

偽落屑角膜内皮症の診断基準について

偽落屑症候群（Pseudoexfoliation Syndrome, PEX）とは水晶体前囊、虹彩瞳孔縁に白色の落屑状物質が沈着する病態で、1917年にフィンランドの医師 Lindberg により初めて報告された。PEX 症例は白内障、緑内障を合併しやすく、白内障など内眼手術時術中、術後合併症の発生率が高いことが知られている。近年、LOXL1 遺伝子の異常に関連し、脳梗塞、心筋梗塞、アルツハイマー病など全身疾患にも関与することが注目されている。

PEX 関連角膜内皮障害の臨床報告は、1981年 Abbott らにより報告された原因不明の角膜内皮障害が最初であろう。臨床所見より炎症、感染、外傷、手術歴などの内皮障害の原因がなく、内皮に guttata 所見がないことから non-guttate corneal endothelial degeneration と名付けられていた。その後、1998年 Nauman らが類似した原因不明の角膜内皮障害症例を報告し、光学および電子顕微鏡により、角膜内皮面に線維物質の付着、デスメ膜の肥厚、特に fibrillar layer を確認し、PEX fiber の存在を証明した。このような“原因不明”の内皮減少症例は、non-guttate corneal endothelial degeneration ではなく、PEX による PEX 角膜内皮症（PEX endotheliopathy）の概念を提唱した。しかしながら、今日まで PEX 角膜内皮障害の病態は十分には解明されていない。日本においては、PEX 内皮症の概念すら浸透されず、その診断基準も全くなされていない。

我々の PEX 研究の取り込みとして、1) レーザー共焦点生体角膜顕微鏡を用いて PEX 症例の角膜を観察し、角膜各層の細胞密度の減少、基底細胞下神経線維密度の減少、PEX 物質の沈着が生体で確認されることを報告した（Zheng, IOVS 2011）。2) 片眼性 PEX 症例において、前眼部光干渉断層計(OCT)を用いて、PEX 眼、僚眼の前房深度、隅角の開放度、虹彩—水晶体の接触長（Iridolenticular distance, ILCD）を比較検討した。浅前房、隅角開放度低下、ILCD の増大は PEX の発症因子であり、PEX は両眼性疾患で、片眼性 PEX 症例の僚眼は PEX の前臨床段階であることを報告した（Zheng, IOVS 2011）。3) 全国多施設調査を行い、（2008年～2010、3年間）水疱性角膜症角膜移植を受けた症例のうち原因不明と診断された症例頻度は 11.6%であり、その内 PEX 内皮症症例は 47.3%と高率に存在し、PEX 角膜内皮症は水疱性角膜症の原因疾患として鑑別を要する重要な疾患であることが示された。

本研究は、PEX 角膜内皮症についてその診断基準を提案したものである。

PEX 角膜内皮症の診断基準 (案)

PEX 角膜内皮症の定義

偽落屑症候群による角膜内皮細胞減少症

1. 臨床所見

- 1) 角膜内皮細胞密度減少を認める (<2000 個/ mm^2)
- 2) 虹彩もしくは、散瞳状態にて水晶体前囊に PEX 物質を認める。
- 3) 内皮細胞減少をきたす他の原因を認めない。

2. 検査所見

- 1) 角膜透過型電顕にて PEX fiber (PEX 繊維) を認める。
- 2) 生体共焦点顕微鏡にて角膜実質、内皮に高輝度 PEX 物質確認。
- 3) 角膜知覚低下を認める

PEX 内皮症確定診断：1 - 1)、3) および 2 - 1)

1 - 2) 細隙灯顕微鏡的所見は必須ではない (細隙灯顕微鏡で確認されなくても電顕で確認されれば確定診断される)

PEX 内皮症の疑い診断：1 - 1)、2)、3)

3. 参考所見

生体共焦点顕微鏡所見

- a) 角膜上皮基底細胞、ケラトサイト、内皮細胞の密度減少
- b) 基底細胞下神経線維層 (subbasal corneal nerve plexus) 密度減少、湾曲度 (tortuosity) の増大

c) 細隙灯顕微鏡所見

PEX 眼の僚眼、細隙灯顕微鏡で PEX 物質確認できなくても内皮減少を認め、内皮細胞減少をきたす他の原因を除外でき、生体顕微鏡所見あれば、PEX 角膜内皮症を強く疑う症例として診断される。(確定診断は透過電顕による PEX fiber の確認である)

黄斑部毛細血管拡張症診断基準案

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年に Yannuzzi らは臨床的特徴の差異により Type 1（血管瘤型）、Type 2（傍中心窩型）、Type 3（閉塞型）といったサブタイプ分類を行ったが、明確な診断基準が存在しないことが問題であった。IMT の中でも頻度の高い Type 1、Type 2 の診断基準案を提示する。

Type 1 IMT

- ① フルオレセイン蛍光眼底造影（FA）で片眼性の多発性の毛細血管瘤を伴う黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出
- ② 網膜静脈分枝閉塞症、糖尿病網膜症など他の網膜血管病変による変化が否定される

上記の①かつ②を満たすものを確実例とする

Type 2 IMT

- ① FA で両眼性に黄斑部網膜毛細血管拡張と蛍光漏出がみられる
 - ② 光干渉断層計で FA の蛍光漏出に一致しない網膜内外層の萎縮
- 上記の①かつ②を満たすものを確実例とする

Leber 遺伝性視神経症(Leber Hereditary Optic Neuropathy: LHON)の診断基準(案)

主要所見 (必須)

- ① 急性ないし亜急性に発症。
- ② 発症後数日から数週で重篤な視力低下。
- ③ 数か月以内に両眼性の視力低下。
- ④ 蛍光眼底造影検査で、視神経乳頭や血管から蛍光漏出を認めず。
- ⑤ *ミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める。

副次的所見

- ① 発症初期に、視神経乳頭の発赤・腫脹、傍乳頭毛細血管拡張。
- ② 対光反応が良好。
- ③ 視野検査で中心部絶対暗点。
- ④ 母系遺伝。

鑑別診断

- ① 優性遺伝性視神経萎縮(DOA)
- ② 欠乏性(喫煙・飲酒)視神経症
- ③ 中毒性視神経症
- ④ 錐体ジストロフィー

主要項目の5項目を全てみたす場合 Leber 遺伝性視神経症と診断する。

*Leber 病ではミトコンドリアDNA検査で、11778, 3460, 14484 のいずれかの部位に変異を認める場合が95%を占めている。

重症度分類

軽症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

優性遺伝性視神経萎縮 (Dominant Optic Atrophy: DOA) 診断基準 (案)

診断基準

主要項目 (必須)

- ① 10歳までに両眼に発症する中等度から重度の視力障害
- ② 両眼性の視神経萎縮または視神経乳頭耳側蒼白
- ③ 常染色体性優性遺伝歴
- ④ 光干渉断層計 (Optical Coherence Tomography: OCT) で非特異的な網膜神経線維層厚の菲薄化と正常の光受容器層厚

副次的所見

- ① 視覚誘発電位 (visual evoked potentials: VEPs) の振幅の減弱, 潜時の延長
- ② 色覚検査で青黄異常
- ③ MRI 冠状断 STIR 法で視神経直径の縮小および軽度の高信号

鑑別診断

- ① Leber 遺伝性視神経症
- ② 中毒性視神経症
- ③ 圧迫性視神経症
- ④ 視神経炎後視神経萎縮
- ⑤ 緑内障性視神経萎縮

主要項目の 4 項目を全てみたす場合優性遺伝性視神経萎縮と診断する。

重症度分類

軽症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症：視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)未満。

抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン

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)

プレドニゾロン 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

厚生労働省「難治性疾患等克服研究事業」分担委員：不二門尚

厚生労働省「難治性疾患等克服研究事業」分担委員：三村 治

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が, 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

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 (Jaruis 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 (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-aquaporin 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みる。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造影効果をみる事が多く、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

- ① 脱髄性視神経炎（多発性硬化症に伴う視神経炎）
- ② 特発性視神経炎
- ③ 慢性再発性炎症性視神経症chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION)
しばしば両側性で、時に眼球運動時痛だけでなく非常に強い頭痛や眼窩痛などの疼痛を伴う炎症性視神経症で、再発と寛解を特徴とする。臨床経過は抗AQP4陽性視神経炎と酷似するが、視機能障害の程度が比較的軽く、ステロイドによく反応する点が異なる。
Kidd D, Burton G, Plant GT, Graham EM: Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). Brain 126:276-284,2003
- ④ 圧迫性視神経症
- ⑤ Leber遺伝性視神経症
- ⑥ 後部虚血性視神経症
- ⑦ 傍腫瘍性視神経症
- ⑧ 中毒性視神経症

第3章

I. 急性増悪期・再発時の治療

現時点では抗AQP4抗体陽性視神経炎に対しても、急性増悪期や再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための治療で有用性が証明されたものはない。したがって、すでにMSやNMOにおいて有用性が証明されている治療が、抗AQP4抗体陽性視神経炎にも同様の効果がある可能性があり、その可能性に基づいた治療の症例報告が蓄積されているに過ぎない。

1. 副腎皮質ステロイド薬（ステロイド）

メチルプレドニゾロン1000mg/日を3日間程度連日静注投与するのを1クールとするステロイドのパルス療法により、一部の抗AQP4陽性視神経炎患者の視力は劇的あるいは徐々に回復する。その回復する頻度は視神経炎全例で抗AQP4抗体の検査がされている報告がないため不明で今後の課題であるが、比較的少数にとどまると想定されている。また同一患者で初回は効果がみられても、再燃を繰り返すうちに効果が減弱することがあるとも言われているが、これもそのエビデンスは存在しない。ただ、抗AQP4抗体の抗体価が測定されるようになり、パルス療法後に抗体価が減少することからも一定の効果があると考えられ、例え臨床的に無効であっても以下の血液浄化療法の前に施行すべきとする意見もある(中尾2012)。

2. 血液浄化療法plasmapheresis (PP)

NMOの急性増悪症状に対してはPPは有用であり、特に呼吸不全を呈する危険性の高い重度の頸髄の脊髄炎では、ステロイドパルス療法で効果がみられない場合は、早期からPPを施行することが望ましいとされている(MSガイドライン)。ステロイドパルス療法を1ないし2クール実施しても視力改善の得られない本症患者に対しては、重大な合併症がなく患者

の同意が得られれば以下の血液浄化療法やその他の治療法を考慮すべきである。ステロイドパルス療法に引き続いてPPを行うことにより血中抗AQP4抗体は施行前の平均15%まで減少する(Kim2013)。AQP4によって時間経過とともに視神経が不可逆性・壊死性の変化をきたす可能性があるため、効果がみられないのに徒にパルス療法を3クール以上実施すべきではない。

多発性硬化症ガイドライン

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. J Clin Neurol 9:36-42,2013

1) 血漿交換 plasma exchange, plasmapheresis (PE) 療法

血液浄化療法の基本治療で、血液から病因関連物質を含む血漿を分離し、破棄することで病因関連物質を取り除くと同時に、破棄した血漿と同量の新鮮凍結血漿やアルブミン液などを投与する。血漿分離器で分離された血漿を破棄し同量の置換液で置換する。全血を交換する治療法であり、抗体除去には最も確実な方法であるが、感染などのリスクも大きい。

Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology 58:143-146,2002

Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, Rieckmann P, Gold R: Plasma exchange for severe optic neuritis, treatment of 10 patients. Neurology 63:1081-1083,2004

またPPは慢性期になり再発予防のためのステロイドとアザチオプリンやシクロスポリンなどの併用内服で再発を抑えきれなかった本症患者の再発抑制にも有効であるとされている

Miyamoto K, Kusunoki S: Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. Ther Apher Dial. 13:505-508,2009

2) 二重膜濾過法 double filtration plasmapheresis (DFPP)

DFPPでは血漿分離器(一次膜)で分離した血漿を、さらに血漿成分分画器(二次膜)に通過させ、膜孔を通過しないグロブリンなどの病因関連物質を膜内に分離濃縮し、膜孔を通過するアルブミンなどを体内に戻す。二次膜には膜孔の大きさが異なるものがいくつもありこれを使い分けたり、治療回数を変えることで異なる分子量病因関連物質を除去することが可能となる。再発例でステロイドパルス療法が無効のため、血漿交換を行ったところ低血圧と呼吸困難をきたし、最終的にDFPPを行い徐々に視力の改善をきたした症例報告(Munemoto2011)や、8例でDFPPを行い6例で改善(視力改善は2例)をみた報告(Yoshida2010)などがある。

鍵谷真希, 中嶋秀人, 太田亜賀沙, 松田拓久, 長門谷克之, 細川隆史, 石田志門, 中倉兵庫, 島川修一, 木村文治, 菅澤淳, 井上徹, 花房俊昭: Neuromyalitis opticaおよび

Neuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性. 日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, Nishimura T, Shinde A, Masaki H, K, Takagi M, Tanaka K: Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. J Ocul Pharmacol Ther 2:381-385,2010

Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M, Hasuie Y, Kuragano T, Yoshikawa H, Nonoguchi H, Nakanishi T: Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. J Clin Neurosci 18:478-480,2011

3) 免疫吸着療法plasma absorption (PA)

血漿分離器で分離した血漿を種々の吸着カラムに通し、病因物質を選択的に吸着除去する方法である。PEとは異なり血漿を破棄しないため置換液が不要な利点がある。具体的にはトリプトファンをリガンドとするイムソーバ®TR-350により免疫複合体や自己抗体を吸着除去する。

松田隆作, 毛塚剛司, 松永芳径, 内海裕也, 増田眞之, 赫寛雄, 田中恵子, 後藤浩: ステロイド大量療法に抵抗した視神経炎に対する血漿交換療法. 臨床眼科

66:545-551,2012

鍵谷真希, 中嶋秀人, 太田亜賀沙, 松田拓久, 長門谷克之, 細川隆史, 石田志門, 中倉兵庫, 島川修一, 木村文治, 菅澤淳, 井上徹, 花房俊昭: Neuromyelitis opticaおよびNeuromyelitis optica spectrum disordersに対するアフェレシス療法の有効性. 日本透析医学会雑誌 45: 413-419, 2012

3. 免疫グロブリン大量静注intravenous immunoglobulin (IVIG) 療法

PEでは、常にショック、呼吸困難などのアナフィラキシー反応、感染などのリスクを伴う。また、免疫吸着療法や二重膜濾過法でも大静脈への留置カテーテル挿入や血液透析の設置などの煩雑な操作が必要となる。そのため、より安全に抗AQP4抗体価を下げる治療法としてIVIGが行われつつある(Feasby2007)。当初は慢性期NMOで再発を頻回に繰り返す症例に定期的にIVIGを行い、再発を抑制したというもの(Bekkar2004, Okada2007)であったが、急性期の本症患者でパルス療法が無効なもの4例にIVIGを行い、3例で視力の著明な改善をみた報告がある(中尾2012)。IVIGの免疫作用機序は別表3のように考えられているが、いまだ不明な部分も多い(中尾2012)。

具体的には乾燥スルホ化人免疫グロブリン400mg/体重kg/日の静脈点滴を5日間連日施行する。副作用としてはアナフィラキシー、頭痛、発疹、発熱、血小板減少、肝機能障害、無菌性髄膜炎、急性腎不全、脳梗塞などがあるが、その頻度は比較的低い。

Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, Hahn A, Hume H, Freedman J, Pi D, Wadsworth L: Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. Transfus Med Rev 21(2 Suppl 1):S57-S107,2007

Bakker J, Metz L: Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin(IVIG). Can J Neurol Sci 31:265-267,2004

Okada K, Tsuji S, Tanaka K: Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. Intern Med 46:1671-1672,2007

中尾雄三, 中村雄作, 青松圭一, 平野牧人, 阪本 光: ステロイド治療が無効な抗Aquaporin4抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科 29:424-433,2012

4) 分子標的薬

Natalizumabは当初多発性硬化症と診断された5例のNMO患者に投与され、いずれも全く無効で平均120日間の間隔で計9回の再燃を繰り返し、不自由度の増悪が4例、死亡が1例でむしろ有害であったとしている(Kleiter)。

Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP, Paul F, Aktas O: Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. Arch Neurol 69:239-245,2012

また1例報告ではあるが、インターロイキン6に対するモノクローナル抗体であるtocilizumabの抗AQP4抗体価の減少を伴う臨床的有用性を述べた報告(Araki2012)もある。

Araki M, Aranami T, Matsuoka T, Nakamura M, Miyake S, Yamamura T: Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. Mod Rheumatol 2012

II. 寛解期の再発予防

抗AQP4陽性視神経炎の前章のさまざまな治療により、血中のAQP4が除去または産生抑制がみられることは間違いないが、必ずしも完全に消失するわけではない。事実、治療によって血中抗AQP4抗体価も低下はするものの全例で陰性化しない(Kim2013)。单相性のONやNMOでは再発予防治療は必要ないが、抗AQP4陽性視神経炎では抗体価の上昇に伴い多くは再発がみられるため、初発の患者であっても再発予防治療の開始を考慮すべきである。

1) 副腎皮質ステロイド薬

プレドニゾロン(PSL)単独で、本症の再発率を減少させるというエビデンスはないが、急性増悪のあとPSL少量(1日量10-15mg)内服を維持量として行うのが一般的である。

2) 免疫抑制薬

免疫抑制薬は抗AQP4抗体陽性視神経炎の再発率を低下させるとされているが、まだ確立された治療法はない。現在最も頻用されているのはタクロリムスTacrolimusであり、1日量3mg夕食後1回投与をPSL10-15mg内服と併用する(保険適用外)。腎機能に注意しつつ血中濃度を5-20 μ g/Lに維持する。

一方、24例のNMO患者でMycophenolate mofetil（平均1日投与量2000mg）を平均28か月投与したところ、19例79%で投与が継続され、平均年間再発率が1.3から0.09まで著減したとの報告(Jacob2009)がみられる。

3) 分子標的薬

リツキシマブを小児2例を含む計25例のNMO患者に投与したところ、平均年間再発率が1.7から0.0まで著減し、不自由度も20例80%で改善または維持したとの報告(Jacob2008)がある。ただし、免疫力低下のため感染は20%程度に認められる。さらに初回治療後6か月または12か月毎にリツキシマブの注射を行い平均32.5か月経過をみた23例の報告(Bedi2011)でも、平均年間再発率が1.87から0.0まで著減している。

Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ: Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 9:36-42,2013

Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, Carter J, Keegan BM, Kantarci OH, Pittock SJ: Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66:1128-1133,2009

Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA: Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65:1443-1448,2008

Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, Usmani N, Lam BL, Sheremata WA: Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 17:1225-1230,2011

4) インターフェロン(interferon (IFN)) の使用について

当初視神経脊髄型MSと診断され、IFN- β 投与2か月後に頭痛、発熱、意識障害やIHNを呈し急性増悪をきたした症例で、後に抗AQP4抗体陽性と判明したNMO症例が報告されている(Shimizu2008)。MSではTh1シフトからTh2シフトへの移行が効果機序として作用するが、IFN- β により増悪したNMOの症例では、IFN- β が一過性にTh1サイトカインを増加させることやB cell activation factor of the TNF family (BAFF)が増加し、B細胞を介した自己免疫賦活作用を有することが報告されており(Krumbholz2008)、これらのIFN- β の免疫作用がNMO急性期増悪に影響を及ぼした可能性が考えられている(清水2010)。

Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, et al: Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255:305-307,2008

Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, Hoffmann LA, Kumpfel T, et al: Interferon-beta

increases BAFF levels in multiple sclerosis: implication for B cell autoimmunity. *Brain* 131:1455-1463,2008

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

別表 1 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診断基準

主要項目

- ① 突然発症する片眼または両眼の重度の視力障害
- ② 眼球運動痛, 眼痛, 眼窩痛, 頭痛
- ③ 中心暗点, 水平半盲, 耳側半盲, 同名半盲などの重度の視野障害
- ④ 急性期には頭部 MRI 冠状断 STIR 法および T2 強調像で罹患視神経に高信号
- ⑤ ステロイド治療に抵抗性

必須項目

- ⑥ 血清抗アクアポリン 4 抗体陽性

副次項目

- ① 他の血清自己抗体が陽性である (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)
- ② 脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変
- ③ 発症時に脳 MRI 病変が MS 基準を満たさない
- ④ 10 代から 70 代までの女性に幅広く分布してみられる

鑑別診断

- ⑨ 脱髄性視神経炎 (多発性硬化症に伴う視神経炎)
- ⑩ 特発性視神経炎
- ⑪ 慢性再発性炎症性視神経症 (chronic relapsing inflammatory optic neuropathy : CRION)
- ⑫ 圧迫性視神経症
- ⑬ Leber 遺伝性視神経症
- ⑭ 後部虚血性視神経症
- ⑮ 傍腫瘍性視神経症
- ⑯ 中毒性視神経症

主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目をみたしたものを抗アクアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体陽性視神経炎とする。

重症度分類

軽症 : 視力低下が固定した時点で、視力低下が強い方の眼の視力が(0.1)以上。

重症 :