

Abstract

Paraneoplastic neurological syndromes with reference to anti-neuronal autoantibodies

Keiko Tanaka, M.D.

Department of Neurology, Kanazawa Medical University

Paraneoplastic neurological syndromes (PNS) are thought to be caused by autoimmune processes triggered by the cancer and directed against antigens common to both the cancer and nervous system. There are several clinical phenotypes in combinations with the neurological syndromes, origin of cancer and the specific autoantibodies. In most patients, the neurological disorder develops before the cancer becomes clinically overt together with autoantibodies. As these antibodies are associated with a restricted range of cancers, the presence of the antibodies requires physicians in charge to search the underlying cancers. The early cancer treatment and active immunotherapy tended to ameliorate the neurological symptoms, especially in those harboring antibodies against cell surface antigens like NMDAR, VGKC, VGCC. The group of PNS having antibodies against intracellular antigens might be caused via cytotoxic T cell activation.

(Clin Neurol 2010;50:371-378)

Key words: paraneoplastic neurological syndromes, autoantibody, cytotoxic T cells, cell surface antigen, intracellular antigen



NMO spectrum disorders と 膠原病／悪性腫瘍／感染症

Differential Diagnosis of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders

田中 恵子¹⁾ 田中正美²⁾

Keiko Tanaka¹⁾, Masami Tanaka²⁾

Abstract

Neuromyelitis optica (NMO) is a demyelinating disease of the central nervous system that preferentially affects the optic nerves and spinal cord. NMO-IgG/anti-aquaporin 4 antibody (AQP4-Ab) is considered as a specific diagnostic marker for NMO. A previous study using animal models passively transferred with AQP4-Ab has partially proven that NMO-IgG/AQP4-Ab has an effector function in the pathogenesis of NMO, exemplifying the diagnostic significance of this antibody.

Further, this marker can be used to differentiate the limited forms of NMO, such as recurrent myelitis or optic neuritis or NMO with isolated cerebral/brainstem lesions during the early course of the disease, from other diseases with a different etiology. NMO spectrum disorders (NMOSD) comprise these clinically heterogeneous conditions, all of which are positive for AQP4-Ab.

However, few patients show clinical characteristic features of NMO, without AQP4-Ab positivity. We should be careful to introduce interferon beta for the prevention of relaps to these seronegative but suspicious for NMO patients.

A few NMOSD patients have also been diagnosed with systemic lupus erythematosus (SLE) or Sjogren syndrome (SjS). However, there have been no reported cases of patients with SLE/SjS who do not exhibit any neurological symptoms and AQP4-Ab-positivity, and it is likely that these 2 autoimmune diseases incidentally overlap.

NMO might follow myasthenia gravis (MG), after thymectomy for the treatment of MG.

Taken together, as in the case of other systemic autoimmune diseases, an antibody-mediated pathomechanism of NMO is suggested.

Key words : neuromyelitis optica, anti-aquaporin 4 antibody, NMO spectrum disorders, systemic autoimmune disease, myasthenia gravis

はじめに

Neuromyelitis optica (NMO) は視神経炎と脊髄炎を中核とする中枢神経の炎症性疾患である。NMO の診断は当初、1999 年に Wingerchuk らが提唱した、①視神経炎、②急性脊髄炎、③視神経と脊髄以外の臨床症候がな

い、の 3 点が満たされることという絶対基準に乗っ取り、大脳病変を有する例が排除されたため、NMO の診断名が限定的に使用された¹⁾。その後の NMO-IgG/抗アクアポリン 4 抗体 (aquaporin 4-antibody : AQP4-Ab) の発見により、抗体陽性例の臨床像の多様性が明らかになり、また、大脳・脳幹病変を有する例の頻度が高いことから、2006 年に、拡大修正された新たな診断基準が提唱された

1) 金沢医科大学神経内科学〔〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学 1-1〕Department of Neurology, Kanazawa Medical University, 1-1 Uchinada, Kahoku-gun, Ishikawa 920-0293, Japan

2) 独立行政法人国立病院機構宇野野病院 MS センター Department of Neurology, National Utano Hospital

Table 1 NMO の改訂診断基準²⁾

1. 必須条件
1) 視神経炎
2) 急性脊髄炎
2. 以下のうち少なくとも2つ以上
1) 脳MRIでは、病初期に Paty の診断基準(1988)** を満足する多発性硬化症類似の病変がみられない
2) 脊髄MRIのT ₂ 強調画像で連続する3椎体長以上の病変
3) NMO IgG/AQP4-Ab が血中に存在

** 4つ以上の大脳白質病変があるか、3つの病変で1つが脳室周囲に存在

(Table 1)²⁾。すなわち、1)視神経炎の存在、2)急性脊髄炎、3)以下の3つの支持項目のうち最低2つを満たすもの(①MRI上、3椎体長以上に及ぶ脊髄の連続病変を認めるもの、②MRI上、MSの診断基準に合致しない脳病変を認めるもの、③血清NMO-IgG/AQP4-Abが陽性のもの)の3つの項目すべてを満たすものをNMOと診断するとした。この診断基準にも組み込まれた、NMO-IgG/AQP4-AbはNMOの特異的診断マーカーとされ^{3,4)}、現在はその病態背景も考慮して、AQP4-Ab陽性の場合、AQP4-Ab関連疾患やaquaporinopathyなどの呼称で抗体陽性群を一疾患単位と捉える傾向にある。なお、NMO-IgGは免疫組織化学での染色パターンで判断されるものであり、AQP4-AbはNMO-IgGが認識する水チャンネル蛋白そのものに反応する抗原特異的抗体を検出するものである。これまでの筆者らの検討では、両者の陽性例はほぼ一致している⁵⁾。

AQP4-Ab陽性疾患としてみた場合、診断時点での臨床像は必ずしも、上記のNMOの診断基準に合致しない場合がある。しかしながら、AQP4-Ab陽性という、特異な自己抗体を生じる共通の病態を背景にする一群としての捉え方で、抗体陽性群の多様な臨床像を包括し、NMO spectrum disorders (NMOSD) と呼称されるようになった (Table 2)⁶⁾。

I. AQP4-Ab陽性例の特徴

筆者が抗体診断を行った500例以上に及ぶAQP4-Ab陽性例の臨床疫学的特徴は、①平均発症年齢が43歳と比較的高齢である、②女性の比率が極めて高く90%に及ぶ、③病初期に再発が多く身体機能障害度が高い、④視神経障害が高度で失明に至る頻度が高い、⑤脳幹病変で初発し、難治性吃逆や呼吸障害を生じる場合がある、⑥MRIで頸髄から胸髄に3椎体長以上にわたり、中心灰白

Table 2 NMO spectrum disorders (文献6を引用改変)

1. NMO
2. NMOの限局型
原因不明の単発あるいは再発性 LETM
再発性あるいは両側同時に発症する視神経炎
3. 全身性自己免疫疾患 (SLEやシェーグレン症候群など) を伴った視神経炎や LETM
4. AQP4の分布が豊富でNMOに特徴的な病変(視床下部、第3あるいは第4脳室周囲、脳梁)が脳MRIで認められる、視神経炎や LETM

[略語] LETM: longitudinally extensive transverse myelitis, OSMS: optic-spinal multiple sclerosis, SLE: systemic lupus erythematosus

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、⑦急性期の髄液で細胞増多があり、oligoclonal bandの出現頻度は低い、⑧ほかの自己免疫疾患で陽性になることが多い各種自己抗体が出現しやすく、時に慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群 (Sjögren syndrome: SjS)などを合併する、などの特徴が抽出された。

このうち2例の剖検が得られ、その神経組織では、大脳・脊髄に多数の脱髄病巣を認めるとともに、軸索変性、白質・灰白質での組織壊死を伴う空洞形成もみられ、小血管壁は肥厚し、ヒアリン化を認めた。新鮮な脱髄病巣では血管周囲にIgGや活性化補体の沈着がみられ、免疫組織染色でAQP4が広汎に脱落しているなど、古典型MS (classic multiple sclerosis: CMS)とは異なる特徴的な病変が認められた⁷⁾。

このような本邦AQP4-Ab陽性例の特徴は、欧米で報告されたNMOの特徴と相同であり、NMOが世界的にも共通の特徴を有する疾患であることが明らかになった。

また、近年の疫学調査によると、従来日本を含むアジア諸国で多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の一病型とされてきた視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal multiple sclerosis: 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)。OSMSの多くはNMOであると考えられており、疫学的にもCMSの特徴とは異なっている。また、NMOは欧米でのMSとは異なり、二次進行型に移行することは極めて稀である⁸⁾。

NMOで大脳や脳幹病変を呈することは決して稀では

なく、自験例では大脳・脳幹症状を呈した症例は過半数を超える⁹⁾。痙攣を呈することもある。

欧米でも、発病当初は脳MRIに病変はないが、その後の経過で60例中36例(60%)にMRIで大脳病変が認められたとの報告がなされており、大部分の病変は無症状だが、脳病変による症状を呈し得ることが示された¹⁰⁾。

このように、AQP4-Ab陽性例は当初定義されたよりも臨床像は多彩であり、MRI像からもMSとの鑑別が容易ではない場合がある。症候の詳細を比較してMSとの異同を論じるのは困難であるため、治療上の戦略を考えるうえでも、AQP4-Abを産生する病態を有する一群を1つのentityとして捉えるのが現実的と考える傾向にある。

II. NMOSD

AQP4-Ab陽性例の中には、経過中、視神経炎あるいは脊髄炎のみを反復する例、大脳・脳幹症状で発症する例などがある。NMOの診断基準を「視神経炎および脊髄炎を呈する」とする厳密な基準で診断する場合は、これらの例はNMOとの診断名を冠しにくい。しかし、NMOの診断基準には合致していなくても、AQP4-Ab陽性の場合、NMOと同一の病態を背景とすると考えられるため、Wingerchukらは、AQP4-Abが見出される一群をAQP4-Ab関連疾患、NMOSDとしてまとめた⁶⁾。

すなわち、1) NMO, 2) limited form of NMO [①MRIで3椎体長以上の長大病変を生じる単発あるいは反復性脊髄炎(longitudinal extensive transverse myelitis: LETM), ②反復性あるいは両側同時に発症する視神経炎], 3) 全身性自己免疫疾患を合併する視神経炎または脊髄に長大病変を有する脊髄炎, 4) NMOに特徴的な大脳病変(視床下部, 脳梁, 脳室周囲, 脳幹)を有する視神経炎または脊髄炎, となり、NMOの診断基準から外れるものの、病態が同一と考えられる一群としてまとめられた。

筆者らの検討では、大脳・脳幹病変で初発したNMOSDは約10%あり、limited form of NMOのうち、小児期発症例では視神経炎を初発症状とするものが多く、一方で高齢発症例では脊髄炎での発症が多かった。

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、AQP4-Ab陽性例は36/266(13.5%)あり、うち初発例は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。欧米の統計では、本抗体陽性視神経炎例の50%は5~6年の経過で脊髄炎を呈するとする報告もあ

る¹¹⁾。

MRI上の病変部位は中枢神経内のAQP4の分布と密接に関連している¹²⁾。そのうち一部のNMO症例では、特徴的な大脳病変に基づく神経症候を呈する。過去に、MSの116例中10例にナルコレプシーが認められたという報告がある¹³⁾。このような症状を呈する7例の日本人例での検索で、3例にAQP4-Abが認められ、AQP4-Ab陽性例では、両側対称性の視床下部病変が全例で認められていることから、過去にMSとして報告されたナルコレプシーを特徴とする例もNMOであった可能性が指摘されている¹⁴⁾。また、視床下部病変により、低体温や低ナトリウム血症、luteinizing hormoneやfollicle-stimulation hormoneの減少をきたした例の報告もある¹⁵⁾。

AQP4-Ab陽性群の臨床像の多様性に関わる要因は明らかではない。筆者らは、AQP4-Abが結合するAQP4の構造を、AQP4細胞外ドメイン構造がわずかに異なるヒト、マウス、ラットそれぞれのAQP4を発現させた細胞を用いて、病型とAQP4の構造が異なるそれぞれのAQP4を発現する細胞に対する抗体の結合強度との関連を検討した¹⁶⁾。その結果、脊髄炎を主徴とする群と視神経炎を主徴とする群では病初期の抗体結合部位が異なる可能性を見出した。

III. NMO-IgG/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、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抗体である³⁾。この染色パターンから、対応抗原がAQP4であることが推定され、実際にAQP4との特異的結合が確認された⁴⁾。このことから、NMOの診断にAQP4抗体が用いられるようになった。

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のアストロサイトのendfeetに発現が多く、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^{17,18)}。

筆者のAQP4-Abの検出系は、ヒトAQP4の全長cDNA(complementary deoxyribonucleic acid)を作製し、発現ベクターに組み込んで、HEK(human embryonic kidney)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を二次抗体として検出するものである。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

両者の判定結果はほぼ一致した²⁰⁾。また、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ため、NMO の神経組織で IgG や活性化補体沈着を伴う血管壁の肥厚がみられることは、本抗体の関与を支持する所見である。抗体産生の際は末梢リンパ系であると考えられ、髄液中の抗体は血液からの流入によると考えられている。

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、陰性化する例もあった。しかし、症状の安定した寛解期でも抗体価が高いまま推移する場合もあり、抗体価と病勢とは必ずしも並行しない。

本抗体の疾患特異性は極めて高いが、各施設でのアッセイ系も異なることから、抗体価の低い例では判断が分かれることもある。臨床的に NMO と鑑別が困難な MS がある一方、病期により抗体が検出感度以下になっている NMO 例もあると思われ、NMO の病像を呈しながら AQP4-Ab 陰性という症例の扱いについては、更なる検討が必要である。

これまでのさまざまな知見から、AQP4-Ab が病変形成に関わる可能性が推定されてきたが、最近、抗体の直接的な関与を証明する論文が本邦・欧米のグループから相次いで発表された。

ラットを myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) で免疫、あるいは MOG 感作リンパ球を用いて experimental allergic encephalomyelitis (EAE) を誘導し、ラットの腹腔内に NMO 患者血漿/血清から抽出した IgG を投与すると、ラットの中枢神経組織に NMO と同様の病理変化が生じること¹⁹⁻²¹⁾、また、マウスの脳内に直接 NMO 患者の IgG 分画をヒト補体(新鮮血漿)とともに直接投与しても、NMO と同様の組織変化が生じることが証明され²²⁾、少なくとも、NMO-IgG 存在下で補体活性化が生じると NMO 病変形成が再現されることが示された。

IV. NMO と自己免疫疾患

AQP4-Ab 陽性例では、しばしばほかの全身性自己免疫疾患でみられる自己抗体が併存する。一部の例では、SjS や全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)あるいは慢性甲状腺炎の診断基準を満たしている症例もある。

われわれの AQP4-Ab 陽性多数例の検討では、SjS の診断名も付されている症例が最も多く(19.8%)、次いで甲状腺疾患(13.6%)、関節リウマチ(2.0%)、特発性血小板減少性紫斑病(2.0%)、SLE(1.0%)の病名が記載されていた。これらの例のほとんどは NMO と同様の視神経炎や脊髄炎を呈している。一方、NMO と診断される症例で、SjS や SLE、その他の膠原病の診断を支持する症候はないものの、AQP4-Ab 以外の自己抗体が検出される場合もある。そのうちでは、抗核抗体が最も多く 54.6%にみられた。次いで多いのは、抗 SS-A/SS-B 抗体で 34.6%に、そのほかにも 2~5%にさまざまな抗体が併存してみられた。

他方で、神経症状を認めない SjS や SLE などの膠原病、神経変性疾患、健康人を加えた 50 例では AQP4-Ab 陽性例はみられなかった。

Pittock らは米国の NMOSD 153 例での検討で、NMO の診断基準を満たしたのは 78 例(51.0%)あり、LETM を 1 回または反復する例は 75 例(49.0%)あった。また、このうち 102 例(66.7%)で NMO-IgG が陽性、67 例(43.8%)に抗核抗体が陽性、SS-A 抗体陽性 16 例(10.5%)、SS-B 抗体陽性 6 例(3.9%)であった²³⁾。さらに、NMO-IgG 陽性の 102 例のうち、2 例で SLE、2 例で SjS、1 例で SLE と SjS の両者が併存していた。その他、自己免疫性甲状腺疾患 26 例(17.0%)、潰瘍性大腸炎 4 例(2.6%)、特発性血小板減少性紫斑病、関節リウマチ、重症筋無力症がそれぞれ 2 例(1.3%)、レイノー現象、多発筋炎、セリアック病がそれぞれ 1 例(0.7%)にみられ、一方、NMOSD としての神経症状を伴わない SLE や SjS 33 例では、NMO-IgG 陽性の例は認めなかったと報告している²³⁾。

神経症状を伴う SjS や SLE などの全身性自己免疫疾患では、抗体産生系の活動性亢進により、たまたま AQP4-Ab も産生されているという可能性について議論があるが、神経症状を伴わない膠原病例では NMO-IgG/AQP4-Ab 陽性例がみられなかったことより、「神経症状を呈する SjS や SLE では AQP4-Ab が陽性的場合がある」と考えるよりは、「NMO がこれらの自己免疫疾患を合併しやすい」と考えられる。

V. AQP4-Ab が検出されない視神経炎/脊髄炎の鑑別診断

AQP4-Ab 陽性であれば、視神経炎と脊髄炎の両者が出現していなくても NMOSD という 1 つのグループと捉え得るが、前述のように、治療あるいは病状経過に伴っ

て抗体が検出感度以下になる例があることが知られるようになって以来, seronegative で視神経と脊髄に病変を生じる例では, NMO あるいは NMO の合併の有無に対する考察が必要になった。

1. CMS と seronegative NMO

視神経と脊髄は CMS でも好発部位であり, 時に脊髄に 3 椎体長以上に及ぶ長大病変を認める場合もある。CMS と NMO では, 再発予防治療として本邦で唯一認められている IFN β (interferon β) に対する反応が異なる場合が多いことから, 診療現場において, MS か NMO かの診断は極めて重要である。失明の頻度や再発頻度, 再発時の脊髄液細胞数や oligoclonal band 陽性率, 脳 MRI 所見など, MS と NMO では症状や検査所見で差異が認められるが, これらの点は相対的な相違でしかなく, 個々のレベルでの鑑別診断には適さない。

現時点で, AQP4-Ab が陰性の場合, 両者を鑑別する有力なマーカーはないが, NMO では AQP4 を発現するアストログリアが傷害されると考えられることからアストログリアに豊富に存在する glial fibrillar acidic protein (GFAP) が脊髄液中で増加していることをマーカーにし得る可能性について議論がなされている²⁴⁾。

2009 年, 香港で開催された MS フォーラムで IFN β 治療を避けるべきと判断するポイントについて合意がなされた (Tokyo consensus)。これは, NMO を疑う所見があり, AQP4-Ab や脊髄の長大病変が認められない, あるいは抗体の結果が出ていない段階での MS と NMO の病型診断に参考となるため, その一部を紹介する。①重篤な両側同時に発症する視神経炎がみられる, ②視交叉部に MRI 病変が認められる急性視覚障害がある, ③水平性半盲がある, ④矢状断 MRI で延髄の中心管周囲に線状に頸髄へ延びる病変があり, 2 日以上持続する難治性吃逆を認める, ⑤診断基準を満足する Sjs や SLE の合併がある, などの場合は NMO である可能性が高くなる。以下の所見は, 可能性は低いと同様に NMO を疑う所見として合意された。⑥後遺症を残すほどの重篤な急性脊髄症がある, ⑦髄液細胞数増多を認める, ⑧髄液で好中球数増多がある, ⑨Sjs や SLE で出現する自己抗体が陽性である, ⑩MRI で対称性の視床下部病変を認める, ⑪血管性浮腫が疑われる, 造影されない腫瘍様脳病変を認める, ⑫脳 MRI で cloud-like に造影される病変がある, ⑬脳 MRI が正常である, 場合などである。

2. SLE myelitis

SLE に脊髄炎を合併する頻度は, 一般人口の中での脊

髄炎発症の頻度より 1,000 倍多いとされる。また, これまでは, 脊髄炎を伴う SLE として一括りにされてきたが, Birnbaum らは SLE myelitis の 22 例を神経症候から 2 群に分け, 両者の背景が異なる可能性を指摘している。彼らは, 脊髄炎による神経症状のうち, 痙縮や腱反射亢進を呈する症例群 (錐体路など索性病変が疑われるため白質型と分類) と, 弛緩性麻痺や腱反射低下を呈する群 (ニューロン障害を疑わせるため灰白質型と分類), それぞれ 11 例ずつに分け, 両者の臨床的特徴を比較した²⁵⁾。灰白質型のうち 8 例 (72.7%) は, 6 時間以内に極期に達するような急性経過で発症し, 発熱や髄液細胞数増多などの炎症所見を伴い, 全例で対麻痺や高度の排尿障害を呈した。しかしこの群での再発は 1 例 (9.1%) に認められるに過ぎない。これに対し, 白質型では発症は緩やかで, 炎症所見は軽度であり, 急性経過で対麻痺を生じることはなく, また高度の排尿障害が残存するのは 30% とされる。白質型では, 8 例 (72.7%) で再発がみられ, 6 例 (54.5%) に視神経炎の既往を有し, 57% で NMO-IgG が陽性, 5 例 (45.4%) で NMO の診断基準を満たした。また, 6 例 (54.5%) で lupus anticoagulant が陽性, 4 例 (36.4%) で抗リン脂質抗体症候群の既往が認められた。このように白質型では, 過半数で NMO としての特徴を有することから, NMO との関連が強く示唆されている。

3. 脊髄炎を伴う Sjs

Sjs ではその 20~25% に中枢神経症状を伴う。最もよく知られているのは, 感覚性のニューロパチーや三叉神経障害であるが, 稀に脊髄炎を呈する場合がある。Chahin らは, NMO-IgG 陰性で脊髄に 3 椎体長以上の LETM を生じた Sjs の 1 例で, 脊髄の生検所見を報告している。高度の脱髄所見がみられたものの, Sjs に伴う末梢神経障害でみられると報告されている, 血管炎または血管周囲性単核球浸潤はみられなかった²⁶⁾。

NMO-IgG/AQP4-Ab の検査がなされるようになって以降の症例で, AQP4-Ab 陽性で Sjs の診断基準を満たす症例についての病理学的知見の集積はなく, 両者の特徴を有する例の神経障害がどのような機序によるかについては今後の解析が待たれるところである。

SLE や Sjs のほかにも, NMO と区別のつかない脊髄長大病変を呈し得る疾患の鑑別が必要である²⁷⁾。この中には, 帯状疱疹ウイルス, EB (Epstein-Barr) ウイルス, 梅毒, ライム病, 寄生虫などによる感染性疾患, 髄内膿瘍, 硬膜動静脈瘻, 脊髄空洞症, 放射線照射によるミエロパチー, サルコイドーシスなども含まれる。

VI. NMO と重症筋無力症

NMO と重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) との合併に関するいくつかの報告がある。本邦で 1981 年に行われた全国調査によると²⁸⁾, MG が 3,212 例, MS (CMS, OSMS を含む) が 1,146 例集計されており, 両者を合併している例が 9 例みられた。このうち 8 例が女性で, MG で初発したのが 8 例であった。MS が先行した例はなかった。MS の平均発症年齢は 41.2 歳で, 現在より MS の発症年齢が高かった当時としても高齢であった。残念ながら, 今日のカテゴリで MS なのか NMO なのかを判定するデータはないが, 発症年齢の高さは NMO を類推させる。胸腺摘出術と MS 発症との時間的関係は記載がなく不明である。

NMO の診断がなされるようになって以降の報告としては, NMO 177 例の調査で, 11% に抗ニコチン性アセチルコリン受容体抗体が陽性で, 2% に臨床的な重症筋無力症の症状がみられたという報告がある²⁹⁾。

文献的には, MS に合併した MG 33 例中 30 例が, 胸腺摘出術後に MS を発症しており, AQP4-Ab や脊髄 MRI 所見の記載があり, 病型を類推できた患者 20 例では, 19 例が NMO と考えられ, 全例で脊髄長大病変がみられ, AQP4-Ab は 13 例中 10 例に認められた³⁰⁾。1 例を除いた全例が胸腺摘除術後に NMO を発症していた。このことから MG と MS が合併する場合, MG が先行し, 胸腺切除後に MS が発症し, その病型は圧倒的に NMO が多いことがわかる。MG を合併しない通常の NMO と同様に, 圧倒的に女性に多く, NMO 発症年齢は 19~63 歳(平均: 40.6 歳) と NMO と同じような年齢分布である。

胸腺摘出術後になぜ SLE や NMO が発症するのかわからないが, 術後 8 年以上経過した患者では自己抗体の出現頻度が高く, 末梢血中で特定の V β T 細胞受容体を有する CD4 および CD8 陽性細胞が増殖していることが報告されている³¹⁾。NMO 発症時に必ずしも MG 症状が増悪しているわけではないようなので, 単純にポリクローナルに B 細胞が活性化されていたとは考えにくい。われわれは, MG のため胸腺摘出術を施行し, その後プレドニンを投与中に NMO を発症した症例を経験しているが, NMO 発症時にはプレドニゾン 15 mg 隔日投与中であつた。この例では, 免疫機能が十分抑制されていなかったことが影響している可能性も考えられるが, 術後に MG 症状が安定していれば, プレドニンも少量の投与にとどまることが多く, MG に合併する NMO の発症頻度を考えると, ステロイドの用量だけでは NMO の

発症を説明できないと思われる。自験例の HLA (human leukocyte antigen) 解析では DPB1*0501 が認められており, 日本人に多い型とはいえ, NMO 患者に多い HLA アリルが認められた³²⁾ ことは, リンパ球の免疫応答の背景として NMO の病態を起しやすき素地を形成した可能性はある。

また, これまでの報告ではそのほとんどが, MG が先行し, 胸腺摘出術後に NMO を発症していることから, NMO の発症に胸腺摘出術が影響している可能性が議論されている。自験 1 例では, ワクチン接種後に視神経炎と脊髄炎を発症し, 当初 acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) と診断されたが, のちに AQP4-Ab 陽性であることが明らかになった例で, ADEM と考えられた症状が軽快してから MG が発症した。またこの例では, 胸腺腫大はなく胸腺摘出も行われていない。このような例もあることから, 必ずしも胸腺摘出がトリガーになる訳ではなさそうである。

VII. NMO と悪性腫瘍

NMO-IgG の発見に至った経緯として, Mayo Clinic の Lennon らは傍腫瘍性神経症候群関連の抗神経抗体を測定した中に特徴的な免疫組織化学染色のパターンを認めたことがきっかけになったと述べている³³⁾。筆者も長年, 傍腫瘍性症候群関連抗神経抗体について, 国内諸施設からの解析依頼を受けて検索してきたが, 壊死性脊髄炎や, 傍腫瘍性視神経炎が疑われて検体が送付された例の中に, NMO-IgG の染色パターンがあつたのを対抗抗原不明例として記録していた例があつた。この時点ではこれらの例で悪性腫瘍の存在は記載されていなかったため, 詳細は不明である。Pittock らは, Mayo Clinic's Neuroimmunology Laboratory で抗神経抗体を検索した 18 万人の検体から NMO-IgG が検出された 31 例のうち臨床情報が得られた 28 例について, 合併悪性腫瘍の調査を行い, 6 例に悪性腫瘍が合併していたことを報告した。腫瘍は乳癌 2 例, 肺癌 1 例, 胸腺癌 1 例, 子宮頸癌 1 例, B 細胞リンパ腫 1 例, そのほか単クローン性高ガンマグロブリン血症が 1 例に認められ, 4 例で腫瘍発見が先行, 2 例で神経症状が腫瘍発見に先行した。うち 2 例は NMO-IgG が陽性ではあるものの NMOSD としての神経症状は伴っていなかった。一方, NMOSD としての神経症状を呈し, NMO-IgG が陽性であつた 141 例のなかでの悪性腫瘍合併は 7 例 (5.0%) にみられ, 乳癌が 3 例, 甲状腺癌, カルシノイド, 下垂体腺腫, B 細胞リンパ腫, 単クローン性高ガンマグロブリン血症がそれ

ぞれ1例に認められた³³⁾。

われわれも、NMO発症後20年を経過して乳癌を発症した例を経験しているが、NMOの発症年齢と悪性腫瘍の好発年齢は重なっており、特にここで報告の多い乳癌は高年齢の女性に多く、NMOの発症群の疫学的特徴と重なる。また、ここで記載されている悪性腫瘍のoriginとなる組織はさまざまであり、各腫瘍がAQP4を発現する特殊な組織型を有するかについても明らかではない。このような点でも、悪性腫瘍とNMOとの関連に言及するのは更なる症例の集積が必要と思われる。

VIII. NMOとHTLV-1 associated myelopathy (HAM)

従来、数週～数カ月の経過で発症する急性のHTLV-1 associated myelopathy (HAM)の一群があり、慢性経過で進行するHAMとの相違が明らかではなかった。梅原らは、抗HTLV-1抗体、AQP4-Abとも陽性となる脳幹脊髄炎の4例を見出し、当初HAMでもAQP4-Abが陽性になる場合があると考えられた。その後これらのHAMと診断された例はHTLV-1キャリアと考えられ、臨床像はNMOに一致していることから、HAMのキャリアにNMOが発症したと考えられた³⁴⁾。その特徴は全員女性で、数時間～数日で脊髄症状が進行し、1例で視神経炎を呈し、2例で難治性吃逆を呈していた。ステロイドが有効だが、視神経炎や脊髄炎を反復することもあるという。

おわりに

AQP4-Ab陽性例は臨床疫学および病理学的に一定の特徴を有し、AQP4-Abを用いて動物にNMOと相同の病変を再現できることが明らかになったことから、AQP4-Ab陽性疾患は病態的に共通の一疾患単位と考えられるようになった。しかしながら、臨床像のみからは、必ずしもNMOの診断基準に合致しない場合も多く、AQP4-Abが陽性であれば、視神経炎のみ、脊髄炎のみ、大脳病変が目立つ例などを包括してNMOSDとして考える傾向にある。

また、AQP4-Ab陽性例はほかの自己免疫病態を併発しやすいことから、SLEやSjS、甲状腺疾患などが併存することもある。

一方で、NMOの特徴を有しながら、AQP4-Abが検出されない例がある。治療の影響や病期によって抗体価が検出感度以下になる場合もあると考えられ、個々のレベ

ルでAQP4-Ab陰性でもNMOが否定できない場合があり、再発予防の治療を見据えて、このような場合についても留意する必要がある。

文 献

- 1) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* **53**: 1107-1114, 1999
- 2) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* **66**: 1485-1489, 2006
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, 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, Verkman AS, Hinson SR: 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, Tanaka M, Saida T, Idezuka J, et al: Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis with long spinal cord lesions. *Multi Scler* **13**: 850-855, 2007
- 6) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6**: 805-815, 2007
- 7) Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, Yokoseki A, Arakawa M, et al: Pathologic and immunologic profiles of a limited form of neuromyelitis optica with myelitis. *Neurology* **73**: 1628-1637, 2009
- 8) Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Lennon VA, Weinshenker BG: A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* **68**: 603-605, 2007
- 9) Komori M, Tanaka M, Okamoto K, Ozawa K, Hao Q, et al: Brain involvement is a frequent feature in 79 Japanese multiple sclerosis patients with extensively long spinal cord lesion. *Multi Scler* **12** (Suppl 1): S158, 2006
- 10) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, Wingerchuk DM, Lucchinetti CF, et al: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* **63**: 390-396, 2006
- 11) Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al: NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* **70**: 2197-2200, 2008
- 12) Jung JS, Bhat RV, Preston GM, Guggino WB, Baraban JM, et al: Molecular characterization of an aquaporin cDNA from brain: candidate osmoreceptor and regulator of water balance. *Proc Natl Acad Sci U*

- S A **91**: 13052-13056, 1994.
- 13) Nishino S, Kanbayashi T: Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* **9**: 269-310, 2005
 - 14) Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, Yaguchi H, Yabe I, et al: Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Arch Neurol* **66**: 1563-1566, 2009
 - 15) Poppe AY, Lapierre Y, Melançon D, Lowden D, Wardell L, et al: Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* **11**: 617-621, 2005
 - 16) Tani T, Sakimura K, Tsujita M, Nakada T, Tanaka M, et al: Identification of binding sites for anti-aquaporin 4 antibodies in patients with neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* **211**: 110-113, 2009
 - 17) Manley GT, Fujimura M, Ma T, Noshita N, Fillz F, et al: Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* **6**: 159-163, 2006
 - 18) Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, Verkman AS: Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* **18**: 1291-1293, 2004
 - 19) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, Moriya M, Takata K, et al: Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **386**: 623-627, 2009
 - 20) Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, Saikali P, Bautista K, et al: Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* **66**: 617-629, 2009
 - 21) Bradl M, Misu T, Takahashi T, Watanabe M, Mader S, et al: Neuromyelitis optica: Pathogenicity of patient immunoglobulin *in vivo*. *Ann Neurol* **66**: 630-643, 2009
 - 22) Saadoun S, Waters P, Bell BA, Vincent A, Verkman AS, et al: Intra-cerebral injection of neuromyelitis optica immunoglobulin G and human complement produces neuromyelitis optica lesions in mice. *Brain* **133**: 349-361, 2010
 - 23) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, et al: Neuromyelitis optica and nonorgan-specific autoimmunity. *Arch Neurol* **65**: 78-83, 2008
 - 24) Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, et al: Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica: an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **80**: 575-577, 2009
 - 25) Birnbaum J, Petri M, Thompson R, Izbudak I, Kerr D: Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **60**: 3378-3387, 2009
 - 26) Chahin S, Garwood MD, St Louis EK, Shivapour ET, Kelkar PM, et al: Intramedullary Sjögren syndrome. *Neurology* **73**: 2041-2042, 2009
 - 27) 田中正美, 宮本将和, 本山里え, 田原将行: 3 椎体以上の長い脊髄病変を呈し NMO と鑑別を要する疾患. *神経内科* **72**: 339-340, 2010.
 - 28) 井形昭弘, 福岡忠博, 中村尚人, 赤嶺俊彦: 重症筋無力症 (MG) と多発性硬化症 (MS) との合併例に関する全国アンケート調査. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班 (班長: 里吉栄二郎) 昭和 55 年度研究報告書, p15-18, 1981
 - 29) McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Lucchinetti CF, et al: Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* **39**: 87-90, 2009
 - 30) 高坂雅之, 田中正美, 田原将行, 荒木保清, 森 敏, 他: 重症筋無力症への胸腺摘除術後に発症した抗アクアポリン 4 抗体陽性亜急性脊髄炎の 1 例. *臨床神経* **50**: 111-113, 2010
 - 31) Gerli R, Paganelli R, Cossarizza A, Muscat C, Piccolo G, et al: Long-term immunologic effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis. *J Allergy Clin Immunol* **103**: 865-872, 1999
 - 32) Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawano Y, Minohara M, et al: Association of the HLA-DPB1* 0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* **73**: 171-176, 2009
 - 33) Pittock SJ, Lennon VA. Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* **65**: 629-632, 2008
 - 34) 梅原藤雄, 道園久美子, 林 大輔, 森山宏遠, 中尾久美子ら: 抗 HTLV-1 抗体・抗 aquaporin-4 抗体共陽性脳幹脊髄炎の病態解析. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成 21 年度総括・分担研究報告書, pp116-117, 2010

NMO の臨床^{*1}田中 正美^{*2} 高坂 雅之^{*2} 田中 恵子^{*3}

はじめに

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は視神経炎と脊髄炎を中核とする中枢神経の炎症性疾患であるが、大脳や脳幹の症状を呈することも少なくない。再発しない病型もあるが、本稿では日本に多い再発型について述べる。多発性硬化症 (MS) とは病態を異にし、治療法も異なるが、鑑別が容易ではない場合もある。本症は脊髄 MRI での脊髄中央部に連続する 3 椎体以上に渡る長い病変 (LCL) と、末梢血中でのアストロサイトの足突起に発現している抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体が特徴である。後者は疾患特異性が高いが、前者はさまざまな疾患で見出される²⁹⁾ので、鑑別診断が重要である。本稿では、北欧出身の白人で認められる患者を典型とする古典型の場合は MS と表記し、従来は日本でも NMO を含めて MS と呼んでいたため、NMO を含む場合は「MS」として表記した。

Key words

多発性硬化症 (multiple sclerosis)
視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica)
視神経炎 (optic neuritis)

NMO 視神経炎の特徴

中尾 (近畿大学眼科) によれば、視神経炎の特徴は、①ちらつきがわかりにくくなるため、フリッカー値が低下する、②赤と緑がわかりにくくなる、③眼を動かすと、眼窩奥が痛い、④中心暗点、⑤乳頭浮腫である。これらの視神経炎の特徴は視神経が障害されたときの非特異的症状なので、炎症によらず、Leber 病でも虚血でもエタンブトールなどの中毒による視神経障害でも症状は同じである。中心フリッカー値 (CFF) は正常なら 35 Hz 以上だが、視神経炎では低下する。以下の順序で視神経炎は進行することに留意する。自覚症状、MRI 異常、視覚誘発電位 (VEP) 異常、対光反応異常と Marcus Gunn 徴候、CFF 低下、視野と色覚異常、視力低下。回復する際はこの逆になる。(第 2 回南大阪神経免疫セミナー、2007 年 7 月 12 日)

また、中尾によれば、視神経炎が初発であっても、水平性半盲や両側性半盲、同名半盲は NMO に特徴的なので、病型診断は可能なはずであり、水平性半盲は血管分布と一致した虚血の際の症状なので、NMO は血管障害の要因があるはずだという。(第 2 回岡山多発性硬化症研究会、2010 年 2 月 26 日)

^{*1} Neuromyelitis Optica : Clinical Features

^{*2} 国立病院機構宇多野病院多発性硬化症センター (〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8) / Masami TANAKA, Masayuki KOHSAKA : Multiple Sclerosis Center, Utano National Hospital

^{*3} 金沢医科大学神経内科 / Keiko TANAKA

NMOの視神経炎の特徴は、初回のエピソードで失明することもあることで、壊死性の病変が出現するためと考えられる。NMOだからといって治療にまったく反応しないわけではなく、ステロイドパルス後に血漿浄化療法（単純血漿交換が望ましい）を行うことで再発前までの視力を取り戻せる可能性が少なくはない。

NMOの臨床症状と検査所見

NMOの特徴^{17,18,23,35)}は、下記が挙げられる。

- ①女性に圧倒的に多い（90%以上を占める）。
- ②病初期の脳MRIでは所見が乏しい。
- ③それぞれ反復する視神経炎と脊髄炎を主徴とする。
- ④1回のエピソードで失明に至ることがまれでなく、しかも病初期に起きやすく、しばしば横断性脊髄炎を呈する。
- ⑤脳幹病変により難治性吃逆（しゃっくり）が出現することがあり、病型診断には有益である。また、呼吸中枢での病変により人工呼吸器装着が必要になることが重症例ではそれほどまれではない。
- ⑥後遺症として、体幹や四肢の強いビリビリ感や疼痛が続いたり、排尿障害や有痛性強直性痙攣を呈する。
- ⑦LCLが認められる。
- ⑧脊髄炎の際には髄液細胞数は50個/ μ l以上を呈する。
- ⑨中枢神経内でIgGは産生されず、通常の検査でIgG indexが亢進することはないが、髄液中にB細胞が存在し、抗AQP4抗体を産生し得る²⁾。オリゴクローナルIgGバンドの陽性率は日本人MSと比較して低い。
- ⑩血清中に抗AQP4抗体が存在する。

自験例では、LCLは発症2年以内に発生することが多く、NMOは欧米のMSとは異なり、二次性進行型に移行することはきわめてまれである³⁸⁾。LCLを有している患者の中では、segmentalに脊髄が萎縮している患者のほうが萎縮のな

い患者より有意差はないが抗AQP4抗体陽性率が高い傾向があり、抗AQP4抗体陽性者は抗体測定前1年間での再発率が陰性者より高い（ $p=0.0004$ ）²⁸⁾。

NMOで脳や脳幹の病変を呈することは決してまれではなく、自験例では症状を呈した患者は過半数を超える。痙攣を呈することもある。

欧米でも発症当初は脳MRIに所見がないが、その後は60例中36例（60%）に脳MRI所見が認められるとの報告があり、脳病変による症状を呈し得ることも示された。これらは脳内のAQP4分布と密接に関連していることもわかっている²⁴⁾。

「MS」では116例中10例にナルコレプシーが認められたという報告²²⁾があるが、そのうち日本人7例の検索で3例は抗AQP4抗体陽性で、両側対称性の視床下部病変が全例で認められていることから、これらはNMOであり、過去に「MS」と報告されたものも実はNMOであった可能性が指摘されている¹²⁾。また、視床下部病変により、低体温や低ナトリウム血症、黄体化ホルモン（LH）や卵胞刺激ホルモン（FSH）の減少をきたした報告²⁵⁾もある。

NMOの診断基準とNMO spectrum

Devic病/NMOの概念はMayo Clinicのグループにより拡大されてきたが、2006年にWingerchukら³⁷⁾により新しい診断基準が提唱された（表1）。さらに、彼ら³⁶⁾は抗AQP4抗体が見出される病態をNMO関連疾患として、NMO spectrum disordersとしてまとめた（表1）。NMOの診断基準には合致していなくても、抗AQP4抗体が陽性の場合には病態はNMOと同一と考えられるので、治療は基本的にNMOと同じと考えるべきであろう。

鑑別診断

視神経と脊髄に病変を呈する疾患が鑑別診断の

表 1 NMO の診断基準と NMO spectrum disorders (文献 36, 37 を改変)

I. NMO の診断基準
1. 必須条件
1) 視神経炎
2) 急性脊髄炎
2. 以下のうち少なくとも 2 つ以上
1) 病初期 ^{*1} に Paty の診断基準 (1988) ^{*2} を満足する多発性硬化症類似の病変が脳 MRI にはない
2) 脊髄 MRI T2 強調像で連続する 3 椎体以上の病変
3) NMO IgG/抗アクアポリン 4 抗体が血中に存在
II. NMO spectrum disorders に含まれる疾患—抗 AQP4 抗体が陽性になり得る疾患群
NMO
NMO の限局型
原因不明の単峰性あるいは再発性 LETM ^{*3}
再発性あるいは両側同時に発症する視神経炎
全身性自己免疫疾患 (SLE や Sjögren 症候群など) を伴った視神経炎や LETM
AQP4 の分布が豊富で NMO に特徴的な病変 (視床下部, 第 3 あるいは第 4 脳室周囲, 脳梁) が脳 MRI で認められる, 視神経炎や LETM

^{*1}発症からの期間の明示はない。視神経炎や脊髄炎の発症時に脳 MRI を撮影するとは限らないためと考えられる。

^{*2}4 つ以上の大脳白質病変があるか, 3 つの病変で 1 つが脳室周囲に存在。

^{*3}longitudinally acute transverse myelitis

対象となり得る (表 2)。

時間的・空間的多発性があり, 原因不明の場合には, MS か NMO かの鑑別は再発予防のための治療方針が異なるために重要である。失明の頻度や再発の頻度, 再発時の脊髄液細胞数やオリゴクローナルバンド (OCB) 陽性率, 脳 MRI 所見など, MS/NMO の症状や検査所見で差異は認められるが, 相対的な相違でしかなく, 個々のレベルでの鑑別診断には適さない。結局, NMO の診断基準に用いられている, 脊髄 MRI での LCL と抗 AQP4 抗体の有無が MS/NMO の病型診断には重要である。

これらが陰性の場合には, これらの所見が捕まえられない NMO 患者が紛れ込むことがあり (欧米では MS と NMO の相対頻度が日本とは 1 桁違うので, 抗 AQP4 陰性患者を対象とした群でも NMO が混入する割合は無視できるほど少ない),

表 2 視神経と脊髄に病変を呈する NMO と鑑別を要する疾患 (文献 5 を改変)

1. 自己免疫疾患
全身性エリテマトーデス
Sjögren 症候群
抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体 (MPO-ANCA)
抗カルジオリピン抗体陽性症候群
混合性結合組織病 (MCTD)
2. 感染症
带状疱疹ウイルス
Epstein-Barr ウイルス
HIV
結核
3. 中毒
Clioquinol
抗結核薬
4. 中枢神経脱髄疾患
多発性硬化症
急性播種性脳脊髄炎 (ADEM)

典型的な MS とは異なる点があったら, MS としての治療には十分に気をつけるべきである。LCL 出現前に抗 AQP4 抗体が陽性となることがあり得るし, LCL が出現後に消失することもあり得る。

抗 AQP4 抗体陰性でも NMO は否定できない。抗原と結合する力の弱い低親和性 (low affinity) の抗体は *in vitro* で抗原抗体反応を利用する現在の方法では測定できないし, 抗体が低力価のために測定系の感度以下であったり, 治療により陰性化したりする可能性がある³⁰⁾。最近, サンドイッチ enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) による抗体測定の委託検査業務が開始されている。力価により治療効果を定量的に解析できるが, ELISA でありながら低力価での陽性率は通常の蛍光抗体法より感度が劣る。

1/3 の患者で, 甲状腺機能低下症 (19%), 悪性貧血 (6%), 潰瘍性大腸炎 (2%), 原発性硬化性胆管炎 (2%), 特発性血小板減少性紫斑病 (2%) が認められる³⁵⁾。抗核抗体などの臓器非特異的な抗体が見出されることがあるし, Sjögren 症候群 (SjS) や全身性エリテマトーデス (SLE) の診断基準を満足するような患者もいる。抗 AQP4 抗体は疾患特異性が高く, NMO 症状のない SjS や SLE では抗 AQP4 抗体は陰性なので, 抗 AQP4

表 3 重症筋無力症と合併した多発性硬化症

著者	性	NMO の発症 年齢	症状				脊髄 MRI 上の 部位	anti- AChR 抗体	NMO IgG/ anti-AQP4 抗体	OCB	胸腺の 病理 所見	胸腺摘除術 から MS 発症 までの期間
			大脳	脳幹	脊髄	視神経						
古口 ¹⁵⁾	女	27		+	+	+	C1~C6	-	NE	-	NE	7
石垣 ¹¹⁾	女	34			+	+	C5~C6, T4~T8	+	NE	-	NE	4
Isbister ら ¹⁰⁾	女	36					-	+	NE	NE	NE	
Antoine ら ¹⁾	男	49			+	+	C1~T11	+	NE	NE	胸腺腫	<1
Furukawa ら ⁶⁾	女	48			+	+	T5~T7	+	-	-	肥大	
Kister ら ¹⁴⁾	女	63			+	+	C1~T1	+	-	-	NE	
	女	39			+	+	C2~T1	+	+	-	肥大	1
	女	41			+	+	C5~C6, C7~T9, T2~T4	+	+	-	肥大	5
Gotkine ら ⁷⁾	女	19			+	+	C8~T3	+	-	+	肥大	2
	女	37			+	+	C2, C4~C6	+	NE	NE	正常	10
	女	26			+		C4~C6, C2~T10	+	+	NE	NE	14
Nakamura ²¹⁾	女	38			+	+	T4~T8	+	+	+	NE	30
Weinshenker ら ³⁴⁾	女	45			+	+	C2~C6, C3~T1	-	NE	NE	肥大	15
Bichuetti ら ³⁾	女	31			+	+	C5~C7	NE	NE	-	NE	3
Kay ら ¹³⁾	女	49			+	+	C2~C5, C2~T4	+	+	-	-	胸腺摘除術 なし
村田 ¹⁹⁾	女	60			+	+	LCL (+)	NE	+	NE	NE	7
Uzawa ³³⁾	女	41			+	+	LCL (+)	+	+	NE	肥大	13
	女	29			+	+	LCL (+)	+	+	NE	NE	9
高坂ら ²⁷⁾	女	60			+	+	C2~C5	+	+	-	肥大	7
田中 (未発表)	女	14		+	+	+	延髄~C5	+	-	NE	NE	1

NE : not examined

抗体が陽性の場合には、NMO と SjS あるいは SLE の合併と考えられる。しかし、LCL のみの場合には、SjS や SLE の単独による神経症状か、NMO が合併したのか、判別できない。

光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT)

OCT は光を利用した超音波検査のような方法で、網膜表面の網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL) の厚さを測定する方法である³¹⁾。目に見えた像は網膜の最深層にある視細胞にとらえられ、その前方の双極細胞、さらに網膜神経節細胞へと伝えられ、その軸索は網膜表層を乳頭へ向かって走り、乳頭から眼窩の奥へ延びている視神経へと伝えられる。網膜神経節細胞の軸索から形成される網膜表面の層を RNFL と呼ぶ。MS と NMO とともに RNFL が薄い、NMO ではより薄い²⁶⁾。NMO では壊死性病変が視神経に発

生するため、1 回の視神経炎でも失明をきたし得ることと関連していると思われる。特に耳や鼻の側よりも上下の網膜で MS より RNFL が薄い²⁰⁾。NMO では網膜の血管に狭小化が認められ、NMO の病態には血管障害が関与していることが眼底所見でも認められている⁸⁾。

重症筋無力症に合併する「多発性硬化症」は NMO

重症筋無力症 (MG) と「MS」の合併に関する全国調査が国内で行われたことがある⁹⁾。このときに集められたのは MG 3,212 例、「MS」1,146 例で、合併例が 9 例あり、うち 8 例が女性で、MG で初発したのが 8 例であった。「MS」が先行した例はなかった。「MS」の平均発症年齢は 41.2 歳で、現在よりは発症年齢が高い報告がされていた当時としても、高齢の報告であった。残念ながら、今日の分類で MS なのか NMO なのかを判定する

表 4 2種類のループス脊髄炎 (文献4を改変)

	灰白質脊髄炎 (11例)	白質脊髄炎 (11例)	p
極期まで6時間以内	72.7%	10%	<0.01
発熱	100%	9.1%	<0.01
吐気・嘔吐	58.3%	8.6%	0.01
極期での対麻痺	100%	0%	<0.01
回復期での膀胱カ テーテル挿入	100%	30%	0.01
再発	9.1%	72.7%	0.01
視神経炎の既往歴	0%	54.5%	0.01
NMO 診断基準 (2006) を満足	0%	45.5%	0.04
ループス抗凝固因子 陽性	0%	54.5%	0.01
抗リン脂質抗体症候 群の既往歴	0%	36.4%	0.09
NMO IgG 陽性	12.5%	57.1%	0.12
脊髄液所見 細胞数>50個/ μ l	80%	12.5%	0.02
蛋白 中央値 (範囲) mg/dl	254 (84~1,200)	57 (17~885)	0.01
糖 中央値 (範囲) g/dl	33 (20~60)	54 (31~67)	0.02

白質を主として傷害するタイプはNMOとの関連が強く示唆される。

データはないが、発症年齢の高さはNMOを類推させる。

NMO 177例中11%で抗ニコチン性アセチルコリン受容体抗体(AChR ab)が陽性で、2%で臨床的にも重症筋無力症であったという報告¹⁶⁾がある。

「MS」合併MG 33例中30例が胸腺摘除術(Tx)後に「MS」が発症しており、抗AQP4抗体や脊髄MRI所見により病型を類推できた患者(表3)20例中Isbisterらの患者を除く19例がNMOと考えられ、LCLは全例にあり、抗AQP4抗体は13例中10例に認められた²⁷⁾。1例を除いた全例がTx後に発症していた。

ループス脊髄炎

SLEで脊髄炎を呈したループス脊髄炎(lupus myelitis) 22例を、責任病変により白質主体か灰

白質主体かで11例ずつに分類した報告がある(表4)⁴⁾。灰白質型では6時間以内に極期に達する急性発症をし、発熱や脊髄液細胞数増多などの炎症所見が強く、対麻痺や排尿障害を呈する。これに対し、白質型では発症が緩やかで、炎症所見は意外に軽度であるが再発率が高い。また、ループス抗凝固因子(lupus anticoagulant)が陽性のことが多く、抗リン脂質抗体症候群の既往が認められる。既往に視神経炎が過半数であり、NMO IgGが過半数で認められ、NMOの診断基準を満たすことが少なくなく、この病型とNMOとの関連が強く示唆される。

anti-HTLV-1 陽性 NMO

数週から数カ月の経過で発症する急性 human T-lymphotropic virus type I (HTLV-1) associated myelopathy (HAM) という概念があるが、梅原らは抗HTLV-1抗体、抗AQP4抗体ともに陽性となる脳幹脊髄炎4例を見出して検討したところ、HTLV-1はキャリアであり、臨床像はNMOに一致していることを報告した³²⁾。全員女性で、数時間から数日で進行し、1例で視神経炎を呈し、2例で難治性吃逆を呈した。ステロイドが有効だが、視神経炎や脊髄炎を反復することもある。

文 献

- 1) Antoine JC, Camdessanché JP, Absi L, et al: Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* 62: 978-980, 2004
- 2) Bennett JL, Lam C, Kalluri SR, et al: Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 66: 617-629, 2009
- 3) Bichuetti DB, Rivero RLM, Oliveira DM, et al: Neuromyelitis optica: brain abnormalities in a Brazilian cohort. *Arq Neuro-Psiquiatr* 66: 5-7, 2008
- 4) Birnbaum J, Petri M, Thompson R, et al: Distinct subtypes of myelitis in systemic lupus erythematosus. *Arth Rheum* 60: 3378-3387, 2009
- 5) Cree BAC, Goodin DS, Hauser SL: Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 22: 105-122, 2002
- 6) Furukawa Y, Yoshikawa H, Yachie A, et al: Neuro-myelitis optica associated with myasthenia gravis:

- characteristic phenotype in Japanese population. *Eur J Neurol* 13 : 655-658, 2006
- 7) Gotkine M, Fellig Y, Abramsky O : Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 67 : 881-883, 2006
 - 8) Green AJ, Cree BAC : Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 1002-1005, 2009
 - 9) 井形昭弘, 福岡忠博, 中村尚人, 他 : 重症筋無力症 (MG) と多発性硬化症 (MS) との合併例に関する全国アンケート調査. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班 (班長 : 里吉栄二郎) 昭和 55 年度研究報告書, 1981, pp 15-18
 - 10) Isbister CM, Mackenzie PJ, Anderson D, et al : Co-occurrence of multiple sclerosis and myasthenia gravis in British Columbia. *Mult Scler* 9 : 550-553, 2003
 - 11) 石垣あや, 長谷部 誠, 佐藤 景, 他 : 重症筋無力症 (MG) に多発性硬化症 (MS) が合併した 1 例. *臨床神経* 42 : 75, 2002
 - 12) Kanbayashi T, Shimohata T, Nakashima I, et al : Symptomatic narcolepsy in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Arch Neurol* 66 : 1563-1566, 2009
 - 13) Kay CSK, Scola RH, Lorenzoni PJ, et al : NMO-IgG positive neuromyelitis optica in a patient with myasthenia gravis but no thymectomy. *J Neurol Sci* 275 : 148-150, 2008
 - 14) Kister I, Gulati S, Boz C, et al : Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* 63 : 851-856, 2006
 - 15) 古口徳雄, 小島重幸, 平山恵三, 他 : 重症筋無力症と多発性硬化症との合併例の臨床的検討. *神経内科* 43 : 343-349, 1995
 - 16) McKeon A, Lennon VA, Jacob A, et al : Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39 : 87-90, 2009
 - 17) Misu T, Fujihara K, Nakashima I, et al : Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 65 : 1479-1482, 2005
 - 18) 三須建郎, 高橋利幸, 中島一郎, 他 : 視神経脊髄炎とアクアポリン 4 抗体—多発性硬化症との相違. *臨床病理* 57 : 262-270, 2009
 - 19) 村田真由美, 吉井康裕, 紺野晋吾, 他 : 胸腺摘出後に NMO を発症した重症筋無力症の 60 歳女性例. *臨床神経* 49 : 138, 2009
 - 20) Naismith RT, Tutlam NT, Xu J, et al : Optical coherence tomography differs in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *Neurology* 72 : 1077-1082, 2009
 - 21) Nakamura M, Nakashima I, Sato S, et al : Clinical and laboratory features of neuromyelitis optica with oligoclonal IgG bands. *Mult Scler* 13 : 332-335, 2007
 - 22) Nishino S, Kanbayashi T : Symptomatic narcolepsy, cataplexy and hypersomnia, and their implications in the hypothalamic hypocretin/orexin system. *Sleep Med Rev* 9 : 269-310, 2005
 - 23) Pittock SJ : Neuromyelitis optica : A new perspective. *Semin Neurol* 28 : 95-104, 2008
 - 24) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al : Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 63 : 390-396, 2006
 - 25) Poppe AY, Lapiere Y, Melançon D, et al : Neuromyelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* 11 : 617-621, 2005
 - 26) Ratchford JN, Quigg ME, Conger ME, et al : Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 73 : 302-308, 2009
 - 27) 高坂雅之, 田中正美, 田原将行, 他 : 重症筋無力症への胸腺摘出術後に発症した抗アクアポリン 4 抗体陽性亜急性脊髄炎の 1 例. *臨床神経* 50 : 111-113, 2010
 - 28) 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* 78 : 990-992, 2007
 - 29) 田中正美, 宮本将和, 本山りえ, 他 : 3 椎体以上の長い脊髄病変を呈し, NMO と鑑別を要する疾患. *神経内科* 72 : 339-340, 2010
 - 30) 田中正美, 田中恵子 : NMO での抗アクアポリン 4 抗体の false negative について. *神経内科* 69 : 505-506, 2008
 - 31) 田中正美, 富田 聡, 田原将行, 他 : 光干渉断層計 (optical coherence tomography) の多発性硬化症への応用. *神経内科* 70 : 402-407, 2009
 - 32) 梅原藤雄, 道園久美子, 林 大輔, 他 : 抗 HTLV-1 抗体・抗 aquaporin-4 抗体共陽性脳幹脊髄炎の病態解析. 免疫性神経疾患に関する調査研究班 (班長 : 楠進) 平成 21 年度班会議, 2010 年 1 月 27-28 日
 - 33) Uzawa A, Mori M, Iwai Y, et al : Association of anti-aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica with myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 287 : 105-107, 2009
 - 34) Weinschenker BG, Jacob A, Kister I, et al : Occurrence of CNS demyelinating disease in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 68 : 1326-1327, 2007
 - 35) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999
 - 36) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al : The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6 : 805-815, 2007
 - 37) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al : Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66 : 1485-1489, 2006
 - 38) Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al : A secondary progressive clinical course is uncommon in neuromyelitis optica. *Neurology* 68 : 603-605, 2007

NMOの臨床症候, MRIと検査所見

—抗アクアポリン4抗体の意義—

田中恵子

TANAKA Keiko/金沢医科大学神経内科学

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)では, NMO-IgG/抗アクアポリン4(AQP4)抗体が特異的診断マーカーとなる。NMOは中年域の女性に多く, 高度の視神経・脊髄病変を生じる。MRIでは, 胸髄を中心に3椎体長以上に及ぶ連続性病変を生じるのが特徴であり, また, 両側視床の対称性病変や, 第四脳室底最後野などにも病変を生じやすい。各種自己抗体の陽性率が高く, シェーグレン症候群の合併もある。抗体を補体とともに動物へ投与するとNMOの病変が生じることから, 抗AQP4抗体はNMOの病態形成に直接関与することが明らかになった。

はじめに

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)は視神経炎と脊髄炎を主徴とする中枢神経の炎症性疾患であり, 中枢神経系で発現の多いアクアポリン4(AQP4)に対する抗体(anti-aquaporin 4 antibody; 抗AQP4抗体)が関与する自己免疫疾患と考えられている。そして, AQP4-Abおよびその特異的免疫組織染色パターンであるNMO-IgGは, 本症の診断マーカーとしてきわめて有用なものであり, 本抗体の存在が診断上最も重視されている¹⁾²⁾。

本稿では, NMOの臨床的特徴とその病態スペクトラム, MRI所見の特徴, さらに, 抗AQP4抗体の検出とその病因的意義について概説する。

NMOの臨床的特徴

NMOの中核となる臨床的特徴として,

- ①平均発症年齢が43歳前後と比較的高齢である,
- ②女性の比率がきわめて高い,
- ③病初期に再発が多く身体機能障害度が高い,
- ④視神経障害が高度で失明に至る例の頻度が高く, 中心性視野狭窄に加え水平性半盲を生じることが特徴とされる,
- ⑤脳幹病変で初発し, 難治性吃逆や呼吸障害を生じる場合がある,
- ⑥MRI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る,
- ⑦急性期の髄液で細胞増多があり, オリゴクローナル(IgG)バンド(oligoclonal(IgG)bands; OB)の出現頻度

Key words

- 視神経脊髄炎(NMO)
- 抗アクアポリン4(AQP4)抗体
- NMO spectrum disorders
- 脊髄長大病変
- 抗体結合部位

は低い。

⑧ほかの自己免疫疾患で陽性になることが多い各種自己抗体が出現しやすく、時に慢性甲状腺炎やシェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SjS)などを合併する。

⑨再発寛解型がほとんどで、多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)でその存在が指摘され、一次進行型の病型を呈しない。

などが明らかになっている³⁻⁶⁾。

従来、日本を含むアジア諸国でMSの1病型とされてきた視神経脊髄型多発性硬化症(optic-spinal MS: OSMS)の多くは抗AQP4抗体が陽性であり、病態的にNMOと同じ疾患と考えられるに至ったが、視神経炎および脊髄炎の症候はMSでも共通にみられるものであり、一方で、NMOと同じ病態を有すると考えられる例で抗AQP4抗体が検出されないこともあることから、視神経脊髄炎を呈し抗AQP4抗体が陰性の場合の診断には慎重な判断が必要である。

現時点で、NMO自体の疫学調査はなされていないが、抗AQP4抗体が広く検査される前の2004年に実施された、厚生労働省「難治性神経疾患克服研究事業:免疫性神経疾患に関する調査研究班」によるMSの全国調査では、視神経および脊髄の病変を主徴とし、従来OSMSに分類された一群は、本邦MSの約20%を占め、古典型MS(classic MS: 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

表1 NMO spectrum disorders

1. NMO
2. NMOの限局型
原因不明の単発あるいは再発性 LETM*
再発性あるいは両側同時に発症する視神経炎
3. 全身性自己免疫疾患(SLEやシェーグレン症候群など)を伴った視神経炎や LETM
4. AQP4の分布が豊富でNMOに特徴的な病変(視床下部、第三あるいは第四脳室周囲、脳梁)が脳MRIで認められる視神経炎や LETM

*: LETM: longitudinally extensive transverse myelitis(脊髄に長大病変を有する脊髄炎)

(文誌8より引用)

であるなどの特徴が示された。

NMOは、2006年のWingerchukらの診断基準⁷⁾に準拠して診断される場合、視神経炎と脊髄炎の存在が必要条件ではあるが、現実的に最も重視されるのは、NMO-IgG/抗AQP4抗体の有無である。本抗体が陽性でありながら、経過中、視神経炎あるいは脊髄炎のみを反復する例、大脳・脳幹症状で発症する例、本症の特徴とされる脊髄長大病変を有しない例もある。このような場合、NMOの診断基準には合致していなくても、本抗体が陽性であれば病態が共通と考え、NMO spectrum disorders (NMOsd)として一括りに捉えることが一般的である⁸⁾。

NMOsdとされる群は、

- ①NMO,
- ②limited form of NMO (NMOの限局型),
- ③全身性自己免疫疾患を合併する視神経炎または脊髄に長大病変を有する脊髄炎(LETM),
- ④NMOに特徴的な大脳病変(視床下部、脳梁、脳室周囲、脳幹)を有する視神経炎または脊髄炎,

に分類される(表1)。

筆者らの検討では、大脳・脳幹病変で初発したNMOsdは約10%あり、limited form of NMOのうち、小児期発症例では視神経炎を初発症状とするものが多く、一方で、高齢発症例では脊髄炎での発症が多いなどの特徴がみられた。また、視神経炎と診断された眼科領域からの症例では、約14%に抗AQP4抗体が陽性であり、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、本抗体陽性視神経炎例の50%は5~6年の経過で脊髄炎を呈するとする報告もある⁹⁾。

MRI上の病変部位は、中枢神経内のAQP4の分布と密接に関連している¹⁰⁾。そのうち一部のNMO症例では、特徴的な大脳病変に基づく神経症候を呈する場合があり、両側対称性の視床下部病変を有し、ナルコレプシーを呈した例がある¹¹⁻¹³⁾。また、視床下部病変により、低体温や低ナトリウム血症、黄体形成ホルモンや卵胞刺激ホルモンの減少を来した例の報告もある¹¹⁾。

抗AQP4抗体陽性群の、臨床像の

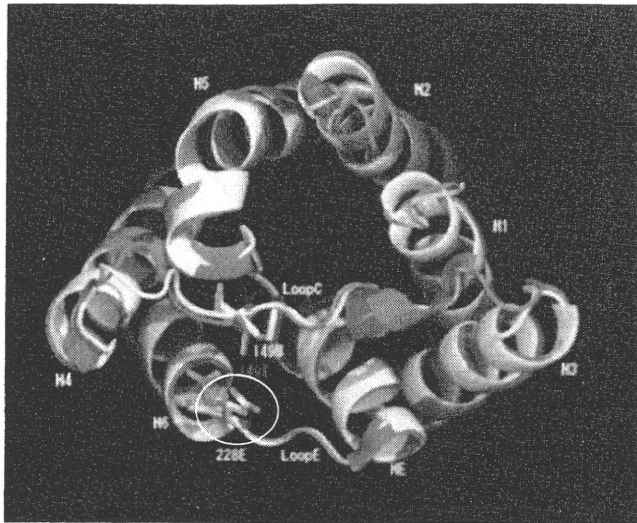


図1 AQP4の立体構造

細胞表面に発現するAQP4の立体構造を上から見た図で、白丸で囲んだLoop E部分が主たるエピトープと考えられる。ラットAQP4：赤紫色、ヒトAQP4：黄色。

(京大生物物理学教室 谷一寿先生ご提供の立体構造図より作成)

多様性に関わる要因は明らかではない。筆者らは、抗AQP4抗体が結合するAQP4の構造を、AQP4細胞外ドメイン構造がわずかに異なるヒト・マウス・ラットそれぞれのAQP4を発現させた細胞を用いて解析した¹⁵⁾。その結果、中核的な症候を呈するNMO典型例での抗体の主たる結合部位を明らかにし(図1)、さらに、病型により主たる認識部位が異なることを示してきた。

NMOにおけるMRI所見の特徴(図2)

NMOでは、中枢神経系でAQP4の発現が多い部位と、本症病巣の好発部位が比較的一致する。当初、大脳病変は乏しいと考えられた経緯があったが、

その後抗体陽性例が集積し、その60~70%に大脳病変が存在することが明らかになった¹⁶⁾¹⁷⁾。MSの特徴的なMRI所見である、側脳室周辺から大脳深部白質に広がるovoid lesion(髄質静脈に沿った脱髄巣)や、脳梁から深部白質に炎のように伸びる像(Dawson's finger)を認めることは少ないが、辺縁が不明瞭で雲のような複数の造影強調効果像が近接するcloud-like enhancementがみられる¹⁸⁾。また、血管性浮腫が疑われる造影されない腫瘍様脳病変や、空洞化を伴う大きな大脳病変を認めることもある。最も強調されているのは、脊髄に3椎体長以上に及ぶ長大な病変を生じることであり、多くは中心灰白質を中心とした病変である(図2A)。病初期には脊髄が腫大し、長期経過で萎縮性になることが多い。

しかしながら、脊髄に広汎な病変を呈し得る疾患は多数存在するため、その他の特徴も加味して診断に用いることになる。

このほか、MSと異なる特徴として、

- ①両側同時に重篤な視神経炎を呈するに至る原因となる、視交叉部での左右に広がる広汎な病変、
- ②持続する難治性吃逆や嘔吐を呈する原因となる、延髄背内側部の第四脳室底の最後野から上部頸髄に連続性に伸びる病変¹⁹⁾、
- ③過眠、ナルコレプシー、内分泌異常を生じる背景となる左右対称性の視床下部病変¹¹⁾¹³⁾、

を生じることも特徴とされる(図2B)。また、急性炎症による血管性浮腫のため、腫瘤状の大きな病変を呈する例²⁰⁾(図2C)、後頭葉に好発する対称性の可逆性血管性浮腫(posterior reversible encephalopathy syndrome: PRES)を呈する例²¹⁾、marbled pattern(大理石様パターン)といわれるMRI FLAIR画像で、辺縁部が高信号で中心部が低信号のパターンを呈する場合²²⁾もある。

NMOでの検査所見

NMOでは一般的な血液検査での異常として特徴的なものはないが、抗AQP4抗体陽性例では、しばしばほかの全身性自己免疫疾患でみられる自己抗体が併存する。一部の例では、SjSや全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)、あるいは慢性甲状腺炎の診断基準を満たして

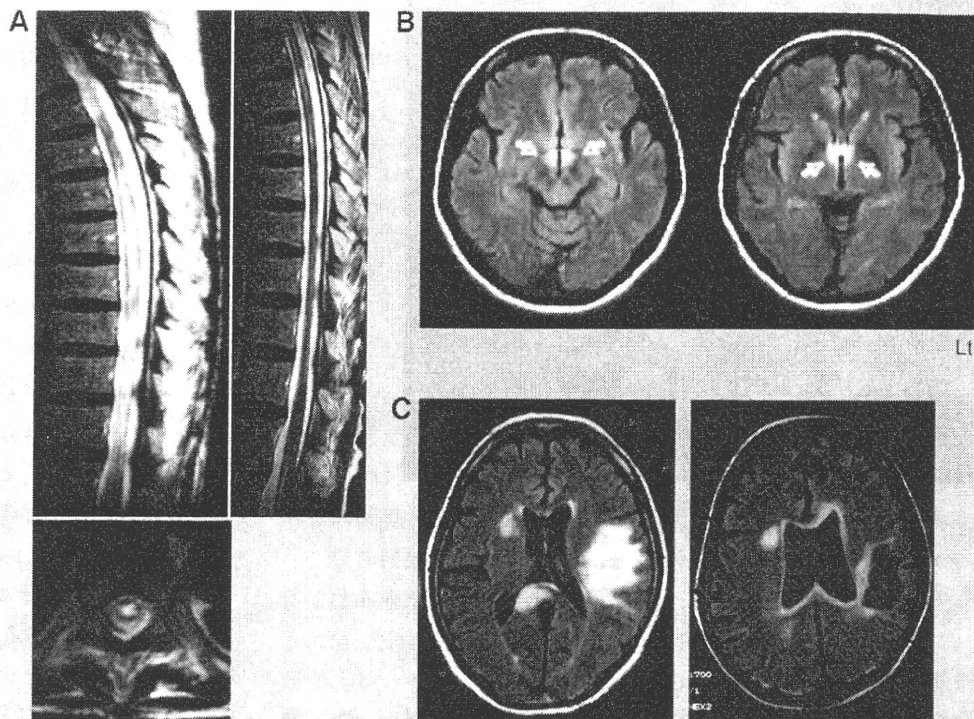


図2 NMOのMRI画像所見

A: 左: 脊髄の中心灰白質を中心とした長大病変, 右: 萎縮に陥った脊髄(T2強調画像). B: 第三脳室周囲の左右対称性病変 (FLAIR画像). C: 左: 大脳白質の腫瘍様病変, 右: のちに空洞化(FLAIR画像).

いる症例もある。

われわれの抗 AQP4 抗体陽性多数例の検討では, SjS の診断名も付されている症例が最も多く (19.8%), 次いで甲状腺疾患 (13.6%), 慢性関節リウマチ (2%), 特発性血小板減少性紫斑病 (2%), SLE (1.0%) の病名が記載されていた。これらの例のほとんどは NMO と同様の視神経炎や脊髄炎を呈している。一方, NMO と診断される症例で, SjS や SLE, その他の膠原病の診断を支持する症候はないものの, 抗 AQP4 抗体以外の自己抗体が検出

される場合もある。そのうちでは抗核抗体が最も多く, 54.6% にみられた。次いで多いのは抗 SS-A/SS-B 抗体で 34.6% に, そのほかにも 2~5% にさまざまな抗体が併存してみられた。

他方で, 神経症状を認めない SjS や SLE などの膠原病, 神経変性疾患, 健康人を加えた 50 例では抗 AQP4 抗体陽性例はみられなかった。

Pittock らも米国の NMOsd 153 例での検討で, 67 例 (43.8%) に抗核抗体が陽性, SS-A 抗体陽性 16 例 (10.5%), SS-B 抗体陽性 6 例 (3.9%) であったと

している²³⁾。また, NMO-IgG 陽性の 102 例のうち, 2 例で SLE, 2 例で SjS, 1 例で SLE と SjS の両者が併存, そのほか, 自己免疫性甲状腺疾患 26 例 (17.0%), 潰瘍性大腸炎 4 例 (2.6%), 特発性血小板減少性紫斑病, 慢性関節リウマチ, 重症筋無力症がそれぞれ 2 例 (1.3%), レイノー現象, 多発筋炎, セリアック病がそれぞれ 1 例 (0.7%) にみられ, 一方, NMOsd としての神経症状を伴わない SLE や SjS 33 例では, NMO-IgG が陽性の例は認めなかったと報告している²³⁾。

髄液検査では、しばしば多核球を含む細胞増多および蛋白増加を認める。また、OBの出現率は低いが、ミエリン塩基性蛋白(myelin basic protein; MBP)が高値を示す症例が多い。

Misuらは、NMOの急性期にはグリア原線維酸性蛋白(glial fibrillary acidic protein; GFAP)が高値を呈し、重症度や病勢を反映すること、MSではGFAPが高値になることはなく、両者の鑑別に有用であることを示した²⁴⁾。

NMO-IgG/抗AQP4抗体の意義

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、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抗体である¹⁾。この染色パターンから、対応抗原がAQP4であることが推定され、実際AQP4との特異的結合が確認された²⁾ことから、NMOの診断に抗AQP4抗体が用いられるようになった(図3)²⁵⁾。

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のアストロサイトの足突起に発現が多く、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²⁶⁾²⁷⁾。

本抗体は病因に密接に関連するものと考えられている。その根拠としては、以下の知見が集積されてきたことによる。すなわち、抗AQP4抗体陽性例の臨床疫学的特徴には共通の部分が多

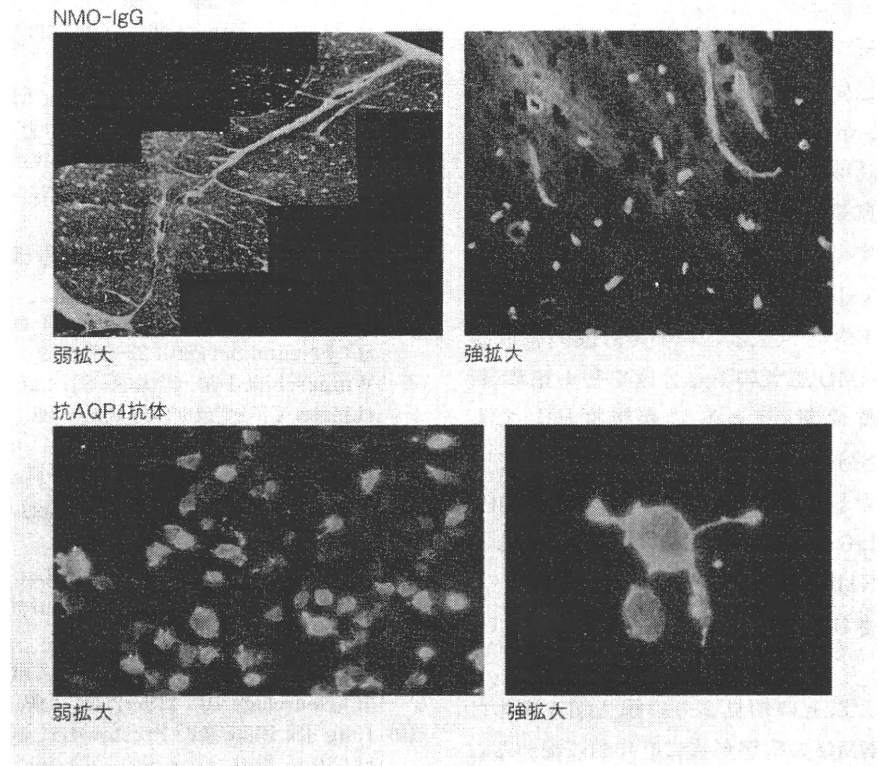


図3 同一症例の血清を用いたNMO-IgGおよび抗AQP4抗体染色像
(文献25より引用)

く、抗体の力価と病勢が相関する例があること、血漿交換療法や抗体産生抑制療法が症状の改善に有用であること、AQP4の発現の多い部位とNMOの病変好発部位が一致すること、NMOの初期病変ではAQP4が広汎に消失し、一次的な攻撃対象になっていると考えられること、抗AQP4抗体は補体結合能を有するIgG1サブクラスに属することから、IgGや活性化補体沈着を伴う血管壁の肥厚がみられるNMOの組織学的変化に対応すること、などが挙げられる。

自験例の剖検でも、その神経組織で

は、大脳・脊髄に多数の脱髄病巣を認めるとともに、軸索変性、白質・灰白質での組織壊死を伴う空洞形成もみられ、小血管壁は肥厚し、ヒアリン化を認めた。新鮮な脱髄病巣では血管周囲にIgGや活性化補体の沈着がみられ、免疫組織染色でAQP4が広汎に脱落しているなど、CMSとは異なる特徴的な病変が認められた²⁸⁾。

このような知見をふまえて、最近、抗体の直接的な関与を証明する論文が、本邦・欧米のグループから相次いで発表された。詳細は別項で記載されるが、ラットをミエリンオリゴデンドロサイ