーと抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチーでは、神経伝導検査でCIDPに類似した脱髄を示唆する所見が見られたものの、マクロファージによる脱髄像は見られなかった。抗MAG抗体陽性ニューロパチーでは、髄鞘外側への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が傍絞輪部から絞輪間部にかけて見られ、傍絞輪部髄鞘終末ループの軸索膜からの解離と、それに伴うランビエ絞輪部の開大を惹起していた。抗neurofascin 155/contactin 1抗体陽性ニューロパチーでは絞輪間部は保たれていたものの、髄鞘終末ループ・軸索膜間の接着不全が傍絞輪部で見られた(図)。一方、ANCA関連血管炎の神経伝導検査では軸索障害を示唆する所見を認め、変性した有髄線維を貪食中のマクロファージを認めた。サルコイドーシスにおいても神経伝導検査で軸索障害を示唆する所見が目立ったが、伝導ブロックを11例で認めた。病理学的には類上皮細胞性肉芽腫の形成に伴う神経上膜の血管閉塞と、神経内鞘への肉芽腫浸潤部位での脱髄像が見られた。サルコイドーシスで認めた脱髄では、マクロファージによる髄鞘の貪食像が見られず、CIDPとは異なる脱髄機序が推測された。

### D. 考察

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接着不全の2つがあり、CIDP に関してはEuropean Academy of Neurology/Peripheral Nerve Societyガイドライン2021における分類の妥当性が示された。

### E. 結論

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。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Koike H, Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M : Neutrophil extracellular traps: From antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *eBioMedicine*, in press.
- 2) Koike H, Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : A review of anti-IL-5 therapies for eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *Adv Ther* 40(1) : 25-40, 2023.
- 3) Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Early ultrastructural lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- versus complement-associated vasculitis. *Neuropathology* 42(5) : 420-429, 2022.
- 4) Koike H, Nishi R, Ohyama K, Morozumi S, Kawagashira Y, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Sobue G, Katsuno M : ANCA-Associated Vasculitic Neuropathies: A Review. *Neurol Ther* 11(1) : 21-38, 2022.
- 5) Koike H, Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: An ultrastructural study. *Allergol Int* 71(3) : 373-382, 2022.
- 6) Koike H, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M : Dosage effects of PMP22 on nonmyelinating Schwann cells in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies. *Neuromuscul Disord* 32(6) : 503-511, 2022.
- 7) Adams D, Tournev IL, Taylor MS, Coelho T, Planté-Bordeneuve V, Berk JL, González-Duarte A, Gillmore JD, Low SC, Sekijima Y, Obici L, Chen C, Badri P, Arum SM, Vest J, Polydefkis M; HELIOS-A Collaborators (including Koike H) : Efficacy and safety of vutrisiran for patients with hereditary transthyretin-mediated amyloidosis with polyneuropathy: a randomized clinical trial. *Amyloid* 30(1) : 18-26, 2023.
- 8) Ohyama K, Koike H, Tanaka M, Nosaki Y, Yokoi T, Iwai K, Katsuno M : A Bioelectrical Impedance Analysis for the Assessment of Muscle Atrophy in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy. *Intern Med*, in press.
- 9) Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N : A Case of Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med*, in press.
- 10) Ando T, Watanabe H, Riku Y, Yoshida M, Goto Y, Ando R, Fujino M, Ito M, Koike H, Katsuno M, Iwasaki Y : Neurogenic intermittent claudication

- caused by vasculitis in the cauda equina: an autopsy case report. *Eur Spine J*, in press.
- 11) Murakami A, Noda S, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Iida M, Koike H, Sakamoto K, Hara Y, Kuru S, Kadomatsu K, Shimamura T, Ogi T, Katsuno M : Metabolome and transcriptome analysis on muscle of sporadic inclusion body myositis. *Ann Clin Transl Neurol* 9(10) : 1602-1615, 2022.
  - 12) Noda S, Murakami A, Kazuta T, Hirano S, Kimura S, Nakanishi H, Matsuo K, Tsujikawa K, Yamada S, Iida M, Koike H, Kuru S, Katsuno M : Clinical implication of denervation in sporadic inclusion body myositis. *J Neurol Sci* 439 : 120317, 2022.
  - 13) Fukami Y, Koike H, Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M : Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Muscle Nerve* 66(2) : 175-182, 2022.
  - 14) Tsujikawa K, Hamanaka K, Riku Y, Hattori Y, Hara N, Iguchi Y, Ishigaki S, Hashizume A, Miyatake S, Mitsunashi S, Miyazaki Y, Kataoka M, Jiayi L, Yasui K, Kuru S, Koike H, Kobayashi K, Sahara N, Ozaki N, Yoshida M, Kakita A, Saito Y, Iwasaki Y, Miyashita A, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI), Ikeuchi T; Japanese Longitudinal Biomarker Study in PSP and CBD (JALPAC) Consortium, Miyata T, Sobue G, Matsumoto N, Sahashi K, Katsuno M : Actin-binding protein filamin-A drives tau aggregation and contributes to progressive supranuclear palsy pathology. *Sci Adv* 8(21) : eabm5029, 2022.
  - 15) Hsueh HW, Chao CC, Chang K, Jeng YM, Katsuno M, Koike H, Hsieh ST : Unique Phenotypes With Corresponding Pathology in Late-Onset Hereditary Transthyretin Amyloidosis of A97S vs. V30M. *Front Aging Neurosci* 13 : 786322, 2022.
  - 16) Jozuka R, Kimura H, Uematsu T, Fujigaki H, Yamamoto Y, Kobayashi M, Kawabata K, Koike H, Inada T, Saito K, Katsuno M, Ozaki N : Severe and long-lasting neuropsychiatric symptoms after mild respiratory symptoms caused by COVID-19: A case report. *Neuropsychopharmacol Rep* 42(1) : 114-119, 2022.
2. 学会発表
    - 1) 小池春樹. 眼で見て理解する末梢神経疾患の病態と治療戦略. 第 8 回日本筋学会. 2022 年 8 月 6 日. 東京.
    - 2) 小池春樹. 目で見て理解する、しびれの病態と治療戦略. 日本内科学会第 248 回東海地方会第 84 回東海支部生涯教育講演会. 2022 年 10 月 9 日. 浜松.
    - 3) 小池春樹. 現代の視点から見た末梢神経病理学. 第 33 回日本末梢神経学会学術集会. 2022 年 9 月 9-10 日. 東京.
- G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)
1. 特許取得  
なし。
  2. 実用新案登録  
なし。
  3. その他  
なし。

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

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

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

## 研究要旨

抗NMDA受容体脳炎、抗LGI1脳炎及びアイザックス症候群に対して、推定総患者数、推定新規総患者数、性別・診療科ごとの推定患者数、推定新規患者数を算出した。抗NMDA受容体脳炎、抗LGI1脳炎ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。また、CIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMNの二次調査を実施し、疾患の有病率、診療実態、治療法、予後等に影響する因子の探索を行った。

## A. 研究目的

抗NMDA受容体脳炎、抗LGI1脳炎及びアイザックス症候群の全国患者数及び新規患者数を明らかにする目的で、「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」に基づき全国疫学調査を実施する。また、CIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMNの二次調査データをもとに、診療実態、治療法、予後、患者QOLを統計解析する。

## B. 研究方法

全国の脳神経内科、小児科、精神科を有する病院すべてを調査票の発送対象とした。2022年度に当該医療機関にて診療した抗NMDA受容体脳炎、抗LGI1脳炎及びアイザックス症候群患者の人数、男女比率及び新規診断患者数を調査した。患者数の推定方法は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル」に従って実施した。CIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMNの予後と被験者背景との関連解析は、Cox回帰分析及びロジスティック回帰分析を実施した。

## C. 研究結果

抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎を対象として1,311施設から回答を得た（回収率：47%）。推計患者数は、抗NMDA受容体脳炎 603人（95%信頼区間：527-679）、新規患者数 212人（175-249人）、抗LGI1脳炎 186人（153-219人）、新規患者数 71人（52-90人）と推定された。アイザックス症候群に関しては、調査表回収に時間がかかり推計が実施できなかった。

CIDP、抗MAG抗体関連ニューロパチー、MMNの全国二次調査結果の統計解析を実施し、臨床的特徴、検査所見、治療反応性を明らかにし、

予後に影響する因子を探索した。無治療で1年間維持達成の年次割合は、12%（12ヶ月）、28%（24ヶ月）、45%（60ヶ月）であった。予後因子として、正中神経の時間的分散とAMNS感覚神経伝導異常の有無が有意に関連していた。

（倫理面への配慮）

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

## D. 考察

抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎ともに過去の報告例よりも有病率、罹患率が増加していることが明らかとなった。これは、新たな抗神経抗体の発見により、これまでは自己免疫性脳炎と診断されていなかった患者が診断されるようになったことが考えられる。また、CIDPの長期予後は良好であることが明らかになった。

## E. 結論

抗NMDA受容体脳炎と抗LGI1脳炎の全国一次調査結果の統計解析を実施し、患者数及び有病率を推定した。また、CIDPの二次調査結果をもとに、臨床的特徴、検査所見、治療反応性を明らかにし、予後やQOLに影響する因子の明らかにした。

F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得：なし
2. 実用新案登録：なし
3. その他：なし

（課題名）多発性硬化症合併妊産婦の血中 Neurofilament-Light 鎖、オステオポンチン、調節性 T 細胞の検討

研究分担者 清水 優子：東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科 教授

共同研究者 池口亮太郎、根東明広、小嶋暖加、宗 勇人、北川一夫：同 脳神経内科

## 研究要旨

MSの妊娠・出産にともなう再発予防の新たな治療戦略として、疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーを妊娠・出産に伴う再発予防に活用できれば、MS合併妊娠の転機を改善できる可能性がある。しかし妊娠・出産に関する疾患活動性のバイオマーカーの検討は十分になされていない。そこで、我々はMSの再発、身体機能障害との関連性が示唆されているオステオポンチン（osteopontin:OPN）、新規バイオマーカーとして注目されているNeurofilament-Light鎖（NfL）、妊娠期の免疫寛容にかかわる調節性T細胞（regulatory T cell）について、MSの妊娠・出産期の疾患活動性との関連性を検討した。今回の研究結果から、血漿中NfLとOPNは、MS合併妊娠において再発のリスクとなる出産後3カ月に有意に高値を示したことから疾患活動性を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆された。しかし少数例における結果であり、症例を蓄積し、検討を継続する必要がある。疾患活動性を反映するバイオマーカーを駆使し、合併妊娠に伴う再発予防が可能になれば、患者の長期予後改善、QOLの向上や医療資源の適正な分配に貢献できると考えられる。

## A. 研究目的

MSの妊娠・出産にともなう再発予防の新たな治療戦略として、疾患活動性を反映する有用なバイオマーカーを妊娠・出産に伴う再発予防に活用できれば、MS合併妊娠の転機を改善できる可能性がある。しかし妊娠・出産に関する疾患活動性のバイオマーカーの検討は十分になされていない。本研究の目的は、MSの再発、身体機能障害との関連性が示唆されているオステオポンチン（osteopontin:OPN）、Neurofilament-Light鎖（NfL）、妊娠期の免疫寛容にかかわる調節性T細胞（regulatory T cell）が、MSの妊娠・出産期の疾患活動性を反映するバイオマーカーとなり得るか否かを検討することである。

## B. 研究方法

対象は2018年1月から2022年3月まで当科通院加療中の成人MS合併妊産婦13例。①主要評価項目：妊娠前・妊娠中・出産後の血中調節性T細胞（regulatory T cell: Treg）、OPN、NfLを測定し、妊娠前、妊娠期、出産後、妊娠出産に伴う再発（relapse）における変化を検討する。②Visitスケジュール：妊娠前1年、妊娠第1三半期（During Pregnancy Trimester 1:DP1）、妊娠第2三半期（DP2）、妊娠第3三半期（DP3）、出産後0～90日（postpartum 1:PP1）、出産後

91日～180日（PP2）、出産後181日～360日（PP3+4）および再発時（relapse）。③各Visit評価項目：利用する研究対象者の診療情報は、妊娠年齢、疾患修飾薬の治療の有無、妊娠出産と新生児の転機である。バイオマーカー検査としてフローサイトメータ法を用いた末梢血単核球のTreg（CD4+CD25+CD127<sup>±</sup>）、血漿中NfL（SIMOA法）、血漿中OPN（ELISA法）を測定した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際し、東京女子医科大学倫理審査委員会の承認を得て行った。

## C. 研究結果

MS合併妊産婦13例の平均年齢は32歳±3.5歳、妊娠16例である。うち3例で出産後早期の再発を認めた。全例、妊娠前に疾患修飾薬による治療を行っており、グラチラマー酢酸塩以外は妊娠判明時に治療を中止した。母子ともに妊娠・出産に伴う有害事象はなく、新生児の先天異常はなかった。

妊娠前、妊娠中、出産後、relapse時の血漿中OPNとNfLは、妊娠前と比較し、出産後早期のPP1において有意に高値を示した（ $p<0.05$ ）。Tregは妊娠前、妊娠中（平均値：8.41～9.94%）と比較

し、出産後と再発時に平均値は低値（平均値：7.72～7.72%）示していたが統計的有意差はなかった。

#### D. 考察

今回の研究結果から、血漿中 NfL と OPN は、MS 合併妊娠において再発のリスクとなる PP1 に有意に高値を示したことから疾患活動性を反映するバイオマーカーとなりえる可能性が示唆された。しかし少数例における結果であり、症例を蓄積し、検討を継続する必要がある。

#### E. 結論

MS の疾患活動性を反映するバイオマーカーを駆使し、MS 合併妊娠に伴う再発予防が可能になれば、患者の長期予後改善、QOL の向上や医療資源の適正な分配に貢献できると考えられる。今回バイオマーカーの候補として血漿中 NfL と OPN の可能性が示唆された。

#### F. 研究発表

なし

##### 1. 論文発表

1) 清水優子. 妊娠・授乳期の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD) の免疫治療. 神経内科 96 (4) : 402-410 , 2022.

2) 清水優子. 多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題-多発性硬化症の妊娠、出産にかかわる諸問題と対処法. 医学と薬学 79 (4) : 473-479 , 2022

3) 清水優子 : 免疫性神経疾患(第2 版)-基礎・臨床の最新知見-IX. トピックス・今知りたいこと妊娠・授乳中の免疫性神経疾患の治療方針. 日本臨床 80 (増刊5):558-563 , 2022

4) Shimizu Y. Monoclonal antibody treatment for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An update. Clinical and Experimental Neuroimmunology 13 : 131-132 , 2022

5) Oshima R, Ikeguchi R, Wako S, Mizuno T, Abe K, Nitta M, Muraaki Y, Kawamata T, Masui K, Yamamoto T, Shibata N, Shimizu Y,

Kitagawa K. IgG4-related brain pseudotumor mimicking CNS lymphoma. A case report.

Neuropathology 42 (6) : 526-533 , 2022

6) Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, Shimizu Y, Kitagawa K. Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report. Neuroimmunology Reports 2 : In press , 2022.7 DOI:https://doi.org/10.1016/j.nerep.2022.100113

7) Wako S, Ikeguchi R, Toda K, Kobayashi K, Miyata R, Kuramochi H, Ichihara A, Shimizu Y, Kitagawa K. Characteristic cerebrospinal fluid findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy: A case report. Journal of Neuroimmunology 374. In press 2022.12 DOI :https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2022.578010

##### 2. 学会発表

1) 清水優子, 小嶋暖加, 池口亮太郎, 宗勇人, 根東明広, 北川一夫 : 再発寛解型多発性硬化症合併妊娠患者の再発と疾患修飾薬に関する研究. 第40回日本神経治療学会学術集会 2022年11月郡山

2) 清水優子 : Life event や社会環境を考慮したMS再発予防治療薬の選択. 第63回日本神経学会学術大会, 2022年5月東京

3) 清水優子 : 免疫性神経疾患における Gender - 免疫機序とライフイベントへの影響-. 第34回日本神経免疫学会学術集会, 2022年10月長崎

##### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

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

（課題名）炎症性筋疾患における EULAR / ACR 分類基準と針筋電図の役割

研究分担者	園生 雅弘	帝京大学医学部神経内科学講座主任教授
共同研究者	北國 圭一	帝京大学医学部神経内科学講座講師
	内田 雄大	帝京大学医学部神経内科学講座臨床助手
	畑中 裕己	帝京大学医学部神経内科学講座准教授
	小林 俊輔	帝京大学医学部神経内科学講座教授
	清水 潤	東京工科大学医療保健学部リハビリテーション学科

## 研究要旨

炎症性筋疾患(IIM)について2017年に提唱されたEULAR/ACR 分類基準では、針筋電図所見は考慮されていない。今回我々は過去12年間にIIMと確定診断された例を後ろ向きに抽出し、EULAR/ACR分類基準に基づいて分類を行った。79例のIIM症例が抽出された。EULAR/ACRでは4例がUnsatisfied群と分類された。針筋電図では線維自発電位／陽性鋭波 (Fib/PSW) は95%で認められ、EULAR/ACRでUnsatisfiedとされた4例においても全例で認められた。筋力低下は86%、高CKは84%で認められたが、筋力低下がない11例中8例、CK上昇がない13例中10例でもFib/PSWは陽性であった。43例では針筋電図の行われた対側(36例)あるいは同側(7例)の同じ筋(上腕二頭筋あるいは三角筋)で筋生検が行われていたが、これらの筋でFib/PSWがある場合、筋生検での陽性率は100%であった。EULAR / ACR 分類基準を満たさない例であってもFib/PSWが認められ診断の一助となる可能性がある。また筋力低下、CK上昇が認められない例においてもFib/PSWが筋障害のマーカーとして役立つ、また筋生検の部位決定にも有用である。このように、針筋電図はEULAR/ACR分類基準に補完的役割を果たすことができると考えられる。

## A. 研究目的

炎症性筋疾患(IIM)について2017年にEULAR/ACR 分類基準が提唱された。この基準には臨床症状(筋力低下)、生化学的マーカー(CK、Jo-1抗体)、病理所見が含まれているが針筋電図所見は考慮されていない。今回、当科で経験したIIM患者をEULAR/ACR 分類基準を用いて分類し針筋電図がIIM診断にどのように貢献するかを検討した。

## B. 研究方法

過去12年間(2009年～2021年)に当施設で針筋電図が施行された成人患者で臨床所見、経過、治療反応性に基づいてエキスパートによりpolymyositis (PM)、DM (dermatomyositis)、amyopathic DM (ADM)、IBM (inclusion body myositis)と確定診断された例を後ろ向きに抽出した。各症例についてEULAR/ACR分類基準に基づきdefinite、probable、possibleのprobabilityを算出した。Definite/probable例はsatisfied例としてツリーに基づきPM、DM、ADM、IBMに分類した。また針筋電図については、線維自発電位／陽性鋭波 (Fib/PSW) の出現率を評価した。

(倫理面への配慮)

帝京大学倫理委員会にて後ろ向き研究としての承認を得ている(帝倫19-171号)

## C. 研究結果

79例のIIM症例(年齢65.6±13.4歳、M:34、F 45)が抽出された。75例がdefinite/probableでSatisfied群に分類され、4例がUnsatisfied群と分類された(図1)。EULAR/ACR分類とエキスパートによる臨床診断は概ね合致していたがEULAR/ACRで分類されたPMのうち2例はDM、1例はIBMと分類されていた。Unsatisfied群の4例は筋炎特異的抗体(SRP抗体・HMGCR抗体)、病理所見などにより臨床的にはPMと診断されていた。

臨床診断されたIIM 79例における各評価項目の陽性率(図2)についてFib/PSWは95%と高い陽性率を示していた。EULAR/ACR分類のもとでみるとFib/PSWはUnsatisfied群においても全例で認められ、Satisfied群との間に陽性率の有意差は認められなかった。臨床診断されたIIMでは筋力低下(86%)、CK値(84%)も高い陽

性率を示すものの陰性例が認められていた。しかし筋力低下がない 11 例中の 8 例 (72%)、CK 上昇がない 13 例中 10 例 (77%)においても Fib/PSW は陽性であった (各々、 $P = 0.004$ ,  $P = 0.03$ , McNemer's test)。

臨床診断された IIM の 43 例は針筋電図の行われた対側 (36 例) あるいは同側 (7 例) の同じ筋 (上腕二頭筋あるいは三角筋) で筋生検が行われていた。これらの筋で Fib/PSW がある場合、筋生検での陽性率は 100%であった。

#### D. 考察

EULAR / ACR 分類基準のもとでも IIM 症例では高頻度に Fib/PSW が認められる。IIM の分類基準を満たさない例であっても Fib/PSW が認められ診断の一助となる可能性がある。また筋力低下、CK 上昇が認められない例においても Fib/PSW が筋障害のマーカーとして役立つ可能性がある。針筋電図は筋生検の部位決定にも有用である可能性がある。

#### E. 結論

針筋電図は EULAR/ACR 分類基準に補完的役割を果たせると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
準備中

2. 学会発表

1) 北國圭一, 内田雄大, 畑中裕己, 小林俊輔, 園生雅弘: 炎症性筋疾患の EULAR/ACR 分類基準における針筋電図の役割. 第52回日本臨床神経生理学学会学術大会, 2022年11月25日, 京都.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

図 1. EULAR/ACR 分類と臨床診断

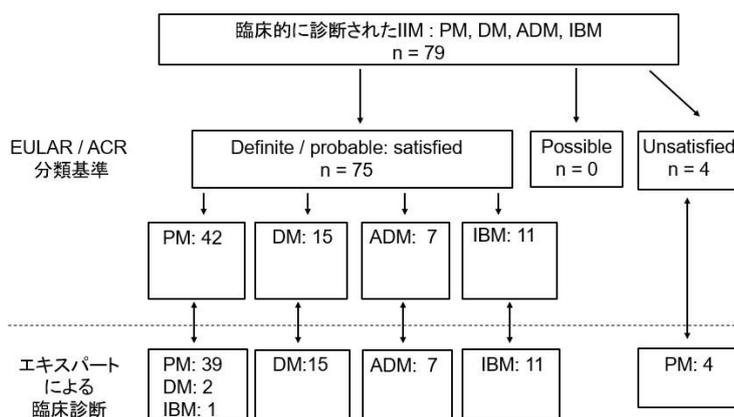
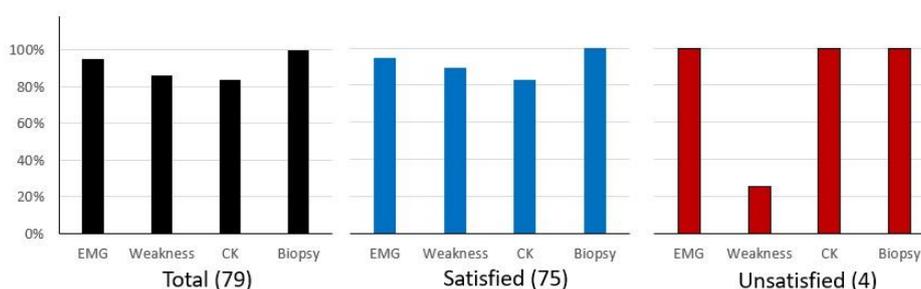


図 2. 各項目の陽性率

	Total (79)			Satisfied (75)			Unsatisfied (4)		
	Positive	n	%	Positive	n	%	Positive	n	%
EMG	75	79	95%	71	75	95%	4	4	100%
Weakness	68	79	86%	67	75	89%	1	4	25%
CK	66	79	84%	62	75	83%	4	4	100%
Biopsy	44	44	100%	42	42	100%	2	2	100%



（課題名）髄液 LOTUS 濃度を用いた MS の病勢把握

研究分担者 横浜市立大学 竹内英之 准教授

共同研究者 横浜市立大学 高橋慶太, 中澤謙介, 池田拓也, 古宮裕泰, 土井宏, 田中章景

研究要旨

我々が見出した神経炎症バイオマーカーである髄液lateral olfactory tract usher substance (LOTUS)濃度はMSやNMOの病勢に伴って低下し、病勢バイオマーカーとして有用である。今回、再発寛解型MS患者の再発急性期におけるステロイドパルス治療前後の髄液LOTUS濃度の変化を検討したところ、LOTUS濃度の不変～低下群での二次進行への移行を確認できたことから、これまで後方視的診断に留まっていたMSの二次進行を、髄液LOTUS濃度の変化により早期に検出できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) や視神経脊髄炎 (NMO) における中枢神経系の炎症病勢の把握は、早期診断および適切な治療選択において極めて重要であり、簡便かつ鋭敏な神経炎症の病勢バイオマーカーの確立が希求されている。これまでに我々は、MS や NMO の病勢に伴って内因性 Nogo 受容体阻害分子 lateral olfactory tract usher substance (LOTUS) の髄液中濃度が低下することを見出し、その機序が炎症刺激による LOTUS 発現低下によることを明らかにしてきた。本研究では、再発寛解型 MS (RRMS) 患者の再発急性期におけるステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度を測定し、二次進行型 MS (SPMS) への進展を含めた MS の病勢把握を試みた。

B. 研究方法

RRMSと診断された患者10例の再発急性期のステロイドパルス治療前とステロイドパルス治療後（平均2コース終了直後）に髄液を採取し、全自動キャピラリー式タンパク泳動法 (Protein Simple社 Wes) を用いて、髄液LOTUS濃度の定量測定を行った。

（倫理面への配慮）

本研究は横浜市立大学附属病院倫理委員会の承認の下に、インフォームドコンセントを得て行われた。

C. 研究結果

全例で治療前の髄液LOTUS濃度は低下していたが、ステロイドパルス治療後では治療前に比べて濃度が増加する群（増加群）4例と濃度が変わらないか低下する群（不変・低下群）6例に大

別された。その後の臨床経過からは、増加群4例は全例RRMSとの診断を維持しており、不変～低下群6例は全例SPMSへの移行が確認された（下図参照）。

D. 考察

LOTUSの中枢神経内の変動の機序として、炎症シグナルによるmRNA発現低下に伴うタンパク産生低下が判明していることから、ステロイドパルス治療前後での髄液LOTUS濃度の不変～低下は、抗炎症療法に不応性の神経炎症遷延の病態を示している可能性が示唆された。

E. 結論

ステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度を比較することで、これまで後方視的診断に留まっていた MS の二次進行を、より早期に検出できる可能性がある。

引き続き、RRMS・SPMS・NMO 患者の髄液・血液検体を収集し、LOTUS 濃度と臨床情報と併せた解析を通じて、中枢神経系の炎症病勢バイオマーカーとしての確立を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表 なし

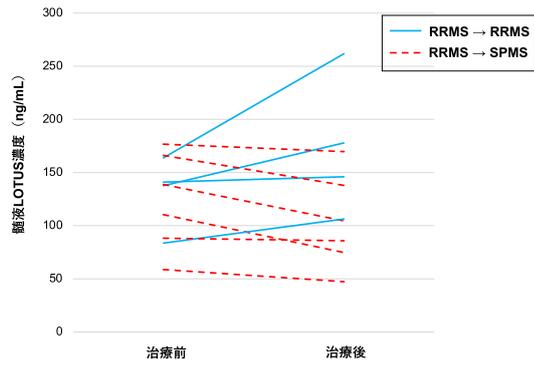
G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし



図：RRMS10例でのステロイドパルス治療前後の髄液 LOTUS 濃度の変化

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

（課題名）視神経脊髄炎スペクトラム障害に対する新規治療薬の有効性と安全性についての検討：  
免疫グロブリンへの影響

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

---

## 研究要旨

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1試験）の結果に基づき、世界で4番目の承認薬として、リツキシマブ（RTX）の承認（2022年6月20日）を取得した。RIN-1試験終了後は、RTXのオープン継続試験（RIN-2試験）が行われたが、2019年3月末で試験は終了した。その後、新規治療薬3製剤（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ）へ切り替えが行われたことから、その後の治療経過（有効性と安全性）について検討した。また、RTX治療が免疫グロブリンに与える影響についても検討した。

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名（女性20名、男性1名）であった。RIN-1試験参加時平均年齢50.2±14.6年、平均罹病期間10.1±5.9年であった。RIN-2試験終了後に観察ができなかった3名を除いた18名中、生物学的製剤は、15名（83%）に導入されていた。エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネビリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後、治療薬間のスイッチが7名に行われており、EからSが2名、SからIが3名、SからRが2名であった。平均治療期間（人年）は、E群3.30、S群18.5、I群3.11、R群1.29であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、高い有効性は維持されていた。安全性に関しては、エクリズマブ治療中1名が呼吸器感染症で2回、高血糖で1回入院し、サトラリズマブ治療中、1名に呼吸器感染による入院が1回、1名に帯状疱疹がみられた。RIN-2試験中の免疫グロブリン値は、RTX初回投与前の免疫グロブリン値（19名）は、IgG897.9±310.7mg/dl（基準値：870-1700）、IgA150.9±100.8mg/dl（基準値：110-410）、IgM45.3±56.2mg/dl（基準値：33-190）であり、2クール前（14名）のIgAは、113.3±67.9mg/dlと有意な低下が見られたが、IgG820.4±227.1mg/dl、およびIgM45.0±53.7mg/dlは有意な低下ではなかった。

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

---

### A. 研究目的

視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の治療薬の開発は目覚ましく、我々も医師主導治験（RIN-1試験）の結果に基づき、2021年10月29日リツキシマブの承認申請を行い、2022年6

月20日承認取得している。RIN-1試験終了後は、リツキシマブ治療を継続した（RIN-2試験）が、2019年3月末で試験は終了した。その後、2019年11月エクリズマブ、2020年8月サトラリズマブ、2021年3月イネビリズマブが上市され、3種類の生物学的製剤によるNMOSDの治療が可能とな

った。そのため、多くの治験参加者は、リツキシマブからこれらの新規治療薬へ切り替えが行われており、その治療経過（有効性と安全性）についての検討を行なったため、報告する。

また、RTX治療が免疫グロブリンに与える影響についても検討した。

## B. 研究方法

対象は、RIN-1またはRIN-2試験参加者のうち、当院通院歴があるものとし、後方視的に解析した。観察期間は、2022年11月までとした。

（倫理面への配慮）

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

## C. 研究結果

当院でRIN-1試験またはRIN-2試験に参加した者は21名（女性20名、男性1名）であった。RIN-1試験参加時平均年齢 $50.2 \pm 14.6$ 年、平均罹病期間 $10.1 \pm 5.9$ 年であった。RIN-2試験終了後に観察ができなかった3名を除いた18名中、生物学的製剤は、15名（83%）に導入されていた。

エクリズマブ（E）3名、サトラリズマブ（S）10名、イネピリズマブ（I）1名、リツキシマブ（R）1名であった。その後、治療薬間のスイッチが7名に行われており、EからSが2名、SからIが3名、SからRが2名であった。

平均治療期間（人年）は、E群3.30、S群18.5、I群3.11、R群1.29であったが、いずれの薬剤でも再発を生じた症例はなく、高い有効性は維持されていた。安全性に関しては、サトラリズマブ治療中、1名に呼吸器感染による入院が1回みられた。

RIN-2試験中の免疫グロブリン値は、リツキシマブ初回投与前の免疫グロブリン値（19名）：  
IgG $897.9 \pm 310.7$ mg/dl（基準値：870–1700）、  
IgA $150.9 \pm 100.8$ mg/dl（基準値：110–410）、  
IgM $45.3 \pm 56.2$ mg/dl（基準値：33–190）であり、2クール前（14名）のIgAは、 $113.3 \pm 67.9$ mg/dlと有意な低下が見られたが、IgG $820.4 \pm 227.1$ mg/dl、およびIgM $45.0 \pm 53.7$ mg/dlは有意な低下ではなかった。

## D. 考察

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えを行なったが、各種薬剤において再発がみられることはなく、有効性は維持されていた。

安全性に関しては、エクリズマブ治療中に呼吸器感染症、サトラリズマブ治療中に呼吸器感染症、および帯状疱疹の合併が確認されたが、いずれも軽快している。

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

## E. 結論

リツキシマブから新しい生物学的製剤への切り替えによる治療が行われたが、いずれの治療群においても再発がみられることはなく、高い有効性は維持されていた。

安全性に関しては、エクリズマブ、サトラリズマブ治療中に同症例が呼吸器感染症で入院となっており、サトラリズマブで1名の帯状疱疹が生じたが軽快した。

リツキシマブ治療により生じる免疫グロブリン低下は、RIN-2試験期間のみの評価であるが、特にIgAが目立っており、引き続き感染症など臨床的な観察が必要と考えられた。

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

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

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

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

研究分担者 中島 一郎 東北医科薬科大学医学部老年神経内科学教授

## 研究要旨

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

### A. 研究目的

MOG抗体関連疾患（MOG associated disease：MOGAD）の疾患概念を確立し、指定難病に登録することを念頭に、これまで未着手となっていた診断基準の策定、全国調査の実施を行い、実患者数を把握し、臨床的特徴、検査所見、治療反応性などを明らかにする。一次調査では、225施設から887人の患者が報告され、昨年患者数、粗有病率、粗罹患率を推計・報告した。今年度は二次調査の結果を解析した。

### B. 研究方法

一次調査で「症例あり」と回答した施設を対象に、各症例の発症年齢、初発症状・臨床病型、再発回数、髄液・MRIなどの検査所見、急性期治療・再発予防治療などを調査した。

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

746人分の回答を得た。男女比はやや女性に多く（53.4%）、発症年齢の中央値は28歳だった。発症時臨床病型は、視神経炎が全年齢層で約40%を占め、小児期発症例では急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）、成人期発症例では脳炎、脳幹脳炎、脊

髄炎が比較的多かった。初発症状やMRI所見も臨床病型を反映していた。再発は53.5%の症例でみられ、再発回数の中央値は1回だったが、20回以上の例もあり、初回再発までの中央値は7か月だった。全経過でみられた症状とMRI所見でも、小児期発症例ではADEM、成人期発症例では脊髄炎が多いことが示唆された。アクアポリン4抗体の陽性率は0.8%で、髄液において細胞増多と蛋白上昇をそれぞれ60.4%と47.8%で認め、髄液オリゴクローナルバンドは29.4%で陽性だった。急性期にはステロイドパルス療法が大半の症例で施行されたほか、血漿浄化療法や免疫グロブリン大量静注療法も行われ、いずれも高い有効性を示した。再発予防では、大半の例で経口プレドニゾロンが用いられていたほか、小児期発症例では間歇的免疫グロブリン静注療法もしばしば用いられ、有効性が示唆された。

### D. 考察

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

### E. 結論

MOGAD 全国疫学調査の二次調査の結果の解析を報告した。今後集積したデータを用いてサブ解析を行う予定である。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, Fujihara K, Nakazawa T, Nakashima I. Follow-up of retinal thickness and optic MRI after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease and anti-AQP4 antibody-positive NMOSD. J Neurol Sci. 437:120269, 2022

2) Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I. Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in

a nationwide survey. Mult Scler;0:13524585231156736.

## 2. 学会発表

1) 中村正史、藤盛寿一、小川諒、鵜沢顕之、佐藤泰憲、長嶋健悟、栗山長門、中島一郎. 抗MOG抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査～一次調査報告～. 第63回日本神経学会学術大会. 2022年5月18日-21日. 東京

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

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

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

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

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

## 研究要旨

血清セマホリンSema4Aが著明高値である多発性硬化症（MS）患者が約3割存在し、この患者群は比較的発症年齢が若く、重症化しやすく、またインターフェロン（IFN）-β治療に抵抗性を示す。第二選択薬の疾患修飾薬（DMD）であるフィンゴリモドはSema4A高値MS患者に対しても有効である。他のDMDであるグラチラマー酢酸塩（GA）、フマル酸ジメチル（DMF）、ナタリズマブ（NAT）について検討したところ、これらのDMDはいずれもSema4A高値MS患者に対して有効であることが判明した。以上よりSema4AはMS患者におけるDMD選択に関してIFN-β以外のDMDを推奨するバイオマーカーとなることを明らかにした。血清Sema4A値と高次脳機能との相関については、Sema4A高値MS患者は抑うつ傾向が強いことを明らかにした。また、11C-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患者脳とMRI上病変を認めないNMO患者大脳白質で酢酸代謝活性が亢進しており、MRI上病変を認める視神経脊髄炎（NMOSD）患者脳では同活性が低下していることが判明した。NMOSD患者髄液中のdsDNAは有意に高値であることを明らかにした。

## 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）以外にフィンゴリモド（FTY）、グラチラマー酢酸塩（GA）、フマル酸ジメチル（DMF）、ナタリズマブ（NAT）、オフアツムマブ、シボニモドが承認され計 7 剤の DMD が使用可能となった。長期安全性が担保されている観点から IFNβ と GA のベースライン薬が、治療効果が高い観点からは FTY、NATA、オフアツムマブ等が優れていると推測される。しかし DMD の有効性は個々の患者で異なり、治療反応性を予測するバイオマーカーが確立されていない。これまで我々は血清 Sema4A 高値 MS 患者は重症例が多く、IFNβ 治療抵抗性を示すが、FTY は有効性を示すことを報告してきた。本研究では、GA、DMF 及び NAT を使用している MS 患者の血清 Sema4A 測定を行ない、層別解析により血清 Sema4A の治療選択バイオマーカーとしての意義を検討する。同時に Sema4A 高値 MS 患者の高次脳機能評価を行い、臨床的特徴を明らかにする。また中枢神経系においてアストロサイト特異的に代謝される酢酸をリガンドとした酢酸

PET が MS、NMOSD 診療における画像バイオマーカーとなりうるか検証する。

## B. 研究方法

1. 富山大学、大阪大学、近畿大学、北海道医療センターにおけるMS患者の血清と臨床データを収集し、血清Sema4Aの測定を行った。GA使用患者41例、DMF使用患者68例、NAT使用患者18例での解析を行った。Sema4A値の高低による臨床的特徴（発症年齢、罹病期間、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（該当治療介入前後での再発回数、年間再発回数、治療期間、EDSS）を解析した。実験的自己免疫性脳脊髄炎（EAE）マウスを用いてSema4A Fcが抗VLA4抗体に与える影響について検討した。MS患者の非運動症状の評価として、BICAMS、BDI-II、Fatigue Severity Scale（FSS）、Functional Assessment of Multiple Sclerosis（FAMS）による評価を行った。

2. 11-C酢酸PET検査を健常者5例、抗AQP4抗体陽性NMOSD患者 14例（大脳病変有9例、大脳病変なし5例）に施行した。高次脳機能評価としてPET

施行直前に Rao's Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRBN) を行った。また、脳病変の評価のためPET撮影にあわせて頭部MRIの撮影も行った。

3. NMOSD患者23名と他神経疾患患者16名の髄液でdsDNAを測定した。

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

1. GA使用MS患者に関してはSema4A高値例及びSema4A低値例ともに臨床的再発率及び画像的再発の軽減が見られたが、画像的再発に関しては高値例で多い傾向が認められた。EDSSの変化に差は認められなかった。DMF使用例についてはSema4A高値・低値例ともに臨床的再発率、画像的再発率の減少が見られ、EDSSの変化に差は見られなかった。NATA使用例についてはSema4A高値・低値例ともに臨床的再発率、EDSSの変化に差が認められず、この結果は動物モデルEAEでも確認された。また、高次脳機能等との相関についてはSema4A高値MS患者ではBDI-IIで評価される抑うつ傾向が有意に強く、BICAMSで評価される高次脳機能およびFSSで評価される易疲労性については有意差が認められなかった。

2. 酢酸PETを用いたアストロサイトイメージング研究に関して、MS患者ではアストロサイト代謝活性が亢進するが、脳病変を有するNMOSD患者脳では同活性の低下を認めた。また、アストロサイトの酢酸代謝と高次脳機能に相関を認めた。

3. NMOSD患者髄液でdsDNAは非炎症性他神経疾患患者と比べて有意に高値を示し、中枢神経系内の炎症を反映することが示唆された。

### D. 考察

1. Sema4A高値MS患者はTh-17偏倚の傾向を有しており、中枢神経系での炎症が誘起されやすいと考えられる。また遺伝子解析により、同患者群ではtype 1 interferon 関連分子が増加しており、このような病態を有するSema4A高値MS患者にはIFN $\beta$ 以外のDMD (FTY、DMF、GA、NATA) が有効であり、推奨される。

Sema4A高値MS患者はうつ傾向が強いことが判明した。機序は不明だが、今後症例の蓄積と解析が必要である。

2. 脳病変を有するNMOSD患者では抗AQP4抗体によるアストロサイト障害を反映して、酢酸代謝活性が低下していると考えられる。アストロサイト機能の低下しているNMOSD患者では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アストロサイト機能と高次脳機能の関連を詳細に検討してゆく必要がある。また脳病変がMRIで認められないNMOではMSと同様酢酸代謝活性の亢進を認めた。酢酸PETはNMOSDの潜在性病変の同定に有用であることが示唆された。

3. NMOSD患者髄液中dsDNAは中枢神経系内での炎症を反映しており、バイオマーカーとなり得ることが示唆される。

### E. 結論

Sema4A 高値 MS 患者に対しては IFN $\beta$  以外の DMD (FTY、DMF、GA、NATA) の使用が推奨される。

Sema4A 高値 MS 患者はうつ傾向が強い。

酢酸 PET は NMOSD と MS との鑑別に有用な画像バイオマーカーであり、また灰白質のアストロサイト障害が高次脳機能障害の原因となっている可能性が示唆された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yamamoto M, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Miyamoto K, Nukui T, Kinoshita M, Koda T, Haryuni RD, Mochizuki H, Sugimoto T, Nakatsuji Y. Identification of double-stranded DNA in the cerebrospinal fluid of patients with acute neuromyelitis optica spectrum disorder. *Journal of Clinical Neuroscience* 2023, 107 129–132.

#### 2. 学会発表

1) 甲田亨, 奥野龍禎, 木下允, 望月秀樹, 宮本勝一, 新野正明, 清水優子, 山本真守, 熊ノ郷淳, 中辻裕司. 多発性硬化症治療における DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討 第 63 回日本神経学会学術大会、2022.5.18-21. 東京

2) 前坂弘輝, 小西宏史, 廣澤宏昭, 温井孝昌, 道具伸浩, 馬場孝輔, 中道一生, 三浦義治, 中辻裕司. フィンゴリド関連進行性多巣性白質脳症の自験例および国内症例の検討 第 63

回日本神経学会学術大会、2022.5.18-21. 東京

3) 甲田亨、奥野龍禎、木下允、望月秀樹、宮本勝一、新野正明、清水優子、山本真守、熊ノ郷淳、中辻裕司. 多発性硬化症の DMD 反応性と免疫セマホリン Sema4A の関連の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21. 長崎.

4) 山本真守、前坂弘輝、古田理佐子、三井太一、松田憲幸、田中遼、渋谷涼子、林智宏、温井孝昌、道具伸浩、馬場孝輔、中辻裕司. 当院で経験した COVID-19 ワクチン後に発症、再発した抗アクアポリン4抗体陰性 NMOSD の2例. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21.

長崎.

5) 甲田亨、奥野龍禎、加藤弘樹、木下允、白石直之、杉山靖子、木原圭吾、中辻裕司、望月秀樹、中辻裕司. NMOSD における 11C-酢酸 PET を用いたアストロサイトイメージング. 第34回日本神経免疫学会学術集会、2022.10.20-21. 長崎.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得 該当なし
2. 実用新案登録 該当なし

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

（課題名）多発性硬化症における慢性進行指標としての末梢血リンパ球亜分画免疫動態解析

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

## 研究要旨

多発性硬化症患者が長期の経過の慢性炎症性変化に伴うダメージを、簡便かつ的確に評価を行う事が診療上重要と考えられている。今回 NEDA-4、脳萎縮に関連した潜在性の“慢性進行指標の免疫学的指標の確立”を目的とし、NEDA-3 達成の病状安定期に疾患修飾薬(DMD)切り替えた RRMS 患者例において、頭部画像と共に末梢血リンパ球亜分画を用い、“潜在的慢性炎症指標”として T 細胞系及び、B 細胞系をモニタリングした。尾状核頭部幅 (bicaudate index:BI) の経時評価で  $\Delta$  BI 値（導入前、導入後の BI index の差を経過年数で割ったもの）で萎縮を認めた群では、CD4+CD29+helper inducer T 細胞の低下、CD4+CCR2+の Th2 細胞の増加と CD19+B 細胞の増加が確認された。また DMD は Fingolimod に変更した群では、 $\Delta$  BI の進展有無にかかわらず、CD19+B 細胞低下が確認された。

## A. 研究目的

多発性硬化症 (MS) の治療では、早期かつ適正な再発予防薬の疾患修飾薬(DMD)の導入調整し、これにより将来的後遺症の軽減に努める事が重要である。NEDA-3 の達成（再発なし、新規拡大 MRI 病巣なし、身体障害進行なし）を目指す事が求められているが、潜在性の活動性進行を評価する為の高次機能診察や MRI 検査等は時間を要するものが多く、簡便かつ正確なバイオマーカーの確立が求められている。MS の病態の主体は T 細胞系と推定されるものの、近年 B 細胞自体や、T 細胞介在性の B 細胞活性化機序に伴う病態修飾、及び疾患活動性コントロールに注目が集まっている<sup>(1)(2)</sup>。

本研究では“慢性進行指標の免疫学的指標の確立”を目的とし、“NEDA-3 達成の病状安定期”に DMD を切り替えた再発寛解型 MS (RR-MS) 患者例を対象とし、画像評価と共に末梢血リンパ球亜分画解析を用いて、“潜在的慢性炎症指標”としての T 細胞系解析と、B 細胞の解析を行い、疾患活動性を外来診療で簡便に評価できる方法を開発する。

## B. 研究方法

2010 McDonald基準で診断されたRR-MS患者で、“NEDA-3達成の病状安定期”にDMDの切り替え変更を行った6名（男性5例、女性1例）を対象とした。対象の平均年齢は変更前37.1歳、変更後41.8歳。変更前の平均EDSS2.71、変更

後の平均EDSSは2.57であった。変更前のDMDはIFN $\beta$  1a/1b5名、Fingolimod1名、変更後のDMDはフマル酸ジメチル (DMF) 3名、Fingolimod3名であった。変更前と変更2年後に末梢血のリンパ球亜分画解析と頭部MRI検査を適時外来で施行した。

頭部MRIの解析では、簡便評価可能な尾状核頭部幅 (bicaudate index:BI) を指標とした。 $\Delta$  BI (変更前後のBI indexを経過年数で割ったもの) は、健常者で検討した山尾らの報告の (S Yamano et al: Jpn J Geriat 1994;31:961-968)<sup>(3)</sup> の平均値0.17 $\pm$ 0.09を基準とし、平均の2SDを超える0.35以上増加を認めた場合“萎縮あり”と評価した。

リンパ球を主体とした単球を回収、氷上でモノクローナル抗体を使用での多重染色を行い、フローサイロメトリーを使用し機能的亜分画存在率の測定施行した。施行したモノクローナル抗体使用でのリンパ球サブセットは下記に示す。(表1)。

(表1)

- CD2\* E-rosettle forming cells
- CD3\* Mature T cells ;
- CD4\* Helper T cells (Th)
- CD8\* Cytotoxic T cells
- CD19\* B cells

CD16<sup>+</sup>CD56<sup>+</sup>CD3<sup>-</sup> NK cells  
 CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> Helper inducer T cells  
 CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> Memory helper T cells  
 CD4<sup>+</sup>CD192<sup>+</sup>(CCR2) effector memory helper T cells  
 CD4<sup>+</sup>CD195<sup>+</sup> (CCR5) Th1 cells  
 CD4<sup>+</sup>CD183<sup>+</sup>(CXCR3) Th1 cells ;  
 CD4<sup>+</sup>CD193<sup>+</sup>(CCR3) Th2 cells  
 CD4<sup>+</sup>CD194<sup>+</sup> (CCR4) Th2 cells

(倫理面への配慮)

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

### C. 研究結果

1) 脳萎縮進行あり群の平均  $\Delta$  BIは1.33、脳萎縮進行なしの群は平均  $\Delta$  BIは0.13の結果で、脳萎縮進行ありの群の変更後DMDは、DMF2例、Fingolimod1例であった。

2) 全例DMD変更前後において、CD4<sup>+</sup>CD195<sup>+</sup>(CCR5) Th1細胞及びCD4<sup>+</sup>CD183<sup>+</sup>(CXCR3) Th1細胞に変化は認めなかった。(図1)

3)  $\Delta$  BI上昇の脳萎縮進行群では、変更後CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> helper inducer T細胞の低下、CD4<sup>+</sup>CD193<sup>+</sup> (CCR3) Th2細胞増加変化とCD19+B細胞増加を確認した。(図2)

4) DMD変更後で $\Delta$ 脳萎縮非進行変化群でCD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> helper inducer T細胞の低下を認めた。CD4<sup>+</sup>CD193<sup>+</sup> (CCR3) Th2細胞は軽微に上昇しCD19+B細胞に変化はなかった。

5) Fingolimod変更後は、脳萎縮進行の進展有無にかかわらず、CD19+B細胞低下が確認された。(図3)

### D. 考察

MSでは“潜在性の慢性炎症による脳萎縮の進展”を早期に的確に検知する事が重要である。脳萎縮は加齢によっても生じる事から、脳萎縮の進行に関与するMSに特異的な“潜在性の慢性炎症の指標”をとらえるかが重要と考えられる。MSにおいてはCNSに浸潤したTh17細胞が、グルタミン酸放出を誘導して髄鞘形成に障害を与え、表面に高発現するCD29を阻

害するとTh17介在性での破壊が軽減される、との報告(Catherine Larochelle et al:PNAS 2021; 118 : e2025813118)がある。今回全例DMD変更後にCD4<sup>+</sup>CD195<sup>+</sup> (CCR5) Th1細胞及びCD4<sup>+</sup>CD183<sup>+</sup>(CXCR3) Th1細胞の増加が確認はされない点からもNEDA-3は達成の疾患活動性は正維持の状態は確認が得られた群での評価の結果、その中で脳萎縮進行あり“NEDA-4未達成”の群では、CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> helper inducer T細胞の低下と共にCD4<sup>+</sup>CD193<sup>+</sup>(CCR3) Th2細胞の増加とCD19+B細胞増加が確認され、この結果は“潜在的な慢性進行性炎症の反映”として脳萎縮進行の変化の可能性はある。しかしDMDの1つであるfingolimod変更後にはCD19+B細胞の低下が確認された。FingolimodのSPI受容体へのB細胞の作用や濾胞性ヘルパーT細胞(CD4+CXCR5+)による抑制作用などのB細胞抑制機序の関与の可能性もある。そのためCD19+B細胞は、“潜在性慢性炎症”の指標でなくDMD特異的に変化する可能性がある。今後CD19+B細胞を指標として使用できるか、更なる検討が必要でらう。CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> helper inducer T細胞などその他のバイオマーカーについては、潜在進行性炎症の簡易指標となりえる可能性があると思われる。今後症例を増やしかつ年単位の観察期間を設け検討する事が重要である。

### E:結論

DMD変更後にNEDA-4未達成、脳萎縮進行例で、CD4<sup>+</sup>CD29<sup>+</sup> helper inducer T細胞の低下、CD4<sup>+</sup>CD193<sup>+</sup> (CCR3) Th2細胞増多とCD19+B細胞増多を認め、これらは加齢などの要素に関連しない“潜在性の疾患活動性炎症”の指標となりえる可能性がある。

### F:研究発表

1:論文発表 なし  
 2:学会発表 なし

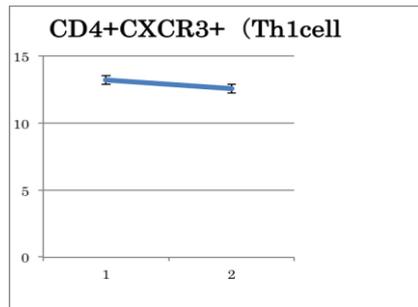
### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含)

1. 特許取得:なし  
 2. 実用新案登録:なし  
 その他:なし

参考文献

- 1) Serafini B et al:Brain Pathol 2004;14:164-174.
- 2) Wolswijk G et al:J Neurosci 1998;18:601-609.
- 4) S Yamano et al:Jpn J Geriat 1994;31:961-968

図1



CD4<sup>+</sup>CCR5<sup>+</sup> Th1 cells

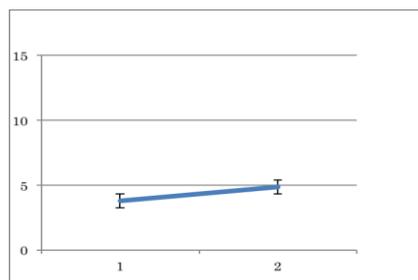
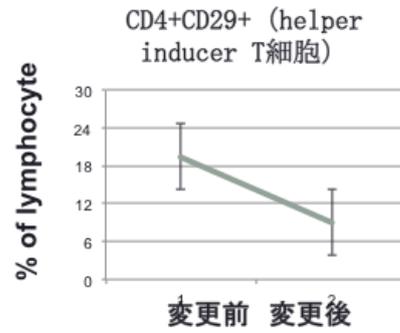


図2



CD4<sup>+</sup>CCR2<sup>+</sup>Th2cell

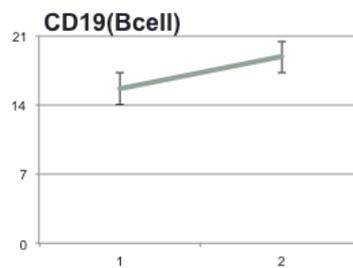
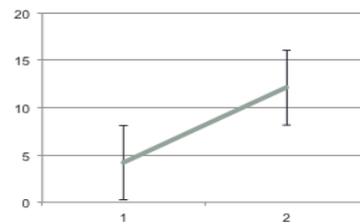
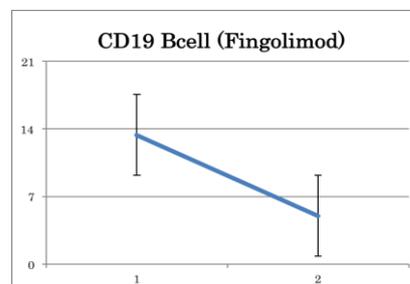


図3



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

（課題名） 髄鞘イメージングによる多発性硬化症の個別化医療の検討

研究分担者 中原 仁 慶應義塾大学 医学部 内科学教室（神経） 教授

---

## 研究要旨

多発性硬化症の医療水準と患者QOLの向上には、個別化医療の実践が求められる。この目的において髄鞘イメージングを用いた個別化医療の可否を検討した。結果、一部の多発性硬化症患者においては髄鞘再生が確認され、投与薬剤により細分類化したところ、一部の薬剤について、髄鞘再生に寄与し得る臨床要因を特定し得た。

### A. 研究目的

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

証するには前向き比較試験が必要である。また髄鞘再生による長期的な神経保護効果についてはさらなる観察と解析が必要である。

### B. 研究方法

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

### E. 結論

髄鞘イメージングは多発性硬化症の個別化医療に資する可能性がある。

（倫理面への配慮）

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

### F. 研究発表

1. 論文発表  
該当なし。

### 2. 学会発表

1) Jin Nakahara. Imaging neurodegeneration in MS – Beyond the T2 lesions. Pan-Asian Congress for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS). 2022年11月25日. シンガポール.

### C. 研究結果

多発性硬化症患者の一部において髄鞘再生が確認された。投与中の薬剤により細分類化し、一部の薬剤については髄鞘再生に関連する臨床因子を特定し得た。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
（予定を含む）

該当なし。

### D. 考察

多発性硬化症患者において、髄鞘再生は自発的にも生じ得るため、投与薬剤との因果関係を立

- （課題名）① 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討  
② 多発性硬化症における脳萎縮と認知機能の関係

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

- ① 日本人多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者における健康関連生活の質（health-related quality of life：HRQOL）に影響を与える因子について、Functional Assessment of MS（FAMS）、Fatigue Severity Scale（FSS）、Beck Depression Inventory-Second Edition（BDI-II）を用い、184名のMS患者のデータを解析した。結果、障害や疲労が強くなると、広くHRQOLは低下する傾向があり、さらに、抑うつはすべてのFAMS項目と負の相関を示し、これらの症状はQOLを考える上で注目する必要があることが判明した。
- ② 当院で脳MRI撮像とBrief International Cognitive Assessment for MS（BICAMS）を行った61例の日本人MS患者を対象とし、脳萎縮と認知機能障害の関係を解析した。脳MRI 3D-T1画像を元に47の脳領域容積を推定し、この47の変数を用いて階層型クラスタリングにより患者を3つのクラスターに分割した。それぞれのクラスターに分類された患者の臨床的特徴、局所脳容積、BICAMS下位項目の点数を比較した。その結果、クラスター1、2、3に分類された患者はそれぞれMSの初期、中期、進行期に該当し、Symbol Digit Modalities Testの点数はクラスター1、2、3の順に有意に低下、California Verbal Learning Test Second Editionの点数はクラスター2と3の間で有意に低下、Brief Visuospatial Memory Test-Revisedの点数はクラスター1と2の間で有意に低下していた。本研究結果はMS診療における認知機能検査の結果を解釈する際に有用である。

## A. 研究目的

- ① 多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者では身体障害や認知機能低下により様々な制限を受けるが、生活の質（quality of life：QOL）は、必ずしも疾患や障害によってのみ影響されるものではない。本研究では、日本人MS患者における健康関連QOL（HRQOL）に影響を与える因子について検討した。
- ② MS患者では少なからず認知機能障害が見られる。MSにおける認知機能障害は複数の認知機能ドメインに及び得るため、Brief Cognitive Assessment for MS（BICAMS）などの複合検査を行うこと望ましい。BICAMSに含まれる3つの下位検査のなかで、Symbol Digit Modalities Test（SDMT）が初期MSの認知機能障害を捉えるのに最も鋭敏であると考えられているが、進行期MSにおけるSDMTの有用性については不明である。また、BICAMSの他の2つの下位検査[California

## Verbal Learning Test Second Edition

（CVLT2）、Brief Visuospatial Memory Test-Revised（BVMTR）に関しては、その成績とMS進行との関係は十分には明らかになっていない。

## B. 研究方法

- ① 疾患特異的QOL評価にFunctional Assessment of MS（FAMS）、疲労評価にFatigue Severity Scale（FSS）、抑うつ評価にBeck Depression Inventory-Second Edition（BDI-II）を用い、184名のMS患者（以下平均値：検査時年齢41.5歳、罹病期間10.9年、EDSS 2.5）のデータを解析した。
- ② 2019年3月から2021年11月の間に北海道医療センター脳神経内科でBICAMS施行と脳MRI撮像を行った61例のMSを対象とした。脳MRI 3D-T1画像からFreeSurferを用いて47の脳領域容積を推定し、頭蓋内容積で補正を行った。この47の変数を用いて階層型クラス

タリングを行った。各クラスターに分類された患者の臨床的特徴、局所脳容積、BICAMS 下位項目の点数を比較した。

(倫理面への配慮)

いずれの研究も北海道医療センター倫理審査委員会の承認を得ており、被検者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

① FAMS の各項目を従属変数、EDSS、検査時年齢、罹病期間、性別、FSS、BDI-II を独立変数とし、重回帰分析を行った結果、EDSS は FAMS の Mobility ( $\beta = -0.52, p < 0.0001$ ), Symptoms ( $\beta = -0.17, p < 0.05$ ), Thinking and fatigue ( $\beta = -0.16, p < 0.005$ ), Additional concerns ( $\beta = -0.20, p < 0.005$ ) のスコアと負の相関を認めた。FSS は FAMS の Mobility ( $\beta = -0.35, p < 0.0001$ ), Symptoms ( $\beta = -0.33, p < 0.0001$ ), Emotional well-being ( $\beta = -0.18, p < 0.005$ ), Thinking and fatigue ( $\beta = -0.53, p < 0.001$ ), Additional concerns ( $\beta = -0.34, p < 0.0001$ ) のスコアと負の相関を、BDI-II は FAMS のすべてのスコアと負の相関を認めた。一方、罹病期間は、有意なゼロ次の相関は見られなかったものの、重回帰分析では Emotional well-being ( $\beta = 0.15, p < 0.01$ ), General contentment ( $\beta = 0.16, p < 0.05$ ) と正の相関を認めた。

② 階層型クラスターリングにより得られた樹形図と過去の報告を参考に患者を 3 クラスターレベルで分割した。クラスター 1, 2, 3 にはそれぞれ 28, 27, 6 例が分類された。全脳容積はクラスター 1, 2, 3 の順に大きかった。クラスター 1 は全例再発寛解型 MS であり、年齢、EDSS が他のクラスターより優位に低く、クラスター 3 は全例二次性進行型 MS であり罹病期間が他のクラスターより優位に長かった。クラスター 2 は再発寛解型、一次性進行型、二次性進行型 MS を含んでいた。これらの結果から、クラスター 1, 2, 3 に所属する患者における MS の病期はそれぞれ初期、中期、後期に相当すると考えられた。次に、各脳領域における萎縮進行のパターンを評価するために、47 脳領域の 3 つのクラスターにおける容積を比較した。その結果、これら脳領域には初期から後期に渡って継続的に萎縮が進行する部位 (腹側間脳、被殻)、特に初期で萎縮が進行する部位 (視床、側坐

核など)、比較的ゆっくりと萎縮が進行、または後期になり萎縮が明瞭になる部位の 3 つのパターンに分かれることが判明した。最後に、3 つのクラスターにおける BICAMS 下位項目の点数を比較した。SDMT の点数は 3 つのクラスター間で点数が有意に異なり、クラスター 1, 2, 3 の順に高値であった。CVLT2 の点数はクラスター 1, 2 でクラスター 3 より有意に高値であった。BVMTR の点数はクラスター 1 でクラスター 2, 3 より有意に高値であった。

### D. 考察

- ① 民族や社会・文化的背景は QOL に大きな影響を与えるため、各地域や国の特定の集団における QOL を調査することは合理的である。MS 患者では、身体障害は主要な症状の 1 つであり、主に EDSS を用いて評価され、身体障害は HRQOL の多くの側面に影響を及ぼすと推測される。実際、0 次相関分析の結果、日本人の MS 患者において、EDSS スコアと FAMS のほとんどの下位尺度との間に負の相関があることが示された。一方、HRQOL は身体的な障害だけで決まるものではなく、EDSS は患者の認識や症状の総合的な影響を適切に反映していないというのが一般的な意見である。本研究では、FAMS の家族・社会的幸福小計は EDSS と負の関連を示さず、重度障害者であっても家族・社会的幸福との関連で QOL を改善するアプローチがある可能性がある。さらに、重回帰分析では、EDSS 得点は、移動、症状、思考/疲労、その他の懸念など一部の FAMS 下位尺度のみの得点と負の相関を示した。しかし、感情的幸福および一般的満足は EDSS 得点と関連しなかったことから、これらの HRQOL 下位尺度は身体障害の状態とは無関係に MS 患者において変動することを示唆していると思われた。EDSS と関連しなかった QOL の構成要素では、高度の障害を持つ患者であっても、QOL を改善する機会がより多く存在する可能性がある。
- ② 本研究では MRI により得られた脳容積多次元データを元に MS 患者の脳萎縮の程度を 3 つのステージ (クラスター) に分類し、そのステージ間で局所脳容積、BICAMS 下位項目の点数を比較した。まず、局所脳容積をステージ間で比較することで MS 特異的な脳萎縮進行パターンを垣間見ることが可能であった。腹側間脳や被殻は MS の初期から後期に

かけて継続的に萎縮が進行し、一方で視床、側坐核、淡蒼球、海馬などの領域は特に MS の初期で萎縮が顕著で、その他の領域は MS の全経過を通じて比較的ゆっくり萎縮が進行すると考えられた。本研究における最も重要な結果は、各ステージ間で BICAMS の下位項目の点数を比較することで、脳萎縮の進行と認知機能の関連を明らかにすることができたことである。SDMT は初期のみならず、中期から後期にかけても点数が低下することから、本検査は MS 初期に加えて、進行期における認知機能の変化を捉えられることが示唆された。一方で、CVLT2、BVMTR はそれぞれの点数が特に低下する病期が異なっていた。CVLT2 は中期から後期で点数が有意に低下した一方で、BVMTR は初期から中期で有意に点数が低下していた。このように検査ごとに悪化が捉やすい病期が異なる背景には、それぞれの検査において要求される脳領域の違いと MS 特異的な脳萎縮進行のパターンが関連していると考えられた。

#### E. 結論

- ① 障害や疲労が強くなると、広く HRQOL は低下する傾向がある。さらに、抑うつはすべての FAMS 項目と負の相関を示し、これらの症状は QOL を考える上で注目する必要がある。
- ② SDMT は MS の初期から後期まで認知機能評価に有用である。CVLT2 と BVMTR それぞれ MS の後期、初期において認知機能の変化を捉えやすいと考えられた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Niino M, Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, Takeuchi H, Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N. Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. J Neurol, 2023;270:1011-1018.
- 2) Miyazaki Y, Niino M, Takahashi H, Nomura T, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Kikuchi S. Stages of brain volume loss and performance in the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis. Mult Scler Relat Disord 2022;67: 104183.

##### 2. 学会発表

- 1) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における認知機能と QOL・疲労・抑うつとの相関. 第 63 回日本神経学会総会, 東京, 2022 年 5 月 21 日.
- 2) 新野正明, 福元尚子, 奥野龍禎, 三條伸夫, 深浦彦彰, 森 雅裕, 大橋高志, 竹内英之, 清水優子, 藤盛寿一, 河内 泉, 吉良潤一, 高橋恵里, 宮崎雄生, 三船恒裕. 日本人多発性硬化症患者における健康関連 Quality of Life の検討. 第 34 回日本神経免疫学会学術集会, 長崎, 2022 年 10 月 21 日.

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

該当なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）

神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証  
分担研究報告書

（課題名）多発性硬化症及び視神経脊髄炎患者における入院数及び重症度の経時的変化

研究分担者 藤原 一男 福島県立医科大学大学多発性硬化症治療学教授

共同研究者 松本 勇貴<sup>1</sup>、桜澤 邦男<sup>2</sup>、三須 建郎<sup>1</sup>、生田目 知尋<sup>1</sup>、高井 良樹<sup>1</sup>、  
黒田 宙<sup>3</sup>、伏見 清秀<sup>4</sup>、藤森 研司<sup>2</sup>、青木 正志<sup>1</sup>

1 東北大学医学部 脳神経内科, 2 東北大学大学院医学研究科 医療管理  
学, 3 みやぎ県南中核病院 脳神経内科, 4 東京医科歯科大学 医療政策情  
報学

---

研究要旨

【目的】大規模な入院診療データを用いて、多発性硬化症(MS)及び視神経脊髄炎(NMO)患者の入院数及び重症度を経時的に調査し、その変化に与えた影響を検討する。

【方法】2012年度から2017年度までの6年間のDiagnostic procedure combination (DPC)データを用いて、MS及びNMO患者を同定し各年代における入院数を調査した。日常生活自立度を規定するBarthel index値が85以上を軽症と定義した。

【結果】6年間に急性期治療をした重複のない患者で、神経内科に入院となった6100人のMS患者、1555人のNMO患者を同定した。年齢の中央値はMSで41歳、NMOにおいて53歳であり、女性の割合はNMOで有意に多かった(MS; 68%, NMO; 77%)。MS患者の入院は、6年間で1381人から845人まで統計学的有意に減少していたのに対し、NMO患者は6年間で統計学的有意に156人から346人に増加していた。全入院における入院及び退院時の軽症患者の割合はMS及びNMO患者において統計学的有意に増加していた。

【結論】MS患者の入院数の減少は疾患修飾薬の進歩に、NMO患者の入院数の増加は診断基準の変更が起因していると考えられた。MS,NMO共に予後が改善していることは、本邦における治療の進歩、適切な診断が実施されていることを反映しているものと考えられた。

---

A. 研究目的

多発性硬化症(Multiple Sclerosis: MS)と視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica: NMO)は、本邦の中枢神経系の炎症性疾患で最も多い原因疾患である。本邦では2017年の全国調査から、MSは17600人、NMOは6500人の患者がいると推計されている。両疾患は非常に似た疾患ながら、2004年に異なる疾患であることが明らかと

なり、その後2010年代にかけてMS治療には疾患就職薬と呼ばれる治療薬が有効であり、対してNMOにはMSに有効な疾患修飾薬は無効であり、ステロイドや免疫抑制剤、特異的な抗体製剤が有効であることが明らかになった。MSの治療薬においては、2011年にフィンゴリモド、2014年にナタリズマブ、2015年にグラチラマー酢酸塩、2016年にフマル酸ジメチルと次々に

有効性の高い薬剤が承認された。その後、これらの新規薬剤は従来のインターフェロンを中心とした治療よりもより有効であるという報告が諸外国から報告されるようになった。

しかしながら、MSとNMOが別疾患であることがわかったこと、またMSの薬剤の進歩がどのようにそれぞれの患者の予後を改善したかは明らかではない。そのため、本邦の入院患者におけるDiagnostic procedure combination (DPC)データを用いて、MSとNMO患者の予後の変遷を明らかにするべく本研究を実施した。

本研究で用いたDPCデータとは、本邦の急性期入院診療を担う病院の60%以上をカバーするデータであり、年齢、性別、身長、体重、病名、入院時及び退院時のADLのみならず、投薬や点滴などの情報を取得することが可能なデータである。

## B. 研究方法

2012年度から2017年度までの6年間のDPCデータを用いて、MS及びNMO患者を同定し各年代における入院数、治療内容、重症度、予後を調査した。日常生活自立度を規定するBarthel index値が85以上を軽症、85未満を重症と定義した。また、MSに対する疾患修飾薬として、インターフェロン $1\beta$ 、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルの処方割合の経時的推移、NMOに対しては経口ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換療法、免疫グロブリン製剤の実施率の経時変化を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を経て実施された。

## C. 研究結果

6年間に急性期治療をした重複のない患者で、神経内科に入院となった6100人のMS患者、1555人のNMO患者を同定した。NMOはMSに比して有意に、年齢の中央値が高く(53歳 vs 41歳)、女性の割合が多く(77% vs 68%)、入院期間が長く(29日 vs 18日)、血漿交換・免疫グロブリン

・経口ステロイドや免疫抑制剤の導入率が高かった。MS患者の入院は、6年間で年々1381人から845人まで統計学的有意に減少していたのに対し、NMO患者は有意に156人から346人に年々増加していた。全入院における入院及び退院時の軽症患者の割合はMS及びNMO患者において統計学的有意に増加していた(図1)。MS患者に対しての疾患修飾薬の処方率は経時的に上昇していた。NMO患者に対する治療内容は、免疫抑制剤の使用率は増加していたが、血漿交換療法や経口ステロイドの使用率に変化はなかった。

## D. 考察

NMOはMSに比して、年齢が高値で、女性の割合が高く、重症度が高いという結果は既報に一致していた。また、重症度の高さに伴い入院期間が、MSよりもNMOがより長いということを初めて明らかにした。血漿交換療法や、免疫グロブリン製剤など的高額な医療資源をより消費するという意味でもNMOの再発管理はより慎重にする必要があると考える。

MSの入院患者の減少や重症化の抑制が正確に何に起因するかは不明であるが、疾患修飾薬の処方率が上昇しており、一因と考えられた。MSとは対照的に、NMOの入院数は6年間で約2.2倍に増加しており、これは実患者の増加では明らかに説明困難である。NMOという新たな疾患概念ができ、徐々にこの疾患概念が広まるにつれて、診断される患者が増え、患者数が増加したものと考えられる。NMOにはMSとは異なる治療が必要であることを背景にて述べたが、NMOと正しく診断することはNMOの予後を改善することに最も重要な根底をなすものである。正しくNMOと診断される患者が増え、適切に治療されることにより、NMOは患者数は増加したものの、予後は経時的に改善したものと推察される。

## E. 結論

2012年から2017年までの本邦における大規模データを用いて、MS、NMO患者の予後が改

善していることを明らかにした。予後の改善にはMSの場合、治療薬の進歩、処方率の上昇が、NMOは正しく診断される患者が増加したことが予後の改善に寄与していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Yuki Matsumoto, Kunio Tarasawa, Tatsuro Misu, Chihiro Namatame, Takai Yoshiki, Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Kenji Fjimori, Kiyohide Fushimi, Masashi Aoki. Trend of admissions and severity of MS and NMO in

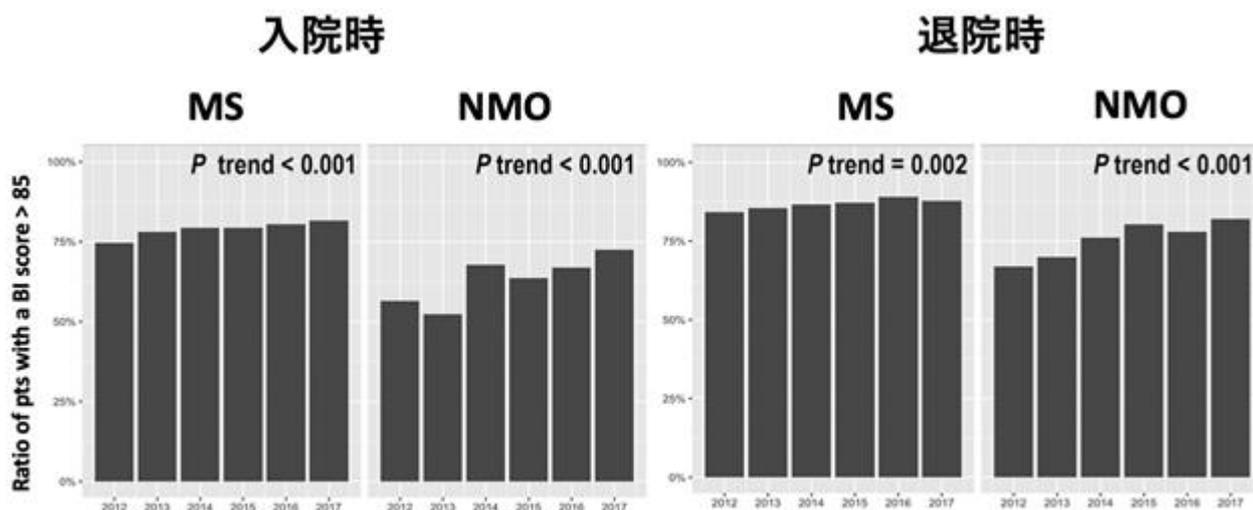
Japan. 第62回日本神経学会 学術大会. 2022.5.18-21. 東京.

2) 松本 勇貴、桜澤 邦男、三須 建郎、生田 目 知尋、高井 良樹、黒田 宙、伏見 清秀、藤森 研司、青木 正志. DPCデータを用いた本邦の多発性硬化症/視神経脊髄炎患者の入院数、重症度の変遷の解析. 第40回日本神経治療学会学術大会. 2022.11.7-9. 福島.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

なし

図1 MS、NMO患者さんの入院時、退院時における軽症患者割合の推移



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

（課題名）CIDP のレジストリ構築と診療ガイドラインの作成、クロウ・深瀬症候群の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及び類縁疾患（多単性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象とする全国調査を実施し、結果をまとめた。CIDPの症例レジストリを構築し、共同研究機関を7施設まで拡大、93例まで症例登録を進めた。CIDPの診療ガイドライン作成を進め、システマティックレビューを終了した。クロウ・深瀬症候群のガイドラインについては、コクランレビューの改定と国内ガイドライン作成について進めている。

### A. 研究目的

（ガイドライン作成）

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

（全国調査）

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

（症例レジストリ）

CIDP 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、血液学会とも合同の上、新規に作成する。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多単性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象とする一次調査、二次調査を実施する。

（症例レジストリ）

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

（倫理面への配慮）

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

### C. 研究結果

（ガイドライン作成）

CIDPは日本神経学会との共同の下で組織したガイドライン委員会で作成を進め、システマティックレビューを終了した。

クロウ・深瀬症候群は、国際的なガイドラインの位置づけにあるCochrane Reviewの改訂時期が先行し、海外研究者と共同のreview teamを編成し、システマティックレビューのプロトコル作成を進めている。国内ガイドラインについては、血液学会と合同での作成委員会を検討中である。

（全国調査）

CIDP及び類縁疾患（多単性運動ニューロパチー、抗MAG抗体ニューロパチー）を対象として、全国一次調査、二次調査の解析を行い、論文を執

筆した。

(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て構築したレジストリへの症例登録を進め、93例まで登録した。参加施設も1施設から7施設へ拡大した。

#### D. 考察

(診療ガイドライン)

CIDP、クロー・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トに対してエビデンスに基づいた診療ガイドラインを遅滞なく公表することが、診断および治療の標準化と予後の向上につながる。

(全国調査)

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

(症例レジストリ)

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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) I: Isshiki Y, Oshima M, Mimura N, Kayamori K, Miyamoto-Nagai Y, Seki M, Nakajima-Takagi Y, Kanamori T, Iwamoto E, Muto T, Tsukamoto S, Takeda Y, Ohwada C, Misawa S, Ikeda JI, Sanada M, Kuwabara S, Suzuki Y, Sakaida E, Nakaseko C, Iwama A. Unraveling unique features of plasma cell clones in POEMS syndrome with single-cell analysis. JCI Insight. 7(20):e151482, 2022

2) Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Aotsuka Y, Otani R, Morooka M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Ohwada C, Sakaida E, Kuwabara S. Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome. Intern Med. 61(17):2567-2572, 2022

3) Shibuya K, Tsuneyama A, Misawa S, Suzuki YI, Suichi T, Kojima Y, Nakamura K, Kano H, Ohtani R, Aotsuka Y, Morooka M, Prado M, Kuwabara S. Different patterns of sensory nerve involvement in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy subtypes. Muscle Nerve. 66(2):131-135, 2022

4) Koide K, Sugiyama A, Yokota H, Mukai H, Wang J, Nakamura K, Misawa S, Ito S, Kuwabara S. Nerve Hypertrophy and Altered Diffusion in Anti-Myelin-Associated Glycoprotein Neuropathy Detected by Brachial Plexus Magnetic Resonance Neurography. Eur Neurol. 85(2):95-103, 2022

##### 2. 学会発表

1) 水地智基, 三澤園子, 澁谷和幹, 関口縁, 中村圭吾, 狩野裕樹, 青墳佑弥, 大谷亮, 諸岡茉里恵, 桑原聡. POEMS症候群の診断・治療・予後の変遷: 30年間の縦断研究. 日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京都

2) 諸岡茉里恵, 三澤園子, 水地智基, 大谷亮, 青墳佑弥, 狩野裕樹, 中村圭吾, 関口縁, 澁谷和幹, 桑原聡. POEMS 症候群に対するサリドマイド投与後の長期予後について. 日本神経学会学術大会. 2022年5月18日. 東京都

3) 青墳佑弥, 澁谷和幹, 三澤園子, 水地智基, 諸岡茉里恵, 大谷亮, 桑原聡. CIDP の長期予後の検討. 2022年5月19日. 東京都

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

## エクリズマブ投与全身型重症筋無力症の病態生理特性に関する研究

班 員 ○村井弘之<sup>1)</sup>  
共同研究者 本村政勝<sup>2)</sup>、赤石哲也<sup>3)</sup>、吉村俊祐<sup>4)</sup>

### 研究要旨

難治性 MG の病態解明のため、エクリズマブを投与された MG を前向きに登録する多施設共同臨床研究（PREDICT-MG）の結果を報告する。エクリズマブを投与した難治性 MG を対象として網羅的に補体蛋白、MG 関連抗体、炎症マーカーを探索した。治療反応性を示す QMG 変化量と関連すると考えられる指標として AChR 結合抗体価、Kv1.4 抗体などが候補にあがった。さらに解析をすすめることにより難治性 MG の病勢、治療効果、病態、さらにはエクリズマブの responder と non-responder を決める要因などが明らかになることが期待される。

### 研究目的

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

本研究では、エクリズマブ投与患者におけるさまざまな血中パラメータを検討し、反応性に影響する因子を探索することを目的とした。

### 研究方法

本研究は PREDICT-MG と銘打ち、前向き多施設共同臨床研究としてエクリズマブを投与された難治性 MG41 症例が集積した。観察期間は 26 週間である。主要観察項目としては以下を測定した。

(1) 補体蛋白濃度：

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

(2) MG 関連抗体：

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

(3) 炎症マーカー :

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

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

なお、本研究はアレクシオン合同会社からの資金提供を受けて実施している。

(倫理面への配慮)

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

## 研究結果

41例のうち解析可能な38症例について暫定的な解析結果をまとめた。

38例の平均年齢は  $53.7 \pm 12.8$  歳、女性比率は 68.4%、罹病期間は  $8.8 \pm 10.7$  年、全例 AChR 抗体陽性、胸腺腫関連 MG の割合は 47.4%、MG-ADL スコアは  $8.1 \pm 4.2$  点、QMG スコアは  $14.9 \pm 5.2$  点、Neuro-QOL fatigue は  $51.2 \pm 21.8$  点

であった。

治療開始後 12 週、26 週で MG-ADL スコアの平均は  $8.1 \rightarrow 4.8 \rightarrow 4.5$  へ、QMG スコアの平均は  $14.9 \rightarrow 10.3 \rightarrow 9.7$  へ減少した。

QMG スコアが 4 点以上改善した群 (高反応群) と 4 点未満だった群 (低反応群) を比較してみると、AChR 結合抗体価は高反応群で  $50.0$  nmol/L、反応群で  $27.6$  nmol/L と高反応群で高い傾向があった ( $p = 0.172$ )。また、Kv1.4 抗体の陽性率は高反応群で 31.6%、低反応群で 10.5% と高反応群で有意に高頻度であった ( $p = 0.032$ ) (表 1)。

AChR-MIR 抗体と QMG 変化量とは  $n=18$  の段階では正の相関がみられていたが、今回相関はみられなかった (図 1)。

本研究が順調に遂行されることにより、MG における補体、抗体、炎症マーカーの関与、またエクリズマブ投与患者における治療反応性に影響する因子が明らかになることが期待される。

## 結 論

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

## 健康危険情報

なし

## 知的財産権の出願・登録状況

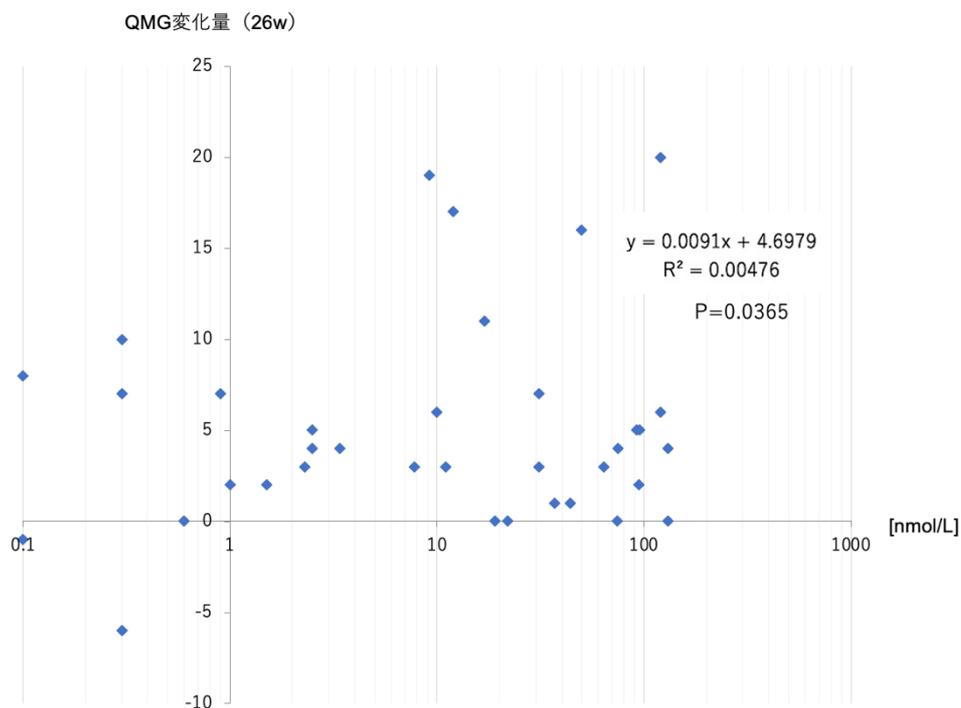
特許取得：なし

実用新案登録：なし

表 1

	高反応群 (QMG低下 $\geq$ 4) N=17	低反応群 (QMG低下 $<$ 4) N=15	検定
Titin抗体 陽性率	21.1%	10.5%	P=0.291
Kv1.4抗体 陽性率	31.6%	10.5%	P=0.032
LRP4抗体 陽性率	2.6%	2.6%	P=1.000
AChR結合抗体価 (nmol/L)	50.0	27.6	P=0.172
AChR-MIR抗体 (%)	39.5	37.0	P=0.803

図 1



（課題名）アミノ酸固定化カラムと神経筋接合部に対する病原性自己抗体

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

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

<sup>5</sup>国立病院機構長崎病院脳神経内科

## 研究要旨

グリシン(Gly)、フェニルアラニン(Phe)、トリプトファン(Trp)、及び、Protein Aを固定化し、それぞれ1mlカラムを作成して、健常者の血清(n=3)でアフィニティークロマトグラフィー法による溶出実験を行った。その結果、血清5ml (IgG総量約50mg)から、Protein Aカラムの溶出量の平均±標準誤差は24.17±0.70 mg、Trpカラムでは18.31±0.50 mgの順で、IgGが溶出された。免疫電気泳動法(n=3)では、Trp溶出液でProtein A溶出液より薄いIgGバンドが検出され、IgG以外の夾雑タンパク質は検出されなかった。これらの結果より、Trp固定化カラムは、Protein A固定化カラムの約75%の収率で、血清からIgGを精製できることが示された。

### A. 研究目的

本研究は、アミノ酸を固定化したアガロース担体カラムと神経筋接合部に対する病原性自己抗体を用いた in vitro・基礎的研究を行い、アミノ酸固定化カラムがどのようにして病原性自己抗体を除去するかを解明する。今日、20種類のアミノ酸のなかでL-トリプトファン(Trp)固定化カラムである選択的血漿成分吸着器イムソバ TR350 が、重症筋無力症 (MG) 患者の血漿交換治療に臨床応用されている (Hirata et al, *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2003)。その作用機序は、Trp が有する疎水性がアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体を選択的に吸着すると推測されてきた (Sato et al, *Progress in Artificial Organs*, 1983)。昨年は、20種類のアミノ酸のなかで、Trp 固定化カラムが最も免疫グロブリンを吸着できることが分かった。本年度は、フェニルアラニン(Phe)と Trp, Protein A などの抗体結合たんぱく質で固定化カラムを作成し、健常者の血清を用いて、アフィニティークロマトグラフィー法で免疫グロブリン (Ig) の吸着・溶出実験を行った。

### B. 研究方法

本研究は、長崎総合科学大学の倫理委員会の承認を得て行われた。以下に研究方法を簡潔に説明する。

1) アミノ酸固定化カラム作成: グリシン (Gly)、Phe、Trp、及び、Protein A (富士フイルム和光純薬工業株式会社) をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B (Cytiva) に固定化させて、容量1mlのミニカラムを作成した。

2) アミノ酸固定化カラムの評価: グリシン (Gly)、Phe、Trp、及び、組み換えProtein A (富士フイルム和光純薬工業株式会社) をアガロース担体、CNBr-activated sepharose 4B (Cytiva) に固定化させて、容量1mlのミニカラムを作成した。上記のミニカラムでアフィニティークロマトグラフィー法を行い、IgG/IgA/IgMの溶出能力を評価した。アフィニティー精製の様々な条件を最適化した。その結果、健常者血清 (A) サンプル1mlずつをセファロース担体カラムに5回通して (B1, B2, B3, B4, B5)、その後、洗浄液1mlで5回洗い (C1, C2, C3, C4, C5)、最後に、溶出液1mlで5回溶出した (D1, D2, D3, D4, D5)。それぞれの分画液でIgG・IgA・IgMの濃度を免疫比濁法で測定した。4種類のカラムの吸着量と溶出量を以下の式で求めた。

$$\text{Absorbed IgG/IgA/IgM amount (mg)} = [A] \times 5 - \sum_{i=1}^5 [B_i] - \sum_{i=1}^5 [C_i]$$

$$\text{Eluted IgG amount (mg)} = \sum_{i=1}^5 [D_i]$$

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

### C. 研究結果

1) アフィニティークロマトグラフィーの結果では、血清 5ml (IgG 総量約 50mg) から、Protein A カラム (吸着量の平均±標準誤差: 21.52±2.66 mg, 溶出量の平均±標準誤差: 24.17±0.70 mg) > Trp カラム (吸着量の平均±標準誤差: 17.23±1.38 mg, 溶出量の平均±標準誤差: 18.31±0.50 mg) > Phe カラム (吸着量の平均±標準誤差: 4.81±1.37mg, 溶出量の平均±標準誤差: 6.37±0.30 mg) の順で、IgG が 1ml カラムあたり吸着され、ほぼ同じ量が溶出された。一方、Gly カラムは、全く吸着・溶出されなかった (表 1)。図 1 からは、Trp 固定化カラムの IgG 吸着・溶出様式 (図 3 の赤線) は、Protein A (図 3 の緑線) より右にずれ、ゆっくりと IgG を吸着し、時間をかけてゆっくり溶出することが判明した。

3) 免疫電気泳動法の結果では、溶出の D2 分画で血清中のタンパク質を同定した (図 2)。その結果、Gly カラムでは検出されるタンパク質はなく、残りのカラムで、Protein A > Trp > Phe の順に、IgG バンドの濃さの程度が検出され、IgG 以外の夾雑タンパク質は検出されなかった (図 4)。これらの結果は、アフィニティークロマトグラフィーの定量結果と一致する。以上の結果より、Trp 固定化カラムは、血清から Protein A 固定化カラムの約 75% の IgG を効率的に精製できることが示された。

### D. 考察

1982年に、ポリビニルアルコールを担体としてアミノ酸固定化カラム、IMTR350が臨床開発され (Yamazaki et al, 1982)、その性能が詳細に評価された (Yoshida M, 1998)。Satoらは、IMTR350カラムを用いたバッチ法で、AChR抗体陽性検体の吸着能を検討した (Sato et al, 1983)。その結果、IgGの吸着率 (20-40%) がAChR抗体の吸着率 (60-80%) より低く、AChR抗体が選択的に吸着されると報告した。同時期、欧州では、Protein A固定化カラムの基礎研究が行われた。Protein AとIMTRのin vitro比較実験では、Protein AカラムのIgGおよびAChR抗体の除去は証明されたが、IMTRの有用性は否定された (Somnier, & Langvad, 1989)。2000年以降、日本を中心に、IMTRは、臨床では幾つかの自己抗体病で有用性が報告されてきた (Hirano & Hirata 2017)。しかしながら、その病原性自己抗体を除去するメカニズムは全く解明されていません。その一番の理由は、Trp固定化カラムでの溶出実験が成されてなかったためと我々は考察した。今回、我々は、アガロース担体に直接アミノ酸を固定化し1mlカラムを作成し、アフィニティー

クロマトグラフィー法で、健常者血清で評価した。今回の実験では、Protein A, Phe, Trpの吸着量だけでなく、溶出量も検討し、それぞれの量がほぼ同じ量であった。長年世界中の実験室で使用されているSepharose™ cL-4Bの結合最大容量は16から25mgヒトIgG/ml ゲルとされている。今回の試作のProtein Aカラムの結合最大量は24.17 mgであったことより、実験自体は上手く行っていると考察した。溶出緩衝液に関しても、数種類の緩衝液で検討し、市販されているIgG elution bufferが最も効率よくIgGを溶出できることも分かった。Trp固定化カラムのリガンドTrpが、IgGのどの部位に結合しているのかは、本実験では確認出来ないが、吸着する時間や溶出する時間が、Protein Aよりも緩やかであることが示された。TrpがIgGのどの部位に結合するかは、今後の検討課題と思われる。さらには、免疫電気泳動法によって、IgGバンド以外の他のタンパク質は取り除かれていることが確認できた。最終的には、Trp固定化カラムは、抗体結合蛋白質であるProtein A固定化カラムの約75%のIgGを精製できることを示した。今回の研究成果は、これまでの臨床の有用性を強く支持する結果と思われる。今後は、AChR抗体を始め、各種病原性自己抗体検体を用いて、吸着・溶出実験を行う予定である。

### E. 結論

Trp 固定化カラムは、血清から免疫グロブリン G を精製できることが示された。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, Motomura M. Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors. Intern Med. 61巻 7号: 1063-1065. 2022.

#### 2. 学会発表

無し

### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

表1 アミノ酸カラムと Protein A カラムにおける免疫グロブリン吸着・溶出能力

IgG	吸着量(mg)の平均±標準誤差	吸着率(%)の平均±標準誤差	溶出量(mg)の平均±標準誤差	溶出率(%)の平均±標準誤差
Gly	-0.53 ± 2.25	-1.51 ± 4.44	0.09 ± 0.02	0.19 ± 0.02
Phe	4.81 ± 1.37	9.87 ± 1.48	6.37 ± 0.3	13.41 ± 1.69
Protein A	21.52 ± 2.66	45.06 ± 3.99	24.17 ± 0.7	51.13 ± 7.77
Trp	17.23 ± 1.38	36.77 ± 6.15	18.31 ± 0.5	38.96 ± 4.52
IgA	吸着量(mg)の平均±標準誤差	吸着率(%)の平均±標準誤差	溶出量(mg)の平均±標準誤差	溶出率(%)の平均±標準誤差
Gly	-0.26 ± 0.18	-2.45 ± 2.04	0.02 ± 0	0.17 ± 0.07
Phe	0.21 ± 0.09	2.22 ± 1.4	0.18 ± 0.06	1.65 ± 0.33
Protein A	1.33 ± 0.44	12.3 ± 1.55	1.32 ± 0.65	11.72 ± 1.17
Trp	0.53 ± 0.39	6.12 ± 4.93	0.7 ± 0.21	6.43 ± 0.93
IgM	吸着量(mg)の平均±標準誤差	吸着率(%)の平均±標準誤差	溶出量(mg)の平均±標準誤差	溶出率(%)の平均±標準誤差
Gly	-0.23 ± 0.24	-7.3 ± 5.24	0.03 ± 0.01	1.58 ± 0.86
Phe	0.47 ± 0.27	18.26 ± 2.07	0.48 ± 0.28	18.87 ± 6.57
Protein A	0.73 ± 0.22	31.78 ± 9.45	0.87 ± 0.42	35.17 ± 4.75
Trp	0.68 ± 0.14	28.65 ± 9.75	0.43 ± 0.22	16.5 ± 3.88

図1 Gly,Phe, Protein A, & Trp 固定化からの溶出実験結果、健常者血清 (n=3)

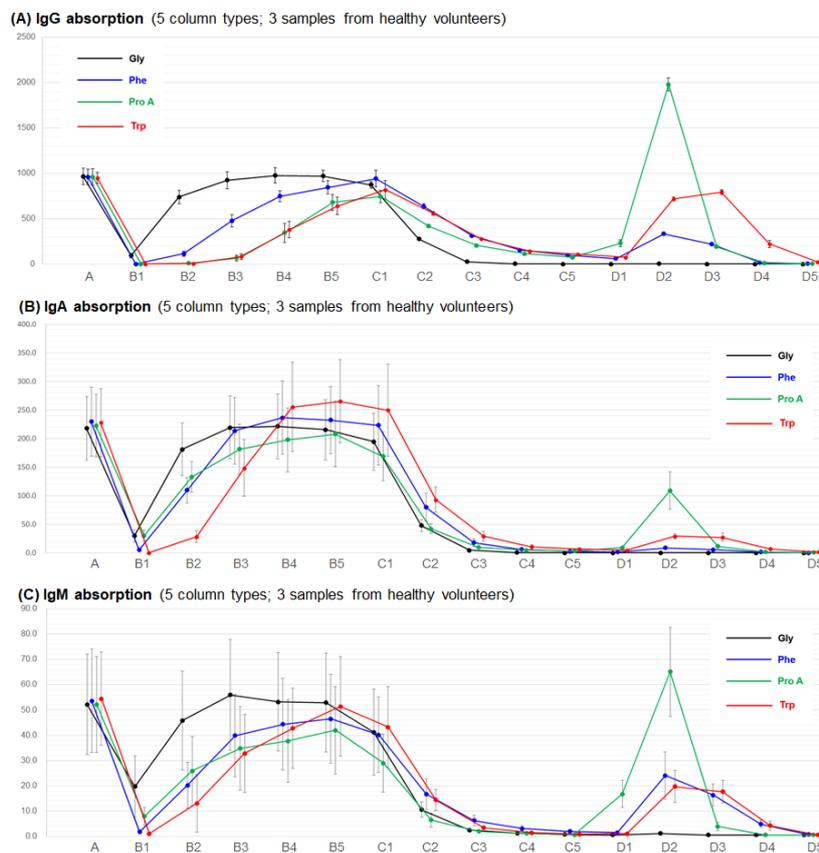


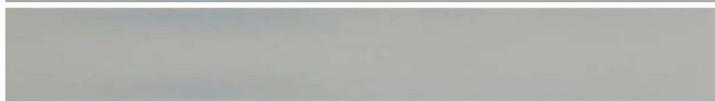
図2 免疫電気泳動検査結果

健常者は3名のA分画と各アミノ酸固定化カラムと protein A 固定化カラムのD2分画で免疫電気泳動法を行った。その結果、Glyカラムでは、全くIgGが精製されず、TrpとPhe固定化カラムでは、Protein A 固定化カラムほど濃くないが、IgGバンドが検出された。

健常者1血清-A



Gly column-D2



Phe column-D2



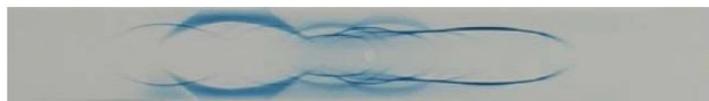
Protein A  
column-D2



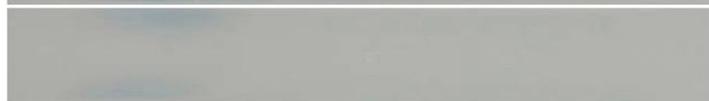
Trp column-D2



健常者2血清-A)



Gly column-D2



Phe column-D2



Protein A  
column-D2



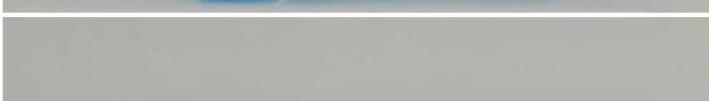
Trp column-D2



健常者3血清-A



Gly column-D2



Phe column-D2



Protein A  
column-D2



Trp column-D2



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

（課題名）新規多発性硬化症治療薬 OCH の第二相臨床治験

研究分担者 山村 隆 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 岡本智子 国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科  
清水優子 東京女子医科大学医学部脳神経内科学  
横田隆徳 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 脳神経病態学分野

#### 研究要旨

糖脂質医薬 OCH を多発性硬化症の標準治療として開発するために、再発性多発性硬化症（RMS）患者 30 人を対象とした、多施設 2 群ランダム化二重盲検第 II 相臨床試験を実施した。主要評価項目である T2 強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合については、OCH 群で 1/15 例（6.7%）、プラセボ群で 3/15 例（20%）と有意差はないが、OCH 群の方が少ない傾向を認めた。副次評価項目である年間再発率、NEDA (no evidence of disease activity) についてはそれぞれ、有意差はないが OCH 群の方が年間再発率は少なく、NEDA 達成症例は多い傾向を認めた。結論として、安全性や有効性に関する知見がえられ、OCH の有用性が示唆される結果が得られた。

#### A. 研究目的

OCH は腸管吸収に優れた糖脂質医薬で NKT 細胞の活性化を介し多発性硬化症の動物モデル実験的自己免疫性脳脊髄炎の症状を軽減させた (Nature 413:531, 2001)。その後前臨床試験を経て、国内 Phase 1 試験が実施され、生殖毒性試験で問題が示されなかったことや、OCH 類似物質が腸内細菌 *Bacteroides fragilis* の成分であることから、安全性の高い薬剤であることが期待されている。また Phase 1 試験では、免疫制御に関わる因子の増加など薬効を示唆するバイオマーカーの変化を認めた (Sato et al. 2023)。そこで、OCH を MS の標準薬として開発するために必要な次の臨床試験 (Phase 2) を実施し、再発性 MS 患者への有効性及び安全性の検討を行った。

#### B. 研究方法

再発性多発性硬化症（RMS）患者 30 人を対象とした、多施設 2 群ランダム化二重盲検第 II 相臨床試験で、被験薬：OCH-NCNP1 顆粒 0.3 g (OCH-NCNP1; 3.0 mg 含有) を 15 人、または対照薬（プラセボ 0.3g）を 15 人に週 1 回、24 週間経口反復投与し、有効性及び安全性を検討した。主な選択基準は、臨床的増悪：24 ヶ月以内に 2 回、12 ヶ月以内に 1 回以上、EDSS：7 以下、20 歳以上 65 歳未満、再発急性期を示唆する臨床・検査所見が確認されない等である。有効性については、主要評価項目；

MRI において T2 強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合、副次評価項目；年間再発率、無再発期間、SRD (sustained reduction in disability) の発生率、NEDA (No evidence of disease activity) 達成率、MRI 画像上の変化、有害事象発現の有無などの臨床評価と、第 I 相試験で変動が認められた T 細胞・NK 細胞系統の探索的バイオマーカーを解析した。

#### （倫理面への配慮）

最新の研究指針に基づき、IRB の承認を得た上で、被験者からは適切なインフォームドコンセントを得て実施した。

#### C. 研究結果

2019 年 9 月～2021 年 12 月までに、同意取得、スクリーニング実施延べ人数はいずれも 35 人で、うち 30 人（男性 10 人、女性 20 人、再発寛解型 MS 18 人、二次進行型 MS 12 人 平均年齢 45 歳、平均罹病期間 13.5 年、平均 EDSS 4.2）に被験薬を投与し、25 人が完遂した。5 人は中止され、中止理由は MS 再発に対する治療継続のため（3 人）、リンパ球数検査値基準範囲外のため（2 人）であった。他の施設からご紹介を受けた患者は 6 人、うち治験実施人数は 3 人であった。2022 年 8 月にキーオープンを実施し、OCH の安全性、有効性に関して

解析した。

主要評価項目：T2強調画像による新規病巣又は拡大した既存の病巣が認められた被験者の割合については、OCH群で1/15例（6.7%）、プラセボ群で3/15例（20%）と有意差はないが、OCH群の方が少ない傾向を認めた。副次評価項目：年間再発率についてはOCH群で0.565件/人年、プラセボ群で1.172件/人年と有意差はないが、OCH群の方が少ない傾向であった。NEDA (no evidence of disease activity) についてはOCH群で10/15（66.7%）、プラセボ群で5例（33.3%）と有意差はないがOCH群の方がNEDA達成症例は多い傾向を認めた。

#### D. 考察

有効性に関し、統計学的有意差は得られなかったのは、症例数が30例と比較的少数であることが影響している。主要および副次評価項目において安全性や有効性に関する知見がえられた。再発寛解型と二次進行型の患者のサブグループ

解析やバイオマーカー解析の結果を踏まえさらに開発を進める予定である。

#### E. 結論

NKT細胞標的糖脂質 OCH-NCNP1 の第 II 相臨床試験が終了し、OCH の有用性が示唆される結果が得られた。

#### 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  
なし

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

課題名) 多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している

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

### 研究要旨

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

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

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

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

（倫理面への配慮）

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

インフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

### C. 研究結果

44名 (HET 19名、LET 25名) が解析対象となった。両群間において、ベースラインの年齢、性別、罹病期間、expanded disability status scale (EDSS)、MSSSに有意差は認められなかった。平均観察期間は $2.0 \pm 0.16$ 年で、観察期間中の年間再発率や観察期間終了時のEDSSは両群で同様であったが、no evidence of disease activity-3 (NEDA-3) 達成率はHET群で有意に高かった (84% VS 44%,  $p = 0.012$ )。HET群ではLET群に比し、全脳容積減少率は同程度で白質体積減少率はむしろ大きかったものの、大脳皮質や深部灰白質 (尾状核、被殻) の体積減少率は低値であった。LET群と比べてときのHET群における体積減少率の効果量は、左右尾状核、被殻、大脳皮質にて大きかった。GLMMで背景因子を調整後もこれらの有意性は保たれていたが、多重比較補正後には、左尾状核と右被殻におけるHETによる体積減少率低下が示された。

### D. 考察

比較的軽症といわれる日本人MSにおいても、欧米と同様にHETが有効であることが示されたことは、今後の日本におけるMS診療においてきわめて重要なことである。さらに、本研究では再発率や障害進行は同様であっても脳萎縮率は異なっていた点が重要と考えられる。

### E. 結論

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

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: A 2-year cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Nov;67:104077. doi:10.1016/j.msard.2022.104077. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35926261.

#### 2. 学会発表

Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. Two years of high-efficacy therapy reduces disease brain volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis. *ECTRIMS 2022, Amsterdam*, 2022.10.26-28.

### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

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

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

（課題名）ランバート・イートン筋無力症候群—全国疫学調査 2018 より判明したわが国の課題—

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	自治医科大学大学自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学教授
	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
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院小児科学准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック院長
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科顧問
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部教授
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学診療講師
	今井 富裕	国立病院機構箱根病院院長
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科准教授
	中根 俊成	日本医科大学脳神経内科准教授
	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	国立病院機構金沢医療センター脳神経内科医長
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター助教

## 研究要旨

2018年に実施したランバート・イートン筋無力症候群(LEMS)の疫学調査の2次調査結果から治療状況を解析した。LEMS 30例中、腫瘍合併LEMS (P-LEMS)は14例、腫瘍非合併LEMS (AI-LEMS)は16例であった。modified Rankin scale (mRS)の中央値（四分位範囲）は、P-LEMSで3.5 (2.3-4), AI-LEMSで2 (2-3)であった。LEMS症状に対する第1選択である3, 4-diaminopyridine (DAP)の投与率は、P-LEMSでは21.4%であり、AI-LEMSでは56.3%であった。わが国では、DAPの市販薬が認可されておらず、治療上の困難があることが明らかになった。

## A. 研究目的

ランバート・イートン筋無力症候群

(Lambert-Eaton myasthenic syndrome, LEMS) は重症筋無力症(MG)に似た臨床像を呈するが、病的には別の疾患である。MGは神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する自己免疫疾患であるが、LEMSの免疫学的標的は神経筋接合部の運動神経終末部にあるP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル (P/Q-type voltage gated calcium channel, VGCC) である。古典的三徴は、近位筋力低下、深部腱反射低下、自律神経症状であるが、10%程度の患者が小脳症状を持つとされている。疫学調査は病態解明手段の一つであるとともに、医療政策策定の根拠となる患者の実態を把握するのに欠かせない。しかし、わが国では全国規模の疫学調査は実施されてこなかった。我々は2018年の重症筋無力症 MG 全

国疫学調査と並行して、LEMSの全国疫学調査を実施した。その結果、わが国には348人のLEMS患者がいると推定され、有病率は人口1000,000人当たり2.7人であることが判明した。この有病率は他国の既報告とほぼ合致した。2次調査による患者像の解析から、わが国にも腫瘍合併LEMS (paraneoplastic LEMS, P-LEMS)と腫瘍非合併LEMS (a primary autoimmune form of LEMS, AI-LEMS)の2群に分類される患者がいることが分かった。今回、両者の予後と治療実態について解析をした。

## B. 研究方法

2018年に全国疫学調査を行った。1次調査として、ランダムに選んだ7545の医療部門を対象に、2017年1月1日から同年12月31日までに受診した患者の人数を調べた。次にLEMS患者を診療したと回答した医療機関に2次調査票を送り、

患者の臨床像、治療状況に関する情報を入手した。LEMS患者の腫瘍合併の有無と予後、治療状況について検討した。本研究は、「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル 第3版（2017年）」(厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業[難治性疾患政策研究事業]難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班 研究代表者 中村好一)を参照した。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従って実施された。研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認された。

#### C. 研究結果

2次調査から、30人のLEMS患者の調査票を入手できた。P-LEMSは14人、AI-LEMSは16人であった。P-LEMSとAI-LEMSの罹病期間（中央値[四分位範囲]）はそれぞれ2(1-6.3)年、7.6(5-11.8)年であり、P-LEMSの予後は好ましくないことがわかった ( $p=0.0134$ , Wilcoxon/Kruskal-Wallis test) (Figure)。

また、治療状況を、P-LEMSとAI-LEMSに分けて調べると、P-LEMSではLEMS症状に対する第1選択である3, 4-diaminopyridine (DAP)投与率が21.4%と低く、AI-LEMSでは56.3%がDAPを投与されていた (Table)。一方、P-LEMSに対しPlasmapheresisは100%行われていること、modified Rankin scale (mRS)の中央値（四分位範囲）が、P-LEMSで3.5 (2.3-4), AI-LEMSで2 (2-3)であったことより、P-LEMS群はより重篤な臨床症状を呈していることが推定された。

#### D. 考察

P-LEMSはAI-LEMSより罹病期間が短く、生命予後がよくないことが推定された。また、P-LEMSはmRSの得点がAI-LEMSより高く、より障害度が高いにも関わらず、LEMS治療薬の第1選択となる3, DAPの投与率が20%程度であることが判明した。わが国では、DAPの治療薬が市販されておらず、投与する場合は、それぞれの医療機関の審査を経て、試薬の投与が行われている。AI-LEMSでは予後が良好であるため、長期にわたりDAP製剤の恩恵を受けられる可能性がある。どちらのタイプも、DAPが治療薬とし

て投与できれば、受けられる恩恵は大きい。わが国のLEMS診療における課題と考えられる。

#### E. 結論

P-LEMSはAI-LEMSより生命予後がよくなく、mRSが高い。DAPの投与率は、P-LEMSで21.4%、AI-LEMSでは56.3%であった。わが国では、DAPの市販薬が認可されておらず、治療上の困難がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.

##### 2. 学会発表

1) 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川裕, 東昭孝, 松井真, 桑原 聡: ランバート・イートン筋無力症候群の臨床像—腫瘍の有無による比較—. 第63回日本神経学会学術集会 東京 2022.5.18-21

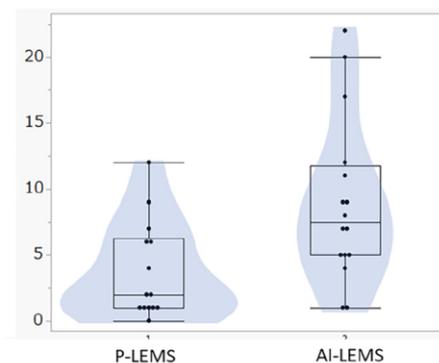
2) 吉川弘明, 中村好一, 栗山長門, 村井弘之, 酒井康成, 野村芳子, 足立由美, 岩佐和夫, 古川裕, 東昭孝, 松井真: ランバート・イートン筋無力症候群の全国疫学調査(2018)。第62回日本神経学会学術集会 京都 (Web開催) 2021.5.19-22

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

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

Disease duration (years)



**Figure** Disease duration (years) of P-LEMS and AI-LEMS. Overlapping of the box, scatter and violin plots. The disease duration of AI-LEMS was significantly longer than P-LEMS (Wilcoxon/Kruskal-Wallis test,  $p=0.0134$ ). LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; P-LEMS, paraneoplastic LEMS; AI-LEMS, a primary autoimmune form of LEMS.

Cited from: Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, [Kuriyama N](#), [Murai H](#), Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, [Kuwabara S](#), Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.

<b>Table</b> Therapies of LEMS patients with or without tumour			
	<b>With tumour (n=14)</b>	<b>Without tumour (n=16)</b>	<b>P value</b>
Therapies n (%)			
3,4-diaminopyridine (DAP)	3 (21.4)	9 (56.3)	0.0717*
AChEI	8 (57.1)	12 (75.0)	0.4421*
PSL	2 (14.3)	7 (43.8)	0.1184*
Maximum amount of PSL median (IQR)	40 (30–50))	25 (20–30)	0.2316†
Immunosuppressant	0 (0.0)	4 (25.0)	
		1. Azathioprine x2 2. Tacrolimus x2	
Steroid pulse therapy	3 (21.4)	2 (12.5)	0.6424*
Plasmapheresis	14 (100)	14 (87.5)	0.4851*
IVIg	6 (42.9)	5 (31.3)	0.7065*

\*Fisher's exact test.  
†Wilcoxon/Kruskal-Wallis test.  
AChEI, acetylcholine esterase inhibitor; LEMS, Lambert-Eaton myasthenic syndrome; PSL, prednisolone.

Cited from: Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, [Kuriyama N](#), [Murai H](#), Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, [Kuwabara S](#), Matsui M. Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan. *BMJ Neurol Open*. 2022 Sep 5;4(2):e000291. doi: 10.1136/bmjno-2022-000291. PMID: 36110924; PMCID: PMC9445827.

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

（課題名）わが国の重症筋無力症の臨床像変化—全国疫学調査 2006 と 2018 の比較—

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	自治医科大学大学自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学教授
	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
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院小児科学准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック院長
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科顧問
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部教授
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学診療講師
	今井 富裕	国立病院機構箱根病院院長
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科准教授
	中根 俊成	日本医科大学脳神経内科准教授
	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	国立病院機構金沢医療センター脳神経内科医長
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター助教

## 研究要旨

2018年に実施された重症筋無力症（MG）全国疫学調査から、前回（2006年）の調査と比較して有病率が約2倍に増加していることが判明した。今回、2次調査のデータを用いて、12年間における患者臨床像の変化を解析した。その結果、2018年の調査では抗アセチルコリン受容体抗体陽性かつ胸腺腫非合群が増加していた。さらに、その中でも高齢発症者が増加していることがわかった。

## A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は、指定難病 11 として、厚生労働省作成の概要・診断基準が難病情報センターから提供されている（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/272>）。また臨床調査個人票により、患者の登録がなされている。MG は神経筋接合部のシナプス後膜上に存在する分子に対する自己免疫疾患で、アセチルコリン受容体（acetylcholine receptor, AChR）に対する自己抗体を持つ患者が約 85%、筋特異的カイネース（muscle-specific kinase: MuSK）に対する自己抗体を持つ患者が約 6%存在するとされる。胸腺異常は特徴的な合併症で、10-20%の患者が胸腺腫（thymoma, Tm）を合併する。わが国では 1973 年、1987 年、2006 年、2018 年に、厚生労働省の研究班による全国疫学調査が行われた。直近の 2018 年の調査から、MG の有病率や臨床像が、過去の調査と比べて変化している可能性が示された。その要点は、

1) 有病率が高くなっている、2) 発症年齢が高くなっている、3) 女性優位であった男女比に、差がなくなりつつある、4) 5 歳未満の発症者が減少している、5) クリーゼを来たす患者の割合が減少している等である。今回、2006 年と 2018 年の疫学調査データを統計学的に比較した。

## B. 研究方法

2006年に実施された第3回全国疫学調査と、2018年に実施された第4回全国疫学調査のデータを用いた。発症年齢と自己抗体の情報がある患者に限り、検討した。男女比、発症年齢、最重症時MG-ADL score、AChR抗体(Ab)陽性率、AChRab価、MuSKAb陽性率、MuSKAb価、初発症状（眼瞼下垂、複視、顔面筋力低下、球麻痺症状、頸部・四肢筋力低下、呼吸困難）、胸腺腫合併率について、比較した。また、2018年の調査で検証されたMG臨床像4分類（1. AChRab [+], Tm [-], 2. AChRab [+], Tm [+], 3. MuSKAb [+], 4. AChRab(-)MuSKAb(-), Double

Negative [DN])を考慮して、発症年齢を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従って実施された。研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認された。

### C. 研究結果

解析対象患者の中で、AChRAb(+)かつMuSKAb(+)の例は、2006年では1例、2018年では4例いたが、解析からは除外した。2006年調査の866人、2018年調査の1191人が解析条件に合致していた。2006年の調査では、Tm合併例がMuSKAb(+)の11名のなかに1人、DNの147人に9人いた。2018年調査では、Tm合併例はMuSKAb(+)の中にはおらず、DNの154人の中に2人いた。解析結果は以下のとおりであった。

- 1) 男女比：2006年では男性：女性=1:1.70であったが、2018年に男性：女性=1:1.18であった ( $p<0.0001$ )
- 2) 発症年齢の中央値（四分位範囲）：2006年に46 (25-61)歳、2018年に59 (44-70)歳であった ( $p<0.0001$ )
- 3) 最重症時MG-ADL score中央値（四分位範囲）：2006年に5 (3-7)、2018年に6 (3-8)であった ( $p=0.0578$ )
- 4) AChRAb陽性率：2006年に81.8%、2018年に84.0%であった ( $p=0.1526$ )
- 5) AChRAb価の中央値（四分位範囲）：2006年に17 (4.8-66) nmol/L、2018年に21 (5.8-61) nmol/Lであった ( $p=0.1249$ )
- 6) MuSKAb陽性率：2006年に1.27%、2018年に2.86%であった ( $p=0.0146$ )
- 7) MuSKAb価の中央値（四分位範囲）：2006年に26.8 (2.5-355) nmol/L、2018年に31.2 (17-52.8) nmol/Lであった ( $p=0.9698$ )
- 8) 初発症状：a) 眼瞼下垂2006年に73.2%、2018年に73.2%、b) 複視2006年に47.5%、2018年に43.7%、c) 顔面筋力低下2006年に4.8%、2018年に4.2%、d) 球麻痺症状2006年に13.5%、2018年に18.6% ( $p=0.0021$ )、e) 頸部・四肢筋力低下2006年に21.5%、2018年に20.6%、f) 呼吸困難2006年に1.7%、2018年に3.0%であった（球麻痺以外は有意差なし）。
- 9) Tm合併率：2006年に30.0%、2018年に22.4%であった ( $p=0.0001$ )
- 10) MG臨床像4分類による比較：2018年において、AChRAb(+) Tm(-)群が増えていることが示唆された。

### D. 考察

MGの臨床像は、この12年間に変化していることがわかった。2018年に実施された我国の疫学調査で、MGには3つの明らかに異なるカテゴリー、すなわち1) AChRAb(+)Tm(-)、2)

AChRAb(+)Tm(+), 3) MuSKAb(+), ならびに分類不能群であるDNがあることが示されたが、今回、各群の12年間における割合の変化が明らかになった。AChRAb(+)の患者の割合に変化はないが、AChRAb(+)Tm(-)の患者、特に高齢発症者の割合が増加していた。その原因が特定されれば、AChRAb(+)Tm(-) MGは予防可能な疾患になると思われる。

### E. 結論

過去12年間に、MG患者は約2倍に増加したが、それはAChRAB(+)Tm(-)群の増加による。この群が増えた理由が分かれば、発症予防につながる可能性がある。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- 1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. PLoS One. 2022 Sep 21;17(9):e0274161. doi: 10.1371/journal.pone.0274161. eCollection 2022. PMID: 36129914
- 2) Hiroaki Yoshikawa. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience 2022, DOI: 10.1111/ncn3.12659
- 3) H. Yoshikawa. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2023 Vol. 14 Issue 1 Pages 13-18.
- 4) K. Iwasa, Y. Furukawa, H. Yoshikawa, M. Yamada and K. Ono. CD59 Expression in Skeletal Muscles and Its Role in Myasthenia Gravis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023 Vol. 10 Issue 1 Accession Number: 36396448 PMID: PMC9747141 DOI: 10.1212/NXI.0000000000200057

#### 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, 誌上開催、
- 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 2020.10.1-2, 金沢市, オンライン開催。

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む)

1. 特許取得  
なし

2. 実用新案登録  
なし

3. その他  
なし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 なし

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

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
松井尚子、 田中恵子、 和泉唯信	Stiff-person syndrome, Progressive encephalomyelitis with rigidity and myoclonus	日本臨床免疫性神経疾患(第2版)	80(増刊5)	355-360	2022
清水優子	妊娠・授乳期の多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害(NMOSD)の免疫治療	神経内科	96(4)	402-410	2022
清水優子	免疫性神経疾患(第2版)―基礎・臨床の最新知見―IX. トピックス・今知りたいこと妊娠・授乳中の免疫性神経疾患の治療方針	日本臨床	80(増刊5)	556-563	2022
清水優子	多発性硬化症診療の最新エビデンスと課題-多発性硬化症の妊娠、出産にかかわる諸問題と対処法	医学と薬学	79(4)	473-179	2022
Kuwabara S, Suichi T.	Validation of the 2021 EAN/PNS diagnostic criteria for chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	93(12)	1237-1238	2022
Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda M, Konno S,	Effectiveness of early cycles of fast-acting treatment in generalised myasthenia gravis.	J Neurol Neurosurg Psychiatry.	94(6)	467-473	2023

Uzawa A, Suzuki S, Kuwabara S, Akamine H, Onishi Y, Yasuda M, Ozawa Y, Kawaguchi N, Kubota T, Takahashi MP, Suzuki Y, Watanabe G, Kimura T, Sugimoto T, Samukawa M, Minami N, Masuda	Impact of Early Treatment with Intravenous High-Doses Methylprednisolone for Ocular Myasthenia Gravis.	Neurotherapeutic	20(2)	518-52	2023
Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S.	Minimal symptom expression achievement over time in generalized myasthenia gravis.	Acta Neurol Belg.		in press	2023
Akamine H, Uzawa A, Kojima Y, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Kuwabara S	Role of soluble forms of follicular helper T-cell membrane molecules in the pathogenesis of myasthenia gravis.	J Neuroimmunol.	375	578014	2023
Kojima Y, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Akamine H, Kawaguchi N, Himuro K, Noto Y I, Mizuno T, Kuwabara S.	Serum pentraxin 3 concentration correlates with disease severity in patients with myasthenia gravis.	Clin Neurol Neurosurg	220	107371.	2022
Kojima Y, Shibuya K, Uzawa A, Kano H, Nakamura K, Yasuda M, Suzuki YI, Tsuneyama A, Suichi T, Ozawa Y, Misawa S, Noto Y, Mizuno T, Kuwabara S.	Decreased initial compound muscle action potential amplitudes in myasthenia gravis	Neurology and Clinical Neuroscience.	10(5)	245-251	2022
Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S.	Immunoadsorption apheresis versus intravenous immunoglobulin therapy for exacerbation of myasthenia gravis.	Scand J Immunol.	95(2)	e13122.	2022
Suichi T, Misawa S, Sekiguchi Y, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Aotsuka Y, Otani R, Morooka M, Tsukamoto S, Takeda Y, Mimura N, Ohwada C, Sakaida E, Kuwabara S.	Combined Therapy with Ixazomib, Lenalidomide, and Dexamethasone for Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal Gammopathy, and Skin Changes Syndrome	Intern Med.	61(17)	2567-2572	2022

Yamazaki H, Matsui N, Takamatsu N, Yoshida T, Fukushima K, Takata T, Osaki Y, Tanaka K, Kubo Y, Izumi Y	Application of ultrasound in a case of eosinophilic fasciitis mimicking stiff-person syndrome	Neuromuscul Disord	32	590-593	2022
Eizo Tanaka , Mitsuru Watanabe , Shoko Fukumoto , Katsuhisa Masaki , Ryo Yamasaki , Takuya Matsushita , <u>Noriko Isobe</u>	Effect of smoking on disease activity in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate or fingolimod	Mult Scler Relat Disord.	Vol.70	(in press)	2023
<u>Uzawa A</u> , Utsugisawa K	Biological therapies for myasthenia gravis.	Expert Opin Biol Ther.	23(3)	253-260.	2023
Murai H, Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, <u>Uzawa A</u> , Suzuki S.	The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol.	14(1)	19-27	2023
<u>Izumi Kawachi</u>	Autoimmunity to glutamate receptor channels	Neurol Clin Neurosci.	Early view	1-8 doi: 10.1111/ncn3.12650	2022
<u>Koike H</u> , Iguchi Y, Sahashi K, Katsuno M.	Neutrophil extracellular traps: From antimicrobial innate immunity to the development of chemotherapy-induced peripheral neuropathy.	eBioMedicine		in press.	2023
<u>Koike H</u> , Nishi R, Yagi S, Furukawa S, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M.	A Review of Anti-IL-5 Therapies for Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis.	Adv Ther	40(1)	25-40	2022
<u>Koike H</u> , Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M.	Early ultrastructural lesions of anti-neutrophil cytoplasmic antibody- versus complement-associated vasculitis.	Neuropathology	42(5)	420-429	2022
<u>Koike H</u> , Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M.	Dosage effects of PMP22 on nonmyelinating Schwann cells in hereditary neuropathy with liability to pressure palsies.	Neuromuscul Disord	32(6)	503-511	2022
<u>Koike H</u> , Nishi R, Furukawa S, Mouri N, Fukami Y, Iijima M, Katsuno M.	In vivo visualization of eosinophil secretion in eosinophilic granulomatosis with polyangiitis: An ultrastructural study.	Allergol Int	71(3)	373-382	2022

Fukami Y, <u>Koike H</u> , Katsuno M.	Current perspectives on the diagnosis, assessment, and management of vasculitic neuropathy.	Expert Rev Neurother	22(11-12)	941-952	2022
Fukami Y, <u>Koike H</u> , Iijima M, Mouri N, Nishi R, Katsuno M.	Role of complement components in vasculitic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.	Muscle Nerve	66(2)	175-182.	2022
Wako S, Ikeguchi R, Toda K, Kobayashi M, Miyata R, Kuramochi H, Ichihara A, <u>Shimizu Y</u> , Kitagawa K	Characteristic cerebrospinal fluid findings in immune checkpoint inhibitor-related peripheral neuropathy: A case report	Journal of Neuroimmunology	374	Epub (JAN15)	2023
Oshima R, Ikeguchi R, Wako S, Mizuno T, Abe K, Nitta M, Muragaki Y, Kawamata T, Masui K, Yamamoto T, Shibata N, <u>Shimizu Y</u> , Kitagawa K	IgG4-related brain pseudotumor mimicking CNS lymphoma. A case report	Neuropathology	42	526-533	2022
Negishi N, Ikeguchi R, So H, Kobayashi M, Nitta M, Masui K, Nakamichi K, Takahashi K, Ishida H, Kawamata T, Shibata N, <u>Shimizu Y</u> , Kitagawa K.	Successful treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy that developed 21 years after renal transplantation: A case report	Neuroimmunology Reports	2	100113	2022
<u>Shimizu Y</u> .	Monoclonal antibody treatment for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder: An update.	Clinical and Experimental Neuroimmunology	13	131-132	2022
<u>Sonoo M</u>	Recent advances in neuroanatomy: The myotome update.	J Neurol Neurosurg Psychiatry		in print	2023
Mizoi Y, Ikeda K, <u>Sonoo M</u> , Hatanaka Y, Yamamoto T	Markedly Prolonged Compound Muscle Action Potential Duration in a patient with Coronavirus Disease 2019 related Critical Illness Myopathy.	Neurol Clin Neurosci		in print	2023
Matsukura K, Hokkoku K, Mukai T, Oishi C, Kanbayashi T, Takahashi T, <u>Sonoo M</u>	Tibial nerve SEPs in diagnosing lumbar spinal stenosis: The utility of segmental evaluation using P15 and N21.	Clin Neurophysiol Pract	8	49-57	2023

Masayuki Tahara, Oeda Tomoko, Kazumasa Okada, Kazuhide Ochi, Hirofumi Maruyama, Hikoaki Fukaura, Kyoichi Nomura, Yuko Shimizu, Ichiro Nakashima, Tatsuro Misu, Atsushi Umemura, Kenji Yamamoto and Hideyuki Sawada	Compassionate open-label use of rituximab following a randomized clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration	Mult Scler 60 Related Disord		103730	2022
Akaishi T, Himori N, Takeshita T, Misu T, Takahashi T, Takai Y, Nishiyama S, Kaneko K, Fujimori J, Ishii T, Aoki M, <u>Fujihara K</u> , <u>Nakazawa T</u> , <u>Nakashima I</u> .	Follow-up of retinal thickness and optic MRI after optic neuritis in anti-MOG antibody-associated disease and anti-AQP4 antibody-positive NMOSD.	J Neurol Sci.	437	120269	2022
Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, <u>Nakashima I</u> .	Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey.	Mult Scler		Online ahead of print	2023
Yamamoto M, Okuno T, Piao JL, Shimizu M, Miyamoto K, Nukui T, Kinoshita M, Koda T, Haryuni RD, Mochizuki H, Sugimoto T, <u>Nakatsuji Y</u> .	Identification of double-stranded DNA in the cerebrospinal fluid of patients with acute neuromyelitis optica spectrum disorder.	Journal of Clinical Neuroscience	107	129–132	2023
<u>Niino M</u> , Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, <u>Takeuchi H</u> , Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JJ, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N	Correlation of the symbol digit modalities test with the quality of life and depression in Japanese patients with multiple sclerosis.	Multiple Sclerosis and Related Disorders	57	103427	2022

<u>Niino M</u> , Fukumoto S, Okuno T, Sanjo N, Fukaura H, Mori M, Ohashi T, <u>Takeuchi H</u> , Shimizu Y, Fujimori J, Kawachi I, Kira JI, Takahashi E, Miyazaki Y, Mifune N.	Health-related quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis.	Journal of Neurology	270	1011-1018	2023
Miyazaki Y, <u>Niino M</u> , Takahashi H, Nomura T, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N,	Stages of brain volume loss and performance in the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis	Multiple Sclerosis and Related Disorders	67	104183	2022
Matsumoto Y, Kaneko K, Takahashi T, Takai Y, Namatame C, Kuroda H, Misu T, <u>Fujihara K</u> , Aoki M	Diagnostic implications of MOG-IgG detection in sera and cerebrospinal fluids	Brain		in pres	2023
<u>Murai H</u> , Utsugisawa K, Motomura M, Imai T, Uzawa A, Suzuki S.	The Japanese clinical guidelines 2022 for myasthenia gravis and Lambert–Eaton myasthenic syndrome.	Clin Exp Neuroimmunol	14(1)	19-27	2023
Yamasaki H, Futamura N, Funakawa I, Kohara N, Yoshimura S, <u>Motomura M</u>	Two Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome Patients with Ameliorated Activities of Daily Living Due to Cholinesterase Inhibitors	Intern Med	61卷7号	1063-1065	2022
Sato, W., D. Noto, M. Araki, T. Okamoto, Y. Lin, H. Yamaguchi, R. Kadowaki-Saga, A. Kimura, Y. Kimura, N. Sato, T. Ishizuka, H. Nakamura, S. Miyake, T. <u>Yamamura</u>	First-in-human clinical trial of the NKT cell-stimulatory glycolipid OCH in multiple sclerosis.	<i>Ther Adv Neurol Dis</i>	16, 10.	1177/175628 64231162153	2023

Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T.	High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: A 2-year cohort study	Multiple Sclerosis and Related Disorders	67	N/A	2022
Hiroaki Yoshikawa, Yumi Adachi, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yoshiko Nomura, Yasunari Sakai, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara, Makoto Matsui, Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases	Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018	PLoS ONE	17(9):	e0274161	2022
Hiroaki Yoshikawa, Yumi Adachi, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yoshiko Nomura, Yasunari Sakai, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara, Makoto Matsui	Nationwide survey of Lambert-Eaton myasthenic syndrome in Japan	BMJ Neurology Open	4	e000291	2022
Hiroaki Yoshikawa	Autoimmunity to acetylcholine receptor channels	Neurology and Clinical Neuroscience	n/a	DOI: <a href="https://doi.org/10.1111/ncn.1312659">https://doi.org/10.1111/ncn.1312659</a>	2022
Hiroaki Yoshikawa	Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan	Clinical and Experimental Neuroimmunology	14(1)	13-18	2023