多発性硬化症の診断マーカー研究の進歩

横浜市立大学大学院医学研究科神経内科学・脳卒中医学
田中 章景　Fumiaki Tanaka（教授）

● ABSTRACT ●

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）では，診断に加え，再発や進行を判断する確実なマーカーが存在しないことが，臨床上の課題となっている。IgGインデックスやオリゴクローナルバンドは古くから，中枢神経炎症を反映する髄液マーカーとして使われてきた。ニューロフィラメントやGFAPは髄液・血液マーカーとして，重症度や疾患進行の予測因子となりうる可能性がある。また，マイクロRNAもMS病態を反映するマーカーとしての期待が高まっている。さらに，Nogo受容体アンタゴニストのLOTUSは，再発や進行を反映するマーカーとして有望である。しかし，これらのいずれもが感度，特異度の点で確実なマーカーとはいえず，さらなるマーカー開発が望まれる。

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）は，空間的多発性と時間的多発性を特徴とする中枢神経系の脱髄性疾患であるが[1]，その診断は，臨床症状，画像所見，髄液所見などを総合的に判断することで行われている。病型として，再発寛解型MS（relapsing-remitting MS：RRMS）のほか，RRMSとして一定期間経過した後，必ずしも明らかな再発を伴わずに緩徐に神経障害が悪化していく二次進行型MS（secondary progressive MS：SPMS）や，臨床的な再発を伴わず最初から徐々に神経障害が進行する一次進行型MS（primary progressive MS：PPMS）が知られている。また，初めて臨床症状を呈した例は，時間的多発性が証明されないため，clinically isolated syndrome（CIS）と称されるが，実際には多くがRRMSへ移行する。ただし，特に初回発作では他疾患を十分に鑑別しないと，MSの過剰診断に陥る可能性がある[2]。このように，進行様式や神経症状の多様性はMSの診断を困難なものとしており，特に疾患の初期段階では誤診の可能性が高くなる。さらに，RRMSにおける再発，また，RRMSからSPMSへの移行やPPMSも主として臨床症状・経過から総合的に診断されるため，誤診や診断の遅れで適切な治療がなされず，転帰が不良となる場合もある[3]。このため何十年もの間，MSにおける早期の適確な診断の重要性が叫ばれてきたが，確実な診断マーカーや進行型を判断するマーカーが存在しない状況は現在に至るまで大きく変わっていない[4]。本稿では，MSの診断マーカーの現況について，特に髄液・血液マーカーに焦点を絞って概説する。

IgGインデックス，オリゴクローナルバンド

MS患者の診断・予後判定においては，髄腔内で産生されたIgGの指標であるIgGインデックスやオリゴクローナルバンド（oligoclonal band：OCB）が，中枢神経系炎症を反映する髄液マーカーとして長年にわたり用いられてきた[5]。CIS患者の髄液中のOCBの存在は，将来の中等度の神経障害（expanded disability status scale：EDSS 3.0）の独立した予測因子として知られている[6]。このことからも，McDonald診断基準の2017年改訂版では，CIS患者でも髄液中のOCBが陽性であればMSと診断することが可能となった[3]。また，OCBはMS患者ではIgGインデックスよりも感度が高いことが知られている[7]。しかしながら，アジア人のMSではOCB陽性率が低いことから（アジア人21～60%，白人89.8%）[8][9]，最近，中国のCISコホートにおいて，IgGインデックスの診断・予後マーカーとしての有用性が検討された[9]。この結果，IgGインデックスの上昇（>0.7）は，より多くの臨床的再発（1年調整オッズ比1.32，2年調整オッズ比1.69）およびEDSSの悪化（1年調整オッズ比1.76，2年調整オッズ比1.85）を予測することが示された[9]。同様に，

SAMPLE
Copyright(c) Medical Review Co.,Ltd.