

学位論文題名

Acute Transverse Myelopathy in Multiple Sclerosis : Clinical and Laboratory Analyses

(多発性硬化症における横断性脊髄症：臨床症状および各種検査所見の検討)

学位論文内容の要旨

I 研究目的

日本の多発性硬化症（以下 MS と略す）は欧米の MS にくらべて、視神経脊髄炎（Devic 病、Neuromyelitis optica）あるいは急性横断性脊髄症（以下 ATM と略す）を呈するものが多く、視神経あるいは脊髄が高度に障害されることがひとつの特徴と考えられている。いっぽう欧米では、ATM を呈する MS はむしろまれで、ATM と MS とは異なった機序にもとづく疾患とする報告が多い。ところで、実際に ATM を有する MS において、ATM は単に MS の部分症状に過ぎないのか？あるいは ATM を有する MS が特徴的な一群を形成しているのか？についての検討はこれまでされていない。臨床的に MS と診断された症例が必ずしも均一な疾患単位ではない可能性を考慮すると、この様な観点から臨床像を分析することはきわめて重要と考えられる。今回、臨床的には診断確実な MS を、経過中に ATM を呈した群とそれ以外の群に分け、両者の臨床像、頭部 MRI 所見、各種誘発電位、髄液所見、HLA ハプロタイプ、血中抗カルジオリピン抗体（以下 aCL と略す）価を比較した。

II 対象および方法

あらかじめ準備した一定の基準に従い、1986年6月から prospective に観察した診断確実な MS 患者を、経過中に ATM を呈した A 群とそれ以外の B 群に分類し、以下の項目について両群間で比較検討した。1) 臨床像：73例（A 群21例、B 群52例）の性比、発症年齢、罹病期間、初発症状、経過中に認められた症状、臨床症状から推定される病巣部位、臨床病型、臨床経過、運動機能および視力の障害程度。2) 頭部 MRI 所見：超伝導の機種にて撮影された49例（A 群14例、B 群35例）より得られた画像に対して、臨床的背景を知らせていない神経放射線医に読影を依頼して分析された病変の数、分布、大きさ、形状、および、それらの総合的評価の結果。

3) 誘発電位：視覚誘発電位（以下 VEP と略す）38例（A群11例，B群27例），聴性脳幹誘発電位（以下 BAEP と略す）41例（A群12例，B群29例），体性誘発電位（以下 SEP と略す）37例（A群10例，B群27例）について検討し，それぞれ正常対照群のデータと比較して異常と判断された患者の割合。4) 髄液：61例（A群17例，B群44例）では細胞数および総蛋白。46例（A群13例，B群33例）においては算出された IgG/A1b ratio, IgG index, IgG synthetic rate。5) HLA ハプロタイプが検討された43例（A群12例，B群31例）につき class 1, class 2 のそれぞれの抗原頻度。6) aCL は aCL cofactor を用いた新しい測定法によって38例（A群10例，B群28例）の患者血清で検討した。

III 結 果

1) 臨床症状：・性比；A群で女性に多かったが有意差はなかった。・発症年齢；B群で有意に高齢であった。・罹病期間；両群間で差はなかった。・初発症状；A群では視力障害に於ける発症が最も多く，B群では運動麻痺に於ける発症が多かった。また，それぞれの症状の割合はA群ではこれまでの日本の報告に，いっぽうB群では欧米の報告にきわめて類似していた。・経過中に認められた症状；複視，核間性眼筋麻痺，顔面神経麻痺などの脳幹症状はA群で有意に低率で，従来日本の MS に多いとされる girdle sensation, painful tonic spasm はA群で有意に高率に認められた。・病巣分布；臨床像から推定された病巣部位では，脊髄，視神経は両群で差はなかったが，大脳，脳幹，小脳はA群で有意に少なかった。・臨床病型；A群の半数以上にあたる25%が視神経脊髄型であったのに対して，B群では4系統以上が障害されているものが38%と最も多かった。・臨床経過；進行性の例がB群でやや多い傾向にあったが有意差はなかった。・運動機能の障害程度；A群で高度に障害されている傾向があったが，有意差はなかった。・視力の障害程度；A群では5例（29%）の患者がどちら一方の眼が失明していたが，B群では失明した症例はなく，全体として高度障害例がA群で有意に多かった。2) MRI 所見；病巣の数には両群間で差はなかったが，B群では比較的大きな病変が多く，また，癒合性の病変もB群で有意に多かった。A群では脳幹に病変を認めることが有意に少なく，また，MS の特徴的所見とされる側脳室周囲白質の病変を呈する例がA群で有意に少なかった。3) 誘発電位；VEP, SEP で異常を呈した患者の割合は両群で差はなかったが，BAEP で異常を呈したものは，A群で有意に少なかった。3) 髄液所見；IgG index, IgG synthetic rate はA群B群ともに対照群に比べて有意に高値を示したが，両群の間では差はなかった。しかし，総蛋白が上昇している例はA群で有意に多かった。5) HLA 抗原系；B群では DRw 8 の抗原頻度が有意に高く，また，両群とも

に DR 9 の抗原頻度が有意に低かった。DR 4 および DQw 7 の抗原頻度は両群の間でかなり異なっていたがあきらかな有意差は示さなかった。MS 全体では対照群と比較して、有意に DRw 8 が高率で DR 9 が低率であった。6) 血清 aCL 価を測定した A 群 10 例のなかで 2 例が aCL 陽性であり、B 群はすべて陰性であった。また、陽性であった 2 例はともに、視神経脊髄型であり、視神経炎および ATM を繰り返す症例であった。

IV 考 察

臨床症状の比較では 1) 平均発症年齢が A 群で有意に高い。2) 視力障害で発症する症例が A 群で有意に高率である。3) 経過を通じて視神経および脊髄症状の出現頻度は両群に差はないが脳幹、小脳および大脳症状の出現は A 群で有意に低率である。4) A 群では視神経脊髄型が高率 (52%) である。5) 高度の視力障害を呈する例は A 群で有意に多い。6) 全体として B 群は欧米の MS と類似の臨床像を呈するが、A 群は従来いわれてきた日本の MS の特徴を多く有している。脳幹あるいは小脳、大脳病変の A 群での低い出現率は BAEP, MRI にても確認された。また、A 群、B 群の MRI 所見は分布、大きさ、形状などかなりの相違がみられ、病巣の病理学的相違の可能性を示唆する。これまで、日本の MS と有意に相関する HLA 抗原は確認されていないが、今回、北海道における MS 全体および B 群と HLA - DRw 8 との相関が示された。さらに、A 群と B 群の間に HLA 抗原頻度の差異を認め、両群が遺伝的に異なった背景を有する可能性がある。血清 aCL 価を測定した A 群 10 例のうち 2 例で aCL が陽性であり、いずれも ATM と視神経炎を繰り返しており、このタイプの MS が東洋の MS の特徴とされていることを考慮するときわめて興味深い。

V 結 語

A 群は MS の中で特異な一亜群を形成している可能性があり、今後の様々な研究においても十分な注意が必要である。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 田 代 邦 雄
副 査 教 授 阿 部 弘
副 査 教 授 長 嶋 和 郎

日本の多発性硬化症（以下 MS と略す）は欧米の MS にくらべて視神経脊髄炎（Devic 病, Neuromyelitis optica）あるいは急性横断脊髄症（以下 ATM と略す）を呈するものが多く、視神経あるいは脊髄が高度に障害されることがひとつの特徴と考えられている。ところで、実際に ATM を有する MS において、ATM は単に MS の部分症状に過ぎないのか？あるいは、ATM を有する MS が特徴的な一群を形成しているか？についての検討はこれまでなされていない。臨床的に MS と診断された症例が必ずしも均一な疾患単位ではない可能性を考慮すると、このような観点から臨床像を分析することはきわめて重要と考えられる。そこで、McDonald and Halliday の分類に基づく臨床的には診断確実な MS で1986年6月から prospective に観察した73例を、経過中に ATM を呈したA群21例と、それ以外のB群52例の分け、両者の臨床像、頭部 MRI 所見、各種誘発電位、髄液所見、HLA ハプロタイプ、血中抗カルジオリピン抗体（以下 aCL と略す）価を比較検討した。臨床症状の比較では1）平均発症年齢がA群で有意に高い。2）視力障害で発症する症例がA群で有意に高率である。3）経過を通じて視神経および脊髄症状の出現頻度は両群に差はないが、脳幹小脳および大脳症状の出現はA群で有意に低率である。4）A群では視神経脊髄型が高率（52%）である。5）高度の視力障害を呈する例はA群で有意に多い。6）全体としてB群は欧米の MS と類似の臨床像を呈するが、A群は従来いわれてきた日本の MS の特徴を多く有している。脳幹あるいは小脳、大脳病変のA群での低い出現率は BAEP, MRI にても確認された。また、A群、B群の MRI 所見は分布、大きさ、形状などにかなりの相違がみられ、病巣の病理学的相違の可能性が示唆された。これまで、日本の MS と有意に相関する HLA 抗原は確認されていないが、今回、北海道における MS 全体およびB群と HLA - DRw 8 との相関が示された。さらに、A群とB群の間に HLA 抗原頻度の差異を認め、両群が遺伝的に異なった背景を有する可能性が指摘された。血清 aCL 価を測定したA群10例のうち2例で aCL が陽性であり、いずれも ATM と視神経炎を繰り返し、典型的な視神経脊髄型の MS と診断されていた。このタイプの MS と診断されている症例のなかに aCL 陽性例が相当数含まれている可能性があり、視神経脊髄型 MS が多いとされる日本の MS の疫学的事実

に影響を与える可能性が示唆され重要である。これらの結果から、B群はいわゆる欧米のMSと同様の臨床像を呈し、いっぽうA群はMSの中で特異な一亜群を形成している可能性が強く示唆されたといえる。

口頭発表にあたり、阿部 弘教授より脊髄症状の頻度は両群で同じか、MRIで脊髄の画像を示す必要があるのではないか、視神経や視交叉のMRI所見について、斉藤和雄教授からは、このような臨床例の研究では対照をきちんとするべきであるという研究の方法論についてのコメント、長嶋和郎教授からは外国ではATMは何パーセントぐらいあるのか、九州との差はどうか、日本人以外のアジアではどうか？視神経、脊髄に病変をきたしたスモンも外国では存在しないこともあり人種的な関係はないか、金田清志教授よりATMのレベルはどこが多いか、A群では視力消失、B群では複視が多いのはなぜか、の質問がなされたこれに対し申請者は概ね妥当な回答を行った。また、その後、阿部・長嶋両副査教授による個別の試問が行われ、合格と判定された。

本研究は臨床的に診断確実な多発性硬化症の臨床症状と各種検査所見を詳細に分析することで、日本においても欧米でみられる多発性硬化症がより多く存在すること、また、急性横断性脊髄症を呈する一群が多発性硬化症の中でも特異な一亜群を形成する可能性を証明し、今後の多発性硬化症研究ではこの両群の存在を考慮すべきことを提唱したもので有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。