

整形外科疾患と鑑別を要する疾患 多発性硬化症と視神経脊髄炎

志方えりさ[†] 河村 満* 町田正文** 白井 宏**

IRYO Vol. 66 No. 11 (648-654) 2012

【キーワード】多発性硬化症, 視神経脊髄炎, MRI 画像

要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は炎症性脱髄疾患であり, 時間的, 空間的多発性を呈する。一方欧米に比べ日本に多いとされてきた視神経脊髄炎 (neuro myelitis optica: NMO) は急性発症の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする疾患である。NMO が MS の一亜型であるのか独立した疾患なのかは長い間, 論争の的であったが, 2004年の自己抗体の発見にともない, NMO・IgG 陽性の NMO は MS と異なる病態を示すことが明瞭になってきた。

現在, 以前 MS といわれてきた病態の 1/4 が NMO, 1/4 が非典型的 MS, 1/2 が典型的 MS といわれる。両者は病態, 治療も異なる疾患であり, NMO は MS に比較し, より転帰が不良なことより¹⁾, 寛解への導入, 再発防止には早期における鑑別が必要不可欠である。

疾患概念の変換

10年前まで日本の MS は視力低下 (視神経炎), 対麻痺 (横断性脊髄炎) を繰り返す視神経脊髄型 MS (optic-spinal MS: OSMS) が多くとされ, 主に脳に多巣病変を示す古典的 MS とほとんど区別さ

れてこなかった。一方「デビック病: Devic's syndrome」の名前で知られた NMO は両側の視神経炎と横断性脊髄炎を数週間以内に発症する病態を示し, 視神経と脊髄以外の中枢神経病変をともなった場合, 伝統的には NMO から除外した²⁾³⁾。また NMO の病態は单相性であると解釈³⁾し, 再発しない单相性のものを NMO とし, 再発性のものを OSMS としていた。

1999年に NMO の新しい診断基準として, Wingerchuk⁴⁾らは視神経や脊髄以外に由来する症候を認めないという項目をあげた。また, 発症時の脳 MRI で異常がない, もしくは MS の脳画像の診断基準を満たさないものとし, 初発・再発にかかわらず NMO に含めたため, 日本では疾患概念の混乱が生じた。その後, NMO に特異的とみられる NMO-IgG が2004年に発見され, NMO の50-70%が NMO-IgG 陽性であることが証明された⁵⁾。

その後の研究の結果により, NMO-IgG の標的抗原はアストロサイトの細胞膜に豊富に存在する水チャネルアキュアポリン-4 (water channel aquaporin-4: AQP4) であることがわかった。Misu⁶⁾らは AQP4 やアストロサイトのグリア線維酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein: GFAP) の脱落が先行し, 脱髄は2次的であると発表している。すなわ

村山医療センター 神経内科, *昭和大学 神経内科, **村山医療センター 整形外科 †医師
別刷請求先: 志方えりさ 村山医療センター 神経内科 〒208-0011 東京都武蔵村山市学園2-37-1
(平成24年9月18日受付, 平成24年12月6日受理)

Diseases Requiring Differential Diagnosis from Orthopedic Spinal Disorder ;
Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica

Elisa Shikata, Mitsuru Kawamura, Masafumi Machida and Hiroshi Usui, Department of Neurology, Murayama Medical Center, *Showa University School of Medicine, **Department of Orthopedic Surgery, Murayama Medical Center

Key Words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, MR-imaging

表 1 改訂 McDonald 診断基準 (2010年) 9)より引用

臨床像	診断に必要な追加事項
2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣もしくは相応の増悪の既往を持った 1 個の臨床的他覚的病巣	なし
2 回以上の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣	MRIによる空間的多発性の証明 少なくとも MSに典型的な 4 カ所*のうち 2 つ以上の領域に 1 個以上の T2病変 または他の病巣に由来する臨床的増悪 (を待つ)
1 回の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	MRIによる時間的多発性の証明 随時MRIで無症候性の Gd造影病変および非造影病変が同時期に存在 あるいは再検MRIで新しい T2病変もしくは Gd造影病変が存在 または 2 回目の臨床的増悪 (を待つ)
1 回の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣 (clinically isolated syndrome : CIS**)	MRIによる空間的多発性の証明 少なくとも MSに典型的な 4 カ所*のうち 2 つ以上の領域に 1 個以上の T2病変 または 2 回目の臨床的増悪 (を待つ) MRIによる時間的多発性の証明 随時MRIで無症候性の Gd造影病変および非造影病変が同時期に存在 あるいは再検MRIで新しい T2病変もしくは Gd造影病変が存在 または 2 回目の臨床的増悪 (を待つ)
MSを示唆する進行性の増悪 (一次性慢性進行性)	1 年間の進行性の増悪 (前向きあるいは後向き調査決定)そして以下のうち 2 つを満たす 1. MSに特徴的な 1 個以上の脳 T2病変* 2. 2 個以上の脊髄の T2病変 3. 髄液所見陽性***

*MSに典型的な病巣 テント下・傍皮質・脳室周囲・脊髄の 4 領域

**CISは単一の脱髄症状を示唆する中枢神経病巣の症候群であり、それ以前には脱髄性疾患を示すエピソードがない病態で診断時点での時間的多発性について臨床経過・画像所見ともに明らかでないものをいう。

*** oligoclonal bands (OB) 陽性もしくは IgG indexの上昇

ち、NMOは補体、B-cellを介在した血液脳関門 (blood-brain barrier : BBB) に沿ったアストロサイトを主座とした液性免疫疾患であり、T-cellを介在し、細胞性免疫による脱髄を主体とする MS と異なる病態であると認識されつつある。ただ、MS と NMO について別個の病態であるか、疾患群の中で捉えるべきかについては現在、一定の見解は出ていない。いずれにせよ、NMO と確定された場合、MS とは治療戦略が異なり、初期診断の重要性には変わ

りない。



診断基準 (表 1, 表 2)

MS の診断基準として、現在 McDonald の診断基準⁷⁾が国際的によく用いられている。この診断基準では 2001 年の設定時、従来の臨床的診断、検査に加え、はじめて MRI 画像を診断基準に取り入れた。2005 年⁸⁾、2010 年⁹⁾の改訂版は MRI 画像をより積極的に活用し、早期の診断、治療の開始を目指し

表2 改訂 Wingerchuk NMO 診断基準 (2006年)
12)より引用

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 以下の3項目のうち2つを満たす a) 3脊椎体以上の長さを有する脊髄MRI病巣 b) 発症時に脳MRI病巣がMS基準を満たさない* c) NMO-IgGが末梢血で陽性

*Paty基準 (4個以上大脳白質病巣があるか、3個以上の脳病巣があり、そのうち1つは側脳室に接している)

ている。内容的には2005年版では病巣の時間的空間的多発性の証明を臨床所見がともなわずともMRI画像上の新病巣を時間的多発性として扱うとし、さらに2010年版では1回のMRIで時間的多発性を診断できるように考慮されている。

脊髄病変の取り扱いは、2001年版で、一個の脳病変に代替えが可能であり、頭蓋内病変がない場合は2個以上の時間的空間的多発性が明らかにあれば今後診断が可能になる可能性があるとしている。2010年版の診断基準の要約を表1に示す。

NMOの診断基準として現在用いられているのは、前出した1999年にWingerchuk⁴⁾らが提唱した診断基準である。当初は視神経炎、急性脊髄炎に加え、発症時の脳MRIでは異常を認めずとしていた。しかしながら、NMOでも脳MRIの異常を認めることが報告されるようになり¹⁰⁾¹¹⁾、2006年の改訂版¹²⁾では視神経や脊髄以外に由来する症候を認めないという項目がはずされ、また発症時の脳MRI病巣がMS基準(Patyの基準を使用)を満たさないこととなっている。改訂版を表2に示す。

また、上記2つの疾患の診断基準を満たさず、再発性の視神経炎のみ、横断性脊髄炎のみの病態でNMO-IgG陽性のといったNMO関連症候群NMO spectrum disorderも広く認識されてきている。NMOの診断基準に合致していなくても抗AQP4抗体が陽性であれば、病態が共通と考えNMO類縁疾患(NMO spectrum disorders: NMOsd)として捉えることが一般的である¹³⁾。

臨床病態 (表3参照)

臨床病態を表3に示す。

1. 臨床症状

多彩な神経症状を示すが、ここでは視力障害、脳病変、脊髄病変による症状のなかで比較的特徴とされる症状をあげている。

認知機能障害、精神症状はMSでよくみられるが責任病変がはっきりしないことが多い。NMOは視床下部が障害されて、ナルコレプシー、抗利尿ホルモン不適合分泌症候群(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone: SIADH)、を生じる場合がある。脊髄病変と続き呼吸障害がおこる。難治性吃逆と嘔吐は、NMOに特徴的な症状とされる¹⁴⁾。

脊髄病変はMSでは左右差のある、脊髄後索、脊髄視床路、錐体路の障害を認めることが多い。一方、MNOでは横断性脊髄炎で初発することが多い。有痛性強直性痙攣、Lhermitte徴候は双方でおこしうる。

そのほかMSによくみられる徴候として、Uhthoff徴候(温浴効果)がある。これは入浴、炎天下の外出など体温上昇の結果、視力低下や筋力低下の症状が発現、または悪化するもので、通常は冷却することにより改善する。

2. 検査所見 (表3参照)

1) 血清・髄液検査所見

MSに診断特異的なバイオマーカーはない。髄液所見としてIgG Indexの上昇、Oligoclonal-IgG-band (OB)の陽性が参考となる。しかしながら、病変部位が深部白質だった場合髄液変化が認められないこともある。

NMOでは血清NMO-IgGは特異性91%(感度73%)である。NMO-IgGの抗原はAQP4であり、現在では抗AQP4抗体の測定系が確立されている。病態を反映するものであり、抗体の有無を治療の指針とする方針となってきた⁵⁾。OSMSと臨床的に判断される症例でもNMO-IgG陽性例が存在するため、まず抗AQP4抗体の測定が必要である。抗AQP4抗体は末梢血中に存在するだけではNMOを発症しないが、抗体価は病勢と相関する傾向があり、経過中消失することもある。特徴的なものではないが抗核抗体、SS-A、SS-Bといった自己抗体陽性をみることが多い。髄液検査ではしばしば多核球を含む細胞増多および蛋白増加を認める。またOBの出現率は低いがミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein: MBP)の高値を示す症例

表3 臨床病態

	MS	NMO
発症年齢	20歳代後半	30歳代, 高齢発症あり
男女比	1 : 3	女性が極めて高い
視神経障害	視野中心部がみえにくくなる中心暗点	高度で失明に至る例の頻度が高く, 中心性視野狭窄に加え水平線半盲を生じる
脳・脊髄病変	認知機能障害, 精神症状がみられることもある	脳幹病変で初発し, 難治性吃逆や呼吸障害を生じる場合がある
髄液	IgGインデックスの上昇	細胞増多
髄液OB*	60-90%	10-20%
血清	特異的なバイオマーカーなし	抗AQP4抗体
病型	再発寛解型, 二次進行型, 一次進行型, 我が国では大脳病変が前景にでる通常型MSと視神経および脊髄病変に起因する視神経脊髄型MSに分けることもある**.	再発寛解型がほとんど
その他		自己免疫疾患の合併が多い***

*OB (oligoclonal-IgG-band)

**再発寛解型 (relapsing-remitting MS:RR-MS) 二次進行型 (secondary progressive MS:SP-MS) 一次進行型 (primary progressive MS:PP-MS) 通常型 (conventional MS:C-MS) 視神経脊髄型 (opticospinal MS:OSMS)

***MSでも他の自己免疫疾患合併, 自己抗体陽性を認めるが, NMOの方が合併の頻度が高い. NMOでは橋本病他, 甲状腺機能疾患, Sjögren症候群等を合併する.

が多い. ただし, これはGFAPの上昇に遅延しておこり, GFAP値がNMOのアストロサイトの障害を示すバイオマーカーの可能性が示唆されている¹⁵⁾.

2) MRI 画像所見

MS (図1, 2参照)

MRI所見は脳病変に関して, Paty, Barkhofの診断的基準 (criteria) が使用されることが多い. MSの好発部位は傍皮質下, 脳室周囲, テント下病巣, 脊髄である. 脳病変の特徴的な所見として側脳室周辺から大脳深部白質に広がる ovoid lesion (図1)が知られている.

これは髄質静脈の走行に沿って分布するため, 脳室に垂直な分布を示し, 脳梁から深部白質に炎のように伸びる像 (Dawson's finger) となり, 描出にはFLAIR画像の矢状断が適している. 脊髄病変は少なくとも3mm以上だが, 2椎体以上に及ばず, 腫大はあってもわずかとされる¹⁶⁾. 病変は側索と後索といった白質主体でMRI矢状断, 横断面にて後方に病変を認めることが多い (図2参照). 左右差が

あり, 横断面の断面積の半分以下であることが多い. ただし, 病型のひとつである2次進行型においては半数で広範囲 (および局所病変) をともなうので¹⁶⁾, 臨床経過の聴取が重要である.

新規病変の描出にはMRIの撮像法のなかで, T2強調および, T1のガドリニウム造影法 (contrast-enhanced) がよく施行され, 造影効果が炎症によるBBBの障害を反映する.

一方Lövgren¹⁷⁾らはFLAIR画像とT1造影法を基準撮像法として推奨している. 脳MRIでは, 症候をとまわらない新規造影病変が認められることがよく知られておりそれ故, 臨床寛解期でも造影MRIが有用である. また1.5-3Tにては病変が描出されない症例, 画像所見がなくとも病変が存在する症例がある一方, 脊髄MRIでも少数であるが症候をとまわらない新規造影が認められることもあるので, 画像所見のみにたよった治療方針には注意を要する.

脊髄のMRI画像のみでは鑑別診断は難しく, MSを疑えば必ず, 脳MRIも施行する. 脳・脊髄MRI

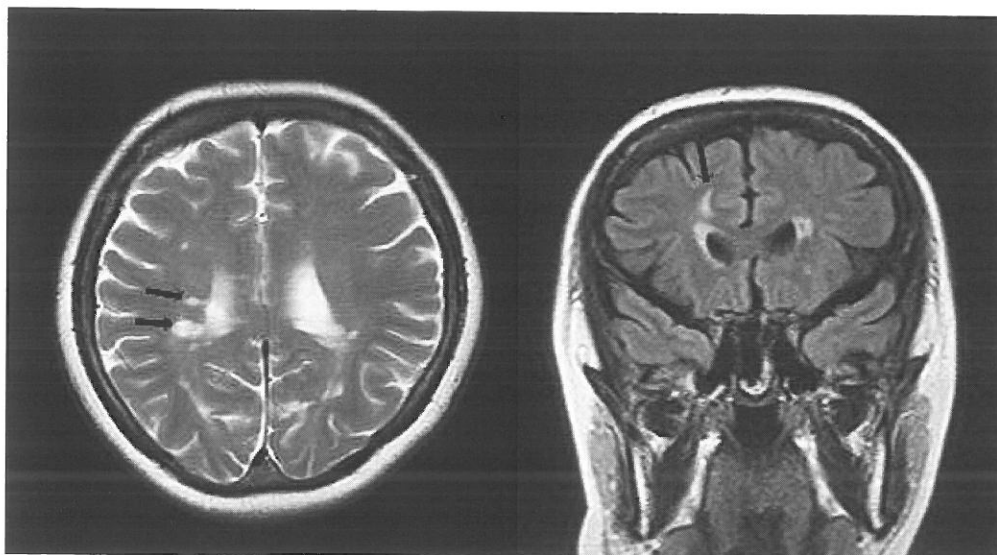


図1 MSの頭部T2強調画像
脳室に直角に伸びる病変が特徴的である。

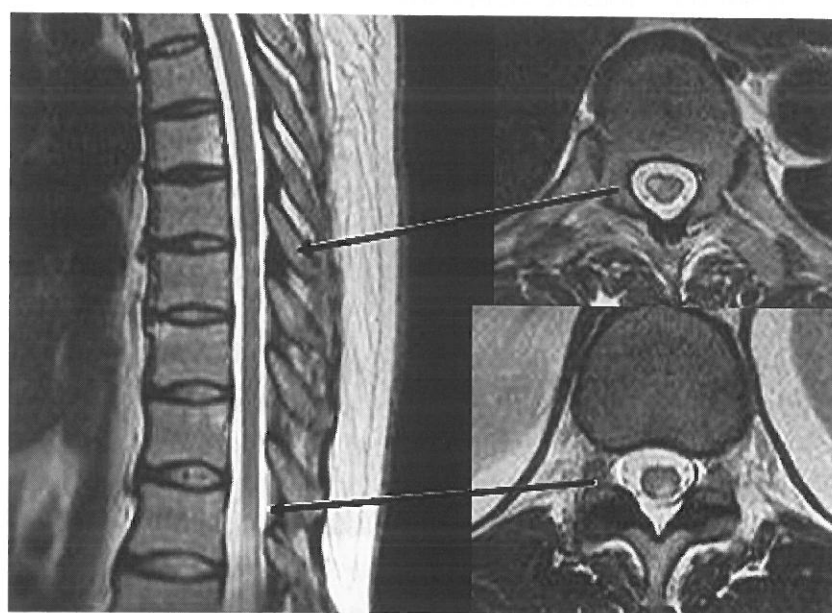


図2 MSの下部胸椎～上部腰椎のT2強調画像
左は矢状断，限局性の病変が連なる。
右上は第八胸椎レベル，右下は第一腰椎レベル水平断。上では前方に，下では上と反対側の後索に高信号病変を認める。

とのコンビネーションで他の神経炎症疾患，脳血管障害と比較した場合，MSでは92%が脊髄病変を認めるのに対し，対照は8%であり，脳・脊髄双方のMRI施行はどのMRI診断的基準においても診断的感受性，特異度が高い¹⁸⁾。

NMO (図3)

NMOの脳病変は60-70%に存在しAQP4の脳内

分布とよく一致する¹⁰⁾¹⁹⁾。好発部位は視床下部，第三脳室・第四脳室周囲，脳幹であり，左右対称性に侵されることが多い。T1造影法にて淡い雲のようにみえるcloud-like enhancement²⁰⁾は比較的特異な脳MRI造影所見といわれている。脊髄MRIは3椎体以上の病変を特徴とし水平断ではAQP4の多い，中心灰白質から周辺に広がる壊死性病変を示す。病変は横断面の広範囲に広がり，脊髄の腫大をとまなうこともある。T2強調矢状断にて第四脳室から延

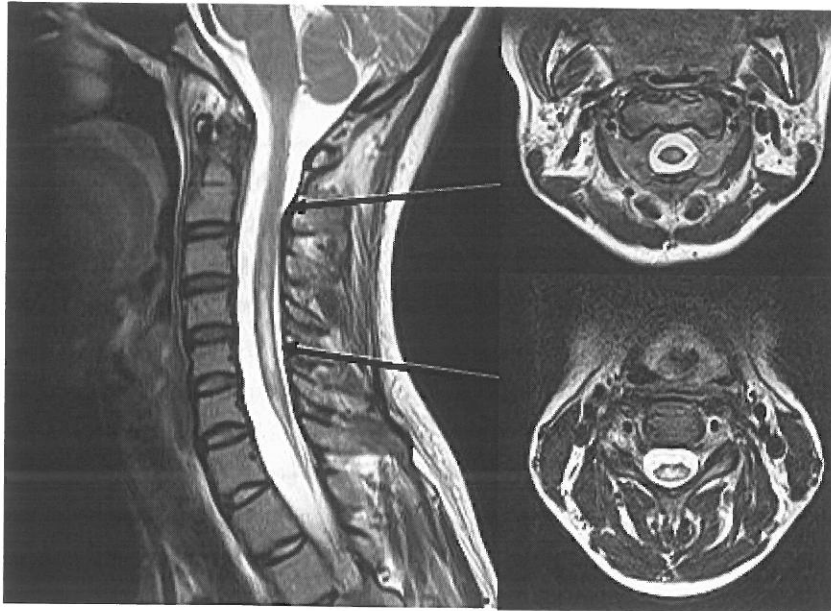


図3 NMOの頤椎のT2強調画像

左は矢状断3椎体以上に及ぶ中心性の病変を認める。
 右上は第二頤椎，左下は第五頤椎レベルの水平断。いずれも中心管から左右に広がる高信号病変を認める。

髓背側，脊髄に線状につらなる高信号域の病変が認められることがあり，難治性吃逆と嘔吐の病巣部位とされる¹⁴⁾。

治療

急性期治療，再発予防治療，後遺症の対症療法に大きく分けられる。

1. 急性増悪期

MSではステロイドパルス療法が推奨されている。一般的には1クール，メチルプレドニゾロン（500-1,000mg/day 3-5 days）を点滴静注する。無効時，休薬期間をあけて2-5クール行う。点滴終了後はプレドニゾロン（PSL）15-60mg/dayより開始して，1-2カ月で漸減中止するが施設による違いが多い。ただし，中止によりリバウンド，再発する症例もあり，少量投与を続ける例もある。現在では再燃の場合，外来ステロイドパルス療法も選択肢として行われている。

NMOでは3日以内のステロイドパルス（1g/day 3-6 days）が推奨されるが無効例もある。次の手段として多くは血漿交換（Plasma exchange：PE）が施行される。ステロイドパルス無効例に2週間後にPEを行ったところ半数で有効との報告があり，

早期のPEの施行が望ましいとされる。日本ではPEでなく，血漿吸着療法（immunoabsorption plasmapheresis：IAPP）を施行している施設もある。

2. 再発予防治療

MSの再発寛解型，二次進行型では再発予防，進行抑制効果のある疾患修飾性治療薬（Disease modifying therapy：DMT）として免疫調節薬であるインターフェロンβ（IFNβ）の注射薬が推奨されている。IFNβには週一回筋肉注射のIFNβ-1aと隔日皮下注のIFNβ-1bがある。一次進行型には抑制効果がなかったとして適応がない。

また自己反応性T細胞のリンパ節からの移出抑制といった免疫調節作用をもつ経口薬であるフィンゴリモドが2011年11月から日本で認可されている。インターフェロンはNMOを悪化させるため，導入には注意を要する。

NMOは再発率が高く，また後遺症も重篤なことから，PSLを5-10mg/day一年以上継続投与が推奨されている。IFNβ-1aは血清の抗AQP4抗体価を上昇させる報告もあり，推奨されない²¹⁾。PSLと併用してAzathioprineを投与すると再発率，機能回復がよいという報告があり，免疫調節薬よりAzathioprine，Cyclophosphamideといった免疫抑制薬を使用すべきである²²⁾。

特徴的な脊髄MRI画像を示す内科疾患としてMSとNMOを述べた。MRI画像は診断に有用であるが、詳細な臨床所見の診察と病歴の聴取が診断にもっとも重要なのはいうまでもない。また、当疾患ではMRIでは所見の描出されない病巣も存在し、一方臨床症候を有しないMRI病巣も存在する。NMOに特異的な抗体である抗AQP4抗体も経過中消失することもあり、sero-negativeNMOも存在する。常に症状・所見を再考しながら、診療にあたる必要があるとされる病態である。

謝辞 貴重な画像をご提供いただいた昭和大学医学部神経内科 大中洋平氏に感謝申し上げます。

[文献]

- 1) Mandler RN, Davis LE, Jeffery DR et al. Devic's neuromyelitis optica: a clinicopathological study of 8 patients. *Ann Neurol* 1993; 34: 162-8.
- 2) O' Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al. Clinical CSF and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 160: 382-387.
- 3) de Seze J. Neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2003; 60: 1336-8.
- 4) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-14.
- 5) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum antibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-12.
- 6) Misu T, Fujihara K, Kakita A et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224-34.
- 7) McDonald WI, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001; 50: 121-7.
- 8) Polman CH, Reingold SC, Edan G et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald criteria". *Ann Neurol* 2005; 58: 840-6.
- 9) Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; 69: 292-302.
- 10) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390-6.
- 11) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF et al. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006; 63: 964-8.
- 12) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-9.
- 13) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007; 6: 805-15.
- 14) Misu T, Fujihara K, Nakashima I et al. Intractable hiccup and nausea with Periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 65: 1479-82.
- 15) 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: 208-16.
- 16) Nijeholt GL, Barkhof F, Cheltens P et al. MR of the spinal cord in multiple sclerosis: relation to clinical subtype and disability. *AJNR* 1997; 118: 1041-8.
- 17) Lövblad K-O, Azalone N, Dörfler A et al. MR imaging in multiple sclerosis: Review and recommendations for current practice. *AJNR* 2010; 31: 983-9.
- 18) Bot JC, Barkhof F, Nijeholt GL et al. Differentiation of multiple sclerosis from other inflammatory disorders and cerebrovascular disease: value of spinal MR imaging. *Radiology* 2002; 223: 46-56.
- 19) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titer. *Brain* 2007; 130: 1235-43.
- 20) Ito S, Mori M, Makino T et al. "Cloud-like enhancement" is a magnetic resonance imaging ab-

- normality specific to neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 2009 ; 66 : 425-8.
- 21) Palace J , Leite MI, Naime A et al. Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica increase in relapses and aquaporin 4 antibody titer. *Arch Neurol* 2010 : 67 : 1016-7.
- 22) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprin. *Neurology* 1998 : 51 : 1219-20.