

第 6 章 検査

6.1 | 画像検査

CQ 6-1-1

中枢神経系炎症性脱髄疾患で MRI 検査をする目的は何か?

回答

MRI 検査の目的は、中枢神経系炎症性脱髄疾患における急性期および慢性期の症候性のみならず無症候性の中枢神経病変を検出し、病変の部位、数、大きさ、信号強度、造影の有無とその分布などから診断に役立てるとともに、病変の経時的変化や病理学的特徴、予後の予測、疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) の投与前後で比較して治療効果を判定することなどである。

解説・エビデンス

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) をはじめとする中枢神経系炎症性脱髄疾患の病変部位や病名の診断は、MRI が登場する 1980 年代以前には炎症性脱髄によると考えられる臨床症候によってされていた。しかし MRI 検査により急性期および慢性期の症候性の中枢神経病変だけでなく無症候性の病変を鋭敏に検出することが可能になった。そして MRI 病変の部位、数、大きさ、信号強度、ガドリニウム (Gd) 造影の有無とその分布などの画像情報は、他疾患との鑑別診断をするうえで極めて有用である¹⁻⁵⁾。

これにより例えば MS では、McDonald 診断基準 (2010 年版) の MRI による時間的多発 (dissemination in time : DIT) および空間的多発 (dissemination in space : DIS) を証明すれば、初回の臨床発作 (clinically isolated syndrome : CIS) の段階でも MS の診断が可能になった⁶⁾。早期診断により早期に DMD の投与を開始すれば、長期的予後の改善が期待される。また視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) などでも特徴的な病変 (NMO の 3 椎体以上の長大で、軸位断では主に脊髄の中央部に分布する脊髄病変⁷⁾ や脳脊髄に散在する ADEM の病変⁸⁾) が検出されることにより、診断がより容易になった。

また経時的な検査により病変の変化、病理学的特徴や予後がある程度推測される⁹⁾。例えば T2 や FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 高信号病変は、急性期には炎症や浮腫、脱髄などを反映しており、慢性期には瘢痕化した病巣 (グリオーシス) や軸索障害を表す。T1 低信号病変は、急性期には浮腫を、慢性期には軸索障害や組織破壊を反映していると考えられている。また Gd 造影病変は血液脳関門の破綻を示唆する所見であり、臨床的再発のエピソードの 5~10 倍の頻度で活動性病変を検出できる¹⁰⁾。Gd 造影病変と新規および明らかに拡大している T2 病変は MS における疾患活動性を示す所見である。また脳萎縮の程度や進行を追跡する

こともできる。Double inversion recovery (DIR) 法は、MS の大脳皮質病変を鋭敏に検出でき有用である。MR スペクトロスコピーでは、病変の生化学的な組成を検出することができ、神経軸索傷害や脱髄、アストロサイトの増殖や機能がある程度把握することができる。

さらに DMD の投与前後で MRI 所見を比較すれば、疾患活動性、病変数や容積、脳萎縮の程度などを評価することが可能で、再発率や機能障害度などとともに治療効果の判定に大変有用である^{5,9)}。

文献

- 1) 三木幸雄. MS の MRI 所見. 藤原一男編. 多発性硬化症(MS)と視神経脊髄炎(NMO)の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社. 2012. p. 154-160.
- 2) 新野正明. 多発性硬化症の病態と診断, 画像診断 MRI を中心に. 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 56-63.
- 3) Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, et al. Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course : A Report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *Int J MS Care*. 2012 ; 14(3) : 105-114.
- 4) Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines : MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol*. 2015 ; 11(8) : 471-482.
- 5) Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis : MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol*. 2016 ; 15(3) : 292-303.
- 6) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2011 ; 69(2) : 292-302.
- 7) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 ; 85(2) : 177-189.
- 8) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013 ; 19(10) : 1261-1267.
- 9) Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines : MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis—establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015 ; 11(10) : 597-606.
- 10) Filippi M, Agosta F. Imaging biomarkers in multiple sclerosis. *J Magn Reson Imaging*. 2010 ; 31(4) : 770-788.

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 "Demyelinating Diseases/diagnosis" [Majr] OR "Myelitis/diagnosis" [Majr] OR "Optic Neuritis/diagnosis" [Majr] 18,845

#2 Search "Magnetic Resonance Imaging/methods" [Majr] 63,636

#3 Search #1 and #2 1,308

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 1,188

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) and (SH=画像診断) 2,426

#2 (脊髄炎/TH) and (SH=画像診断) 311

#3 (視神経炎/TH) and (SH=画像診断) 383

#4 #1 or #2 or #3 2,766

#5 MRI/MTH 37,187

#6 MRI/TH 187,437

#7 (#6) and (DT=1990 : 2001) 42,117

#8 MR/TH 125,162

#9 #7 and #8 32,528

#10 #5 or #9 69,600

#11 #4 and #10 788

#12 (#11) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 765

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患ではどのような MRI 撮像方法があるか?

回答

日常診療における MRI 検査で利用される通常の MRI 撮像法は、T2 強調画像、FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 像、T1 強調画像、ガドリニウム (Gd) 造影像である。その他、プロトン密度 (proton density : PD) 強調像、double inversion recovery (DIR) 像、プロトン MR スペクトロスコピー、magnetization transfer なども用いられることがある。

解説・エビデンス

日常診療や治験の MRI 検査で利用される通常の MRI 撮像法は、T2 強調画像、FLAIR 像、T1 強調画像、Gd 造影像である¹⁻⁴⁾。多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の治験で用いられる MRI の磁場強度は、1.5 テスラあるいは 3 テスラが多い。スライス厚が薄いほど病変の検出率は高くなる。

1. T2 強調画像、FLAIR 像

T2 強調画像はスピンエコー法で得られる画像の 1 つで、水や髄液などの液性成分、嚢胞を高信号に、脂肪を低信号に描出する。FLAIR 像は、水を抑制した T2 強調画像である。MS 病変は急性期には炎症や浮腫、脱髄を反映しており、慢性期には瘢痕化 (グリオーシス) や軸索障害の病巣がいずれも高信号になる。したがって特異性は低い。急性期の視神経炎は、T2 強調脂肪抑制像あるいは short T1 inversion recovery (STIR) 像で高率に高信号病変として検出される。

FLAIR 像は脳室近傍や大脳皮質や皮質直下の病変の検出が T2 強調画像よりも容易だが、後頭蓋窩 (脳幹小脳) 病変は T2 強調画像に比べて検出感度がやや劣る。また FLAIR 像の矢状断は脳梁の病変の検出に有用である。

2. T1 強調画像

T1 強調画像では、脂肪を高信号に、水や髄液などの液性成分、嚢胞を低信号に描出する。T1 低信号病変 (T1 black hole) は、軸索障害や組織破壊を反映していると考えられている。ただし急性期病変の浮腫もやや T1 低信号になるため、T1 black hole の判定には 6 か月以上低信号が持続することを確認する必要がある。

3. Gd 造影像

Gd 造影病変は血液脳関門の破綻を示唆し、新規および明らかに拡大している T2 病変とと

もに MS における疾患活動性を示す所見である。造影のパターンは当初はびまん性であるが、後にリング状になる。完全なリングのこともあるが、皮質側が開いた部分的なリング (open-ring) は、比較的 MS に特異的で膿瘍との鑑別に有用である。

MS で用いられることがあるほかの MRI 撮像法をいくつか紹介する^{5,6)}。

4. PD 強調像

T2 強調画像よりも脊髄病変をより鋭敏に検出できる。なお MS の長期経過例や慢性進行型 MS の一部で、脊髄にびまん性の PD 高信号がみられるが、これは NMO の急性脊髄炎にみられる長大な脊髄病変とは異なる。

5. DIR 像

2 つの反転回復 (inversion recovery) により髄液と白質の信号を同時に抑制した画像であり、MS の皮質病変の検出に優れている。

6. プロトン MR スペクトロスコピー

病変の生化学的な組成を検出することができ、神経軸索傷害 (*N*-acetylaspartate の低下) や脱髄、アストロサイトの増殖や機能 (myoinositol の増加) をある程度把握することができる。

7. Magnetization transfer

脱髄病変を高感度で検出でき、磁化伝達比 (magnetization transfer ratio : MTR) は normal appearing white matter (NAWM) では正常な大脳白質に比べて低下する。

文献

- 1) 三木幸雄. MS の MRI 所見. 藤原一男編. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社. 2012. p. 154-160.
- 2) 新野正明. 多発性硬化症の病態と診断, 画像診断 MRI を中心に. 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 56-63.
- 3) Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis : MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 ; 15 (3) : 292-303.
- 4) Cook SD, Dhib-Jalbut S, Dowling P, et al. Use of Magnetic Resonance Imaging as Well as Clinical Disease Activity in the Clinical Classification of Multiple Sclerosis and Assessment of Its Course : A Report from an International CMSC Consensus Conference, March 5-7, 2010. *Int J MS Care.* 2012 ; 14 (3) : 105-114.
- 5) Rovira À, Wattjes MP, Tintoré M, et al. Evidence-based guidelines : MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis-clinical implementation in the diagnostic process. *Nat Rev Neurol.* 2015 ; 11 (8) : 471-482.
- 6) Enzinger C, Barkhof F, Ciccarelli O, et al. Nonconventional MRI and microstructural cerebral changes in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2015 ; 11 (12) : 676-686.

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 "Demyelinating Diseases/diagnosis" [Majr] OR "Myelitis/diagnosis" [Majr] OR "Optic Neuritis/diagnosis" [Majr] 18,845

#2 Search "Magnetic Resonance Imaging/methods" [Majr] 63,636

#3 Search #1 and #2 1,308

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 1,188

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) and (SH=画像診断) 2,426

#2 (脊髄炎/TH) and (SH=画像診断) 311

#3 (視神経炎/TH) and (SH=画像診断) 383

#4 #1 or #2 or #3 2,766

#5 MRI/MTH 37,187

#6 MRI/TH 187,437

#7 (#6) and (DT=1990：2001) 42,117

#8 MR/TH 125,162

#9 #7 and #8 32,528

#10 #5 or #9 69,600

#11 #4 and #10 788

#12 (#11) and (DT=1990：2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 765

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患の MRI 画像の特徴は何か?

回答

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) では大脳白質の卵円形病変 (ovoid lesion), 脳幹, 脊髄や視神経に T2 高信号病変がみられ急性期には造影される。大脳では無症候性病変が多いが, 徐々に脳萎縮が進行する。抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) では, 3 椎体以上の長大な脊髄病変や視交叉病変, 延髄最後野の病変などが特徴である。急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) では脳白質や深部灰白質に病変が散在する。

解説・エビデンス

1. MS

a. 脳

脳病変は髄鞘の豊富な大脳白質, 特に側脳室壁と垂直に広がる ovoid lesion がみられることが多く, 通常は直径が 3 mm 以上で T2 および FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 高信号である¹⁻⁴⁾。脳梁下部から脳梁の中を脳室と垂直に伸びる病変は, callosal-septal interface lesion と呼ばれ, MS 病変として感度, 特異度が高い。病変の辺縁は急性期は浮腫のため不明瞭だが, 慢性期には明瞭になる。脳室周囲の静脈に沿って炎症細胞浸潤が起こり, それが FLAIR 矢状断では指のようにみえる病変は Dawson's finger と呼ばれる。

MS の空間的多発 (dissemination in space : DIS) に関する新たな MRI 基準として, 欧州の研究グループ MAGNIMS (Magnetic Resonance Imaging in MS) は, ①3 個以上の脳室周囲病変, ②1 個以上のテント下病変, ③1 個以上の脊髄病変, ④1 個以上の視神経病変, ⑤1 個以上の大脳皮質または皮質直下病変, のうち 2 つ以上を満たすことを提唱している。

急性期病変はしばしばガドリニウム (Gd) 造影される。当初はびまん性の造影だが後にリング状になる。しばしば皮質側が開いた open-ring で比較的 MS に特異的である。

MS では脳萎縮も病初期から徐々に進行する。長期持続する T1 低信号病変 (T1 black hole) は, 軸索障害や組織破壊を反映する。

慢性進行型 MS では灰白質の脱髄病変も稀ではなく, MRI では double inversion recovery (DIR) 法などで検出される。

b. 脊髄

脊髄病変は, 長軸方向上下に 1 椎体以下に伸びる T2 高信号で, 横断面の半分以下を占めることが多く, 急性期には造影される。軸位断では側索や後索に病変が分布することが多い¹⁻³⁾。慢性期には脊髄が萎縮することがある。

c. 視神経

通常は一側の視神経が T2 高信号になって腫大し、その一部が造影される。慢性期には視神経が萎縮する。

2. NMO

抗 AQP4 抗体陽性 NMO^{5,6)} では、脊髓病変は 3 椎体以上の長大で脊髓の中央に大きな T2 高信号病変を起こす。脊髓横断面の半分以上を占める大病変が多い。造影されるのはその一部である。視神経病変は、片側の全長の 1/2 以上にわたる T2 高信号で腫大することが多く、一部が造影される。両眼性の視覚障害では視交叉に病変がある。慢性期には視神経の萎縮が起こる。脳病変は難治性吃逆や嘔吐を起こす延髄最後野病変、過眠症の原因となる両側視床下部病変、意識障害を起こす大脳白質の広範な病変などが比較的特徴的である。

ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体陽性 NMO⁷⁾ では、両眼性の視覚障害は通常は両側の視神経に病変がある。脊髓病変はしばしば 3 椎体以上で長く、腰仙髄領域病変が少なくない。脳病変は概して大きく ADEM 様のこともある。

3. ADEM

脳脊髓に白質や視床・基底核などの深部灰白質、またときに大脳皮質に T2, FLAIR 高信号病変が散在し、一部の病変は造影される。病変の辺縁は不明瞭である⁸⁾。小児の MS を ADEM から鑑別するのに有用な MRI 所見としては、①広範な両側性病変の欠如、② T1 black hole の存在、③ 2 個以上の脳室周囲病変、の 3 項目のうち 2 つ以上を満たす場合は ADEM より MS の可能性が高い。

文献

- 1) 三木幸雄. MS の MRI 所見. 藤原一男編. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社. 2012. p. 154-160.
- 2) 新野正明. 多発性硬化症の病態と診断, 画像診断 MRI を中心に. 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 56-63.
- 3) Filippi M, Rocca MA, Ciccarelli O, et al. MRI criteria for the diagnosis of multiple sclerosis : MAGNIMS consensus guidelines. *Lancet Neurol.* 2016 ; 15 (3) : 292-303.
- 4) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol.* 2011 ; 69 (2) : 292-302.
- 5) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 ; 85 (2) : 177-189.
- 6) Kim, HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder : an international update. *Neurology.* 2015 ; 84 (11) : 1165-1173.
- 7) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014 ; 82 (6) : 474-481.
- 8) Tenenbaum SN. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb Clin Neurol.* 2013 ; 112 : 1253-1262.

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 "Demyelinating Diseases/diagnosis" [Majr] OR "Myelitis/diagnosis" [Majr] OR "Optic Neuritis/diagnosis" [Majr] 18,845
- #2 Search "Magnetic Resonance Imaging/methods" [Majr] 63,636
- #3 Search #1 and #2 1,308

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 1,188
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) and (SH=画像診断) 2,426

#2 (脊髄炎/TH) and (SH=画像診断) 311

#3 (視神経炎/TH) and (SH=画像診断) 383

#4 #1 or #2 or #3 2,766

#5 MRI/MTH 37,187

#6 MRI/TH 187,437

#7 (#6) and (DT=1990：2001) 42,117

#8 MR/TH 125,162

#9 #7 and #8 32,528

#10 #5 or #9 69,600

#11 #4 and #10 788

#12 (#11) and (DT=1990：2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 765

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6.2 | 血液検査

CQ 6-2

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診療にはどのような血液検査を行えばよいか?

推奨

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の診断のために抗アクアポリン4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体を測定することを推奨する **1A+** .

中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination : CCPD) の診断のために抗 neurofascin155 抗体を測定してもよい **2C+** .

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の治療薬の選択にあたっては血清 Sema4A を測定してもよい **2C+** .

ナタリズマブ導入前には抗 JC ウイルス (John Cunningham Virus : JCV) 抗体を、フィンゴリド導入前には抗水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) 抗体を測定することを推奨する **1A+** . 免疫抑制療法を開始する前に B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) のスクリーニングを行うことを推奨する (図 1 参照) **1A+** .

ナタリズマブの効果判定のためには、抗ナタリズマブ抗体を測定してもよい **2C+** .

背景・目的

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診療における血液検査の目的には、特異的診断や合併症の検索、鑑別診断、疾患活動性の評価、治療法の選択や副作用予防、治療効果判定などがある。どのような血液検査を行えばよいかについての十分なエビデンスを有する研究はなく、主に expert opinion として推奨が提示されている。

解説・エビデンス

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断にあたってはほかの疾患を除外することが重要であり、7 章に述べるような各種鑑別疾患の除外のために必要な検査を施行する。血液中バイオマーカーとして確立しているものは抗 AQP4 抗体のみであり、NMO での特異的診断価値が認められている。MS では、抗 KIR4.1 抗体¹⁾ などの種々の自己抗体が報告されているが³⁾、いずれも臨床的意義は明らかにされていない。急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) や抗 AQP4 抗体陰性の NMO で抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が検出されることがある²⁾ が³⁾、現時点では臨床的意義

は明らかではない。また、CCPD 患者の多くで抗 neurofascin155 抗体が陽性であることが報告されており³⁾、バイオマーカーとして有望である。

MS の活動性の指標としては、接着因子、マトリックス・メタロプロテアーゼ、細胞内サイトカインや細胞表面マーカー⁴⁾、25-ヒドロキシビタミン D [25-hydroxyvitamin D : 25 (OH) D]⁵⁾ などの有用性が報告されているが、いずれも確立したものではない。

MS の治療法の選択にあたっては、血清 Sema4A 高値の患者はインターフェロン β (interferon- β : IFN β) 治療に抵抗性を示すことが多く、治療選択の指標となりえる⁶⁾。ナタリズマブによる進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) の発症リスクの評価のためには、抗 JCV 抗体の測定が有用であり⁷⁾、L-selectin の有用性も報告されている⁸⁾。また、フィンゴリモドの導入前には帯状疱疹の重症化を防ぐため、抗 VZV 抗体を測定する必要がある⁹⁾。免疫抑制療法を施行する際には、HBV 再活性化のリスクを評価するために HBV 感染をスクリーニングすることも重要である (図 1)¹⁰⁾。

治療法の効果判定としては、抗 IFN β 抗体陽性者およびミクソウイルス耐性プロテイン A (MxA) mRNA 陰性者では IFN β 治療に対する反応性が低下することが知られ¹¹⁾、抗 IFN β 抗体測定は IFN β の効果の指標として有用である¹²⁾ が、現在、国内の施設・検査機関では測定できない。また、抗ナタリズマブ抗体陽性者ではナタリズマブの効果が減弱するため、抗ナタリズマブ抗体は治療反応性の指標となりえる¹³⁾。

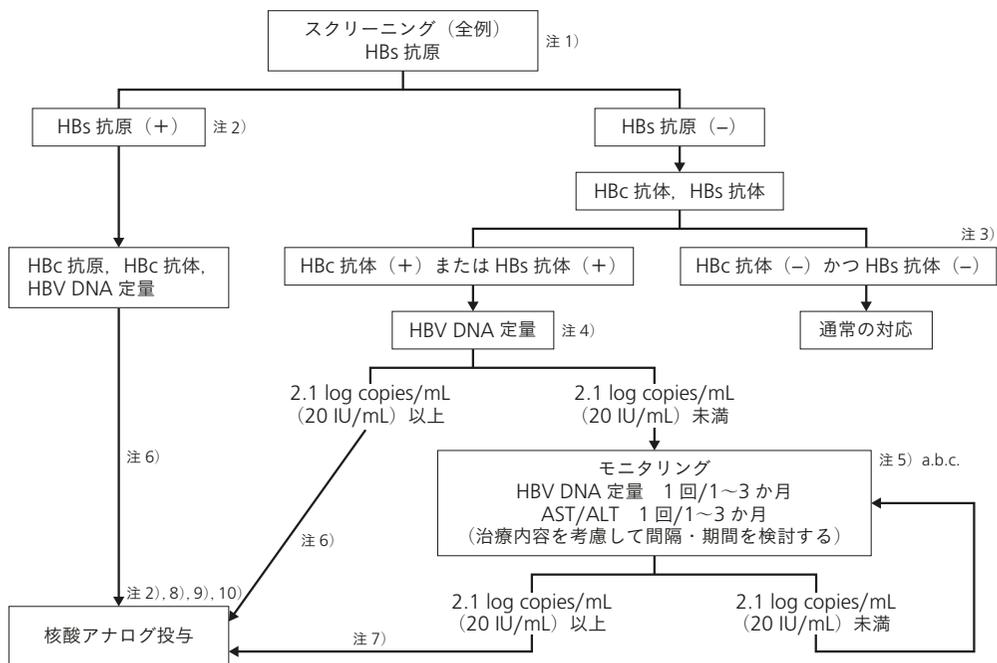


図 1 | 免疫抑制・化学療法により発症する B 型肝炎対策ガイドライン

補足：血液悪性疾患に対する強力な化学療法中あるいは終了後に、HBs 抗原陽性あるいは HBs 抗原陰性例の一部に HBV 再活性化により B 型肝炎が発症し、その中には劇症化する症例があり、注意が必要である。また、血液悪性疾患または固形癌に対する通常の化学療法およびリウマチ性疾患・膠原病などの自己免疫疾患に対する免疫抑制療法においても HBV 再活性化のリスクを考慮して対応する必要がある。通常の化学療法および免疫抑制療法においては、HBV 再活性化、肝炎の発症、劇症化の頻度は明らかでなく、ガイドラインに関するエビデンスは十分ではない。また、核酸アナログ投与による劇症化予防効果を完全に保証するものではない。

注 1) 免疫抑制・化学療法前に、HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングする。まず HBs 抗原を測定して、HBV キャリアかどうか確認する。HBs 抗原陰性の場合には、HBc 抗体および HBs 抗体を測定して、既往感染者かどうか確認する。

- HBs 抗原・HBc 抗体および HBs 抗体の測定は、高感度の測定法を用いて検査することが望ましい。また、HBs 抗体単独陽性(HBs 抗原陰性かつ HBc 抗体陰性)例においても、HBV 再活性化は報告されており、ワクチン接種歴が明らかである場合を除き、ガイドラインに従った対応が望ましい。
- 注 2) HBs 抗原陽性例は肝臓専門医にコンサルトすること。全ての症例で核酸アナログ投与にあたっては肝臓専門医にコンサルトするのが望ましい。
- 注 3) 初回化学療法開始時に HBc 抗体、HBs 抗体未測定のみ再治療例および既に免疫抑制療法が開始されている例では、抗体価が低下している場合があり、HBV DNA 定量検査などによる精査が望ましい。
- 注 4) 既往感染者の場合は、リアルタイム PCR 法により HBV DNA をスクリーニングする。
- 注 5) a. リツキシマブ・ステロイド、フルダラビンを併用する化学療法および造血幹細胞移植例は、既往感染者からの HBV 再活性化の高リスクであり、注意が必要である。治療中および治療終了後少なくとも 12 か月の間、HBV DNA を月 1 回モニタリングする。造血幹細胞移植例は、移植後長期間のモニタリングが必要である。
b. 通常の化学療法および免疫作用を有する分子標的薬を併用する場合においても頻度は少ないながら、HBV 再活性化のリスクがある。HBV DNA 量のモニタリングは 1~3 か月ごとを目安とし、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。血液悪性疾患においては慎重な対応が望ましい。
c. 副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、免疫抑制作用あるいは免疫修飾作用を有する分子標的治療薬による免疫抑制療法においても、HBV 再活性化のリスクがある。免疫抑制療法では、治療開始後および治療内容の変更後少なくとも 6 か月間は、月 1 回の HBV DNA 量のモニタリングが望ましい。6 か月後以降は、治療内容を考慮して間隔および期間を検討する。
- 注 6) 免疫抑制・化学療法を開始する前、できるだけ早期に投与を開始するのが望ましい。ただし、ウイルス量が多い HBs 抗原陽性例においては、核酸アナログ予防投与中であっても劇症肝炎による死亡例が報告されており、免疫抑制・化学療法を開始する前にウイルス量を低下させておくことが望ましい。
- 注 7) 免疫抑制・化学療法中あるいは治療終了後に、HBV-DNA が 2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を開始する。免疫抑制・化学療法中の場合、免疫抑制薬や免疫抑制作用のある抗腫瘍薬は直ちに投与を中止せず、対応を肝臓専門医と相談するのが望ましい。
- 注 8) 核酸アナログはエンテカビルの使用を推奨する。
- 注 9) 下記の条件を満たす場合には核酸アナログ投与の終了を検討してよい。
スクリーニング時に HBs 抗原陽性例では B 型慢性肝炎における核酸アナログ投与終了基準を満たす場合。
スクリーニング時に HBc 抗体陽性または HBs 抗体陽性例では、
(1) 免疫抑制・化学療法終了後、少なくとも 12 か月間は投与を継続すること。
(2) この継続期間中に ALT (GPT) が正常化していること。(ただし HBV 以外に ALT 異常の原因がある場合は除く)
(3) この継続期間中に HBV DNA が持続陰性化していること。
- 注 10) 核酸アナログ投与終了後少なくとも 12 か月間は、HBV DNA モニタリングを含めて厳重に経過観察する。経過観察方法は各核酸アナログの使用上の注意に基づく。経過観察中に HBV DNA が 2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上になった時点で直ちに投与を再開する。
- [日本肝臓学会肝炎治療ガイドライン作成委員会編。B 型肝炎治療ガイドライン 第 2.2 版。日本肝臓学会。2016。66~67 頁
https://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_bより転載]

文献

- 1) Srivastava R, Aslam M, Kalluri SR, et al. Potassium channel KIR4.1 as an immune target in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012 ; 367 (2) : 115-123.
- 2) 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.
- 3) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology.* 2013 ; 81 (8) : 714-722.
- 4) Tomioka R, Matsui M. Biomarkers for Multiple Sclerosis. *Internal Medicine.* 2014 ; 53 (5) : 361-365.
- 5) Simpson S, 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.
- 6) Nakatsuji Y, Okuno T, Koda T, et al. Roles of Sema4A in multiple sclerosis and interferon- β therapy efficacy. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2013 ; 4 (3) : 274-282.
- 7) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014 ; 76 (6) : 802-812.
- 8) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, Posevitz V, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology.* 2013 ; 81 (10) : 865-871.
- 9) Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod : risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol.* 2015 ; 72 (1) : 31-39.
- 10) 日本肝臓学会肝炎治療ガイドライン作成委員会編。B 型肝炎治療ガイドライン第 2.2 版。日本肝臓学会。2016。
http://www.jsh.or.jp/medical/guidelines/jsh_guidlines/hepatitis_b [2017 年 3 月 24 日最終アクセス]
- 11) Malucchi S, Gilli F, Caldano M, et al. Predictive markers for response to interferon therapy in patients with multiple sclerosis. *Neurology.* 2008 ; 70 (13 Pt 2) : 1119-1127.
- 12) Bertolotto A, Capobianco M, Amato MP, et al. Guidelines on the clinical use for the detection of neutralizing antibodies (NAbs) to IFN beta in multiple sclerosis therapy : report from the Italian Multiple Sclerosis Study group. *Neurol Sci.* 2014 ; 35 (2) : 307-316.
- 13) Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013 ; 19 (5) : 593-600.

■ 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 "inflammatory demyelinating disease" [All Fields] OR ("multiple sclerosis" [MeSH] OR "multiple sclerosis" [All Fields]) OR ("neuromyelitis optica" [MeSH] OR "neuromyelitis optica" [All Fields]) OR "Balo's concentric sclerosis" [All Fields] OR ("diffuse cerebral sclerosis of schilder" [MeSH] OR "diffuse cerebral sclerosis of schilder" [All Fields] OR "balo's disease" [All Fields]) OR "acute demyelinating encephalomyelitis" OR ("myelitis, transverse" [MeSH] OR "transverse myelitis" [All Fields]) OR "acute transverse myelitis" [All Fields] OR "combined central AND peripheral demyelination" [All Fields] OR ("optic neuritis" [MeSH] OR "optic neuritis" [All Fields]) 69,180
 - #2 Search "hematologic tests" [MeSH] OR "autoantibodies/blood" [MeSH] OR "antibodies/blood" [MeSH] 330,216
 - #3 Search "diagnosis" [SH] OR "diagnosis, differential" [MeSH] 4,557,373
 - #4 Search #1 and #2 and #3 920
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 738
- 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 中枢神経系炎症性脱髄疾患/AL or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) or バロー同心円硬化症/AL or (脳硬化症-びまん性/TH or バロー病/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL) or 急性横断性脊髄炎/AL or 中枢末梢連合脱髄症/AL or 特発性視神経炎/AL 10,479
- #2 "inflammatory demyelinating disease"/AL or ("多発性硬化症"/TH or "multiple sclerosis"/AL) or ("視神経脊髄炎"/TH or "neuromyelitis optica"/AL) or ("脳硬化症-びまん性"/TH or "Balo's concentric sclerosis"/AL) or ("脳硬化症-びまん性"/TH or "Balo's disease"/AL) or "acute demyelinating encephalomyelitis"/AL or ("脊髄炎-横断"/TH or "acute transverse myelitis"/AL) or "combined central and peripheral demyelination"/AL or ("視神経炎"/TH or "optic neuritis"/AL) 10,447
- #3 #1 or #2 12,606
- #4 (血液化学分析/TH or 血液学的検査/TH or 血液検査/AL) or (自己抗体/TH or 抗体/TH) 251,725
- #5 SH = 血液 223,039
- #6 #4 or #5 436,839
- #7 SH = 診断 904,338
- #8 "鑑別診断"/TH 103,963
- #9 #7 or #8 952,329
- #10 #3 and #6 and #9 683
- #11 (#10) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 672
- #12 (#11) and (PT=会議録除く) 378

6.3 | 髄液検査

CQ 6-3-1

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診療で脳脊髄液検査をする目的は何か？

推奨

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）などの中枢神経系炎症性脱髄疾患を診断する目的で脳脊髄液検査を行うことを推奨する

1B+

進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）の診断に脳脊髄液検査を行うことを推奨する

1B+

背景・目的

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断は、臨床症状、MRI画像、血液検査などで確定できないことが多いため、侵襲的ではあるが脳脊髄液検査を施行し、細胞数、タンパク、オリゴクローナルIgGバンド（oligoclonal IgG bands：OB）、IgG index、ミエリン塩基性タンパク（myelin basic protein：MBP）などの検査所見を参考にする。特にMSは疾患特異的なマーカーが存在しないため、MSに矛盾しない検査所見を確認することが重要であり、他疾患との鑑別には血液検査とともに脳脊髄液検査が必要である。また、MSの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）による重大な有害事象であるPMLの診断に脳脊髄液検査が有用である。

解説・エビデンス

MSの国際的な診断基準であるMcDonaldの診断基準は2001年に国際パネルにより発表され¹⁾、2005年に改訂が加えられ²⁾、2010年に2回目の改訂が行われたが³⁾、いずれも脳脊髄液検査所見が診断に必要な追加事項に記載されている。2010年の改訂では、MRI画像所見の重要性が増しているが、脳脊髄液検査のOBの重要性もより強調すべきだとの指摘があり、脳脊髄液検査はMSの診断に必要なことには変わりはない⁴⁾。本邦では2003年に発表された厚生労働省の免疫性神経疾患に関する調査研究班によるMS診断基準にも脳脊髄液検査の所見が記載されており、脳脊髄液検査はMSとNMOをはじめとするほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患の鑑別を含めた診断に必要である。すなわち、MSを疑う最初の臨床イベントを生じた場合に、鑑別診断の目的で脳脊髄液検査は必ず施行すべき検査といえる⁵⁾。

OBがclinically isolated syndromes（CIS）の段階で陽性であった場合はMSへの移行率が高

く、MSであれば障害度の進行が早いと報告されている⁶⁾。このように脳脊髄液検査は予後予測や疾患活動性を評価する目的でも有用である。なお、OBは検査方法による検出頻度が異なるため、等電点電気泳動法による高感度検出方法を用いることが重要である⁷⁾。血清および脳脊髄液中のIgGとアルブミン値より算出されるIgG indexは、脳脊髄液中IgGの相対的な増加の指標であり、MSで上昇する。

MSやNMOのDMDとしてさまざまな分子標的薬や免疫抑制薬が使用されているが、最も注意しなければならない有害事象の1つとしてPMLが報告されている。PMLの診断には脳脊髄液のJCウイルス(John Cunningham virus: JCV) DNA検査が極めて重要である⁸⁾。

文献

- 1) 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(1): 121-127.
- 2) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005; 58(6): 840-846.
- 3) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69(2): 292-302.
- 4) Tumani H, Deisenhammer F, Giovannoni G, et al. Revised McDonald criteria: the persisting importance of cerebrospinal fluid analysis. *Ann Neurol*. 2011; 70(3): 520-521.
- 5) Stangel M, Fredrikson S, Meinl E, et al. The utility of cerebrospinal fluid analysis in patients with multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013; 9(5): 267-276.
- 6) 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.
- 7) 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(1-2): 133-136.
- 8) Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, et al. Cerebrospinal fluid JC virus antibody index for diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2011; 76(6): 792-801.

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 "Multiple Sclerosis/cerebrospinal fluid" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica/cerebrospinal fluid" [Majr] 1,121
 - #2 Search "diagnosis" [Subheading] OR "therapy" [Subheading] 8,578,138
 - #3 Search #1 AND #2 442
 - #4 Search "Multiple Sclerosis/diagnosis" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica/diagnosis" [Majr] 8,891
 - #5 Search "Multiple Sclerosis/therapy" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica/therapy" [Majr] 10,238
 - #6 Search "Cerebrospinal Fluid" [Majr] 9,219
 - #7 Search (#4 OR #5) AND #6 45
 - #8 Search #3 OR #7 479
 - #9 Search #8 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 338
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索: 1990/01/01~2015/3/31

- #1 (多発性硬化症/TH) and (SH=診断) 1,342
 - #2 (視神経脊髄炎/TH) and (SH=診断) 480
 - #3 #1 or #2 1,342
 - #4 髄液/TH 11,543
 - #5 #3 and #4 225
 - #6 (#5) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒット) 222
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患において特徴的な脳脊髄液検査所見は何か?

回答

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) では、IgG 増加、IgG index の上昇、オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) の出現がみられる。細胞数は急性期に軽度の単核球増多 (<50/μL) がみられることもある。総タンパクは急性期に増加することもあるが軽度にとどまる。視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) では、MS とは異なる特徴として細胞数増加 (>50/μL) がみられ、多形核白血球が増加することもある。OB の検出率は低い。脳脊髄液中のグリア線維性酸性タンパク (glial fibrillary acidic protein : GFAP) は中枢神経におけるアストロサイト障害を反映し NMO の急性期で上昇する。ミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) は、MS や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) の急性期に上昇するが、脱髄を生じるすべての疾患で増加するため、ほかの疾患との鑑別に用いることはできない。

解説・エビデンス

脳脊髄液は脱髄病巣の炎症を反映するためさまざまな異常所見を示す。MS では、細胞数は急性期に主に単核球が軽度増加することが多く、2001 年 McDonald の診断基準では、細胞数 50/μL 以下と記載されている¹⁾。総タンパクの増加は軽度認められることがある。髄液中の IgG は増加することが多いが、髄液腔で産生された IgG が増加していることを確認するため、IgG index [(脳脊髄液 IgG/血清 IgG)/(脳脊髄液アルブミン/血清アルブミン)] (正常値<0.7~0.8) で評価することが重要である²⁾。MS では脳脊髄液 IgG は髄液腔で産生されたものが主体であるため、IgG index は上昇する。その IgG は電気泳動により OB として検出される。

OB は中枢神経内での抗体産生を意味し、脱髄疾患以外に髄膜炎、神経梅毒、亜急性硬化性全脳炎、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) などの感染症でも陽性となるが、MS 以外の疾患では治療により消失していくことが多い。本邦の MS 患者は、欧米と比べて IgG index 高値例は少なく、OB 陽性率も低い傾向がある。欧米での OB 陽性率は約 90% と高頻度であるが、本邦では 60~70% 程度であり、高緯度ほど検出率が高い³⁻⁵⁾。

髄鞘が傷害される際に髄液中に増加する MBP は MS 急性期で上昇することがあるが、ほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患でも上昇するため、MS に特異的ではない²⁾。

2005 年改訂の McDonald の診断基準では、一次性進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) の診断に必要な追加事項として脳脊髄液所見陽性とあり、等電点電気泳動法による OB 陽性、もしくは IgG index 高値が挙げられている⁶⁾。

NMO では、MS とは異なり細胞数増加 (>50/μL) がみられ、しばしば多形核白血球、特に

好中球が増える^{7,8)}。また、OBの陽性率は10~20%と低く、IgG indexも低い⁹⁾。脳脊髄液の総タンパクやアルブミンは特に急性期で上昇し、アルブミンの髄液血清比と再発回数や身体障害度などの臨床的重症度とは正の相関がある^{10,11)}。

脳脊髄液中のGFAPは中枢神経におけるアストロサイト傷害を反映するためNMOの急性期で増加し、脊髄病変長や身体障害度と正の相関がみられる¹²⁾。また、インターロイキン-6(interleukin-6: IL-6)は抗アкваポリン4(aquaporin-4: AQP4)抗体を産生するプラズマブラストの生存にかかわっており¹³⁾、脳脊髄液中IL-6はNMOで著明に増加する¹⁴⁾。GFAPとIL-6はいずれも保険収載されていない。これら以外にもさまざまなマーカーが報告されているが、現時点では研究的側面が強く、臨床に有用とはいえない。

文献

- 1) 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(1) : 121-127.
- 2) 宮本勝一, 楠 進. IgG インデックス, 髄液ミエリン塩基性蛋白, 髄液オリゴクローナルバンド. 高久史磨監. 臨床検査データブック 2017-2018. 医学書院. 2017. p. 728-729.
- 3) 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.
- 4) Dobson R, Ramagopalan S, Davis A, et al. Cerebrospinal fluid oligoclonal bands in multiple sclerosis and clinically isolated syndromes : a meta-analysis of prevalence, prognosis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(8) : 909-914.
- 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) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 ; 58(6) : 840-846.
- 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) Jarius S, Paul F, Franciotta D, et al. Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica : results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci*. 2011 ; 306(1-2) : 82-90.
- 9) Nakashima I, Fujihara K, Fujimori J, et al. Absence of IgG1 response in the cerebrospinal fluid of relapsing neuromyelitis optica. *Neurology*. 2004 ; 62(1) : 144-146.
- 10) Uzawa A, Mori M, Masuda S, et al. CSF high-mobility group box 1 is associated with intrathecal inflammation and astrocytic damage in neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(5) : 517-522.
- 11) Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Cerebrospinal fluid/serum gradient of IgG is associated with disability at acute attacks of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2011 ; 258(12) : 2176-2180.
- 12) Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO : a clinical CSF biomarker study. *Neurology*. 2010 ; 75(3) : 208-216.
- 13) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011 ; 108(9) : 3701-3706.
- 14) Uzawa A, Mori M, Arai K, et al. Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica : significance of interleukin-6. *Mult Scler*. 2010 ; 16(12) : 1443-1452.

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 "Multiple Sclerosis/cerebrospinal fluid" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica/cerebrospinal fluid" [Majr] 1,121
 - #2 Search ("Multiple Sclerosis" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica" [Majr]) AND "Cerebrospinal Fluid" [Majr] 216
 - #3 Search #1 OR #2 1,271
 - #4 Search finding* OR characteri* OR difference* OR differenti* OR feature* OR hallmark OR biomarker* OR "Biological Markers" [Mesh] 6,601,181
 - #5 Search #3 AND #4 687
 - #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 491
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,958

#2 (髄液/TH or 髄液/AL) 26,396

#3 所見/AL or 特徴/AL or 特異/AL or 鑑別/AL or (生物学的マーカー/TH or バイオマーカー/AL) 697,610

#4 #1 and #2 and #3 296

#5 (#4) and (DT=1990:2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 266

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6.4 | 神経生理学的検査

co 6-4-1

中枢神経系炎症性脱髄疾患の診療に有用な神経生理学的検査は何か?

回答

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) などの中枢神経系炎症性脱髄疾患の診療には、視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP)、聴性脳幹反応 (auditory brainstem response : ABR)、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP)、運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) などが行われる。

背景・目的

MS や NMO など、臨床症状を呈さず MRI などの画像で異常が指摘できない潜在性病変の検出目的として、各種の神経生理学的検査が施行される。

解説・エビデンス

MS や NMO の診療で行われる VEP は、白黒の格子縞パターンを 1 Hz で反転させて固視させ、後頭部に置いた電極から約 100 回刺激を加算平均記録するパターン VEP である。閃光刺激 (フラッシュ) よりも波形の再現性がよいとされる。潜時約 100 ms の陽性波 (P100) が記録される。視覚路の障害を検出する¹⁾。McDonald 診断基準 (2010 年版) では「症状の増悪」の検出に VEP が有用であるとしている²⁾。

ABR はクリック音刺激をトリガーとして誘発される脳波の変化を記録したものである。記録波形の I 波は聴神経、II 波は蝸牛神経核、III 波は上オリブ核、IV 波は外側毛帯核、V 波は下丘が発生源と考えられている³⁾。

SEP は、上肢は正中神経を、下肢は後脛骨神経を電気刺激し、約 500 回の加算平均を記録する。記録電極は、上肢 SEP では刺激同側の Erb 点 (N9)、第 7 頸椎棘突起 (N13)、刺激対側の手の感覚野上の頭皮 (N20) に置き、下肢 SEP では第 4 腰椎棘突起 (N17)、第 12 胸椎棘突起 (N20)、足の感覚野上の頭皮 (P37) に置く。末梢神経大径有髄線維から脊髄後索、内側毛帯、視床、大脳感覚野までの伝導路の評価となる¹⁾。

MEP は上肢であれば第 7 頸椎上および頭皮上から対側上肢運動野に磁気刺激を与え、短母指外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。下肢では第 4 腰椎上および対側下肢運動野に磁気刺激を与え、母趾外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。それぞれの近位刺激と遠位刺激での立ち上がり潜時の差〔中枢運動伝導時間 (central motor conduction time :

CMCT)] を評価する¹⁾。

これらの神経生理学的検査は個別に行っても有用であるが⁴⁾、近年では複数の生理検査を組み合わせる方法がとられることがあり、多モダリティー誘発電位 (multimodality evoked potential : MuEP) と呼ばれる。MuEP での異常検出率は 86~98% に増加するとされ、さらに有用である⁵⁾。また、異常検出感度を増加させる目的で multifocal VEPs などの新しい技術も応用されつつある⁶⁾。

そのほか、潜在性脳幹病変を示すのに有用といわれている検査として瞬目反射がある。瞬目反射は三叉神経の感覚枝を求心路、顔面神経を遠心路とする多シナプス反射である⁷⁾。認知機能障害の評価としての事象関連電位 (event-related potential : ERP) や、機能的 MRI (functional MRI : fMRI) などが行われることもあるが、一般的なものではない。

文献

- 1) 茶谷 裕, 飛松省三. 多発性硬化症の神経生理学的検査. 日臨. 2015 ; 73(増刊 7) : 167-172.
- 2) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol. 2011 ; 69(2) : 292-302.
- 3) 稲水佐江子, 飛松省三. 多発性硬化症の電気生理学的診断. 日臨. 2014 ; 72(11) : 1983-1988.
- 4) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter : the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. Neurology. 2000 ; 54(9) : 1720-1725.
- 5) Andersson T, Sidén A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1991 ; 31(2) : 109-117.
- 6) Narayanan D, Cheng H, Tang RA, et al. Reproducibility of multifocal visual evoked potential and traditional visual evoked potential in normal and multiple sclerosis eyes. Doc Ophthalmol. 2015 ; 130(1) : 31-41.
- 7) Kimura J. Electrically elicited blink reflex in diagnosis of multiple sclerosis. Review of 260 patients over a seven-year period. Brain. 1975 ; 98(3) : 413-426.

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 "Multiple Sclerosis" [MeSH] 45,970
- #2 Search "diagnosis" [Subheading] OR "diagnosis" [MeSH] 8,553,618
- #3 Search "Evoked Potentials" [MeSH] OR "Electroencephalography" [MeSH] 200,069
- #4 Search #1 and #2 and #3 1,626
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 708
重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01~2015/3/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,847
- #2 (脳波記録法/TH or 脳波記録法/AL) or (誘発電位/TH or 誘発電位/AL) 50,190
- #3 (脳波/TH or 脳波/AL) 43,728
- #4 脳幹反応/AL 2,467
- #5 #2 or #3 or #4 64,714
- #6 #1 and #5 297
- #7 (#6) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 214
重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患の神経生理学的検査ではどのような異常が認められるか？

回答

視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP）では P100 の潜時延長や振幅低下が認められる。自覚的な視力低下や MRI 画像異常がはっきりしない例、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の臨床診断が未確定な症例でも異常が検出されることがある。視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）では MS と比較して P100 の誘発困難例が有意に多い。

聴性脳幹反応（auditory brainstem response：ABR）ではⅢ波あるいはⅤ波の消失、Ⅰ-Ⅲ波あるいはⅠ-Ⅴ波の延長を認める。

上肢体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）では第 7 頸椎棘突起（N13）や第 12 胸椎棘突起（N20）の遅延や消失、下肢 SEP では N20 や足感覚野上の頭皮（P37）の遅延や消失がみられる。N13-N20 の潜時差、および N20-P37 の潜時差は中枢感覚伝導時間（central sensory conduction time：CSCT）と呼ばれ、CSCT の遅延は脱髄評価に重要である。

上肢運動誘発電位（motor evoked potential：MEP）では頸部刺激と対側運動野刺激、下肢では第 4 腰椎部（L4）刺激と対側運動野刺激での立ち上がり潜時の差が中枢運動伝導時間（central motor conduction time：CMCT）と呼ばれる。MS では CMCT の遅延や波形異常、運動野刺激での反応消失を認める。

CSCT や CMCT の遅延は中枢神経系の脱髄評価に有用であるが、末梢神経障害や脊椎症の影響を考慮する必要がある。

解説・エビデンス

Gronseth らによる evidence-based review では、MS 疑いの時点で VEP 異常を認めた症例は異常がなかった症例の 2.5～9 倍の割合で後に臨床的 MS の確定診断が得られるとされている¹⁾。一方、Mizota らが視力異常のない日本人 MS 患者 29 人で検討した報告では P100 遅延は 9 例（31%）であった²⁾。また、Neto らが NMO 患者 19 人 38 眼で VEP を検討した報告では 18 眼（47.4%）で P100 そのものが誘発されず 13 眼（34.2%）では P100 潜時は正常だが振幅の低下を認めた³⁾。さらに、Watanabe らが抗アクアポリン 4（aquaporin-4：AQP4）抗体陽性例と陰性例の VEP を比較したところ、陰性例では P100 潜時の延長例が多いのに対して、陽性例では誘発自体が困難な例が有意に多かった⁴⁾。

ABR ではⅢ波あるいはⅤ波の消失、Ⅰ-Ⅲ波あるいはⅠ-Ⅴ波の延長を認める。しかし、Hume らの報告では ABR の異常があることで MS 疑い例が確定診断に至る可能性は 5% 程度の上昇にとどまり、異常検出率も 14.6% と低い⁵⁾。Gronseth らによる evidence-based review でも ABR 単独での有用性は低いと判断されている¹⁾。

Gronseth らによる evidence-based review では、MS 患者での SEP 異常検出率は 36～63% であり、SEP 異常を認めると臨床的に MS との確定診断が得られる可能性は 2.4～3.9 倍に高まるとされる¹⁾。日本人 MS 患者 73 症例の検討では、上下肢 SEP 異常を 58 例/241 例 (24.1%) で認め、感覚障害を伴わない例でも 16 例/58 例 (27.6%) に異常を検出した⁶⁾。

日本人 MS 患者 73 症例の検討では、上下肢 MEP 異常を 121 例/264 例 (45.8%) で認め、特に無症候例でも上肢 MEP では 27 例/47 例 (57.4%) と高頻度に異常を検出した⁶⁾。

また、Kira らは、日本人の再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS) 患者 35 人と一次性進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) 患者 11 人で誘発電位所見を比較した。それによると、VEP での異常率は RRMS 48% に対して PPMS 75%、SEP での異常率は RRMS 41% に対して PPMS 69% であり、PPMS での異常検出率が高かった⁷⁾。

文献

- 1) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter : the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) : report of the quality standards subcommittee of the American academy of neurology. *Neurology*. 2000 ; 54(9) : 1720-1725.
- 2) Mizota A, Asaumi N, Takasoh M, et al. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol*. 2007 ; 115(2) : 105-109.
- 3) Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, et al. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013 ; 19(2) : 173-178.
- 4) Watanabe A, Matsushita T, Doi H, et al. Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and-negative multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci*. 2009 ; 281(1-2) : 34-40.
- 5) Hume AL, Waxman SG. Evoked potentials in suspected multiple sclerosis : diagnostic value and prediction of clinical course. *J Neurol Sci*. 1988 ; 83(2-3) : 191-210.
- 6) 黒川智美, 吉良潤一, 飛松省三. [多発性硬化症 最新の基礎・臨床研究] 臨床研究の進歩 検査・診断法の進歩 電気生理学的診断法. *日臨*. 2003 ; 61(8) : 1347-1354.
- 7) Kira J, Tobimatsu S, Goto I, et al. Primary progressive versus relapsing remitting multiple sclerosis in Japanese patients : a combined clinical, magnetic resonance imaging and multimodality evoked potential study. *J Neurol Sci*. 1993 ; 117(1-2) : 179-185.

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 "Multiple Sclerosis" [MeSH] 45,970

#2 Search "diagnosis" [Subheading] OR "diagnosis" [MeSH] 8,553,618

#3 Search "Evoked Potentials" [MeSH] OR "Electroencephalography" [MeSH] 200,069

#4 Search #1 and #2 and #3 1,626

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 708

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索 : 1990/01/01～2015/3/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,847

#2 (脳波記録法/TH or 脳波記録法/AL) or (誘発電位/TH or 誘発電位/AL) 50,190

#3 (脳波/TH or 脳波/AL) 43,728

#4 脳幹反応/AL 2,467

#5 #2 or #3 or #4 64,714

#6 #1 and #5 297

#7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 214

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6.5 | その他の検査

co 6-5

中枢神経系炎症性脱髄疾患で行うべき眼科的検査にはどのようなものがあるか？

推奨

中枢神経系炎症性脱髄疾患における視神経炎の診断と治療効果判定のために、視力検査、視野検査、眼底検査を行うことを推奨する **1C+**。

中枢神経系炎症性脱髄疾患における視神経炎の炎症性脱髄または軸索変性を評価するために光干渉断層計（optical coherence tomography : OCT）検査を行うことを推奨する **2A+**。

中枢神経系炎症性脱髄疾患における視神経炎の急性増悪期の早期診断と治療効果判定に中心フリッカー〔視野中心部の限界フリッカー（critical flicker frequency, critical fusion frequency : CFF）〕測定を行ってもよい **2C+**。

背景・目的

中枢神経系炎症性脱髄疾患における視機能障害の鑑別診断、機能障害度、治療効果を評価する目的で施行される眼科的検査は、視力検査、視野検査、眼底検査、OCT、CFFなどが挙げられる。

解説・エビデンス

中枢神経系炎症性脱髄疾患における視力障害と視野障害は主要徴候の1つである。多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）の視神経炎は通常、片眼性に視力とコントラストが低下するが光覚弁以下になることは稀である。また、色覚低下や低コントラスト視力低下を伴う^{1,2)}。一方、視神経脊髄炎スペクトラム（neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD）における視力障害は、両眼同時の視神経炎、光覚弁以下の視機能障害、視力回復不良といった、より重篤な経過を示すことが多い³⁾。

視野検査には Goldmann 動的視野計または Humphrey 静的自動視野計を用いる。MS では中心暗点が特徴的であり、NMOSD では中心暗点のほかに両耳側半盲、水平半盲、非調和性同名半盲など炎症部位によりさまざまな視野異常を呈する⁴⁾。眼底所見は一部の患者で視神経乳頭浮腫を認めるが正常所見であることも多い。また、経過中に視機能障害の程度に応じて視神経萎縮を認めるほか、NMOSD では網膜血管の狭窄や血流障害所見を認めることがある⁵⁾。

炎症により視神経線維の脱髄、軸索変性が生じるが、その形態学的変化を評価する検査とし

て OCT がある。MS や NMOSD の視神経炎により網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL), 神経節細胞層 (ganglion cell layer : GCL) などの網膜内層厚が菲薄化する⁶⁻⁸⁾。また, MS では視神経炎の既往の有無にかかわらず, 網膜内層の菲薄化を認める⁹⁾。視神経炎から MS への移行例で RNFL の顕著な菲薄化を認め, RNFL 厚や GCL 厚が³⁾大脳萎縮や Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) と相関を示すことから^{10,11)}, 疾患進行度のサロゲートマーカーとして有用である。

CFF 測定 (特に赤色刺激) により視力障害の鑑別診断や機能障害の評価を行う¹²⁾。視神経障害では視野中心部の CFF が低下するので, CFF は視神経の機能を鋭敏に表現する指標である^{13,14)}。視神経炎急性増悪期には, 視力低下に先んじて低下し, 視力回復に遅れて上昇することが知られており, 治療効果判定に有用である¹⁵⁾。

補助的検査として, 眼球運動障害に対して red glass 試験, Hess 試験, 眼振の検出に Frenzel 眼鏡を用いる。

文献

- 1) Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(1) : 83-99.
- 2) Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain.* 2015 ; 138(Pt 1) : 11-27.
- 3) Morrow MJ, Wingerchuk D. Neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol.* 2012 ; 32(2) : 154-166.
- 4) Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol.* 2010 ; 10 : 45.
- 5) Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009 ; 80(9) : 1002-1005.
- 6) Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9(9) : 921-932.
- 7) Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al. Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology.* 2009 ; 72(12) : 1077-1082.
- 8) Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 ; 248(12) : 1777-1785.
- 9) Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013 ; 120(2) : 387-394.
- 10) Gordon-Lipkin E, Chodkowski B. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology.* 2007 ; 69(16) : 1603-1609.
- 11) Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis : A four-year study. *Ann Neurol.* 2015 ; 78(5) : 801-813.
- 12) Gregori B, Papazachariadis O, Farruggia A, et al. A differential color flicker test for detecting acquired color vision impairment in multiple sclerosis and diabetic retinopathy. *J Neurol Sci.* 2011 ; 300(1-2) : 130-134.
- 13) 中尾雄三. [多発性硬化症のパラダイムシフト-病態から治療まで] 検査 神経眼科. *Clin Neurosci.* 2014 ; 32(11) : 1253-1255.
- 14) Otori T, Hohki T, Nakao Y. Central critical fusion frequency in neuro-ophthalmological practice. 3rd International Visual Field Symposium. *Docum Ophthalmol Proc Series.* 1978 ; 19 : 95-100.
- 15) 中尾雄三. MS/NMO の視神経炎の診断と治療. *MS Frontier.* 2013 ; 2(2) : 101-104.

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/diagnosis" [Majr] OR "Optic Neuritis/diagnosis" [Majr] 12,382
- #2 Search "Optical Imaging" [Mesh] OR "Evoked Potentials, Visual" [Mesh] 37,621
- #3 Search transorbital OR transcranial 26,190
- #4 Search ultrasonography OR sonography OR sonograph* 398,340
- #5 Search #3 and #4 8,456
- #6 Search eye OR orbit OR cranium OR ocular 618,511

- #7 Search "magnetic resonance imaging" 380,844
- #8 Search #6 and #7 13,572
- #9 Search "Diagnostic Techniques, Ophthalmological" [Mesh] 141,391
- #10 Search #2 or #5 or #8 or #9 186,212
- #11 Search #1 and #10 1,109
- #12 Search #11 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 611
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 (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH = 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 3,291
- #2 (視神経炎/TH) and (SH = 診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断) 1,485
- #3 #1 or #2 3,946
- #4 光学的断層撮影/TH 9,560
- #5 視覚誘発電位/TH 2,665
- #6 眼科系診断/TH 33,837
- #7 (MRI/TH or MRI/AL) 225,537
- #8 (超音波/TH or 超音波/AL) 278,692
- #9 #7 or #8 482,428
- #10 (眼/TH or 眼/AL) 281,164
- #11 #9 and #10 19,541
- #12 #4 or #5 or #6 or #11 58,673
- #13 #3 and #12 656
- #14 (#13) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 628