

## Clinically isolated syndrome

### —多発性硬化症への進展予測と病態修飾療法の開始—

郡山 達男\*

**要旨**：多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 患者の 85% は clinically isolated syndrome (CIS) と呼称される最初は単一の臨床症状を呈する。CIS 患者の 38~68% は臨床的に確実な MS (clinically definite MS, CDMS) へ進展する。インターフェロンβ (interferon β, IFNβ) は CIS から CDMS への進展を 44~50% 有意に抑制する。しかし、CIS のすべての症例が MS へ進展するわけではないことから、MS 以外の疾患を除外した後に、CDMS へ進展するリスクが高いと思われる MRI で空間的多発性および時間的多発性がみとめられ、McDonald 診断基準で MS と診断できる CIS 患者が IFNβ 治療の適応となると考えられる。

(臨床神経 2011;51:179-187)

**Key words** : clinically isolated syndrome, 多発性硬化症, インターフェロンβ, MRI診断基準, 早期治療

#### はじめに

MS は若年成人に発症し、視力障害や歩行障害をきたし、患者の日常生活や社会生活に重大な影響をおよぼす可能性がある。MS は自己免疫機序による中枢神経系の慢性炎症性脱髄性疾患であり、IFNβ といった病態修飾療法 (disease modifying therapy, DMT) の導入は MS の長期的な再発や身体機能障害の進行の抑制に効果があることがいくつかのランダム化比較試験 (randomized controlled trial, RCT) で示されている<sup>1)~4)</sup>。

MS 患者は CIS と呼称される最初は単一の脱髄性症状で発症する<sup>5)</sup>。CIS 患者の多くは、CIS に続いて脱髄性症状を再発し、この二番目のエピソードが生じたばあいには臨床的に確実な MS (CDMS) と診断される。IFNβ は CIS から CDMS への進展を有意に抑制し、さらに CIS の早期から IFNβ を開始すると遅延して開始するのとくらべて CDMS への進展を有意に抑制することが示された<sup>6)~10)</sup>。これらの結果から、欧米では MS を示唆する CIS の患者に対する治療として IFNβ-1a (アボネックス<sup>®</sup>) と IFNβ-1b (ベタフェロン<sup>®</sup>) が認可されており、欧米の多くの神経内科医がこの時点で治療を開始することを主張している<sup>11)12)</sup>。しかし、CIS における IFNβ の有効性が示されているにもかかわらず、CIS に対してこれらの薬剤をもちいることに議論がある<sup>13)~16)</sup>。本稿では CIS のから MS への進展予測の指標と MS に対して現在わが国でもちいることができる唯一の DMT である IFNβ の開始について概説する。

#### Clinically isolated syndrome (CIS)

MS は臨床的に多様性があるが、MS の 85% は視神経、脳幹または脊髄における CIS と呼称される最初は単一の脱髄性症状で発症する<sup>5)</sup>。CIS は MS と診断できる時間的な多相性が臨床的にも MRI 上も明らかでなく、MS 以外の疾患が適切な検査などで除外されていることが不可欠である<sup>17)</sup>。CIS は臨床的に単発性病巣あるいは多発性病巣のものがあり、MRI 上で無症候性病巣があるものとなないものがある<sup>17)</sup>。とくに初発の際に MRI で多発性病巣がみとめられた患者の多くは、CIS に続いて二回目の脱髄性症状を発症し CDMS へと進展する。

#### Radiologically isolated syndrome (RIS)

Radiologically isolated syndrome (RIS) は MS を示唆する MRI 所見はあるが無症状の患者と定義されている (Table 1)<sup>18)</sup>。MRI の Barkhof 基準<sup>19)</sup>の 4 項目中 3 項目以上を満たす RIS 患者 41 例中の 24 例 (59%) が中央値 2.7 年で MRI 所見の進行がみられ、RIS 患者 30 例中の 10 例 (33%) が中央値 5.4 年で CIS または CDMS に進展した<sup>18)</sup>。また、Barkhof-Tintoré の MRI 基準<sup>20)</sup>を満足するが無症状の RIS 患者 70 例中 23 例 (33%) が平均 2.3 年で CIS へ進展した<sup>21)</sup>。このように RIS 患者は CIS あるいは CDMS へ進展するリスクがある。

\*Corresponding author: 広島市立広島市民病院神経内科 [〒730-8518 広島市中区基町 7 番 33 号]  
広島市立広島市民病院神経内科  
(受付日: 2011 年 1 月 4 日)

**Table 1** Proposed diagnostic criteria for the radiologically isolated syndrome (文献<sup>18)</sup>より引用).

A. 偶然に確認された以下の MRI 基準に合致する脳白質異常の存在
1. 脳梁を含むか含まない, 卵形の境界明瞭で均一な病巣
2. 3mm を超える T <sub>2</sub> 高信号病巣で, 空間的多発性の Barkhof 基準 (4 項目中の 3 項目以上) を満たす
3. 血管支配に合致しない脳白質病変
B. 病歴上, 寛解する神経症状の病歴が無いこと
C. MRI 異常が社会的, 職業的あるいは全身機能の臨床的に明らかな機能障害で説明出来ない
D. MRI 異常が薬物乱用, 中毒または治療による直接的な影響でない
E. MRI 所見が leukoaraiosis や脳梁を含まない広範な白質病変は除外する
F. 脳 MRI 異常が他の疾患を除外できる

**Table 2** Baseline characteristics in long-term follow-up studies of CIS and development of clinically definite MS, stratified for baseline MRI findings.

研究/報告者, 報告年	CIS のタイプ	患者数 (人)	平均追跡期間 (年)	CDMS へ進展した割合 (%)		
				全症例	正常 MRI	異常 MRI
Fisniku et al, 2008 <sup>27)</sup>	混合*	107	20	63	21	82
Optic Neuritis Study Group, 2008 <sup>26)</sup>	視神経炎	389	15	50	25	72
Brex et al, 2002 <sup>22)</sup>	混合	71	14	68	19	88
Optic Neuritis Study Group, 2003 <sup>23)</sup>	視神経炎	388	10	38	22	56
Minneboo et al, 2004 <sup>24)</sup>	混合	42	8	62	24	72
Tintoré et al, 2006 <sup>25)</sup>	混合	156	7	42	9	60

\*視神経炎, 脳幹症候群, 脊髄炎など

## CIS から CDMS への進展のリスク

CIS 患者を平均 7~20 年間追跡した研究から, CIS 患者が MS へ進展する割合は 38~68% と報告されている<sup>22)~27)</sup> (Table 2). CIS 患者 107 例を長期追跡した研究では, CIS 患者の CDMS への進展率は 1 年で 19%, 5 年で 43%, 10 年で 59%, 14 年で 68%, そして 20 年で 63% である<sup>27)</sup>. MS 患者 1,844 例のコホート研究では CIS 発症から CDMS への進展の中央値は 2 年と報告されている<sup>28)</sup>. しかし, CIS の全例が MS へ進展するわけではないので, CIS を呈した患者のより信頼性の高い予後予測の評価法の発展はもっとも利益を受ける可能性が高い患者に焦点を絞って DMT 治療を実施することができるようになる.

1. CIS における CDMS への進展や障害度の進行を予知する臨床的指標

CIS において, 若年発症, 初発が運動症状や多巣性病巣の患者は MS への進展のリスクが高く, 一方, 初発が感覚症状の患者はリスクが低い<sup>7)29)</sup>. 視神経炎を呈する CIS 患者は, CDMS への進展が少ないとされている<sup>28)</sup>が, これは視神経炎を呈する CIS 患者は, 他の症状を呈する CIS 患者にくらべて, 頭部 MRI 病巣を有する割合が少ないためである<sup>30)</sup>. したがって, CDMS への進展には, CIS の病変部位ではなく, ベースラインの頭部 MRI 異常が重要である<sup>30)</sup>.

初期 MS において障害度の予後不良の要因として, 性別が男性, 初発時 (CIS の時点) の発症年齢が高いこと, 運動症状

や小脳症状で発症, 初回発作が不完全な回復, 初回発作の重症度が高いこと, 初発から再発までの期間が短いこと, 最初の 2 年間あるいは 5 年間の再発回数が多いことであり, 予後良好の要因として, 視神経炎のみを呈する患者と有意に関連がある<sup>28)29)31)</sup>.

2. 頭部 MRI でみられる病巣と CDMS への進展のリスク

CIS 患者の最初のイベントの時点で 50~80% の患者が頭部 MRI で病巣を有しており, 潜在的な疾患活動性を呈している<sup>32)</sup>. コホート研究において, これらの病巣の存在は将来の CDMS への進展を予測することが示されている. CIS 患者を 7~20 年間追跡した研究では, MRI 異常を有する CIS 患者の 56~88% が CDMS へ進展し, これに対して MRI が正常な CIS 患者では 9~25% が CDMS へ進展する<sup>22)~27)</sup> (Table 2).

CIS 患者のベースライン時の MRI でみられる病巣数と CDMS への進展のリスクとの間に相関があり, 病巣がみられないばあいには CDMS への進展の割合は 9% (ハザード比, 1)であったが, 1~9 個病巣を有するばあいには 33% (ハザード比, 3.4), 10 個以上病巣を有するばあいには 59% (ハザード比, 9.2) と高率であった<sup>33)</sup>.

3. CIS 患者における CDMS への進展を予測する MRI 診断基準

CIS 患者において MS への進展を予測する MRI 診断基準が提唱されている (Table 3). 初期に報告された 4 つの MRI 診断基準の CIS から CDMS への進展を予測する性能の評価 (Table 4)<sup>20)</sup>では, Paty 基準<sup>34)</sup>と Fazekas 基準<sup>35)</sup>は, 感度 86%, 特異度 54% と同一の結果であった. これに対して, Barkhof

Table 3 Diagnostic MRI criteria.

MRI 診断基準	発表者, 発表年	空間的多発性	時間的多発性
Paty	Paty DW, et al, 1988 <sup>34)</sup>	4個の病巣または3個の病巣で、そのうちの1個は脳室周囲病巣	
Fazekas	Fazekas F, et al, 1988 <sup>35)</sup>	3個の病巣で、以下の特徴的な2項目をふくむ ・テント下病巣 ・脳室周囲病巣 ・6mmを超える病巣	
Barkhof	Barkhof F, et al, 1997 <sup>19)</sup>	以下の4項目 ・1個以上の造影される病巣 ・1個以上のテント下病巣 ・1個以上の傍皮質下病巣 ・3個以上の脳室周囲病巣	
Barkhof-Tintoré	Tintoré M, et al, 2000 <sup>20)</sup>	以下の4項目 ・1個以上の造影される病巣または9個以上のT <sub>2</sub> 病巣 ・1個以上のテント下病巣 ・1個以上の傍皮質下病巣 ・3個以上の脳室周囲病巣	
McDonald 2005	Polman CH, et al, 2005 <sup>36)</sup>	以下の3項目以上 ・1個以上の造影される病巣または9個以上のT <sub>2</sub> 高信号病巣 ・1個以上のテント下病巣 ・1個以上の傍皮質下病巣 ・3個以上の脳室周囲病巣 (1個の脊髄病巣は1個のテント下病巣とみなすことができる, 1個の造影される脊髄病巣は1個の造影される脳病巣とみなすことができる)	以下のいずれか 1) 初回発作から3カ月以降に、初回発作とことなる部位に造影される病巣 2) 初回発作の30日以内に撮影されたMRIと比較して新しいT <sub>2</sub> 病巣
Swanton	Swanton JK, et al, 2006 <sup>37)</sup>	以下の2カ所以上に1個以上のT <sub>2</sub> 高信号病巣 ・脳室周囲 ・傍皮質下 ・テント下 ・脊髄 (脳幹症候群の患者は症候性のテント下病巣は除外, 脊髄症候群の患者は症候性の脊髄病巣は除外)	初回のMRIから3カ月後に撮影されたMRIにおいて1個以上の新規のT <sub>2</sub> 病巣

Table 4 Diagnostic performance of MRI criteria for clinically definite multiple sclerosis.

MRI 診断基準	CIS から CDMS への進展の予知性能を評価した論文の発表者, 発表年	症例数	追跡期間	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Accuracy (%)
Paty	Tintoré M, et al, 2000 <sup>20)</sup>	70	28.3 カ月	86	54	64
Fazekas				86	54	64
Barkhof				45	85	72
Barkhof-Tintoré*				73	73	73
McDonald 2005	Swanton JK, et al, 2007 <sup>38)</sup> **	208	3 年	60	88	76
Swanton***				72	87	81

\*Barkhof-Tintoré 基準において、4項目中3項目を満足するばあい

\*\*空間的多発性と時間的多発性の基準を総合した評価結果

\*\*\*Swanton 基準において、時間的多発性の基準がSwantonらの原著<sup>37)</sup>と異なり、「初回のMRIの撮影時期に関係なく経過観察のMRIにおいて1個以上の新規のT<sub>2</sub>病巣」に変更されている。

基準<sup>19)</sup>は、感度45%、特異度85%であり、前2者に比べて感度が低かった。そこで、Barkhof基準において造影される病巣を9個のT<sub>2</sub>病巣に代えることを可能にしたBarkhof-Tintoré基準<sup>20)</sup>において4項目中3項目を満足するばあいが感度73%、特異度73%で、Barkhof基準にくらべて感度が高いことが示された。その後提唱されたMcDonald診断基準<sup>36)</sup>のなかのCISの診断の空間的多発性の根拠にBarkhof-Tintoré基準が採用されている。

さらに最近、McDonald基準をより簡素化したSwanton基準が提案された<sup>37)</sup>。最近のMRI基準の空間的多発性と時間的多発性の性能を総合した評価(Table 4)<sup>38)</sup>では、CDMSへの進展に対する特異度はMcDonald基準が88%、Swanton基準が87%と高く、感度はSwanton基準が72%で、McDonald基準が60%であった。このように、Swanton基準はMcDonald基準とくらべて感度と特異度を損なうことなくより簡便である。

Table 5 Comparison of efficacy results from the early treatment studies.

臨床試験	治療	患者数 (人) : IFNβ/プラセボ	臨床的に 多発性病巣*	MRI 選択基準	観察 期間	CDMS への進展		
						IFNβ	プラセボ	相対リスク (95% 信頼区間)
CHAMPS <sup>6)</sup>	IFNβ-1a 30μg 週1回, 筋注	193/190	30% **	2個以上の無症候性病巣	3年	35%	50%	0.56 (0.38-0.81)
ETOMS <sup>7)</sup>	IFNβ-1a 22μg 週1回, 皮下注	154/155	39%	3個以上の白質病巣	2年	34%	45%	0.61 (0.37-0.99)
BENEFIT <sup>9)</sup>	IFNβ-1b 800MIU 隔日, 皮下注	292/176	47%	2個以上の無症候性病巣	2年	26%	44%	0.50 (0.36-0.70)

\*全患者のデータ (実薬とプラセボ); \*\*機能別障害度 (functional system score) をもとに分類 (文献<sup>50)</sup>より引用)

#### 4. 頭部 MRI でみられる病巣の数および体積と長期の身体機能障害との相関

CIS 患者において MRI で示されるベースラインの病巣の数と体積はその後の疾患の進行や機能障害と相関することが報告されている。CIS 患者においてベースラインの頭部 MRI 病巣数と 20 年後の身体機能障害との間に相関がある<sup>27)</sup>。さらに、CIS 患者のベースライン時の頭部 MRI の T<sub>2</sub> 病巣の体積および初期の 5 年間の T<sub>2</sub> 病巣の体積の変化が 20 年後の身体機能障害と相関する (両者とも  $p < 0.0001$ )<sup>27)</sup>。このようにベースラインの MRI で検出される病巣は CDMS への進展を予測するのみでなく、病巣の数および体積がその後の身体機能障害と相関することが示されている。

#### 5. 頭部 MRI でみられる脳萎縮と CDMS への進展のリスクおよび長期の身体機能障害との相関

CIS 患者を 6 年間追跡した研究において、ベースラインから 1 年間の脳萎縮の変化率は CDMS への進展を独立して予知した<sup>39)</sup>。CIS 患者を平均 20 年間追跡したところ、MS へ進展した患者は対照にくらべて灰白質萎縮と白質萎縮が有意にみられ、灰白質萎縮が白質萎縮より著明であった<sup>40)</sup>。MS へ進展した患者において灰白質萎縮は総合障害度 (expanded disability status scale, EDSS) と有意に相関したが、白質萎縮は EDSS と有意には相関しなかった<sup>40)</sup>。このように CIS 患者においても灰白質病変は不可逆的な身体機能障害の重要な決定因子となると考えられている。

#### 6. 髄液オリゴクローナルバンド

髄液オリゴクローナルバンド (oligoclonal band, OB) の CIS における陽性率は欧米では 46~75% である<sup>33)41)</sup>。OB の存在は CIS から CDMS への進展を特異的に高感度に予測する<sup>41)</sup>。CIS 患者の OB 陽性は、頭部 MRI における病巣の存在とは独立して、CDMS へ変換するリスクを 1.7 倍有意に高めた<sup>33)</sup>。MRI で病巣がない CIS 患者において、OB 陰性の患者は 4% が CDMS へ変換したが、OB 陽性の患者は 23% が CDMS へ変換した。このように CIS 患者において、MRI で病巣が無ければあいに OB 陽性は CDMS への変換を予測するために有用である<sup>33)</sup>。

### CIS に対する早期治療の根拠

#### 1. MS では病理学的に発病初期から軸索障害がみられる

MS における軸索障害は永久的な身体機能障害の主要な病理学的な基盤となることが明らかになっている<sup>42)</sup>。この軸索障害は急性炎症病変で顕著であり、慢性病変や非炎症病変ではより不明瞭である<sup>43)</sup>。MS 病巣において免疫組織化学的に軸索障害の指標である amyloid precursor protein (APP) 陽性の軸索数を検討したところ、もっとも多数の APP 陽性軸索は発症後 1 年以内の早期に見いだされ、より軽い程度の軸索障害は罹病期間が 10 年以上の患者にもみとめられている<sup>44)</sup>。このように MS のごく初期から軸索障害が蓄積するために、軸索を保護する治療はできるかぎり早い時期から開始されるべきである。

#### 2. CIS における頭部 MRI でみられる脳萎縮

MS において脳萎縮は病態の根底にある永久的な神経軸索障害を反映すると考えられており、脳萎縮は疾患進行の最適な評価尺度とされている。脳萎縮は、MS の早期から生じるとともに、CIS の初期の段階からも生じることが示されている<sup>45)</sup>。CIS 患者でみられる脳萎縮の進行はガドリニウム (gadolinium) 造影病巣で示される活動性炎症を反映している<sup>46)</sup>。このように脳萎縮は CIS においても示されていることから、脳萎縮は疾患が臨床的に明らかになる以前から始まっていることが示唆される。

#### 3. CIS における MR スペクトロスコピーで示される軸索障害

MR スペクトロスコピー (magnetic resonance spectroscopy, MRS) をもちいて、軸索障害の指標である N-acetyl-aspartate (NAA)/クレアチニン比が減少していることが、早期 MS 患者の脳とともに、CIS 患者の全脳あるいは通常の MRI 検査などで異常をみとめない大脳白質 (normal-appearing white matter, NAWM) において示されている<sup>47)48)</sup>。また、MS へ進展した CIS 患者において NAWM の NAA の有意の低下がみられたが、MS へ進展しなかった CIS 患者では有意の低下はみられなかった<sup>49)</sup>。このことは、軸索障害で示される NAWM における疾患活動性の高さが CDMS への進展の指標となる可能性がある。



Table 6 Comparison of efficacy results from early versus late treatment studies.

臨床試験	治療	継続試験の患者数： 早期治療 (%)*/遅延治療 (%)*	プラセボの 投与期間	ランダム化後の 観察期間	CDMS への進展		
					早期治療	遅延治療	相対リスク
CHAMPIONS <sup>8)</sup>	IFNβ-1a 30μg 週1回, 筋注	100人 (52%)/103人 (54%)	29カ月	5年	36%	49%	0.65
BENEFIT 継続試験 <sup>10)</sup>	IFNβ-1b 800MIU 隔日, 皮下注	235人 (80%)/123人 (70%)	2年	5年	46%	57%	0.63

\*継続試験の患者数/RCTの患者数

## CIS に対する IFNβ の有効性

### 1. CIS 患者の CDMS への進展に対する IFNβ の抑制効果 (Table 5)

頭部 MRI で 2 個以上の無症候性病巣がみられる CIS 患者において、IFNβ-1a (30μg, 週 1 回筋注) 群はプラセボ群にくらべて 3 年間の観察期間で CDMS 発症の相対リスクが 44% 有意に低下した ( $p=0.002$ ) (CHAMPS)<sup>6)</sup>。また、頭部 MRI で 2 個以上の無症候性病巣がみられる CIS 患者において、IFNβ-1b (8.0MIU, 隔日皮下注) 群はプラセボ群にくらべて 2 年間の観察期間で CDMS へ進展する相対リスクが 50% 有意に減少した ( $p<0.0001$ ) (BENEFIT)<sup>9)</sup>。このように、MS に対する通常量の IFNβ-1b は、高リスクの CIS 患者に対して CDMS への進展を 44~50% 抑制することが示されている。

頭部 MRI で 3 個以上の白質病巣がみられる CIS 患者において、IFNβ-1a (22μg, 週 1 回皮下注) はプラセボにくらべて 2 年間の観察期間で CDMS への進展を 39% 有意に抑制した ( $p=0.047$ ) (ETOMS)<sup>7)</sup>。ETOMS 試験では、MS に対して欧米で認可されている IFNβ-1a の通常量の 1/6 の低用量をもちいている。この用量は再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS, RRMS) に対しては有効でなかったが<sup>51)</sup>、CIS から CDMS への進展に対しては有効であったことから、早期治療の有用性を支持する結果であると考えられる。

### 2. CIS における IFNβ の早期治療と遅延治療をくらべた効果 (Table 6)

CHAMPS 試験において、IFNβ-1a が投与された患者を早期治療群とし、2 年間以上にわたってプラセボが投与された患者を遅延治療群とし、その後全症例に対して IFNβ-1a を投与し、非盲検継続試験を実施したところ (CHAMPIONS)<sup>8)</sup>、早期治療群は遅延治療群にくらべ 5 年後の CDMS の発症が 35% 有意に抑制された ( $p=0.03$ )。また、BENEFIT 試験に引き続いて非盲検継続試験に入りランダム化後 5 年間追跡したところ、当初から IFNβ-1b を投与された早期治療群は、プラセボを 2 年間投与後に IFNβ-1b の投与を開始した遅延治療群にくらべて、CDMS への進展の相対リスクが 37% 有意に低下した ( $p=0.003$ )<sup>10)</sup>。このように IFNβ による治療を CIS 発症初期に開始する早期治療により、時間において治療を開始する遅延治療とくらべて、CDMS に進展するリスクが低下することが示されている。

一方、EDSS の進行は CHAMPIONS 試験では早期治療群

と遅延治療群との間に有意差はなかった ( $p=0.73$ )<sup>8)</sup>。これに対して、BENEFIT 継続試験では、早期治療群は遅延治療群とくらべて、ランダム化後 3 年では EDSS の進行の相対リスクが 40% 有意に低下した ( $p=0.022$ ) が、ランダム化後 5 年では相対リスクを 23% 低下させたが有意ではなかった ( $p=0.177$ )<sup>10)</sup>。このように、早期治療の CDMS への進展の効果は長期に持続するが、身体機能障害の進行抑制効果は長期には持続しなかった。

## CIS 患者に対する IFNβ 治療の開始

中枢神経系における神経軸索障害は CIS の段階から生じ長期の転帰に影響を与えることが示されている<sup>49)</sup>。神経機能障害が固定する前に IFNβ といった DMT を開始することがこの神経軸索障害をある程度予防し、長期の身体機能障害を軽減する可能性がある<sup>52)</sup>。CIS に対する臨床試験はこれらが事実であることを示しており<sup>6)9)</sup>、病期の後期より初期から治療を開始することがより有効であることを示唆している<sup>8)10)</sup>。また、IFNβ の治療効果は、CIS から CDMS への進展を抑制する効果の方が RRMS 患者の再発を抑制する効果よりも一貫して大きいことが示されている<sup>1)3)6)7)9)51)53)54)</sup>。

しかし、すべての CIS 患者が CDMS へ進展するわけではなく、また IFNβ 治療がなくても予後良好な患者もある。そこで CIS に対する IFNβ 治療は、MS 以外の疾患を除外した後に、CDMS へ進展するリスクが高いと思われる MRI で空間的多発性および時間的多発性がみとめられ McDonald 診断基準で MS と診断できる CIS 患者<sup>20)38)</sup>において適応となると考えられる。また、中等症または重症の CIS 患者で、とくに多発性病巣の患者や回復が不十分な患者において IFNβ 治療の可能性がある。

## CIS と視神経脊髄炎あるいは膠原病との鑑別

MS に対する有効性が確立している IFNβ は、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) あるいは膠原病には無効であるばかりか、増悪させる可能性があり、NMO や膠原病の鑑別は重要である<sup>55)~57)</sup>。視神経炎や横断性脊髄炎といった CIS は、NMO あるいは膠原病の初発である可能性がある<sup>58)</sup>。ところが CIS 患者において NMO と MS を正確に鑑別することは困難である。これらの鑑別の目的で、髄液検査、自己抗体、脳・脊髄の MRI が有用である。高度の視神経炎あるいは横断

性脊髄炎といったMSには非典型的な患者においては積極的に抗アクアポリン4抗体を測定しNMOを除外する必要がある。

### おわりに

このようにCISにおいては早期診断・早期治療が望まれる。しかし、CISの全例が将来的にMSと診断されるわけではない。そこでCISからCDMSへ進展する正確な予知はCISの早期治療を可能にする。したがって、もっとも恩恵を受ける可能性が高い患者に焦点を絞ってIFN $\beta$ 治療といったDMTを実施することができるようになるために、CISを呈した患者におけるMSへの進展のリスクを正確に評価する、より信頼性の高い予後予測の評価法の発展が期待される。

本稿を脱稿後にMcDonald診断基準の2010年改訂版がonlineで掲載され、空間的多発性と時間的多発性のMRI診断基準が改訂されているので参照されたい (Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2011; accepted manuscript online: 11 Jan 2011).

謝辞：本稿で紹介した研究の一部は厚生労働省科学研究費補助金(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」(研究代表者 楠 進)の助成を受けた。

### 文 献

- 1) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 1993;43:655-661.
- 2) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology* 1995;45:1277-1285.
- 3) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 1996;39:285-294.
- 4) PRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1498-1504.
- 5) 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.
- 6) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:898-904.

- 7) Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet* 2001;357:1576-1582.
- 8) CHAMPIONS Study Group. IM interferon beta-1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology* 2006;66:678-684.
- 9) 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.
- 10) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 2009;8:987-997.
- 11) Goodin DS, Frohman EM, Garmany GP Jr, et al. Disease modifying therapies in multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and the MS Council for Clinical Practice Guidelines. *Neurology* 2002;58:169-178.
- 12) Comi G. Shifting the paradigm toward earlier treatment of multiple sclerosis with interferon beta. *Clin Ther* 2009;31:1142-1157.
- 13) Frohman EM, Havrdova E, Lublin F, et al. Most patients with multiple sclerosis or a clinically isolated demyelinating syndrome should be treated at the time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006;63:614-619.
- 14) Pittock SJ, Weinschenker BG, Noseworthy JH, et al. Not every patient with multiple sclerosis should be treated at time of diagnosis. *Arch Neurol* 2006;63:611-614.
- 15) 郡山達男. 多発性硬化症のインターフェロン導入時期: Clinically isolated syndrome (CIS) のときから導入. *内科* 2011;107:143-149.
- 16) 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.
- 17) Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008;14:1157-1174.
- 18) Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis: the radiologically isolated syndrome. *Neurology* 2009;72:800-805.
- 19) 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(Pt 11):2059-2069.

- 20) Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:702-706.
- 21) Lebrun C, Bensa C, Debouverie M, et al. Association between clinical conversion to multiple sclerosis in radiologically isolated syndrome and magnetic resonance imaging, cerebrospinal fluid, and visual evoked potential: follow-up of 70 patients. *Arch Neurol* 2009;66:841-846.
- 22) Brex PA, Ciccarelli O, O'Riordan JI, et al. A longitudinal study of abnormalities on MRI and disability from multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2002;346:158-164.
- 23) Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis: experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 2003;121:944-949.
- 24) Minneboo A, Barkhof F, Polman CH, et al. Infratentorial lesions predict long-term disability in patients with initial findings suggestive of multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2004;61:217-221.
- 25) Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology* 2006;67:968-972.
- 26) Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* 2008;65:727-732.
- 27) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008;131:808-817.
- 28) Confavreux C, Vukusic S, Adeleine P. Early clinical predictors and progression of irreversible disability in multiple sclerosis: an amnesic process. *Brain* 2003;126:770-782.
- 29) Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Long-term follow up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003;9:260-274.
- 30) Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Is optic neuritis more benign than other first attacks in multiple sclerosis? *Ann Neurol* 2005;57:210-215.
- 31) Binquet C, Quantin C, Le Teuff G, et al. The prognostic value of initial relapses on the evolution of disability in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neuroepidemiology* 2006;27:45-54.
- 32) Frohman EM, Goodin DS, Calabresi PA, et al. The utility of MRI in suspected MS: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2003;61:602-611.
- 33) Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology* 2008;70:1079-1083.
- 34) 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.
- 35) Fazekas F, Offenbacher H, Fuchs S, et al. Criteria for an increased specificity of MRI interpretation in elderly subjects with suspected multiple sclerosis. *Neurology* 1988;38:1822-1825.
- 36) 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.
- 37) Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006;77:830-833.
- 38) Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* 2007;6:677-686.
- 39) Di Filippo M, Anderson VM, Altmann DR, et al. Brain atrophy and lesion load measures over 1 year relate to clinical status after 6 years in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:204-208.
- 40) Fisniku LK, Chard DT, Jackson JS, et al. Gray matter atrophy is related to long-term disability in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2008;64:247-254.
- 41) Masjuan J, Alvarez-Cermeno JC, Garcia-Barragan N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology* 2006;66:576-578.
- 42) Bjartmar C, Trapp BD. Axonal and neuronal degeneration in multiple sclerosis: mechanisms and functional consequences. *Curr Opin Neurol* 2001;14:271-278.
- 43) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 1998;338:278-285.
- 44) Kuhlmann T, Lingfeld G, Bitsch A, et al. Acute axonal damage in multiple sclerosis is most extensive in early disease stages and decreases over time. *Brain* 2002;125:2202-2212.
- 45) Dalton CM, Brex PA, Jenkins R, et al. Progressive ventricular enlargement in patients with clinically isolated syndromes is associated with the early development of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2002;73:141-147.
- 46) Paolillo A, Piattella MC, Pantano P, et al. The relationship between inflammation and atrophy in clinically isolated

- syndromes suggestive of multiple sclerosis: a monthly MRI study after triple-dose gadolinium-DTPA. *J Neurol* 2004;251:432-439.
- 47) Filippi M, Bozzali M, Rovaris M, et al. Evidence for widespread axonal damage at the earliest clinical stage of multiple sclerosis. *Brain* 2003;126:433-437.
- 48) Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, et al. Axonal damage but no increased glial cell activity in the normal-appearing white matter of patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis using high-field magnetic resonance spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007;28:1517-1522.
- 49) Wattjes MP, Harzheim M, Lutterbey GG, et al. Prognostic value of high-field proton magnetic resonance spectroscopy in patients presenting with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neuroradiology* 2008;50:123-129.
- 50) O'Connor P, Kinkel RP, Kremenchutzky M. Efficacy of intramuscular interferon beta-1a in patients with clinically isolated syndrome: analysis of subgroups based on new risk criteria. *Mult Scler* 2009;15:728-734.
- 51) The Once Weekly Interferon for MS Study Group. Evidence of interferon beta-1a dose response in relapsing-remitting MS: the OWIMS Study. *Neurology* 1999;53:679-686.
- 52) Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006;67:944-953.
- 53) Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology* 2001;56:1496-1504.
- 54) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007;370:389-397.
- 55) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007;130:1206-1223.
- 56) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 2010;75:1423-1427.
- 57) 郡山達男. 膠原病合併 (Sjögren 症候群など). 「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会, 編. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 東京: 医学書院; 2010. p. 110-125.
- 58) Kurne A, Isikay IC, Karlioguz K, et al. A clinically isolated syndrome: a challenging entity: multiple sclerosis or collagen tissue disorders: clues for differentiation. *J Neurol* 2008;255:1625-1635.



**Abstract****Clinically isolated syndrome:  
prognostic markers for conversion to multiple sclerosis and initiation of disease-modifying therapy**

Tatsuo Kohriyama, M.D., Ph.D.  
Department of Neurology, Hiroshima City Hospital

Eighty-five percent of patients with multiple sclerosis (MS) initially present with a single demyelinating event, referred to as a clinically isolated syndrome (CIS) of the optic nerves, brainstem, or spinal cord. Following the onset of CIS, 38 to 68% of patients develop clinically definite MS (CDMS). Clinically silent brain lesions are seen on MRI in 50 to 80% of patients with CIS at first clinical presentation and 56 to 88% of CIS patients with abnormal MRI are at high risk of conversion to CDMS. Axonal damage, that is considered to underlie the development of persistent disability in MS, occurs in the CIS stage. Treatment with disease-modifying therapies (DMTs), that might prevent axonal damage and result in slowing the progression of disability, should be initiated early during the disease course. Clinical trials demonstrated that early treatment of CIS patients with the standard dose of interferon beta (IFN $\beta$ ) significantly reduced the risk of progression to CDMS by 44 to 50%. After 5 years of follow-up, the results of the IFN $\beta$  treatment extension studies confirmed that the risk of conversion to CDMS was significantly reduced by 35 to 37% in patients receiving early treatment compared to that in those receiving delayed treatment. However, not every patient with CIS will progress to CDMS; the IFN $\beta$  treatment is appropriately indicated for CIS patients who are diagnosed with MS by McDonald diagnostic criteria based on MRI findings of dissemination in space and time and are at high risk for conversion to CDMS. Development of more reliable prognostic markers will enable DMTs to be targeted for those who are most likely to benefit.

(Clin Neurol 2011;51:179-187)

**Key words:** clinically isolated syndrome, multiple sclerosis, interferon beta, MRI diagnostic criteria, early treatment

---