

網膜色素変性	(exon26のみ)		
白点状眼底	<i>RDH5</i>	c. 928delC/insGAAG (p. L310-Q311delinsEVQ) c. 718delG (p. A240Pfs)	8/12 2/12
小口病	<i>SAG</i>	c. 926delA (p. N309fs)	2/2
X連鎖劣性遺伝	<i>RS1</i>	検出されず	0/4
網膜分離症			

*210 検体 420 アレルを検査したが、260 アレルのみ配列を正しく解析することができた

表 2. マイクロアレイによる検索結果

臨床診断	遺伝子	変異	アレル 頻度	In silico prediction	
優性遺伝	<i>RPI1</i>	c. 2951A>G(p. D984G)	1/72	Benign/Tolerated	
網膜色素変性	<i>FSCN2</i>	c. 72delG(p. T25fs)	1/72		
	<i>RHO</i>	c. 891C>T(p. S297S)	1/72		
Leber 先天盲	<i>RPE65</i>	c. 118G>A(p. G40S)	2/8*	Probably damaging/Damaging	
	<i>CRB1</i>	c. 1576C>T(p. R526Ter)	2/8*		
錐体-(桿体) ジストロフィー	<i>ABCA4</i>	c. 763C>T(p. R255C)	1/48	Possibly damaging/Damaging	
		c. 1294G>A(p. E432K)	1/48	Benign/Tolerated	
		c. 1699G>A(p. V567M)	4/48	Possibly damaging/Damaging	
		c. 1760+2T>G	1/48		
		c. 3626T>C(p. M1209T)	1/48	Benign/Tolerated	
		c. 4283C>T(p. T1428M)	3/48	Benign/Tolerated	
		<i>GUCY2D</i>	c. 2101C>T(p. P701S)	4/32 †	Possibly damaging/Tolerated
			c. 2512C>T(p. R838C)	2/32 ‡	Probably damaging/Damaging
黄斑ジストロフィー	<i>CEP290</i>	c. 829G>C(p. E277Q)	2/32	Probably damaging/Damaging	
	<i>CRX</i>	c. 121C>T(p. R41W)	1/32	Probably damaging/Damaging	
	<i>ABCA4</i>	c. 161G>T (p. C54F)	1/14	Probably damaging/Damaging	
		c. 2798A>T(p. N933I)	1/14	Probably damaging/Damaging	
クリスタリン網膜症		c. 4195G>A(p. E1399K)	1/14	Probably damaging/Tolerated	
		c. 6445C>T(p. R2149Ter)	1/14		
クリスタリン網膜症	<i>CYP4V2</i>	c. 802-8_810del17/insGC	9/14#		
		c. 1199G>A (p. R400H)	1/14	Probably damaging/Damaging	

*ホモ接合体 †ホモ接合体2家系 ‡ヘテロ接合体1家系2サンプル #ホモ接合体3家系、ヘテロ接合体3家系。 ミスセンス変異についてはPolyphen2/SIFTによる in silico

prediction を行った。

C. 研究結果

遺伝子採血は 698 名に対して説明を行い、681 名 (97.6%) から同意を得、実施することができた。43 家系については正常者も含めた家族内の採血を行うことができた。ゲノムセンターでは小口病 1 例、白点状眼底 12 例、X 連鎖劣性遺伝網膜分離症 (XLRS) 2 例、常染色体劣性遺伝および弧発例網膜色素変性 (ARRP、sporadic RP) 210 例、常染色体優性遺伝網膜色素変性 (ADRP) 43 例に対し、ダイレクトシーケンスを行った。(表 1) Asper Biotech 社では ADRP 36 家系 38 症例、ARRP および sporadic RP 6 家系 6 症例、Leber 先天盲 4 家系 4 症例、錐体- (桿体) ジストロフィー 24 家系 25 症例、黄斑ジストロフィー Stargardt 病含む 7 家系 7 症例、クリスタリン網膜症 7 家系 7 症例を対象にマイクロアレイを用いて検索を行った。(表 2)

D. 考察

網膜変性疾患については近年、遺伝子治療、再生医療、神経保護などの治療の試みが注目を集めている。治療を行っていく場合、対象とする疾患を選択し、その背景を知ることが必要不可欠である。当院の網膜変性外来患者においても 2011 年より遺伝子スクリーニングを開始した。網膜変性を持つ患者は、病状の進行を把握する目的以外に、年金や身体

障害者の申請、難治性疾患克服研究事業の調査報告書の更新などのため、長期にわたり通院している。その通院の過程や、また患者同士のネットワークにおいて、病気に対する理解や現在の研究内容についての興味が深まっている。今回採血協力を依頼した患者のほぼ全員 (97.6%) からサンプルを得ることができたのは、そのような背景があるからと考えられる。

これまでに行ったスクリーニング方法は、限られた少ない遺伝子を検索するものであり、検出された変異も数少ない。今後、次世代シーケンサーを用いて、whole exome もしくは whole genome の検索を行っていくことが主流となると考えられるが、検出された多くの変異をどのように解析し、意味づけするか。またその結果を患者に返していく方法、偶発的に見つかった異なる疾患の病的変異をどのように扱うか、電子カルテ上に反映させ、他科と情報を共有する方法など、倫理的問題も含めて研究を進めていく必要があると考えられる。

E. 結論

数多くの網膜変性患者からサンプルを集めることができ、一部の症例については解析を行い、分子遺伝学的診断に至った。

F. 研究発表

1. 論文発表

荻野 顕、他：マイクロアレイを用いた網膜変性疾患の網羅的遺伝子スクリーニング. 日本眼科学会雑誌 2013. 117, 12-18.

2. 学会発表

荻野 顕、他：網膜変性疾患の遺伝子スクリーニング. 京都眼科学会、京都、2012.

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

- 1) 中澤 満：遺伝性網膜変性疾患. 日眼会誌 108, 452-467, 2004
- 2) 堀田喜裕：遺伝性眼疾患. 日眼会誌 110, 546-559, 2006

I. 健康危険情報

なし

13. 近視性脈絡膜新生血管に対する抗 VEGF 療法の 4 年成績

大野京子

東京医歯大 眼科

研究要旨

近視性 CNV は病的近視の合併症の中でも特に中心視力を著しく損なう疾患として重要である。近年、近視性 CNV に対して抗 VEGF 薬の硝子体注射が用いられるようになったが、長期的な成績は未だ不明である。

今回我々は、近視性 CNV に対して bevacizumab の硝子体注射を行い、4 年間の経過を追えた 47 名 48 眼の検討を行った。その結果、視力は 8 割以上で改善または維持が得られ、治療前に比して有意な視力改善も認めた。しかしながら徐々に視力は悪化傾向にあり、治療前の baseline の視力に戻りつつある。その原因としては治療後に発生する CNV 周囲の網脈絡膜萎縮が挙げられる。今後は網脈絡膜萎縮を発生させないような治療法を考えて行く必要があると思われる。

A. 研究目的

近視性 CNV に対する bevacizumab 硝子体注射後 4 年間の長期経過を検討する。

年齢、屈折度、眼軸長、治療前および治療 2 年、4 年後の視力、注射後に発生した CNV 周囲網脈絡膜萎縮の有無を調査し、治療効果を判定した。また、治療効果を CNV の発生位置（中心窩下あるいは中心窩外）によって比較検討した。

B. 研究方法

対象は近視性 CNV を有する 47 名 48 眼。bevacizumab (Avastin®) 1.25mg を硝子体に注射し、4 年間の経過観察を行った。

(倫理面への配慮)

当院の倫理委員会の承認のもとに当研

究を行った。

C. 研究結果

治療回数は平均 1.75 回 (1~4 回) であり、48 眼中 26 眼 (54.2%) は 1 回の治療で CNV の完全消失あるいは瘢痕化が得られた。

治療前、治療 4 年後の logMAR 視力での 2 段階以上の視力の改善は 48 眼中 22 眼 (45.8%) に認められ、2 段階以上の視力の悪化は 8 眼 (16.7%)、残りの 18 眼 (37.5%) は視力の維持であり、8 割以上の症例で視力の維持、あるいは改善を得られた。治療前の logMAR 視力は 0.56、治療 4 年後の logMAR 視力は 0.38 で、有意な改善が見られた (P=0.004: Wilcoxon signed-ranks test)。

視力の推移を図 1 に示す。治療前、治療 2 年後、治療 4 年後の視力を比較すると、2 年後をピークに視力が悪化している傾向があった。

CNV の位置による検討では、中心窩下の CNV が中心窩外の CNV に比べ、悪化の割合が多い傾向であった (図 2)。

治療後に CNV 周囲に網脈絡膜萎縮が発生した症例は 31 眼 (64.6%) あった。網脈絡膜萎縮の面積は、視力改善群で $0.86 \pm 1.08 \text{cm}^2$ 、視力悪化群では $2.96 \pm 2.92 \text{cm}^2$ であり、有意に視力悪化群では発生した網脈絡膜萎縮の面積が大きかった (P=0.02: Mann-Whitney's U test)。

図 1: 視力推移のグラフ

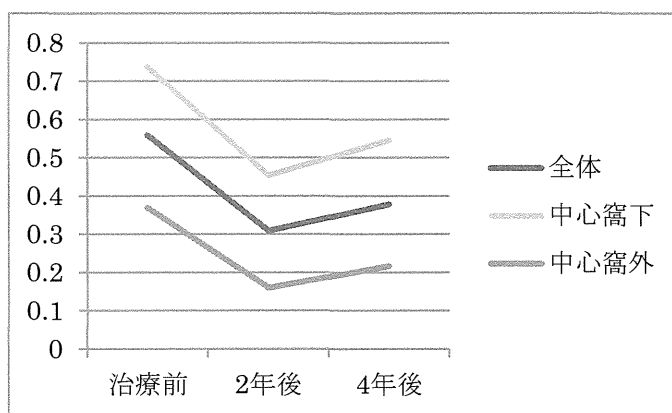


図 2-1: 中心窩下 CNV の視力変化の割合の推移

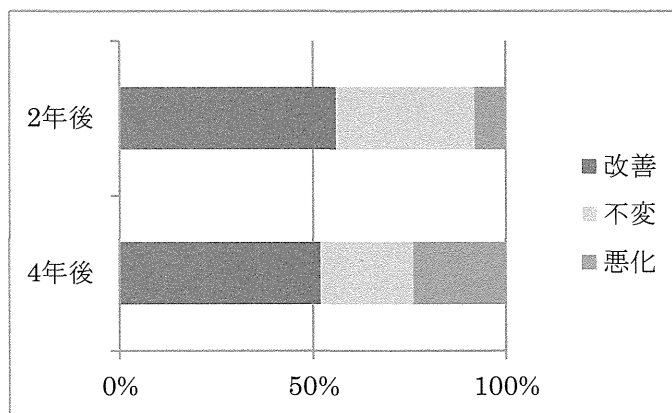
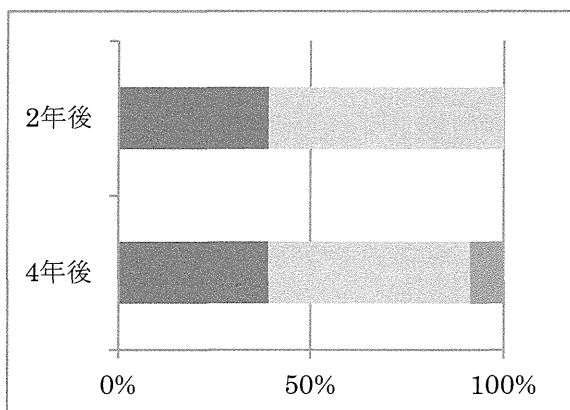


図 2-2: 中心窩外 CNV の視力変化の割合の推移



D. 考察

近視性 CNV に対する bevacizumab 硝子体注射の効果は 4 年間の経過観察にて、8 割以上で視力の改善または維持が得られ、概ね良好といえる。しかしながら、視力の経過は徐々に悪化の傾向にあり、baseline の視力に戻りつつある。特に中心窩下に発生した CNV の視力予後は中心窩外の CNV に比して、悪化の割合が多い。その原因としては CNV の癒痕後に生じる CNV 周囲の網脈絡膜萎縮の発生が考えられる。CNV 周囲の網脈絡膜萎縮の面積は経時的に拡大傾向にあり、特に中心窩下 CNV 周囲に発生し、拡大すると重篤な視力障害を来す可能性がある。長

期的に良好な視力を得られる近視性 CNV に対する治療を考える上で、この治療後に生じる網脈絡膜萎縮は重要な要素となると思われる。

E. 結論

近視性 CNV に対する bevacizumab 硝子体注射の効果は 4 年間の経過観察にて概ね良好であった。しかしながら、徐々に視力が悪化していく傾向にあり、その原因として治療後に生じる CNV 周囲の網脈絡膜萎縮が考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

14. 本邦における黄斑部毛細血管拡張症の

タイプ別頻度と臨床的特徴について

分担研究者 飯田 知弘

東京女子医科大学

研究要旨

黄斑部毛細血管拡張症（IMT）は黄斑部の毛細血管拡張を特徴とする疾患群の総称である。2006年のYannuzziらの分類によりType 1（血管瘤型）、Type 2（傍中心窩型）、Type 3（閉塞型）に大別されており、それぞれ背景にある病態が大きく異なると考えられている。欧米の研究ではType 2が最も頻度が高いとされているが、我々の研究では本邦の70%以上のIMTがType 1と診断された。IMTは人種間によりそのタイプ別頻度に差異が存在する可能性が示唆された。

A. 研究目的

本邦におけるIMTのタイプ別頻度とその臨床的特徴につき検討すること。

B. 研究方法

5年間に1施設に受診したIMT患者27例の診療録および画像記録を後ろ向きに検討した。

C. 研究結果

全27例中、20例（74.1%）がType 1、5例（18.5%）がType 2、2例（7.4%）がType 3と診断された。臨床的特徴はいずれのタイプも欧米と同様であった。

D. 考察

IMTのサブタイプ別頻度の欧米との差異がみられたが、その原因の一つとして遺伝学的背景の存在が考えられた。例えば米国からの報告ではType 2 IMTとATM

遺伝子変異の関連が報告されているが、同報告では6例のアジア人種においてATM遺伝子変異がみられなかったことから、疾患関連遺伝子変異の程度差がIMTの人種間のサブタイプ別頻度に影響している可能性が示唆された。

E. 結論

本研究にて本邦のIMTのサブタイプ別頻度は欧米と大きく異なることが明らかとなった。

G. 研究発表

1. 論文発表

Maruko I, Iida, T, Sugano Y, et al. Demographic features of idiopathic macular telangiectasia in Japanese patients. Jpn J Ophthalmol 2012;56:152-158.

15. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の全国調査

分担研究者 不二門 尚

研究協力者 遠藤高生 森本壮

大阪大学大学院医学系研究科・感覚機能形成学

研究要旨

A. 研究目的

抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎は、視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica)の関連疾患と考えられてきたが、近年難治性視神経炎の1つの型として扱うべきという立場がとられるようになった。ステロイドパルス治療の効果が弱く、失明することの多い、難治性の視神経炎である。早期の血漿交換療法にて改善することが知られているが、その病態については不明瞭な部分が多い。本研究では抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の治療実績に関する全国アンケート調査を行い、その実態調査を行った。

B. 研究方法

日本眼科学会の専門医認定施設を対象に抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の治療実績に関するアンケート調査を行い、その実態調査を行った。

C. 研究結果

対象症例は196症例(男性24人、女性170人)で、平均年齢は 52.1 ± 15.8 歳(9~88歳、中央値54歳)だった。眼痛は49.2%に、全身症状は39.3%に見られた。MRIでは視神経所見は86.1%に、脊髄所見は42.4%に見られた。抗アクア

ポリン4抗体以外の自己抗体は43.6%に見られた。視力低下は両眼性が全体の48.0%だった。乳頭浮腫は25.7%に見られた。初診時の平均視力は1.47 logMAR(0.034)、最終視力は1.29 logMAR(0.051)だった。再発回数は 1.5 ± 2.3 回(中央値1回)で、ステロイドパルス治療は 3.3 ± 4.0 回(中央値2回)行われた。追加治療としては、血漿交換療法が30.8%に、免疫吸着療法が5.5%に、免疫グロブリン療法が6.0%に、エンドキサンパルス療法が2.2%に行われた。これらの追加治療が発症1ヶ月以内に行われた症例では、追加治療を行っていない症例に比べ、初診時視力が低く、視力改善が良好な傾向が見られた。

D. 考察

血漿交換療法などの追加治療を、発症1ヶ月以内にステロイドパルス治療に加えて行った場合、有意差は出なかったものの、初診時視力が低く、視力改善が良好な傾向が見られた。追加治療が、パルス治療反応不良な症例を中心に行われていることを考えれば、これら追加治療は抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎治療に有効である可能性があると思われる。

E. 結論

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴が明らかになった。血漿交換療法などの Evidence を得るためには、適切にデザインされた前向き研究が必要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Morimoto T: Role of Electrical Activity of Neurons for Neuroprotection. International Review of Neurobiology. Vol.105:

20-32, 2012

2. 学会発表

森本壮: 難治性視神経疾患に対する治療戦略. 第 50 回日本神経眼科学会. 京都. 2012

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 特になし

2. 実用新案登録 特になし

3. その他

I. 参考文献

1、中尾雄三、他: 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

16. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成

研究者 三村 治

所属 兵庫医科大学眼科学講座

研究要旨

A. 研究目的

近年難治性視神経症の中に、アクアポリン4（以下 AQP4）に対する抗体を持つものが多いことが明らかにされ、神経内科領域では視神経脊髄炎関連疾患として取り扱われている。しかし、その視機能予後の不良なことや他の全身症状を欠くことなどから、独立した抗 AQP4 抗体陽性視神経炎として取り扱うべきであるとする意見が多い。本研究は、その抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の診療ガイドラインを作成し、適切な治療・管理を行うことにより、視機能予後不良者を減少せしめ、国民の健康に寄与することを目的とする。

B. 研究方法

分担研究者の三村治（兵庫医科大学）および不二門尚（大阪大学）をそれぞれ委員長、副委員長として、日本神経眼科学会から選出された研究協力者とともに抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドライン作成委員会を結成し、平成 25 年 3 月までの 2 年間の期間中に抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドラインを作成し、「視覚系の稀少難治性疾患群に関する症例データベース構築研究班」および「日本神経眼科学会理事会」の承認を受け、日本眼科学会雑誌に掲載のうえ、公益財団法人日本眼科

学会のホームページ上で一般に公開する。

C. 研究結果

すでに委員長・副委員長案として第一次案（別紙）を作成し、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドライン作成委員会のメンバーに送付済みで、5 月末日までに各委員からの意見の集約を行い、第二次案を 8 月末を目途に作成予定である。

D. 考察

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドライン作成により、日本眼科学会所属の眼科医だけでなく、その他の診療科の医師や国民に抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の理解が進むと考えられる。

E. 結論

現時点では完成形ではなく第一次案であるが、さらに委員たちのブラッシュアップにより抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドラインが完成すれば、医師側だけでなく患者側にも疾患の理解が進み、大きな福音となると考えられる。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

2014 年度に日本眼科学会雑誌に発表予定.

2. 学会発表

2013 年秋の日本神経眼科学会において発表予定.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

実績なし.

2. 実用新案登録

実績なし

3. その他

実績なし.

I. 参考文献

別紙抗 AQP4 抗体陽性視神経炎ガイドライン (案) 中に記載.

IV. 参考資料

診療ガイドライン、診断基準案

厚労省科研費研究班

難治性視神経疾患

抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン（案）

はじめに

＜ガイドライン活用にあたって＞

本ガイドラインは現在施行されている治療法のエビデンスを示したもので、すべての症例に均一に当てはまる画一的な治療法ではない。個々の患者に特有な臨床症状に配慮し、最もふさわしい治療法を選択するための指針である。

＜治療目的＞

症状を寛解に導き、再発を予防して生命予後、視機能予後、ひいては患者のQuality of Lifeを改善すること。

＜用語・略語＞

用語は日本眼科学会用語集（改訂第5版）、日本神経眼科学会用語集、および神経学用語集（改訂第3版）に従い表記した。頻用する用語は初出のみ英文とともに全部を記載し、括弧内に略語を記し以後は略語として表記した。

（例）

アクアポリン4 aquaporin4（AQP4）

視神経脊髄炎 neuromyelitis optica（NMO）

多発性硬化症 multiple sclerosis（MS）

視神経炎 optic neuritis（ON）

副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

プレドニゾン prednisolone（PSL）

抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会

委員長（厚生科研「難治性疾患等克服研究事業」委員）：三村 治

副委員長（厚生科研「難治性疾患等克服研究事業」委員）：不二門尚

研究協力者：植木智志

毛塚剛司

敷島敬悟

菅澤 淳

中馬秀樹

中尾雄三

中村 誠

山上明子

第1章 定義, 病因, 疫学

I. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の定義

アクアポリンaquaporin (AQP) は細胞膜に存在する水チャンネルであり, 視神経のアストロサイトにはAQP4とAQP9が発現する. このうちのAQP4に対する循環自己抗体が血清に存在し, これを主たる病因として発症する視神経炎を抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎 (抗AQP4陽性視神経炎) と定義する. 本症の診断基準を別表1に示す. 本症は従来視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO, 別表2) Lennon2004, 2005, Wingerchuk2006) の関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder : NMOSD) の一部とみなされていたものである. しかし, この中には本邦でいうoptic-spinal MS (OSMS) が含まれている可能性越智2010) がある. したがって, 視力予後の比較的良好なOSMSを除外した形で, 抗AQP4抗体陽性視神経炎を, その頻度, 特徴的な眼症状, 予後の重要性から難治性視神経炎の1型として新たに扱うべきものである.

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

Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR, et al: IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202:473-477,2005

Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG.: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 66:1485-9,2006

越智博文 : NMOの抗AQP4抗体からみた治療法の選択. *Brain & Nerve* 62:945-952,2010

II. 病因

血液脳関門blood-brain barrier (BBB) のアストロサイトの足突起に豊富に存在位している水チャンネルであるAQP4に対する循環自己抗体 (NMO免疫グロブリンIgG) が, 補体仲介や細胞仲介のアストロサイトの障害とそれに引き続く神経の炎症や脱髄を惹き起こす (Tradtrantip L2012) . これはNMO患者血清を実験的にラットで作製した自己免疫性脳炎モデルに注射すると, マクロファージ, 好中球, 好酸球の炎症細胞浸潤とアストロサイトの喪失や免疫グロブリンと補体の沈着がみられ, さらに病変部位からAQP4が完全に消失することなどが明らかにされている (Jaruss S,2010) . ただ明確な症状の発生には抗AQP4抗体は補体の賦活化が必要で, 補体の賦活化なしではマウスで無症候性のAQP4消失とアストロサイトの賦活を起こすものの, 脊髄炎, 脊髄の脱髄やアストロサイトの細胞毒性を惹き起こすことはないとされている (Chan2012) .

Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, Bennett JL, Verkman AS: Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 71:314-322,2012

Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6:383-392,2010

Chan KH, Zhang R, Kwan JS, Guo VY, Ho PW, Ho JW, Chu AC: Aquaporin-4 autoantibodies cause asymptomatic aquaporin-4 loss and activate astrocytes in mouse. *J Neuroimmunol* 245:32-38,2012

Ⅲ. 疫学

1. 有病率と人種差

NMOに関しては多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と関連しての有病率の推計はいくつか国内外でみられる(Kuroiwaら) Cabreら) が, 抗AQP4抗体陽性視神経炎に関しては, 未だわが国では有病率を推定できるような全国調査は行われていない. また, その頻度や臨床的な特徴に人種差があることはすでに多くの報告がある. 例えば, 英国の抗AQP4抗体陽性NMOSDは日本人の同疾患よりもより重症の疾患であり, より重症の発作で発症し, より再発が多く, 経過においてもより早期に免疫抑制をしているにもかかわらず視覚および運動の不自由度が高い(Kitley J,2012). さらに同じ英国患者群でも民族間で重要な違いがみられる. すなわち, より若い発症年齢のアフリカ・カリブの患者はコーカサス人種の患者よりも多く脳に多局所の発作を起こし, 視覚の不自由度がより高くなる(Kitley J,2012). これはキューバでの多民族のNMOの結果でも示されている. キューバでの黒人のNMO患者は有意に年長であり, より多く再発と運動障害をきたし, 脳幹誘発電位と脳MRIでより多くの異常を示す(Cabrera-Gomez). また, イタリアでの脱髄疾患患者の後ろ向き研究では, NMO患者はわずか1.5%であり, NMO患者の77%は脊髄病変を伴っていた. 脊髄病変のないNMO患者の比は全体のわずか0.35%であるとされる (Bizzoco2009). 一方, わが国でのMS疑いの視神経炎と特発性視神経炎74例で抗AQP4抗体を測定したところ, 実に28例 (37.8%) で陽性であった (中尾2008). さらに日本人では, 女性が男性より圧倒的に多い (中尾2008). 日本人での28例の抗AQP4陽性の視神経炎患者, 583例の抗AQP4陽性のNMO患者では, それぞれ96.4%, 91.4%が女性であり, 比較的高齢者に多くみられている (中尾2008, Nagaishi2011). 一方, 米国では発症の平均年齢は41.1歳であり(Mealy 2012), さらに, 幼児での発症報告例もあり(Nagaishi2011), あらゆる年齢で発症する可能性がある. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T, Toyokura Y, et al. : Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1084 cases. *Neurology* 25:845-851,1975

Cabre P, Heinzlef O, Merle H, et al. : Multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Martinique. *Neurology* 56:507-514,2001

Cabrera-Gomez JA, Kurtzke JF, Gonzalez-Quevedo A, Lara-Rodriguez R: An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 256:35-44,2009

Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, Elson L, Woodhall M, George J, Boggild M, Vincent A, Jacob A, Fujihira K, Palace J: Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 135:1834-1849,2012

Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, : Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256:1891-1898,2009

中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, 山田郁子, 阪本光, 楠進, 宮本勝一 : 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

Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M: Epidemiology of Neuromyelitis Optica in the United States: A Multicenter Analysis Epidemiology of NMO. *Arch Neurol* 2012 Jun 25:1-5. doi: 10.1001/archneurol.2012.314.

Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, : Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82:1360-1364,2011

2. 発症の遺伝子背景と感染因子

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は女性に多くみられるため, 数は3家系と少ないが母娘例の発症がみられている (Braley2007, Yoshimine2011) .

HLA タイピングでは HLA-DRB1*1602 and DPB1*0501 が抗 AQP 4 抗体陽性視神経患者で有意に多く, ヘリコバクターピロリ *Helicobacter pylori* と *Chlamydia pneumoniae* に対する抗体価が上昇していることから, これらの感染が危険因子と想定されている (Yoshimura2013) .

Braley T, Mikol DD: Neuromyelitis optica in a mother and daughter.

Arch Neurol 64:1189-1192,2007.

Yoshimine S, Sakai T, Ogasawara M, Shikishima K, Tsuneoka H, Tanaka K: Anti-aquaporin-4 antibody-positive familial neuromyelitis optica in mother and daughter. *Jpn J Ophthalmol* 55:647-50,2011

Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S, Kawano Y, Kira JI: Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84:29-34,2013

第2章 診断

I. 自覚症状

1. 視力障害

初発症状は急性の片眼または両眼の重篤な視力障害であり、ときに完全に光覚を消失するものさえある。抗AQP4抗体陽性視神経炎やNMOは、光覚弁やそれ以下で受診したもの、視神経炎のエピソード後に矯正視力0.4以下の患者、さらに両側同時の視神経炎や再発発作の症例で強く疑うべきである(Morrow,2012)。

Morrow MJ, Wingerchuk D: Neuromyelitis optica. J Neuroophthalmol 32:154-166, 2012

2. 眼痛

抗AQP4陽性視神経炎に限らず視神経炎では、急性期には眼窩深部痛や眼球運動時痛を伴うことがある。頻度は欧米では高いが、アジア人では約半数にとどまる。抗AQP4陽性視神経炎では、その疼痛の程度が激しいとするものが多いが、有意とするエビデンスは認められない。

3. 視野障害

視野障害は視神経炎に一般的な中心暗点以外に、水平半盲や両耳側半盲、同名半盲などさまざまなものがみられる。したがって、視野からは、視神経乳頭や球後視神経だけでなく、視交叉や視交叉以降の視路障害が疑われ、実際にMRIなどの画像検査で病変部位が確定されることも多い。

4. その他の眼症状

眼振を伴わない中枢性の動揺視(Kim2012)の報告がある。

Kim S-M, Kim J-S, Heo YE, Yang H-R, Park KS: Cortical oscillopsia without nystagmus, an isolated symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaorin 4 antibody. Multiple Sclerosis Journal 18:244-247,2012

5. 脳症状

NMOでは難治性の吃逆と嘔吐(intractable hiccup and nausea (IHN) が特徴的な全身症状の1つであるとされる。これは脳内でも特にAQP4の分布の多い延髄の中心管から背内側にある最後野area postremaが責任病変とされている(Misu2005, Popescu2011)。NMOでの頻度は欧米では40%、Popescu2011)日本人では17%(Misu2005)から43%(Takahashi2008)程度とされている。IHNは平均4週間持続し、IHN発症から平均11週後に視神経炎や脊髄炎が発症する(Apiwattanakul2010)。このIHNの特徴は①視神経炎に先行(54%)または合併(29%)する、②しばしばウイルス感染のエピソードが先行する、③IHNの出現時、抗AQP4

抗体が著明に上昇した症例があるなどであるTakahashi2008)。NMOでは、IHN以外にナルコレプシー、過睡眠、内分泌異常などがあげられている。

Misu T, Fujihara K, Nakashima I, Sato S, Itoyama Y: Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology*. 65:1479-1482,2005

Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA, Newell K, Mandler RN, Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF : Neuromyelitis optica unique area postrema lesions: nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology*. 76:1229-1237,2011

Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K, Tobita M, Itoyama Y : Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 79:1075-1078,2008

Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA, McKeon A, Carpenter AF, Miller GM, Pittock SJ. *Ann Neurol*. 68:757-761,2010
Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody: a herald of acute exacerbations.

5. 脊髄症状

全身的には 3 椎体以上の脊髄病変を伴うことがある。再発もしばしばみられ、脊髄炎で初発してから視神経炎を発症するものも、逆に視神経炎で初発し脊髄炎を発症するもの、視神経炎のみの再発を繰り返すものがみられる。また、多発性硬化症（MS）で発症予防に有効とされるIFN-β治療は、むしろ再発・悪化をきたすため禁忌とされている。

中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, 山田郁子, 阪本光, 楠進, 宮本勝一: 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

II. 検査所見

1. 血液検査

1) 血清抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体

確定診断は血清中に抗AQP4抗体を証明すること(Fujiwara2011)であるが、この抗AQP4抗体の検査法には非常に多くのものがあり、未だ標準化されていない(Jarius2010, Galletta2010)。主な測定法とその特徴を表1に示すが、現時点で15以上の異なる免疫学的検査法が報告されている。免疫組織化学、ヒトAQP4を感染させたヒト胎児腎(HEK)293細胞あるいはその他の細胞を基質とした免疫細胞化学ないしflow cytometry, 単離したAQP4蛋白ないし細胞・組織抽出液を基質とした放射能ないし蛍光免疫沈降アッセイ, western blotting, 抗粗結合免疫吸着法(ELISA)などが開発されている。

Fujiwara K: Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. J Neurol Sci 306:183-187,2011

Jarius S, Wildemann B: AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. Nat Rev Neurol 6:383-392,2010

Galetta SL, Cornblath WT: Should most patients with optic neuritis be tested for neuromyelitis optica antibodies and should this affect their treatment? J Neuroophthalmol 50:376-379,2010

この抗体の感度と特異度に関しては，中国人患者200名を対象としたものではNMO患者で88.6%（95%信頼区間：80-95%），特異度は97.9%（同：95.1-100%）Long2012），Long Y, Qui W, Hu X, Peng F, Lu Z, Wang Y, Yang Y: Anti-aquaporin-4 antibody in Chinese patients with central nervous system inflammatory demyelinating disorders. Clin Neurol Neurosurg 2012 Jun 30. [Epub ahead of print]

2) 抗AQP4抗体以外の自己抗体

抗核抗体，リウマチ因子，甲状腺関連自己抗体（抗TSH受容体抗体，抗サイログロブリン抗体，抗ペルオキシダーゼ抗体），抗SS-A抗体，抗SS-B抗体など，他の血清自己抗体もしばしば上昇する．特に重症筋無力症（MG）を表す抗アセチルコリン受容体（AChR）抗体の合併は，偶然よりはるかに高い頻度で見られる（Vaknin-Dembinsky）．合併するMG自体は良好な経過（完全な寛解が68%）Jarius2012）をとり，AChRとAQP4の抗体価は逆方向に変化する傾向にあるが，大部分のケースではMGがNMOSDの発症に先行する（Leite2012）．

逆に，脳脊髄液中のoligoclonal bandやミエリン塩基性蛋白（myelin-basic protein）は陰性であり，細胞増多は約半数に認められるがその程度は軽度（平均 $19/\mu\text{L}$ ）である（Jarius2011）．脊髄炎を伴うものではアルブミンの髄液/血清比，全蛋白量，髄液L-乳酸濃度は脊髄病変の長さや疾患活動性と有意に相関するとされる（Jarius2011）．

欧米の視神経脊髄炎（NMO）の改訂診断基準（Neurology 2006;66:1485）を示す（表1）

Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, Ben-Hur T, Gotkine M, Brill L, Brenner T, Argov Z, Karussis D: Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease: an immunological link between the central nervous system and muscle? Arch Neurol 68:1557-1561,2011.

Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, Rommer P, Kleiter I, Stich O, Reuss R, Rauer S, Zettl UK, Wandinger KP, Melms A, Aktas O, Kristoferitsch W, Wildemann B: Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica: results from 211 lumbar punctures. J Neurol Sci 306:82-90,2011

Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, Ruprecht K, Liebetrau M, Wandinger K, Akman-Demir G, Melms A, Kristoferitsch W, Wildemann B: Neuromyelitis optica spectrum disorders in patients with myasthenia gravis: ten new aquaporin-4 antibody positive cases and a review of the literature. *Mult Scler* 18:1135-1143,2012

Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, Melmud L, Marta M, Graham A, Spillane J, Villa AM, Callegara D, Santos E, da Silva AM, Jarius S, Howard R, Nakashima I, Giovannonni G, Buckley C, Hilton-Jones D, Vincent A, Palace J: Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder: a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 78:1601-1607,2012

2. 画像診断

抗AQP4抗体以外で最も重要な他覚的診断根拠は、視神経のMRI所見である。患側視神経は炎症のため、T2強調像あるいはshort inversion time recovery (STIR) 像で高信号を呈し、ガドリニウムにより造影効果を見る。冠状断では、乳頭炎型であっても眼球直後の球後視神経にSTIRでの高信号やGd造影効果をみることが多く、時には片側視神経全長や視交叉まで及ぶ病変がみられることもある。画像上最も鑑別が必要なのは視神経萎縮であり、視神経萎縮では視神経線維の萎縮とグリオーシスのため、通常のT2強調像やSTIR像では抗AQP4陽性視神経炎同様高信号を呈することが多い。したがって、視神経炎再発（視神経萎縮を伴う視神経炎）と視神経萎縮との鑑別診断には造影MRIが必須である。

当初NMOは視神経と脊髄に病変がみられるものと定義され、1999年のNMO診断基準でも発症時の病巣は視神経と脊髄に限局すると記載されている(Wingerchuk1999)。しかし、その後NMO患者でもMRIでは脳内病変が多くみられることが報告され、特に視床下部、間脳、脳室周囲が好発部位であることが明らかにされた(Pittock2006)。現在では、NMOの頭部MRI画像の特徴は、①好発部位はAQP4が豊富に発現している第三脳室、第四脳室、中脳水道周囲、延髄背内側、中心管、視床下部に多い、②造影増強効果の特徴としてcloud like enhancementを呈する、③左右対称性、広範な病巣をきたすことが多いことがあげられる(清水2010)。

Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53:1107-1114,1999

Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63:964-968,2006

清水優子: NMOの頭部MRIからみた臨床像の特徴. *BRAIN and NERVE* 62:933-943,2010

III. 鑑別診断