

免疫性末梢・中枢神経疾患における臨床、画像、病理、遺伝学的特徴

分担研究者： 氏名 吉良潤一

所属施設名： 九州大学大学院医学研究院神経内科学

#### 研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の診断・重症度基準を作成し MS 診療ガイドラインの基準とした。また MS/NMO の臨床個人調査票の改定について神経免疫学会に対して提言を行った。NMO の脊髄病巣の病理学的、神経画像的検討により NMO の脊髄病変では中心部および後角、後索が障害されやすく、病変進展に虚血の関与が考えられることを示した。また病理学的に MS・NMO の病巣では GLUT3 や MCT4 を介した栄養供給や排出機構の障害を見出した。MS の重症度、髄液所見異常、頭部病巣に *HLA-DRB1\*04:05* 及び地誌的な関連があることを明らかにした。また欧米白人と日本人 MS の頭部 MRI 所見の比較により小脳病巣は日本人で少なく、欧米白人と同様に脳容積、白質容積、皮質及び深部灰白質容積と重症度に負の関連を認めた。3D-double inversion recovery 法により日本人 MS 患者における皮質病巣が重症度に関連し、*HLA-DRB1\*04:05* 保有者では皮質病巣が少ないことを明らかにした。アトピー性脊髄炎の臨床個人調査票案を提言した。中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination, CCPD) の全国臨床疫学調査を行い、その疫学的特徴を報告した。

#### A. 研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS), 視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO), アトピー性脊髄炎といった中枢神経系脱髄性疾患の診断基準、及び臨床個人調査票を作成し、疾患の疫学的特徴を把握する基準を確立する。

日本人 MS, NMO の臨床的・画像的特徴を明らかにし、病理学的所見からその病態を考察する。

中枢末梢連合脱髄症 (Combined Central and Peripheral Demyelination, CCPD) の全国臨床疫学調査を行い、その臨床的特徴を明らかにする。

#### B. 研究方法

##### 1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

エビデンスに基づく神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立研究班の MS/NMO 等の領域担当班員を中心にして、診断基準と重症度分類を作成し、臨床調査個人表

のデータを集計して問題点を解析し、診断基準と重症度分類の改定を行う。

##### 2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

①MS/NMO ワーキンググループ内でメールにて意見を集約し、神経免疫班事務局へ提出することとした。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的な検査として、欧米で最近用いられている Brief International Assessment of Cognition for Multiple Sclerosis (BICAMS) の日本語版を導入する。このバッテリーは 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、全体でも約15分で施行可能といわれている。③アトピー性脊髄炎実用化研究班内で検討を行い、神経免疫班事務局へ臨床調査個人票案を提出することとした。

### 3. 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

#### ● 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。マクロファージマーカーとして 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. 日本人 MS における緯度及び HLA による臨床像の違い

北海道 (北緯 42°-45°) と南日本 (北緯 33°-35°) より、MS 患者 434 人 (北海道 247 人、南日本 187 人) と健常者 394 人 (北海道 159 人、南日本 235

人) を対象として集め、日本の南北の MS の臨床像を比較した。また、HLA-DRB1, -DPB1 アレルの頻度を調べ、疾患感受性アレルが臨床像に与える影響についても検討した。

### 5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MS6 例、NMO3 例、亜急性期脳梗塞 1 例、細菌性髄膜炎 1 例、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) 4 例、遺伝性痙性対麻痺 (SPG2) 1 例、進行性多巣性白質脳症 (PML) 1 例、重症筋無力症 (MG) 1 例を用い、HE 染色、KB 染色に加え GLUT1, GLUT3, GLUT5 および MCT1, MCT2, MCT4 の免疫染色を施行した。比較のため、アストロサイト指標として AQP4, GFAP, Cx43, オリゴデンドロサイト/ミエリン指標として MBP, MOG, MAG, Nogo-A の免疫染色を施行した。APP の免疫染色により障害軸索の評価を施行した。

### 6. 日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究

フィンゴリモド治験の第 2 相試験では、Expanded Disability Status Scale (EDSS) が 6.0 以下の患者がエントリーされている。ベースライン情報が入手可能であった日本人 MS 患者 95 人、欧州人 MS 患者 84 人を対象として、T2 病巣数、T2 病巣体積、T2 病巣の分布について比較を行った。また、日本人 MS 患者 98 人、欧州人 MS 患者 276 人の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積を計測し、SIENAx (FSL) を使用して標準化した上で比較した。

### 7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

2015年5月1日から2016年6月30日の期間に当施設で3D-DIR法を含むMRIを撮影した、抗AQP4抗体陰性の寛解期MS患者92名を対象とした。CLsは、皮質内病巣（intracortical lesion, ICLs）と白質皮質病巣（leukocortical lesion, LCLs）に分類して判定し、難病バンクより分譲されたHLA-DRB1およびDPB1遺伝子型を含む臨床情報との関連を後方視的に解析した。

## 8. CCPDの全国疫学調査

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髄に合致する所見をみとめる、③原因疾患が明らかでないことと定め、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。

（倫理面への配慮）

いずれの研究も九州大学での倫理審査による審査にて研究施行が認可され、書面による同意を得た。全国調査については研究についての内容、連絡先についてウェブサイトを通じて告知した。

### C. 研究結果

#### 1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

班から厚労省へ今年度提出した診断基準・重症度分類を以下に示す。

#### 診断基準

##### 1. 多発性硬化症 MS (Multiple Sclerosis)

2010年改訂McDonald基準を一部改変した。

##### A) 再発寛解型MSの診断

下記の1)あるいは2)を満たすこととする。

- 1) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位(VEP)による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。
- 2) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

MRIによる空間的多発の証明：4つのMSに典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄）のうち少なくとも2つの領域にT2病変が1個以上ある（造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。）

MRIによる時間的多発の証明：無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する（いつの時点でもよい）。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後（いつの時点でもよい）に新たに出現した症候性または無症候性のT2病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作（再発、増悪）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候（現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい）であ

り、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヵ月以上の間隔があることが必要である。

ただし診断には、他の疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎（ADEM）が疑われる場合には上記2）は適用しない。

#### B) 一次性進行型 MS の診断

1年間の病状の進行（過去あるいは前向きを観察で判断する）及び以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。1)と2)のMRI所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

- 1) 脳に空間的多発の証拠がある(MSに特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に1個以上のT2病変がある)
- 2) 脊髄に空間的多発の証拠がある（脊髄に2個以上のT2病変がある）
- 3) 髄液の異常所見(等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンド及び/あるいはIgGインデックスの上昇)

ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

#### C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

### 2. 視神経脊髄炎 NMO (Neuromyelitis Optica)

NMOの診断基準として2006年のWingerchukらの基準に拠った。

#### Definite NMO の診断基準 (Wingerchuk ら, 2006)

- 視神経炎
- 急性脊髄炎

3つの支持基準のうち少なくとも2つ

1. 3椎体以上に及ぶ連続的な脊髄MRI病変

2. MSのための脳MRIの基準(\*)を満たさない

3. NMO-IgG (AQP4抗体)陽性

\*脳MRI基準はPatyの基準(4個以上の病変、あるいは3個の病変がありそのうち1個は脳室周囲にある)とする

しかしAQP4抗体陽性症例には、上記のWingerchukの基準を満たす視神経炎と横断性脊髄炎の両者を有する症例だけではなく、視神経炎あるいは脊髄炎のいずれか一方のみを呈する症例もある。また種々の症候性あるいは無症候性脳病変を呈することもまれではない。そこでAQP4抗体陽性で急性炎症性中枢性病変をともなう場合は、他の疾患が除外されれば、NMOの範疇(NMO Spectrum Disorders, NMOSD)に加える。NMOではオリゴクローナルIgGバンドはしばしば陰性である。

NMOの再発の定義はMSに準ずる。

#### 3. Baló病(パロー同心円硬化症)

病理またはMRIにて同心円状病巣が確認できるものをいう。

#### 重症度分類

重症者としては、Kurtzkeの総合障害度(EDSS)の評価基準>EDSS4.5以上を対象とする。なお、視力障害に関しては、日本眼科学会の網膜色素変性症の重症度分類(下記)のII、III、IV度の者を対象とする。

I度: 矯正視力0.7以上, かつ視野狭窄なし

II度: 矯正視力0.7以上, 視野狭窄あり

III度: 矯正視力0.7未満, 0.2以上

IV度: 矯正視力0.2未満

(注: 矯正視力, 視野ともに, 良好な方の眼の測定値を用いる。)

高次脳機能障害は、神経心理学的簡易反復検査法(Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests: BRB-N)などのバッテリーを用いた研究から、注意・集中・情報処理を中心とした障害が認

められることが指摘されている。ただ、BRB-Nは、検査時間や物品の関係から、日々の臨床の現場で使用するには困難であることが予想される。また、BRB-Nを用いた結果においても、現時点では高次脳機能障害の重症者の判定に関しては、確立したものがない。

## 2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

①多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の新規用に対して10件、更新用に対して6件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。②高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMSの日本語版のvalidationを行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定である。③アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作成し、神経免疫班事務局へ提出した。

## 3. 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

### ● 神経画像的検討

抗AQP4抗体陽性症例の脊髄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髄横断性病変 (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髄横断性病変 (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。

## 4. 日本人MSにおける緯度及びHLAによる臨床像の違い

HLA-DRB1\*04:05、DRB1\*15:01がMSに対し疾患感受性を示した。DRB1\*04:05は両地域で共通してMSの疾患感受性アレルであった。DPB1は疾患感受性との関連を認めなかった。北海道のMSはBarkhof基準を満たす脳MRI病巣や髄液IgG異常を呈する率が高く欧米型のMS病型を呈する一方、南日本のMSはMS Severity Score (MSSS)が高値でより重症な傾向を認めた。DRB1\*04:05をもつMS患者では発症年齢が若く、Barkhof基準を満たすような脳MRI病巣や髄液IgG異常を呈する率が低く軽症なMSが多かった。多変量解析でもBarkhof基準を満たす脳病巣、髄液IgG異常に対して、緯度は正の、DRB1\*04:05は負の強い相関を示した。また、MSSSに対しては緯度・DRB1\*04:05ともに負の強い相関を示した。

## 5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MG 症例を正常発現コントロールとして、GLUT1 と MCT1 は血管内皮細胞に広く発現が確認された。MCT2 と GLUT3 は神経細胞や軸索に認められた。MCT4 は、アストロサイトに発現を認め、血管周囲足突起や軟膜にも広く分布していた。GLUT5 はミクログリアに染色性がみとめられた。

脳梗塞病巣では、血管内皮の GLUT1, MCT1 は著明に低下し、病巣内の障害軸索の一部で GLUT3 発現は亢進していた。MCT4 は病巣内で発現低下し、周囲の反応性アストロサイトで染色性が認められた。病巣内マクロファージや、辺縁部の活性化ミクログリアは GLUT5 を強く発現していた。PML の脱髄病巣では MCT1, GLUT1 は保持されており、反応性アストロサイトでは GFAP, Cx43, AQP4, MCT4 は全て発現亢進していた。血管周囲のアストロサイト足突起は一部で退縮し、MCT4 の染色性も低下していた。

MS の急性期脱髄病巣においては、perivascular cuff を顕著に認める血管においても GLUT1 や MCT1 の発現は保持されていた。一方、血管周囲のアストロサイト足突起における MCT4 の発現は低下していた。GLUT3 は急性期～慢性期にかけて広汎に発現低下している病巣をみとめた。また、GLUT3 は障害軸索の一部で染色性が強調されており、APP の染色パターンに類似していた。GLUT5 は、病巣内および病巣辺縁部の活性化ミクログリア/マクロファージで強い染色性が認められた。NMO では、高度に変性したアストロサイトをみとめる急性期病巣で MCT4 は染色されず、MCT1 や GLUT1 は保持されていた。また、NMO 急性期病巣では APP で顕著に染色される軸索断裂や末端軸索腫大と考えられる所見を高率にみとめ、GLUT3 や MCT2 は一部で発現亢進していた。

#### 6. 日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究

日本人患者では、欧州人患者と比較し二次進行型 MS の割合が低く ( $p = 0.02$ )、EDSS 及び Multiple Sclerosis Severity Score が低値で ( $p = 0.001$ ,  $p = 0.004$ )、疾患修飾薬使用歴の頻度が高かった ( $p < 0.0001$ )。また、日本人患者では、T2 病巣数が少なく ( $p = 0.04$ )、小脳病巣を有する割合が低く ( $p = 0.048$ )、小脳病巣体積も有意に小さかった ( $p = 0.02$ )。小脳病巣総体積と EDSS には有意な正の相関を認めた ( $r^2 = 0.22$ ,  $p = 0.01$ )。

共変数で調整後の標準化した脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は日本人患者の方が有意に小さかった (いずれも  $p < 0.0001$ )。全脳における皮質灰白質容積の割合は欧州人 MS で小さい傾向があったが、深部灰白質容積の割合は日本人 MS で有意に小さかった ( $p = 0.07$ ,  $p < 0.0001$ )。両群において標準化後の脳容積、深部及び皮質の灰白質容積は EDSS と有意な負の相関を認めた。欧州人患者では白質容積と EDSS の有意な負の相関を認めたが、日本人では認めなかった。

#### 7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

日本人 MS 患者では全 CLs は 39.1%、ICLs は 26.1%、LCLs は 28.3% に認められた。CLs, ICLs, LCLs を有する群は、有さない群より二次進行型が多く、Expanded Disability Status Scale (EDSS) による身体障害度が高度であった。CLs 数は EDSS スコア、罹病期間と正に相関していた。HLA-DRB1\*15:01 保有者は非保有者と比較して ICLs の頻度と数が多く、HLA-DRB1\*04:05 保有者ではこれらが逆に少なかった。多変量解析にて性別、発症年齢、罹病期間、EDSS、病型、HLA-DRB1\*15:01、HLA-DRB1\*04:05 で補正すると、

HLA-DRB1\*04:05のみがICLsの負の予測因子であった (Odds ratio 0.233)。

## 8. CCPDの全国疫学調査

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ーナル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3 cm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であった。

## D. 考察

### 1. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診断基準ならびに重症度基準の作成

今後, 診断基準と重症度分類は, 神経免疫学会に提出し, その承認を得る予定である。また, 高次脳機能障害についての重症度分類においては, 日本人患者において臨床現場で評価するのに適切な検査法を確立し, その評価を行ったうえで重症者の基準を決定する予定である。また小児MSに関しては, 原寿郎班員を中心に別途診断のフロー等が決定される予定である。いずれにおいても, 今後臨床調査個人表の記載事項を収集し, 診断基準と重症度分類が適切であるかを検証する予定である。

### 2. 脱髄性疾患ならびに類縁疾患における臨床調査個人票の作成・改訂

多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人

票は、新規・更新ともに診断基準を満たしているか、重症度基準を満たしているかの書類判定が適切に行われるに必要な項目が網羅されている必要がある。それを満たす限り、できるだけ記載する医師の負担が大きくなるよう配慮することも望まれる。また、前向きに経過を観察し記録が集積されることで、多数例での大まかな病状の進行の状況が把握されることが期待される。今後は、患者にとって社会生活継続上の大きな障壁となる高次脳機能障害について、日常臨床で信頼性のある簡易な検査法が定着し、その評価成績が重症度基準や臨床調査個人票に適切に反映されることが強く望まれる。これにより日本人での脱髄性疾患の全体像の把握が可能なデータベースとなることが期待される。今後も適宜、診断基準の改訂にあわせて臨床調査個人票を改訂していくことが不可欠である。アトピー性脊髄炎に関しては、現行の診断基準に適合する形で、記載が負担にならないような臨床調査個人票を作成できた。今後、新たなバイオマーカーなどを適宜盛り込んで改訂していくことが望まれる。

### 3. 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

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。

### 4. 日本人 MS における緯度及び HLA による臨床像の違い

南日本と北海道の MS を比較すると、南日本の MS は MRI 脳病巣が少なく、髄液 IgG 異常も少なく、SPMS の割合も低いにも関わらず、重症度が高いという結果であった。高緯度地方の方が MS の有病率が高いにも関わらず、MS の重症度が低いという同様の現象は、ニュージーランドの全国調査でも認められており、何らかの緯度と関連する環境因子がこれら緯度による重症度の違いを生んでいる可能性がある。DRB1\*04:05 を持つ MS では脳病巣や髄液異常を呈する割合が低く、MS の障害度も低かった。脳 MRI 病巣が多ければ MS はより重症になり、髄液 IgG 異常があれば MS の障害度が高いと報告されており、これらが HLA による重症度の違いに影響を及ぼしている可能性も示唆された。

### 5. 多発性硬化症、視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討

MS や NMO 病巣では、炎症細胞浸潤が顕著な血管でも GLUT1 や MCT1 は保持されていたが、一方で軸索の GLUT3 やアストロサイトの MCT4 は発現低下が認められ、栄養供給や排出機構が障害されている可能性が推測された。NMO でも早期から著明な軸索障害が生じており、その病理所見は MS と類似していることは病態機序を考える上で興味深い知見と思われた。

### 6. 日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病

巢数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連している可能性がある。欧米での横断研究では、脳萎縮の程度と MS の障害度が相関することが知られているが、日本人患者でも標準化した脳容積、深部及び皮質の灰白質容積が MS 障害度と負の相関を認めた。興味深いことに白質容積は欧州人患者でのみ EDSS と負の関連があり、日本人ではそのような関連はなかった。日本人 MS では、白質容積より灰白質容積が障害度を規定する要因として重要である。また、日本人患者の方が障害度は軽いにも関わらず、標準化後の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は小さいという結果であった。これは脳容積を標準化する際に生じた人種間の系統誤差を反映している可能性もあるが、人種によって脳萎縮が MS の疾患重症度に与える影響が異なることを示唆しているのかもしれない。

#### 7. 3D-double inversion recovery 法による日本人 MS における皮質病巣の検出とその臨床的特徴

本研究において、日本人 MS における CLs は、欧米白人 MS と同様に二次進行型 MS、疾患重症度と関連していた一方で、CLs の頻度と数は欧米白人の既報告と比較して明らかに低値であった。近年の直接比較検討でも、日本人 MS は欧米白人 MS と比較して障害度がより軽症で T2 白質病巣量が少ないことも報告されている。このことから、日本人 MS で CLs が少ないことには、比較的軽症であること、T2 白質病巣が少ないことと共通した病態基盤が存在しているのではないかとわれわれは考えている。

また、本研究では日本人に多いものの欧米白人に稀な *HLA-DRB1\*04:05* アリルが ICLs の少なさに関連していることが見出されているが、CLs における *HLA-DRB1* allele の関連は欧米でもほとんど検討されておらず、世界的に見ても貴重な知見

と思われた。

#### 8. CCPD の全国疫学調査

平均年齢は比較的若年であった点は CIDP よりも MS に類似しているが、オリゴクローナル IgG バンド陽性率や IgG index 上昇の割合が低い点は MS としては非典型的であった。また、本研究で CCPD 症例ではインターフェロン  $\beta$  の再発予防効果は乏しいことが明らかとなった。以上のような臨床情報、検査データからは CIDP や MS とは異なる病態生理が存在することが示唆される。一方で暫定診断基準では前述のように多くの症例が MS や CIDP の診断基準を満たすため、MS や CIDP の診断する際に CCPD の可能性を考慮する必要がある。特に IFN- $\beta$  を使用する際には注意が必要であると考えられた。

また本研究により同時発症型は単相性でかつ重症度が高いことが示された。上記のように、同時発症型と分散発症型は異なる臨床症状を呈する可能性があり、2 つの亜型として分けて捉えるべきなのかもしれない。

#### E. 結論

MS/NMO の診断基準および重症度分類を作成し、3 学会合同の MS 診療ガイドライン作成委員会で協力してガイドライン第 3 版の作成を進めていく。多発性硬化症・視神経脊髄炎の臨床調査個人票の改訂について検討し、臨床調査個人票の新規用に対して 10 件、更新用に対して 6 件の意見を神経免疫班事務局へ提出した。また、高次脳機能の日常臨床の応用可能な簡易的検査では、BICAMS の日本語版の validation を行った上で、実際に日本の臨床で使用できるかどうかを検討する予定とした。アトピー性脊髄炎実用化研究班で、診断基準に基づいた臨床調査個人票案を作成し、神経免疫班事務局へ提出した。

NMO/NMOSD の脊髄病変の分布、画像的、病

理学的特徴を明らかにし、そのパターンから虚血の影響が考えられた。MS, NMO の病理学的検討から脱髄性疾患では急性期から GLUT や MCT の発現パターンの変化が生じており、グリア細胞を介した軸索までの栄養供給機構が障害されている可能性が考えられた。

日本人 MS の臨床像・検査所見は、緯度や HLA アレルの影響を受け、日本人と欧米人と頭部 MRI の比較では日本人患者の方が T2 病巣数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いこととの関連が示唆された。また、脳萎縮のパターンや脳萎縮が MS の疾患障害度に与える影響が人種によって異なる可能性が示された。一方日本人 MS 患者の皮質病巣は、欧米の既報告と比較して頻度と数が少ないが、白人 MS 患者同様に臨床的障害度に強く関連する。さらに日本人では、*HLA-DRB1\*04:05* は皮質内病巣の出現を抑制することを明らかにした。

全国疫学調査から CCPD は従来の脱髄性疾患とは異なる特徴を有しており、独立した疾患の可能性が示された。また中枢および末梢神経症状が同時もしくは連続的に顕在化した疾患群と、間隔をあけて顕在化した疾患群は、臨床像が異なることがなることから、2 つの亜型として分類すべきかもしれない。

## F. 研究発表

### (1) 国内

口頭発表 (12) 件

原著論文による発表 (2) 件

それ以外(レビュー等)による発表 (23) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F,

Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S: Association of cognitive impairment with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol* 5: 328-335, 2014.

2. Song ZY\*, Nakamura Y\*, Yamasaki R, Kawano Y, Shinoda K, Guzalliyi M, Masaki K, Yamaguchi H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell subset characterization in multiple sclerosis in remission phase correlate with annualized relapse rates. *Clin Exp Neuroimmunol* 7: 346-352, 2016. \*both contributed equally to this work.

### 学会発表

1. 緒方英紀, 松瀬大, 松下拓也, 河村信利, 山崎亮, 楠進, 吉良潤一. 中枢・末梢連合脱髄症 (CCPD) における全国臨床疫学調査成績と抗 neurofascin (NF) 抗体陽性率の検討. 第 111 回日本内科学会講演会. 2014.4.11-13. 東京.
2. Masaki K, Suzuki SO, Yamasaki R, Une H, Watanabe M, Sato S, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Lactate Transporters in Demyelinating Disorders. 第 55 回日本神経学会学術大会. 2014.5.21-24. 福岡.
3. 脱髄性疾患における Connexin 43 脱落は病態の急速な進行および distal oligodendrogliopathy 型脱髄と関連する. 第 55 回日本神経病理学会総会学術研究会. 2014.6.6. 東京.
4. Kira J. Early disruption of the glial syncytium via connexins and energy transporters in demyelinating disorders. 第 37 回日本神経科学大会. 2014.9.11-13. 神奈川.
5. Masaki K, Suzuki SO, Yamasaki R, Watanabe M, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Lactate Transporters in

Demyelinating Disorders. 第36回日本生物学的精神医学会・第57回日本神経化学会大会合同年会. 2014.9.29-10.1. 奈良.

6. Nakamura Y, Sato S, Niino M, Matsushita T, Yoshimura S, Isobe N, Kikuchi S, Kira J. Multiple Sclerosis Susceptibility and Disease Outcome according to the Latitude. 第56回日本神経学会学術大会. 2015.5.20-23. 新潟.
7. 眞崎勝久, 鈴木諭, 林田翔太郎, 宇根隼人, 渡邊充, 松下拓也, 山崎亮, 岩城徹, 吉良潤一. 多発性硬化症, 視神経脊髄炎におけるグルコース・乳酸担体の神経病理学的検討. 2015.5.20-23. 新潟.
8. 林田翔太郎, 眞崎勝久, 鈴木諭, 米川智, 松下拓也, 山崎亮, 岩城徹, 吉良潤一. 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. 第56回日本神経学会学術大会. 2015.5.20~5.23. 新潟.
9. 山崎亮, 緒方英紀, 河村信利, 吉良潤一. 抗Neurofascin 抗体関連自己免疫性脱髄疾患としての combined central and peripheral demyelination (CCPD). 第26回日本末梢神経学会. 2015.9.18-19. 長野.
10. 中村優理, 佐藤眞也, 新野正明, 松下拓也, 宮崎雄生, 菊地誠志, 吉良潤一, Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. 日本人多発性硬化症における臨床像の緯度及びHLAによる違い. 第27回日本神経免疫学会学術集会. 2015.9.15-16. 岐阜.
11. 篠田紘司, 松下拓也, 中村優理, 眞崎勝久, 樋渡昭雄, 吉良潤一. 3D-double inversion recovery法により明らかとなった日本人多発性硬化症における皮質病巣の意義. 第28回日本神経免疫学会学術集会. 2016. 9.29. 長崎.
12. 中村優理, Laura Gaetano, 松下拓也, Till Sprenger, Ernst-Wilhelm Radue, Lorena Bauer, Jens Wuerfel, 斎田孝彦, Ludwig Kappos, 吉良潤一. 日本人 MS 患者と欧米人 MS 患者の頭部

MRI 画像所見の違い. 第28回日本神経免疫学会学術集会. 2016. 9.29. 長崎.

(2) 海外発表

口頭発表 (11) 件  
原著論文による発表 (7) 件  
それ以外(レビュー等)による発表 (0) 件

そのうち主なもの

発表論文

1. Niino M, Mifune N, Kohriyama T, Mori M, Ohashi T, Kawachi I, Shimizu Y, Fukaura H, Nakashima I, Kusunoki S, Miyamoto K, Yoshida K, Kanda T, Nomura K, Yamamura T, Yoshii F, Kira J, Nakane S, Yokoyama K, Matsui M, Miyazaki Y, Kikuchi S. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurology 2014; 14:3. doi: 10.1186/1471-2377-14-3.
2. Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Ochi H, Kira J. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. PLoS ONE 2014 Apr 15; 9(4): e95367.
3. Niino M\*, Sato S\*, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Matsushita T, Isobe N, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Shimohama S, Kikuchi S, Kira J. Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. Multiple Sclerosis 21: 1112-20, 2015. \*both contributed equally to this work.
4. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Suzuki OS, Hiwatashi A, Matsushita T, Watanabe M, Yamasaki R, Suenaga T, Iwaki T, Murai H, Kira J. Early and extensive spinal white matter involvement in neuromyelitis optica. Brain Pathol (in press).

5. Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, Ishizaki Y, Sakai Y, Sanefuji M, Ichiyama T, Oka A, Kishi T, Kimura S, Kubota M, Takanashi J, Takahashi Y, Tamai H, Natsume J, Hamano S, Hirabayashi S, Maegaki Y, Mizuguchi M, Minagawa K, Yoshikawa H, Kira J, Kusunoki S, Hara T. A Nationwide Survey of Pediatric Acquired Demyelinating Syndromes in Japan. *Neurology* 87(19):2006-2015. 2016.
6. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niwa M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Osobe N, Shimohama S, Watanabe M, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Yamasaki R, Kikuchi S, Kira J, the Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Latitude and HLA-DRBI\* 04:05 independently influence disease severity in Japanese multiple sclerosis. *J Neuroinflammation*: 13(1):239, 2016.
7. Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, Kawamura N, Matsushita T, Yonekawa T, Hirotsu M, Murai H, Kira J. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 87: 29-36, 2016.
4. Yamasaki R, Ogata H, N Kawamura N, Kira J. Combined Central and Peripheral Demyelination (CCPD): clinical features and immune mechanisms. *East Asia Neurology Forum* 2015. 2015.4.4. Daegu, Korea.
5. Hayashida S, Masaki K, Yonekawa T, Watanabe M, Isobe N, Matsushita T, Kira J. A Combined Neuroimaging and Neuropathological Study for Spinal Cord Lesions of Neuromyelitis Optica: with Special Reference to Lesion Distribution and Extension Patterns. 2015 Annual meeting of American Academy of Neurology. 2015.4.23. Washington, DC, USA.
6. Kira J. Demyelinating Disease in Asians: Mechanism and Treatment. National Congress PERDOSSI (The Indonesia's Neurologist Association) VIII, Makassar 2015 From Basic to Clinical Aspect of Neurology. 2015.8.8. Indonesia.

#### 学会発表

1. Kira J. "Westernization" of Multiple Sclerosis in Japan: Genetic and Environmental Backgrounds Underlying the Rapid Changes in Epidemiological and Clinical Features of Multiple Sclerosis in Japanese. DFG-JSPS Symposium Shared Pathway in CNS Disorders. 2014.6.30-7.2. Munich, German.
2. Masaki K, Suzuki SO, Watanabe M, Sato S, Matsushita T, Suzuki M, Iwaki T, Kira J. Neuropathological Study of Glucose and Monocarboxylate Transporters in Multiple Sclerosis. 2014 Joint ACTRIMS-ECTRIMS Meeting. 2014.9.10-13. Boston, USA.
3. Nakamura Y, Matsushita T, Sato S, Niino M, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Isobe N, Shimohama S, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Kikuchi S, Kira J. Multiple Sclerosis Susceptibility/Resistance and Clinical Manifestations are Determined by HLA-DRB1 Alleles and Latitude in Japanese Patients. PACTRIMS 2014. 2014.11.6-8. Taipei, Taiwan.
7. Masaki K, Suzuki OS, Hayashida S, Watanabe M, Suzuki M, Matsushita T, Yamasaki R, Iwaki T and Kira J. Extensive loss of astrocytic monocarboxylate transporter 4 in active lesions of multiple sclerosis and neuromyelitis optica. ECTRIMS 2015. 2015.10.9. Barcelona, Spain.
8. Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Anna A, Sprenger T, Radue EW, Bauer L, Amann M, Saida T, Kappos L, Kira J. Differences and similarities in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis and their impact on disability progression. 8<sup>th</sup> PACTRIMS. 2015.11.18. Seoul, Korea.

9. Niino M, Sato S, Fukazawa T, Yoshimura S, Hisahara S, Matsushita T, Nakamura Y, Isobe N, Yoshida K, Houzen H, Miyazaki Y, Shimohama S, Takahashi E, Kikuchi S, Kira J. Latitude and HLA-DRB1 Alleles Affect Emergence of CSF IgG Abnormalities in MS. 8th PACTRIMS. 2015.11.21. Seoul, Korea.
10. Nakamura Y, Gaetano L, Matsushita T, Altermatt A, Sprenger T, Radue EW, Bauer L, Amann M, Würfel J, Saida T, Kappos L, Kira JI. Differences in brain MRI features between Japanese and Caucasian patients with multiple sclerosis. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2016.9.14-17. London, UK.
11. Shinoda K, Matsushita T, Nakamura Y, Masaki K, Hiwatashi A, Kira JI. Detection of cortical lesions by 3D-double inversion recovery imaging in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder. 32nd Congress of the European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS). 2016.9.14-17. London, UK.

#### G. 知的所有権の取得状況

##### 1. 特許取得

なし.

##### 2. 実用新案登録

なし.

##### 3. その他

なし.