



表1 Schumacherの診断基準<sup>6)</sup>

- 
- 1). 発病年齢は10-50歳。
  - 2). 中枢神経傷害は白質病変による。
  - 3). 中枢神経傷害に基づく他覚的異常所見の存在。
  - 4). 時間的・空間的多発性病変の存在。
  - 5). 時間的経過は次のいずれかであること。
    - a). 2回あるいはそれ以上の増悪。ただし、それぞれは24時間以上持続し、各々の間隔が1ヶ月以上隔たっていること。
    - b). 症状または症候が徐々にまたは段階的に6ヶ月以上にわたって進行すること。
  - 6). 他の疾患では説明ができないこと。
  - 7). 診断技術を有する医師、できることなら神経内科により診断されること。
- 

表2 厚生省特定疾患・多発性硬化症調査研究班(黒岩班)診断基準<sup>7)</sup>

- I.
  1. 発病年齢は15-50歳で、若年成人に多い。
  2. 中枢神経に病巣の多発した症状が現れる。(脳、脊髄、視神経などに2ヶ所以上の病巣が出現する)
  3. 症状の寛解や再発がある。(時間的多発性という)
  4. 下記の疾患を除外できる。  
腫瘍、梅毒、脳血管障害、頸椎症、血管腫、SMON、神経ベーチェット、小脳変性など
- II. 視神経脊髄炎(Devic病)  
急性両眼視力障害と横断性脊髄炎が数週間以内にあいついで出現する。

## 診断の基準

- |        |                           |
|--------|---------------------------|
| 1. 確実例 | IまたはIIの条件を満たしたものの         |
| 2. 疑い例 | Iの1-4の条件のうち、いずれか1つを欠いたものの |

## 【参考】

1. 以下のような場合には多発性硬化症を考える。
  - a. 視神経炎に他の神経症状(反射異常、麻痺、しびれ、運動失調など)を示すもの
  - b. 脊髄症状に眼筋麻痺や眼振を伴うもの
  - c. 小脳症状(運動失調、眼振など)と脊髄症状(下半身麻痺など)および脳症状(片麻痺など)が次々に起こるもの
  - d. 脊髄炎を反復するもの
  - e. 視神経炎を反復するもの
2. 急性散在性脳脊髄炎、急性脊髄炎も将来、多発性硬化症になる可能性がある。
3. 症状の左右差。  
SMONではほとんどすべてが左右対称的に発症するが、多発性硬化症では、普通、左右非対称を示すことが多い。

ない場合診断できないことがあることや再発寛解型でも最初の医療機関受診時(clinically isolated syndromeと考えられる時期)にMSと診断しにくい、という欠点がPoserの診断基準で指摘された<sup>9)</sup>。本稿ではMcDonaldの診断基準<sup>10)</sup>を中心としてMSの診断基準について解説する。

## McDonaldの診断基準の特徴

MSの治療戦略としては、早期に診断してその後の再発を何とか予防することであり、言い換えれば、後述するclinically isolated syndromeを的確に診断して予防的治療を早く開始することである<sup>11)</sup>。そのために、新しい診断基準がMcDonaldらによって提唱された<sup>10)</sup>(表4)。

表3 Poserの診断基準<sup>15)</sup>

	増悪回数	臨床的証拠	補助診断根拠	髄液所見OB/IgG
A. clinically definite				
A1	2	2		
A2	2	1	and 1	
B. laboratory-supported definite				
B1	2	1	or 1	+
B2	1	2		+
B3	1	1	and 1	+
C. clinically probable				
C1	2	1		
C2	1	2		
C3	1	1	and 1	
D. laboratory-supported probable				
D1	2			+

2は2以上を意味する。

OB/IgG = oligoclonal IgG band の存在または IgG の増加。

注) A1の条件となる二つの臨床的証拠のうち、一つは患者の訴える症状で代用してもよい。ただし、その情報が信頼に足るものであること、それが多発性硬化症の典型的な病巣局在を示すのに適した症状であること、その症状が他の疾患では説明しえないことを条件とする。

B, Cの場合、臨床的証拠を患者の訴えで置き換えることはできない。

C, Dの場合、2回の増悪発作はそれぞれ中枢神経系の異なる場所をおかすものでなければならぬ。

McDonaldの診断基準の特徴として、以下が挙げられよう。

- 1) Attack (再発・増悪)の定義を行った。
- 2) Objective clinical evidence (他覚的臨床的証拠)を設定した。
- 3) MRI所見を重要視した。
- 4) Dissemination in time and space (時間的空間的多発性)の画像上の所見を定義した。
- 5) 神経生理学的検査として、Visual evoked potential (VEP)のみ取り上げた。
- 6) 髄液所見として、オリゴクローナル IgG バンドと IgG index を取り上げたほかに、細胞数を  $50/\text{mm}^3$  以下にした。
- 7) MSが疑われる最初のエピソードである、clinically isolated syndrome (臨床的単発型MS 疑い症候群)の診断基準を定義した。
- 8) Primary progressive (緩徐進行性)MSを定義した。
- 9) 除外診断の必要性をここでも強調した。

特に、最初に医療機関を受診した際に、いかにしてMSと診断できるかを定めた7)が最も大きな特徴と考えられる。

### McDonaldの診断基準の問題点

McDonaldの診断基準には曖昧な点がある<sup>12)</sup>。まず、第一に objective clinical evidence の定義がない。文意から考えると、神経学的所見に基づいて推定される責任病巣も含まれると考えられ、MRIやVEPに基づく病変もカウントされる。病歴で推定される病変部位を数えてはならないとされた。もう一つは、他ではMRIのしぼりがきついに、最初の「発作2回以上、病変2箇所以上」でのMRIの役割が軽く、一定ではない。しかも、ここで、注釈として、「MRI・髄液検査・VEPがもし正常であった場合、診断には細心の注意が必要である。」とわざわざ記載している。仮に、MRIやVEPが正常だった場合、MSとは言わないの

表4 McDonald らによる多発性硬化症診断基準<sup>10)</sup>のまとめ  
 時間的・空間的多発性の根拠となるMRI所見については、  
 資料(診断基準訳)を参照のこと。

臨床像		必要な条件
再発/増悪	病変数	
2回以上	2つ以上	特に必要はない
2回以上	1つ	空間的多発性を以下のいずれかで証明する 1). MRI 2). 脊髄液所見が陽性で、MSに合致する2つ以上のMRI病変 3). 異なる部位が傷害される別の再発を待つ
1回	2つ以上	時間的多発性を以下のいずれかで証明する 1). MRI 2). 2回目の再発を待つ
1回	1つ 単発型	時間的・空間的多発性の両者とも満たす必要がある 空間的多発性を以下のいずれかで証明する 1). MRI 2). 脊髄液所見が陽性で、MSに合致する2つ以上のMRI病変 時間的多発性も以下のいずれかで証明する必要がある 1). MRI 2). 2回目の再発を待つ
緩徐進行型		以下の3条件とも満たす必要がある 1). 脊髄液所見が陽性 2). 空間的多発性をMRIあるいはVEP所見のいずれかで証明する MRI-以下のいずれかを満たす ・MRI T2強調画像で9ヶ所以上の脳病変 ・2ヶ所以上の脊髄病変 ・4-8ヶ所の脳病変と1ヶ所の脊髄病変 VEP-以下のいずれかを満たす ・VEP陽性所見と4-8ヶ所の脳病変 ・VEP陽性所見と4ヶ所以下の脳病変と1ヶ所の脊髄病変 3). 時間的多発性を以下のいずれかで証明する MRI 1年以上の進行性経過

か、はっきりしない。

McDonald の診断基準の問題点については、九州大学の吉良がまとめている。

- 1) 再発間の間隔が1ヶ月以内のエピソードが取り上げられない。
- 2) 発作性症状の取り扱いが問題になる。
- 3) MRI の基準
  - a) periventricular lesion については、Periventricular hiper intensity (PVH) 的病変の取り扱いの曖昧さ
  - b) juxtacortical lesion の定義が曖昧
  - c) Gd (ガドリニウム) enhancing lesion や infratentorial lesion が日本人には少ない。
- 4) VEP 以外の誘発検査がなくなってしまった。

- 5) 頸一胸髄病変が連続している場合の取り扱い  
長さが2椎体にも及ぶ場合の取り扱い
- 6) Cerebrospinal fluid (CSF) pleocytosis (> 50/mm<sup>3</sup>) の取り扱い
- 7) 1 attack, 2 lesion で Acute disseminated encephalomyelitic (ADEM) が除外できるか、が疑問
- 8) ADEM の扱い
- 9) neuromyelitis optica の取り扱い

McDonald の診断基準の長所

逆に、McDonald の基準の良いところとして、

- 1) Juxtacortical lesion は虚血性病変としては少

ないので、MS 病変として取り上げたことは良い。

2) 発症から 3 ヶ月経って Gd 造影病変がある場合、新しい病変として評価して良いとしたこと、が挙げられた (第 2 回 MS ワークショップ 2003 年 8 月, 苫小牧市)。

McDonald の診断基準は、特に clinically isolated syndrome (CIS) を MS と診断する上で有用であることがすでに示されている。119 名 (87 名は一側の視神経炎) の CIS 患者を対象に 3 年間経過観察すると、Poser と McDonald の新旧の診断基準での CIS 患者の MS と診断された割合 (retrospective には当初 MS ではないかと疑いつつ、経過を追っているうちにどれだけの患者さんがやはり MS だったか、という%) を比較すると、3 ヶ月後、1 年後、3 年後に、前者が 7, 20, 38 % で後者が 21, 48, 58 % と後者がより高率だった<sup>13)</sup>。また、CIS 患者 139 名の発症 3 ヶ月以内と 12 ヶ月後に頭部 MRI を施行し、最初に Poser の基準で診断した患者群と McDonald の基準で診断した患者群とで、1 年後を比較すると、前者で definite MS に進展したのは 11 %, 後者では 37 % に達し、3 年間の経過観察後、後者により MS と診断された患者の 80 % が Poser の基準で definite MS だった<sup>14)</sup>。

日本人患者でこの診断基準を用いて CIS を診断することは、MRI 所見がそれほど多彩ではないことが多いので、困難である (未発表)。

### 今後の検討課題

McDonald の診断基準については、日本人患者を対象にした検討が必要であり、特に以下の 4 つの疑問点は重要であろう。

- 1) 従来、われわれが MS と診断してきた患者のうち、どの位の割合の患者がこの診断基準を満たさないか?
- 2) 最も重要な clinically isolated syndrome の段階で、retrospective にみて、どの位の患者をこの診断基準で診断可能か?
- 3) 発症何年後にこの診断基準を満たすようになるか?

4) どのような改良を加えれば日本人患者に合った診断基準が可能か?あるいは MRI を重視した、この基準では困難か?

今後、日本人に合った診断基準の作製が急がれる。

### 文 献

- 1) Steinman L, Martin R, Bernard C, Conlon P and Oksenberg JR: Multiple sclerosis: Deeper understanding of its pathogenesis reveals new targets for therapy. *Annu Rev Neurosci* 25: 491 - 505 2002.
- 2) 山村 隆: 多発性硬化症 (MS) の治療-最近の動向-. *脳神経* 53: 707 - 713 2001.
- 3) 糸山泰人, 藤原一男, 中島一郎, 三須建郎, 藤盛寿一, 佐藤 滋: 多発性硬化症-病因・病態研究の進歩と新たな治療法-. *脳神経* 54: 5 - 21 2002.
- 4) 越智博文, 吉良潤一: 多発性硬化症の分子免疫遺伝学. *最新医学* 58: 308 - 317 2003.
- 5) Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2: 117 - 127 2003.
- 6) 別府宏圀: 多発性硬化症. *最新神経難病*, 宇尾野公義編著, 金原出版, 東京, pp.119 - 139 1991.
- 7) Schumacher GA, Beebe GW, Kibler RF, Kurland LT, Kurtzke JF, McDowell F, Nagler B, Sibley WA, Tourtellotte WW and Willmon TL: Problems of experimental trials of therapy in multiple sclerosis: Report by the panel on the evaluation of experimental trials of therapy in multiple sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 122: 552 - 568 1965.
- 8) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH and Tourtellotte WW: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol* 13: 227 - 231 1983.
- 9) Miller AE, Lublin FD and Coyle PK: Multiple sclerosis in clinical practice, Martin Dunitz, London, 2003.
- 10) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Dandberg -

- Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY and Wolinsky JS: Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50: 121-127 2001.
- 11) Compston A and Coles A: Multiple sclerosis. *Lancet* 359: 1221-1231 2002.
- 12) 田中正美, 出塚次郎, 谷 卓, 田中恵子: 多発性硬化症の新しい McDonald 診断基準の曖昧さ. *神経内科* 60: 113-115 2004.
- 13) Dalton CM, Brex PA, Miszkil KA, Hickman SJ, MacManus DG, Plant GT, Thompson AJ and Miller DH: Application of the new McDonald criteria to patients with clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 52: 47-53 2002.
- 14) Tintore M, Rovira A, Rio J, Nos C, Grive E, Sastre-Garriga J, Pericot I, Sanchez E, Comabella M and Montalban X: New diagnostic criteria for multiple sclerosis: application in first demyelinating episode. *Neurology* 60: 27-30 2003.
- 15) 別府宏圀: 脱髄疾患. *神経内科学書*, 豊倉康夫編, 朝倉書店, 東京, pp.675-695 1987.

## 資 料

(W. Ian McDonald らによる多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: 以下 MS) 診断のためのガイドライン<sup>10)</sup> 部分訳)

2000年7月, ロンドンで開かれたアメリカ MS 協会と国際 MS 連盟の協賛の下 MS の診断基準の国際委員会が開催され現在の診断基準が妥当であるか, 変更の余地があるかにつき討議がなされた. 委員会は MRI が病理所見に対応することから診断に盛り込み, また一次進行型の MS も診断に取りこむことにした (再発・寛解を繰り返さず, これまでの診断基準には入ってこなかった).

討議の結果, 以下の点で一致をみた.

- ・典型的 MS における時間・空間的多発性は臨床的な特徴であり, 除外診断にも重要である.
- ・臨床的に診断するには客観的所見に基づく必要があり, 病歴上の情報は十分な診断の根拠になら

ない. 時間・空間的多発性を有する客観的臨床所見からのみ診断は導かれる.

・ MRI を含む放射線医学と検査所見, 髄液検査, VEP 検査も臨床診断に加え, 臨床所見だけで診断が成立しないように診断基準を作成した. これらの検査はそれぞれ異なった情報を持ち, 診断基準を構成する重要な部分を担っている. これらの検査の感度と特異度にはそれぞれ限界があるが, MRI は MS の診断では感度・特異性とも最も高いと考えられる. 髄液検査はこれとは異なった情報, すなわち炎症及び免疫異常の情報を与え, 臨床症状が非典型的であったり, 画像情報が不足したりした場合などで役立つ. VEP 検査は, MRI で所見の乏しい時に (例えば緩徐進行型の MS で進行性の脊髄障害を呈した場合), MRI に特異性が乏しい場合 (高齢者で虚血性脳病変が疑われる場合や, MRI で特異的な所見を示していない場合など) に重要な情報となる. 他の誘発電位の検査は MS ではあまり役に立たない.

・診断基準に従い患者は MS か非 MS に区別され, 的確な臨床評価によって未だ評価が終了していない患者, また必要な項目を未だ満たしていない患者は MS の可能性ありと判断される. 臨床的・検査的 MS 疑いなどの小項目は今後不要である.

## 定義

委員会はこれまでの診断基準を総覧し, 今後診断のために必要な用語を明確にした.

### “発作”は何を意味するか?

発作 (再発・増悪) は, 本質的に炎症性・脱髄性変化に起因する神経障害を意味している. 若干意見の相違はあるが合意できた点は, 最低 24 時間持続するものを主観的・客観的を問わずに “発作” とした. これは体温変化や感染による変化を発作と区別するための臨床経験に基づいている. 患者の病歴から発作が疑われる場合, 客観的に病変が存在することの証明が必要となる. 痙性スパズムのような単独発作は再発とは言わず, 24 時間以上持続する多彩な変化は “発作” と判断する.

### 発作間隔の考え方

2つの発作の間隔を考える上で, どれだけの間

があいた場合に2つの発作と分けるかについて、30日を2つのイベントの最低間隔と考えた。これは Poser らの診断基準で指摘された、2発作間の区別の曖昧さを改善した解釈である。

### “検査値異常”に対する考え方

#### MRI

MRIで指摘された病変は、病変の時間的・空間的多発性を支持する根拠となるため、MRI異常の診断基準を厳格にすることにより診断基準の1つとして採択された。過去に示された複数の報告のうち、委員会は Barkhof ら、及び Tintoré らの報告を重視し、以下4つの項目のうち3つ以上を満たす基準を使用した。

ガドリニウムで造影される1病変、若しくは T2 高信号病変が9つ以上存在

テント下に1つ以上の病変

白質・灰白質境界の病変が1つ以上（皮質下の U-fiber など）

脳質周囲の病変が3つ以上

～病変の大きさは通常 3mm 以上である。

この診断基準により、Fazekas らや Paty らの基準よりも敏感度が向上し、特異度が格段に向上した。

時間的多発性については以下のように定義する。

#### MRIによる病変の時間的多発性についての基準

初回 MRI 撮影が臨床症状出現から3ヶ月以上経過していた場合、MRIに描出されたガドリニウム陽性の病変は新しく形成された病変という根拠となり、初回発作時に発生した病変とは異なった病変であると判断される。造影箇所が認められない場合には更なる経過観察が必要である。次回 MRI の時期は重要ではないが3ヶ月以上撮影の間をあけることが推奨され、この時に新たな T2 高信号病変、若しくはガドリニウム陽性の病変が認められた場合は時間的多発性が証明される。

初回 MRI 撮影が臨床症状出現から3ヶ月以内であった場合、再度臨床症状出現から3ヶ月以上経過した時点での MRI 撮影が必要となり、ガドリニウム陽性の病変が認められた場合に時間的多発性が証明される。この時ガドリニウム陽性の病変が認められなかった場合でも、初回 MRI 撮影

から3ヶ月以上経過した MRI 撮影で、新たな T2 高信号病変あるいは造影病変が認められた場合には時間的多発性が証明される。

Barkhof らにより示された基準は脊髄病変について言及しておらず、今後診断の精度を高める上で不十分である。MS 脊髄病変の性質や分布については過去によく記載された報告があり、正常対照では老人でも MRI で類似の変化を認められることはまずない。脊髄には殆んど腫大が認められず、ほぼ例外なく T2 高信号域が存在し、通常横断面では 3mm 以上の大きさで局在し、2椎体以上の長さにも及ぶことはない。MRI における MS の脊髄病変は、単発型 MS や緩徐進行型の MS などの特殊な場合、脳の病変と比較して不十分な補足情報かもしれない。一方で脳の病変が全く認められず、2つ以上の脊髄病変が時間的・空間的多発性をもって明確に出現した場合に、この病変の存在が MS の診断に適切であるかについての情報が今後必要となってくる。MS の診断において、脊髄の画像による敏感度・特異度を高めるための研究も引き続き期待される。

#### 髄液検査

髄液所見は、免疫性・炎症性病変を証明することになり、画像情報が不十分な場合や高齢者で画像診断の特異度が低い場合、非典型例などの場合に重要な情報となるが、時間・空間的多発性の証明としては役に立たない。MS の診断における髄液の異常は、（可能であれば等電点電気泳動法で）血清中には存在しないオリゴクローナル IgG バンドの存在、若しくは IgG index の上昇により判断される。リンパ球の増多は通常  $50/\text{mm}^3$  以下である。髄液検査は、国や地域・検査室毎に一定のレベルではないが、専門家の責務として、再現性のある最先端の方法で行えるべく努力すべきである。さもなければ、信頼性の低いデータより不正確な診断に至る可能性が生じる。

#### VEP

波形が保たれたままで遅延した VEP は MS で典型的であり、視覚経路以外の病変しか臨床的に認められなかった場合に補足情報として有用である。MRI・髄液検査同様、正確な分析が必須であ

る。

### 診断方法

MSの診断項目を満足できなければ、さらに検査を要する「MSの可能性あり」(possible MS)、若しくは「非MS」と分類される。表4の臨床所見の示された順序についてはいろいろ考慮されていて、委員会としては発作が2回以上、病変2箇所以上の患者については診断がより簡易であるように、また潜行型進行性MSでは診断がより厳格となるように配慮されている。臨床的証拠が少ない患者ではMSの診断が困難となるため補足項目が多く必要となってくる。一方で補足項目に含まれた内容で経過観察を行うことは(特にMRIで)、初回発作でMSの診断が困難な症例でも診断が可能になってくるため重要である。

#### ・発作2回以上、病変2箇所以上

確実な発作が2回あり、時間的・空間的に離れた病変が存在すれば、MSの診断は臨床的に確実であり補足するための検査は不要であるが、MRI・髄液検査・VEPを1回以上行うことが望ましい。これらがもし正常であった場合、診断には細心の注意が必要である。しかし一方で、MSの診断においては臨床像が最も重要であることを強調しておく。

#### ・発作2回以上、病変1箇所

MSの診断に際して、空間的多発性を示すもう一つの病変の証明が必要となり、そのためにはBarkhofら、およびTintoréらの基準に当てはまる頭部MRIの情報が必要である。脊髄の病変については脳の病変に準じて考える。一方でMRIの情報のみでは診断は不十分である。2つの脳病変、もしくは1つの脳病変及び1つの脊髄病変の場合、髄液の異常所見と組み合わせることにより血管性病変等非炎症性病変による誤診を避け、空間的多発性の証明が可能となる。MRIが行われていない場合は、臨床的に他部位の病変による新たな発作の出現が診断のために必要となる。

#### ・発作1回、病変2箇所以上

MSの診断のためにはMRIによる時間的多発性の証明が不可欠である。慎重に時期を選んだ

MRI撮影が必要となり、新しい病変による発作や臨床所見の間隔として最低でも3ヶ月の期間が必要となる(この期間については主観的判断であるが、症状が反復するADEMの患者をMSと誤診しないための暫定的な設定である)。一方でMRIが行われていない場合は、臨床的に新たな発作の出現が診断のために必要となる。

#### ・発作1回、病変1箇所(単発型)

MSの診断のためには、MRIによる空間的・時間的多発性の両方の証明が必要である。この型の典型例は臨床的単発型MS疑い症候群である。MSの診断に必要なものは、

空間的多発性については、MRIでの証明が必要である。あるいは、病変が多くない場合は少なくとも2箇所以上の病変と髄液異常の証明が必要である。

時間的多発性については、MRIによる時間的多発性の定義で記載したように、発作1回と病変2箇所を証明するMRI画像が必要となる。MRIが行われていない場合は、臨床的に他部位の病変による新たな発作の出現が診断のために必要となる。

#### ・MSが疑われる緩徐進行性の神経障害(緩徐進行型)

典型的な発作がなく時間的・空間的多発性がはっきりしないMSでは診断が困難となるが、委員会ではこの群の診断基準においてとりわけコンセンサスを得るために苦勞し、その理由としてこの群の経過報告が他の群に比して少ないことが挙げられる。そのため、最新の報告書では厳しい基準が提示されており、委員会としては更なる情報を集めて以後改訂していくことが必要と考えられる。この臨床型で診断を確実にするためには、委員会の大半は炎症の存在及び免疫異常の証拠となる髄液異常を病気の本質と捉え、空間的多発性の証明(MRIとVEP)、及び時間的多発性の証明(MRI若しくは1年間持続する病変の進行)が更に必要と考えた。これらを満たした場合に緩徐進行型のMSと考えた。