

日本人 clinically isolated syndrome 患者の脳 MRI 所見

田中 正美^{1)*} 本山 りえ¹⁾ 田原 将行¹⁾ 田中 恵子²⁾

要旨：日本人 clinically isolated syndrome (CIS) 患者 21 例の脳 MRI 所見を、多発性硬化症 (MS) 患者の発病時 8 例と比較した。CIS では Barkhof 基準の 4 項目のいずれにも該当しなかったのが 11 例、1 項目のみが 7 例、2 項目が 3 例であった。MS 患者の最初のエピソードでは、Barkhof 基準のいずれにも該当しなかったのが 1 例、1 項目が 3 例、2 項目が 3 例であった。1 例の MS 患者が発病時に 3 項目以上を満足した。将来、MS に進展するか否か不明の CIS 患者だけでなく、将来、MS に進展する患者でさえ日本人患者では発症時の脳 MRI 所見が乏しいことが示唆された。

(臨床神経 2012;52:725-729)

Key words : 多発性硬化症, clinically isolated syndrome, MRI, Barkhof基準

はじめに

多発性硬化症 (MS) では、最初のエピソード、clinically isolated syndrome (CIS) の時期からの早期治療が推奨されている。しかし、CIS の時点では、視神経脊髄炎 (NMO) や Leber 病などが混入する可能性のほか、CIS 発症後 20 年経過後も 28% は CIS のままと報告もあり¹⁾、CIS 時点での治療開始にあたっては如何に MS へ進展する可能性の高い患者を選択するかが課題である²⁾。

CIS を対象とし、MS への移行の有無を治療の評価指標とした治験では、脳 MRI 上、1) 脱髄病変が少なくとも 1 個は脳室周囲にあるか、あるいは ovoid lesion があり、直径 3mm 以上の 2 個以上の silent lesions が存在するか、あるいは 2) T₂強調画像で直径 3mm 以上の 2 個以上の clinical silent lesions があり、そのうち 1 個以上は ovoid で脳室周囲にある、または Tent 下に存在するなどの条件を設定して患者が組み入れられた。しかしながら日本人患者では、CIS の段階で上記のような MS に特徴的な脳 MRI 所見は少ないように思われる。MS 患者に対する多くの治験では、先行する 1 年間に 1 回あるいは 2 年間に 2 回以上の再発がみとめられるという登録条件が設定されることが多いが、これを満足する日本人 MS 患者でも、脳 MRI で無症候性造影病変がみとめられるのは少なく、筆者らの施設では 9/23 例 (39.1%) にすぎなかった。また、1 回のスキャンでみとめられる造影病変数は 0.37 であった。治験では活動性の高い患者が登録される傾向があるにしても、欧米の臨床試験でみとめられる 1 回のスキャン当たりの造影病変数 1.0~2.0 に比していちじるしく低く、日

本人 MS 患者では疾患活動性が低いことが示唆された³⁾。今回われわれは、当院を受診した日本人 CIS 患者の脳 MRI 所見の特徴を検討し、さらに、すでに MS と診断されている症例について、その発症時点、すなわち CIS 時点での脳 MRI 所見を後方視的にも比較検討した。

対象と方法

2007 年 12 月から 2010 年 10 月までに当院 MS センターを初診した CIS 患者 23 例と 2009 年 6 月から 2010 年 10 月に初診した MS の診断基準を満たす患者 (clinically definite MS : CDMS) 32 例である。

CIS の診断は、中枢神経の脱髄病変によると考えられる神経症状が 24 時間以上⁴⁾持続し、病歴上ではじめての症状が極期まで 14 日以内の経過を示す⁵⁾ものとした。

CDMS は 2005 年の McDonald 診断基準⁶⁾の第一項目 (臨床経過のエピソードとして空間と時間の多発性を有する) を満たすものとし、再発寛解型 MS (RRMS) を対象とした。

患者全例について抗アクアポリン (AQP) 4 抗体を測定しており、陽性患者は今回の対象から除外した。抗 AQP4 抗体陰性であっても、NMO⁷⁾と同じ病態が強く示唆されている、NMO spectrum disorders⁸⁾は除外した。また、NMO に特徴的な 3 椎体以上に連続する脊髄中央部に存在する、(centrally-located long spinal cord lesion : LCL)⁹⁾を有する患者も除外した。

CDMS 患者については CIS と診断された時点の医療機関から脳 MRI の提供を受けた。発症から 3 カ月以内に撮影された 1.5T 脳 MRI (当院の MRI だけではないため、機種は多様

*Corresponding author: NHO 宇多野病院多発性硬化症センター [〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山 8]

¹⁾NHO 宇多野病院多発性硬化症センター²⁾金沢医科大学神経内科

(受付日 : 2011 年 12 月 27 日)

Table 1 Brain MRI lesions of CIS and at the first presentation of those later developed to CDMS (a). No brain MRI lesions satisfy Barkhof's criteria were shown in 11/21 CIS (46%) patients. Only one CDMS patient at the first presentation satisfied more than three of four of the Barkhof's criteria. Brain MRI at the first presentation of CDMS was not examined in 13/32 MS patients.

(a)			(b)	
No of Pts	CIS 21	At the first presentation of MS 8	Conversion to MS* ²³⁾ 64	No conversion to MS* ²³⁾ 94
Paty criteria	9 (43%)	2 (25%)		
Barkhof's criteria 0/4	11 (52%)	1 (13%)	14 (22%)	30 (32%)
1/4	7 (33%)	3 (38%)	18 (28%)	39 (42%)
2/4	3 (14%)	3 (38%)		
3/4	0	1 (13%)	32 (51%)	25 (27%)
4/4	0	0		

*Brain MRI findings of 158 patients with CIS in the Netherland (b)²³⁾. Among the total of 170 patients with a first attack suggestive demyelination, 3 patients developed NMO. A total of 158 patients included in the analysis were followed at a median time of 39 months. Twenty-four patients (24/158: 15%, 18 with no conversion and 6 with in conversion to MS) had a normal MRI scan. The 57 (37%) patients satisfied more than 3/4 of Barkhof's criteria regardless of conversion to MS.

Pts: patients, MS: multiple sclerosis, CIS: clinically isolated syndrome.

である) T₂強調横断画像と FLAIR 矢状断画像について読影した。

脳 MRI 所見としては空間的多発性について、Paty 基準と Barkhof/Tintoré 基準をもちいて MS に特徴的な病変の頻度を検討した。Paty 基準とは、4 カ所以上の大脳白質病変があるか、あるいは 3 カ所あって、うち 1 カ所は脳室周囲に存在するばあいである¹⁰⁾。Barkhof/Tintoré 基準は Tintoré ら¹¹⁾による Barkhof の原法¹²⁾の修正版である。Barkhof の原法で採り上げられていた造影病変については、9 カ所の T₂高信号病変でも等価とされ、2001 年の McDonald 診断基準¹³⁾で採用された。修正版では、以下の 4 項目のうち 3 項目以上を満足するばあいを MS の空間的多発性の画像診断の基準とされた。1) 1 カ所以上の皮質白質境界域病変、2) 1 カ所以上の造影病変あるいは 9 カ所の T₂高信号病変、3) 1 カ所以上のテント下病変、4) 3 カ所以上の脳室周囲病変、である。T₂高信号病変¹⁴⁾および造影病変¹⁵⁾は直径 3mm 以上を評価の対象とした。

脳脊髄液のオリゴクローナルバンド (OCB) は国際的な標準的測定法である、等電点電気泳動による測定を三菱化学メディエンス (東京) で施行した¹⁶⁾。

結 果

CIS 患者のうち脊髄炎だった 2 例では脳 MRI が撮影されていなかったため、21 例を対象に検討した。責任病変は視神経が 2 例、脊髄が 12 例、小脳・脳幹が 4 例、脳幹・脊髄が 2 例、大脳・脊髄が 1 例であった。OCB は 4/21 例で陽性であった。CIS 患者での脳 MRI 所見は (Table 1a)、9/21 例で Paty 基準を満足したが、Barkhof 基準にまったく該当しないのが 11 例、1 項目該当が 7 例、2 項目が 3 例であった。さらに 5/16

例で造影病変があり、1/15 例で ovoid lesion があり、3/13 例で Dawson's finger がみとめられた。

将来、CDMS へ進展するかどうか不明の CIS だけでなく、CDMS の発症時での脳 MRI を検討するために、当該期間中に受診した CDMS 患者について後方視的に検討した。なお、この目的で検討可能であったのは 8 例のみであった。すなわち、11 例は 8~27 年前の発症であることから、CIS と思われる時点での脳 MRI の入手ができなかった。また、CIS 時の脳 MRI が撮影されていない CDMS 患者が 13 例あり、脊髄炎あるいは視神経炎のみが各 2 例ずつのほか、自然軽快したため医療機関を受診しなかった患者が 6 名、理由不明が 3 名いた。

CIS と考えられる発症時の脳 MRI を検索できた 8 例の CDMS については、6/8 例で初発 (CIS 時点) 症状が脳幹病変であった (Table 1a)。これら 8 例で、中枢神経の他の部位に症状が出現して CDMS と診断されるまでの期間は、2 から 38 カ月 (平均値 ± 標準偏差値は 16.0 ± 14.4, 中間値は 10 年であった) であった。OCB は 2/5 例で陽性であった。Paty 基準を満足したのは意外にもわずか 2 例のみで、Barkhof 基準を満足したのは 0 項目が 1 例、1 から 4 項目はそれぞれ 3, 3, 1, 0 例であった。CDMS へ移行するまで 2 カ月と短かった 2 例では、1 例で OCB が検索されていたが陰性で、2 例とも Paty 基準さえ満足せず、Barkhof 基準では 4 項目中それぞれ 1 と 2 項目を満足するのみであった。3 項目を満足した 1 例は 8 カ月後に CDMS へ移行した。満足する項目数と MS への移行期間は必ずしも関連しなかった。将来、CDMS への進展が確認された患者の CIS 時の脳 MRI でさえ、将来、CDMS に進展するかどうか不明な CIS 患者に比して画像所見が豊富とはいえず、Barkhof 基準をほとんど満足しなかった。

考 察

CIS は視神経, 脊髄, あるいは脳幹の病変による症状が主体を占める¹⁷⁾. もっとも頻度が多いのは視神経炎であるが¹⁸⁾, 日本人を対象とした視神経炎から MS への進展の割合や期間を検討した研究はなされていない. 今回の研究は, 日本人 CIS 患者で将来 MS へ進展する可能性のある画像上のリスクを明らかにすることを目的に, その前提として, そもそも日本人 CIS 患者ではどのような脳 MRI 所見がみとめられるのか, を検討した.

欧米では脳 MRI をもちいて, CIS から MS への進展のリスクが研究されてきた. CIS と考えられ脳 MRI で異常所見がなかったばあい, 7~20 年後に MS へ進展した例は 10~20% で, なんらかの所見があったばあいは 60~80% と記載されている¹⁹⁾²⁰⁾, CIS 患者を 10 年間観察すると, CIS 発症時に脳 MRI で異常所見がなかった群 (33%) では, 3/27 例しか MS へ進展せず, しかも全例で EDSS が 3 以下であった²¹⁾. また, CIS の時点で Barkhof 基準を 3 項目以上満足する患者は 40% 以上いるが, 3 年後に MS へ進展した患者は 40% しかいなかったという報告²²⁾もある.

Barkhof 基準で評価した CIS の代表的な欧米の脳 MRI 所見²³⁾を Table 1b に示すが, 今回の自験例での結果は欧米での CIS 患者の脳 MRI 所見とは対照的である. 欧米の患者では, 中間値で 39 カ月の観察期間で MS に進展しなかった患者でさえ, 42% で Barkhof 基準の 1 あるいは 2 項目を満足し, MS へ進展した CIS 患者では 79% で Barkhof 基準のなんらかの項目を満たしている. それに比較すると, 自験 CIS 患者では 11/21 例 (52%) で Barkhof 基準のいずれの項目もみとめられなかった. MS 患者でも CIS と診断された時点で Barkhof 基準を 3 項目以上満足したのは 8 例中 1 例のみで, CIS 患者 21 例中では基準を満たした例はなかった.

発症時に脳 MRI が撮影されていない CDMS 患者が 13/32 例 (41%) いたことが注目される. 当初から MS がうたがわれた患者でも矢状断 FLAIR 画像が撮影されていないことが多く, 静脈周囲炎を反映するといわれる Dawson's finger を評価できたのは 2/8 例のみで, いずれも陽性であった. 脳梁病変が存在すると, CIS から MS へ進展する可能性が高くなるといわれている²³⁾. 将来, MS へ進展する可能性のある CIS が考えられたばあい, 矢状断 FLAIR 画像は重要であると思われる.

欧米では 170 例の CIS のうち, その後 3 例が NMO と診断された報告⁸⁾がある. また, IFN β 治療を受けた CIS 患者の 1% は後方視的に抗 AQP4 抗体が陽性であった²⁴⁾. 今回, 解析対象とした CIS 患者は抗 AQP4 抗体も LCL もみとめられないが, これらの中に将来, 抗 AQP4 抗体などが陽性となって, NMO と判明する患者が存在する可能性を完全には否定できないことには留意する必要がある.

以上から, 日本人 CIS 患者では一定程度将来 NMO に進展する患者が混入する可能性を否定できないが, これを考慮し

ても CIS 患者の脳 MRI 所見は乏しく, MS 患者でさえ発症時にみとめられる病変が少なく, 欧米の患者に比して, 発症時の脳 MRI 所見が乏しいことが示唆された.

謝辞: 以下の先生方から脳 MRI を借用させていただきました. 深謝いたします. 国立循環器病研究センター・井上泰輝, 藤田保健衛生大学病院・植田晃広, 小牧市民病院・加藤重典, 奈良県立奈良病院・菊井祥二, 松戸市立病院・小島重幸, 富山県立中央病院・佐藤大介, 市立枚方市民病院・佐藤智彦, 国立病院機構呉医療センター中国がんセンター・杉浦智仁, 市立豊中病院・巽千賀夫, 京都府立医科大学病院・徳田隆彦, 中尾クリニック・中尾 榮佑, 関西医科大学附属滝井病院・中村聖香, 東京医科歯科大学病院・林達哉, 木沢記念病院・林祐一, 市立伊勢総合病院・松本勝久, 東京慈恵医科大学病院・森田昌代, 東京医療センター・安富大祐, 兵庫県立姫路循環器病センター・山崎浩, 京都第二赤十字病院・山本康正, 舞鶴医療センター・結城奈津子, 日本バプテスト病院小児科 (順不同, 敬称略)

本研究は, 厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究」班 (主任研究者: 楠 進近畿大学神経内科教授) の助成を受けた.

※本論文に関連し, 開示すべき COI 状態にある企業, 組織, 団体はいずれも有りません.

文 献

- 1) Chard DT, Dalton CM, Swanton JK, et al. MRI-only conversion to MS following a clinically isolated syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2011;82:176-179.
- 2) 田中正美, 本山里え, 中野 仁. 多発性硬化症のインターフェロン導入時期. 多発性硬化症に移行してから導入. *内科* 2011;107:150-153.
- 3) Tanaka M, Matsui M, Tahara M, et al. Low incidence of asymptomatic contrast-enhancing brain lesions in Japanese patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2011;65:119-122.
- 4) Kappos L, Polman CH, Freedman MS, et al. Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:1242-1249.
- 5) Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47-53.
- 6) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005;58:840-846.
- 7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 8) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007;6:805-815.

- 9) Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al. Anti-aquaporin4 antibody in Japanese multiple sclerosis: The presence of optic-spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007;78:990-992.
- 10) Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS: a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology* 1988;38:180-185.
- 11) Tintoré M, Rovira A, Martínez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Am J Neuroradiol* 2000;21:702-706.
- 12) Barkhof F, Filippi M, Miller DH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997;120:2059-2069.
- 13) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001;50:121-127.
- 14) Barkhof F, Rocca M, Francis G, et al. Validation of diagnostic magnetic resonance imaging criteria for multiple sclerosis and response to interferon beta 1a. *Ann Neurol* 2003;53:718-724.
- 15) Tanaka M, Matsui M, Tahara M, et al. Low incidence of asymptomatic contrast-enhancing brain lesions in Japanese patients with multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2011;65: 119-122.
- 16) Nakashima I, Fujihara K, Sato S, et al. Oligoclonal IgG bands in Japanese patients with multiple sclerosis. A comparative study between isoelectric focusing with IgG immunofixation and high-resolution agarose gel electrophoresis. *J Neuroimmunol* 2005;159:133-136.
- 17) Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I: natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005;4:281-288.
- 18) Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012;11:157-169.
- 19) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan J, et al. A Longitudinal Study of Abnormalities on MRI and Disability from Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-164.
- 20) Tintoré M, Rovira A, Rio C, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-972.
- 21) O'Riordan JI, Thompson AJ, Kingsley DP, et al. The prognostic value of brain MRI in clinically isolated syndromes of the CNS. A 10-year follow-up. *Brain* 1998;121:495-503.
- 22) Dalton CM, Brex PA, Miszkiel KA, et al. Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2002;52:47-53.
- 23) Jafari N, Kreft KL, Flach HZ, et al. Callosal lesion predicts future attacks after clinically isolated syndrome. *Neurology* 2009;73:1837-1841.
- 24) Horga H, Hemmer B, Edan G, et al. Antibodies to aquaporin-4 in patients with a clinically isolated syndrome: analyses from the BENEFIT study (Betaferon in newly emerging multiple sclerosis for initial treatment). *Mult Scler* 2008;14:S49.

Abstract**Brain MRI findings in Japanese patients with clinically isolated syndrome**

Masami Tanaka, M.D.¹⁾, Rie Motoyama, M.D.¹⁾, Masayuki Tahara, M.D.¹⁾ and Keiko Tanaka, M.D.²⁾

¹⁾Multiple Sclerosis Center, NHO Utano National Hospital

²⁾Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Treatment of patients with clinically isolated syndrome (CIS) with disease modifying drugs including interferon β delays conversion to clinically definite multiple sclerosis (MS). However, CIS patients do not necessarily develop MS even after 20 years. Brain MRI lesions were required for CIS patients to include in clinical trials such as CHAMPS study and BENEFIT study. CIS patients with brain MRI lesions compatible to MS were considered as high risk to convert to MS in western countries. Previously we reported that asymptomatic enhancing brain lesions (AEBLs) were found in 9/23 (39.1%) of MS patients who had suffered at least one relapse in the preceding year or two relapses in the preceding 2 years, and the number of AEBLs per scan was 0.37, suggesting low disease activity of Japanese MS patients. We examined brain MRI findings in Japanese CIS patients and compared with those of Japanese MS patients at the first presentation.

We reviewed brain MRI of 23 CIS visited our clinic from December 2007 to October 2010 who fulfilled the criteria proposed by Kappos et al. (2006) and Dalton et al (2002). Thirty two clinically definite MS (CDMS) patients fulfilled the first McDonald criteria (two or more attacks and objective clinical evidence of two or more lesions) proposed by Polman et al. (2005). Patients with neuromyelitis optica (NMO) and patients with NMO spectrum proposed by Wingerchuk et al. (2006) and Wingerchuk et al. (2007), respectively, were excluded. Patients with anti-aquaporin4 antibodies or with contiguous spinal cord lesion extending over three vertebral segments on MRI were also excluded.

We could not obtain MRI of 11 patients with CDMS because of very long disease course, and 2 CIS and 13 CDMS patients had not been examined with MRI. So we examined 21 CIS and 8 CDMS patients at the first presentation using Paty criteria and Barkhof criteria. Eleven CIS patients did not meet any of the Barkhof criteria. Seven and 3 CIS patients met one and two of Barkhof criteria, respectively. No CIS patients showed fulfilled more than 3 of Barkhof criteria. Seven of eight CDMS patients at the first presentation showed more than one of the Barkhof criteria, however, only one CDMS patient at the onset fulfilled more than 3 of the Barkhof criteria. Japanese CIS patients seemed to show less brain lesions than those in western countries.

(Clin Neurol 2012;52:725-729)

Key words: multiple sclerosis, clinically isolated syndrome, MRI, Barkhof criteria
