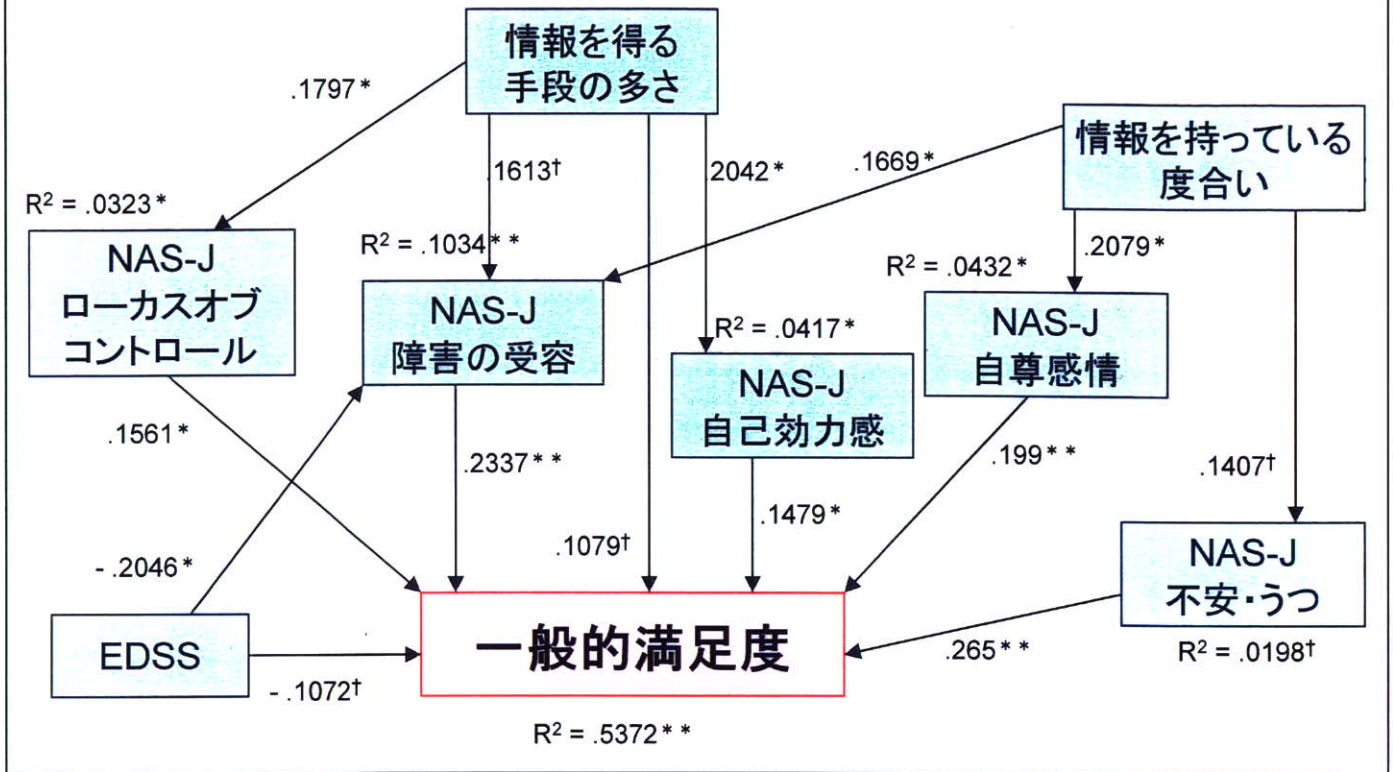


日本人多発性硬化症(MS)患者の QOL(生活の質)大規模調査

【FAMS下位項目:一般的満足度のパス図】



解説

【目的】 多発性硬化症(MS)患者のQOLの実態を多数例・全国規模で調査する。

【対象・方法】 調査期間:平成19年3月～8月, 163症例
男:女=1:2.57, スケール:FAMS疾患特異的尺度, NAS-J心理適応尺度など

【結果】

- ・ FAMSトータル点数とEDSSに負の相関あり。
- ・ FAMS下位項目「社会・家族関係」とEDSSとは有意な相関なし。「一般的満足度」とEDSSとの相関もきわめて小さい。
- ・ FAMSと心理適応尺度NAS-Jは強い相関あり。
- ・ QOLへ就労状況, 医療スタッフとのコミュニケーション, MSに関する情報, 介助者の影響あり。

【QOL研究-今後の課題】

- ・ どう臨床に生かしていくか。
 - 就労・コミュニケーション・情報
 - 心理適応
 - 介入研究
- ・ 政策決定への提言
- ・ 治験・治療研究で必須の評価項目

Oligoclonal band (OCB) 陰性, HLA-DRB1*0405陽性のMS症例の検討

日本人通常型MS (conventional type MS: C-MS)

OCB(+)にはDRB1*1501が多い

OCB(-)にはDRB1*0405が多い

最近, SwedenのグループからもOCB(-)ではHLA-DRB1*0404が多いとの報告有り.

HLA-DR4

- ・ DRB1*0405はアジア系民族に特有の対立遺伝子
- ・ DRB1*0404は白人に頻度の高い対立遺伝子

日本人RAでは, HLA-DRB1*0405と相関, 白人ではHLA-DRB1*0404と相関

OCB(-)DRB1*0405(+)群の臨床的特徴は?

| | OCB (-) DRB1*0405 (+) (n=24) | それ以外 (n=85) | P value |
|---------------|------------------------------------|----------------|---------|
| F : M | 15 : 9 | 67 : 18 | N.S. |
| RR : SP | 18 : 6 | 53 : 32 | N.S. |
| Age at onset* | 25.29 ± 11.1 | 27.17 ± 8.72 | N.S. |
| PI* | 0.32 ± 0.30 | 0.36 ± 0.38 | N.S. |

*mean ± S.D.

解説

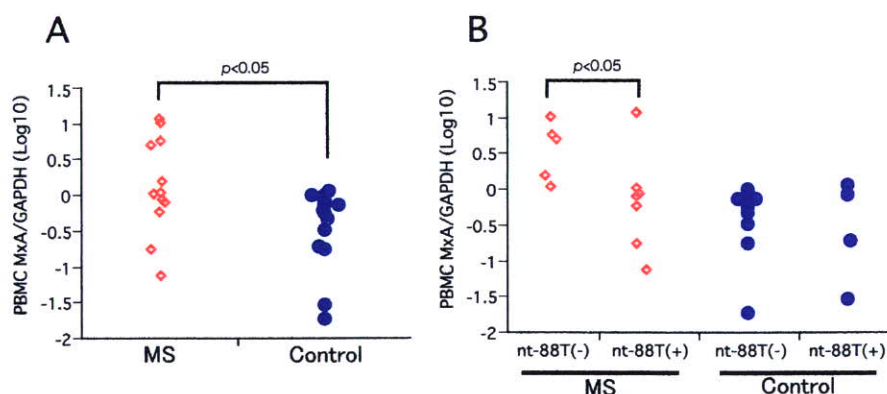
今回の検討では, OCB陰性HLA-DRB1*0405陽性, もしくはOCB陰性HLA-DR4陽性の群の臨床的特徴は確認できなかったが, HLA-DRB1*0405はRAとの相関も指摘されており, MRI所見を含めてMSとの関連を今後も研究していく必要があると思われる.

MxAによる多発性硬化症の病態修飾

| | Whole MS (n=66) | -88T (+) (n=39) | -88T (-) (n=27) | p value |
|------------------------|--------------------|--------------------|--------------------|---------|
| 性比 (女性、%) | 71.6 | 76.9 | 64.3 | 0.26 |
| 発症年齢 | 35.8±12.5 | 37.7±13.4 | 33.1±11.0 | > 0.05 |
| 病歴期間 (月) | 149.6±92.7 | 161.2±99.0 | 133.4±82.2 | > 0.05 |
| 最終 EDSS | 2.42±1.88 | 2.58±1.83 | 2.20±1.96 | > 0.05 |
| Optico-spinal form (%) | 27.3 | 23.1 | 33.3 | 0.67 |
| 径3cm以上の病変 (脳病変、%) | 22.4 | 33.3 | 7.1 | 0.01 |
| 側脳室病変3個以上 (%) | 55.2 | 61.5 | 46.4 | 0.22 |
| 皮質直下病変 (%) | 40.3 | 33.3 | 50.0 | 0.17 |
| IFN-β 治療患者 (%) | 20.9 | 17.9 | 25.0 | 0.49 |
| うちNon-responder (%) | 15.4 | 33.3 | 0.0 | 0.20 |

MxA調節領域遺伝子型別の特徴

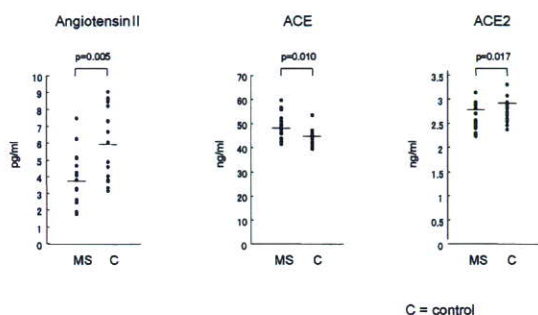
末梢血リンパ球におけるMxA定量PCR
(A:各群全体
B:nt-88Tの有無別)



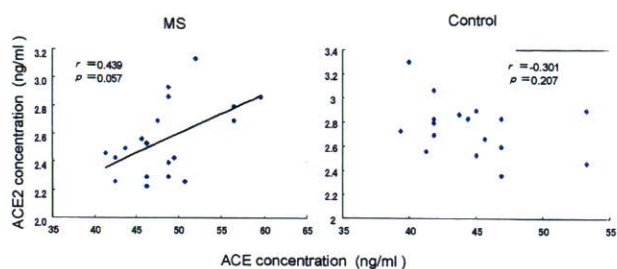
- MxA調節領域のnt-88がTであるハプロタイプを有するか否かでグループ分けすると、nt-88T(+)の群は
 - 径3cm以上の脳病変を有する割合が多い
 - 側脳室周囲病変が多く、皮質直下病変は少ない
 - IFN治療への反応性が悪い
- 定量PCRでは
 - 全体で見ると、MS群においてMxAは有意に高発現
 - nt-88にTを有するか否かで見てみると、in vitroの結果に反して、Tを持つ群の発現量は持たない群よりも低下

多発性硬化症における 神経系レニン・アンジオテンシン系に関する研究

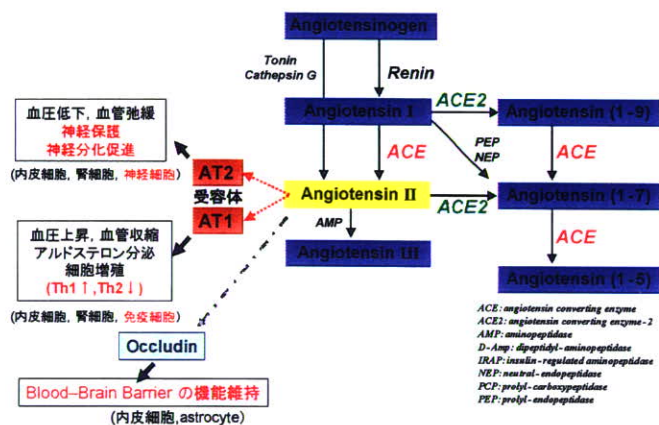
【結果】 髄液中 angiotensin II, ACE, ACE2



髄液中ACEとACE2の相互関係



レニン・アンジオテンシン系の関連酵素・ペプチドとその受容体



解説

MS再発時の髄液中では、angiotensin II の低下、ACEの上昇とACE2の低下がみられた。

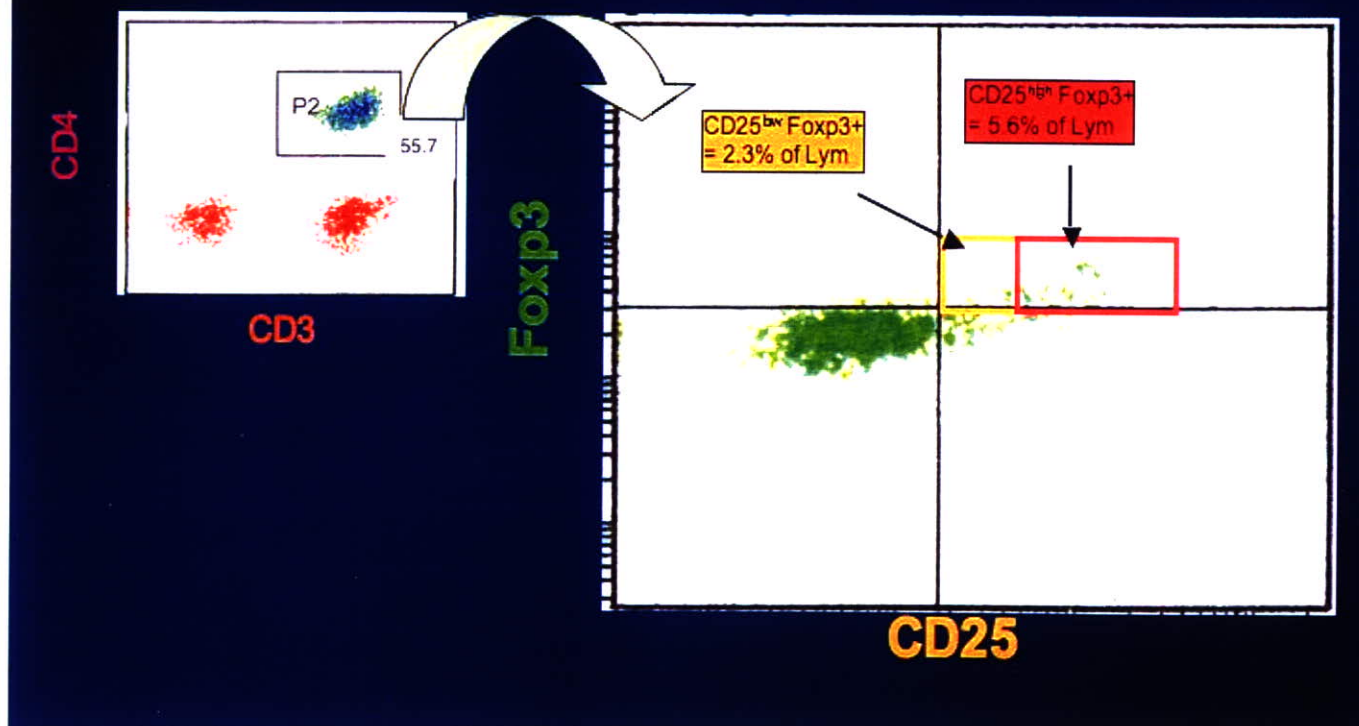
神経系RASがMSの病態に関与していることが示唆された。

MS再発時にangiotensin II の1型受容体(AT1)の選択的阻害により、2型受容体(AT2)を優位にすることで、神経保護作用、分化作用を高め、Th1シフトを防ぐことにより、症状の改善が望める可能性がある。

中枢神経組織の炎症時に増加する CD4+CD25+細胞の意義

制御性T細胞の典型的な蛍光パターン

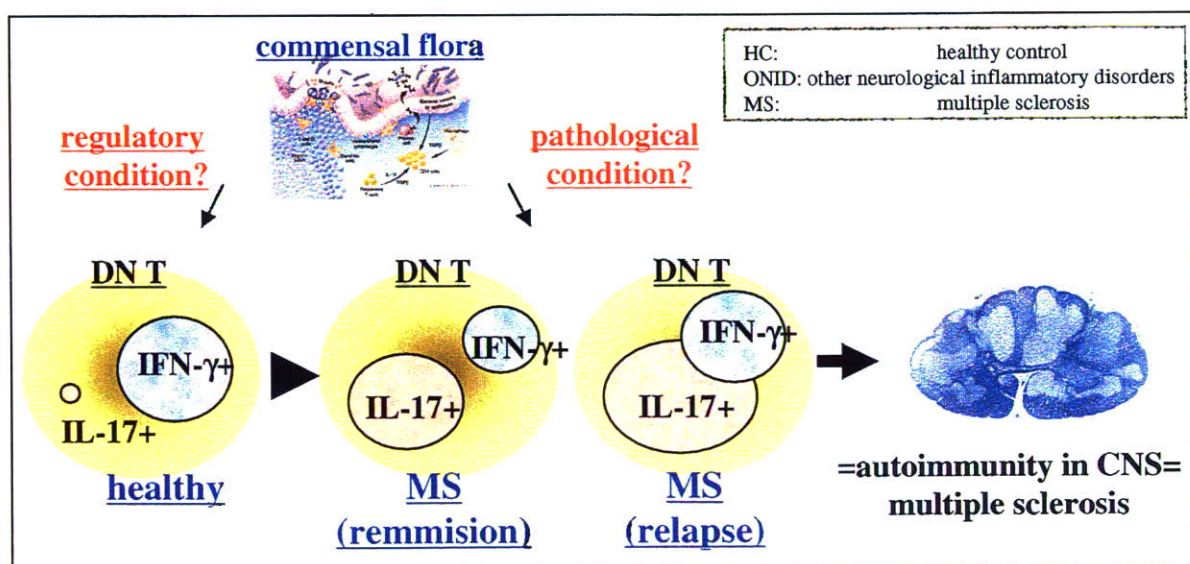
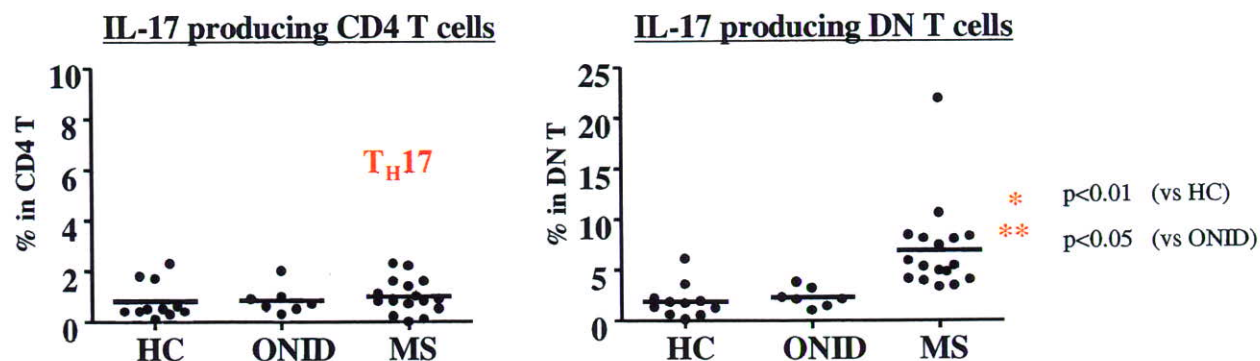
急性髄膜炎患者髄液細胞を染色した結果



解説

- 1) 免疫制御性T細胞であるTregは、CD3+CD4+CD25highFoxp3+として、明瞭に同定可能な細胞集団である。
- 2) Tregは脳炎・髄膜炎では、末梢血中で低下、髄液中で増加し、生体防御上合目的的な動態を示した。
- 3) 多発性硬化症患者Tregは、末梢血でも髄液でも増加しているにも関わらず炎症が継続するため、有効に機能してない可能性がある。

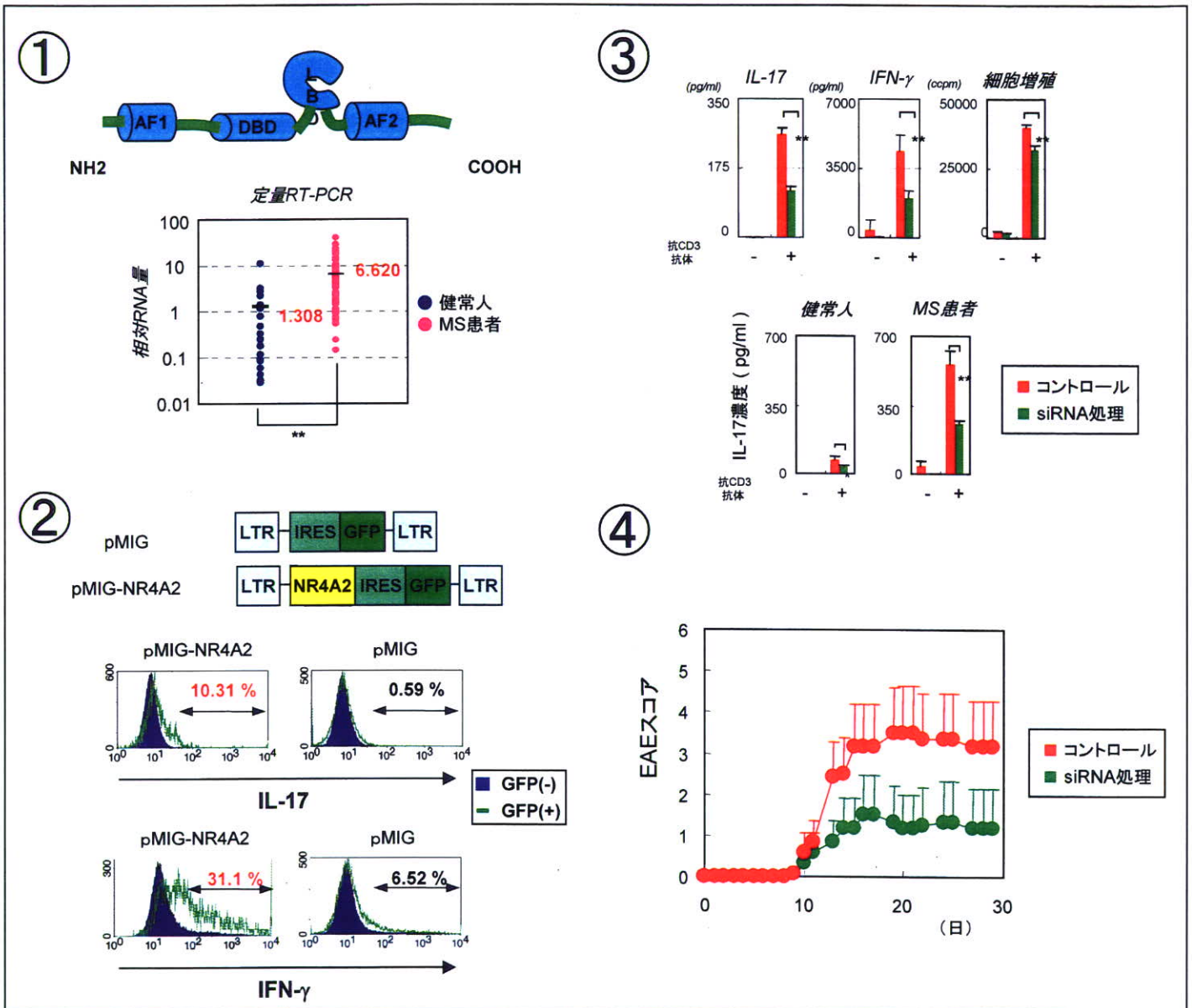
多発性硬化症におけるCD4-CD8- DN T 細胞の特徴



解説

1. 多発性硬化症におけるCD4-CD8- double-negative T 細胞分画には、IL-17を産生する特殊な細胞群が存在する。
2. IL-17産生double-negative T 細胞は、多発性硬化症の病勢を反映し、再発期に多い。
3. 多発性硬化症では $\gamma\delta$ T 細胞以外のinnate T 細胞 がIL-17を産生している可能性がある。

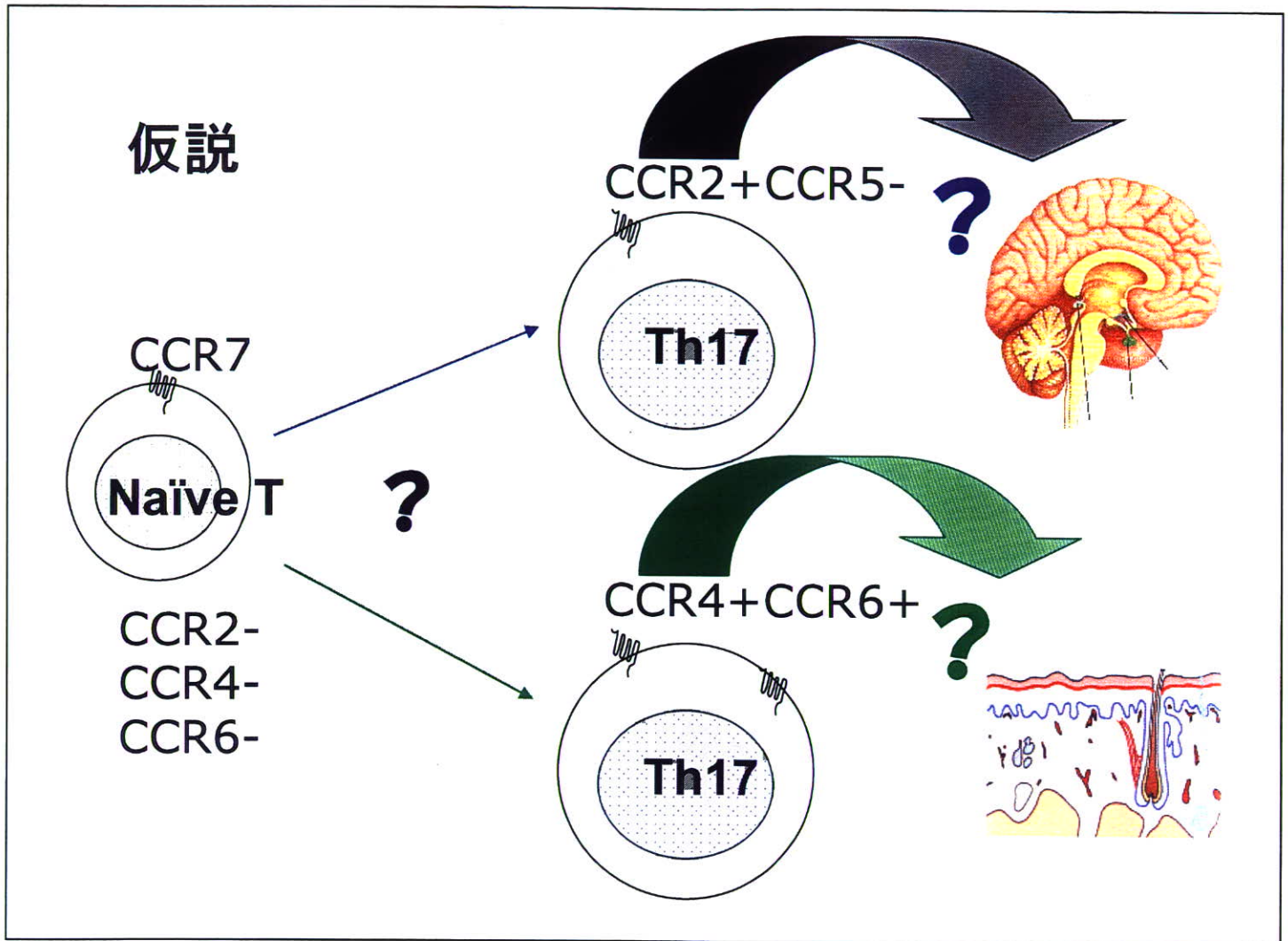
NR4A2はT細胞の炎症性サイトカイン産生と炎症性脳脊髄炎の病態形成を制御する



解説

1. MS患者ではT細胞NR4A2の発現が亢進する（対健常人約5倍）。
2. NR4A2の発現により、T細胞の炎症性サイトカイン産生が上昇する。
3. NR4A2 特異的siRNA処理により、健常人及びMS患者末梢血T細胞の炎症性サイトカイン産生が減少する。
4. 病原性T細胞のsiRNA処理により、EAEの病態が改善する。

ケモカイン受容体の発現が異なる 二つのTh17細胞が存在する



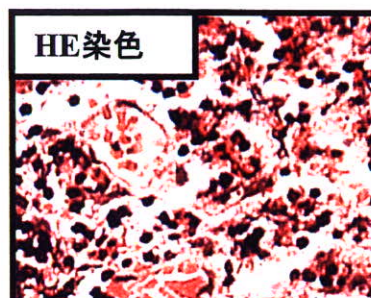
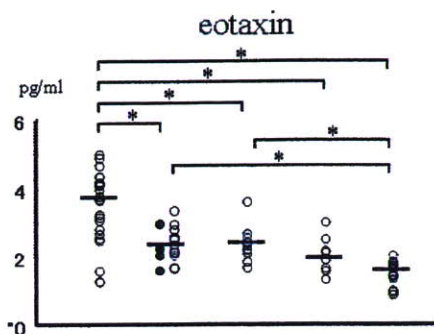
解説

1. IL-17産生性T細胞(Th17)は近年、多発性硬化症など自己免疫疾患の発症に重要な細胞として注目されているCD4陽性T細胞である。
2. CCR2+CCR5-およびCCR4+CCR6+の両者ともTh17細胞を含む細胞集団であり、両者はほとんどオーバーラップしない。
3. 中枢神経ではCCR2が、皮膚ではCCR4やCCR6の重要性が報告されており、二つのTh17細胞がそれぞれ生体内の異なる部位に遊走して機能を発揮する可能性が考えられる。

脊髄炎症性疾患の髄液サイトカインプロフィール

・ アトピー性脊髄炎(AM)

Th2サイトカイン・ケモカインの上昇 (eotaxin (図)、IL-9)



AM OSMS HAM SM OND * $p < 0.01$ (AM脊髄の血管周囲好酸球浸潤像)

・ HTLV-1関連脊髄症(HAM)

T細胞誘導、活性化ケモカインの上昇

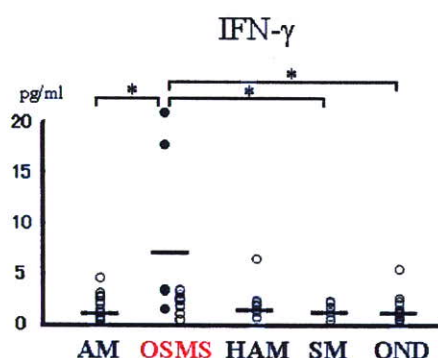
(IP-10、RANTES、MIP-1 α)

・ 視神経脊髄型多発性硬化症(OSMS)

多くの炎症性サイトカインの上昇

(IL-17、IFN- γ (図)、TNF- α 、IL-6)

AQP4陽性例 → ケモカインの誘導



* $p < 0.01$ (●はAQP4陽性例)

・ Sjögren症候群関連脊髄症(SM)

単核球系ケモカインの上昇 (MIP-1 α 、MIP-1 β)

解説

1. 各疾患ごとに髄液サイトカインプロフィールが異なり、それを明らかにすることは非常に有用である。
2. 各疾患で上昇しているサイトカインは、その病態を反映しており、それぞれに病態を担う免疫細胞が異なることがわかる。

膠原病に伴い視神経脊髄病変を生じた症例の臨床像解析 ～MSとの相同性の検討

*1: 失明 *2: 3椎体以上

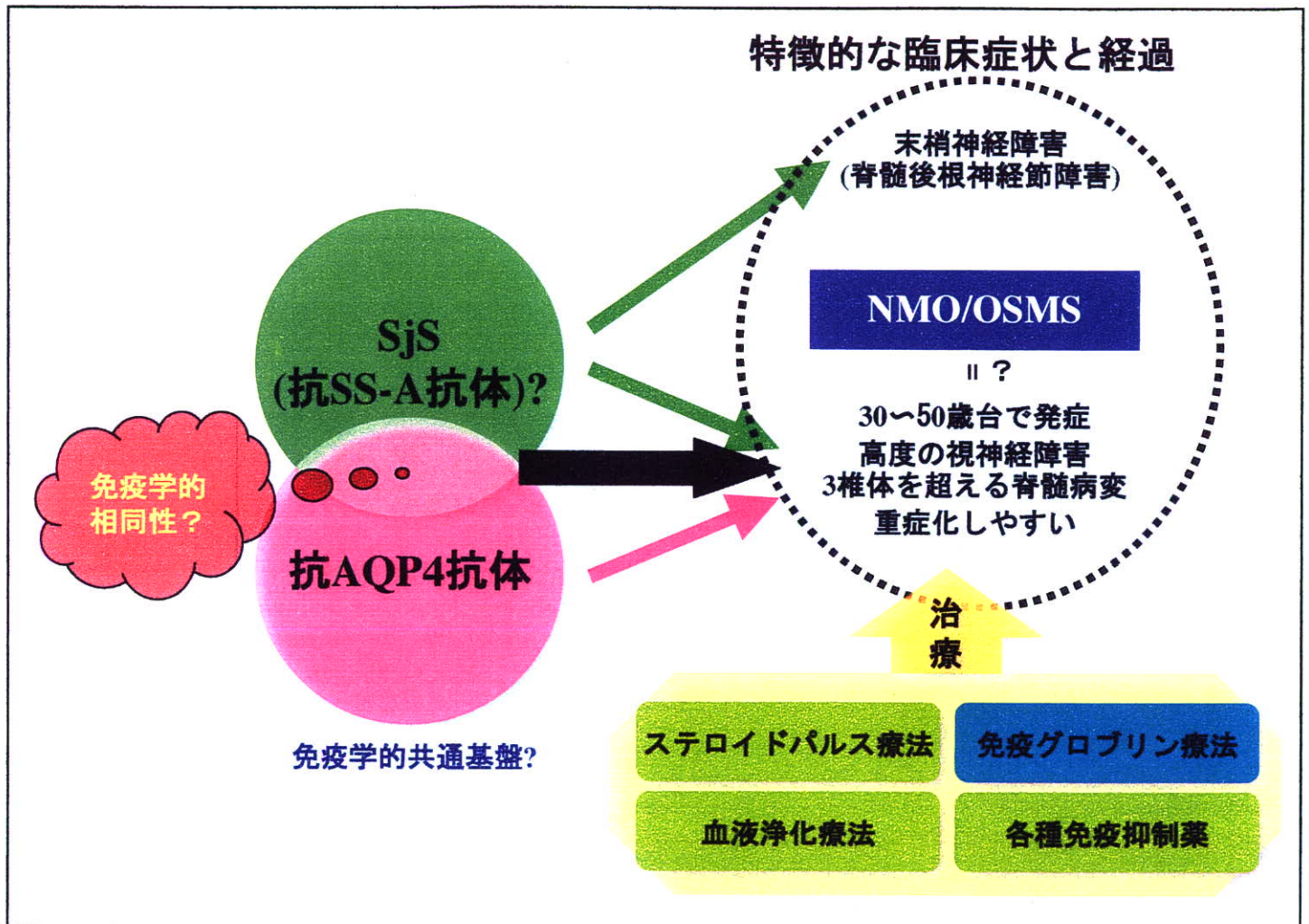
| 症例 | 発症年齢 | 性別 | 診断 | 経過 | 神経症状 | | | 髄液 | | |
|----|------|----|--------------------|-----|------|------|------------------|------|------|--------------|
| | | | | | 視神経 | 脊髄 | 大脳・ 脳幹・ 小脳 | 細胞 | 蛋白 | IgG index |
| 1 | 27 | F | 一 次 性 SjS | 再発性 | - | + *2 | + | 4 | 38 | 0.69 |
| 2 | 58 | F | 一 次 性 SjS | 一過性 | - | + | - | 1 | 13 | 0.65 |
| 3 | 44 | F | 二 次 性 SjS | 再発性 | - | + *2 | - | 30 | 79 | 1.48 |
| 4 | 45 | F | 一 次 性 SjS | 再発性 | - | + *2 | - | 22 | 66 | 1.27 |
| 5 | 35 | F | 一 次 性 SjS | 進行性 | - | + | + | 6 | 46 | 0.84 |
| 6 | 46 | F | 一 次 性 SjS | 再発性 | + *1 | - | + | 3 | 42 | 1.54 |
| 7 | 63 | F | 一 次 性 SjS | 再発性 | - | + *2 | + | 48 | 50 | n.a. |
| 8 | 55 | F | 二 次 性 SjS | 一過性 | - | + *2 | - | n.a. | n.a. | n.a. |
| 9 | 38 | F | 一 次 性 SjS | 再発性 | + | + *2 | + | 249 | 91 | n.a. |
| 10 | 46 | F | 二 次 性 SjS | 再発性 | + | + *2 | + | 7 | 63 | n.a. |
| 11 | 16 | F | SLE・MCTD | 一過性 | - | + *2 | + | 2 | 193 | 0.59 |
| 12 | 49 | M | SLE | 一過性 | - | + | - | n.a. | n.a. | n.a. |

膠原病に伴う脊髄障害とMSとの関連を神経内科と膠原病内科で共同研究した。
他疾患の合併症のない一
次性SjSが多数含まれ、臨床像はOS-MSと類似した。

解 説

膠原病に伴う脊髄障害とMSとの関連を神経内科と膠原病内科で共同研究した。
他疾患の合併症のない一
次性SjSが多数含まれ、臨床像はOS-MSと類似した。
自己抗体陽性のMS、中枢神経病変を合併する膠原病の臨床像と病態の解明、治療方法の検討に関しては科を超えての検討が必要である。

多発性硬化症(MS)様症状を伴ったシェーグレン症候群(SjS) -臨床所見と抗アクアポリン4(APQ4)抗体との 関連性についての検討-

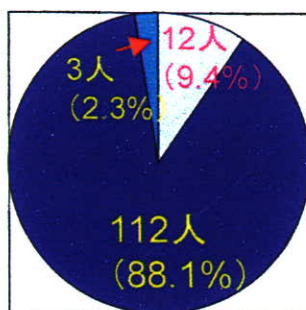


解 説

1. 多発性硬化症(MS)様病変を伴ったシェーグレン症候群(SjS)患者において、抗アクアポリン4(AQP4)抗体を含めた臨床的な解析を行った。
2. SjSの経過中にMS様病変をきたした抗AQP4抗体陽性の症例においては、SjSを合併していない視神経脊髄型MS(OSMS)/視神経脊髄炎(NMO)と同様に高度の視力障害と脊髄障害を主体とするものが存在する。抗AQP4抗体陰性例では陽性例と比べて視力障害ならびに脊髄障害は比較的軽度である可能性がある。
3. ステロイド抵抗性であった場合には、抗AQP4抗体の有無にかかわらず免疫グロブリン療法が有効である可能性がある。

抗AQP4抗体陽性例の臨床像

MS127人
男性33人
女性94人



抗AQP4抗体陽性
127人中11人 (8.9%)

□ CIS ■ RR-MS ▨ SP-MS ■ PP-MS

抗AQP4抗体陽性患者11人の臨床的特徴

【患者背景】

| | |
|------------------|-----------------|
| 男性 / 女性 (患者数) | 1 / 10 |
| 発症年齢 (平均 (幅)) | 35.3y (13y-67y) |
| 罹病期間 (平均 (幅)) | 12y (6y-31y) |
| 病型 (再発寛解型) | 11 |
| EDSS (寛解期 平均(幅)) | 5.0(1.5 - 8.5) |

【初発症状】

視神経/脊髄/脳 (患者数) 5 / 6 / 0

【全経過の症状】

視神経炎のみ / 脊髄炎のみ / 視神経炎 + 脊髄炎 (患者数) 0 / 3 / 8

【自己抗体の検出】

| | |
|-----------------|---|
| 抗核抗体陽性 (患者数) | 6 |
| 抗SSA/Ro抗体 (患者数) | 1 |

【画像的特徴】

脳病変/脳幹病変/小脳病変/脊髄病変(LESCL) (患者数) 9 / 2 / 1 / 11

【治療】

| | | |
|-----|-------------|----------------------|
| 急性期 | ステロイドパルス | 全員に効果あり |
| | 免疫吸着療法 | 4人に施行 いずれも効果あり |
| 慢性期 | 経口ステロイド慢性投与 | 7人に施行 効果あり |
| | IFNβ-1b | 7人に施行 4人中止(内1人は症状増悪) |

解説

- MS連続127人の抗AQP4抗体を検索し、11人 (8.9%) が陽性であった。
- 治療には免疫吸着療法の有効性が示唆され、IFNβ 1b使用への再検討が喚起された。視神経炎がなく、脊髄炎のみを繰り返す患者があり、今後も注意深い経過観察と同様な報告の蓄積が必要と考えられた。

血清抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性群の臨床的特徴

<一般解析 (n=242)>

| | |
|--|--------------------|
| Male / Female (number (ratio)) | 22 / 220 (1:10) |
| Age at onset (median (range)) | 38y (3y-74y) |
| Disease duration (median (range)) | 7y (0y-34y) |
| Annualized relapse rate (median (range)) | 1.0 (0.04-4.0) |
| EDSS (median (range)) | 5.5 (0-9.5) |
| Oligoclonal IgG bands (number) | 20 / 158 (13%) |
| Anti-AQP4 antibody titers (median (range)) | 512x (8x-1048576x) |
| Anti-nuclear-antibody (number) | 66 / 138 (48%) |
| Anti-SSA/Ro antibody (number) | 41 / 137 (30%) |
| Anti-SSB/Lo antibody (number) | 16 / 135 (12%) |

<抗AQP4抗体陽性・インターフェロン(IFN)β 使用例の転帰 (n=43)>

- ・副作用による中止: 11例(26%)
- ・無効もしくは増悪: 25例(58%)
- ・有効性が疑われる: 7例(16%) ⇒ 前後の再発回数に有意差なし

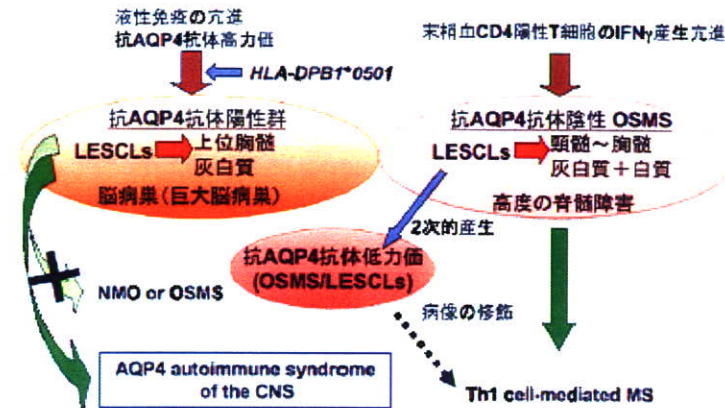
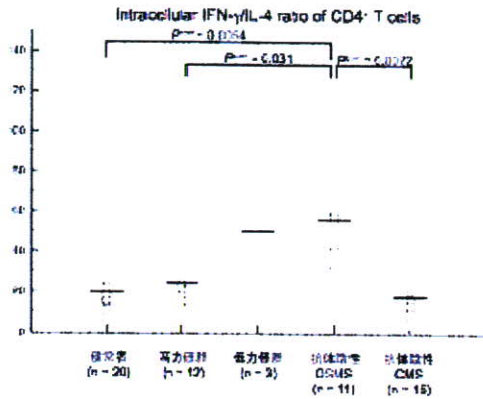
解 説

1. 一般解析は従来のNeuromyelitis optica (NMO)での報告と一致した。
2. この結果は、抗AQP4抗体のNMOに対する疾患特異性と矛盾しない。
3. 抗体陽性・IFN使用例では、多くが無効か副作用で中止していた。
4. 抗体陽性例でのIFNの新規使用は、慎重であるべきと考えられる。

抗aquaporin-4 (AQP4) 抗体産生の背景因子 免疫学的・遺伝学的特徴

| | 抗AQP4抗体高力価群 (≥12以上) (n=23) | 抗AQP4抗体低力価群 (≤12未満) (n=7) | 抗AQP4抗体陰性 CSMS with LESCLs (n=19) |
|-------------------------|----------------------------------|---------------------------------|---|
| 性別 (男/女) | 1/22 (1:22) | 0/7 | 4/15 (1:3) |
| 発症年齢 (歳) | 37.5 ± 14.2 | 45.3 ± 14.3 | 34.6 ± 13.8 |
| 発症部位 (年) | 14.2 ± 9.8 | 10.8 ± 8.7 | 13.1 ± 9.1 |
| 高発率 (回数/年) | 1.0 ± 0.7 | 1.0 ± 0.6 | 0.9 ± 0.5 |
| EDSS score | 4.6 ± 2.3* | 0.1 ± 0.7 | 6.4 ± 2.4* |
| 視神経炎 | 20/23 (87.0%)* | 0/7 (0.0%) | 13/19 (68.4%)* |
| 非脱髄性神経炎 (FB ± 5) | 14/22 (63.6%)* | 5/7 (71.4%)* | 15/19 (78.9%)* |
| 横断性脊髄炎 | 9/22 (40.9%)* | 0/7 (0.0%) | 16/19 (84.2%)* |
| 再発性横断性脊髄炎 (以上) | 13/22 (59.1%)* | 0/7 (0.0%) | 16/19 (84.2%)* |
| 最終障害部位 (以上) | 3/23 (13.0%)* | 3/7 (42.9%)* | 10/19 (52.6%)* |
| MRI | | | |
| LESCLs | 15/23 (65.2%)* | 0/7 (0.0%) | 19/19 (100.0%)* |
| Rancho lesions | 0/23 (0.0%)* | 1/6 (16.7%)* | 3/19 (15.8%)* |
| Atypical brain lesions | 10/23 (43.5%)* | 1/6 (16.7%)* | 1/17 (5.9%)* |
| 巨大白質病巣 (> 1 cm) | 0/23 (0.0%)* | 0/6 (0.0%)* | 0/17 (0.0%)* |
| CSF | | | |
| 血清中抗AQP4抗体 (≥ 50 IU/ml) | 12/1 (100.0%)* | 0/6 (0.0%)* | 5/18 (27.8%)* |
| Oligoclonal band | 12/1 (100.0%)* | 0/6 (0.0%)* | 2/18 (11.1%)* |
| IgG index (≥ 0.658) | 18/19 (94.7%)* | 0/6 (0.0%)* | 6/17 (35.3%)* |
| 自己抗体 | 15/20 (80.0%)* | 4/7 (57.1%)* | 7/14 (50.0%)* |

* P < 0.05, ** P < 0.01



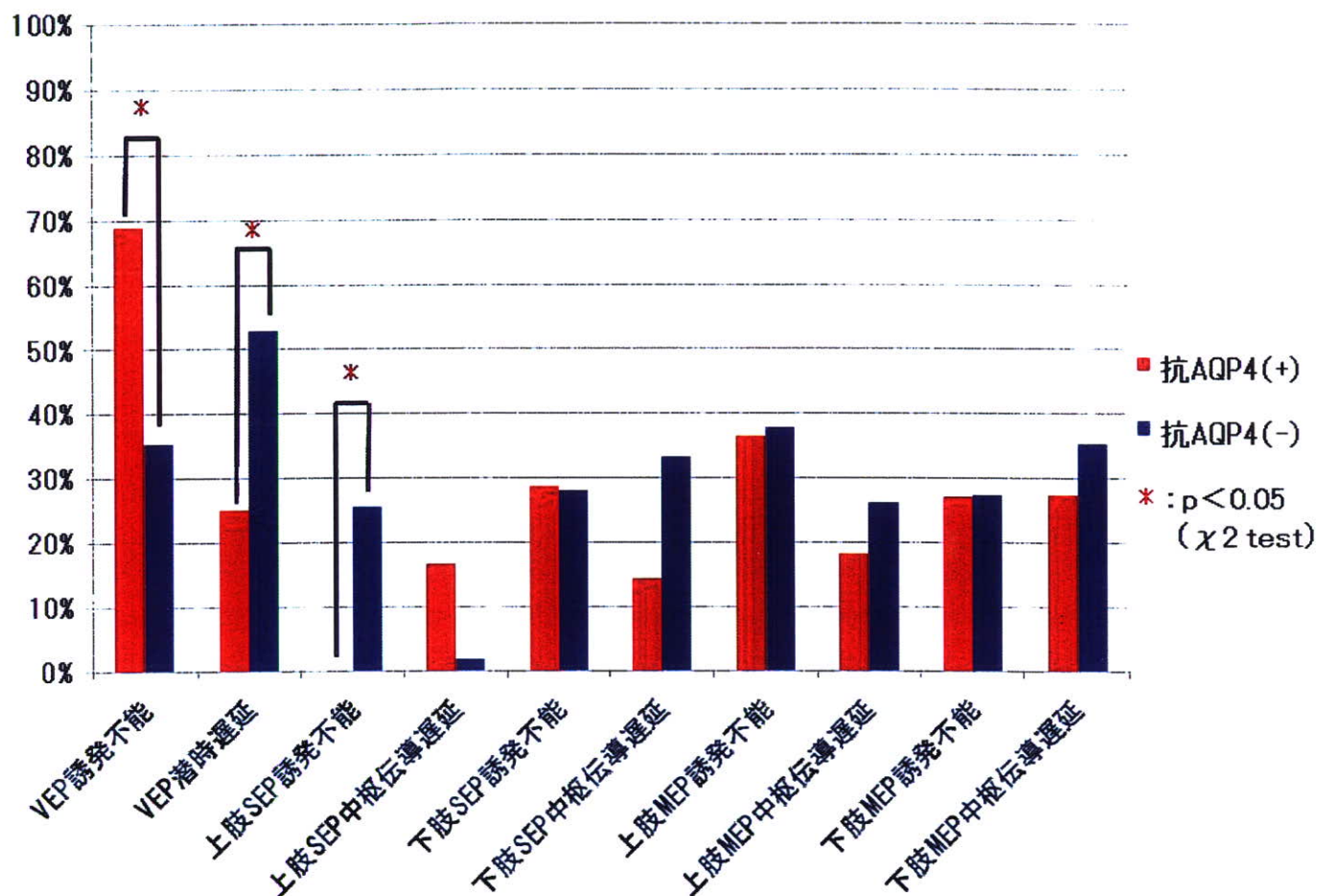
解説

1. 抗AQP4抗体高力価群はLESCLを有する抗体陰性OSMS群より脊髄障害・ADL低下が軽度で巨大脳病巣の頻度が高い。
2. LESCLを有する群は抗体価が低く、SS-A/Bを有する群は抗体価が高い。
3. 抗体陰性OSMSではCD4陽性T細胞のIFN- γ /IL-4比が健常者群や高力価群より高い。
4. 抗AQP4抗体陽性群ではHLA-DPB1* 0501の頻度が高い。
5. 抗AQP4抗体高力価群と抗体陰性・低力価群は異なる病像。

解説

1. 抗AQP4抗体高力価群はLESCLを有する抗体陰性OSMS群より脊髄障害・ADL低下が軽度で巨大脳病巣の頻度が高い。
2. LESCLを有する群は抗体価が低く、SS-A/Bを有する群は抗体価が高い。
3. 抗体陰性OSMSではCD4陽性T細胞のIFN- γ /IL-4比が健常者群や高力価群より高い。
4. 抗AQP4抗体陽性群ではHLA-DPB1* 0501の頻度が高い。
5. 抗AQP4抗体高力価群と抗体陰性・低力価群は異なる病像。

抗AQP4抗体の有無と誘発電位異常の関係



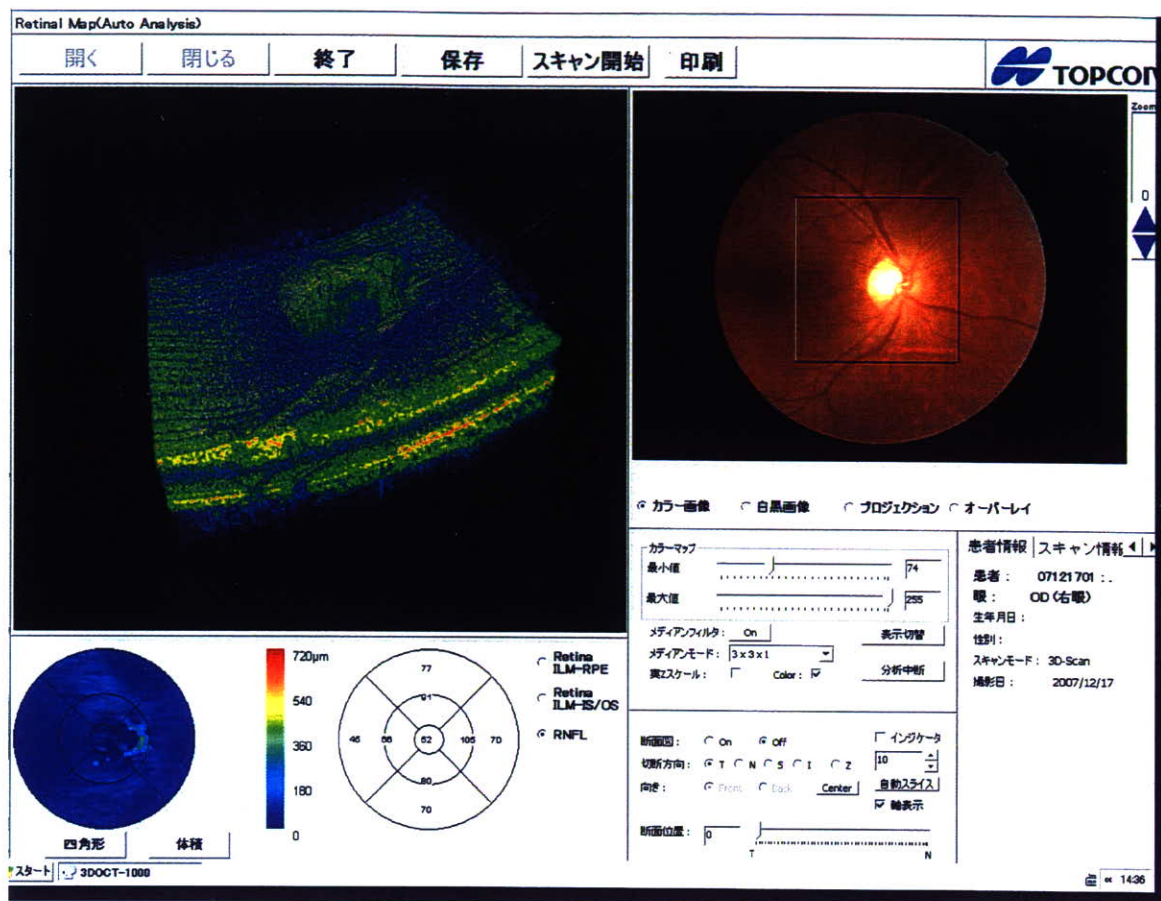
解説

少なくとも片眼のVEPが誘発されない患者は、抗AQP4(+)で68.8%、AQP4(-)で35.3%と抗体陽性群で有意に多かった。ま少なくとも片眼のVEP潜時が遅延した患者は、抗AQP4(+)で25.0%、抗AQP4(-)で52.9%と抗体陰性群で有意に多かった。

少なくとも片側の upper limb SEPのN13またはN20が誘発されない患者は、抗AQP4(+)で0%、抗AQP4(-)で25.5%と有意に抗体陰性群で多かった。

上下肢のMEPと下肢のSEPでは誘発不能例と中枢伝導遅延例の頻度は抗AQP4抗体の有無で有意差はなかった。

古典型多発性硬化症とNeuromyelitis opticaへの Optical Coherence Tomography利用の試み



解 説

網膜神経節細胞線維層(RNFL)の厚さ測定の意義

Subclinical optic neuritisの診断が可能.

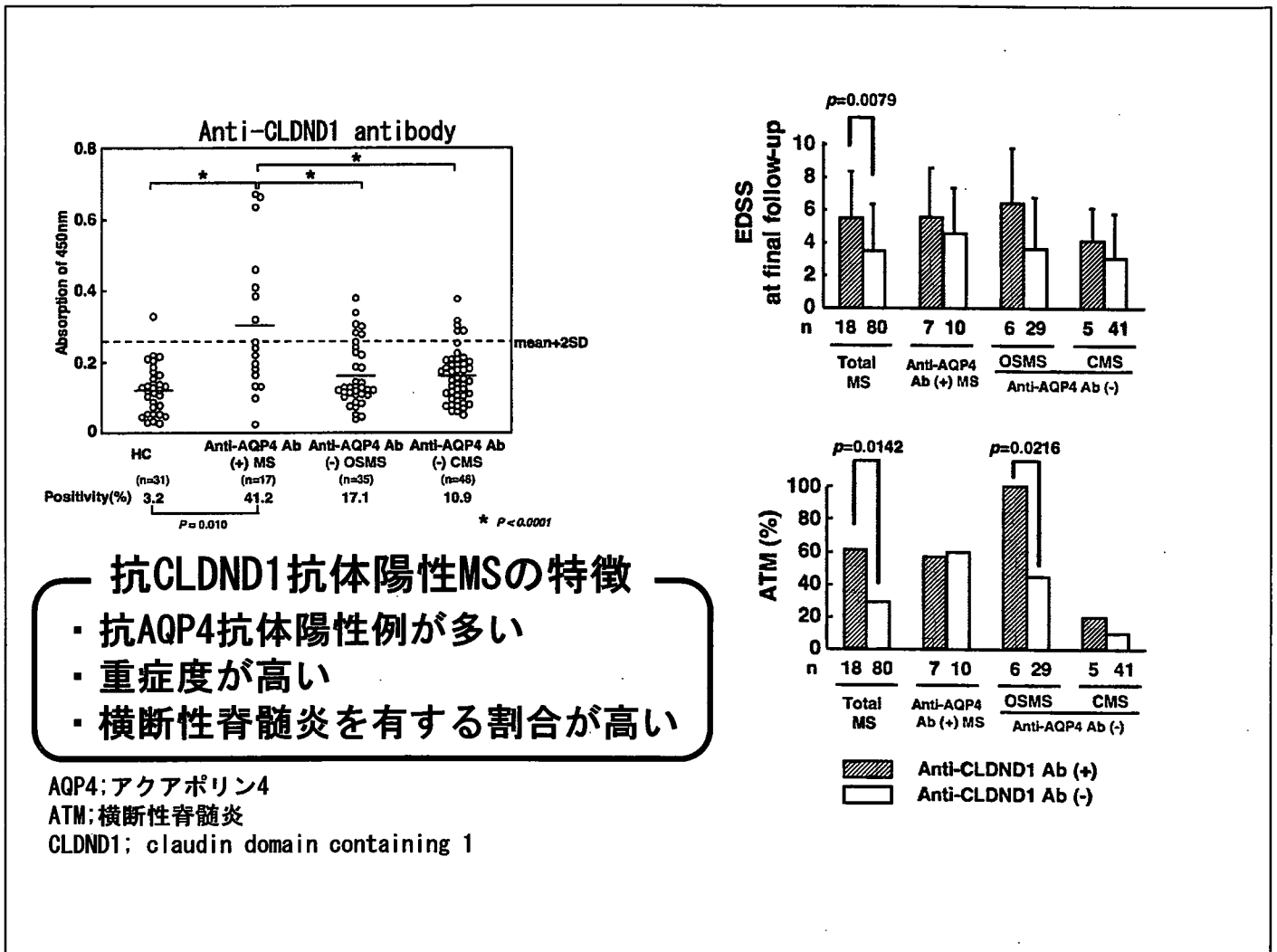
NMOの診断に有用.

視神経炎の重症度の把握に有用.



視神経炎の診断と変性過程の把握に有用か

抗CLDND1抗体陽性多発性硬化症患者の 特徴と抗AQP4抗体の関連

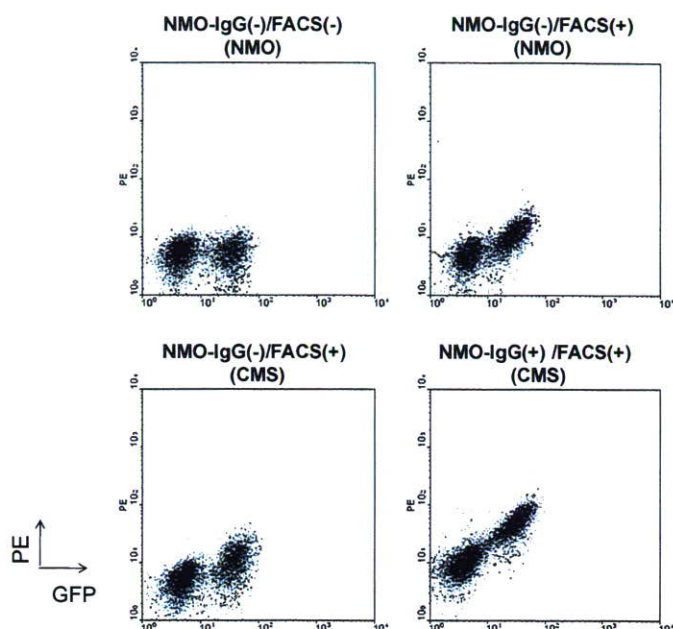


解説

1. CLDND1 (claudin domain containing 1)の発現
 - a) ヒトでは、中枢神経系での発現が高い
 - b) 中枢神経系では特に白質での発現が高い
 - c) ニューロンやオリゴデンドロサイトで発現し、アストロサイトでは発現しない
2. 抗CLDND1抗体陽性MSの特徴
 - a) 抗AQP4抗体陽性例が多い
 - b) 重症度が高い
 - c) 横断性脊髄炎を有する割合が高い

抗CLDND1抗体は、抗AQP4抗体陽性MSでの強い組織破壊を反映していると考えられる。

抗AQP4抗体を用いた高感度検出法の開発とその意義



NMO: 抗AQP4抗体陽性,
 C-MS: 抗AQP4抗体陰性と
 仮定した場合

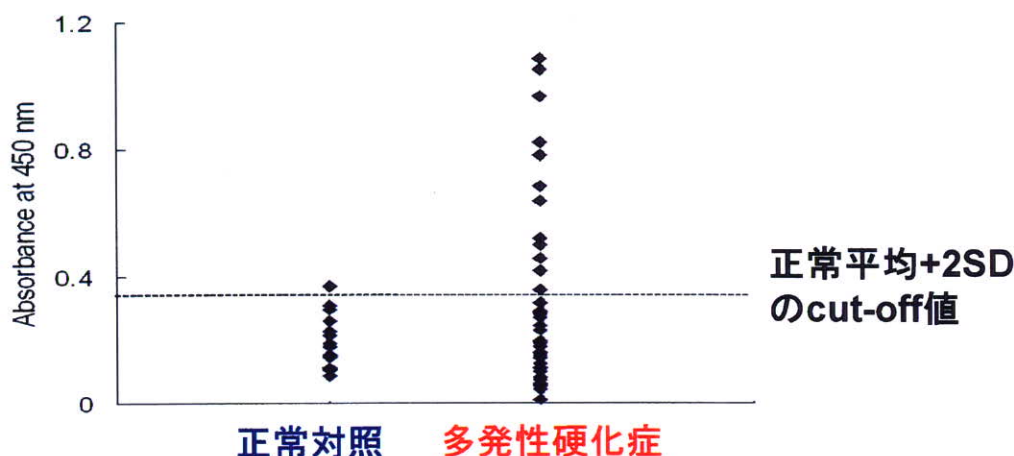
| | 感度 | 特異度 |
|---------|-------|--------|
| NMO-IgG | 37.5% | 92.6 % |
| FACS | 44.4% | 87.3 % |

解説

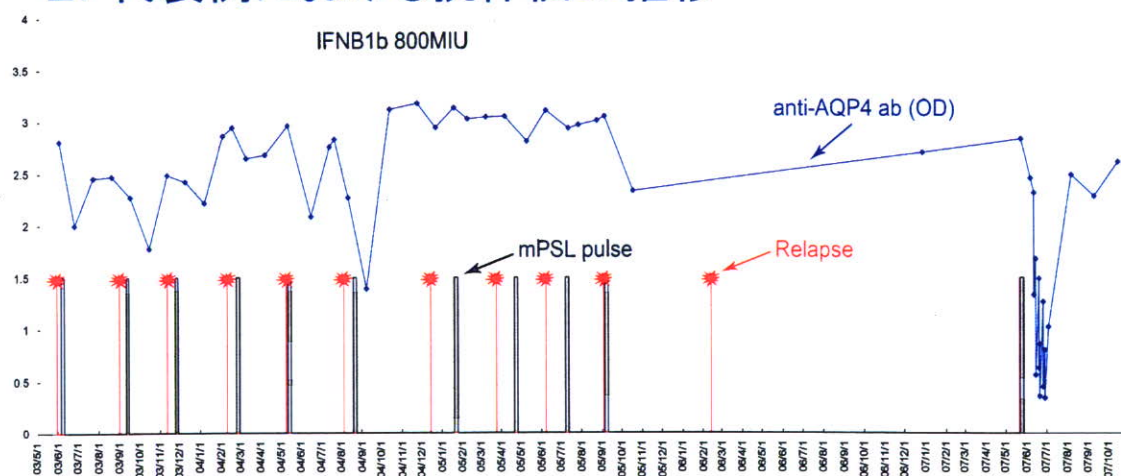
1. FACSによる抗AQP4抗体検出系が確立できた
2. 既存の方法で検出できた例は全てFACSで検出できた
(全例で細胞外ドメインに対する抗体が含まれている)
3. NMO-IgG が検出できなかった例でも, FACSでは検出できる例があり, 高感度である
4. NMO(1999年基準)においても過半数は抗体陰性
5. CMSでも約10%で陽性
6. 経過中に陽性となる例もあり

抗Aquaporin-4抗体ELISA測定系の開発： 疾患活動性マーカーとしての抗体価の意義

1. ELISA法による抗aquaporin-4抗体測定



2. 代表例における抗体価の推移



解 説

1. 再発寛解型多発性硬化症 (MS) 67例中17例 (25%) で、血清抗aquaporin-4抗体が陽性であった。
2. 抗体価は初発時から高値であり、再発時に上昇する傾向を示した。免疫治療により抗体価は速やかに低下するが、早期に元のレベルにもどる。
3. 抗aquaporin-4抗体価は再発と相関し、疾患活動性のマーカーとして有用である。

NMO/OSMS患者血清抗AQP4抗体が認識するエピトープの検討

国立病院機構西新潟中央病院

田中恵子、谷 卓

新潟大学脳研究所

辻田 美加、崎村 建司、西澤 正豊

・NMO/OSMS患者血清抗AQP4抗体が認識するエピトープを明らかにするため、ヒトおよびマウスAQP4の細胞外ドメインに変異を導入した蛋白について患者血清が認識する構造を検討した。

・エピトープに関与している可能性のある部位は第一および第四ドメインにあると考えられたが、この2カ所は、立体構造上でも、テトラマー上でも離れて位置しており、同時に認識されている可能性は低いと考えられ、また、免疫染色性の特徴からも、第四ドメイン上の構造が認識部位の候補として有力である。

