

総論

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』 の使用に際してのガイダンス

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』作成の経緯

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) の治療ガイドラインは、日本神経免疫学会と日本神経治療学会との合同の MS 治療ガイドライン委員会 (斎田孝彦委員長) が 2002 年にわが国では初めての MS 治療ガイドラインを発表している。その後、約 8 年の間に大きな診断・治療上の進歩があり、今回の大幅な改訂、すなわち 2010 年版 MS 治療ガイドラインの策定に至った。今回のガイドライン策定にあたっては、厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班 (2002~2007 年度、吉良潤一班長) のもとで MS 治療ガイドラインの改訂についての最初の話しあいが行われ、2002 年にガイドライン作成を担った日本神経免疫学会、日本神経治療学会に加えて、新たに日本神経学会にも作成に参入していただき、2010 年版を作成することとなった。

一方、日本神経学会では、2000 年から順次、慢性頭痛、パーキンソン病、てんかん、認知症、筋萎縮性側索硬化症、脳卒中、急性細菌性髄膜炎の治療ガイドラインを策定している。このうち急性細菌性髄膜炎を除く 6 治療ガイドラインの評価を、2007 年 5 月に前ガイドライン評価委員会 (山本光利委員長) が実施し、その報告が提出されている。2008 年に日本神経学会のかかわる治療ガイドラインの改訂が神経学会理事会で決議され、日本神経学会診断・治療ガイドライン作成統括委員会 (清水輝夫委員長) が結成された。これらガイドラインの改訂の一環として、MS 治療ガイドラインの改訂にも日本神経学会が新たに参入することになった。このため、本ガイドライン策定にあたっては、日本神経学会のガイドライン評価委員会によるガイドライン評価報告書にある作成上の注意事項、ならびに日本神経学会診断・治療ガイドライン作成統括委員会のガイドライン策定方針 (2008 年 4 月 11 日) に原則的に従っている。この基本方針は、以下のようになっている。

- 1) クリニカル・クエスチョンを作成し、現実的で利用されやすいものにする。
- 2) エビデンスを基に医療制度など日本の現状を加味して推奨グレードを明示する。
- 3) エビデンスのない場合は、expert opinion を記載する。
- 4) 当該治療法の日本における実施可能性についてできる限り言及する (これには、わが国での医療保険での承認状況などが含まれる)。
- 5) 各委員の利益相反に関しても、1 年間の活動・報酬が所定の基準に該当する場合は、学会倫理委員会へ申告し、承認を受ける。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の対象者と目的

本治療ガイドラインの対象となる使用者は、一般神経内科医である。対象となる患者は、日本人 MS 患者である。目的は、一般神経内科医が MS の診療現場でよく直面する治療に

関する問題点に対して、標準的な回答を知りたい場合に参考となることである。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の書式と構成

上記目的を果たすため、本ガイドラインでは、一般神経内科医がMS診療の現場でよく直面する疑問を質問形式で臨床的・クエスチョンとして示し、その回答を推奨として冒頭に推奨のグレードとともに記載している。それに続けて背景、解説、参考文献を載せている。解説では、重要な参考文献の内容の要点を記述するようにしているが、記載が膨大になるのを防ぐため、重要な文献のみ引用・紹介するようにしている。関心のある治療薬に関する臨床的・クエスチョンを目次で探し、該当する項目を閲読するように想定している。なお、MSの病態、合併症、妊娠などに関しては、治療薬とは別に項目立てし、やはり同様に臨床的・クエスチョンを示し、回答する書式としているが、ここでは推奨やそのグレードの記載が難しい場合や誤解を招く恐れのある場合は、推奨という書き方ではなく解説を述べるようにした。同様に各治療の副作用の項目においても推奨や推奨のグレードはなじまないため、記載をせず解説のみ行っている。

各論の前に本章(総論)では、本ガイドラインの使用にあたってのガイダンスをまとめた。ここでは本ガイドライン自体の説明と日本人MS全般にかかわる問題についての説明を記載し、MSの疾病や病態についての記述は割愛しているため、この点については他成書を参照していただきたい。また、総論において、日本人MS患者治療のアルゴリズムの記載は行っていない。これは、日本人MS患者におけるエビデンスレベルが十分でないこと、治療薬によっては古いエビデンスしかないこと、日本人MSの病態と分類に関して委員間でも意見の隔たりが大きいことなどによる。したがって、総論第2章(11頁)において治療法選択の流れを簡略化して示し、そのなかでどの項目を参照してほしいかを記述するにとどめた。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の作成手順(図1)

当ガイドライン委員会で今回取り上げる項目を決定した後、項目ごとに臨床的・クエスチョンを作成し、臨床的・クエスチョン単位で、PubMed, Cochrane, 医学中央雑誌を対象に、1983年以降で検索可能な範囲でキーワードをもとにライブラリアンが網羅的に文献調査した。さらに査読体制のある邦文誌などからも抽出した。得られた調査結果を基に、各委員が協力者とともに関連文献の抄録を作成し、エビデンスレベルをAgency for Health Care Policy and Research(AHCPR)の基準に従って、I, II, III, IVa, IVb, V, VIに割り振り(表1)、これらのエビデンスレベルをもとにわが国の医療状況を加味して、推奨レベルをMinds推奨グレードに従って、A, B, C1, C2, Dと決めた(表2)。なお、エビデンスがないものは、expert opinion(専門家意見)により、C1, C2を決定した。その後、外部評価委員会の意見やパブリックコメントを得て、最終的なものを作成した。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の前ガイドラインと比較した主要な変更点

2002年と2010年のMSガイドラインについての比較を表3(5頁)に示す。書式におけ

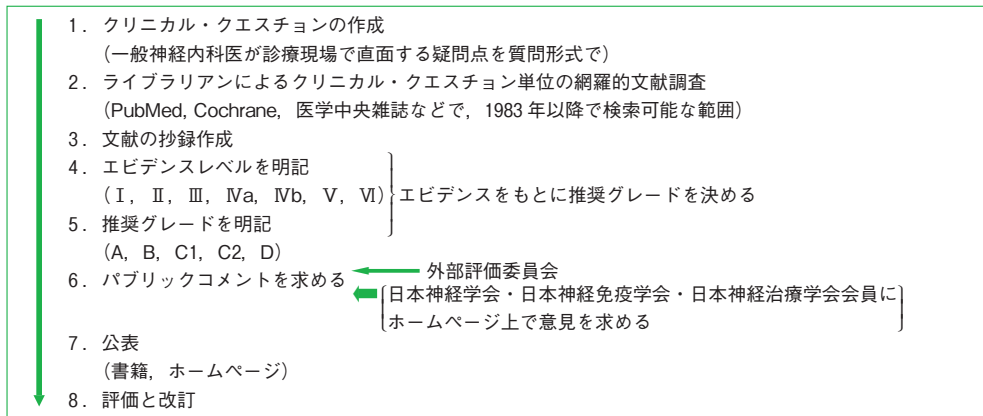


図1 『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の作成手順

表1 エビデンスレベルの分類(質の高いものの順)

エビデンスレベル	内容
I	システマティック・レビュー/ランダム化比較試験のメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析学的研究(コホート研究)
IVb	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)
V	記述的研究(症例報告やケースシリーズ)
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見

表2 Minds 推奨グレード分類

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり, 行うよう強く勧められる.
B	科学的根拠があり, 行うよう勧められる.
C1	科学的根拠はないが, 行うよう勧められる.
C2	科学的根拠がなく, 行わないよう勧められる.
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり, 行わないよう勧められる.

る変更点は, 一般神経内科医がMS診療の現場でよく直面する疑問を質問形式でクリニカル・クエスチョンとして示し, その回答を推奨として参照できる形にした点である(表3). 各項目における変更点は, 治療薬に関しては, インターフェロン β (interferon- β ; IFN β)製剤についての記載を大幅に改訂し, 免疫抑制薬としてミトキサントロン, メトトレキサートを新規追加した(表4). さらに, 視神経脊髄型多発性硬化症(opticospinal multiple sclerosis; OSMS), 抗アクアポリン4(aquaporin-4; AQP4)抗体陽性例・視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)例, 膠原病合併例, 妊娠・出産などの病態・患者状況ごとの項目

表3 新旧多発性硬化症(MS)治療ガイドラインの比較

	旧ガイドライン	新ガイドライン
出版年度	2002	2010
対象となる使用者	一般神経内科医	一般神経内科医
対象となる患者	日本人 MS 患者	日本人 MS 患者
出版する母体	日本神経免疫学会 日本神経治療学会	日本神経免疫学会 日本神経治療学会 日本神経学会
委員長	斎田孝彦	吉良潤一
委員	糸山, 深澤, 太田, 藤原, 朝倉	遠藤, 太田, 越智, 神田, 郡山, 清水, 田中, 野村, 深澤, 藤原, 松井
外部評価委員会	なし	あり(斎田, 糸山, 山村)
公表の方法	書籍, 学会ホームページ	書籍, 学会ホームページ
書式	・総論と各論の明確な区別なし ・クリニカル・クエスチョンなし ・推奨グレードの記述なし	・総論と治療法・病態ごとの各論に区分 ・クリニカル・クエスチョンを設定 ・推奨グレードを記載

表4 『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』における改訂・追加項目

No.	項目立て	前回の項目	今回
総論 I, II	総括	+	大幅改訂
各論 1	副腎皮質ステロイド薬	+	改訂
2	血液浄化療法(アフェレシス)	+	改訂
3	インターフェロン β	+	大幅改訂
4	アザチオプリン	+	改訂
5	シクロホスファミド	+	改訂
6	ミトキサントロン	-	新規追加
7	メトトレキサート	-	新規追加
8	視神経脊髄炎患者・抗アクアポリン4抗体陽性患者	-	新規追加
9	視神経脊髄型多発性硬化症	-	新規追加
10	膠原病合併(Sjögren 症候群など)	-	新規追加
11	妊娠・出産	-	新規追加

を使用者の利便性のために追加した。

日本人 MS 患者治療ガイドライン作成上の 2010 年時点での問題点と対応

日本人 MS 患者を対象とした治療ガイドラインの作成にあたっては、以下のような点が特に問題とされる。

1. 日本人 MS 患者におけるエビデンスの乏しさ

MS は有病率のみならず臨床的な表現型においても人種差がある。このため、日本人におけるエビデンスが必要とされるが、十分なものがなく、欧米人患者のそれで代用せざる

をえなかった。したがって、日本人での適切な投与量や治療法の選択は、一概に本ガイドラインに沿えばよいというものではなく、個々の症例についての注意深い考慮が望まれる。

2. 古いエビデンスしかない治療薬の存在

治療薬によっては、シクロホスファミドなど古い(昔の)エビデンスしかないものがある。このような薬物は機械的にエビデンスレベルを評価すると、評価が高くなり、現実の診療の実感から隔たったものとなることがある。そのような場合は、expert opinionにより古いエビデンスしかない治療薬の評価をより現実的なものとした。

3. 欧米諸国で最近のエビデンスが蓄積されているにもかかわらずわが国の健康保険で承認されていない治療薬・治療法の存在

MSの治療法においては、欧米諸国でMSの治療薬(法)として認められているにもかかわらず、わが国では健康保険で認められていないものが多く存在する。それらは、わが国での医療保険での承認状況なども含めて、わが国での実施可能性についてできる限り言及するようにした。

4. 疾病分類をめぐる意見の相違の存在：特に OSMS と NMO の区分に関して

この点については、抗 AQP4 抗体陽性例・NMO 例の治療に関する項目(92 頁)、OSMS の治療に関する項目(104 頁)を参照していただきたい。

歴史的にみると、多数例の日本人脱髄性疾患患者の病像をまとめて報告したのは、1958 年の Okinaka ら¹⁾が初めてである。この報告では、270 例の脱髄性疾患患者が集計され、その 65% は NMO と分類され、MS は 24% に過ぎない。NMO 例の 48% は再発寛解型とされている。本報告では、臨床的にも病理学的にも MS と NMO の中間型(移行型)が多数見出されたため、この報告以降、わが国では単相性の経過をたどるもののみが NMO とされ、再発寛解を反復するものは視神経と脊髄を主病巣とするものであっても MS に含まれるようになった。わが国の脱髄性疾患患者の多数例の病理学的な検討は、白木ら²⁾により初めて報告され、やはり MS と NMO の間には移行があり、NMO あるいは臨床的に視神経脊髄型の経過を示す MS であっても、視神経と脊髄以外に大脳側脳室周囲白質や脳幹などに小さい脱髄巣が見出されると記載されている。1981 年に Shibasaki ら³⁾は、日本人と英国人の MS の臨床像を比較し、日本人の MS は全体として修飾されているとした。この修飾は、Asian modification of MS と称され、臨床的には視神経と脊髄の選択的で重い障害、進行が急であること、二次性進行が少ないことなどが挙げられている。その後、1996 年に Kira ら⁴⁾、2000 年に Yamasaki ら⁵⁾により、アジア型 MS/OSMS と西洋型 MS/通常型 MS (conventional MS ; CMS) がそれぞれ異なる HLA クラス II アリルと相関し、両者はオーバーラップするところはあるものの、臨床像・画像所見が異なることが報告されている。これら日本人 MS の特徴は、Kira によりまとめられている⁶⁾。

他方、欧米では Devic の報告以来、両側性視神経炎と脊髄炎を相次いで呈する疾患として Devic 病(NMO)の名前がよく知られている。当初の報告より再発性のものも一部にあるといわれていたが、1999 年に Wingerchuk ら⁷⁾が「NMO は、視神経炎と急性脊髄炎を呈し、それ以外の中枢神経組織を侵さない疾患である」とし、「脳 MRI 病巣が Paty 基準を満たさないこと、3 椎体以上の脊髄 MRI 病巣の存在、1 μ L あたり 50 個以上の白血球増多も

しくは5個以上の好中球増多」などの補助的な基準を含めて再定義し、再発性のものの存在を強調した。その後、最近になり、NMO患者血清中に神経組織の水透過に関与する細胞膜内蛋白質であるAQP4に特異的な抗体(NMO-IgG/抗AQP4抗体)が発見されたことから^{8,9)}、NMOはMSと異なる病態を有することが強く示唆されるに至った。さらにNMO診断基準を満たす日本人OSMSでも同様に高い抗体陽性率が報告され^{8,10-12)}、NMOとNMO診断基準を満たすOSMSは同一の疾患である可能性が指摘されている。また、抗AQP4抗体陽性者では、脳MRI上の脳病変は無症候性白質病変も含めると約半数で認められることが判明した^{11,13)}。これらは、間脳や脳室周囲の病巣、脳幹背側線状病巣などAQP4が高発現している部位を侵すNMOに特徴的とされる病巣^{13,14)}もあるが、BarkhofのMSのMRI基準を満たすような大脳病変も報告されている^{11,15)}。Takahashiら¹⁶⁾は、抗AQP4抗体価が脊髄病巣の長さとの強い正の相関を示すと報告しているが、両者の相関を認めないとする報告もある¹⁵⁾。これらのことを受けて、Wingerchukら¹⁷⁾は2006年に改訂NMO診断基準を発表した(診断基準の項の表5:xvii頁を参照のこと)。ここでは、視神経炎と脊髄炎は必須であり、さらに①MRI上3椎体以上に及ぶ長大な脊髄病巣(longitudinally extensive spinal cord lesions; LESCL)、②MSらしくない脳MRI所見(Patyの脳MRI基準¹⁸⁾を満たさないこと)、③NMO-IgG(これは抗AQP4抗体で代替可能と考えられる)の3条件のうち2つを満たせば、NMOと診断できるとした。これにより脳MRI病巣が存在してもNMOと診断できることとなった。

2009年時点で、世界的にみてもMSとNMOが全く異なる疾患であるとする説と、両者はオーバーラップのある一連の疾患スペクトラムであるとする説の両者がある。NMOの機序についても、病理学的にNMO病巣では脱髄よりも広汎にAQP4が喪失していることから^{19,20)}、抗AQP4抗体によるアストロサイトのフットプロセスに存在するAQP4の障害が第一義的で、脱髄は二次的なものとする説と、NMOの基準を満たす例であっても一定の割合で抗AQP4抗体陰性例が存在することから、抗AQP4抗体だけでは発症には至らず、本抗体は二次的な修飾因子であるとする説の両者がある²¹⁾。最近、抗AQP4抗体陽性患者血清が*in vitro*で補体存在下でアストロサイトを傷害したり²²⁾、髄鞘蛋白抗原特異的T細胞の移入により実験的自己免疫性脳脊髄炎(experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE)を起こして併せて抗AQP4抗体陽性患者血清(およびそれから精製されたIgG)を移入することで、*in vivo*でアストロサイトの傷害が再現されていることなどその病原性を支持する報告が出されている。抗AQP4抗体単独で末梢ルートからの投与でのNMOの病像の再現はみられていない。なお、NMO-IgG/抗AQP4抗体陰性例が、測定法の技術的問題によるのか、真のNMO-IgG/抗AQP4抗体陰性NMO例が存在するのかは、今後に残された課題である。

このように未決着の大きな問題は残されているが、NMO-IgG/抗AQP4抗体陽性例が、MSの標準的な治療薬の1つであるIFN β に対して無効例が多いことは日本人でも複数の報告があるので、これらの抗体陽性例では新規のIFN β の使用は慎重であるべきと本ガイドライン委員会でも結論された。一方、NMO-IgG/抗AQP4抗体陰性NMO例でのIFN β の使用については結論が出ていない。現在すでに使用中でIFN β 治療に反応していると思

われる NMO 基準を満たす例では、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず慎重な観察を行う必要があるが、直ちに中止する必要はないと考えられる。また、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体陽性例の少数例で古典的 MS 類似の病巣・病像がみられることがあるが、このような例の治療法も十分なエビデンスがない。したがって、このような例では、それぞれ治療反応性や経過を慎重に観察しながら、変更すべき点が生ずれば、速やかに軌道修正する、あるいは MS 専門家の意見を求めるといった臨機応変の対応が望まれる。

なお、抗 AQP4 抗体の測定は、わが国では、東北大学神経内科、金沢医科大学神経内科、九州大学神経内科などで行われており、測定を依頼することができる。本来は、抗 AQP4 抗体は脱髄性疾患が疑われる症例では全例で測定されるべきであるが、AQP4 が膜蛋白質であることから簡便な ELISA 法は困難でいまだ普及しておらず、(GFP-)AQP4 蛋白質をトランスフェクトした細胞を用いた免疫蛍光染色法しか一般的でないことから、現実的には NMO が疑われる例での測定が行われている。どのような症例で測定すべきかは、NMO・抗 AQP4 抗体陽性患者の治療の項目(各論第 8 章:92 頁)を参照していただきたい。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の活用について

今回の改訂では治療アルゴリズムの策定には至らなかったもので、今後、使用者の利便性を考慮し、標準的なアルゴリズムを作成することが課題として残った。したがって、本ガイドラインを使用するにあたっては、総論第 1 章のガイダンスを読んだうえで、総論第 2 章(11 頁)の治療法選択のプロセスを参照し、最も適合する各論のクリニカル・クエスチョンに進み、その回答を参照しながら患者個別的に病態と状況を十分に検討のうえ治療法を選択してほしい。治療を始めるに際して、患者・家族への十分な説明と同意の取得が必要であることはいうまでもない。治療開始後も患者の治療反応性を慎重に観察し、治療に反応しない場合は軌道修正や MS 専門家へのコンサルテーションが望まれる。

『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』の今後の課題と将来の対応

今後の主な課題としては、以下のような点が残されている。

(1) 前述の MS・NMO の診断分類上の問題点は今後の課題として残された。NMO 基準に該当する症例や NMO に関連した病態(NMO spectrum disorder)についての詳細な治療法選択の検討は本委員会ではなされていないので、NMO の治療に積極的にかかわっている神経内科医を中心に別途 NMO 治療ガイドライン委員会などを立ち上げて検討を加えるなどの方策が望まれる。

(2) MS 治療アルゴリズムを策定するまでには至らなかったもので、今後さらに検討を加えて、一般神経内科医にもわかりやすい標準的治療アルゴリズムを策定して図式化することが望ましい。

(3) 本治療ガイドラインでは、前ガイドライン同様に対症療法については確たるエビデンスが十分にはないことから記載しておらず、今後の課題として残されている。当面は、他の成書を参照していただきたい¹⁷⁾。

(4) MS の新規治療法が次々と開発されていることから、それに合わせた今後の継続的

な治療ガイドラインの改訂体制の構築が課題として残った。治療の進歩や健康保険の新規治療薬(法)の承認状況に応じた毎年の小幅の修正を進めていくシステムと、例えば5年ごとに大幅な見直しを行うシステムの両者が必要である。

これら残された課題については、引き続き継続的な治療ガイドラインの検討ワーキンググループなどを結成して検討を進める予定である。なお、次期の大幅な改訂は数年後に行う予定である。

MS 治療ガイドライン委員の利益相反について

各委員ならびに協力者の利益相反については、1年間の活動・報酬を日本神経学会倫理委員会へ提出し、その審査を受けた。日本神経学会倫理委員会より、藤原委員、野村委員、三須協力者はIFN β 製剤の検討から外れるよう通達があり、それに従った。他の委員・協力者については問題がないとして承認された。

文献

- 1) Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, et al. Multiple sclerosis and allied diseases in Japan ; clinical characteristics. *Neurology*. 1958 ; 8(10) : 756-763.
- 2) 白木 博, 山本達也, 浜田 晋. 日本における視神経脊髄炎および脱髄性脊髄炎の病理学的研究. *精神誌*. 1958 ; 60 : 1121-1157.
- 3) Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis : comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci*. 1981 ; 49(2) : 253-271.
- 4) Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian types of multiple sclerosis : immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol*. 1996 ; 40(4) : 569-574.
- 5) Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, et al. HLA-DPB1*0501-associated opticospinal multiple sclerosis : clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain*. 1999 ; 122(Pt 9) : 1689-1696.
- 6) Kira J. Multiple sclerosis in Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 7) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 8) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet*. 2004 ; 364(9451) : 2106-2112.
- 9) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med*. 2005 ; 202(4) : 473-477.
- 10) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 5) : 1206-1223.
- 11) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77(9) : 1073-1075.
- 12) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler*. 2007 ; 13(7) : 850-855.
- 13) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol*. 2006 ; 63(3) : 390-396.
- 14) Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, et al. Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody : a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 ; 79(9) : 1075-1078.
- 15) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative opticospinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler*. 2009 ; 15(7) : 834-847.
- 16) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO : a study on antibody titre. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 5) : 1235-1243.

- 17) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 ; 66(10) : 1485-1489.
- 18) Paty DW, Oger JJ, Kastrukoff LF, et al. MRI in the diagnosis of MS : a prospective study with comparison of clinical evaluation, evoked potentials, oligoclonal banding, and CT. *Neurology*. 1988 ; 38(2) : 180-185.
- 19) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 5) : 1224-1234.
- 20) Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA, et al. Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 5) : 1194-1205.
- 21) 吉良潤一. 日本人多発性硬化症の臨床研究における最近の進歩. *臨神経*. 2009 ; 49(9) : 549-559.
- 22) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M, et al. Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport*. 2009 ; 20(5) : 508-512.
- 23) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al. Neuromyelitis optica : Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009 ; 386(4) : 623-627.
- 24) Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al. Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol*. 2009 ; 66(5) : 617-629.
- 25) Bradl M, Misu T, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica : pathogenicity of patient immunoglobulin *in vivo*. *Ann Neurol*. 2009 ; 66(5) : 630-643.
- 26) 田中耕太郎. 多発性硬化症における対症療法と生活指導の進め方. 吉良潤一編. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版社, 2008. p. 198-203.