

II. 分 担 研 究 報 告

多発性硬化症 (MS) 2004 年全国臨床疫学調査結果第 2 報：
脳脊髄 MRI 画像所見からみた日本人 MS の病像

分担研究者 吉良潤一¹⁾、菊地誠志²⁾、糸山泰人³⁾、山村隆⁴⁾、松井真⁵⁾
郡山達男⁶⁾

共同研究者 小副川学¹⁾、越智博文¹⁾、深澤俊行⁷⁾、藤原一男³⁾、道勇学⁸⁾
斎田孝彦⁹⁾、坂田清美¹⁰⁾、玉腰暁子¹⁰⁾、稲葉裕¹⁰⁾

研究要旨

1989 年以来 15 年ぶりに実施された多発性硬化症 (MS) 全国臨床疫学調査では MRI 画像データが初めて集積された。臨床的視神経脊髄型 MS (OS-MS) では通常型 MS (CMS) に比べ、有意に McDonald の診断基準を満たす症例の割合が少なく、3 椎体以上の長大な脊髄病巣を有する割合も高かった。長大な脊髄病巣を有する症例においてはより重症で、女性に多く、高度の視力障害や脊髄障害をきたす症例が多く、特異な病巣を呈していた。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の全国臨床疫学調査は、過去 3 回 (1972 年、1982 年、1989 年) 実施されているが、頭部 MRI を含めた画像調査はなされていない。15 年ぶり実施された全国症例調査では MRI 画像データが初めて集積されたので、その解析データより日本人 MS の特徴を明らかにすることを目的とした。

研究方法

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) と共同で実施した 2004 年 MS 全国臨床疫学画像データを元に解析した。1) 臨床的に視神経にお

よび脊髄に病変の限局した視神経脊髄型 MS (OSMS) と臨床的に大脳または小脳を含む多巣性の病変を有する通常型 MS (CMS) における頭部および脊髄 MRI 画像の特徴の解析、2) OSMS および CMS において、MRI 上 3 椎体以上の長大な脊髄病変を有するか否かで病態が異なるかどうかを検討した。また 3) McDonald の MRI 診断基準を満たすか否か、および脳病巣を有するか否かに分けて OSMS の臨床的特徴の解析、4) OSMS および CMS における IFN β 治療効果を明らかにすると同時に、3 椎体以上の脊髄病変を有するか否かに分けて IFN β 治療効果の解析を行うこととした。

(倫理面への配慮) 本研究は九州大学の倫理委員会において承認を受けた。本研究について個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

(1) 頭部 MRI において、CMS は OSMS に比べ、9 個以上の T2 延長病巣もしくは Gd

¹⁾九州大学神経内科
²⁾北海道大学神経内科
³⁾東北大学神経内科
⁴⁾国立精神・神経センター
⁵⁾金沢医科大学神経内科
⁶⁾広島大学神経内科
⁷⁾西田山病院神経内科
⁸⁾名古屋大学神経内科
⁹⁾宇多野病院神経内科
¹⁰⁾特定疾患の疫学に関する研究班

造影病巣を持つ頻度が有意に高く (62.4% vs. 17.9%, $p < 0.0001$)、また側脳室周囲に3つ以上の病巣を持つ頻度とテント下に病巣を持つ頻度が有意に高かった (65.3% vs. 27.0%, $p < 0.0001$ 、64.7% vs. 18.0%, $p < 0.0001$)。また皮質直下の病変も CMS において有意に多かった (38.5% vs. 12.9%, $p < 0.0001$)。そのため CMS では McDonald の MRI 診断基準を満たす例が有意に多かった (45.5% vs. 8.2%, $p < 0.0001$)。また3椎体以上の長さを有する脊髄病巣は OSMS で有意に多く出現した (41.2% vs. 16.1%, $p < 0.0001$)。

(2) OSMS において3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する例は、有しない例と比べ、高齢発症で (38.0 ± 13.0 歳 vs. 32.6 ± 12.3 歳, $p = 0.0091$)、EDSS が高かった (5.3 ± 2.4 vs. 3.3 ± 2.5, $p < 0.0001$)。また視力障害が重度で (高度障害以上の割合: 53.7% vs. 26.1%, $p = 0.0002$)、横断性脊髄炎の頻度が高く (63.8% vs. 37.9%, $p = 0.0009$)、中等度以上の脊髄障害をきたす割合が高かった (54.9% vs. 22.7%, $p < 0.0001$)。また対麻痺をきたす割合が有意に高かった (73.8% vs. 26.1%, $p = 0.0006$)。

また CMS においても同様に3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する例は、有しない例と比べ、EDSS が高く (5.3 ± 2.4 vs. 3.3 ± 2.5, $p < 0.0001$)、視力障害が重度で (高度障害以上の割合: 26.4 vs. 11.2%, $p < 0.0001$)、中等度以上の脊髄障害をきたす割合が高かった (46.3% vs. 26.1%, $p < 0.0001$)。また対麻痺および四肢麻痺を呈する割合が3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する例において有意に高かった (それぞれ 57.8% vs. 46.3%, $p = 0.0328$ 、31.4% vs. 17.3%, $p = 0.0012$)。

3) OSMS を McDonald の MRI 診断基準を満たすか否かに分けて臨床的特徴を解析したが、両群に明らかな差は認められなかった。脳 MRI 病巣を有するか否かで OSMS を解析すると、脳病巣を有さない OSMS 群において3

椎体以上の長大な脊髄病巣を有する割合が有意に高かった (59.5% vs. 38.3%, $p = 0.0064$)。

4) OSMS と CMS において IFN β 治療の効果を検討すると、CMS 症例の 69.2%、OSMS 症例の 58.2%において主治医は効果があったと回答していた。これに対し、効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は CMS において 4.8%、OSMS にて 9.0%と OSMS にて増えていた。さらに OSMS および CMS において3椎体以上の長大な脊髄病変を有するかどうかによって IFN β による治療効果を比較すると、長大な病変を有する症例において効果がなくむしろ悪化したと主治医が回答した症例は 18.2%および 13.3%であり、長大な病変を合併していない症例が 7.7%および 3.6%であるのに対し、上昇していた。

考察

OSMS の中でも3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する例は、有さない例に比し、より典型的な OSMS の特徴を示していた。OSMS のみでなく、CMS においても3椎体以上の長大な脊髄病巣を有する症例では、より重症で、女性に多く、高度の視力障害や脊髄障害をきたしており、CMS と臨床的に判断されている症例の中にも OSMS の特徴を有する症例が含まれているものと考えられた。

結論

日本人 MS は欧米人 MS 異なる MRI 画像所見を呈し、特に長大な脊髄病巣を有する例は特異な病像を示す。

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 椎体以上の脊髄病変(LCL)をもつ多発性硬化症(MS)患者の臨床的特徴

班 員 宇多野病院神経内科 田中正美

共同研究者 宇多野病院神経内科 ○小森美華 佐々木智子 村田佳子

Qi Hao 北川尚之 大江田知子 村瀬永子 澤田秀幸 斎田孝彦

研究要旨

欧米の多発性硬化症(MS)患者を基礎に作成された McDonald の診断基準では、2 椎体以上の脊髄病変(LCL)は多発性硬化症(MS)では稀とされ、MS ではなく Neuromyelitis optica(NMO)の特徴とされている。しかし、最近になって、脳症状のある例外的NMO症例が学会報告されるようになった。そこで、LCL を伴った MS 患者の臨床的特徴を明らかにした。

研究目的

McDonald らの新しい多発性硬化症 (MS) 診断基準(2001; 2005)は欧米の MS 患者データに基づく報告を基礎として作成されており、MS の脊髄病変は 2 椎体を超えることはないと記載されている。しかし、引用されている論文では 2 椎体以上にまたがる脊髄病変は MS の数%で見られ、その存在は必ずしも MS を否定するものではないとの意見もある。

一方、Wingerchuk らの Neuromyelitis optica (NMO) 診断基準では視神経脊髄炎以外の脳臨床症状を呈さず、また 3 椎体以上の長い脊髄病変 (long cord lesion; LCL) を持つことが特徴的で、LCL は MS に出現しないと提唱され、また NMO はしばしば MS と誤診されていると指摘された。しかし、ごく最近になって、脳症状のある例

外的 NMO 症例が学会報告されるようになり、また LCL と NMO-IgG (抗アクアポリン-4 抗体)の出現が重要であると報告された。

昨年神経学会総会で我々は視神経脊髄型のみでなく古典型 MS でも約 20%に LCL が見られることを報告した。今回は LCL を呈した日本人 MS 患者の再発の時間的経過・臨床症候・推定される病巣部位を検討し、臨床的特徴を明らかにする。

対象と方法

対象はこれまでに当院の外来、病棟で経過観察を行なった MS 患者のうち脊髄 MRI で LCL を持つ患者である。抄録記載時に解析が終了したのは 1990 年以降に受診した患者の一部、20 名 (男:女=2:18) である。その平均初発年齢は 34.2 歳、平均罹病期間は 9 年であった。

各再発増悪の時期、臨床症状、特に意識障害や呼吸障害などの重篤な症状が出現した時期や治療内容・経過などを解析した。最終診察時での視力・EDSS・高次機能障害の程度を確認した。臨床的再発の病変部位は臨床徴候から推定し、出来る限りMRIで確認した。またLCLが初めて見られた時期をMRIで確認した。

倫理面への配慮

本研究は、宇多野病院の倫理規定を遵守して行ない、患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

結 果

対象患者の平均再発回数は17.1回（視神経4.4回・脊髄11.4回・脳幹小脳1.4回・大脳2.0回）であった。初発病巣は視神経55%・脊髄30%・両方同時15%であった。LCL病変は初発から平均2.6年と早期に出現していた。脳症状が初発症状であった症例はないが、70%

で経過中に出現し、その出現時期は平均4.3年であった。脳症状を呈した患者のうち71%で意識障害を発症した。脳幹症状は60%に出現し、うち15%で呼吸障害を伴い、脳における重篤な再発を経験する例が比較的多い印象がある。

結 論

LCLをもつMSは視神経脊髄型MSに似るが早期にLCLを生じ、後に大脳・脳幹病変、意識障害、呼吸障害を呈する重篤な再発を有する例が多い。LCLはNMOに限定せず認められ、LCL-MS亜群としての分類可能性が示唆された。さらに多数のLCLを有するMS症例の解析結果を追加して報告する。

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

3 椎体以上の脊髄病変を有し、大脳・小脳症状を呈した

多発性硬化症患者の頭部 MRI 所見の特徴

分担研究者 田中正美¹⁾
共同研究者 岡部(佐々木)智子¹⁾、小森美華¹⁾、村田佳子¹⁾、
松井 真¹⁾、小澤恭子¹⁾、Qi Hao¹⁾、北川尚之¹⁾、
大江田知子¹⁾、村瀬永子¹⁾、齋田孝彦¹⁾

研究要旨

欧米では、3 椎体以上の長さを有する脊髄病変(LCL)は多発性硬化症(MS)では稀とされ、MS ではなく Neuromyelitis optica の特徴とされている。しかし、日本に特徴的に存在する optic-spinal MS では3椎体以上の脊髄病変を呈することが稀ではなく、一部の患者では大脳や小脳症状を呈する。そこで、LCL を有する MS 患者が大脳・小脳症状を呈した場合に、どのような頭部 MRI 所見を呈するのか、その特徴を明らかにし、conventional MS と比較した。その結果、特徴的な所見を呈することが明らかとなり、LCL-MS という特異な一群が存在することが示唆された。

研究目的

欧米では以前からアジアに多いとされてきた、optic-spinal multiple sclerosis (OSMS)は多発性硬化症(MS)ではないとされ、近年、欧米で使用されている McDonald の診断基準でも3椎体以上の脊髄病変はMS診断の除外項目とされている。一方、MSとは別に、欧米では3椎体以上の脊髄病変を特徴とする Neuromyelitis optica (NMO)という概念があり、

国立病院機構 宇多野病院神経内科

idiopathic recurrent NMO は本邦でいう OSMS とほぼ同一と考えられるが、欧米だけでなくアジアでも認知度は低く、概念が混乱している。OSMS 患者が大脳・小脳症状を呈することは稀ではなく、現在の本邦での疾患概念では、この場合、欧米の MS と同義語となる conventional MS (CMS)と呼ぶこととなり、あたかも OSMS が CMS に転換したかのような誤解を生じうる。一方、CMS の一部でも LCL を呈することがあると言われる。はた

して、3 椎体以上の脊髄病変を有する MS 患者が脳・小脳症状を呈した場合、CMS と同じ頭部 MRI 所見を示しうるのか否か、重要な課題である。そこで、3 椎体以上の脊髄病変を有する MS 患者が脳あるいは小脳症状を呈した際の頭部 MRI 所見の特徴を明らかにすることを目的として研究を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、宇多野病院の倫理規定を遵守して行ない、患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

対象と方法

当院を 2002 年以上に受診した、3 椎体以上の脊髄病変(LCL)を有する MS 患者(LCL-MS)で、脳・小脳症状を呈した患者 19 例(女性 19 例、男性 1 例)を対象とした。また、LCL を有さない CMS 患者 9 例(女性 5 例、男性 4 例)を対照とした。

大きな脳病変を計測するにあたっては、頭部 MRI axial T2 強調画像で最大病変の長径を測定した。また、脳幹から頭頂部にかけて垂直方向に伸びる病変の長さの測定には、スライス幅 5 mm、ギャップ 1mm で撮像した、頭部 MRI axial 画像にて最長病変が描出されているスライス数で表現

した。

結果

LCL-MS では、以下の特徴が認められた。

- 1). 4 スライス以上におよぶ、脳幹から頭頂部にかけての長い病変が 95%で認められた。CMS では 1/9 例で認められたのみであった。
- 2). T1 強調画像で cavity として認められる、black hole は 80%で認められた。CMS では 22%で認められたのみであった。
- 3). 長径が 30 mm 以上の大きな脳病変が 68%で認められた。CMS では 1/9 例のみであった。

CMS で例外的に認められた 1)と 3) の患者は同一で、例外的存在であることが示唆された。

結論

LCL-MS が脳・小脳病変を呈した場合、CMS の頭部 MRI 所見とは異なる特徴があり、CMS とは異なる一群を形成する可能性が示唆された。

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

多発性硬化症自験 108 例の脳脊髄 MRI 所見からみた

日本人における特徴

: periventricular lesion の画像・病理所見に着目して

班 員: 村井弘之¹⁾

共同研究者: 松岡健¹⁾, 松下拓也¹⁾, 小副川学¹⁾, 吉良潤一¹⁾

研究要旨

1980~2005 年の間に当科で精査された MS 患者 108 例を対象とし、脳脊髄 MRI を評価した。日本人 OSMS では McDonald/Barkhof の MRI 診断基準を満たす例は少なく、長い脊髄病巣を有することが特徴として挙げられた。側脳室周囲に注目すると、CMS は OSMS に比べて ovoid lesion を持つ頻度が有意に高く、OSMS では側脳室前角から体部に拡がりを持つ病巣が有意に多くみられた。病理にても同様の分布を示す脱髄を認め、日本人 OSMS の特徴の一つと考えられた。

研究目的

MS の診断には Poser らの診断基準が広く用いられてきたが、2001 年に McDonald らによって新たな診断基準が提唱され、本基準では時間的空間的多発性を示唆する根拠として Barkhof/Tintore らの報告に基づく MRI 診断基準が使用されている。Poser 診断基準で臨床的に MS と診断された症例で、McDonald/Barkhof の MRI 基準を満たすものは 65.5~76.0%程度であると欧米より報告されているが、アジアでの MS 症例では十分に検討されていない。そこで、今回、日本人 MS において McDonald/Barkhof の MRI 診断基準が妥当であるか評価し、あわせて頭部 MRI 病巣の特徴を明らかにすることを目的とした。

研究方法

1) 1980~2005 年に当科で精査された clinically definite MS (Poser 診断基準) 患者 (以下 CDMS) を対象とし、臨床症候で通常型 MS (CMS) と視神経脊髄型 MS (OSMS) に分類した (Kira らの基準)。ステロイドパルスを施行した直後とプレドニゾロンを 10mg/日より多く内服している時期および IFNβ1b

投与時を除く 108 例の頭部 MRI を McDonald/Barkhof の MRI 診断基準に基づいて評価した。また、この 108 例が脊髄 MRI で 3 椎体以上の長大な病巣 (LESCL) を有するか否かについても検討した。

2) あわせて、2005 年 6 月から 11 月に当科で頭部 sagittal FLAIR MRI 画像を撮影した CDMS 64 例と対照群 15 例を対象として、側脳室周囲と脳梁病巣を評価した。側脳室周囲病巣を前角、体部、後角に接する部分に分類し、脳梁病巣を膝部、体部、膨大部に分け、病巣の分布と形状を調査した。対照群はうつ病 3 名、摂食障害、不安神経症、気管支喘息、高血圧症、感音性難聴、眼瞼痙攣、脳梗塞(疑)、肺癌、髄膜腫、声帯麻痺、涙腺腫瘍、脊髄神経根症がそれぞれ 1 名ずつで、撮影時年齢は 54.2±15.6 歳であった。

3) また OSMS 3 例、CMS 2 例の剖検例について、脳室周囲病巣の病理学的評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は九州大学の倫理規定に則って行い、個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払った。

1) 九州大学大学院医学研究部神経内科

研究結果

1) 頭部 MRI では、CMS は OSMS に比べ、ガドリニウム増強病巣または 9 個以上の T2 延長病巣を持つ頻度が有意に高かった(69.2% vs. 31.6%, $p=0.0004$)(表). 傍皮質下病巣を持つ頻度には有意な差はなかったが(63.5% vs. 47.4%, $p=0.1281$), 側脳室周囲に 3 個以上の病巣を持つ頻度とtent下病巣を持つ頻度は、CMS が OSMS より有意に高率であった(それぞれ, 71.2% vs. 26.3%, $p<0.0001$, 67.3% vs. 26.3%, $p=0.0001$). そのため CMS では McDonald/Barkhof 診断基準を満たす例が有意に多かった(65.4% vs. 23.7%, $p<0.0001$). LESCL は OSMS で有意に多く出現した(57.9% vs. 25.0%, $p=0.0016$).

2) 頭部 sagittal FLAIR MRI 画像では、CMS は OSMS に比べて ovoid lesion を持つ頻度が有意に高く(96.7% vs. 52.2%, $p=0.0001$), 脳梁膨大部にも有意に多くの病巣を認めた(33.3% vs. 4.3%, $p=0.0099$). 側脳室前角および体部周囲の rim 様の病巣は OSMS に有意に多くみられたが、後角周囲に分布する病巣には有意差はなかった(それぞれ, 65.2% vs. 30.0%, $p=0.0107$, 47.8% vs. 16.7%, $p=0.0143$, 30.4% vs. 36.7%, $p=0.6349$). 対照群においては ovoid lesion や脳梁病巣はみられなかった(0.0%, 0.0%). 側脳室前角および体部周囲に多く病巣を認めたが、後角周囲にはあまりみられなかった(46.7%, 33.3%, 6.7%). LESCL を有する例は、有さない例に比し、前角周囲病巣の頻度が有意に高かった(65.5% vs. 28.6%, $p=0.0031$).

3) 病理所見では、OSMS 例では脳室周囲に沿って比較的限局したマクロファージの浸潤を伴う脱髄巣を認め、空洞形成がみられた(図 1). Perivascular cuffing は乏しく、リンパ球浸潤はほとんど認められなかった. 一方 CMS では脱髄巣は脳室周囲から広く進展する傾向が強く、CD68 陽性のマクロファージ/ミクログリアは血管周囲にやや多く認めるものの、全体的に広い範囲に散在していた. また perivascular cuffing が散見された(図 2).

考察

日本人 OSMS 例では脳病巣は少なく、21.1%には病巣が全くみられなかった. McDonald/Barkhof 診断基準の各項目とも該当する例は少なく、そのため当該診断基準を満たす症例も少数であった. 側脳室周囲においては、欧米例で指摘される ovoid lesion も約半数に認めるものの、前角から体部に広がる rim 様病巣が特徴的であった. 当科での剖検例で検討したところ、OSMS 例でやはり側脳室周囲に沿って帯状に脱髄巣を認めた. CMS 例ではむしろ脳室周囲から進展する脱髄巣がみられ ovoid lesion を思わせる所見であった. 当時は MRI 評価をされていないが、今回の画像所見と一致していると考えられた. MRI 所見では leukoaraiosis との鑑別が問題となった. 対照群との比較では OSMS 例に多く病巣が出現している傾向にあったが有意差は認めなかった. しかしながら剖検例にて空洞形成を伴う脱髄が確認できたため leukoaraiosis とは異なると思われた.

結論

日本人 OSMS 例では脳病変はあまりみられないが、3 椎体以上の長さを有する脊髄病巣を多く認めた. McDonald/Barkhof 診断基準を満たす例は少ないが、今回、新たに側脳室前角周囲の rim 様病巣が特徴として挙げられた. MRI 所見においても病理学的所見においても、CMS 例と性状は異なり、日本人 OSMS を評価する上で重要な病巣と思われた.

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

日本人多発性硬化症における longitudinally extensive spinal cord lesion の形成機序

分担研究者 村井弘之

共同研究者 三野原元澄、松岡健、松下拓也、小副川学、吉良潤一

研究要旨

今回我々は、アジア人の多発性硬化症 (MS) で認められる 3 椎体以上に及ぶ長大な脊髄病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion: LESCL) の画像的特徴と形成に係わる因子について検討を行った。視神経脊髄型 MS (OSMS) において LESCL は 44.9% と高率に認められ、通常型 MS (CMS) でも 27.7% でみられた。病型を問わず LESCL は上部胸髄にびまん性に分布し、脊髄灰白質に病変が及ぶ例が多いという特徴が認められた。LESCL 形成に係わる因子として、我々は髄液 IL-17/IL-8 等を同定しているが、今回測定した血清 MPO は LESCL の長さとは直接相関は認められないものの、重症度との相関が認められた。

研究目的

アジア人の多発性硬化症 (MS) は壊死的で破壊性の強い脊髄病巣を特徴とし、脊髄 MRI での 3 椎体以上に及ぶ長大な脊髄病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion: LESCL) が、視神経脊髄型 MS (OSMS) で高率に認められることを私たちは報告している。この LESCL の形成に係わる因子として、私たちは、OSMS 剖検症例の脊髄病巣では約半数で著明な好中球浸潤が認められ、かつ髄液中 IL-17、IL-8 が OSMS の再発期で有意に上昇していることから、好中球の関与が大きいことを報告した。さらに、急性期には血清 vascular endothelial growth factor (VEGF) が MS、特に OSMS の再発期で有意に上昇し、脊髄病巣の長さとは有意な正の相関を示すことを明らかにした。

今回は、多数例の日本人 MS の脊髄 MRI を解析し、LESCL の画像的所見を明らかにすること、及び好中球の一次顆粒に多量に含まれる血清 Myeloperoxidase (MPO) を測定し、好中球の関与を明らかにすることを目的とした。

研究方法

A 日本人 MS における脊髄 MRI の解析

1980～2005 年に当科で精査された clinically definite MS (Poser 診断基準) 患者 153 例 (一次進行型を除く) の脊髄 MRI を評価した。MS 患者を臨床症状で CMS (65 名) と OSMS (69 名)、脊髄型 MS (SMS: 19 名) に分類した。脊髄 MRI 撮影時の平均年齢は OSMS では 46.6 歳、CMS では 40.2 歳であり OSMS で有意に高かったが、平均罹病期間に有意差は認められなかった (OSMS: CMS=10.7 年:9.3 年)。脊髄 MRI は 3 椎体以上の長さを持つ病巣の有無と病巣の分布、ガドリニウム造影の有無を検討した。脊髄萎縮についても同様に調査した。

B 血清 MPO の測定

再発寛解型 MS 86 名 (OSMS; 47 名、CMS; 39 名)、健常者 85 名を対象とした。サンプル数は OSMS では寛解期 40、再発期 15 (同一症例 8 例)、CMS では寛解期 32、再発期 13 (同一症例 6 例) であった。発症年齢や採血時・最終診察時の年齢、採血時の EDSS は、各群において有意差は認められなかった。採血時の EDSS のみ、全 MS、CMS で寛解期と比べ再発期で有

意な上昇が認められた ($p < 0.05$)。

血清 MPO の測定は、MPO ELISA KIT (Immundiagnostik AG) を用い、付属するプロトコールに従って行った。最低検出濃度は 1.6ng/ml であった。

C 倫理面への配慮

本研究は、九州大学の倫理委員会において承認を受けた。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

日本人 MS における脊髄 MRI の特徴

脊髄 MRI では、OSMS で 44.9%、CMS で 27.7% に LESCL が認められ、OSMS で有意に高かった ($p < 0.05$) (MS 全体での保有率は 35.9%)。LESCL を有する患者では、脊髄灰白質に病巣の及ぶ割合が 72.3% であり、LESCL を持たない群での 36.6% と比べ有意に高率であった ($p < 0.0001$)。脊髄病巣の好発部位の検討では、3 椎体に満たない短い脊髄病巣の分布は頸髄でもっとも頻度が高かったが、LESCL は上部胸髄にびまん性に分布していた。

血清 MPO の測定

全 MS の寛解期と再発期での平均血清 MPO 値は、健常者と比べ有意に上昇していた。OSMS では再発期、寛解期とともに、CMS では寛解期でのみ有意な上昇が認められた。

同一患者での寛解期と再発期での血清 MPO 値の比較では、OSMS (n=8) では寛解期に比べ再発期で有意な上昇が認められたが、CMS (n=6) では認められなかった。

全 MS や OSMS の寛解期血清 MPO 値は、採血時 EDSS や最終診察時 EDSS との間に正の相関が認められたが、CMS では相関が認められなかった。また、EDSS を 7 以上の群と 7 未満の群とに分類した場合、全 MS、OSMS の寛解期でのみ EDSS7 以上の群が有意に血清 MPO 値の上昇が認められた ($p < 0.05$)。脊髄 MRI での 3 椎体以上に及ぶ病巣を持つ群と持たない群で分類した場合、持つ群が持たない群より高値を

表 日本人 MS で脊髄病巣の長さや障害の強さに寄与する因子

	脊髄病巣の長さ	EDSS
髄液 IL-17	正の相関	相関なし
髄液 IL-8	正の相関	正の相関
血清 MPO	相関なし (LESCL で高い傾向)	正の相関 (OSMS)
血清 VEGF	正の相関	相関なし

示すものの、有意差には至らなかった。

考察

今回の検討では、LESCL は OSMS では 44.9% と高率に認められたが、CMS でも 27.7% でみられた。長さが 3 椎体に満たない短い脊髄病巣は、欧米白人 MS における報告と同様に頸髄に最も多かった。一方、病型を問わず LESCL は上部胸髄にびまん性に分布していた。したがって、LESCL は通常の MS 病巣とは形成機序が異なることが示唆された。LESCL は上部胸髄に生じ易いことから、この部位に生じ易い何らかの局所的な要因の関与が推測される。

LESCL に関与する因子として、私たちは表に示す因子を同定している。このうち今回示された血清 MPO は、OSMS でのベースライン値が EDSS と正の相関を示しており、好中球の活性化や組織破壊の強さに関与することが示唆された。これらは、IL-17/IL-8 系、特に IL-8 の亢進が関係していると考えられる。一方、血清 VEGF は急性期の上昇が脊髄病巣の長さや相関していたが、EDSS との関連はなく、急性期の脊髄浮腫には寄与しているものの、組織破壊への関与は少ないと思われた。

結論

日本人 MS の LESCL は、短い脊髄病巣とは分布などの特徴が異なる。したがって、その病巣形成にはユニークな機序の関与が示唆される。好中球の活性化は OSMS でみられる組織破壊と、それによる重度の障害に寄与していると考えられた。

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

Attack-related extending cord lesions :

MS 病態理解における重要性と規定因子の検討

分担研究者 菊地誠志¹⁾

共同研究者 深澤俊行²⁾、宮岸隆司²⁾、宮崎雄生¹⁾、佐々木秀直¹⁾

研究要旨

脊髄 MRI にて 3 椎体以上の病変 (longitudinally extending spinal cord lesion; LESL) を有する多発性硬化症 (MS) 患者の特徴を分析することによって、”attack-related severity (attack-related lesion expansion)”、臨床経過および病変分布の 3 つの要因 (軸) に基づいた 3 次元的病像把握の重要性を検証し、それを規定する関連因子、特に遺伝的背景としての HLA 遺伝子多型および CTLA4 遺伝子多型との関連の有無を検討した。LESL を有する群は特異な病態機序を有する亜群と考えるべきであり、従来言われてきた日本の MS の特徴を多く有している。LESL を有する群は、少なくとも一部、遺伝的に規定された CTLL4 分子による T 細胞の down-regulation が関与している可能性があり、病変分布の特異性は HLA-DP 多型が関与している可能性がある。LESL を有さない群は病変分布に関わらず近年発症が増加しており環境因子の関与が推定される。LESL の形成に関わる病態が脊髄にのみ影響するとは考えにくく、視神経、大脳、小脳、脳幹における”attack-related severity (attack-related lesion expansion)”の標準化とそれを用いても多数例での検討が病態把握のみならず治療方法の発展・選択に重要である。

研究目的

これまでの本会議において我々は、「特発性炎症性脱髄疾患 (Idiopathic Inflammatory Demyelinating Disorders)」あるいは「MS 症候群」を理解する上での”attack-related severity (あるいは attack-related lesion expansion)” の重要性を提起してきた。しかし、severity (あるいは lesion expansion) の基準・標準化の複雑さが指摘されてきたことも事実である。本年度は、基準を単純化するため近年注目されてきた脊髄の縦長病変に焦点を絞り、severity (あるいは lesion expansion) を「脊髄 MRI 上で 3 椎体以上に及ぶ縦長病変の有無を指標として再検討した。それによって”attack-related severity (あるいは lesion expansion)”、臨床経過および病変分布の 3 つの要因 (軸) に基づいた 3 次元的病像把握の重要性を検証し、それを規定す

る関連因子、特に遺伝的背景としての HLA 遺伝子多型および CTLA4 遺伝子多型との関連の有無を検討することを本年度の研究目的とした。環境因子の関与の可能性の検討も試みた。

研究方法

患者対象は 3 年以上に渡って経過観察が可能であった再発寛解型あるいは二次進行型 MS 患者 196 名 (男 : 57 名、女 : 139 名) で平均罹病期間は 13.4 年。HLA 背景あるいは CTLA4 遺伝子多型が未実施の症例は除外した。吉良の診断基準に従い MS 患者群を視神経脊髄型 MS (OSMS) と、それ以外 (nonOSMS) に分類した。また、急性期の脊髄 MRI にて 3 椎体以上におよぶ病変 (longitudinally extending spinal cord MRI lesion; LESL) が確認された LESL(+)群とそれ以外に分類した。

nonOSMS vs OSMS および LESL(-)群 vs LESL(+)群の間で臨床像および遺伝子多型

1) 北海道大学神経内科

2) 西円山病院神経内科

(HLA-DRB1*1501、DRB1*0405、DPB10301、DPB10501 および CTLA4 nt49 A/G 多型) を比較した。群間比較で共に差を認めた項目は、いずれの分類基準あるいは他の要因が特に関与しているかの検討を試みた。また、出生年別および発症年別の症例数の変遷を各群別に検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道大学および西円山病院の倫理委員会において承認を受けた。研究については患者本人へ十分に説明を行い文書で同意を得ている。個人の情報は決して表に出ることがないように細心の注意を払い、プライバシーの保護には十分に配慮した。

研究結果

(1) 160 例が nonOSMS、36 例が OSMS と分類された。LESL(-)群は 156 例で LESL(+)群は 40 例だった。nonOSMS での LESL(+)群は 12 例(7.5%)で、OS での LESL(+)群は 28 例(77.8%)だった。(2) 発症年齢、採血時年齢、重症度、側脳室周囲病変の有無、髄液オリゴクローナルバンド(OB)の陽性率には LESL の有無が強く影響していたが男女比は病変分布との関連が示唆された。(3) DRB1*1501 陽性頻度は LESL(+)群と対照で変わらず LESL(-)群で高率だった。(4) DPB1*0501 陽性頻度は、LESL の有無に関係なく OSMS 群で高率だった。(5) nonOS での LESL(-)の群においても OB 陽性率は 55.7%と比較的低率であり OB の有無には DRB1*0405 が関連した。(6) LESL(-)群と対照の CTLA4 遺伝子多型に差はないが LESL(+)群と対照とで有意差を認め、LESL(+)群で G allele が有意に高率だった。(7) LESL(-)の OSMS と LESL(-)の nonOSMS の臨床像は極めて類似しており、ともに近年発症数が増加していた。(8) LESL(+)群の患者数は出生年・発症年とは関係なくほぼ一定していた。

考察

日本の MS の特徴の多くは”attack-related severity (あるいは lesion expansion)”と強く関連し、少なくとも LESL(+)の症例群はそれ以外の群とは異なる病態機序を有していると考えられるべきである。そして”Attack-related severity”は、少なく

とも一部、遺伝的に規定された CTLA4 分子を介する T 細胞の非特異的 down-regulation に関連する可能性がある。いっぽう、視神経と脊髄という病変分布の特異性は HLA-DP 多型に関連する可能性がある。また、LESL(-)の OSMS は LESL(+)の OSMS よりも LESL(-)の nonOSMS が有する臨床的特徴を多く共有していた。これら LESL(-)の MS 群は病変分布にかかわらず発症数が近年増加しており、病型変化に対する環境因子の影響が示唆される。いっぽう LESL(+)の発症数は基本的には一定していることから”attack-related severity”への環境因子の影響は少ないと考えられる。LESL(-)の nonOSMS の臨床像は欧米型 MS、言い換えれば prototype の classical MS とまったく相同と考えられるが OB の陽性率は人種間でかなり異なり、”MS 症候群”の多様性の別の側面を示すものと考えられた。なお、検討対象を単純化するために今回は”attack-related severity”の指標として LESL の有無を用いた。しかし、”attack-related severity”の可変性 (variability) の基盤にある病態機序を脊髄病変のみか評価するのは不十分/不適切であり、視神経、大脳、小脳、脳幹における”attack-related severity (あるいは attack-related lesion expansion)”評価の指標の標準化とそれを用いての多数例での検討が必要である。これまでのような「病変分布」と「経過」のみからの分類では、今回示した重要な病態の違いは見逃されてしまう(図 1)。脊髄縦長病変を有する MS はインターフェロンに反応が悪い可能性も指摘されており、我々が提唱している三次元的な疾患概念理解は、特発性炎症性脱髄疾患あるいは「MS 症候群」の分類・整理に有用のみならず、治療法の発展・選択においても極めて重要である(図 2-a,b)。

結論

日本の MS の特異性は”attack-related severity”と関連し、MS 症候群の病態理解には臨床経過と病変分布を含めた 3 つの軸に基づいた 3 次元分類/理解が有用である。そして、”attack-related severity (あるいは lesion expansion)”の可変性には、少なくとも一部、CTLA4 遺伝子多型などの遺伝的背景の相違が関与している。いっぽう、病変分布の特異性には HLA-DP 多型が一部関与し

ている可能性がある。

文献

Fukazawa T, Kikuchi S, et al. Multiphasic demyelinating disorder with acute transverse myelitis. J Neurol 250: 624-626, 2003

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. Attack-related severity: A key factor in understanding the spectrum of idiopathic inflammatory demyelinating disorders. J Neurol Sci 225: 71-78, 2004

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 252: 824-829, 2005.

Fukazawa T, Kikuchi S, et al. CTLA4 gene polymorphism is not associated with conventional multiple sclerosis in Japanese. J Neuroimmunol 159: 225-229, 2005.

Fukazawa T, Kikuchi S, et al. HLA-DPB1*0501 is not uniquely associated with opticospinal multiple sclerosis in Japanese patients. Important role of DPB1*0301. Multiple Sclerosis 12: 19-23, 2006

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

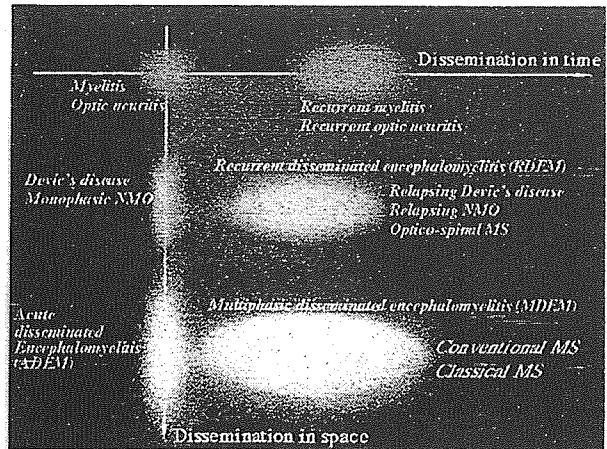


図1 従来の二次元的理解

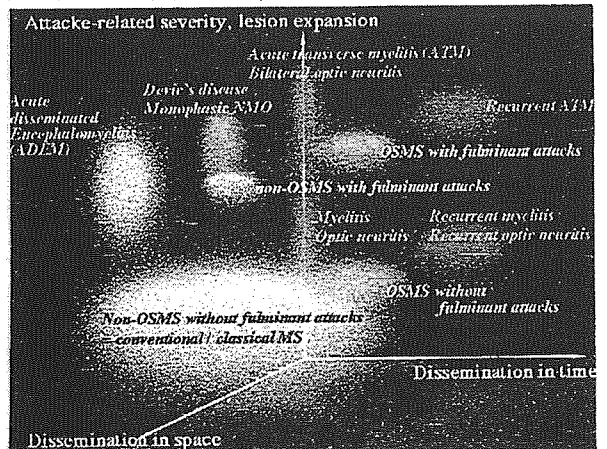


図2-a; in Caucasians (attack severity は比較的軽度の症例が多い)

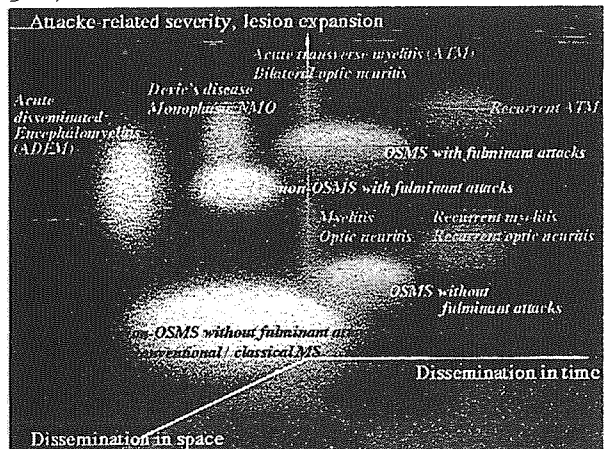


図2-b; in Japanese and Asian countries (attack severity が比較的高度の症例も少なくない)

視神経脊髄型多発性硬化症における NMO-IgG 陽性例と陰性例の比較解析

分担研究者 糸山泰人¹⁾

共同研究者 中島一郎¹⁾、藤原一男¹⁾、三須建郎¹⁾、宮沢イザベル¹⁾、中村正史¹⁾

研究要旨

視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal form of MS: OSMS) の 63% で血清 NMO-IgG 抗体が陽性であった。NMO-IgG 陽性の OSMS は、NMO-IgG 陰性の OSMS と比較して横断性脊髄炎や失明に至る頻度が高く、より重症化しやすい傾向にあった。また、NMO-IgG 陽性の OSMS では全例 3 椎体分以上の長い脊髄 MRI 病変を示し、NMO-IgG 陽性症例の大きな特徴であった。NMO-IgG 陽性で、脳に広範な病変を来した症例があり、多発性硬化症の MRI 病変としては非典型的な所見であった。

研究目的

我々は、これまでに Mayo Clinic との共同研究において、視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal form of multiple sclerosis: OSMS) の約 6 割の患者の血清中に neuromyelitis optica に特異的な自己抗体 NMO-IgG が認められることを見だし (Lennon et al., 2004)、昨年の本班会議にて報告した。今回は更に症例数を増やし、NMO-IgG 陽性の OSMS の特徴を明らかにし、NMO-IgG 陰性の OSMS との間における臨床的および画像的な比較解析を行った。また、NMO-IgG 陽性症例における脳病変の特徴についても解析を行った。

研究方法

当科外来に通院中の clinically definite MS 35 例の寛解期の血清 NMO-IgG を Mayo Clinic に依頼して測定した。

35 例の内訳は、OSMS 19 例、脊髄型 MS 3 例、通常型 MS 13 例であった。通常型 13 例のうち、5 例はオリゴクローナルバンド (OB) が陽性の古典的 MS であったが、他の 8 例は OB 陰性で非典型的な脳 MRI 所見を呈した MS であった。NMO-IgG はマウス組織切片を用いて間接蛍光抗体法にて免疫組織化学的に測定され、脳軟膜や血管周囲などを含む特異的な染色パターンを示すものが陽性と判定された。尚、各症例の抗体価については検討していない。

研究結果

(1) 35 例中の 14 例で血清 NMO-IgG が陽性であった。14 例の NMO-IgG 陽性症例のうち、OSMS が 12 例、OB 陰性の広範な脳病変のある MS が 2 例であった。脊髄型 MS および OB 陽性の古典的 MS はいずれも陰性であった。OSMS での陽性頻度は 63% で前回の報告とほぼ同様の数字であった。

(2) NMO-IgG 陽性の OSMS 12 例と

1) 東北大学医学部神経内科

NMO-IgG 陰性の OSMS 7 例の比較において、NMO-IgG 陽性 OSMS では、片眼の失明を来す頻度とMRIにおける長い脊髄病変を来す頻度が有意に高かった。その他の臨床データにおける差は認められなかった(表)。

(3) NMO-IgG 陽性症例のうち、6 例で大脳病変をMRIで認めた。そのうち2例で大脳白質の非特異的な小さな散在性の病変、1例で大脳白質のびまん性の非特異的病変、1例で視床下部病変、1例で両側錐体路に沿った広範な病変と小脳病変、1例で両側基底核から側脳室周辺にかけての比較的広範な病変を認めた。

結論

(1) OSMS の63%で血清NMO-IgGが陽性であり、有用なマーカーとなりうると考えられた。NMO-IgG 陽性患者では高度な障害を示す傾向にあり、特に失明を来した症例は全例NMO-IgGが陽性であった。

(2) NMO-IgG 陽性症例の中には脳病変を来す症例も認められるが、古典的MSに見られるような典型的なovoid病変ではなかった。OSMSにおいても脳病変が生じうること示唆していると考えられる。

文献

Lennon, V.A., Wingerchuk, D.M., Kryzer, T.J., Pittock, S.J., Lucchinetti, C.F., Fujihara, K., Nakashima, I., Weinshenker, B.G., 2004. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364, 2106-2112.

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. NMO-IgG 陽性症例と陰性症例の比較

	NMO-IgG 陽性		NMO-IgG 陰性
	Total	OSMS	OSMS
例数	14	12	7
発症年齢	36 ± 13	37 ± 13	36 ± 13
EDSS	6.0 (2.0-8.0)	6.0 (3.5-8.0)	6.0 (0-6.5)
横断性脊髄炎	12 / 14 (86%)	11 / 12 (92%)	5 / 7 (71%)
片眼失明	7 / 14 (50%)	7 / 12 (58%)	0 / 7 (0%)
髄液細胞増多 (>50 cells/ μ l)	4 / 14 (29%)	4 / 12 (33%)	1 / 7 (14%)
OB	2 / 14 (14%)	2 / 12 (17%)	0 / 7 (0%)
MRI 長い病変(>3VS)	13 / 14 (93%)	12 / 12 (100%)	4 / 7 (57%)
脳病変	6 / 14 (43%)	4 / 12 (33%)	5 / 7 (71%)

視神経脊髄型多発性硬化症での抗 Aquaporin-4 抗体の解析

分担研究者； 田中 恵子¹⁾

共同研究者； 谷 卓¹⁾, 出塚 次郎²⁾, 西澤 正豊¹⁾, 田中 正美³⁾, 齋田 孝彦³⁾,
崎村建司⁴⁾

研究要旨

視神経脊髄型多発性硬化症 (OS-MS) は、日本をはじめアジア諸国に多く見られる多発性硬化症の一病型とされる。一方、欧米では大脳・小脳病変を主体とする病型(C-MS) が多数を占め、視神経・脊髄が選択的に障害される病型では、他の全身臓器の自己免疫病の際に見られる血清学的・病理学的特徴を併せ持つ場合が多いなどから、C-MS とは病態を異にする一群と考え、*neuromyelitis optica* (NMO) と呼称している。最近、Lennon らは、NMO では患者血清中に Aquaporin-4 に対する IgG 抗体が検出され、本邦の OS-MS でもその 58% に本抗体が陽性であり、MS との鑑別に有用なマーカーとなることを報告した。我々も本邦の OS-MS 患者血清について本抗体の有無を解析し、同様の結果を得た。

研究目的

本邦の OS-MS が、C-MS と同じ病態を持ちながら人種的背景などで修飾されて異なった表現型をとるのか、C-MS とは異なる病態により生じる疾患なのかは議論がある。Lennon らの NMO-IgG (抗 Aquaporin-4 抗体) が本邦 OS-MS の半数強に認められたとの報告は、OS-MS と分類されている一群が病態の異なる *heterogeneous* な群である可能性がある。そこで、本邦 OS-MS について本抗体陽性者の頻度や陰性例との病像の差違などを明らかにする目的で Aquaporin-4 の特異的認識部位に対する抗体を解析した。

研究方法

対象) 3 椎体以上の広汎な脊髄病変を

- 1) 新潟大学脳研究所神経内科
- 2) 小千谷さくら病院
- 3) 国立病院機構宇多野病院神経内科
- 4) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学

有する OS-MS 10 例 (年齢 27-62 歳、平均 46.8 歳。男性 1 例、女性 9 例)、2) 脊髄病変が 1 椎体長以内の病変を有する OS-MS 2 例 (45 歳女性、56 歳女性)、3) 大脳の多巣性病巣に加え視神経・脊髄病変も有する C-MS 4 例、4) 対照として健常人 2 名 (35 歳男性、28 歳女性) の血清を用いた。

方法) ヒト脳 cDNA ライブラリーをテンプレートとして aquaporin 4 (AQP4) のプライマーで PCR を行い、AQP4 の DNA 全長を増幅、発現ベクターにサブクローニングし、HEK-293 細胞に transfection (AQP4-HEK) を行った。AQP4-HEK を 4% paraformaldehyde/PBS で固定後、MS および control 血清 (1:400) を反応させ、FITC-抗ヒト IgG を二次抗体として反応させた。陽性対照として、ヒト AQP4 C 末端 301-318 番目のアミノ酸からなる合成ペプチドで家兔を免疫し、アフィニティー精製した IgG ポリクローナル抗体を作成して用

いた。本抗体でのヒト脳・腎・肺のパラフィン包埋切片を用いた免疫組織化学的染色も行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、新潟大学の倫理規定を遵守して行った。患者さんからはインフォームド・コンセントを得、同意を得られた場合にのみ研究をおこなった。

結果

Aquaporin-4 を特異的に認識する家兎の抗体では、大脳 subpial region に fine granular/linear な陽性パターン、皮質分子層の血管周囲などに陽性パターンが得られ、astrocytic processes が染色されている可能性が考えられ、既報の AQP4 の存在パターンと同様の染色像を得た。

AQP4-HEK を用いた免疫染色では、3椎体以上の広汎な脊髄病変を有する OS-MS 10 例中 6 例で本抗体が陽性であった。脊髄病変が 1 椎体長以内の病変を有する OS-MS 2 例、大脳の多巣性病巣に加え視神経・脊髄病変も有する C-MS 4 例、健常人 2 名はいずれも陰性であった。

考察

Lennon らは血清中の Aquaporin-4 抗体が NMO を MS と区別するマーカーとなることを報告し、本邦の OSMS にも陽性例があることから、これらは同一疾患であり、発症病態が C-MS とは異なる可能性があることを報告した。本邦でも、OS-MS について、しばしば血清中に抗核抗体その他の膠原病関連の自己抗体が認められる例があり、病理学的にも病変部位血管壁に補体の沈着

やマクロファージの浸潤、時に好酸球の浸潤が見られる例があり、NMO との異同が問題となる場合があることが知られている。これらの例では、脊髄に 3 椎体以上に及ぶ広汎な病変を生じる傾向があるとされることから、今回脊髄に 3 椎体以上の長い病変を有する OS-MS 例の血清中の抗 Aquaporin-4 抗体について検索した。Aquaporin-4 をトランスフェクトした HEK293 細胞の免疫染色にて、脊髄に長い病変を有する OSMS の半数強に Aquaporin 4 に対する抗体が確認され、脊髄病変が 1-2 椎体以内に局限している OSMS および CMS、正常対象ではすべて陰性であったことから、本邦 OSMS でも欧米の NMO と同一病態機序による一群が存在する可能性が考えられた。

結論

本邦の OS-MS について、抗 Aquaporin-4 抗体の有無を検討した。OS-MS のうち、脊髄に 3 椎体以上にわたる長い病変を有する例 10 例中 6 例で本抗体が陽性であった。脊髄病変が 1 椎体以内である OS-MS、C-MS、その他健常者対照ではすべて陰性であった。従来 OS-MS とされてきた例のなかに、欧米の NMO と同一病態機序による一群が存在する可能性が考えられた。

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

多発性硬化症における定量的脳波解析

分担研究者 太田宏平¹⁾²⁾

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

研究目的

多発性硬化症 (MS) を対象に定量的脳波解析を試み、脳機能評価における有用性について検討を行った。その結果、各誘導の周波数毎の power 値を MS 群と対照群で比較すると MS 群では複数の部位で有意に徐波の power 値の増加を認めた。このような定量的解析は大脳病変のより客観的な評価が可能であり、脳機能評価の一助になると考えられた。

研究目的

多発性硬化症 (MS) の病状の評価は通常、EDSS に代表される障害度評価や MRI などの画像診断により実施されている。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。われわれはこれまで MS の大脳病変の評価法として事象関連電位の有用性を明らかにしてきたが、今年度は MS 患者を対象に定量的脳波解析を試み、脳機能評価における利点や問題点について検討を行った。

研究方法

脳波検査の同意を得られた診断確実 MS 患者 22 名 (年齢 29-49 歳、平均 35.8±5.5 歳、EDSS 1.0-7.0、平均罹病期間 9.6±7.1 年、通常型 MS 19 名、視神経脊髄型 MS 3 名) を対象とした。また、器質的神経疾患を否定された患者 10 名 (年齢 20-44 歳、平均 35.5±9.1 歳) を対照とした。脳波は国際 10-20 法に従い、頭皮上 19 部位に探查電極を置き、両側耳朶を基準電極として基準導出法、および双極導出法で安静・閉眼・覚醒時の脳波を記録した。

1) 東京理科大学理学部

2) 東京女子医科大学神経内科

脳波の視察的検討に加えて脳波解析プログラム FOCUS をもちいて、高速フーリエ変換 (FFT) による peak 周波数と周波数帯域毎の power 値を算出した。

(倫理面への配慮)

本研究は日常診療で実施された臨床検査に基づく研究であるため、その遂行に当たり患者個人情報への守秘に配慮した。また、患者からはインフォームド・コンセントを得て研究をおこなった。

研究結果

視察的検討では徐波の明らかな増加を認める MS 患者が散見され、脳波マッピングでは徐波の増加が容易に確認可能であった。しかし、後頭葉誘導における peak 周波数は対照群と MS 群では差を認めなかった (O1-A1: 対照群 10.3±1.2 Hz、MS 群 10.4±1.2 Hz、O2-A2: 対照群 10.4±1.0 Hz、MS 群 10.5±1.0 Hz)。FFT による各誘導の周波数毎の power 値を MS 群と対照群で比較すると MS 群では δ 波 (2-4Hz) は T6 で、 θ 波 (4-8Hz) は Fp2、F4、F8、C3、C4、T3、

P4 の各部位で有意に power 値の増加を認めた (図). さらに power 値の高値を示した患者は 8 名であったがすべて通常型 MS であり、平均 EDSS は 3.7 ± 1.8 、平均罹病期間は 14.6 ± 5.3 年であった. 視神経脊髓型 MS 3 名ではどの誘導においても対照の平均+2SD 以下の power 値であった.

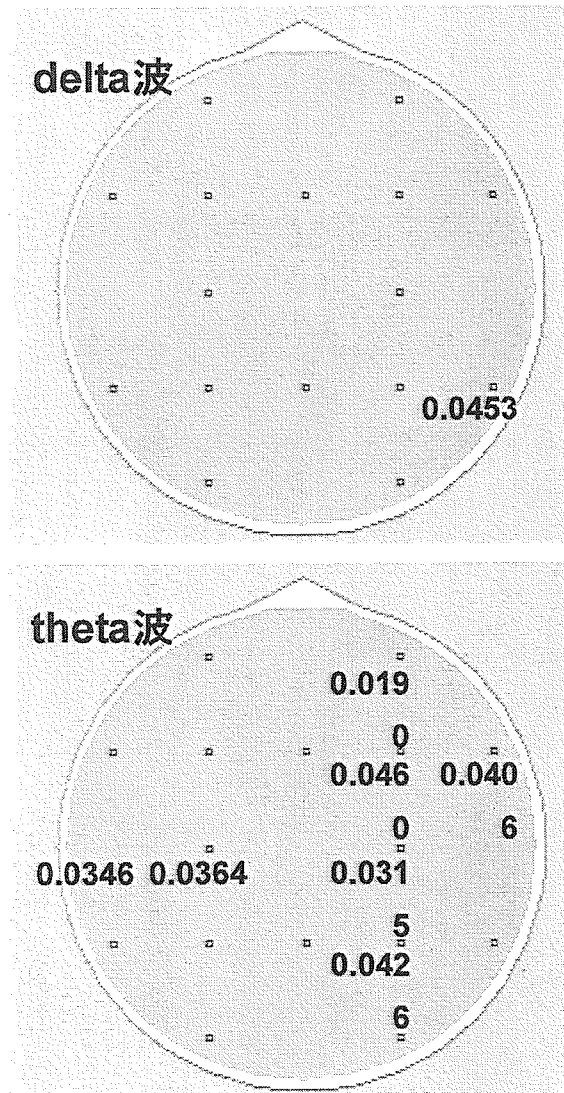


図 徐波の power 値の比較
MS 患者と対照の両群で徐波の power 値を比較した. 有意差を示した ($p < 0.05$) 脳波導出部位にそれぞれの p 値を記載した. (上図は δ 波、下図は θ 波を示す)

考察

MS の脳波解析は古くから行われているが、定量的な脳波解析はそれほど多くない。今回のわれわれの検討では徐波の増加を反映する power 値の増加は大脳病変を有する通常型 MS で、罹病期間のより長い患者に認められている。これは大脳機能 (障害の程度) を反映し、定量的評価が可能であることを示唆している。今後、再現性 (一定の基準による測定法、判定基準) の検証や MRI 所見との対比、高次脳機能検査や事象関連電位との比較が必要と考える。

結語

脳波の定量的解析は視察的読影にくらべ数値化や図示化することで、より客観的な評価が可能であり、大脳機能評価の一助になると考えられた。

文献

1) Leocani L, et al: Electroencephalographic coherence analysis in multiple sclerosis: correlation with clinical, neuropsychological, and MRI findings. JNNP 2000; 69:192-198

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