

多発性硬化症と視神経脊髄炎の臨床的特徴

- 過去 28 年間における変遷

班 員 河内泉^{1),2)}

共同研究者 佐治越爾¹⁾, 若杉尚宏¹⁾, 柳村文寛^{1),3)}, 穂苅万季子¹⁾, 柳川香織¹⁾, 小野寺理¹⁾

研究要旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系の二大自己免疫性疾患である。MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因であると考えられている。NMOSD の標的自己抗原がアクアポリン 4 (AQP4) 水チャネルであることが明らかとなって以来、両疾患は明確に区別されるようになり、異なる治療法を選択できるようになった。本研究では、AQP4 抗体の発見の前後を含む過去 28 年間にわたる MS, NMOSD の臨床的特徴の変化を明らかにするため、縦断の後方視的に解析した。時代の変遷とともに、両疾患の発症年齢は上昇し、年間平均再発回数および最終 EDSS は低下した。また、2010 年以降に発症した症例のうち、初回発作のみで以降再発のない割合は、MS で 41%、NMOSD で 56%であった。以上より、MS と NMOSD の疾患活動性および後遺障害は時代とともに低下していることを明らかにした。AQP4 抗体発見による診断精度の向上と新規治療法が影響を及ぼしていると考えられる。一方で、現行の治療に対するノンレスポonderが両疾患ともに一定数存在しており、さらなる新規疾患修飾薬の開発が望まれる。

研究目的

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) は中枢神経系の二大自己免疫疾患である。現在、MS では髄鞘障害が、NMOSD ではアストロサイト障害が一義的な原因と考えられ、両疾患は別個の治療ストラテジーで診療されている。歴史を振り返れば、1868 年、Charcot らにより MS が記載され¹⁾、1894 年、Devic らにより神経脊髄炎 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMO) が見出されて以降も長く、両疾患の疾患概念は混沌とした時代が続いた。2004 年、2005 年によろやく、Lennon らによって NMOSD の標的自己抗原がアクアポリン

4 水チャネル (AQP4) であることが発見され^{2,3)}、両疾患の鑑別診断が可能となり、現在の診療ストラテジーが確立した⁴⁻⁷⁾。本研究では、AQP4 抗体の発見の前後、計 28 年間に縦断の後方視的に解析し、この間、何が改善し、さらに将来に向け何が課題なのかを明らかにすることを目的とした。

研究方法

1990 年から 2018 年の間に当院で診療した McDonald2017 診断基準⁸⁾に合致する MS 患者 90 例および NMOSD 2015 国際診断基準⁹⁾に合致する NMOSD 患者 73 例を対象とした。MS および NMOSD 患者をそれぞれ 1999 年以前の発症 (I 群) 17 例、20 例、2000-2009

所属: ¹⁾新潟大学脳研究所神経内科, ²⁾新潟大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター,
³⁾独立行政法人 国立病院機構 新潟病院 脳神経内科

年の発症例 (II 群) 32 例, 21 例, 2010 年以降の発症 (III 群) 41 例, 32 例に分けて臨床的特徴を後方視的に検討した。

研究結果

I, II, III 群の発症年齢の中央値 (IQR) は、それぞれ、MS で 21 歳 (16-30), 30 歳 (25-38), 35 歳 (26-42), NMO で 34 歳 (23-44), 45 歳 (35-54), 49 歳 (41-62)であった。男女比に変化はなかった。年間平均再発回数 (SD) は、MS の I, II, III 群では 0.4 (0.4), 0.2 (0.2), 0.3 (0.4)に対し、NMOSD では 0.6 (0.7), 0.2 (0.2), 0.2 (0.4)と、NMOSD の III 群で I 群に対し有意に低下していた ($P < 0.01$)。初回発作のみで以降再発のない割合は、MS の I, II, III 群では 0%, 9%, 41%で、NMOSD では 5%, 9%, 56%と、年代を追って有意に再発のない症例の割合が増加していた ($P < 0.001$)。最終 EDSS の中央値 (IQR) は MS の I, II, III 群では 4.0 (2.5-6), 1.3 (0-4), 1.5 (0-2.3)で、NMOSD では、7.0 (3.8-8.9), 3.0 (1.8-6.5), 2.0 (1-3)と、両疾患とも III 群に至るほど徐々に低下していた ($P < 0.01$)。

考 察

本研究により、MS および NMOSD 両疾患では、時代の変化と共に、年間再発回数は低下し、後遺障害が低下していた。発症の早期の診断および治療介入が可能となっていることに加え、AQP4 抗体発見による診断精度向上と、新規治療法が影響を及ぼしていると考えられた。

結 論

MS と NMOSD の疾患活動性および後遺障害は低下してきているが、その一方で、両疾患ともに現行の治療に対するノンレスポンドーが一定数存在することから、さらなる新規疾患修飾薬の開発が望まれる。

文 献

1. Lehmann HC, Compston A, Hartung HP. Neurology 2018;90:1011-1016.
2. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. Lancet 2004;364:2106-2112.
3. Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. J Exp Med 2005;202:473-477.
4. Kawachi I, Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:137-145.
5. Yanagawa K, Kawachi I, Toyoshima Y, et al. Neurology 2009;73:1628-1637.
6. Saji E, Arakawa M, Yanagawa K, et al. Ann Neurol 2013;73:65-76.
7. Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Ann Neurol 2016;79:605-624.
8. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. The Lancet Neurology 2018;17:162-173.
9. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. Neurology 2015;85:177-189.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし