

【結果】

MOG 抗体陽性例は 31 例、AQP4 抗体陽性例は 59 例であり、当科の CBA 法により髄液でも抗体陽性と確認されたのは、MOG 抗体は 23/31 例、AQP4 抗体は 45/59 例であった。MOG 抗体と AQP4 抗体の両者が陽性の症例はなく、MS や非炎症性疾患では、いずれも抗体陰性であった。GFAP に関しては、AQP4 抗体陽性例で著明な上昇を認めたが、MOG 抗体陽性例(NMO の臨床型のものを含む)、MS や非炎症性疾患では、ほとんど上昇はみられなかった。その一方、MBP に関しては、MOG 抗体陽性例および AQP4 抗体陽性例で有意差なく上昇していた。また、MS でも MBP の上昇は見られたが、MOG 抗体陽性例および AQP4 抗体陽性例では、MS と比較し有意な MBP の上昇が見られた(図 1、図 2 参照)。さらに、急性期(発症から 30 日以内)・治療前の髄液では、AQP4 抗体の抗体価と GFAP 値に正の相関を認めた。一方、MOG 抗体陽性例では、MOG 抗体の抗体価と、MBP や他のパラメーターに有意な相関を認めなかった。臨床情報については、MOG 抗体陽性例は AQP4 抗体陽性例と比較して、年齢が若い・男性例が多い・視神経炎が多いという特徴があった。また、MS と比較しても、発症年齢が若く、男性例が多かった。一般髄液所見については、MOG 抗体陽性例では AQP4 抗体陽性例や MS と比較し有意な細胞数の上昇を認めたが、総タンパクは MOG 抗体陽性例と AQP4 抗体陽性例で同程度に上昇し、これらは MS と比して有意な上昇であった。オリゴクローナル IgG バンド陽性率は、MS のみで高率であった(文献 2)。

図1 髄液GFAPの比較

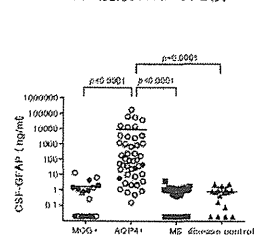
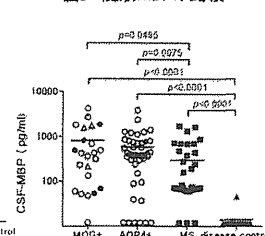


図2 髄液MBPの比較



【考察】

MBP, GFAP の結果より、抗 MOG 抗体陽性例は、脱髄が主体の病態でることが示され、その程度は、代表的な中枢神経系脱髄疾患である MS よりも重度であった。また、抗 AQP4 抗体陽性例でも同程度の MBP の上がみられたが、MOG 抗体陽性例では、NMO の臨床型を呈するものを含めて、GFAP は上昇しておらず、MOG 抗体陽性 NMO と AQP4 抗体陽性 NMO で、異なる細胞が主に障害され、脱髄の機序も異なる可能性が考えられた。臨床所見や髄液所見も、MOG 抗体陽性例は AQP4 抗体陽性例や MS と異なっていた。

【結論】

MOG 抗体陽性疾患は、AQP4 抗体陽性例や MS とは異なる脱髄疾患である。

【参考文献】

- 1 Sato DK, et al. Neurology 2014 Feb 11;82(6):474-81
- 2 Kaneko K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 Jan 22 Epub ahead of print

【健康危険情報】

なし

【知的財産権の出願・登録状況】

特許申請:なし

抗 MOG 抗体, 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD における T・B リンパ球サブセットの検討

班員 野村 恭一¹⁾
共同研究者 田中 覚¹⁾、杉本 恒平¹⁾、古谷 真由美¹⁾、宮内 敦生¹⁾、鈴木 理人¹⁾、
齋藤 あかね¹⁾、原 渉¹⁾、成川 真也¹⁾、田島 孝士¹⁾、伊崎 祥子¹⁾、
小島 美紀¹⁾、吉田 典史¹⁾、王子 聡¹⁾、三井 隆男¹⁾、金子 公彦²⁾、
Sato Douglas²⁾、深浦 彦彰¹⁾、藤原 一男²⁾

研究要旨

視神経炎や脊髄炎の症例の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体や抗 Aquaporin 4(AQP4)抗体陽性の症例が知られている。今回われわれは、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD (AQP4-NMOSD) と抗 MOG 抗体関連疾患 (MOG-SD:MOG spectrum disorder) の T・B リンパ球サブセットを解析し、この 2 疾患の病態の相違について検討した。結果：T 細胞系には明らかな有意差を認めなかった。B 細胞系では transitional B、naive B に関しては MOG-SD で AQP4-NMOSD 群、control 群と比較して有意に高値であった。memory B に関しては MOG-SD 群が control 群と比較して有意に高値であった。一方、plasmablast に関しては AQP4-NMOSD 群が MOG-SD 群、control 群と比較して有意に高値であった。結語：MOG-SD では B 細胞系が全体的に活性化されており、一方、AQP4-NMOSD では B 細胞系の分化の最終段階が賦活されていた。

研究目的

視神経炎や脊髄炎の中には抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) 抗体や抗 Aquaporin 4(AQP4)抗体陽性の症例が知られている。抗 MOG 抗体関連疾患(MOG-SD:MOG spectrum disorder)の臨床的特徴は、視神経炎の症例が多く、再発回数は比較的少ない、またステロイド治療による反応が良好と言われている。¹⁾ 病態に関しては抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD (AQP4-NMOSD) では補体介在性にアストロサイトの障害といわれ、MOG-SD では脱髄が示唆されるという報告がある²⁾が、末梢血 T、B リンパ球サブセットに

1) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科

2) 東北大学 医学部 神経内科

関する報告はまだない。今回われわれは、AQP4-NMOSD と MOG-SD の末梢血 T・B リンパ球サブセットを解析し、この 2 疾患の病態の相違について検討した。

研究方法

対象：当科に受診した MOG-SD 10 例を対象とした。性別は男性 2 例、女性 8 例で、年齢は 31.4 ±15.6 歳であった。AQP4-NMOSD は 24 例で、男性が 5 例、女性が 19 例で、年齢は 53.0 ±14.8 歳であった。

方法：患者から採取した末梢血 2 mL を使用して、T・B リンパ球の各種細胞表面

マーカーを染色し、flow cytometry (FACS Canto2 Becton, Dickinson and Company) で測定した。なお、血中の抗 MOG 抗体、抗 AQP4 抗体はいずれも東北大学で cell based assay で測定していただいた。

測定項目:T リンパ球は、cytotoxic-T、活性化 CD8、活性化 CD4、regulatory T、NK 細胞に分けた。さらに、B リンパ球は、transitional B、naive B、memory B、plasmablast を設定した(表 1)(図 1)。

研究結果

1) T リンパ球サブセット・NK 細胞 (%)
MOG-SD 群、AQP4-NMOSD 群と control 群の多群比較では有意差を認めなかった。

2) B リンパ球サブセット (%)
transitional B において、MOG-SD 群は AQP4-NMOSD 群、control 群と比較して有意に高値であった(MOG 2.7 ± 1.9 、AQP4 1.2 ± 0.9 、control 0.8 ± 0.6)。naive B において、MOG-SD 群は AQP4-NMOSD 群、control 群と比較して有意に高値であった(MOG 15.1 ± 10.4 、AQP4 9.2 ± 6.4 、control 7.8 ± 3.2)。memory B において、MOG-SD 群は control 群と比較して有意に高値であった(MOG 4.4 ± 1.7 、AQP4 3.5 ± 2.0 、control 2.9 ± 1.4)。一方、plasmablast に関しては AQP4-NMOSD 群が MOG-SD 群、control と比較して有意に高値であった(MOG 1.9 ± 2.7 、AQP4 5.2 ± 5.7 、control 1.7 ± 1.3) (図 2)。

考察

AQP4-NMOSD では plasmablast の増加が疾患の原因となっている可能性を示唆する報

告がある³⁾。今回の我々の検討でも、AQP4-NMOSD では plasmablast が増加しており、病因となっている可能性が示唆された。一方、MOG-SD では plasmablast 増加は明確ではなかった。臨床では同じ視神経系脊髄炎でも活性化している B 細胞の分化には違いがあり、病態が異なるものと思われた。

なお、今後 AQP4-NMOSD、MOG-SD の疾患活動期、寛解期に分類し検討していく必要がある。

文献

- 1) Sato DK, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 - positive NMO spectrum disorders. Neurology 2014;82(6):474-481
- 2) Kaneko K, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016
- 3) Chihara N. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. PLoS One 2013;8(12)

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

表 1. 測定したリンパ球サブセット

T cell subsets	
Cytotoxic T cells	CD8 ⁺ CD11b ⁺
Activated CD 4 ⁺ T cells	CD4 ⁺ HLA ⁺
Activated CD 8 ⁺ T cells	CD8 ⁺ HLA ⁺
Regulatory T cells	CD4 ⁺ CD25 ^{high}
NK cell	
	CD3 ⁺ CD16/56 ⁺
B cell subsets	
Transitional B cells	CD19 ⁺ CD24 ^{high} CD38 ^{high}
Naive B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁺
Memory B cells	CD19 ⁺ CD27 ⁺
plasmablasts	CD19 ⁺ CD27 ⁺ CD38 ^{high} CD180 ⁺

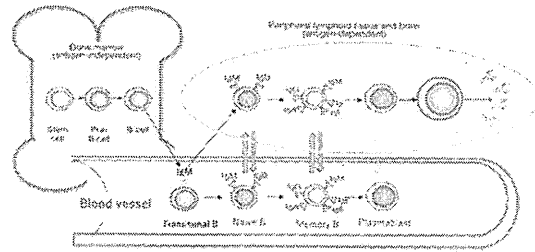


図 1. B 細胞の分化

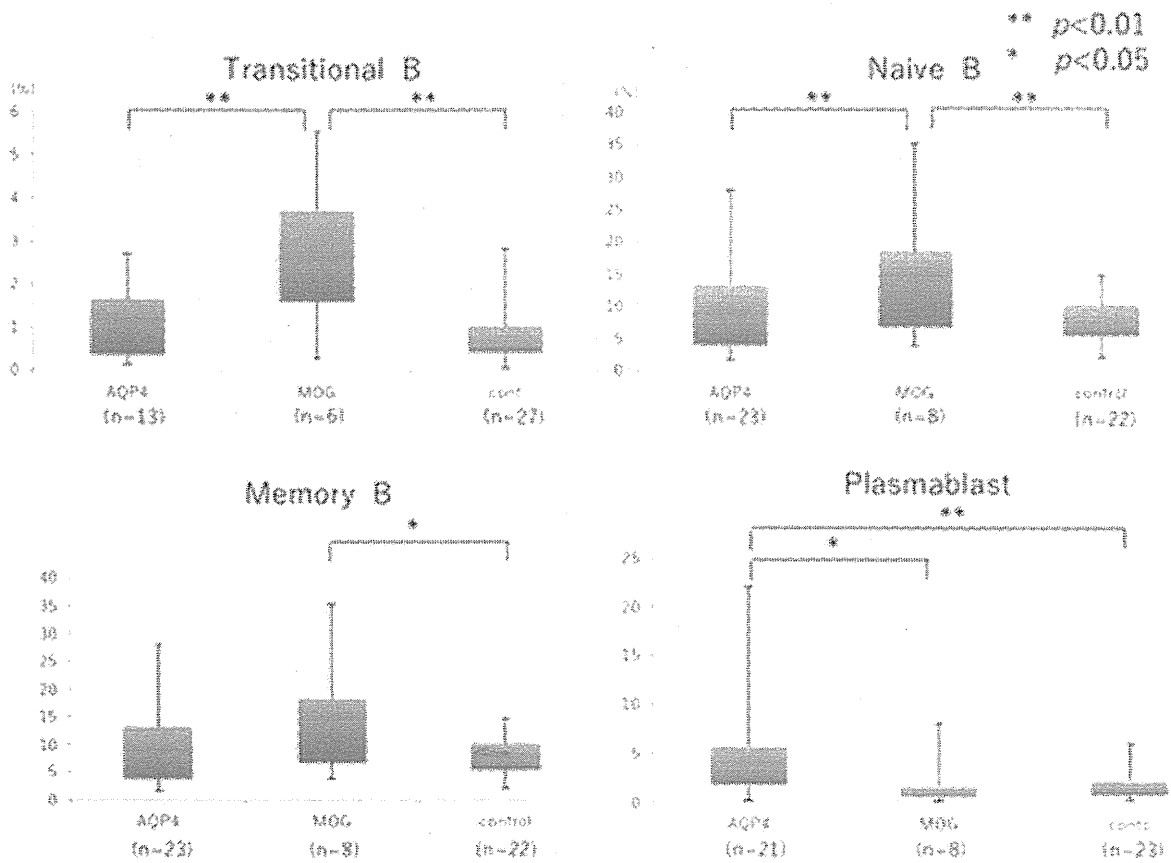


図 2. B リンパ球サブセット

視神経脊髄炎と多発性硬化症における前部視覚路障害の臨床的特徴

分担研究者 西澤正豊¹⁾

共同研究者 穂苅万季子¹⁾, 河内 泉¹⁾, 横関 明子¹⁾, 佐治 越爾¹⁾, 荒川武蔵¹⁾,
柳川香織¹⁾, 柳村文寛¹⁾, 豊島 靖子²⁾, 柿田 明美²⁾, 高橋 均²⁾

研究要旨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。NMOSD と MS において、視神経炎による視機能異常は quality of life に影響する重要な神経徴候である。しかし NMOSD と MS の視機能障害の相違点に関する詳細な検討は限られている。そこで我々は、その差異と背景にある病態を明らかにするため、臨床神経学、神経眼科学、神経放射線学の各方面から、前部視覚路障害を比較検討した。臨床的には、NMOSD 症例で視神経炎発症時の視力が有意に低下し、視野検査で mean deviation 値の低下、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類での total loss of vision 型を呈する割合の上昇を認めた。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例で有意に長く、optical coherence tomography 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer (RNFL) 及び ganglion cell complex (GCC) 厚が薄く、視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。視覚障害の予後に関して、NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復に長期間を要した。興味深いことに、発作発症から 2 ヶ月を超えて視機能低下が進行する慢性進行の NMOSD 症例が 25% 認められた。以上から NMOSD では、AQP4 抗体と補体によるアストロサイト障害 (免疫病態) を基盤に、重度の神経変性が加わることにより、重篤で予後不良な視機能障害が出現する可能性がある。今後、免疫制御と神経保護の観点からの薬剤開発の可能性が期待される。

研究目的

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorder; NMOSD) と多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は代表的な二大中枢神経系自己免疫疾患である。MS では髄鞘・オリゴデンドロサイトをターゲットとする自己免疫応答による炎症に加えて、認知機能障害の観点から、神経変性機転の存在が重要視されている¹⁾。一方、NMOSD 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。NMOSD は、視神経炎と長椎体に及ぶ脊髄炎を臨床的特徴としており²⁾、本来、NMOSD においては脳病変が比較的少ないとされていた。しかしこれまでに我々は NMOSD に認知機能障害が存在すること³⁾、皮質変性を含めた神経変性機構が存在すること³⁾、NMOSD 患者の quality of life (QOL) に影響を与える可能性^{3,4)}を指摘してきた。

本研究では、NMOSD の患者の多くが経験する視神経炎に焦点を当て、前部視覚路障害の臨床的特徴の詳細を明らかにすることを目的とした。

研究方法

2000 年から 2013 年に診断した NMOSD 30 症例 (28 attacks) 及び MS 49 症例 (25 attacks) の臨床経過、視力、視野、光干渉断層法 (optical coherence tomography; OCT)、MRI 画像所見を後方視的に検討した。尚、NMOSD 症例は、血清 AQP4 抗体陽性症例に限定し解析した。

研究結果

NMOSD 症例では MS 症例と比較して視神経炎発症時の視力が有意に低下していた。NMOSD 症例では視野検査で mean deviation (MD) 値が低下し ($P < 0.001$)、The Optic Neuritis Treatment Trial による視野障害分類で

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

は total loss of vision 型を呈する割合が上昇していた ($P < 0.01$). 興味深いことに、発作から 2 ヶ月を超えて視機能低下が進行する慢性進行例が 25%認められた。MRI 画像所見では視神経炎発症時の造影病変長が、NMOSD 症例では長く ($P < 0.05$), 一部の症例では軸位断で 'tramtrack sign', 冠状断で 'doughnut sign' と称される視神経神経周囲病変が認められた。OCT 検査では NMOSD の視神経炎罹患眼で retinal nerve fiber layer (RNFL) 及び ganglion cell complex (GCC) 厚が菲薄化し ($P < 0.05$), 視神経炎による二次的な逆行性軸索変性が重度であることが推測された。さらに視神経炎の非罹患眼においても RNFL と GCC 厚の萎縮を認め、網膜には視神経炎に伴う二次変性の他に一次変性が存在する可能性が示唆された。NMOSD 症例では視神経炎の発症から視力の回復 (1.0 logMAR まで回復するために要する期間) に長期間を要し ($P < 0.001$), 回復に至らない症例も存在していた⁵。

考察

NMOSD の前部視覚路障害の特徴は、1) 視神経の長大病巣、2) 視神経鞘への炎症の波及、3) 重篤な視機能変化、4) 視機能の回復不良である⁵。一部の症例では 2 ヶ月以上にわたり視機能悪化が進行した症例も存在する⁵。以上から、その背景に重度の神経変性機構の存在が想定される。

最近、我々は病変中心部 (AQP4^{negative}, myelin basic protein [MBP]^{negative}) から periplaque white matter (PPWM) (AQP4^{negative}, MBP^{positive}) に、極めて強い神経軸索腫脹とスフェロイド変性が存在することを明らかにしている。軸索腫脹部には異常ミトコンドリアの蓄積を認め、その範囲は脱髄を超え、AQP4 分子の消失部位にその変化が強いことから、脱髄非依存性の glia-neuron interaction を介した神経変性機構の存在も示唆される⁵。今後、その詳細な機序の解明が期待される。

結論

NMO の前部視覚路障害には、AQP4 抗体・補体を介したアストロサイトパチーを基盤とした広範囲の神経軸索障害の存在が推測され、免疫制御と神経保護の両観点からの治療

開発が必要と考えられた。

文献

1. Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nature reviews Neurology* 2012;8:647-656.
2. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* 2009;73:1628-1637.
3. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2013;73:65-76.
4. Kawachi I, Nishizawa M. Significance of gray matter brain lesions in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 2015;35:481-486.
5. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2016 Feb 2. doi: 10.1002/ana.24608. [Epub ahead of print].

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

小児中枢性脱髄性疾患の治療について

研究分担者 酒井康成¹⁾
共同研究者 石崎義人¹⁾、實藤雅文¹⁾、鳥巢浩幸²⁾、
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 MS および NMO の治療について検討した。集積された小児脱髄性疾患患者 204 例中 MS 58 例および NMO 10 例を対象に臨床像および治療について検討を行った。小児 MS の 33% でインターフェロン治療が導入されており、導入群と非導入群の比較では年齢に有意差を認めたが、後遺症には差を認めなかった。小児 MS での有効性は海外においても小規模研究の成果にとどまっており、エビデンスを集積するためには日本人を対象とした介入研究が期待される。

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必要がある。

これらの脱髄性疾患では初期治療としては共通してステロイドパルス療法が通常行われる。MS および NMO に関しては、

寛解期において成人と同様に、再発頻度を減らし再発の程度を軽減させること、および進行型 MS の進行を防止することを目的に Disease Modifying Therapy (DMT) が重要であるが、小児での使用に明確な指針は存在しない。小児脱髄性疾患の全国調査結果をもとに小児 MS および NMO に対する DMT の使用実態および予後との関連を明らかにすることを目的に後方視的に検討を行った。

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

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

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、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、MS または 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^{1),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

DMT 治療を必要とした MS 58 症例、NMO 10 症例について治療について詳細な検討を行った (表 1)。MS 群でインターフェロン (IFN) を導入されていたのが 19 症例 (33%) であった。IFN の有無で比較すると、導入群で有意に年齢が高く (導入群 9.1 歳、非導入群 5.4 歳 : $p < 0.01$)、再発回数が多かった (導入群 5.3 回、非導入群 3.8 回 : $p < 0.05$)。その他の治療として免疫抑制剤が 3 例 (メトトレキサート 2 例、アザチオプリン 1 例) あり、血漿交換が 2 例で実施されていた。後遺症は IFN の有無で有意差を認めなかった。NMO の治療については 5 例が IFN で 5 例がステロイドであった。その他の治療として免疫抑制剤が 3 例 (シクロフォスファミド 2 例、メソトレキサート 1 例) あり、血漿交換が 2 例で行われていた。MS 群と比較して後遺症が効率であった。

表 1 小児 MS および NMO の臨床像

	MS IFN (-)	MS IFN (+)	NMO
症例数	39	19	10
発症年齢(歳)	5.4	9.1	11
性比(M:F)	11:18	10:9	2:8
観察期間(月)	64	48	58
再発回数	3.8	5.3	2.6
併用治療			
経口ステロイド	22	10	5
IVIg	3	1	1
免疫抑制剤	0	3	3
血漿交換	1	1	2
その他	0	0	5
後遺症			
あり	12	7	7
歩行障害	1	1	4
脊髄障害	2	3	3
膀胱直腸障害	3	1	6
認知機能障害	6	4	2
視力障害	9	4	4

考察

小児 MS でも、成人同様に IFN は first-line therapy として広く使用されている、有効性の報告は小規模研究の成果にとどまる^{3),4)}。現在海外においては、無作為化比較試験による有効性の検証が進行中である。現時点では海外においても治療指針については専門家による Consensus statement に限られ、その記載としては、「IFN β は小児 MS に対して広く使用されており、標準的治療として受け入れられている」とある。問題点としては、再発寛解型の MS に限られること、小児の一次進行性 MS については症例数が少なく、観察研究もほとんどないこと、が挙げられている⁵⁾。治療反応性についての人種差を考慮すれば、本邦においても IFN の有効性を確認するための臨床研究が必要であるが、小児 MS の発症率を考慮すると全国規模での介入研究が必要となる。小児 MS における IFN の安全性や忍容性について、後方視的研究で認められているが、添付文書には「小児における安全性は確立

していない」と記載されており、小児 MS の中でもより低年齢で発症した MS に対して IFN 導入に消極的である一因と考えられ、安全性についても検討が必要である。

結論

小児 MS に対してエビデンスの乏しい現状で IFN 治療が行われている実態が明らかとなった。小児 MS の治療ガイドライン策定には、IFN の有効性および安全性を確認するための介入試験が必要である。

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) Ghezzi A, et al. Disease-modifying drugs in childhood-juvenile multiple sclerosis: results of an Italian cooperative study. *Mult Scler*. 11:420-4. 2005

- 4) Banwell B, et al. Safety and tolerability of interferon beta-1b in pediatric multiple sclerosis. *Neurology* 2006; 66: 472-476.

- 4) Chitnis T, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 18:116-27. 2012

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

抗 AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎における タクロリムスによる再発抑制効果の検討

班員 : 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 野村 恭一
班員・研究協力者 : 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科
千葉大学大学院医学研究院 神経内科学¹⁾
東北大学医学系研究科 神経内科学²⁾

小島美紀, 杉本恒平, 田中 覚, 古谷真由美, 宮内敦生, 石塚慶太, 鈴木理人,
斎藤あかね, 久保田昭洋, 田島孝士, 成川真也, 原 渉, 伊崎祥子, 吉田典史, 王子 聡,
三井隆男, 傳法倫久, 深浦彦彰, 野村恭一, 森 雅裕¹⁾, 高橋利幸²⁾, 藤原一男²⁾

要旨

抗アクアポリン 4 抗体 (AQP4-Ab) 陽性 NMOSD spectrum disorder (NMOSD) におけるタクロリムス(TAC)治療による再発抑制効果について検討した。対象は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 37 症例 (狭義 NMOSD : 2006 年 Wingerchuk 診断基準をきたす症例 18 例, 広義 NMOSD : それ以外の症例 19 例) において後方視的に検討した。TAC 併用治療前の平均年間再発率 mean annual relapse rate : ARR(回/年)は 1.21 ± 1.35 , 観察期間は 3.8 ± 3.7 年であるのに対し, TAC 併用治療後において ARR は 0.24 ± 1.01 , 観察期間は 4.5 ± 2.6 年であり, ARR は明らかに低下した ($p < 0.01$)。また狭義 NMOSD 群 18 例と狭義 NMOSD 群 19 例と分けて検討したところ, 両群ともに TAC 併用治療後において ARR は低下し, 広義 NMOSD 群ではより高い再発抑制効果を認めた。また狭義 NMOSD 群と広義 NMOSD 群との TAC 併用後に再発した症例数の検討では, 広義 NMOSD 群では再発した症例が 1 例 (1%) のみであったのに対し, 狭義 NMOSD 群は 12 例 (67%) 認めた。

目的

無治療の視神経脊髄炎 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) では, 再発する可能性が高く, 重度の視神経障害, 脊髄障害をきたす可能性があるため, 再発予防が重要である。我々は, 急性増悪期治療に引き続き, 後療法として経口ステロイドを開始するが, 長期ステロイド内服による副作用を軽減するため免疫抑制薬を併用することが多い。また, 再発抑制困難であ

った症例に TAC を開始し, 臨床的に経過良好となった NMOSD を数多く経験している。そのため今回我々は, 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD における TAC 併用治療による再発抑制効果について検討した。

対象・方法

対象は, 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 37 症例 (狭義 NMOSD を 2006 年 Wingerchuk 診断基準をきたす症例(視神経

and 脊髄) 18 例, 広義 NMOSD : それ以外の症例 (脊髄 and/or 脳) 19 例) において後方視的に検討した. TAC 併用前 (発症から TAC 治療開始までの期間) と TAC 併用後 (TAC 治療開始後から 2014 年 11 月までの期間) において, 一定期間以上の観察しえた当科通院中の症例を対象とした. なお, 抗 AQP4 抗体測定は東北大学大学院医学系研究科, 千葉大学院医学研究院で行われた. NMOSD の診断は 2015 年 The International Panel for NMO Diagnosis を用いた.

結果・考案

対象症例は全抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD 37 症例. 性別は男性 6 例, 女性 31 例. 平均発症年齢は 44.3 ± 12.7 歳. TAC 投与前の再発抑制薬は, predonizolon(PSL)単独は 29 例, アザチオプリン内服は 3 例 (2 例 : PSL と併用, 1 例 : PSL のみに変更), INF β 1b 皮下注は 5 例 (2 例 : PSL に変更, 1 例 MTX と併用) であった. 病巣別の症例数では, 狭義 NMOSD : 視神経+LSCL(Long spinal cord lesion)を呈するものが 18 例 (49%), 広義 NMOSD : 脊髄病巣のみ有する症例は 13 例 (35%) (そのうち LSCL をきたす症例は 11 例), 視神経のみは 0 例, 大脳のみは 1 例 (3%), 大脳+脊髄 2 例 (5%), 脳幹+脊髄 2 例 (2%), 視神経+脳幹+脊髄 1 例 (2%) であった (表 1).

TAC 併用治療前の ARR は 1.2 ± 1.3 , 観察期間は 3.7 ± 3.7 年であるのに対し, TAC 併用治療後において ARR は 0.07 ± 0.1 , 観察期間は 4.6 ± 2.6 年であり, ARR は明らかに

低下した (図 1, $p < 0.01$). また狭義 NMOSD 群 18 例では, TAC 併用前の ARR は 1.3 ± 1.4 , 観察期間は 5.4 ± 4.2 年であるのに対し, TAC 併用後において ARR は 0.1 ± 0.1 , 観察期間は 5.9 ± 4.2 年と ARR は明らかに低下した (図 2, $p < 0.01$). また広義 NMOSD 群 19 例においても, TAC 併用前の ARR は 1.1 ± 1.2 , 観察期間は 2.1 ± 2.1 年であるのに対し, TAC 併用治療後において ARR は 0.007 ± 0.003 , 観察期間は 3.4 ± 1.9 年と ARR は明らかに低下し, より高い再発抑制効果を認めた (図 2, $p < 0.01$). 狭義 NMOSD 群と広義 NMOSD 群において, TAC 併用後に再発した症例数を比較検討したところ, 広義 NMOSD 群では再発した症例が 1 例 (1%) のみであったのに対し, 狭義 NMOSD 群は 12 例 (67%) 認めた (表 2).

狭義 NMOSD 群の再発した 12 症例うち 7 症例は, TAC 2mg において再発しており, 十分な血中濃度が得られていなかった可能性はあるが, 狭義 NMOSD では TAC 併用後においても再発を認める症例があり, 機能的予後を不良とする可能性があるため, 他の免疫治療法を考慮する必要がある.

結語

抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD では, TAC 併用により明らかな再発抑制効果を認めた. TAC 併用は, 狭義 NMOSD 群に比較し, 広義 NMOSD 群でより高い再発抑制効果を認めた.

参考文献

- 1) 野村恭一: 日本臨床 72, 2014-11
- 2) Wingerchuk DM, et al: Neurology 2006

表1. 臨床的特徴

◎臨床的特徴		NMOSD n=37		
性差	男性 6人(16%)	女性 31人(84%)		
平均発症年齢(歳)	44.3±12.7 mean±SD			
TAC併用前の再発抑制薬	PSL	AZT	INFβ	
	29(78%)	3(8%)	5(13%)	
		2 : PSL併用 1 : PSLに変更	2 : PSLに変更 1 : MTXと併用 2 : INFβのみ	
病巣別の症例数	狭義 NMOSD	広義 NMOSD		
	視神経 + LSCL	脊髄のみ	視神経のみ	大脳のみ
	18 (49%)	13 (35%)	0	1 (3%)
		(LCSL 11)		
		大脳 + 脊髄	脳幹 + 脊髄	視神経 + 脳幹 + 脊髄
		2 (5%)	2 (5%)	1 (3%)

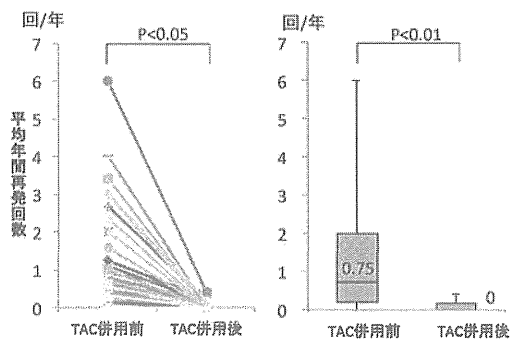
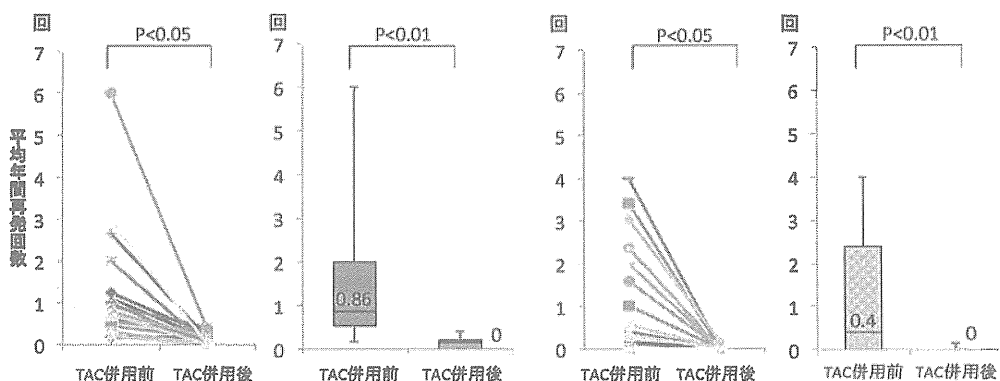


図1. TAC併用前後における再発率の変化

表2. 狭義NMOSD群と広義NMOSD群におけるTAC併用後の再発症例数の比較

	再発群	非再発群
狭義NMOSD (n=18)	12 (67%)	6 (33%)
広義NMOSD (n=19)	1 (1%)	18 (95%)

P=0.003 x² test



狭義NMOSD群 n=18

広義NMOSD群 n=19

図2. TAC併用前後における再発率の変化

フィンゴリモドは多発性硬化症患者の骨吸収を抑制する

班 員 新野正明¹⁾
共同研究者 宮崎雄生^{1),2)}, 金沢一平³⁾, 鈴木真紗子⁴⁾, 水野昌宣⁴⁾, 久原 真⁵⁾,
深澤俊行⁶⁾, 高橋恵理¹⁾, 網野 格²⁾, 越智龍太郎²⁾, 南 尚哉²⁾,
藤木直人²⁾, 土井静樹²⁾, 菊地誠志²⁾

研究要旨

本研究ではフィンゴリモドが多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 患者の骨代謝に及ぼす作用を検討した。健常者 25 名, 無治療 MS 患者 29 名, フィンゴリモド服用 MS 患者 29 名から血清, 尿を採取し尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptide (NTx), および血清中 tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP)-5b, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP)を測定した。さらに, 13 名の MS 患者においてフィンゴリモド服用開始前後で上記骨代謝マーカーを測定した。その結果, フィンゴリモド服用 MS 患者では健常者, 無治療 MS 患者と比べて尿中 NTx が有意に低値であった。TRACP-5b, BAP, P1NP は対象群間で差がなかった。フィンゴリモドの開始により 13 例中 10 例で尿中 NTx の低下が見られた。この 10 例では, フィンゴリモド開始前の尿中 NTx 値と開始後のその値の低下率が有意な相関を示した。フィンゴリモド開始後に TRACP-5b, BAP, P1NP の値に変化は見られなかった。以上より, フィンゴリモドは MS 患者において骨吸収を抑制することが示された。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 患者は身体活動量の低下, ステロイド服用などにより骨粗鬆症のリスクが高いことが報告されている。フィンゴリモドはマウスの骨粗鬆症モデルを抑制することが報告されているが, フィンゴリモドのヒト骨代謝への作用は明らかではない。本研究の目的はフィンゴリモドが MS 患者の骨代謝に及ぼす作用を明らかにすることである。

研究方法

(1) 対象

横断研究 : 健常者 25 名, 無治療 MS 患者 29 名, フィンゴリモド服用 MS 患者 29 名。

縦断研究 : フィンゴリモド服用開始予定の MS 患者 13 名。

(2) 方法

横断研究 : 対象者から血清, 尿サンプルを採取し, 尿中 type I collagen cross-linked N-telopeptide (NTx), および血清中 tartrate-resistant acid phosphatase (TRACP)-5b, bone-specific alkaline phosphatase (BAP), procollagen type 1 amino-terminal propeptide (P1NP)を測定した。

縦断研究 : フィンゴリモド服用開始前後にお

-
- 1) 北海道医療センター 臨床研究部
 - 2) 同 神経内科
 - 3) 島根大学内科学第一
 - 4) 岩手医科大学神経内科
 - 5) 札幌医科大学神経内科
 - 6) さっぽろ神経内科病院

ける上記骨代謝マーカーの変化を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は北海道医療センター，岩手医科大学，札幌医科大学，さっぽろ神経内科病院の倫理委員会の承認を得ており，被検者から検体を採取する際には十分な説明の上，文書で自発的同意を得た。

研究結果

横断研究においては，フィンゴリモド服用 MS 患者では健常者，無治療 MS 患者と比べて尿中 NTx が有意に低値であった。TRACP-5b，BAP，PINP は健常者，無治療 MS 患者，フィンゴリモド服用 MS 患者で差がなかった。

縦断研究においては，フィンゴリモドの開始により 13 例中 10 例で尿中 NTx の低下が見られた。この 10 例では，フィンゴリモド開始前の尿中 NTx 値と開始後のその値の低下率が有意な相関を示した。フィンゴリモド開始後に TRACP-5b，BAP，PINP の値に変化は見られなかった。

考 察

フィンゴリモドは sphingosine-1-phosphate (S1P) 受容体作動薬であるが，S1P は骨代謝において重要な役割を果たすことが明らかとなりつつある。すなわち，S1P は破骨前駆細胞の血液と骨組織との間の遊走を制御し，骨芽細胞の骨形成活性を亢進させることが報告されている。また S1P は破骨細胞と骨芽細胞の相互作用にも重要な役割を果たすことが明らかとなっている。フィンゴリモドはマウスにおいて破骨前駆細胞の骨組織から血中への遊走を増強させることで成熟破骨細胞数を減少

させ，また骨芽細胞の骨形成能を亢進させることで骨粗鬆症モデルを改善させることが報告されている。

本研究結果から，フィンゴリモドは MS 患者においては骨形成には影響を及ぼさずに骨吸収を抑制することが示唆された。この作用は治療開始前に骨吸収が高い患者においてより顕著であった。さらに，フィンゴリモドが TRACP-5b には影響を与えなかったことから，フィンゴリモドは破骨細胞数を減少させることなく，その骨吸収能を抑制したと考えられた。

一方で，縦断研究において 3 例の無反応患者が存在したが，その無反応性を規定する因子の解明が必要である。また，フィンゴリモドが実際に骨塩量を増加させるかどうかは今後の検討課題である。

結 論

フィンゴリモドは MS 患者において骨吸収を抑制した。フィンゴリモドは MS の疾患活動抑制のみならず骨粗鬆症に対しても有効である可能性がある。

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

多発性硬化症における Fingolimod と Natalizumab による personalised treatment

班員	NHO 宇多野病院多発性硬化症センター	田中正美
共同研究者	NHO 宇多野病院薬剤部	横山香保
	NHO 宇多野病院神経内科	木下真幸子

研究要旨

多発性硬化症(以下、MS)の再発予防で Fingolimod (FTY) や Natalizumab (NTZ) はきわめて強力な薬剤であるが、前者ではヘルペス系ウイルスの再活性化による帯状疱疹の合併やリンパ球減少による投与の中断、後者では日和見感染である進行性多巣性白質脳症 (PML) の合併リスクによる治療の躊躇が問題となっている。FTY を隔日投与すると血中濃度が 30%以上低下し、再発のリスクが高くなること、常用量でも帯状疱疹の合併リスクへの留意を強調した。6-8 週毎に投与する、NTZ 投与間隔を延長した extended interval dosing therapy を行った場合の nadir での血中濃度について、NTZ を投与された日米 MS 患者での薬理データを元に比較検討を行ない、薬理動態の違いについて提示した。

【研究目的】

FTY では投与中断あるいは中止を避けるために、NTZ では PML 合併リスクを低減させるための投与法を提案してきた。FTY の隔日投与の危険性について検討する。また、NTZ 投与間隔を延長した extended interval dosing therapy を行った場合の nadir での血中濃度について、NTZ を投与された日米 MS 患者での薬理データを元に比較検討を行う。

【研究方法】

- 1). FTY の薬理動態から隔日投与での血中濃度を計算した。自験 FTY 治療中の MS 患者と Tacrolimus 投与中の視神経脊髄炎患者での帯状疱疹リスクを求めた。。
- 2). 日米での NTZ 治療での C_{max} と半減期を元に、初回から任意の間隔で投与後の定常状態

到達後の nadir での血中濃度の値を計算した。

(倫理面への配慮) 薬理動態に関しては公開されているデータを元に計算した。個人情報の取り扱いや抗アクアポリン 4 抗体測定については当院倫理委員会で承認を受けた。

【研究結果】

- 1). FTY を連日から 3 日に 1 回投与後に血中濃度が定常状態に到達後、C_{max} と投与間隔は相関することを既に報告した。この式から、FTY を隔日投与に減量することで平均 C_{max} は 33.5% 低下することが判明し、隔日投与により疾患活動性が高くなる危険性が出てくることを指摘した。また、リンパ球数とウイルス感染症発症との間に相関はないとされるが、200/mm³ 以上なら安全というわけではない。ヘルペス系ウイルスが FTY 治療中に再活性化する危険性が指摘され

ているが、帯状疱疹の合併リスクが日本人では高いかもしれないことを自験例を元に指摘した。

2). 日本人 MS 患者での nadir での血中濃度は 12 週間隔でも 2.69 $\mu\text{g}/\text{mL}$ だが、米国人患者では 8 週毎でも 2.01 $\mu\text{g}/\text{mL}$ まで低下する。体重別の VLA-4 飽和度と血中濃度は相関するので、全ての患者に統一した容量で同じ投与方法で治療することの危険性を指摘した。

【結論】 両薬剤とも統一した投与方法による画一的な治療法は MS 患者に利益をもたらさないと考えられた。

1). リンパ球数が減少した際にいきなり FTY を隔日投与に移行することの危険性を紹介し、半減期が長い薬剤での蓄積濃度の調整法について提案した。

2). 体重により VLA-4 飽和度が変化する NTZ では、NTZ 300 mg/月投与方法は重い体重の患者でも nadir の血中濃度を維持するための基準で、体重が軽い患者では負担になる。統一された投与間隔による extended interval dosing therapy では重い体重の患者では再発の危険性がある。

【文献】

- 1). Tanaka M, Park K, Tanaka K. Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia. *Mult Scler*. 2013;19:1244-5.
- 2). Tanaka M, Tanaka K. Dose reduction therapy of fingolimod for Japanese patients with multiple sclerosis: 24-months experience. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2014;5:383-4.
- 3). Tanaka M, Kinoshita M. Daily fingolimod

administration may cause lymphopenia but alternate-day administration may be too little to inhibit disease activity. *J Neuroimmunol*, 2015; 288:69.

4). Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Anti-JC virus index in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, 2015;6:309-11.

5). Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J Neurol*, 2015;262:781-2.

6). Tanaka M, Yokoyama K. Comparison of nadir serum concentrations in the extended dosing therapy of natalizumab between American and Japanese multiple sclerosis patients. *Mult Scler J Exp Trans Clin*, in press.

7). 田中正美. フィンゴリモド投与中に帯状疱疹を発症した多発性硬化症の検討. *臨床神経*. 印刷中.

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

日常診療において継続可能な高次脳機能障害評価バッテリーの検討

班 員 新野正明¹⁾
共同研究者 宮崎雄生^{1),2)}, 菊地誠志²⁾, 吉良潤一³⁾, 松井 真⁴⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) 患者において高次脳機能障害を呈することは稀ではない。しかし、その評価は認知症疾患のスクリーニングバッテリーであるミニメンタルステート検査などでは難しく、他のバッテリーでの評価が必要とされている。しかし、それらのバッテリーは煩雑であったり、専用の資材を必要とする場合が多く、一般臨床で使いやすいとは言いがたい。そこで、通常診療でも使用しやすい簡便なバッテリーを導入することを目的に、本研究を企画した。

背景・研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の障害度評価には主に身体障害で評価する Expanded Disability Status Scale (EDSS) が用いられるが、MS において高次脳機能障害を呈することはまれではないことが知られている。さらに、MS 患者にとって、高次脳機能は Quality of Life や就労に深く関わっていることも指摘されており、非常に重要な症状と考えられる。MS の高次脳機能障害は、認知症のスクリーニング検査であるミニメンタルステート検査などではその評価が難しく、日本においては高次脳機能障害の評価はほとんど臨床で施行されることがない。これまで日本で行われた MS 患者の高次脳機能障害における大規模な臨床研究としては、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N) を用いたものがある。しかし、BRB-N でも、“brief”と名前についているものの1回の施行に30-45分程度かかり、さらに専用の資材を準備しなければならないなど、日常

診療で高次脳機能障害を評価する方法としてはハードルが高い。他に、欧米で用いられている MS の高次脳機能障害を評価するバッテリーとしてはいくつかあるが、Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS) にいたっては、1回の施行に90分程度かかってしまう。もっと簡単に、そして専用の資材等がなくても検査ができるバッテリーが日常診療では求められるため、最近、欧米で使用されるようになってきた Brief International Assessment of Cognition for multiple sclerosis (BICAMS) に注目した。

研究方法

BICAMS は Symbol Digit Modalities Test (SDMT), California Verbal Learning Test-II (CVLT-II), Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMTR) の3つのドメインから構成されており、まずは、それぞれのドメインに関して出版社から使用許諾を得る。CVLT-II に関しては、最近、ようやく日本語版が出てきた状況である。その後、BICAMS の日本語版の validation を行い、日本人 MS 患者で利用できる環境を整備する。

(倫理面への配慮)

-
- 1) 北海道医療センター 臨床研究部
 - 2) 同 神経内科
 - 3) 九州大学大学院医学研究院神経内科学
 - 4) 金沢医科大学医学部神経内科

本研究の施行にあたっては倫理審査委員会での承認を得た後に行い、被検者には十分な説明の上、文書で自発的同意を得てから施行する予定である。

研究経過

現在、各バッテリーの出版社と使用に関しての許可を申請中であり、承認が下り次第、研究を進める予定である。

考 察

BICAMS は現在、英語圏以外にチェコ、イタリア、ハンガリー、ブラジルなど他言語国において validation が済んでおり、今後の臨床、共同研究、さらにはグローバルな臨床試験などで使用されてくる可能性が高い。特に縦断的研究においては、より簡便なバッテリーが求められ、今後の使用範

囲は広がっていく可能性がある。

結 論

今後、BICAMS の日本語版の validation 等を行い、早急に実際の日本の臨床での使用を目指す予定である。

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

班 員：横田隆徳

研究協力者：三條伸夫、馬嶋貴正、能勢裕里江、西田陽一郎、八木洋輔

研究要旨

多発性硬化症(MS)症例の MRI 画像に関して、既存の脳萎縮評価手法の実用性と正確性を検証し、疾患修飾薬ごとの年間萎縮率を比較解析するために、当院通院中の MS 症例の脳 MRI を 3D-T1 MP-RAGE 画像を 1 年以上の間隔で 2 回撮影し、VSRAD および Siena にて解析し、年間萎縮率を計算し比較解析した。Voxel-based の画像解析では、脱髄巢の抽出に問題が見られ、sequential MRI 解析では、舌などの軟部組織や頭蓋骨が解析領域に含まれる場合があり、解析の際には注意が必要であった。症例は全 15 例で、1 例が SPMS であった。平均年齢、罹病期間、再発回数に関して、萎縮群と非萎縮群間で有意差は認めなかった($p > 0.05$)。萎縮群と非萎縮群では PBVC/year に有意差を認め($p = .004$)、萎縮群の萎縮領域割合は灰白質領域で 5.5%、白質領域で 6.5%、PBVC/year は -0.68% であり、voxel 解析と sequential 解析間には相関を認めた($r = .71 \sim .027$)。観察期間中の再発回数、EDSS 変化と PBVC/year の間には関連性が認められなかったことより、脳萎縮はそれらの疾患活動指標とは独立して計測すべき指標であると考えられ、IFN と fingolimod 使用群間の比較に関しては、既報に見られるような明かな萎縮量の差は認められなかった。

研究目的

多発性硬化症(MS)における脳萎縮は認知機能との関連の報告のみならず、身体機能予後の予測因子であることが報告されている。脳萎縮、あるいは脳容積評価に関しては複数の方法が行われているが、大きく分けると voxel 分割して標準脳と比較する方法と同一被験者で一定期間に 2 回以上の撮影をして 2 点間の画像を比較する方法がある。最近の MS の疾患修飾薬(DMD)のコントロール目標として、no evidence of disease activity (NEDA)、あるいは NEDA4 という概念が提唱されているが、脳萎縮の目標とされている「年間萎縮率 0.4%未満」に関しては、海外のデータ(De Stefano, 2015)が基準になっており、日本人における脳萎縮の基準のデータは

報告されていない。日本人の MS 症例における脳容積評価の精度、および萎縮の進行速度に関して当院通院中の多発性硬化症(MS)症例で、疾患修飾薬ごとに年間萎縮率を比較解析した。

研究方法

現在当院通院中の MS 症例の脳 MRI を 3D-T1 MP-RAGE(T1 画像を矢状断像で約 200 スライス高速撮影した)画像を、1 年以上の間隔で 2 回撮影し、撮影データを、若年データベースを用いた Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)、および Siena (Smith et al, Human Brain Mapping 2002)にて解析し、年間萎縮率を計算し比較解析した。萎縮の cut-off 値は、SIENA による percentage of brain volume change(PBVC)/year で -0.4% 未満とした。

1) 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

(倫理面への配慮) 研究の実施に際して、東京医科

歯科大学医学部理審査委員会の承認を受け、症例は全て書面による同意を得てから行った。

研究結果

Voxel-based の画像解析では、脱髄巢の抽出に問題が見られ、sequential MRI 解析では、舌などの軟部組織や頭蓋骨が解析領域に含まれる場合があり、解析の際には注意が必要であった。

症例は全 15 例で、14 例が RRMS で、1 例が SPMS であった。平均年齢、再発回数、罹病期間に有意差を認めなかった ($p > .05$)。検査時 35 歳未満と以上の 2 群における萎縮率の差は認めなかった。全体の年間萎縮率 (PBVC/year) の平均は 0.02% であり、既報の -0.51% (De Stefano, 2015) に比べ明らかに萎縮率が少なかった。カットオフ値を -0.4% に設定した場合、萎縮群と非萎縮群では PBVC/year に有意差を認めた ($p = .004$)。萎縮群の萎縮領域割合は灰白質領域で $5.5 \pm 1.8\%$ 、白質領域で $6.5 \pm 3.0\%$ 、PBVC/year は $-0.68 \pm 0.5\%$ であり、voxel 解析と sequential 解析間には相関性を認めた ($r = .71 \sim .027$)。再発から 6 ヶ月以内に撮影した画像を除外した解析においても同様の傾向が認められた。PBVC/year は再発の有無 ($p = .5$) や EDSS 変化 ($P = .49$) との関連性は認められなかった。全体、あるいは萎縮群における PBVC/year は DMT 間で差を認めなかった。

考 察

これまでの報告で用いられている解析法のうち、2 種類の解析方法を用いて同一症例の画像を解析したが、いずれの方法においても脳実質の抽出において問題が認められた。解析の際には、撮影画像を単純に解析ソフト上で解析するのみでは不十分で、正確な解析を行う場合には、脱髄巢のマスキングや軟部組織のカットなどの処置を必要と思われる。0.04% のカットオフ値の設定を考えると、解析の精度が高くなければ評価が困難であると思われ、

脳実質の抽出技術の向上が望まれる。

voxel-base 解析と sequential MRI 解析には、弱いながらも相関性が認められ、萎縮 voxel が多いことと、脳萎縮の進行が関連していると考えられ、脳萎縮に関して、特定の部位に強く萎縮するのでは無く、広範囲に均等に萎縮する傾向があることが示唆された。

観察期間中の「再発回数」や、「EDSS の変化」と PBVC/year の間には関連性が認められなかったことより、NEDA や NEDA4 で用いられている、疾患活動性指標に関して、独立して評価すべきであると考えられる。既報では、萎縮群と非萎縮群間で EDSS の年間変化量に有意差が認められる (De Stefano, 2015) とされていたが、本解析ではそのような結果は得られず、脳萎縮はそれらの疾患活動度の指標とは独立して計測すべき指標であると考えられた。

IFN と fingolimod 使用群間の比較に関しては、少数例の解析となったが、既報 (TRANSFORMS) に見られるような萎縮量の差は認められなかった。

結 論

MRI による脳萎縮の評価に関しては、補正が不可欠で、我が国の MS 症例における脳萎縮のカットオフ値の設定が望ましい。再発や EDSS 変化がコントロールされていても脳萎縮が進行する症例が存在し、DMT による差は明確でない場合があることより、脳萎縮は病勢評価指標として独立して評価すべきと思われる。

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