

横断性脊髄炎と多発性硬化症の関係

ジョアン・リン医学博士

TMA 医学顧問委員、オハイオ州立大学多発性硬化症センター、神経内科助教授

[ボルチモアシンポジウムでのリン博士の発表を見ましょう。](#)

横断性脊髄炎(TM)の患者にとっても、TMの治療をしたり研究している医療専門家にとっても、横断性脊髄炎と多発性硬化症(MS)の関係について論ずるべき理由はいくつかあります。

その理由として挙げられるものの一つに、TMの患者はしばしば神経内科の専門医としてMSの専門家に会うことが多いということがあります。多発性硬化症は中枢神経系の炎症性疾患としてよくあるものですが(発症率は地域によって様々で10万人中1-100人)、TMはずっと少なく100万人に1-5人の発症率です。大概の大学の医学センターの神経内科学科には、一人以上のMSの専門家がいて、これらの医者が他の脊髄の炎症性疾患や免疫疾患の患者を診察します。TMの治療に焦点を絞っているクリニックは私の知る限りただ一つで、カー博士が率いる比較的新しいTMクリニックだけです。MSの専門家は、脊髄の病気に伴う問題を治療した経験があります。従って、TMの患者を診療する臨床医は、どうしてもMSの原因や病理に関して持っている知識によって色づけされた色眼鏡でTMを見がちなのです。

第二の理由は、多くの人は急性のTM(ATM)がより大きな脱髄性疾患グループの一つの症状であると考えことです。ラエル・ストーン博士(1997)は次のように述べています。

ATMについての免疫学的情報はほとんどありません。これは、この病気が稀であるからかも知れませんが、次のような通念によることが大きいです。この通念は、正しいか正しくないか解りませんが、ATMは一連の中枢神経系の脱髄疾患群の一部であり、その病因はMSのようにもっとよくある病気の研究によって解明されるであろうというものです。

ワインシェンカー博士(1998)によると、「MSは十中八九単一の病気ではなく、一連のIIDD(原因不明の炎症性脱髄疾患)です。」TMのような症候群は、単一症状性の原因不明の炎症性脱髄疾患として扱うことができ、MSとの関係はありますがまだよく定義されていません。

第三の理由は、少数のATMの患者は、実際はMSの最初の発作を経験しているということです。

以上の三つの理由から、私はATMとMSの関係についていくつかの医学文献に書かれている事を概説したいと思います。

MSは、中枢神経系の慢性的炎症性脱髄疾患で、アメリカ合衆国では20万人以上の患者がいます。病因はいまだに解っていませんが、証拠によりおそらくミエリン構成タンパク質に対する自己免疫病であると考えられています。MSによる損傷の病理は、遅延型アレルギー反応の多くの特徴を示します。16種類の細菌やウイルスが調べられましたが、それらのいずれもMSとの関係を確証されていません(一番最近に調べ

られたのは、ヒトヘルペス 6 ウイルスと肺炎クラミジアです)。

MS の最初の発症時の症状は、40%から 50%が単一症状性であるか、あるいは中枢神経系の単一の損傷に起因したいくつかの神経性の症状を示すことが推定されています。脊髄での発病は、MS でよく起こるものですが、完全型の急性の TM は MS の初期症状としては稀です。カナダでの 3500 人の MS の患者のうち、たった 0.7% が最初の症状として急性の TM を経験しました (Paty and Ebers, 1998)。MS の初期症状として TM を発症することは稀なので、これに関する医学文献は少ないです。MS の単一症状性の症候群中で最も研究されているのは視神経炎 (ON) なので、視神経炎と MS との関係について現在知られていることを調べてみることで TM と MS の関係について何か解るかも知れません。

ON は、片側か両側の視神経の急性炎症です (普通片側のみ)。症状は、軽度の目のかすみや微妙な色覚異常から完全な失明までいろいろあります。回復の見通しはとてもよく、数週間から数ヶ月のうちかなりの視力が回復します。この回復は、高濃度の副腎皮質ステロイドを静脈注射することによって早められます。ON の後 MS に発展する確率は、報告によって 13%から 88%とかなりばらつきがあります。MS に発展する危険性は ON 発症後最初の 2 年間に最も高く (約 20%)、5 年目までにはさらに 20%上昇します。15 年以内に MS を発症する危険性は、45%から 80%と研究によって推定値が違います。

ON の患者の脳 MRI による診断と MS 発症率に関する 6 つの研究結果

研究	異常な脳 MRI	正常な脳 MRI
ジェイコブズ	6/23 (26%)	3/25 (12%)
マルティネリ	7/21 (33%)	0/16 (0%)
フレデリクセン	7/30 (23%)	0/20 (0%)
ミラー	12/34 (35%)	0/19 (0%)
モリセイ	23/28 (82%)	1/16 (6%)
ベック	55/150 (37%)	19/202 (9%)

脳の MRI は視神経炎の患者のうち MS に発展する危険性の高い患者を予測するために有用であることが示されています。視神経炎に関する 6 つの研究により、ON 発症中に脳の MRI によって「臨床的症状のない」大脳白質の損傷が見つかった患者は、脳の MRI が正常な患者よりも後で MS に発展する危険性が 4 倍から 5 倍も高いことが解りました (平均 38%対 8%)。MS である可能性を強く示唆する MRI の損傷のタイプについていろいろな提案がなされてきました。このような損傷に関するブリティッシュ・コロンビア大学の基準は、以下の三項目のいずれかを満たすことです。1) 白質における 4 つの損傷。2) 白質における 3 つの損傷のうち一つは脳室の周りにある。3) すべての損傷は直径が 3mm 以上で 大部分白質に存在する。

この ON から MS への移行の頻度は、MRI 異常に使われた基準とフォローアップ期間の長さによって変わります。モリセイの研究はフォローアップ期間が平均 5.5 年で最も長いので、ON から MS へ移行できる時間が長いものでした。この研究で発表された 82%という高頻度の MS 発症率は、ON 発症時に MS を示唆する脳の MRI 異常を伴う患者の大多数は、最終的には臨床的に確定された MS に発展することを示します。

急性の TM 症候群は、感染症、自己免疫症など、多くの異なる病気に起因している可能性があります。神経内科医は TM が既知の原因のいずれかに起因するものであるかどうかを決定する手がかりを探します。もしそのような手がかりが何も見つからなければ、原因不明の TM という診断が下されます。様々な臨床医は次のような目的で彼らの TM の患者の長期的フォローアップをしてそれについて報告しています。その目的とは、彼らの TM の患者のうち何人が MS に発展し、急性の TM の発症時に TM の患者が MS に発展することを示唆するような特徴や検査結果があったかどうか調べることです。

MS を発症する危険性はかなり低く、大概の研究では 0 から 36% です。ただし 80% という例外的に高い危険性を示した研究結果が一つありました。それらの研究は次のような結果を示しました。

1. TM が CDMS (臨床的に診断確定とされた MS) に発展することを予測する最も強力な要因の一つは、傷害が完全型 TM であるか、あるいは不完全型または部分的 TM であるかどうかです。完全型 TM の症候群は後に MS に発展する可能性が非常に低いです。完全型ということは、炎症を起こした脊髄部位から下の身体部位で完全な運動と感覚の喪失があることを意味します。リプトン とティースデイルによる 1973 年の研究では、完全型横断性脊髄炎を一回経験した後にそれが CDMS に発展する危険性はとても低く、5 年から 42 年という様々なフォローアップ期間の後に 2.9% の危険性があったと報告しています。大概の長期的フォローアップ研究によると、TM から CDMS に発展する危険性は 25% 以下です。しかしもっと最近には 1992 年のフォードらによる研究結果によると、比較的よく起こる部分的脊髄症の患者 15 人中 12 人 (80%) が、平均 3.2 年間のフォローアップ期間内に CDMS を発症しました。
2. 運動あるいは感覚の喪失の左右対称性対左右非対称性— MS の患者では、脱力や感覚喪失の部位や重症度が左右非対称なことが多いということは、一般的に観察されています。急性の TM の患者は左右対称の脱力を示すことが多いです。スコットら (1998) は、横断性脊髄症の患者の運動や感覚の神経学的機能障害の左右対称性は、どの患者が結局 MS に発展し、どの患者が原因不明の TM を持つかどうか決定するための信頼できる指標になると報告しています。急性脊髄症を伴う MS の患者 15/16 人が左右非対称な運動あるいは感覚の症状を示し、すべての ATM の患者が左右対称な脱力を示し、一人を除いたすべて (19/20 人) の ATM 患者が左右対称な感覚喪失を示したことを彼らは報告しています。彼らは、彼らの研究において、MS を発症するかどうか見極めるための指標として、左右対称性は運動や感覚喪失の重症度よりもはるかに優れていたと結論しています。
3. 脳脊髄液の検査— 脊髄液における様々な異常は、単一症状性の脱髄を起こした患者が後に MS を発症することを予測するために有用です。単一症状性の MS を疑われている患者 183 人を扱ったある現在進行中の研究で、脳脊髄液 (CSF) にオリゴクローナル・バンドが存在する患者は、34 ヶ月のフォローアップ期間後に MS に発展する頻度が 24% でした。それに対し CSF にオリゴクローナル・バンドが検出されなかった患者では、わずか 9% が同じ期間後に MS を発症したに過ぎませんでした (Moulin et al, 1983)。
4. 脊髄と脳の MRI の結果。

脊髄: MS における脊髄損傷は ATM における損傷と異なり病巣が比較的小さいかまたは複数存在する傾向がありますが、MRI による映像はこれらの損傷を区別するために役立たないことが多いです。脊髄の肥大は MS よりも ATM でよく見られますが、MS で観察されることもあります。

脳: ATM の患者が後に CDMS を発症する確率を予測する一番重要な検査結果は、脳の MRI に症状のない損傷が存在することです。

多発性硬化症に移行した横断性脊髄炎の患者

研究	異常な脳の MRI	正常な脳の MRI
フォード	12/15 (80%)	1/3 (33%)
モリセイ	10/17 (59%)	1/11 (9%)

CHAMPS 研究 - 多発性硬化症予防研究における発症の危険性の高い患者の対照試験 (Controlled Trial of High-Risk Subjects in A Multiple Sclerosis Prevention Study)

明らかに脳の MRI は、単一症状性の脱髄症を起こした患者の中で MS に発展する可能性が高い一部の患者を見つけるために有用です。インターフェロン・ベータ (IFN beta) あるいは酢酸グラチラマーによる治療は、いずれも症状の悪化を約三分の一減少させるので、ここ数年間臨床的に診断確実とされた再発性の MS の患者の標準的な治療法となっています。現在使われている治療法は、病気の経過中初期に行われるとより効果的である可能性を示唆する観察結果があります。しかし、CHAMPS 臨床治験以前には、単一症状性の患者の治療に関するデータは存在しませんでした。これらの観察結果は、次のような目的で CHAMPS 臨床治験を計画する起動力となりました。その目的とは、単一症状性の脱髄症の患者を治療することは、臨床的に診断確実とされた MS に発展する頻度を下げるかどうか、そしてその後の病状の経過にも有利であるかを決定することです。

この臨床治験は MS の単一症状を示す 383 人の患者を登録しました。彼らの症状は視神経炎・脳幹の損傷・脊髄損傷です。さらに彼らは異常な脳の MRI を示したので、後に MS に発展する危険性が高いです。すべての被験者はそれぞれ高濃度のステロイドを静脈注射によって 3 日間投与され、その後経口プレドニゾンによってステロイド投与量を徐々に減少させられました。被験者はその後ランダムに二つのグループに分けられました。一つのグループは、インターフェロン・ベータ 1a IM を毎週投与されて (193)、もう一つのグループは、プラセボを投与されました (190)。被験者はそれぞれこの治験が終わるまで、あるいは二回目の脱髄発作を起こし臨床的に確定された MS の診断が下されることによってこの治験の最終点に達するまで、一連の検査によってフォローアップされました。計画されたフォローアップ期間は 3 年でした。

この臨床治験の結果は 2000 年の 9 月に NEJM (New England Journal of Medicine) に発表されました。単一症状の部位による被験者数の内訳は以下の表の通りです。

視神経炎	50%	192 人
脳幹/小脳	28%	108 人
脊髄	22%	83 人

発表された論文は、これらの異なる症状の被験者をプールしたグループ全体についてのみ報告しました。この臨床治験の期間中にインターフェロンの治療を受けた患者とプラセボを受けた患者との間で二回目の

脱髄発作を起こした患者の数に統計的に有意な違いが見られました(p=0.002、カプラン・マイヤー法によって推定された臨床的に診断確定したMSの発症の累積確率)。グループ全体としては、CDMSを発症する累積確率はIFN betaによる治療を受けたグループでは35%で、プラセボのグループでは50%でした。

さらに、脳のT2強調MRI映像で見つかった新しい損傷の増加量はIFNグループとプラセボグループで有意に違っていました。18ヶ月後のフォローアップでは、IFNグループではT2強調像における損傷の増加量のメジアンが1%で、プラセボグループでは16%でした。すべての検査時に(6ヶ月、12ヶ月、18ヶ月)新しい損傷やガドリニウム造影で見つかった損傷の数は、IFNで治療されたグループで少なくなっていました。

これは横断性脊髄症やその他の単一症状性の脱髄症の患者のうちMRIによってMSに発展する危険性が高いと診断された患者において、最も早期の段階に免疫調節剤による治療が行われることの意義を明らかにした感動的な臨床治験です。この研究はさらにTMの患者の頭部MRIを行うことによって、MSに発展する危険性が高いかどうか決定し、そして早期にインターフェロン治療を始めることによる利益があるかどうかを決めることの重要性を示します。

これはTMとMSが重複する幾つかの分野についての短い総説です。ストーン博士が考えたように、MSの研究は横断性脊髄炎の病理の解明に貢献し、最終的にはTMの治療につながるかも知れないと多くの人が信じており、望んでいます。確かにMSの研究は、横断性脊髄炎に特異的な研究と理解につながる可能性のある、比較的実りの多い分野です。

参考文献

Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, et al. [The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis.](#) New Engl J Med 1993;329:1764-1769.

Ford B, Tampieri D, Francis G. [Long-term follow-up of acute partial transverse myelopathy.](#) Neurology 1992; 42:250.

Frederiksen JL, Larsson HBW, Henriksen O, Olesen J. [Magnetic resonance imaging of the brain in patients with acute monosymptomatic optic neuritis.](#) Acta Neurol Scand 1989; 80:512-517.

Jacobs L, Munschauer FE, Kaba SE. [Clinical and magnetic resonance imaging in optic neuritis.](#) Neurology 1991;41:15-19.

Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, Kinkel RP, Brownscheidle CM, Murray TJ, Simonian NA, Slasor PJ, Sandrock AW, and the CHAMPS Study Group. [Intramuscular Interferon beta-1a Therapy initiated during the first demyelinating event in multiple sclerosis.](#) N Engl J Med 2000; 343:898-904.

Lipton HL, Teasdale RD. [Acute Transverse myelopathy in adults.](#) Arch Neurol 1993; 50:532.

Martinelli V, Como G, Filippi M, et al. [Paraclinical tests in acute-onset optic neuritis,](#)

[basal data and results of a short follow up](#). Acta Neurol Scand 1991;84:231-236.

Miller DH, Ormerod IEC, McDonald WI, et al. [The early risk of multiple sclerosis after optic neuritis](#). J Neurol Neurosurg Psychiat 1988; 116:135-146.

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](#). Brain 1993; 116:135-146.

Moulin D, Paty DW, and Ebers GC: [The predictive value of cerebrospinal fluid electrophoresis in 'possible' multiple sclerosis](#). Brain 106:809-816, 1983

Paty DW and Ebers GC. Multiple Sclerosis. F.A. Davis, Philadelphia, 1998.

Scott TF, Bhagavatula K, Snyder PJ, Chieffe C. [Transverse myelitis - Comparison with spinal cord presentations of multiple sclerosis](#). Neurology 1998; 50:429-433.

Stone LA. Transverse Myelitis in Neuroimmunology for the Clinician. Rolak LA and Harati Yadollah (eds), Boston, Butterworth-Heinemann, 1997; pp155-165.

Weinshenker BG. The Natural History of Multiple Sclerosis: Update 1998. Seminars in Neurology 1998; 18(3):301-307.