

神経眼科疾患

## 1. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎

— Anti-aquaporin 4-antibody in optic neuritis —

田中 恵子\*

### はじめに

日本を含むアジア諸国の多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、以前から欧米とは異なる臨床疫学的特徴を有すると考えられてきた。すなわち、本邦の MS は、主たる病変分布から、大脳病変を主体とする通常型 (classic form : CMS)、視神経と脊髄に主たる炎症病巣を呈する視神経脊髄型 (optic-spinal form : OSMS) の2病型に大別され、欧米に比し OSMS の比率が高いとされてきた<sup>1)2)</sup>。最近の疫学調査では、OSMS は本邦 MS の約 20% を占め、CMS のように高緯度地域に多いという地域差がなく、また、CMS が近年増加の一途を辿るのに比し、OSMS の発症頻度は一定であるなどの特徴が示された (厚生労働省「難治性神経疾患克服事業：免疫性神経疾患に関する調査研究班」による MS の全国調査 2004 年)。

一方で、本邦で OSMS と診断された例、特に脊髄に 3 椎体長以上に及ぶ縦長の病変 (long cord lesion : LCL) を生じる一群 (LCL-OSMS) は、欧米で疾患概念が提唱された neuromyelitis optica (NMO) ときわめて類似点が多く、その異同については長い間議論があった。

2004 年、この議論に一定の結論をもたらす発見があった。すなわち、米国 Mayo Clinic の Dr. Lennon のグループが、NMO に特異的に出現するとされる血清中の抗体：NMO-IgG を発見し<sup>3)</sup>、さらに NMO-IgG が認識する抗原は神経系に発現する水チャネル分子、aquaporin-4 (AQP4) であることを同定した<sup>4)</sup>。この発見により、本邦の OSMS の多くが CMS とは異なり、抗 AQP4 抗体を有する NMO と同様の病態にもとづく疾患であることが明らかとなり、MS の疾患概念および治療の選択に大きな変化をもたらした。

### ① NMO-IgG/抗アクアポリン4抗体 (anti-aquaporin 4 antibody : AQP4-Ab)

NMO-IgG は、NMO 患者血清・髄液で免疫組織化学染色を行った場合、マウスやラットの中枢神経組織の軟膜、Virchow-Robin 腔、小血管壁に沿う染色パターンを呈する IgG 抗体であり、NMO に特異的に認められるものである。遠位尿細管や胃壁細胞も染色されるが、抗原の発現は神経系に優位なパターンを呈することから、水チャネル分子、AQP4 である可能性が考えられ、実際 AQP4 との反応が確認された<sup>4)</sup>。

AQP4 は、脳表の軟膜直下の glia limitans、中小血管の外膜に接する部位、脳室壁上皮細胞

\* Keiko TANAKA 金沢医科大学脳脊髄神経治療学 (神経内科学)

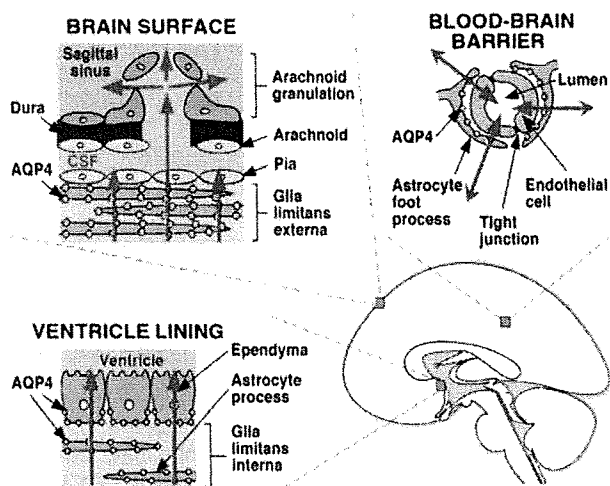


図1 水チャネルの機能に関連が深いと思われる AQP4 発現部位(文献6より引用)

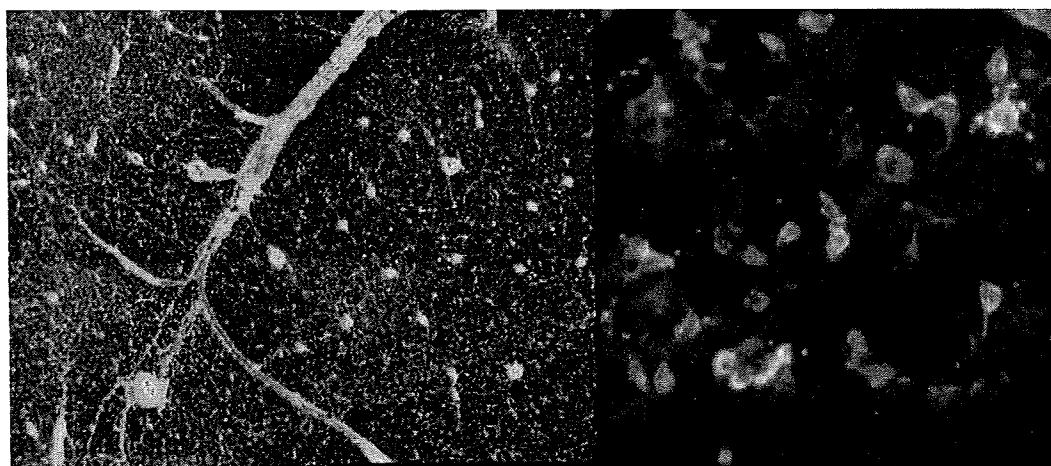
に接する部位などでアストロサイトの endfeet に発現し、血液脳関門の機能を担い、脳浮腫に関連することが知られている(図1)。

ほ乳類のアクアポリンは現在13個の分子種が同定されており、そのうち中枢神経系で発現の多いサブタイプは1と4である。特に4は最も発現が多く、その構造は6回の膜貫通領域を

持ち、4量体の形で存在し、水分子が通過し得るサイズのポアが水分子の出入りをコントロールしている<sup>5)6)</sup>。

筆者の確立した AQP4-Ab の検出系は、ヒトアクアポリン4の全長 cDNA を作製し、発現ベクターに組み込んで、human embryonic kidney (HEK) 293 細胞に transfect して発現させ、患者血清や髄液を反応させ、蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG を2次抗体として検出するもので、同じ検体を用いての免疫組織化学で検出する NMO-IgG との比較でも両者の判定結果がほぼ一致することを確認している<sup>7)</sup>。

AQP4-Ab 陽性連続20例での検討では、AQP4-Ab は IgG1 サブクラスに属した。IgG1 サブクラスは補体結合能を有する。NMO の病理所見の特徴として、血管壁への免疫複合体の沈着を伴う血管壁の肥厚がみられ、活性化補体が沈着していることは、本抗体の関与を支持する所見と考えられる。



NMO-IgG

AQP4-Ab

図2 NMO-IgG と AQP4-Ab

左：ラットの大脳クリオスタット切片に NMO 患者血清を反応させ、蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG で発色させたもの。脳軟膜、小血管周囲が染色されている。

右：ヒト AQP4 全長 cDNA を組み込んだプラスミドベクターを、HEK293 細胞にトランスフェクトし、NMO 患者血清を反応させ、蛍光色素ラベルの抗ヒト IgG を用いて発色させたもの。細胞の表面が強く染色される。

抗体価を同一患者の血清と髄液とで比較すると、自験20例では血清のほうが約400倍力価が高かった。Takahashiら<sup>8)</sup>も血清のほうが500倍力価が高いと報告している。この関係は各検体でほぼ一定であることから、髄液中の抗体は血液からの流入によると考えられ、抗体産生の際は末梢リンパ系であると考えられている。

## ② NMO

欧米では視神経炎と脊髄炎を主体とする病型は、1894年に Devic らが neuro-myelitis optica (NMO) として17例をまとめて疾患概念を提唱したのに端を発し、以降、MSとは異なる範疇で考えられてきた (Devic 病, 再発性 Devic 病)<sup>9)</sup>。NMO の臨床疫学的特徴は、①比較的高齢 (30代後半) で発症する、②女性に多い、③病初期に再発が多い、④視神経障害が高度で失明に至る例の頻度が高い、⑤MRIで頸髄から胸髄に3椎体長以上にわたり、中心灰白質から周辺に広がる病巣が認められ、急性期には腫脹していることが多く、長い経過で萎縮性となる。大脳・小脳病変には乏しく、病初期に大脳病変が目立つことはまれである、⑥急性期の髄液で細胞増多があり、oligoclonal band の出現は低頻度、⑦病理学的に脱髄所見に加えて、軸索変性、白質・灰白質での組織の壊死による空洞形成、血管壁肥厚・ヒアリン化、血管周囲の浸潤リンパ球に好中球・好酸球がみられ、急性期の脱髄病巣ではIgGや補体の沈着がある、⑧他の自己免疫疾患に出現する各種自己抗体が出現しやすく、甲状腺疾患やシェーグレン症候群などを合併しやすい、などが挙げられる。これらの特徴から、NMOの病態はB細胞系の活性化による自己抗体産生を介する機序が考えられ、T細胞が主役を演じるCMSとは異なる免疫学的背景を持ち、急性期および再発予防に

表 抗 AQP4 抗体陽性例の特徴

	AQP4-4b 陽性例
総数(男性/女性)	569(119/450) (女性: 79.1%)
初発年齢	47.2±16.3
病型(RR/SP/PP)(%)	75.8/8.1/1.3
EDSS スコア	6.2±2.1
車いすまたは寝たきり	85/138(38.1%)
高度視力障害または視力喪失	99/116(46.0%)
初発部位(ON/SP/BS/Cbr)(%)	43.9/41.0/8.1/7.0
MRI(cbr/cbl/BS)(%)	35.9/4.8/22.3
MRI LCL(+/-)(%)	74.1/7.6
OCB(+)/MBP(+)(%)	10.4/57.4

RR: 再発寛解型, SP: 二次進行型, PP: 一次進行型, ON: 視神経, SP: 脊髄, BS: 脳幹, Cbr: 大脳, cbl: 小脳, LCL: 脊髄長大病変, OCB: オリゴクローナルバンド, MBP: ミエリン塩基性蛋白

かかわる適切な治療法が異なる可能性が論じられてきた<sup>10)</sup>。

## ③ 抗 AQP4 抗体陽性 NMO/OSMS 例の特徴

全国諸施設から OSMS または MS の臨床診断のもとに NMO-IgG/AQP4-Ab 検査を目的に筆者のもとに寄せられた約2,000検体について解析が終了し、本邦での本抗体陽性例の臨床的特徴が明らかになってきている。全検体における AQP4-Ab 陽性率は27.4%であったが、大脳・小脳病変を主とする CMS ではすべて陰性であった。対照として検討した、神経症状を認めないシェーグレン症候群や SLE などの膠原病、その他の神経変性疾患、健康人を加えた50例では陽性例はみられなかった。AQP4-Ab 陽性例で詳細な臨床情報が得られた569例では、陽性例の79.1%が女性であり、発症年齢の平均が47.2±16.3歳、EDSSの平均は6.2±2.1と高く、初発部位としては視神経と脊髄が多く、MRIでは脊髄に3椎体以上にわたる長大な病変を有する例が74.1%と多数を占めた。大脳・小脳・脳幹病変も63%に認めた。高度の視力障害を有する例は約半数あり、年間再発回数も3.6回と、再発頻度も高い例が多くみられ

た。オリゴクローナルバンド陽性率は10.4%と低かった(表)。抗体陽性例の脊髄MRIの代表的所見は、胸髄を中心として上下に長い病変を認め、横断面でみると脊髄中心部に病変の主座があった。経過の長い一部の例では脊髄が長い範囲にわたり高度に萎縮していた。大脳病変はさまざまであり、視床下部病変があり過眠症が目立った例、大脳白質に空洞を伴う大きな病変を有する例もあった。

本抗体陽性例の多くが脊髄に long cord lesion (LCL) を有することから、LCL を有する例のなかで、AQP4-Ab の陽性例・陰性例を比較すると、陽性例では女性の比率が高く、失明率が高く、再発回数が多い結果であった。オリゴクローナルバンドの陽性率も抗体陽性例で低い傾向があった。しかしながら、これらの特徴は抗体陰性例とクリアに区別できるものではなく、抗体陰性という場合、治療により抗体価が低下して検出できなくなる例があること、また寛解期で症状の安定化により抗体が検出感度以下になっている可能性も考えられ、ある時点でAQP4-Ab が陰性でもNMOと同様の病態を有する例であることもある。

ちなみに眼科領域からの症例で集計が可能であった266例をみると、抗体陽性例は36/266(13.5%)、うち初発例18(視神経症状のみ9例)で、視神経炎のみを16年で5回反復した例、12年で4回反復した例があった。欧米の統計では、本抗体陽性例の50%は5~6年の経過で脊髄炎を呈するとする報告もある<sup>11)</sup>。

最近、視神経軸索や網膜神経細胞の変性を非侵襲的に評価し、症状経過を追跡する目的で、optical coherence tomography (OCT) が施行され、有用であることが報告されている。すなわち、near infrared light を利用して retinal nerve fiber layer (RNFL) の厚さおよび macular volume (retinal ganglion cells) を測定し、明らかな再燃がない例でもこれらのパラメータ

が経過とともに増悪し、症状とも相関するとの報告がある<sup>12)</sup>。

なお、抗AQP4抗体関連NMOの多くの例で、急性期にはメチルプレドニゾンパルス療法が行われており、パルス療法に反応が不良な例では血漿交換療法が加えられて、症状の改善が得られた例がみられる。再発予防には少量のプレドニン継続投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、ミトキサントロン、リツキシマブの投与の試みがあり、良好な経過をとる例の報告がなされている<sup>13)~15)</sup>。

視神経病変で始まり、再発を繰り返すたびに脊髄病変が進展していった自験例では、疾患の活動性と並行して抗体価の変動がみられた。また、長期経過で症状が安定している例やメチルプレドニゾンパルス療法などの治療後の例では、抗体価が低く、陰性化する例もあった。

#### ④ NMO-IgG/AQP4-Ab の意義

##### 1) AQP4 の機能

AQP4 は中枢神経系での主たる水チャネル分子であることから、AQP4 欠損マウスを用いて脳浮腫の動態に及ぼすAQP4の機能が検討されている。AQP4 ノックアウトマウスでは、てんかんの閾値やカリウムチャネル機能に及ぼす影響などが明らかにされているものの、目立った異常症候は呈さず、また病理組織学的にも異常を指摘できないとされる。しかしながら、急性水中毒や虚血モデルで cytotoxic edema を生じさせると、野生型マウスに比しノックアウトマウスでは脳浮腫の程度が軽減され生存率が上昇する。一方、人工的脳損傷による vasogenic edema を発生させると、脳浮腫が高度化し水排泄機能の低下による病態が顕著となる。このように病態によって双方向性の役割ながら、AQP4 は脳浮腫との関連で重要な機能を担っていることが示された<sup>16) 17)</sup>。AQP4 の機能を病態に応じて調節することを目指して、AQP4 チャ

ネルの阻害薬についての研究も進んでおり、将来脳浮腫の治療法が理論的な知見に基づいて構築される期待がもたれている。

## 2) AQP4-Ab 関連 NMO/OSMS における

### AQP4-Ab の病態的意義

NMO/OSMS においては、NMO-IgG/AQP4-Ab の発見以来、本項の前段で論じてきたように、AQP4-Ab が NMO/OSMS の病態形成に深くかかわっていることの傍証が示されている。しかしながら、実際、本抗体が神経組織の水チャネル機能に影響を及ぼし、ひいては組織の壊死・変性を生じるとの直接的証拠はない。

これまで、AQP4-Ab の病因的意義を支持する知見と考えられている点は、

- ① AQP4-Ab は、NMO/OSMS の病型で特異的かつ高頻度に検出される
- ② 抗体価と病勢（活動性）が並行して推移する場合が多い
- ③ 抗体を除去する血漿交換療法や B 細胞を除去する治療が有効とされる
- ④ 病理学的に、本症の早期病変で、髄鞘がまだ残存する段階でも AQP4 が広汎に消失している<sup>18)</sup>
- ⑤ AQP4 の発現が多い部位と病変好発部位が一致する
- ⑥ AQP4-Ab の免疫グロブリンサブタイプは、IgG1 が主体であり、病理学的に本症病変で観察される、免疫グロブリンおよび活性化補体の沈着する所見を説明できる
- ⑦ 抗体は AQP4 の細胞外ドメインに結合すると考えられ、血液・髄液中の抗体が到達しやすいと考えられる
- ⑧ 培養系で AQP4 発現細胞に AQP4-Ab と補体を反応させると、AQP4 が degradation を受け、細胞が傷害される<sup>19)</sup>

などの知見が集積されている。本症病態における AQP4-Ab の意義については、まだ直接的な証明がなされていないものの、上述の多く

の知見は本抗体が病態に深くかかわっていることを示唆するものであり、実際、学会発表の段階では AQP4-Ab を用いての動物モデルの作製が成功したとの発表もなされていることから、今後その詳細が明らかになることが期待される。

## 文 献

- 1) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2 : 117-127, 2003
- 2) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y et al : Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : a randomized, multicenter study. *Neurology* 64 : 621-630, 2005
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004
- 4) 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* 202 : 473-477, 2005
- 5) Agre P, King LS, Yasui M et al : Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542 (pt1) : 3-16, 2002
- 6) Verkman AS : More than just water channels : unexpected cellular roles of aquaporins. *J Cell Sci* 118 : 3225-3232, 2005
- 7) 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* 13 : 850-855, 2007
- 8) 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* 130 (Pt 5) : 1235-1243, 2007
- 9) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999
- 10) Wingerchuk DM, Lennon VA, Luchinetti CF et al : The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6 : 805-815, 2007
- 11) Matiello M, Lennon VA, Jacob A et al : NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70 : 2197-

- 2200, 2008
- 12) de Seze J, Blanc F, Jeanjean L et al : Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. Arch Neurol 65 : 920-923, 2008
  - 13) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE : Devic's neuromyelitis optica : a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology 51 : 1219-1220, 1998
  - 14) Cree BA, Lamb S, Morgan K et al : An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. Neurology 64 : 1270-1272, 2005
  - 15) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al : Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). Arch Neurol 63 : 957-963, 2006
  - 16) Manley GT, Fujimura M, Ma T et al : Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. Nat Med 6 : 159-163, 2006
  - 17) Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S et al : Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. FASEB J 18 : 1291-1293, 2004
  - 18) Misu T, Fujihara K, Kakita A et al : Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. Brain 130 : 1224-1234, 2007
  - 19) Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al : Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. Neurology 69 : 2221-2231, 2007

\*

\*

## 自然科学書協会 講演会 2009

主催：社団法人自然科学書協会

### ■仙台会場

受講無料

#### 環境変化とダニ—みんなの知らないダニの話

講師：青木淳一

(横浜国立大学名誉教授/元神奈川県立生命の星・地球博物館館長)

#### 人口減少を迎える世界と医療科学技術

講師：藤正 巖

(政策研究大学院大学アカデミックフェロー/東京大学名誉教授)

日 6月17日(水)

時 午後1時30分～4時30分(午後1時開場)

会場 せんだいメディアテーク (7階スタジオシアター)  
仙台市青葉区春日町2-1

### ■京都会場

受講無料

#### ここまで来た先端医療と日本の課題

講師：井村裕夫

((財)先端医療振興財団理事長/元京都大学総長)

#### 生きものはつながりの中に

講師：中村桂子 (J T生命誌研究館館長)

日 6月18日(木)

時 午後1時30分～4時30分(午後1時開場)

会場 コープイン京都 (2階大会議室)  
京都市中京区柳馬場通蛸薬師上ル井筒屋町411  
(TEL 075-256-6600)

申込方法：下記必要事項をお書きのうえ、自然科学書協会事務局にEメールかFAXでお申し込みください。  
電話での受付はいたしません。

【記載事項＝「仙台会場」あるいは「京都会場」と明記、お名前・所属(職業)・住所・電話/FAX番号・年齢】

受講料・会場収容人数：無料、仙台会場170名(申込先着順)、京都会場：150名(申込先着順)

申込先・問合せ先：(社)自然科学書協会事務局 TEL 03-5577-6301 FAX 03-5577-6302

E-mail: sec@nspa.or.jp URL: http://www.nspa.or.jp

(定員になり次第締め切ります。予約券の発行はいたしません。予約者は必ず午後1時20分までに受付を済ませてください。その後は空席待ち扱いとさせていただきます。)





## 光干渉断層計 (optical coherence tomography) の 多発性硬化症への応用\*

田中正美\*\* 富田 聡\*\* 田原将行\*\*  
松井 大\*\* 田中恵子\*\*\*<sup>1)</sup>

**Key Words** : optical coherence tomography, retinal nerve fiber layer,  
multiple sclerosis, neuromyelitis optica, CIS

### はじめに

光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) は近赤外線領域に属する波長光源を用い、低干渉ビームによる干渉現象の違いを信号化することで眼底の断層面を画像化する解析装置で、音の代わりに光を使っている点が異なるが、原理的には超音波検査と類似しているといわれる<sup>1)</sup>。1990年代から技術が進歩し、機器は第3世代にまで進化した<sup>2)</sup>。OCTは、主に眼科領域では緑内障の診断に利用されることが多いが、2007年夏以降、欧州を中心に多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の知見が急速に蓄積されつつある。

MSの研究では、古典型MS (classic MS : CMS) だけでなく、最近、抗アクアポリン4抗体<sup>3)</sup>など視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の研究が盛んであるか<sup>4,5)</sup>、視神経炎の解析を目的にOCTを導入した。NMOは圧倒的に女性に多いことから、まず健康な日本人女性を対象に検討を行って日本人女性の正常値を設定し、その上でMS/NMO患者への応用について検討しているので、その有用性について報告する。

### 方 法

22から59歳の緑内障などの眼科疾患のない当院に勤務する女性職員を健康人対象とし、年齢別の検討を行った。22から29歳の11名、30から39歳までの10名、40から49歳までの11名、50～59歳までの6名、合計38名である。

TOPCON社製の3D OCT-1000を用い、乳頭および黄斑周囲のretinal nerve fiber layer (RNFL) の厚さを定量的に測定した。部屋をある程度暗くすれば、散瞳しなくても測定は可能である。TOPCON社製の機械では、乳頭と黄斑を中心としたそれぞれの眼底写真が8カ所のセクターに分かれているので、左右の眼を4回撮影して、1人あたり32個のRNFLの厚さの数値が得られた。図1は20歳代健康女性の右眼の乳頭 (disc : d) と黄斑 (macula : m) を中心とした各セクター別の5%値 (後述) を示したものである。セクターを表示した円は眼底写真の四方形の各辺に接する正円である。それぞれ8つのセクターは内輪 (inner : i) と外輪 (outer : o) で分けられ、上 (superior : s)、下 (inferior : i)、鼻側 (nose : n)、側頭部側

\* Application of optical coherence tomography to multiple sclerosis. (Accepted February 16, 2009).

\*\* Masami TANAKA, M.D., Satoshi TOMITA, M.D., Masayuki TAHARA, M.D. & Masaru MASTUI, M.D.: 国立病院機構宇多野病院MSセンター (〒616-8255 京都府京都市右京区鳴滝音戸山町8) ; Department of Neurology, National Utano Hospital, Kyoto 616-8255, Japan.

\*\*\* Keiko TANAKA, M.D.: 新潟大学脳研究所神経内科学部門 ; Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University, Niigata, Japan.

<sup>1)</sup> 現 金沢医科大学神経内科

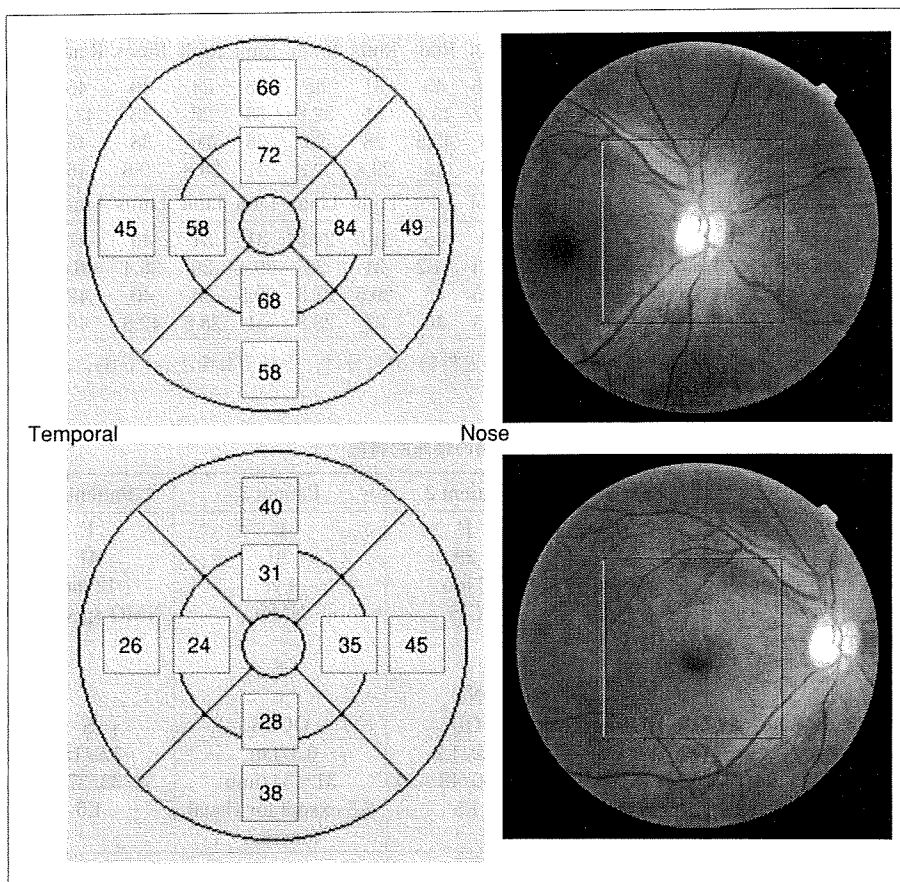


図1 20歳代健康人女性での眼底乳頭(上)と黄斑(下)周囲の各セクターとそれぞれでのRNFLの厚さ(μ)の健康人での分布の5%値(正常値下限)セクターを表示した円は眼底写真の四方形の各辺に接する正円である。

(temporal : t)に分け、これらの組み合わせで、右眼乳頭周囲内輪上部をRdisというようにセクターを表現した。

女性健康人の正常下限値は95%信頼限界から5%値で設定し、加齢とRNFLの厚さのピアソンの相関係数を求めた。左右差と20歳代と50歳代の有位差については、Mann-WhitneyのU検定で検討した。

当院通院中のMS<sup>6)</sup>, clinically isolated syndrome<sup>7)</sup> (CIS), NMO<sup>8)</sup>, NMO spectrum<sup>9)</sup>の代表的な患者を提示する。

### 結 果

健康人38名の部位別5%値を表1に示す。加齢による影響はほとんど認められなかったが、今回は各年代別の正常下限値と患者の数値とを

比較した。

また、部位別の最小、最大値、中央値などと、年齢との相関を求めた回帰直線とp値を求めたが、ほとんどの部位で年齢との関係は加齢により薄くなっていく傾向はあるものの相関はなかった。

さらに、20歳代と50歳代とでの差を加齢による差異を部位別に検討したが、RmotとLditで50歳代で有意に前者では厚く(p=0.0441)、後者では薄く(p=0.0441)になっていたが、他の部位では有意な変化はなかった(p=0.0853から0.7504)。

表1の部位別5%値から、乳頭周囲の上下(dis, dii)と鼻側(din)のセクターで右の方が厚い傾向が認められるが、50歳代のdisとdiiでの左右差は有意ではなく(それぞれp=0.1649, p=1.0000)、dinでは20歳代と30歳代とで有意な左右差(それぞ



表 1 20歳代から50歳代までの38例の日本人健康女性のRNFLの厚さの5%( $\mu$ )値(正常下限)

Decade of life	Rdis	Rdin	Rdii	Rdit	Rdos	Rdon	Rdoi	Rdot	Rmis	Rmin	Rmii	Rmit	Rmos	Rmon	Rmoi	Rmot
Third	71.5	84	68	57.5	66	49	57.5	45	31	35	28	24	40	45	38	26
Fourth	70	77.7	73	63	73.2	53.8	59.2	43.4	31	32.8	28	28	38	43.4	36.4	25.8
Fifth	63	71.5	69.5	55.5	62.5	45	66	43.5	28	33	28	26	38	45	36.5	28
Sixth	70.8	74	66	51.5	59	57.8	56	46	29.8	32.8	31	28.8	39.8	46	42	31

Decade of life	Ldis	Ldin	Ldii	Ldit	Ldos	Ldon	Ldoi	Ldot	Lmis	Lmin	Lmii	Lmit	Lmos	Lmon	Lmoi	Lmot
Third	64.5	61	69.5	66	62.5	42	59	45	31.5	29.5	31	31	40	47	40	26
Fourth	59.2	61.1	74.8	59.2	64.4	46.8	58.3	41.2	31	28	29.4	29	36.4	46.8	38	25.8
Fifth	54	55.5	64.5	61	54	36.5	57.5	45	29.5	27.5	29.5	35	40	42	38	28
Sixth	57.8	47.8	61.8	56.8	56	49.8	59.5	46	31	28.8	31	28.8	42.8	46	39	28.8

左(L)右(R)眼底の乳頭(d)と黄斑(m)周囲を内輪(i)と外輪(o)に分け、それぞれを上(s)下(i)、鼻側(n)、側頭側(t)に分けて表示した。

表 2 4例の臨床的特徴

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Sex	F	F	F	F
Age	32	29	30	47
Duration from onset	11 yr	2 mo	4 yr	12 mo
Clinical type	classic MS	CIS	NMO	NMO spectrum
OCB in CSF	+	-	-	-
LCL	-	-	+	+
Anti-AQP4	-	ND	+	+
Symptomatic lesions	OBS	OB	OCBS	S
Visual acuity	1.0/1.5	1.2/1.2	0.3/f.m.	1.2/1.2
CFF	37~38/36~37	48~50/48~50	31~34/imp	32/33/37~38
EDSS	3.5	1.5	2.5 except for visual function	1.5

F : female, MS : multiple sclerosis, CIS : clinically isolated syndrome, NMO : neuromyelitis optica, OCB : oligoclonal IgG bands, CSF : cerebrospinal fluid, LCL : centrally located long spinal cord lesion, AQP : aquaporin, ND : not done, OCBS : ocular, cerebral, brainstem, spinal lesions, CFF : critical flicker frequency, EDSS : Kurtzke's EDSS(expected disability status scale).

れ $p=0.0007$ ,  $p=0.0064$ )が認められた。40歳代と50歳代でdinの左右差はなかった(それぞれ $p=0.6917$ ,  $p=0.0973$ )。

## 症 例

それぞれの病型の代表例について提示する。各症例の特徴を表2に示す。OCTの結果を示した表3では各症例に対応した、健康人各年代別の5%値より低い部位を太字で表している。

症例1: 32歳, 女性。1997年3月に左聴力低下で発症した。その後17回の再発があり, 右視神経炎を4回反復している。脳MRIでは, 脳室周囲病変が多数存在している。視力も中心フリッカー値(CFF)も低下はしていないが, 視覚誘発電位のP100潜時は前医で数値は不明であるが両側

とも延長していて, OCTでみるとRNFLの減少しているセクターが目立ち, 臨床的には視神経炎の既往のない左側でも菲薄化が目立つ(表3)。

症例2: 29歳, 女性。2008年3月15日に左眼痛, 次いで左視力低下で発症し, 複視が出現した。脳MRIでは, 大脳白質に皮質・白質境界部を含む, 9個以上のT2高信号病変, 1カ所の造影病変があり, Dawson's fingerを思わせる脳室から立ち上がる垂直性病変が複数あって, 脳梁には垂直方向の底辺を脳梁下縁としたくさび状病変が認められた。わずかに1回のエピソードで, P100潜時が96.0/105.3と正常であったが, 大脳白質病変は多彩で, RNFLも両側で薄くなっている部位が認められた。

症例3: 30歳, 女性。2004年5月に吃逆で発

表3 4例でのRNFLの厚さ( $\mu$ )のまとめ

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4
Rdis	42	80	49	59
Rdin	84	119	59	91
Rdii	66	87	38	70
Rdit	31	59	49	35
Rdos	56	66	52	56
Rdon	45	45	77	98
Rdoi	49	59	77	66
Rdot	28	49	52	31
Rmis	42	31	42	ND
Rmin	49	38	31	ND
Rmii	38	35	42	ND
Rmit	45	31	45	ND
Rmos	38	42	38	ND
Rmon	35	52	49	ND
Rmoi	35	45	45	ND
Rmot	38	28	42	ND
Ldis	73	84	42	70
Ldin	70	94	42	98
Ldii	66	80	63	70
Ldit	52	73	63	84
Ldos	59	66	45	59
Ldon	63	42	42	52
Ldoi	63	52	38	70
Ldot	35	52	42	42
Lmis	31	35	42	ND
Lmin	31	35	49	ND
Lmii	31	31	42	ND
Lmit	28	38	45	ND
Lmos	31	42	42	ND
Lmon	35	56	42	ND
Lmoi	35	42	35	ND
Lmot	31	28	38	ND

太字は同年齢層での健康人の5%下限値以下に薄くなっていることを示す。ND: not done.

症し、以降10回以上再発している。右視神経炎を1回、左視神経炎を2回起こした。視力は悪いが自立歩行は可能である。視力、CFFとも両側とも障害されているが、とくに視機能がより低下している左側で広範にRNFLは薄くなっている。

症例4: 47歳、女性。2007年1月に横断性脊髄炎を発症。視神経炎の既往はない。視力は正常であったが同年代の健康人女性に比し、CFFが低下していた右眼で4カ所、左眼で1カ所、RNFLが薄くなっていた。

## 考 察

OCTは緑内障の診断などに利用されてきたが、2005年以降、急速にMSでの報告が多くなっている。

そのもっとも大きな理由は、OCTにより測定されるRNFLが視神経の変性を評価できることがわかってきたからである。わずか1回の視神経炎でもRNFLが薄くなる<sup>10)</sup>のみでなく、視神経炎の既往のない患者でもsubclinicalな病変を検出できる<sup>11)</sup>。また、MRIで計測した視神経萎縮とRNFLの厚さが相関することから、萎縮は軸索の消失によるものであることが示唆されており<sup>12)</sup>、RNFLは脳萎縮と相関する<sup>13)</sup>。病型別では再発寛解型(RRMS)よりも二次性進行型(SPMS)でより薄くなっており<sup>14)</sup>、同じ進行型でも、一次進行型(PPMS)とSPMSとではRNFLの傷害パターンが異なっているので、両方で病理学的プロセスの違いが示唆されている<sup>15)</sup>。

今回の検討では、加齢による影響は少ないと考えられたが、健康人の各年齢別の一部で5%下限値が違っていたので、患者を対象とした検討では年代別正常値と比較した。

CMSでもNMOでも視神経は傷害される頻度の高い部位であるが、CMSの症例1やCISの症例2、視神経炎の既往のないNMO spectrumと考えられる脊髄炎のみの症例3で、視機能低下が臨床的に認められないにもかかわらず、OCTでみるとRNFLが薄くなっていることは、subclinicalに視神経の変性が進行していることを示しており、従来の報告<sup>11)</sup>と矛盾しない。Centrally located long spinal cord lesion (LCL)が認められ、抗AQP4抗体が陽性ではあったが、1回のみのエピソードで、再発性NMOとは診断できない症例4では、CFFが低下していた右側でRNFLの異常がより顕著で、乳頭周囲の網膜しか検索していなかったにもかかわらず5カ所も菲薄化が認められたことは、NMOの診断にOCTが有用であることを示唆している。難治性の吃逆はNMOの特徴的な脳幹病変を示唆する重要な症候である<sup>16)</sup>が、吃逆で発症し、検査所見からも典型的なNMOと考えられる症例3では広範にRNFLの異常が認められた。Classic MSに比し壊死性病変が目立つNMOでは、よりRNFLの異常が目立つ可能性がある<sup>17)</sup>。

## 結 語

光干渉断層計(OCT)を用いてretinal nerve fiber layer(RNFL)の厚さを測定し、はじめて日本人健

康人を対象にこの機種による正常値を求めた。古典型多発性硬化症(CMS)やclinically isolated syndrome(CIS), 視神経脊髄炎(NMO)やNMO spectrumの各例について正常値と比較した。CISやNMO spectrumでの補助診断として期待できるだけでなく, 本法は反復して視神経変性を定量的に測定できるので, MS治療で話題になっている変性過程への予防効果を定量的に評価できることが期待される。

### 文 献

- 1) 中村 誠. 光干渉断層計. 眼科 2006 ; 48 : 1347-54.
- 2) 堀内康史. OCT3 : 何がわかるようになったか—New findings in OCT3000—. 眼科 2007 ; 49 : 137-48.
- 3) 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 : 473-7.
- 4) 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 : 850-5.
- 5) 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 : 990-2.
- 6) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2001 ; 50 : 121-7.
- 7) Miller D, Barkhof F, Montalban X, et al. Clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis, part I : natural history, pathogenesis, diagnosis, and prognosis. *Lancet Neurol* 2005 ; 4 : 281-8.
- 8) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 ; 66 : 1485-9.
- 9) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 805-15.
- 10) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005 ; 58 : 383-91.
- 11) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE, et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmology* 2006 ; 113 : 324-32.
- 12) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ, et al. Optic nerve atrophy and retinal nerve fibre layer thinning following optic neuritis : Evidence that axonal loss is a substrate of MRI-detected atrophy. *NeuroImage* 2006 ; 31 : 286-93.
- 13) Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS, et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007 ; 69 : 1603-9.
- 14) Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ, et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007 ; 69 : 2085-92.
- 15) Henderson APD, Trip SA, Schlottmann PG, et al. An investigation of the retinal nerve fibre layer in progressive multiple sclerosis using optical coherence tomography. *Brain* 2008 ; 131 : 277-87.
- 16) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005 ; 65 : 1479-82.
- 17) Merie H, Olindo S, Donnio A, et al. Retinal peripapillary nerve fiber layer thickness in neuromyelitis optica. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008 ; 49 : 4412-7.

### <Abstract>

#### Application of optical coherence tomography to multiple sclerosis.

by

Masami TANAKA, M.D., Satoshi TOMITA, M.D.,  
Masayuki TAHARA, M.D., Masaru MATSUI, M.D.  
& \*Keiko TANAKA, M.D.

from

Department of Neurology, Utano National Hospital,

Kyoto 616-8255, Japan and \*Department  
of Neurology, Brain Research Institute, Niigata  
University, Niigata, Japan.

Optic neuritis (ON), a common manifestation of multiple sclerosis (MS) or neuromyelitic optica (NMO), develops during the course of these disorders. Optical coherence tomography (OCT) is a noninvasive, accurate, and reproducible technique that quantitates the thickness of retinal nerve fiber layer (RNFL), unmyelinated axons of retinal ganglion cells, giving a measure of axonal loss of optic nerve. Reduced thickness of RNFL was found in MS patients with single episode of ON or even in patients without history of ON.

We reported that RNFL thickness was reduced in patients with typical cases with classic MS, clinically isolated syndrome (CIS), or NMO spectrum without reduced visual acuity using 3D OCT-1000 (TOPCON). As a control, 38 Japanese healthy women showed normal range of RNFL and no age-related decreases in RNFL thickness were seen. A patient with NMO showed more severe loss of RNFL thickness than a patient with classic MS. A patient with myelitis having centrally located long spinal cord lesion and anti-aquaporin4 antibody (NMO spectrum), showed decreased critical flicker frequency and reduced RNFL thickness. OCT seems to be a convenient method to measure neurodegeneration of optic nerve.

\* \* \*

## 急性視神経脊髄炎と抗アクアポリン4抗体

田中 恵子

金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

### Anti-Aquaporin 4 Antibodies in Neuromyelitis Optica

Keiko Tanaka

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

#### はじめに

Neuromyelitis optica (NMO)-IgG / 抗aquaporin-4抗体 (AQP4-Ab) を特異的診断マーカーとする抗アクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎(以下便宜上, NMOと称する)は, 高度の視神経炎および脊髄に3椎体長以上に及ぶ広汎な炎症性病変を生じ, 再発頻度が高い機能予後不良の一群である<sup>1,2)</sup>.

本抗体はこれまでの解析から, NMOの臨床病理学的特徴を有する例に特異的に検出されと考えられ, 急性期早期から陽性となる. 上記NMOの特徴を有する症例の70~80%に本抗体が陽性であり, 極めて強い女性優位性を示し, 発症年齢がやや高いこと, 視力低下・脊髄症状が高度で再発頻度が高いこと, 症状の活動性や治療の経過に並行して抗体価が推移する傾向を有することが明らかになった.

本抗体陽性例は, シェーグレン症候群や全身性エリテマトーデスなどの全身性自己免疫疾患を合併する頻度が高く, 治療上も副腎皮質ホルモン投与中止で症状が再燃しやすい

こと, 再発予防にインターフェロンベータが無効であるなど, 古典型多発性硬化症(classical form of multiple sclerosis : CMS)とは, 臨床像・疫学的特徴・病理学的所見・治療反応性が異なることから, CMSとは病態的に異なる一群と考えられ, NMO-IgG / AQP4-Abの検索は極めて重要である.

#### NMO-IgG / AQP4-Ab

2004年, 米国のLennonらはNMO患者血清中に, ヒト大脳・小脳のpia, subpia, Virchow-Robin space, microvessel wallに沿って反応するIgG抗体(NMO-IgG)が存在することを示し, 抗体はNMOの44例中33例(73%)に見られ, CMSやその他の炎症性神経疾患では認めないことから, 本抗体はNMOに特異的であり, 診断的価値の高い抗体であることを示した<sup>3)</sup>. 2005年には, NMO-IgGが認識する抗原はaquaporin 4水チャネル蛋白(AQP4)であることが示された<sup>4)</sup>.

筆者も以前から, 脊髄炎と診断された例の血清を用いた免疫組織化学でNMO-IgGと同

別刷請求宛先: 田中恵子 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1丁目1番地 金沢医科大学脳脊髄神経治療学(神経内科学)

様の染色パターンを呈する例を経験していたため、本邦の多発性硬化症の臨床的・疫学的特徴を明らかにするために、2006年にNMO-IgG/AQP4-Abの検出系を構築し、従来、視神経脊髄型多発性硬化症と診断されてきた本邦多発性硬化症の多数例について、抗体診断を行ってきた<sup>5)</sup>。

#### 1) NMO-IgG

ラットやマウス的大脑・小脳・脊髄を急速凍結して得たクリオスタット切片を用いて、患者血清を反応させ、蛍光色素をラベルした抗ヒトIgGを二次抗体として、間接蛍光抗体法による免疫組織染色を行った。NMO患者血清では、神経組織の軟膜および小血管外膜に沿って反応する染色パターンが得られ、このパターンを呈する抗体をNMO-IgGと称する。

#### 2) AQP4-Ab

AQP4-Abの検出は、次の手順で行った。すなわち、ヒト小脳ライブラリーを用いて

AQP4をクローニングし、ヒト脳total RNAからRT-PCRによりアクアポリン4の全長cDNAを作製し、発現ベクターに組み込んで、human embryonic kidney (HEK) 細胞にtransfectして発現させ、患者血清を反応させて、蛍光色素をラベルした抗ヒトIgGを二次抗体とした免疫染色を行った。

AQP4抗体陽性のほとんどの例で、免疫組織化学でもNMO-IgGの染色パターンと一致することを確認している(図1)。

また、AQP4-Abは、そのほとんどがIgG1サブクラスに属する。IgG1サブクラスは補体結合能を有することから、NMO症例の病理所見として報告されている、免疫複合体の沈着を伴う血管壁の肥厚、活性化補体の沈着など、補体が介在して組織傷害を生じると考えられる本症の病変形成に本抗体の関与を支持する所見として矛盾がない。

同一患者の血清と髄液とで抗体価を比較すると、血清のほうが約400-500倍力価が高い。

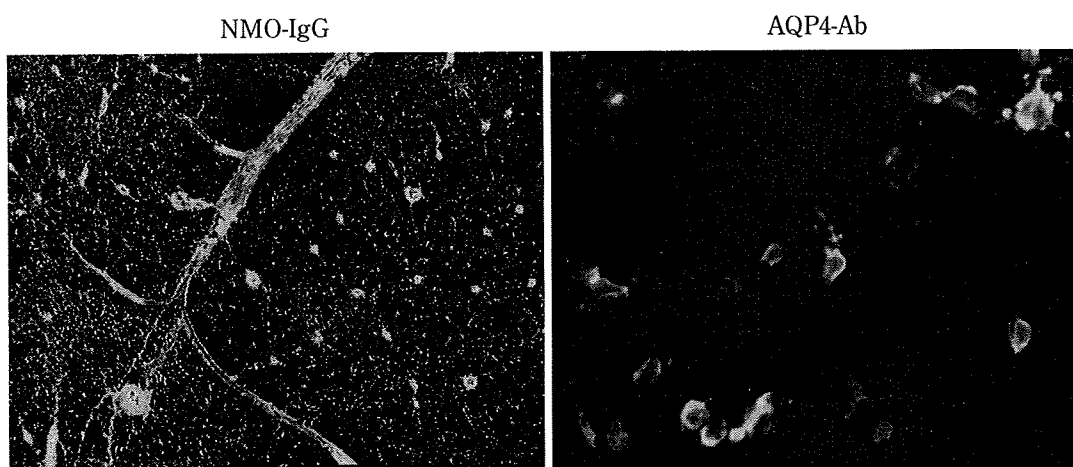


図1 NMO-IgGとAQP4-Ab

左) ラット的大脑クリオスタット切片にNMO患者血清を反応させ、蛍光色素をラベルした抗ヒトIgGで発色させたもの。脳軟膜、小血管周囲が染色されている。

右) ヒトAQP4全長cDNAを組み込んだプラスミドベクターを、HEK 293細胞にトランスフェクトし、NMO患者血清を反応させ、蛍光色素ラベルの抗ヒトIgGを用いて発色させたもの。細胞の表面が強く染色される。

この関係は各検体でほぼ一定であることから、髄液中の抗体は血液からの流入によると考えられ、抗体産生の際は末梢リンパ系であると考えられる。

#### NMO-IgG/AQP4-Ab陽性例の特徴

現在この検出系を用いて、2000例以上の検体について解析が終了し、本邦での本抗体陽性例の臨床的特徴が明らかになった。諸施設から optic spinal MS (OSMS) または MS の臨床診断のもとに抗体検査を依頼された例での、抗アクアポリン4抗体陽性率は約30%であったが、大脳・小脳病変を主とする CMS ではすべて陰性であった。対照として検討した、神経症状を認めない Sjögren 症候群や SLE などの膠原病では陽性例は見られなかった。

アクアポリン4抗体陽性例で詳細な臨床情報が得られた570例では、陽性例の80%が女性であり、発症年齢の平均が47歳、EDSSの平均は6.2と高く、初発部位としては視神経と脊髄が多く、MRIでは脊髄に3椎体以上にわたる長大な病変 long cord lesion (LCL) を有する例が75%と多数を占めた。大脳・小脳・脳幹病変も63%に認めた。高度の視力障害を有する例は約半数あり、年間再発回数も3.6回と、再発頻度も高い例が多く見られた。オリゴクローナルバンド陽性率は10%と低かった。

抗体陽性例の脊髄MRIの代表的所見は、胸髄を中心として上下に長い病変を認め、横断面で見ると脊髄中心部に病変の主座がある。また、経過の長い一部の例では脊髄が長い範囲にわたり高度に萎縮している。大脳病変は様々であり、視床下部病変があり過眠症が目立った例、大脳白質に空洞を伴う大きな病変を有する例もみられた。

また、一部の例で、症状と抗体価の推移を検討したところ、疾患の活動性と並行して抗

体価の変動が見られた。また、長期経過で症状が安定している例やメチルプレドニソロンパルス療法などの治療後の例では、抗体価が低く、陰性化する例もある。

治療の面では、NMO-IgG/AQP4-Ab陽性NMOの多くの例で、急性期にはメチルプレドニソロンパルス療法が行われており、パルス療法に反応が不良な例では血漿交換療法が加えられて、症状の改善が得られる例の報告がなされている。再発予防には少量のプレドニン継続投与に加え、アザチオプリンなどの免疫抑制剤、ミトキサントロン、リツキシマブ投与の試みがあり、良好な経過をとる例の報告がある<sup>6-8)</sup>。

全国諸施設の眼科からAQP4-Ab検査のために寄せられた急性視神経炎症例について、集計可能だった266例を見てみると、抗体陽性率は36/266(13.5%)あった。うち初発は18例(視神経症状のみ9例)で、視神経炎のみを16年で5回反復した例、12年で4回反復した例があった。Matielloらは、NMO-IgG陽性の視神経炎症例を平均8.9年追跡し、その50%が5~6年の経過で脊髄炎を呈すると報告している<sup>9)</sup>。このことは、抗体陽性の反復性視神経炎は、将来高い頻度でNMOに進展する可能性を有していることになり、注意深い経過観察と予防的治療導入への検討が必要になるかも知れない。

視神経炎の症状経過を追跡する手段として、近年、視神経軸索や網膜神経細胞の変性を非侵襲的に評価することができる optical coherence tomography (OCT) が施行され、有用であることが報告されている。すなわち、near infrared light を利用して retinal nerve fiber layer (RNFL) の厚さおよび macular volume (retinal ganglion cells) を測定し、明らかな再燃がない例でもこれらのパラメーターが経過と共に増悪し、症状とも相関するとの報告がある<sup>10)</sup>。

### NMO-IgG / AQP4-Abの意義

抗AQP4抗体が本症の病態にどのように関わっているかはいまだ明らかではない。アクアポリンは現在13種のアイソタイプが同定され、中枢神経系で発現の多いサブタイプは1と4である。特にAQP4は神経組織で最も発現が多く、6回の膜貫通領域を有する構造を持ち、4量体を形成して細胞膜に埋め込まれた形で存在する。この中に水分子が通過しうるサイズのポアを有し、水分子の両方向性の出入りをコントロールしている<sup>11-13)</sup>。AQP4は脳表の軟膜直下のglia limitans、中小血管の外膜に接する部位、脳室壁上皮細胞に接する部位などでアストロサイトのendfeetに発現し、血液脳関門の機能を担い、脳浮腫に関連することが知られている。抗AQP4抗体関連NMOでは、これらのAQP4発現が多い部位を病変の好発部位とし、疾患活動性に並行して抗体価が推移する傾向があること、NMOの病理学的検討で、早期病変でAQP4の広汎な脱落が見られることなどの知見<sup>14)</sup>から、抗AQP4抗体が本症の病態に深い関わりがあることが推察される。著者らは、AQP4を発現させた培養細胞を用いて、AQP4-Ab存在下で低浸透圧ショックを加えた際に、抗体非存在下に比べ急速に細胞外液の細胞内への移動が生じることを確認した。このことは、AQP4抗体がAQP4チャンネルに結合してチャンネル機能を変化させることを示すことから、抗体の病態への関与を示唆する知見と考えられた<sup>15)</sup>。今後はさらに疾患モデルの作製などによる直接的な証明が必要と考えられる。

### 文 献

- 1) Wingerchuk DM, Lennon VA, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6: 805-815, 2007
- 2) Jarius S, Paul F, et al: Mechanisms of disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Practice* 4: 202-214, 2008
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112, 2004
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202: 473-477, 2005
- 5) Tanaka K, Tani T, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *Multiple Sclerosis* 13: 850-855, 2007
- 6) Mandler RN, Ahmed W, et al: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 51: 1219-1220, 1998
- 7) Cree BA, Lamb S, et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64: 1270-1272, 2005
- 8) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, et al: Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 63: 957-963, 2006
- 9) Matiello M, Lennon VA, et al: NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70: 2197-2200, 2008
- 10) Seze J, Blanc F, et al: Optical coherence tomography in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 65: 920-923, 2008
- 11) Agre P, King LS, et al: Aquaporin water channels - from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542: 3-16, 2002
- 12) Verkman AS: More than just water channels: unexpected cellular roles of aquaporins. *J cell Sci* 118: 3225-3232, 2005
- 13) Manley GT, Fujimura M, et al: Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 6: 159-163, 2000



- 14) Misu T, Fujihara K, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130: 1224-1234, 2007
- 15) 谷 卓, 田中恵子, 他: 抗アクアポリン4抗体の細胞機能に及ぼす影響についての検討. *Neuroimmunology* 15: 175-178, 2007

## 6 抗体介在性 神経免疫疾患 ：診断と治療update

たなか けいこ  
田中 恵子

金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科学）



田中 恵子  
1976年福島県立医科大学卒業。87年NIH Neurochemistry Lab.fellow。89年新潟大学医学部附属病院助手。99年同講師。2000年同准教授。07年国立病院機構新潟中央病院神経部長。08年金沢医科大学脳脊髄神経治療学（神経内科学）特任教授。専門は神経内科学、神経免疫学。

Key words : 自己抗体, 傍腫瘍性神経症候群, 視神経脊髄炎

### Abstract

自己免疫性神経疾患では、診断に有用な特徴的な自己抗体が検出される例が多い。このうち、末梢神経・筋の受容体などに結合する抗体を有する群では、抗体除去療法が有効であり、抗体による病態モデルの再現にも成功し、抗体が直接病態に関与することが証明されたものが多い。一方、中枢神経内、特に細胞内抗原を認識する抗体が検出される疾患は、脳血液関門あるいは細胞膜を傷害するTリンパ球との連携で、抗体が病態を修飾する可能性が考えられ、抗体除去療法は効果が乏しい。各種原因による免疫寛容の破綻、感染・悪性腫瘍による神経共通抗原提示などが背景にある。

### はじめに

生体内には自らの組織を攻撃しうる、自己反応性リンパ球が存在する。通常、これらの細胞は巧妙な機序により、免疫寛容の状態にあるが、その破綻により自己免疫疾患が発症する。一般に中枢神経組織は、脳血液関門(Blood brain barrier:BBB)により末梢リンパ系から隔絶されていると考えられているが、何らかの原因によりBBBが破綻した場合、ある

いはウイルスや薬物などが自己反応性B細胞に結合してそれまでトランスの状態にあったヘルパーT細胞が寛容破綻の状態となる場合、微生物感染や未分化腫瘍で誘導された分子相同性抗原による免疫系の賦活、あるいは、感染・遺伝的原因によるB細胞活性化やサイトカインの過剰産生、制御性T細胞やB細胞制御分子の不全状態、なども自己免疫病の発症要因になると考えられている。

免疫性神経疾患は、全身性自己免疫病の一部症状としても生じる。全身性エリテマトーデス(SLE)では、広く全身臓器の細胞核に反応する抗核抗体を生じ、抗体が補体の活性化を伴って組織に沈着するなどにより神経組織も傷害を受ける場合がある。一方、神経組織を標的とする、臓器特異的自己免疫病にも多数の病態がある。抗体介在性免疫性神経疾患の中には、チャネル・受容体その他の細胞表面抗原に反応する抗体を有する比較的治療に良好に反応する一群と、細胞内・核内蛋白に対する抗体を生じ、治療抵抗性の一群がある。(表1)

表1 自己抗体と神経症状

細胞内抗原 に対する抗体	主たる神経症状	抗体での病態モデル 作成の可否
Hu	PLE・PCD subacute sensory neuropathy	-
Yo	PCD	-
Ri	POMS・PCD	-
Ma-2	PLE	-
CV2/CRMP-5	PCD・optic neuritis	-
amphiphysin	Stiff-person syndrome	+

細胞表面抗原 に対する抗体	主たる神経症状	抗体での病態モデル 作成の可否
AChR	MG	+
GluR (NMDAR)	variable	+
VGKC	neuromyotonia PLE	+
VGCC	LEMS・PCD	+
AQP4	NMO	-

PLE:paraneoplastic limbic encephalitis, PCD:paraneoplastic cerebellar degeneration,  
POMS:paraneoplastic opsoclonus myoclonus syndrome, MG:myasthenia gravis,  
LEMS:Lambert-Eaton myasthenic syndrome, NMO:neuromyelitis optica

### 1. 神経筋接合部/末梢神経疾患

#### 1) 重症筋無力症 (Myasthenia Gravis: MG)

神経筋接合部シナプス後膜側のアセチルコリン受容体 (AChR) が抗体により障害されて生じるもので、易疲労性を伴う筋力低下を来す。抗AChR抗体の産生には胸腺が重要な役割を有し、AChR反応性T細胞の産生や抗AChR抗体産生B細胞が集簇するgerminal centerが認められ、胸腺摘除による症状の改善が得られる。

本抗体はMGの85%に陽性となり、多くはAChRをcross link,あるいは補体介在性に受容体を崩壊させる結合型抗体であり、一部はアセチルコリン結合部位を直接ブロックする阻止型抗体を有する。

抗AChR抗体陰性のMGはseronegative MGといわれ、この約30%にmuscle specific receptor

tyrosine kinase (MuSK)に対する抗体が見いだされる。MuSKはシナプス形成過程で運動神経終末から放出されるagrinと結合し、シナプス後膜側でRAPsynとAChRのclusteringに重要な役割を持つとされる。MuSK抗体陰性のseronegative MGの多くの例ではまだ抗体が明らかになっていないが、これらの血清でも動物に受動免疫が可能であることから、抗AChR抗体と同様の機序でシナプス伝達を阻害する液性因子があると考えられている。

#### 2) Lambert-Eaton myasthenic syndrome

(LEMS)

LEMSの約半数は、肺小細胞癌 (small cell lung cancer: SCLC) に随伴する傍腫瘍性神経症候群 (paraneoplastic neurological syndrome:PNS) であり、半数は自己免疫病である。四肢近位筋の脱力を呈し、深部腱反射が消失、電気生理学的にも神経の刺激に伴う複合活動電位 (CMAP) が極めて低電位である。90%以上の例に抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル: voltage-gated calcium channel :VGCC抗体が認められる。抗VGCC抗体はpresynaptic cholinergic synapseのactive zoneに結合してアセチルコリン放出に必要なカルシウムの流入を阻害する。LEMS患者のIgGを注射したマウスで電気生理学的にLEMSと同様の病態が再現され、また形態的にもpresynaptic active zoneの顆粒の異常が認められる。小脳Purkinje細胞にもVGCCが存在する。

#### 3) neuromyotonia

運動神経のhyperexcitabilityによる筋の持続的収縮を呈するcramp fasciculation syndromeやneuromyotoniaの約40%に抗電位依存性カリウムチャネル: voltage-gated potassium channel (VGKC) 抗体が検出される。一部はPNSであるが多くは自己免疫疾患に位置づけられる。

#### 4) autonomic neuropathy

LEMSやneuromyotoniaでは、しばしば自律神経症状を合併する。また急性発症のautonomic neuropathyの約40%にganglionic AChRに対する抗体が認められ、本抗体を含む血清をウサギに投与して自律神経障害を生じたとの報告がある。

#### 5) Guillain-Barre syndrome (GBS) /

##### Miller Fisher syndrome (MFS)

GBS/MFSは何らかの先行感染に引き続き生じることが多く、微生物との分子相同性仮説が考えられており、エピトープを共有する自己反応性T細胞が刺激を受けることで活性化されたB細胞から産生された抗ガングリオシド抗体が、末梢神経のランビエ絞輪部での興奮伝達を直接ブロック、または補体介在性、あるいはマクロファージが関与する抗体依存性細胞障害によるミエリンの崩壊を生じる機序が考えられている。

ガングリオシドは神経組織の細胞膜に豊富に存在するスフィンゴ糖脂質であり、細胞外膜に表出される糖鎖に多様性がある。この糖鎖構造の違いによりガングリオシドが分類され、抗ガングリオシド抗体には異なる糖鎖を認識する多様なものがある。抗体はGBSの約60%に出現するとされ、神経障害パターンと関連する抗体（GM1, GM1b, GM2, GD1a, GD1b, GT1a, GT1b, GQ1b, GalNAc-GD1a）が検出される。

抗GM1抗体はGBSの約30%で検出され、運動障害優位の軸索型末梢神経障害を呈し、高度の後遺症を生じやすいとされ、*Campylobacter jejuni*(*C. jejuni*)感染が先行することが多い。GD1b抗体を有する例では、上気道感染が先行し、運動感覚障害、特に深部感覚障害が強く、電気生理学的には脱髄パ

ーンを呈する。抗GQ1b抗体はGT1aと共通の糖鎖末端を認識する場合、眼球運動障害に参与する。MFSの90%以上に本抗体が検出される。GQ1bは脳神経III, IV, VIの傍絞輪部に局在する。GT1a抗体を有する場合は、咽頭・頸部・上腕型のGBSとの関連が深い。

Cytomegalovirus感染が先行する場合、GM2およびGalNAc-GD1aに反応するIgM抗体が産生され、脱髄型の感覚障害を生じる。GalNAc-GD1a-IgG抗体を有する場合は、運動優位の末梢神経障害を呈する。一方、抗GD1a抗体は*C.jejuni*の感染後に軸索型運動障害を呈することが多く、実際GD1aは脊髄前根軸索に優位に局在すると報告されている。

また、単離されたガングリオシドには反応しないものの、ある種のリン脂質の添加や複数のガングリオシドを混合した場合に反応する抗体が存在する場合もあり、より生理的な条件でガングリオシドを含む生体膜に反応する可能性がある可能性も示されている。

## 2. 中枢神経疾患

### 1) 傍腫瘍性神経症候群:PNS

#### a. 脳脊髄炎型

中枢神経系の広汎な症状を様々な組み合わせで呈し、時に感覚性運動失調症状を呈するataxic sensory neuronopathyやLEMSを合併する。随伴する腫瘍はSCLCが最も多く、辜丸癌・胸腺腫・乳癌など多様な癌が報告されている。自己抗体としては、抗Hu抗体が最も多く、CRMP-5, Ma-2, amphiphysin, VGKCに対する抗体も報告されている。

#### b. 小脳変性症型

脳脊髄炎の一症候としても見られ、SCLCを伴い抗Hu抗体が陽性という場合が多いが、