

第7章 診断

7.1 | 多発性硬化症

cq 7-1-1

多発性硬化症はどのように診断するか？

推奨

「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に関する研究」班による難病に係る診断基準を用いることを推奨する **1C+**。

背景・目的

国際的に広く用いられる診断基準は McDonald 診断基準である。本邦では、2015 年に厚生労働省「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に関する研究」班（エビデンス班）によって発表された、McDonald 診断基準（2010 年版）を一部改変した診断基準がある。

解説・エビデンス

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）診断の基本は、中枢神経における炎症性脱髄病変の時間的（dissemination in time：DIT）および空間的多発性（dissemination in space：DIS）を証明し、ほかの疾患を十分に除外することである。従来は、臨床的発作と臨床的客観的所見に基づいて診断されていたが、より早期の正確な診断を目指して、DIT と DIS を呈する中枢神経病変に関する MRI 基準を取り入れた McDonald 診断基準が作成され、国際的に広く使用されている¹⁾。この診断基準は 2001 年にはじめて発表されて以降、特異度を損なうことなく感度を高めることを目的に 2 回の改訂が行われ^{2,3)}、2010 年の改訂では、ヨーロッパ多施設共同研究グループ MAGNIMS（Magnetic Resonance Imaging in MS）による MRI 基準が採用された⁴⁻⁶⁾（**巻末資料 2**）。この MRI 基準では、DIS を証明するための基準はより簡素化され、また、無症候性の造影病変と非造影病変が同時に混在すれば 1 回の MRI 撮像で DIT が証明できることとなった。この結果、臨床的に初発の段階（clinically isolated syndrome：CIS）で、臨床的あるいは MRI 上の再発が確認される以前であっても、一定の MRI 基準を満たせば MS と診断することが可能となった。本邦でも、McDonald 診断基準（2010 年版）を一部改変した診断基準が、2015 年に厚生労働省エビデンス班によって発表された（**巻末資料 3**）。

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) Swanton JK, Fernando K, Dalton CM, et al. Modification of MRI criteria for multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77(7) : 830-833.
- 5) Swanton JK, Rovira A, Tintore M, et al. MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes : a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol*. 2007 ; 6(8) : 677-686.
- 6) Montalban X, Tintore M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 ; 74(5) : 427-434.

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/diagnosis" [Majr] 8,847

#2 Search diagnostic criteria 426,029

#3 Search #1 AND #2 994

#4 Search "Multiple Sclerosis/therapy" [Majr] OR "Neuromyelitis Optica" [Majr] 11,302

#5 Search #3 NOT #4 797

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 607

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) 8,871

#2 (診断/TH or 診断/AL) 3,039,228

#3 基準/AL 87,131

#4 #1 and #2 and #3 127

#5 (#4) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 111

多発性硬化症との鑑別が重要な疾患には何があるか？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）を診断する場合には、①視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）、急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）など、②腫瘍、梅毒、脳血管障害、頸椎症性脊髄症、脊髄空洞症、脊髄小脳変性症、ヒトT細胞白血病ウイルス1型（human T-cell leukemia virus-1：HTLV-1）関連脊髄症、膠原病、Sjögren症候群（Sjögren syndrome：SjS）、神経ベーチェット病、神経サルコイドーシス、ミトコンドリア脳筋症、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）などを鑑別する必要がある。

解説・エビデンス

MSを確定する単一のバイオマーカーは未だに知られていないため、MSを診断するためには、臨床症状、MRI画像、そのほかの検査を総合的に判断し、ほかの疾患を除外すること、すなわち“no better explanation”を満たす必要がある¹⁻⁴⁾。このため、厚生労働省によるMSの指定難病診断基準と、その基盤となるMcDonald診断基準（2010年版）では、鑑別診断を行うことの重要性が説かれている。

MSとの鑑別診断が必要な疾患は、①NMO、ADEMなど、②腫瘍、梅毒、脳血管障害、頸椎症性脊髄症、脊髄空洞症、脊髄小脳変性症、HTLV-1関連脊髄症、膠原病、SjS、神経ベーチェット病、神経サルコイドーシス、ミトコンドリア脳筋症、PMLなどがある³⁾。臨床症状、血液検査、髄液検査、各種画像検査などを行い、国際委員会（National MS Society Task Force）の推奨するMSの診断に留意すべき徴候“red flags”（巻末資料5）³⁻⁵⁾を検討し、体系的に鑑別診断を進める。

文献

- 1) 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.
- 2) Charil A, Yousry TA, Rovaris M, et al. MRI and the diagnosis of multiple sclerosis：expanding the concept of “no better explanation”. *Lancet Neurol*. 2006；5(10)：841-852.
- 3) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis：a consensus approach. *Mult Scler*. 2008；14(9)：1157-1174.
- 4) Katz Sand IB, Lublin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2013；19(4 Multiple Sclerosis)：922-943.
- 5) 富岳 亮, 松井 真. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 検査・診断法 多発性硬化症の臨床病型と診断基準, 鑑別診断. *日臨*. 2014；72(11)：1957-1963.

■ 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/diagnosis" [Majr] 8,888

#2 Search "Diagnosis, Differential" [Mesh] 388,597

#3 Search #1 AND #2 1,241

#4 Search #3 Filters：Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31；Humans；English 689

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＝診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断） 1,521

#2 （鑑別診断/TH or 鑑別診断/AL） 113,693

#3 #1 and #2 239

#4 #3 and（DT＝1990：2015 LA＝日本語, 英語 CK＝ヒト） 239

Clinically isolated syndrome とは何か？

回答

Clinically isolated syndrome (CIS) は、炎症性脱髄疾患を示唆する中枢神経病巣を呈する状態が 24 時間以上続く急性の発作（エピソード）で、それ以前には脱髄性疾患を示唆するエピソードがないものをいう。

Radiologically isolated syndrome (RIS) は、臨床所見はないが多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）を示唆する MRI 病巣を有するものをいう。

背景・目的

将来的に MS となり得る患者が初めて臨床症状を示した段階は、CIS と呼ばれている。さらに早期の段階として、臨床症状を伴わないが、MS を示唆する MRI 所見のみを呈する、RIS と呼ばれる概念もある。MS の長期の臨床経過を考慮した場合、早期からの疾患進展抑制が重要であるが、いずれも他疾患が含まれる可能性を考慮する必要がある。

解説・エビデンス

CIS は、炎症性脱髄性疾患を示唆する中枢神経病巣を呈する状態が 24 時間以上続く急性の発作（エピソード）で、それ以前には脱髄性疾患を示唆するエピソードがないものと定義される。単発性あるいは多発性で、視神経、脳幹／小脳、脊髄、大脳半球の症状などを呈するが、時間的多発性（dissemination in time : DIT）がないことから当初の MS の臨床的記述に含まれてはいなかった¹⁾。

現在では、MS 患者のうち、約 85% が CIS を経る²⁾ といわれているが、最終診断が MS とはならない患者が含まれる可能性があり、鑑別診断が重要である（CQ7-1-2 参照）。

CIS が臨床的再発を呈すことで臨床的に確実な MS（clinically definite MS : CDMS）へ進展するリスクについての関心は高く、特に 1980 年代から脳 MRI が臨床応用されたことで、CIS 患者の無症候性脳病変が注目されてきた^{3,4)}。MRI 検査は MS 診断基準へも応用されるようになり、非造影病変と造影病変が同時に存在することは DIT を示すとの解釈から、定義上、DIT が証明されない CIS であったが、現在の診断基準では MS の確定診断が可能となっている⁵⁾（CQ7-1-1 参照）。

CIS の大規模多施設コホート研究（33 施設、1,047 名）では、平均 4.3 年の追跡期間で 623 名（59.5%）が CDMS となり、MS 進展リスクとしては髄液オリゴクローナル IgG バンド（oligoclonal IgG bands : OB）が 2.18 倍、脳 MRI 病変数が 1.97 倍、年齢は 0.98 倍であり、脳 MRI 正常で OB 陰性例でも 5 年で 31% が MS と診断された⁶⁾。一方、脳 MRI 正常で OB 陰性例では MS になるのは 4% のみであったとの報告もある⁷⁾。ほかの MS 進展リスクとして、女性、運動症状、多発性病巣、認知機能低下といった臨床症候のほか、血清ビタミン D 濃度、EB ウイルス（Epstein-Barr virus : EBV）感染などの関与も示唆されているが^{6,8,9)}、本邦のエビデンスは今のところない。

CIS の段階から約 3 割に認知機能低下¹⁰⁾ があり、脳萎縮も MS 進展例でより早いといわれ

ている¹¹⁾ことから、MSは早期の段階から障害が進んでいる可能性が考えられている。CIS時点での脳MRI病巣数は20年後の身体機能障害と相関することも示されている¹²⁾。

CISは、その臨床症候と脳MRIの無症候性病巣数により、1から5型まで分類されるが¹³⁾、RISは、CISの5型に分類される。臨床的症候がないことから、偶発的に発見されたMSを示唆するMRI所見〔境界明瞭で均一なオボイド病変（脳梁病変は問わない）、3 mm以上の大きさ、Barkhof基準を3つ以上満たす、血管病変に一致しない〕を呈する症候群である¹⁴⁾。RISと診断された451例を平均4.4年追跡した報告では34%に臨床イベント（再発）がみられており、そのリスクとして若年、男性、頸髄病変が挙げられている¹⁵⁾。

文献

- 1) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 ; 83(3) : 278-286.
- 2) Miller DH, Chard DT, Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol*. 2012 ; 11(2) : 157-169.
- 3) Ormerod IE, Miller DH, McDonald WI, et al. The role of NMR imaging in the assessment of multiple sclerosis and isolated neurological lesions. A quantitative study. *Brain*. 1987 ; 110(Pt 6) : 1579-1616.
- 4) Morrissey SP, Miller DH, Kendall BE, et al. The significance of brain magnetic resonance imaging abnormalities at presentation with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. A 5-year follow-up study. *Brain*. 1993 ; 116(Pt 1) : 135-146.
- 5) Montalban X, Tintoré M, Swanton J, et al. MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2010 ; 74(5) : 427-434.
- 6) Kuhle J, Disanto G, Dobson R, et al. Conversion from clinically isolated syndrome to multiple sclerosis : A large multi-centre study. *Mult Scler*. 2015 ; 21(8) : 1013-1024.
- 7) Tintoré M, Rovira A, Río J, et al. Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*. 2008 ; 70(13 Pt 2) : 1079-1083.
- 8) Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler*. 2010 ; 16(1) : 62-67.
- 9) 郡山達男. Clinically isolated syndrome 多発性硬化症への進展予測と病態修飾療法の開始. *臨神経* ; 51(3) : 179-187.
- 10) Patti F. Cognitive impairment in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2009 ; 15(1) : 2-8.
- 11) Dalton CM, Chard DT, Davies GR, et al. Early development of multiple sclerosis is associated with progressive grey matter atrophy in patients presenting with clinically isolated syndromes. *Brain*. 2004 ; 127(Pt 5) : 1101-1107.
- 12) Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, et al. Disability and T2 MRI lesions : a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain*. 2008 ; 131(Pt 3) : 808-817.
- 13) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis : a consensus approach. *Mult Scler*. 2008 ; 14(9) : 1157-1174.
- 14) Okuda DT, Mowry EM, Beheshtian A, et al. Incidental MRI anomalies suggestive of multiple sclerosis : the radiologically isolated syndrome. *Neurology*. 2009 ; 72(9) : 800-805.
- 15) Okuda DT, Siva A, Kantarci O, et al. Radiologically isolated syndrome : 5-year risk for an initial clinical event. *PLoS One*. 2014 ; 9(3) : e90509.

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 "clinically isolated syndrome" OR "clinically isolated syndromes" 958

#2 Search "multiple sclerosis" 62,020

#3 Search interferon-beta 27,736

#4 Search #1 and #2 and #3 128

#5 Search "radiologically isolated syndrome" OR "radiologically isolated syndromes" 60

#6 Search #4 or #5 187

#7 Search #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 129

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 "radiologically isolated syndrome"/AL or "radiologically isolated syndromes"/AL 1

#2 "clinically isolated syndrome"/AL or "clinically isolated syndromes"/AL 31

#3 #1 or #2 32

#4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 30

小児多発性硬化症はどのように診断するか？

推奨

小児の診断に 2012 年に International Pediatrics MS Study Group (IPMSSG) が報告した小児脱髄疾患の診断基準を用いることを推奨する **1B+**

解説・エビデンス

2007 年、各脱髄疾患の疾患概念を明確にする目的で、IPMSSG により初めて小児中枢性脱髄疾患の暫定的な疾患定義が提唱された¹⁾。この統一された定義の下で施行された臨床研究の結果を受け、IPMSSG は 2012 年に疾患定義の改訂を報告した (巻末資料 4)²⁻⁴⁾。

一方、成人多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の国際基準である McDonald 診断基準 (2010 年版)⁵⁾ は、小児 MS に対しても適応可能とされ、その後の検証で急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) 様症状のない 11 歳以上の小児では陽性的中率 76%、陰性的中率 100%と良好な結果を得た⁶⁾。しかし、若年小児や ADEM 様症状で発症する MS では適応が困難なことも示された⁶⁾。

2012 年の疾患定義は、McDonald 基準 (2010 年版) を採用し、表に示す①～④のいずれか 1 つを満たすこととしている^{2,3)}。①は基本的に 2007 年 IPMSSG の疾患定義であり、②～④に McDonald 診断基準の空間的多発 (dissemination in space : DIS) と時間的多発 (dissemination in time : DIT) を取り入れている。③では、1 回の ADEM 様事象 + 1 回の非 ADEM 様事象 + DIS として、ADEM 様事象の扱いについて言及している。④は成人 MS と同様であるが、12 歳以上という制限がある。

その他、小児 MS の診断に際して考慮すべき点として IPMSSG は以下を挙げている²⁾。

- 1) 発達遅滞とそれに続く進行性の神経障害の存在：一次性進行型 MS (primary progressive MS : PPMS) は小児では非常に稀であり、MS の経過として非典型的である。
- 2) ADEM 様事象に続く視神経炎、かつ MRI は初回異常が消失して新たな病変は認めない場合：現行の診断基準は満たさないが、脱髄性疾患のリスクが高いと考えられ、注意深い観察が必要。
- 3) 1 回の ADEM 様事象 + MRI で DIS を満たす病変が存在する場合：現行の診断基準を満たさないが、注意深い観察が必要。
- 4) 12 歳以下の若年小児 MS では、ADEM 様の初回発作や大きく不明瞭な病変の存在、進行が早い、といった特徴的な臨床症状をもつが、一方で発症年齢にかかわらず、ほとんどの小児 MS は再発寛解型の経過をたどる。発症年齢によらず、安全性に考慮しながらすべての小児 MS 患者に疾患修飾療法を検討するよう勧めている。

文献

- 1) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 ; 68 (16 Suppl 2) : S7-S12.
- 2) 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.
- 3) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 小児多発性硬化症の臨床・疫学と治療. *日臨*. 2014 ; 72 (11) : 2061-2066.
- 4) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. [免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見] 免疫中枢神経疾患 多発性硬化症 (MS) 多発性硬化症の治療 小児の多発性硬化症. *日臨*. 2015 ; 73 (増刊 7) : 241-246.
- 5) 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.
- 6) Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012 ; 72 (2) : 211-223.

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 ("Diagnosis" [Majr] AND "Multiple Sclerosis" [MeSH]) OR "Multiple Sclerosis/diagnosis" [MeSH] 17,367

#2 Search pediatric [tiab] OR paediatric [tiab] OR children [tiab] OR child [tiab] 1,070,583

#3 Search #1 and #2 450

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 349

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/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, 病理学) 2,730

#2 (小児/TH or 小児/AL) 805,483

#3 #1 and #2 233

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 215

重要な文献をハンドサーチで追加した。

7.2 | 視神経脊髄炎

cq 7-2

視神経脊髄炎はどのように診断するか？

推奨

2006年にWingerchukらが提唱した診断基準を用いて診断することが推奨される

1C+ . この診断基準を満たさない症例でも抗アкваポリン4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性で急性炎症性中枢性病変を伴う場合は、ほかの疾患が除外されれば、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の範疇〔視神経脊髄炎スペクトラム (NMO Spectrum Disorders : NMOSD)〕に加える。2015年にinternational panelが発表した改訂診断基準では病名をNMOSDに統一しており、この診断基準を用いてNMOSDを診断してもよい **2B+** .

解説・エビデンス

これまで、2006年にWingerchukらにより発表されたNMO診断基準¹⁾が用いられてきたが、抗AQP4抗体が陽性でもこの基準を満たさない症例や、抗AQP4抗体が陰性でも満たす症例は存在し、近年そのような症例も含めてNMOSDと呼ぶようになってきた。2015年にinternational panelにより提唱された診断基準では、視神経炎および脊髄炎に加えて、最後野病変、脳幹病変、視床下部・間脳病変、特徴的な大脳病変などが存在する症例で抗AQP4抗体が陽性であればNMOSDと確定診断できる (巻末資料6)²⁾。

抗AQP4抗体の測定は保険適用があり、主要検査機関を通じて依頼可能である。ただし、保険適用があるのはELISA法 (enzyme-linked immunosorbent assay) のみであり、international panelが推奨するCBA法 (cell-based assay) は保険適用がない。CBA法も主要検査機関を通じて依頼可能である。ELISA法はCBA法と比較して感度が10~20%低く、特異度も若干低い³⁾。そのため、ELISA法による偽陰性や偽陽性に注意が必要となる。特に軽症のNMOSDは抗体価が低い傾向にあり、ELISA法で陰性となることがある⁴⁾。また、抗体価は治療により低下するため、急性期治療前の検査が勧められる。

抗AQP4抗体陰性の場合にはNMOSDの診断は難しく、international panelの診断基準を用いても抗AQP4抗体陽性のNMOSDと同じ病態をもつとは限らない。抗AQP4抗体陰性のNMOSDの中で、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が陽性となる症例の報告が相次いでいるが⁵⁾、抗MOG抗体陽性例では髄液グリア線維性酸性タンパク (glial fibrillary acidic protein : GFAP) 濃度の上昇がなく経過がよいなど、抗AQP4抗体陽性のNMOSDとは病態が異なると考えられており、NMOSDと診断することに問題はある⁵⁾。一方、抗AQP4抗体陰性であっても臨床的にNMOSDの特徴を有する症例はNMOSDに準じた治療法が有効であることが多く⁶⁾、international panelの診断基準は治療方針を考えるうえでは有用といえる。

鑑別疾患として、MS、神経サルコイドーシス、神経ベーチェット病、悪性リンパ腫などが挙げられる⁷⁻⁹⁾。中枢神経性ループスでは視神経炎と脊髄炎が比較的合併しやすく、脊髄炎はしばしば横断性となるが、そのほとんどがNMOの合併と考えられる¹⁰⁾。長軸方向に長い脊髄炎では、脊髄梗塞、脊髄髄内腫瘍、脊髄硬膜動静脈瘻、脊髄空洞症などとの鑑別も重要である¹¹⁾。

文献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 ; 66 (10) : 1485-1489.
- 2) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 ; 85 (2) : 177-189.
- 3) Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO : a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012 ; 78 (9) : 665-671.
- 4) Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013 ; 80 (24) : 2210-2216.
- 5) Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. *Mult Scler*. 2015 ; 21 (5) : 656-659.
- 6) Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica : A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 ; 9 : 14.
- 7) Kumar N, Keegan BM, Rodriguez FJ, et al. Intravascular lymphoma presenting as a longitudinally-extensive myelitis : diagnostic challenges and etiologic clues. *J Neurol Sci*. 2011 ; 303 (1-2) : 146-149.
- 8) Flanagan EP, Kaufmann TJ, Krecke KN, et al. Discriminating long myelitis of neuromyelitis optica from sarcoidosis. *Ann Neurol*. 2016 ; 79 (3) : 437-447.
- 9) Bitik B, Ucar M, Tezcan ME, et al. Transverse myelitis in Behcet's disease : a series of four cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol*. 2013 ; 31 (3 Suppl 77) : 20-24.
- 10) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. The emerging relationship between neuromyelitis optica and systemic rheumatologic autoimmune disease. *Mult Scler*. 2012 ; 18 (1) : 5-10.
- 11) Kitley JL, Leite MI, George JS, et al. The differential diagnosis of longitudinally extensive transverse myelitis. *Mult Scler*. 2012 ; 18 (3) : 271-285.

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 2,170

#2 Search (diagnostic criteria) OR "Diagnosis, Differential" [Mesh] 786,306

#3 Search #1 AND #2 478

#4 Search #3 NOT Letter [ptyp] 460

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; Japanese ; English 355

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 (診断/TH or 診断/AL) and 基準/AL 52,895

#3 (鑑別診断/TH or 鑑別疾患/AL) 104,577

#4 #2 or #3 154,876

#5 #1 and #4 183

#6 (#5) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 182

#7 (#6) and (PT=会議録除く) 129

7.3 | 多発性硬化症／視神経脊髄炎以外の疾患と鑑別診断

cq 7-3

急性散在性脳脊髄炎はどのように診断するか？

回答

急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）に特異的な診断マーカーは確立されておらず，臨床症状と画像所見および他疾患の鑑別によって診断する．小児 ADEM においては International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group（IPMSSG）によって 2007 年に診断基準が提案され¹⁾，2012 年に改訂されている²⁾．成人 ADEM に関しては，確立された臨床診断基準はなく，各報告で用いられている診断基準は統一されていない^{3,4)}．

1. 小児 ADEM の診断基準（2012 年，IPMSSG）²⁾

a. 単相性 ADEM（monophasic ADEM）

以下のすべてを満たすもの．

- ・炎症性脱髄が原因とされる，初めての多巣性の臨床的な中枢神経系の事象
- ・発熱により説明できない脳症（意識の変容や行動変化）
- ・発症 3 か月以降で新たに出現する臨床的あるいは MRI 所見がない
- ・典型的な脳 MRI 所見
- ・主には大脳白質を含む，びまん性，境界不明瞭で大きな（>1～2 cm）病変
- ・白質における，T1 低信号病変は稀である
- ・深部灰白質病変（視床や基底核など）も存在しうる

b. 多相性 ADEM（multiphasic ADEM）

（再発性 ADEM：recurrent ADEM と統合された概念）

ADEM 発症から 3 か月以上経過した後に，ステロイドの使用の有無にかかわらず，再び ADEM 基準をみたす 2 回目のエピソードを呈するもの．

2. 成人 ADEM の診断⁴⁻⁶⁾

成人 ADEM に広く認知されている臨床診断基準はない．診断に重要なポイントを以下に示す．

a. 臨床経過

- ・感染症候やワクチン接種の先行は診断を支持する
- ・発熱，頭痛，髄膜刺激症状を伴うことがある
- ・多巣性の中枢神経症候が急性あるいは亜急性に出現．脳症は必須ではない
- ・ウイルス性脳炎など他疾患が除外されることが必要条件となる

b. MRI 画像所見

- ・皮質下から深部白質に多発性病変を認める
- ・大脳皮質や、視床・基底核などの深部灰白質に病変が認められることもある
- ・病変の辺縁は不明瞭なことが多い
- ・ガドリニウム (Gd) による T1 造影増強効果はさまざまである

c. 髄液検査所見

- ・正常であってもよいが、単核球優位の細胞増多やタンパク上昇を認める
- ・オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) 陽性であってもよいが、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と異なり一過性である
- ・感染症を示唆する所見を認めない

解説

ADEM の疾患概念は歴史的に单相性の臨床経過を要求していたが、IPMSSG の診断基準は ADEM の臨床的特徴を繰り返す症例を多相性 ADEM (2012 年に再発性 ADEM と統合) とし、脳症を必須とした²⁾。これは MS との鑑別をより明確にするためである。成人症例において ADEM は clinically isolated syndrome (CIS) に含まれるが、IPMSSG の診断基準では脳症の有無により CIS と ADEM は区別される²⁾。

成人例において、ADEM から後に MS と診断される症例の割合は、小児例よりも高率であると報告されており、初期の診断の際にもその鑑別を念頭に置かねばならない^{2,5)}。一方で、ADEM 様の再発を繰り返す成人症例は再発時の臨床症状、神経画像、髄液などの検査所見は典型的 MS と異なることも報告されている^{6,7)}。MS より ADEM を示唆する所見として、MS としては非典型的な臨床症状 (意識障害や痙攣、失語症や両側視神経炎など)、髄液検査での OB 陰性、頭部 MRI における灰白質病変などのほか、病理学的には静脈周囲の脱髄所見 (perivenous sleeves of demyelination) などが報告されている^{7,8)}。

文献

- 1) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 ; 68 (16 Suppl 2) : S7-S12.
- 2) 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.
- 3) Javed A, Khan O. Acute disseminated encephalomyelitis. *Handb Clin Neurol*. 2014 ; 123 : 705-717.
- 4) Brinar VV, Habek M. Diagnostic imaging in acute disseminated encephalomyelitis. *Expert Rev Neurother*. 2010 ; 10 (3) : 459-467.
- 5) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis : a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology*. 2001 ; 56 (10) : 1313-1318.
- 6) Marchioni E, Ravaglia S, Piccolo G, et al. Postinfectious inflammatory disorders : subgroups based on prospective follow-up. *Neurology*. 2005 ; 65 (7) : 1057-1065.
- 7) 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.
- 8) de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease : a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol*. 2007 ; 64 (10) : 1426-1432.

■ 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 "Encephalomyelitis, Acute Disseminated/diagnosis" [Majr] 444

#2 Search #1 Filters：Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31；Humans；English；Japanese 346

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/MTH) and (SH=診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断, 病理学) 469

#2 (脳脊髄炎/TH) and (SH=急性) and (SH=診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断, 病理学) 73

#3 #1 or #2 542

#4 (#3) and (DT=1990：2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 517