

## 総括研究報告書

1. 研究開発課題名：免疫性ニューロパチーの治療反応性予測に基づく有効な治療戦略の構築
2. 研究開発代表者： 楠 進（近畿大学医学部）
3. 研究開発の成果

1) 2014 年度に研究計画の研究開発代表者の施設における倫理委員会承認を得て、直ちに **retrospective** な臨床データの収集に着手した。また研究開発分担者の施設の倫理委員会承認も順次得られて（2015 年度に GBS は 15 施設で、CIDP は 14 施設で承認）、2015 年度に **prospective** なデータ収集が本格的に開始された。

2) GBS の **Retrospective** な臨床データは 2015 年度までに 231 例が、**Prospective** には 52 例が集積された。CIDP については、**Retrospective** に 109 例が、**Prospective** に 37 例が集積された。

3) **Retrospective** な臨床データから、わが国の GBS においても **mEGOS** (Erasmus GBS outcome score) で 6 か月後の予後予測が、また **EGRIS** (Erasmus GBS respiratory insufficiency score) で人工呼吸器装着の予測が可能であることが示唆された。また  $\Delta$ IgG (IVIg 療法の前後での IgG 値の差) の中間値は 1000~1100 の間であり、低値の場合に予後が不良の可能性が高まることも示唆された。

4) **Retrospective** な解析から、CIDP における臨床病型の割合は典型的 CIDP が 50%強を占め、残りは **MADSAM**、**DADS**、**pure sensory type** がほぼ同程度の頻度（約 15%）を占めること、また **focal**、**pure motor neuropathy** は稀な病型であることが示された。生検神経による病理学的評価から、**MADSAM** は臨床的に多巣性の障害分布を示すのに対応して、神経束間における **patchy** な有髄線維の脱落を認めるなど、神経幹における限局性の病変を示唆する特徴的な病理像を呈することが示され、神経根などより中枢の異常が想定される典型例とは異なる病態を背景に有する可能性が示唆された。

5) **Retrospective** な臨床データから、**mEGOS** が高値の例では、IVIg と副腎皮質ステロイドパルス療法の併用、あるいは二回の IVIg の施行が重症例の予後を改善することが示唆された。

6) CIDP 非典型例では典型例と比較して免疫グロブリン大量療法(IVIg)に対する治療反応性がよくないことが示唆された。

7) GBS の新たな血中糖脂質抗体測定法としてグライコアレイの有用性を報告した。

8) **Guillain-Barré** 症候群 (GBS) において、正中神経運動遠位潜時 (DML) の時間経過 (発症 3 週め以降の DML の最大値 **DMLmax**)、豊富な A 波、**Ho** 分類、抗体の 4 つのパラメータの比較において、**DMLmax 6.4 ms** 以上と豊富な A 波の存在が完全に一致することから、これらが脱髄を示唆する新たな病型分類の基準として期待されることを示した。

9) CIDP 患者の血清および髄液エクソソーム中の **miRNA** には、正常対照群と比較して発現の変動が認められ、バイオマーカーとなり得る **miRNA** が含まれることが示唆された。

10) 抗 **neurofascin 155 (NF155)** 抗体陽性 CIDP の臨床像を調査した結果、同抗体陽性例では平均発症年齢が若く、遠位対称型である割合と下垂足、歩行障害、振戦を有する割合が高く、脳脊髄液中の蛋白が著増していることが明らかとなった。神経伝導検査では遠位潜時および F 波潜時が有意に延長していた。**MRI neurography** では頸部・腰仙骨部神経根および近位末梢神経が対称性に肥厚していた。抗 **NF155** 抗体陽性例を治療反応群と抵抗群に分類した場合、大量免疫グロブリン療法 (IVIg) に加えてステロイドを併用している割合が治療反応群で有意に高かった。

11) 四肢遠位部限局型は GBS の新たな臨床亜型となる可能性を報告した。