

9年間に渡る臨床調査個人票のデータから、これまでの疫学調査と同様な所見が確認されるとともに、幾つかの診断上の所見が明らかになった。我が国の疫学調査として、Murai, H.らの報告があり、患者動向の特徴として女性に多いこと、発症年齢は5歳未満に一つのピークがあり、その後は20歳台から60歳台にかけて、なだらかなピークが存在することが報告されている¹⁾。今回の研究でも同様な発病年齢分布が確認された。初発症状としては、複視や眼瞼下垂といった眼症状が80%以上の患者に見られた。また、病型分類のMGFA Clinical ClassificationとADLからみた重症度分類のMG-ADL scaleとは、その重症度の程度において互いに因果関係があることがわかった。また、MGの特徴とされる易疲労性と日内変動の間にはやはり因果関係がみられることがわかった。これらの所見は、MGの中心となる臨床症状が現在の重症度分類や診断基準の項目でよく表現されていることを示すものと思われる。

一方、検査所見に関しては、若干の問題点が明らかになった。今回の研究で、MGの診断においては、特徴的な臨床症状、すなわち初発症状として高頻度の眼症状、そして易疲労性と日内変動の両者を持つことであることがわかったが、次に検査として選択されるべきものはAChR抗体価である。MG患者の85%はAChR抗体が陽性になるとされており、次に5%の患者が筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 抗体が陽性になるとされている。すなわち、MGは90%が血液検査で正確に診断できるようになっている。しかし、今回の解析においてAChR抗体陽性の患者の割合は、78.6%であった。現在のMGの診断基準においては、検査所見として、AChR抗体とHarvey-Mashland試験(反復刺激誘発筋電図におけるwaning現象)、エドロホニウム(テンシロン試験陽性)の3つの試験から一つ以上が陽性となることが、確実例の条件である。反復

刺激誘発筋電図におけるwaning現象陽性の患者は46.9%、陰性の患者は21.7%、検査結果不明は31.4%にもなった。一方、エドロホニウムテストは77.9%の患者で陽性、3.7%で陰性、18.4%で不明であった。これらの検査の関連をみるとAChR抗体とwaning現象とは因果関係($p < 0.0001$)があるが、AChR抗体とエドロホニウムの結果には関連がなかった。エドロホニウムテストは容易に実施できるが、その判断においては十分に知識と経験がある医師がすべきであり、陰性例が3種類の検査でもっとも少ないことは、正しい判断がされていない可能性があることを疑わせる。むしろ、反復刺激誘発筋電図におけるwaning現象は筋電図検査室レベルでも十分な正確性をもって実施できる検査であり、不明例が多いことは、診断の過程に問題があることをうかがわせる。

MGの定義はAChR抗体やMuSK Abなどの神経筋接合部の分子を標的にした自己免疫疾患で、神経筋伝達を障害することにより、特徴的な易疲労性を伴った筋力低下をきたす疾患である。したがって、AChR抗体陽性例85%とMuSK抗体例5%とで、90%の患者は診断が可能で、さらにLrp4などの分子に対する患者が残りの10%になる。しかし、その際、症状を説明する神経筋伝達障害が反復刺激誘発筋電図で確認できることが診断の要件となる。眼症状や筋力低下をきたす疾患は多く、それらの疾患をMGとして治療しないよう中核的なMGの臨床像、検査所見を明らかにし、より良い診断基準作成に向けて検討をする必要がある。その意味で、臨床調査個人票の蓄積されたデータは、重要な示唆を与えてくれた。

胸腺腫非合併例における胸腺摘除術の有効性に関する議論は、MGの治療が始まった20世紀初頭にさかのぼるが、未だに結論は出ていない。しかし、今回の調査からは、胸腺摘除術そのものが次第に行われなくなり、また行われる場合も、胸腺腫例が多くを占めるようになってきた。胸腺腫非合併MGにおける胸腺摘除術の有効性と安全性に関するランダム化

比較試験であるMGTX study²の結果が、2016年1月に発表される予定になっている。この結果を待って、MGの治療に関するエビデンスの確立も大きく進歩することが予想される。

今後、MGにおける感度・特異度の高い診断基準の策定とともに、エビデンスに基づいた標準的な治療法の提案が、重要な課題となっている。

結論

1. MGの男女比は、1:1.46と女性に多く、発症年齢の中央値は男女ともに57歳であった。また、以前からの指摘のように5歳以下に一つの患者集積があった。
2. MGの類型分類であるMGFA Clinical ClassificationとADL尺度のMGFA-ADL scaleは互いに因果関係があり、重症度分類としては有用である。
3. MGの現在の診断基準は、検査所見の取り扱いにおいて不十分な点があり、特異度が高くない可能性がある。抗体価（AChR抗体、MuSK抗体）を診断の中心にすえた診断基準の検討を要する。
4. MGにおける胸腺摘除術は減少の傾向があり、摘除胸腺の半数以上が胸腺腫である。胸腺腫非合併MGにおける胸腺摘除術は行われない傾向がさらに進んでいる。

文献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *Journal of the neurological sciences* 2011;305:97-102.
2. Newsom-Davis J, Cutter G, Wolfe GI, et al. Status of the thymectomy trial for nonthymomatous myasthenia gravis patients receiving prednisone. *Ann N Y Acad Sci*

2008;1132:344-347.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし

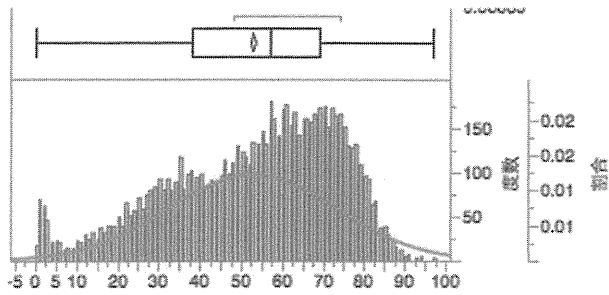


図1 MG患者の発症年齢
外れ値の箱ヒゲ図

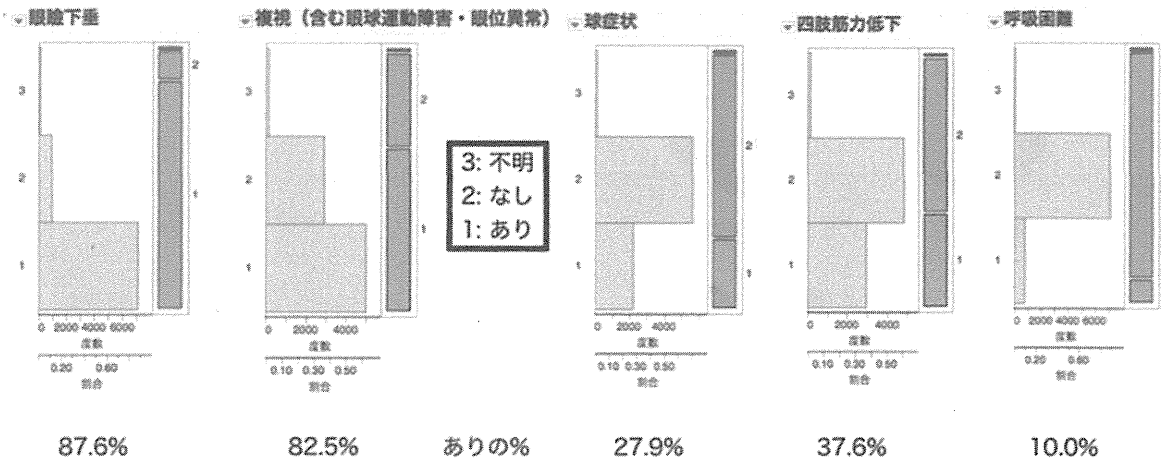
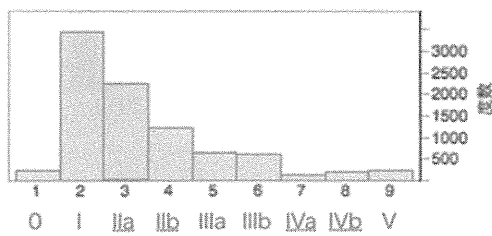


図2 初発症状の出現率



水準	度数	割合
1	190	0.02199
2	3403	0.39387
3	2228	0.25787
4	1178	0.13634
5	628	0.07269
6	564	0.06528
7	93	0.01076
8	162	0.01875
9	194	0.02245
合計	8640	1.00000
欠測値N	63	

9 水準

図3 MGFA Clinical Classificationの分布

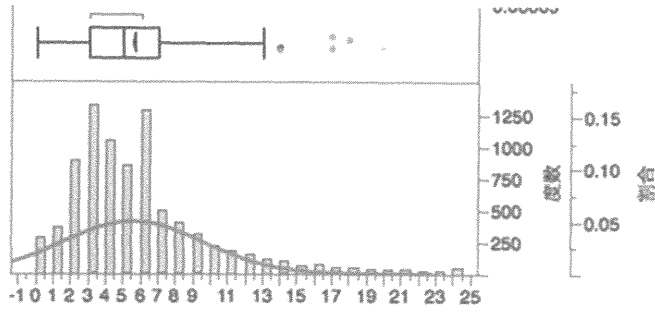


図4 MG-ADL scaleの得点分布

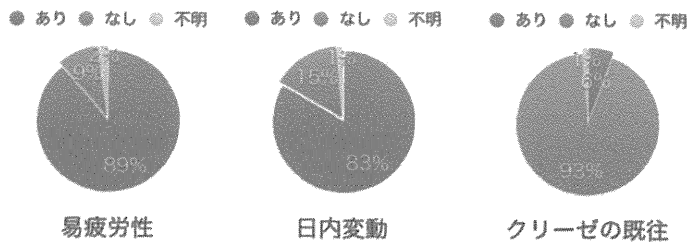


図5 症状の傾向

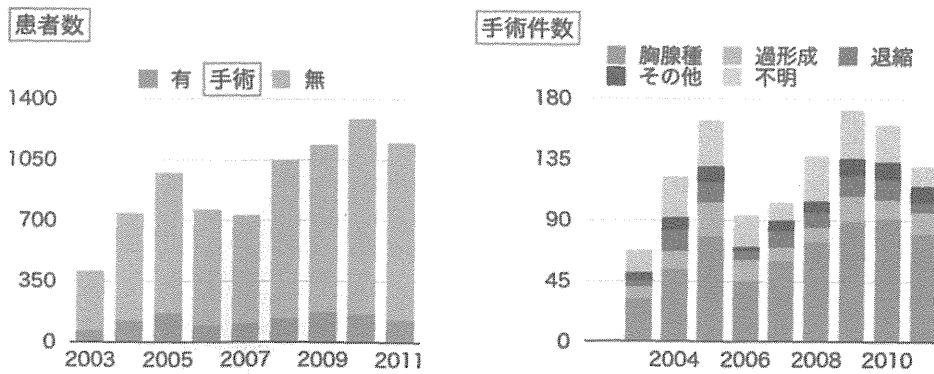


図6 胸腺摘除術の有無と病理所見

小児初回脱髄事象診断アルゴリズム作成について

研究分担者 原 寿郎¹⁾

共同研究者 石崎義人¹⁾、酒井康成¹⁾、實藤雅文¹⁾、鳥巢浩幸²⁾、
吉良潤一³⁾、日本小児免疫性脳炎研究グループ

研究要旨

我々は International Pediatric MS Study Group の診断基準を参考に、小児脱髄性疾患の全国調査における日本人小児初回脱髄事象の診断および臨床的特徴を検討した。集積された小児脱髄性疾患患者 204 例中 127 例が初回脱髄事象であった。国際的な診断基準を用いて 127 例中 25 例で診断名を変更した。25 症例中 ADEM または疑い 23 例を CIS に、CIS または疑い 2 症例を ADEM に変更した。ADEM から CIS に変更した群では意識障害を認めないが、髄液細胞増多、頭部 MRI での脳室周囲白質病変、皮質下白質病変、3cm 以上の病変という ADEM を示唆する所見を多く認めた。CIS が比較的新しい概念であり、正確な診断および治療方針決定のためにも小児初回脱髄事象の診断アルゴリズムの作成は必要であると考えられた。

研究目的

小児期における中枢神経系の脱髄事象の原因は、感染症に関連した急性脳炎や脳症に起因するものが多く、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) の頻度が高い。これは多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) が脱髄事象の原因の多くを占める成人の状況と大きく異なる。このため、小児期の脱髄事象では、Clinically isolated syndrome (CIS) や視神経脊髄炎を注意深く鑑別し、適切に治療を進めることが必要である。

今回小児初回脱髄事象を正確に ADEM と診断するためのアルゴリズム案を作成することを目的に、臨床症状、検査値、画像所見について ADEM, CIS および診断変更群について比較検討した。

研究方法

全国調査は標準的な疫学調査の手法を用いて、全国の小児科を標榜する医療施設 (950 施設) に対して患者数調査 (一次調査) と臨床像に関する調査 (二次調査) を実施した。対象は 2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日に当該施設を受診した小児脱髄性疾患患者とした。二次調査では一次調査で患者ありと回答のあった施設に対し調査票を送付し、患者背景 (発症年齢、生)、臨床症候、検査所見、MRI 画像、治療法、

-
- 1) 九州大学大学院医学研究院成長発達医学分野
 - 2) 九州歯科大学総合医学講座小児科学分野
 - 3) 九州大学大学院医学研究院神経内科

障害度、合併症に関して調査した。

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、初回脱髄事象として ADEM、CIS、NMO の診断基準に合致する症例を抽出した。診断基準は International Pediatric MS Study Group による定義案²⁾を用いた。

(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

初回脱髄事象について詳細な検討の対象としたのは 127 症例 (ADEM 66 症例、CIS 61 症例) であった。二次調査票に記載された臨床情報に基づき、25 症例において調査医療施設から回答された診断を変更した。

25 症例中 ADEM または疑い 23 例を CIS に、CIS または疑い 2 症例を ADEM に変更した。CIS 症例では multifocal CIS 39 症例中 20 症例が ADEM または疑いで回答されていた。また ADEM または疑いで回答されたが診断基準に合致せず解析対象から外した症例が 13 症例あった。

次に ADEM の診断から変更を要しなかった群 (A>A 群) 66 例、ADEM から CIS に診断を変更した群 (A>C 群) 23 例および CIS の診断から変更を要しなかった群 (C>C 群) 27 例で比較を行った。A>A 群では他 2 群と比較し男児の比率が高く (2.4:1)、基礎疾患の合併率が高かった。臨床症状には A>A 群でのみ全例で意識障害を認め、けいれん・精神症状という脳症症状が有意に頻度が高かった。検査所見の検討では、A>C 群は C>C 群と比較し有意に髄液細胞数が多かった (128/mm³ vs

40/mm³, p=0.04)。画像所見の検討では、A>C 群は C>C 群と比較し脳室周囲白質病変、皮質下白質病変、3cm 以上の病変という ADEM を示唆する所見を多く認めた。

表 1 小児初回脱髄事象の臨床像

	A>A群	A>C群	C>C群
症例数	64	23	27
年齢(歳)	5.4	6.7	6
性比(M:F)	2.4:1	1.3:1	0.9:1
基礎疾患	17	3	3
臨床症状			
発熱	19	4	16
意識障害	64	0	2
けいれん	14	1	4
精神症状	11	0	3
検査項目			
髄液細胞数(/mm ³)	83	128	40
髄液蛋白(g/dl)	61	44	31
頭部MRI大脳病変	60	23	17
脳室周囲白質(≧3個)	18	8	1
皮質下白質	38	17	9
基底核・視床	30	8	10
3cm以上	18	9	1

考察

ADEM から CIS に診断を変更した群の臨床的特徴としては、意識障害を認めないが、髄液細胞増多や頭部 MRI 所見から ADEM を示唆する所見を認める傾向があった。IPMSSG の提唱する、小児の ADEM 定義の大きな特徴は、「発熱やけいれん後の意識障害では説明できない、意識や行動の変容」(脳症症状)を必須とすることである²⁾。これは、「小児の脱髄事象が MS に進展するリスクは、脱髄事象時に意識の変容がある場合に低い」という報告³⁾がもとになっている。小児では熱せん妄と診断される発熱を伴う意識変容状態は成人に比較して頻度が多いが持続時間などから注意深く鑑別する必要がある。

小児初回脱髄事象の特徴についての UK のコホート⁴⁾と比較すると、日本人小児では ADEM の頻度が有意に高かった (52% vs 32%, p=0.002)。日本人小児ではインフルエ

ンザ脳症や熱性けいれんの頻度は欧米と比較して高いことは知られており、遺伝的背景を反映している可能性があり今後の検討が必要である。

結論

CIS が比較的新しい概念であり、ADEM および CIS の診断には、診断基準およびその成立した背景を正確に認識した上で、診断に必要な臨床情報を収集する必要がある。正確な診断および治療方針決定のためにも小児初回脱髄事象の診断アルゴリズムの作成は必要であると考えられる。

文献

- 1) Krupp LB, et al. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 68:S7-12. 2007
- 2) Krupp LB, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis

and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 19:1261-7. 2013

- 3) Dale RC, et al. Early relapse risk after a first CNS inflammatory demyelination episode: examining international consensus definitions. *Dev Med Child Neurol*.49:887-93. 2007
- 4) Absoud M, et al. Paediatric acquired demyelinating syndromes: incidence, clinical and magnetic resonance imaging features. *Mult Scler*. 19:76-86. 2013

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録情報

特許取得：なし

実用新案登録：なし

日本人 MS 患者への Natalizumab 治療における PML リスクと体重当たり投与法の提案²⁾

班 員 田中正美¹⁾

共同研究者 木下真幸子²⁾、John F. Foley³⁾、田中恵子⁴⁾、吉良潤一⁵⁾、William Carroll⁶⁾

研究要旨

われわれは日本人多発性硬化症 (MS) 患者への Natalizumab 治療に伴う、進行性多巣性白質脳症 (PML) リスクの解析を目的に MS 患者と欧米で PML 発症のリスクの一因とも言われている免疫抑制剤が投与されている視神経脊髄炎 (NMO) 患者での PML 原因ウイルスである JC ウイルス抗体陽性率について検討し、平均 70% と欧米より高めであったこと、免疫抑制剤治療中の NMO 患者でも MS 患者との間に抗体陽性率に差がなかったことを見出した。また、欧米 MS 患者の体重と血中濃度とが相関することから、体重別投与がより安全であることを提唱した。

【研究目的】 Natalizumab (NTZ) は α -4 integrin に対するヒト化モノクローナル抗体で、リンパ球に結合することにより血管内皮細胞表面に発現してい

る VCAM-1 との結合を阻害して中枢神経へリンパ球が進入することを阻害する。この作用により、再発寛解型多発性硬化症 (RRMS) 患者の脳 MRI の造影病変出現をほぼ完全に抑制し、再発を著明に抑制する。しかし、一方で進行性多巣性白質脳症 (PML) がすでに 500 例近く発症している。PML 発症には、抗 JC ウイルス (JCV) 抗体が陽性の他に 25 ヶ月以上継続される NTZ 治療と免疫抑制剤 (IS) 使用歴が存在するとリスクが高くなるといわれる。

¹⁾NHO 宇多野病院多発性硬化症センター、²⁾ NHO 宇多野病院神経内科、³⁾ Rocky Mountain Multiple Sclerosis Center、⁴⁾ 金沢医大総合医学研究所・生命科学研究領域、⁵⁾ 九州大学医学部神経内科、⁶⁾ Sir Charles Gairdner Hospital

日本人 MS 患者での抗 JCV 抗体陽性率を検討し、IS を長期間投与されている視神経脊髄炎 (NMO) 患者と比較した。これらの結果を踏まえて、小柄な日本人 MS 患者への PML リスクを少なくするための投与方法について提案したい。

【対象・方法】

1). 2014 年 9 月に宇多野病院の田中の外来を受診した MS および NMO 関連疾患 (NMOrd) の連続 77 例について、血中抗 JCV 抗体の測定を行った。方法は第 2 世代の two-step ELISA である。

2). 米国人 MS 患者における体重と NTX 投与 4 週後の血中濃度との回帰分析を単回帰で行った。

【結果】 抗 JCV 抗体は 54/77 例 (70.1%) で認められ、MS と IS 治療中の NMOrd 間で陽性率に有意差はなかった ($p = 0.419$)。30 歳以下では 44.4% (4/9 例) であったが、60 歳以上では 85.7% (12/14 例) と年齢による変化が認められた。欧米での陽性率は 50% 台が多いが、日本人ではやや高い傾向が認められた。NTZ 治療前に index 1.5 以上の抗体価を有している MS 患者では PML 発症リスクが高いとされるが、抗 JCV 抗体陽性日本人 MS 患者の

64.5% (20/31 例) で 1.5 以上を示し、日本人 MS 患者での PML リスクの高さを示唆していた。

【考察】 以前から、欧州での PML 発症率の高さが注目され、免疫抑制剤使用歴との関連が示唆されてきたが、MS 患者体重が米国と欧州とでは異なり、体重により血中濃度および VLA4 飽和度が異なることが判ってきた。血中濃度解析結果から新たな投与方法の提案をしたい。

【結論】 抗 JCV 抗体陽性率が高い今回の結果から日本人 MS 患者での PML 発症リスクは諸外国よりも高いことが粗良くできた。それゆえ、よりリスクの低い投与方法の開発が望まれると考える。

【文献】 上記の研究は以下の 2 編で発表した。Clin Exp Neuroimmunol, in press; J Neurol, in press.

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

多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索

研究分担者：横田隆徳 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：三條伸夫 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：能勢裕里江 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：西田陽一郎 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)
研究協力者：椎野顯彦 滋賀医科大学 MR 医学総合研究センター

研究要旨

【目的】多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)で灰白質領域の萎縮を評価し、萎縮部位・程度と、萎縮に影響する因子を解析した。【対象・方法】2009年から2012年まで当院に通院していたMSとNMOSD患者のうち、同一機器を用いて撮影した脳MRI(3D-T1)画像と、再発時髄液所見が確認できた12症例に対して、MRIのBAAD(Brain Anatomical Analysis using DARTEL)解析を用いて、同年代健常者データと灰白質萎縮の程度を比較評価し、再発回数、再発時の髄液所見(再発時の細胞数、蛋白、IgG index、Albumin leakageの治療前後各々での平均値、治療前後での変化)、各脳葉における白質内プラーク数等との関連について、多変量解析を行った。【結果】Zスコア2以上の萎縮を認めたのは、MSでは両側側頭葉、NMOSDでは右側頭葉で、右側頭葉萎縮はMSが有意に強かった($p = 0.008$)。萎縮の強い領域と関連因子についての多変量解析は、NMOSDで再発回数、若年発症、治療前髄液蛋白、治療後のIgG indexで、MSでは治療後のIgG index、治療後の髄液細胞数であった。共通の因子だったのは治療後のIgG indexのみであった。白質のプラーク数は両疾患において関連を認めなかった。MSにおいては治療後の髄液細胞数と視床の萎縮に有意な相関を認めた。【結論】両疾患において治療後のIgG indexが側頭葉の萎縮と関連していたことは、治療後の中枢神経内での濾胞形成や抗体産生、あるいは炎症性の病態の関与が考えられ、MSにおける視床の萎縮には細胞増多を伴った病態が関与していることが示唆された。

A. 研究目的

多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)では、大脳白質の脱髄病変に加え、大脳灰白質内の脱髄病変の存在、さらには白質や灰白質の萎縮を来すことが報告されている。MSの脳脊髄萎縮に関する近年の画像解析により、灰白質、特に深部灰白質は発症早期から萎縮し、大脳病変を伴う clinically

isolated syndrome (CIS)では、すでに脊髄の萎縮を認めており、運動機能障害の強い症例においては、錐体路や脊髄の萎縮が強いことが明らかとなっている。白質の脱髄病変の量と関連する灰白質の萎縮部位は、それぞれに程度が異なっており、我々の施設の症例におけるこれまでの解析においても同様の傾向を認めている。大脳皮質萎縮の好発部位は帯状

回、島、前頭葉・側頭葉・頭頂葉皮質などであり、中心溝付近や後頭葉は萎縮が少ないことが報告されている。また、大脳の機能局在、MSにおける認知機能、MSにおける灰白質の萎縮部位の3者の関連性は必ずしも明確ではない。

MSやNMOSDの認知機能評価において、海外で用いられているバッテリー（Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests [BRB-N]、Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)など）に関して、我が国で標準化されているものがなく、各施設で正常コントロールをとらなければならないため、実用的にはなっていないのが現状である。本研究では、認知機能評価は評価せずに、両疾患で灰白質領域の萎縮を評価し、萎縮部位・程度と、萎縮に影響する因子を相関解析にて検索することとした。

B. 研究方法

2009年から2012年まで当院に通院していたMSとNMOSD患者のうち、同一機器を用いて撮影した脳MRI(3D-T1)画像と、再発時髄液所見が確認できたそれぞれ12症例に対して、MRIのBAAD (Brain Anatomical Analysis using DARTEL) 解析を用いて、同年代健常者データと灰白質萎縮の程度を比較評価し、再発回数、再発時の髄液所見（再発時の細胞数、蛋白、IgG index、Albumin leakageの治療前後各々での平均値、治療前後での変化）、各脳葉における白質内プラーク数等との関連について、多変量解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究に先だって、東京医科歯科大学医学部倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

C. 研究結果

患者背景に関しては、NMO群は男性2例、女性10例、MS群は男性4例、女性8例で両者の比率に有意差は無かった。平均発症年齢はNMO群が45.3歳、MS群が24.8歳と有意にMS群が若かく、MRI撮影時の平均年齢でもNMO群が52.9歳、MS群が36.0歳とMS群が若かった。罹病期間と再発回数には有意差を認めなかった。

大脳灰白質萎縮のZスコアを表1に示した。Zスコア2以上の萎縮を認めたのは、MSでは両側側頭葉、NMOSDでは右側頭葉で、右側頭葉萎縮はMSが有意に強かった。

			平均	SD	p値 (MS vs. NMO)
前頭葉	左	NMO	-0.55716	0.81249	0.008
		MS	0.319754	0.74204	
	右	NMO	0.399673	0.741273	0.204
		MS	0.93044	0.8252	
側頭葉	左	NMO	1.765448	0.727801	0.106
		MS	2.261955	0.814564	
	右	NMO	2.252024	0.561206	0.008
		MS	2.867356	0.572311	
頭頂葉	左	NMO	0.652635	0.76307	0.024
		MS	1.414382	0.578555	
	右	NMO	0.298161	1.104295	0.299
		MS	0.814118	0.92704	
後頭葉	左	NMO	0.098189	0.514874	0.729
		MS	0.152378	0.548474	
	右	NMO	0.041516	0.747223	0.564
		MS	0.211652	0.825643	
視床	左	NMO	1.431854	2.221276	0.024
		MS	1.206794	1.112757	
	右	NMO	1.158463	2.298793	0.248
		MS	1.805507	0.51449	

表1. MS、NMO群の大脳皮質萎縮

各群における灰白質萎縮の強い領域と関連する因子についての単回帰解析では、NMOSDで再発回数、治療後のIgG indexがあり、MSでは治療後のIgG index、治療後の髄液細胞数が関連を認めた。いずれの群においても大脳白質内プラーク数との関連を認めなかった。

さらに、各群において大脳萎縮部位と関連する因子を重回帰分析にて解析したところ、

NMO では治療前の髄液細胞数が決定係数は0.999、標準化係数の β 値は0.999と強い相関を認め、発症年齢が決定係数0.533、標準化係数の β 値が0.7619とやや強い相関を認めていた。MS では治療後の髄液細胞数が決定係数0.882、標準化係数の β 値=0.955と強い相関を認めていた。両群に共通した因子は治療後のIgG indexのみであった。

D. 考察

少数例の解析であったが、NMO、MSにおいて灰白質萎縮に影響を与える因子について検討した。

両疾患において治療後のIgG indexが側頭葉の萎縮と関連していたことは、治療後も髄液中の炎症反応が持続していることや異所性B-cell follicle-like structures[Popescu 2012、Magliozzi 2007、Howell 2011など]の存在により、局所的に慢性的な炎症が持続していることが示唆された。

大脳白質のプラーク数と灰白質萎縮の関連がなかったことは、においては白質の病理像と灰白質増の病理像が異なる[Saji 2013]ことと関連していることや、脱髄と神経細胞変性は異なった機序による可能性があることなどが示唆され。

一方、広く知られているMSにおける視床の萎縮については、上記の機序と異なっており、治療後の髄液細胞増多との関連性が強かったことより、慢性的な炎症の持続よりも、再発時の炎症の強さが影響している可能性が示唆された。

E. 結論

脳萎縮のリスク因子として、NMOでは発症年齢が若いことや、ステロイド治療前の髄液蛋白や治療後のIgG indexが高値であること、MSではステロイド治療後に髄液細胞数が多いことやIgG indexが高値であることが

関連することが示唆された。

両疾患における病態の違いが、脳萎縮のリスク因子の違いとなっている可能性が示唆され、「脳萎縮に関連するプロセス」「認知機能障害のタイプ」「バイオマーカーとの関連性」の相関性を多数例で解析して、薬剤の有効性や作用機序、予測・リスク因子などを明らかにする必要があると思われた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表 (2014/4/1~2015/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Kokoro Ozaki, Nobuo Sanjo, Kinya Ishikawa, Miwa Higashi, Takaaki Hattori, Naoyuki Tanuma, Rie Miyata, Masaharu Hayashi, Takanori Yokota, Atsushi Okawa, Hidehiro Mizusawa. Elevation of 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine in the cerebrospinal fluid of three patients with superficial siderosis. *Neurology and Clinical Neuroscience* 2015, in press
- 2) Hattori T, Arai A, Yokota T, Imadome K, Tomimitsu H, Miura O, Mizusawa H. Immune-mediated Neuropathy with Epstein-Barrvirus-positive T-cell Lymphoproliferative Disease. *Intern Med* 2015; 54: 69-73.
- 3) Akaza M, Tanaka K, Tanaka M, Sekiguchi T, Misawa T, Nishina K, Kawachi I, Nishizawa M, Mizusawa H, Yokota T. Can anti-AQP4 antibody damage the blood-brain barrier? *Eur Neurol* 2014; 72: 273-277.

2. 学会発表

- 1) 能勢裕里江、三條伸夫、横田隆徳、水澤英洋.

視神経脊髄炎患者における認知機能と脳萎縮の関連性の評価. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月21日, 2014年.

- 2) 伊藤陽子、三條伸夫、能勢裕里江、横田隆徳、水澤英洋. 多発性硬化症における IFN β 製剤の有効性と安全性の検討. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月22日, 2014年.
- 3) 宮下彰子、三條伸夫、喜納里子、古川迪子、石橋賢士、横田隆徳、水澤英洋. 実質型梅毒のペニシリン治療反応性に関する検討. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月22日, 2014年.
- 4) 西李依子、三條伸夫、石原正一郎、横田隆徳、水澤英洋. 非全身型血管炎性神経炎と顕微鏡的多発血管炎の比較. 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月22日, 2014年.
- 5) 馬嶋貴正、三條伸夫、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳、水澤英洋. 多発性硬化症患者における認知機能障害と MRI での大脳皮質・白質萎縮部位との相関 (口演). 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月22日, 2014年.
- 6) 三浦愛、三條伸夫、能勢裕里江、西李依子、石橋哲、横田隆徳、水澤英洋. MELAS 症例の脳卒中様発作急性期の L-Arginine 治療の検討 (受賞候補). 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月24日, 2014年.
- 7) 山口純司、三條伸夫、市野瀬慶子、石原正一郎、大久保卓哉、江石義信、藤ヶ崎浩人、横田隆徳、水澤英洋. 筋サルコイドーシス 5 例の病理所見・画像所見パターンとステロイ

ド反応性の検討 (受賞候補). 第55回日本神経学会学術大会. 福岡, 5月24日, 2014年.

- 8) 能勢 裕里江、三條 伸夫、椎野 顯彦、水澤英洋、横田 隆徳. 多発性硬化症と視神経脊髄炎における灰白質萎縮の比較と関連因子の検索. 第26回日本神経免疫学会, 金沢, 2014年9月5日.
- 9) 喜納里子、三條伸夫、古木美紗子、横田隆徳、水澤英洋. 肥厚性硬膜炎 17 症例の臨床経過と再発予防の検討. 第26回日本神経免疫学会, 金沢, 2014年9月5日.
- 10) 佐野 達彦、西 李衣子、三條 伸夫、水澤英洋、横田 隆徳. 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に伴う末梢神経障害の長期予後の解析. 第26回日本神経免疫学会, 金沢, 2014年9月4-6日.
- 11) 横手裕明、能勢裕里江、渡辺有希子、網野猛志、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における脳灰白質萎縮に関連する因子の検討. 第26回日本神経免疫学会, 金沢, 2014年9月4日.

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

なし.

視神経脊髄炎と多発性硬化症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 河内 泉¹⁾, 穂苅万李子¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 横関 明子¹⁾, 荒川武蔵¹⁾,
柳川香織¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系自己免疫疾患の代表的疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的原因であると考えられている。MS は「炎症性脱髄」と「神経変性」の二大要素で構成され、それぞれが重要な役割を果たす。一方、NMO における認知・身体機能障害の背景となる神経変性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、NMO と MS の剖検脳を用いて大脳皮質・白質の神経細胞・軸索の形態変化とアクアポリン分子を含めたアストロサイト動態を検討した。NMO 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着、アクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めしたが、MS 群と疾患対照群の脊髄には認めなかった。MS 群と NMO 群の白質では脱髄プラークに SMI31⁺ 軸索腫大や軸索損失を認めた。特に NMO 群では脱髄プラークを超えて、その周囲の periplaque white matter に SMI31⁺ 軸索腫大が認められ、その程度は MS の periplaque white matter や疾患対照より顕著であった。大脳皮質では NMO 群の全例で皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを、II 層に神経細胞の脱落、反応性 astrocyte の増加、ミクログリアの増加、髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMO 群の大脳皮質には皮質性脱髄、C9neo の血管中心性沈着、髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方、MS 群では subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた。以上より、NMO の大脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在し、NMO の機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) は中枢神経系自己免疫疾患の代表的疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイト (自己抗原未同定) 障害が、NMO ではアクアポリン 4 (AQP4) 抗体と活性化補体を介したアストロサイト障害が一義的原因であると考えられている。

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る可能性が指摘されている¹⁾。MS では大脳白質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、灰白質における脱髄病変と神経変性機転が認知機能障害に大きな役割を果たしている可能性が高いと推測されている⁴⁾。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⁵⁾。以上から、MS は「炎症性脱髄」と「神経変性」の二大要素で構成され、それぞれが重要な役割を果たす可能性が指摘されている。

一方、本来、大脳病変が比較的少ないとされた NMO においても認知機能障害が存在することを我々²⁾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。しかし NMO における認知機能障害と身体機能障害の背景となる神経変性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、NMO と MS の剖検脳を用いて大脳皮質・白質の神経細胞・

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

軸索の形態変化とアクアポリン分子を含めたアストロサイト動態を検討した。

研究方法

NMO spectrum disorders (NMOsd) 12 例, MS 5 例, 疾患対照 8 例の剖検例を解析した。ヘマトキシリンエオジン染色, Klüver-Barrera 染色に加え, pan-neuronal marker, リン酸化ニューロフィラメント (SMI31), glial fibrillary acidic protein, aquaporin-4 (AQP4), ミエリン塩基性蛋白 (MBP), CD4, CD8, CD20, CD45RO, C9neo に対する免疫組織学的検索を行った。

研究結果

NMOsd 群の全例で脊髄や視神経病巣に血管中心性の補体沈着, アクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイト (pattern specific loss of AQP4) を認めたと, MS 群と疾患対照群の脊髄には認めなかった。

MS 群と NMOsd 群の白質では脱髄プラーク (MBP^{negative} lesions) に SMI31⁺ 軸索腫大や軸索損失を認めた。特に NMOsd 群では脱髄プラークを超えて, その周囲の periplaque white matter (AQP4^{negative} MBP⁺ lesions) に SMI31⁺ 軸索腫大が認められ, その程度は MS の periplaque white matter (AQP4⁺ MBP⁺ lesions) や疾患対照より顕著であった。

大脳皮質では NMOsd 群の全例で皮質 I 層にアクアポリン 4 分子を欠いたアストロサイトを, II 層に神経細胞の脱落, 反応性 astrocyte の増加, ミクログリアの増加, 髄膜への炎症細胞浸潤を認めた。NMOsd 群の大脳皮質には皮質性脱髄, C9neo の血管中心性沈着, 髄膜のリンパ節類似構造を認めなかった。一方, MS 群では subpial type, intracortical type, leukocortical type の皮質性脱髄を認めた。

考察

NMO における脊髄炎・視神経炎・延髄最後野病変の病理学的特徴は, 血管周囲性の免疫グロブリン・補体沈着と血管のヒアリン化, アストロサイトの pattern specific loss of AQP4 である。一方, NMO の大脳皮質には, 血管周囲性の補体沈着や皮質性脱髄は存在しないが, アストロサイトの AQP4 分子動態変化, 神経細胞数の減少, ミクログリアの増加を認める

2. 以上より, NMO の中枢神経には, 病変部位に依存した 2 種類の異なる病理変化が存在し, 病変部位特異的な臨床像 (1) 再発性の脊髄障害・視神経障害・難治性吃逆, (2) 再発期・寛解期に存在する認知機能障害を形成する可能性が示唆される。さらに NMO の大脳皮質における病理変化は, MS とは異なることから, 大脳皮質における神経変性機構の発動と進展の過程において, NMO と MS は異なるスペクトラムの疾患の可能性が示唆される^{2,4}。

NMO の白質に注目すると, SMI31⁺ 軸索腫大が脱髄プラークを超えてその周囲の periplaque white matter (AQP4^{negative} MBP⁺ lesions) にも多く認められた。MS に比較して, NMO の身体機能障害が重度であることを反映している可能性が示唆される。

以上より, NMO の大脳皮質と白質には 'astrocyte-neuron interaction を介した AQP4 依存性・脱髄非依存性の神経変性機構' が存在し, NMO の機能予後不良の一端を担っている可能性が示唆された。

結論

NMO の大脳皮質と白質には, MS とは異なる形式で進展する神経変性機構が存在する。

文献

1. Chiaravalloti ND, DeLuca J. Lancet Neurol. 2008 Dec;7(12):1139-51.
2. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Ann Neurol. 2013 Jan;73(1):65-76.
3. Blanc F, Zephir H, Lebrun C, et al. Arch Neurol. 2008 Jan;65(1):84-8.
4. Lucchinetti CF, Popescu BF, Bunyan RF, et al. N Engl J Med. 2011 Dec 8;365(23):2188-97.
5. Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Brain. 2007 Apr;130(Pt 4):1089-104.

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

視神経脊髄炎における長大な脊髄病巣の進展様式に関する神経画像的・神経病理学的研究

研究分担者：吉良潤一 1)

研究協力者：林田翔太郎 1)、鈴木諭 2)、眞崎勝久 1)、米川智 1)、松下拓也 3)、山崎亮 3)、岩城徹 2)

研究要旨

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)の脊髄病変は主に中心灰白質を侵す横断性病変を呈するとされており、今回は高精細な画像が得られる3テスラMRI撮影例と剖検例を対象にその病巣分布と進展様式を詳細に検討した。画像的・病理学的にも灰白質は中心部から脊髄背側に、白質は側索と後索に分布していた。病理学的に白質にのみ孤立性血管周囲性病変がみられ初期病変の可能性が考えられた。髄膜直下の白質が保たれた脊髄横断性病変を画像的・病理学的に見出したが、これは前脊髄動脈の虚血性病変分布と類似していることから虚血性機序も病巣進展に寄与している可能性が形態学的に示唆された。

研究目的

視神経脊髄炎は視神経炎と脊髄長大病変(longitudinally extensive spinal cord lesions, LESCLs)を特徴とする自己免疫疾患とされ、自己抗体として抗アクアポリン4(AQP4)抗体が同定されている。これまでの研究では、脊髄病変は主に中心灰白質を侵す横断性病変を呈するとされている¹⁾²⁾³⁾。今回、一般に普及している1.5テスラMRIと比較して画像が高精細な3テスラMRIで撮影した症例とこれまで当科で得られた剖検症例でLESCLsの病変分布を検討し、病変進展様式について明らかにすることを目的とした。

研究方法

・神経画像的検討

脊髄MRIが3テスラで撮影され、3椎体以上の脊髄病巣を有し、脊髄での再発が3回以内である条件を満たしたNMO7例

(Wingerchuckらによる改訂NMO診断基準を満たす)、NMO関連疾患(NMO spectrum disorder, NMOSD)9例を合わせた16例(15例が抗AQP4抗体陽性)と抗AQP4抗体陰性が確認された多発性硬化症の15例を対象とした。脊髄MRIT2強調画像横断像でもっとも脊髄を占拠する病変を対象として、灰白質と白質を6つの領域(後角、前角、中心部、後索、前索、側索)に分けて病変分布を評価した。

・神経病理学的検討

NMOの剖検10例(9例はWingerchuckらによる1999年のNMO診断基準を満たし、残り1例は改訂NMO診断基準を満たす)、NMOSD1例を用いた。NMO1例のみ抗AQP4抗体が測定され陽性が確認された。脊髄病変50か所を抽出し、アストロサイトマーカーとしてAQP4とGFAP、ミエリンマーカーとして、Klüver-Barrera染色とMBP免疫染色を施行した。マクロファージマ

- 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) 同神経治療学寄附講座

カーとして CD68 免疫染色を施行した。当施設からの先行研究で 11 例のうち 6 例(抗 AQP4 抗体陽性 1 例を含む)は脱髄病巣で AQP4 染色性が低下もしくは消失 (preferential AQP4 loss 群)、5 例は脱髄病巣で AQP4 染色性が比較的保持 (preserved AQP4 群) されていることが判明しており、2 群に分けて病変分布を比較検討した⁴⁾。

研究結果

・神経画像的検討

抗 AQP4 抗体陽性症例の脊髓水平断面での病巣分布は、前角 7/15(46.7%)、中心部 14/15(93.3%)、後角 14/15(93.3%)、前索 3/15(20.0%)、側索 8/15(53.3%)、後索 12/15(80.0%)であった。抗 AQP4 抗体陰性症例では前角 7/16(43.8%)、中心部 13/16(81.3%)、後角 13/16(81.3%)、前索 3/16(18.8%)、側索 9/16(56.3%)、後索 15/16(93.8%)であった。特徴的な所見として、灰白質に沿った T2 高信号が H-shape 様が 1/31(3.2%)、Linear(一側灰白質のみ)が 2/31(6.5%)、Snake-eye 様(両側前角)が 4/31(13%)で認め、すべてが抗 AQP4 抗体陽性症例であった。また白質髄膜側の辺縁が保たれた脊髓横断性病変(holocord lesion with spared peripheral rim)を 2/31(6.5%)で認めた。

・神経病理学的検討

Preferential AQP4 loss 群では前角 13/27(48.1%)、中心部 12/27(63.0%)、後角 15/27(55.6%)、前索 13/27(48.1%)、側索 17/27(63.0%)、後索 17/27(63.0%)であった。Preserved AQP4 群では前角 7/23(30.4%)、中心部 8/23(34.7%)、後角 8/23(34.7%)、前索 9/23 (39.1%)、側索 15/23(65.2%)、後索

14/23(60.8%)であった。特徴的な所見として、GFAP や AQP4 染色で白質の孤立性血管周囲性病変が 4/11 例(36.3%)、白質髄膜直下が保たれた脊髓横断性病変(spared peripheral white matter rim)を 3/11 例(27.2%)で認めた。一方、孤立性血管周囲性病変は灰白質では確認できなかった。

考察

灰白質では、後角や中心部は抗 AQP4 抗体陽性例と preferential AQP4 loss 群で障害されやすく、おおむね AQP4 の発現分布に従うことが示唆された。白質では後索や側索が前索に比べ障害されやすく、孤立性血管周囲性病変の分布によっていることが推測された。孤立性血管周囲性病変は白質のみに観察され、初期病変をみている可能性がある。髄膜直下の白質が保たれた脊髓横断性病変を画像的・病理学的に見出したが、これは前脊髓動脈の虚血性病変分布と類似していた。NMO/NMOSD の病態においては、EAAT2 脱落によるグルタミン酸毒性や、connexin 脱落によるグリア細胞間連絡障害が報告されているが、今回、虚血性機序も病変進展に寄与している可能性が形態学的に示唆された⁵⁾。

結論

NMO/NMOSD の脊髓病変では中心部および後角、後索が障害されやすいことが分かった。画像的・病理学的に特徴的な所見を見出した。spared peripheral rim の存在から病変進展に虚血の関与が示唆された。

文献

- 1) Matsuoka T, et al. Brain 130: 1206-23,
2007
- 2) Nakamura M, et al. J Neurol 255: 163-70,
2008
- 3) Yanagawa K, et al. Neurology 73: 1628-37,
2009
- 4) Matsuoka T, et al. Brain Pathol 21: 516-32,
2011
- 5) Ishizawa K, et al. Spinal Cord 43: 306-10,
2005

健康危険情報 : なし

知的財産権の出願・登録状況 : なし

中枢末梢連合脱髓症(Combined Central and Peripheral Demyelination, CCPD)の二つの亜型：全国臨床疫学調査最終成績

研究分担者 吉良潤一 1)

共同研究者 緒方英紀 1), 山崎亮 2), 松瀬大 1), 河村信利 1), 米川智 1), 松下拓也 2); 村井弘之 1)

研究要旨

中枢末梢連合脱髓症(Combined central and peripheral demyelination, CCPD)は中枢神経と末梢神経を侵す希少な難治性脱髓性疾患である。私たちはCCPD 暫定診断基準を「① MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳(白質)もしくは脊髄にみとめる。あるいは視神経に MRI または視覚誘発電位(VEP)で異常をみとめる。② 末梢神経伝導検査で脱髓に合致する伝導遅延・伝導ブロック・時間的分散をみとめる。③ 原因疾患が明らかでない。」とし全国臨床疫学調査を行い、40 症例(男 11, 女 29)を確認した。平均発症年齢は 31.7±14.1 歳, 感覚障害, 筋力低下を 90%以上にみとめ, 視力低下は約半数でみられた。髄液蛋白は 82.5%の症例で上昇している一方で, オリゴクローナル IgG バンドの陽性率, IgG index 上昇率はそれぞれ 7.4%, 18.5%にとどまった。ステロイド, 大量免疫グロブリン静注療法, 血漿交換はそれぞれ 83.3%, 66.7%, 87.5%の症例で有効であったが, インターフェロンβの再発予防効果は 10%にとどまった。中枢および末梢神経脱髓が同時もしくは 2 か月以内に連続的に顕在化した症例 8 例と, それ以上の間隔をあけて顕在化した症例 30 例に分けてサブ解析を行った結果, 前者では単相性の割合や呼吸麻痺をきたす頻度が高く, 臨床障害度も重く, 大脳・脊髄に巨大な病巣を来す割合が有意に高かった。一方後者では再発寛解型が多く, 視神経病変を来す割合が有意に高かった。(641 字)

研究目的

炎症性脱髓性疾患は, 中枢神経系脱髓と, 末梢神経性脱髓に大別されるが, 両者が同一症例でオーバーラップする, すなわち中枢末梢連合脱髓症 (Combined central and peripheral demyelination : CCPD) が稀ながら存在する。CCPD の明確な診断基準は存在せず大規模な調査はこれまで行われていないのが現状であった。今回私たちは CCPD の臨床的特徴を捉えるため暫定的な診断基準を作成し

全国臨床疫学調査を行った 1)。

方法

CCPD の暫定的な診断基準を①MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳もしくは脊髄にみとめる, あるいは視神経に MRI または VEP で異常をみとめる, ② 末梢神経伝導検査で脱髓に合致する所見をみとめる, ③ 原因疾患が明らかでないときと定め, 2007 年から 2011 年の間に医療機関を受診した症例を対象に, 神経内科専門医および小児神経専門医が在籍する 1332 施

- 1) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
- 2) 同神経治療学寄附講座

設に対し調査を実施した。一次調査の回収率は50.3% (671施設)であり、41施設で57症例を確認した。詳細な臨床情報を確認するためのアンケート形式の二次調査は38施設(92.7%)で54症例(94.7%)回収した。神経伝導速度の適格基準を少なくとも2つの末梢神経において、脱髄を示唆する所見をみとめる症例と定め、その基準を満たさないなどの、不適格例14例を除外し、最終的に40症例で臨床像の検討を行った。

結果

平均発症年齢は31.7±14.1歳と比較的若年発症であった。性差については男性11例、女性29例と女性優位であった。初発症状は中枢神経症状、末梢神経症状、同時または連続発症は、それぞれ39.5%、39.5%、21%であった。MSのMcDonald診断基準、EFNS/PNSガイドラインによるCIDPのdefinite criteriaを満たす症例はそれぞれ67.5%、87.5%であった。神経症候については何らかの筋力低下、感覚障害を90%以上でみとめ、視力低下を47.5%にみとめた。そのほか病的反射は47%、膀胱直腸障害は44%にみとめた。呼吸障害は3例にみられた。検査所見についてはHbA1cはいずれの症例でも正常範囲内であり、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、ANCA関連抗体、抗AQP4抗体など代表的な自己抗体の陽性率はいずれも低かった。抗neurofascin 155抗体陽性率は11例中5例で陽性であった。髄液蛋白は82.5%で上昇し蛋白細胞解離を57.5%にみとめた。一方、髄液中のオリゴクロナールIgGバンドの陽性率、IgG index上昇をみとめる症例は7.4%、18.5%

と低値であった。MRI上、大脳病変、脊髄病変それぞれ75%にみとめた。VEP異常は21例中15例にみとめた。治療は一般的にステロイドパルス療法、ステロイド内服および、大量免疫グロブリン静注療法が施行され、それぞれ83.3%、75.0%、66.7%の治療効果を示した。また症例数は8例と限られていたものの、血漿交換も有効率は87.5% (7/8)と高い効果を示した。一方、インターフェロンβ (IFN-β)の再発予防効果は10%と低く、3例はむしろ増悪していた。症状のピーク時のHughes functional scale gradeと寛解期のスコアを比較すると、多くの症例で治療後に運動機能の改善をみとめていた。

続いてサブ解析として中枢神経障害と末梢神経障害の発症に時間的な隔たりが存在する分散発症型(n = 30)と同時発症型(n = 8)の二群に分け両群を比較した。臨床経過は、同時発症群で单相性の割合が多く(75.0% vs. 10.3%, p=0.0008)、分散発症型では再発寛解型が多くみられた(65.5% vs. 12.5%, p=0.0140)。臨床症状については、視力障害を有する症例は分散発症型が有意に多かった(63.3% vs. 0%, p=0.0015)。一方で呼吸障害まで呈したのはいずれも同時発症群であった。画像所見では、同時発症群で大脳において3cm以上の病変をみとめる割合が高く、3例にみられた長大な脊髄病変もいずれも同時発症群であった。VEPは視力低下を反映して、時間分散型において異常所見が出やすい傾向にあった(82.4% vs. 25.0%, p=0.0526)。重症度については同時発症群でよりピーク時の重症度が高い一方で、治療後の変化も大きく治療反応性は良好