

厚生科学研究費補助金
(特定疾患対策研究事業)

免疫性神経疾患に関する調査研究
(H14-特疾-16)

平成 14 年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 吉 良 潤 一
(九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授)

平成 15 年 (2003) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告	3
主任研究者：九州大学大学院医学研究院脳研神経内科 吉良 潤一	
II. 分担研究報告	
(I) MSの臨床	
1. 「視神経脳幹脊髓型」多発性硬化症(MS)100例の解析とMRI診断基準.....	15
国立療養所宇多野病院 齋田 孝彦、他	
2. 多発性硬化症の静注グロブリンによる長期再発抑制治療の評価 —多施設共同、二重盲検群間比較、2年間臨床試験—	17
国立療養所宇多野病院 齋田 孝彦、他	
3. 急性横断性脊髄炎(ATM)を伴う再発性脱髄性疾患8例の検討 —再発性脱髄性疾患における位置づけを中心に—	19
北海道大学大医学部神経内科 菊地 誠志、他	
4. 視神経脊髄型多発性硬化症における血漿型PAF-AH遺伝子変異の検討	22
九州大学大学院医学研究院脳研神経内科学 吉良 潤一、他	
(II) MSの髄液	
5. 多発性硬化症をはじめとする中枢神経炎症性疾患における 髄液細胞内サイトカインの解析	25
九州大学医学部附属病院神経内科 村井 弘之、他	
6. 多発性硬化症の病型と免疫病態の解析	29
東北大学医学部神経内科 糸山 泰人、他	
7. 早期の再発・寛解型多発性硬化症患者における免疫病態 —中枢神経の内と外—	31
国立療養所宇多野病院臨床研究部 松井 真、他	
8. 多発性硬化症の新規治療法の評価：髄液サイトカインの同時多数測定法	32
国立療養所中部病院長寿医療研究センター 田平 武、他	

(Ⅲ) MSの免疫動態

9. 多発性硬化症の非活動期における末梢血ケモカインレセプターCCR5, CCR3 35
埼玉医科大学神経内科
野村 恭一、他
10. Interferon-beta-1b 療法導入後早期の多発性硬化症患者における
免疫動態について 38
国立療養所宇多野病院臨床研究部
松井 真、他
11. 多発性硬化症の病変形成における単球/マクロファージの関与：
マトリックスメタロプロテアーゼとその組織阻害因子を用いた検討 39
広島大学医学部附属病院第三内科
郡山 達男、他
12. 多発性硬化症における Osteopontin について 42
北海道大学医学部神経内科
菊地 誠志、他

(Ⅳ) MSの基礎

13. 多発性硬化症における HSP105 蛋白に対する調節性 T 細胞応答の存在 45
九州大学大学院医学研究院脳研神経内科学
吉良 潤一、他
14. 多発性硬化症寛解期における CD95⁺NK 細胞の役割 47
国立精神・神経センター免疫研究部
山村 隆、他
15. 新規糖脂質リガンド OCH による多発性硬化症治療の可能性：
ヒト NKT 細胞クローンによる解析 49
国立精神・神経センター免疫研究部
山村 隆、他
16. ヒト培養脳毛細血管内皮細胞(HBMEC)の糖脂質解析 51
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学
神田 隆、他
17. 免疫性脱髄における PACAP の効果 54
名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
錫村 明生、他
18. 実験的自己免疫性脳脊髄炎の発症機序における
cyclooxygenases と 5-lipoxygenase の役割 57
信州大学医学部保健学科
高 昌星、他

19. アストロサイト由来の免疫抑制因子(astrocyte-derived immune suppressor factor, AdIF)のリコンビナント蛋白精製とその作用	60
国立療養所中部病院長寿医療研究センター 原 英夫、他	
20. インターフェロン β のミクログリアに対する作用	62
名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野 錫村 明生、他	
21. ウイルス性脱髄モデルからみた MS 発症機序に関する考察	65
金沢医科大学微生物学 大原 義朗、他	
(V) HAM/脊髄炎	
22. HAM/TSP 発症に関与する宿主因子、とくに non-HLA 因子と HTLV-I プロウイルス量	67
鹿児島大学医学部第三内科 納 光弘、他	
23. INTERLEUKIN-10 PROMOTER GENE SINGLE NUCLEOTIDE POLYMORPHISM DETERMINES BOTH PROVIRAL LOAD OF HTLV-I IN ASYMPTOMATIC CARRIERS AND THE RISK OF HAM/TSP	69
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター 出雲 周二、他	
24. HAM 患者における HTLV-I 変異ウイルスと、変異ウイルス特異的 CTL の解析	71
鹿児島大学医学部第三内科 納 光弘、他	
25. HAM 患者末梢血単核球におけるサイトカインシグナル伝達系の解析	73
長崎大学大学院医歯薬総合研究科感染分子病態学 中村 龍文、他	
26. HAM 発症に関わる接着分子の分子病理学的解析	76
鹿児島大学医学部難治性ウイルス疾患研究センター 出雲 周二、他	
27. アトピー素因を伴う神経疾患 ーアトピー性脊髄炎から若年性上肢遠位筋萎縮症までー	79
九州大学大学院医学研究院脳研神経内科学 吉良 潤一、他	
(VI) 傍腫瘍性神経症候群	
28. 傍腫瘍性辺縁系脳炎の抗神経細胞抗体・抗原の検討	81
金沢医科大学神経内科 酒井 宏一郎、他	

29. 傍腫瘍性神経症候群関連抗体特異的スクリーニングシステムの確立に向けて	84
新潟大学脳研究所神経内科	
田中 恵子、他	
30. 傍腫瘍性神経症候群における細胞傷害性 T 細胞の研究	87
新潟大学脳研究所神経内科	
田中 恵子、他	
31. 自己免疫性脳症および傍腫瘍性神経症候群における自己抗体の標的抗原の検索	89
福井医科大学第二内科	
米田 誠、他	

(VII) MGの臨床

32. 重症筋無力症の病態に関する研究	91
東北大学医学部神経内科	
糸山 泰人、他	
33. 胸腺腫非合併の中老年重症筋無力症に対して胸腺摘除術は有効か?	94
千葉大学医学部神経内科	
桑原 聡、他	
34. Isaacs 症候群と重症筋無力症の合併例についての検討	96
鹿児島大学医学部第三内科	
納 光弘、他	
35. 重症筋無力症に対する縦隔鏡下拡大胸腺摘出術の治療効果と免疫動態の変化.....	99
九州大学医学部附属病院神経内科	
村井 弘之、他	
36. 重症筋無力症過形成胸腺における特異的胚中心の検出	102
名古屋市立大学医学部第二外科	
藤井 義敬、他	

(VIII) MGの基礎

37. Interferon- α の実験的筋無力症モデル発症に対する影響	105
国立療養所川棚病院臨床研究部	
松尾 秀徳、他	
38. 培養骨格筋細胞のアセチルコリン受容体と細胞内カルシウム濃度に及ぼす タクロリムスとプレドニゾロンの作用	107
金沢大学保健管理センター	
吉川 弘明、他	
39. KM マウス TM により作成した重症筋無力症の ヒト抗アセチルコリンレセプター抗体のアフィニティー解析	110
鳥取大学医学部脳神経内科	
荒賀 茂、他	

40. 抗 MuSK 抗体陽性重症筋無力症患者 IgG の passive transfer	112
国立療養所川棚病院臨床研究部	
松尾 秀徳、他	

41. 抗 N 型電位依存性 Ca チャネル抗体によりもたらされる チャネル発現数の変動について	114
金沢大学保健管理センター	
吉川 弘明、他	

(IX) GBS

42. 再発性ギラン・バレー症候群 4 例の臨床的及び免疫学的特徴	116
北里大学医療衛生学部リハビリテーション科	
斉藤 豊和、他	

43. 疼痛を伴うギラン・バレー症候群におけるステロイドパルス療法	118
北里大学医療衛生学部リハビリテーション科	
斉藤 豊和、他	

44. ギラン・バレー症候群に対する IVIg の保険適応後における治療方針 —アンケート調査—	120
独協医科大学神経内科	
結城 伸泰、他	

45. ギラン・バレー症候群における神経伝導異常のイオン機構	123
千葉大学医学部神経内科	
桑原 聡、他	

(X) CIDP/MMN

46. 多巣性運動ニューロパチーにおける伝導ブロックの機序	125
徳島大学医学部附属病院神経内科	
梶 龍兒、他	

47. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎に対する免疫グロブリン療法中の 血中 Th1 と Th2 系サイトカインの動態に関する検討	127
広島大学医学部附属病院第三内科	
郡山 達男、他	

48. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎の臨床研究、病態と治療	131
名古屋大学医学部神経内科	
祖父江 元、他	

49. 慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (CIDP) におけるシクロスポリン A 療法の検討	133
信州大学医学部第三内科	
池田 修一、他	

(X I) 末梢神経の基礎

50. 末梢神経 Ranvier node 分画における糖脂質組成 136
東京医科歯科大学大学院脳神経機能病態学
神田 隆、他
51. 抗ガングリオシド抗体の反応性に及ぼす様々なリン脂質の効果の検討 138
東京大学医学部神経内科
楠 進、他
52. ミラー・フィッシャー症候群における GQ1b とリン脂質の混合抗原に対する
血中抗体と臨床症状との関連 140
東京大学医学部神経内科
楠 進、他
53. ギラン・バレー症候群における *Campylobacter jejuni* 由来 Dps 蛋白に対する
免疫応答の存在 142
九州大学医学部附属病院神経内科
村井 弘之、他
54. 軸索型 Guillain-Barré 症候群モデル動物：感作条件の検討 144
独協医科大学神経内科
結城 伸泰、他

(X II) 変性疾患の免疫機序／その他

55. 神経変性疾患におけるサイトカイン遺伝子多型の役割 146
徳島大学医学部附属病院神経内科
梶 龍兒、他
56. 神経変性疾患における免疫機序 148
国立療養所宮城病院神経内科
久永 欣哉、他
57. 皮膚症状を主徴とする皮膚筋炎に対するシクロスポリン A 療法の検討 150
信州大学医学部第三内科
池田 修一、他
58. 神経 Sweet 病の全国調査 153
国立療養所宮城病院神経内科
久永 欣哉、他
59. 亜急性硬化性全脳炎患者の宿主側因子の解析 155
九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
原 寿郎、他

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 159

IV. 研究成果の刊行物・別冊

I. 総括研究報告

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

総括研究報告

免疫性神経疾患に関する調査研究

主任研究者 吉良 潤一 九州大学大学院医学研究院附属脳神経病研究施設神経内科

研究要旨

本年度は研究班の初年度である。全国臨床調査を実施するため、多発性硬化症 (MS)と重症筋無力症(MG)のワーキンググループを結成し、全国調査に向けた検討を開始した。次年度に患者へ還元できる有益な臨床調査を実施する予定である。研究においては以下の重要な成果があがった。(1) 視神経脊髄型 MS(OS-MS)の重症化因子として血管透過性を亢進させる **platelet-activating factor acetylhydrolase** を不活化する遺伝子変異(G994T)が同定された。OS-MS は二次性慢性進行型へ移行する率が通常型 MS(C-MS)より有意に低く、かつ罹病期間と総合障害度間に有意な相関がないことが明らかとなり、OS-MS の障害度は重症の再発によって規定されることが明らかとなった。上記変異は OS-MS の再発を重症化させ、組織障害を高度にすることに寄与していると考えられた。(2) 髄液細胞の細胞内サイトカイン産生能をフローサイトメトリー法で測定する方法と少量の髄液を用いて多数のサイトカインを同時に測定する方法の開発が成された。C-MS は末梢血より髄液で Th1 優位であるのに対して、OS-MS は髄液では末梢血のような著明な Th1 シフトはみられないことが示された。(3) MS の寛解期には CD95 陽性 NK 細胞が高発現したくすぶり型の寛解と低発現した完全な寛解の 2 種があることが示された。(4) ギラン・バレー症候群(GBS)で *Campylobacter jejuni* 由来 Dps 蛋白が精製・クローニングされ、本 Dps 蛋白に対する抗体が消化器感染後 GBS 患者で特異的にみられ、この Dps 蛋白が運動ニューロンに結合することが示された。軸索障害型 GBS の新たな障害機序を示唆する成果である。(5) HAM の遺伝的背景として、MMP-9 promoter d(CA)n repeat の延長、Aggrecan VNTR 1630bp アリルおよび TNF α -863A 多型が新たに同定された。HAM では Th1/Th2 シグナリングのバランスがくずれており、このため Th1 優位になることが明らかとなった。初年度の成果として、神経免疫疾患の宿主側遺伝的要因の解明が進んだこと、及び新しい髄液検査の手法が開発・樹立されたことが特筆される。

分担研究者

糸山泰人（東北大学大学院医学研究科神経科学講座神経内科学：教授）、納 光弘（鹿児島大学医学部第三内科：教授）、斎田孝彦（国立療養所宇

多野病院：院長）、田平 武（国立療養所中部病院院長寿医療研究センター：センター長）、荒賀 茂（鳥取大学医学部附属脳幹性疾患研究施設脳神経内科：助教授）、池田修一（信州大学医学部第

三内科：教授），出雲周二（鹿児島大学医学部附属難治性ウイルス疾患研究センター分子病理遺伝子疫学研究分野：教授），大原義朗（金沢医科大学微生物学：教授），梶 龍兒（徳島大学医学部附属病院神経内科：教授），神田 隆（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経機能病態学：助教授），菊地誠志（北海道大学大学院医学研究科脳科学専攻神経病態学講座神経内科学分野：助手），楠 進（東京大学医学部附属病院神経内科：講師），桑原 聡（千葉大学医学部附属病院神経内科：講師），高 昌星（信州大学医学部保健学科：教授），郡山達男（広島大学医学部附属病院第三内科：講師），斎藤豊和（北里大学医療衛生学部（北里大学東病院，北里大学病院神経内科：教授），酒井宏一郎（金沢医科大学神経内科：助教授），錫村明生（名古屋大学環境医学研究所高次神経統合部門：教授），祖父江元（名古屋大学大学院医学研究科脳神経病態制御学：教授），田中恵子（新潟大学脳研究所神経内科学：助教授），中村龍文（長崎大学大学院医学研究科：助教授），野村恭一（埼玉医科大学神経内科学：助教授），原 寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学：教授），原英夫（国立長寿医療研究センター：室長），久永欣哉（国立療養所宮城病院臨床研究部：臨床研究部長），藤井義敬（名古屋市立大学医学部外科学第二：教授），松井 真（国立療養所宇多野病院臨床研究部：免疫研究室長），松尾秀徳（国立療養所川棚病院神経内科：医長），村井弘之（九州大学医学部附属病院神経内科：助手），山村 隆（国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部：部長），結城伸泰（獨協医科大学神経内科：助教授），吉川弘明（金沢大学保健管理センター：助教授），米田 誠（福井医科大学内科学第二：講師）

A. 研究目的

本研究の目的は、本研究班が対象としている 7 指定対象疾患である多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、ギラン・バレー症候群(GBS)、フィッシャー症候群(FS)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、ルイス・サムナー症候群、クロウ・フカセ症候群ならびにその他の免疫性神経疾患について、全国的な調査研究班を組織することにより、1) 疫学的特徴、臨床像、免疫遺伝学的背景、現状の治療成績を明らかにすること、2) 全国調査結果の分析から発症機序を解明すること、3) 発症機序に基づいた画期的な新治療法を開発すること、および4) 発症予防法を発見することである。

B. 研究方法、研究結果、ならびに考察

研究全般を通して倫理的課題については班員所属施設の倫理委員会・遺伝子解析倫理委員会の承諾を得るよう徹底した。研究対象者に対する不利益や危険性を排除し研究に際してのインフォームドコンセントを取るよう特に留意した。動物実験に関しては各施設の動物実験の指針を遵守するようにした。

1) 多発性硬化症(MS)

臨床像

吉良(九大)、菊地(北大)は、多数例の OS-MS と C-MS の長期の臨床経過を検討し、OS-MS では C-MS に比し、罹病期間に差がないにもかかわらず有意に二次性慢性進行型 MS の比率が少ないこと、早期に重症化する率が有意に高いこと、C-MS では罹病期間と EDSS でみた障害度が正の相関を示すのに OS-MS では両者の間に関連がないことを明らかにした。C-MS では罹病期間が 10 年以上と長い群でそれより短い群より有意に二次性慢性進行型の比率が高いこと、また EDSS5 以上の障害度の高い患者でそれより低い患者より二次性慢性進行型の比率が高いことから、C-MS

では障害は慢性進行によることが考えられた。一方、OS-MS は障害は重篤な再発によることが示唆された。菊地は、大脳や脳幹の腫瘍様大病巣と横断性脊髄炎を呈するMS例の臨床的特徴を明らかにした。この群は、全例女性でOS-MS同様にC-MSより平均発症年齢が高く、髄液白血球数、蛋白量が有意に多かった。HLA は DRB1*0802との関連が示唆された。斎田(宇多野病院)は、視神経脳幹脊髄型MS100例を解析し、MRI病巣体積が5ml以上の群では、罹病期間が長くなるにつれて脳MRI病巣体積が増大すること、横断性脊髄炎が認められないこと、罹病期間20年以上の例がないことから潜伏性通常型MS(C-MS)である可能性を指摘した。

MSの治療

斎田(宇多野病院)、糸山(東北大)、吉良(九大)、菊地(北大)により、静注グロブリンによるMSの長期再発抑制治療の多施設二重盲検群間試験が報告された。年間再発率は実薬群1.186回、プラセボ群0.867回で有意差を認めなかったが、MRI-T2総病巣面積の変化率の中央値は、プラセボ群-2.9%に対して実薬群19.4%と優位な抑制効果が認められた。松井(宇多野病院)はMSへのIFN β 導入2週前後の早期のサイトカインバランスやケモカインレセプター発現細胞を測定し、CD4⁺CCR3⁺Th2細胞、CD4⁺CCR5⁺Th1細胞ともに有意に増加することを見出した。このことはIFN β 導入初期に症例によっては再発しやすくなることを示唆する。

免疫遺伝学的背景

吉良(九大)は、血漿型 platelet-activating factor acetyl hydrolase (PAF-AH)を不活化する遺伝子変異(G994T)とMSとの関連を検討した。C-MS、OS-MSともに全体としては、この遺伝子変異の頻度は健常対照群と差がなかった。しかし、発症10年以内にEDSS5以上になる重症型に限ってみると、OS-MSでは有意にPAF-AH不活化変異の頻度

(GT/TT)が対照群より高いことが示された。C-MSでは対照群と差がなかった。PAF-AH活性は、TT群はGT群、GG群より有意に低く、GT群はGG群より有意に低かった。したがって、OS-MSではPAF-AH不活化変異が重症化因子であると考えられた。PAF-AH不活化変異によりPAFの不活化が遅れることでPAFによる血管透過性亢進や炎症細胞の動員が高まることが重症化に寄与すると考えられる。

髄液免疫動態

村井(九大)、吉良(九大)は、髄液中のCD4陽性T細胞内サイトカイン産生を測定する方法の開発に成功した。髄液上清中のサイトカインをELISA法で測定するより鋭敏であった。MSでもその他の非炎症性神経疾患(OND)でも末梢血より髄液の方がIFN γ +IL-4細胞%が有意に高値であったが、特にMSでONDよりIFN γ +IL-4細胞%が有意に上昇していた。しかし、IFN γ +IL-4細胞%はOS-MSとC-MSの間では差がなかった。一方、寄生虫性脊髄炎ではIFN γ +IL-4細胞%が末梢血に比べて髄液で著明に高値を呈し、この結果IFN γ /IL-4比は著減していた。C-MS、ONDでは末梢血より髄液で著明にIFN γ /IL-4比は高値であったが、OS-MSではむしろ末梢血より髄液で低くなっていた。このことはC-MSとOS-MSでの髄液免疫動態の差異を示唆している。糸山(東北大)は、髄液ケモカイン、ケモカインレセプター、免疫グロブリンの測定により、OS-MS、C-MSともにIP-10、TARC、eotaxinは対照群より高値であったが、髄液CD4陽性T細胞におけるCCR5発現は、OS-MSではC-MSより有意に低値で、かつ髄液総IgGに対するIgG1の比率が有意に低かった。この結果もOS-MSではC-MSに比しTh1以外の関与があることを支持する。松井(宇多野病院)は、MS活動期髄液中でCD8⁺CXCR3⁺細胞が減少し、これらの細胞は免疫抑制機能を担っている可能性を指摘した。

一方、田平(国立長寿医療センター)は、ルミネックスを用いて少量の髄液中のサイトカインを多数同時に測定することが可能な方法を開発した。菊地は Th1 サイトカインの一つであるオステオポンチンが MS 髄液で高値であること、脳病巣でその発現が亢進していることを明らかにした。

末梢血免疫動態

野村(埼玉医大)は MS 非活動期の末梢血 T 細胞のケモカインレセプター発現を検索し、MS では非活動期においても CCR5、CCR3 といったケモカインレセプターが陽性の CD4 細胞、CD8 細胞が対照群より有意に高値であることを見出した。非活動期のケモカインレセプター発現亢進は過剰な免疫応答を誘導し再発につながるものが考えられる。郡山(広島大)は、MS における単球/マクロファージの関与を明らかにするために血清 MMP-9 と TIMP-1 を測定した。活動期 MS では、MMP-9 が上昇し、MMP-9 濃度は M-CSF 濃度と有意に相関した。TIMP-1 濃度は M-CSF 濃度および MCP-1 濃度と有意に相関した。MS ではマクロファージが M-CSF を介して活性化され MMP-9 を放出して組織障害に寄与していることが考えられた。

山村(国立精神・神経センター神経研究所)は、MS 寛解期の末梢血 NK 細胞の CD95 発現パターンから MS 患者は高発現群と低発現群に分けられ、高発現群では NK 細胞を除去した環境では MBP 反応性メモリー T 細胞の頻度が高く、低発現群では低いことを明らかにした。高発現群では MBP 反応性 T 細胞の頻度が高いために、抑制機能を持つ CD95 陽性 NK 細胞が増えていることが考えられた。さらにヒト NKT 細胞クローンを樹立し、EAE 抑制効果を示した糖脂質 OCH が NKT 細胞からの IL-4 産生を強く促し Th2 へ偏倚させることを明らかにした。このことは OCH が MS の治療へ応用可能であることを示唆する。

MS の基礎的研究

吉良は MS の新規自己抗原として同定された HSP105 に対する免疫応答を MS 患者と動物モデルで検討した。MS でも健常者でも HSP105 に対して末梢血リンパ球は IL-10 を産生し、IFN γ や IL-4 は産生しなかった。このことから HSP105 に対する免疫応答はヒトでは調節性 T 細胞応答であることがわかる。MS では健常対照に比し、HSP105 に反応して IL-10 を産生する細胞数が有意に低下していた。したがって、MS では HSP105 に対する調節性 T 細胞応答が低下しており、このことが再発を起しやすくなる要因の一つになっていることが考えられる。HSP105-DNA ワクチンまたはコントロール DNA ワクチン接種後にマウスを PLP または MOG ペプチドで免疫すると、HSP105-DNA ワクチン接種群で有意に EAE の増悪がみられた。このことは軸索蛋白である HSP105 に対する Th1/Tc1 応答が EAE の重症化因子であることを示している。したがって、MS では HSP105 に対する免疫応答の異常が重症化につながっている可能性が示唆された。

錫村(名古屋大環境研)は、EAE における pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) の作用を検討した。PACAP は有意に EAE を軽症化させ、脾臓細胞の炎症性サイトカイン産生を抑制した。高(信州大)は cyclooxygenase(COX) および 5-lipoxygenase (5-LOX) の阻害薬 phenidone の作用を検討した。EAE の脊髄では COX-1、COX-2、5-LOX 全ての発現が亢進しており、phenidone は EAE を有意に抑制した。原(国立長寿医療センター)は、astrocyte-derived immune suppressor factor (AdIF) が PLP 反応性 T 細胞株のアポトーシスを誘導し増殖抑制効果を示すことを明らかにした。以上は MS の新しい治療薬の可能性を拓くものといえる。

錫村は、IFN β の培養マウスミクログリアに対する作用を調べた。IFN β はミクログリアからの

IL-12 産生を抑制するものの、同時に TNF α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカイン産生は増強した。またミクログリアの MHC クラス II 抗原の発現を抑制し、MOG 反応性 T 細胞の Th1 への分化を抑制した。大原(金沢医大)は、Theiler ウイルスによる脱髄モデルで L 蛋白の zinc-binding motif を変化させるとウイルスが IFN 反応性の L929 細胞で増殖せず、持続感染も脱髄も起こさないことを見出し、この motif の意義を指摘した。

2) 重症筋無力症(MG)

臨床的研究

村井(九大)は、MG の縦隔鏡下拡大胸腺摘出術の中期治療予後を報告した。胸骨正中切開拡大胸腺摘出術と比較しても、QMG スコア、抗 AchR 抗体価ともに同程度低下した。免疫動態からみても縦隔鏡下胸腺摘出術により IFN γ /IL-4 産生細胞比が高まる傾向であることが示された。糸山は胸腺組織型による治療予後と免疫パラメーターの差異を検討した。術前、胸腺腫合併例では、末梢血 NK 細胞の減少と CXCR3 陽性 CD4 陽性 T 細胞の減少がみられた。一方、過形成胸腺例では末梢血 NKT 細胞の増加、CCR1 陽性 CD4 陽性 T 細胞、CCR3 陽性 CD4 陽性 T 細胞の増加がみられた。いずれの群も術後、徐々に異常は正常化した。さらに胸腺腫合併例では非合併例に比較して治療効果が劣ることも示された。桑原(千葉大)は、胸腺腫非合併の中老年 MG の胸腺摘出術の中期・長期予後を当研究班班員の施設を対象にアンケート調査した。発症または術後 2 年以上経過を追跡した例に限ってみると、胸腺摘出術群で非手術群より転帰が良いことがわかった。藤井(名古屋市立大学)は、RI 標識した bungarotoxin と acetylcholine receptor を用いて、MG 患者摘出胸腺を組織染色し、抗原特異的胚中心の同定に成功した。同部位ではより多くの筋様細胞が認められた。この方法は今後抗原特異的胚中心の形成機序を検索するうえで極めて有用と考えられる。納は、

muscle cramp、myokymia を合併する MG7 例中 5 例で抗 VGKC 抗体が陽性であることを見出した。このことは末梢神経過剰興奮と抗 VGKC 抗体の関連を強く支持する。

基礎的研究

松尾(川棚病院)は、胸腺より樹立した myoid cell line を抗原として実験的 MG の誘導を試みた。免疫後早期に IFN α を投与することで抗 AchR 抗体価は高くなる傾向がみられたが、MG の発症や胸腺での胚中心の形成はなかった。吉川(金沢大)は、培養骨格筋細胞に対するタクロリムスとプレドニゾロンの作用を検討した。プレドニゾロンは筋細胞表面上の AchR 数を濃度依存的に減少させ、かつ Ach により誘発される Ca $^{2+}$ のピーク濃度を減少させた。一方、タクロリムスは Ca $^{2+}$ 濃度を上昇させた。MG では長期にわたって免疫抑制剤を使用せざるを得ないため、これらの免疫抑制剤そのものの骨格筋細胞への作用を考慮することも重要と考えられた。荒賀(鳥取大)は、ヒトの MG により近い動物モデルを作成することをめざして、ヒト抗体産生マウス (KM マウス) を精製ヒト AchR で感作し、AchR を認識する 13 個のモノクローナル抗体を得た。今後、エピトープ解析や MG の惹起能の解析が待たれる。松尾は、抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者血清 IgG の横隔膜神経筋標本に対する作用を微小電極法により検討した。抗 MuSK 抗体陽性患者のうち、運動終板に補体や免疫複合体の沈着を認めた 1 例では MEPP 振幅の低下がみられたが、quantal content の変化はなく、抗 AchR 抗体陽性 MG 患者 IgG と同様な作用であった。しかし、補体や免疫複合体の沈着を認めなかった MuSK 抗体陽性 MG 患者血清 IgG では、MEPP 振幅の低下と quantal content の低下の両者が引き起こされた。したがって、MuSK 抗体陽性 MG 患者血清 IgG の一部では抗 AchR 抗体とは異なる機序で神経筋伝達が阻害される可能性が示された。吉川は、

Lambert-Eaton 筋無力症候群(LEMS)の約 30% で出現する抗N型 VGCC 抗体の作用を HEK 細胞を用いて検討した。抗N型 VGCC 抗体は、N型 VGCC の発現量をむしろ増加させた。これは細胞質内に存在するN型 VGCC を細胞表面上に発現させる可能性が考えられた。

3) 免疫性末梢神経障害

ギラン・バレー症候群(GBS)・フィッシャー症候群(FS)

結城(独協医大)は、GBS の IVIG 療法に関する全国調査を神経内科、小児科の学会指導医 1,037 名を対象に実施した。その結果、8 割が IVIG を使用すると回答し、広く本療法が普及していることが明らかとなった。桑原(千葉大)は、神経幹の二重電気刺激を行い、軸索障害型 GBS ではインパルス伝導の不応期が著明に延長していることを示した。脱髄型 GBS では不応期は正常対照と差がなかった。このことは軸索障害型 GBS では軸索変性のみならず可逆性の伝導ブロックも生じていること、これが早期の機能回復に重要であることを示唆している。斉藤(北里大)は、GBS 自験連続 110 例中 4 例に再発性 GBS が認め、その臨床的特徴は、高率に脳神経症状を伴うこと、重症例が多いこと、先行感染は呼吸器感染が多いことなどであることを明らかにした。また疼痛の強い GBS 例ではステロイドパルス療法が有効であることを示した。

村井(九大)は、GBS の先行感染症である *Campylobacter jejuni* 由来 Dps 蛋白に対する抗体が消化器症状が先行する GBS 患者で特異的に陽性になることを発見した。中枢神経組織切片をリコンビナント Dps 蛋白で処理後にそれに対するモノクローナル抗体を用いて発色させたところ、Dps 蛋白が脊髄前角運動ニューロンに特異的に結合することを見出した。このことは Dps 蛋白とそれに対する免疫応答が運動ニューロン軸索障害に関与することを強く示唆する。楠(東大)は、

GBS 患者および FS 患者血清中の抗ガングリオシド抗体の反応性に及ぼすリン脂質の効果を検討した。抗 GM1 IgG 抗体は、PA、PI、PS、LPE、LPC、CL の存在下では抗体活性が増強した。一方、抗 GQ1b IgG 抗体は PA を加えたときのみ抗体活性が増強する例が約半数であった。いずれの抗体も SM を加えたときには抗体活性が減弱した。共存する膜脂質により抗ガングリオシド抗体は活性が左右されることから、その病理学的作用を考察する際には、共存する膜脂質の影響を考慮する必要がある。さらに、FS 患者血清にて PA の共存により抗体活性の増強がみられない群ではみられる群より臨床的には球麻痺症状が強いことも判明した。結城は、ウシ脳ガングリオシド感作による動物モデル作成の条件を検討した。ウサギでは発症がみられたが、Lewis rat では発症もなく、抗 GM1 抗体の誘導もなかった。ウサギでは Japanese white rabbit (JW) が New Zealand white rabbit (NZ) より発症しやすく、また CFA の反復投与が 2 回目以降 IFA を用いた場合より発症しやすかった。雌雄による差はなかった。ウサギでは、いずれにおいても血漿 IgG 抗 GM1 抗体上昇、神経根における軸索変性が認められた。

慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)

郡山(広島大)は、CIDP 21 名の 39 回の IVIG 療法の前後で経時的に血清 Th1/Th2 サイトカインを測定した。投与前では、TNF- α は 25.6% で高値、IL-4 は 17.9% で高値、IFN- γ は 5.1% で高値であった。IVIG は 51.2% で有効であった。有効群では TNF- α 濃度が 1 日目投与後に高値傾向となり、2 日目投与直前には有意に低値となった。IL-4 濃度は低下傾向を認めた。したがって、IVIG により一過性に Th1 サイトカインは上昇した後に低下し、Th2 サイトカインは抑制される傾向にあることが明らかとなった。また CIDP の中には Th2 サイトカインが高値となる一群の存在が示唆された。祖父江(名古屋大)は、CIDP 43 例うち IVIG

療法に反応する群と反応しない群の臨床像の差異を検討した。反応群は、非反応群より運動神経伝導速度の低下や遠位潜時の延長が高度であった。一方、非反応群では複合活動電位の低下が顕著であった。このことは IVIG 療法が、電気生理学的に脱髄主体例ではより有効であり、軸索障害が目立つ例では有効性に乏しいことを示唆する。池田(信州大)は、CIDP のシクロスポリン(CyA)療法の有用性について検討した。IVIG 療法やステロイドが無効な 5 例を対象として、CyA 腸溶錠を 12 時間毎に服用させ、血中トラフ値が 100~150 ng/ml になるように調整した。その結果、全例が有効で社会復帰可能であった。したがって、CyA 療法は難治性の CIDP に対して有効性が期待できる治療法であることが示唆された。

多巣性運動ニューロパチー(MMN)、その他

梶(徳島大)は、MMN の選択的運動神経伝導ブロックの機序を明らかにするために閾値電気緊張法などの非侵襲的軸索機能検査法を用いて病変部近傍の軸索膜電位を計測した。最大随意収縮により伝導ブロックが有意に増大し、膜電位の過分極が病変周囲で見られ、病変中心部での脱分極が示唆された。したがって、Na-K ポンプの活性が低い運動神経では過分極が起りやすく、伝導ブロックをきたしやすいこと、一方、感覚神経は Na-K ポンプの活性が低く過分極がすぐに終焉するので、伝導ブロックをきたしにくいことが考えられた。神田(東京医科歯科大)は、末梢神経 Ranvier node 分画をシヨ糖密度勾配法、または laser captured microscope 法にて分画し、そのガングリオシド組成を調べた。Ranvier node 分画では GM1 や GQ1b などのガングリオシドがミエリン分画より豊富に存在することが示された。

4) HAM

納(鹿児島大)、出雲(鹿児島大)は、63 部位 91 種類の非 HLA 多型を多数例の HAM 患者で解析し、MMP-9 promoter d(CA)n repeat の延長、

Aggrecan VNTR 1630bp アレルおよび TNF α -863A 多型が HAM 発症の危険率を上げることが明らかにした。また SDF-1-801A3' UTR、IL-10-529A、Vitamin D receptor exon 9 ApaI 多型が HAM 発症の危険率を下げることを示した。IL-10-529A は HAM 発症危険率を下げると同時に健康キャリアーにおいて HTLV-I プロウイルス量を下げる作用も持つことがわかった。さらに HTLV-I プロウイルス量 2% で、感度 80% 以上、特異度 80% 以上で HAM 群と健康キャリアーを区別できることが示された。納は、HLA-A2 が陽性の HAM 患者では HTLV-I Tax 11-19 が主な CTL エピトープになっているが、このような 3 例の HAM 患者を 5~8 年間に渡って 4~5 ポイントでウイルス量を測定し、かつ tax 領域の変異を明らかにした。HTLV-I Tax 11-19 抗原の変異率は 0.20% で、優位になる変異ウイルスはなく、優位になる CTL もみられなかった。つまり、HAM では変異ウイルスが CTL を逸脱して増殖することはない。これらの CTL に認識されない変異ウイルスはウイルス自体の増殖能が低いため優位にならないことが考えられた。出雲は HAM 患者と HTLV-I キャリアーの末梢血単核球の VLA-4 と VCAM-1 の発現を検討し、発現しているアイソフォームに違いが生じていることを見出した。このことは脊髄病巣へのリンパ球の接着において重要な意義を持つ可能性がある。

中村(長崎大)は、末梢血単核球のサイトカインシグナル伝達を検討した。HAM 患者では SOCS1(IFN γ シグナリング)の発現が亢進し、SOCS3(IL-4 シグナリング)が低下していた。HAM 患者では IL-12R β の発現亢進があることから、Th1 の upregulation に加えて Th2 の downregulation が生じていることが示唆された。HAM 患者でも HTLV-I キャリアーでも Th1/Th2 特異的転写因子である T-bet/GATA-3 の発現が亢進していた。しかし、HTLV-1 キャリアーでは両

者のバランスがとれていたのに、HAM 患者では両者のバランスがくずれていた。この Th1/Th2 シグナル伝達の異常のために HAM 患者では Th1 の活性化が生じていると考えられた。

5) アトピー性脊髄炎

吉良は、アトピー性脊髄炎の全国調査 79 例の詳細な臨床的解析を行った。全国調査例も九大例同様な特徴を認め、頸髄病巣が高率であった。検査所見で新たに 42.9% で髄液 IgE が高値であることが示された。さらにアトピー性脊髄炎では F 波検査での異常率や運動神経伝導速度検査、感覚神経伝導速度検査、針筋電図で 50~60% が異常を示すことも明らかとなった。これらは MS とは異なる特徴である。

吉良は、若年性上肢遠位筋萎縮症連続 10 例の免疫・アレルギー学的検討を行い、アレルギー性鼻炎と花粉症の合併が有意に高率であること、ヤケヒョウヒダニおよびコナヒョウヒダニ特異的 IgE 陽性率、血小板 CD23 発現が有意に高率であることを見出した。さらに末梢血 CD4 陽性 T 細胞の細胞内サイトカインの分析で、IL4+IFN γ 細胞% と IFN γ /IL-4 比が有意に対照群より高値であることを発見した。このことは本症がアレルギー素因を背景に生じていることを強く示唆している。

6) 傍腫瘍性神経症候群

田中(新潟大)は、リコンビナント Yo、Hu、CRMP-5、Ma-2、Ri、amphiphysin、glutamate receptor を作成し、western blot と ELISA で特異抗体を効率よく検出する系を作成した。さらに、樹状細胞に抗原ペプチドをパルスする方法、lipopeptide-Yo で免疫する方法、アデノウイルスベクターを用いて樹状細胞に CD40L を組み込んで免疫する方法の 3 種類で CTL を誘導することを試みて一部で成功した。酒井(金沢医大)は、傍腫瘍性辺縁系脳炎の臨床的・免疫学的検討を行った。腫瘍では肺小細胞癌が最も多かった。抗神経

細胞抗体の出現率は極めて低かったが、肺小細胞癌に伴う例では Hu 抗体が高率に見られた。精巣癌でのみ出現するとされる Ma 2 抗体が乳癌で出現した例が見出された。米田(福井医大)は、自己免疫性下垂体炎患者血清を用いて 65kDa と 40kDa の新規抗原を見出した。今後、プロテオミクス法による同定が待たれる。

7) その他

その他の炎症性神経・筋疾患

久永(国立療養所宮城病院)は、神経 Sweet 病の全国調査を行い、24 例を集積して、その臨床像を検討した。平均発症年齢は 48.9 歳(30~70 歳)であり、神経症状は皮膚症状と同時期(10 例)か、遅れて(13 例)出現し、大部分が脳炎様症状を示した。ステロイド剤が著効を示すことが大部分であるなどの特徴が明らかとなった。池田は、皮膚症状を主徴とする皮膚筋炎でシクロスポリン(CyA)の投与効果を検討した。ステロイド剤でコントロール不良の 4 例を対象にした。いずれも CyA の投与により臨床症状の改善が得られた。難治性皮膚筋炎では早期からの CyA の導入が考慮されるべきと考えられた。原(九大)は、亜急性硬化性全脳炎(SSPE)患者では MxA 遺伝子プロモーター領域の-88G/T で T アレルの頻度と TT ホモ接合者の頻度が対照群より有意に高いことを報告している。今回はデュアルルシフェラーゼアッセイを用いて T アレルと G アレルの活性を測定したところ、T アレルが G アレルより MxA 遺伝子の転写活性を有意に高めることが明らかとなった。したがって、MxA は麻疹ウイルスの転写を抑制するので、MxA が増加することで麻疹ウイルスの潜伏感染が助長され、その結果、SSPE となる危険率が高まることが考えられた。

神経変性疾患

久永は、神経変性疾患における免疫機序の関与を調べるために、パーキンソン病で増加している CD3+CD4bright+CD8dull+T リンパ球の特徴を詳

細に解析した。これらは、 $CD1\alpha^+CD45RO^+CD95^+TCR\gamma\delta^+$ であり、成熟したメモリーT細胞または細胞障害性T細胞の可能性が考えられた。またサイトカイン産生パターンでは、IL-2、TNF $\cdot\alpha$ 、IFN γ 陽性で、IL-1 α 、IL-1 β 、IL-1Ra、IL-4、IL-6、IL-8陰性であり、Th1/Tc1細胞の性格を有することが示された。梶は、神経変性疾患におけるサイトカイン遺伝子多型を検討した。パーキンソン病ではTNF遺伝子多型分泌亢進アレルが有意に増加していた。多系統萎縮症では、同様にTNF遺伝子多型分泌亢進アレルが有意に増加し、一方、IL1 $\cdot\alpha$ およびIL-1 β 分泌アレルは有意に減少していた。アルツハイマー病では有意な変化は見られなかった。したがって、サイトカイン分泌の修飾が神経変性疾患の経過に影響を与える可能性が示唆された。

C. 結論

本年度は、第一にOS・MSにおけるPAF・AHやHAMにおけるMMP-9 promoter d(CA)n repeat、TNF α -863A多型など神経免疫疾患の宿主側遺伝的要因として重要なものが発見されたことが大きな成果といえる。これにより、病態の解明が進むとともに、PAF inhibitorやMMP9阻害薬などを用いた新しい治療法の開発が進むことが期待される。第二に、神経免疫疾患の病態解明に極めて重要な髄液を用いた新しい検査法が開発されたことが重要である。これにより、末梢血と髄液の免疫動態の差異の解析が一層進むことが期待できる。第三に、GBSにおけるDps蛋白への免疫応答の発見や平山病における免疫・アレルギー因子の関与など、予報的ではあるが、世界的にみても全く新しい発想の研究成果が報告されたことがあげられる。今後、神経免疫疾患のわが国独自の研究成果があげられ、世界に向けて新しい情報を発信できるものと期待される。

D. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

E. 研究発表

各分担研究者のものは、それぞれの分担研究報告書に、全体をまとめたものは研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

本年度は特になかった。

II. 分 担 研 究 報 告

「視神経脳幹脊髄型」多発性硬化症(MS) 100 例の解析 と MRI 診断基準

分担研究者 齋田孝彦¹⁾

共同研究者 Qi Hao¹⁾、松井 真¹⁾、小澤恭子¹⁾、大江田知子¹⁾、滝川智子¹⁾、小牟礼修¹⁾、
小西哲郎¹⁾、齋田恭子²⁾

研究要旨

神経学所見による大脳小脳症状の無い神経学的に定義した OBS 型 MS 患者 100 人の神経学、疫学、髄液所見と脳 MRI 大脳小脳総病巣体積(MRI-V)との相関を解析した。MRI-V が無いか僅かである 0～0.25ml 群は約 50%を占め、オリゴクローナルバンド陽性が少ない。その内の(1)視神経障害群は横断性脊髄炎を有し、女性が多く、(2)視神経障害無し群は横断性脊髄炎を欠く、(3)脊髄症状のみ群は罹病期間が長くなると視神経、脳幹症状を呈することがある。0.25-5ml 群は約 40%を占め、0～0.25ml 群と共通の特徴を有するが、罹病期間の短い潜伏性古典型が混在している可能性が考えられる。5ml 以上群は約 10%を占め、古典型 MS と同様に罹病期間が長くなれば病巣体積が増大し、横断性脊髄炎が無い、1960 年以後生まれが多い、平均発症年齢が若い、罹病期間 20 年以上例が存在しない等の特徴がある。従って、潜伏性古典型 MS であり、顕症性古典型 MS に移行する可能性が推定される。

研究目的

大脳小脳症状を含む多彩な中枢神経症状を呈する Charcot の古典型 MS と異なる、脊髄、視神経、脳幹のみが選択的に障害され、大脳・小脳の神経学所見が無い視神経脳幹脊髄(OBS)型と呼ぶべき症例が日本人 MS では 1/3 を占めるが、MRI で病巣を見ることも多く、その診断基準は確立していない。今回私達は神経学的に定義した OBS 型 MS 患者 100 人の脳 MRI 及び臨床データを分析し、その特徴と MRI 診断基準を提唱する。

研究方法

国立宇多野病院において 2 年間以上観察され、

- 1) 国立療養所宇多野病院脳神経筋医療センター
- 2) 京都市立病院神経内科

MRI や免疫学的検査などの補助診断のされた、診断確度が高い 297 人の MS 患者のうち、神経学所見による大脳小脳症状の無い神経学的に定義した OBS 型 MS 患者 100 人の神経学、疫学、髄液所見と脳 MRI 大脳小脳総病巣体積(MRI-V)との相関を解析した。OBS 患者は 1956～2000 年に発症し、発症年齢は 10～70 歳、平均発症年齢は 37 歳。平均罹病期間は 10.7 年。男 20 名、女 80 名で、男女比は 1:4。脳 MRI 病巣は 1.5 tesla MRI 機器で 5mm の連続 slice の T2 及び T1 axial 像により観察した。総病巣体積の計算はソフトウェア NIH Image analyzer を用いた。

研究結果

- (1) 神経学所見から推定した病巣局在によって OBS 型 MS を 4 つの亜群に分けた。脊髄のみ(S 亜

群)27%、視神経・脊髄(0-S 亜群)36%、脳幹・脊髄 (B-S 亜群)5%、視神経・脳幹・脊髄(0-B-S 亜群)32%で、全症例で脊髄症状があり、大脳小脳症状を欠く共通点をもつ。男女比は、視神経障害ありの OS 亜群と OBS 亜群を合わせた群が 1 : 5.8 で、視神経障害の無い S と B-S 亜群を合わせた群の 1 : 2.2 に比し、有意に女性が多い。横断性脊髄炎を有する率も視神経障害ありの OS 亜群と OBS 亜群で 32%と視神経障害なしの S と B-S 亜群の 0%に比し有意に高い。罹病期間 20 年以上の患者の頻度は 0-S 亜群の 22%に比し S 亜群で 4%と有意に低く、S 亜群は罹病期間が長くなれば、他の亜群へと移行することが多いと考えられる。

(2) MRI-V は、古典型の平均 12.5ml に比し、OBS 型は平均 2.3ml と顕著に小さい。OBS 型の中で MRI-V を 4 群に分けた。病巣が無いが僅かである 0~0.25ml が 47%、0.26~2.5ml が 30%、2.6~5ml が 11%と 5ml 以下が 88%を占めるが、5ml 以上も 12%存在した。横断性脊髄炎は 5ml 以上群になく(0%)、5ml 以下群 25%と有意差を認めた。オリゴクローナルバンドの陽性率は、0~0.25ml 群で 6.4%と低く、うち脳病巣 0 の患者では全員陰性であった。1960 年以後生まれの患者の割合は、5ml 以下群の 29%に比し、5ml 以上群で 67%と有意に多い。平均発症年齢は 5ml 以下群の 38 歳に比し、5ml 以上群 27 歳で、有意に若い。罹病期間 20 年以上の患者の割合も 2.5~5ml 群 36%に比べ、5ml 以上群 0%と存在しなかった。罹病期間と MRI-V の正相関が MRI-V 5ml 以上群でのみ見られ、そうした傾向は 5ml 以下の各群では全く見られなかった。

考察

OBS 型 MS は大脳小脳病巣体積により 3 群に分

けうる。MRI-V が無いが僅かである 0~0.25ml 群は約 50%を占め、オリゴクローナルバンド陽性が少ない。その内の(1)視神経障害群は横断性脊髄炎を有し、女性が多く、(2)視神経障害無し群は横断性脊髄炎を欠く、(3)脊髄症状のみ群は罹病期間が長くなると視神経、脳幹症状を呈するがある。0.25~5ml 群は約 40%を占め、0~0.25ml 群と共通の特徴を有するが、罹病期間の短い潜伏性古典型が混在している可能性が考えられる。5ml 以上群は約 10%を占め、古典型 MS と同様に罹病期間が長くなれば病巣体積が増大し、横断性脊髄炎が無い、1960 年以後生まれが多い、平均発症年齢が若い、罹病期間 20 年以上例が存在しない等の特徴がある。従って、潜伏性古典型 MS であり、顕症性古典型 MS に移行する可能性が推定される。

結論

大脳小脳症状の無い神経学的所見による OBS 型 MS は以下の 3 群からなる。(1) MRI-V が僅かで従来から指摘されている視神経脊髄型 MS の特徴に一致するのが約 50%、(2) MRI-V 5ml 以上で横断性脊髄炎が無い、潜伏性古典型 MS であり、顕症性古典型 MS に移行する可能性が推定されるものが約 10%、(3) 5ml 以下の大脳小脳病巣を有する OBS 型に一部大脳小脳症状潜伏性古典型が混在している群が約 40%。

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