

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

分担研究者： 横田隆徳

所属施設名： 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、馬嶋貴正、能勢裕里江、西田陽一郎、八木洋輔

所属施設名： 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学(神経内科)

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。全 15 例を解析し、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。

A. 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、大きく分けると①voxel 分割して標準脳と比較する方法と②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。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。

B. 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。

(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。

C. 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。

解析は全 15 例で行い、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。

D. 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。

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なく、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。

E. 結論

日本人の 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。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (42) 件

原著論文による発表 (0) 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

学会発表

1. 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
2. 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
3. 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
4. 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
5. 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

6. 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
7. 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
8. 浅見裕太郎, 宮下彰子, 西季衣子, 小野大介, 能勢裕里江, 古川迪子, 西田陽一郎, 三條伸夫, 水澤英洋, 横田隆徳. 発熱, 紅斑, 好酸球増多, 不随意運動を伴い劇症型 Guillain-Barré 症候群が疑われた 48 歳女性. 第 26 回日本神経免疫学会 ケーススタディ, 金沢, 2014 年 9 月 6 日
9. 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
10. 能勢 裕里江, 三條 伸夫, 田中 宏明, 椎野 顯彦, 松田博史, 横田 隆徳. 多発性硬化症における注意・記銘力障害と白質・灰白質萎縮との関連について. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 20 日, 2015 年
11. 馬嶋貴正, 三條伸夫, 松田博史, 横田隆徳. 多発性硬化症患者 11 例の MRI による脳萎縮程度と記銘力障害の経時的変化の解析. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 20 日, 2015 年
12. 銭谷怜史, 三條伸夫, 石川欽也, 桑原宏哉, 水澤英洋, 横田隆徳. 脊髄小脳変性症症例における甲状腺自己抗体と小脳失調重症度の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
13. 飯田真太郎, 三條 伸夫, 鈴木 基弘, 叶内匡, 西田陽一郎, 横田隆徳. 非典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎(atypical CIDP)における治療選択薬と長期予後における検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
14. 鈴木基弘, 三條伸夫, 飯田真太郎, 西田陽一郎, 叶内匡, 横田隆徳. 典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎 (CIDP) における長期維持療法の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
15. 木村直美, 三條伸夫, 小宮亜弓, 秦知穂, 加藤早紀, 畑崎萌衣, 沼沢祥行, 浅見裕太郎, 松本裕希子, 深山説子, 馬嶋貴正, 能勢裕里江, 今村かおる, 塚原良子, 横田隆徳. 多発性硬化症、視神経脊髄炎患者の注意障害に対する Moss Attention Rating Scale(MARS)による行動観察評価の妥当性と評価者間信頼性の検証. 第 56 回日本神経学会学術大会 (メディカルスタッフ部門). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
16. 小野大介, 三條伸夫, 西田陽一郎, 石川欽也, 横田隆徳. 視神経脊髄炎、多発性硬化症における脊髄萎縮と臨床的特徴の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
17. 福島明子, 浅見裕太郎, 鈴木基弘, 西田陽一郎, 石橋哲, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経脊髄炎の脊髄病変における再発 MRI 所見の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会. 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
18. 喜納里子, 三條伸夫, 八木橋のぞみ, 古木美紗子, 石橋哲, 横田隆徳. 肥厚性硬膜炎 17 症例の臨床経過と再発予防の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (口演). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年
19. 渡邊稔之, 三條伸夫, 横田隆徳. 視神経脊髄炎 (NMO)寛解期における免疫抑制剤と再発率の検討. 第 56 回日本神経学会学術大会 (研修医セッション口演). 新潟, 5 月 21 日, 2015 年

20. 西李依子、三條伸夫、石橋哲、横田隆徳. 非全身性血管炎性神経炎,皮膚型結節性多発動脈炎,顕微鏡的多発血管炎の神経病理の比較. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年
21. 木村貴一、三條伸夫、佐野達彦、西田陽一郎、横田隆徳. Lambert-Eaton 症候群 8 例の臨床的検討. 第56回日本神経学会学術大会. 新潟, 5月21日, 2015年
22. 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 視神経炎を合併した多発性硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMO)と特発性視神経炎(ION)の臨床的検討. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 岐阜, 9月15-16日, 2015年
23. 鈴木基弘、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、叶内匡、横田隆徳. 典型的慢性炎症性脱髄性多発神経炎(CIDP)における急性期選択薬と長期維持薬との関連. 第27回日本神経免疫学会学術集会, 岐阜, 9月15-16日, 2015年
24. 鬼澤真実、戸出のぞみ、佐藤望、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症治療中にメトトレキサート関連リンパ増殖症を発症し, EB ウイルスの関与が疑われた1例. 第20回日本神経感染症学会総会・学術大会. 長野. 2015年10月22-23日.
25. 飯田真太郎、鈴木基弘、三條伸夫、西田陽一郎、叶内匡、横田隆徳. CIDP 寛解期維持療法の神経伝導検査における予測因子の検討. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 大阪. 11月5-7日. 2015年
26. 小野大介、叶内匡、三條伸夫、西田陽一郎、石川欽也、横田隆徳. 視神経脊髄炎・多発性硬化症の脊髄萎縮における体性感覚誘発電位. 第45回日本臨床神経生理学会学術大会. 大阪. 11月5-7日. 2015年
27. 戸出のぞみ、石橋哲、西田陽一郎、三條伸夫、横田隆徳. 重症筋無力症における抗Aセチルコリン受容体(AchR)抗体低力価群の臨床的検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
28. 鈴木基弘、叶内匡、三條伸夫、飯田真太郎、西田陽一郎、横田隆徳. 神経伝導検査による典型的・非典型的 CIDP における病変分布. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
29. 飯嶋真秀、三條伸夫、飯田真太郎、鈴木基弘、叶内匡、横田隆徳. 運動優位型の CIDP および MMN の臨床経過と治療選択薬に関する検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月18日, 2016年
30. 能勢裕里江、三條伸夫、田中宏明、椎野顯彦、松田博史、横田隆徳. 多発性硬化症における認知機能障害に対する脳萎縮パラメータの有用性の検討. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
31. 馬嶋貴正、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症(MS)患者における経時的な脳容積変化に関わる因子. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
32. 浅見裕太郎、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症における視神経炎後の視神経径の変化と網膜視神経繊維層の菲薄化の関係. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
33. 横手裕明、鎌田智幸、三條伸夫、横田隆徳. 多発性硬化症において血中レチノール結合蛋白値は脳容積減少率と相関する. 第57回日本神経学会学術大会(ポスター日本語). 神戸, 5月19日, 2016年
34. 橋口愛、三條伸夫、小宮亜弓、前田早紀、畑崎萌衣、中山ちひろ、三浦 和香菜、櫻井美穂、沼沢祥行、馬嶋貴正、能勢裕里江、松本裕希子、浅見裕太郎、塚原良子、横田隆徳. 注意障害から見た多発性硬化症、視神経脊髄炎患者に対する看護師に必要な視点の考察. 第57回

日本神経学会学術大会（メディカルスタッフ
ポスターセッション）. 神戸, 5月20日, 2016
年

35. 赤座実穂、叶内匡、尾崎心、佐藤望、西田陽一
郎、大久保卓哉、石橋哲、三條伸夫、笹野哲郎、
角勇樹、横田隆徳. 免疫グロブリン大量療法
単独治療の多巣性運動ニューロパチーにおけ
る軸索変性の検討. 第57回日本神経学会学術
大会（ポスター日本語）. 神戸, 5月20日,
2016年
36. 阿部彩織、馬嶋貴正、三條伸夫、高橋祐子、大
久保卓哉、横田隆徳. Stiff-Person 症候群 8 例
の病型ごとの特徴. 第57回日本神経学会学術
大会（医学生・初期研修医 口演日本語）. 神
戸, 5月20日, 2016年
37. 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田
隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者
の長期予後の検討. 第57回日本神経学会学術
大会（医学生・初期研修医 優秀演題口演日
本語）. 神戸, 5月20日, 2016年 最優秀口
演賞受賞
38. 沼波仁、尾崎心、大久保卓哉、一條真彦、馬嶋
貴正、吉岡耕太郎、石橋哲、三條伸夫、横田隆
徳. 抗グリシン受容体抗体陽性 PERM の 2 例
の検討. 第57回日本神経学会学術大会（ポス
ター日本語）. 神戸, 5月20日, 2016年
39. 浅見裕太郎、横手裕明、三條伸夫、横田隆徳.
多発性硬化症における視神経炎発症部位と慢
性期の視神経萎縮の関係. 第28回日本神経免
疫学会学術集会（ポスター）, 長崎, 9月30日,
2016年
40. 馬嶋貴正、阿部沙織、三條伸夫、横田隆徳.
Stiff-Person Spectrum Disorder の治療反応
性の解析. 第28回日本神経免疫学会学術集会
（口演）, 長崎, 9月30日, 2016年
41. 横手裕明、融衆太、鎌田智幸、三條伸夫、横田
隆徳. NEDA-3 を満たすが NEDA-4 を満たさ
ない多発性硬化症患者の臨床的特徴 ~病態修

飾薬との関連性~. 第28回日本神経免疫学会
学術集会（口演）, 長崎, 9月29日, 2016年

42. 大原正裕、三條伸夫、馬嶋貴正、叶内匡、横田
隆徳. 抗 MAG 抗体陽性ニューロパチー患者
の長期予後の検討. 第46回日本臨床神経生理
学会学術大会. 郡山, 10月29日, 2016年

(2) 海外発表

- | | |
|------------------|-------|
| 口頭発表 | (1) 件 |
| 原著論文による発表 | (1) 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. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-
Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya
Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu
Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota.
A Case of Progressive Multifocal
Leukoencephalopathy with Balanced
CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good
Response to Mefloquine Treatment.
Internal Medicine 2016; 55: 1631-1635.

学会発表

1. Nobuo Sanjo, Satoko Kina, Yukiko Shishido-
Hara, Yurie Nose, Satoru Ishibashi, Tetsuya
Fukuda, Taketoshi Maehara, Yoshinobu
Eishi, Hidehiro Mizusawa, Takanori Yokota.
A Case of inflammatory progressive
multifocal leukoencephalopathy with
balanced CD8:CD4 T cell ratio. 2nd
International Conference on Progressive
Multifocal Leukoencephalopathy (PML)
2015, Mölndal, Sweden, August 25-26, 2015

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