



Molecular Imaging CRO Network

Micron's ViewPoint

脳画像解析プログラムを用いた 多発性硬化症の臨床応用

① 多発性硬化症と画像診断



目次

はじめに	3
多発性硬化症について	4～5
診断基準について	6
画像検査について	7
治療について	8～9
参考文献	10

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



株式会社マイクロン

はじめに

多発性硬化症（Multiple Sclerosis; MS）は、近年病態解明がすすみ、新たな治療薬が次々と開発され、それにあわせるように治療目標も大きく変化している。このパラダイムシフトの中、脳画像解析プログラムを用いた脳容積測定の意義について全3回に渡り考えていきたい。

櫻井 謙三



- 【現職】 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科 助教
聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科 医長
- 【経歴】 平成17年聖マリアンナ医科大学医学部卒業
- 【資格】 日本内科学会認定内科医・総合内科専門医・指導医
日本神経学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医
日本頭痛学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医
- 【専門分野】 多発性硬化症、視神経脊髄炎、神経免疫疾患

多発性硬化症について

MSは空間的時期的多発を特徴とする慢性炎症性脱髄性疾患である。本邦において、近年急激な増加傾向にあり、2019年に行われた全国疫学調査では約2万人と、過去15年でその数は約2倍にまで増加している¹⁾。発症の原因は明らかにされていないが、ヒト白血球抗原（HLA）をはじめとした遺伝因子に加え、喫煙やビタミンD、EBウイルス感染といった環境因子の関与が考えられており、近年の急激な増加には食生活の変化に伴う腸内細菌の関与などもその理由の一つとして示唆されている^{2) 3) 4) 5)}。

30歳前後の若年者に好発するMSは、症状の「再発」と「寛解」を特徴とする疾患である。脳や脊髄といった中枢神経系におきる「炎症」の結果、神経細胞を取り囲む髄鞘が障害される「脱髄」をきたし、その結果、運動麻痺や感覚障害、視力低下や排尿障害などをきたすものの、病初期は自然治癒力にて症状が自然に「寛解」する疾患である。しかし、罹病期間が長くなるにつれ、脳の予備能は低下し、徐々に回復が不十分となって後遺症を残すようになり、さらには一定の状態まで増悪すると、再発の有無にかかわらず徐々に悪化する時期、すなわち進行型へと移行する可能性がある疾患でもある（図1）。一方、近年では中枢神経系の炎症は病初期から強くみられ、再発の程度が軽度であっても、脳萎縮や注意障害をはじめとした高次脳機能障害がしばしばみられることが知られるようになり^{6) 7)}、MS治療は安全性を重視した治療から開始し疾患活動性が抑えきれない場合に強い薬剤に切り替えていくescalation therapyから、はじめから治療効果の高い薬剤を導入するinduction therapyへと変化しつつある。

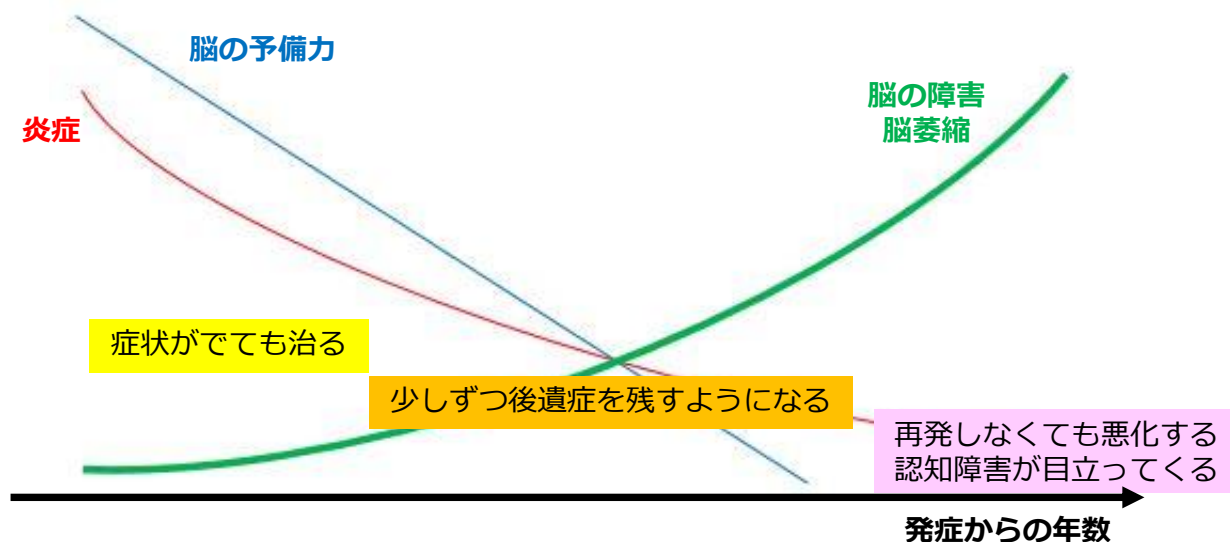


図1 多発性硬化症の経過のイメージ



株式会社マイクロン

多発性硬化症について

MS治療の指標は何か？ 一般的にはNEDA（No Evidence of Disease Activity）-3の達成、すなわち、臨床的再発の抑制、画像的再発の抑制および身体障害増悪の抑制とされているが、近年では脳萎縮の抑制を加えたNEDA-4⁸⁾、さらにはニューロフィラメント軽鎖の抑制を加えたNEDA-5と徐々に治療指標が増えつつある状況にある。しかし、現在、実臨床においてすべてのバイオマーカーを測定することはできず、脳容積測定による脳萎縮の評価もその一つである。

診断基準について

現在、MSの診断基準はMcDonald診断基準2017に準じて行われている（図2）⁹⁾。それ以前に用いられていたMcDonald診断基準2010と比べ、診断感度を向上させたことにより早期のMSが診断できるようになった。具体的な変更点としては、時間的多発を髄液オリゴクローナルバンド陽性で代用可能とした点や、症候性病変を一病巣としてカウントできるようになった点などがある。一方、他疾患を除外することに重点が置かれていないため、MS以外の他疾患を除外したうえで、MSらしい症候群を診断基準に照らし合わせて診断していくことが重要である。

発作回数	病巣数	診断に必要な追加データ
2回以上	2つ以上	なし
	1つ	他の領域の臨床的再発 or MRIで空間的多発
1回	2つ以上	臨床的再発 or MRIで時間的多発の証明 あるいは 髄液OB陽性
	1つ	他の領域の臨床的再発 or MRIで空間的多発の証明 および 臨床的再発 or MRIで時間的多発の証明 or 髄液OB陽性

空間的多発

中枢神経系における4領域（脳室周囲、皮質あるいは皮質近傍、テント下、脊髄）の2領域以上で1つ以上のT2高信号病変を認める

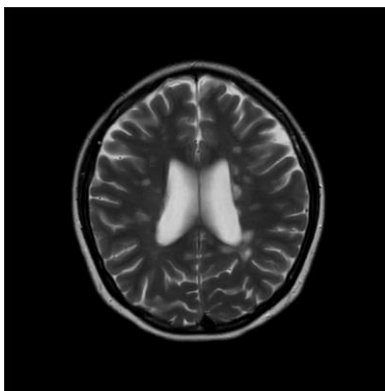
時間的多発

- ガドリニウム造影病変と造影されない病変が同時に存在する
- 基準となるMRIと比較して、新たなT2高信号病変の出現あるいはガドリニウム造影病変の出現を認める

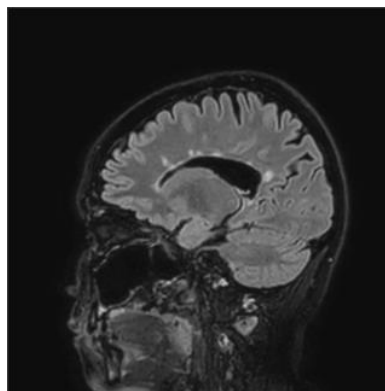
図2 McDonald診断基準2017（抜粋）

画像検査について

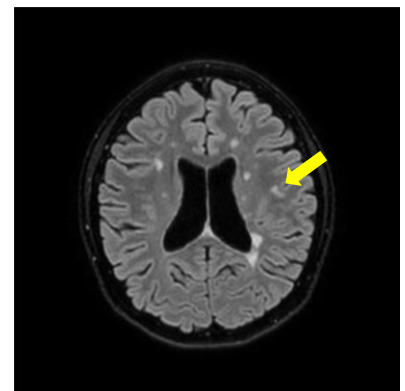
MSの診断は、「空間的・時間的多発」の証明と「他疾患の除外」により成立するが、MSらしさを確認する手段としてMRI検査は有用である。特に側脳室周囲に垂直方向に長く広がる卵円形の深部白質病変であるovoid lesionはMSの特異度は高くないものの、しばしばみられる所見である(図3)¹⁰⁾。脳梁下部から垂直方向に広がるcallosal-septal interface lesionは感度・特異度とも高くMSらしい画像所見であり、病巣内部を静脈が貫くcentral vein signや皮質下白質に沿って広がるjuxtacortical lesionもしばしばみられる所見である¹¹⁾。脊髄病変は頸髄に最もみられやすく、病変は辺縁部に限局していることが多い¹²⁾。3椎体以上に広がる病変や脊髄全面を覆うような病変はMSらしくなく、むしろ視神経脊髄炎などの他の疾患を疑う所見である。近年ではDIR (double inversion recovery) 法により皮質病変の同定が容易となり、McDonald診断基準2017にも空間的多発部位の一つとして明記されている。皮質病変は脳萎縮や高次脳機能障害に関連があること知られており¹³⁾、長期予後を見据える上では重要な所見の一つである。



ovoid lesion
(T2強調画像)



callosal-septal interface
lesion
(FLAIR画像)



juxtacortical lesion
(FLAIR画像)

図3 MSのMRI所見



株式会社マイクロン

治療について

現在本邦では、2000年に発売されたベタフェロン®から始まり、2020年に発売されたメーゼント®まで、7種類 8製剤の疾患修飾薬が選択できる環境にある（表1）。

	タイサブリ®	ジレニア®	テクフィデラ®	ベタフェロン®	アボネックス®	コバキソン®	メーゼント®
一般名	ナタリズマブ	フィンゴリモド	フマル酸ジメチル	インターフェロンβ		グラチラマー酢酸塩	シボニモド
投与経路 投与頻度	点滴 4週毎	内服 1日1回	内服 1日2回	皮下注射 2日に1回	筋肉内注射 週1回	皮下注射 毎日	内服 1日1回
効果	非常に強い	強い	普通	弱い		弱い	強い
安全性	やや低い	やや低い	普通	高い		高い	やや低い
主な副作用	PML	PML 帯状疱疹 リンパ球減少	腹痛、下痢 リンパ球減少	インフルエンザ様症状 うつ		注射部位反応	PML 帯状疱疹 リンパ球減少
妊娠	△	×	△	△		○	×
脳萎縮の 予防効果	○	○	○	×		×	不明
その他	休薬によるリバウンドの 可能性あり		導入時、 慎重な増量	-		-	2次進行型に 適応

PML：進行性多巣性白質脳症

表1 多発性硬化症の疾患修飾薬

早期診断および早期治療開始に関して異議はないが、インターフェロンβやグラチラマー酢酸塩といった安全性の高い薬剤を先に使用するか、ナタリズマブやフィンゴリモドといった治療効果の高い薬剤を先に使うかについては確立していない。以前は安全性を重視したinduction therapyが主流であり、効果の弱い薬剤でもしっかりと再発抑制効果があることがその理由であった。しかし、効果の弱い薬剤では、再発抑制はできるものの、脳萎縮を抑制できないことが知られるようになり、さらに脳萎縮は病初期からみられる変化であることから、現在では脳萎縮を抑制する可能性のある治療効果の高い薬剤が病初期から使われるinduction therapyへと移行しつつある¹⁴⁾。つまり治療目標が、再発抑制から長期予後を見据えた治療に変化を遂げつつある状況にある。



治療について

脳萎縮は、高次脳機能障害に直結する脳の変化の一つだが、健常人では年間0.2%前後の脳萎縮がみられるのに対し、MS患者では年間約0.9%と健常人よりも早く脳萎縮がすすむことが知られている¹⁵⁾。一方、年間約0.9%の変化を肉眼的に判断することは難しく、具体的には診断時の脳萎縮の程度や経過1-2年で脳萎縮の変化量の判断は主治医の主観に頼らざるを得ず、客観性に欠ける問題があった。そのため、脳萎縮を指標とした治療選択は主観的判断、あるいは10年近く経過して明らかに脳萎縮が増悪した後に行わざるを得ない状況であった。脳は損傷すると十分な回復が得られない臓器であり、脳萎縮も特別ではなく、MSにおいて脳萎縮が増悪する前に治療介入するという考え方は年々普及しつつある。脳画像解析プログラムは脳容積を年齢毎の平均値とともに示すことで、現在の位置が明確になり、さらに経時的評価を繰り返すことで、年間の脳萎縮率も客観的に評価することができるツールである。本邦においてもMS患者の病態評価に脳画像プログラムが普及しつつある⁷⁾。脳画像解析プログラムは、今まで測定しえなかった脳容積を客観的に測定・解析することが可能であり、MS治療の指標となる新たなバイオマーカーの一つとして非常に有用であると考えられる。



参考文献

1. 磯部紀子, 新野正明, 松下卓也ら. 第5回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加, 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020.
2. Sawcer S, Hellenthal G, Prinen M et al. Genetic risk and a primary role for cell-mediated immune in multiple sclerosis. *Nature*, 2011;476: 214-219.
3. Belbasis L, Bellou V, Evangelou E, 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: 263-273.
4. Ascherio A, Munger KL. Environmental risk factors for multiple sclerosis. Part I : the role of infection. *Ann Neurol* 2007;61: 288-299.
5. Miyake S, Sangwan Kim, Wataru Suda, et al. Dysbiosis in the Gut Microbiota of Patients with Multiple Sclerosis with a Striking Depletion of Species Belonging to Clostridia XIVA and IV Clusters. *PLOS One* 10: e0137429, 2015.
6. Amato MP, Hakiki B, Goretti B, et al. Association of MRI metrics and cognitive impairment in radiologically isolated syndromes. *Neurology* 2012; 78: 309-314.
7. Akaishi T, Nakashima I, Mugikura S, et al. Whole brain and grey matter volume of Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 68-75.
8. De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87(1): 93-99.
9. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnostic of multiple sclerosis: 2017 revisions to the "McDonald Criteria". *Lancet Neurol* 2018; 17: 162-173.
10. Tatekawa H, Sakamoto S, Hori M, et al. Imaging differences between neuromyelitis optica spectrum disorders and multiple sclerosis: a multi-institutional study in Japan. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018; 39: 1239-1247.
11. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, et al. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122: 17-26.
12. Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K, et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica. An MRI study. *J Neurol* 2008; 255: 163-170.
13. Calabrese M, Agosta F, Rinaldi F, et al. Cortical lesions and atrophy associated with cognitive impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2009; 66: 1144-1150.
14. Katharine H, Owain W, Mark W, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA* 2019; 76(5): 536-541.
15. Ge Y, Grossman RI, Udupa JK, et al. Brain atrophy in relapsing-remitting multiple sclerosis and secondary progressive multiple sclerosis: longitudinal quantitative analysis. *Radiology* 2000; 214: 665-670.