

II. 分 担 研 究 報 告

アジアにおける多発性硬化症の特徴と疾患分類・診断の問題点—新たな診断基準 (McDonald 2001) における「除外基準」の妥当性を中心に—

分担研究者 菊地誠志¹⁾
共同研究者 深澤俊行²⁾、 宮岸隆司³⁾、 宮崎雄生¹⁾、 佐々木秀直¹⁾

研究要旨

McDonald 診断基準(2001 年)の妥当性および疾患分類の問題点を検証するため、再発・寛解および多発性病変が確認され MS 以外の疾患が除外できた 158 例の日本人多発性硬化症(以下 MS)患者を対象とし、MRI 所見、髄液所見を検討した。33 例(20.9%)が診断基準で記載された「脊髄 MRI 病変 ≥ 3 椎体」あるいは「髄液細胞数 ≥ 50 」のいずれかの除外基準を有し、そのうち 21 例は視神経脊髄型 MS(OSMS)、12 例は nonOSMS と分類された。診断基準を満たし除外基準を有さない 125 例の臨床特徴の検討では、10 例(8.0%)が大脳、小脳あるいは脳幹に MRI 上で非典型的に大きく拡がる病変を有していた。これら「非典型例」の特徴は他のアジア諸国の MS の特徴に共通していた。McDonald の診断基準の適用はアジアの MS には問題がある。特発性炎症性脱髄性疾患という広い視野からの疾患概念理解が診断ひいては病態解明・治療戦略には重要である。

研究目的

近年、国際委員会の議論を経て多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) に対する新しい McDonald の診断基準 (2001 年) が提唱されたが当該委員会にアジアの神経学者は含まれていない。本邦を含めたアジアにおける MS の臨床像が欧米のそれと異なることは従来から指摘されており、新たな診断基準を「国際的」な基準として臨床応用するためには少なくともアジア諸国での検証が必須である。特に、McDonald の診断基準で記載された除外基準は、これまでアジアの MS に特徴的だとされた MRI 所見・髄液所見をむしろ反映しており、したがって多くの MS 症例が除外される可能性が高い。時間的・空間的多発性が客観的に確認され、臨床的に MS 以外の疾患が除外された自験 MS 診断例において、McDonald の診断基準 (2001 年) に記載された「脊髄 MRI 病変 ≥ 3 椎体」「髄液細胞数 ≥ 50 」という除外診断のいずれかを有する症例の割合とそれらの症例のその他の臨床的特徴の有無を検討する。その結果をもとに国際的基準としての McDonald 診断基準の妥当性および疾患分類自体の問題点を検証する。さらに、髄液 oligoclonal IgG bands

(OCB) の診断的有用性についても再検証する。

研究方法

臨床的な再発・寛解、他覚的な多発性病変が確認され、MS 以外の疾患が除外できた症例のうち、急性期において髄液検査および脊髄 MRI 検査がともに施行された 158 例の日本人 MS 患者を対象とした。再発性の視神経炎のみ、再発性の脊髄炎のみ、あるいは再発性の脳幹症状のみの患者は除外した。鑑別診断のため、必要な場合には血管造影あるいは脳生検が適宜施行された。脊髄病変の拡がりには再発に関連した T2 強調画像所見にて評価した。髄液 OCB はすべて等電点電気泳動法を用いて検討した。

研究結果

158 例中 32 例 (20.3%) において再発に関連した 3 椎体以上にわたる脊髄病変を認め、11 例 (7.0%) が $50/\text{mm}^3$ 以上の髄液細胞増多を示した。結局 33 症例 (20.9%) が「脊髄 MRI 病変 ≥ 3 椎体」あるいは「髄液細胞数 ≥ 50 」のいずれかの除外基準を有していた。それら 33 例のうち 21 例は視神経脊髄型 MS (OSMS) と分類され、残りの 12 例の病変分布は視神経と脊髄に限局されず nonOSMS と分類された (症例供覧)。いっぽう、McDonald の診断基準を満たし、かつ、上記の除外基準を有さ

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

ない 125 例の臨床的特徴を再検討したところ、10 例 (8.0%) が大脳、小脳あるいは脳幹に MRI 上で非典型的に大きな拡がりを有する病変を呈していた (症例供覧)。昨年度の本会議で我々が提唱した optico-spinal fulminant MS (OS-FIMS)、nonOS-FIMS、nonFIMS の分類に当てはめると、今回の検討で除外基準を満たした OSMS21 例は OS-FIMS に、nonOSMS で除外基準を満たした 12 例および大脳、小脳あるいは脳幹に MRI 上で非典型的に大きな拡がりを示す病変を呈していた 10 例の計 22 例は nonOS-FIMS に、それ以外の 115 例は nonFIMS に適合・分類され、nonFIMS に分類された症例の臨床像は欧米での classical MS ときわめて類似していた。OS-FIMS と nonOS-FIMS における OCB の陽性率はそれぞれ 11.1%、15.0% と欧米の MS 症例の報告に比べて極めて低く、いっぽう、臨床像は欧米という classical MS とまったく相同と考えられる nonFIMS における OCB 陽性率も 64.9% と欧米の報告に比してかなり低率であった。

考察

脊髄に大きな拡がりを有する症例は MS と診断することができず、大脳、小脳あるいは脳幹にそのような所見を有する場合には MS と診断されることは非論理的であり、しかも、これらの特徴を有する症例が本邦を初めとしたアジア諸国に比較的多い。臨床像は欧米という classical MS とまったく相同と考えられる症例群においても OCB 陽性率は欧米に比して低い。我々は以前、通常型 MS には HLA-DR15 に相関して OCB 陽性の群と DR4 に相関して OCB 陰性の群の少なくとも 2 群があることを報告したが、最近、スウェーデンから全く同様の報告がなされた。臨床像は同じであっても OCB が陰性である通常型/古典型の MS が本邦を含めたアジアに多いことが確認されたわけであり、言い換えれば、MS 診断における OCB 検査の有用性は国際的には必ずしも高くないと言える。臨床的多様性と人種差との関連を考慮した診断基準の改訂が必要である。

結論

McDonald の診断基準 (2001) の適応はアジアの MS には問題がある。アジアにおける髄液 OCB 検査の有用性は通常型においても欧米に比して著しく低い。特発性炎症性脱髄性疾患という広い視野からの疾患概念理解が診断ひいては病体解明・治療戦略には重要である。

文献

- Fukazawa T, Kikuchi S, et al. Multiphasic demyelinating disorder with acute transverse myelitis. *J Neurol* 250: 624-626, 2003
- Fukazawa T, Kikuchi S, et al. Attack-related severity: A key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders. *J Neurol Sci* 225: 71-78, 2004
- Kikuchi S, Fukazawa T, et al. HLA-related subpopulations of MS in Japanese with and without oligoclonal IgG bands. *Neurology* 60: 647-651, 2003
- Fukazawa T, Kikuchi S, et al. CSF pleocytosis and expansion of spinal lesions in Japanese MS: A special reference to the new diagnostic criteria. *J Neurol* (in press).

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3. ロジスティック回帰分析の結果

	chi-square	P	aOR	95%CI
通常型 MS				
DPB1*0301(+ vs -)	12.4	.0004	4.71	1.99 - 11.1
DPB1*0501(+ vs -)	7.00	.0081	2.50	1.27 - 4.93
DRB1*1501(+ vs -)	5.01	.0252	2.21	1.10 - 4.44
視神経脊髄型 MS				
DPB1*0501(+ vs -)	10.6	.0011	10.4	2.54 - 42.3

aOR: adjusted odds ratio

表4. DPB1*0301、DPB1*0501、DRB1*1501 の陽性頻度の男女別層別解析

	女性			男性		
	OS-MS n=38	C-MS n=70	controls n=75	OS-MS n=9	C-MS n=36	controls n=84
DPB1*0301	0.0	21.4 ^c	5.3 ^c	0.0	27.7 ^d	9.5 ^d
DPB1*0501	94.7 ^e	81.4 ^{af}	66.7 ^{ef}	88.9 ^e	55.6 ^a	54.8 ^e
	n=38	n=79	n=74	n=8	n=38	n=82
DRB1*1501	10.5	36.7 ^{bb}	16.2 ^b	12.5	18.4 ^b	17.1

OS-MS: Optico-spinal MS (視神経脊髄型 MS)

C-MS: Conventional MS (通常型 MS)

P^a = .0047, P^b = .0447, P^c = .0059 (OR = 4.84), P^d = .0103 (OR = 3.65), P^e = .0008 (OR = 9.00), P^f = .0434 (OR = 2.19), P^g = .0743 (OR = 6.61), P^h = .0042 (OR = 3.00)

視神経脳幹脊髄型多発性硬化症診断基準と脊髄MRI 病変

分担研究者 齋田孝彦

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

研究要旨

日本人に多いとされる視神経脊髄型多発性硬化症(OBS-MS)の診断基準は臨床症状に基づくのが通常で、欧米の視束脊髄炎(Devic's neuromyelitis optica: NMO)の診断基準と類似している。NMO で3椎体以上の長いMRI脊髄病変(>3LSCL)の存在が重要とされているので、日本人MS190例(古典型108例、OBS型82例)で検討した。>3LSCLの頻度はOBS型57%、脊髄型34%、C型20%であった。急性横断性脊髄炎はOBS群33.3%で脊髄型5.3%でC型8.2%より有意に高頻度である。>3LSCLの存在は急性横断性脊髄炎陽性群で30%、陰性群で5.3%有意な相関を認める。古典型、OBS型に多様性があり、西洋人NMOの脊髄MRI診断基準を日本人で適応することに問題があることが明らかとなった。病型にも人種差が存在する可能性の検討、日本人データによる科学的診断基準作成が求められている。

研究目的

Mayo Clinicの視束脊髄炎(Devic's neuromyelitis optica: NMO)の診断基準は日本人視神経脊髄型多発性硬化症(MS)の臨床特徴と非常に類似しているが、MRIでの3椎体以上の長い脊髄病変(more than three segment long spinal cord lesion:>3LSCL)の存在が重要で、古典型MS(classic MS:C-MS)には存在しないと記載され、欧米で信じられている。我々は従来の視神経脊髄型MSの名称に替え視神経脳幹脊髄型(optic-brainstem-spinal multiple sclerosis:OBSMS)の概

念を提唱し、大脳・小脳に臨床症状を呈する一定以上の大きさの病巣がないと定義したが、3椎体以上の長い脊髄病変(LSCL)の有無は検討されていない。本研究では日本人OBSMSやC-MSで脊髄MRIでの>3LSCLの存在を調べ、診断基準を再検討する。

研究方法

診断確実MSで、脳・脊髄MRIが行われ、臨床神経所見で推定される病巣が大脳・小脳に1個以上あるか、大脳・小脳のMRI総病巣体積が5ml以上のCMS108例、および臨床神経所見で推定される病巣が視神経脳幹脊髄に限局し、大脳・小脳のMRI

病巣体積が5 ml 以下の78例を対象に、脊髄MRIでの>3 SLSCLの有無を検索した。

またそれら患者での臨床的な急性横断性脊髄炎と脳脊髄液でのIgG oligoclonal bandsの有無と脊髄MRIでの>3 SLSCLとの関連を調べた。急性横断性脊髄炎は1週間以内にピークのある両側性の中等以上の運動知覚麻痺と膀胱肛門障害を呈したものと定義した。

研究結果

OBS-MSにおける視神経(O)脳幹(B)脊髄(S)での病変分布の組み合わせはOS群38%、OBS群31%、S群26%、BS群4.4%、OB群1.2%であった。脊髄MRIでの>3 SLSCLの頻度はOS群62%、OBS群52%、S群34%、BS群0%、OB群0%であった。C-MSでの脊髄MRIでの>3 SLSCLの頻度は20%であった。

急性横断性脊髄炎の頻度はOBS-MSではOS群26.9%、OBS群33.3%、S群5.3%、BS群0%であり、C-MSでは8.2%であり、後者と前二者の頻度の差は有意である。またMS全体における急性横断性脊髄炎陽性群での脊髄MRIでの>3 SLSCLの存在は30%であり、陰性群では5.3%であり有意な差がある。

考察

日本人CMS（古典型多発性硬化症）の20%に3椎体以上の長い脊髄病変(LSCL)が存在することが明らか

かとなった。Mayo Clinicが提唱し、欧米で広く使われている視束脊髄炎(NMO)診断基準はこの3椎体以上にまたがる長いMRI病巣が診断基準にmajor supportive criteriaとして組み込んでいるが特異性は高くない。またmajor supportive criteriaとしてnegative brain MRIがあげられているが、Patyの基準を適応している。これは脳に4個の病巣があるまたは3個の病巣があり内1個は脳室に接している場合はNMOとしないことを意味するが、この基準ではかなり大型病巣があり脳症状を呈するかんじゃでも除外できないことがまれではない。このMRI基準を日本人で適応しOSMSとCMSを鑑別することには大きな問題があることが明らかとなった。CMSのOSMSあるいはNMOに多様性、人種差がある可能性も検討することが必要であり、国際共同研究が求められている。

>3 SLSCLがOS群とOBS群の両群とともに高く平均57%でありとの群と有意さを認めること、また両群とともにオリゴクローナルバンド陰性が高頻度であるなど、共通の特徴を有することは、我々が先に提唱した臨床病変分布と脳MRI病巣体積の組み合わせによってOS群とOBS群を単一のOBSMSと定義することを支持しているといえる。S群、BS群では罹病期間が10年以下と短く、OBS-MSのみでなく古典型MSへ移行する例の混在が多い。

結論

日本人 CMS（古典型多発性硬化症）の20%に3椎体以上の長い脊髄病変(LSCL)が存在することから、欧米で使われている視束脊髄炎診断基準は日本人で適応できないれいが多いことが明らかとなった。OBS-MSやCMSには多様性、人種差がある可能性を検証することが必要であり、日本人でのデータでより科学的な病型分類の診断基準を作る作業が求められている。

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

文献

1. Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53; 2106-12
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364; 2106-12.

新潟大学で経験した多発性硬化症 clinically isolated syndrome

分担研究者 田中恵子¹⁾

共同研究者 出塚次郎²⁾、谷卓¹⁾、寺島健史¹⁾、西澤正豊¹⁾、田中正美³⁾

研究要旨

新潟大学神経内科の入院患者のうち、他疾患が除外され多発性硬化症(以下 MS)が最も疑われた患者 56 名について retrospective に病像を調査し、McDonald および Poser の診断基準を適用して比較検討した。56 名のうち Clinically Definite MS(以下 CDMS)の条件を満たす患者は 26 名で、この中で先に McDonald の基準を満たした患者は 5 名であった。一方発作が一回のみの Clinically Isolated Syndrome(以下 CIS)の患者は 26 名で、このうち 4 名は McDonald の基準を満たした。McDonald 基準によって MS の診断に至った CIS 患者はいずれも通常型 MS であり、同診断基準が、大脳病変を持つ患者の診断に有用であることが示されたが、脊髄病変や脳幹病変を主体とする CIS に対しては、適用が難しい診断基準である可能性が示唆された。

研究目的

2001 年に多発性硬化症の新しい診断基準として McDonald の基準が発表された¹⁾。この基準は、Miller らの提唱した一側の視神経や脳幹、もしくは脊髄障害を発症し、障害の原因が MS であろうと考えられる一方で、時間的・空間的多発性が証明できないため MS と診断できない Clinically Isolated Syndrome²⁾の患者に対し、特に MRI による画像診断を重視して MS と診断するために工夫された基準である。しかし同基準は比較的視神経脊髄型の多い本邦において CIS の患者の診断にはあまり有効ではないという指摘がこれまでなされて

きた。今回、新潟大学に入院した MS 患者を対象として、McDonald の診断基準の有用性を検討するために、特に CIS 患者に着目して疫学的検討を行った。

研究方法

1989 年以降に MS を発症し新潟大学神経内科に入院、他疾患が除外され MS が最も疑われた患者のうち、MRI が入手可能であった患者 56 名について retrospective に病像を調査し、McDonald および Poser の診断基準を適用して比較検討した。McDonald 基準における診断日時については、便宜上 MRI 撮影年月日を採用した。

病型の基準については、視神経脊髄型は視神経もしくは脊髄のみに由来する症状もしくは病変を有し、脳幹及び大脳に症状もしくは病変を、MRI 上の silent lesion を含めて一切確認されないものとし、脳幹・大

1)新潟大学脳研究所神経内科学分野

2)小千谷さくら病院

3)国立病院機構西新潟中央病院神経内科

脳のいずれかに病変をもつ患者については、通常型として評価した。

研究結果

調査した 56 名うち、Poser の基準の CDMS 及び McDonald 基準を同時に満たした患者は 21 名であった。先に CIS の状態で McDonald の基準を満たし、その時点で CDMS のクライテリアに満たなかった患者は 9 名であり、うち 5 名は後に 2 回目の発作を起こして CDMS の診断に至った。5 名の新基準による診断短縮日数は平均 584 日であった。他の 4 名はその後も発作を起こさず、以後も CIS のまま経過した。McDonald 基準を経過中満足せず、その後も明らかな発作が認められなかった CIS の患者は 26 名であった(表 1)。

病型に関して比較すると、今回調査した 56 名の患者のうち視神経脊髄型患者の割合は 22 名(39.3%)であった。Poser 基準の CDMS 及び McDonald 基準を同時に満たした患者 21 名中では 8 名(38.1%)、CIS の時点で McDonald の基準を満たし、同時に CDMS のクライテリアを満たさなかった患者 9 名中では 1 名(11.1%)、McDonald 基準を経過中満足しなかった CIS の患者では 26 名中 13 名(50%)であった(図 1)。

考察

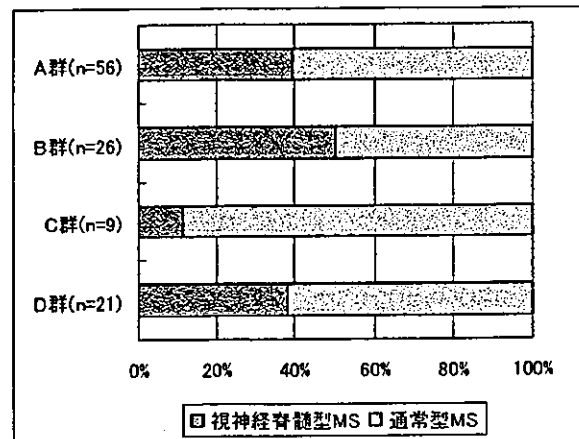
CIS 患者を対象とした McDonald 基準の評価については、過去にいくつか検討されその有用性が報告されている^{3) 4)}。今回の結果からも McDonald 基準を満たした CIS 患者は、約 2 年の経過で 9 名のうち 5 名が CDMS の条件を満たし、McDonald の診断基準の適用により MS を早期に診断しうる

表 1 今回対象とした患者

MS が疑われた患者	56 名
McDonald 基準と同時に CDMS の診断に至った患者	21 名
McDonald 基準で先に MS の診断に至った患者	9 名※
その後 CDMS の診断に至った患者	5 名
CDMS の診断に至らなかった患者	4 名
McDonald 基準で MS と診断できなかった患者	26 名※

※ 今回の研究で CIS と考えられた患者

図 1 対象とした患者の病型とその割合



A 群：全 MS 疑いの患者、B 群：新基準で MS と診断されなかった CIS 患者、C 群：新基準で MS と診断された CIS 患者、D 群：新基準と同時に診断された CDMS 患者

ことが示された。しかし早期診断が可能となった患者の多くは通常型 MS であり、視神経脊髄型 MS 患者は依然として CIS の範疇に含まれることが殆んどであり、同基準による早期診断が比較的困難である可能性が示唆された。今回は視神経または脊髄病変のみの患者を視神経脊髄型 MS と扱った。CIS の一箇所のみ病変で、その後の病型を予測することは困難であるが、たとえ通常型であっても大脳病変がない場合には McDonald 基準での診断は困難であると考

えられ、視神経脊髄型 MS においても、大脳病変における MRI にとって代わるような tool を用いて、より早期に確実に診断できる方法が今後も期待される。

結論

McDonald の診断基準の適用により当院症例においても MS の早期診断への可能性が示唆された。一方で McDonald の診断基準が大脳に病変を持たない CIS に対しては適用が難しい診断基準である可能性が示唆された。

文献

1) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : Guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 2001; 50 : 121-7.

2) Miller DH, Ormerod IEC, Rudge P, et al. The early risk of multiple sclerosis following isolated acute syndromes of the brainstem and spinal cord. Ann Neurol 1989 ; 26 : 635-39.

3) Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. Ann Neurol 2002 ; 52 : 47-53.

4) Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. New diagnostic criteria for multiple sclerosis : application in first demyelinating episode. Neurology 2003 ; 60:27-30.

健康危険情報

なし

知的財産の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

インターフェロンβ導入後の多発性硬化症の再発に関する臨床的検討

分担研究者 神田 隆¹⁾
共同研究者 川井元晴¹⁾, 清水文崇¹⁾, 能村友紀子¹⁾, 木山真紀子¹⁾,
尾本雅俊¹⁾, 小笠原淳一¹⁾, 根来 清¹⁾, 森松光紀²⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) の再発要因を検討するため IFN β 療法を導入された症例の臨床的検討を行った。2001年1月～2003年4月に当科にて IFN β 療法を導入された MS 患者 13 例について、IFN β 導入後の再発の有無および関連因子を検討した。再発のためステロイドパルス療法を要したものは 5 例であり、脊髄病変が 3 椎体以上に及ぶものが多く、またミエリン塩基性蛋白の陽性率が高かった。全身性エリテマトーデス (SLE) や関節リウマチの診断基準は満たさないが抗核抗体あるいはリウマチ因子が陽性であったものは、再発例では 5 例中 4 例であったが、非再発例では 8 例中 4 例 (44%) であった。再発例のうち 1 例は関節リウマチを合併していた。SLE や関節リウマチの診断基準を満たさない自己抗体陽性の MS 症例では IFN β の治療効果が低い可能性がある。

研究目的

本邦における多発性硬化症 (MS) に対する有効な再発予防療法は、現在のところインターフェロンβ 1 b (IFN β) のみである。しかし、IFN β に対しても responder 及び non-responder が存在し、一部の症例に対しては有効な治療法とは言えず、治療の継続および再発予防策に難渋する可能性があることも周知の事実である。今回我々は MS の再発要因を検討するため IFN β を導入された症例の臨床的検討を行ない、再発例の特徴を考察した。

研究方法

2001年1月～2003年4月の間に当科入院の上、IFN β の自己注射を導入された後、当科外来にて経過観察中の MS 患者 13 例 (男性 5 例, 女性 8 例, 平均年齢 49.8 歳.) について、IFN β 導入後の再発の有無および関連因子を検討した。IFN β 導入後の平均観察期間は 34.8 ヶ月 (20～47 ヶ月) であった。なお、本研究における再発例とは、ステロイドパルス療法が必要な臨床症状 (視力障害, 筋力低下あるいは感覚障害) が 1 年間に 2 回以上出現したものとした。

1) 山口大学医学部脳神経病態学(神経内科)
2) 徳山医師会病院

研究結果

13 例中再発のためステロイドパルス療法を要したものは 5 例であった。導入後の

再発回数は、再発例が平均 5.6 回、非再発例が平均 0.5 回であった。IFN β 導入前後の EDSS の変化は、再発例では 4.9 から 5.3 に悪化したのに対し、非再発例では 3.5 から 3.1 と改善していた。また脊髄病変が 3 椎体以上に及ぶものは再発例で 5 例中 3 例にみられたのに対し、非再発例では 8 例中 3 例であった。ミエリン塩基性蛋白の上昇例は再発例では 5 例中 3 例と非再発例(8 例中 3 例)に比し高い傾向がみられた。全身性エリテマトーデス (SLE) や関節リウマチの診断基準は満たさないが抗核抗体あるいはリウマチ因子が陽性であったものは、再発例では 5 例中 4 例であったが、非再発例では 8 例中 4 例であった。再発例のうち 1 例は関節リウマチを合併していた。

考察

本研究では、再発例には抗核抗体および RA 因子の陽性率が比較的高い傾向がみられた。MS における抗核抗体の陽性率は報告により 10~81% と幅広いが、おおむね 20% 程度である¹⁾。一方、日本の視神経脊髄炎型 MS では 69% に上る²⁾ とされており、日本のその他の型(22.0%) に比して高率である。本研究では症例数が少なく型別での相違はみられなかったが、臨床病型により病態が異なる可能性がある。また、抗核抗体あるいは RA 因子陽性の機序として、Th2 リンパ球優位の病態が関わっている可能性は否定できない。MS は Th1 病として認識されているが、必ずしも均一の病態ではなく、INF β の効果に乏しい症例は他の自己免疫学的機序が関わっている可能性がある。

また、再発例では脊髄病変が 3 椎体以上に及ぶ傾向がみられた。McDonald の MS diagnostic criteria では、3 椎体以上の脊

髄病変は非定型的とされているが、本邦では比較的良好にみられる。本研究では脊髄病変が 3 椎体以上におよぶ症例はミエリン塩基性蛋白の陽性率も高い傾向にあり、脊髄病変の活動性が比較的に強いために IFN β の効果が乏しい可能性がある。

今回、再発例を、1 年間に 2 回以上のステロイドパルス療法を要する再発がみられたものと定義したが、これが臨床的に non-responder に相当するかどうかはさらに検討する余地があり、臨床的評価に加え、生化学的マーカーを併用した評価が今後必要であると思われる。

結論

SLE や関節リウマチの診断基準を満たさない自己抗体陽性の MS 症例では IFN β の治療効果が低い可能性がある。

文献

- 1) de Andres C, et al.: Frequency and significance of anti-Ro(SS-A) antibodies in multiple sclerosis patients. *Acta Neurol Scand* 104: 83-87, 2001
- 2) Fukazawa T, et al.: Anti-nuclear antibodies and optic-spinal form of multiple sclerosis. *J Neurol* 244: 483-488, 1997

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 症例のまとめ

	年齢	性	再発	RA	ANA	その他の自己抗体	MBP	3椎体以上脊髄病変
1.	63	F	+	+	-	-	+	+
2.	52	F	+	+	+	ssDNA	+	+
3.	52	F	+	+	+	-	+	+
4.	45	M	+	+	-	-	-	-
5.	62	F	+	-	-	-	-	-
6.	56	F	-	-	-	-	-	-
7.	43	F	-	-	+	dsDNA	+	+
8.	35	M	-	+	-	-	+	-
9.	26	M	-	+	-	-	+	+
10.	56	M	-	-	-	-	-	-
11.	58	F	-	-	-	-	NE	-
12.	52	M	-	+	+	-	-	+
13.	48	F	-	-	-	-	-	-

NE : 未施行

多発性硬化症における事象関連電位

分担研究者 太田宏平¹⁾²⁾

共同研究者 大橋高志²⁾、清水優子²⁾、大原久仁子²⁾、竹内千仙²⁾、飯嶋 睦²⁾、
大澤美貴雄²⁾、岩田 誠²⁾

研究要旨

積極的な反応抑制を意味する「待て (Nogo)」刺激を加味した事象関連電位 (ERP) 誘発法を用いて MS 患者 15 例における大脳病変の評価を行い、その有用性について検討した。その結果、比較的軽症と考えられる患者でも、ERP 潜時の延長などの異常所見をみとめ、MRI や EDSS などでは把握できない障害を客観的にとらえることが可能であり、MS の大脳障害の評価には有用であると考えられた。

研究目的

多発性硬化症 (MS) では障害度評価は通常、EDSS に代表される臨床的評価や MRI などの画像診断により行われている。しかし、両者の結果は必ずしも一致せず、特に前者では大脳病変は反映されないことも多い。また、最近になり MS でも大脳病変とそれに関連する脳萎縮や認知、記憶などの脳機能の障害が指摘されているが、これらを適切にとらえているとはいえない。これまで認知機能の検査法として事象関連電位 (ERP) がいくつかの疾患で臨床応用されている。この研究では積極的な反応抑制を意味する「待て (Nogo)」刺激を加味した ERP 誘発法である Go/Nogo ERP を用いて MS における大脳病変の評価を行い、その有用性について検討した。

研究方法

検査の同意を得られた診断確定 MS 患

1) 東京理科大学理学部

2) 東京女子医科大学神経内科

者 15 例 (年齢 23-61 歳、EDSS 1.0-6.0、全例通常型 MS) を対象とした。ERP の誘発は押せ/待て課題、すなわち「押せ」、「待て」の 2 種の文字刺激を同頻度、無秩序でディスプレイ上に提示して、「押せ」に対してボタン押しをさせ、それぞれの文字刺激別に得られた誘発脳波、すなわち Nogo ERP と Go ERP を Fz、Cz、Pz より両耳朶基準で記録し加算平均した。同時に高次脳機能評価のために mini-mental state examination (MMS) などの神経心理学的検査を実施した。

研究結果

瞬目が多く、筋電図波形により誘発電位が記録できなかった 2 名は解析から除外した。4 名は正常 ERP が得られたが、9 名ではなんらかの ERP の異常所見が得られた。その内訳は Nogo ERP 潜時遅延が 5 名で、Go ERP 潜時遅延が 3 名で認められ (うち 2 名は両者の遅延)、潜時は正常だが ERP の頭皮上の後方位性が 4 名でみられた。なんらかの所見を認めた 9 名の EDSS の平均は 2.1 と軽く、また、MMS は 28-30 点のスコアを示した。さらに MRI

所見では病変の軽度のものから広範囲のものまでみられたが、病巣数で検討すると ERP 正常群、異常群では差が認められなかった。しかし、罹病期間は1名を除き ERP 潜時遅延が観察された患者では10年以上と長く、一方、ERP 正常群では罹病期間が比較的短い患者が多かった。ERP が著明に遅延した例では多数の側脳室周囲病変が観察され、神経心理学的検査では言語性記憶の低下、処理速度の低下などが示唆された。

考察

事象関連電位 (ERP) は外界からの視覚、聴覚刺激に対し特定の課題実施時に出現するが、刺激の認知をはじめ、課題遂行に伴う種々の処理過程に関連する大脳誘発電位である。これまで、神経変性疾患や脳血管障害、痴呆性疾患では認知障害の検査法として一定の評価を得ている。ここで用いた非標的 (Nogo) 刺激に対して頭皮上 Cz 優位にみられる陽性の ERP は標的 (Go) ERP に比べ、その頭皮上分布はより前方に優位性を認めるといわれている。今回の研究では個々の患者における両 ERP の所見の差異は検討対象数の問題もあり十分な解析には至らなかった。しかし、比較的軽症と考えられる患者でも、それぞれの ERP に潜時の延長など異常所見をみとめ、MRI や EDSS などでは把握できない障害を客観的にとらえることが可能であり、MS の大脳障害の評価には有用であると考えられた。今後、MS の各病型や経過での比較、MRI での病巣部位や障害程度とそれぞれの ERP との相関、免疫学的治療による

影響などを検討する予定である。

結論

Go/Nogo ERP の異常所見は軽症例でも観察され MS の臨床的評価法 (特に大脳病変) として有用である可能性があり、さらなる検討が必要であると考えられた。

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

3 tesla MRI/MRS による optic spinal MS の normal-appearing gray/white matter の機能評価

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

3 テスラ MR 機による拡散テンソル解析および MR スペクトロスコピー (MRS) を用いて、視神経脊髄型 MS (OSMS) 患者における大脳 normal appearing gray/white matter (NAGM/NAWM) の機能評価を行い、正常対照群および通常型 MS (CMS) との差異について検討した。再発寛解型 OSMS3 名、CMS7 名および年齢調整正常者を対象に拡散テンソル解析と MRS を行った。拡散テンソル解析では、前頭葉・頭頂葉の NAWM および放線冠レベルスライス上の全 NAGM ピクセル群において、mean diffusivity (MD) および fractional anisotropy (FA) を算出した。MRS は左前頭葉・頭頂葉の NAWM および内側前頭葉・頭頂葉皮質の NAGM に ROI を設定し、得られた各 spectrum において N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) /クレアチン・クレアチンリン酸 (Cr) および Cho 化合物(Cho)/Cr を算出した。その結果、OSMS 群でも CMS 群と同様の所見が認められた。今回の結果は、OSMS においても CMS と同様の病態が大脳に生じている可能性があることを示唆している。

研究目的

視神経脊髄型多発性硬化症 (optic spinal multiple sclerosis, 以下 OSMS) は optic spinal MS (OSMS) は「視神経および脊髄に病変が限局し、大脳には病変をほとんど認めないもの」であり、アジア系人種に多い特徴がある。OSMS については、独立した疾患概念なのか MS の特異な一病型なのか議論となっているが、通常型 MS (conventional MS, 以下 CMS) においては、通常の MRI で異常所見を認めない normal-appearing gray/white matter (NAGM/NAWM) においても障害が認められ、これらの所見がその後の高次機能障害や運動機能障害の推定に役立つ可能性があることが報告されるようになってきている。一方、

OSMS における大脳所見、特に NAGM/NAWM を対象として解析を行った報告はほとんどないのが実情である。今回、われわれは3テスラ MR 機による拡散テンソル解析および MR スペクトロスコピー (MRS) を用いて、OSMS の NAGM/NAWM の機能評価を行い、CMS との差異について検討した。

研究方法

[対象]再発寛解型MS患者10名の(OSMS3名、CMS7名)。および年齢調整正常対照群としてMR拡散テンソル解析23名、MRS67名を選択した(表1)。

1) 新潟大学脳研究所神経内科

2) 国立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

[方法] いずれも当センターGE Medical Systems社の3テスラMR機を使用した。

1. MR 拡散テンソル解析：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。

(1) 左側脳室前角近傍の左前頭葉 NAWM および左側脳室後角近傍の左頭頂葉 NAWM に5×5ピクセルの関心領域 (ROI) を設定した。各 ROI における mean diffusivity (MD) および fractional anisotropy (FA) のピクセル平均を算出した。

(2) 側脳室体部および放線冠を含むスライス上の全ピクセルの拡散テンソル解析を行い、ラムダ・チャート法により分離された NAGM ピクセル群の MD および FA の中央値を算出した。

2. MRS：シーケンスは PRESS 法、水抑制として CHESS 法を組み合わせた single voxel ¹H-MRS を用いた。

(1) NAWM として左側脳室前角近傍の前頭葉白質および後角近傍の頭頂葉白質に各々15×15×15 mm³ の関心ボクセル領域 (VOI) を設定した。NAGM については、内側前頭葉皮質および内側頭頂葉皮質に各々20×20×20 mm³ の VOI を設定した。

(2) 得られた各 spectrum において Cho 化合物 (Cho), クレアチン・クレアチンリン酸 (Cr), N-アセチルアスパラギン酸 (NAA) のピークを同定し、各ピークの area under the curve を計測し、それらの相対比 NAA/Cr, Cho/Cr を算出した。

3. 統計学的検定：上記 1, 2 で得られた各パラメーターについて、OSMS 群, CMS 群, 正常対照群において一元配置分散分析および

Fisher's protected least significant difference method による多重比較を行った。

研究結果

1. 拡散テンソル解析 (表2, 図1, 図2)

OSMS 群では、前頭葉・頭頂葉 NAWM において MD 値の上昇, 前頭葉 NAWM において FA 値の低下が有意に認められた。NAGM においても、MD 値の上昇が有意に認められた。FA 値に有意差はなかった。これらの結果は CMS 群でも同様の結果であった。

2. MRS (表3, 図3, 図4)

OSMS 群では頭頂葉 NAWM において Cho/Cr の上昇, 前頭葉 NAWM において NAA/Cr の低下が有意に認められた。有意差がない部位でも Cho/Cr が上昇, NAA/Cr が低下している傾向が認められた。前頭葉・頭頂葉 NAGM においては、Cho/Cr, NAA/Cr とともに正常群と有意差を認めなかったが、正常群に比して NAA/Cr 値が低い傾向が認められた。これらの結果は CMS 群でもほぼ同様の結果であった。

結論

今回の結果は、OSMS においても通常の MRI 画像で異常所見を認めない段階で脳皮質・白質障害が生じており、CMS と同様の病態が脳に存在することを示している。

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

表 1 MS 患者 profile

	n (F/M)	age (y)	disease duration (y)	EDSS
CMS	7 (5/2)	31±8	5.9±4.4	3.1±0.8
OSMS	3 (3/0)	49±7	10.5±12.6	4.7±2.5

表 2 拡散テンソル解析

	FWM		PWM		GM	
	MD	FA	MD	FA	MD	FA
Normal	0.757±0.047	0.363±0.059	0.729±0.035	0.372±0.042	0.879±0.031	0.159±0.007
CMS	0.883±0.138	0.307±0.068	0.850±0.075	0.317±0.063	0.941±0.066	0.157±0.007
OSMS	0.901±0.106	0.252±0.020	0.905±0.164	0.334±0.089	0.976±0.107	0.157±0.010

表 3 ¹H-MR spectroscopy

	FWM		PWM		FGM		PGM	
	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr	Cho/Cr	NAA/Cr
Normal	1.07±0.15	1.74±0.19	1.06±0.16	1.88±0.24	0.85±0.10	1.27±0.12	0.60±0.06	1.38±0.09
CMS	1.06±0.23	1.50±0.08	1.16±0.26	1.78±0.33	0.91±0.05	1.27±0.17	0.57±0.08	1.34±0.24
OSMS	1.22±0.15	1.40±0.11	1.32±0.07	1.81±0.31	0.80±0.20	1.14±0.06	0.59±0.05	1.28±0.14

CMS = conventional MS; OSMS = optic spinal MS; EDSS = Expanded Disability Status Scale;

FWM = left frontal white matter; PWM = left parietal white matter; GM = gray matter; FGM = medial frontal gray matter;

PGM = medial parietal gray matter; MD = mean diffusivity ($\times 10^{-3}$ mm²/sec); FA = fractional anisotropy;

Cho = choline-containing compounds; Cr = creatine and phosphocreatine; NAA = N-acetylaspartate

図 1 Mean diffusivity

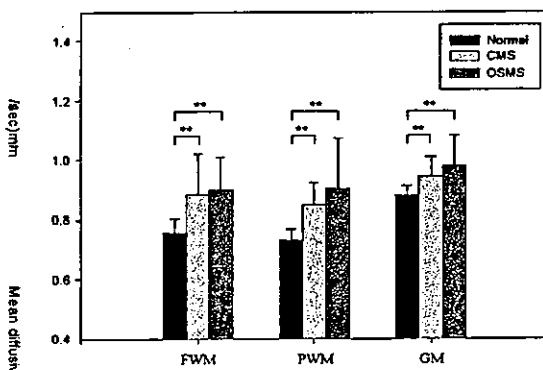


図 2 Fractional anisotropy

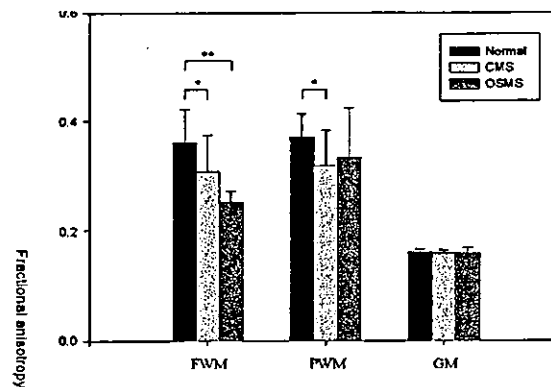


図 3 ¹H-MRS Cho/Cr

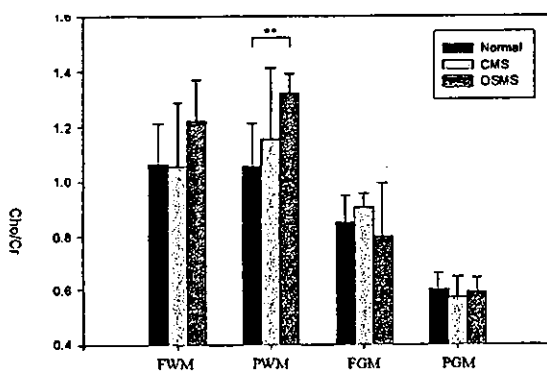
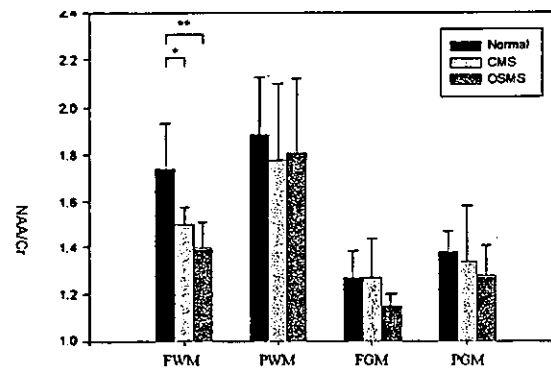


図 4 ¹H-MRS NAA/Cr



** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, multiple comparison of Fisher's protected least significant difference method

多発性硬化症脱髄巢反応性アストロサイトにおける Nogo 受容体の発現

分担研究者 山村 隆¹⁾

共同研究者 佐藤準一¹⁾、尾上祐行¹⁾、有馬邦正²⁾

1) 国立精神・神経センター神経研究所免疫研究部

2) 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部

研究要旨

多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は視神経・大脳・脊髄など中枢神経系白質に炎症性脱髄巢が多発し、様々な神経症状が再発と寛解を繰り返して進行する難病である。病理学的には急性期にCD4⁺T細胞やマクロファージを主体とするリンパ球浸潤と髄鞘形成細胞であるオリゴデンドロサイト(oligodendrocytes; OL)の細胞死と脱髄を認める。回復期には髄鞘再生も見られるが、炎症が遷延化すると軸索傷害(axonal injury)を来して不可逆的な後遺症を残す。Nogoは神経突起伸展抑制活性を呈する新しい蛋白質 family で3種類の isoform A, B, C が存在する。Nogo-AはOL特異的に発現している。Nogo-AのC末端部分(Nogo-66)は神経細胞・軸索上の特異的受容体(NgR)と結合し、p75^{NTR}-RhoA系を介して突起伸長抑制シグナルを伝達する。脊髄損傷動物にNogo-A中和抗体、NgR阻害ペプチド、soluble NgRを投与してNogo-A/NgR interactionを遮断すると、軸索再生・機能的回復が飛躍的に促進される。MSは軸索傷害の蓄積により進行するので、Nogoを標的とする神経再生促進治療法の開発が重要である。本研究ではその前段階としてMS脱髄巢におけるNogo-A, NgRの発現を免疫組織化学的に解析した。Nogo-AはMS慢性活動性脱髄巢に残存しているsurviving OLで高発現を認め、NgRは反応性アストロサイト(astrocytes; AS)やミクログリア(microglia; MCG)で高発現を認めた。MS脱髄巢ではOL上のNogo-AとAS, MCG上のNgRを介したglia-glia interactionが存在する可能性が示唆された。

研究目的

MSは中枢神経系白質炎症性脱髄巢(inflammatory demyelination)と軸索変性(axonal degeneration)を主徴とする自己免疫性疾患である。現在までMSの軸索傷害に対する治療法は開発されていない。Nogoは神経突起伸展抑制活性を呈する新しい蛋白質 family で3種類の isoform A, B, C が存在する。Nogo-Aはオリゴデンドロサイト(oligodendrocytes; OL)特異的に発現し、endoplasmic reticulum, Golgi

complex, plasma membrane に局在している。Nogo-AのC末端部分Nogo-66は神経細胞・軸索上の特異的受容体Nogo receptor (NgR)と結合する。NgRはさらにLINGO-1と結合し、p75^{NTR}および下流のRhoAを介して突起伸長抑制シグナルを伝達する。脊髄損傷動物にNogo-A中和抗体IN-1, NgR阻害ペプチドNEP1-40, soluble NgR(310)ectoなどを投与してNogo-NgR interactionをblockすると、軸索再生・機能的回復が飛躍的に促進される。従

って Nogo-NgR interaction の存在が成体における神経再生不全の主要因とされている。本研究では Nogo を標的とする軸索再生促進薬開発の前段階として、MS 脱髄巣における Nogo-A, NgR の発現を免疫組織化学的に解析した。

研究方法

1) 症例：MS 症例は死亡時 29 歳女性 secondary progressive MS (#791), 40 歳女性 secondary progressive MS (#744), 43 歳女性 primary progressive MS (#609), 33 歳男性 secondary progressive MS (#544) の 4 症例を解析した。全例 conventional form で、#744, #609, #544 は終末期は寝たきり状態。また 47 歳男性 acute cerebral infarction (#719), 84 歳男性 acute cerebral infarction (#786), 62 歳男性 chronic cerebral infarction (#789), 56 歳男性 chronic cerebral infarction (#807), 36 歳女性 schizophrenia (#523), 61 歳男性 schizophrenia (#826), 79 歳女性 hepatic cancer (#G6), 75 歳女性 breast cancer (#G7), 60 歳女性 external auditory canal cancer (#G8), 74 歳女性 gastric and hepatic cancers (#G9), 83 歳女性 gastric cancer and myocardial infarction (#A2623), 65 歳男性 liver cirrhosis and bronchopneumonia (#A2647) を対照とした。

2) 免疫組織化学：ホルマリン固定大脳・脳幹・脊髄・視神経の組織切片を脱パラフィンおよび microwave 処理後に抗 Nogo-A 抗体 (sc-25600, 1:2000; Santa Cruz Biotechnology), 抗 NgR 抗体 (AB5615, 1:2000; Chemicon) で染色し、2 次抗体は Histofine Simple Stain kit

(Nichirei) を用いて DAB で発色した。また隣接切片を anti-GFAP antibody (Dako), anti-MBP antibody (Dako), anti-CD68 antibody (Dako), anti-neurofilament antibody (Nichirei), anti-p75^{NTR} antibody (Sigma), anti-amyloid precursor protein (APP) antibody (Chemicon) で染色した。抗体特異性は脳組織および Nogo-A, NgR 遺伝子導入 HEK293 細胞の Western blot で確認した。

3) ヒトアストロサイト (AS) 純培養：無血清培養で継代したヒト胎児脳由来神経前駆細胞を 10% FBS 添加 DMEM で培養することにより、AS 純培養 (GFAP⁺ >95%) を樹立した。一部は IL-1 β , TNF α を添加して培養した。また AS を phosphatidylinositol-specific phospholipase C (PI-PLC) 存在下で培養し、上清中に放出された GPI-anchor 蛋白質を centricon-10 (Millipore) で濃縮した。

研究結果

1) 免疫組織化学的解析：健康者脳に比較し、Nogo-A は MS 慢性活動性脱髄巣および脳梗塞巣辺縁に残存している surviving OL で高発現を認め (図 1a)、NgR は MS 脱髄巣や脳梗塞巣に集積している reactive AS, MCG で高発現を認めた (図 1b)。また全例で大脳皮質・脊髄前角神経細胞では Nogo-A と NgR の共発現 (co-expression) を認めたが、NgR coreceptor である p75^{NTR} の発現は substantia gelatinosa, tractus solitarius などに限局しており、OL, AS, MCG では発現を認めなかった。また MS 慢性活動性病巣では、acute axonal injury の marker とされている APP 陽性軸索の所見はほとんど