

immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. Brain 130: 1194-1205.

- 3) Uzawa A, Mori M, Arai K et al (2010) Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica: significance of interleukin-6. Mult Scler 16: 1443-1452.
- 4) Hua Zhang, Jeffrey L. Bennett and A. S. Verkman (2011) Ex vivo spinal cord slice model of neuromyelitis optica reveals novel immunopathogenic mechanisms. Ann Neurol 70: 943-954.

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

Neuromyelitis optica における神経変性機構の解析

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 佐治 越爾¹⁾, 河内 泉¹⁾, 荒川武蔵¹⁾, 柳川香織¹⁾, 横関 明子¹⁾
豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

欧米では多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) 患者の約半数に高次脳機能障害が存在し, 社会生活と日常生活に影響を与えている可能性が指摘されている. 一方, 従来, 大脳病変が比較的少ないとされていた neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOsd) における高次脳機能障害の実態は未だ明らかにされていない. そこで, NMOsd 患者を対象に, 1) Rao' s Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) 日本語版を用いた高次脳機能評価, 2) スペクトラルドメイン光干渉断層計 (Optical coherence tomography: OCT) を利用した網膜神経線維層 (Retinal nerve fiber layer: RNFL) の厚さ計測, 3) 大脳病理における神経細胞変化の定量的解析から, 神経軸索変性の可能性を検討した. NMOsd では MS と同様に高次脳機能障害が存在し, 視神経炎の既往のない眼に RNFL 厚が菲薄化する群が存在した. また RNFL 厚は高次脳機能スコアとの間に相関が認められた. さらに NMOsd の大脳皮質神経細胞数は疾患対照群と比較し有意に減少していた. 以上から, NMO には再発・寛解という炎症・免疫機転による発作とは別個に, 神経変性機転が存在する可能性が示唆された.

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) では発症早期より認知機能障害が存在し, 就労をはじめとした社会生活に影響を与えている¹⁾. 一方, 本来, 大脳病変が比較的少ないとされた視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) においても認知機能障害が存在することを我々と Blanc ら³⁾が独立に報告し, その重要性が明らかにされつつある.

MS では, 大脳白質における炎症性脱髄病変だけではなく大脳皮質や深部灰白質においても脱髄病変が存在しており, 灰白質における神経変性機転こそが高次脳機能障害の原因に寄与している可能性が高いと推測されている. さらに二次進行型 MS (SPMS) 患者の約半数で髄膜に B 細胞濾胞構造が新たに出現し, この髄膜のリンパ節類似構造が, 皮質炎症性脱髄病変数, neurites の変性, ミクログリアの活性化と相関することが報告されている⁴⁾.

一方, NMO における神経変性機転の詳細は明らかにされていない. そこで NMO における神経変性機構の存在を明らかにするため, 高次脳機能の評価と臨床的パラメーターの相

関を検討した上で, 光干渉断層計 (optical coherence tomography; OCT) による網膜神経線維層 (RNFL) 厚と大脳病理における神経細胞変化を定量的に解析した.

研究方法

1) 認知機能評価

寛解期 NMO spectrum disorder (NMOsd)⁵⁾14 例 (definite NMO 5 例, limited NMO 9 例), 2005 年改訂 McDonald 診断基準⁶⁾を満たす再発緩解型 MS 17 例, 神経疾患の既往のない健常成人 37 例に対して, Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRBN) 日本語版を用いて認知機能の評価した.

2) OCT による網膜の評価

上記, 高次脳機能評価を評価した患者のうち NMOsd 9 例, MS11 例に対して, スペクトラルドメイン OCT (RTVue-100) を用いて RNFL 厚を測定した. 特に認知機能との関連について, 「視神経炎の既往のない眼」との相関を解析した. 「視神経炎の既往のない眼」は臨床的既往がなく, visual evoked potential での延長のない眼を対象とした.

1) 新潟大学脳研究所神経内科学分野 2) 新潟大学脳研究所病理学分野

3) 病理学的検討による神経細胞の評価

NMOsd 6例, 疾患対照 4例の大脳皮質を第 I, II, III, IV, V・VI層に分け, 各層における神経細胞数を定量化した。

研究結果

1) 認知機能評価

集中力と情報処理速度を評価する符号数字モダリティー試験 (SDMT) と連続聞き取り加算試験 (PASAT) およびで言語性記憶を評価する選択想起試験 (SRT) では, NMOsd, MSともに健常者と比較して有意な低下を認めた ($P < 0.05$). 単語再生を評価する単語リスト生成試験 (WLG) では, MSのみ健常人より有意な低下を認めた ($P < 0.05$). また, 視空間性記憶を評価する視空間認知試験 (SPART) では NMOsd, MS, 健常者の間で有意な差を認めなかった. 各スコアから総合評価した BRBN index では, NMOsd, MSともに健常者と比較して有意な上昇, すなわち認知機能障害を認めた ($P < 0.05$). 各項目で健常者の平均スコア -1SD未達の項目が3つ以上存在するものを認知機能障害ありと判断した場合, MSで47%, NMOsdで57%に認知機能障害が存在した。

2) OCTによる網膜の評価

視神経炎の既往のない眼について, 年齢とマッチさせた健常者データと比較検討した. NMOsdの27%, MSの36%の眼にRNFL厚の菲薄化を認めた. また NMOsdにおいて「視神経炎の既往のない眼」のRNFL厚はPASAT, SDMTのスコアと正の相関を認める ($P < 0.05$) ことを, 年齢をコントロールした一般化推定方程式 (GEE) を用いて明らかにした。

3) 病理学的検討による神経細胞の評価

NMOsd群の大脳皮質神経細胞数は疾患対照群と比較し有意に減少していた ($P < 0.05$).

考察

NNMOsdとMSの約半数の症例で病初期から認知機能障害が存在している. さらに NMOにおける「視神経炎の既往のない眼」のRNFL厚の菲薄化は注意および情報処理速度を評価するPASAT, SDMTの各スコアと相関を認め, 病理学的検討においてNMOsdの大脳皮質における神経細胞の減少を認めた. NMOsdではSPMSにみられるようなリンパ節

類似構造や大脳皮質内炎症性脱髄病変を認めないことから, MSとは異なる機序で神経変性機構が存在している可能性が示唆された。

結論

中枢神経系炎症性脱髄疾患に特化した評価スケールBRBNによる認知機能評価, 新しいスペクトラルドメインOCTによるRNFL厚の測定および病理学的な大脳皮質の神経細胞変化の検討から, NMOsdでは神経変性機構が潜在している可能性が示唆された。

文献

1. Chiaravalloti ND et al. Lancet Neurol. 2008;7:1139-1151
2. Saji E. Neurology 2010;74 (Suppl. 2):A169.
3. Blanc F et al. Arch Neurol 2008;65:84-88.
4. Magliozzi R et al. Brain 2007;130:1089-1104.
5. Wingerchuk DM et al. Lancet Neurol 2007;6:805-815.
6. Polman CH et al. Ann Neurol 2005;58:840-846.

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、視神経脊髄炎、Baló 病における広汎なコネキシン蛋白の脱落と病態への関与」

班員：吉良潤一

研究協力者：○真崎勝久 1)、鈴木諭 2)、松下拓也 1)、松岡健 1)、米川智 1)、磯部紀子 1)、田平武 3)、岩城徹 2)、吉良潤一 1)

- 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学 2) 同神経病理学
- 3) 順天堂大学大学院医学研究科 認知症診断・予防・治療学講座

研究要旨

最近私たちは、脱髄性疾患において抗体非依存性アストロサイトパチーが広く認められることを提唱しており、脱髄機転に寄与している可能性を示唆してきた。今回、脱髄とアストロサイト障害の関連をより明らかにするため、脱髄性疾患における connexin 蛋白群の発現を病理学的に検討した。Baló 病では、Cx43 や Cx32、Cx47 は脱髄層、非脱髄層を含め広汎に発現低下が認められた。辺縁の早期病巣では MAG が先行する脱髄 (pattern III) を認めたが、AQP4 や Cx43 も既に脱落していた。また、MS2 例の急性期病巣でも AQP4 や Cx43 が脱落し、GFAP 陽性アストロサイトが残存する所見が認められた。NMO4 例では、血管周囲性に抗体や沈着を伴い AQP4 や Cx43 が脱落するアストロサイトパチーを認めたが、一方で実質内に広汎に形成された急性期病巣では、pattern III 脱髄が認められた。脱髄性疾患では、AQP4 と Cx43 脱落を特徴とするアストロサイトパチーや、MAG 脱落を特徴とする脱髄が共通に生じており、Cx gap junction を介するグリア間情報伝達の広汎な障害が病態に関与している可能性が示唆された。

研究目的

これまで、私たちは Baló 病では脱髄層も非脱髄層も含めて広汎に AQP4 の発現が低下していることを見出し、抗 AQP4 抗体非依存性のアストロサイトパチーが存在することを提唱してきた¹⁾。さらに、多発性硬化症(MS)や視神経脊髄炎(NMO)でも、一定の割合で抗体非依存性アストロサイトパチーが存在することを報告した²⁾。今回、脱髄性疾患におけるアストロサイトパチーの意義をより明らかにするため、アストロサイトとオリゴデンドロサイト間で gap junction を形成する connexin (Cx)蛋白群に注目し、病理学的検

討を行った。

研究方法

MS5 例、NMO11 例、Baló 病 4 例、コントロール疾患 20 例の剖検標本を用い、アストロサイトマーカーとして Cx43、Cx30、AQP4、GFAP、MLC1 の免疫染色を、オリゴデンドロサイト/ミエリンマーカーとして、Klüver-Barrera 染色および Cx32、Cx47、OSP、MAG、MOG の免疫染色を施行した。

研究結果

Baló 病巣では、反応性アストロサイトにおける Cx43 は AQP4 と同様に脱髄層、非脱髄層とも広汎に脱落していたが、GFAP の染色性は保たれていた。さらに、ミエリン

側に発現している Cx32 や Cx47 も非脱髄層を含めて広汎に低下していた。一方、その他のミエリン蛋白は非脱髄層ではよく保たれていた。Baló 病巣辺縁の初期病変では、MAG 脱落が先行する distal oligodendrogliaopathy 型脱髄(pattern III)を認め、Cx32 や Cx47 は比較的保たれていた。この初期病変でも GFAP 陽性アストロサイトはすでに変性しており、Cx43 や AQP4 は脱落していた。

MS では、2 例の急性期病巣で GFAP 陽性アストロサイトにおける AQP4 と Cx43 の脱落が認められた。このうち 1 例は AQP4 が patchy な脱落を認めたが Cx43 は全体に脱落していた。慢性期病巣ではグリオシスを認め、AQP4 や Cx43 は増加していた。

NMO では、6 例の急性期病巣で GFAP 陽性アストロサイトにおける AQP4 と Cx43 の脱落が認められた。このうち、抗 AQP4 抗体陽性例を含む NMO4 例の急性期病巣では、補体や免疫グロブリン沈着を伴う血管周囲性の AQP4、Cx43 脱落を認め、血管周囲の MAG、OSP、MOG などミエリン蛋白は全て保たれていた(perivascular astrocytopathy)。一方、大脳白質や脳幹部などに広範に形成された急性期病巣では、AQP4、Cx43 脱落とともに、MAG 脱落が先行し、Cx32 や MOG など他の髄鞘蛋白は保たれる pattern III 脱髄を呈していた。また、脊髓灰白質や脳幹神経核における Cx30 の発現も低下していた。

考察

今回の検討から、脱髄性疾患の急性期には AQP4 や Cx43 脱落を特徴とするアストロサイト機能障害が共通に生じており、病態への関与が示唆された。アストロサイトの Cx43/Cx30 ノックアウトマウスでは、白質

でのオリゴデンドロサイト脱落やミエリン形成障害が生じ、Cx 障害を介した二次性脱髄が報告されている 3)。Baló 病では、広範な脱髄病巣の形成に、早期からの Cx 群脱落が関与している可能性が示唆された。一方、急性 MS や、Baló 病早期病巣の特徴とされる distal oligodendrogliaopathy 型脱髄が、NMO の一部でも認められた点も興味深い。NMO では、血管周囲性に AQP4 や Cx43 が脱落するアストロサイトパッチが先行する一方、実質内に広汎な病巣が形成される際には MAG 脱落を特徴とする脱髄を伴う可能性が考えられた。

結論

脱髄性疾患では、AQP4 と Cx43 脱落を特徴とするアストロサイトパッチや、MAG 脱落を特徴とする脱髄が共通に生じており、Cx gap junction を介するアストロサイト-オリゴデンドロサイト間情報伝達の広汎な障害が病態に関与している可能性が示唆された。

文献

- 1) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Baló's disease. *Acta Neuropathol* 2010;120:651-60
- 2) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, et al. Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol* 2011;21:516-32
- 3) Lutz SE, Zhao Y, Gulinello M, et al. Deletion of astrocyte connexins 43 and 30 leads to a dysmyelinating phenotype and hippocampal CA1 vacuolation. *J Neurosci* 2009;29:7743-7752

健康危険情報:なし

知的財産権の出願・登録状況:なし

NMO における非中枢神経系病変

研究分担者 藤原一男¹

共同研究者 三須建郎¹、高井良樹¹、中島一郎¹、高橋利幸¹、中島一郎¹、糸山泰人²、青木正志¹

【研究要旨】

視神経脊髄炎 Neuromyelitis optica (NMO)は、視神経と脊髄が選択的に障害される中枢神経系 (CNS) の炎症性疾患である。NMO の患者血清には中枢神経系の微小血管や軟膜に特異的に反応する NMO-IgG が見出され、その標的抗原がアストロサイトの足突起に高発現するアクアポリン 4 (AQP4)であることが報告された (1)。我々は、NMO 病巣の免疫組織学的検討により、AQP4 の脱落とともにグリア線維性酸性蛋白 (GFAP) の脱落を伴う事を報告し、NMO は脱髄を主体とする MS とは基本的に異なる CNS の炎症性疾患と考えられる (2)。

近年、NMO において非 CNS 病変の関与を示唆する結果が幾つか報告されている。横紋筋融解症を前駆症状として CNS 病変を呈するとの報告があるほか、AQP4 は脳その他、腎臓や胃、筋など、多くの臓器に発現しており、標的となる可能性が考えられる。多発性硬化症と同様に、臓器特異的疾患と考えられてきたが、近年 CNS 以外に病変を認めることがしられ、その病的意義が議論されている。本報告では、現在報告または経験されている症例を提示し、その特徴について報告した。

【研究目的】

本研究では、これまでに経験された AQP4 抗体陽性例における非 CNS 病変に焦点を当て、その臨床的・病理学的意義について考察する。

【研究方法】

AQP4 抗体陽性例のうち、他の合併症や原因が認められず NMO に関連する非 CNS 病変と推察された、横紋筋融解症 (RM) (5 例)・脊髄神経根 (CMR) 障害 (2 例) を提示し、その臨床病理学的機序について考察する。

- 1) 東北大学神経内科・多発性硬化症治療学
- 2) 国立精神神経医療センター病院

【研究結果】

RM 例 (5 例) は、平均 45 才で全員が女性であった。いずれの症例も CNS 病変としての吃逆や視神経炎の発症する 2-4 週前に全身倦怠感あるいは筋痛などの症状で発症し、CK は 1~5 万/IU/L と著明高値を示した。しかし CNS 症状の出現時には CK はほぼ正常化し、一例で再上昇する例を見るのみであった。その後は、急性の視神経炎あるいは脊髄炎を呈し典型的な NMO の経過をとった。

また、うち 4 例では CNS 病変の発症前に肺炎像が認められた。肺 CT では、肺炎像は両側

びまん性に出現しており、すりガラス状の間質性肺炎像を呈した。多くは一過性に出現し、自然消褪される例、ステロイドや抗生剤の投与とともに消褪する例が確認された。

CMR 例 (2 例) は平均 73 才と概して高齢で、初発あるいは再発時に脊髄円錐および馬尾に造影効果を伴った病変が出現し、うち 1 例において病理学的に馬尾神経根部に NMO 類似の AQP4 および GFAP の脱落病変が確認された。

【考察】

AQP4 は CNS のアストロサイトに多く発現するが、体内では腎臓の尿細管上皮や筋膜、気管支上皮など、全身臓器にも分布する蛋白である。NMO で全身的疾患を発症することは極めて稀と考えられるが、AQP4 抗体陽性例の極一部に非 CNS 病変を発症することが示唆された。

RM の病態における意義は現時点では不明であるが、その多くが CNS 病変の前に生じているということから、疾患の発症前段階における免疫異常としての感染症あるいは全身性の炎症性疾患との関連が考えられ、必ずしも AQP4 抗体が関連したとは言い難い。しかし、AQP4 の発現する臓器に起こっていること、AQP4 関連免疫動態による研究で実験的に筋炎が起こることが知られており³、AQP4 抗体の抗体発現に関与するか、あるいは AQP4 に対する免疫応答や抗体産生機序としての病態機序が存在する可能性も考えられる。全身臓器症状を合併した症例も報告されており、この種の多様な疾患の関与の有無については、今後とも注意深く観察していく必要がある。

CNS と末梢神経 (PNS) の境界領域は、Transitional zone といわれ、CNS と PNS を分けている。特に、馬尾レベルでは CNS は PNS 側に大きく陥入しており、特に馬尾の中枢側の神経根内側には CNS で見られる GFAP 陽性のアストロサイトがみられ、Schwann 細胞の CNS への侵入がブロックされている。今回の病理所見では、神経根内でも Transitional zone において AQP4 陽性アストロサイトが覆っている像が確認されたが、NMO における馬尾病変は、その CNS 側がきれいに脱髄を呈し、AQP4 の脱落も生じていた。この点からも、馬尾病変も CNS 側からの炎症の波及によって生じたと考えられた。

馬尾は、一部で広範に造影されており、CNS から PNS へ広がる炎症を起こしたとも推察される。

【結論】

非 CNS 病変を呈した AQP4 抗体陽性 NMO 関連疾患を報告した。今後、AQP4 に関連した症状の知見が増え、全体像がより明らかにされることが望まれる。

【引用文献】

1. Lennon V, et al. J Exp Med 2005;202:473-7.
2. Misu T, et al. Brain. 2007;130:1224-1234.
3. Pohl M. Et al. Acta Neuropathol 2011 ;122

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

我が国の小児 NMO/NMO spectrum disorders について

班員 原 寿郎¹⁾

共同研究者 山口 結¹⁾、鳥巢 浩幸¹⁾、吉良 龍太郎¹⁾、酒井 康成¹⁾、實藤 雅文¹⁾、
石崎 義人¹⁾、吉良 潤一²⁾、楠 進³⁾、日本小児免疫性脳炎研究グループ

研究要旨

2008 年に施行した小児脱髄性疾患の全国調査で集積した 204 例から視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica; NMO)とその周辺疾患 NMO spectrum disorders (NMOSD) 症例を診断基準に基づいて抽出し、疫学的・臨床的特徴を検討した。小児 NMO は 10 例 (全体の 4.9%) が抽出され、有病率は小児 10 万人当たり 0.07 人と推計された。10 例中 8 例が女児で、9 例が 8 歳以降の発症であり、海外での小児 NMO 例と同様の傾向が認められた。平均経過観察期間 6.3 年での再発例は 9 例、平均再発回数は 0.7 回/年であった。診断時に脊髄長大病変を有する脊髄炎 (LETM)を示した症例は 9 例であり、全例とも MRI での MS 基準を満たしていなかった。NMO-IgG は 6 例で測定され、3 例が陽性で、NMO-IgG 陽性の 2 例に重度の視力障害が認められた。小児 NMOSD は 12 例が抽出され、8 例が LETM 症例であった。LETM 症例は男児が多く、単相性で、脳病変の合併がなく、NMO に移行しない LETM の存在が示唆された。

研究目的

視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica; NMO)は視神経と脊髄特異的に炎症を来し、50 代の女性に好発し、多発性硬化症よりも再発率が高く、視機能予後が不良であるとされている。しかし、小児 NMO の臨床像に関する報告は少数であり、施設単位の検討であるため、小児 NMO の疫学的特徴を含めた臨床像の検討は十分でないと考えられる。我々は 2008 年に実施した小児脱髄性疾患の全国疫学調査の結果より NMO、NMO spectrum disorders (NMOSD) 症例を抽出し、その疫学的・臨床的特徴を検討した。

研究方法

(小児脱髄性疾患の全国調査)

2005 年 1 月 1 日～2007 年 12 月 31 日に全国の小児科を標榜する医療施設(950 施設)を受診した小児脱髄性疾患患者に関し、その人数(一次調査)と臨床像(二次調査)を調査した。

(小児 NMO/NMOSD の抽出)

上記全国調査で回答が得られた小児脱髄性疾患患者 204 名から、以下の診断基準に基づいて NMO/NMOSD 症例を抽出し、後方視的に臨床データを検討した。

(診断基準)

NMO は、改訂 NMO 診断基準(Wingerchuk, 2006)を用いた。NMOSD は NMOSD 診断基準¹⁾を満たす症例のうち、上記基準による NMO 患

1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野(小児科)

2) 九州大学大学院医学研究院神経内科

3) 近畿大学医学部神経内科

者を除いたものとした。

(倫理面への配慮)

本調査研究は、九州大学医学研究院等倫理委員会の承認を得ている (20-64 号)。

研究結果

抽出された小児 NMO 症例は 10 例で、小児脱髄性疾患患者全体の 4.9%を占め、小児 NMO の有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人と推計された。10 例中 8 例が女兒であり、発症年齢の中央値は 9.5 歳で、10 例中 9 例が 8 歳以降に発症していた。平均経過観察期間 6.3 年での再発例は 9 例、平均再発回数は 0.7 回/年だった。初回発作時に脊髄炎と視神経炎脊髄炎を同時に示した症例は 3 例で、脊髄炎として発症した症例は 4 例、視神経炎として発症した症例は 3 例であった。また、4 例で脊髄・視神経以外に由来する症状を呈した。診断時に脊髄長大病変を有する脊髄炎(longitudinal extensive transverse myelitis; LETM)を示した症例は 9 例であった。診断時の MRI ではテント上 (9 例) や脳幹 (6 例) にも病変が認められ、6 例で NMO に特徴的な脳病変¹⁾を認めたが、全例とも MS 基準を満たしていなかった。NMO-IgG は 6 例で測定され、3 例が陽性であった。また、全例で髄液細胞増多($\geq 5/\text{mm}^3$)を示した。再発予防として、4 例で経口ステロイド、4 例で免疫抑制剤が使用されていた。最終 EDSS は 0.5 で、4 例で重度視力障害が認められた。

小児 NMOSD 症例は 12 例であり、男女比は 1:1 であった。発症年齢の中央値は 9 歳で、4~13 歳に幅広く分布した。平均経過観察期間は 2.7 年であった。全例とも NMO の限局型であり、

その内訳は、8 例が LETM、4 例が視神経炎(うち 1 例は再発性)であった。診断時の MRI では、3 例で NMO に特徴的な脳病変¹⁾を認め、全例で MS 基準は満たさなかった。NMO-IgG は全例で未測定であった。12 例中 10 例で髄液細胞増多($\geq 5/\text{mm}^3$)を示した。再発予防として経口ステロイドや免疫抑制剤を使用した症例はなく、重度視力障害を残した症例はいなかった。

考察

本調査研究の結果から、我が国の小児 NMO の有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人と推計され、他の脱髄性疾患と比較して、極めて稀な疾患であることが示された。海外での小児 NMO の報告でも小児脱髄性疾患全体に占める小児 NMO の割合は 5%以下であり、人種や民族に関わらず小児 NMO は稀な疾患であることが示唆された。

また、本調査研究の小児 NMO では、女兒の割合が高く、発症年齢は他の小児脱髄性疾患と比べて高いことがわかった。これらの特徴は、海外から報告された小児 NMO の特徴と一致することから、人種や民族によらない、小児 NMO の普遍的な臨床的特徴と考えられた。

一方、小児 NMO 患者の MRI 病変の分布、NMO-IgG 陽性率、後遺症の重症度に関しては、本研究の結果と海外小児 NMO の比較において一定の傾向が認められず、人種や民族による影響の存在が示唆されたが、いずれも少数の検討であり、その推定は困難と考えられた。

本調査研究の NMO-IgG 陽性例(3 例)と陰性例(3 例)の比較では、後遺症としての視力障害が陰性例で 0 例であるのに対し、陽性例では 2 例

で重度の視力障害を残していた。少数例の検討ではあるが、「NMO-IgG 陽性症例が重度の視力障害をおこしやすい」という傾向は、これまでに報告されている日本小児 NMO-IgG 陽性例の検討²⁾と日本成人 NMO-IgG 陽性例の検討³⁾と同様の結果であり、予後を推定する上で臨床的に重要な知見と考えられた。

最後に、本調査研究での小児 NMOSD12 例のうち LETM を呈した 8 例は男児の割合が高く、全て单相性であり、脳病変の合併はなく、本研究で得られた小児 NMO の特徴との相違が認められた。小児では、NMO に移行しない LETM が存在することが示唆された。

結論

- 1.我が国の小児脱髄性疾患全国調査結果から診断基準をもとに小児 NMO10 例、NMOSD12 例を抽出し、臨床的特徴を検討した。
- 2.我が国の小児 NMO 有病率は小児人口 10 万人当たり 0.07 人と推計され、小児脱髄性疾患における小児 NMO の割合は 4.9%であった。
- 3.小児 NMO 症例は 10 例中 8 例が女児であり、9 例が 8 歳以降の発症であった。
- 4.小児 NMO 症例の平均経過観察期間 6.3 年での再発例は 9 例、平均再発回数は 0.7 回/年であった。診断時に LETM を示した症例は 9 例で、全例とも MRI での MS 基準を満たしていなかった。
5. 小児 NMO 症例のうち、NMO-IgG は 6 例で測定され、3 例が陽性で、NMO-IgG 陽性の 2 例に重度の視力障害が認められた。
- 6.小児 NMOSD は 12 例中 8 例が单相性 LETM で NMO と異なる疾患である可能性が示唆された。

文献

1. Wingerchuk DM, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol 2007; 6: 805–15.
2. 福與なおみ 小児期発症抗アクアポリン 4 抗体陽性症例の臨床像.脳と発達 2011; 43: 359-65.
3. Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, Nishizawa M, Sakimura K, Tanaka K. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011 ;82:1360-4.

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

60歳以降に発症した抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患の検討

研究協力者 小川 雅文¹⁾
共同研究者 岡本 智子¹⁾、林 幼偉¹⁾、荒木 学¹⁾、村田 美穂¹⁾、
高橋 利幸²⁾ 山村 隆³⁾

所属

- 1) 国立精神・神経医療研究センター病院神経内科
- 2) 東北大学医学部神経内科
- 3) 国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部

研究要旨

当院受診歴のある患者から視神経脊髄炎 (NMO) あるいは NMO 関連疾患と診断され、抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性であった症例のうち発症年齢が 60 歳以上であった例を抽出しカルテ調査を行った。病歴、発症に関連する可能性がある悪性腫瘍などの既往歴、初発症状や経過、予後などを調べた。4 例のみ該当したためケースシリーズとして報告した。症例 1 は特に既往なく NMO 診断基準に合致した。一方症例 2-4 は関連性不明だが NMO 発症約半年前の糖尿病、乳癌、3 年前の GBS の既往があった。症例 2 は空間的にも時間的にも多発性を認める脊髄病変があるが症例 3 は单相性の一箇所の脊髄病変のみで症例 2、3 とともに視神経炎はなし。症例 4 は单相性の一側視神経炎のみだった。脊髄炎を認めた症例 1-3 はすべて 3 椎体以上の長病変を認めた。治療は通常の NMO に準じておこなわれ症例 1 が初発時に視力障害が高度になった以外は治療に一定の反応をみた。再発予防については全て少量の経口ステロイドで治療され、症例 1 が 3 回、症例 2 が 1 回の再発を認めたが他の 2 例は再発なく比較的経過は良好であった。免疫抑制剤投与例はなかった。短期間フォローの少数例の検討であるが高齢発症者にも抗 AQP4 抗体陽性症例が存在した。視神経炎あるいは脊髄炎のみの症例があるので診断には注意が必要で高齢者に対しても抗 AQP4 抗体測定を積極的に施行することが重要である。特に重篤なステロイド抵抗性視神経炎を認める抗 AQP4 抗体陽性例には血液浄化療法を積極的に試す価値がある。

A. 研究目的

視神経脊髄炎 (NMO) の発症年齢は平均で 30-35 歳くらいと報告されており一般の多発性硬化症より高齢であるといわれている。また抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性例は陰性例より平均発症年齢が高いともいわれている。今回は自験例の中から 60 歳以降に発症した抗 AQP4 抗体陽性の NMO あるいは NMO 関連疾患と考えられる患者を報告しその特徴や問題点について検討した。

B. 研究方法

当院受診歴のある患者から NMO あるいは NMO 関連疾患と診断された抗 AQP4 抗体陽性例で発症年齢が 60 歳以上であった例を抽出しカルテ調査を行った。病歴、発症に関連する可能性がある悪性腫瘍などの既往歴、初発症状や経過、予後などを調べた。抗 AQP4 抗体測定はすべて共同研究者の東北大学神経内科高橋先生にお願いした。今回は症例が少数であったのでケースシリーズとして報告した。

C. 研究結果

症例1 63歳女性 特記すべき既往なく61歳時に左視神経炎で発症。ステロイドパルス治療を受けるが障害高度で盲目になった。その後脊髄と脳幹に計3回再発。脊髄再発時のMRIでは3椎体長以上の脊髄病変があり抗AQP4抗体陽性だった。その後、経口少量ステロイド投与で再発は1年以上なし。現時点のEDSS 5.0(視力障害を別にして)。視力右正常左盲目のままである。

症例2 64歳男性 62歳時倦怠感が出現し近医受診。ここではじめて2型糖尿病といわれ治療開始した。その半年後から左手足のしびれが出現したが原因不明といわれていた。63歳しびれ感が悪化し歩行も不安定になりMRIで頸髄病変指摘され前医に入院。C2-4レベルに3椎体長の病変があり胸髄にも病変を認めた。この時点で抗AQP4抗体陽性が判明。ステロイドパルスのあと経口ステロイド継続。64歳当院紹介、Th12-L1に造影される病変が新出。パルス等の治療をおこなった。四肢のしびれ、痛みが主訴であり所見は感覚障害と反射亢進はあるが歩行可能レベル。頭部MRIは加齢性の変化のみ。視神経炎はみとめない。

症例3 76歳女性 75歳健診で左乳癌がみつき手術後放射線治療。現時点まで再発や転移なし。術後7ヶ月後ころ右足の違和感が出現しその後進行し杖歩行。前医でTh2-6の長い病変をMRIで指摘、抗AQP4抗体陽性。ステロイドパルス療法、血漿交換を受けた。初期はあまり治療に反応しなかったがステロイド経口投与継続とリハビリテーションを施行しEDSS8.0から6.0まで改善した。発症後1年しかたっていないが視神経炎なく再発もない。頭部MRIでも加齢性変化のみ、脊髄病変もTh2-6の病変のみで他に病変を認めない。

症例4 80歳男性 77歳ギランバレー症候群(GBS)発症、当時の保存検体で抗AQP4抗体陰性を確認。IVIGで治療し改善した。80歳次第に右眼視力低下し光覚弁になる。前医眼科で視神経炎と診断。ステロイド治療を受けるが改善せず。当科紹介。右視力低下以外に所見なし。MRIでは右視神経以外の脱髄病巣はなかったが抗AQP4抗体陽性だった。免疫吸着療

法施行し右視力は0.1まで改善。左視力は正常。ステロイド少量経口投与を継続しその後の1年間は再発なく経過。脊髄病変なし。

D. 考察

症例1は特に既往なくNMO診断基準にも合致する。一方症例2-4は関連性不明だがNMO発症数年以内の糖尿病や乳癌、GBSの既往がある。症例2は空間的にも時間的にも多発性を認める脊髄病変があるが症例3は单相性の一箇所の脊髄病変のみで視神経炎はともになし。症例4は单相性の一側視神経炎のみである。脊髄炎を認めた症例1-3はすべて3椎体以上の長病変を認めた。

治療は通常のNMOに準じておこなわれ症例1が初発時に視力障害が高度になったがそれ以外は治療に一定の反応をみた。再発予防については全て少量の経口ステロイドが治療されており現時点までで再発予防困難になった例はなかった。免疫抑制剤は投与されていなかった。

短期間フォローした少数例のみの検討であるが高齢発症者にも抗AQP4抗体陽性症例が認められた。視神経炎あるいは脊髄炎のみの症例があるので診断には注意が必要で抗AQP4抗体測定を積極的におこない特に重篤な視神経炎にはステロイドが無効であれば血液浄化療法を試す価値があると思われた。

E. 結論

高齢発症の視神経炎や脊髄炎患者にも積極的に抗AQP4抗体測定を行う価値がある。

F. 健康危機情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特記すべきことなし

「免疫遺伝学的背景と環境中の普遍的な感染症からみた日本人脱髄性疾患の疾患感受性因子・抵抗性因子の同定」

班員：吉良潤一

研究協力者：吉村怜 1)、磯部紀子 1)、米川智 1)、佐藤真也 1)、真崎勝久 1)、松下拓也 1)、吉良潤一 1)

研究者所属： 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学

研究要旨

本研究では、日本人脱髄性疾患に影響する疾患感受性因子・抵抗性因子を、遺伝学的背景と環境中の普遍的な感染症の検索により同定し、日本人多発性硬化症(MS)の増加と発症の若年化の原因となりうる MS のサブタイプを明らかにした。すなわち、日本人脱髄性疾患では、疾患表現型に関わらず *DRB1*0901* が共通の疾患抵抗性遺伝子である一方、疾患感受性遺伝子は表現型により異なっていた。MS では *DRB1*0405* が疾患感受性遺伝子となっており、その保有者は発症年齢が若く、軽症例が多い。近年の日本人での MS の増加と発症の若年化は、*DRB1*0405* 保有者の増加による可能性が高い。他方、*HLA-DRB1*0405* を有さない MS 患者は、*DRB1*1501* が疾患感受性遺伝子で、EB ウイルス感染率が高く、典型的な脳病巣を有するなど欧米白人の MS と共通する特徴を示した。また、ヘリコバクター・ピロリやクラミジアなどの細菌は抗 AQP4 抗体陽性の NMO でのみ疾患感受性因子となっていた。

研究目的

日本人 MS の有病率は急速に増加し、発症年齢が若年化しているが、その理由は明らかでない。MS は遺伝的要因と環境要因が複雑に相互作用し発症するとされる。欧米白人の MS では、*HLA-DRB1*1501* が強力な疾患感受性遺伝子となっている。普遍的な感染症のなかでは、EB ウイルスが MS の疾患感受性を上げることが報告されている。また *HLA* 以外にも *IL-7RA rs6897932* 遺伝子多型が欧米白人のみならず日本人でも MS の疾患感受性に寄与することを私たちは報告している²⁾。本研究では、日本人脱髄性疾患に影響する遺伝的背景と環境中の普遍的な感染症を同定することを目的とした。

研究方法

NMO/NMOSD 患者(以後 NMO)116例(77例が抗 AQP4 抗体陽性)、non-NMO/NMOSD MS(以後 MS)患者 145 例、健常対照(HC)367 例の *HLA-DRB1* および *DPB1* アリルを PCR-SSOP 法により決定した。ヘリコバクター・ピロリ、肺炎クラミジア、水痘帯状疱疹ウイルス、EB ウイルスに対する IgG 抗体を ELISA 法で測定した。

研究結果

MS 患者では、HC より *DRB1*0405*、*DPB1*0301* の頻度が有意に高い(それぞれ $P_{corr}=0.0021$ 、 $P_{corr}=0.0011$)一方、*DRB1*0901*、*DPB1*0401* の頻度が有意に低かった(それぞれ $P_{corr}=0.0004$ 、 $P_{corr}=0.0317$)。また NMO 患者では、HC より *DRB1*1602*、*DPB1*0501* の頻度が有意に高い(それぞれ $P_{corr}=0.0223$ 、

$P_{corr}=0.0124$)一方、*DRB1*0901*の頻度が有意に低かった($P_{corr}<0.0001$)。*DRB1*1602*、*DPB1*0501*の増加は、抗 AQP4 抗体陽性の NMO 患者のみでみられた(それぞれ $P_{corr}=0.0080$ 、 $P_{corr}=0.0074$)。*DRB1*0405* 保有患者群は、非保有患者群に比し発症年齢が有意に若く、Kurtzke 総合障害度、Progression Index、Barkhof 基準を満たす脳 MRI 病巣の頻度が有意に低かった(それぞれ $P=0.0014$ 、 $P=0.0078$ 、 $P=0.0017$ 、 $P=0.0272$)。1945 年以前の出生から 1975 年以降の出生まで 10 年ごとの MS 患者のなかに占める *DRB1*0405* アリル保有者の比率と絶対数はいずれも直線的に増加していた(それぞれ $P=0.0013$ 、 $P=0.0005$)。*DRB1*0405*を有さない MS では、*DRB1*1501*が疾患感受性遺伝子となっていた($P_{corr}=0.0051$)。*DRB1*0405*を有さない MS のうち、*DRB1*1501*を有する群は、*DRB1*1501*を有さない群に比し OB/IgG Index 高値の頻度が有意に高かった(89.5% 対 60.6%、 $P=0.0312$)。

*IL-7RA rs6897932*の C アリルと CC 遺伝子型の頻度は、MS 患者で HC より有意に高かった(89.13% 対 80.71%、 $P_{corr}=0.0075$ 、OR=1.96、および 78.26% 対 64.32%、 $P_{corr}=0.0159$ 、OR=2.00)。*DRB1* アリルのうち MS 患者で疾患感受性遺伝子となっていた *DRB1*0405*と CC 遺伝子型との相互作用を検討すると、CC 遺伝子型と *DRB1*0405* アリルの両者を有する者は、両者を有さない者に比し、MS 発症のオッズ比が有意に高い($P<0.0001$ 、OR=4.53)一方、CC 遺伝子型を有するが *DRB1*0405* アリルを有さない者は、MS 発症の有意な増加はなかった。

*DRB1*0405*を有さない MS 患者群のみが、HC に比し EB ウイルス感染が高率である($P=$

0.0108)一方、ヘリコバクター・ピロリと肺炎クラミジアの感染は抗 AQP4 抗体陽性の NMO 患者群のみで高率であった(それぞれ $P=0.0022$ 、 $P=0.0071$)。

考察・結論

日本人脱髄性疾患では、疾患表現型に関わらず *DRB1*0901* が共通の疾患抵抗性遺伝子である一方、疾患感受性遺伝子は疾患表現型により異なる。MS では、*DRB1*0405*が疾患感受性遺伝子となっており、その保有者は発症年齢が若く、比較的良性的経過をとる。他方、*DRB1*0405*を有さない MS 患者は、*DRB1*1501*が疾患感受性遺伝子で、EB ウイルス感染率が高く、典型的な脳病巣を有するなど欧米白人の MS と共通する特徴を示す。また、近年の日本人での MS の増加と発症の若年化は、*DRB1*0405*保有者の増加による可能性が高い。さらに、*IL-7RArs6897932* 遺伝子多型は、*DRB1*0405*と相互作用する場合にのみ日本人の MS 疾患感受性に寄与する。この相互作用が、*DRB1*0405*保有の MS 患者の増加に寄与している可能性が示唆された。

文献

1) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159-73

2) Fang L, Isobe N, Yoshimura S, et al. Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risks in Asians. *Neurology* 2011; 76: 2125-7

健康危険情報：なし

知的財産権の出願・登録状況：なし

NMOsd に対する early combined treatment(ECT)の治療効果

班 員 埼玉医科大学 総合医療センター 神経内科 野村 恭一
共同研究者 埼玉医科大学 総合医療センター 神経内科, 人工腎臓部※1
千葉大学 大学院医学研究院 神経内科※2
東北大学大学院医学系研究科 多発性硬化症治療学寄附講座※3

王子 聡, 遠藤 綾亮, 鈴木 理人, 斉藤 あかね, 久保田 昭洋, 原 渉, 田島 孝士,
成川 真也, 吉田 典史, 山里 将瑞, 三井 隆男, 深浦 彦彰,
金山 由紀※1, 小川 智也※1, 松田 昭彦※1, 森 雅裕※2, 高橋 利幸※3, 藤原 一男※3

要 旨

Neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOsd)増悪期に対し, より早期からの治療としてステロイドパルス療法(IVMP)と免疫吸着療法(IAPP)を併用する早期併用療法(ECT)を試みている. 今回, NMOsd 増悪期に対する ECT 効果について IVMP と比較し, 後ろ向きに検討した. NMOsd は血清 AQP4 抗体陽性, かつ視神経, 脊髄のうち少なくとも 1 領域に急性期の障害を認めるものとした. 増悪期 NMOsd 8 例(脊髄炎 8 例)を対象とした. ECT は IVMP 500mg/日 6 日間施行し, 第 1・2・4 日目に IAPP を IVMP 直前に併用した. IVMP はメチルプレドニゾン 3.0g/6 日または 3.0g/3 日施行した. 治療効果の検討では, IVMP, ECT のいずれの場合も施行 1・2 週間後における視機能, 運動機能, 感覚機能, 括約筋機能の障害について, 各々を定量化した QOSI(quantification of optic and spinal cord impairment)スコアを用いて評価した. ECT 群 4 例, IVMP 群 4 例であった. ECT 群での QOSI スコアの変動の検討では, 治療前と比較して 2 週間後には運動・感覚機能の改善傾向(ともに $p=0.07$)を認めたが, 括約筋機能の明らかな変動はなかった. ECT 群と IVMP 群の各々における治療前と比較した 1・2 週間後 QOSI スコアの変動の検討では, それぞれの機能における 1・2 週間後での治療前との QOSI スコアの差をそれぞれ Δ 値とした場合, IVMP 単独と比較して ECT 群では, 治療 2 週間後における Δ 運動機能 2 週間, Δ 感覚機能 2 週間が改善する傾向がみられた($p=0.08$, $p=0.06$). 括約筋機能は両群ともに改善はなかった.

目 的

Neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOsd)に対する治療方針は, 大きく増悪期治療と安定期治療とに分けられる. NMOsd 増悪期に対する治療は, ステロイドパルス療法(IVMP; intravenous methylprednisolone)とアフレス療法が主に用いられるが, 多くの場合

IVMP が第一選択であり, IVMP 治療抵抗性である場合にアフレス療法が施行され, その有効性に関して多くの報告がある. これまでに再発寛解型多発性硬化症(RRMS)と Neuromyelitis optica (NMO)に対するアフレス療法の施行し, 両者を比較した場合, RRMS では IVMP の治療効果が得られやすい一方で,

NMOsd では IVMP に加えてアフェレンス療法を要する場合が明らかに多いことを報告した。このことから、我々は NMOsd 増悪期に対し、より早期からの治療として IVMP と IAPP を併用する early combined treatment(ECT)を試みている。今回我々は、NMOsd 増悪期に対する ECT 効果について IVMP 単独と比較し、後ろ向きに検討した。

対象・方法

NMOsd 診断は、血清 AQP4 抗体が陽性、かつ視神経、脊髄のうち少なくとも 1 領域に急性期の障害を認めるものとした[1]。増悪期 NMOsd 8 例(脊髄炎 8 例)を対象とした。ECT は、IVMP 500mg/日を計 6 日間施行し、そのうちの主に第 1・2・4 日目に計 3 回の IAPP を IVMP の直前に併用した。IAPP の一回の血漿処理量は 1,500ml とした。IVMP 療法は、methylprednisolone 500 mg/日を合計 6 日間、または 1,000mg/日を合計 3 日間施行した。治療効果は、IVMP 療法、ECT 施行のいずれの場合も施行後 1・2 週間後における神経徴候について、視機能、運動機能、感覚機能、括約筋機能の障害の各々を定量化した QOSI(quantification of optic and spinal cord impairment)スコア[2]を用いて評価した。なお IVMP 治療群では、治療から 1 週間程度で改善度が、上記いずれかの項目で 2 点以上の改善がない場合、IVMP 治療抵抗性症例と判断し、その後にアフェレンスを併用する方針とした。血清 AQP4 抗体は、東北大学、千葉大学で測定した。倫理面への配慮として、診療録の記載内容などから入院時期や内容などの患者本人の特定がなされないように配慮し、また ECT は患者本人への文書にて説明・同意を得たうえで施行した。

結果・考察

ECT 群 4 例、IVMP 群 4 例であった。2 群間には再発から治療までの期間(日)、QOSI スコアを含めて ECT 群と IVMP 群の神経徴候に差はなかった(表 1)。

ECT 群での QOSI スコアの変動の検討では、治療前と比較して 2 週間後には運動機能と感覚機能の改善傾向を認めたが、括約筋機能の明らかな変動はなかった(図 1)。

ECT 群と IVMP 群それぞれにおける治療前と比較した 1・2 週間後 QOSI スコアの変動の検討では、治療前と比較した 1 週間後 QOSI スコア、2 週間後 QOSI スコアの差をそれぞれ△運動機能 1 週間、△感覚機能 1 週間、△括約筋機能 1 週間、△運動機能 2 週間、△感覚機能 2 週間、△括約筋機能 2 週間とした場合、IVMP 単独と比較して ECT 群では 2 週間後において運動機能と感覚機能が改善する傾向がみられた。括約筋機能は ECT と IVMP とともにスコアの改善はなかった(図 2, 3)。

ECT 群と IVMP 群における入院期間の検討では、IVMP 群と比較して ECT 群では有意に入院期間が短いことから、ECT は NMOsd 増悪期における入院期間を短縮する可能性が考えられた(表 1)。

現時点では NMOsd 増悪期におけるアフェレンス療法の位置付けは、IVMP 治療抵抗性の症例に対する therapeutic option とされることが多いが、ECT は従来の治療方法と比較し、より早期から増悪期の速やかな脱却と重症度の軽減に有用である可能性が考えられた。今後さらに検討を要する。

結語

NMOsd 増悪期に対する治療方針の一つとして“ Early Combined Treatment (ECT) ”を提案した. ECT は, IVMP に比べ, 運動機能, 感覚機能の有意な改善傾向を示した.

参考文献

- [1] Wingerchuk DM, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. Lancet Neurol. 2007; 6: 805-15
- [2] Wingerchuk DM, et.al: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology 53, 1999,1107-14
- [3] 野村 恭一, 他 :厚生労働省科学研究補助金難治性疾患克服研究事業, 免疫性神経疾患に関する調査研究班・平成 22 年度報告書:10-11, 2011

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得・実用新案登録:なし

表1 ECT群とIVMP群における症例背景

	ECT (n=4)	IVMP (n=4)	
性別	男性1/女性3	男性0/女性4	
発症年齢(才)	60.5±9.7	54.5±4.5	
再発時年齢(才)	65.5±4.2	57.5±11.6	
再発回数(回)(初回=1回)	4.0±4.8	1.5±0.6	
PSL内服(%)	1/4(25%)	0/4(0%)	
再発から治療までの期間(日)	8.3±6.8	9.0±6.2	
QOSI	運動機能	5.0±0.8	4.5±1.9
	感覚機能	3.3±0.5	3.3±0.5
	括約筋機能(n=3)	3.7±0.6	3.6±0.6
在院日数(日)	59.0±35.5	107.3±69.3	

(mean ± SD)

	治療前	1週間後	2週間後
運動機能 (n=4)	5.00 ± 0.82	3.50 ± 1.00	2.50 ± 1.00
感覚機能 (n=4)	3.25 ± 0.50	2.50 ± 0.58	1.50 ± 0.58
括約筋機能 (n=3)	3.67 ± 0.58	3.00 ± 1.00	2.67 ± 0.58

(Mean ± SD)

Wilcoxon signed-rank test

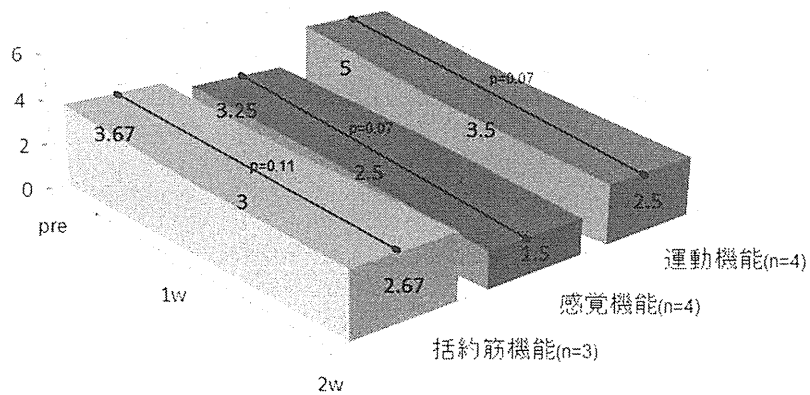


図1 ECT群におけるQOSIスコアの変動:運動機能と感覚機能は、治療前と比較して、2週間後には改善傾向であった。

		治療前	1週間後	2週間後	
NMOsd (n=8)	ECT (n=4)	ECT治療前と1週間後のスコアの変動(Δ1週間)			
		運動機能	5.00 ± 0.82	3.50 ± 1.00	2.50 ± 1.00
		感覚機能	3.25 ± 0.50	2.50 ± 0.58	1.50 ± 0.58
	IVMP (n=4)	IVMP治療前と2週間後のスコアの変動(Δ2週間)			
		運動機能	4.50 ± 1.90	3.75 ± 1.50	3.25 ± 0.95
		感覚機能	3.25 ± 0.50	3.00 ± 0.00	2.50 ± 0.50
			IVMP治療前と1週間後のスコアの変動(Δ1週間)		
			括約筋機能	3.67 ± 0.58	4.00 ± 0.00
			ECT治療前と2週間後のスコアの変動(Δ2週間)		
		括約筋機能	3.00 ± 1.00	2.67 ± 0.58	
		ECT治療前と1週間後のスコアの変動(Δ1週間)			
		括約筋機能	3.67 ± 0.58	3.00 ± 1.00	

(mean ± SD)

図2 ECT群とIVMP群における治療効果：ECT群・IVMP群ともに治療前と比較して治療1・2週間後のQOSIスコアについて運動・感覚機能は改善傾向を認めたが、括約筋機能スコアは、両群ともに明らかな改善はなかった。

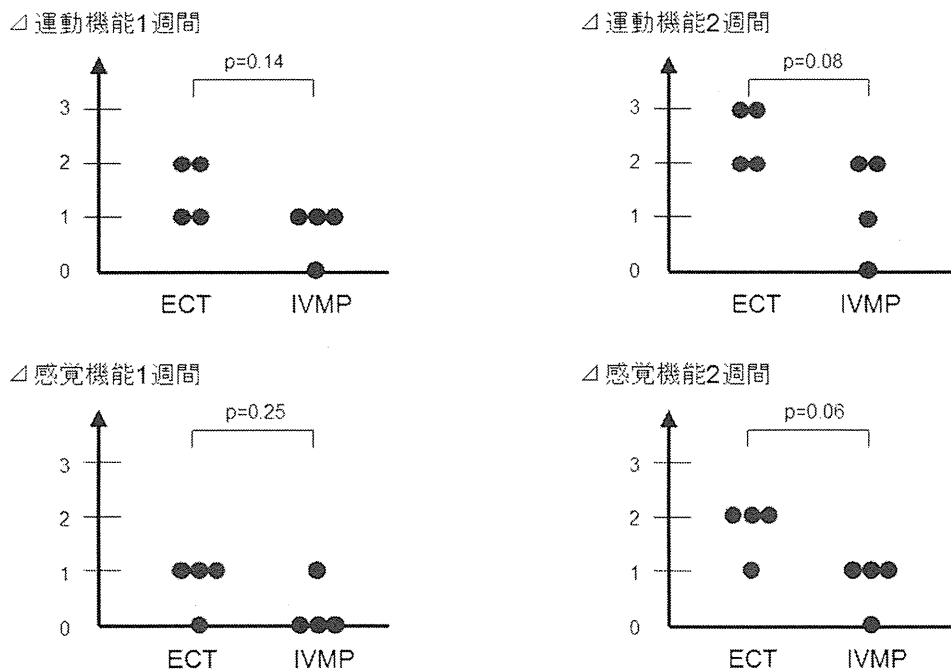


図3 ECT群とIVMP群でのΔQOSIの比較：IVMP単独と比較してECT群では治療2週間後において運動機能と感覚機能が改善する傾向がみられた。括約筋機能スコアは両群ともに明らかな改善はなかった(Mann-Whitney U-test)。

MS/NMO の回復期リハビリテーション

研究分担者 郡山達男¹⁾

共同研究者 池田順子²⁾, 加世田ゆみ子²⁾, 難波孝礼³⁾, 村上恒二³⁾, 吉村理²⁾,
越智一秀⁴⁾, 松本昌泰⁴⁾

研究要旨

MS と NMO の回復期リハビリ医療によるリハビリ効果を機能回復、能力回復の点から検討した。2008 年 4 月から 2011 年 11 月までに当院で回復期リハビリを受けた MS 患者 9 例（男性 6 例、女性 3 例；平均年齢 61 歳）、NMO 16 例（男性 3 例、女性 13 例；平均年齢 53 歳）について、増悪回数、責任病巣、入院時の mRS、EDSS（機能障害の評価）、FIM（能力低下の評価）、リハビリ実施日数、リハビリ実施単位数、転帰について検討した。入院時の平均増悪回数は MS 5.6 回、NMO 2.6 回で、責任病巣は脊髄が最も多かった。入院時 mRS、EDSS、FIM は MS 3.6、6.8、83、NMO 3.8、6.6、94、退院時 MS 3.3、6.6、92、NMO 2.9、5.7、106 であり、MS、NMO ともに機能、能力の改善を認めた。とくに NMO では増悪回数が 2 回目までの症例で機能回復が顕著であった。MS の 67%、NMO の 75% が在宅復帰した。回復期リハビリは MS、NMO ともに有効であった。とくに NMO で増悪回数が少ない症例はリハビリ介入により EDSS の改善が得られやすく、積極的にリハビリを行う必要がある。

研究目的

多発性硬化症（MS）に対するリハビリテーション（リハビリ）医療は、一般に発作後の障害の軽減や、慢性期の機能維持を目的として施行されていることが多い。文献的には MS に対するリハビリは海外のランダム化比較試験（RCT）の多くで主に能力回復、QOL の向上に効果があることが示されている¹⁾。しかし症例は進行型 MS が多く含まれ、再発寛解型 MS においても寛解期にリハビリを行った研究が多い。

我が国に特徴的な回復期リハビリ病棟は平成 12 年度に設置され、脳血管疾患や脊髄損傷等の急性期を脱したものが在宅復帰を目指して集中的なリハビリを行うところである。脳血管疾患等の回復期リハビリは対象疾患の急性発症または増悪から 2 カ月以内に開始され、一日 9 単位（3 時間）、

最大 150 日間のリハビリが可能である。MS も平成 20 年度の診療報酬改定で対象疾患の一つに明記されるようになり、発作後に回復期リハビリを受ける患者が増加していると推察される。一方、近年 MS と視神経脊髄炎（NMO）の異同が明らかになってきたが、リハビリの観点から両者のリハビリ効果について検討を行ったものはない。そこで我々は MS と NMO の回復期リハビリ医療によるリハビリ効果を機能回復、能力回復の点から検討した。

研究方法

2008 年 4 月から 2011 年 11 月までに当院で回復期リハビリを受けた MS 患者 9 例（男性 6 例、女性 3 例；年齢範囲 31-81 歳、平均 60.8 歳）、NMO 16 例（NMO 11 例、NMO spectrum disorder 5 例、男性 3 例、女性 13 例；年齢範囲 31-78 歳、平均 53.2 歳）について増悪回数、責任病巣、入院時の mRS、EDSS（機能障害の評価）、FIM（能力低下の評価）の変化、リハビリ実施日数、リハビリ実施単位数、転帰について検討した。

-
- 1) 広島市民病院神経内科
 - 2) 広島市総合リハビリテーションセンター神経内科
 - 3) 広島市総合リハビリテーションセンターリハビリテーション科
 - 4) 広島大学病院 脳神経内科