

# 中枢性炎症性脱髄疾患鑑別のための画像およびバイオマーカーと抗MOG抗体

## 陽性症候群の病理学的検討に関する研究

分担研究者：清水優子<sup>1</sup>

共同研究者：池口亮太郎<sup>1</sup>、神田菜月<sup>1</sup>、清水 悟<sup>2</sup>、阿部香代子<sup>3</sup>、阿部光一郎<sup>3</sup>、川俣貴一<sup>4</sup>、柴田亮行<sup>5</sup>、佐藤和貴郎<sup>6</sup>、山村隆<sup>6</sup>、高橋利幸<sup>7</sup>、三須建郎<sup>7</sup>、北川一夫<sup>1</sup>

所属施設名：1. 東京女子医科大学 神経内科、

2. 同 総合研究所・研究部

3. 同 画像診断学・各医学講座

4. 同 脳外科

5. 同 医学部病理学教室

6. 国立精神・神経医療研究センター免疫研究部

7. 東北大学医学部脳神経内科

**研究要旨：**H29年度は、腫瘍性脱髄疾患病変(TDL)はMRI上、脳腫瘍との鑑別の時間を要することが多い。TDLと脳腫瘍の鑑別におけるproton magnetic resonance spectroscopy(MRS)の有用性について検討した。Proton MRSのCho/NAAは、異なる2つの装置において、TDLと高悪性度神経膠腫との鑑別において有用であった。H30年度は、MS・NMOSDにおけるMCAM発現T細胞の病態への関与について検討した。NMOSDの末梢血・髄液ではMCAMを発現するメモリーTh細胞の頻度が高く、病態に関与している可能性が示唆された。R1年度は、頭蓋内に腫瘍様脱髄病変(TBL)をきたした抗MOG抗体陽性の3症例について脳病理と臨床的所見を後方視的に解析した。抗MOG抗体関連疾患では、脳病変にB細胞主体のリンパ球浸潤を認める一群が存在することが示された。自験例・既報告の結果などから、抗MOG抗体関連疾患の脳病理所見は多様性に富んでいるものの、その病態において液性免疫が関与していることが示唆された。

### H29年度

#### A.研究目的

腫瘍様脱髄性病変(TDL: tumefactive demyelinating lesion)は、脳腫瘍と鑑別に時間を要することが多い。本研究は、TDLと脳腫瘍の鑑別におけるproton magnetic resonance spectroscopy(MRS)の有用性について明らかにすることである。

#### B.研究方法

本研究は後ろ向き研究である。2004年1月から2017年6月の間に、当院でproton MRSを施行した脳腫瘍患者、TDL患者。コホート1(2004年1月～

2011年1月:1.5テスラMRI装置)は、神経膠腫患者5名、悪性リンパ腫2名、TDL6名、多発性硬化症(MS)24名を解析。コホート2(2011年1月～2017年6月:3.0テスラMRI装置)は、神経膠腫患者17名、悪性リンパ腫1名、TDL6名を解析。single voxel、PRESS法で施行。MRSでcholine(Cho)/creatinine(Cr)、N-acetylaspartate(NAA)/Cr、Cho/NAAのpeak areaを測定し比較。ROC曲線解析では、各代謝物比の疾患マーカーとしての感度、特異度を算出。Methionine-PET(M-PET)における腫瘍正常組織比(TNR: target-to-normal-tissue ratio)

と MRS の各代謝物比との相関、診断精度についても検討（コホート 2 における TDL 患者 4 名、神経膠腫患者 11 名を解析）。

（倫理面への配慮）

この研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

### C. 研究結果

コホート 1 において神経膠腫群の Cho/NAA が TDL 群よりも有意に高かった。コホート 2 では、神経膠腫群と TDL 群間において差は認められなかった。高悪性度神経膠腫群、低悪性度神経膠腫群、TDL 群間の比較では、コホート 1、2 ともに高悪性度神経膠腫群の Cho/NAA が TDL 群および低悪性度神経膠腫群よりも有意に高かった。ROC 曲線解析は、高悪性度神経膠腫群と TDL 群間における Cho/NAA の AUC は 0.958、感度は 100%、特異度は 87%であった。また MRS の Cho/NAA のみ、M-PET における TNR と有意な正の相関を示した ( $r^2=0.35$ ,  $p = 0.02$ )。

### D. 考察

Proton MRS の Cho/NAA は、異なる 2 つの装置において、TDL と高悪性度神経膠腫との鑑別において有用であった。MRS における代謝物比は、異なる MRS 装置および設定では比較できないため、各装置・設定毎に鑑別に有用な因子や cut off 値などを評価する必要がある。MRS は、Methionine-PET が行えない場合、TDL と脳腫瘍の鑑別に有用である可能性が示唆された。

### E. 結論

MRS は TDL と高悪性度神経膠腫との鑑別に有用である可能性が示唆された。より鑑別精度を高めるため、今後さらなる検討が必要である。

## H30 年度

### A. 研究目的

MS や視神経脊髄炎 (NMOSD) の病態には、ヘルパー T (Th) 細胞や B 細胞などのリンパ球が関与している。リンパ球表面に発現する接着因子も、中枢神経脱髄性疾患の病態に深く関わっており、melanoma

cell adhesion molecule (MCAM) を発現する T 細胞は病原性を示すといわれている。本研究の目的は、MS・NMOSD における MCAM 発現リンパ球の病態への関与について明らかにすることである。

### B. 研究方法

MS 患者 58 名、NMOSD 患者 23 名、非炎症性神経疾患患者 25 名、健常者 20 名。末梢血のメモリー Th 細胞、ナイーブ Th 細胞、CD8+ T 細胞、B 細胞表面の MCAM 発現頻度をフローサイトメーターで解析。  
(1) 各疾患群における末梢血・髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度、細胞数を比較。(2) 各種疾患修飾薬やステロイド使用群における MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数を比較。(3) 重症度・疾患活動性と MCAM 発現リンパ球の頻度・細胞数との相関を解析。  
(倫理面への配慮)本研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

### C. 研究結果

各リンパ球サブセット間における MCAM 発現頻度の比較では、メモリー Th 細胞が最も高い発現頻度を示した (1) 各疾患間で MCAM 発現頻度：NMOSD におけるメモリー Th 細胞の MCAM 発現頻度は、MS を含むその他の群よりも有意に高かった。その他のリンパ球サブセットでも NMOSD における MCAM 発現頻度が他疾患群と比し高い傾向がみられた。また少数例の、髄液中リンパ球の MCAM 発現頻度を解析では、MS や NMOSD の髄液でメモリー Th 細胞の MCAM 発現頻度が高い傾向がみられた。(2) MS 患者のうちフィンゴリモド投与群では、IFN $\beta$  投与群と未治療群と比較し、MCAM 発現メモリー Th 細胞の絶対数が有意に少なかった。(3) MCAM を発現するリンパ球の頻度、細胞数と疾患活動性・重症度との有意な相関はみられなかった。

### D. 考察

NMOSD の末梢血・髄液では MCAM を発現するメモリー Th 細胞の頻度が高く、病態に関与している可能性が示唆された。既報告と異なり、MS 末梢血の MCAM 発現リンパ球頻度は健常者・非炎症性神

経疾患群と比較し有意差はなかったが、髄液では MCAM 発現メモリーTh 細胞頻度は増加しており、今後も解析を行っていく。

## E. 結論

NMOSD 患者では各リンパ球サブセットにおける MCAM 発現頻度が高く、病態への関与が示唆された。MS 患者において、フィンゴリモドは MCAM 発現する病原性メモリーTh 細胞に対しても末梢血中の細胞数減少作用を示しており、効果発現機序の一つである可能性がある。

## R 1 年度

### A. 研究目的

抗 MOG 抗体は視神経炎、NMOSD、ADEM などの中枢神経炎症性疾患で検出されることが判明しており注目を浴びているが、これまで抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理所見についての報告は少ない。今回我々は、頭蓋内に腫瘍様脱髄病変 (TBL) をきたした抗 MOG 抗体陽性の 3 症例について脳病理と臨床的所見を後方視的に解析した。

### B. 研究方法

当院の TBL 患者のうち抗 MOG 抗体が陽性かつ脳生検を施行した患者を対象とした。抗 MOG 抗体の解析は東北大学医学部脳神経内科で CBA (cell based assay) 法により測定し、脳病理を検討した。

(倫理面への配慮)

この研究は東京女子医科大学の倫理委員会において承諾を得て行い、プライバシーの保護に十分配慮し施行した。

### C. 研究結果

抗 MOG 抗体陽性例は 9 例のうち 3 例で脳生検を施行した。平均発症年齢は 18.7 歳、臨床症状としては、2 例で意識障害、3 例で片麻痺。髄液検査では 3 例とも単核球優位の細胞数上昇、MBP は 1 例で上昇、OCB は 1 例で陽性。頭部 MRI はいずれも基底核から側頭葉にかけて、Gd 造影効果を伴う 4 cm 以上の病変を呈し、ステロイドパルスが著効。脳病理所見は、全例で脱髄性変化および

perivascular lymphocytic cuffing があり、3 例中 2 例が B 細胞優位、1 例が T 細胞優位であった。

## D. 考察

自験例 3 例のうち 2 例が B 細胞優位のリンパ球集簇を認めた。脳病理において、B 細胞の顕著な集簇を示す疾患は多くない。代表的なものは多発性硬化症であるが、自験例 3 例の臨床像はいずれも多発性硬化症としては典型的ではなかった。B 細胞は抗 MOG 抗体関連疾患の中枢神経において抗原提示、サイトカイン産生を行い病態に寄与している可能性が考えられた。

## E. 結論

抗 MOG 抗体関連疾患では、脳病変に B 細胞主体のリンパ球浸潤を認める一群が存在することが示された。自験例・既報告の結果などから、抗 MOG 抗体関連疾患の脳病理所見は多様性に富んでいるものの、その病態において液性免疫が関与していることが示唆された。また腫瘍様中枢神経病変では、抗 MOG 抗体関連疾患の頻度が少ないため、特に若年者では鑑別に挙げる必要がある。現在、補体・IgG・MOG の染色を行っているところである。

## F. 研究発表

### 1) 国内

口頭発表	(21) 件
原著論文による発表	(0) 件
それ以外 (レビューなど) の発表	(8) 件

### そのうち主なもの 論文発表

1. 田中正美, 清水優子: 多発性硬化症へのフマル酸時メチル治療. Brain and Nerves 69: 1041-1046, 2017
2. 清水優子. 多発性硬化症最前線 妊娠・出産と就労. Pharma Medica 36: 59-63, 2018
3. 清水優子: MS と MNO で拳児希望や妊娠のために疾患修飾薬を切り替える場合はどうしたらいいでしょうか. 神経内科 Clinical Questions & Pearls 中枢脱髄性疾患 332-341. 中外医学社, 東京, 2018
4. 監修 日本神経学会 編集 多発性硬化症・視神経炎診療ガイドライン 作成委員会: 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 医学書院, 東京, 2017

5. 清水優子 .NMO-SD における血清 Leptin. 神経内科 90 : 72-77 , 2019
6. 清水優子 .ここに注目 知っているようで知らない疾患のガイゼツ File 097 視神経脊髄炎関連疾患. クレデンシャル 115 : 12-13 , 2018
7. 新野正明, 大橋高志, 越智博文, 清水優子, 中島一郎 : 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 追加情報 ―フマル酸ジメチル― 1-18. 日本神経学会, 東京, 2018
8. 清水優子† : 妊娠・出産における注意事項について教えてください. MG Frontier 1 : 30-31 , 2019

### 学会発表

1. 清水優子 . 発表の仕方. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会, 札幌, 2017
2. 池口亮太郎, 清水優子, 阿部香代子, 丸山隆志, 新田雅之, 阿部光一郎, 川俣貴一, 北川一夫 . Tumefactive demyelinating lesion と脳腫瘍との鑑別における MRS の有用性. 第 29 回日本神経免疫学会学術集会, 札幌, 2017
3. 池口亮太郎, 西村絢子, 吉弘仁, 鈴木美紀, 小林正樹, 堀場恵, 吉澤浩志, 飯嶋睦, 清水優子, 三枝英人, 北川一夫 . 嚙下障害・構音障害のみを呈し診断に時間を要した筋サルコイドーシスの 84 歳女性例. 第 45 回日本臨床免疫学会総会, 東京, 2017
4. 清水優子 . 脳血管障害と免疫性神経疾患の MRI による鑑別. STROKE2019, 横浜, 2019
5. 清水優子 . 多発性硬化症 (MS) の治療選択. 第 105 回日本神経学会中国・四国地方会, 松山, 2018
6. 清水優子 . 多発性硬化症の治療選択 女性患者のアンメットニーズとライフステージ. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2018
7. 清水優子 . MG 診療を QOL の観点から考える. 第 48 回日本臨床神経生理学会学術大会, 東京, 2018
8. 清水優子 . 免疫抑制薬使用中の患者に対する看護. 第 36 回日本神経治療学会学術集会, 東京, 2018
9. 池口亮太郎, 清水優子, 佐藤和貴郎, 山村隆, 北川一夫 . 中枢神経脱髄疾患における MCAM 発現 T 細胞に関する研究. 第 30 回日本神経免疫学会学術集会, 郡山, 2018
10. 清水優子, 池口亮太郎, 北川一夫 . 多発性硬化症の生殖補助医療によるリンパ球表面マーカーと再発リスクの検討. 第 3 回日本母性内科学会総会・学術集会, 東京, 2018
11. 清水優子 . 一般神経内科医に役立つ多発性硬化症疾患修飾薬 6 剤の使い分け 小児若年女性での使い分け . 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018
12. 池口亮太郎, 清水優子, 阿部香代子, 清水悟, 丸山隆志, 新田雅之, 阿部光一郎, 川俣貴一, 北川一夫 . Tumefactive demyelinating lesion と脳腫瘍との鑑別における proton MRS の有用性. 第 59 回日本神経学会学術大会, 札幌, 2018
13. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K. Immunological study of pregnancy outcome in multiple sclerosis with assisted reproductive technology. 59th Annual Meeting of The Japanese Society of Neurology, Sapporo, 2018
14. 清水優子 . 女性目線からみた MG 妊娠・出産. 第 37 回日本神経治療学会学術集会, 横浜, 2019
15. 清水優子 . MS NMO 女性患者への診療アプローチ. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019
16. 池口亮太郎, 神田菜月, 清水優子, 増井憲太, 高橋利幸, 柴田亮行, 北川一夫 . 腫瘍様病変を呈した抗 MOG 抗体関連疾患 3 例における病理学的特徴に関する検討. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019
17. 宗勇人, 池口亮太郎, 鈴木美紀, 小林正樹, 吉澤浩志, 飯嶋睦, 清水優子, 北川一夫 . Nivolumab 使用後に重症筋無力症・筋炎・心筋炎を発症した 55 歳の女性. 第 31 回日本神経免疫学会学術集会, 千葉, 2019
18. 清水優子 : 免疫性神経疾患の妊娠・出産. 第 4 回日本母性内科学会総会・学術集会, 東京, 2019
19. 清水優子 . 多発性硬化症と視神経脊髄炎患者の妊娠・出産. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019
20. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kojima H, So H, Kitagawa K. Peripheral blood lymphocyte subset of fingolimod or dimethyl fumarate in multiple sclerosis patients. 第 60 回日本神経学会学術大会, Osaka, 2019
21. 池口亮太郎, 清水優子, 佐藤和貴郎, 山村隆, 北川一夫 . 中枢神経脱髄性疾患における MCAM 発現リンパ球に関する研究. 第 60 回日本神経学会学術大会, 大阪, 2019

### 2) 海外

- |                   |       |
|-------------------|-------|
| 口頭発表              | (8) 件 |
| 原著論文による発表         | (5) 件 |
| それ以外 (レビューなど) の発表 | (2) 件 |

### そのうち主なもの 論文発表

1. Niino M, Fukazawa T, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict H R, Matsui M. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japan. Multiple Sclerosis Journal Experimental Translational and Clinical 3 : 2055217317748972 , 2017.12
2. Ikeguchi R, Shimizu Y, Shimizu S, Kitagawa K. CSF and clinical data are useful in differentiating CNS inflammatory demyelinating disease from CNS lymphoma. Mult Scler , 2017.7
3. Shimizu Y . High prices drugs for multiple sclerosis and medical economy in Japan. Clinical and Experimental Neuroimmunology 8 : 289-291 , 2017.11

- 4 . Niino M, Fukazawa T, Kira JI, Okuno T, Mori M, Sanjo N, Ohashi T, Fukaura H, Fujimori J, Shimizu Y, Mifune N, Miyazaki Y, Takahashi E, Kikuchi S, Langdon D, Benedict RH, Matsui M : Cognition with magnetic resonance imaging findings and social activities in patients with multiple sclerosis in Japanese cohort. *Clinical & Experimental Neuroimmunology* 10 : 41-48 , 2019
- 5 . Ikeguchi R, Shimizu Y, Abe K, Shimizu S, Maruyama T, Nitta M, Abe K, Kawamata T, Kitagawa K. Proton magnetic resonance spectroscopy differentiates tumefactive demyelinating lesions from gliomas. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 26 : 77-84 , 2018
- 6 . Niino M, Ohashi T, Ochi H, Nakashima I, Shimizu Y, Matsui M. Japanese guidelines for dimethyl fumarate. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 9 : 235-243 , 2018
- 7 . So H, Ikeguchi R, Kobayashi M, Suzuki M, Shimizu Y, Kitagawa K : PD-1 inhibitor-associated severe myasthenia gravis with necrotizing myopathy and myocarditis. *J Neurol Sci* 399 : 97-100 , 2019
4. Nishimura A, Ikeguchi R, Kobayashi M, Yoshizawa H, Ijima M, Shimizu Y, Saigusa H, Kitagawa K. Sarcoid myopathy with only dysphasia and dysarthria in 84 year woman. 第 9 回筋炎ワークショップ, 東京, 2017
5. Ikeguchi R, Shimizu Y, Abe K, Abe K, Kawamata T, Kitagawa Kazuo. Usefulness of proton magnetic resonance spectroscopy in differentiating tumefactive demyelinating lesions from gliomas. 70th American Academy of Neurology of Annual Meeting, Los Angeles, 2018/04
6. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K. Pregnancy outcome changes in lymphocyte subsets in peripheral blood and plasma osteopontin in Japanese patients with multiple sclerosis after assisted reproductive technology. 70th American Academy of Neurology Annual Meeting, Los Angeles, 2018
7. Kanda N, Ikeguchi R, Shimizu Y, Masui K, Shibata N, Kitagawa K. Dominant B cell infiltration in tumefactive anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated disease. 35th ECTRIMS, ストックホルム, 2019
8. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kanda N, So H, Kojima H, Kitagawa K. Differences in peripheral blood lymphocytes subsets from patients with multiples sclerosis treated with fingolimod or dimethyl fumarate. 35th ECTRIMS, ストックホルム, 2019

#### 学会発表

1. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K. Pregnancy outcome and change in lymphocyte subsets in peripheral blood in Japanese patients with multiple sclerosis after assisted reproductive technology. 7th Joint ECTRIMS-ACTRIMS meeting, Paris France, 2017
2. Ikeguchi R, Shimizu Y, Shimizu S, Kitagawa K. Utility of CSF and clinical data in differentiating CNS inflammatory demyelinating disease from CNS lymphoma. 13rd World Congress of Neurology, Kyoto, JAPAN, 2017
3. Shimizu Y, Ikeguchi R, Kitagawa K. Multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder after assisted reproductive technology. The 23rd World Congress of Neurology, Kyoto, JAPAN, 2017

#### G . 知的所有権の出願・取得状況

該当するものなし