

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
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：クロー・深瀬症候群、5：アトピー性脊髄炎、6：アイザックス症候群、7：ビッカースタッフ脳幹脳炎）について診断基準・重症度分類、全国調査（診療実態調査）、診療ガイドラインの整備を行った。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/NMOは全国調査の解析を終了し、ガイドラインの改訂を行った。CIDP/MMNについてもガイドラインの改訂を行い、全国調査の結果の報告を行った。また難病プラットフォームを利用した長期縦断的疾患レジストリ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、症例エントリーを進めている。令和6年1月11-12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)クロー・深瀬症候群（POEMS 症候群*難病対策委員会から病名変更の推奨あり併記）（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）。これらの疾患の予後は病態解明、治療の進歩、行政・社会的支援の整備により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など）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・改訂を行うのみならず、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、疾患レジストリの構築、疾患バイオマーカー探索、関連学会（日本神経学会、日本神経免疫学会、日本神経治療学会）・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。

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/NMO、CIDP/MMN）、レジストリ構築（MG、NMOSD、CIDP/MMN、クロー・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、クロー・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）

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 について解析を行い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は継続的に行った。

今年度の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 年で有病率の増加、女性優位性の低下、高齢発症患者が増えていること、重症抑制因子が変化していることが明らかになった(吉川)。また、免疫抑制剤や免疫グロブリンの使用頻度が上昇し、ステロイド使用量と胸腺摘除術施行率が有意に低下していた(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、Kv1.4 抗体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)。小児期発症 MG を対象とした全国疫学調査の実施予定が発表された(石垣)。トリプトファン固定カラムは血清から IgG のヒンジ部を介して IgG を精製できることが報告された(本村)。糖代謝異常を合併している後期発症 MG の患者は予後が悪いことが示され、予後予測因子になりうる可能性が報告された(鶴沢)。現在の MG の診断基準に含まれる RNS の基準を 10% から 6% に下げることで抗体陰性例の診断感度をあげることができ、LEMS の電気生理基準については妥当であることが示された(畑中)。また MG の構音・嚥下障害は自覚症状がなくても検査で陽性となることが多いため、評価を行うことの重要性が示された(新野)。IgG4 モノクロナル固定化カラムでは IgG4 と MuSK 抗体を選択的に吸着し、溶出できることが報告され、将来的に治療応用できる可能性が示された(本村)。ガイドラインの児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された(河内)。MG の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)。

MS/NMO 等(幹事：中島一郎)

MS、NMO の全国調査は R 元年に行われており、結果を公表予定である。また、R5 年に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、全国調査など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。また NMOSD において難病プラットホームを利用した疾患レジストリが立ち上がり、症例エントリーを進めている。MOG 抗体関連疾患(MOGAD)については、全国疫学調査を施行し R5 年に結果の公表が行われた。新規難病申請を目指して準備を進めている。

今年度の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。MS、NMOSD の診療ガイドライン改訂の内容が報告された(新

野)。MOGAD の診断基準、全国調査の全国調査で得られた臨床情報の解析結果が示され、新規難病申請の準備を進めていることが報告された(中島)。NMOSD、MOGAD の症例レジストリの構築について発表があり、今後の臨床研究・新規治療開発の促進に結びつく可能性が示された(中島)。アトピー性皮膚炎の推定患者数が 120 人で、小児例はまれで女性優位性があることが発表された(吉良、紙面発表のみ)。NMOSD に対する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)。MS 再発時の髄液 LOTUS と重症度には負の相関があり、髄液 LOTUS 低下群では再発リスクが高い可能性が示された(竹内)。シボニモド導入 3 か月後のエフェクターメモリー T 細胞頻度は長期の治療反応性と関連しており、biomarker となる可能性が報告された(山村)。スマホアプリを用いていくつかの検査において、MS 患者と健常者の弁別が可能であったことが示された(新野)。MOGAD の国際診断基準が検証され、MOG 抗体は陽性であっても主要臨床症候を満たさないことがあったり、髄液のみで MOG 抗体が陽性になった場合は基準を満たさず、MOGAD と診断できない症例が存在することが今後の課題として提唱された(藤原)。MOGAD で髄液 IL-6 が顕著に増加し、臨床パラメータと相関が認められており biomarker 候補となりうるということが報告された(鶴沢)。また血清の補体 Ba、sC5b-9 が NMOSD の再発頻度と関連していてバイオマーカーとなりうるということが報告された(宮本)。IL-6R 抗体治療によって B 細胞やプラズマブラストが免疫制御機能を獲得する可能性が示された(千原)。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)。MRI での ALPS index を用いた解析で、MOGAD で glymphatic system の障害が生じている可能性と SPMS で RRMS より glymphatic system の障害が強い可能性が報告された(富沢)。病理学的なステージ依存性に顆粒球の浸潤を認め細胞性免疫が NMOSD に重要な働きをしている可能性があることが示された(河内)。50 歳以上の MS 患者において、再発なし、予後不良因子がない、SPMS への移行リスクがない症例では DMD の中止検討の可能性が報告された(清水)。MS、NMOSD での中等量以上のステロイド内服は椎体骨折発症のリスクとなることが報告された(磯部)。MRI での NLD index は MS における身体障害、高次脳機能障害との関連があることが示された(中原)。

多数の MS 症例において B 細胞除去療法の有効性・安全性が検討され、効果の高さ、安全性の高さが報告された（斎田）。日本人 MS 患者の 1/3 で slowly expanding lesion が認められ、臨床的予後との関連も示され、疾患活動性の biomarker となることが示された（横田）。DMF 服用後の MS で CD4+CD29+helper inducer T 細胞の低下と細胞障害性因子の発現低下が生じる可能性があり、治療反応性の biomarker となりえることが報告された（中西）。ガイドラインの挙児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された（河内）。MS 合併妊娠症例におけるフマル酸ジメチルとナタリズマブの使用経験が報告された（清水）。MS、NMOSD 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）

R6 年に関連学会と連携して診療ガイドラインの改訂を行った。症例の収集と実態把握の横断研究を行っていくため、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、症例エントリーを開始している。

今年度の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改訂の最終段階であること、レジストリの症例登録が進んでおり、登録患者の臨床的特徴などが報告された（三澤）。IgG4 自己抗体陽性 CIDP 例におけるリツキシマブの有効性が、安全性が報告され、承認申請につながられるか検討中である旨が報告された（飯島）。CIDP の一部は LGI4+自己免疫性ノドパチーであり、臨床的特徴や、MRI での神経肥厚が特徴的であることなどが報告された（吉良、紙面発表のみ）。自己免疫性ノドパチーではマクロファージによる脱髄像は認めず、髄鞘終末・軸索膜間の接着不全が伝導障害を来していることが示された（小池）。ガイドラインの挙児希望患者の対応に関する記載内容についての検討が報告された（河内）。

クロウ・深瀬症候群等（幹事：三澤園子）

本グループでは R2 年度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ている。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。

今年度の班会議では以下のような発表が行われ、活発な議論が行われた。クロウ・深瀬症候群ガイドラインはなく、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、全国調査を実施する予定であ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）

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、結果の解析を行い論文作成を進めている。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。

今年度の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 脳炎の診断基準や重症度分類を作成し、診療ガイドライン策定の準備を進めていること、全国調査二次調査の解析を行うことで臨床的特徴を明らかにすることが報告された（河内）。NMDAR 脳炎回復期の患者に QOL の調査を施行したところ、社会的 QOL の低下が認められ、特に神経症状が後遺している症例で顕著であったことが報告された（原）。本邦における GFAP アストロサイトパチーの臨床像の特徴が発表され、今後、疾患バイオマーカーの探索や全国調査などが予定されていることが報告された（木村）。H index scale は簡易な方法で NMDAR 脳炎の臨床経過を予測する重要な指標となる可能性があることが示された（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）

本グループでは、R3 年度にアイザックス症候群の全国調査を行い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、H30 年に施行された全国調査の結果を踏まえ診断基準の検証とバイオマーカー検索を進める予定である。指定難病に未指定であるため、新規難病申請を目指して準備を進めている。

今年度の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発表され、治療前の重症度が予後に影響する可能性があり、早期の診断が重要で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については、診断基準の検証、自己抗体の測定、国際共同 GWAS 研究などを進めていき治療方針の基盤としたい旨が発表された（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・改訂される。
- ・高額医療（MG、MS/NMO、CIDP/MMN に対する生物学的製剤・免疫グロブリン療法）の適応が明確化し、医療経済の改善につながる。
- ・患者 QOL の向上が達成される。
- ・AMED 実用化研究班との連携により病態解明・治療法確立が達成され、疾患の克服につながる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表.

1. Uzawa A, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Handa H, Ogaya E, Ozawa Y, Masuda H, Mori M, Kuwabara S. Markedly upregulated serum semaphorin 4A as a novel activity marker of myasthenia gravis. *Scand J Immunol*. 2024;99(5):e13360.
2. Uzawa A, Mori M, Masuda H, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoyama S, Kuwabara S. Long-term disability progression in aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder: a retrospective analysis of 101 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2024 in press
3. Yasuda M, Uzawa A, Kuwabara S, Suzuki S, Akamine H, Onishi Y, 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. Clinical features and outcomes of patients with muscle-specific kinase antibody-positive myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol*. 2023;385:578241.
4. Yasuda M, Uzawa A, Ozawa Y, Kojima Y, Onishi Y, Akamine H, Kuwabara S. Serum cytokine profiles in myasthenia gravis with anti-muscle-specific kinase antibodies. *J Neuroimmunol*. 2023;384:578205.
5. Ozawa Y, Uzawa A, Onishi Y, Yasuda M, Kojima Y, Kuwabara S. Activation of the classical complement pathway in myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies. *Muscle Nerve*. 2023;68(5):798-804.
6. Masuda H, Mori M, Hirano S, Uzawa A, Uchida T, Muto M, Ohtani R, Aoki R, Hirano Y; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI); Kuwabara S. Higher longitudinal brain white matter atrophy rate in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD compared with healthy controls. *Sci Rep*. 2023;13(1):12631.
7. Murakami E, Uzawa A, Ozawa Y, Yasuda M, Onishi Y, Ozawa Y, Akamine H, Kawamoto M, Shiko Y, Kawasaki Y, Kuwabara S. Effects of BL 23 (Shenshu) acupuncture on serum cytokine levels in healthy adults: A randomized double-blind sham-controlled phase 1 study. *J Neuroimmunol*. 2023;382:578165.
8. 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*. 2023;29(4-5):530-539.
9. 松井尚子、田中恵子、和泉唯信
スティッフパーソン症候群. *BRAIN and NERVE* 75 (6): 749-754, 2023
10. Matsui N, Tanaka K, Ishida M, Yamamoto Y, Matsubara Y, Saika R, Iizuka T, Nakamura K, Kuriyama N, Matsui M, Arisawa K, Nakamura Y, Kaji R, Kuwabara S, Izumi Y. Japanese SPS Study. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 32(7): e200165., 2023
11. Tokuyasu D, Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Sugimoto T, Ishizuchi K, Oyama M, Yasuda M, Akamine H, Onishi Y, Suzuki Y, Kawaguchi N, Minami N, Kimura T, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Real-world experience with eculizumab and switching to ravulizumab for generalized myasthenia gravis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2024 Apr 4. in press
12. Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract*. 2024;14(3):e200276.
13. Kawachi I, et al. Stage-dependent immunity orchestrates AQP4 antibody-guided NMOSD pathology: A role for netting neutrophils with

- resident memory T cells *in situ*. *Acta Neuropathologica* 2024, in press
14. 河内泉. 多発性硬化症の治療. 特集I 神経免疫疾患-病態から最新治療まで. 脳神経内科 2024;100(1):16-25.
 15. 河内泉. 神経領域. 特集: IgG4関連疾患. III. 各論 (診断と治療). 日本臨床 2024;82(3):406-412.
 16. 河内泉. 多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD). 特集 病棟・外来でよくみる気になる神経診療Up to Date. 月刊薬事2024;66(4):85(741)-90(746).
 17. 河内泉, 他. 第3章 状況ごとの診療のコツ, エキスパートが教えます! 8. MS・NMOSD・ADEMを含めた自己免疫性中枢神経疾患を考えるタイミング. レジデントノート増刊. 救急、プライマリ・ケアでの神経診療がわかる、できる! ~重要疾患を見抜く病歴聴取・神経診察を脳神経内科のエキスパートがやさしく教えます」安藤孝志編集. 25(8):1499(193)-1510(204), 2023. 2023年7月20日発行. 羊土社, 東京.
 18. 河内泉, その他 (多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン作成委員会). 日本神経学会監修. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2023. 2023年9月発行. 医学書院. 東京.
 19. 河内泉, H. 脱髄性疾患. 非感染性炎症性疾患. 3-1. 肥厚性硬膜炎. 下畑享良編集. 脳神経内科診断ハンドブック. 改訂第2版. 2024年3月20日発行. 260-268頁. 中外医学社. 東京.
 20. 河内泉. 自己免疫性脳炎・脳症の治療. 下畑享良編集. 自己免疫性脳炎・関連疾患ハンドブック. 29-42頁. 2023年5月1日発行. 金芳堂. 京都.
 21. 河内泉. 悪性腫瘍の遠隔効果による神経障害. 福井次矢・高木誠・小室一成総編集. 今日の治療指針 2024年版—私はこう治療している. 1016-1018頁. 2024年1月1日発行. 医学書院. 東京.
 22. Mouri N, Koike H, Fukami Y, Takahashi M, Yagi S, Furukawa S, Suzuki M, Kishimoto Y, Murate K, Nukui T, Yoshida T, Kudo Y, Tada M, Higashiyama Y, Watanabe H, Nakatsuji Y, Tanaka F, Katsuno M. Granuloma, vasculitis, and demyelination in sarcoid neuropathy. *Eur J Neurol* 2024; 31(1): e16091, 2024.
 23. Fukami Y, Iijima M, Koike H, Yagi S, Furukawa S, Mouri N, Ouchida J, Murakami A, Iida M, Yokoi S, Hashizume A, Iguchi Y, Imagama S, Katsuno M. Autoantibodies Against Dihydrolipoamide S-Acetyltransferase in Immune-Mediated Neuropathies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 11(2): e200199, 2024.
 24. Nakane S, Koike H, Hayashi T, Nakatsuji Y. Autoimmune Autonomic Neuropathy: From Pathogenesis to Diagnosis. *Int J Mol Sci* 25(4): 2296, 2024.
 25. 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* 62(9): 1273-1278, 2023.
 26. Fukushima T, Ikeda S, Tomita M, Mori Y, Fukami Y, Koike H, Katsuno M, Ogata H, Isobe N, Hattori N. Demyelinating Neuropathy with Markedly Elevated Serum IgG4 Levels and Anti-Contactin 1 IgG4 Antibody. *Intern Med* 62(9): 1341-1344, 2023.
 27. 清水優子. 妊娠と脱髄疾患およびその類似疾患. *BRAIN and NERVE* 75(9):1005-1014, 2023
 28. 清水優子. 重症筋無力症 update 妊娠と出産 *CLINICAL NEUROSCIENCE* 41 (11) :1500-1502、2023
 29. 清水優子. 産前産後の慢性疾患のケア—てんかん、免疫性神経疾患を中心に。日本医師会雑誌 152 (6) : 631-636、2023
 30. 清水優子. 特集 1 神経免疫疾患—病態から最新治療まで 視神経脊髄炎関連疾患の治療. 脳神経内科100 (1) : 2024
 31. Kondo A, Ikeguchi R, Kitagawa K, Shimizu Y. Disease activity and progression Disease Activity and Progression of Disability in Multiple Sclerosis Patients Aged Over 50 With or Without Disease-Modifying Drug Treatment: A Retrospective Cohort Study. *Cureus* 15(12):e49927、2023
 32. Fujimori J, Nakashima I. Early-stage volume losses in the corpus callosum and thalamus predict the progression of brain atrophy in patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 387:578280, 2024.
 33. Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Enlarged choroid plexus in multiple sclerosis is associated with increased lesion load and atrophy in white matter but not gray matter atrophy. *Mult Scler Relat Disord* 82:105424, 2024.
 34. Akaishi T, Fujimori J, Nakashima I. Basal Ganglia Atrophy and Impaired Cognitive

- Processing Speed in Multiple Sclerosis. *Cureus* 16:e52603, 2024.
35. 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* 29:530-539, 2023.
 36. Akaishi T, Takahashi T, Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Aoki M. Time-Dependent Analysis of Sicca Symptoms and Anti-Ro/SSA and Anti-La/SSB Antibodies in Patients with AQP4-IgG-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Tohoku J Exp Med* 260:215-221, 2023.
 37. Akaishi T, Misu T, Fujihara K, Nakaya K, Nakaya N, Nakamura T, Kogure M, Hatanaka R, Itabashi F, Kanno I, Kaneko K, Takahashi T, Fujimori J, Takai Y, Nishiyama S, Ishii T, Aoki M, Nakashima I, Hozawa A. White blood cell count profiles in anti-aquaporin-4 antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Sci Rep* 13:6481, 2023.
 38. Kato H, Okuno T, Isohashi K, Koda T, Shimizu M, Mochizuki H, Nakatsuji Y, Hatazawa J. Astrocyte metabolism in multiple sclerosis investigated by 1-C-11 acetate PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2021, 41(2):369-379.
 39. Motegi H, Kufukihara K, Kitagawa S, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Non-lesional white matter changes depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 456:122851, 2024.
 40. 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.
 41. 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.
 42. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence, Clinical Profiles, and Prognosis of CIDP in Japanese Nationwide Survey: Analyses of 1,257 Diagnosis-Confirmed Patients. *Neurology.* 102 (6):e209130, 2024
 43. Aotsuka Y, Misawa S, Suichi T, Shibuya K, Nakamura K, Kano H, Otani R, Morooka M, Ogushi M, Nagashima K, Sato Y, Kuriyama N, Kuwabara S. Prevalence and clinical profiles of anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy in Japan: A nationwide survey study of 133 patients. *Eur J Neurol.* 31(5):e16249, 2024
 44. 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 Jan 9; 14: 19-27.
 45. Narita T, Nakane S, Nagaishi A, Minami N, Niino M, Kawaguchi N, Murai H, Kira J, Shimizu J, Iwasa K, Yoshikawa H, Hatanaka Y, Sonoo M, Shimizu Y, Matsuo H: Immunotherapy for ocular myasthenia gravis: an observational study in Japan. *Ther Adv Neurol Disord* 2023 Apr 4; 16: 17562864231163819
 46. 本村政勝, 入岡隆. [ランバートン・イー トン筋無力症候群: 病原性自己抗体の臨床 的意義. *Brain Nerve.* ;75巻7号:837-845,2023
 47. 北之園寛子, 吉村俊祐, 白石裕一, 本村政勝. ランバート・イー トン筋無力症候群 (LEMS) の診療. *Brain Nerve.*;76巻1号:33-40,2024
 48. Lin, Y., S. Sakuraba, C. Masikamany, J. Reddy, Y. Tanaka, S. Miyake, and T. Yamamura. Harnessing autoimmunity with dominant self-peptide: Modulating the sustainability of tissue-preferential antigen-specific Tregs by governing the binding stability via peptide flanking residues. *J. Autoimmunity* 2023 Sep 14; 140:103094
 49. Matsuoka, T., M. Araki, Y. Lin, T. Okamoto, R. Gold, N. Chihara, W. Sato, A. Kimura, H. Tachimori, K. Miyamoto, S. Kusunoki, and T. Yamamura: Long-term effects of IL-6 receptor blockade therapy on regulatory lymphocytes and neutrophils in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11: e200173. 2024
 50. Amano, E., W. Sato, Y. Kimura, A. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, N. Sato, T. Yokota, and T. Yamamura: CD11^{high} B cell expansion is associated with severity and brain atrophy in neuromyelitis optica. *Neurology: Neuroimmunol Neuroinflamm* 11, e200206, 2024
 51. Minote, M., W. Sato, K. Kimura, Y. Lin, T. Okamoto, R. Takahashi, and T. Yamamura: High frequency of circulating non-classical monocytes is associated with stable remission in multiple sclerosis. *Immunol Med* (in press), 2024

52. Murai Y, Yamashita N, Watanabe M, Nomura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci. 305(1-2):97-102, 2011
 53. 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. PLoS One. 17(9):e0274161, 2022
 54. Yoshikawa H. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12659>, 2022.
 55. Yoshikawa H. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical & Experimental Neuroimmunology. 14(1):13-18, 2023
2. 学会発表
1. 桑原 聡. 希少神経免疫疾患の診断・治療アルゴリズムと自己抗体の意義. 第 35 回 日本神経免疫学会学術大会, 2023. 9. 13, 東京
 2. Naoko Matsui, Keiko Tanaka, Yohei Yamamoto, Reiko Saika, Takahiro Iizuka, Makoto Matsui, Kokichi Arisawa, Ryuji Kaji, Satoshi Kuwabara, Yuishin Izumi. Prevalence, clinical profiles, and prognosis of Stiff-person syndrome in Japanese nationwide survey. The 9th Congress of the European Academy of Neurology (EAN) 2023 年 7 月 3 日 (Budapest)
 3. 松井尚子、和泉唯信 Stiff-person 症候群の現状と課題. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日 (東京)
 4. 山崎友梨乃、吉良雄一、田中栄蔵、眞崎勝久、篠田紘司、山崎亮、磯部紀子. 中枢神経自己免疫性疾患におけるステロイド使用と椎体骨折との関連：全脊椎 MRI を用いた検討. 日本内科学会講演会. 2024.4.13. 東京
 5. Akiyuki Uzawa, et al. E#Long-term safety and efficacy of efgartigimod in patients with gMG: interim results from ADAPT-SC+, 第 64 回日本神経学会学術大会, 2023 年 5 月 31 日, 千葉
 6. Akiyuki Uzawa, et al. Dose Selection and Clinical Development of Efgartigimod PH20 SC in Generalized Myasthenia Gravis. 第 35 回 日本神経免疫学会学術大会, 2023.9.13, 東京
 7. Akiyuki Uzawa, et al. Early fast acting treatments in patients with myasthenia gravis: An insurance claims database study, 第 41 回 日本神経治療学会学術大会, 2023.11.5, 東京
 8. 荻野美恵子. 核酸医薬・生物学的製剤と医療経済 現状と今後. 第 41 回日本神経治療学会学術集会 2023 年 11 月 3 日、東京
 9. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP 3 例の電気生理学的, 免疫学的解析 : AIDP との急性期における鑑別点の同定. 第 64 回日本神経学会学術大会 2023 年 6 月 3 日 (土) . 千葉
 10. Yamamoto M, et al. CLINICAL AND ELECTRODIAGNOSTIC STUDY ON EARLY DIFFERENTIATION OF ACUTE-ONSET CHRONIC INFLAMMATORY DEMYELINATING POLYRADICULONEUROPATHY AND GUILLAIN-BARRÉ SYNDROME. Peripheral Nerve Society Meeting. 2023 年 6 月 19 日. デンマーク
 11. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS の早期鑑別点 : 当科症例における臨床的, 免疫学的解析. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月 13 日. 東京.
 12. 山元正臣ら. 急性発症 CIDP と脱髄型 GBS (AIDP) との急性期における鑑別 : 臨床的, 免疫学的解析. 令和 5 年度厚労省神経免疫班 合同班会議. 2024 年 1 月 12 日. 東京.
 13. Nakajima A, Kawachi I, et al. Dynamics of MCAM expression on endothelial cells in neuromyelitis optica spectrum disorders. MS Milan 2023, 9th Joint ECTRIMS-ECTRIMS Meeting. Milan, Italy. 2023 年 10 月.
 14. 河内泉. 「自然免疫からみた脳内炎症とその治療」第 64 回日本神経学会学術大会. 千葉. 2023 年 5 月.
 15. 河内泉. 「神経疾患. 母性内科学会との共同シンポジウム 内科疾患合併妊娠の

- 現状と課題」第 59 回日本周産期・新生児医学会学術集会. 名古屋. 2023 年 7 月.
16. 河内泉. 「Motor and non-motor symptoms of NMOSD～病態と治療 update 2023～」第 28 回認知神経科学会学術集会. 北海道. 2023 年 7 月
 17. Kawachi I. Neuro-immune crosstalk: lessons learned from immunological features and neurodegenerative processes in MS and NMOSD. JSNI-PNIRS Asia-Pacific Joint Symposium. 第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 18. 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 19. 河内泉. 「MS/NMOSD 診療から考えるリアルワールドデータ (RWD)/エビデンス (RWE) の利活用」第 35 回日本神経免疫学会学術研究集会. 東京. 2023 年 9 月.
 20. 佐治越爾, 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗 NMDA 受容体脳炎の一次調査報告. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月. 東京.
 21. 河内泉, 他. 自己免疫介在性脳炎・脳症の全国疫学調査における抗 LGI1 脳炎の一次調査報告. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023 年 9 月. 東京.
 22. Koike H. Pathophysiology of CIDP: Insights into classification and therapeutic strategy. 4th International Taiwanese Congress of Neurology & Annual Meeting of Taiwan Neurological Society. 2023 年 4 月 14-16 日. Taipei
 23. 小池春樹. 日常診療で遭遇する機会の多い薬剤・代謝・栄養性ニューロパチー. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日-6 月 3 日. 千葉
 24. 小池春樹. 病理からみた CIDP の病態. 第 41 回日本神経治療学会学術集会. 2023 年 11 月 3-5 日. 東京.
 25. 小池春樹. 免疫性ニューロパチーの超微細形態学～この 10 年の進歩～. 第 34 回日本末梢神経学会学術集会. 2023 年 9 月 8-9 日. 京都.
 26. 清水優子. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害：妊娠出産のマネージメント、第 61 回日本神経眼科学会総会 2023 年 12 月 2 日. 東京
 27. 清水優子. MS・NMOSD 診療ガイドライン 2023 活用のポイント～NMOSD の側面から～. 第 167 回日本神経学会東海北陸地方会 2023 年 11 月 18 日. 福井
 28. 清水優子. MS ライフイベントに合わせた治療戦略. 第 41 回日本神経治療学会学術大会 2023 年 11 月 4 日. 東京
 29. 清水優子. 多発性硬化症-生物学的製剤の妊産婦への使いかた-第 35 回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日. 東京
 30. 清水優子. 多発性硬化症 妊娠・出産のマネージメント. 第 63 回日本先天異常学会総会 2023 年 7 月 30 日つくば市
 31. 清水優子. 母性内科を学ぼう！プレコンセプション～出産後マネージメント. 第 63 回日本神経学会学術総会 2023 年 6 月 3 日. 千葉
 32. 清水優子. MS 診療ガイドライン改訂のポイント～プレコンセプションケアと妊娠. 日本神経学会第 127 回近畿地方会 2024 年 3 月 3 日. 大阪
 33. 田原将行, 大江田知子, 澤田秀幸. NMOSD 新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G 試験) 第 35 回日本神経免疫学会学術集会 2023 年 9 月 13 日. 東京
 34. 田原将行, 大江田知子, 山本兼司, 澤田秀幸. NMOSD 新規治療薬の切り替えによる有効性および免疫グロブリン産生能に与える影響 (RIN-G 試験) 第 76 回国立病院総合医学会 2023 年 10 月 21 日. 広島市
 35. 藤盛寿一, 中島一郎. 多発性硬化症における高度および軽度脳萎縮率群の比較検討. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023 年 5 月 31 日～6 月 3 日. 千葉市
 36. 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, 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. 長崎.
 37. 渋谷涼子, 山本真守, 小西宏史, 石黒幸治, 温井孝昌, 服部憲明, 中辻裕司. 多発性硬化症患者における認知機能障害、疲労、抑うつと脳萎縮の関連について.

- 第 64 回日本神経学会学術大会、2023.6.1. 千葉.
38. 山本真守、奥野龍禎、Ratna Dini Haryuni、朴今蘭、清水幹人、温井孝昌、甲田亨、木下允、宮本勝一、林智宏、道具伸浩、中根俊成、中辻裕司. 重症 NMOSD 患者における髄液 dsDNA の検討. 第 35 回日本神経免疫学会学術集会. 2023.9.13. 東京.
 39. Motegi H, Kufukihara K, Sekiguchi K, Kitagawa S, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Nakahara J. Myelin density in normal-appearing white matter in measurements by q-space diffusional MRI correlates with clinical disability in multiple sclerosis. AAN2023. April 22-27, 2023. Boston, U.S.A
 40. Motegi H, Kitagawa S, Kufukihara K, Sekiguchi K, Hata J, Fujiwara H, Jinzaki M, Okano H, Nakamura M, Iguchi Y, Nakahara J. Myelin abnormalities in normal-appearing white matter depicted by q-space diffusional MRI correlate with clinical disabilities in multiple sclerosis. MS Milan 2023. October 11-13, 2023. Milan, Italy.
 41. 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
 42. 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
 43. 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
 44. 藤原一男. (コホート 2) Banwell et al. ECTRIMS 2023. MSMilan2023 – held 11-13 October 2023 in Milan, Italy
 45. 山村 隆: 新時代の視神経脊髄炎治療. 招待講演. 第 61 回日本神経眼科学会総会. 東京, 2023. 12. 2
 46. 山村 隆: 特別講演 Involvement of Eomes-expressing cytotoxic Th cells in neurodegenerative disorders. 第 8 回日本骨免疫学会ウインタースクール. 長野県. 2024. 2. 1
 47. Hiroaki Yoshikawa, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Makoto Matsui, Yumi Adachi, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara: Changes in the clinical picture of myasthenia gravis-National Epidemiological Survey 2006 and 2018-. 第 64 回日本神経学会学術大会. 2023.5.31. 東京
- 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