

201231033A

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等克服研究事業（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

平成 24 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 楠 進

平成 25 年（2013）年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

- 免疫性神経疾患に関する調査研究

楠 進 (近畿大学・神経内科)

1

II. 分担研究報告

多発性硬化症/視神経脊髄炎 臨床 (1)

- 日本人多発性硬化症における Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) を用いた高次脳機能検査, 並びにアパシー, 疲労, うつとの関連

新野正明 (北海道医療センター・臨床研究部)

7

- 本邦の中枢性炎症性脱髄疾患における認知機能障害の特徴

西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科)

9

- 50歳以降に発症した多発性硬化症の検討…NMO・NMO 関連疾患との比較…

小川雅文 (国立精神・神経医療研究センター病院・神経内科)

11

- 10歳以下で発症した多発性硬化症患者の臨床的特徴

原 寿郎 (九州大学・小児科)

13

多発性硬化症/視神経脊髄炎 臨床 (2)

- 脱髄性疾患における長大な脊髄病巣の軸位断面での進展様式の 3 tesla MRI による検討

吉良潤一 (九州大学・神経内科)

16

- Neuromyelitis optica の大脳皮質病理に関する検討

西澤正豊 (新潟大学脳研究所・神経内科)

19

- 多発性硬化症と視神経脊髄炎の妊娠・出産に伴う末梢血リンパ球表面マーカーの検討

清水優子 (東京女子医科大学・神経内科)

21

- 炎症性脱髄性疾患の診断における髄液中 GFAP 濃度有用性の多施設横断的検討

藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治療学)

23

多発性硬化症/視神経脊髄炎 病態

- 多発性硬化症患者血清が血液脳関門に及ぼす影響の解析

神田 隆 (山口大学・神経内科)

25

- 多発性硬化症患者血清における抗 KIR4.1 抗体の測定

松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科)

27

- 脱髄性疾患における新規自己抗原の探索

吉良潤一 (九州大学・神経内科)

29

●視神経脊髄炎患者血清が血液脳関門破綻をきたす分子メカニズムの解析 神田 隆 (山口大学・神経内科)	33
●脂質ラフトを標的としたアストロサイト障害抑制 武藤多津郎 (藤田保健衛生大学・脳神経内科)	35
多発性硬化症/視神経脊髄炎 治療 (1)	
●FTY720 の中枢神経系細胞に対する直接作用 錫村明生 (名古屋大学・環境医学研究所)	37
●多発性硬化症における Fingolimod の末梢血 B 細胞サブセットへの作用 山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部)	39
●多発性硬化症での Fingolimod 投与中に出現した血球減少への薬剤継続の工夫 田中正美 (宇多野病院・MS センター)	41
●選択的 S1P 受容体作動薬 ONO-4641 の再発寛解型多発性硬化症患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験 (DreaMS、国際共同第 II 相試験) の試験成績 斎田孝彦 (関西多発性硬化症センター)	43
多発性硬化症/視神経脊髄炎 治療 (2)	
●多発性硬化症治療効果予測マーカーSema4A の IFN- β 治療抵抗性に関する検討 中辻裕司 (大阪大学・神経内科)	45
●多発性硬化症・視神経脊髄炎に対する新規治療ターゲットとしての HMGB1 の可能性 桑原 聡 (千葉大学・神経内科)	48
●Neuromyelitis optica spectrum disorders(NMOsd)増悪期に対するステロイドパルス療法の有効性を予測する因子に関する検討 野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター・神経内科)	50
●Neuromyelitis Optica に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの臨床効果の検討 山村 隆 (国立精神・神経医療研究センター・免疫研究部)	55
多発性硬化症/視神経脊髄炎 調査	
●東日本大震災における多発性硬化症および視神経脊髄炎への影響についてのアンケート調査 藤原一男 (東北大学・多発性硬化症治療学)	58
●多発性硬化症日本人患者での緯度による有病率の変化に関する考察 田中正美 (宇多野病院・MS センター)	60
●NMO に関する全国疫学調査—患者数推計結果— 玉腰暁子 (北海道大学・公衆衛生学)	62
●免疫性神経疾患の医療費構造 ～今後に向けて～ 荻野美恵子 (北里大学・神経内科)	66

脳炎・脳症（1）

- 抗 NAE 抗体陽性橋本脳症-免疫療法の有効例と難治例との臨床的特徴の比較
米田 誠（福井大学・第二内科） 68
- 橋本脳症髄液でみられた小脳シナプス伝達の障害作用
水澤英洋（東京医科歯科大学・脳神経病態学） 70
- 小脳失調患者における抗グリアジン抗体測定の意義 陽性例 7 例についての検討
水澤英洋（東京医科歯科大学・脳神経病態学） 74
- Isaacs 症候群の診断、疫学および病態解明に関する研究
渡邊 修（鹿児島大学・神経内科老年病学） 78

脳炎・脳症（2）

- ウシ未受精卵における NMDAR 関連蛋白の分離・同定の試み
池田修一（信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科） 80
- 組換え蛋白・ペプチドアレーによる SynapsinI 抗体の反応性の検討
千葉厚郎（杏林大学・神経内科） 83
- 自己免疫性脳炎の炎症病態に関する研究
松井 真（金沢医科大学・神経内科） 85
- 中枢神経系の自己免疫発現における GM-CSF の役割
錫村明生（名古屋大学・環境医学研究所） 87

重症筋無力症 臨床

- 過去 10 年間に当科で経験した重症筋無力症患者の臨床像と治療法の検討- 高齢発症を中心に -
池田修一（信州大学・脳神経内科リウマチ膠原病内科） 89
- 重症筋無力症患者の QOL に影響する因子：多施設共同による横断的データ 640 例と 2 年間追跡データ 282 例の解析
檜沢公明（総合花巻病院・神経内科） 92
- 重症筋無力症での骨粗鬆症関連パラメータ：多施設共同横断的データ 364 例の解析
鈴木則宏（慶應義塾大学・神経内科） 94

重症筋無力症 治療

- Fingolimod は重症筋無力症の治療となりうるか？
梶 龍兒（徳島大学・神経内科） 96
- 当科における眼筋型重症筋無力症の治療成績：ステロイドパルス療法の有用性
本村政勝（長崎大学・第一内科） 98
- 重症筋無力症での経ロステロイド療法の現状とアウトカムとの関連 共同横断的データ 676 例の解析
檜沢公明（総合花巻病院・神経内科） 100

●小児期発症重症筋無力症の胸腺摘除術についての研究 野村芳子（瀬川小児神経学クリニック）	102
重症筋無力症 抗体	
●抗アセチルコリン受容体抗体が陰性化した重症筋無力症症例の検討 藤井義敬（名古屋市立大学・腫瘍免疫外科）	107
●金沢大学附属病院における 2012 年上半期の重症筋無力症患者抗アセチルコリン受容体抗体価の上昇現象 吉川弘明（金沢大学・保健管理センター）	109
●神経型ニコチン性アセチルコリン受容体を標的とする自己免疫疾患の病態・抗 $\alpha 3$ サブユニット抗体による受容体機能障害作用 吉川弘明（金沢大学・保健管理センター）	111
重症筋無力症 その他	
●胸腺外悪性腫瘍を合併した重症筋無力症の検討 新野正明（北海道医療センター・臨床研究部）	113
●受動免疫性重症筋無力症ラットの神経筋接合部分分子病態の解析 本村政勝（長崎大学・第一内科）	115
●重症筋無力症における舌圧測定の有用性 郡山達男（広島市民病院・神経内科）	117
動物モデル（1）	
●実験的自己免疫性脳脊髄炎の病態におけるプロテオグリカン 楠 進（近畿大学・神経内科）	121
●実験的自己免疫性脳脊髄炎における TBP - 2 発現修飾による免疫制御の試み 松井 真（金沢医科大学・神経内科）	123
●活性酸素（ROS）を標的とした多発性硬化症の治療に向けて 抗酸化剤フェブキソスタットによる EAE 抑制効果と機序 中辻裕司（大阪大学・神経内科）	125
動物モデル（2）	
●タイラーウイルス誘導脱髄疾患モデルにおける樹状細胞と免疫制御受容体の役割の検討 大原義朗（金沢医科大学・微生物学）	128
●IL-1 シグナルはタイラーウイルス誘導性免疫性脱髄疾患の発症とその防御の両方に関与する 高 昌星（信州大学・保健学科）	130
●メトホルミンによるタイラー脳脊髄炎ウイルス誘導性免疫性脱髄性疾患の抑制 高 昌星（信州大学・保健学科）	134

HTLV-I 関連脊髄症

- HAM 患者 HTLV-1 感染細胞における TCR シグナルの低下
出雲周二 (鹿児島大学・難治ウイルス研) 138
- HAM に対する経口プロスルチアミン療法の治療成績
中村龍文 (長崎大学・感染免疫学) 140
- 抗 HTLV-1gp46 中和抗体による HTLV-1 関連脊髄症に対する新規発症予防・治療法開発の試み
大原義朗 (金沢医科大学・微生物学) 143
- HTLV-1 関連脊髄症 (HAM) における CCR4 陽性 CD4+T 細胞の異常
山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター) 145
- HAM 患者登録システム (HAM ネット) の構築および登録患者の調査概要報告
山野嘉久 (聖マリアンナ医科大学・難病治療研究センター) 148

ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (1)

- 抗ガングリオシド抗体 IgG サブクラスおよび補体活性化能と臨床症状の検討
海田賢一 (防衛医科大学・第三内科) 152
- 抗 galactocerebroside 抗体陽性 Guillain-Barré 症候群の臨床的・電気生理学的検討
楠 進 (近畿大学・神経内科) 155
- 免疫性脱髄性末梢神経障害を鑑別するための神経サイズの検証
郡山達男 (広島市民病院・神経内科) 157
- ギランバレー症候群患者血清における抗 ganglionic AChR 抗体の測定
松尾秀徳 (長崎川棚医療センター・神経内科) 161

ギラン・バレー症候群/フィッシャー症候群 (2)

- プロテオーム解析による GBS 患者血清中の自己抗体の検索
荻野美恵子 (北里大学・神経内科) 163
- プロテオーム解析を用いた脱髄型ギラン・バレー症候群の標的分子の探索
桑原 聡 (千葉大学・神経内科) 165
- Fisher 症候群は免疫療法の適応となりえるか? 初診時の診断からみた検討
神田 隆 (山口大学・神経内科) 167

慢性炎症性脱髄性多発神経炎/多巣性運動性ニューロパチー

- MMN と ALS におけるサイトカイン・プロファイル ~第2報~
梶 龍兒 (徳島大学・神経内科) 169
- Japan SFEMG study、concentric needle を用いた SFEMG 正常値の構築: 施設間差の検討
園生雅弘 (帝京大学・神経内科) 172

●IgG4 関連ニューロパチーの臨床病理学的特徴	
祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	174
●TAG-1 ノックアウトマウスにおける EAN 誘導による軸索脆弱性の検討	
祖父江元 (名古屋大学・神経内科)	176
筋炎	
●抗ミトコンドリア抗体陽性/原発性胆汁性肝硬変合併筋炎症例における心合併症に関する検討	
清水 潤 (東京大学・神経内科)	178
●悪性腫瘍合併筋炎の病理組織学的特徴に関する検討	
清水 潤 (東京大学・神経内科)	182
●Anti-SRP myopathy の臨床像と抗体エピトープの解析	
鈴木則宏 (慶應義塾大学・神経内科)	184

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

I. 総括研究報告

免疫性神経疾患に関する調査研究

研究代表者 楠 進 近畿大学医学部神経内科 教授

【研究要旨】

多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、ギラン・バレー症候群(GBS)、フィッシャー症候群、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、単クローン抗体を伴う末梢神経炎(POEMS症候群)、HTLV-1関連脊髄症(HAM)の対象8疾患、および関連疾患について研究を行い、以下の成果を得た。

MSは、高次脳機能は注意集中が特に影響を受けている、高齢発症例ではNMOとの鑑別が重要であった、小児発症例の男女比は成人と同じ傾向であった、3テスラMRIによるNMO脊髄病巣の検討ではAQP4の分布が影響している可能性がある、出産後早期再発リスクがMSにくらべてNMOの方が高い、多施設横断的検討で髄液中GFAP値はMSとNMOの鑑別の一助となると考えられた、急性期MS血清が血液脳関門バリアー機能を低下させる、脂質ラフトを標的としたアストロサイト障害抑制が検討された、fingolimodはリンパ球のみならずミクログリアやニューロンにも神経保護作用を発揮する、選択的SIP受容体agonist第2相試験結果では治療効果と安全性が確認された、Sema4AはIFN-β治療抵抗性のバイオマーカー候補である、髄液/血清IgG比はNMO増悪期ステロイドパルス療法の治療効果を予測できる可能性がある、難治性NMOに対する抗IL-6受容体抗体トシズマブの有効性と安全性が確認された、東日本大震災のストレスはMSやNMOの疾患活動性に大きく影響しなかった、都道府県別の特定疾患認定患者数から緯度によるMS有病率が確認できた、全国疫学調査にてNMO患者は約2500人と推計された、治療研究事業患者医療費に占めるMSの割合は約30%であった、などの成果が得られた。MS疾患モデルの実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いた研究は、プロテオグリカン、TBP-2発現修飾による免疫制御の試み、抗酸化剤フェブキシostatの検討、タイラーウイルス誘導脱髄疾患モデルでは、樹状細胞と免疫制御受容体の役割、IL-1シグナル、メホルミンによる疾患の抑制などが、新たな治療標的として報告された。自己免疫性脳炎は、抗NAE抗体陽性橋本脳症の早期診断治療の重要性が認識された、橋本脳症髄液のグルタミン酸放出阻害による小脳シナプス伝達抑制が示された、抗グリアシン抗体陽性の運動失調がある、Isaacs症候群の暫定診断基準が示された、正常卵巣内NMDAR抗原が何らかの機序で提示されるため同脳症が若い女性に好発すると推論された、組換え蛋白ペプチドアレーによるSynapsin1抗体の反応性検討により同抗体が臨床像に影響している可能性がある、自己免疫性脳炎の早期治療の重要性が示唆された、中枢神経系の自己免疫発現におけるGM-CSFの役割が明らかになった、などの成果が得られた。

HAMは、HTLV-1感染細胞におけるTCRシグナルの低下による免疫能低下が示唆された、経口プロスルチアミンは治療薬となり得る可能性が示された、中和抗体抗gp46抗体や抗CCR4抗体療法が新規治療薬となる可能性が示された、患者登録システム(HAMねっと)の構築、などが行われた。MGは、高齢発症者の増加が示された、QOLに影響する因子はQMGよりもMG compositeがよく相関する、総PSL量と骨代謝剤の使用に関連があった、fingolimod内服後recent thymic emigrantが低下した、眼筋型MGに対するステロイドパルス治療有効性が示された、経口ステロイド療法の現状とアウトカムが示された、小児例の胸腺摘除術の現状について検討された、抗アセチルコリン受容体(AchR)抗体陰性化症例について報告された、抗AchR抗体価の上昇には環境因子が背景にあると考えられた、抗α3サブユニット抗体はエンドサイトーシスを誘発した、高齢発症胸腺腫合併は悪性腫瘍リスクが高まる、軽症EAMGラットは神経筋接合部病態の解析に有用である、舌圧測定は有効な定量的指標となる可能性がある、などの成果が得られた。

GBS/FSは、抗ガングリオシド抗体価と補体活性化能に正の相関を認めた、抗galactocerebroside抗体陽性例は感覚障害および自律神経障害を呈した症例が多い、神経超音波検査による末梢神経疾患診断の試みが始まった、自律神経障害例に抗ganglionic AChR抗体が影響している可能性が示された、プロテオーム解析により患者血清中に39種類の抗原蛋白質を同定した、CMV感染後の脱髄型GBSでは抗moesin抗体がみられた、FSは積極的な免疫療法が望ましい症例が2割程度は存在することが示唆された、などの成果を得た。CIDP/MMNは、MMNの血清・髄液において多数のサイトカイン、ケモカインの低下を認めた、IgG4関連疾患は末梢神経障害をきたす疾患の鑑別の一つである、EAN実験によってTAG-1欠損は持続性の運動障害が示され軸索障害機転の存在が示唆された、などの成果が得られた。

筋炎は、抗ミトコンドリア抗体陽性の心合併例は重篤不整脈が多い、悪性腫瘍合併皮膚筋炎は血管への補体沈着と筋線維空胞変性が関与している、抗SRP抗体陽性myopathy抗体エピソードはSRP54とは限らない、などの成果を得た。

研究分担者

池田修一（信州大学医学部内科学（脳神経内科・リウマチ・膠原病内科）、出雲周二（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科附属難治ウイルス病態制御研究センター）、大原義朗（金沢医科大学学生体感染防御学）、荻野美恵子（北里大学医学部神経内科学）、梶 龍兒（徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座臨床神経科学分野）、神田 隆（山口大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学）、吉良潤一（九州大学大学院医学研究院神経内科学分野）、桑原 聡（千葉大学大学院医学研究院神経内科学）、高 昌星（信州大学医学部保健学科生体情報検査学）、郡山達男（広島市民病院神経内科）、清水 潤（東京大学医学部附属病院神経内科）、清水優子（東京女子医科大学神経内科）、鈴木則宏（慶應義塾大学医学部神経内科）、錫村明生（名古屋大学環境医学研究所神経免疫学）、園生雅弘（帝京大学医学部神経内科学）、祖父江元（名古屋大学大学院医学系研究科神経内科学）、田中正美（国立病院機構宇多野病院）、中辻裕司（大阪大学大学院医学系研究科神経内科）、中村龍文（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座）、新野正明（国立病院機構北海道医療センター神経内科）、西澤正豊（新潟大学脳研究所臨床神経科学部門神経内科学）、野村恭一（埼玉医科大学総合医療センター神経内科）、原寿郎（九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野小児科学）、藤井義敬（名古屋市立大学大学院医学研究科腫瘍・免疫外科学）、藤原一男（東北大学大学院医学系研究科神経・多発性硬化症治療学寄付講座）、松井 真（金沢医科大学神経内科学）、松尾秀徳（国立病院機構長崎川棚医療センター神経内科）、水澤英洋（東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科脳神経病態学）、本村政勝（長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科）、山村 隆（国立精神・神経医療研究センター神経研究所免疫研究部）、吉川弘明（金沢大学保健管理センター）、渡邊 修（鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学）

研究協力者

槍沢公明（総合花巻病院神経内科）、小川雅文

（国立精神・神経医療研究センター病院神経内科）、海田賢一（防衛医科大学内科学3）、栗山長門（京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学）、斎田孝彦（関西多発性硬化症センター）、田平 武（順天堂大学大学院認知症診断予防治療学）、玉腰暁子（北海道大学大学院医学研究科予防医学講座公衆衛生学分野）、千葉厚郎（杏林大学医学部神経内科）、野村芳子（瀬川小児神経学クリニック）、三木哲郎（愛媛大学プロテオ医学研究センター加齢制御ゲノミクス部門）、宮本勝一（近畿大学医学部神経内科）、武藤多津郎（藤田保健衛生大学医学部脳神経内科学）、山野嘉久（聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター病因・病態解析部門）、米田 誠（福井大学医学部病態制御医学講座内科学2）

A. 研究目的

指定対象疾患である多発性硬化症(MS)、重症筋無力症(MG)、ギラン・バレー症候群(GBS)、フィッシャー症候群(FS)、慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)、多巣性運動ニューロパチー(MMN)、単クローン抗体を伴う末梢神経炎(クロウ・フカセ症候群)、HTLV-I 関連脊髄症(HAM)、並びに関連のある免疫性神経疾患(アトピー性脊髄炎、傍腫瘍性神経症候群、特発性筋炎等)を対象とする。これらの疾患について、1) 全国臨床疫学調査に基づいて疫学的特徴、臨床像、免疫遺伝学的背景、現状の治療成績を明らかにすること、2) 全国調査の分析結果から、病態および発症機序の解明をすること、3) 病態や発症機序に立脚した診断・治療ガイドラインの作成及び新しい画期的な治療法を開発すること、及び 4) 発症予防法を発見することを目的とし、これらの成果を患者さん、医療関係者に還元することを目指す。

B. 研究方法、研究結果及び考察

研究全般を通して倫理的課題については以下のように取り扱った。患者の臨床検査データやサンプルを使用したり、治療薬を投与したりするすべての臨床研究において、各施設の倫理委員会の承認後、十分なインフォームドコンセントを得た。さらに、臨床疫学調査では患者のプライバシーの保護

に十分配慮し、個人情報が出し流さないように細心の注意を払った。また、それぞれの施設内の倫理委員会での許可を得て研究を行った。動物を使用する研究は動物愛護の観点より各施設の動物実験に関する指針・マニュアルを遵守した。

MS・NMO

MS は、高次脳機能検査は通常の認知症検査では評価できない注意集中が特に影響を受けている可能性が示された(西澤、新野)、高齢発症例の検討では NMO との鑑別が重要であった(小川)、小児発症例の検討では男女比は成人と同様の傾向であった(原)、3テスラ MRI による長大な NMO 脊髄病巣の検討では AQP4 の分布の影響で線状を形成する可能性がある(吉良)、Th17 細胞の分化誘導により出産後早期再発リスクが MS にくらべて NMO の方が高いことが示された(清水優子)、多施設横断的検討では髄液中 GFAP 値は MS と NMO の鑑別の一助となると考えられた(藤原)、急性期 MS 血清が血液脳関門バリア機能を低下させることが示された(神田)、MS の診断マーカーになり得る抗 KIR4.1 抗体や新規自己抗原を検索中である(松尾、吉良)、脂質ラフトを標的としたアストロサイト障害抑制が検討された(武藤)、治療薬 fingolimod の作用の検討ではリンパ球のみならずミクログリアやニューロンにも神経保護作用を発揮することが明らかとなった(錫村、山村、田中)、選択的 S1P 受容体 agonist 第 2 相試験結果では良好な治療効果と安全性が確認された(斎田)、治療効果予測マーカー Sema4A は IFN- β 治療抵抗性のバイオマーカー候補である(中辻)、HMGB1 は新規治療ターゲットになる可能性がある(桑原)、髄液/血清 IgG 比(QIgG)は、NMOsd 増悪期に対するステロイドパルス療法の治療効果を予測できる可能性がある(野村)、難治性 NMO に対する抗 IL-6 受容体抗体トシリズマブの有効性と安全性が確認された(山村)、東日本大震災の影響についてのアンケート調査では震災ストレスは MS や NMO の疾患活動性に大きく影響することはなかった(藤原)、緯度により MS の有病率が都道府県別の特定疾患認定患者数からも確認できた(田中)、全国疫学調査にて NMO 患者は約 2500 人と推計された(玉腰)、免疫性神経疾患の医療費構造では治療研究事業患者医療費に占める割合は MS

約 30%であった(荻野)、などの成果が得られた。

MS の疾患モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を用いた研究は、プロテオグリカン(楠)、TBP-2 発現修飾による免疫制御の試み(松井)、抗酸化剤フェブキシostatの検討(中辻)、タイラーウイルス誘導脱髄疾患モデルでは、樹状細胞と免疫制御受容体の役割(大原)、IL-1 シグナル(高)、メトホルミンによる疾患の抑制(高)などが、新規治療法開発につながる成果が得られた。

脳炎・脳症

自己免疫性脳炎は、抗 NAE 抗体陽性橋本脳症の早期診断治療の重要性が認識された(米田)、橋本脳症髄液でみられる小脳シナプス伝達抑制はシナプス前部のグルタミン酸放出阻害であることが示唆された(水澤)、運動失調症の 13%に抗グリアジン抗体が陽性であった(水澤)、Isaacs 症候群の暫定診断基準が示された(渡邊)、ウシ未受精卵の検討では正常卵巣内の NMDAR 抗原が何らかの機序で提示されることで同脳症が若い女性に好発すると推論された(池田)、組換え蛋白ペプチドアレーによる Synapsyn 1 抗体の反応性検討により同抗体が臨床像に影響している可能性が示唆された(千葉)、自己免疫性脳炎の炎症病態に関する研究では早期治療の重要性が示唆された(松井)、中枢神経系の自己免疫発現における GM-CSF の役割が明らかになった(錫村)、などの成果が得られた。

HAM

HAM は、HTLV-1 感染細胞における TCR シグナルの低下による免疫能低下が示唆された(出雲)、経口プロスルチアミンは治療薬となり得る可能性が示された(中村)、HTLV-1 感染ヒト化マウスモデルを作製し中和抗体抗 gp46 抗体の治療効果を示した(大原)、抗 CCR4 抗体療法が新規治療薬となる可能性が示唆された(山野)、患者登録システム(HAM ねっと)の構築(山野)、などが行われた。

MG

MG は、高齢発症者の増加が示された(池田)、QOL に影響する因子は QMG よりも MG composite がよく相関する(槍沢)、PSL の投与期間や最大投与量よりも過去 1 年間の総 PSL 量と骨代謝剤の使

用に関連があった(鈴木)、fingolimod 内服後 recent thymic emigrant が低下した(梶)、眼筋型 MG に対するステロイドパルス治療有効性が示された(本村)、経口ステロイド療法の現状とアウトカムが示された(槍沢)、小児例の胸腺摘除術の現状について検討された(野村)、抗アセチルコリン受容体抗体陰性化症例について報告された(藤井)、抗アセチルコリン受容体抗体価の上昇には感染症を含めた何らかの環境因子が背景にあることが考えられた(吉川)、抗 $\alpha 3$ サブユニット抗体はエンドサイトーシスを誘発した(吉川)、胸腺外腫瘍の検討から高齢発症胸腺腫合併は悪性腫瘍リスクが高まる(新野)、軽症 EAMG ラットは神経筋接合部病態の解析に有用である(本村)、舌圧測定は有効な定量的指標となる可能性がある(郡山)、などの成果が得られた。

GBS、FS など

GBS/FS は、抗ガングリオシド抗体 IgG サブクラスおよび補体活性化能と臨床症状の検討 GBS で抗ガングリオシド抗体価と補体活性化能に正の相関を認めた(海田)、抗 galactocerebroside 抗体陽性例は感覚障害および自律神経障害を呈した症例が多い(楠)、神経超音波検査による末梢神経疾患診断の試みが始まった(郡山)、自律神経障害例に抗 ganglionic AChR 抗体が何らかの影響をもたらしている可能性が示された(松尾)、プロテオーム解析により患者血清中に 39 種類の抗原蛋白質を同定した(荻野)、また CMV 感染後の脱髄型 GBS では抗 moesin 抗体がみられた(桑原)、FS は積極的な免疫療法が望ましい症例が 2 割程度は存在することが示唆された(神田)、などの成果を得た。

CIDP、MMN、その他免疫性ニューロパチー

CIDP/MMN は、MMN の血清・髄液において多数のサイトカイン、ケモカインの低下を認めた(梶)、concentric needle を用いた SFEMG 正常値の構築を行った(園生)、IgG4 関連疾患は末梢神経障害をきたす疾患の鑑別の一つである(祖父江)、EAN 誘導によって TAG-1 ノックアウトマウスに持続性の運動障害が示され軸索障害機転の存在が示唆された(祖父江)、などの成果が得られた。

筋疾患

筋炎は、抗ミトコンドリア抗体陽性筋炎の心臓合併例は重篤な不整脈が多い(清水潤)、悪性腫瘍合併皮膚筋炎の4割は血管への補体機序沈着と筋線維空胞変性が関与している(清水潤)、抗SRP 抗体陽性 myopathy の抗体エピトープは必ずしも SRP54 とは限らない(鈴木)、などの成果を得た。

C. 結論

研究目的の達成度として、全国臨床疫学調査は GBS/FS、MMN、HAM については解析が終了した。NMO については一次調査が終了し、次年度に二次調査の解析を行う。治療ガイドラインは MG、GBS/FS、CIDP/MMN について、関連学会と協力して新ガイドライン作成に着手しており、次年度で完成させる予定である。

- (1) 疫学調査によって、各疾患の患者数が推計され、今後の疾病対策において重要な基本情報が得られた。
- (2) MS 新規治療薬 fingolimod の作用機序の解析が進み、同薬の適用あるいは禁忌となる患者像が明らかになった。
- (3) 難治性 NMO に対する抗 IL-6 受容体抗体シズマブの臨床治験が始まった。
- (4) MS の遺伝子バンクを基盤研と共同で立ち上げた疾患感受性遺伝子の解析は始まった。
- (5) MG 多施設共同研究により疾患の予後が推定できようになった。
- (6) 種々の抗ガングリオシド抗体陽性例の臨床像が明らかになった。
- (7) クロウ・フカセ症候群に対するサリドマイドの医師主導型治験が始まった。
- (8) HAM 患者登録システム(HAM ねっと)が稼働した。
- (9) 免疫性脳症や筋疾患について、臨床的特徴や治療法などがより明らかになった。

D. 健康危険情報

本年度は特に健康危険情報として報告すべきものはなかった。

E. 研究発表

全体をまとめたものは研究成果の刊行に関する一覧表に記載した。

F. 知的所有権の出願・取得状況

1) 特許取得（予定を含む）

- ①（特願2011-223978 出願日2011年10月11日
国際特許出願日2012年10月10日、出願国 PCT加
盟国、台湾、アルゼンチン及びベネズエラ、出
願番号PCT/JP2012/076746）；中辻裕司、木下允、
オノラ ジョセフ アーチー、佐古田三郎：国
立大学法人大阪大学、帝人ファーマ株式会社：
脱髄疾患の治療薬および予防薬
- ②（特許出願中、特願 2011-226209、PCT/
JP2012/076400）；中村龍文：HTLV-I 関連脊髄
症の予防または治療剤
- ③（特許出願中、特願 2011-269262、PCT/
JP2012/067984）；中村龍文：排尿障害の予防・
治療剤
- ④US61/668,686、Yoshihisa Yamano、2012.7.6,
A Therapeutic Method And Medicament For
HTLV-1 Associated Myelopathy(HAM)
- ⑤（特願 2012-189318）；植田幸嗣、石原誠人、
山野嘉久、2012.8.29, ヒトTリンパ球向性ウイル
ス I 型関連疾患検出用ポリペプチドとその利用

2) 実用新案登録

なし

3) その他

なし

II. 分 担 研 究 報 告

日本人多発性硬化症における Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N) を用いた高次脳機能検査, 並びにアパシー, 疲労, うつとの関連

研究分担者: 新野正明 (北海道医療センター)

共同研究者: 三船恒裕 (神戸大学), 郡山達男 (広島市民病院), 森 雅裕 (千葉大学), 大橋高志 (東京女子医科大学八千代医療センター), 河内 泉 (新潟大学), 清水優子 (東京女子医科大学), 深浦彦彰 (岩手医科大学, 現: 埼玉医科大学総合医療センター), 中島一郎 (東北大学), 宮本勝一・楠 進 (近畿大学), 吉田一人 (旭川赤十字病院), 神田 隆 (山口大学), 野村恭一 (埼玉医科大学総合医療センター), 山村 隆 (国立精神・神経医療センター), 吉井文均 (東海大学), 吉良潤一 (九州大学), 中根俊成 (長崎川棚医療センター), 横山和正 (順天堂大学), 松井 真 (金沢医科大学), 宮崎雄生・菊地誠志 (北海道医療センター)

研究要旨

多発性硬化症 (MS) における高次脳機能のバッテリーである Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in MS (BRB-N) を用いて, 日本人 MS 患者における高次脳機能の評価を行った。また, 高次脳機能への影響が考えられる, アパシー, 疲労, うつに関するバッテリーを用いてその関連を検討した。その結果, 日本人 MS においては, 全ての BRB-N 項目で患者群は健常者群より低下していた。また, 患者群での検討では, BRB-N の低下は罹病期間や EDSS と負の相関が認められた。一方, 高次脳機能はアパシー, うつといった要素と相関を認めたが, 疲労とは相関を認めなかった。

背景・目的

多発性硬化症 (MS) では高次脳機能障害を呈することがあると欧米では報告されているが, その評価がこれまで日本では十分に行われてこなかった。今回, 高次脳機能のバッテリーである Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N)¹⁾²⁾を用いて, 全国規模で MS 患者における高次脳機能の評価を行った。あわせて, アパシー, 疲労, うつの状態も調査し, それらによる高次脳機能との相関も調査した。

対象・方法

対象は McDonald の診断基準 2005 年改訂版を用いて MS と診断した患者 184 名並びに対照として年齢, 性差, 教育歴をあわせた健常者 163 名である。高次脳機能評価は BRB-N を用いて行い, 他に高次脳機能と関連が考えられるアパシー (Apathy Scale), 疲労 (Fatigue

Questionnaire), うつ (Beck Depression Inventory second edition) も同時に評価した。BRB-N は選択想起検査 (SRT) における長期間保持 (SRT-LTS) 及び持続性長期想起 (SRT-CTRL), 視空間認知検査 (SPART), 符号数字モダリティー検査 (SDMT), 連続聞き取り加算検査 (PASAT3 and PASAT2), 遅延再生選択想起検査 (SRT-D), 遅延再生視空間認知検査 (SPART-D), 単語リスト生成検査 (WLG) の 9 項目からなる。解析は統計ソフト SAS を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センター並びに共同研究施設の倫理審査委員会において承認を受けた。研究については被験者本人へ十分に説明を行い, 文書で同意を得た。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。

結果

- ▶ BRB-N 全ての項目で患者群は健常者群より低下していた (いずれも $p < 0.0001$)。
- ▶ 患者群と健常者群の差を比較するため効果量 (Effect Size) を算出したところ、全てが中程度以上の効果量を示したが、なかでも SDMT (効果量: 1.34) の効果量が大きいことが判明した。また、PASAT3 及び PASAT2 の効果量もそれぞれ 0.95 と 0.96 と他の項目より高かった。
- ▶ 患者群における検討では、ほとんど全ての項目で BRB-N の点数は罹病期間や EDSS と逆相関を認めた。特に EDSS との関連を強く認めた。
- ▶ アパシー、疲労、うつの評価では、健常者群に比較して患者群では有意にアパシーの低下、疲労やうつ傾向が強いことが認められた。一方、これらの3つの状態は EDSS と相関を認めたものの、罹病期間とは相関を認めなかった。
- ▶ 患者群における検討では、アパシーとうつは BRB-N と相関を認めたが、疲労は BRB-N と相関を認めなかった。
- ▶ アパシー、疲労、うつの影響を除いても BRB-N の9つ全ての得点で患者群と健常者群の差は有意なまま残った。
- ▶ 患者群において大脳 MRI 病巣数と BRB-N を評価したところ、大脳病巣数が多いほど BRB-N の点数は低下していた。

考察

これまで欧米で報告されているように、日本人 MS でも高次脳機能が障害されていることが今回のデータで示されたが、それは全般的な記憶力障害よりも、注意・集中・情報処理といった面の低下が強いことが示された。

また、そのような高次脳機能の低下は、疲労、アパシー、うつといった要因を除いても障害されているという結果であった。人種や国民性、教育環境などが高次脳機能障害に影響を与えている可能性もあり、今後検討が必要と思われる。

結語

今回、日本人における MS の高次脳機能調査を全国的に施行し、その特徴とアパシー、疲労、うつとの関連等もあわせて検討を行った。今回のデータは、今後の治療介入の必要性や介入による高次脳機能障害抑制効果の基礎データになるものと考えられる。

文献

1. Rao, SM. A manual for the brief repeatable battery of neuropsychological tests in multiple sclerosis. New York: NMSS; 1990.
2. Bever CT Jr, et al. The Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for Multiple Sclerosis: a preliminary serial study. Mult Scler. 1995; 1: 165-9.

【謝辞】研究にご協力いただきました、以下の方々に深謝いたします。東北大学：金森洋子様、山口大学：古賀道明先生、国立精神・神経医療センター：野田隆政先生、九州大学：松下拓也先生、北海道大学：大槻美佳先生、北海道医療センター：鳴倉香織様、高橋恵里様

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

本邦の中枢性炎症性脱髄疾患における認知機能障害の特徴

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⁾, 横関明子¹⁾, 穂苅万季子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) 患者の約半数に認知機能障害が存在し, 日常生活および社会生活に影響を与えている可能性が指摘されている. 一方で, 本邦における中枢性炎症性脱髄疾患の認知機能障害はあまり着目されてこなかった. そこで, 本邦の中枢性炎症性脱髄疾患患者の認知機能を評価し, 各臨床パラメータとの関連について解析した. 本邦では MS と同様に視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) において認知機能障害を有する群が存在した. 認知機能障害の中核はともに注意・情報処理速度の低下であった. MS では大脳白質病変や EDSS と認知機能との間に相関を認めた. 一方, NMO では年齢や疼痛と認知機能との間に相関を認めなかった. NMO と MS 患者の多くは就労可能な世代であり, 日常臨床において炎症性脱髄による身体障害だけではなく潜在的に進行する認知機能障害にも注意を払っていく必要がある.

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, 日常生活だけではなく就労をはじめとした社会生活にも影響を与えていると考えられている¹⁾. これまでに我々は本邦の MS および視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) 患者においても認知機能障害が存在することを明らかにしてきた²⁾. しかし, その臨床的・放射線学的特徴の詳細は明らかにされていない. そこで本邦の MS と NMO 患者を対象に, BRB-N (Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests)³⁾ を用いて評価した認知機能の特徴と免疫病態・MRI 画像との関連について解析した.

研究方法

寛解期 NMO spectrum disorder (NMOsd)⁴⁾ 14 例 (definite NMO 5 例, limited NMO 9 例), 2005 年改訂 McDonald 診断基準⁵⁾ 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 (HS) 37 例を対象とした.

BRB-N 日本語版を用いて認知機能を評価した後, 認知機能スクリーニング試験としてアンケート形式の MS Neuropsychological Screening Questionnaire (MSNQ), 疾病と社会生活への影響を評価する目的で the Environmental Status Scale (ESS), 抑うつを評価する目的でハ

ミルトンうつ病評価尺度試験 (HDRS) もあわせて検討した. また疲労, 疼痛, 意欲についてそれぞれ Fatigue Assessment Instrument (FAI), Brief Pain Inventory (BPI), Apathy Scale (AS) にて評価を行った.

研究結果

1) BRBN の結果

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) と聴覚性情報処理速度を評価する連続聞き取り加算試験 (PASAT) および言語性記憶を評価する選択想起試験 (SRT) では, NMOsd, MS とともに健常者と比較して有意な低下を認めた ($P < 0.05$). 語義刺激における言語流暢性を評価する単語リスト生成試験 (WLG) では, MS のみ健常者より有意な低下を認めた ($P < 0.05$). また, 視空間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.

2) 認知機能障害の頻度

各項目で健常者スコアの 5% タイル未満の割合は, SDMT で NMOsd 54%, MS 53%, PASAT3 で NMOsd 64%, MS 47% であった. また各項目で健常者の 5% タイル未満の項目が 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

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

が存在した。特に NMOsd 患者のうち limited form に限っても 67% (6/9 例) で認知機能障害を認めた。

3) 認知機能と臨床データとの相関

NMOsd においては認知機能と罹病期間、PSL 使用量との間に有意な相関を認めなかったが、SDMT, PASAT, SPART スコアは年齢と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。MS においては認知機能と年齢、罹病期間との間に有意な相関を認めなかったが、SDMT スコアは EDSS と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。

脳 MRI T2 強調画像評価では、大脳白質病変数は NMOsd で 4.5 ± 5.7 個、MS で 13.0 ± 9.8 個と、MS において有意に多かった ($P < 0.05$)。大脳皮質病変数は NMOsd で 0 ± 0 個、MS で 0.4 ± 1.1 個であった。認知機能の各スコアと大脳病変との関連を検討すると、NMOsd では大脳病変と認知機能との間に相関はみられなかった。MS では PASAT3, WLG で大脳白質病変数と負の相関を認めた ($P < 0.05$)。

4) 認知機能に影響しうる各因子の検討

認知機能に影響しうる因子について検討すると、NMOsd 患者において SRT と BPI との間にのみ有意な負の相関を認めた。そこで年齢と疼痛の影響を調整してロジスティック回帰分析を行うと、NMOsd および MS の認知機能障害存在のオッズ比はそれぞれ 32.45 ($P = 0.009$)、36.31 ($P = 0.011$) であった。

5) MSNQ による認知機能評価

患者本人の自己評価における MSNQ の異常の割合は NMOsd 9.1%、MS 12.5% であった。家族の評価では NMOsd 7.7%、MS 6.3% であった。

考察

本邦 NMOsd と MS 患者の約半数の症例で認知機能障害が存在する。とくに NMOsd では罹病期間とは相関せず、limited form においても認知機能障害を認めた。NMOsd と MS の認知機能障害の中核は注意・情報処理速度の低下と考えられた。BRBN の中でも SDMT の感度が最も高く MS において情報処理速度が最も障害されやすいとの報告に合致する⁶。MS だけでなく NMO でも SDMT および PASAT は認知機能低下の検出に優れている可能性がある。

MS では、認知機能障害の原因として大脳灰白質病変の重要性が指摘されている⁷。一方で

我々は NMO の大脳においては大脳皮質の脱髄病変を認めないものの^{2,8}、神経細胞数の減少していることを明らかにしており²、NMO の認知機能障害は、脊髄と視神経に起こる炎症性脱髄病態とは別個に、神経変性機構が関与する可能性が示唆された。今後、MS だけではなく、NMO においても神経変性病態が新たな治療のターゲットになりうる可能性がある。

結論

MS と同様に NMO においても認知機能障害は存在する。NMOsd、MS 患者の多くは就労可能な世代であり、日常臨床において炎症性脱髄による身体障害だけではなく潜因性に進行する認知機能障害にも注意を払っていく必要がある。

文献

1. Chiaravalloti, N.D. & DeLuca, J. *Lancet Neurol.* 2008;7:1139-1151
2. Saji E, et al. *Ann Neurol.* 2013;73:65-76.
3. Rao SM, et al. *Neurology.* 1991;41:685-91
4. Wingerchuk DM, et al. *Lancet Neurol.* 2007;6:805-815.
5. Polman CH, et al. *Ann Neurol.* 2005;58:840-846.
6. Strober L, et al. *Mult Scler.* 2009;15:1077-1084.
7. Calabrese M et al. *Arch Neurol.* 2009;66:1144-1150.
8. Popescu BF, et al. *Neurology.* 2010;75:2103-2109

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

50歳以降に発症した多発性硬化症の検討

---NMO・NMO関連疾患との比較---

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

当院に過去1年間に受診歴のある日本人患者から多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)、NMO関連疾患と臨床診断された症例で発症年齢が50歳以上であった例を抽出しカルテ調査を行った。MSはMcDonaldの診断基準(2005年)ただしNMO、NMO関連疾患は除外、NMOはWingerchukの診断基準(2006年)を用いた。NMO関連疾患は中枢神経に病変が確認され抗AQP4抗体陽性だった症例とし今回は再発を認めたものを検討した。病歴などの情報が乏しい例、抗AQP4抗体未測定例は除外した。検討したMS、NMOあるいはNMO関連疾患患者は205例でそのうち18例が50歳以上で発症していた。対象例は女性16人、男性2人、平均年齢 62.2 ± 5.3 (54~73)歳、平均発症年齢 55.4 ± 4.9 (50~66)歳、平均罹病期間 6.8 ± 4.5 (1~16)年。臨床診断はMS5例(女性4例男性1例)、NMO6例(女性例のみ)、NMO関連疾患7例(女性6例男性1例)。抗AQP4抗体陽性12例、3椎体長以上の連続する中心部の脊髄病変を有する例9例。再発寛解型16例:二次進行型2例。MS5例のうち3例(女性例のみ)は典型的な脱髄脳病変がMRIでみられ通常のMSと思われるが残り2例は3椎体長以上の脊髄病変がみられるものの視神経炎がなく抗AQP4抗体も陰性。抗AQP4抗体陽性12例では、4例は脊髄炎主体で視神経炎は全くなく2例では視神経炎主体で脊髄炎は全くなかった。別の抗体陽性患者1例は比較的大きな大脳病変で発症していた。今回の検討では約1割のMS、NMOあるいはNMO関連疾患患者が50歳以降に発症していた。しかし抗AQP4抗体陰性でかつ3椎体長以上の連続する中心部の脊髄病変も認めないものは3例のみであり全体の約1.5%で本邦でも50歳以降に発症するMS患者は比較的まれである。

A. 研究目的

多発性硬化症の発症年齢は一般に20歳から50歳とされ、教科書的にも50歳以降の発症はまれであるという記載が多い。一方、視神経脊髄炎(NMO)の平均発症年齢は30-35歳位で多発性硬化症(MS)よりは高齢発症であるといわれ過去の高齢発症MS症例のなかにはNMOやその関連疾患が一部に含まれていると考えられる。今回は自験例の中から50歳以降

に発症したMS、NMO、NMO関連疾患を検討しその特徴や問題点について報告する。

B. 研究方法

当院に過去1年間に受診歴のある日本人患者からMS、NMOあるいはNMO関連疾患と臨床診断された症例で発症年齢が50歳以上であった例を抽出し後ろ向きにカルテ調査を行った。MSはMcDonaldの診断基準(2005年)た

ただし NMO, NMO 関連疾患は除外、NMO は Wingerchuk の診断基準 (2006 年) を用いた。NMO 関連疾患は中枢神経に病変が確認され抗 AQP4 抗体陽性だった症例とし今回は再発を認めたもののみを検討した。病歴や画像所見などの情報が乏しい例、抗 AQP4 抗体未測定例は除外した。抗 AQP4 抗体測定はすべて共同研究者の高橋先生にお願いした。

C. 研究結果

検討できた MS、NMO あるいは NMO 関連疾患患者は 205 例でそのうち 18 例が 50 歳以上で発症していた。この 18 例以外に 50 歳以降に単相性の脊髄炎あるいは視神経炎で発症し抗 AQP4 抗体陽性だった患者が各 1 例ずつ存在したが現時点まで再発をみていないので今回の検討からは除外した。

対象例は女性 16 人、男性 2 人、平均年齢 62.2 ± 5.3 (54~73) 歳、平均発症年齢 55.4 ± 4.9 (50~66) 歳、平均罹病期間 6.8 ± 4.5 (1~16) 年。臨床診断は MS 5 例 (女性 4 例男性 1 例)、NMO 6 例 (女性例のみ)、NMO 関連疾患 7 例 (女性 6 例男性 1 例)。抗 AQP4 抗体陽性 12 例、3 椎体長以上の連続する中心部の脊髄病変を有する患者 9 例。再発寛解型 16 例：二次進行型 2 例。MS 5 例のうち 3 例 (女性例のみ) は典型的な脱髄脳病変が MRI でみられ通常の MS と思われるが残り 2 例は 3 椎体長以上の脊髄病変がみられるものの視神経炎がなく抗 AQP4 抗体も陰性だった。典型的な長い脊髄病変があるので NMO 関連疾患の一型と考えてもよいかもしれない。

抗 AQP4 抗体陽性 12 例では、4 例は脊髄炎主体で視神経炎は全くなく逆に 2 例では視神経炎主体で脊髄炎は全くなかった。別の抗 AQP4 抗体陽性患者 1 例は比較的大きな大脳病変で発症していた。

D. 考察

今回は当院受診例のみの検討であるので対象患者群に偏りがあるが結果としては約 1 割の MS、NMO あるいは NMO 関連疾患患者が 50 歳以降に発症していた。しかし抗 AQP4 抗体陰性でかつ 3 椎体長以上の連続する中心部の脊

髄病変も認めないものは 3 例のみであり全体の約 1.5% にすぎない。海外では高齢発症の MS は稀であることが以前から報告され本邦でも同様の報告がみられたが、過去の本邦の診断基準では高齢発症者が最初から除外されているものもある。しかし今回の検討によれば NMO あるいは NMO 関連疾患をのぞいた MS の高齢発症は、本邦でもやはりかなりまれであることは間違いないと推測される。臨床面では視神経炎と脊髄炎がそろわない例も多いので高齢発症例でも抗 AQP4 抗体を積極的に測定することが重要であると考えられた。

E. 結論

本邦でも 50 歳以降に発症する MS 患者は比較的まれである。

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