

神経系疾患分野

ギラン・バレー症候群

1. 概要

急性単相性の末梢神経障害により、四肢および脳神経領域の運動麻痺をきたす疾患。4週以内に症状はピークとなり、その後は病態は鎮静化して回復に向かう。

2. 疫学

1998年から2000年にかけて、免疫性神経疾患調査研究班で行われた全国調査では、年間発症率は人口10万人あたり1.15人と推定された。男女比は3:2で男性に多く、発症年齢は20代から30代をピークとして、幼小児期から90歳代まで分布することが示されている。

3. 原因

自己免疫と考えられる。約7割で先行感染がみられ、病態の引き金となる。約6割で急性期に糖脂質に対する抗体がみられるが、中でもGD1b、GQ1b、GM1、galactocerebroside等に対する抗体は、神経障害をきたすことが実験的に証明された。一方細胞性免疫については解析が十分ではない。

4. 症状

四肢筋力低下、眼球運動麻痺や顔面神経麻痺などの脳神経症状、各種の感覚障害がみられる。一般的には運動麻痺が優位である。呼吸筋麻痺や著明な自律神経障害がみられることがあり、その場合はとくに慎重な全身管理を必要とする。

5. 合併症

長期に臥床状態が続けば、呼吸器あるいは尿路の感染、褥創、筋萎縮、関節拘縮などをきたすことがある。また治療に伴う合併症として、血栓症などをきたすこともある。

6. 治療法

免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)あるいは血液浄化療法を行う。ステロイドは単独では用いない。IVIgにステロイドパルス療法を組み合わせるとIVIg単独より有効であることを示唆するデータはあるが、確立した治療法ではない。また重症例の急性期には人工呼吸器の使用を含めた全身管理が必要となる場合がある。合併症の予防や回復のためのリハビリも重要である。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

多発性硬化症

1. 概要

再発・寛解を繰り返す、もしくは慢性進行性の経過で（時間的多発）、脳・脊髄・視神経といった中枢神経の様々な場所に病変が生じる（空間的多発）慢性炎症性脱髄性疾患である。若年成人に好発し、経過とともに中枢神経系の障害が蓄積され、ADLを損なう。

2. 疫学

日本での有病率は2004年の全国調査で平均7.7人（対人口10万）。30年前の1~2人という調査結果から大きく増加しているが、北部ヨーロッパと比較すると10分の1の有病率である。すなわち人種差が大きい。男女比は1:3.9で、近年女性の患者が増加している。世界的に見て高緯度地域ほど有病率は高く、日本国内でも北部地方が南部よりも高い。

3. 原因

中枢性髄鞘と中枢神経系の髄鞘形成細胞である乏突起膠細胞が、自己免疫機序により、後天的に障害される。細胞性免疫の関与が従来から指摘されているが、最近では液性免疫関与の報告がある。自己免疫現象の引き金については未だ確定されていない。

4. 症状

視力障害、脊髄障害（運動障害、感覚障害、膀胱直腸障害）が高頻度であるが、脳幹症状（眼球運動障害、嚥下障害）や小脳症状（ふらつき、構音障害）など多彩な神経症状を呈する。有痛性強直性痙攣などの発作性疼痛を認めることがある。うつ症状、認知機能障害、疲労感もADLを低下させる要因となる。

5. 合併症

神経因性膀胱により繰り返す尿路感染、嚥下障害による誤嚥性肺炎、痙縮性運動麻痺に伴う関節拘縮などがある。

6. 治療法

再発時の治療では、ステロイドパルス療法が大半の症例に有効である。一部の症例には血漿交換が実施され有効である。寛解期には再発予防を目的にインターフェロンβ注射製剤が使用され有効である。2011年末より経口の再発予防薬フィンゴリモードが使用可能となった。これらの治療が有効でない一部の症例では免疫抑制剤が使用される。

なお、体温が上がると以前の脱髄病巣に起因する症状が出現する場合がある（ウートフ徴候）。その際は休息をとり、体を冷やすと回復する。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

HTLV-1 関連脊髄症 (HAM)

1. 概要

ヒト T 細胞白血病ウイルス HTLV-1 の感染者の一部に起こる脊髄症で、緩徐進行性の痙性対麻痺をきたす疾患。

2. 疫学

九州・沖縄を中心に西南日本に限局していると考えられていたが、2009 年の全国調査では人口 10 万人あたり 3 人程度 (3000 人) の患者数と推定され、関東、中部、近畿の大都市圏で増加傾向、九州地方での減少傾向が見られている。

3. 原因

HTLV-1 感染者に発症し、脊髄病巣には慢性炎症が起こっている。血清・髄液の抗 HTLV-1 抗体価が高値である。HTLV-1 に感染し活性化した T 細胞が中枢神経系に移行し、産生するサイトカインなどで脊髄を主座とする中枢神経系の障害をもたらすとの仮説があるが、発症機序の詳細は不明。ごく一部のキャリアのみが HAM を発症する理由は不明。

4. 症状

脊髄症に起因する痙性対麻痺による緩徐進行性の歩行障害、下肢の異常感覚・疼痛、排尿・排便障害、下半身の発汗障害が主な症状であるが、進行例では上肢も障害される。

5. 合併症

主症状に基づく慢性膀胱炎や褥瘡のほか、他の HTLV-1 関連疾患であるブドウ膜炎、気管支肺炎、関節炎、シェーグレン症候群、多発性筋炎などの合併が見られる。ときに成人 T 細胞白血病を発症することがある。

6. 治療法

副腎皮質ステロイド薬、インターフェロン α が一部の患者の症状を緩和する。抗痙縮薬や排尿調節薬が対症療法として使用される。腰帯筋・下肢筋力増強や痙縮の緩和を目的とした継続的なりハビリテーションは日常生活動作の改善・維持に重要である。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

慢性炎症性脱髄性多発神経炎

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発神経炎 chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy :CIDP は2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害を主徴した原因不明の末梢神経疾患である。病因は末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、詳細は不明である。

2. 疫学

2004年9月から2005年8月の厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班による全国調査の結果（2008年報告）では、人口10万人に対する有病率は1.61人、男性は2.01、女性は1.23、年齢別では15歳未満の小児は0.23人、15歳以上55歳未満の成人は1.50人、55歳以上の高齢者は2.31人であった。男女比では成人、高齢者ではやや男性に多く、新規発病率は人口10万人あたり0.48人（男性は0.58人、女性は0.38人）であった。地域的な特異性はなく、小児から高齢者まで幅広く発症すると報告されている。

3. 原因

末梢神経ミエリン構成成分（蛋白、糖蛋白など）に対する自己抗体の出現が報告され（液性免疫）、あるいは細胞性免疫などの異常が指摘され、自己免疫異常の関与が想定されている。

4. 症状

臨床症候は四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、ときに感覚障害（手足のしびれ、痛み）を認め、時に脳神経障害、自律神経も障害されることもある。明確な病型分類はないが、亜急性または慢性（2ヶ月から数ヶ月以上）に進行する型（慢性進行型）、再発と寛解を繰り返す型（再発寛解型）がある。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。

脳脊髄液検査では蛋白細胞解離を認める。電気生理学的検査では運動神経の遠位潜時の延長、伝導速度の遅延、F波潜時の延長、F波の消失、伝導ブロック、異常な時間的分散などの脱髄を示唆する所見を認める。神経生検における電子顕微鏡・ときほぐし検査で脱髄または再髄鞘化の所見を認める。画像診断では馬尾神経、腰髄、仙髄または頸髄神経根あるいは腕神経叢、腰仙骨神経叢のガドリニウム造影

効果、神経肥厚を認める。また、ステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法後の臨床症状の改善は診断を支持するものである。

診断基準

近年、EFNS/PNS (2005) European Federation of Neurological Societies / Peripheral Nerve Society Guideline on management of CIDPによる診断基準が設定され、臨床診断基準、電気診断基準、

支持基準からDefinite、Probable、Possibleに分けられる。

臨床的診断基準では、CIDPを典型的と非典型的に分ける。典型的CIDPは2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害があり、四肢の腱反射は低下あるいは消失する。非典型的CIDPは以下の1項目がみられるが、他は典型的CIDPに準ずるもので、1) 遠位筋優位の筋力低下、2) 一次感覚神経の中樞過程を障害する慢性感覚性免疫性多発神経炎を含む、純粋運動または感覚障害所見、3) 左右非対称性障害所見、4) 局在所見、5) 中枢神経障害がある。

電気診断基準は、1) 遠位潜時の延長、2) 伝導速度の遅延、3) F波潜時の延長、4) F波の消失、伝導ブロック、6) 異常な時間的分散、7) CMAP陰性部分の持続時間の延長、以上の少なくとも1項目を認める。

支持基準として、1) 脳脊髄液所見（蛋白細胞解離）、2) MRI 画像診断、3) 神経生検（電顕・ときほぐし検査で脱髄所見）、4) 免疫治療後の臨床的改善をあげている。

本邦における CIDP の公費負担の認定基準

1. 主要項目

(1) 発症と経過：① 2ヶ月以上の経過の、寛解・増悪を繰り返すか、慢性進行性の経過をとる多発ニューロパチーである。② 当該患者の多発ニューロパチーを説明できる明らかな基礎疾患、薬物使用、毒物への暴露がなく、類似疾患の遺伝歴がない。

(2) 検査所見：① 末梢神経伝導検査で、2本以上の運動神経において脱髄を示唆する所見を示す。*注1 ② 脳脊髄液検査で、蛋白増加をみとめ、細胞数は10/mm³未満である。③ 免疫グロブリン大量療法、副腎皮質ステロイド薬、血液浄化療法、その他の免疫療法などにより改善を示した病歴がある。④ MRIで神経根あるいは馬尾の肥厚または造影所見がある。⑤ 末梢神経生検で脱髄を示唆する所見がある。

注1. 2本以上の運動神経で、脱髄を示唆する所見（① 伝導速度の低下、② 伝導ブロックまたは時間的分散の存在、③ 遠位潜時の延長、④ F波欠如または最短潜時の延長の少なくともひとつ）が見られることを記載した神経伝導検査レポートまたはそれと同内容の文章の写し（判読医の氏名の記入されてもの）を添付すること

2. 鑑別診断

- (1) 全身性疾患による末梢神経障害：糖尿病、アミロイドーシス、膠原病、血管炎、悪性腫瘍、多発性骨髄腫、中枢神経系脱髄疾患、HIV感染症、サルコイドーシス
- (2) 末梢神経障害を起こす薬物への暴露
- (3) 末梢神経障害を起こす毒物への暴露
- (4) 末梢神経障害を起こす遺伝性疾患

3. 診断の判定 (1) ①②ならびに(2) ①のすべてを満たし、(2) ②から⑤のうちいずれか1つを満たすもの。

5. 合併症

CIDP に特異的な合併症はない。少数例ではあるが、SLE、Sjogren 症候群、甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、リベド血管炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、慢性C型肝炎、視神経炎などを合併した報告がある。

6. 治療法

- 1) 副腎皮質ステロイド薬療法
- 2) 免疫グロブリン静注療法 (IVIg)
- 3) 血液浄化療法 (アフェレシス)
- 4) 免疫抑制剤療法

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

ク로우・フカセ症候群

1. 概要

形質細胞の単クローン性増殖を基盤に、多発ニューロパチー、胸・腹水、浮腫、肝脾腫、骨硬化性病変、皮膚病変などの多彩な症状を呈する全身性疾患である。

2. 疫学

2003年に免疫性神経疾患に関する調査研究班で行われた調査では、全国における患者数は約340名と推定された。しかしその後診断技術等の向上により、患者数はより多いと推定されている。発症年齢のピークは48歳前後であるが、30-80歳と発症年齢は広く分布する。男女比は2:1とされている。

3. 原因

原因の確定はなされていない。しかし、ほぼ全例の患者において血清中の血管内皮増殖因子(VEGF)が異常に増加しており、VEGFは形質細胞腫増殖に関連して産生されることが推定されている。VEGFによる血管透過性亢進、血管新生によって、本症候群に特徴的な胸腹水、臓器腫大、皮膚血管腫などの症状が惹起されると考えられている。

4. 症状

多発神経炎、胸腹水、四肢浮腫、肝脾腫、皮膚の色素沈着、血管腫、女性化乳房(男性)などが中核的な症状である。

5. 合併症

難治性の心嚢水、胸腹水により心不全、腎不全、呼吸不全が起こることが多い。また二次的な血液凝固系の亢進により血栓症(脳梗塞、肺塞栓症)を合併することがある。

6. 治療法

従来型化学療法としてメルファラン・プレドニン療法、骨硬化性病変に対する放射線療法がある。新規治療として、自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド療法が試みられている。サリドマイド療法については免疫性神経疾患に関する調査研究班の12施設による医師主導治験が進行中である。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

多巣性運動ニューロパチー（MMN）

1. 概要

多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy、頭文字をとって以下MMN）は緩徐進行性に末梢の運動神経をおかし、四肢筋の脱力、萎縮をきたす疾患である。

電気生理学的に伝導ブロックを欠く場合、筋萎縮性側索硬化症と見分けが難しいことがある。

2. 疫学

免疫性神経疾患に関する調査研究班により、平成 21 年度から平成 22 年度にかけて施行した全国疫学調査によると、MMN の罹患率は 0.29 人/10 万人と推定された。また筋萎縮性側索硬化症患者の 4.4%の割合で存在すると推定される。MMN は男性に多く、発症年齢は 16～74 歳（40 歳代にピーク）であった。

3. 原因

患者の約半数に、末梢神経の構成成分に対する自己抗体（ガングリオシド抗体）が出現したり、自然軽快例があること、また後述する免疫グロブリン静脈療法（IVIg）が有効であることより、自己免疫異常が原因と考えられる。

4. 症状

四肢の筋萎縮、脱力等がみられる。脱力を示す筋においてのみ、線維束性収縮がみられる。症状は非対称的なことが多い。

5. 合併症

特になし。

6. 治療法

免疫グロブリン静注療法（IVIg）や免疫抑制薬。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

重症筋無力症

1. 概要

神経筋接合部シナプス後膜上のニコチン性アセチルコリン受容体を主たる標的とする自己免疫疾患である。神経筋接合部の伝達障害による筋力低下、易疲労性が全身の骨格筋にみられる。

2. 疫学

我国の重症筋無力症の有病率は、1987年の調査では人口10万あたり5.1人で、男女比は1:9であるとされた。発症年齢は女性で10歳以下と30~40歳代にピークがあり、男性では10歳以下と40~50歳代にピークがあるという結果であった。2006年の調査では、有病率は人口10万あたり11.8人、男女比は1:1.7で、患者有病率は約2倍となり発症年齢は50歳代にピークが移っている。2006年の調査では、胸腺腫合併例は32%であった。特定疾患治療研究受給者証交付件数は平成20年度で16,431件、平成23年度では19,009件である。欧米と異なり、わが国では5歳未満に発症の一つのピークがあることが特徴である。

3. 原因

シナプス後膜上の、ニコチン性アセチルコリン受容体に代表される神経筋伝達に必要なタンパク（受容体、イオンチャネル）に対する自己抗体が患者体内で産生され、その特定のタンパクの機能が障害されることによる。なぜ、このような自己抗体が患者体内で産生されるようになるのかわかっていない。一部の患者に胸腺腫を合併する例があることから、多様な自己抗体が産生される腫瘍関連疾患としての側面があるものと考えられる。

4. 症状

全身の骨格筋の筋力低下であるが、病初期には眼症状（眼瞼下垂、外眼筋麻痺による複視）が出やすい。症状の進行とともに、四肢、頸部、咽頭の筋にも筋力低下が出現し、さらに全身の筋力低下や易疲労性、また嚥下困難、誤嚥、鼻腔への食物逆流等の症状を来す。重症例では、呼吸筋麻痺のため呼吸困難に陥る。

5. 合併症

約80%の患者が胸腺異常を合併する。そのうち約20%が胸腺腫で、あとは胸腺過形成である。また、甲状腺疾患（機能亢進症、慢性甲状腺炎）の合併も10数パーセントに見られる。なお、重症筋無力症の有無にかかわらず、胸腺腫患者の約7%に赤芽球瘡が合併する。

6. 治療法

胸腺腫に対しては、外科的摘除術が第一選択となる。胸腺腫を合併しない患者に対する胸腺摘除術は、過去には積極的になされてきた経緯があるが、その後の疫学的研究で確固としたエビデンスが示せないことが明らかとなった。そのため、医療施設間で胸腺腫非合併例に対する胸腺摘除術の適応に関して考え方が一致していない。この点に関しては、世界的なプロジェクトとしてランダム化比較試験が進行中であり、いずれ結論が出るものと思われる。治療は患者体内の自己抗体産生を抑えることが基本であり、経口ステロイド単剤、もしくはカルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬との併用が標準治療として選択される。短期的な改善を期待するには、血液浄化療法や大量免疫グロブリン静注（IVIG）療法が施行される。また、対症療法として神経筋伝達を改善するコリンエステラーゼ阻害薬（経口）が併用される。いずれにしても、発症早期に十分な治療をすることが、長期的な予後の改善をもたらすとされる。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班

神経系疾患分野

フィッシャー症候群

1. 概要

急性单相性の眼球運動麻痺・失調・深部反射消失を3徴とする疾患。ギラン・バレー症候群の亜型であり、急性期を過ぎると病態は鎮静化して回復に向かう。

2. 疫学

本症候群についての正確な疫学データはまだない。1998年から2000年にかけて免疫性神経疾患調査研究班で行われたギラン・バレー症候群についての全国調査では、同症候群の年間発症率は人口10万人あたり1.15人と推定され、そのうちフィッシャー症候群は約1割とのデータであった。それに基づくとフィッシャー症候群の年間発症率は10万人あたり0.1~0.2人と推定される。一方、2007年から2010年に行われた全国調査では、フィッシャー症候群の比率は26%であった。前の調査時からギラン・バレー症候群の発症率が変化していないとすれば、10万人あたり約0.3人となる。

3. 原因

先行感染（約90%は呼吸器感染）が引き金となった自己免疫であり、急性期の約90%にみられ本疾患に特異的な抗ガングリオシドGQ1b抗体が発症因子と推定されている。眼球運動を支配する脳神経（傍絞輪部や神経筋接合部）、一部の一次感覚ニューロン等が抗体の標的部位と考えられる。

4. 症状

眼球運動麻痺、運動失調と腱反射消失が三徴である。その他に構音障害、嚥下障害などの脳神経障害や感覚鈍麻、軽度の四肢の運動麻痺を伴うこともある。

5. 合併症

比較的経過の良好な疾患であるが、ときに初期に本症候群でありながらその後四肢の重篤な運動麻痺を伴いギラン・バレー症候群となる例や、中枢神経障害を伴う例（ビッカーシュタッフ型脳幹脳炎）も存在する。そのような例では感染、褥創、関節拘縮などの危険がある。

6. 治療法

免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)あるいは血液浄化療法が有効との報告があるが、これらの治療の必要性は乏しいとの報告もあり、確かなエビデンスはまだ得られていない。一方、経過中にギラン・バレー症候群の病像を呈する例ではIVIgあるいは血液浄化療法を行う必要があり、ビッカーシュタッフ型脳幹脳炎に進展する例でもそれらの治療を行うことが望ましい。

7. 研究班

免疫性神経疾患に関する調査研究班