

図2 ヒトの摘出膵を用いた膵β細胞量とOGTT 負荷後血糖値(30分, 左)と負荷後C-peptide(15分, 右)との相関
○: NGT, ◇: IGT, △: DM.

[文献8)より引用]

起こっていることが「ジョスリン糖尿病学」にも記されている。ここでは、UKPDSの患者データを基に、HOMA-βを算出して膵β細胞機能を推定するということが行われている。HOMA-βは“HOMA-β=空腹時インスリン濃度(μU/ml)×360/空腹時血糖(mg/dl)−63”の計算式で算出される。

HOMA-βは、ADOPT(a diabetes outcome progression trial) studyにおいても、経時的に膵β細胞機能を評価するために用いられている⁶⁾。しかしその一方で、HOMA-βは、AIRや血中プロインスリン濃度に比べて、膵β細胞機能障害を過小評価するものであることを示すデータもある⁷⁾。HOMA-βは、負荷試験なしで算出できるというメリットをもっているが、やはりAIRに比べるとその評価は低いと考えられる。

また、ヒトの慢性膵炎や膵良性腫瘍の患者に対し、術前にOGTT(oral glucose tolerance test)などを行い、術後に摘出膵の組織を用いて、膵β細胞量(ここではエリア)とどの検査マーカーがよく相関するのかを調べた結果が報告された。その報告によると、負荷後のグルコース濃度や負荷後のC-ペプチド値は、膵β細胞量と非常に高い相関性を示すが(図2)、HOMA-βとは全くと言ってよいほど相関性が認められなかった⁸⁾。この結果からも、少なくともある時間断面でのHOMA-βの絶対値は、残存膵β細胞量を評価する指標

にはならない可能性が高いことがわかる。一連の解析の中で、膵β細胞量は空腹時のC-ペプチド/グルコースとも相関を示したため、空腹時であっても、血中C-ペプチドは膵β細胞量の指標となりうることが示唆された。

尿中C-ペプチド排泄量もインスリン分泌量を評価されるためによく用いられるため、膵β細胞量の指標としても有用ではないかと考えられる。しかし、C-ペプチドの尿排泄率には個人差が大きく、同一人ですら一定しないという問題もある。

空腹時にグルカゴン1mgを静注し、静注前と6分後の血中C-ペプチドを測定するグルカゴン負荷試験も膵β細胞の機能・量の指標として有用であると考えられている。実際に日本人2型糖尿病患者にグルカゴン負荷試験を実施したところ、罹病期間が長期になるに従い負荷後C-ペプチド値が低下してくることが報告されている⁹⁾。

● イメージングによる膵β細胞量の測定

1. 膵ラ氏島の大きさとイメージング機器の開発

膵ラ氏島にはβ細胞以外の細胞も存在するため、厳密には膵ラ氏島の容量は膵β細胞量と同じではない。膵ラ氏島でさえ、その大きさは数十

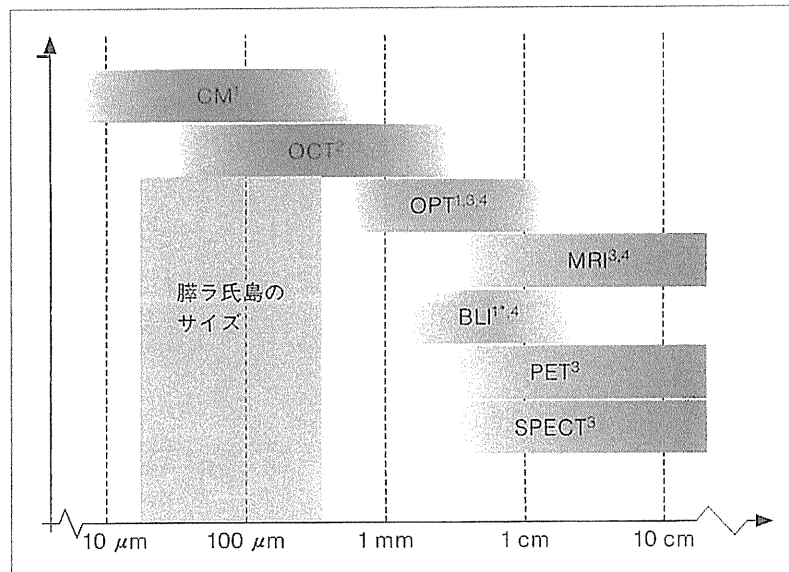


図3 膵ラ氏島定量に使用される機器の空間分解能
 CM: confocal microscopy, OCT: optical coherence tomography,
 OPT: optical projection tomography, BLI: bioluminescent imaging,
 MRI: magnetic resonance imaging, PET: positron emission
 tomography, SPECT: single photon emission computed tomogra-
 phy.

(文献10)より引用)

～数百 μm ほどしかなく、膵 β 細胞量を膵ラ氏島量に置き換えて定量するとしても容易なことではない。

近年、科学の進歩に伴い、膵ラ氏島量の定量化に使用しうる機器も増えてきた(図3)¹⁰⁾。OCTやOCMでは、膵ラ氏島量の定量可能なレベルまでその空間分解能は向上していると言える。しかしながら、これらは観察できる範囲が限定されており、OPTは摘出膵の標本を用いる必要がある。いずれにしてもヒトの膵ラ氏島量を生体のまま定量するのは、どちらを用いても現在のところ不可能である。BLI, MRI, PETにおいては、いずれも生体のままでの撮像が可能であるが、空間分解能は個々の膵ラ氏島を検知するレベルには至っていない。

2. confocal microscopy (共焦点顕微鏡)

光源としてレーザーが用いられるため“レーザー走査型共焦点顕微鏡”(共焦点顕微鏡)とも呼ばれている。共焦点顕微鏡では、焦点位置だけの情報がピンホールを通過して検出器に到達し、焦点位置以外の光はピンホールでカットされ、焦点のあった面だけの情報が得られるため、解像・コントラストが飛躍的に向上する。特に、深さ方向

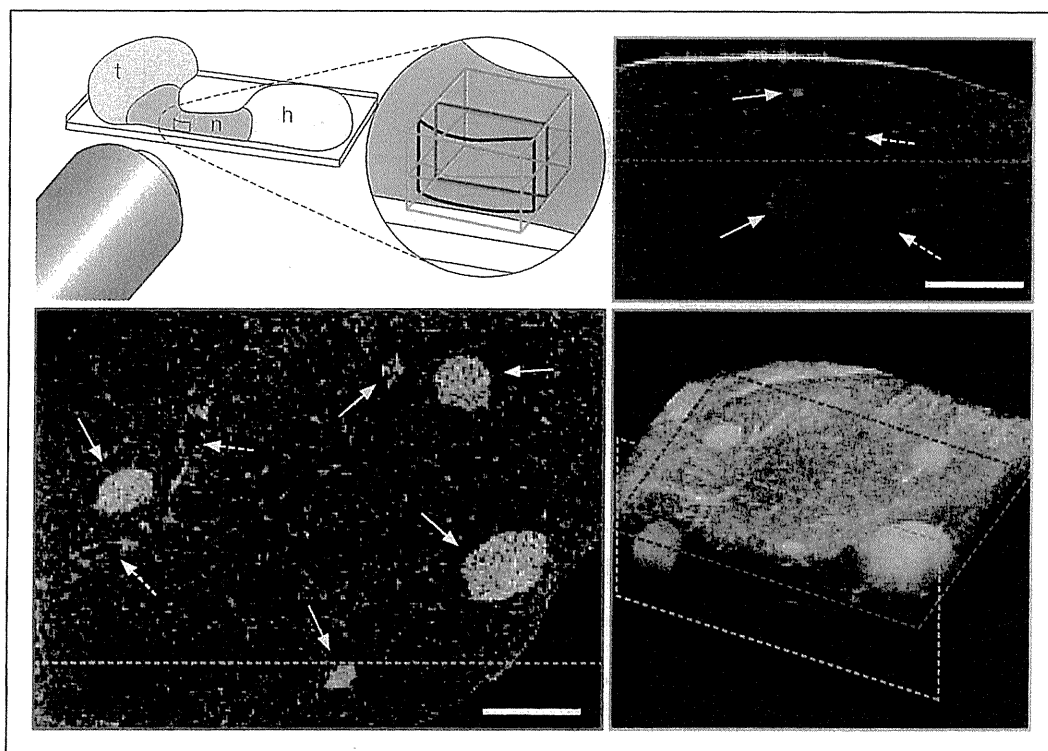
(Z方向)に分解能が生じ、光学的断層像を得ることができる¹¹⁾。空間分解能は、膵ラ氏島の大きさをはるかに上回るものである。しかし、非常に限られた深さ方向の解析しかできないため臓器全体の解析には不向きであること、また *in vivo* での観察ということになると、前眼部の観察など方法が限られていることより、今のところ膵ラ氏島量を *in vivo* で把握するという点については実用化されていない。

3. OCT (optical coherence tomography)

自然光に近い低コヒーレンス光(近赤外線領域の波長)を生体試料に照射して、その内部で反射した光波を高感度に検出する方法であり、OCTと呼ばれている。空間分解能は高く、膵ラ氏島を十分に識別することができるレベルにある。膵管や血管にプローブを挿入することにより、理論的には *in vivo* での膵ラ氏島量の測定が可能になる。1番の問題は組織透過性が1～2 mmと非常に小さいことであり、膵ラ氏島量測定の実用化に向けてはこの問題の解決が必須である。

4. OCM (optical coherence microscopy)

最近、従来のOCMの弱点であった組織透過性とスキャン時間を大幅に改善することにより、



a|b
c|d

図4 fx OCM (extended focus OCM) の測定原理

まず緑色の面の画像を作製し(b), それを赤色の面(c)と並行な方向に画像を重ねることにより, 水色で囲まれたような3D画像(d)を得ることができる。実線矢印はラ氏島を, 破線矢印は脈管を示している。

[文献12]より引用

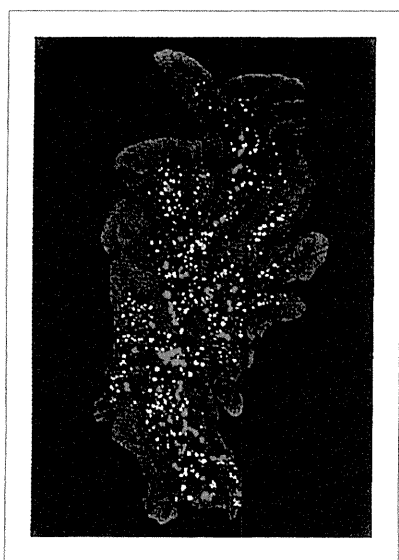


図5 OPTによる膵β細胞の解析

NOD(non obese diabetic)マウスから膵を摘出後, インスリン抗体の免疫染色を行っている。グレーは膵のアウトラインを示しており, 赤, 白, 緑は膵ラ氏島を表すが, 色によって膵ラ氏島の大きさが区別できる。

[文献10]より改変

ex vivo のみならず *in vivo* でも膵全体にわたるラ氏島量を測定できるということが報告された¹²⁾。3D画像を構築することにより, 一個一個のラ氏島の容量を測ることができる(図4)。 *in vivo* で測定する際には, 膵臓を露出させる必要があるため, 現時点ではヒトには応用できないが, 今後, 改良次第では臨床応用が可能になるかもしれない。

5. OPT (optical projection tomography : 光投射型断層撮影技術)

CT スキャンの原理を可視光および紫外線に応用した技術を用いた3次元イメージングシステムである。OPTは1cm程度の小さなサンプルの高精度な3D解析を可能にしたと言える。この大きさは, 共焦点顕微鏡では大きすぎ, MRIなどでは小さすぎるため, かつてはサンプルの凍結切片などを作成してから手作業で3次元画像を作っていた。空間分解能は5~50 μmであり, 膵ラ氏島を十分に認識できるレベルにある(図5)¹⁰⁾。

1型糖尿病のモデルマウスであるNOD(non obese diabetic)マウスの膵β細胞量が明らかに

減っていることを OPT で示したということも報告されている¹³⁾。しかし現時点では、摘出膵に免疫染色などの処理を行う必要があり、ヒトの生体での臨床応用にはまだ課題が多い。

6. BLI (bioluminescent imaging)

ルシフェラーゼ遺伝子を発現している個体に発光基質を注射すると生体内で酸化反応 (Luciferin-Luciferase 反応) が開始され、その発光シグナルは非侵襲的に検出することが可能である。BLI ではこの化学発光が利用されている。BLI は、もともと膵 β 細胞量を非侵襲的にモニタリングするために使われてきたという経緯があり、膵 β 細胞でルシフェラーゼを発現する遺伝子改変マウスを用いると、膵ラ氏島量を生体のまま光子量として測定できることが報告されている¹⁴⁾。しかし、ヒトにおいて膵 β 細胞特異的にルシフェラーゼを発現させることは現在のところ困難である。

7. MRI (magnetic resonance imaging)

酸化鉄ナノ粒子で炭化デキストランコーティングした造影剤を用いて、MR 画像での膵ラ氏島の可視化が試みられてきた。

CD8 陽性の T 細胞レセプターに特異的に結合するプローブを含む造影剤を用いることによって、NOD マウスのラ氏島炎を MR 画像でモニタリングできることが報告されている¹⁵⁾。

Jiráková¹⁶⁾ は、Resovist[®] という市販の MR 造影剤の中で移植前の膵ラ氏島を培養した後、門脈内に注入し、膵ラ氏島移植を行っている。膵ラ氏島移植後の肝臓の MRI で膵ラ氏島が低信号イメージとして検出できることを報告している。この方法はヒトでも応用できるため、1 型糖尿病の膵ラ氏島移植後の生着状況を確認する方法として期待されている。

8. PET (positron emission tomography)

内因性の残存膵ラ氏島を非侵襲的に映し出すことは不可能である。したがって実際には、膵 β 細胞特異的なプローブを利用して周辺とのコントラストを発生させ、PET によってそのシグナルを膵 β 細胞量として定量するアプローチが必要である。

プローブとしては、膵 β 細胞に特異的に発現している蛋白のリガンドや基質、そして特異的抗

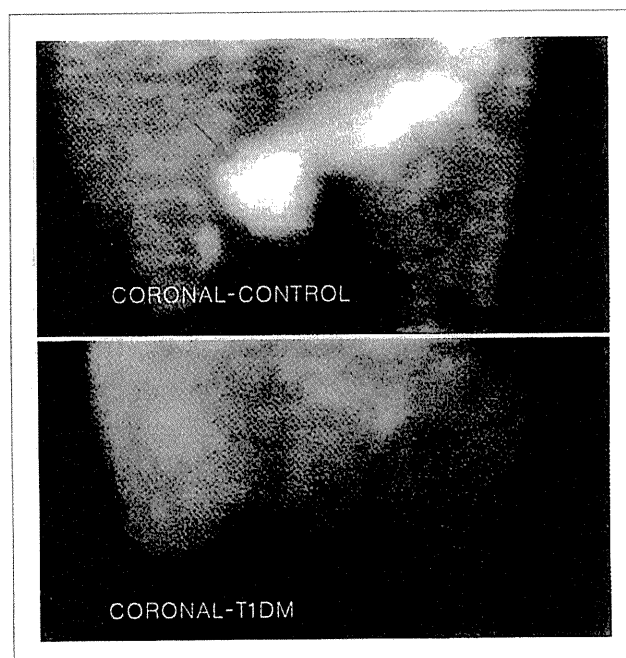


図6 ヒトにおける $[11\text{C}]-\text{DTBZ}$ による膵臓のイメージング

1 型糖尿病症例での RI 集積は正常者に比べて著明に減少している (矢印は膵臓を示す)。

[文献 21) より引用]

体などが候補となる。糖輸送担体である GLUT2 の基質である 2-deoxy-glucose や Mannoheptulose¹⁷⁾、スルホニルウレア受容体 (SUR1) のリガンドである SU 薬¹⁸⁾、ソマトスタチン受容体のリガンド¹⁹⁾、小胞モノアミン輸送担体のリガンドである DTBZ (dihydropyridazinone)²⁰⁾ などがプローブとして有効であることが報告されている。

VMAT2 (vesicular monoamine transporter type 2) は神経細胞の神経伝達物質顆粒に発現するトランスポーターで、膵 β 細胞の分泌顆粒にも発現している。膵 β 細胞のマーカーとしての VMAT2 ターゲティング放射線標識リガンドの $^{11}\text{C}-\text{DTBZ}$ を投与した後の PET で、1 型糖尿病患者の膵臓への集積が正常人に比べて著明に低下していることが示されている (図 6)²¹⁾。

また、最近、RI 標識した GLP-1 受容体リガンドを用いることにより膵 β 細胞量を定量できることを、京都大学のグループが報告している²²⁾。

おわりに

膵 β 細胞死をリアルタイムに評価するのは極めて困難で、残存膵 β 細胞量を評価することで代用するしかない。インクレチン関連薬は膵ラ氏島量を維持または増加させる可能性があることより、インクレチン関連薬の登場により、糖尿病の病態における膵 β 細胞死と残存膵 β 細胞量を評価することの重要性が一段と高まってきている。糖尿病の病態の理解とよりよい治療介入のために膵 β 細胞の量的変化を評価できる技術開発が求められる。

文献

- 1) Butler AE, Janson J, Bonner-Weir S, et al : Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes* 52 : 102-110, 2003
- 2) U.K. prospective diabetes study 16. Overview of 6 years' therapy of type II diabetes : a progressive disease. U.K. Prospective Diabetes Study Group. *Diabetes* 44 : 1249-1258, 1995
- 3) Rhodes CG, Type 2 diabetes-a matter of beta-cell life and death? *Science* 307 : 380-384, 2005
- 4) Larsen MO, Rolin B, Wilken M, et al : Measurements of insulin secretory capacity and glucose tolerance to predict pancreatic beta-cell mass *in vivo* in the nicotinamide/streptozotocin Göttingen minipig, a model of moderate insulin deficiency and diabetes. *Diabetes* 52 : 118-123, 2003
- 5) Eisenbarth GS : Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. *N Engl J Med* 314 : 1360-1368, 1986
- 6) Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, et al : Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 355 : 2427-2443, 2006
- 7) Festa A, Williams K, Hanley AJ, et al : Beta-cell dysfunction in subjects with impaired glucose tolerance and early type 2 diabetes : comparison of surrogate markers with first-phase insulin secretion from an intravenous glucose tolerance test. *Diabetes* 57 : 1638-1644, 2008
- 8) Meier JJ, Menge BA, Breuer TG, et al : Functional assessment of pancreatic beta-cell area in humans. *Diabetes* 58 : 1595-1603, 2009
- 9) 藤本新平 : グルカゴン負荷試験より検討したインスリン分泌不全の進展. *糖尿診療マスター* 7 : 231-234, 2009
- 10) Holmberg D, Ahlgren U : Imaging the pancreas : from *ex vivo* to non-invasive technology. *Diabetologia* 51 : 2148-2154, 2008
- 11) 阿部勝行 : 光学顕微鏡の現状. *医療機器学* 79 : 662-668, 2009
- 12) Villiger M, Goulley J, Friedrich M, et al : *In vivo* imaging of murine endocrine islets of Langerhans with extended-focus optical coherence microscopy. *Diabetologia* 52 : 1599-1607, 2009
- 13) Alanentalo T, Asayesh A, Morrison H, et al : Tomographic molecular imaging and 3D quantification within adult mouse organs. *Nat Methods* 4 : 31-33, 2007
- 14) *Mol Imaging*. Apr-Jun 5 : 65-75, 2006
Smith SJ, Zhang H, Clermont AO, et al : *In vivo* monitoring of pancreatic beta-cells in a transgenic mouse model. *Mol Imaging* 5 : 65-75, 2006
- 15) Turvey SE, Swart E, Denis MC, et al : Noninvasive imaging of pancreatic inflammation and its reversal in type I diabetes. *J Clin Invest* 115 : 2454-2461, 2005
- 16) Jiráč D, Kriz J, Herynek V, et al : MRI of transplanted pancreatic islets. *Magn Reson Med* 52 : 1228-1233, 2004
- 17) Malaisse WJ : On the track to the beta-cell. *Diabetologia* 44 : 393-406, 2001
- 18) Sweet IR, Cook DL, Lernmark A, et al : Systematic screening of potential beta-cell imaging agents. *Biochem Biophys Res Commun* 314 : 976-983, 2004
- 19) Amartey JK, Shi Y, Al-Jammaz I, et al : Radioiodinated naphthylalanine derivatives targeting pancreatic beta cells in normal and nonobese diabetic mice. *Exp Diabetes Res* 371716, 2008
- 20) Souza F, Simpson N, Raffo A, et al : Longitudinal noninvasive PET-based beta cell mass estimates in a spontaneous diabetes rat model. *J Clin Invest* 116 : 1506-1513, 2006
- 21) Harris PE, Ferrara C, Barba P, et al : VMAT2 gene expression and function as it applies to imaging beta-cell mass. *J Mol Med* 86 : 5-16, 2008
- 22) Mukai E, Toyoda K, Kimura H, et al : GLP-1 receptor antagonist as a potential probe for pancreatic beta-cell imaging. *Biochem Biophys Res Commun* 389 : 523-526, 2009

Summary

Monitoring of pancreatic beta-cell cell death

Yasuharu Ohta¹⁾, Yukio Tanizawa²⁾

Regulation of the pancreatic β -cell mass involves a balance of replication, apoptosis, and regeneration. The mechanism underlying decreased β -cell mass in type2 diabetes is increased apoptosis. However,

apoptosis is a difficult process to measure because the dead cells are rapidly degraded. Therefore, studying remaining beta cell mass replaces quantification of apoptosis. Acute insulin response after glucose load appears to better predict beta-cell mass than fasting measures, such as the HOMA- β . Imaging modalities such as MRI and PET could be used clinically in the near future as methodologies for non-invasive imaging of islet mass. OPT would be more suitable for monitoring islet mass and allow whole pancreas 3D

spatial analysis.

(Rinsho Kensa 54 : 1040-1047, 2010)

-
- 1, 2) Division of Endocrinology, Metabolism, Hematological Science and Therapeutics, Department of Bio-Signal Analysis, Yamaguchi University Graduate School of Medicine, 1-1-1 Minamikogushi, Ube, Yamaguchi 755-8505, Japan

糖尿病の遺伝子診断・治療と生命倫理

谷澤幸生

*Bioethics in Genetic
Diagnosis and Gene Therapy
of Diabetes Mellitus*

遺伝情報は生涯変化しない個人情報で、その影響は血縁者にも及ぶ。したがって遺伝子検査に際しては格別の倫理的配慮が必要である。遺伝カウンセリングも欠かせない。遺伝子治療の開発においては十分な倫理的配慮のもとに有効性、安全性の検討が行われるべきである。

糖尿病の遺伝子検査

ヒトゲノム研究と並行して、糖尿病に関連する遺伝子についての研究が進展している。MODY やミトコンドリア遺伝子異常に代表される単一遺伝子病としての特殊な型の糖尿病や、糖尿病を合併する遺伝的症候群の原因遺伝子が解明され、遺伝子診断が可能となった。また、多因子遺伝病の代表である、1型糖尿病、2型糖尿病についても、その発症に関連する遺伝子が同定されている。さらに糖尿病合併症と関連する遺伝子も同定されつつある。これらは糖尿病やその合併症の発症リスクの予知に役立つ。

このように、遺伝子検査は糖尿病領域でも日常的な検査となりつつある。一方で遺伝情報は生涯変化しない個人情報であり、また血縁者で一部共有されており、その影響は本人のみにとどまらないという特徴をもつ。したがって遺伝情報にかかわる検査を行う際には格別の倫理的配慮が必要である¹⁾²⁾。

遺伝子検査にかかわる倫理的配慮

糖尿病に関連する遺伝子検査は、おもに生殖細胞系列における遺伝子変異(多型)もしくは染色体異常に関する検査である。確定診断のための検査、保因者検査、発症前検査、**易罹患性検査**、**薬理遺伝学的検査**、出生前検査などの目的によるものが考えられる。研究として実施される場合には文部科学省・厚生労働省・経済産業省による「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に従って、また、臨床検査として遺伝子検査を行う際には遺伝医学関連学会による「遺伝学的検査に関するガイドライン」に準拠して行う³⁾(表)。

診療において実施され、解析結果が提供者およびその血縁者の診療に直接活かされることが医学的に確立されている臨床検査、およびそれに準ずるヒトゲノム・遺伝子解析は「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」の対象外とされ、臨床検査として「遺伝学的検査に関するガイドライン」に準拠して行うが、臨床検査と研究とは必ずしも明確に区別できるものではない。いずれの場合でも重要なこととして、①当該検査または研究が社会または被検者個人にとって有益なものであること、②被検者に対する十分な説明と自由意志による同意(インフォームド・コンセント)が得られていること、③個人情報の保護に十分配慮されていること、④遺伝カウンセリングの実施体制が整っていること、などが挙げられる。

遺伝子検査を臨床検査として実施する際には、加えて、①その検査の検査法が確立しており、信頼できる再現性の高い結果が得られること(分析的妥当性)、②検査結果の意味づけが十分になされていること(臨床的妥当性)、③検査の結果によって今後の見通しについて情報が得られたり、適切な予防法や治療法に結びつけることができるなど、臨床上のメリットがあること(臨床的有用性)、④遺伝カウンセリングを含めた総合的な臨床遺伝医療を行う体制が用意されていること、が必要である。

遺伝学的検査および遺伝カウンセリングなどの遺伝医療に関与する者は、被検者、その血縁者およ

用語解説——易罹患性検査

糖尿病のような個々の遺伝子の表現型に及ぼす効果がそれほど高くない疾患についての予測的遺伝学的検査。臨床応用には感度と特異度などが問題になる。

用語解説——薬理遺伝学的検査

薬物代謝に関連する遺伝子の変異や多型などを検出する検査で、薬効や副作用などの予見に有用である。たとえば、CYP2C9の多型はSU薬の代謝に影響することが知られている。

表 関連ガイドライン等とその入手先

遺伝子検査・診断			
遺伝学的検査に関するガイドライン	2003年8月	遺伝医学関連10学会	http://www.congre.co.jp/gene/frame/f_guideline.html
遺伝子研究			
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省 経済産業省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/hito_genom.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html http://www.meti.go.jp/policy/mono_info_service/mono/bio/Seimeirinnri/ethics-20-12-01.pdf
遺伝子治療			
遺伝子治療臨床研究に関する指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/anzen.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
臨床研究			
臨床研究に関する倫理指針	2009年4月1日	厚生労働省	http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
個人情報			
個人情報保護法	2003年	内閣府	http://www.kantei.go.jp/it/privacy/houseika/hourituan/index.html
医学研究等における個人情報の取扱いの在り方等について	2004年12月	文部科学省	http://www.mext.go.jp/b_menu/shingi/gijyutu/gijyutu0/shiryu/05052001/004/003.htm
疫学研究に関する倫理指針(改正)	2004年12月	文部科学省 厚生労働省	http://www.lifescience.mext.go.jp/bioethics/ekigaku.html http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/index.html
医学・生命倫理			
ヒト遺伝情報に関する国際宣言	2003年	UNESCO	http://www.mext.go.jp/unesco/009/005.htm
ヒトゲノムと人権に関する世界宣言	1997年	UNESCO	http://www.mext.go.jp/unesco/009/005.htm
WMAヘルシンキ宣言—ヒトを対象とする医学研究の倫理的原則(1964年、2000.10 エジンバラにて修正、2002年注釈追加)	1964採択 2008年修正	世界医師会	http://www.med.or.jp/wma/helsinki08_j.html

び家族の人権を尊重しなければならず、被検者や血縁者が特定の遺伝子型(変異)をもつことで不当な差別(遺伝的差別)を受けることがないように努めなければならない。

遺伝カウンセリング

遺伝カウンセリングはインフォームド・コンセントを得るための説明に際して、また、検査後においても重要である⁴⁾。遺伝カウンセリングは十分な遺伝学的知識・経験をもつ臨床遺伝専門医などによって、被検者の心理状態を常に把握しながら行われるべきである。必要に応じて精神科医、臨床心理専門職、ソーシャルワーカーなどの協力を求めチームで行うことが望ましい。平易な言葉で被検者が十分理解できていることを確認しながら進める。被検者、家族または血縁者に正確な情報を提供し、疑問に適切に答え、疾患に対する理解を深め、不安や悩みに応えることによって検査や研究への協力への受諾や、自身の今後の生活に向けて、自らの意志で選択し、行動できるように支援または援助することが目的である。

遺伝子治療と倫理

糖尿病に関連する遺伝子治療としては、閉塞性動脈硬化症(arteriosclerosis obliterans; ASO)に対するものが臨床応用されつつある。肝細胞増殖因子(hepatocyte growth factor; HGF)を産生する遺伝子を虚血部位に投与することで局所にHGF蛋白を発現させ、血管新生を促して虚血状態の改善を図るもので、国内で第Ⅲ相試験を終了し厚生労働省に承認申請中である⁵⁾。そのほかの多くのものは研究段階であり、現時点では有効性と安全性に関して倫理的配慮が問題となる。新しい治療法であるだけに、被験者の安全を確保し、被験者のみならず、一般国民に対しても必要性、意義、危険性、費用などの情報を適切に開示しながら研究を進めるべきである⁵⁾。3省による「遺伝子治療臨床研究に関する指針」に遵守すべき事項が定められている。

References

- 1) 松田一郎: 日本未熟児新生児学会雑誌 21: 1-4, 2009
- 2) 吉田邦広: 神経治療 19: 465-470, 2002
- 3) 佐藤洋一: 薬事 46: 1125-1131, 2004
- 4) 桜井晃洋: 臨床と研究 79: 26-29, 2002
- 5) 田原 稔: 分子呼吸器病 9: 257-263, 2005

関連事項

2型糖尿病遺伝子	▶▶▶	122頁
グルコキナーゼ遺伝子異常	▶▶▶	138頁
ミトコンドリア遺伝子異常	▶▶▶	140頁
インスリン受容体異常症	▶▶▶	142頁
MODY	▶▶▶	144頁

神経眼科・斜弱

抗アクアポリン4抗体検査について
教えてください

中尾雄三

あたらしい眼科 *Atarashii Ganka (J. Eye)*
Vol. 27 臨時増刊号 2010 別刷

(株) メディカル葵出版

Q1 抗アクアポリン4抗体検査について教えてください

中尾雄三*

1. 視神経脊髄炎 (NMO) に特異的な NMO-IgG (抗 AQP4 抗体) が発見され、実験病理学的にその病原性が証明された。
2. AQP4 は神経アストロサイトに多く発現する水チャンネルの膜蛋白である。
3. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の発症は高齢女性に多く、両耳側半盲 (視交叉炎)、非協調性同名半盲 (視索炎)、水平半盲を示すことがある。
3. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎はステロイド治療に抵抗性で再発が多く、視機能予後の不良例が多い。
4. ステロイド治療が低反応または無効な例に血液浄化治療が有効との報告がある。
5. 抗 AQP4 抗体検査はいくつかの研究施設に依頼できる。

はじめに

近年、視神経炎に関して衝撃的、かつきわめて重要性の高い事実が判明した。特発性視神経炎、多発性硬化症の視神経炎に次いで、第3の視神経炎とでもよぶべき視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の視神経炎が注目されている。欧米の NMO、または日本に多い視神経脊髄型多発性硬化症 (optic-spinal multiple sclerosis : OSMS) の症例において高頻度に特異性の高い NMO-IgG が発見¹⁾され、中枢神経のアクアポリン (aquaporin) 4 (AQP4) を標的とする抗体 (抗 AQP4 抗体) であることが明らかとなった。この抗 AQP4 抗体の発見が今までの視神経炎の考え方を大きく見直すきっかけとなり、抗 AQP4 抗体検査は視神経炎の正しい診断と治療法の決定に必須の検査となっている。

抗 AQP4 抗体

アクアポリン (aquaporin : AQP) は広く生物の細胞膜に存在し、水 (aqua) 分子を選択的に通過させる小さな孔 (pore) を形成する水チャンネルの膜蛋白に因って付けられた造語で、その形態と機能の多様性から数多くのファミリーが存在する。このうち AQP4 は神経系 (脳・視神経・脊髄) のおもに髄液に面した組織部分に多く分布するが、特にアストロサイト (astrocyte) の足突起 (foot process) に集中して発現している。抗 AQP4 抗体は NMO 症例に特異的に認められるだけでなく、類似した臨床症状を示す多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と NMO が神経免疫学的に大きく異なる機序 (おもに MS が細胞性免疫、NMO が液性免疫) であることの証左となった。病理学的に NMO では病変部の AQP4 やアストロサイトの欠落が認められるが、髄鞘蛋白のミエリン塩基性蛋白の欠落 (MS 病変の特徴) は認められない。また実験的脳炎ラットに NMO 患者から免疫吸着カラムで得られた抗 AQP4 抗体を含む血清を注入すると NMO 特有の病理所見が認められるなど、抗 AQP4 抗体の病原性が証明されている²⁾。

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の特徴^{3,4)}

この抗 AQP4 抗体陽性を示す NMO は中年から高年の女性に多く発症、脊髄病変の長い (3 椎体以上) 脊髄炎、失明率の高い重篤な視神経炎、髄液オリゴクローナルバンド陰性、脳 MRI に MS 斑なし、液性免疫機序主体で軸索障害や壊死性炎症をみるのが特徴である。

* Yuzo Nakao : 近畿大学医学部堺病院眼科
〔別刷請求先〕 中尾雄三 : 〒590-0132 堺市南区原山台 2-7-1 近畿大学医学部堺病院眼科

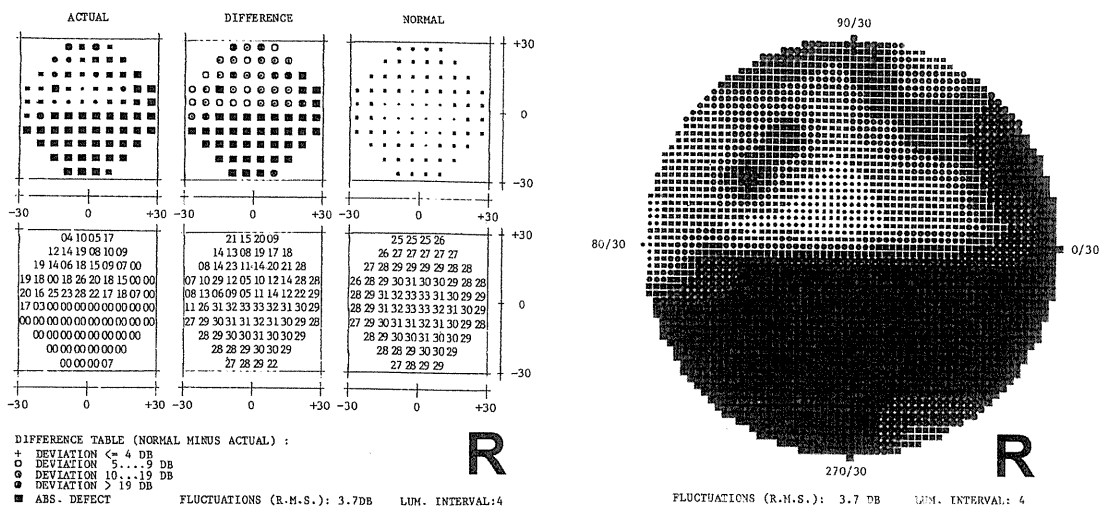


図1 視神経脊髄炎(抗AQP4抗体陽性視神経炎)例のOctopus®視野計の視野(program #32)で左がValue Table表示, 右がGrey Scale表示

20歳代で発症の女性。右眼に下半盲を認め、視力は(0.4)、中心フリッカー値は20Hzであった。その後、視神経炎の再発を右眼に4回、左眼に3回繰り返す、両眼の視神経萎縮となって右眼は光覚なし、左眼は(0.1)である。この間に脊髄炎(3椎体以上)を2回発症した。抗AQP4抗体は陽性であった。

近畿大学眼科で初発時に診察し診断した視神経炎に限れば抗AQP4抗体陽性例は視神経炎全体の約10%であった。平成22年度の日本眼炎症学会のシンポジウム「視神経炎」での討論では全国各大学眼科における抗AQP4抗体陽性視神経炎の発症頻度はやはり約10%との回答であった。この抗AQP4抗体陽性を示す視神経炎の特徴は、発症の平均年齢が43歳(10~78歳)とMSに比較してやや高齢側にシフトしており、圧倒的に女性に多くみられた。眼球運動時(時には眼球運動に関係のない自発痛あり)の眼の奥の痛みがあり、眼底所見では視神経乳頭に異常のない(球後視神経炎タイプ)例が多くみられた。経過中の視野異常所見としては最も多い中心暗点の他にも、両耳側半盲や非協調性同名半盲を示す例があり、それぞれMRI画像で視交叉や視索に対応する病変(視交叉炎、視索炎)が描出された。両側性の視神経炎として紹介された例では両眼の中心暗点ではなく、中心付近の両耳側半盲性暗点や非協調性同名半盲性暗点であり、詳細な静的自動視野計で確認された。その他に水平(上下)半盲をみることもある(図1)が、高齢者に多い虚血性視神経症との鑑別が要る。抗AQP4抗体陽性の視神経炎例では視神経炎の再発回数の頻度が陰性の視神経炎例に比べて有意に高く、通常ステロイドパルス治療は低反応か無効例が多く、約63%が最終視力(0.1)未満で視神経萎縮を示し予後不良であった。

抗AQP4抗体陽性視神経炎の診断と治療^{3,4)}

① 診断

上記の抗AQP4抗体陽性視神経炎の臨床所見を十分に把握して診断にあたるが、実際には初発時に特異性視神経炎、多発性硬化症の視神経炎、抗AQP4抗体陽性視神経炎の3者を鑑別することは容易ではない。抗AQP4抗体陽性視神経炎を予測する所見(predictive signs)として、初発時には比較的高齢の女性、両耳側半盲・非協調性同名半盲・水平半盲、MRIの頭蓋内視神経・視交叉・視索の病変、ステロイドパルス治療の低反応や無効があり、再発時には何度も繰り返す例や視機能不良の視神経萎縮例が挙げられる。

② 治療

抗AQP4抗体陽性視神経炎の急性悪化時(初発・再発)にステロイドパルス治療を行い低反応または無効な症例に対しては、発症からできるだけ短期日内に抗AQP4抗体除去を目的とした血液浄化(血漿交換)治療を施行したところ有効で即効した。NMOもOSMSも単独の視神経炎で初発することが多いため、すべての視神経炎症例(脊髄炎がなくても)について初診時に抗AQP4抗体を検査し、陽性例に対しては血液浄化の治療を遅れぬように積極的に行う決断が重要である。しかし

この血液浄化は急性悪化時に抗 AQP4 抗体除去の緊急避難的な rescue であり、その後再び抗 AQP4 抗体は産生されるので再発防止のためには継続的な免疫抑制薬（プレドニゾロン、シクロフォスファミド、メトトレキサート、アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス）の投与が必要である。欧米では分子標的薬（リツキシマブなど）が使用され、有効との結果が報告されている。MS 治療に用いられるインターフェロン β は抗 AQP4 抗体陽性例には低反応（逆に再発・悪化）であった。血液浄化や免疫抑制薬は全身的なリスクが高いため、関連科との密接な協力とさらに安全で有効な治療法の開発が期待される。

抗 AQP4 抗体検査と臨床的意義

抗 AQP4 抗体検査は、現在わが国ではいくつかの限られた研究施設でそれぞれの方法（免疫蛍光抗体法・免疫沈降法・ELISA 法）で行われている。感度はそれぞれの検査法で差はあるものの、特異度はいずれも 90% 以上と優れた結果が報告されている。近畿大学眼科と共同研究を行っている九州大学神経内科での抗 AQP4 抗体検査の方法は①患者血清を 4 倍希釈で使用し、human embryonic kidney (HEK-239) 細胞に AQP4- green fluorescence protein (GFP) を発現させ、免疫蛍光抗体法で判定、②患者血清を 4 倍希釈で使用し、AQP4 発現細胞と非発現細胞における抗ヒト IgG 抗体（PE にて標識）の結合の有無を比（1.2 以上を陽性）でみるフローサイトメトリー法の 2 法で判定している。

抗 AQP4 抗体の陽性・陰性は NMO または抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の診断の方法、治療法の決定、予後についてきわめて重要な役割を果たすことが明らかになった。さらに抗 AQP4 抗体の抗体価が高いほど失明率が高く脊髄病変や大脳病変が長大であり、再発時には抗体価が上昇する、治療（血液浄化・ステロイドパルス・免

疫抑制薬）により抗体価が低下（陰性化も）するとの報告がある⁵⁾。今後は抗 AQP4 抗体の有無だけでなく抗体価についても詳細に検討し、治療法の決定・開発や治療薬の選択・効果判定などに役立てたいと考えている。

現在、依頼により抗 AQP4 抗体検査が可能な施設としては以下に記載する各大学神経内科のホームページに依頼時の注意事項、提出用紙のフォーマット、検体の送付方法と送り先住所、検査費用（有料・無料）が詳しく記載されているので参照されたい。

抗 AQP4 抗体検査の依頼可能な施設の一覧：

九州大学大学院医学研究院神経内科
東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学
寄附講座
新潟大学脳研究所神経内科

おわりに

抗 AQP4 抗体陽性を示す視神経炎は、従来の視神経炎の考え方とはまったく異なる特徴が明らかとなり、診断、治療、予後に関して特別の配慮が必要であることを確認した。抗 AQP4 抗体の概要、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の特徴と治療法の考察、抗 AQP4 抗体の検査法と臨床的意義について解説した。

文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364** : 2106-2112, 2004
- 2) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T et al : Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **386** : 623-627, 2009
- 3) 中尾雄三, 山本 肇, 有村英子ほか : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* **25** : 327-342, 2008
- 4) 中尾雄三 : 視神経炎アップデート 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎. *あたらしい眼科* **26** : 1329-1335, 2009
- 5) 三須建郎, 高橋利幸, 藤原一男 : アクアポリン 4 (AQP4) 抗体. *日本臨牀* **68** : 655-659, 2010

* * *

眼科からみたMSとNMO

9

中尾雄三

NAKAO Yuzo/近畿大学医学部堺病院眼科

視神経脊髄炎(NMO)に特異的な病原性を有する抗AQP4抗体が発見された。抗AQP4抗体陽性視神経炎は特発性視神経炎やMSの視神経炎とは異なる特徴を有し、従来のステロイドパルス治療は低反応または無効で再発が多く、視神経萎縮になる例が多い。視神経炎は初診時から抗AQP4抗体の測定を行い、ステロイドパルス治療のほかに血液浄化治療や免疫抑制薬など適切な治療方針を決定する必要がある。

はじめに

神経眼科の専門外来を担当して長い期間が経過したが、その中で腑に落ちず、納得できないまま気になっている疾患群があった。比較的高齢の女性に発生する視神経炎の予後不良例がそれであった。一般に、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の視神経炎は、再発を繰り返しても、多くの例では副腎皮質ステロイド(以下ステロイド)治療さえ行えば、速やかに視機能の改善が得られていた。ところが、この比較的高齢の女性に発生する視神経炎例は治療に難渋して両眼が失明するため、視神経の虚血、腫瘍や肉芽性炎症(膠原病)による視神経の圧迫や浸潤の病変を、視神経炎と誤って診断しているのではと危惧していた。ここ数年、このような症例の多くに抗アクアポリン(AQP)4抗体の陽性が判明し、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)

の視神経炎と診断され、治療法の考え方に大きな変革がもたらされた。ここではMSとNMOの視神経炎の特徴の違い、治療法の考察について述べる。

1 視神経炎

視神経は解剖組織学的には網膜神経節細胞の軸索の束で、いわゆる視神経(眼窩内・視神経管内・頭蓋内)から視交叉・視索を経て、外側膝状体に至るまでを指している。視神経炎にみられる特徴的な症状や所見を表1に示している。この症状や所見は視神経の炎症だけでなく、視神経を障害するほとんどの原因(疾患)に共通であるため、視神経炎の診断にあたってはMRIのshort TI inversion recovery (STIR)法で、視神経内のいずれかの部分に炎症病変があることを確認する必要がある。視神経炎は原因不明の視神経炎(特発性視神経炎)、MSの視神経炎、

Key words

- 多発性硬化症(MS)
- 視神経脊髄炎(NMO)
- 視神経炎
- 抗AQP4抗体
- 血液浄化治療

表1 視神経炎にみられる特徴的な症状や所見

視力低下：急に(2~3日以内に)、重症(0.1以下に)
中心暗点：視野の真ん中が暗くて、見えにくい
色覚異常：色が判りにくい(特に赤と緑)
中心 CFF 値低下：チラツキが判りにくい(35 Hz 未満)
瞳孔異常：瞳孔の対光反応の障害がある
眼底異常：視神経乳頭の浮腫・萎縮・(異常なし)
眼球後部痛：眼を動かすと奥の方が痛い

そしてNMOの視神経炎に大別される。発症時には3者の区別は困難であり、特発性視神経炎は、将来MSやNMOへの診断名変更の可能性をはらんでいる。

MSとNMO

表2 抗AQP4抗体陽性視神経炎と多発性硬化症(MS)の視神経炎の比較

	抗AQP4抗体陽性視神経炎	MSの視神経炎
抗AQP4抗体	陽性	陰性
発症年齢	中年~老年	若年~中年
性	女性>>>男性	女性>男性
発症時視力低下	不良(重症)	不良(重症)
発症時中心CFF低下	不良(重症)	不良(重症)
視野異常	中心暗点・両耳側半盲・水平半盲	中心暗点
視神経乳頭	異常なし>浮腫	異常なし>浮腫
眼球後部痛	あり(激しい)	あり
ウートフ症候	約14%	約30%
MRI脳病変	まれ(非MS様)	あり
MRI脊髄病変	あり(3椎体以上)	あり(短い)
髄液OB	なし(~まれ)	あり
治療(発症時)	パルス・血液浄化	パルス
治療(再発抑制)	低用量ステロイド長期間 免疫抑制薬・分子標的薬	IFNβ 免疫抑制薬・分子標的薬
再発	あり(多い)	あり
最終時視力	不良(重症)	比較的良

MSとNMOは複数の神経障害の発症と合併、再発、進行悪化を示す点で類似しており、特にアジア(日本)で多いMSの視神経と脊髄を障害するタイプ(視神経脊髄型多発性硬化症, optic-spinal MS; OSMS)とNMOとの異同や関連が長く議論されていた。近年、NMOに特有の自己抗体NMO-IgGが見出され¹⁾、その標的組織が細胞膜の水チャネルにある小さな蛋白のAQP4であることが判明し²⁾、このNMO-IgGは抗AQP4抗体と呼ばれている。NMOは抗AQP4抗体を軸とした液性免疫と考えられ、臨床・病理・基礎研究の結果からMSとNMOの病態が大きく異なることが明らかとなり、治療法(発症時の改善・再発予防)の選択や方法が工夫されつつある。

抗AQP4抗体陽性視神経炎の特徴³⁾

最終的に視神経と脊髄に病変を示すNMO例では、初発症状としては視神経炎が多く、また長い期間に視神経炎のみで経過する例が多いため、脊髄炎がみられなくても抗AQP4抗体陽性の視神経炎(抗AQP4抗体陽性視神経

MS：多発性硬化症, AQP：アクアポリン, CFF：critical fusion frequency, OB：オリゴクローナルIgGバンド, パルス：ステロイドパルス治療, IFN：インターフェロン。(文献4より改変)

炎)として、早期から嚴重に対応する姿勢が重要と考えている。NMOの視神経炎(抗 AQP4 抗体陽性視神経炎)と MS の視神経炎の比較を表 2⁴⁾に示す。

1. 発症時

1) 発生率

当科初診のすべての視神経炎例(他病院から経過不良で紹介された例を除く)について抗 AQP4 抗体を測定したところ、約 10%が陽性であった。第 44 回日本眼炎症学会(2010 年)でのシンポジウム「視神経炎 update」での討論でも、全国の他病院の抗 AQP4 抗体陽性率は約 10%であった。

2) 視野異常

主に中心暗点がみられるのは MS と同じであるが、時に(25%の例に)両耳側半盲(=視交叉炎)、非協調性同名半盲(=視索炎)、水平(上下)半盲を認めた。これらの視野異常は MS 症例中にはみられなかった。両眼の視神経炎で紹介され、Goldmann[®] 視野計で両眼の中心暗点にみえたが、自動視野計(Octopus[®] 視野計・Humphrey[®] 視野計)では小さな両耳側半盲性暗点が測定された例もあった。

3) 画像所見

視神経炎例では STIR 法または T2 強調画像脂肪抑制法を行い、視神経のいずれかの部位に高信号の炎症の存在を全症例において確認した⁴⁾⁵⁾(図 1)。炎症の活動性は T1 強調画像脂肪抑制法で造影剤を用い、その増強効果で判断した。多くは眼窩内・視神経管内(88%)に炎症を認めたが、頭蓋内・視

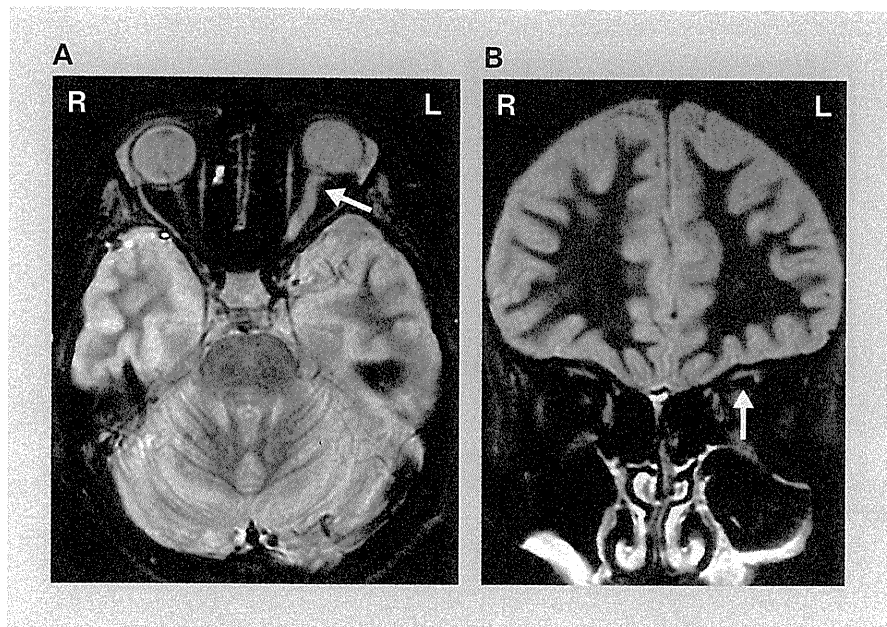


図 1 症例：21 歳女性。初診時の MRI (STIR 法)

A：軸位断面で左視神経全長の肥大と高信号(炎症)を認める(←)。B：冠状断面で左視神経の肥大と高信号(炎症)を認める(↑)。

交叉・視索(12%)にも認めた。頭蓋内・視交叉・視索に画像病変を認めた例の 72%は抗 AQP4 抗体が陽性であった。視神経の病変の長い例、特に視神経管内の病変を示す例では、ステロイド治療の効果が不良であった。MRI の脊髄病変は 3 椎体以上、脳内病変もまれではなく、非 MS 的所見(視床下部や脳幹病変、広範囲な病変)がみられた。

2. 治療予後

1) 治療低反応・無効

通常のステロイドパルス治療を 3 クール行い、その後に治療効果が乏しければステロイドの経口投与を行った。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎例では、ステロイドパルス治療にわずかに反応

するものの、次第に視機能は悪化する(低反応)か、初めから全く反応しない(無効)例が多く(約 90%)、緩やかに時間をかけて視機能が改善したのは少数例(約 10%)であった。

2) 再発・視神経萎縮

ステロイド治療が低反応・無効のため、MS に比較すると再発回数は有意に多く、治療後の視機能改善は不良(0.1 以下)で、視神経乳頭は著しい蒼白を示す視神経萎縮例が多かった(図 2)。

3) ウートフ徴候

発現率は MS に比べて低かった。



図2 図1と同症例. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎(左眼)

A: 初診時の左眼底写真. 軽度の視神経乳頭浮腫がある. B: 50 日後の左眼底写真. ステロイドパルス治療が無効で視神経萎縮(光覚なし)となった.

抗 AQP4 抗体陽性 視神経炎の治療の考察

1. 発症(再発)期の視機能回復のための治療

1) ステロイド治療

一般に視神経炎(特発性, MS)はステロイド治療(数クールステロイドパルス, およびその後の経口ステロイド薬)により視機能予後は良好である。しかし, 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎において通常のステロイド治療は低反応や無効で, 再発を繰り返し, 視神経萎縮になる例が多くみられる³⁾。

急性視神経炎を対象とした大規模な米国視神経炎治療臨床試験 Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)の最終報告⁶⁾では, ステロイドパルス治療により視機能の回復は速まり, 全症例の72%は視力が20/20 (1.0)以上と良好

に改善していた。長期的には偽薬群でも同様の高い改善率を示して, ステロイドパルス治療群と有意な差はなく, 治療予後は良好であったと結論している。しかし同時に, 視力20/200 (0.1)未満までの例が3%との記載があるが, これには詳しく触れていない。極端に視力予後不良なこの3%の群は全体からみると奇妙であり, 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎例ではなかったかと推測される。臨床試験開始時(1988年)には, まだNMO-IgGや抗 AQP4 抗体の考えはなかった⁷⁾。さらに臨床試験対象患者の年齢を18歳から45歳に限定⁷⁾したために, 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎例に比較的多くみられる46歳以上の例が除かれていた。自験の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎57例では, 46歳以上は16例(28%)で, この臨床試験で46歳以上例も含んでいれば, 視力20/200 (0.1)未満の視力予後不良例はさらに増えていたであろう。視神

経炎の治療にあたり, 抗 AQP4 抗体の有無を調べずに ONTT の結果を治療の指針にするのは危険な間違いである。

画像所見からも炎症病変が存在するため, 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎にも発症(再発)急性時にはステロイドパルス治療は必要と考えている。ステロイドパルス治療だけで視力の改善をみたのは約10%の例であったが, いずれも抗 AQP4 抗体価が低い例に限られており, 病原性が軽度であったと推測される。ステロイドパルス治療が低反応や無効と判断した場合は, ためらうことなく次の血液浄化治療を考慮すべきである。

2) 血液浄化治療

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎(またはNMO)の主役は抗 AQP4 抗体と考えられるが, 病態への詳しい役割はまだ解明されていない。実験的脳炎ラットにNMO患者から免疫吸着カラムで得られた抗 AQP4 抗体を含む血清を注入すると, NMO特有の病理所見が認められるなど, 抗 AQP4 抗体の病原性が証明されている⁸⁾⁹⁾。この抗 AQP4 抗体以外にも補体, 炎症性サイトカイン, 免疫複合体などの未知の成分が病態に関与していると想定されるため, これらの除去の目的で血液浄化治療(単純血漿交換, 二重膜濾過血漿交換, 免疫吸着)が応用される。すでにNMO(抗 AQP4 抗体陽性視神経炎を含む)に対する血液浄化治療の有効な結果が各施設から報告されている¹⁰⁾⁻¹³⁾。

筆者らはNMOの視神経炎(抗 AQP4 抗体陽性視神経炎)に対して, 単純

血漿交換治療を行い、良好な視機能改善を得ている¹⁴⁾。いずれも両眼に何度も再発を繰り返しているケースで、血液浄化治療を行うにあたっていくつかの重要なポイントが挙げられる。

①視神経炎の活動性：他病院ですでにステロイドパルス治療が行われたが無効なために紹介された場合、まだ炎症病変は残存しているかどうか(視機能が回復する余地があるかどうか)は、MRIのT1強調画像脂肪抑制法で造影剤を用い、その増強効果で判断する。すでに活動性炎症が失われ、視神経萎縮になっていればリスクのある血液浄化治療は行わない。

②期待回復視力：血液浄化治療により期待できる最高の視力は、今回発症(再発)する直前の視力までで、それ以上には回復しない(落下ボール跳ね返りの法則)。この期待回復視力に達すれば有効と判断し、それ以上には血液浄化の回数を増やさない(行わない)。高齢者が多いため、血液浄化治療前の全身状態の把握、施行中の管理などには十分に配慮する必要がある。

2. 慢性(寛解)期の再発防止のための治療

1) 免疫抑制薬治療

血液浄化治療はあくまでも急性期に行う病原性除去の緊急避難的な治療(=レスキュー)であり、その後も持続的に抗AQP4抗体の産生を抑えるには免疫抑制が必要である。現在、NMO(抗AQP4抗体陽性視神経炎)に対して使用されている免疫抑制薬には、プレドニゾロン¹⁵⁾、アザチオプリ

ン¹⁶⁾¹⁷⁾、シクロホスファミド、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、ミトキサントロン¹⁸⁾がある。再発防止に有用な各薬剤の適量、効果の差、併用の組み合わせ、使用期間などについては、まだ臨床報告の段階でコンセンサスはない。この免疫抑制薬の治療により、抗AQP4抗体の陰性化もみられる。

2) 免疫グロブリン

わが国ではMSの再発抑制に、免疫グロブリンの静注による治療が行われており、NMOにも同様の効果が期待されている。

3) 分子標的薬

リツキシマブはCD20を標的とするモノクローナル抗体で有効な再発抑制効果が報告¹⁹⁾されており、補体蛋白を標的とするモノクローナル抗体も実用化されつつある。

4) 定期的血漿交換

免疫抑制薬でも再発が抑制不可能なケースに対して、定期的な血漿交換を行い有効であったとの報告²⁰⁾がある。

抗体産生抑制の目的でステロイドと免疫抑制薬を継続的に使用する。

②抗AQP4抗体陰性の場合には、①ステロイドパルスで回復すればその時点ですべての治療を終了する。②脳MRI所見や併発するほかの神経症状からMSと診断されれば、免疫抑制薬やインターフェロンβにより再発抑制を行う。

＜①の①と②が抗AQP4抗体陽性視神経炎の治療、②の①が特発性視神経炎の治療、②の②がMSの視神経炎の治療である＞

おわりに

抗AQP4抗体陽性視神経炎は、特発性視神経炎やMSの視神経炎とは異なる特徴を有し、従来のステロイドパルス治療は低反応または無効で再発が多く、視神経萎縮になる例が多い。視神経炎は初診時から抗AQP4抗体の測定を行い、血液浄化治療や免疫抑制薬など適切な治療方針を決定する必要がある。

●文献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : Lancet 364 : 2106-2112, 2004
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al : J Exp Med 202 : 473-477, 2005
- 3) Nakao Y, Yamada Y, Otori T : Current Aspects in Ophthalmology 2. Excerpta Medica, Amsterdam-London-New York-Tokyo, 1992, pp1671-1675
- 4) 中尾雄三, 山本 肇, 有村英子ほか : 神経眼科 25 : 327-342, 2008
- 5) 中尾雄三 : 臨眼 61 : 1624-1633, 2007
- 6) Optic Neuritis Study Group : Oph-

治療法の私案

すべての視神経炎の初診時に抗AQP4抗体を測定し、まず1クール目のステロイドパルスを開始する。

①抗AQP4抗体陽性の場合には、①ステロイドパルスが有効なら2, 3クール目を行い、その後は免疫抑制のために低用量ステロイドを内服する。②ステロイドパルスが無効なら、直ちに血液浄化治療を行い、その後は

- thalmology 115 : 1079-1082, 2008
- 7) Beck RW, Cleary PA : Arch Ophthalmol 111 : 773-775, 1993
- 8) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T et al : Biochem Biophys Res Commun 386 : 623-627, 2009
- 9) Bradl M, Misu T, Takahashi T et al : Ann Neurol 66 : 630-643, 2009
- 10) Schilling S, Linker RA, König FB et al : Nervenarzt 77 : 430-438, 2006
- 11) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al : Neurology 58 : 143-146, 2002
- 12) Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al : Mult Scler 13 : 128-132, 2007
- 13) 野村恭一ほか : 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班平成19年度報告書. 82-84, 2008
- 14) 中尾雄三 : 神経免疫学 17 : 177-184, 2009
- 15) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I et al : Mult Scler 13 : 968-974, 2007
- 16) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE : Neurology 51 : 1219-1220, 1998
- 17) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al : Brain 130 (Pt 5) : 1235-1243, 2007
- 18) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al : Arch Neurol 63 : 957-963, 2006
- 19) Cree BA, Lamb S, Morgan K et al : Neurology 64 : 1270-1272, 2005
- 20) Miyamoto K, Kusunoki S : Ther Apher Dial 13 : 505-508, 2009

特集 全身疾患と眼

神経疾患と眼

中 尾 雄 三

別 刷

日 本 医 師 会 雑 誌

第 139 卷・第 8 号

平 成 22 (2010) 年 11 月

神経疾患と眼

中尾雄三

キーワード ● 神経疾患, 眼所見, 視神経脊髄炎, Guillain-Barré 症候群

■ はじめに

眼に関連した神経は主に頭蓋内に広範囲・緻密に張り巡らされており、ひとたび障害が発生すれば、神経解剖と生理に対応したきわめて特徴的な症状や所見を呈することが知られている。眼底の神経乳頭、瞳孔、眼球運動と眼位、視機能（視力・色覚・視野・コントラスト感度・フリッカー値）などの異常や眼球突出、眼瞼下垂は多くの神経疾患の重要な徴候であり、すでに19世紀後半には、神経研究者により病変部位や病態を的確に把握するために重要な所見や症候群として確立された。この眼症状や眼所見は、CTやMRIが臨床応用される現代においても、救急緊急時や返答の得がたい意識混濁者や幼児・高齢者ではなお有用であり、神経学的な診断価値が色あせることはない。

ここでは神経疾患にみられる代表的な眼症状や眼所見を挙げて解説し、最近話題の疾患も紹介する。

■ 神経疾患の眼症状や眼所見

代表的な眼症状や眼所見と、関連する神経疾患を表1に挙げる。

1. 視野異常

1眼の視野異常は同側の眼球から視交叉直前の視神経までの障害であり、両耳側半盲や同名

半盲は視交叉以後(脳内)の障害を示している。脳腫瘍による視交叉圧迫時には、視野異常は視野内部の小さな両耳側半盲性変化から始まるので、腫瘍の発生早期にはコンピュータ制御の静的自動視野計による精密な測定が診断に有用である。片眼視で耳側半盲であっても、両眼開放で見ていると、見えている鼻側視野が反対眼の耳側半盲を補うために両耳側半盲の存在に気付くのが遅れやすい。

2. 眼球運動障害

複視を訴えても肉眼の観察では障害の神経や外眼筋の決定が困難な場合があり、Hess chartでの記録が重要である。眼筋麻痺により眼球が(作用の反対側へ)偏位するが、生じる複視を最小限に抑えるために独特な頭位・顔位をとる。上転障害では顎を上げ(chin elevation)、外転障害では障害側へ顔を向け(face turn)、内方回旋障害(滑車神経麻痺)では障害眼とは反対側へ頭を傾ける(head tilt)ので、受診の入室時に直ちに気付くことがある。

3. 瞳孔異常

対光反応の障害(直接反応の消失・遅鈍・不十分・reboundと間接反応の存在)は視神経障害の存在を示す重要な他覚的所見である。瞳孔径の左右不同があるものの、どちらが異常眼か決定が困難な場合がある。暗室にてさらに左右差が大きくなれば小さいほうが異常(散瞳でき

Eye Signs and Symptoms in Neurological Diseases

Yuzo Nakao : Department of Ophthalmology, Sakai Hospital Kinki University Faculty of Medicine

近畿大学医学部堺病院教授(眼科)