

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

- （課題名）① 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン改訂
② 多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーション
の予備的研究
③ 全身型重症筋無力症の嚥下摂食障害、構音発声障害の検討

研究分担者 新野 正明（北海道医療センター）

共同研究者

- ① 荒木 学（河北総合病院），大橋 高志（鎌ヶ谷総合病院），岡本 智子（国立精神・神経医療研究センター病院），荻野 美恵子（国際医療福祉大学市川病院），奥野 龍禎（大阪大学），越智 博文（愛媛大学），河内 泉（新潟大学），清水 優子（東京女子医科大学），高橋 和也（医王病院），竹内 英之（国際医療福祉大学），田原 将行（宇多野病院），千原 典夫（神戸大学），中島 一郎（東北医科薬科大学），深浦 彦彰（埼玉医科大学総合医療センター），三須 建郎（東北大学），宮崎 雄生（北海道医療センター），宮本 勝一（和歌山県立医科大学），森 雅裕（千葉大学），磯部 紀子（九州大学）
② 宮崎 雄生 高橋 恵里，佐藤 智香，長沼 亮滋，網野 格，秋本 幸子，南 尚哉（北海道医療センター）
③ 南 尚哉，葛木 由希，小西 博文，齋藤 綾，松尾 雄一郎（北海道医療センター）

研究要旨

- ① 多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）・視神経脊髄炎（Neuromyelitis Optica：NMO）ガイドライン2017が発刊された後，MSや視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMO spectrum disorder：NMOSD）の診療環境は大きく変化した．最新のデータを元に，ガイドライン委員，強力研究者，さらには患者とともに「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療スペクトラム障害ガイドライン2023」を改訂した．
- ② MSの症状は多岐に及ぶため，日常臨床でそれらを評価することは容易ではない．本研究では開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査で健常者とMS患者が弁別可能か検討した．9例のMS患者と年齢，性別を一致させた9例の健常者を対象とした．スマートフォンはiPhone14Plus[®]を用い，アプリケーションはXcodeにてプログラミングしApple社ResearchKitに用意されている4つのタスク（Paced Auditory Serial Addition Test, 9-Hole Peg, Gait and Balance, Contrast Acuity）を組み込んだ．結果，Paced Auditory Serial Addition Testの正解数，dyad数，反応時間，9-Hole Pegの左手遂行時間においてMS患者と健常者で有意な差が見られた．Gait and BalanceではMS患者と健常者が弁別可能であった．また，4つの検査から得られた合計268の指標を用いた部分的最小二乗判別分析により被検者をMSと判別する感度，特異度はそれぞれ100%，89%であった．
- ③ 重症筋無力症（MG）の摂食嚥下障害や発声発語障害の異常所見の頻度を言語聴覚士（ST）による評価を行った．構音発語障害はAMSDでの異常は鼻咽腔閉鎖機能，口腔構音機能で約60%に異常を認めた．舌圧の異常は単純測定で36.1%，反復測定検査で41.1%に異常を認めた．自覚症状がないにもかかわらず，検査で異常を呈することが多くみられ，反対に自覚症状があっても検査では異常が見られないことが多かった．STによる評価は有用であり，球症状の自覚の有無にかかわらず嚥下評価を行うべきと考えた．
-

A. 研究目的

- ① これまでのエビデンスをもとに、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMO spectrum disorder：NMOSD）の診療ガイドラインを改訂すること。
- ② われわれが開発中のスマートフォン・アプリケーション（アプリ）を用いた検査により健常者とMS患者が弁別可能か評価すること。
- ③ 全身型重症筋無力症（MG）における摂食嚥下障害や発声発語障害の頻度を言語聴覚士（ST）による評価より明らかにすること。

B. 研究方法

- ① 本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、日本医療機能評価機構による『診療ガイドライン作成のマニュアル2020 ver3.0』に準拠して作成した（第2章および第3章）。アウトカムや推奨文やその推奨の強さ等の議論・決定においては、modified Delphi法を用い、いずれも、委員長を除く19名の委員の投票で決定した。今回の改訂に当たっては、計20名からなる委員（脳神経内科医）の他、4名のシステマティック・レビュー委員、MSやNMOSDに詳しい眼科や小児科の専門医、さらには、患者の方に参画した。
- ② 当院に通院中のMS患者の中でEDSSが3.0～6.0の9例を対象群とし、患者と年齢、性別を合わせた健常者9例を対照群とした。アプリはXcode（ver15.0.1）を用いてプログラミングし、Apple社が提供するResearchKitフレームワークに用意されているactive taskのうち4つ[Paced Auditory Serial Addition Test（PASAT）、9-Hole Peg, Gait and Balance, Contrast Acuity]を組み込んだ。作成したアプリを研究者が用意したスマートフォン（iPhone14Plus[®], iOS 16.3）にインストールし、当院外来にて検査を行った。各taskを施行中にスマートフォンから得られたデータをMS患者と健常者間で比較した。
- ③ 対象は2019年4月～2023年3月までに当院に入院したMG患者延べ253名のうち、眼筋型MGと嚥下機能や口腔構音機能に影響のある神経疾患の合併例56例を除いた197例を対象とし、診療録より後方視的検討を行った。STにより、以下の項目について評価を行った。摂食嚥下評価は以下の3つのテストを実施した。①反復唾液のみテスト（Repetitive Saliva

Swallowing Test：RSST）、②改訂水のみテスト（Modified Water Swallowing Test；MWST）、③フードテスト（Food Test；FT）。また、発声発語器官評価として、標準ディサースリア検査（Assessment of Motor Speech for Dysarthria；AMSD）、舌圧測定は単純測定、反復測定の2つの方法で行った。

（倫理面への配慮）

- ① 特に倫理的配慮が必要な項目はなし。
- ② 本研究は当院倫理審査委員会の承認を受けており、対象者から文書による自発的同意を得た。
- ③ 本研究は当院倫理審査委員会の承認を受けた。研究の情報を公開することで研究対象者に拒否をする機会を与えた。

C. 研究結果

- ① 計13回のウェブ会議の他、ビジネスチャットツールやメールを用いて、軽微な文面の修正や意見交換を行った。本ガイドラインは以下の3章で構成した。第1章では各疾患の概要、診断基準の概説、中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断、小児中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズムを提示し、後半は、各治療薬の概説、使用方法や注意点を記載した。さらに、日々の診療で活用できる情報として「医療経済学的側面及び社会資源の活用」を作成した。第2章のCQ、第3章のQ&Aの課題を検討するにあたって、まずは、臨床現場で重要と思われる課題を委員から挙げてもらった後、MS・NMOSD・MOGADの専門家でも意見が分かると考えられる課題で、2つの条件（1. 複数の選択肢が存在し、益と害のバランスが不明瞭であるため方向性が定まっていない臨床上の課題である。2. その選択の違いが患者の重要なアウトカムに多大な影響を及ぼす可能性がある。）を満たすものを第2章で、それ以外の臨床課題、つまり、「専門家の意見がある程度一致しているもの」や「重要な臨床課題であるが、CQにできないもの」を第3章で扱うこととした。結果、第2章では、CQとして5つとりあげ、推奨等を決定した。第3章では、42のQ&Aを取り上げ、文献検索を行い、回答を作成した。第2章及び第3章の関連するCQ及びQ&Aをもとに、再発寛解型MS及びAQP4抗体陽性NMOSDにおける治療アルゴリズム及び

解説を、それぞれ第3章「2. MSの再発予防・進行抑制治療」, 「3. NMOSDの再発・予防治療」の後に掲示した。

- ② MS患者のEDSSは中央値4.5（範囲3.5～6.0）であった。PASATはMS患者で正解数、dyad数が優位に低く、反応時間が優位に長かった。9-Hole Pegでは左手の遂行時間がMS患者で優位に長かった。右手の遂行時間、左右の失敗数と移動距離は群間で差がなかった。Gait and Balanceで得られた歩行中の加速度データからmHelathToolsを用いて258の特徴量を抽出し主成分分析を行ったところ、MS患者と健常者が弁別可能であった。また、ここで得られた第二主成分はEDSSと有意に逆相関した。Contrast Acuityの結果に両群間で差は認めなかった。最後に4つのタスクで得られた合計268の変数を用いて部分的最小二乗判別分析を行った。2つの潜在変数でMSと健常者を判別するモデルを作成しleave one out交差検証を行った結果、MSと判断する感度、特異度はそれぞれ100%, 89%であった。
- ③ 嚥下の評価（図1）ではRSSTを実施できた117例中30例（25.6%）で異常を認めた。そのうち症状の自覚があるのは30例のうち6例（20.0%）に過ぎず、反対に自覚症状があるにもかかわらず検査で正常であるのは18例中12例（66.6%）と多く見られた。MWSTでは115例中5例（4.3%）に異常を認め、そのうち自覚症状があったのは5例中3例（60.0%）。症状の自覚を有するが、検査で正常を呈したのは27例中24例（88.9%）と極めて高率であった。FTでは109例中1例（0.9%）そのうち自覚のあるもの5例中2例（40.0%）にとどまり、自覚症状があるが検査で正常を示したのは31例中30例（96.8%）と、自覚症状を有するが検査では正常を呈した例は極めて高率であった。構音発語障害について、呼吸機能、発声機能は異常を示したのは18.4%, 13.6%だったのに対し、鼻咽腔閉鎖機能では58.5%で、口腔構音機能の反復運動、筋力の項目では63.5%, 64.1%と異常を呈する例が多かった（図2）。舌圧測定は単純測定、反復測定の2つの方法で行った。単純測定可能だった158例のうち57例（36.1%）で低下を認め、反復測定では158例中65例（41.1%）低下を認めた。両方の測定法で

異常を呈したのは158例中31例の19.6%であった（図3）。

D. 考察

- ① 診療ガイドラインに関しては、各国、各地域により医療体制、認可薬、場合によっては人種による病態・症状の違いがあり、それぞれの地域にふさわしいものが考えられる。今回のガイドライン改定では、これまでのエビデンスを取り入れながらも、本邦の現状にあわせ、より適切な診療ができる一助となりうると考えられる。
- ② われわれが開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査により健常者とMS患者を弁別可能であった。
- ③ 摂食嚥下および舌圧の評価では、自覚症状がないにも関わらず、検査では異常を呈することが多くみられ、逆に自覚症状があっても検査では異常がみられない症例も多かった。構音発声障害は「鼻咽腔閉鎖機能」、「口腔構音機能」で約60%と高率に異常を認め、検査項目として重要と考える。今回の検討は実臨床での検討であるため、STの評価時にすでに薬物治療の介入しているケースもあり、また、疾患特有の日内変動や易疲労性などは考慮していない。今後、外来受診時や入院直後に摂食嚥下評価を経時的に行い、治療効果の評価のひとつとして利用できないか検討を行っていく。

E. 結論

- ① MS, NMOSDの診療ガイドラインを6年ぶりに改訂し、今後臨床の場で活用していくことが期待される。
- ② 開発中のスマートフォン・アプリケーションを用いた検査により健常者とMS患者を弁別可能であった。
- ③ 摂食嚥下評価では、自覚があっても異常を確認できない症例や、自覚症状がなくても評価で異常を認める症例も多く、自覚の有無に関わらず摂食嚥下評価はMGの客観的評価として有用と考えられた。構音発声の評価では「鼻咽腔閉鎖機能」「口腔構音機能:交互反復」「口腔構音機能:筋力」の項目で約60%前後の異常を認め、これらの項目は特に有用と考える。今後、嚥下摂食障害、構音発声障害評価を経時的に行い、MGの病状や治療効果の評価として利用できないか検討を行っていきたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Miyazaki Y, Sakushima K, Niino M, Takahashi E, Oiwa K, Naganuma R, Amino I, Akimoto S, Minami N, Yabe I, Kikuchi S. Smoking and younger age at onset in anti-acetylcholine receptor antibody-positive myasthenia gravis. Immunol Med. 2023;46:77-83.

- 2) 宮崎雄生, 新野正明, 高橋恵里, 佐藤智香, 長沼亮滋, 網野 格, 秋本幸子, 南尚哉, 菊地誠志. 多発性硬化症患者の神経障害を評価するスマートフォン・アプリケーションの予備的研究. 北海道医療センター医学雑誌, accepted.

2. 学会発表

- 1) 新野正明. 多発性硬化症の治療アルゴリズム. 第41回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2023年11月5日.
- 2) 新野正明. 診療ガイドライン策定のあらまし, 第61回神経眼科学会総会, 東京, 2023年12月2日.
- 3) 葛木由希, 他. 全身型重症筋無力症クリーゼ後に遷延した摂食嚥下障害の経過報告. 第64回日本神経学会学術大会, 千葉, 2023年5月31日~6月3日.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

図1. 各摂食嚥下評価の検査結果



図2. 構音発声障害のAMSD項目別重症度

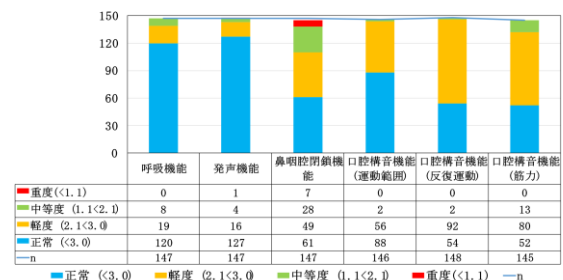


図3. 舌圧測定で異常を示した症例数

