

## 3.1 | 免疫学的側面

## cq 3-1-1

多発性硬化症の病因・病態にはどのような免疫機序が関与しているか？

## 回答

中枢神経の髄鞘タンパクあるいはオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答が、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の免疫病態の中心であると考えられている。しかし、免疫応答の引き金となる自己抗原は同定されていない。再発寛解期では、T細胞やB細胞といった獲得免疫系による急性炎症が病態形成の中心である。慢性進行期には、獲得免疫系による炎症は乏しくなり、ミクログリアなどの自然免疫系の活性化による慢性炎症や、軟髄膜のリンパ濾胞様構造からの自己抗体産生が病態の中心となると考えられているが、未だ明らかでない部分も多い<sup>1,2)</sup>。

## 解説・エビデンス

## 1. 再発寛解期の免疫病態

中枢神経系炎症性脱髄疾患の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE）の研究などから、急性期病巣形成にはCD4陽性ヘルパーT細胞（helper T細胞：Th細胞）のうち、髄鞘抗原に対して特異的に反応するインターフェロン $\gamma$ （interferon- $\gamma$ ：IFN $\gamma$ ）産生性のTh1細胞とインターロイキン17（interleukin-17：IL-17）産生性のTh17細胞が主役をなすと考えられており、末梢で活性化されたTh1/Th17細胞が中枢神経内へ浸潤し病巣を形成するモデルが広く受け入れられている。つまり、①末梢で活性化したTh1/Th17細胞が血管内皮を通過し血管周囲腔へ侵入する、②そこで抗原提示細胞が提示する髄鞘抗原に反応するTh1/Th17細胞のみが再活性化される、③再活性化したTh1/Th17細胞はIL-17やIFN $\gamma$ を産生するほか、matrix metalloproteinase-2/9などの作用により、グリア境界膜（glia limitans）を破壊して中枢神経実質内へ侵入する、④実質内へ侵入したTh1/Th17細胞はミクログリアや樹状細胞（dendritic cell：DC）などの抗原提示細胞によって抗原提示を受けさらに活性化する結果、炎症性サイトカインやケモカインを産生し、ミクログリアやマクロファージなどの炎症細胞を動員して炎症性脱髄病巣を形成する、と考えられている<sup>3)</sup>。また、B細胞やCD8陽性T細胞、自然リンパ球（NK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、MAIT細胞など）、さらには好中球や好酸球などの顆粒球の関与も報告されている<sup>4,5)</sup>。一方で、髄鞘の傷害は免疫細胞による直接的なものではなく、何らかの原因によるオリゴデンドロサイトの傷害が一次的

であるとの考え方もある<sup>6,7)</sup>。

## 2. 慢性進行期の免疫病態

MRI で正常にみえる白質 (normal appearing white matter : NAWM) での変化や皮質病巣の進行が、慢性進行期の病理学的特徴の 1 つである。これらの病巣ではリンパ球の浸潤は乏しく活性化ミクログリアが観察されることから、中枢神経内でのミクログリアの活性化が、慢性期の神経細胞や軸索の傷害に重要であると考えられている。活性化ミクログリアは腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF)- $\alpha$  などの炎症性サイトカインのみならず、一酸化窒素や活性酸素種を産生し酸化ストレスを惹起する。惹起された酸化ストレスは直接的に神経細胞を傷害するほか、ミトコンドリア機能異常を引き起こす結果、軸索輸送の障害、ひいては神経細胞死を誘導すると考えられている<sup>8)</sup>。また、活性化ミクログリアから放出されるグルタミン酸による興奮毒性によっても、神経細胞や軸索の傷害が引き起こされることが報告されている<sup>9)</sup>。そのほか、軟髄膜での異所性リンパ濾胞様構造から産生される炎症性サイトカインや自己抗体が、皮質の組織傷害に関与することも報告されている<sup>2,10)</sup>。

## 文献

- 1) Weiner HL. The challenge of multiple sclerosis : how do we cure a chronic heterogeneous disease? *Ann Neurol*. 2009 ; 65 (3) : 239-248.
- 2) Serafini B, Rosicarelli B, Magliozzi R, et al. Detection of ectopic B-cell follicles with germinal centers in the meninges of patients with secondary progressive multiple sclerosis. *Brain Pathol*. 2004 ; 14(2) : 164-174.
- 3) Sallusto F, Impellizzeri D, Basso C, et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immunol Rev*. 2012 ; 248(1) : 216-227.
- 4) Hauser SL, Waubant E, Arnold DL, et al. B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2008 ; 358(7) : 676-688.
- 5) Hemmer B, Kerschensteiner M, Korn T. Role of the innate and adaptive immune responses in the course of multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2015 ; 14(4) : 406-419.
- 6) Henderson AP, Barnett MH, Parratt JD, et al. Multiple sclerosis : distribution of inflammatory cells in newly forming lesions. *Ann Neurol*. 2009 ; 66(6) : 739-753.
- 7) Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis : pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 ; 55(4) : 458-468.
- 8) Nikic I, Merkler D, Sorbara C, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med*. 2011 ; 17(4) : 495-499.
- 9) Takeuchi H, Mizuno T, Zhang G, et al. Neuritic beading induced by activated microglia is an early feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondrial respiration and axonal transport. *J Biol Chem*. 2005 ; 280(11) : 10444-10454.
- 10) Reynolds R, Roncaroli F, Nicholas R, et al. The neuropathological basis of clinical progression in multiple sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2011 ; 122(2) : 155-170.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/immunology" [MAJR] 4,970

#2 Search mechanism OR mechanisms OR immunopathogenesis OR immunopathology 1,602,551

#3 Search #1 and #2 794

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 641

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH=免疫学) 679

#2 病因/AL or (病態生理/TH or 病態/AL) or 免疫機序/AL or 免疫病態/AL 935,015

#3 #1 and #2 169

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 147

## 視神経脊髄炎の病因・病態にはどのような免疫機序が関与しているか?

### 回答

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) / 視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD) は血清中の抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体が関与する自己免疫疾患で、中枢神経のアストロサイトがターゲットである。抗 AQP4 抗体による補体依存性の細胞傷害が主体と考えられているが、急性期の炎症に好中球や好酸球の関与も指摘されている。抗 AQP4 抗体は末梢血中のプラズマブラストから産生されることがわかっており、インターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) が抗体産生に重要な役割を果たす。髄液中のグリア線維性酸性タンパク (glial fibrillary acidic protein : GFAP) 濃度は、髄液中の IL-6 濃度と相関し、ともにアストロサイトの傷害度を反映するバイオマーカーとして重要である。

### 解説・エビデンス

#### 1. 抗 AQP4 抗体による補体依存性のアストロサイト傷害 (CDC)

血清中の抗 AQP4 抗体が中枢神経のアストロサイト上の AQP4 に結合し、補体を活性化することでアストロサイトの細胞死を引き起こす、補体依存性細胞傷害 (complement-dependent cytotoxicity : CDC) が NMO/NMOSD の主たる病態と考えられている<sup>1)</sup>。抗 AQP4 抗体の CDC によってアストロサイトが傷害されることは、動物モデルや *in vitro* の実験で間接的に実証されているほか、NMO/NMOSD の急性期髄液で補体成分 C5a の上昇がみられることから強く示唆される<sup>2)</sup>。一方で、抗 AQP4 抗体のみでは発症せず、活性化 T 細胞の関与も重要とされている。

#### 2. 抗 AQP4 抗体による抗体依存性アストロサイト傷害 (ADCC)

NMO/NMOSD 患者血清やリコンビナント IgG をラットなどのモデル動物の脳内に注入すると、注入部位に病変が惹起される<sup>3)</sup>。それらの病巣中には好中球や好酸球、マクロファージなどの浸潤が認められ、グロブリンの沈着部位の周辺では AQP4 の発現低下、GFAP の発現低下、アストロサイトの減少など NMO/NMOSD 病巣に類似の病巣が確認される<sup>4)</sup>。抗 AQP4 抗体の投与により誘発される上記の所見は、補体の機能を実験的に阻害しても確認され、補体に依存しない抗体依存性細胞介在性細胞傷害 (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity : ADCC) も病態に関与していることが示唆される<sup>5)</sup>。

#### 3. サイトカインからみた NMO/NMOSD の病態

NMO/NMOSD 患者の髄液を用いた解析では、ヘルパー T2 細胞 (helper T2 細胞 : Th2 細胞) および Th17 に関連した複数のサイトカイン、ケモカイン濃度が上昇しており、特に髄液中の IL-6 濃度はアストロサイトの傷害度マーカーである GFAP 濃度と相関して上昇している<sup>6)</sup>。

IL-6 は末梢血において抗 AQP4 抗体を産生するプラズマブラストの活性化や生存に重要な役割を果たしていると考えられており<sup>7)</sup>, IL-6 シグナルの阻害が治療ターゲットの 1 つとして注目されている<sup>8)</sup>。また, CXC ケモカイン 8 (CXC chemokine ligand 8 : CXCL8), CXCL10, CXCL13, CXC ケモカイン 17 (CC chemokine ligand 17 : CCL17) などケモカインが NMO/NMOSD の髄液中で増加していることが報告されており, 病態への関与が示唆されている<sup>9-11)</sup>。

#### 4. 抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD の病態

抗 AQP4 抗体が陰性で, 臨床症状から NMOSD と診断される場合の病態は不明である。最近, 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が陽性の NMOSD の報告が相次いでおり<sup>12)</sup>, それ以外にも未知の自己抗体がかかわっている病態もありえる。

#### 文献

- 1) Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013 ; 126(5) : 699-709.
- 2) Kuroda H, Fujihara K, Takano R, et al. Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol.* 2013 ; 254(1-2) : 178-182.
- 3) Jarius S, Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica : diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol.* 2010 ; 6(7) : 383-392.
- 4) Asavapanumas N, Ratelade J, Verkman AS. Unique neuromyelitis optica pathology produced in naive rats by intracerebral administration of NMO-IgG. *Acta Neuropathol.* 2014 ; 127(4) : 539-551.
- 5) Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, et al. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol.* 2012 ; 123(6) : 861-872.
- 6) 鶴沢 顕之, 森 雅裕, 桑原 聡. 視神経脊髄炎と多発性硬化症の免疫病態の相違. *千葉医誌.* 2011 ; 87(6) : 291-294.
- 7) Chihara N, Aranami T, Oki S, et al. Plasmablasts as migratory IgG-producing cells in the pathogenesis of neuromyelitis optica. *PLoS One.* 2013 ; 8(12) : e83036.
- 8) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica : a pilot study. *Neurology.* 2014 ; 82(15) : 1302-1306.
- 9) Narikawa K, Misu T, Fujihara K, et al. CSF chemokine levels in relapsing neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2004 ; 149(1-2) : 182-186.
- 10) Uzawa A, Mori M, Kuwabara S. Cytokines and chemokines in neuromyelitis optica : pathogenetic and therapeutic implications. *Brain Pathol.* 2014 ; 24(1) : 67-73.
- 11) Matsushita T, Tateishi T, Isobe N, et al. Characteristic cerebrospinal fluid cytokine/chemokine profiles in neuromyelitis optica, relapsing remitting or primary progressive multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013 ; 8(4) : e61835.
- 12) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014 ; 82(6) : 474-481.

#### 検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/3/31

#1 Search neuromyelitis optica 2,167

#2 Search immunology 1,430,948

#3 Search#1 AND #2 816

#4 Search#3 NOT Letter [ptyp] 770

#5 Search#4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 695

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 1,637

#2 (病態生理/TH or 病態/AL) or (免疫/TH or 免疫/AL) 758,940

#3 #1 and #2 751

#4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 717

#5 (#4) and (PT=会議録除く) 370

## 3.2 | 遺伝学的側面

### cq 3-2-1

多発性硬化症ではどのような遺伝的要因が知られているか？

#### 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）における遺伝的要因に関する研究は欧米が先行しており、100以上のMS関連遺伝子が報告されている。その中で最も強い疾患感受性遺伝子は *HLA-DRB1\*15:01* で、このアレルは日本人でも確認されている。ほかに、HLA領域としては、*HLA-A\*02:01*、*HLA-DRB1\*03:01*、*HLA-DRB1\*13:03*、*HLA-DPB1\*03:01*などが欧米白人で、日本人では、*HLA-DRB1\*04:05*と*HLA-DPB1\*03:01*が指摘されている。HLA領域以外の遺伝子としては、Interleukin-7 receptor  $\alpha$  (*IL7RA*)やIL-2 receptor  $\alpha$  (*IL2RA*)などが疾患感受性遺伝子として報告されており、*IL7RA* (rs6897932)に関しては、日本人MSにおいても関与が指摘されている。

#### 解説・エビデンス

MSは遺伝性疾患ではないが、家族内発症例や双子の研究などから遺伝的要素も影響するとされている<sup>1,2)</sup>。これまでの疫学研究から、MS発症者の血縁者におけるMS発症相対危険度は、親・兄弟姉妹・子で2～5%、一卵性双生児で25～30%とされる<sup>2)</sup>。MSにおける遺伝的因子の研究では、欧米を中心としてゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）などを用いた研究成果が多数報告されており、100以上のMS関連遺伝子が指摘されている<sup>1)</sup>。なかでも*HLA-DRB1\*15:01*は最も強力な疾患感受性遺伝子として以前から指摘されており、このアレルは日本人でも指摘されている<sup>3)</sup>。ほかのHLA領域の疾患感受性遺伝子としては、*HLA-A\*02:01*、*HLA-DRB1\*03:01*、*HLA-DRB1\*13:03*、*HLA-DPB1\*03:01*などが欧米白人では指摘されているが<sup>1)</sup>、日本人MS患者では、*HLA-DRB1\*04:05*と*HLA-DPB1\*03:01*が指摘されている<sup>3)</sup>。一方、MSの疾患抵抗性遺伝子としては、*HLA-A\*02:01*が欧米のGWASなどで挙げられている<sup>4,5)</sup>。HLA以外の遺伝子としては、*IL7RA*のrs6897932と*IL2RA*のrs12722489とrs2104286が疾患感受性遺伝子として報告されており<sup>6,7)</sup>、*IL7RA* (rs6897932)に関しては、日本人MSにおいても関与が指摘されている<sup>8)</sup>。ほかに、日本人MSにおいては、*DRB1\*09:01*と*DPB1\*04:01*や*NOTCH4*のrs422951 (G allele)が疾患抵抗性遺伝子としての報告がある<sup>3,9)</sup>。

しかし、最も強力な疾患感受性遺伝子である*HLA-DRB1\*15:01*でもオッズ比は3程度で、*HLA-DRB1\*13:03-DQB1\*03:01*では2.4、それ以外の遺伝子ではほとんどが1.5以下である<sup>1)</sup>。遺伝的背景は人種によって異なっている可能性もあり、欧米での研究で判明した疾患感

受性遺伝子が日本人にもあてはまるかはわからないため、日本人での検討が必要である。ただ、欧米での GWAS 研究では患者・健常者ともに数千人以上のサンプルで解析しているのに対して、現在までの日本人での研究は MS 患者が数百人程度のサンプル数であるため、より検出力を上げるために、大規模な数でのデータが必要である。

## 文献

- 1) Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(7) : 700-709.
- 2) Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol.* 2014 ; 122 : 193-209
- 3) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2012 ; 7(11) : e48592.
- 4) Brynedal B, Duvefelt K, Jonasdottir G, et al. *HLA-A* confers an *HLA-DRB1* independent influence on the risk of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2007 ; 2(7) : e664.
- 5) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune mechanisms in multiple sclerosis. *Nature.* 2011 ; 476(7359) : 214-219.
- 6) Gregory SG, Schmidt S, Seth P, et al. Interleukin 7 receptor alpha chain (*IL7R*) shows allelic and functional association with multiple sclerosis. *Nat Genet.* 2007 ; 39(9) : 1083-1091.
- 7) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium, Hafler DA, Compston A, et al. Risk alleles for multiple sclerosis identified by a genomewide study. *N Engl J Med.* 2007 ; 357(9) : 851-862.
- 8) Fang L, Isobe N, Yoshimura S, et al. Interleukin-7 receptor alpha gene polymorphism influences multiple sclerosis risk in Asians. *Neurology.* 2011 ; 76(24) : 2125-2127.
- 9) Huang J, Yoshimura S, Isobe N, et al. A *NOTCH4* missense mutation confers resistance to multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler.* 2013 ; 19(13) : 1696-1703.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：2015/05/14

- #1 Search "Multiple Sclerosis/genetics" [Majr] 2,408
  - #2 Search "Genome-Wide Association Study" [Majr] OR "Genetic Predisposition to Disease" [Majr] 39,784
  - #3 Search #1 AND #2 502
  - #4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 478
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,755
- #2 ("遺伝的素因(疾患)"/TH or 遺伝的素因/AL) 10,644
- #3 (ゲノムワイド関連解析/TH or ゲノムワイド関連解析/AL) 2,500
- #4 #2 or #3 12,270
- #5 #1 and #4 59
- #6 (#5) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 57



## 多発性硬化症の臨床的特徴と遺伝的要因との間に関連があるか？

### 回答

*HLA-DRB1\*15:01* は若年発症やオリゴクローナル IgG バンド（oligoclonal IgG bands：OB）陽性との相関が報告されている。一方、*HLA-DRB1\*04* は OB 陰性との相関が指摘されている。ほかに、日本人を対象とした研究では、*HLA-DRB1\*04:05* と若年発症、障害の進行が遅い、脳病巣が少ないなどの相関も指摘されている。多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）治療反応性と遺伝的要因の関係では、インターフェロン  $\beta$ （interferon- $\beta$ ：IFN $\beta$ ）とグラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）に関する研究があるが、一定した見解には乏しく、臨床的に使用できるものは現在までのところない。

### 解説・エビデンス

MS の臨床的特徴と遺伝的要因に関して、MS の最も強力な疾患感受性遺伝子である *HLA-DRB1\*15:01* と若年発症との相関が複数の研究で報告されている<sup>1-3)</sup>。また、このアレルに関しては、脳 MRI での T2 病変や認知機能との相関も指摘されている<sup>4)</sup>。一方、OB と HLA に関しては、*HLA-DRB1\*15:01* が OB 陽性と<sup>5-7)</sup>、*HLA-DRB1\*04*（*HLA-DRB1\*04:04* はスカンディナヴィア、*HLA-DRB1\*04:05* が日本）が OB 陰性との相関が指摘されている<sup>6-8)</sup>。その他、日本人を対象とした研究では、*HLA-DRB1\*04:05* を保有する患者では、比較的若年発症、障害の進行が遅い、脳病巣が少ないといった相関が指摘されている<sup>9)</sup>。臨床病型や multiple sclerosis severity score（MSSS）で評価される疾患重症度と遺伝的要因との相関は認められていない<sup>1,2)</sup>。

治療反応性に関する遺伝的要因に関しては、IFN $\beta$  と GA に関するものがみられる。IFN $\beta$  に関しては、ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）を用いた研究で glypican-5（GPC5）の variant のデータが報告され<sup>10)</sup>、追従するデータも報告されているが<sup>11)</sup>、それを確認できなかったデータも報告されている<sup>12)</sup>。2つの GWAS を用いた研究では、一塩基多型は異なるが、adenosine deaminase acting on RNA（ADAR）遺伝子の可能性が指摘されている<sup>10,13)</sup>。その他にも、IFN $\beta$  や GA の治療反応性との関連では、さまざまな報告があるが、一定した見解は得られていない<sup>14)</sup>。いずれの研究も対象患者数が疾患感受性などの研究に比べると圧倒的に少ないのと、responder と non-responder の定義が研究によって微妙に異なるなどの問題もあり、臨床応用できるほどのデータは得られておらず、さらに、日本人 MS 患者における研究報告もない。

### 文献

- 1) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune

- mechanisms in multiple sclerosis. *Nature*. 2011 ; 476(7359) : 214-219.
- 2) Sawcer S, Franklin RJ, Ban M. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol*. 2014 ; 13(7) : 700-709.
  - 3) Cree BA. Multiple sclerosis genetics. *Handb Clin Neurol*. 2014 ; 122 : 193-209.
  - 4) Okuda DT, Srinivasan R, Oksenberg JR, et al. Genotype-Phenotype correlations in multiple sclerosis : HLA genes influence disease severity inferred by 1HMR spectroscopy and MRI measures. *Brain*. 2009 ; 132(Pt 1) : 250-259.
  - 5) Leone MA, Barizzone N, Esposito F, et al. Association of genetic markers with CSF oligoclonal bands in multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2013 ; 8(6) : e64408.
  - 6) Mero IL, Gustavsen MW, Sæther HS, et al. Oligoclonal band status in Scandinavian multiple sclerosis patients is associated with specific genetic risk alleles. *PLoS One*. 2013 ; 8(3) : e58352.
  - 7) Niino M, Sato S, Fukazawa T, et al. Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015 ; 21(9) : 1112-1120.
  - 8) Imrell K, Landtblom AM, Hillert J, et al. Multiple sclerosis with and without CSF bands : clinically indistinguishable but immunogenetically distinct. *Neurology*. 2006 ; 67(6) : 1062-1064.
  - 9) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2012 ; 7(11) : e48592.
  - 10) Byun E, Caillier SJ, Montalban X, et al. Genome-wide pharmacogenomic analysis of the response to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 ; 65(3) : 337-344.
  - 11) Cénit MD, Blanco-Kelly F, de las Heras V, et al. Glypican 5 is an interferon-beta response gene : a replication study. *Mult Scler*. 2009 ; 15(8) : 913-917.
  - 12) Sellebjerg F, Søndergaard HB, Koch-Henriksen N, et al. Prediction of response to interferon therapy in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2014 ; 130(4) : 268-275.
  - 13) Comabella M, Craig DW, Morcillo-Suárez C, et al. Genome-wide scan of 500,000 single-nucleotide polymorphisms among responders and nonresponders to interferon beta therapy in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2009 ; 66(8) : 972-978.
  - 14) Mahurkar S, Suppiah V, O'Doherty C. Pharmacogenomics of interferon beta and glatiramer acetate response : a review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2014 ; 13(2) : 178-186.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [Mesh] 45,914
- #2 Search (clinical characteristics) OR (clinical feature\*) 265,842
- #3 Search genetics OR HLA OR gene OR genome 3,375,638
- #4 Search #1 and #2 and #3 192
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 162

- #1 Search "Multiple Sclerosis/drug therapy" [Mesh] 8,176
  - #2 Search "Genetics" [Mesh] OR genetics [sh] 2,708,237
  - #3 Search "Gene Expression" [Mesh] OR "Gene Expression Regulation" [Mesh] 964,020
  - #4 Search "Histocompatibility Antigens" [Mesh] 107,101
  - #5 Search #2 or #3 or #4 2,984,446
  - #6 Search "Interferons" [Mesh] 115,634
  - #7 Search #1 and #5 and #6 332
  - #8 Search #7 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 306
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,830
- #2 (遺伝学/TH or 遺伝学/AL) or (遺伝子/TH or 遺伝子/AL) or (遺伝子発現/TH or 遺伝子発現/AL) or ("遺伝の素因(疾患)/TH or 遺伝要因/AL) or (HLA 抗原/TH or HLA/AL) 449,284
- #3 臨床的/TA and 特徴/TA 14,723
- #4 #1 and #2 and #3 10
- #5 (#4) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 10
- #1 (多発性硬化症/TH) and (SH = 薬物療法) 1,789
- #2 (遺伝学/TH or 遺伝学/AL) or (遺伝子/TH or 遺伝子/AL) or (遺伝子発現/TH or 遺伝子発現/AL) or ("遺伝の素因(疾患)/TH or 遺伝要因/AL) or (HLA 抗原/TH or HLA/AL) 449,284
- #3 #1 and #2 75
- #4 (#3) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 73



## 視神経脊髄炎ではどのような遺伝的要因が知られているか？

### 回答

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の遺伝的要因の重要性は、ほかの自己免疫疾患と同様に、患者の血縁関係者に NMO 発症者が増加する<sup>1,2)</sup> ことから示唆される。また、遺伝的要因が明らかにされているほかの自己免疫疾患を合併することが多い<sup>2)</sup> ことから、多くの免疫系遺伝子の関与した polygenic disorder であると推測される。ゲノムワイド関連解析（genome-wide association study：GWAS）によって HLA に加えて多くの免疫系遺伝子の一塩基多型の関与が明らかになった多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）とは異なり、NMO の症例の集積は MS に比較して小さく、GWAS による解析は十分ではない。現状では、NMO に関しては未だに人種を超えた確実な遺伝的要因の同定には至っていない。

## 解説・エビデンス

### 1. 人種差はあるのか

有病率、発症率の人種差は遺伝的要因の重要性を示唆するとされている。NMO は非白人に多い疾患とされてきた<sup>3)</sup>。しかし、十勝地方の有病率が 10 万人あたり 0.9 人<sup>4)</sup> と報告されているのに対し、白人患者が 42 人中 41 人であったデンマークの報告では有病率は 10 万人あたり 4.4 人と報告されているが<sup>5)</sup>、十勝地方の調査では NMO を、デンマークの調査では視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders：NMOSD）を対象としているため、非白人が遺伝的に NMO になりやすいかどうかは確実とはいえず、今後対象を十分検討したうえでのデータが必要である。

### 2. HLA 遺伝子

日本人コホートにおいて *HLA-DPBI\*05:01*、*HLA-DRBI\*16:02* の 2 アレルを保持している頻度が抗アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）抗体陽性患者群で健常人と比較して有意に増加していた。一方、*HLA-DRBI\*09:01* は抗 AQP4 抗体陽性の有無にかかわらず減少していた<sup>5,6)</sup>。同様の結果は中国人コホートからも報告されている<sup>7,8)</sup>。一方、フランス人コホートでは NMO と *HLA-DPBI\*05:01*、*HLA-DRBI\*16:02* との正の相関、*HLA-DRBI\*09:01* との負の相関を確認できなかった<sup>7,9)</sup>。東アジア人以外では、*HLA-DRBI\*03* の NMO 患者における頻度増加が複数のコホートで報告され、*HLA-DQBI\*04:02* の増加がデンマークより報告されている<sup>2)</sup>。*HLA* 遺伝子は *HLA* のほかのアレルやその他の遺伝子アレルとの連鎖不均衡があることや人種間ではハプロタイプが異なることより、単一のアレルの増加が確認されてもそれが真の疾患感受性遺伝子や疾患抵抗性遺伝子の直接的証拠にならないことも注意すべきである。

### 3. 非 HLA 遺伝子

抗 AQP4 抗体が病因抗体である NMO における AQP4 の遺伝子多型についていくつかの報告がある。Matiello らは 177 人の NMO 孤発例，14 の家族例のうち 3 例に Arg19 にミスセンス変異を認めている<sup>10)</sup>。また，プロモーター領域や 3' 非翻訳領域の多型の関与も発表されている<sup>7,11)</sup>。どの報告も他グループに追認されているとはいえ，AQP4 遺伝子あるいは遺伝子多型と NMO の関連は未だ定まっていない。

GWAS によって MS で相関が証明された遺伝子多型について解析した報告も散見する。韓国人口コホートでは *CD6*<sup>7,12)</sup>，*TNFRSF1A*<sup>7,12)</sup>，*GPC5*<sup>7,13)</sup>，*CD58*<sup>14)</sup> の，また中国人コホートで *CD226*<sup>7)</sup>，インターロイキン-17 (interleukin-17: *IL-17*) 遺伝子<sup>15)</sup> の NMO との相関が報告されている。また，*CYP7A1* プロモーター領域の遺伝子多型と MS あるいは NMO の相関に関して，韓国人口コホート<sup>7,16)</sup>，中国人コホートにおいて<sup>7,17)</sup> NMO でのみ相関があったことが報告されている。今後のより大規模な検証が望まれる。

#### 文献

- 1) Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 ; 75(4) : 310-315.
- 2) Asgari N, Nielsen C, Stenager E, et al. HLA, PTPN22 and PD-1 associations as markers of autoimmunity in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 23-30.
- 3) Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States : a multi-center analysis. *Arch Neurol*. 2012 ; 69(9) : 1176-1180.
- 4) Houzen H, Niino M, Hirotsu M, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci*. 2012 ; 323(1-2) : 117-122.
- 5) Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 ; 76(18) : 1589-1595.
- 6) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al : South Japan Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(1) : 29-34.
- 7) Isobe N, Oksenberg JR. Genetic studies of multiple sclerosis and neuromyelitis optica : Current status in European, African and Asian populations. *Clin Exp Neurol*. 2014 ; 5 : 61-68.
- 8) Wang H, Dai Y, Qiu W, et al. HLA-DPB1 0501 is associated with susceptibility to anti-aquaporin-4 antibodies positive neuromyelitis optica in southern Han Chinese. *J Neuroimmunol*. 2011 ; 233(1-2) : 181-184.
- 9) Zéphir H, Fajardy I, Outteryck O, et al. Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler*. 2009 ; 15(5) : 571-579.
- 10) Matiello M, Schaefer-Klein JL, et al : NMO Genetics Collaborators. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 ; 77(12) : 1149-1155.
- 11) Wei Q, Yanyu C, Rui L, et al. Human aquaporin 4 gene polymorphisms in Chinese patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2014 ; 274(1-2) : 192-196.
- 12) Park TJ, Kim HJ, Kim JH, et al. Associations of CD6, TNFRSF1A and IRF8 polymorphisms with risk of inflammatory demyelinating diseases. *Neuropathol Appl Neurobiol*. 2013 ; 39(5) : 519-530.
- 13) Shin JG, Kim HJ, Park BL, et al. Putative association of GPC5 polymorphism with the risk of inflammatory demyelinating diseases. *J Neurol Sci*. 2013 ; 335(1-2) : 82-88.
- 14) Kim JY, Bae JS, Kim HJ, et al. CD58 polymorphisms associated with the risk of neuromyelitis optica in a Korean population. *BMC Neurol*. 2014 ; 14 : 57.
- 15) Wang H, Zhong X, Wang K, et al. Interleukin 17 gene polymorphism is associated with anti-aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica in the Southern Han Chinese—a case control study. *J Neurol Sci*. 2012 ; 314(1-2) : 26-28.
- 16) Kim HJ, Park HY, Kim E, et al. Common CYP7A1 promoter polymorphism associated with risk of neuromyelitis optica. *Neurobiol Dis*. 2010 ; 37(2) : 349-355.
- 17) Zhao GX, Liu Y, Li ZX, et al. Variants in the promoter region of CYP7A1 are associated with neuromyelitis optica but not with multiple sclerosis in the Han Chinese population. *Neurosci Bull*. 2013 ; 29(5) : 525-530.

#### 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/epidemiology" [Majr] 2,558
- #2 "Sex Factors" [Mesh] OR "Sex Distribution" [Mesh] OR "Age Factors" [Mesh] OR "Age Distribution" [Mesh] OR "Prevalence" [Mesh] OR (clinical characteristics) 949,420
- #3 Search #1 AND #2 1,182
- #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 905

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871
- #2 (疫学/TH or 疫学/AL) 250,080
- #3 ((性因子/TH or 性差/AL) or (性別分布/TH or 性差/AL)) or 好発年齢/AL or (有病率/TH or 有病率/AL) or 病像/AL 44,633
- #4 #1 and #2 and #3 87
- #5 (#4) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 77

### 3.3 | 感染因子

#### cq 3-3-1

#### 多発性硬化症の病因・病態に感染の関与があるか？

##### 回答

近年のメタ解析から、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の発症に関与する感染要因は、①EBウイルス（Epstein-Barr virus：EBV）の持続感染を示唆するバイオマーカー・抗EBV核内抗原（EB nuclear antigen：EBNA）抗体陽性、②EBV感染による伝染性単核球症の既往が明らかとなっている。EBVはすべての年齢において、特に青年期・若年成人期に強い影響力をもつMSの発症に関連する感染因子と考えられている。

##### 解説・エビデンス

MSは環境要因と遺伝要因の相互作用により発症する自己免疫疾患である<sup>1,2)</sup>。近年のメタ解析の結果<sup>3)</sup>、MS発症の最も強い環境要因は、①EBVの持続感染を示唆するバイオマーカー・抗EBNA抗体陽性、②EBV感染による伝染性単核球症の既往、③喫煙歴があることが明らかになっており、EBVは重要な感染因子と考えられている。またヒトヘルペスウイルス6型、水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）、*Chlamydia pneumoniae*、*Helicobacter pylori*などがMSの発症に関連する可能性が指摘されている<sup>4,5)</sup>。

1980年代にMS症例ではEBVに対する抗体の陽性率が疾患対照と比較して高いことが指摘されて以降、約30年以上にわたりMS発症とEBV感染の関連が研究されてきた。①青年期・若年成人期にEBVの初感染で発症する伝染性単核球症の既往はMS発症のリスクを増加させる<sup>3,6,7)</sup>こと、EBV未感染の若年成人を対象とした縦断的研究で、MSを発症した全例はEBVに感染した（seroconversion）後でMSを発症している<sup>8)</sup>ことなどから、青年期・若年成人期のEBV初感染がMS発症の重大なリスクになっていると考えられている。②本来、伝染性単核球症を発症しない小児期においても、抗EBNA抗体陽性のMS症例が多い<sup>9)</sup>ことから、小児から成人に至るすべての年齢でEBV感染がMS発症のリスクになる可能性がある。③青年期・若年成人期にEBVに感染し伝染性単核球症を発症した症例は、小児期にEBVに感染し伝染性単核球症を発症しなかった症例よりも2.3倍のMS発症リスクをもつ<sup>6)</sup>。以上から、EBVはすべての年齢において、特に青年期・若年成人期に強い影響力をもつMS発症に関連する感染因子<sup>3)</sup>と考えられている。しかしEBV感染者すべてがMSを発症するわけではない。MSは、EBV感染とその他の要因〔主要組織適合遺伝子複合体（major histocompatibility complex：MHC）、ビタミンD、喫煙など〕が相互に関連して発症すると予想されている。EBVがMS発症にかかわるメカニズムは、①molecular mimicryを介した自己免疫病態の惹起<sup>10)</sup>や、②B細胞のclonal expansionなどの説が提唱されている<sup>1)</sup>。特に後者に関しては、MSの髄膜にあるリンパ濾胞様構造のB細胞にEBVが持続感染し<sup>11)</sup>、B細胞のclonal expansionを

介してMSの自己免疫病態へ関与することが推測されているが<sup>3</sup>、未だ議論があり、最終的な結論は出ていない<sup>12)</sup>。なお、日本人MS患者と健常対照との間で抗EBNA抗体陽性率に差はないが、日本人MSの疾患感受性遺伝子である *HLA-DRB1\*04:05* を有さないMS患者に限ると、健常対照と比べ抗EBNA抗体陽性率が高いとする報告がある<sup>13)</sup>。この *HLA-DRB1\*04:05* を有さない群では、欧米白人で同定されている疾患感受性遺伝子 *HLA-DRB1\*15:01* が多いことから、EBV感染と疾患感受性遺伝子との関連が推測されている<sup>13)</sup>。

MSの発症リスクにとどまらず、再発リスクにおいても何らかの感染因子の関与が指摘されている。①MS再発の季節性<sup>14)</sup> (紫外線照射量が低下し、上気道感染症の増加する早春に多い)、②上気道感染症を含めたウイルス感染症後のMS再発の増加<sup>15)</sup> と重症化<sup>16)</sup> が報告されている。しかし根拠が乏しく、最終的な結論は出ていない。

## 文献

- 1) Handel AE, Giovannoni G, Ebers GC, et al. Environmental factors and their timing in adult-onset multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2010 ; 6(3) : 156-166.
- 2) Ramagopalan SV, Dobson R, Meier UC, et al. Multiple sclerosis : risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(7) : 727-739.
- 3) Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet Neurol*. 2015 ; 14(3) : 263-273.
- 4) Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I : the role of infection. *Ann Neurol*. 2007 ; 61(4) : 288-299.
- 5) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Genetic and infectious profiles influence cerebrospinal fluid IgG abnormality in Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2014 ; 9(4) : e95367.
- 6) Thacker EL, Mirzaei F, Ascherio A. Infectious mononucleosis and risk for multiple sclerosis : a meta-analysis. *Ann Neurol*. 2006 ; 59(3) : 499-503.
- 7) Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, et al. An updated meta-analysis of risk of multiple sclerosis following infectious mononucleosis. *PLoS One*. 2010 ; 5(9) : e12496.
- 8) Levin LI, Munger KL, O'Reilly EJ, et al. Primary infection with the Epstein-Barr virus and risk of multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 ; 67(6) : 824-830.
- 9) Banwell B, Bar-Or A, Arnold DL, et al. Clinical, environmental, and genetic determinants of multiple sclerosis in children with acute demyelination : a prospective national cohort study. *Lancet Neurol*. 2011 ; 10(5) : 436-445.
- 10) Lang HL, Jacobsen H, Ikemizu S, et al. A functional and structural basis for TCR cross-reactivity in multiple sclerosis. *Nat Immunol*. 2002 ; 3(10) : 940-943.
- 11) Serafini B, Rosicarelli B, Franciotta D, et al. Dysregulated Epstein-Barr virus infection in the multiple sclerosis brain. *J Exp Med*. 2007 ; 204(12) : 2899-2912.
- 12) Lassmann H, Niedobitek G, Aloisi F, et al. Epstein-Barr virus in the multiple sclerosis brain : a controversial issue—report on a focused workshop held in the Centre for Brain Research of the Medical University of Vienna, Austria. *Brain*. 2011 ; 134(Pt 9) : 2772-2786.
- 13) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2012 ; 7(11) : e48592.
- 14) Spelman T, Gray O, Trojano M, et al. Seasonal variation of relapse rate in multiple sclerosis is latitude dependent. *Ann Neurol*. 2014 ; 76(6) : 880-890.
- 15) Correale J, Fiol M, Gilmore W. The risk of relapses in multiple sclerosis during systemic infections. *Neurology*. 2006 ; 67(4) : 652-659.
- 16) Buljevac D, Flach HZ, Hop WC, et al. Prospective study on the relationship between infections and multiple sclerosis exacerbations. *Brain*. 2002 ; 125(Pt 5) : 952-960.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/epidemiology" [Majr] OR "Multiple Sclerosis/etiology" [Majr] NOT "Multiple Sclerosis/therapy" [Majr] 13,904
- #2 Search "Bacterial Infections and Mycoses" [Mesh] OR "Parasitic Diseases" [Mesh] OR "Virus Diseases" [Mesh] OR "Vaccination" [Mesh] 2,066,844

#3 Search #1 AND #2 1,494

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 869  
重要な文献をハンドサーチで追加した.

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH=病因, 疫学) 303

#2 (感染/TH or 感染/TA) or (ワクチン/TH or ワクチン/AL) or 予防接種/TH or ウイルス性疾患/TH or 寄生虫疾患/TH  
or 細菌感染症/TH 721,418

#3 #1 and #2 57

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 51



## 多発性硬化症以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の病因・病態に感染の関与があるか？

### 回答

急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）では先行感染やワクチン接種後の発症があることから、何らかの感染因子が発症のトリガーになっていると考えられる。視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）においても先行感染をもつ症例が存在する。

### 解説・エビデンス

ADEM, NMO, バロー同心円硬化症（Baló concentric sclerosis：BCS）は、MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の代表的疾患である。

ADEM の発症は冬と春に多いこと、先行感染やワクチン接種後の発症があることから、何らかの感染因子が発症のトリガーになっていると考えられている<sup>1,2)</sup>。先行感染は 50～70% の ADEM 症例に存在する<sup>3)</sup>。上気道感染が主体を占める<sup>3)</sup>が、下気道感染、インフルエンザ、扁桃腺炎、胃腸炎、水痘などの場合もある<sup>1,2)</sup>。血清学的検査などで、EB ウイルス（Epstein-Barr virus：EBV）、肝炎ウイルス、単純ヘルペスウイルス、麻疹ウイルス、ムンプスウイルス、パラインフルエンザウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）、ヒト免疫不全ウイルス（human immunodeficiency virus：HIV）、レジオネラ、マイコプラズマ、レンサ球菌などの病原体が先行感染の起因病原体として確認されることがある<sup>1-3)</sup>。B 型肝炎ワクチン、麻疹ワクチン、ムンプスワクチン、風疹ワクチン、百日咳ワクチンなどのワクチン接種後に発症する場合がある<sup>1-3)</sup>。感染因子が ADEM 発症にかかわるメカニズムは未だ明らかにされていないが、先行感染の病原体エピトープとミエリン構成タンパクとの molecular mimicry を介した自己免疫病態惹起の可能性が提案されている<sup>4-6)</sup>。

NMO では 15～25% の症例に先行感染が存在することが知られている<sup>7,8)</sup>。先行感染の病原体として、VZV、A 型肝炎ウイルス（hepatitis A virus：HAV）、サイトメガロウイルス、EBV、HIV、デングウイルス、マイコプラズマ、結核菌などが報告されているが、そのほとんどが単一の症例報告である<sup>9)</sup>。また *Helicobacter pylori* や *Chlamydia pneumoniae* に対する血清抗体陽性率は、健常者と比較し、抗アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）抗体陽性 NMO で高いとする報告がある<sup>10)</sup>。NMO の発作にかかわるメカニズムは未だ明らかにされていない。NMO の CD4 T 細胞の一部は AQP4 水チャネル p61-80 ペプチドに反応してインターロイキン-17（interleukin-17：IL-17）を産生することが明らかになっているが、このペプチドの一部（p63-76）は *Clostridium perfringens* の ABC 輸送体パーミアーゼ（adenosine triphosphate-binding cassette transporter permease）p204-217 に相同性がある<sup>11)</sup>。以上から ADEM と同様に NMO においても molecular mimicry などを経た自己免疫応答が何らかの役割を果たす可能性が指摘

されている。

BCS ではヒトヘルペスウイルス 6 型や C 型肝炎ウイルス (hepatitis C virus : HCV) との関連を示す症例報告がある<sup>12,13)</sup>。

## 文献

- 1) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. *Brain*. 2000 ; 123 (Pt 12) : 2407-2422.
- 2) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. *Neurology*. 2001 ; 56(10) : 1308-1312.
- 3) Menge T, Hemmer B, Nessler S, et al. Acute disseminated encephalomyelitis : an update. *Arch Neurol*. 2005 ; 62(11) : 1673-1680.
- 4) Wucherpfennig KW, Strominger JL. Molecular mimicry in T cell-mediated autoimmunity : viral peptides activate human T cell clones specific for myelin basic protein. *Cell*. 1995 ; 80(5) : 695-705.
- 5) Hemmer B, Fleckenstein BT, Vergelli M, et al. Identification of high potency microbial and self ligands for a human auto-reactive class II-restricted T cell clone. *J Exp Med*. 1997 ; 185(9) : 1651-1659.
- 6) Brilot F, Dale RC, Selter RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol*. 2009 ; 66(6) : 833-842.
- 7) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 8) Ghezzi A, Bergamaschi R, Martinelli V, et al. Clinical characteristics, course and prognosis of relapsing Devic's Neuromyelitis Optica. *J Neurol*. 2004 ; 251(1) : 47-52.
- 9) Sellner J, Hemmer B, Muhlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic's syndromes). *J Autoimmun*. 2010 ; 34(4) : 371-379.
- 10) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(1) : 29-34.
- 11) Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol*. 2012 ; 72(1) : 53-64.
- 12) Pohl D, Rostasy K, Krone B, et al. Balo's concentric sclerosis associated with primary human herpesvirus 6 infection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 ; 76(12) : 1723-1725.
- 13) Ferreira D, Castro S, Nadais G, et al. Demyelinating lesions with features of Balo's concentric sclerosis in a patient with active hepatitis C and human herpesvirus 6 infection. *Eur J Neurol*. 2011 ; 18(1) : e6-e7.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Demyelinating Diseases" [Mesh : NoExp] OR "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [Mesh : NoExp] OR "Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated" [Mesh] OR "Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental" [Mesh] OR "Myelitis, Transverse" [Mesh] OR "Neuromyelitis Optica" [Mesh] OR "Optic Neuritis" [Mesh : NoExp] 30,588
  - #2 Search "Bacterial Infections and Mycoses" [Mesh] OR "Parasitic Diseases" [Mesh] OR "Virus Diseases" [Mesh] OR "Vaccination" [Mesh] 2,067,080
  - #3 Search "etiology" [sh] OR "epidemiology" [sh] 8,410,362
  - #4 Search #1 AND #2 AND #3 2,907
  - #5 Search #4 NOT ("animals" [Mesh : noexp]) 1,717
  - #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 847
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 @脱髄疾患/TH or 脳脊髄炎-急性散在性/TH or @脊髄炎-横断/TH or 脳硬化症-びまん性/TH or 白質脳炎-急性出血性/TH or @脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or 視神経脊髄炎/TH 6,295
- #2 (感染/TH or 感染/TA) or (ワクチン/TH or ワクチン/AL) or 予防接種/TH or ウイルス性疾患/TH or 寄生虫疾患/TH or 細菌感染症/TH 721,418
- #3 SH = 病因, 疫学 695,523
- #4 #1 and #2 and #3 351
- #5 (#4) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 334

## 3.4 | 環境因子(感染を除く)

### cq 3-4-1

## 多発性硬化症の発症に関与する環境因子にはどのようなものがあるか？

### 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の発症に関与する重要な環境因子として緯度、ビタミン D、喫煙が挙げられる。  
感染については CQ3-3-1 を参照していただきたい。

## 解説・エビデンス

環境因子の MS 発症への関与は重要である。大規模な疫学調査において、高緯度では有病率が高いこと、日光照射と血清ビタミン D の低下が関与していることが明らかにされている。さらに喫煙は、MS の発症と進行のリスク要因である。

### 1. 緯度

MS の有病率は緯度によって異なる。特に、欧州全域、北米、ニュージーランド、オーストラリアの最南端などの高緯度地域は、有病率が 60 人以上（対 10 万人）と高い<sup>1)</sup>。MS が高緯度地域に多い理由について、高緯度での日光（紫外線）照射が乏しいことによるビタミン D 濃度低下が挙げられていたが<sup>2,3)</sup>、近年の報告では高緯度とビタミン D 濃度は、各々独立した因子として考えられている<sup>4)</sup>。ところが最近の北半球における疫学調査では、欧米の低緯度地域でも MS の罹患率が増加していたことから、緯度による MS への影響が減弱してきており、ほかの環境因子の影響が関与していると推定されている<sup>5)</sup>。

本邦でも高緯度地域ほど MS 有病率が高く緯度の影響が認められ<sup>6)</sup>、2011 年の調査では北海道十勝地区の有病率は、10 万人中 16.2 人で最も高かった<sup>7)</sup>。

そのほか移民における MS 有病率の研究では、思春期までを過ごした地域の MS 有病率がその後の MS の有病率に影響することから、思春期までの環境因子の重要性が指摘されている<sup>8)</sup>。

### 2. ビタミン D

高緯度地域では、日光（紫外線）照射時間が少ないことや血清ビタミン D 濃度が低いことが MS 発症のリスクに関係していると考えられている<sup>1)</sup>。ビタミン D は骨代謝だけではなく、免疫学的な抗炎症作用や免疫調整機能に関与している<sup>9)</sup>。ビタミン D を少なくとも 400 IU/日内服していた女性群では、MS のリスクが 40%低下したとの報告がある<sup>10)</sup>。また、血清 25-ヒド

ロキシビタミン D [25-hydroxyvitamin D : 25 (OH) D] 濃度が高い群では MS 発症リスクが低下し<sup>11)</sup>、さらに 25 (OH) D の濃度が 40 ng/mL 以上の場合、頭部 MRI の造影病巣数や T2 強調画像での新規病巣数が少なく (RR=0.59, 95%CI : 0.38~0.91)<sup>12)</sup>、再発回数も少ない<sup>13)</sup>。日本人においても MS 患者は健常対照群と比較し血清ビタミン D 濃度が低下しており、特に二次性進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS) では、健常対照群と比較して血清ビタミン D 濃度の有意な低下が認められる<sup>14,15)</sup>。しかし、ビタミン D の低下は MS の障害度進行に関与しないとする報告もあり<sup>16)</sup>、議論の余地がある。ビタミン D 濃度の低下が MS 発症の重要なリスクであることは確かであるが、リスクを低下させることが可能なビタミン D の至適血中濃度についての結論は出ていない。

### 3. 喫煙

メタ解析において喫煙者は MS 発症のリスクが高かった (OR=1.52, 95%CI : 1.39~1.66)<sup>17)</sup>。喫煙経験のある再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS) 患者は非喫煙 RRMS 患者と比べて有意に SPMS へ移行したという結果から、喫煙は MS を進行させる危険因子でもある可能性が示唆された<sup>18)</sup>。また、女性の喫煙経験者は非喫煙者よりも MS の発症リスクが 1.2 倍高く、特に 25 年以上の喫煙歴のある女性は MS の発症リスクが 1.7 倍であった<sup>19)</sup>。以上から、喫煙は、MS の発症や、MS を進行させるリスク因子であると考えられている。

### 4. その他

誕生月別による MS の発症率を検討した英国の疫学調査では、4 月と 5 月生まれの患者では有意に MS の発症率が高く、10 月と 11 月生まれでは有意に低いことから、誕生月の MS 発症リスクへの関与が報告されている<sup>20)</sup>。妊娠期間が日光照射時間の短い時期と重なったことによる母体のビタミン D 濃度の低下が、MS の発症に関与した可能性が指摘されている<sup>20)</sup>。

MS 発症前の思春期における BMI $\geq$ 30 kg/m<sup>2</sup> の肥満、塩分やアルコールの摂取などが MS の発症に関与しているという報告が近年注目されているが、大規模な疫学調査は行われておらず、今後の検討が必要である<sup>21)</sup>。

### 文献

- 1) Simpson S Jr, Bizzard L, Otrahal P, et al. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis : a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 ; 82(10) : 1132-1141.
- 2) Ebers GC. Environmental factors and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2008 ; 7(3) : 268-277.
- 3) Pierrot-Desedligny C, Souberbielle C. Is hypovitaminosis D one of the environmental risk factors for multiple sclerosis? *Brain*. 2010 ; 133(Pt 7) : 1869-1888.
- 4) Lucas RM, Ponsonby AL, Dear K, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology*. 2011 ; 76(6) : 540-548.
- 5) Koch-Henriksen N, Sorensen PS. Why does the north-south gradient of incidence of multiple sclerosis seem to have disappeared on the north hemisphere? *J Neurol Sci*. 2011 ; 311(1-2) : 58-63.
- 6) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 7) Houzen H, Niino M, Hirofumi M, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci*. 2012 ; 323(1-2) : 117-122.
- 8) Marrie RA. Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol*. 2004 ; 3(12) : 709-718.
- 9) Niino M, Miyazaki Y. Genetic polymorphisms related to vitamin D and the therapeutic potential of vitamin D in multiple sclerosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 2015 ; 93(5) : 319-325.
- 10) Munger KL, Zhang SM, O'Reilly E, et al. Vitamin D intake and incidence of multiple sclerosis. *Neurology*. 2004 ; 62(1) : 60-65.
- 11) Munger Levin LI, Hollis BW, et al. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA*. 2006 ; 296(23) : 2832-2838.

- 12) Mowry EM, Waubant E, McCulloch CE, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 ; 72(2) : 234-240.
- 13) Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, et al. Higher 25-hydroxyvitamin D is associated with lower relapse risk in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2010 ; 68(2) : 193-203.
- 14) Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, et al. Association of serum vitamin D levels in Japanese patients with multiple sclerosis. *Clinical Exp Neuroimmunol*. 2013 ; 4(2) : 193-200.
- 15) Niino M, Sato S, Fukazawa T, et al. Decreased serum vitamin D levels in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*. 2015 ; 279 : 40-45.
- 16) Muris AH, Smolders J, Rolf L, et al. Vitamin D status does not affect disability progression of patient with multiple sclerosis over three year follow-up. *PLoS One*. 2016 ; 11(6) : e0156122.
- 17) Belbasis L, Bellou V, Evangelou, et al. Environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella environmental risk factors and multiple sclerosis : an umbrella review of systematic reviews and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015 ; 14(3) : 263-273.
- 18) Hernán MA, Jick SS, Logroscino G, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain*. 2005 ; 128 (Pt 6) : 1461-1465.
- 19) Hernán MA, Olek MJ, Ascherio A. Cigarette smoking and incidence of multiple sclerosis. *Am J Epidemiol*. 2001 ; 154 (1) : 69-74.
- 20) Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan S. The month of birth effect in multiple sclerosis : systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(4) : 427-432.
- 21) Mckay KA, Jahanfar S, Duggan T, et al. Factors associated with onset, relapses or progression in multiple sclerosis : A systematic review. *Neurotoxicology*. 2016, Apr 1. pii : S0161-813X(16)30042-0. doi : 10.1016/j. neuro. 2016. 03. 020.

## **■ 検索式・参考にした二次資料**

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/epidemiology" [MAJR] 2,555

#2 Search "Multiple Sclerosis/etiology" [MAJR] 12,824

#3 Search #1 or #2 15,006

#4 Search "Environment" [Mesh] OR "Environmental Exposure" [Mesh] OR "Gene-Environment Interaction" [Mesh] 1,063,540

#5 Search "environmental factors" OR vaccination OR vitamin OR sunlight OR virus OR infection 2,393,914

#6 Search #4 or #5 3,292,067

#7 Search risk 1,767,970

#8 Search #3 and #6 and #7 735

#9 Search #8 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 612

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 多発性硬化症/TH 7,944

#2 環境因子/AL or (ワクチン/TH or ワクチン/AL) or (日光/TH or 日光/AL) or (Vitamins/TH or ビタミン/AL) or (ウイルス/TH or ウイルス/AL) or (感染/TH or 感染/AL) 815,506

#3 環境/TH or 環境曝露/TH or 遺伝子-環境相互作用/TH 137,873

#4 #2 or #3 932,041

#5 (リスク/TH or リスク/AL) or (危険因子/TH or 危険因子/AL) or 発症/AL 422,093

#6 #1 and #4 and #5 115

#7 (#6) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 100

## 多発性硬化症以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の発症に關与する環境因子があるか？

### 回答

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）や急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）の発症に關与する環境因子として、緯度が挙げられる。ほかの環境因子についての大規模な疫学調査は行われていない。

### 背景・目的

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の発症に關与する環境因子については、大規模疫学研究は存在しない。NMO 発症への緯度の關与については、MS と異なる傾向があることが示されているがエビデンスの確立には至っていない。成人 ADEM の環境因子に關する研究成果はないが、小児 ADEM の疫学調査によると、発症への緯度の關与は MS と同様の結果が得られている。

### 解説・エビデンス

#### 1. NMO

本邦で行われた 2012～2013 年の疫学調査によると、北緯 37° 以北と以南で有病率を比較したところ、北日本 3.2 人、南日本 3.54 人（対 10 万人）で、南日本では北日本よりも有意に有病率が高かった<sup>1,2)</sup>。しかし、この結果は、本調査が抗アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）抗体陰性患者を含んだ heterogeneous な集団で行われたこと、また、調査報告のレベルであることから、エビデンスとして確立されるには至っていない。

#### 2. ADEM

小児 ADEM では、先行感染やワクチン接種が発症に關与することが知られている。しかし、成人 ADEM の大規模な疫学調査は行われておらず、発症への影響が明らかにされた環境因子はない。

米国と英国のデータベースから ADEM を抽出し、罹患率と緯度を検討した研究によれば、両者に正の相関関係（ $r=0.42$ , 95%CI：0.029～0.70）があり、MS と同様に高緯度で罹患率が高い傾向が認められた<sup>3)</sup>。

#### 文献

- 1) 玉腰暁子. 全国疫学調査による NMO 患者の臨床像. 免疫性神経疾患に關する調査研究. 2014；平成 25 年度総括・

分担報告書：80-89.

- 2) 宮本勝一. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 多発性硬化症・視神経脊髄炎の疫学. 日臨. 2014 ; 72(11) : 1903-1907.
- 3) Pellegrino P, Radice S, Clementi E. Geoepidemiology of acute disseminated encephalomyelitis. Epidemiology. 2014 ; 25 (6) : 928-929.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [Mesh : NoExp] OR "Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental" [Mesh] OR "Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic" [Mesh] OR "Myelitis, Transverse" [Mesh : NoExp] OR "Neuromyelitis Optica" [Mesh] 15,574
  - #2 Search "Environment" [Mesh] OR "Environmental Exposure" [Mesh] OR "Gene-Environment Interaction" [Mesh] 1,064,033
  - #3 Search "environmental factors" OR vaccination OR vitamin OR sunlight OR virus OR infection 2,394,483
  - #4 Search #2 or #3 3,292,918
  - #5 Search risk 1,768,688
  - #6 Search #1 and #4 and #5 114
  - #7 Search #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 73
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or (脊髄炎-横断/TH or 横断性脊髄炎/AL) or (脳硬化症-びまん性/TH or びまん性脳硬化症/AL) or (白質脳炎-急性出血性/TH or 急性出血性白質脳炎/AL) or @脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH 4,116
  - #2 環境/TH or 環境曝露/TH or 遺伝子-環境相互作用/TH 137,873
  - #3 環境因子/AL or (ワクチン/TH or ワクチン/AL) or (日光/TH or 日光/AL) or (Vitamins/TH or ビタミン/AL) or (ウイルス/TH or ウイルス/AL) or (感染/TH or 感染/AL) 815,506
  - #4 #2 or #3 932,041
  - #5 (リスク/TH or リスク/AL) or (危険因子/TH or 危険因子/AL) or 発症/AL 422,093
  - #6 #1 and #4 and #5 196
  - #7 (#6) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 183
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。



## 3.5 | 神経病理

### cq 3-5-1

#### 多発性硬化症の病理学的所見の特徴は何か？

##### 回答

脱髄、血管周囲性の炎症細胞浸潤、グリオシス、軸索障害、髄鞘再生などが挙げられる。活動性脱髄ではマクロファージ内に髄鞘貪食像が確認できる。慢性期には炎症細胞は消失し、グリオシスが主体となる。進行型多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）ではミクログリア活性化や広汎な皮質脱髄が特徴的である。

#### 解説・エビデンス

##### 1. 急性期 MS

脳や脊髄の白質における一次的脱髄が局所に生じ、炎症性変化を伴うものである。炎症は主にT細胞やマクロファージから構成され、血管周囲性に顕著な細胞浸潤が認められることが多い。病巣内で泡沫状マクロファージに髄鞘崩壊産物の貪食像が確認された場合、活動性脱髄と表現される。ミエリン関連糖タンパク（myelin-associated glycoprotein：MAG）やミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク（myelin oligodendrocyte glycoprotein：MOG）など minor myelin の貪食像が確認できるのは約2日、ミエリン塩基性タンパク（myelin basic protein：MBP）や proteolipid protein など major myelin は約6～8日、Klüver-Barrera（KB）染色では約10日と時期が異なる<sup>1,2)</sup>。Sudan 染色陽性マクロファージは数か月間存在する。完成された脱髄病巣ではさまざまな程度の軸索障害を合併し<sup>3)</sup>、一部に髄鞘再生が認められる<sup>4)</sup>。Lucchinetti らは、急性期脱髄を4型に分類し、1個体では1つの病理像しか示さないとしている。パターンⅠはT細胞やマクロファージ浸潤が主体、パターンⅡはパターンⅠに抗体や補体沈着を伴うもの、パターンⅢはオリゴデンドロサイトのアポトーシスが主体、パターンⅣはオリゴデンドロサイトの変性が主体のものとした<sup>5)</sup>。パターンⅠ・Ⅱは自己免疫、パターンⅢ・Ⅳはオリゴデンドロサイトの変性が病態機序と考えられる。他方、病期により1個体でも複数の病理像を示す可能性について指摘した報告もあり結論は出ていない<sup>6-8)</sup>。その他、近年では急性期からの炎症性皮質脱髄が注目されている<sup>9)</sup>。

##### 2. 慢性期 MS

慢性期病巣は境界明瞭で、髄鞘染色で髄鞘は完全に脱落しているが、一部で髄鞘再生も認める。軸索染色では境界不明瞭となる。髄鞘貪食マクロファージは認められない。病巣全体で細胞成分は減少しているが、血管周囲性にリンパ球やマクロファージが残存している。反応性アストロサイトは胞体の乏しい線維性アストロサイトが主体となりグリオシスを形成する。成熟オリゴデンドロサイトは認められないが、オリゴデンドロサイト前駆細胞の浸潤をみることがある<sup>1)</sup>。

### 3. 進行型 MS

一次性進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) はオリゴデンドロサイトの変性が主体で、顕著な炎症は認めないが長期に T 細胞浸潤を認め、活動性の軸索障害は少ないとされる<sup>10)</sup>。二次性進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS) では局所的な活動性脱髄病巣は比較的稀で、髄鞘貪食マクロファージや血管周囲性細胞浸潤が乏しい<sup>11)</sup>。病巣辺縁には活性化ミクログリア、活性化補体の沈着、髄鞘破壊の進行が認められる。完成した古い病巣でも進行性の脱髄が得られることが特徴的とされる。進行型 MS の normal appearing white matter (NAWM) では活性化ミクログリアや T 細胞を主とした炎症細胞浸潤や軸索障害が認められるが、活動性脱髄の所見に乏しい<sup>12)</sup>。さらに進行型 MS では広汎な皮質脱髄が認められる。皮質脱髄は主に大脳の軟膜下層で多く、髄膜に単核球の炎症性浸潤を伴うことがある<sup>12-14)</sup>。

### 4. MS 病理の評価について

Hematoxylin-eosin (HE) 染色、KB 染色、軸索染色をまず施行し、炎症細胞の局在と分布、脱髄の広がり、軸索障害について評価する。マクロファージや T 細胞、B 細胞、形質細胞、アストロサイトや分化増殖マーカーの免疫染色は、腫瘍、血管炎、ウイルス感染症に伴う脱髄などの鑑別に有用である。髄鞘タンパクに対する免疫染色は抗 MBP 抗体や抗 2',3'-環状ヌクレオチド 3'-ホスホジエステラーゼ (2',3'-Cyclic Nucleotide 3'-Phosphodiesterase : CNPase) 抗体が推奨されており、髄鞘やオリゴデンドロサイトが信頼性高く描出できる。壊死性変化や空洞形成を認める場合には、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) や壊死性脳炎、虚血なども鑑別に挙がる<sup>15)</sup>。球状に膨化した反応性アストロサイトに核分裂像を伴う場合、Creutzfeldt-Peters 細胞と表現され、MS の急性期病巣で特徴的である一方、NMO では認められず、鑑別に有用とされる<sup>16)</sup>。

### 文献

- 1) Lassmann H, Raine CS, Antel J, et al. Immunopathology of multiple sclerosis : report on an international meeting held at the institute of neurology of the University of Vienna. *J Neuroimmunol*. 1998 ; 86(2) : 213-217.
- 2) Lucchinetti C. Multiple sclerosis pathology during early and late disease phases : pathogenic and clinical relevance. In : Zhang J (ed). *Immune regulation and immunotherapy in autoimmune disease*. New York : Springer ; 2007. p. 214-264.
- 3) Trapp BD, Peterson J, Ransohoff RM, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1998 ; 338(5) : 278-285.
- 4) Patrikios P, Stadelmann P, Kutzelnigg A, et al. Remyelination is extensive in a subset of multiple sclerosis patients. *Brain*. 2006 ; 129(Pt 12) : 3165-3172.
- 5) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 ; 47(6) : 707-717.
- 6) Barnett MH, Prineas JW. Relapsing and remitting multiple sclerosis : pathology of the newly forming lesion. *Ann Neurol*. 2004 ; 55(4) : 458-468.
- 7) Matsuoka T, Suzuki SO, Suenaga T, et al. Reappraisal of aquaporin-4 astrocytopathy in Asian neuromyelitis optica and multiple sclerosis patients. *Brain Pathol*. 2011 ; 21(5) : 516-532.
- 8) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Plos One*. 2013 ; 8(8) : e72919.
- 9) Lucchinetti C, Popescu BF, Bunyan RF, et al. Inflammatory cortical demyelination in early multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 ; 365(23) : 2188-2197.
- 10) Brück W, Lucchinetti C, Lassmann H. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2002 ; 8(2) : 93-97.
- 11) Prineas JW, Known EE, Cho ES, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001 ; 50(5) : 646-657.
- 12) Kutzelnigg A, Lucchinetti CF, Stadelmann C, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain*. 2005 ; 128(Pt 11) : 2705-2712.
- 13) Magliozzi R, Howell O, Vora A, et al. Meningeal B-cell follicles in secondary progressive multiple sclerosis associate with

- early onset of disease and severe cortical pathology. Brain. 2007 ; 130(Pt 4) : 1089-1104.
- 14) Magliozzi R, Howell O, Reeves C, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. Ann Neurol. 2010 ; 68(4) : 477-493.
- 15) Kuhlmann T, Lassmann H, Brück W. Diagnosis of inflammatory demyelination in biopsy specimens : a practical approach. Acta Neuropathol. 2008 ; 115(3) : 275-287.
- 16) Popescu BF, Guo Y, Jentoft ME, et al. Diagnostic utility of aquaporin-4 in the analysis of active demyelinating lesions. Neurology. 2015 ; 84(2) : 148-158.

## ■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis/pathology" [MAJR] 3,924

#2 Search pathology [tiab] OR pathological [tiab] OR neuropatholog\* OR immunopatholog\* 500,686

#3 Search finding\* OR characteri\* OR difference\* OR differenti\* OR feature\* OR hallmark OR immunology [sh] 7,084,685

#4 Search #1 and #2 and #3 639

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 539

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/MTH) and (SH=病理学) 357

#2 (#1) and (DT=1990：2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 323

## 視神経脊髄炎の病理学的所見の特徴は何か？

### 回答

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の視神経炎と脊髄炎の病理学的特徴は、①早期活動期における活性化補体の血管周囲性沈着と血管の器質化、広汎なアクアポリン4（aquaporin-4：AQP4）チャネル分子の消失、アストロサイト傷害、②晩期活動期における脱髄、神経軸索傷害である。これらの病理学的変化から、NMOではAQP4チャネル分子を発現するアストロサイトが第一の標的となり、二次的に脱髄と神経軸索傷害が引き起こる（アストロサイトパチー）と考えられている。延髄最後野をはじめとした脳幹、大脳白質・皮質にも、AQP4チャネル分子の発現消失を特徴とする多彩な病理変化を認める。これらは多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）とは異なる病理学的特徴である。

### 解説・エビデンス

NMOでは視神経、脊髄、脳幹、大脳に病変が出現する。NMOの視神経炎と脊髄炎の病理学的特徴は、①脱髄を超えた広汎なAQP4チャネル分子の発現消失、②壊死、脱髄、スフェロイド形成を伴う重度の神経軸索傷害、③活性化補体と免疫グロブリンの血管周囲の沈着と血管の器質化、④顆粒球を中心とした炎症細胞浸潤である。早期活動性病変では、脱髄と神経軸索傷害に先行し、アストロサイトに発現するAQP4チャネル分子とグリア線維性酸性タンパク（glial fibrillary acidic protein：GFAP）分子が消失する<sup>1-7)</sup>。これらの変化は脊髄炎のみの限局型NMOでも認められる。中枢神経でAQP4チャネル分子は、アストロサイト、脳室上衣細胞、放射状グリア（Müller細胞、クララ細胞）に発現し、神経軸索や髄鞘には発現しない。以上から、抗AQP4抗体が補体介在性にAQP4分子を発現したアストロサイトを傷害し、引き続き、二次的に脱髄と神経軸索傷害が進行する<sup>7)</sup>ことが想定され、NMOは自己免疫性アストロサイトパチーと呼ばれている<sup>8)</sup>。さらにNMOの脊髄炎ではAQP4チャネル分子とexcitatory amino acid transporter 2（EAAT2）分子の両者が発現低下することから、AQP4チャネルの動態とグルタミン酸毒性が病変の形成に重要な役割を果たす可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。

NMOでは、二大病変である視神経、脊髄のほか、延髄最後野も侵されやすく、難治性の吃逆・嘔気の原因となることがある<sup>10)</sup>。延髄最後野は血管内皮のタイト・ジャンクションを欠き、生理的に血液脳関門が脆弱な部位であることから、抗AQP4抗体が容易に中枢神経内へ侵入しやすい部位と考えられている<sup>10)</sup>。病理学的には、①広範なAQP4チャネル分子の消失、②活性化補体の血管周囲・アストロサイト・マクロファージへの沈着と血管の器質化、③顆粒球などの炎症細胞浸潤が特徴である<sup>10)</sup>。一方、アストログリオシスが目立ち、明らかな脱髄や神経軸索傷害が乏しく、生理的にEAAT2分子の発現が乏しい部位であることから、視神経炎や脊髄炎とは異なった分子メカニズムの関与も想定されている<sup>10)</sup>。

NMOの大脳白質病変は、①広汎なAQP4チャネル分子の発現消失に加え、②-1マクロファージ内の補体沈着と、②-2オリゴデンドロサイトのアポトーシスやミエリン関連糖タン

パク（myelin-associated glycoprotein：MAG）の優先的消失が併存する場合がある<sup>11)</sup>。MSの早期活動性脱髄病変は病理学的にパターンⅠ～Ⅳに分類されており<sup>12)</sup>，その分類に従えば，②-1はMSのパターンⅡ，②-2はMSのパターンⅢの特徴を示している。MSではintraindividual homogeneity（個体内の均一性）とinterindividual heterogeneity（個体間の不均一性）が提唱されており<sup>12,13)</sup>，その説に従えば，MSでは1人の個体内で1つの同じパターンを示す<sup>12,13)</sup>。一方，自己免疫性アストロサイトパチーであるNMOの脳白質病変では，1人の個体内でパターンⅡとパターンⅢの脱髄病変が併存する症例がいることから，脱髄形態はintraindividual heterogeneity（個体内の不均一性）を示す可能性がある<sup>11)</sup>。

MSの脳皮質の脱髄とは対照的に，NMOの脳皮質には脱髄を認めない<sup>14,15)</sup>。しかしNMOの皮質Ⅰ層のアストロサイトではAQP4チャネル分子の発現低下と皮質Ⅱ～Ⅳ層の神経細胞数の低下があり，認知機能障害との関連が示唆されている<sup>15)</sup>。

## 文献

- 1) Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D, et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain*. 2002 ; 125 (Pt 7) : 1450-1461.
- 2) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007 ; 130 (Pt 5) : 1194-1205.
- 3) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007 ; 130 (Pt 5) : 1224-1234.
- 4) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology*. 2009 ; 73 (20) : 1628-1637.
- 5) Misu T, Hofberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013 ; 125 (6) : 815-827.
- 6) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Connexin 43 astrocytopathy linked to rapidly progressive multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *PLoS One*. 2013 ; 8 (8) : e72919.
- 7) Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2016 ; 79 (4) : 605-624.
- 8) Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, et al. The pathology of an autoimmune astrocytopathy : lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol*. 2014 ; 24 (1) : 83-97.
- 9) Hinson SR, Roemer SF, Lucchinetti CF, et al. Aquaporin-4-binding autoantibodies in patients with neuromyelitis optica impair glutamate transport by down-regulating EAAT2. *J Exp Med*. 2008 ; 205 (11) : 2473-2481.
- 10) Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, et al. Neuromyelitis optica unique area postrema lesions : nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 2011 ; 76 (14) : 1229-1237.
- 11) Bruck W, Popescu B, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica lesions may inform multiple sclerosis heterogeneity debate. *Ann Neurol*. 2012 ; 72 (3) : 385-394.
- 12) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. *Ann Neurol*. 2000 ; 47 (6) : 707-717.
- 13) Metz I, Weigand SD, Popescu BF, et al. Pathologic heterogeneity persists in early active multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol*. 2014 ; 75 (5) : 728-738.
- 14) Popescu BF, Parisi JE, Cabrera-Gomez JA, et al. Absence of cortical demyelination in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010 ; 75 (23) : 2103-2109.
- 15) Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Cognitive impairment and cortical degeneration in neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2013 ; 73 (1) : 65-76.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search ("Neuromyelitis Optica/pathology" [Mesh]) OR astrocytopathy 502

#2 Search ("Neuromyelitis Optica/pathology" [Mesh]) OR astrocytopathy Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 442

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (視神経脊髄炎/TH) and (SH=病理学) 167

#2 アストロサイトパチー/AL 22

#3 #1 or #2 180

#4 (#3) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 170

## 多発性硬化症と視神経脊髄炎以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の病理学的所見の特徴は何か?

### 回答

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS)、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患には、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) やバロー同心円硬化症 (Baló concentric sclerosis : BCS) などがある。ADEM の病理学的特徴は perivenous sleeves of demyelination である。多数のマクロファージと反応性アストロサイトが浸潤し、比較的大きく融合した confluent demyelination を形成する MS とは対照的な像である。また ADEM では多発する病巣に病理学的な病期の差がみられないこと、明瞭な境界を有する MS とは対照的に、ADEM では不明瞭な境界を有すること、病巣周囲にマクロファージが浸潤する MS とは対照的に、ADEM では静脈周囲にマクロファージが浸潤することも特徴である。BCS の病理学的特徴は脱髄層と非脱髄層が交互に同心円状を呈する中枢神経病巣である。

### 解説・エビデンス

ADEM の病理学的特徴は perivenous sleeves of demyelination である<sup>1,2)</sup>。多数のマクロファージと反応性アストロサイトが浸潤し、比較的大きく融合した confluent demyelination を形成する MS とは対照的な像である<sup>1,2)</sup>。脳生検・剖検標本で perivenous sleeves of demyelination を認める症例群は、脳症、意識障害、頭痛、髄膜炎、脊髄液での炎症細胞増多、MRI 検査での多発性造影病変をはじめとした ADEM の臨床像を呈し<sup>2)</sup>、一方、confluent demyelination を認める症例群は、再発や進行を含めた MS の臨床像を呈する<sup>3)</sup>とした研究成果に基づいている。しかし一部の少数例は perivenous sleeves of demyelination と confluent demyelination の両者の特徴を有することも知られており<sup>2)</sup>、脳生検のみで ADEM と MS を鑑別できない場合もある<sup>1)</sup>。また一般に単相性の ADEM (monophasic ADEM) では、MS で認められるような多発する病巣に病理学的な病期の差が見られないこと、明瞭な境界を有する MS とは対照的に、ADEM では不明瞭な境界を有すること、病巣周囲にマクロファージが浸潤する MS とは対照的に、ADEM では静脈周囲にマクロファージが浸潤することも重要な特徴である<sup>4)</sup>。ADEM の病変は脳、小脳、脊髄や視神経に分布する。大脳白質、特に皮質-皮質下白質境界に脱髄病変を認めることが多いが<sup>5)</sup>、大脳皮質にも、皮質内に限局した脱髄、軟膜下脱髄、脱髄を伴わない活性化ミクログリアの集簇病変を認めることがある<sup>2)</sup>。点状出血と静脈壊死を伴う場合、急性出血性白質脳症 (acute hemorrhagic leukoencephalitis) と呼ばれる<sup>1)</sup>。ADEM の病変にはリンパ球、顆粒球、髄鞘を貪食したマクロファージが浸潤しているが<sup>6)</sup>、その詳細な免疫動態の解明は今後の課題である。

BCS の病理学的な特徴は、脱髄層と非脱髄層が交互に同心円状を呈する中枢神経病巣であ



る。Lucchinetti らによる MS の早期活動性脱髄病変の病理学的分類に従えば、BCS の辺縁病巣ではミエリン関連糖タンパク (myelin-associated glycoprotein : MAG) の優先的な脱落が認められることから、パターンⅢに分類される<sup>5)</sup>。オリゴデンドロサイト傷害のほかに、アストロサイトに発現するアクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 分子やコネキシン 43 (connexin 43 : Cx43) 分子が脱髄層と非脱髄層で広く消失することから、何らかのアストロサイト傷害の可能性も示唆される<sup>6)</sup>。

## 文献

- 1) Lucchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple sclerosis 3, 1st ed. Philadelphia : Saunders Elsevier, 2010.
- 2) Young NP, Weinshenker BG, Parisi JE, et al. Perivenous demyelination : association with clinically defined acute disseminated encephalomyelitis and comparison with pathologically confirmed multiple sclerosis. Brain. 2010 ; 133(Pt 2) : 333-348.
- 3) Pittock SJ, McClelland RL, Achenbach SJ, et al. Clinical course, pathological correlations, and outcome of biopsy proved inflammatory demyelinating disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 ; 76(12) : 1693-1697.
- 4) Wender M. Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). J Neuroimmunol. 2011 ; 231(1-2) : 92-99.
- 5) Lucchinetti C, Bruck W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions : implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000 ; 47(6) : 707-717.
- 6) Matsuoka T, Suzuki SO, Iwaki T, et al. Aquaporin-4 astrocytopathy in Balo's disease. Acta Neuropathol. 2010 ; 120(5) : 651-660.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/pathology" [Mesh : noexp] OR "Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder/pathology" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated/pathology" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental/pathology" [Mesh] OR "Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic/pathology" [Mesh] OR "Myelitis, Transverse/pathology" [Mesh : noexp] OR "Optic Neuritis/pathology" [Mesh : NoExp] 4,907
  - #2 Search "finding" [TIAB] OR "findings" [TIAB] OR "characteristics" [TIAB] OR "difference" [TIAB] OR "differences" [TIAB] OR "feature" [TIAB] OR "features" [TIAB] 4,246,021
  - #3 Search #1 AND #2 1,388
  - #4 Search #1 AND #2 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; Japanese ; English 530
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (脳脊髄炎-急性散在性/TH) and (SH = 病理学) 26
- #2 (脊髄炎-横断/TH) and (SH = 病理学) 172
- #3 (脳硬化症-びまん性/TH) and (SH = 病理学) 27
- #4 (白質脳炎-急性出血性/TH) and (SH = 病理学) 9
- #5 (@脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH = 病理学) 27
- #6 (@視神経炎/TH) and (SH = 病理学) 33
- #7 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 287
- #8 (#7) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 243

## Tumefactive demyelinating lesion とは何か?

### 回答

Tumefactive demyelinating lesion (TDL) とは、2 cm 以上の大きさがあり、浮腫や mass effect を伴い、しばしば MRI 検査でリング状異常造影所見を認める中枢神経系炎症性脱髄病巣の総称である。これまで Marburg 病、劇症型多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS)、tumefactive MS などさまざまな用語で報告されており、MS や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) などが混在する病態と考えられている。診断には脳腫瘍や脳膿瘍などとの鑑別が必要である。TDL の病理学的特徴は、①脱髄、②反応性グリオシス、③ Creutzfeldt-Peters 細胞、④髄鞘を貪食したマクロファージ、⑤リンパ球細胞浸潤、⑥比較的軸索が保持されること、を特徴とするが、通常型 MS (conventional MS : CMS) との差異はない。低悪性度グリオーマと初期に病理診断される場合もあり、鑑別診断には注意を要する。

### 解説・エビデンス

TDL とは、2 cm 以上の大きさがあり、浮腫や mass effect を伴い、しばしば MRI 検査でリング状異常造影所見を認める中枢神経系炎症性脱髄病巣の総称である<sup>1)</sup>。これまで Marburg 病、劇症型 MS、tumefactive MS などさまざまな用語で報告されており、MS や ADEM などが混在する病態と考えられている。診断には脳腫瘍や脳膿瘍などとの鑑別が必要である。TDL の MRI 画像の特徴は、①腫瘍効果、②浮腫、③ T2 強調画像で病変周辺部の低信号変化 (T2 weighted hypointense rim)、④拡散強調画像で病変境界部の peripheral diffusion restriction、⑤リング状もしくはオープンリング状造影所見、⑥拡張静脈の造影所見などであり<sup>2,3)</sup>、脳腫瘍や脳膿瘍などとの鑑別診断に有用である。時に MRI 検査で造影所見のない TDL 病変を認める場合もある。TDL の病理学的特徴は、①脱髄、②反応性グリオシス、③ Creutzfeldt-Peters 細胞、④髄鞘を貪食したマクロファージ、⑤リンパ球細胞浸潤、⑥比較的軸索が保持されること、を特徴とするが、CMS との差異はない。低悪性度グリオーマと初期に病理診断される場合もあり、鑑別診断には注意を要する。凝固壊死を伴わない大量の泡沫マクロファージ、マクロファージと混在した Creutzfeldt-Peters 細胞の存在、微小血管増生の欠如、血管周囲性炎症、軸索保持などに注意し、鑑別診断を行う<sup>1)</sup>。なかでも、病理学的に炎症性脱髄を認め、ADEM に特徴的な perivenous sleeves of demyelination を除外した TDL 症例の後方視的解析では<sup>1)</sup>、①男女比は 1.2 : 1、②平均発症年齢は 37 歳、③運動・感覚障害、認知機能障害、失語、てんかん、視野障害を認める、④髄液オリゴクローナル IgG バンド (oligo-clonal IgG bands : OB) 陽性率は 33%、⑤70% は平均 4.8 年後に再発し、診断基準に合致する MS (definite MS) に進展するが、14% は再発しない、⑥17% が単一病巣である、⑦5 cm 以上の病変は身体機能障害が重度の後遺症を伴うが、10 年以上の長期経過追跡では通常の MS よりも身体機能障害予後は軽くとどまるとい<sup>1)</sup>。TDL では病態に応じた治療〔ステロイドパルス治療、血漿交換治療、インターフェロン  $\beta$  (interferon- $\beta$  : IFN $\beta$ ) 治療など〕が行われている。

る。フィンゴリモド治療中に TDL と考えられる再発を繰り返した MS 症例の報告があるため、MS にフィンゴリモド使用時には TDL の出現に注意する<sup>4,5)</sup>。

## 文献

- 1) Lucchinetti CF, Gavriloa RH, Metz I, et al. Clinical and radiographic spectrum of pathologically confirmed tumefactive multiple sclerosis. *Brain*. 2008 ; 131 (Pt 7) : 1759-1775.
- 2) Kiriya T, Kataoka H, Taoka T, et al. Characteristic neuroimaging in patients with tumefactive demyelinating lesions exceeding 30 mm. *J Neuroimaging*. 2011 ; 21 (2) : e69-e77.
- 3) Abou Zeid N, Pirkio I, Erickson B, et al. Diffusion-weighted imaging characteristics of biopsy-proven demyelinating brain lesions. *Neurology*. 2012 ; 78 (21) : 1655-1662.
- 4) Hellmann MA, Lev N, Lotan I, et al. Tumefactive demyelination and a malignant course in an MS patient during and following fingolimod therapy. *J Neurol Sci*. 2014 ; 344 (1-2) : 193-197.
- 5) Pilz G, Harrer A, Wipfler P, et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod : a case report and literature review. *Neurology*. 2013 ; 81 (19) : 1654-1658.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Demyelinating Diseases" [Mesh] 80,654

#2 Search tumefactive OR tumor-like OR tumour-like 3,654

#3 Search #1 AND #2 174

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; Japanese ; English 159

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (脱髄疾患/TH or 脱髄疾患/AL) 22,044

#2 tumefactive/AL or tumor-like/AL or 腫瘍性/AL or 腫瘍様/AL or 腫瘍形成性/AL or 腫瘍形成型/AL 7,441

#3 #1 and #2 93

#4 #3 and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 93