

GD1b-induced sensory ataxic neuropathy.  
Exp Neurol. 209: 279-83, 2008

3. Ishiura H, Matsuda S, Higashihara M, Hasegawa M, Hida A, Hanajima R, Yamamoto T, Shimizu J, Dalmau J, Tsuji S. Response of anti-NMDA receptor encephalitis without tumor to immunotherapy including rituximab. Neurology. 2008 Dec 2;71(23):1921-3.

#### 学会発表

1. Immunohistochemical and electron microscopy study of myositis with rheumatoid arthritis. Shimizu J, Hashimoto M, Kadoya M, Koide Y, Kubota A, Tsuji S XII ICNMD, 2010, Naples, Italy.
2. Clinical and pathological features of myopathy associated with antimitochondrial antibodies Hashimoto M, Kowa H, Iwata A, Kadoya M, Tsuji S, Shimizu J, XII ICNMD, 2010, Naples, Italy.

8. 知的所有権の出願・取得状況  
なし

Figure 1 筋炎自己抗体の検出

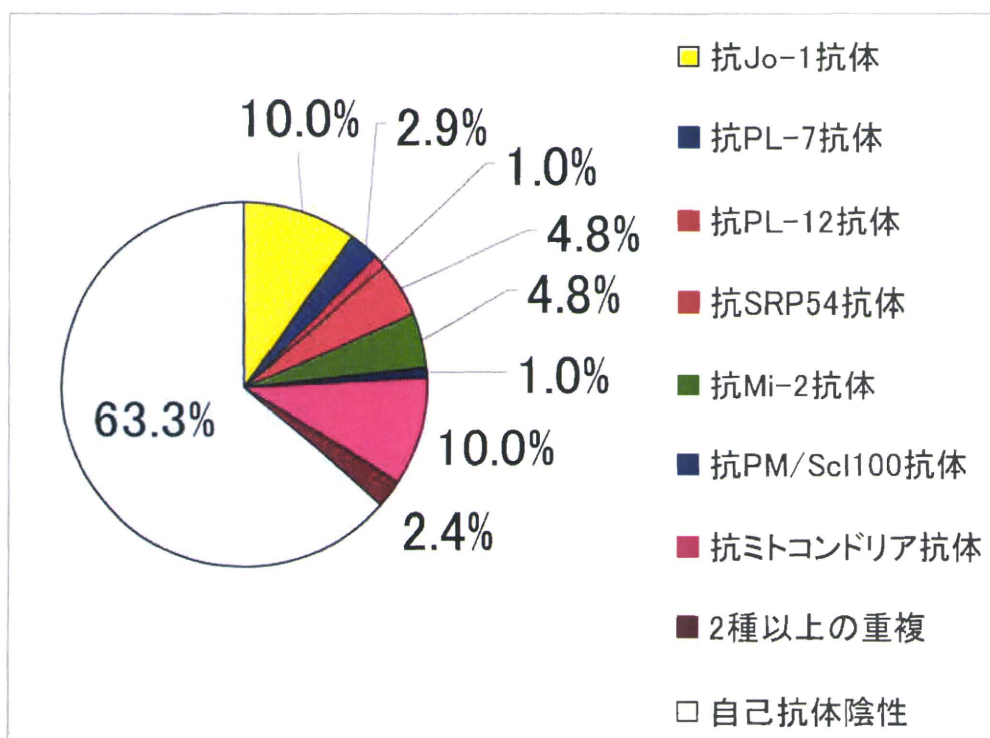
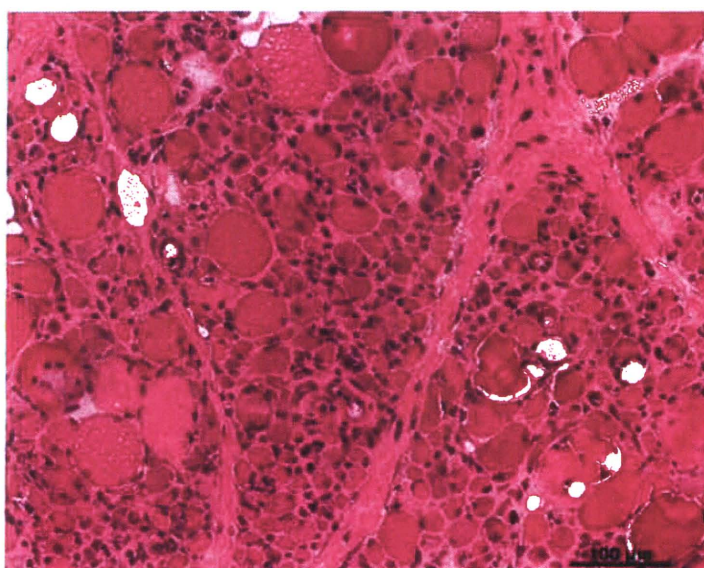
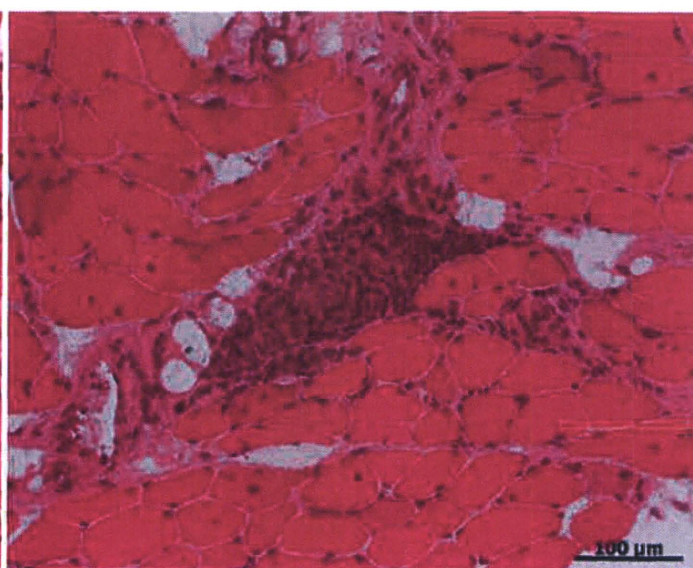


Figure 2 抗SRP抗体陽性筋炎



抗SRP抗体陽性筋炎では、多数の壊死・再生線維を認めるが炎症像に乏しい症例が多い。

Figure 3 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎



抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎では、慢性筋原性変化に伴い肉芽腫様炎症細胞浸潤を伴う症例を認める。

Table 1 抗SRP抗体陽性筋炎の臨床的特徴

症例	年齢性	合併疾患	初発症状	発症～受診(m)	典型的皮疹	筋症状					
						頭部	四肢(近位)	四肢(遠位)	心症状	嚥下障害	呼吸筋障害
1	73F	SjS	大腿筋痛	2m	(-)	5	2	4	(-)	(-)	(-)
2	40F	(-)	首下がり	2y10m	(-)	2	3	4	(-)	(+)	(+);VC低下
3	64M	(-)	高CK血症	3m	(-)	4	3	3	心嚢水	(+)	(+);挿管
4	72F	(-)	下肢筋力低下	1m	(-)	1	2	4	(-)	(+)	(+);NIPPV
5	42F	(-)	下肢筋力低下	2m	(-)	5	3	5	(-)	(-)	(-)
6	57F	(-)	首下がり	2m	(-)	2	3	4	(-)	(+)	(-)
7	63M	(-)	下肢筋力低下, 嚥下障害	1m	(-)	2	3	4	心嚢水	(+)	(+);挿管, 低酸素脳症
8	65F	子宮頸癌	下肢筋力低下	3m	(-)	2	1	4	不明	(+)	不明
9	65F	甲状腺機能低下症	下肢筋力低下, 嚥下障害	2m	(-)		2	3	(-)	(+)	(+);VC低下

\* 1) 年齢 平均±SD 60.1±11.8, \* 2) CK 平均±7374.0±3475.0 IU/l

Table 2 抗SRP抗体陽性筋炎の病理学的特徴

症例	年齢性	ルーチン染色				免疫染色		超微形態		
		壊死・再生	炎症細胞集簇 (Endo)	炎症細胞集簇 (Peri)	非壊死筋線維へのリンパ球浸潤	PFA*	HLA class I 異所性発現	C5b9沈着 (小血管)	TRP** (%)	破壊血管 (%)
1	73F	(+++)	(++)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
2	40F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	0	12.2
3	64M	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	2.4	7.0
4	72F	(+++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
5	42F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	2.4	0
6	57F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	(-)	(-)	0	0
7	63M	(+++)	(+)	(+)	(-)	(-)	びまん性; 50%<	(-)	4.8	11.1
8	65F	(++)	(+)	(+)	(-)	(-)	びまん性; 50%<	(-)	0	25.0
9	65F	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)	局所; <50%	(-)	9.1	14.3

壊死・再生  
+; 散見～5/筋束  
++; 6～20/筋束  
+++; 21～/筋束

炎症細胞集簇  
+; 散見～10/一箇所  
++; 11～20/一箇所  
+++; 21～/一箇所

\*PFA: perifascicular atrophy  
\*\*TRP: tubuloreticular profile

Table 3 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の臨床的特徴

	抗ミトコンドリア抗体 陽性症例(n=28)		抗ミトコンドリア抗体 陰性症例(n=188)		P値
性別(男性:女性)	9:19		58:130		NS
症状出現時年齢(歳)	53±13		55±15		NS
生検までの期間(月)	21±20		12±36		p<0.0001
合併疾患	n	(%)	n	(%)	
膠原病	7/28	(25.0)	43/188	(22.9)	NS
悪性腫瘍	5/28	(17.9)	28/188	(15.0)	NS
間質性肺炎	8/28	(28.6)	75/188	(40.1)	NS
臨床症状					
嚥下障害	3/22	(13.6)	30/121	(24.8)	NS
拘束性呼吸障害	6/23	(26.1)	41/126	(32.5)	NS
不整脈・心伝導障害	9/15*	(60.0)	17/147	(11.6)	p<0.0001
左室収縮機能障害	6/15	(40.0)	5/111	(12.1)	p<0.01
皮膚筋炎に典型的皮疹	2/28	(7.1)	60/188	(32.1)	p<0.01
発熱(>38.0度)	3/28	(10.7)	30/150	(20.0)	NS

\*3例でカテーテルアブレーション術施行, 1例でペースメーカー挿入術施行

Table 4 抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の病理学的特徴

	抗ミトコンドリア抗体 陽性症例 (n=28)		抗ミトコンドリア抗体 陰性症例 (n=188)		P値
筋線維変化	n	(%)	n	(%)	
筋線維の大小不同	21/28	(75.0)	75/188	(40.1)	p<0.001
壊死再生線維, 変性線維*	4/28	(14.3)	62/188	(33.2)	p<0.05
筋内構築の乱れ	6/28	(21.4)	72/188	(38.5)	NS
中心核を有する筋線維の増加☆	12/28	(42.9)	59/188	(31.6)	NS
間質変化					
筋内鞘の間質の増生	13/28	(46.4)	46/188	(24.6)	p<0.05
炎症所見					
炎症細胞浸潤(筋周膜血管周囲)◇	16/28	(57.1)	84/188	(44.7)	NS
炎症細胞浸潤(筋内鞘)◇	6/28	(21.4)	39/188	(20.7)	NS
肉芽腫様炎症細胞浸潤	8/28	(28.6)	11/188	(5.9)	p<0.005
CD4陽性細胞浸潤(筋内鞘)◇	5/26	(15.4)	10/139	(7.2)	NS

\*壊死再生・変性線維を1つの筋束に10個以上認めるもの

☆中心核を有する筋線維が筋線維全体の5%以上に認めるもの

◇炎症細胞浸潤: 一箇所に10個以上の炎症細胞の浸潤像を認める所見, NS= not significant

研究分担者：所属施設 東京女子医科大学 神経内科

氏 名 清水優子

1. 目的 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) および、視神経脊髄炎患者 (neuromyelitis optica; NMO) の末梢血リンパ球における Th1, Th1 関連性ケモカインの検討を行い、MS と NMO の病勢、治療による相違について検討する。

2. 研究方法 対象：健常対象群、MS 患者の再発期、寛解期、Interferon (IFN)- $\beta$  治療 1 年後以上経過、および NMO 患者の再発-寛解期。方法：末梢血リンパ球を抽出し、フローサイトメーターを用い、Th1 関連性ケモカインとして CXCR3、Th2 関連性ケモカインとして CCR4 を用い、CD4+CXCR3+/CD4+CCR4+、CD8+CXCR3+/CD8+CCR4+について比較検討した。

(倫理面への配慮) 本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮した。

3. 研究結果および考察 MS、NMO 患者末梢血リンパ球の Th1 関連性ケモカイン CXCR3、Th2 関連性ケモカイン CCR4 の発現を CD4+T 細胞、CD8+T 細胞について病期、治療において検討した。MS の CD4+CXCR3+/CD4+CCR4+ は再発期>寛解期>IFN- $\beta$  治療で従来の報告と同様、IFN- $\beta$  治療後、有意に低下し、Th1/Th2 バランスが Th1 から Th2 へと誘導された。MS、NMO ともに CD8+CXCR3+/CD8+CCR4+は再発期に高値で、CD8+CXCR3+細胞は疾患活動性を反映する可能性が示唆された。なお MS、NMO ともに EDSS との相関は認められなかった。CD8+CXCR3+細胞は末梢・

病巣への memory T 細胞遊走と分化に関連しており、MS では MRI の病巣数と CD8+CXCR3+に細胞数に正の相関があり cytotoxic T 細胞と脳内の炎症活動性との関連性が報告されている。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について MS、NMO の病勢および治療効果において CD4+T 細胞と CD8+T 細胞のどちらがより病態、炎症性変化を反映するのかを検討することにより、両疾患の病態、免疫機序の解明に寄与する。

5. 今後の展望 末梢血 CD8+CXCR3+細胞は MS、NMO の治療効果のマーカーとして有用である可能性がある。

6. 結論 MS、NMO ともに CD8+CXCR3+/CD8+CCR4+は再発期に高値であり、CD8+CXCR3+細胞は疾患活動性を反映する可能性が示唆された。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 3 件

原著論文による発表 3 件

それ以外による発表 (レビュー) 6 件

そのうちおもなもの

発表論文

1. 清水優子ら. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における髄液ミエリン塩基性蛋白 (MBP). 医学と薬学 2010 ; 64 : 281 - 286

2. 清水優子. インターフェロン療法. 内科 2010 ; 105 : 839 - 845

3. 清水優子. NMO の頭部 MRI からみた臨床像の特徴. BRAIN and NERVE 神経研究の進歩 2010 ; 62 : 933-943

4. 清水優子. NMO の脊髄・頭部 MRI. 脊椎脊髄ジャーナル 2010;23:749 - 755
  5. 清水優子. 多発性硬化症と出産・妊娠. カレントセラピー2009 ; 27 : 816-820
  6. 清水優子. Tumefactive multiple sclerosis. Annual Review 神経 2009 ; 211 - 217
  7. 清水優子ら. 多発性硬化症を呈した成人型 Leigh 脳症. 東京女子医科大学雑誌 2008;78 (臨増) : 75-82
  8. 大橋高志ら. 視神経脊髄炎 (NMO) における免疫吸着療法の検討. 東京女子医科大学雑誌 2008;78 (臨増) :94-98
  9. 清水優子. 「多発性硬化症の診断と治療」妊娠したとき・出産を希望するときの治療の進め方; 新興医学出版社: P204-217; 2008 学会発表
  1. 清水優子ら. 多発性硬化症 (MS), 視神経脊髄炎 (NMO) 患者末梢血リンパ球における Th1/Th2 関連性ケモカインの検討. 第 51 回日本神経学会総会プログラム・抄録集: p235, 2010
  2. 清水優子ら. 多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の血漿中 BDNF の検討. 臨床神経学 2009;12:1113
  3. 清水優子ら. IFN- $\beta$  による多発性硬化症患者の血漿中 BDNF の変化について. 神経免疫学 2009;17:143
- (2) 海外
- 口頭発表 4 件
- 原著論文による発表 2 件
- そのうちおもなもの
- 発表論文
1. Kobayashi M, et al. Correlation between magnetic resonance imaging findings and pathological observations in tumefactive multiple sclerosis. The Neuroradiology Journal 2009; 155-163
  2. Shimizu Y, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. J Neurol 2008;255 : 305-307
- 学会発表
1. Shimizu Y, et al. Association of Th1/Th2-related chemokine receptors in peripheral T cells with disease activity and immunomodulatory treatment in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. Neurology 2010 ; 74 (supple 2) : A422
  2. Shimizu Y, et al. Therapeutic efficacy of interferon beta-1b in Japanese optic-spinal multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 2009; 15(supple 2):S258
  3. Shimizu Y, et al. Interferon-beta induces Brain-derived neurotrophic factor in plasma of multiple sclerosis but not of neuromyelitis optica Neurology 2009; 72 (supple 3): A188
  4. Shimizu Y, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis with anti-aquaporin-4 antibody. Neurology 2008;7 (supple 1): A268.
8. 知的所有権の出願・取得状況
- (1) 特許取得 なし
  - (2) 実用新案登録 なし
  - (3) その他 なし

分担研究者：慶應義塾大学  
鈴木則宏

1. 研究目的

重症筋無力症 (MG)を中心とする神経免疫疾患における自己抗体とその臨床的意義の追究

2. 研究方法

アイソトープラベルした横紋筋細胞 (RD) 抽出液蛋白と RNA を抗原とする免疫沈降法により自己抗体を同定している。抗 Kv1.4 抗体や既知、あるいは未同定の自己抗原をスクリーニングすることが可能である。

(倫理面での配慮)

当院ならびに共同研究として臨床検体を提供いただく施設でも倫理委員会の承認を得ており、検体や患者情報の管理には十分な配慮を行っている。

3. 研究結果および考察

抗 Kv1.4 抗体は MG における重症度、重篤な合併症である心臓病変、カルシニューリン阻害薬の効果判定に関連し、臨床的意義を有することが考えられた。

4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

研究成果はすでに英文で報告し、抗 Kv1.4 抗体の認知度は海外でもひろまりつつある。また検体依頼を多くの施設から受けており、実地の臨床現場にもその成果を還元している。

5. 今後の展望

MG 以外にも炎症性筋疾患の自己抗体測定システムを構築している。特に抗 SRP 抗体測定は神経内科臨床において重要な意義を有しているものと考えており検討を進めている。

6. 結論

RD 細胞を用いた疫沈降法により自己抗体測定は臨床上極めて有用である。

7. 研究発表

(1) 国内

口頭発表：24 件

原著論文による発表：0 件

それ以外：8 件

そのうち主なもの

学会発表

1. 鈴木重明、檜沢公明、吉川弘明ら：筋炎・心筋炎を合併する重症筋無力症の臨床像と自己抗体の検討。第 49 回日本神経学会総会、2008.

2. 西本祥仁、鈴木重明、清水利彦ら：重症筋無力症に伴う二次性頭痛の検討。第 50 回日本神経学会総会、2009.

(2) 国外

口頭発表：6 件

原著論文による発表：7 件

それ以外：0 件

そのうち主なもの

論文発表

1. Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N. Monitoring treatment with cyclosporine microemulsion in myasthenia

- gravis. *Eur J Neurol* 15: 598-604, 2008.
2. Suzuki S, Satoh T, Sato S, Otomo M, Hirayama Y, Sato H, Kawai M, Ishihara T, Suzuki N, Kuwana M. Clinical utility of anti-signal recognition particle antibody in the differential diagnosis of myopathies. *Rheumatology* 47: 1539-1542, 2008.
3. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, Yokoyama K, Nagane Y, Maruta T, Satoh T, Sato H, Kuwana M, Suzuki N. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 66: 1134-1138, 2009.
4. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle and Nerve* 41: 212-218, 2010.
5. Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, Utsugisawa K. Two-year treatment with cyclosporine microemulsion for responder myasthenia gravis patients. *Eur Neurol* 64: 186-190, 2010.
6. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, Sato T, Kuwana M, Suzuki N: Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2010 (in press).
7. Nagane Y, Utsugisawa K, Suzuki S, Masuda M, Shimizu Y, Utsumi H, Uchiyama S, Suzuki N: Topical naphazoline in the treatment of myasthenic blepharoptosis. *Muscle Nerve* 2010 (in press).
- 学会発表
1. Konoeda F, Suzuki S, Utsugisawa K, et al. : Immunological and clinical aspects of older Japanese patients with myasthenia gravis. 60<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2008, Chicago.
2. Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al.: Clinical and immunological features of inflammatory myopathy (IM) in patients with myasthenia gravis. 61<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2009, Seattle.
3. Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al.: Differences in clinical and immunological profiles between early and late-onset myasthenia gravis. 62<sup>nd</sup> Annual Meeting of the American Academy of Neurology 2010, Toronto.
8. 知的所有研の出願・取得状況特になし。



分担研究者: 所属施設 名古屋大学環境医学研究所 神経免疫  
氏名 錫村 明生

## 1. 研究目的

多発性硬化症(MS)の発症機序を探索し、治療法を開発する。

## 2. 研究方法

1) MSの病変部で成熟DCが出現することが明らかにされているが、その起源は不明である。今回、ミクログリアがDCに分化しうるか、成熟DCになりうるかについて検討した。DCの分化にはGM-CSFが不可欠であるが、脳内ではアストロサイト、血管内皮細胞から産生される。GM-CSFの作用を増強させる因子としてTNF- $\alpha$ を用いて検討した。

2) IL-9は元来T<sub>H</sub>2サイトカインとして分類されてきた。近年、IL-9を産生する独立したサブセットであることが報告されたが、その後反論も見られる。本研究では、IL-9産生ヘルパーT細胞の種類とその条件、及び中枢神経系におけるIL-9の役割について明らかにすることを目的とした。各種条件化でヘルパーT細胞を各サブセットに分化させ、IL-9産生を測定した。同様の検討をIL-4ノックアウトで行い、IL-4の必要性を検討した。神経系細胞のIL-9受容体を調べ、各種神経系細胞に対するIL-9の効果を検討した。

(倫理面への配慮)

動物実験については当大学動物実験委員会により承認を受けた。

## 3. 研究結果および考察

1) 無刺激のミクログリアはDCの表面マーカー(CD11c, DeC205, MHC class II)を発現していないが、GM-CSFの刺激によってDC表面マーカーが誘導された。さらにTNF- $\alpha$ を加えるとDCマーカー(CD11c, CD80, CD86)をより強く発現することが示された。GM-CSF、TNF- $\alpha$ 刺激によって分化したミクログリアは成熟DCと同様に、抗原特異的にT細胞の増殖を誘導し、同様なサイトカインの産生をし、貪食作用は抑制されたことから、成熟DCに分化することが示された。MS病態で出現するDCはミクログリアから分化したものも含まれると考えられる。

2) IL-9はT<sub>H</sub>9だけでなくT<sub>H</sub>2、iTreg、T<sub>H</sub>17から産生された。また、これらの細胞のIL-9産生にIL-4が不可欠であることが示された。中枢神経系において、IL-9がアストロサイトに作用して、CCL-20の産生を誘導し、T<sub>H</sub>17の遊走を促進することが明らかとなった。さらに、IL-9の中和抗体を投与することによりEAEの臨床症状が抑制され、中枢神経系におけるアストロサイトにおけるCCL-20の発現抑制及びT<sub>H</sub>17の浸潤抑制が確認されたことから、EAEやMSの病態でIL-9

は各種 T 細胞から産生され、アストロサイトに作用し、T<sub>H</sub>17 の浸潤を促進し、病態形成に重要な役割を果たすと考えられた。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

上記成果は従来、報告されていないものであり、MS の病態を知る上で重要な知見であると考えられ、投稿し、国際誌に掲載が決定した。

#### 5. 今後の展望

今後、DC の役割の更なる検討から、新規治療法の開発も可能となり、IL-9 の作用をさらに詳細に検討することにより MS の病態機序の解明と糸口としたい。

#### 6. 結論

免疫性サイトカインがミクログリアの樹状細胞への分化を促し、アストロサイトにケモカイン産生を誘導して、エフェクター T 細胞の脳内浸潤を助けることを明らかにした。

#### 7. 研究発表

##### (1) 国内

口頭発表(28)件

原著論文による発表 (0)件

それ以外(レビュー等)による発表 (7)件

そのうち主なもの

学会発表

##### (2) 海外

口頭発表(40)件

原著論文による発表 (17)件

それ以外(レビュー等)による発表 (8)件

そのうち主なもの

発表論文

1. Noda M, Doi Y, Liang J, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Takeuchi T, Mizuno T, Suzumura A. Fractalkine attenuates exito-neurotoxicity by microglial clearance of damaged neurons and production of antioxidant HO-1. *J Biol Chem*. Nov. 11 Epub. (2010)
2. Liang J, Takeuchi H, Jin S, Noda M, Li H, Doi Y, Kawanokuchi J, Sonobe Y, Mizuno T, Suzumura A. Glutamate induces neurotrophic factors release from microglia via PKC pathway. *Brain Res*, 31;1322:8-23 (2010)
3. Sonobe Y, Takeuchi H, Kataoka K, Li H, Jin S, Mimuro M, Hashizume Y, Sano Y, Kanda T, Mizuno T, Suzumura A. Interleukin-25 expressed by brain capillary endothelial cells maintains

- blood-brain barrier function in a protein kinase Ce-dependent manner. *J Biol Chem*, 284, 31834-31842 (2009)
4. Doi Y, Mizuno T, Maki Y, Jin S, Mizoguchi H, Ikeyama M i, Doi M, Michikawa M, Takeuchi H, Suzumura A. Microglia activated with toll-like receptor 9 ligand CpG attenuate oligomeric amyloid- $\beta$  neurotoxicity in vitro and in vivo models of Alzheimer's disease. *Am J Pathol*, 175, 2121-2131 (2009)
  5. Takeuchi H, Jin S, Suzuki H, Doi Y, Liang J, Kawanokuchi J, Mizuno T, Sawada M, Suzumura A. Blockade of microglial glutamate release protects against ischemic brain injury. *Exp Neurol*, 214, 144-146 (2008)
  6. Wang J, Takeuchi H, Sonobe Y, Jin S, Mizuno T, Miyakawa S, Fujiwara M, Nakamura Y, Kato T, Muramatsu H, Muramatsu T, Suzumura A. Inhibition of midkine alleviates experimental autoimmune encephalomyelitis through the expansion of regulatory T cell population. *Proc Natl Acad Sci USA*, 105, 3915-3920 (2008)
  7. Mizuno T, Zhang G, Takeuchi H, Kawanokuchi J, Wang J, Sonobe Y, Jin S, Takada N, Komatsu Y, Suzumura A. Interferon-g directly induces neurotoxicity through a neuron specific, calcium- permeable complex of IFN- $\gamma$  receptor and AMPA GluR1 receptor. *FASEB J*, 22, 1797-1806 (2008)

#### 学会発表

1. Suzumura A, Takeuchi H, Jin S, Suzuki H, Doi Y, Liang J, Kawanokuchi J, Mizuno T. A novel strategy against microglia-induced neurotoxicity. 10<sup>th</sup> International Congress of Neuroimmunology, Oct. 26-30, 2010, Balcelona, Spain.

#### 8. 知的所有権の出願・取得状況

##### (1) 特許取得

出願番号：PCT/JP2009/003351 特許番号 4649549 号

発明者：錫村明生、竹内英之

発明の名称： グリチルレチン酸誘導体およびその利用

出願人：名古屋大学

出願日：2009-07-15

##### (2) 実用新案登録

なし

##### (3) その他          なし

研究分担者：所属施設 帝京大学医学部神経内科  
氏 名 園生雅弘

## GBS・CIDPに関する研究

### 1. 研究目的

Guillain-Barre 症候群 (GBS)・慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) の新しい電気生理学的診断法 (SEP、A 波など) の有用性を示す。

### 2. 研究方法

#### 研究 1) CIDP における体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性の研究

CIDP12 例、糖尿病性多発ニューロパチー (DPN) 17 例を対象に、脛骨神経 SEP の N80, N80-P15, P15-N21 各成分の潜時・潜時差と振幅、それらの健常者データから求めた Z-score を検討した。

#### 研究 2) sensory CIDP における SEP の有用性の研究

sensory CIDP 4 例について神経伝導検査 (NCS) 所見、脛骨神経 SEP 所見を検討した。

#### 研究 3) GBS における A 波の意義についての研究

GBS 25 例を対象に、Ho の基準を用いて NCS 所見から、AIDP、AMAN、unclassified に分類し、正中・尺骨・脛骨神経の A 波との関係を検討した。

#### (倫理面への配慮)

それぞれの研究において、当該施設での倫理委員会の承認を得た。各被検者には検査の目的と方法を説明して同意を得た。

### 3. 研究結果および考察

#### 研究 1) CIDP における体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性の研究

近位優位障害を示唆するパラメータとして適切なものを選ぶと CIDP 群では 12 例中 10 例で陽性となったが、DPN 群では全例陰性であった。従来の NCS を用いた診断基準と比較しても高い感度を示した。神経根は CIDP の病変好発部位のひとつであり、末梢神経近位部を評価できる SEP は CIDP 診断に有用と思われた。

#### 研究 2) sensory CIDP における SEP の有用性の研究

NCS からは、全症例で感覚神経の脱髄と言切るのは難しい所見であった。しかし、SEP で近位優位障害の所見を全例で認めた。sensory CIDP の診断においても、脛骨神経 SEP の有用性が示された。

#### 研究 3) GBS における A 波の意義についての研究

正中・尺骨神経では真の A 波が認められたのは AIDP10 例中 5 例、non-AIDP15 例中 0 例で AIDP に特異的であった。脛骨神経においては A 波が多発し F 波の同定が困難である場合を異常としたが、AIDP10 例中 5 例で A 波異常を認めたが AMAN では 1 例のみであった。以上より、真の A 波は脱髄と関連があり AIDP 診断に役立つと考えられた。

#### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

脛骨神経 SEP でこのような分節的検討は世界でも我々しか行っていない。それによって NCS では診断困難な CIDP、あるいは sensory CIDP が確定診断できて、積極的に治療できるとすれば、その臨床的社会的意義は大きい。また A 波は GBS の病型鑑別の補助として役立つ可能性がある。

#### 5. 今後の展望

各成果を論文化し、また綜説などでも啓蒙することを通じて、CIDP・GBS 診療レベルの向上を図って行きたい。

#### 6. 結論

研究 1・2) 脛骨神経 SEP は NCS では確定診断の難しい CIDP ないし sensory CIDP の診断に有用である。

研究 3) A 波は GBS 病型分類の新たな基準として期待される。

## 封入体筋炎に関する研究

### 1. 研究目的

封入体筋炎 (IBM) では針筋電図で高振幅・長持続時間の運動単位電位がみられ、神経原性変化と紛らわしい場合があることが知られている。このために筋萎縮性側索硬化症 (ALS) と誤診されることも多い。IBM では臨床的には深指屈筋 (FDP) が強く障害されることが知られている。本研究では、IBM の針筋電図所見の筋ごとの違いを検討し FDP の有用性を示すことを目的とした。

### 2. 研究方法

対象は病理学的に確定診断された IBM17 例。FDP、上腕二頭筋 (BB)、大腿直筋 (RF) の3筋の定性的評価所見について後方視的に検討した。また、筋電図の生波形がデータレコーダを用いて保存してあった例 (FDP 6 例、BB 7 例) について、MUP 定量解析を施行した。振幅 (amp)、面積 (area)、持続時間 (dur)、area/amplitude (area/amp; thickness)、Size Index (SI) の5つのパラメータを解析対象とし、1筋のすべての MUP の平均値、Outlier 法の2つの方法で解析した。定量解析の正常対照として、高齢健常者の FDP 9 例、BB 8 例の検査も施行した。

#### (倫理面への配慮)

これらの研究について、帝京大学倫理委員会の承認を得た。各被検者には検査の目的と方法を説明して同意を得た。

### 3. 研究結果および考察

定量評価ではいずれの方法でも、FDPでは低振幅でthinのMUPが主体であることが示された。一方、BBでは高振幅でthickなMUPが混在していた。異常検出感度はarea, SIで最も高く、durが最も低かった。定性スコアも以上の定量解析の結果とよく一致していた。

これまでIBMでFDPの針筋電図は検討されたことがなく、また被検筋による所見の違

いを検討した報告もない。本報告で、low/thinの所謂ミオパチー性のMUP変化は、臨床的に強く障害されるFDP優位に見られることから、高度の筋原性変化に見られる所見であることが示唆された。IBMではFDPを被検筋に選ばばミオパチーとしての特徴が明らかであり、ALSとの誤診を防ぐことができるものと考えられた。BB・RFでは著明な高振幅・thick MUPがしばしば見られたが、これらの筋でもRecruitmentは正常であった。慢性の経過で筋力低下を示す疾患でRecruitmentが正常であることは、間違いなく筋原性を示唆する所見である。

### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

本研究が世界で始めて提案した、FDPを被検筋に選ぶこと、高振幅MUPが見られる筋でもRecruitmentが正常であることに注目することなどの、新たな診断方略によって、IBMをALSと診断する誤診が減らせるとすれば、その学術的社会的意義は大きい。

### 5. 今後の展望

この成果を論文化して広く啓蒙するとともに、筋電図定量解析の手法をさらに精緻化・発展させたい。

### 6. 結論

- 1) IBM患者のFDPでは低振幅・thin MUPが明らかであった。
- 2) FDPを被検筋に選ばば容易に筋原性と診断でき、ALSとの鑑別に有用と考えられた。
- 3) BB・RFなどではしばしば高振幅・thickなMUPが見られたが、これらの筋でもRecruitmentが正常なことに注目すればミオパチーであるとの診断は明白である。

## 7. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	4 件
原著論文による発表	1 件
それ以外（レビュー等）による発表	3 件

そのうち主なもの

### 論文発表

1. 東原真奈, 園生雅弘: ギラン・バレー症候群の電気生理学. 医学のあゆみ, 226: 129-133, 2008.
2. 園生雅弘, 桑原聡, 川上真吾他: 感覚神経伝導検査の方法の施設間差: アンケートによる検討. 臨床神経生理, 36: 624-632, 2008.
3. 稲葉彰, 園生雅弘, 桑原聡他: 臨床神経生理学における controversy: 感覚神経伝導検査では順行法と逆行法のいずれが優れるか?. 臨床神経生理, 36: 642-651, 2008.
4. 東原真奈, 園生雅弘: 神経伝導検査の技術的ポイントと pitfall. 臨床神経生理, 38: 416-426, 2010.

### 学会発表

1. 塚本浩, 園生雅弘, 畑中裕己他: 慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー (CIDP) 診断における脛骨神経刺激体性感覚誘発電位 (SEP) の有用性: 特異性の検討. 第 38 回日本臨床神経生理学会学術大会, 神戸, 11, 2008.
2. 川上真吾, 園生雅弘, 田地礼依他: Guillain-Barre 症候群 (GBS) における A 波についての検討. 第 39 回日本臨床神経生理学会学術大会, 小倉, 11, 2009.
3. 北國圭一, 園生雅弘, 村嶋英治他: 封入体筋炎における被検筋による針筋電図所見の違い: 深指屈筋の有用性. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 5, 2010.

### 2) 海外

口頭発表	8 件
原著論文による発表	5 件
それ以外（レビュー等）による発表	0 件

### 論文発表

1. Tsukamoto H, Sonoo M, Shimizu T: Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. Clin Neurophysiol, 121: 77-84, 2010.
2. Nakai S, Sonoo M, Shimizu T: Somatosensory evoked potentials (SEPs) for the evaluation of cervical spondylotic myelopathy: utility of the onset-latency parameters. Clin Neurophysiol, 119: 2396-2404, 2008.
3. Higashihara M, Sonoo M, Imafuku I et al.: Origin of ulnar compound muscle action

potential investigated in patients with ulnar neuropathy at the wrist. Muscle Nerve, 41: 704-706, 2010.

4. Higashihara M, Sonoo M, Tsuji S et al.: Two-step technique to optimize the medial antebrachial cutaneous nerve response. Clin Neurophysiol, 121: 712-713, 2010.

5. Uesugi H, Sonoo M, Stalberg E et al.: "Clustering index method": a new technique for differentiation between neurogenic and myopathic changes using surface EMG. Clin Neurophysiol, [Epub ahead of print]: 2010.

### 学会発表

1. Kawakami S, Sonoo M, Hatanaka Y et al.: The correlation between electrophysiological subgroups and antibodies in Guillain-Barre syndrome. 55th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Providence, 9, 2008.
2. Tsukamoto H, Sonoo M, Hokkoku K et al.: Segmental evaluation of the peripheral nerve using tibial nerve SEPs for the diagnosis of CIDP. 19th World Congress of Neurology, Bangkok, 10, 2009.
3. Sonoo M, Hatanaka Y, Higashihara M et al.: Retropulsion in Lambert-Eaton myasthenic syndrome. 19th World Congress of Neurology, Bangkok, 10, 2009.
4. Hokkoku K, Sonoo M, Murashima H et al.: Electromyography findings in different muscles in inclusion body myositis: the utility of the flexor digitorum profundus muscle. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, 10, 2010.
5. Sonoo M, Kurokawa K, Higashihara M et al.: Detailed origin of far field potentials in the ulnar CMAP studied using voluntary contraction. 57th annual scientific meeting of American association of neuromuscular and electrodiagnostic medicine, Quebec, 10, 2010.
6. Sonoo M, Uesugi H, Higashihara M et al.: Quantitative surface EMG. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 10, 2010.
7. Oishi C, Sonoo M, Hatanaka Y et al., Shimizu T, Chiba A: Utility of somatosensory evoked potential (SEPs) for the diagnosis of sensory CIDP. 29th International Congress of Clinical Neurophysiology, Kobe, 10, 2010.

## 8. 知的所有権の取得状況

特許取得: なし

実用新案登録: なし

研究分担者：名古屋大学医学部神経内科  
祖父江 元

## 1. 研究目的

1-a), 1-b), 2) 免疫性末梢神経疾患である1)慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー (chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy, CIDP) と2)シェーグレン症候群に関連するニューロパチーの多様な臨床像と病態を検討する。

3), 4) 筋炎(皮膚筋炎、悪性腫瘍に関連した筋炎)におけるケモカインの発現とその役割の解明、および封入体筋炎の臨床像の解明。

## 2. 研究方法

1-a) CIDP100 症例より収集した DNA を対象に、治療反応性にかかわる候補遺伝子の一塩基多型 (single nucleotide polymorphism, SNP) 解析を施行した。髄鞘、軸索に分布する分子や炎症関連分子を候補遺伝子として、nonsynonymous SNP を質量解析によりジェノタイプピングし、経静脈免疫グロブリン (IVIg) 治療反応性別の SNP 相関解析を行った。治療反応性の判定は運動機能スコア (overall disability sum score, ODSS) の治療前後の改善度 ( $\Delta$  ODSS) を用い、1点以上の改善例を responder、それ以外を non-responder とした。スクリーニングの治療反応性別の相関解析で有意な遺伝子について、synonymous SNP を加え連鎖

不平衡ブロックの有無を確認した。ブロックの存在が認められた際にはブロック内の SNP ハプロタイプ、ディプロタイプ解析を治療反応性別に施行した。

1-b) CIDP の病変部神経における遺伝子発現解析を CIDP 7 例、コントロール 2 例について施行した。生検腓腹神経から mRNA を抽出し、Affymetrix 社のヒトマイクロアレイで遺伝子発現量を解析した。CIDP とコントロール、IVIg responder と non-responder の間で発現量を比較し、スクリーニングのカットオフ値を fold change > 4.0 と設定した。これをクリアした遺伝子群で gene ontology による機能と pathway によるより意義のあると考えられる遺伝子群の抽出を施行した。

2) シェーグレン症候群に関連する感覚ニューロパチーの2剖検から、後根神経節や交感神経節細胞、神経線維などの特徴を病理学的に解析し、臨床像との関連性について検討した。

3) 凍結生検筋組織を用いてケモカインの発現量 (ELISA 法) や免疫組織染色などで検討。

4) 筋生検により診断の確定した封入体筋炎の患者の Medical record からの臨床情報を解析。

### (倫理面への配慮)

いずれの研究も名古屋大学倫理委員会の

審査・承認を経て実施し、倫理面への配慮に留意した。

### 3. 研究結果および考察

1-a) CIDP の SNP 解析から、TAG-1 と CLEC10A の2つの候補遺伝子でスクリーニングの相関解析で有意性が示された。さらに TAG-1 については連鎖不平衡ブロックを形成する3 SNPs が明らかとなり、これらで構成されるハプロタイプは治療反応性別に有意であることが判明した。TAG-1 は axon-glia interaction にかかわる軸索に分布する接着分子であり、軸索におけるカリウムチャネルの分布に関与すると考えられていることから、治療反応性を規定する要因には軸索機能の差異が示唆された。

1-b) CIDP の病変部神経の遺伝子発現解析から、CIDP とコントロールでは CIDP で著明な発現亢進を示す遺伝子群が多く、そのなかで顕著な機能として、シグナル等の細胞内調節やホメオスターシス維持、また細胞性免疫に関与が知られる遺伝子群の有意な発現亢進が明らかとなった。IVIg 治療反応性別の解析では responder で液性免疫の有意な亢進が示唆されたが、non-responder については本実験系で有意に発現の亢進する遺伝子群、機能は明らかではなかった。

2) シェーグレン症候群に関連するニューロパチーの2症例はともに後根神経節と交感神経節における神経細胞の脱落と炎症細胞の浸潤が顕著であった。臨床像では ataxic form と診断されていた症例で大径

線維に対応する大型細胞が優位に脱落していたのに対し、painful form では小径に対応する小型細胞の脱落が顕著であった。以上よりシェーグレン症候群に関連するニューロパチーの病態の主座は神経節における神経細胞の障害に起因し、障害される細胞の特性が臨床像に影響している可能性が示唆された。

3) 皮膚筋炎では IP-10 が血管病変の程度と有意な相関が認められ、病態の一序を担っていると考えられた。

4) 嚥下障害や筋力低下、ADL は経年的に増悪し、海外の報告とほぼ同様の傾向が確認された。

### 4. 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

1-a, 1-b) CIDP の治療反応性と宿主側要因との関連に触れた初めての報告であり、国内外から問い合わせが多く寄せられた。2010年6月には CIDP にかかわる各国の研究者が参加しバイオマーカーと治療法に関する学術会議(アテネ、ギリシャ)が行われた。また本研究の成果は適正な治療法選択に有用であり、社会的、医療経済的にも寄与するものと考えている。

2) シェーグレン症候群に関連するニューロパチーの責任部位が明らかとなった。

3) ケモカインは炎症細胞を誘導する役割を持つことから、今後の治療対象の候補となりうると期待される。

4) 本邦からの多数例での検討はほとんどない。本邦においても本疾患はかなり均一な集団であり、筋変性疾患の可能性が示唆



された。

## 5. 今後の展望

1) CIDP の遺伝子多型解析はさらに多数のサンプルを収集して裏付けを強化するべく、いまも継続している。同時に臨床像

(治療反応性) と生検を施行した例については遺伝子発現についてもリンクさせ多面的な解析を進める。

2) シェーグレン症候群に関連するニューロパチーは、生検神経における浸潤細胞の免疫学的解析を行い、浸潤細胞に対応する分子標的薬の適応など、新規治療法の可能性を検討していく。

3) 悪性腫瘍に関連した筋炎でもケモカインの役割の解明を続ける。

4) 筋変性疾患に着目し、変性のメカニズムを解明していく。

## 6. 結論

1) CIDP は細胞性免疫をはじめとする免疫機序を背景とする末梢神経疾患であることが示された。また治療反応性は臨床型だけでなく、遺伝子的背景を有する有用な指標であり、とくに宿主側の軸索機能にかかわる遺伝子多型が影響する可能性が示唆された。

2) シェーグレン症候群に関連するニューロパチーは多様な臨床像が特徴であるが、共通する病態は後根神経節や交感神経節における神経細胞への炎症機序による障害があり、障害を受ける細胞の選択性が *ataxic form*、*painful form* といった臨床型に対応することが明らかとなった。

3) 他の自己免疫異常症では生物学的製剤

の開発がすすめられており、より病態に特化した治療法が開発されている。筋炎においてもケモカインの関する知見が増えることにより、将来的に新たな治療法が開発が期待される。

4) 封入体筋炎は現在でも確立された治療法がないため、まずは病態のメカニズムの解明が必要不可欠である。

## 7. 研究発表

### (1) 国内

口頭発表	(35) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外による発表	(0) 件

そのうち主なもの

発表論文

学会発表

1. 飯島正博ら. CIDP の axon-Schwann cell interaction にかかわる遺伝子発現解析. 第 51 回日本神経学会総会. 東京. 2010
2. 飯島正博ら. CIDP における軸索関連分子 TAG-1 の治療反応性への関与. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台. 2009
3. 両角佐織ら. 肥厚型 chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy 8 例における臨床、病理所見、治療反応性の検討. 第 50 回日本神経学会総会. 仙台. 2009
4. 川頭祐一ら. 免疫性末梢神経疾患/HAM シェーグレン症候群に伴うニューロパチー Ataxic form と Painful form の病理学的特徴. 第 22 回日本神経免疫学会. 東京. 2010

(2) 海外

口頭発表 (3) 件  
原著論文による発表 (16) 件  
それ以外による発表 (0) 件  
そのうち主なもの  
発表論文

1. Kawagashira Y, Koike H, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Tanaka F, Sobue G. Morphological progression of myelin abnormalities in IgM-monoclonal gammopathy of undetermined significance anti-myelin-associated glycoprotein neuropathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2010;69:1143-57.
2. Koike H, Atsuta N, Adachi H, Iijima M, Katsuno M, Yasuda T, Fukada Y, Yasui K, Nakashima K, Horiuchi M, Shiomi K, Fukui K, Takashima S, Morita Y, Kuniyoshi K, Hasegawa Y, Toribe Y, Kajiura M, Takeshita S, Mukai E, Sobue G. Clinicopathological features of acute autonomic and sensory neuropathy. *Brain.* 2010;133(10):2881-96.
3. Kawagashira Y, Kondo N, Atsuta N, Iijima M, Koike H, Katsuno M, Tanaka F, Kusunoki S, Sobue G. IgM MGUS anti-MAG neuropathy with predominant muscle weakness and extensive muscle atrophy. *Muscle Nerve.* 2010;42:433-5.
4. Kawagashira Y, Watanabe H, Morozumi S, Iijima I, Koike H, Hattori N, Sobue G. Differential response to intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy among multifocal and polyneuropathy types of painful diabetic neuropathy. *J Clin Neurosci.* 2010;17:1003-8.
5. Koike H, Koyano S, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Katsuno M, Hattori N, Vernino S, Sobue G. Slowly progressive autonomic neuropathy with antiganglionic acetylcholine receptor antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:586-7.
6. Tomita M, Watanabe H, Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Nakamura T, Katsuno M, Koike H, Hattori N, Hirayama M, Kusunoki S, Sobue G. Pyramidal tract involvement in Guillain-Barré syndrome associated with anti-GM1 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:583-5.
7. Iijima M, Tomita M, Morozumi S, Kawagashira Y, Nakamura T, Koike H, Katsuno M, Hattori N, Tanaka F, Yamamoto M, Sobue G. Single nucleotide polymorphism of TAG-1 influences IVIg responsiveness of Japanese patients with CIDP. *Neurology.* 2009;73:1348-52.
8. Morozumi S, Kawagashira Y, Iijima M, Koike H, Hattori N, Katsuno M,

Tanaka F, Sobue G. Intravenous immunoglobulin treatment for painful sensory neuropathy associated with Sjögren's syndrome. *J Neurol Sci.* 2009;279:57-61.

9. Iijima M, Koike H, Hattori N, Tamakoshi A, Katsuno M, Tanaka F, Yamamoto M, Arimura K, Sobue G; Refractory Peripheral Neuropathy Study Group of Japan. Prevalence and incidence rates of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy in the Japanese population. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2008;79:1040-3.

学会発表

1. Koike H, Ando Y, Ueda M, Kawagashira Y, Iijima M, Fujitake J, Hayashi M, Yamamoto M, Mukai E, Hattori N, Sobue G. Distinct characteristics of amyloid deosits in early- and late-onset transthyretin Val30Met familial amyloid polyneuropathy. *PNS, Würzburg, Germany.* 2009
2. Kawagashira Y, Tomita M, Morozumi S, Iijima M, KoikeH, Hattori N, Sobue G. Morphological evolution of demyelination in IgM-MGUS anti-MAG associated neuropathy. *PNS, Würzburg, Germany.* 2009
3. Iijima M, Koike H, Sobue G. TAG-1 polymorphism and responsiveness to

IVIG in CIDP. Biomarkers in diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathies, Athens, Greece. 2010

## 8. 知的所有権の出願・取得状況

- (1) 特許取得  
なし
- (2) 実用新案登録  
なし
- (3) その他  
なし

研究分担者:所属施設 NHO 宇多野病院多発性硬化症センター

田中正美

## 1. 研究目的

欧米で MS 患者を対象とした多くの研究報告があり、それらを元にした治療報告があるが、それらをそのまま日本人患者に当てはめることは経験的にできないと思われる。そこで、日本人多発性硬化症(MS)および視神経脊髄炎(NMO)患者の診断と治療のアルゴリズム確立のために、病態を明らかにすることを目的とする。

## 2. 研究方法

当院通院中の MS/NMO 患者を対象に後方視的あるいは前方視的に検討を行った。

(倫理面への配慮) 当院倫理委員会で説明と同意および個人情報の管理などについて検討し、承認を受けた。

## 3. 研究結果および考察

1). 日本人 MS/NMO 患者を対象に光干渉断層計(Optical coherence tomography: OCT)、死因と慢性大脳脊髄静脈循環不全(CCSVI)について検討した。MS での temporal pallor の説明は OCT ではできないと考えられた。また、病院で死亡する患者は NMO であり、肺炎と呼吸不全が主因である。人工呼吸器を装着しても ALS ほどには生存できないことが示唆された。日本人 MS 患者では CCSVI は認められなかった。

2). 30日以内にステロイドパルスの投与を受けていないMS患者を対象に、撮影前12ヶ月以内に1回以上、あるいは24ヶ月以内に2回以上の再発が認められた患者で、前後の研究期間の治療内容が変更のない時期の脳MRI所見について、後方視的検討を行った。Gd<sup>+</sup>病変を示した患者の割合は、MSで9/23例(39.1%)で、1スキャン当たり新規Gd<sup>+</sup>病変数は、MSで0.35であった。欧米白人のMS患者でのGd<sup>+</sup>病変頻度に比し、日本人患者では著明に低かった。

当院を初診した 32 例の MS 患者のうち、CIS 時の脳 MRI が撮影されていない MS 患者が 13 例いて、自然軽快したため医療機関を受診しなかった患者が 6 名いたことが注目された。当初から MS が疑われた患者でも矢状断 FLAIR が撮影されていないことが多く、Dawson's finger や脳梁病変を解析できるように、矢状断 FLAIR の有用性を広く周知する必要があると考えられた。24 例の CIS 患者では、9/24 例で Paty 基準を満足し、Barkhof 基準では全く該当しないのが 11 例、1 項目が 10 例、2 項目が 3 例であった。5/18 例で造影病変があり、1/18 例で ovoid lesion があり、3/16 例で