

多発性硬化症全国臨床調査

分担研究者 吉良潤一¹⁾、糸山泰人²⁾、斎田孝彦³⁾、松井真³⁾、菊地誠志⁴⁾、山村隆⁵⁾、
郡山達男⁶⁾
共同研究者 深澤俊行⁷⁾、藤原一男²⁾、道勇学⁸⁾、越智博文¹⁾、小副川学¹⁾、坂田清美⁹⁾、
稲葉裕⁹⁾

研究要旨

多発性硬化症(MS)の全国症例調査は、わが国では過去3回(1972年、1982年、1989年)実施されているが、1989年になされたのを最後に過去15年間は、このような全国症例調査は行われていない。そこで、わが国のMSの現在の実態を明らかにすることを目的として特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者稲葉裕順天堂大学衛生学教授)と共同で全国症例調査を実施することとした。2003年7月30日に九州大学医学部倫理委員会により本調査は承認され、特定疾患の疫学に関する研究班の担当者と協議し、一次調査用紙の配布先を決定した。過去3回の調査は調査項目にMRIは含まれておらず、さらに、最近の日本人ではMSの臨床像が変化してきていると指摘されている。また、この2年間でわが国でも広くインターフェロンベータがMSの治療薬として使用されるようになった。このようなMSをめぐる医療情勢の変化と日本人MSの臨床像の変化を考え併せると、今回、MRIやインターフェロンベータの使用状況も含めた臨床調査を実施することの意義は大変大きいと考えられた。

研究目的

多発性硬化症(MS)の全国症例調査は、わが国では過去3回(1972年、1982年、1989年)実施されている。1988年に医療機関を受診したMS患者の調査が1989年になされたのを最後に過去15年間は、このような全国症例調査は行われていない。そこで、わが

国のMSの現在の実態を明らかにすることを目的として、特定疾患の疫学に関する研究班(主任研究者稲葉裕順天堂大学衛生学教授)と共同で全国症例調査を実施することとした。全国のMS患者数の把握には、厚生労働省の特定疾患の申請数では、老人医療、小児医療、生保などが別枠になるため不十分と考えられるので、本調査では1年間の患者数の把握を疫学的手法により調べることにした。

研究方法

- 1) 九州大学医学部倫理委員会に本調査(一次調査、二次調査および今後20年間の追跡調査)の倫理審査申請書を提出する。
- 2) 一次調査

- 1) 九州大学神経内科
- 2) 東北大学神経内科
- 3) 国立療養所宇多野病院
- 4) 北海道大学神経内科
- 5) 国立精神・神経センター
- 6) 広島大学神経内科
- 7) 北祐会病院神経内科
- 8) 名古屋大学神経内科
- 9) 特定疾患の疫学に関する研究班

対象は、2003年1月1日から12月31日までの調査期間に当該医療機関を受診した、2003年の厚生労働省改訂多発性硬化症診断基準に合致するMS患者とする。調査用紙は、神経内科、脳神経外科、整形外科、リハビリテーション科(理学療法科)、内科、精神科神経科、小児科、眼科を対象科として、班員所属の医療機関、大学附属病院、200床以上の病院、日本神経学会評議員所属の医療機関、日本小児神経学会評議員所属の医療機関、日本小児総合医療施設協議会会員の医療機関に配布する。第一次調査用紙を2004年1月10日に発送し、3月初めに督促状を送付し、3月末日をもって締め切る予定である。

3) 二次調査

二次調査では、一次調査で該当患者ありと報告した全施設に依頼状、個人調査票、診断基準を2004年5月に送付し、8月末日をもって締め切る予定である。その後、データ入力と解析を実施する。

二次調査では、前回と同様な項目で臨床像の変化を解析することに加えて、今回の調査独自のものとして、脳および脊髄MRI、インターフェロンベータに対する反応性、一次性慢性進行型、末梢神経伝導速度検査、シェーグレン症候群などその他の合併症の項目を追加した。

4) 追跡調査

MS患者の追跡調査の実施方法について、引き続きMSワーキンググループで検討していく。

研究結果

- 1) 2003年7月30日に九州大学医学部倫理委員会により本調査は承認された。追跡

調査期間としては20年が認められた。

- 2) 2003年11月に当事者団体(MSキャビン、MS友の会)の代表者に今回の臨床調査の目的、意義、方法などについて説明を行い、理解を求め協力をお願いした。
- 3) 特定疾患の疫学に関する研究班の担当者とは協議し、一次調査用紙の配布先を決定した。

考察

過去3回の臨床調査では、いずれも約1000例の症例が集積されている。今回は、MS患者数は増加していると推測されるものの、二次調査用紙の調査項目の増加などのため、二次調査用紙の回収率が低くなることが予想される。過去の調査との比較のためにも二次調査用紙の回収は約1000例を目標にしたい。このため、当事者団体へわかりやすい説明を行うとともに、班員および大学附属病院、国立病院などの担当者に調査の意義を強く訴えていきたい。

過去3回の調査はMRIがわが国の一般臨床に広く導入される以前の調査であるため、調査項目にMRIは含まれていない。さらに、最近の日本人ではMSの臨床像が変化してきていると指摘されている。しかも、この2年間わが国でも広くインターフェロンベータがMSの治療薬として使用されるようになった。このようなMSをめぐる医療情勢の変化と日本人MSの臨床像の変化を考え併せると、今回、MRIやインターフェロンベータの使用状況も含めた臨床調査を実施することの意義は大変大きいと考える。

結論

わが国のMS患者の全国症例調査を基に

して長期の予後調査をも視点に入れたデータベースを構築することが望まれる。これにより病型に応じた治療法の選択など患者へ還元できる研究成果を生むことが期待される。このようなデータベースの構築を担うことは当研究班の社会的責務といえる。

健康危機情報

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

多発性硬化症の QOL 研究 — 基本計画と進捗状況

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 大生定義²⁾、菊地ひろみ³⁾、深浦彦彰¹⁾、深澤俊行⁴⁾

研究要旨

QOL 研究の背景には、疾病の治癒や延命よりも患者の生活の質の向上が、より具体的な治療の目標と考えられるようになり、自己決定権の尊重—shared decision making や疾患克服型健康パラダイムから健康の維持・増進パラダイムへの転換が最近注目されていることがある。

多発性硬化症に対する健康関連 QOL 尺度としては、SF-36 が、疾患特異的 QOL 尺度には FAMS (Functional Assessment of MS) や MSQOL-54 などがある。以上に加えて、欧米の研究では、うつ・不安、認知機能、疲労の尺度を同時に評価しているものがある。また、個々人の QOL を捉え、一部数値化できる QOL 尺度である SEIQoL (Schedule for the Evaluation of Individual QoL) の有用性も検討に値すると考えられる。

以上のような背景をふまえ、多発性硬化症患者の QOL 評価の予備調査を行い、全国調査につなげる予定である。

研究目的

多発性硬化症 (MS) では、急性期治療、再発予防治療、進行抑制治療など病期に則した治療法が検討されるが、完全治癒の困難な症例が多いことは事実である。一方、MS がすぐに死につながるような疾患でないことも明らかである。従って、二元的「疾患克服型健康パラダイム」で、MS への医療行為を評価することには限界がある。

また、MS は、寛解、増悪を繰り返し、長期に渡り治療を要する疾患である。経過中に病気によらずとも患者のライフステージは変化し、その内容は、病気によって大きな影響をうける。以上二つのことから、MS に対する医療行為のアウトカムを検討する際には、患者立脚型アウトカムとしての QOL 評価が不可欠となる。近年 EBM の考え方が浸透してきているが、QOL 評価もエビデンスの一つとして重要である。そのデータにより初めて shared decision making が可能になり、自己決定権が尊重されると考えられる。

多発性硬化症患者の QOL 評価の予備調査を行い、全国調査につなげる。

-
- 1) 北海道大学神経内科
 - 2) 横浜市立市民病院神経内科
 - 3) 北海道大学医療技術短期大学部
 - 4) 北祐会神経内科病院

研究方法

FAMS は、癌治療における QOL 尺度として汎用されている FACT (Functional Assessment of Cancer Therapy) の MS バージョンである。FAMS 日本語版は、逆翻訳、オリジナル作成者との調整を終了し、パイロットテストも予備的なものが終了した (Fukaura, 2003)。MSQOL-54 は、SF-36 に 18 の MS 特異的項目を追加したものである。MSQOL-54 日本語版は、逆翻訳が試みられている段階である。

暫定調査票についてパイロット・テストにより、その信頼性、妥当性、有用性を検討した上で、最終調査票を決定

全国疫学調査の結果を待ち、階層別（年齢、病型、重症度など）にランダムあるいは理論的サンプリングにより症例を抽出し、これらの症例について先に決定した最終調査票を用いて調査実施後、計量心理学的解析を行う。また、調査対象を絞った検討も考慮する。

1) フォーカス・グループ・ミーティング (FGM)

- a) 神経内科医、計量心理学の専門家、患者、介護者などからなる FGM を編成する。
- b) 多発性硬化症の QOL 評価のための評価項目（あるいは尺度）の選定を行う。
- c) 測定対象の明確化と構成要素の想定
- d) 説明因子の候補を選定する。
- e) 必要な他の尺度や臨床データ

2) パイロット・テスト

- a) FGM で選定された項目について調査する。
- b) 評価尺度の信頼性、妥当性、有用性を検討する。
- c) QOL に影響を及ぼす様々な要因を分析する。

進捗状況と今後の予定

FGM を、神経内科医、MS 患者などの参加により、開催し、数回の FGM で暫定調査票を策定する。暫定調査票をについてパイロット・テストにより、その信頼性、妥当性、有用性を検討した上で、最終調査票を決定する。

全国疫学調査の結果を待ち、階層別（年齢、病型、重症度など）に症例を抽出する。これらの症例について先に決定した最終調査票を用いて調査する予定である。一方、調査対象を絞った検討も考慮される。

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

日本での Charcot 古典型多発性硬化症の出現と増加

分担研究者 齊田孝彦

共同研究者 Qi Hao、小澤恭子、松井 真、佐々木智子、大江田知子、北川尚之、小牟礼修、
小西哲郎

研究要旨

長期追跡されている 276 人の多発性硬化症 (MS) 患者の 1997 年以後から 2001 年 (殆どは 2001 年) の最終診察時の神経学所見及び脳 MRI データを用いて、全経過での臨床所見により推定される病巣分布により Charcot 古典型 (C 型)、視神経脊髄型 (OS 型) を分類し、また新たな MRI 病巣体積基準を加えた厳密な OS 型分類をも行った。また過去の日本での C-MS に関する論文のデータ、他人種でのデータとの総合的考察を行った。日本にはかつて OS-MS のみが存在し古典型 MS は (殆ど) 存在しかつたが、1920 年代以降生まれの世代で 1950 年前後に初めて初発するようになったと考えられる。その後、若い世代で発症数が増加し、1970 年以降生まれの若い世代では、MRI 脳病巣体積が 1ml 以下の厳密な OS-MS との比で 100 倍にまで増加している。米国、イスラエル、英国へ移民したアフリカ人の二世では発症の増加が報告されており、MS の発症に幼少時期の感染症など衛生・生活・環境因子が最大の役割をはたすことを示唆している。日本でも今後、急速に C-MS の発症率が上昇していく可能性が予想され、原因究明、対策立案が急務である。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の原型病型は国際的に 1872 年に「Charcot の記載した古典的病型」という意味で Charcot variant または classical type (古典型) (C-MS) と呼ばれる。日本でも黒岩、里吉、柴崎、田平、その他が classical MS として記載している。最近、日本で conventional MS と呼ぶこともあるが、先達の業績を尊重すべきことと、「conventional」とは「在来の、型どおりの、しきたりの」の意味であり、言葉の意味上も適切な表現ではないと考えられる。

20 世紀に入って「中枢神経の主として白質の静脈周囲性に炎症性脱髄病変を生じる慢性、再

国立療養所宇多野病院脳神経筋医療センター
神経内科・臨床研究部

発性の疾患」として MS の疾患概念は広がりを見せ、Marburg 型、Schilder 型、Devic 病、慢性進行型などとの異同が議論されつつ、原因の明らかとなった SSPE, PML, ALD などは除外され、MS は病理学的な共通性を有する heterogeneous な疾患亜群の総称であろうと考えられるに至っている。

日本では 1950 年代に classical MS の存在が臨床上認知されるとともに、視神経と脊髄が選択的かつ高度に障害されることの多い Devic 病 (Neuromyelitis optica, 視束脊髄炎) と診断された症例が半数以上存在することが特徴的であることが強調された。Devic 病はその定義が曖昧であること、国際的に MS と異なる疾患単位であるとされることが多かったため、日本では単相性疾患のみを意味すると狭く定義しようと提起

され、別に視神経脊髄 (OS) 型MS が提唱され、広く用いられるようになってきた。しかし海外では Devic 病、症候群、型などが用いられ、その定義は次第にゆるいものとなり、時間的経過と障害の重さもはずされ、定義としては日本での OS 型と全く変わるところが無いといえる。近年、日本において古典型に比し OS 型 MS が相対的に減少していることが指摘されたが、古典型が真に増加しているとの結論は得られていない。MRI 検査や髄液 IgG 検査の普及、C-MS の存在の認知の一般化、神経内科専門医の増加などが研究施設での受診、紹介や診断に影響を与え、古典型 MS と診断される MS 患者が増加してきたと考えられる。過去のカルテに記載された症例を含めた研究や過去の調査との比較対照では各種のバイアスを否定できず、結論を出すことが不可能である。

本研究ではそうしたバイアスを除外するため、一施設で現時点まで長期観察された多数例で、最新の臨床・MRIデータから病巣分布を分析し、出生年や発症年による病型の変化を検討した。また過去の日本でのデータ、他人種でのデータとの総合的考察を行った。

研究方法

対象は国立宇多野病院において2年間以上観察され、MRI や免疫学的検査などの補助診断で診断確度が高い276人のMS患者。1997年以後から2001年(殆どは2001年)の最終診察時の神経学所見及び脳MRIデータを用いた。全経過での臨床所見により推定される病巣分布によりC型、OS型を分類し、また新たなMRI病巣体積基準(MRI脳病巣体積が1ml以下)を加えた厳密なOS型分類をも行った。また過去の日本でのC-MSに関する論文のデータ、他人種でのデータ

との総合的考察を行った。

研究結果

(1) 生年による変化：C-MS(生年1923-88)とMRI病巣の殆ど無い厳密なOS-MSの患者数の比は1920年代生まれが2名：3名、1970年以降生まれが67名：1名と100.5倍へ持続的に増加した($p<0.0001$)。

(2) 発症年による変化：C-MSとMRI病巣の殆ど無いOS-MSの患者数の比は1960年代発症が5名：2名、1990年代発症が112名：15名と3倍に増え増加傾向を示したが有意ではない($P=0.55$)。

(3) 1950年代の日本人の臨床例報告でC-MS疑い66例、急性・慢性視束(脳)脊髄炎疑い175例とされているが、当時の臨床診断がC-MSに関しどこまで正確か結論を出すことはなほだ困難である。剖検で視束脊髄炎が十数例あるが確実なC-MSは皆無であった。解剖で確認されたC-MSは1925年生まれ、1955年に発症し1966年に死亡した例が最初である。

結論

日本にはかつてOS-MSのみが存在し古典型MSは(殆ど)存在しなかったが、1920年代以降生まれの世代で1950年前後に初めて発症するようになったと考えられる。その後、若い世代で発症数が増加し、1970年以降生まれの若い世代では、厳密なOS-MSとの比で100倍にまで増加している。米国、イスラエル、英国へ移民したアフリカ人の二世三世以後では白人と同率の発症が報告されており、MSの発症に幼少時期の感染症など衛生・生活・環境因子が最大の役割をはたすことを示唆している。日本でも今後、急速にC-MSの発症率が上昇していく可能性が予想され、

原因究明、対策立案が急務である。

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

特発性炎症性脱髄疾患の三次元的概念理解： attack-related severity の重要性

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 深澤俊行²⁾、深浦彦彰¹⁾、宮崎雄生¹⁾、宮岸隆司³⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に代表される特発性炎症性脱髄疾患 (idiopathic inflammatory demyelinating disorders; IIDD) の概念整理は、診断、病態理解はもちろん治療選択においてもきわめて重要である。従来、IIDD の疾患分類は、病変分布と臨床経過という二つの軸の関係で理解されてきた。今回我々は、「再発の激しさ ; attack-related severity」を、病態理解および治療選択のために考慮すべき第三の軸として検討を加えたが、視神経脊髄型 MS と通常型 MS の fluminant と考えられる症例は、病変分布の特異性という点以外はきわめて類似した臨床像を呈し、いっぽう、通常型 MS の fluminant の症例、non-fluminant の症例では臨床像がかなり異なっていたなど、様々の相違点が認められた。今後は、3つの軸を念頭においた三次元的理解が重要と思われる。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に代表される特発性炎症性脱髄疾患 (idiopathic inflammatory demyelinating disorders; IIDD) の概念整理は、診断、病態理解はもちろん治療選択においてもきわめて重要である。従来、IIDD の疾患分類は、病変分布と臨床経過という二つの軸の関係で理解されてきた。IIDD の分類、疾患概念の理解における再発時の重症度—attack-related severity の重要性を検討する。

研究方法

多発性硬化症 (MS) の診断基準を満たす 193 例を対象とした。193 例のうち、以下に示した 7 項目のいずれかをみたした 58 例を fulminant MS (FIMS) と分類した。1) 急性横断性脊髄炎を呈した、2) 一回の attack で視力が 0.1 以上に回復しない、3) 両側同時の視力低下、4) 再発に直接関連した呼吸障害/意識障害、5) 全身痙攣発作、6) 脊髄病変が MRI 上で 3 椎体以上に及ぶ、7) 病変が MRI 上で破壊性あるいは腫瘍様。これら 58 例のなかで、臨床的に判断された病変部位が視神経と脊髄に限局したものが 26 例あり、これらを OS-FIMS と分類し、それ以外の 32 例の FIMS を nonOS-FIMS と分類した。上記の 7 項目を満たさない残りの 135 例を

1) 北海道大学神経内科
2) 北祐会神経内科病院
3) 西円山病院神経内科

nonFIMS と分類した。nonFIMS のうち 4 例のみが臨床的に判断される病変部位が視神経と脊髄に限局しており nonF1-OSMS と分類した。OS-FIMS、nonOS-FIMS、nonFIMS の 3 群間での臨床像、髄液所見、免疫遺伝学的背景などを比較検討した。

研究結果

OS-FIMS と nonOS-FIMS は病変分布の特異性という点以外は類似した臨床像を呈し、FIMS と nonFIMS ではかなり異なっていた。nonOS-FIMS における髄液 oligoclonal IgG bands (OCB) の出現率は OS-FIMS と同程度に低率であった。多変量解析からは、OCB の陽性率が低いのは OSMS という病変分布の特異性ではなく FIMS か否かが関与していた。HLA-DPB1*0501 との相関は OSMS に特徴的ではなく、ふたつの FIMS 間の HLA 背景は類似しており、FIMS と nonFIMS との間でかなり異なっていた。CTLA-4 遺伝子 exon 1 の A/G 多型の分析では、FIMS における G allele および GG genotype の頻度が、対照および nonFIMS に比べ有意に高頻度であった。OS-FIMS の頻度は近年減少しているいっぽう、

nonOS-FIMS および nonFIMS の頻度は上昇しており、さらに、出生年別にみた症例数の分布は、nonOS-FIMS と nonFIMS で類似していた。nonF1-OS は 4 例 (2.1%) と稀であり、いずれも側脳室周囲白質に小病変をみとめ、OCB が検討された 3 例のうち 2 例 (67%) が OCB 陽性で、髄液細胞数はいずれも正常域であった。

結論

従来、IIDD の分類は主として「病変分布」と「臨床経過」の 2 つの軸で理解されてきたが、「再発の激しさ ; attack-related severity」も病態理解および治療選択のために考慮すべき第三の軸として重要であり、3 つの軸を念頭においた三次元的理解が重要と思われる。病変分布の特異性にあまりに執着することは、本質的な免疫病態の相違を見落とすことになりかねない。

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

表 1

Clinical profiles of patients with OS-fulminant MS (OS-FIMS), nonOS-fulminant MS (nonOS-FIMS), and non-fulminant MS (non-FIMS).

	OS-FIMS n = 26	nonOS-FIMS n = 32	nonFIMS n = 135
Men : women	1:5.5	1:4.2	1:2.2
Age at onset, y ^a	40.7 ± 14.0	30.4 ± 13.1	27.2 ± 9.7
Age at the last exam, years ^b	54.0 ± 14.9	38.7 ± 13.7	38.0 ± 11.1
Disease duration, y	14.3 ± 8.6	9.3 ± 7.4	11.7 ± 8.7
EDSS score	5.5 ± 2.3	3.8 ± 2.7	3.2 ± 2.7
Progression index ^c	0.617 ± 0.578	0.693 ± 0.831	0.384 ± 0.428
Secondary progressive, %	0.0%	9.4%	28.1%
Positive MRI findings, %	7.7%	46.9%	94.8%
	n = 20	n = 29	n = 103
CSF WBC counts, /mm ³ ^d	33.4 ± 40.0	40.3 ± 98.8	8.3 ± 10.6
Pleocytosis > 50/mm ³ , %	25.0	24.1	0.0
CSF protein level, mg/dl ^e	72.7 ± 41.5	59.6 ± 44.5	37.4 ± 16.3
OCB positive rate	2 / 18 (11.1%)	3 / 20 (15.0%)	50 / 77 (64.9%)

Data are mean ± SD.

^a $p < 0.0001$, ^b $p < 0.0001$, ^c $p = 0.0049$, ^d $p = 0.0015$, ^e $p < 0.0001$ (ANOVA)

OS = opticospinal (see text for the definition of the subtypes); EDSS = Expanded disability status scale of Kurtzke; CSF = cerebrospinal fluid; WBC = white blood cell, OCB = oligoclonal IgG bands; Positive MRI findings indicate periventricular ovoid lesions on MRI (see text).

表 2

Frequencies of DRB1*1501-, DRB1*0405-, DPB1*0501- and PBI*0301-positive patients and controls.

	OS-FIMS n = 25	nonOS-FIMS n = 31	nonFIMS n = 130	Controls n = 147
Total patients and controls				
DRB1*1501	6 (24%) ^e	6 (19.4%) ^e	41 (31.5%) ^a	22 (15.0%) ^a
DPB1*0501	21 (84.0%) ^{df}	24 (77.4%) ^f	96 (78.8%) ^b	92 (62.6%) ^{bd}
DPB1*0301	0 (0.0%) ^g	3 (9.7%) ^g	27 (20.8%) ^c	15 (10.2%) ^c
Patients and controls lacking DPB1*0301 allele				
	n = 25	n = 28	n = 103	n = 132
DPB1*0501	21 (84.0%)	24 (85.7%)	85 (82.5%)	86 (65.2%)

OS = opticospinal, FIMS = fulminant MS (see text for the definition of subtypes).

^a $p_{\text{uncorr}} = 0.0010$, ^b $p_{\text{corr}} = 0.0090$ (odds ratio = 2.62, 95%CI = 1.46 - 4.70)

^c $p_{\text{uncorr}} = 0.0452$, ^d $p_{\text{corr}} = 0.4068$ (odds ratio = 1.69, 95%CI = 1.01 - 1.82)

^e $p_{\text{uncorr}} = 0.0144$, ^f $p_{\text{corr}} = 0.1296$ (odds ratio = 2.31, 95%CI = 1.67 - 4.56)

^g $p_{\text{uncorr}} = 0.0413$, ^h $p_{\text{corr}} = 0.3717$ (odds ratio = 3.14, 95%CI = 1.02 - 9.62)

ⁱ $p = 0.6737$, ^j $p = 0.5378$, ^k $p = 2451$

日本人多発性硬化症における臨床病型と 血漿型 PAF-AH および PAF 受容体遺伝子多型との関連と IFN β -1b 投与時の末梢血 T 細胞内サイトカイン産生パターンの変動

分担研究者 吉良潤一¹⁾

共同研究者 小副川学¹⁾、越智博文¹⁾、村井弘之¹⁾、三野原元澄¹⁾、新野正明²⁾、
菊地誠志²⁾、深浦彦彰²⁾、田代邦雄²⁾、深澤俊行³⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis、以下 MS) にて histamine receptor 1 などともに血小板活性化因子受容体 (platelet activating factor receptor、以下 PAFR) の発現が亢進していることが報告されており、今回我々は PAF 受容体シグナル伝達を阻害する遺伝子多型 (A²²⁴→D) が多発性硬化症の発症に関与するかどうかを検討する事を第 1 の目的とした。通常型 MS (C-MS) において健常対照群と比べ、有意に AD/DD 遺伝子型を有する割合が多かったが (29.7% vs. 10.2%, $p=0.0429$)、視神経脊髄型 MS (OS-MS) では明らかな傾向は認められなかった (17.6% vs. 10.2%, $p>0.1$)。C-MS ではむしろ PAF の信号の伝達を阻害する PAFR 遺伝子多型が、発症に寄与している可能性が考えられた。併せて IFN β -1b 投与時の T 細胞内サイトカイン産生パターンの変化についての報告を行う事を第 2 の目的とした。結果としては再発有り群でのみ CD4 陽性 T 細胞の投与 1 週以降の有意な IL-13 産生増加、再発無し群でのみ投与 24 週以降の有意な IFN γ 産生低下がみられ、再発予測因子となるか今後の症例蓄積が重要と考えられた。

研究目的

前回、我々は、血漿型 platelet activating factor acetylhydrolase (PAF-AH) を不活化する遺伝子変異 (G⁹⁹⁴→T) と日本人 MS の各病型との関連を検討し、血漿 PAF-AH 遺伝子頻度と対立遺伝子頻度は OS-MS、C-MS、健常群で有意な差は認められなかったが、重症型 OS-MS では健常群と比べて GT/TT の遺伝子型が多く (44.1% vs. 27.2%, $p=0.0451$)、特に女性においてその傾向は顕著であること (51.7% vs. 26.6%, $p=0.0087$) を報告した。現在、我々は OS-MS の重症型では約半数でこの遺伝子変異が認められるなど有意に高率であったことから、OS-MS の急激な重症化への PAF の関与に注目している。

一方、最近、PAFR のシグナル伝達を阻害する遺伝子多型 (A²²⁴→D) の存在が報告された。そこで今回我々は、この遺伝子多型と日本人 MS との関連を明らかにすることを目的とした。

併せて IFN β -1b 投与時の T 細胞内サイトカイン産生パターンの変化について追加データが得られたので報告する。我々はこれまで IFN β -1b 投与により OS-MS、C-MS とともに IL-4、IL-13 など Th2 型サイトカイン産生が投与 1 週目より増加すること、一方、Th1 型サイトカインである IFN γ は 24 週以降減少すること、この結果、1 週目より Th2 シフトが生じることを明らかにしている。今回、投与 48 週までの再発の有無、解熱剤投与の有無、感冒様症状の有無とサイトカイン産生パターンとの関連を解析した。

研究方法

1) PAF 受容体遺伝子多型解析

対象は McDonald の分類にて MS と診断された 71 例 (男 22 例、女 49 例、採血時年齢 42.1 \pm 11.4 歳、発症年齢 33.5 \pm 12.4 歳) で、全例少なくとも 1 年以上の観察期間あり。EDSS は採血時 4.1 \pm 2.3、臨床経過は 63 例が再発緩解型で、8 例が 2 次進行型。そのうち 34 例 (男性 3 例、女性 31 例) が OS-MS。37 例 (男性 19 例、女性 18 例) が C-MS で、OS-MS と C-MS にて観察期間は同等。また

1) 九州大学医学部神経内科

2) 北海道大学医学部神経内科

3) 北祐会神経内科病院

88例(男55例,女33例,37.0±11.1歳)を健常対照とした。患者および健常対照群より同意を得て、採血を行い、白血球よりDNAを抽出。PAFR遺伝子変異(A²²⁴→D)をOS-MS、C-MS、健常対照群にてPCR-RELF法を用いて検討した。AA(normal)、AD(hetero)、DD(homo)の遺伝子型およびA allele、D alleleの対立遺伝子頻度の割合を統計学的に比較した。

2) IFNβ-1b投与時のT細胞内サイトカイン産生パターンの変化

再発寛解型MS22例(男10例,女12例,平均年齢39.6±11.3歳)にIFNβ-1b800万単位隔日皮下注射、開始前、1、2、4、12、24、48週に採血し、CD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞各々のPMA(25μg/ml)とionomycin(1μg/ml)刺激時のIFNγ、IL-4、IL-5、IL-13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により測定した。

研究結果

1-1) OS-MS、C-MS及び健常対照群における遺伝子型についての検討(表、図1)

C-MSにおいて健常対照群と比べ、有意にAD/DD遺伝子型を有する割合が多かったが(29.7% vs. 10.2%, $p=0.0429$)、OS-MSでは明らかな傾向は認められなかった(17.6% vs. 10.2%, $p>0.1$)。

1-1) OS-MS、C-MS及び健常対照群における対立遺伝子頻度についての検討

C-MSにおいて健常対照群と比べ、D alleleの頻度も多い傾向が認められたが(14.9% vs. 5.7%, $p=0.0972$)、OS-MSでは明らかな傾向は認められなかった(8.8% vs. 5.7%, $p>0.1$)。

2) IFNβ-1b投与時のT細胞内サイトカイン産生パターンの変化

投与48週までの再発は9例、感冒様症状は14例で認められた。感冒症状の有無によりサイトカイン産生パターンの相違はなかった。しかし、再発有り群でのみCD4陽性T細胞の投与1週以降の有意なIL-13産生増加、再発無し群でのみ投与24週以降の有意なIFNγ産生低下がみられた(図2)。

考察

ヒトのPAFR遺伝子のA224Dの遺伝子多型は日本人の7.8%(対立遺伝子頻度)とされている。これはわれわれの健常対照群における結果とほぼ同等であった。このPAFR遺伝子多型(A224→D)により、PAF結合後のシグナル伝達が阻害されることがin vitroで報告されている。一方、MS病巣ではhistamine receptor 1などともにPAFRの発現が亢進しているとの報告があり、MS病態への関与が注目されている。今回の検討では、PAFR遺伝子多型はむしろAD/DDの割合が有意に多かった。したがって、PAFRのA²²⁴→D変異を有することがC-MSの疾患感受性を高める方向に作用する方向に作用すると考えられた。

他方、IFNβ-1b投与時の再発とIL-13産生増加の関連が示唆された。これは我々がMS、特にC-MSで再発時にIL-13が上昇し、IL-4、IL-5の増加はないと報告していることに合致する。IL-13にはNK活性を抑えたり、MHC class II抗原やvascular cell adhesion molecule-1の発現を高める作用があり、再発に寄与する可能性がある。

結論

重症型の女性OS-MSでは、血漿型PAF-AHを不活化する遺伝子変異(G⁹⁹⁴→T)により、PAFを増加させる方向に働くことがOS-MSの重症化に寄与すると考えられる。これに対して、C-MSではむしろPAFの信号の伝達を阻害するPAFR遺伝子多型が、発症に寄与している可能性が考えられた。今後、症例数を増やして検討したい。IFNβ-1b投与時の再発群では投与早期にCD4陽性T細胞のIL-13の産生増加、非再発群では投与後期にIFNγ産生減少がみられる。再発予測因子となるか今後の症例蓄積が重要である。

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

表 OS-MS, C-MS及び健常対照群における遺伝子型

	AA (normal)	AD (hetero)	DD (homo)	p value
健常対照群	79 (89.8)	8 (8.9)	1 (1.3)	
MS	54 (76.1)	17 (23.9)	0 (0.0)	0.1044
C-MS	26 (70.3)	11 (29.7)	0 (0.0)	0.0429
OS-MS	28 (82.4)	6 (17.6)	0 (0.0)	>0.9999

(): %, AD/DDを有する割合を健常対照群と比較統計した。

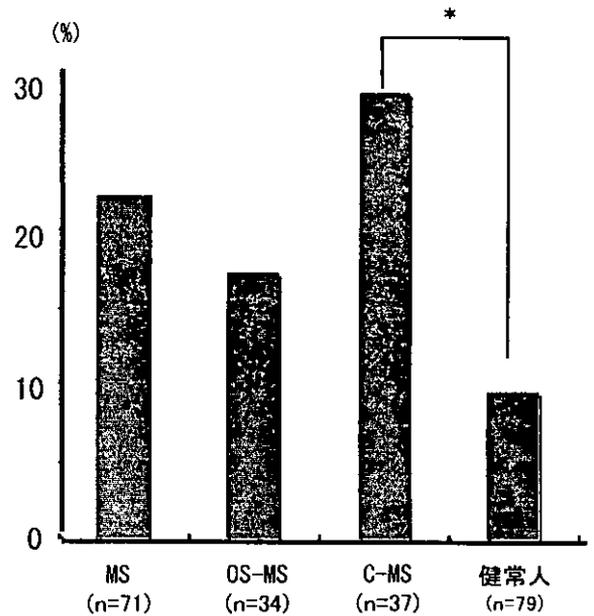
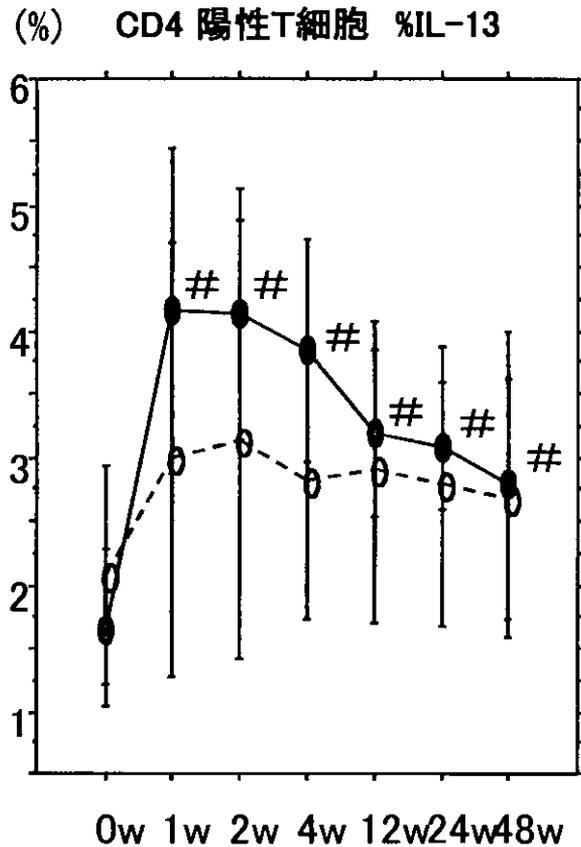
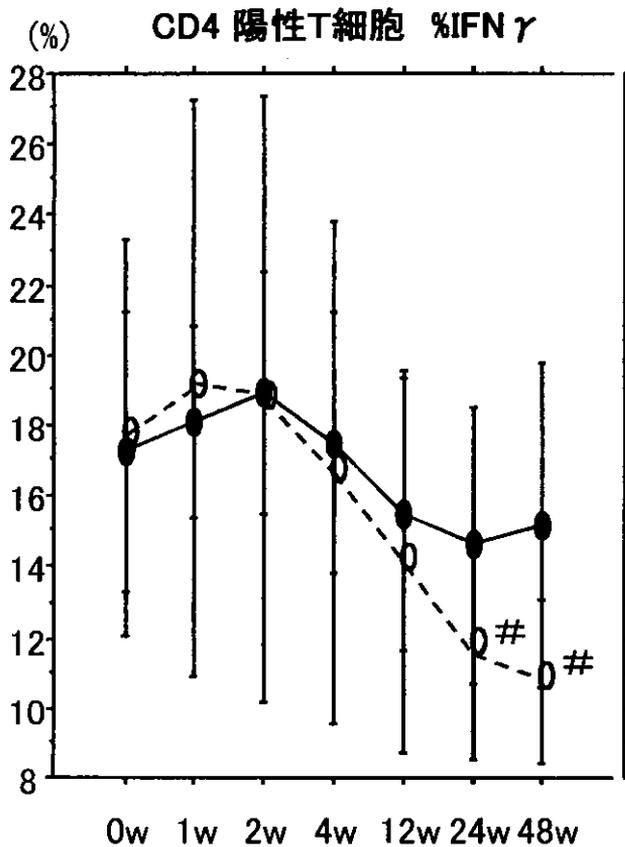


図1 血漿型PAF-R遺伝子変異の頻度 (AD/DDの頻度) *:p<0.05/3

図2 CD4陽性T細胞内サイトカイン産生パターンの変化



● 再発群 #: p<0.05/6 (vs. 0w)
○ 変化無し Bar: ±標準偏差

日本人の Charcot 古典型多発性硬化症の若年者で脳病巣が増加している

分担研究者 齊田孝彦

共同研究者 Qi Hao、松井 真、小澤恭子、大江田知子、佐々木智子、北川尚之、小牟礼修、
小西哲郎

研究要旨

長期追跡されている 276 人の多発性硬化症 (MS) 患者の最新の臨床・MRI データから中枢神経各部位での病巣体積を評価し、出生年や発症年による変化を検討した。1923 年から 1988 年まで生まれた Charcot 古典型 MS (C-MS) 患者で、出生年の推移によって MRI 大脳病巣体積 ($p = 0.0005$)、MRI 小脳病巣体積 ($p < 0.0001$)、及び MRI 脳総病巣体積 ($p = 0.0003$) に有意の増加が見られた。MRI 脳総病巣体積の平均は、1930 年代生まれ患者群に比し 1970 年代生まれ群では 3.1 倍で顕著に増加している。罹病期間が 5-14 年の C-MS 患者 95 名では、1940 年代生まれの患者の 4.9ml から 80 年代生まれの患者での 23ml へと 5 倍に増加した。視神経脊髄型 MS (OS-MS) 及び脊髄型 MS (S-MS) 患者の MRI 脳病巣体積は出生年と発症年の推移による変化が見られなかった。大脳、小脳病巣体積の増加は C-MS に限局した現象と考えられる。

研究目的

Charcot variant (または classical type) 多発性硬化症 (C-MS) は原型的 MS であり、経過を経るに従い脳を含む殆どの中枢神経系に病巣を呈する点が視神経脊髄型 (OS) MS と異なる特徴である。

C-MS は 1950 以降に日本に出現して以来、患者数が急速に増加しつつある。考え得る原因として、1) MRI 等の診断技術の進歩により C-MS の発見率が次第に向上した。2) OS-MS と無関係に、C-MS が独自に増加しつつある。3) MS 全体が増加すると同時に、OS-MS として発症した、あるいは OS-MS となるはずであった人が、大脳・小脳病巣を出現させる因子が加わることで C-MS が相対的に増加してきたなどが考えられる。

本研究ではそうした疑問に答えるため、種々のバイアスの影響を受ける過去のデータを用いることなく、最新の臨床・MRI データから中枢神経各部位での病巣体積を評価し、出生年や発症年による変化を検討した。

研究方法

対象は国立宇多野病院において 2 年以上の長期間追跡観察され、MRI や免疫学的検査などの補助診断で診断確度が高い 276 人の MS 患者。1997 年以後から 2001 年 (殆どは 2001 年) の最終診察時の脳 MRI で中枢神経各部位での病巣体積を評価した。脳 MRI 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。病巣体積の計算は NIH Image analyzer を用いた。

国立療養所宇多野病院脳神経筋医療センター
神経内科・臨床研究部

研究結果

(1) 出生年と C-MS 患者 MRI 脳病巣体積

1923 年から 1988 年まで生まれた C-MS 患者で、出生年の推移によって MRI 大脳病巣体積 ($p=0.0005$)、MRI 小脳病巣体積 ($p<0.0001$)、及び MRI 全脳病巣体積 ($p=0.0003$) に有意の増加が見られた。MRI 全脳病巣体積の平均は、1930 年代生まれの患者群に比し 1970 年代生まれ群では 3.1 倍で顕著に増加している。60 年代以後に生まれた患者の脳病巣体積は欧米人での報告とほぼ同じになっている。

MS の脳病巣の年増加率は平均 5-10% と報告されているので、罹病期間の影響を除外し、出生年による脳病巣体積の変化をより正確に知るため、一定の罹病期間の患者群での変化を調べた。

(2) 発症年と C-MS 患者 MRI 脳病巣体積

1960 年から 1999 年までに発症した C-MS 患者の中で、出生年とは逆に、早い年代に発症した患者すなわち罹病期間の長い患者ほど、MRI 脳総病巣体積が大きい傾向が見られたが有意ではなかった。10 年毎の発症年による群で比較すると、MRI 脳総病巣体積の平均は、1990 年代発症群は 1980 年発症群に比し、罹病期間はより短いにもかかわらず病巣体積が大である。罹病期間と脳病巣体積の間には正の相関があるので、最近に発症している若年の患者ほど大脳・小脳病巣が大きい事実は、若年 C-MS でより急速な病巣体積の増大が進行しつつあることを意味している。

(3) OS-MS 及び S-MS 患者における MRI 脳病巣体積と出生年及び発症年

OS-MS 及び S-MS 患者の MRI 脳病巣体積は出生年と発症年の推移による変化が見られなかった。

考察

日本人 C-MS では大脳、小脳病巣体積が 1940

年以後生まれの患者で著明に増加しつつある。臨床症状から判定した OS-MS や S-MS では同様の大脳・小脳病巣の増加傾向は確認できず、全ての MS 病型で増加が進行しているとはいえず、C-MS に限局した現象と考えられる。

C-MS は、今回の我々の研究データおよび病理解剖報告・臨床症例報告を総合すると、日本では 1950 年台に発症し始めた と推定され、その数が急速に増加しつつあるが、そうした症例の脳病巣が同時に急速に増加しつつある。こうした MS の同一病型の中での疾患特徴あるいは表現型の変化はこれまで報告されたことが無く、MS の病理発生機序を決定づける多因子の一部の変動が表現型の変化をもたらすことを意味していると考えられ注目される。その実体の究明が重要である。

結論

1) 日本人 C-MS では大脳、小脳病巣体積が 1940 年以後生まれの患者で著明に増加した。

2) 臨床症状から判定した OS-MS や S-MS では脳病巣の増加は確認できず、増加は C-MS に限局している。OS-MS と C-MS の脳病巣体積の変動は異なり、連続性がなく、両者は独立した集団と考えられる。OS-MS となるはずであった人、あるいは OS-MS として発症した人に、脳病巣を出現させる因子が加わることで C-MS となるのではないと考えられる。

3) 古典型 MS の脳病巣の変化や表現型の変化はこれまで報告が無い。MS の発症機序を決定づける多因子のうち、環境因子の一部の変動が表現型の変化をもたらすと考えられ、原因の究明が重要である。

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

MRI 拡散テンソル解析を用いた多発性硬化症患者の 大脳皮質・白質機能の非侵襲的評価

分担研究者 田中恵子¹⁾

共同研究者 寺島健史¹⁾、西澤正豊¹⁾、田中正美²⁾、松澤等³⁾、中田力³⁾

研究要旨

拡散強調画像による拡散テンソル解析を用いて多発性硬化症(MS)患者の大脳皮質・白質の機能評価を試みた。正常群および MS 群(再燃寛解型[RRMS]および二次進行型[SPMS])を対象にエコープラナー法による拡散強調画像を撮像した。各ピクセルの拡散テンソル解析を行い、ラムダチャート解析法により大脳皮質・白質のピクセル群を選別したのち、各群について平均拡散係数(トレース)のヒストグラムを作成した。その結果、MS 群では白質のみならず、皮質においてもトレースの平均値の上昇、ヒストグラムのピークの低下と、ピークの右方移動を認めた。また、RRMS 群と SPMS 群での比較では SPMS 群でその傾向が有意に顕著だった。今回の結果は、MS における大脳皮質障害が SPMS 群のみならず RRMS 群でも生じており、通常の MRI 画像で異常所見を認めない段階で大脳皮質障害が生じている可能性があることを示唆している。

研究目的

多発性硬化症(multiple sclerosis, 以下 MS)では白質がおもに病変の主座と考えられてきたが、病理所見では大脳皮質にも病変が認められ、この病変が MS 患者における高次機能障害や機能的予後に影響を与えている可能性が指摘されている。

今回われわれは、MRI 拡散強調画像による拡散テンソル解析を用いて大脳皮質および白質の機能を非侵襲的に評価し、正常対照群および MS 各病型群における差異を検討した。

研究方法

[対象] MS 患者 8 名 [再燃寛解型(RRMS)4 名、二次進行型(SPMS)4 名] および正常対照群として 49 名(女 26 名、男 23 名)。

[方法]

1. MRI 撮像: 当センター 3 テスラ機によりスピネコーエコープラナー法による拡散強調画像を撮像した。

2. データ解析: 側脳室体部および放線冠を含む 1 スライスにおいて、すべてのピクセルの拡散テンソル解析を行い、ラムダ・チャート法とよばれる当センターで開発した手法により、大脳皮質および白質のピクセルを分離した(図 1)。分離された皮質群、白質群ピクセルのトレース(3 つの固有値の和で平均

1) 新潟大学脳研究所神経内科
2) 国立療養所西新潟中央病院神経内科
3) 新潟大学脳研究所統合脳機能研究センター

拡散係数の3倍)のヒストグラムを作成し、中央値、ピーク位置(最頻値)、ピークの高さを求めた。

研究結果

MS群では大脳白質のみならず、皮質においてもトレースの中央値の上昇、ヒストグラムのピークの低下と、ピークの右方移動を認めた。また、RRMS群とSPMS群での比較ではSPMS群でその傾向が有意に顕著だった(図2)。

結論

今回の結果は、MSにおける大脳皮質障害がSPMS群のみならずRRMS群でも生じており、通常のMRI画像で異常所見を認めない段階で大脳皮質障害が生じている可能性があることを示唆している。

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

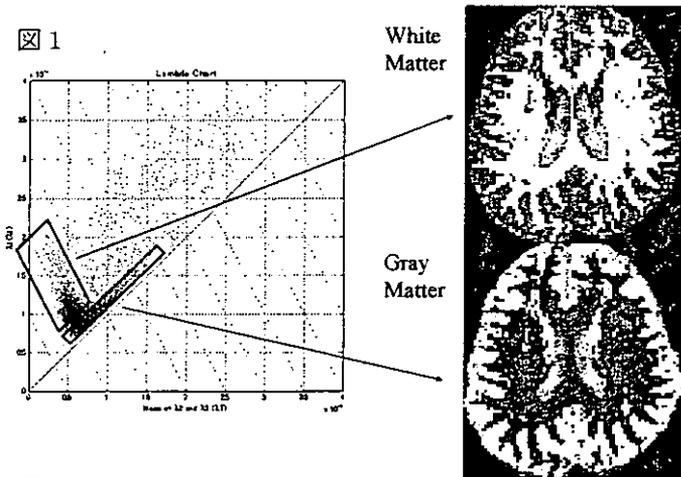


図2

Gray Matter

平均±標準偏差

平均の多重比較 (LSD検定)

	median	peak location	peak height	median	peak location	peak height
Normal	2586±81	2303±83	6.28±0.92	Normal-RRMS	0.0190	0.3978
RRMS	2696±35	2340±85	5.29±0.54	Normal-SPMS	0.0000	0.0000
SPMS	3157±178	2685±102	3.94±0.85	RRMS-SPMS	0.0000	0.0383

(p < 0.05)

gray matterでは、

- median : Normal < RRMS < SPMS
- peak location: Normal, RRMS < SPMS
- peak height: Normal > RRMS > SPMS

	median	peak location	peak height	median	peak location	peak height
Normal	2233±55	2153±73	11.6±1.6	Normal-RRMS	0.0348	0.1797
RRMS	2300±103	2205±90	10.5±0.86	Normal-SPMS	0.0000	0.0000
SPMS	2504±57	2505±75	8.7±0.81	RRMS-SPMS	0.0000	0.1008

white matterでは、

- median : Normal < RRMS < SPMS
- peak location: Normal, RRMS < SPMS
- peak height: Normal > SPMS

多発性硬化症の¹H-MRS

分担研究者 太田宏平¹⁾

共同研究者 竹内千仙²⁾、清水優子²⁾、大橋高志²⁾、大原久仁子²⁾、岩田誠²⁾
小野由子³⁾

研究要旨

磁気共鳴スペクトロスコピー (MRS) は、磁気共鳴現象を利用して非侵襲的に生体内の生化学情報をとらえることのできる方法であり、N-acetylaspartate (NAA) の低下は、神経細胞・軸索障害を反映すると考えられている。我々は多発性硬化症 (MS) に¹H-MRSを施行し、臨床経過、治療との関連について検討した。MRSはMSの脱髄、炎症や、従来の画像診断ではとらえられなかった神経細胞死・軸索障害等を反映し、MSの病態をより詳細に反映する。MSでは病巣部のみならず、Normal appearing white matterにおいてもNAAの低下を認め、白質全体で神経細胞・軸索障害等の変化があり、機能予後との密接な相関がある。急性期病巣においてもNAAは低下しており、軸索障害はMSの一次病変である可能性あると考えられる。

【背景】

MSの病勢の把握には、臨床症状に加えMRIによる画像診断が必須であるが、一般にMRIでとらえられる病巣は実際の脱髄病巣の1/10程度といわれており、またT2強調画像でとらえられた病巣は、脱髄斑のみでなく浮腫や反応性グリオシス等も含み、その全病巣面積と疾患活動性、重症度は無関係であるとの報告がある¹⁾。近年脳血管障害、脳腫瘍、変性疾患等の神経疾患への¹H-MRSの臨床応用の有用性が報告されており、MSにおいても病態を反映して各スペクトルに変化を認めることが予想される。

【目的】

MSの症例に¹H-MRSを施行し、得られたN-acetylaspartate (NAA)、choline-containing compounds (Cho)、creatine (Cr)、lactate (Lac)の各代謝物スペクトルと臨床経過、治療との関連について検討する。

【方法】

対象は、臨床的に確実なMS 41例 (男性14例、女性27例、平均年齢34.7±8.7歳、EDSS 1.0~8.5)。健康ボランティア10例 (男性6例、女性4例、平均年齢34.3±10.7歳) をコントロールとした。1.5T MRI (TOSHIBA EXELART™) を用い、2×2×2cm³のsingle voxel法で、図1のごとくMS病巣部を含む部位、及びNormal

1) 東京理科大学理学部

2) 東京女子医科大学神経内科

3) 東京女子医科大学神経放射線科