

各論Ⅲ

病態ごとの治療

視神経脊髄炎患者・ 抗アクアポリン4抗体陽性患者

CQ 8

視神経脊髄炎患者・抗アクアポリン4抗体陽性患者の治療はどうしたらよいか

推奨

抗アクアポリン4(aquaporin-4; AQP4)抗体は視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)で発見された自己抗体であるが、病態での役割はまだ十分に解明されていない。また、NMOでも抗AQP4抗体陰性の場合もあり、抗AQP4抗体陽性者とNMO患者は完全に重なり合っているわけではない。しかし、抗AQP4抗体のNMOにおける特異性は高く、もし、対象者の抗AQP4抗体が陽性であれば、NMO/NMO関連疾患を念頭に置いて治療方針を決定すべきである。以下にNMOの治療をまとめたが、これまで対象の一部にNMOを含むランダム化比較試験(randomized controlled trial; RCT)がわずかにあるのみで、ほとんどの報告は症例対照研究、ケースシリーズや症例報告、臨床経験に基づいている点に留意しなければならない(エビデンスレベルVI)^{1~3)}。

1. 急性増悪期の治療

1) ステロイドパルス療法

NMOの急性増悪期(再発時)のステロイドパルス療法の有用性は証明されていないが、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)においては、急性期の症状増悪からの回復を促進する効果が証明されており、NMOでも同様の効果を得られる可能性がある(グレードC1)「保険適用外」。

2) 血漿浄化療法(plasmapheresis; PP)

NMOの急性増悪症状に対してはPPは有用であり、特に呼吸不全を呈する危険性の高い重度の頸髄の脊髄炎では、ステロイドパルス療法で効果がみられない場合は、早期からPPを施行することが望ましい(グレードC1)。

2. 寛解期の再発予防

単相性のNMOでは再発予防治療は必要ないが、再発性NMOでは再発した時点で、できるだけ早く予防的治療を開始することが重要である。また、初発の患者で抗AQP4抗体が陽性である場合も再発予防治療の開始を考慮するべきである。

1) 副腎皮質ステロイド(corticosteroid; CS)

プレドニゾロン(prednisolone; PSL)単独でNMOの再発率を減少させるという報告は

少ないが、急性増悪期のステロイドパルス療法の後、少量の経口PSLを維持量とするのがよいとする意見もある(グレードC1)。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬はNMOの再発率を低下させるとされているが、まだ確立された治療法はない。再発性のNMOでも比較的安定している患者には通常、アザチオプリン(azathioprine; AZT)が用いられる。しかし、AZT無効例や頻回の再発を起こす場合は、より強力な免疫抑制治療が必要となる。

① アザチオプリン

AZT単独ないしはPSLとの併用でNMOの再発率が低下することが報告されている。AZTの効果発現は遅く、導入時には、効果発現の早いPSLとの併用療法が勧められる(グレードC1)「保険適用外」。

② ミトキサントロン(mitoxantrone; MITX)

AZT無効例や頻回の再発を起こす場合、より強力な免疫抑制治療が必要となるが、少数でのMITXの有効性を示す報告がある(グレードC1)「保険適用外」。

3) CD20抗体(リツキシマブ)

リツキシマブは末梢血からB細胞を除去し、抗体産生を抑制する働きがある。NMOでは液性免疫の関与が示唆されており、NMOの再発予防にリツキシマブの効果が期待できる。ほかの免疫抑制療法で再発を繰り返す患者への使用が勧められるが、最近の重症の再発のために治療を急ぐ場合にも考慮すべき治療法の1つである(グレードC1)「保険適用外」。

4) 免疫調節薬

① インターフェロン β (interferon- β ; IFN β)

抗AQP4抗体が陽性である場合は、抗AQP4抗体の意義が明らかになるまでは、IFN β の開始は慎重に検討する(あるいは見合わせる)。IFN β 使用後に再発回数の明らかな増加、または神経症状の悪化が疑われる場合は、抗AQP4抗体の測定結果のいかんにかかわらず、IFN β の休止を含め再検討する。この際、IFN β に対する中和抗体を測定することも考慮する。ただし、抗AQP4抗体が陽性であっても、臨床的にIFN β 治療の効果が認められている者に対しては中止や休止を行う必要はない(グレードC1)。

② 免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin; IVIg)

IVIgはGuillain-Barré症候群など自己抗体で惹起される神経免疫疾患の治療に用いられ、有効性が証明されている治療法であるが、NMOに対する効果も期待できる(グレードC1)「保険適用外」。

解説・エビデンス

1. 急性増悪期の治療

1) ステロイドパルス療法

NMOの急性増悪による視神経炎ないし脊髄炎は、多くの場合は重症であり、機能障害を生じる。とりわけ、急性進行性の症状や、上行性の対麻痺、四肢麻痺、呼吸障害を呈し

ている場合には、急性期に積極的な治療を行うことが重要である。NMOの急性増悪期(再発時)の薬物療法に関する研究は行われておらず、治療法は確立されていないが、通常はMSや特発性視神経炎に準じた治療が行われる。

单相性NMOと再発性NMOの急性増悪期には、いずれもステロイドパルス療法が第一選択となる。NMOの急性増悪期(再発時)のステロイドパルス療法の有用性は証明されていないが、MSにおいては、急性期の症状増悪からの回復を促進する効果が証明されており、NMOでも同様の効果が期待できる(エビデンスレベルIVb)⁴⁾(エビデンスレベルV)^{5,6)}。

MSではメチルプレドニゾン(methylprednisolone; MP)1,000 mg/日を3日間連続で点滴投与し、症状の改善が不十分な場合には、ステロイドパルス療法を1~2回追加するのが標準であるが、NMOの場合にはそれでは不十分な場合もあり、5日間連続で行うことでより高い効果を得られる可能性がある(エビデンスレベルVI)^{7~9)}。MP 2,000 mg/日のメガパルスが奏効する場合もある(エビデンスレベルVI)¹⁰⁾。多くの場合は、ステロイドパルス療法後にPSLの経口投与を開始または再開する。

2) PP

单相性NMO、再発性NMOのいずれにおいても、重度の急性増悪症状に対してはステロイドパルス療法で効果がみられないことがあり、ときには、治療中に症状がさらに進行することもある。このような場合には、PPが有用であり、特に呼吸障害を呈するなど重度の頸髄から延髄に及ぶ患者では早期からPPを施行することが望ましい。また、重度の視力障害を呈したステロイド不応性の視神経炎に対しても10人中7人で血漿交換療法(plasma exchange; PE)が有益であったとの報告もある(エビデンスレベルIVb)¹¹⁾。

1999年にWeinshenkerらはステロイドパルス療法が無効であった重篤なMS急性増悪期(12人)やNMO(2人)、再発性脊髄炎(1人)を含む特発性炎症性脱髄疾患22人に対して、PE(11人)、“sham”血漿交換(11人)のRCTを施行した(エビデンスレベルIVb)¹²⁾。PE(平均54 mL/kg/回)を隔日で2週間(計7回)行い、中等度以上の改善がみられなかった各群の無効例に対してクロスオーバー試験を行った。その結果、42.1%(8/19人)に短期で中等度以上の急速な改善が認められ、一方、“sham”血漿交換での改善は5.9%(1/17人)にとどまり有効性が確認された。この有効例のなかにはNMOも含まれていた。また、Watanabeらは、ステロイドパルス療法が無効であった6人のNMO患者にPEを施行した(エビデンスレベルIVb)¹³⁾。患者は全員女性(年齢は21~67歳、中央値41歳)で、3人が視神経炎、4人が脊髄炎を呈していた。PEは3~5回(各回の処理量は2~3L)実施したが、このうち、3人(視神経炎1人、脊髄炎2人)で改善がみられ、1~2回のPE後から効果は現れている。このように、ステロイド治療に抵抗する場合や、重症の場合には早期からPPを試みる価値があるかもしれない。

Keeganらは、Mayo Clinicで1984~2000年の間にPEを施行した中枢神経系の炎症性脱髄疾患患者59人について後ろ向きに調査した¹⁴⁾。13人(22.0%)に脳生検が行われ、最終診断はMSが22人(37.3%)でNMOは10人(16.9%)であった。1回当たり血漿量の1.1~1.4倍のPEを平均7回(2~20回)施行し、59人中26人で中等度以上の回復がみられた。NMOではPEによる回復率が最もよく、中等度以上の回復が10人中6人(60%)で

みられた。また、発症の早期(20日以内)にPEを開始したほうが遅れて開始するよりも回復がよかったが、再発から60日以降にPEを行っても明らかに回復する患者もみられた(エビデンスレベルIVb)。また、数年来の痙性対麻痺がPEによって改善したとする報告もあり(エビデンスレベルV)¹⁵⁾、急性増悪から60日を超えていても試みる価値はあるかもしれない。

AQP4抗体陽性者でのPPの有効性の検討では、大橋らは抗AQP4抗体陽性者2人を含むNMO3人で免疫吸着療法(immunoabsorption plasmapheresis: IAPP)を施行し、いずれも中等度以上の改善が得られたとしており(エビデンスレベルV)¹⁶⁾、その他、IAPPの有効性を示す報告が散見される(エビデンスレベルV)^{17,18)}。

2. 寛解期の再発予防

再発性NMOは、MSとは異なって進行性の経過をとることは稀であり、障害は個々の視神経と脊髄の再発により生じる。再発を抑制することは、身体的にも生活の質の面からも経済的にもたいへん有益である。したがって、再発が確認された時点で、できるだけ早く予防的治療を開始することが重要である。また、視神経炎ないしはlongitudinally extensive spinal cord lesion(LESCL)を伴う脊髄炎の患者でNMO-IgGが陽性である場合、早期に再発する確率が高い(エビデンスレベルIVa)¹⁹⁾(エビデンスレベルIVb)²⁰⁾ため、抗AQP4抗体陽性患者では再発予防治療の開始を考慮すべきである。

再発性NMO患者は当初MSと診断され、IFN β や酢酸グラチラマーなど、MSで認可されている免疫調節薬で治療されてきた経緯がある。これらの治療法が有効性を示したいくつかの報告はあるものの、NMOの治療に従事する北米の臨床家の意見ではMSの免疫治療ではNMOの再発率は変化しないとしている。さらに費用対効果や投与の容易さからPSL単独、またはPSLとAZTの併用による免疫抑制療法を行うことが現時点では多い。

1) CS

通常は、急性増悪期のステロイドパルス療法の後、経口PSLを1mg/kg/日から開始して数か月かけて漸減する。経口PSLの投与期間や維持量についてはまだ明らかではなく、確立した方法はないが、PSL単独でNMOの再発率を減少させたという報告が散見され(エビデンスレベルV)^{21,22)}、また、経口PSLの減量中や中止後に視神経炎や脊髄炎を再発することもよく経験される。経口PSLの用量としては、10mg/日以下で有意に再発が多かったという報告(エビデンスレベルIVb)²³⁾や、隔日10~20mgを維持量とするのがよいとする意見もあり(エビデンスレベルVI)²⁴⁾、1つの目安になると考えられる。Watanabeらは、低用量コルチコステロイド内服中の9人のNMO患者をステロイド内服期と非内服期に分けて再発率を後ろ向きに調査した²³⁾。年間再発率はステロイド非内服期に高く(非内服期1.48、内服期0.49)、用量10mg/日以下の期間での再発率は10mg/日を超える量を内服している期間より有意に高かったとしている(オッズ比8.75)。ステロイド投与期間については明らかでなく、年余にわたり投与されることも予想される。そのためステロイド長期投与に伴う合併症(骨粗鬆症、糖尿病、易感染性など)には十分留意しなければならない。

2) 免疫抑制薬

Pepeix らは、26 人の再発性 NMO 患者を IFN β 群 (7 人) と免疫抑制薬群 (19 人) に分けて 5 年間の追跡調査を行った²⁵⁾。免疫抑制薬群の治療はシクロホスファミド (cyclophosphamide ; CPA) 12 人, MITX 4 人, AZT 3 人であった。CPA は 750 mg/m²/月 (平均投与総量 16.4 g), MITX は 20 mg/月 (総量 120 mg まで), AZT は 100~150 mg (平均 116 mg/日) で使用した。IFN β 群では全員が再発したが, 免疫抑制薬群の再発は 19 人中 7 人のみで再発率は免疫抑制薬群では有意に低く ($p < 0.0007$), 免疫抑制薬の有用性が示唆されている (エビデンスレベル IVb)。

免疫抑制薬のなかでは投与の容易さから AZT を用いることが多いが, しかし, AZT が無効である場合や頻回の再発を認める場合には, より強力な免疫抑制治療が必要となる。最近, リツキシマブと MITX の有効性を示す少数例での報告や, また, ステロイド依存性 NMO で, タクロリムスを併用することによって臨床的再発を有意に抑制し, 経口 PSL を減量できたとの報告もある (エビデンスレベル V)²⁶⁾。

① AZT

NMO に対する AZT の有用性を示す Mandler らの報告がある²⁷⁾。彼らは 7 人の新規 NMO 患者 (6 人は発症後 3~6 か月, 1 人は 24 か月) に PSL と AZT の併用療法を行った。急性期にステロイドパルス療法 (MP 500 mg \times 2/日を 5 日間) を施行した後, 1 mg/kg/日の PSL を 2 か月間投与し, 3 週目からは AZT 2 mg/kg/日を併用した。PSL は 2 か月後から 3 週間ごとに 10 mg/日ずつゆっくりと漸減した。投与量が 20 mg/日になってからはさらにゆっくりと漸減し, 維持量を 10 mg/日とした。18 か月後には体重 65 kg の患者で PSL 10 mg/日程度と AZT 75~100 mg/日を服用していた。18 か月の観察期間で再発はなく, Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS) は有意に改善 (平均 8.2 から 4.0, $p < 0.001$) した (エビデンスレベル IVb)。PSL と AZT は, 現在, NMO の標準的治療となりつつあるが, Mandler らの報告は対象数が多くはなく, 単相性 NMO が含まれている可能性もある点に注意が必要である²⁷⁾。その後, Jacob らは AZT 中心の免疫抑制薬を投与した 42 人の患者で再発率が 80% 以上減少したと報告している (エビデンスレベル VI)²⁴⁾。

このような報告をふまえ再発の予防には AZT (Mandler ら²⁷⁾ の報告よりはやや多い 2.5~3 mg/kg/日) と効果発現の早い PSL (1 mg/kg/日) の併用療法が勧められている⁷⁾。AZT の認容性を増すために漸増法 (50 mg/日から開始し, 週 50 mg ずつ, 2.5 から 3 mg/kg まで漸増) や分割投与などの工夫もみられる。AZT が目標量に達し, 症状が安定したら, PSL を漸減する (1~2 週間に 5 mg 程度ずつ漸減) が, 半量まで減量後はさらにゆっくりと (2~4 週間に 5 mg/日程度) 減量し, 可能であれば中止すると記載されている⁷⁾。わが国での NMO における AZT の投与量は 50~100 mg/日程度が多く (エビデンスレベル IVb)²⁸⁾, また, ほかの自己免疫疾患である難治性の Crohn 病や血管炎症候群でも 50~100 mg/日の投与量が一般的である。Takahashi らは NMO 患者で経時的に抗 AQP4 抗体を測定し, PSL 単剤または AZT との併用による免疫抑制治療により抗体価が低下している時期には再発がみられない傾向があることを示した (エビデンスレベル IVb)²⁸⁾。さらに Jarius らも

AZTなどの免疫抑制薬の治療でAQP4抗体価とともに再発率の低下がみられることを報告したが(エビデンスレベルIVb)²⁹⁾、これらは、個々の患者で経時的に抗AQP4抗体を測定することで、PSLやAZTの効果を確認し、用量設定の参考にできる可能性を示唆している。

② MITX

MITXは二次性進行型、進行再発型、増悪再発型のMSに対して米国食品医薬品局で認可されている。T細胞の増殖抑制のみならず、B細胞やマクロファージの増殖抑制を介して液性免疫の機能を抑制する作用があり、NMOへの効果が期待できる。しかし、わが国での保険適用は急性白血病(慢性骨髄性白血病の急性転化を含む)、悪性リンパ腫、乳癌、肝細胞癌である。

Weinstock-Guttmanらは、5人のNMO患者にMITXを使用し、2年間経過を追った³⁰⁾。MITX 12 mg/m²(20 mg未満)に加えMP 1,000 mgと塩酸オンダンセトロン(ゾフラン[®]) 24 mgを月1回、3か月間投与し、以後、同量を3か月ごとに2年間(MITX総量100 mg/m²未満)投与したが、最初の2人で5か月後に再発がみられた(1人は重症で後に死亡、1人は中等症)ため、プロトコルを変更し、MITXは12 mg/m²/月を6か月間投与し、以後、同量を3か月ごとに2年間(MITX総量100 mg/m²未満)投与した。MITXの投与回数は3~10回(平均7.6回)であった。プロトコルの変更後は1人の再発もなく、再発率は治療開始前の2年間の平均2.4回から0.4回に減少した。死亡例を除く4人全員で臨床的な改善がみられ、平均EDSSは4.4から2.3と半減した。MRIでは4人とも新規病巣は認められず、病巣は退縮していた(エビデンスレベルIVb)。

3) CD20抗体(リツキシマブ)

リツキシマブは抗ヒトCD20ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体で、分子標的治療薬(ただしわが国での保険適用は非Hodgkinリンパ腫のみ)の1つである。CD20はB細胞のみに発現しており、リツキシマブはCD20に結合することによって末梢血からB細胞を除去し、抗体産生を抑制する働きがある。NMOでは液性免疫の関与するいくつかの所見が得られており、NMOの再発予防にリツキシマブの効果が期待できる。

Creeらは、増悪を示すNMO患者8人にリツキシマブ375 mg/m²を週1回の間隔で、計4回の静脈投与を行った³¹⁾。リツキシマブ投与2回目以降、6~12か月にわたって末梢血のB細胞は検出されなかったが、その後、5人では再び末梢血にB細胞が検出されたため、その時点で、2週間の間隔で1,000 mgのリツキシマブを2回、再投与した。その結果、8人中6人では平均1年以上(6~18か月)にわたって再発がなく、年間再発率は低下(2.6回から0回；p=0.0078)した。8人中7人で神経機能の改善がみられ、平均EDSSは治療前の7.5から経過観察時の5.5に低下した(p=0.013)(エビデンスレベルIVb)。Jacobらは、リツキシマブで治療を行ったNMO患者25人(うち小児は2人)についてその有効性を後ろ向きに検討した³²⁾。平均19か月の観察期間で、年間再発率は治療開始前の1.7回(0.5~5)から0回(0~3.2回)に減少した(p<0.001)。また、障害の程度に改善あるいは安定が認められた患者は25人中20人(80%)であった(エビデンスレベルIVb)。また、藤原らは悪性リンパ腫を合併したNMO患者にリツキシマブを投与し、投与開始後には再発が

みられていないと報告している(エビデンスレベルⅥ)³³⁾。

4) 免疫調節薬

① IFN β

2004年のMS全国臨床疫学調査によれば、主治医の主観的な判断ではあるが、膠原病を有するMSではLESCLを有する割合が高く、そうでないMSに比べIFN β 投与後の増悪が多いことが示されている(エビデンスレベルⅤ)³⁴⁾。ただ、同様に51.5%のLESCLを伴う視神経脊髄型多発性硬化症(opticospinal multiple sclerosis; OSMS)や63.3%のLESCLを伴う通常型多発性硬化症(conventional multiple sclerosis; CMS)、そして36.8%の膠原病合併MSでは主治医がIFN β 有効と判断している。したがって、客観性の乏しい集計ではあるが、LESCLや膠原病を有するMSは、IFN β に反応しない可能性は高いが、その一方で、IFN β に反応する場合も少なからず認められている。

少数での検討ではあるが、MSでNMOを示唆する所見(LESCL, 失明, 髄液細胞数増加)を呈した6人中5人で再発の増加や皮膚潰瘍でIFN β の中断を余儀なくされたが、一方、MSでNMOを示唆する所見がない場合は4人すべてが継続できたとの報告がある(エビデンスレベルⅤ)³⁵⁾。また、抗AQP4抗体陰性のOSMSでLESCLを伴う18人では、IFN β -1bの投与により再発率が有意に低下するが、抗体陽性でNMOの診断基準を満たす14人はIFN β -1bによる再発率の減少がみられないことも示された(エビデンスレベルⅣb)³⁶⁾。

さらに、抗AQP4抗体陽性のOSMSにIFN β を使用した、9人中7人が脱落(脱落理由は再発頻度の増加や過去にない重症の再発4人、無効例2人、重症うつ1人)したという報告(エビデンスレベルⅤ)³⁷⁾や、抗AQP4抗体陽性でLESCLを伴う再発性横断性脊髄炎の2人(1人はSS-Aと抗核抗体陽性、もう1人は抗カルジオリピン抗体陽性)ではIFN β 開始後2か月で巨大大脳白質病変を生じた(エビデンスレベルⅤ)³⁸⁾など、IFN β 投与により症状の悪化がみられたとする報告が散見される(エビデンスレベルⅤ)^{17,39-41)}。そのほか、NMOにはIFN β -1bは無効が多いとするいくつかの報告がある(エビデンスレベルⅥ)⁴²⁾(エビデンスレベルⅤ)^{43,44)}。

したがって、これらの抗AQP4抗体陽性患者でのIFN β の有効性を考慮すると、LESCLを伴うMSや膠原病を合併するMSで新規にIFN β を開始する場合や、これまで使用していても再発の減少がみられない場合は、抗AQP4抗体の測定が望ましいと考えられる。もし陽性であれば、抗AQP4抗体の意義が明らかになるまでは、新規の患者についてはIFN β の使用は見合わせるが、すでにIFN β を投与している患者でIFN β 使用後に再発の増加、または神経症状の悪化がみられた場合は、抗AQP4抗体の有無にかかわらず、IFN β 休薬も含め再検討すべきである(エビデンスレベルⅥ)⁴⁵⁾。この際、IFN β 中和抗体を測定することも考慮する。ただし、抗AQP4抗体が陽性であっても、臨床的にIFN β 治療の効果が認められている患者に対しては直ちに休止する必要はないと思われる。

② IVIg

IVIgに関しては、まだ症例報告のレベルであるが、有効とする報告も散見される。BakkerらはIVIgを施行した2人のNMO患者について報告している(エビデンスレベルⅤ)⁴⁶⁾。1人目はAZTとPSLに不応性で頻回の再発がみられたが、月1回のIVIg(60g)を

開始後5年半再発がみられていない。2人目は最初の16か月に5回の再発がみられたが、月1回のIVIg(初回0.4g/kg/日, 5日間, 以後, 1.0g/kg/日, 2日間/月)開始後は1年以上にわたって再発はみられず, 神経症状は著明に改善している⁴⁶⁾。

OkadaらはAZT 100mg内服にもかかわらず, 再発を繰り返す抗AQP4抗体陽性のNMOに対して月1回のIVIg(0.4g/kg)を施行した⁴⁷⁾。投与前2年間の年間再発率は2.0回であったが, IVIg開始後は4年以上にわたって再発がみられていない(エビデンスレベルV)。

3. わが国における抗AQP4抗体陽性例・NMO症例⁴⁸⁾

NMOは単相性で急性横断性脊髄炎と両側性視神経炎を相次いで認めるいわゆるDevic病と, 視神経炎や脊髄炎を繰り返す再発性のNMOが知られている。特に再発性NMOは単相性NMOに比べ, 女性優位でより高齢発症であり, 視神経炎や脊髄炎再発の間隔は年余にわたり, 神経障害は一般に重症である。また, 再発性NMOでは自己抗体の合併が多く, 自己免疫学的機序の関与が推察されている(エビデンスレベルVI)¹⁾(エビデンスレベルV)⁴⁹⁾。これまで, わが国では反復する視神経炎と脊髄炎を認める患者はOSMSと診断される場合が多く(エビデンスレベルIVb)⁵⁰⁾, 重症な視神経炎や脊髄炎を繰り返し, 本来NMOと考えられるような患者もしばしばMSと診断され治療が行われてきた経緯がある。しかし, 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であるAQP4^{51,52)}に特異的な抗体(NMO-IgG/抗AQP4抗体)が証明され(エビデンスレベルIVb)^{53,54)}, NMOはMSと異なる病態を有することが強く示唆されている。2004年, LennonらはNMO患者で高頻度にNMO-IgG(翌年, 対応抗原はAQP4であることが証明された)を検出し, 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みられ, 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強く示唆された⁵³⁾。

その後, わが国でも連続症例を含む多数のMS, およびMS関連疾患でのNMO-IgG/抗AQP4抗体に関する報告(エビデンスレベルV)⁴¹⁾(エビデンスレベルIVb)^{28,36,55~58)}が相次いだ。研究対象が報告により異なり, その解釈には注意を要するが, MSやNMOを含む対象でのNMO-IgG/抗AQP4抗体の陽性率は15~28%である。対象をOSMSに限定すると抗体陽性率は倍増し, また, LESCLを伴うと抗体陽性率はさらに1~3割高くなる。これらの報告でも抗AQP4抗体陽性者は圧倒的に女性優位で, かつ, 抗体陰性者に比べ発症年齢は高く, 再発もより高頻度である。重症な視神経炎や横断性脊髄炎の割合は抗体陽性者では高い。また, 抗体陽性者の髄液細胞数はより多く, オリゴクローナルIgGバンド(oligoclonal IgG band; OB)陽性率は低い。ANAやSS-A/SS-Bなどの自己抗体を有する場合もやはり抗体陽性者が多い。脳MRIによる脳病変は無症候性白質病変も含めると半数近くの抗体陽性者で認めるが, これまでNMOで指摘されているような非典型的的病巣(巨大病巣, 間脳や脳室周囲の病巣, 脳幹病巣)のみでなく, 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³⁶⁾。これら臨床的特徴はNMOとほぼ重複し, わが国の抗AQP4抗体陽性で視神経炎とLESCLを伴う脊髄炎患者はNMOと診断される(ことに矛盾はない)⁴⁸⁾。

このように抗 AQP4 抗体と LESCL の両者は概ね同一患者でみられ、密接に関連している。しかし、LESCL を有するが、抗 AQP4 抗体陰性の患者は一定の割合でみられている。これは、抗 AQP4 抗体測定法の技術的問題なのか、抗 AQP4 抗体陰性の NMO の存在を示唆するのかが今後に残された課題である。また、LESCL は矢状断脊髄 MRI で縦方向に拡大した T2 高信号病変として観察されるが、脊髄萎縮所見も LESCL と同様の意味を有する点⁵⁷⁾にも留意すべきである。さらに OSMS で抗 AQP4 抗体も LESCL もない患者はどの報告でも 1 割ほどみられる。このような LESCL のない OSMS は古典的 MS と類似の臨床症状を示すという報告(エビデンスレベル IVb)⁵⁹⁾もあるが、一方、長い罹病期間にわたって LESCL もなく脳 MRI 病巣も乏しい OSMS (LESCL と Barkhof の脳 MRI 基準を満たす脳病巣のない MS)が存在し、古典的 MS とは類似しないとの報告(エビデンスレベル IVb)⁶⁰⁾もあり、一定の見解はない。また、抗 AQP4 抗体価は急性期や重症視神経炎や脊髄炎ではより高値となる場合や免疫学的治療により抗体価の低下や陰性化も観察されており^{28, 29)}、経時的な測定も有用である。

NMO では NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の疾患特異性が高く、NMO の病態や治療も MS とは異なる可能性があることを考慮すると、この抗体測定は診断や治療の決定に大きな役割を果たす。そのため臨床的に NMO が疑われる場合はもちろん実施すべきである。また、NMO 診断基準を満たす clinically isolated syndrome (CIS) 患者はそれほど多くはないが(エビデンスレベル IVa)⁶¹⁾、NMO-IgG は再発の予測因子としても有用であり¹⁹⁾、視神経炎や脊髄炎が初発の CIS でもその測定が勧められる。さらに MS に特徴的でない脳 MRI 所見を呈する場合や自己免疫病態を合併する場合も抗 AQP4 抗体を測定すべきであろう。

4. NMO 診断基準と NMO/NMO 関連疾患

NMO は MS と異なる病態を有する可能性がより強く示唆され、抗 AQP4 抗体は両者を区別する優れた生物学的指標として広く認知されている。Wingerchuk らが 2006 年に改訂した NMO 診断基準では視神経炎と脊髄炎は必須であり、さらに ① LESCL、② MS らしくない脳 MRI 所見、③ NMO-IgG の 3 条件のうち 2 つを満たすことにより NMO 診断の特異度と感度を保持している(エビデンスレベル IVb)⁶²⁾。さらに NMO の診断基準に満たない、再発性視神経炎、脊髄炎などを NMO ハイリスク群、または NMO 関連疾患とし、NMO と同様な対応をとることも考慮しなければならない¹⁾。

文献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(9) : 805-815.(エビデンスレベル VI)
- 2) Wingerchuk DM. Diagnosis and treatment of neuromyelitis optica. *Neurologist.* 2007 ; 13(1) : 2-11. (エビデンスレベル VI)
- 3) Pittock SJ. Neuromyelitis optica : a new perspective. *Semin Neurol.* 2008 ; 28(1) : 95-104.(エビデンスレベル VI)
- 4) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 ; 53(5) : 1107-1114.(エビデンスレベル IVb)
- 5) Honda K, Yuasa T. A case of anti-aquaporin-4 and anti-glutamate receptor antibodies positive myelitis presented with modest clinical signs. *Magn Reson Med Sci.* 2008 ; 7(1) : 55-58.(エビデンスレベル V)

- 6) Takano R, Misu T, Takahashi T, et al. A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med.* 2008 ; 215(1) : 55-59. (エビデンスレベルV)
- 7) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2005 ; 7(3) : 173-182.(エビデンスレベルVI)
- 8) Hamnik S, Hacein-Bey L, Biller J, et al. Neuromyelitis optica (NMO) antibody positivity in patients with transverse myelitis and no visual manifestations. *Semin Ophthalmol.* 2008 ; 23(3) : 191-200.(エビデンスレベルV)
- 9) 松井 真. 治療研究動向；病型と治療選択. *日臨.* 2008 ; 66(6) : 1112-1116. (エビデンスレベルVI)
- 10) 三須建郎, 藤原一男, 糸山泰人. 視神経脊髄炎(NMO)とアкваポリン4抗体. *BRAIN and NERVE.* 2008 ; 60(5) : 527-537.(エビデンスレベルVI)
- 11) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis : treatment of 10 patients. *Neurology.* 2004 ; 63(6) : 1081-1083.(エビデンスレベルIVb)
- 12) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999 ; 46(6) : 878-886.(エビデンスレベルVIb)
- 13) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007 ; 13(1) : 128-132.(エビデンスレベルIVb)
- 14) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination : predictors of response. *Neurology.* 2002 ; 58(1) : 143-146.(エビデンスレベルIVb)
- 15) 末永浩一, 笠間周平, 和田沙代子, 他. 血漿交換療法により長期持続した症状が改善した抗アкваポリン4抗体陽性の多発性硬化症の1例. *臨神経.* 2008 ; 48(1) : 66. (エビデンスレベルV)
- 16) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子, 他. 視神経脊髄炎(NMO)における免疫吸着療法の検討. *東京女医大誌.* 2008 ; 78(Suppl 1) : 94-98. (エビデンスレベルV)
- 17) 久保幸子, 大橋高志, 清水優子, 他. 抗AQP4抗体陽性症例の臨床像. *神経免疫学.* 2008 ; 16(1) : 66. (エビデンスレベルV)
- 18) 井口貴子, 王子 聡, 伊崎祥子, 他. LSCLを有しステロイド治療抵抗性MSに対する免疫吸着療法—抗AQP4抗体とIgGサブクラス—. *神経免疫学.* 2008 ; 16(1) : 53. (エビデンスレベルV)
- 19) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vuklisic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol.* 2006 ; 59(3) : 566-569.(エビデンスレベルIVa)
- 20) Matiello M, Lennon V, Jacob A, et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology.* 2008 ; 70(23) : 2197-2200.(エビデンスレベルIVb)
- 21) 富田 聡, 田中正美, 松井 大, 他. 脊髄炎のみを呈したNMO spectrumの3例. *神経免疫学.* 2008 ; 16(1) : 55. (エビデンスレベルV)
- 22) 兩宮志門, 濱本 真, 熊谷智昭, 他. 脳病変にて発症6年後に視神経脊髄炎を呈した抗AQP4抗体陽性例. *神経治療.* 2007 ; 24(3) : 324. (エビデンスレベルV)
- 23) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica : a retrospective analysis. *Mult Scler.* 2007 ; 13(8) : 968-974.(エビデンスレベルIVb)
- 24) Jacob A, Boggild M. Neuromyelitis optica. *Pract Neurol.* 2006 ; 6(3) : 180-184.(エビデンスレベルVI)
- 25) Papeix C, Vidal JS, de Seze J, et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007 ; 13(2) : 256-259.(エビデンスレベルIVb)
- 26) 富岳 亮, 森 雅裕, 木下俊介, 他. タクロリムスの併用により抗AQP4抗体価の低下と再発抑制を認めたNMOの1例. *神経免疫学.* 2008 ; 16(1) : 131. (エビデンスレベルV)
- 27) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology.* 1998 ; 51(4) : 1219-1220.(エビデンスレベルIVb)
- 28) 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.(エビデンスレベルIVb)
- 29) Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al. Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain.* 2008 ; 131(Pt 11) : 3072-3080.(エビデンスレベルIVb)

- 30) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis Optica (Devic disease). *Arch Neurol.* 2006 ; 63(7) : 957-963.(エビデンスレベルⅣb)
- 31) Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology.* 2005 ; 64(7) : 1270-1272.(エビデンスレベルⅣb)
- 32) Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab : retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.* 2008 ; 65(11) : 1443-1448.(エビデンスレベルⅣb)
- 33) 藤原一男, 中島一郎, 三須建郎, 他. 視神経脊髄型多発性硬化症. *神研の進歩.* 2006 ; 50(4) : 549-557. (エビデンスレベルⅥ)
- 34) 吉良潤一, 菊地誠志, 糸山泰人, 他. 多発性硬化症(MS)2004年全国臨床疫学調査結果第3報:合併症からみた日本人MSの病像. 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)免疫性神経疾患に関する調査研究(主任研究者 吉良潤一). 2005;平成17年度 総括・分担研究報告書:151-152. (エビデンスレベルⅤ)
- 35) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci.* 2007 ; 252(1) : 57-61.(エビデンスレベルⅤ)
- 36) 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.(エビデンスレベルⅣb)
- 37) Okamoto T, Ogawa M, Lin Y, et al. Clinical characteristics of anti-aquaporin-4 antibody positive opticospinal multiple sclerosis patients : frequent association of brain lesions on MRI and ineffective outcome of interferon beta 1b therapy. (abstr) 23rd Congress of the European Committee for the Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ECTRIMS)2007 ; 537.(エビデンスレベルⅤ)
- 38) Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol.* 2008 ; 255(2) : 305-307.(エビデンスレベルⅤ)
- 39) 坂井健二, 濱口 毅, 沖野惣一, 他. IFN β 1bが無効だった抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症の2例. *臨神経.* 2007 ; 47(4) : 480. (エビデンスレベルⅤ)
- 40) 上野泰明, 小田禄平, 岡本秀樹. 再発・寛解を繰り返し, インターフェロン療法により悪化したと考えられる抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症の1例. *西尾市民病院紀要.* 2007 ; 18(1) : 33-36. (エビデンスレベルⅤ)
- 41) Kanzaki M, Mochizuki H, Ogawa G, et al. Clinical features of opticospinal multiple sclerosis with anti-aquaporin 4 antibody. *Eur Neurol.* 2008 ; 60(1) : 37-42.(エビデンスレベルⅤ)
- 42) 斎田孝彦, 田中正美, 小森美華, 他. 現在の視神経炎の診断と治療 多発性硬化症におけるインターフェロン療法. *神経眼科.* 2007 ; 24(1) : 28-36. (エビデンスレベルⅥ)
- 43) 森 雅裕, 鷗沢顕之, 早川 省, 他. 日本人多発性硬化症のサブグループとインターフェロン治療反応性. *神経免疫学.* 2007 ; 15(1) : 93. (エビデンスレベルⅤ)
- 44) 越智一秀, 郡山達男, 中村 毅, 他. 抗アクアポリン4抗体陽性多発性硬化症に対するインターフェロン β の効果. *神経免疫学.* 2008 ; 16(1) : 67. (エビデンスレベルⅤ)
- 45) 郡山達男, 越智一秀, 松本昌泰. IFN β 治療と効果予測因子. *日臨.* 2008 ; 66(6) : 1119-1126. (エビデンスレベルⅥ)
- 46) Bakker J, Metz L. Devic's neuromyelitis Optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci.* 2004 ; 31(2) : 265-267.(エビデンスレベルⅤ)
- 47) Okada K, Tsuji S, Tanaka K. Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med.* 2007 ; 46(19) : 1671-1672.(エビデンスレベルⅤ)
- 48) 太田宏平. 視神経脊髄炎と抗アクアポリン抗体. *東京女医大誌.* 2008 ; 78(Suppl 1) : 42-52.(エビデンスレベルⅥ)
- 49) O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ, et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1996 ; 60(4) : 382-387.(エビデンスレベルⅤ)
- 50) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003 ; 2(2) : 117-127.(エビデンスレベルⅣb)
- 51) Agre P, Kozono D. Aquaporin water channels : molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett.*

- 2003 ; 555(1) : 72-78.
- 52) Kozono D, Yasui M, King LS, et al. Aquaporin water channels : atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest.* 2002 ; 109(11) : 1395-1399.
 - 53) 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.(エビデンスレベルIVb)
 - 54) 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.
 - 55) 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.(エビデンスレベルIVb)
 - 56) 早川 省, 森 雅裕, 吉山容正, 他. アクアポリンと多発性硬化症 抗アクアポリン抗体陽性多発性硬化症患者の臨床的特徴. *神経免疫学.* 2007 ; 15(2) : 185-188. (エビデンスレベルIVb)
 - 57) Tanaka M, Tanaka K, Komori M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis : the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007 ; 78(9) : 990-992.(エビデンスレベルIVb)
 - 58) 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.(エビデンスレベルIVb)
 - 59) Nakashima I, Fukazawa T, Ota K, et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan : clinical and laboratory features. *J Neurol.* 2007 ; 254(4) : 488-492.(エビデンスレベルIVb)
 - 60) Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al ; Research Committee of Neuroimmunological Diseases. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009 ; 280(1-2) : 22-28.(エビデンスレベルIVb)
 - 61) Rubiera M, Río J, Tintoré M, et al. Neuromyelitis optica diagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology.* 2006 ; 66(10) : 1568-1570.(エビデンスレベルIVa)
 - 62) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 ; 66(10) : 1485-1489.(エビデンスレベルIVb)

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (aquaporin-4 or AQP4 or NMO-IgG) AND (“therapy” [sh] or “therapy” [tiab] or “therapeutics” [mesh] or “therapeutics” [tiab]) AND 1983/01 : 2008/09[mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 27 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (“Aquaporin 4” or アクアポリン4 or AQP4 or Aquaporins) AND (治療 or SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 46 件