

抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン

<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眼科用語集(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 aquaporin (AQP)

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS)

視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO)

視神経脊髄炎関連疾患 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)

縦長横断脊髄炎 longitudinally extended transverse myelitis (LETM)

■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 (厚生労働科学研究費「難治性疾患等克服研究事業」委員)：三村 治

副委員長(厚生労働科学研究費「難治性疾患等克服研究事業」委員)：不二門 尚

委員：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

■医療は本来医師の裁量に基づいて行われるものであり、医師は個々の症例に最も適した診断と治療を行うべきである。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は、本ガイドラインをもとに行われた医療行為により生じた法律上のいかなる問題に対しても、その責任義務を負うものではない。

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, 現在 AQP0 から AQP12 までの 13 種類のアリソフォームが見つかっている¹⁾. ヒト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 抗体陽性視神経炎) と定義する.

本症は従来, 視神経脊髄炎 neuromyelitis optica (NMO)^{2)~4)} <表 1> の関連疾患 neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) <表 2> 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視神経脊髄型多発性硬化症 optic-spinal multiple sclerosis (OSMS) が含まれている可能性⁵⁾がある. さらに NMO の中にも抗 AQP4 抗体陽性のものと陰性のものが混在し, 陽性者のほうがはるかに視力予後が不良なことが知られている⁶⁾. したがって, 視力予後の比較的良好な OSMS および抗 AQP4 抗体陰性 NMO を除外したかたちで, 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一型として新たに扱うべきものであると考える.

II 病 因

血液脳関門のアストロサイトの足突起に豊富に存在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, 補体や細胞を介して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引き起こす⁷⁾. 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から明らかにされている⁸⁾. ただ明確な症状の発生には抗 AQP4 抗体による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引き起こすことはない⁹⁾. また抗体による細胞傷害メカニズムは, 補体依存性細胞傷害 complement-dependent cytotoxicity (CDC: 抗体の結合により補体の活性化が生じ, 膜侵襲複合体が形成され細胞膜破壊を生じる) と, 抗体依存性細胞介在性傷害 antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity [ADCC: 結合抗体の fragment c (Fc) 部分に, ナチュラルキラー細胞やマクロファージなどのエフェクター細胞上の Fc 受容体が結合することにより, 細胞傷害性物質の放出を誘導する] の 2 つの機序が関与していると考えられているが, どちらの機序がより主体的な病態であるかは現時点では不明である¹⁰⁾. しかし, NMO における主要な標的が多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) で障害されるオリゴデンドロサイトや髄鞘蛋白質でなく, アストロサイトであることには間違いはない. すなわち, NMO は MS のようなオリゴデンドロサイトを中心とした中枢神経の炎症性脱髄疾患とは異なり, AQP4 を標的抗原とした, 自己免疫性アストロサイトパチーというべきものと考えられる¹¹⁾.

III 疫 学

1. 有 病 率

NMO に関しては 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¹²⁾¹³⁾が, 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に関しては, 未だ我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.

2. 人 種 差

MS に対する NMO の頻度には人種差があり, 日本人を含むアジア人では NMO の頻度が高い¹⁴⁾. 臨床的な特徴に人種差があることも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

表 1 改訂視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 診断基準

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 以下の 3 項目のうち 2 つを満たす
a) 3 椎体以上の長さをもつ脊髄 MRI 病変
b) 発症時に脳 MRI 病変が多発性硬化症基準を満たさない
c) 抗アクアポリン 4 抗体が末梢血で陽性

(文献 4 より引用)

表 2 NMO 関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder : NMOSD)

1. 視神経脊髄炎
2. 視神経脊髄炎の限局型
1) 特発性の単発あるいは再発性の 3 椎体以上連続する脊髄炎
2) 再発性あるいは両側同時発症の視神経炎
3. アジア型の視神経脊髄型多発性硬化症
4. 全身性自己免疫疾患を伴う視神経炎あるいは 3 椎体以上連続する脊髄炎
5. 視神経脊髄炎に特徴的な脳病変 (視床下部, 脳梁, 脳室周囲, 脳幹) を伴う視神経炎や脊髄炎

(文献 14 より引用)

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眼球運動の不自由度が高い¹⁵⁾。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¹⁵⁾。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、より多く再発と眼球運動障害を来し、脳幹誘発電位と脳 magnetic resonance imaging (MRI) でより多くの異常を示す¹⁶⁾。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 患者の比率は全体のわずか 0.35% であるとされる¹⁷⁾。一方、我が国での MS 疑いの視神経炎と特発性視神経炎 74 例で抗 AQP4 抗体を測定した研究では実に 28 例 (37.8%) で陽性¹⁸⁾であり、また中枢神経系の脱髄性炎症患者 2,366 名の血清検査では 583 名の 24.6% が陽性であった¹⁹⁾。しかし、これらはある程度 NMO, NMOSD, あるいは MS までを含めた抗 AQP4 抗体陽性の全体的な比率を反映しているものである。実際に日本神経眼科学会会員所属の多施設で行われた特発性視神経炎 383 例の血清検査では 44 例 (11.5%) が抗 AQP4 抗体陽性であり²⁰⁾、これが実際に日本人の特発性視神経炎と診断されたものの中に本症がみられる頻度を

反映しているものと考えられる。

3. 性差と好発年齢

日本人では、女性が男性より圧倒的に多い¹⁸⁾²¹⁾。日本人での 28 例の抗 AQP4 抗体陽性の視神経炎患者、198 例の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者、583 例の抗 AQP4 抗体陽性の NMO 患者では、それぞれ 96.4%¹⁸⁾、91.4%²¹⁾、86.9%¹⁹⁾ が女性であり、視神経炎 (52.1 ± 15.8 歳)²¹⁾に限れば NMO 患者 (42.9 ± 15.9 歳)¹⁹⁾より比較的高齢者に多くみられている¹⁸⁾²¹⁾。一方、米国では NMO/NMOSD の発症の平均年齢は 41.1 歳であり²²⁾、さらに、幼児での発症報告例もあり¹⁹⁾、あらゆる年齢で発症する可能性がある。

4. 発症の遺伝子背景と感染因子

NMO の家族内発症の報告がある²³⁾。また、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²⁴⁾²⁵⁾。HLA タイピングでは HLA-DRB1*1602, DPB1*0501, DRB1*03 が NMO 患者で有意に多い^{26)~30)}。HLA 以外では、*CYP7A1*, *IL17F* などが相関遺伝子として挙げられている³¹⁾³²⁾。

さらに、最近、*AQP4* 遺伝子のエクソン³³⁾、プロモーター領域³⁴⁾での変異が報告されている。さらに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³⁵⁾。

第 2 章 診 断

I 診断基準

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の診断基準を<表 3>に示す。

主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目を満たしたものを抗 AQP4 抗体陽性視神経炎とする。また、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴を副次項目に挙げた。副次項目が複数あれば、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎を疑い、抗 AQP4 抗体検査を考慮すべきである。

II 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、時に完全に光覚を消失するものさえある。光覚弁以下の重篤な視機能障害のある視神経炎、視神経炎の治療後も矯正視力 0.4 以下と視力回復不良例、さらに両側同時の視神経炎や再発例では抗 AQP4 抗体陽性視神経炎や NMO を強く疑うべきである³⁶⁾。

2. 眼痛・頭痛

抗 AQP4 抗体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³⁷⁾³⁸⁾。頻度は欧米では高い(92%)³⁷⁾が、アジア人では約半数(40%)にとどまる³⁹⁾。我が国の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎でも眼痛または頭痛は 49.7% にみられた¹⁹⁾。

3. 視野障害

通常、高度に障害される。中心視野が消失し周辺部のみ視野の残存をみるものや、上半分あるいは下半分の視野の欠損を自覚するものがある¹⁸⁾⁴⁰⁾。

4. その他の眼症状

時に複視や動揺視を自覚することがある。

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一つであるとされる。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⁴¹⁾⁴²⁾。NMO での頻度は欧米では 40%⁴²⁾、日本人では 17%⁴¹⁾~43%⁴³⁾程度とされているが、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎での頻度は 3.6% と低い¹⁹⁾。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⁴⁴⁾。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、③ IHN

表 3 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の診断基準

必須項目
①血清抗アクアポリン 4 抗体陽性
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 強調画像で罹患視神経に高信号
⑤副腎皮質ステロイド治療に抵抗性
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 病変が多発性硬化症基準を満たさない
④10 代から 70 代までの女性に幅広く分布してみられる
主要項目 5 項目のうち 3 項目と必須項目を満たしたものを抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎とする
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)demyelinating optic neuritis
②特発性視神経炎 idiopathic optic neuritis
③慢性再発性炎症性視神経症 chronic relapsing inflammatory optic neuropathy
④圧迫性視神経症 compressive optic neuropathy
⑤Leber 遺伝性視神経症 Leber hereditary optic neuropathy
⑥後部虚血性視神経症 posterior ischemic optic neuropathy
⑦傍腫瘍性視神経症 paraneoplastic optic neuropathy
⑧中毒性視神経症 toxin optic neuropathy
重症度分類
軽症: 視力低下が固定した時点で, 視力低下が強いほうの眼の視力が(0.1)以上
重症: 1) 視力低下が固定した時点で, 視力低下が強いほうの眼の視力が(0.1)未満
2) 脊髄 MRI で 3 椎体以上の脊髄病変を認めるもの

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⁴⁴⁾。NMO では、IHN 以外にナルコレプシー、内分泌異常などが挙げられている。さらにこれらの症状は小児で特に重要な所見である⁴⁵⁾。

6. 脊髄症状

視神経炎と横断性脊髄炎を同時に発症するものを古典的に Devic 病と呼び、これが現在の NMO の範疇にほぼオーバーラップする。NMO の診断基準にあるように definite NMO は 3 椎体以上の脊髄病変の存在 longitudinally extended transverse myelitis (LETM) が重要な因子であるが、眼科医にとって重要なことは、当初は視神経炎が脊髄症状を伴わず単独で発症する、いわゆる clinically isolated symptom としての視神経炎の中に、将来脊髄炎が発症し、NMO となる例があることを見落とさない点にある。

したがって、全身的には 3 椎体以上には限定されない脊髄病変を伴うことがある。再発もみられることがあり、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。

III 眼科学的検査

1. 視力検査

片眼または両眼の視力が高度に低下する。一般に通常の視神経炎より重篤なものが多く、時に完全に光覚を消失するものもある¹⁸⁾¹⁹⁾。

2. 視野検査

視野障害は視神経炎に一般的な中心暗点 (60.7%) 以外に、水平半盲 (14.3%) や両耳側半盲 (21.4%)、非調和性同名半盲 (3.6%) などさまざまなものがみられる¹⁸⁾⁴⁰⁾。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。

3. 対光反射

視機能低下に対応して高度に障害される。片側性では相対的瞳孔求心路障害 relative afferent pupillary defect (RAPD) が陽性であり、両側性では両眼の対光反射が減弱し、視機能に左右差がある例ではやはり RAPD が陽性となる。

4. 眼底所見 (検眼鏡検査所見)

初診時には一部の患者 (17.9%¹⁸⁾, 26.5%¹⁹⁾) で軽度から高度の視神経乳頭浮腫を認める以外は、視神経は正常で球後視神経炎の像を呈する。しかし、経過中に視機能障害が残存するものではそれに対応する局所またはびまん性の視神経萎縮を来す。

5. 光干渉断層計 optical coherence tomography (OCT) 所見

現在ではスペクトラルドメイン spectral-domain (SD) OCT を用いた視神経乳頭周囲の網膜神経線維層 retinal

nerve fiber layer (RNFL) 厚、黄斑厚 macular thickness、神経節細胞層 ganglion cell layer (GCL) などの網膜内層厚の解析が中心となっている。当初は RNFL 解析から、NMO は再発寛解型の MS や対照よりも有意に菲薄化しており、MS 以外の患者で視神経炎発症後 15 μm 以上の菲薄化がみられたら速やかに NMO を考えるべきであるとされた⁴⁶⁾。しかし、これはあくまで視神経障害の重篤度を示すだけのものであり、RNFL のみから MS と NMO を鑑別するのは無理があるとするのが妥当と考えられる⁴⁷⁾。

さらに網膜内層厚の検討では、視神経炎患者では正常対照と比較すると、黄斑の 8 象限すべてで GCL+ (神経節細胞層と内網状層を加えた層) の菲薄化が認められ、NMO、MS、視神経炎単独ではいくつかの網膜部位で網膜層別の厚みの有意差がみられ、病因解明の一助になることが期待されている⁴⁸⁾。また、視神経障害の恒久的な重症度を示すものとして、MS 患者では視神経炎を発症しても未発症のものと同層別の厚みの有意差は認められないが、NMO では MS、LETM、正常対照のすべてと比較して有意に菲薄化していた⁴⁹⁾。さらに詳細な NMO、LETM、視神経炎を発症した MS、発症していない MS、正常対照の 5 群 176 例 301 眼の検討では、NMO と視神経炎の有無にかかわらず MS では、黄斑の RNFL と GCL+ が菲薄化を示し、軸索とニューロンの恒久的な喪失を来す⁵⁰⁾。しかし、内顆粒層 inner nuclear layer (INL) 内の微細嚢胞黄斑浮腫 microcystic macular edema (MME) とそれに伴う INL の肥厚に関しては評価が分かれている。INL の肥厚が NMO と LETM でみられることで、網膜内層の評価が NMO と MS の鑑別点になることを期待する報告^{50)~52)}がある一方で、MME と INL の肥厚は MS 患者の約 5% にもみられ、過去の急性視神経炎の既往との関連を指摘する報告⁵³⁾もあり、INL 肥厚の機序や視力予後不良との関連は今後の課題である。

6. その他の眼所見

視機能障害の程度に応じた色覚異常が検出されるが、特に特徴的なものはない。また、中脳水道や第四脳室周囲には AQP4 が多く分布しているため、同部位の障害によってさまざまな眼球運動障害が生じる。眼振を伴わない中枢性の動揺視⁵⁴⁾、眼振や opsoclonus⁵⁵⁾、WEBINO 症候群⁵⁶⁾、滑車神経麻痺⁵⁷⁾の報告がある。

IV 検査所見

1. 血液検査

1) 血清抗 AQP4 抗体

確定診断は血清中に抗 AQP4 抗体を証明すること⁵⁸⁾が必須であるが、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^{59)~61)}。主な測定法とその感度、特異度を含めた特徴を <表 4> に示すが⁶¹⁾、現時点で 15 以上の異なる免疫学的検査法

表 4 血清抗アクアポリン 4 抗体の主な検査法

検査方法	IHC	ICC	Flow cytometry	RIPA	FIPA	WB	ELISA
基質	動物脳組織切片	ヒトアクアポリン 4 発現 HEK/HFA など	ヒトアクアポリン 4 発現細胞	35S-methionine 標識アクアポリン 4	EGFP 標識ヒトアクアポリン 4	単離マウスアクアポリン 4 M1 ないし抽出液	単離ラットアクアポリン 4
典型像/原理	好発部位 ^a への IgG 結合	発現細胞選択的 IgG 結合	発現細胞選択的 IgG 結合	患者 IgG 量に相関する放射活性	患者 IgG 量に相関する蛍光強度	想定分子量のバンド発現	患者 IgG 量に相関する発色量。
感度 (%)	38~87	42~91	88	57	70	81	67
特異度 (%)	90~100	94~100	NR	98.3	100	97	87
長所	局在証明. 他の自己抗体の同時局在の証明可能.	簡便. 大量試料処理可能. 非発現細胞との対比で非特異的結合の可能性排除.	客観的, 定量的. 大量試料処理可能. 非特異的結合の可能性排除.	客観的, 定量的. 大量試料処理可能.	客観的, 定量的. 大量試料処理可能.	簡便. 分子量と合わせ患者 IgG の特異性を判定可.	客観的, 定量的. 簡便. 大量試料処理可能.
短所	主観的, 定性的. 非特異的結合排除操作が必要.	主観的, 半定量的.	質的確認不可. 他方法との直接比較報告なし.	質的確認不可. 他方法との直接比較報告なし. 放射能使用.	質的確認不可. 他方法との直接比較報告なし.	半定量的. 抽出液使用時は非特異的結合が増加.	質的確認不可. IHC と乖離する結果の報告.

IHC : immunohistochemistry, ICC : immunocytochemistry, RIPA : radioimmunoprecipitation assay, FIPA : fluorescent immunoprecipitation assay, WB : Western blotting, ELISA : enzyme-linked immunosorbent assay, HEK : human embryonic kidney, HFA : human fetal astrocyte, NR : not reported, EGFP : enhanced green fluorescent protein.

^a : 微小血管, Virchow-Robin 腔, 軟膜.

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 蛋白質ないし細胞・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, 酵素結合免疫吸着法 (ELISA) などが開発されている。

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¹⁹⁾。特に重症筋無力症 myasthenia gravis (MG) を表す抗アセチルコリン受容体抗体の合併は, 偶然よりはるかに高い頻度でみられる⁶²⁾。合併する MG 自体は良好な経過 (完全な寛解が 68%)⁶³⁾ をとり, アセチルコリン受容体と 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⁶⁴⁾。

2. 髄液検査

NMO において, 脳脊髄液中の oligoclonal band は陰性, ミエリン塩基性蛋白質は MS と有意差なく, 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/ μ l) である⁶⁵⁾。脊髄炎を伴うものではアルブミンの髄液/血清比, 全蛋白質量, 髄液 L-乳酸濃度は脊髄病変の長さおよび疾患活動性と有意に相関するとされる⁶⁵⁾。

臨床研究ではさまざまな物質の髄液中での増加が報告されている。特にグリア細胞線維性酸性蛋白質 glial fibrillary acidic protein (GFAP) は NMO の壊死・脱髄部位においてアストロサイトの障害の結果として AQP4

とともに消失する。それに伴って, 髄液中の GFAP 濃度は NMO の再発期 ($2,476.6 \pm 8,815.0$ ng/ml) において, MS の再発期 (0.8 ± 0.4 ng/ml), 他の神経疾患対照, 急性散在性脳脊髄炎 (14.1 ± 27.4 ng/ml) よりはるかに有意に増加し, NMO に対して感度 90.9%, 特異度 76.9% に達する。また GFAP 濃度は治療により急激に正常レベルまで低下し, アストロサイト障害のマーカーになるともいわれている⁶⁶⁾⁶⁷⁾。

また, NMO と MS 患者の髄液中インターロイキン interleukin (IL) -21 の検討では, MS 患者が有意ではあるが境界域の増加を認めたのに対し, NMO では著明な増加を認め, NMO での液性免疫活動と正の相関を持つ⁶⁸⁾。炎症性サイトカインである IL-6 も NMO 患者の髄液中では増加するとされ, その可溶性レセプターである sIL-6R も NMO 患者では MS 患者より有意に増加し, 生活の不自由度とも相関する (MS は相関せず)⁶⁹⁾。

抗原抗体複合体が進入した異物に対して連鎖反応を起こし活性化したアナフィラトキシン anaphylatoxin (C3a, C4a, C5a) は, NMO の発症にきわめて重要と考えられているが, その髄液および血清濃度を測定した検討では, 髄液中 C5a 濃度が NMO 患者の特に MRI で多発性に増強される病変のある患者において上昇し, 再燃の重症度と相関する⁷⁰⁾。

3. 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。患側視神経は急性期には炎症のため, 85.6% において T2 強調脂肪抑制像あるいは short TI inversion recovery (STIR) 像で高信号を呈し, ガドリニウム (Gd) により造影効果を見る¹⁹⁾。球後

視神経に STIR での高信号や Gd 造影効果をみることで多く、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の有無であり、視神経の萎縮では視神経線維の萎縮とグリオーシスのため、STIR 像で抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の急性期(再発)と同様に高信号を呈することが多い。したがって、視神経炎再発(視神経内に部分的な萎縮があるが、活動性炎症を伴う)と視神経萎縮(全部が萎縮で活動性炎症のない)との鑑別診断には T1 強調脂肪抑制法の造影が必須である¹⁸⁾。

全身的には抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者の 41.8% において MRI で脊髄病変を認めることがある¹⁹⁾。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⁷¹⁾。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⁷²⁾。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、広範な病巣を来すことが多いことが挙げられる⁷³⁾。

V 鑑別診断

① 脱髄性視神経炎 (MS に伴う視神経炎) demyelinating optic neuritis

MS は若年成人に発病することが最も多く、平均発病年齢は 30 歳前後である。MS の視神経炎自体は特発性視神経炎と病像には差はなく、MRI では側脳室周囲白質などに MS 斑 MS plaque をみることなどで鑑別される。急性期の MS では髄液中のリンパ球の増加、蛋白質増加、モノクローナル IgG 増加が重要である。ミエリン塩基性蛋白質の増加は NMO でもみられる。ステロイドパルス療法によく反応し、NMO ではむしろ有害なインターフェロン interferon (IFN) β -1b (ベタフェロン[®]) と IFN β -1a (アボネックス[®])、フィンゴリモド (ジレニア[®]、イムセラ[®]) の予防投与が有効である。

② 特発性視神経炎 idiopathic optic neuritis

視神経炎自体の重症度に差はあるものの、臨床像は MS に伴うもの、NMO に伴うものと変わらない。予後は良好で单相性、一過性である。

③ 慢性再発性炎症性視神経症 chronic relapsing inflammatory optic neuropathy

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 抗体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、副腎皮質ステロイドによく反応する点が異なる⁷⁴⁾。

④ 圧迫性視神経症 compressive optic neuropathy

片眼または両眼の視力障害で徐々に発症する。患眼の視神経乳頭は初期には軽度発赤腫脹していることが多い。眼球突出、眼瞼腫脹、結膜浮腫などの合併症状、最終的には眼窩 MRI で視神経への圧迫病変の存在で確定する。

⑤ Leber 遺伝性視神経症 Leber hereditary optic neuropathy

片眼性で亜急性に発症し、数週から数か月の間隔をおいて他眼にも発症する。多くは初期に視神経乳頭が発赤腫脹するが、フルオレセイン蛍光眼底造影で色素漏出をみない。最終的には両眼高度の視神経萎縮となる。視力低下の割に対光反射が良好で、MRI で視神経の炎症所見がない。ミトコンドリア DNA の点突然変異で確定するミトコンドリア遺伝病である。

⑥ 後部虚血性視神経症 posterior ischemic optic neuropathy (PION)

動脈炎性 PION は、側頭動脈炎などの自己免疫性血管炎のために高齢者に発症する。血沈が高度に亢進し、側頭動脈の生検で確定する。非動脈炎性 PION は糖尿病、高血圧、ショック、極端な低血圧などが基礎疾患となり発症する。眼痛がないこと、MRI で視神経の炎症所見を欠くことから診断可能である。

⑦ 傍腫瘍性視神経症 paraneoplastic optic neuropathy

亜急性の片眼あるいは両眼の視力低下で発症し、徐々に重症化する。全身検査で遠隔他臓器に肺小細胞癌、腎細胞癌、卵巣癌など悪性腫瘍を認めるが、不幸な転帰をとるまで発見できないこともある。抗 Hu 抗体、抗 CV-2 抗体、collapsin-response-mediator protein (CRMP) -5-IgG など各種自己抗体が陽性を示す。

⑧ 中毒性視神経症 toxin optic neuropathy

抗結核薬であるエタンブトールの内服後、メチルアルコールの誤飲、シンナーの吸引などさまざまな薬物の摂取後、徐々にあるいは急激に視力が低下する。直ちに原因物質の摂取を中止することが必要であるが、しばしば視力予後は不良である。

第 3 章 治 療

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は、急性増悪期および再発・再燃時の治療や寛解期の再発予防のための療法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。多発性硬化症治療ガイドラインでは、エビデンスレベル VI, グレード C1 である⁷⁵⁾。

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 1,000 mg/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 抗体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について抗 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いわれているが、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、ステロイド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、たと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⁷⁶⁾。

2. 血液浄化療法

NMO の急性増悪症状に対して血液浄化療法は有用であり、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、早期から血液浄化療法を施行することが望ましいとされている⁷⁵⁾。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。さらに過去の治療経験から血液浄化療法が有効であることがあらかじめ明らかな症例では、速やかに血液浄化療法を行うべきであるとされている⁵⁾。また、ステロイドパルス療法に引き続いて血液浄化療法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⁷⁷⁾。抗 AQP4 抗体によって時間経過とともに視神経が不可逆性・壊死性の変化を来す可能性があるため、効果がみられないのにいたずらにステロイドパルス療法を連続して行い時間を費やすべきではない。

以下に血液浄化療法の各法について述べるが、いずれも一長一短があり、どの方法が最適かについては今のと

ころ結論は出ていない。

1) 血漿交換 plasma exchange(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⁷⁸⁾⁷⁹⁾。

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、さらに血漿成分分離器(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あるが、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の病因関連物質を除去することが可能となる⁸⁰⁾。再発例でステロイドパルス療法が無効のため、PE を行ったところ低血圧と呼吸困難を来し、最終的に DFPP を行い徐々に視力の改善を来した症例報告⁸¹⁾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⁸²⁾などがある。

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⁸⁰⁾⁸³⁾。

4) 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、PA や DFPP 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⁸⁴⁾。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⁸⁵⁾⁸⁶⁾であったが、急性期の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者でステロイド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⁷⁶⁾があり、機序として病原的な自己抗体を不活性化する抗 idiotypic 抗体の自己免疫修正、抗体 Fc 受容体のブロックによるリンパ球活性化の抑制と炎症反応抑制、B 細胞の抑制による自己抗体産生の抑制などが考えられてい

る⁷⁶⁾.

具体的には乾燥スルホ化人免疫グロブリン 400 mg/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。

3. 分子標的薬

ナタリズマブは当初、MSと診断された5例のNMO患者に投与され、いずれもまったく無効で平均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⁸⁷⁾。また1例報告ではあるが、IL-6に対するモノクローナル抗体であるトシリズマブの抗AQP4抗体価の減少を伴う臨床的有用性を述べた報告⁸⁸⁾もある。

II 寛解期の再発予防

抗AQP4抗体陽性視神経炎の前章のさまざまな治療により、血中の抗AQP4抗体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⁷⁷⁾。単相性の視神経炎やNMOでは再発予防療法は必要ないが、抗AQP4抗体陽性視神経炎では抗体価の上昇に伴い再発がみられる可能性があるため、初発の患者であっても再発予防療法の開始を考慮すべきである。

1. ステロイド

プレドニゾン単独で、本症の再発率を減少させるというエビデンスはないが、急性増悪のあとプレドニゾン少量(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。現在頻用されているのはタクロリムス(プログラフ[®])、アザチオプリン(イムラン[®]、アザニン[®])、シクロスポリン(サンディミュン[®]、ネオーラル[®])であり、例えばタクロリムスは1日量3mg夕食後1回投与をプレドニゾン10~15mg内服と併用する(保険適用外)⁷⁶⁾。腎機能に注意しつつ血中濃度を5~20 $\mu\text{g/l}$ に維持する。

一方、24例のNMO患者でmycophenolate mofetil(平均1日投与量2,000mg)を平均28か月投与したところ、19例79%で投与が継続され、平均年間再発回数が1.3から0.09まで著減したとの報告⁸⁹⁾がみられる。

3. 血液浄化療法

血液浄化療法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⁹⁰⁾。

表5 小児視神経脊髄炎の推奨診療指針

1. 小児の視神経脊髄炎では必ず抗アクアポリン4抗体検査を行う
2. 急性期治療:メチルプレドニゾン30mg/kg/日×5日間(最大1,000g/日)
3. 上記無効ないし重篤な場合、血液浄化ないし免疫グロブリン大量静注療法を考慮
4. 維持療法(6~9か月):抗アクアポリン4抗体陰性例では経過観察
5. 陽性例では経口プレドニゾン(1mg/kg/日)を基本として維持療法を行う。アザチオプリン、mycophenolate mofetil、リツキシマブなどの免疫抑制薬の使用も考慮する。ただし、再発頻度が高いときはシクロホスファミド、ミトキサントロン、メトトレキサート使用も

(文献96, 97より引用)

4. IVIG療法

国内のNMOを区別していないMSの治療で、MSの再発予防にはIVIGの効果が否定されており〔多発性硬化症治療ガイドライン〕作成委員会:免疫グロブリン大量静注療法:多発性硬化症追加情報2012・2013(<https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/ivig.pdf>)〕、現時点では抗AQP4抗体陽性視神経炎の再発予防への効果は不明である。

5. 分子標的薬

リツキシマブ(リツキサン[®])を小児2例を含む計25例のNMO患者に投与したところ、平均年間再発回数が1.7から0.0まで著減し、生活の不自由度も20例80%で改善または維持できたとの報告⁹¹⁾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。また初回治療後6か月または12か月ごと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⁹²⁾でも、平均年間再発回数が1.87から0.0まで著減している。さらに補体蛋白質C5を中和するモノクローナルIgGであるエクリズマブを、先行する6か月に少なくとも2回の発作があったか、過去12か月に3回発作があった患者14例に約1年にわたって2週ごと(最初の5週は毎週)に投与したところ、12か月後には12例で再燃がみられなかったとしている⁹³⁾。

6. IFNの使用について

MSで発症予防に有効とされるIFN- β 治療は、むしろ再発・悪化を来すため禁忌とされている。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を呈し急性増悪を来した症例で、後に抗AQP4抗体陽性と判明したNMO症例が報告されている⁹⁴⁾。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⁹⁵⁾、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⁷³⁾⁹⁴⁾.

Ⅲ 小児抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に対する 推奨治療指針

すでに述べたように、抗 AQP4 抗体陽性の NMO は

小児でも発生し、同抗体陽性視神経炎の予後は、小児の特発性視神経炎に比べて格段に不良であるため、国際小児多発性硬化症研究は次のような治療指針を設けている。小児の視神経炎においても同様なアプローチがなされるのが好ましい<表 5>⁹⁶⁾⁹⁷⁾.

第4章 予 後

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は一般的に、視機能障害が重篤で、再発しやすく、治療抵抗性のため、後遺症が残存しやすく視力予後は不良といわれている。そのため再発予防が長期的な予後に影響する。NMOにおいても視力予後は不良で、76%は寛解なしか部分寛解にとどまっている⁶⁾⁹⁸⁾。また、視神経炎発症から長期経過後に脊髄炎が発症した報告があり、長期的な経過観察も必要である⁹⁹⁾。視神経炎患者全例に抗 AQP4 抗体検査を施行する必要があるのかについて意見はまだ分かれてはいる⁶⁰⁾⁶¹⁾が、検査の低侵襲性と抗 AQP4 抗体陽性視神経炎であった場合の予後の不良性を勘案すれば、孤発性視神経炎において、再発例はもちろん、初発であっても抗 AQP4 抗体を検査することが望ましい⁶⁰⁾。

最近では視力障害が重篤な視神経炎をみたら、直ちに抗 AQP4 抗体を検査するとともにその検査結果が出る

までにステロイドパルス療法(1,000 mg/日を 3~5 日間)を行い、パルス療法が無効で抗 AQP4 抗体が陽性であれば、引き続いて血液浄化療法または IVIG 療法を行うことで後遺障害を最小化することができると考えられている⁷⁶⁾。たとえ抗体陽性者が治療によって抗体陰性化を得られても、その後も継続的に抗 AQP4 抗体を測定し、抗体陽性であれば免疫抑制薬の維持療法を行うことで、再発を防ぎ視機能を維持できる可能性も高い。今後、これらの治療方針が徹底されれば、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎患者の quality of vision, quality of life のさらなる改善に役立つと考える。

本ガイドラインの作成に当たっては平成 24~25 年の厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患等克服研究事業」の補助を受けた。

文 献

- 1) **Tran TL, Bek T, Holm L, la Cour M, Nielsen S, Prause JU, et al** : Aquaporins 6-12 in the human eye. *Acta Ophthalmol* 91 : 557-563, 2013.
- 2) **Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al** : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004.
- 3) **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.
- 4) **Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG** : Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66 : 1485-1489, 2006.
- 5) 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.
- 6) **Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al** : Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica : A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 9 : 14, 2012.
- 7) **Tradtrantip L, Zhang H, Saadoun S, Phuan PW, Lam C, Papadopoulos MC, et al** : Anti-aquaporin-4 monoclonal antibody blocker therapy for neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 71 : 314-322, 2012.
- 8) **Jarius S, Wildemann B** : AQP4 antibodies in neuromyelitis optica : diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6 : 383-392, 2010.
- 9) **Chan KH, Zhang R, Kwan JS, Guo VY, Ho PW, Ho JW, et al** : Aquaporin-4 autoantibodies cause asymptomatic aquaporin-4 loss and activate astrocytes in mouse. *J Neuroimmunol* 245 : 32-38, 2012.
- 10) 高井良樹, 三須建郎, 高橋利幸, 中島一郎, 藤原一男 : NMO 関連疾患と抗 AQP4 抗体. *Brain & Nerve* 65 : 333-343, 2013.
- 11) **Fujihara K, Misu T, Nakashima I, Takahashi T, Bradl M, Lassmann H, et al** : Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 3 : 58-73, 2012.
- 12) **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.
- 13) **Cabre P, Heinzlef O, Merle H, Buisson GG, Bera O, Bellance R, et al** : Multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Martinique (French West Indies). *Neurology* 56 : 507-514, 2001.
- 14) **Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG** : The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6 : 805-815, 2007.
- 15) **Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, et al** : 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.
- 16) **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.
- 17) **Bizzoco E, Lolli F, Repice AM, Hakiki B, Falcini M, Barilaro A, et al** : Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256 : 1891-1898, 2009.
- 18) 中尾雄三, 山本 肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村嘉一, 中村雄作, 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.
- 19) **Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al** : Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort : comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 82 : 1360-1364, 2011.
- 20) **Takagi M, Tanaka K, Wakakura M, Suzuki T, Kezuka T, Ishikawa H, et al** : Clinical features of anti-aquaporin 4 antibody-positive optic neuritis. *神経眼科* 26(増補) : 71, 2009.
- 21) 遠藤高生, 不二門 尚, 森本 壮, 三村 治, 西田幸二 : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査. 厚生労働科学研究費研究班難治性視神経疾患報告, 2014.
- 22) **Mealy MA, Wingerchuk DM, Greenberg BM, Levy M** : Epidemiology of neuromyelitis optica in the United States : a multicenter analysis. *Arch Neurol* 69 : 1176-1180, 2012.
- 23) **Matiello M, Kim HJ, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al** : Familial neuromyelitis optica. *Neurology* 75 : 310-315, 2010.
- 24) **Braley T, Mikol DD** : Neuromyelitis optica in a mother and daughter. *Arch Neurol* 64 : 1189-1192, 2007.
- 25) **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 : 647-650, 2011.
- 26) **Yamasaki K, Horiuchi I, Minohara M, Kawano Y, Ohyagi Y, Yamada T, et al** : HLA-DPB1*0501-associated optico-spinal multiple sclerosis : clinical, neuroimaging and immunogenetic studies. *Brain* 122 : 1689-1696, 1999.
- 27) **Fukazawa T, Kikuchi S, Kim W, Brum DG, Barreira AA, Kingsbury DJ, et al** : HLA-dPB1*0501 is not uniquely associated with optico-spinal multiple sclerosis in Japanese patients. Important role of DPB1*0301. *Mult Scler* 12 : 19-23, 2006.
- 28) **Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, Kawano Y, Minohara M, Shi N, et al** : Association of the

- HLA-DPBI*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* 73 : 171-176, 2009.
- 29) **Zéphir H, Fajardy I, Outteryck O, Blanc F, Roger N, Fleury M**, et al : Is neuromyelitis optica associated with human leukocyte antigen? *Mult Scler* 15 : 571-579, 2009.
 - 30) **Brum DG, Barreira AA, dos Santos AC, Kaimen-Maciel DR, Matiello M, Costa RM**, et al : HLA-DRB association in neuromyelitis optica is different from that observed in multiple sclerosis. *Mult Scler* 16 : 21-29, 2010.
 - 31) **Kim HJ, Park HY, Kim E, Lee KS, Kim KK, Choi BO**, et al : Common CYP7A1 promoter polymorphism associated with risk of neuromyelitis optica. *Neurobiol Dis* 37 : 349-355, 2010.
 - 32) **Wang H, Zhong X, Wang K, Qiu W, Li J, Dai Y**, et al : Interleukin 17 gene polymorphism is associated with anti-aquaporin 4 antibody-positive neuromyelitis optica in the Southern Han Chinese—a case control study. *J Neurol Sci* 314 : 26-28, 2012.
 - 33) **Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, Kingsbury DJ, Atkinson EJ, Weinshenker BG**, et al : Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. *Neurology* 77 : 1149-1155, 2011.
 - 34) **Mai W, Hu X, Lu Z, Qiu W, Peng F, Wang Y** : Preliminary study on the association of AQP4 promoter polymorphism with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Southern Han Chinese patients with idiopathic demyelinating disorders of central nervous system. *J Neuroimmunol* 255 : 75-80, 2013.
 - 35) **Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, Yonekawa T, Masaki K, Sato S**, et al : 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.
 - 36) **Morrow MJ, Wingerchuk D** : Neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol* 32 : 154-166, 2012.
 - 37) **Beck RW** : The clinical profile of optic neuritis : experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 109 : 1673-1678, 1991.
 - 38) **Plant GT, Sibtain NA, Thomas D** : Hyperacute corticosteroid treatment of optic neuritis at the onset of pain may prevent visual loss : a case series. *Mult Scler Int* 2011 : 815068, 2011.
 - 39) **Du Y, Yang J, Li JJ, Zhou RW, He JF** : Unilateral optic neuritis in a Chinese population in three centers. *J Clin Neurosci* 18 : 902-904, 2011.
 - 40) **三村 治** : 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎. *日本の眼科* 84 : 1531-1537, 2013.
 - 41) **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.
 - 42) **Popescu BF, Lennon VA, Parisi JE, Howe CL, Weigand SD, Cabrera-Gómez JA**, et al : Neuromyelitis optica unique area postrema lesions : nausea, vomiting, and pathogenic implications. *Neurology* 76 : 1229-1237, 2011.
 - 43) **Takahashi T, Miyazawa I, Misu T, Takano R, Nakashima I, Fujihara K**, et al : 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.
 - 44) **Apiwattanakul M, Popescu BF, Matiello M, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Lennon VA**, et al : Intractable hiccup and nausea in neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody : a herald of acute exacerbations. *Ann Neurol* 68 : 757-761, 2010.
 - 45) **Tillema JM, McKeon A** : The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *J Child Neurol* 27 : 1437-1447, 2012.
 - 46) **Ratchford JN, Quigg ME, Conger A, Frohman T, Frohman E, Balcer LJ**, et al : Optical coherence tomography helps differentiate neuromyelitis optica and MS optic neuropathies. *Neurology* 73 : 302-308, 2009.
 - 47) **Lange AP, Sadjadi R, Zhu F, Alkabile S, Costello F, Traboulsee AL** : Spectral-domain optical coherence tomography of retinal nerve fiber layer thickness in NMO patients. *J Neuroophthalmol* 33 : 213-219, 2013.
 - 48) **Park KA, Kim J, Oh SY** : Analysis of spectral domain optical coherence tomography measurements in optic neuritis : differences in neuromyelitis optica, multiple sclerosis, isolated optic neuritis and normal healthy controls. *Acta Ophthalmol* 92 : e57-65, 2014.
 - 49) **Monteiro ML, Fernandes DB, Apóstolos-Pereira SL, Callegaro D** : Quantification of retinal neural loss in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis with or without optic neuritis using Fourier-domain optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 53 : 3959-3966, 2012.
 - 50) **Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, Wang D, Callegaro D, Hood DC**, et al : Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 120 : 387-394, 2013.
 - 51) **Sotirchos ES, Saidha S, Byraiah G, Mealy MA, Ibrahim MA, Sepah YJ**, et al : *In vivo* identification of morphologic retinal abnormalities in neuromyelitis optica. *Neurology* 80 : 1406-1414, 2013.
 - 52) **Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, Ruprecht K, Paul F, Oberwahrenbrock T**, et al : Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema inde-

- pendently of multiple sclerosis. *PLoS One* 8 : e71145, 2013.
- 53) **Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, Arnow S, Green AL** : Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. *JAMA Neurol* 70 : 629-633, 2013.
- 54) **Kim SM, Kim JS, Heo YE, Yang HR, Park KS** : Cortical oscillopsia without nystagmus, an isolated symptom of neuromyelitis optica spectrum disorder with anti-aquaporin 4 antibody. *Mult Scler* 18 : 244-247, 2012.
- 55) **Hage R Jr, Merle H, Jeannin S, Cabre P** : Ocular oscillations in the neuromyelitis optica spectrum. *J Neuroophthalmol* 31 : 255-259, 2011.
- 56) **Shinoda K, Matsushita T, Furuta K, Isobe N, Yonekawa T, Ohyagi Y, et al** : Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) syndrome in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder and anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler* 17 : 885-887, 2011.
- 57) **Ogasawara M, Sakai T, Kohno Y, Shikishima K, Tsuneoka H** : A limited form of neuromyelitis optica with a lesion of the fourth nerve nucleus. *J Neuroophthalmol* 33 : 414-416, 2013.
- 58) **Fujihara K** : Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. *J Neurol Sci* 306 : 183-187, 2011.
- 59) **Jarius S, Wildemann B** : AQP4 antibodies in neuromyelitis optica : diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 6 : 383-392, 2010.
- 60) **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.
- 61) **中村 誠** : 視神経炎に抗 AQP4 抗体を検査すべきか? 治療法は変わるか? あたらしい眼科 29 : 736-742, 2012.
- 62) **Vaknin-Dembinsky A, Abramsky O, Petrou P, Ben-Hur T, Gotkine M, Brill L, et al** : Myasthenia gravis-associated neuromyelitis optica-like disease : an immunological link between the central nervous system and muscle? *Arch Neurol* 68 : 1557-1561, 2011.
- 63) **Jarius S, Paul F, Franciotta D, de Seze J, Münch C, Salvetti M, et al** : 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.
- 64) **Leite MI, Coutinho E, Lana-Peixoto M, Apostolos S, Waters P, Sato D, et al** : Myasthenia gravis and neuromyelitis optica spectrum disorder : a multicenter study of 16 patients. *Neurology* 78 : 1601-1607, 2012.
- 65) **Jarius S, Paul F, Franciotta D, Ruprecht K, Ringelstein M, Bergamaschi R, et al** : Cerebrospinal fluid findings in aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica : results from 211 lumbar punctures. *J Neurol Sci* 306 : 82-90, 2011.
- 66) **Misu T, Takano R, Fujihara K, Takahashi T, Sato S, Itoyama Y** : Marked increase in cerebrospinal fluid glial fibrillar acidic protein in neuromyelitis optica : an astrocytic damage marker. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80 : 575-577, 2009.
- 67) **Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y** : Astrocytic damage is far more severe than demyelination in NMO : a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 75 : 208-216, 2010.
- 68) **Wu A, Zhong X, Wang H, Xu W, Cheng C, Dai Y, et al** : Cerebrospinal fluid IL-21 levels in neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 39 : 813-820, 2012.
- 69) **Wang H, Wang K, Zhong X, Dai Y, Qiu W, Wu A, et al** : Notable increased cerebrospinal fluid levels of soluble interleukin-6 receptors in neuromyelitis optica. *Neuroimmunomodulation* 19 : 304-308, 2012.
- 70) **Kuroda H, Fujihara K, Takano R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, et al** : Increase of complement fragment C5a in cerebrospinal fluid during exacerbation of neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol* 254 : 178-182, 2013.
- 71) **Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG** : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999.
- 72) **Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM, Corboy JR, Lennon VA** : Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 63 : 964-968, 2006.
- 73) **清水優子** : NMO の頭部 MRI からみた臨床像の特徴. *Brain & Nerve* 62 : 933-943, 2010.
- 74) **Kidd D, Burton G, Plant GT, Graham EM** : Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION). *Brain* 126 : 276-284, 2003.
- 75) **多発性硬化症ガイドライン作成委員会(編)** : 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 医学書院, 東京, 92-103, 2010.
- 76) **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 Aquaporin 4 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.
- 77) **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.
- 78) **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.

- 79) **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.
- 80) 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, 他 : Neuromyalitis optica および Neuromyelitis optica spectrum disorders に対するアフレシス療法の有効性. *日透析医学会誌* 45 : 413-419, 2012.
- 81) **Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E**, et al : Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. *J Ocul Pharmacol Ther* 2 : 381-385, 2010.
- 82) **Munemoto M, Otaki Y, Kasama S, Nanami M, Tokuyama M, Yahiro M**, et al : Therapeutic efficacy of double filtration plasmapheresis in patients with anti-aquaporin-4 antibody-positive multiple sclerosis. *J Clin Neurosci* 18 : 478-480, 2011.
- 83) 松田隆作, 毛塚剛司, 松永芳径, 内海裕也, 増田眞之, 赫寛雄, 他 : 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. *臨眼* 66 : 545-551, 2012.
- 84) **Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M**, et al : Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 21 (2 Suppl 1) : S57-S107, 2007.
- 85) **Bakker J, Metz L** : Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIG). *Can J Neurol Sci* 31 : 265-267, 2004.
- 86) **Okada K, Tsuji S, Tanaka K** : Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46 : 1671-1672, 2007.
- 87) **Kleiter I, Hellwig K, Berthele A, Kümpfel T, Linker RA, Hartung HP**, et al : Failure of natalizumab to prevent relapses in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 69 : 239-245, 2012.
- 88) **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* 23 : 827-831, 2013.
- 89) **Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E**, et al : Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil : retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66 : 1128-1133, 2009.
- 90) **Miyamoto K, Kusunoki S** : Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13 : 505-508, 2009.
- 91) **Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ**, et al : Treatment of neuromyelitis optica with rituximab : retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65 : 1443-1448, 2008.
- 92) **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.
- 93) **Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF**, et al : Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders : an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12 : 554-562, 2013.
- 94) **Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikucgi S**, et al : Development of extensive brain lesions following interferon β therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255 : 305-307, 2008.
- 95) **Krumbholz M, Faber H, Steinmeyer F, Hoffmann LA, Kümpfel T, Pellkofer H**, et al : Interferon- β increases BAFF levels in multiple sclerosis : implication for B cell autoimmunity. *Brain* 131 : 1455-1463, 2008.
- 96) **Pohl D, Waubant E, Banwell B, Chabas D, Chitnis T, Weinstock-Guttman B**, et al : Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology* 68(Suppl 2) : S54-65, 2007.
- 97) **Tillema JM, McKeon A** : The spectrum of neuromyelitis optica (NMO) in childhood. *J Child Neurol* 27 : 1437-1447, 2012.
- 98) **Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM** : NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 70 : 2197-2200, 2008.
- 99) **Ogasawara M, Sakai T, Shikishima K, Takagi M, Tanaka K** : A case of neuromyelitis optica developing into myelitis 25 years after optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* 54 : 372-373, 2010.