

## 視神経脊髄炎 (NMO) における免疫吸着療法の検討

<sup>1</sup>東京女子医科大学医学部神経内科学 (主任: 岩田 誠教授)<sup>2</sup>東京理科大学理学部

オオハシ	タカシ	オオタ	コウヘイ	シミズ	ユウコ
大橋	高志 <sup>1</sup>	太田	宏平 <sup>1,2</sup>	清水	優子 <sup>1</sup>
オオハラ	ニコ	タケウチ	チセン	イワタ	マコト
大原久仁子 <sup>1</sup>		竹内	千仙 <sup>1</sup>	岩田	誠 <sup>1</sup>

(受理 平成19年11月30日)

## Immunoabsorption Plasma Pheresis Therapy for Neuromyelitis Optica

Takashi OHASHI<sup>1</sup>, Kohei OTA<sup>1,2</sup>, Yuko SHIMIZU<sup>1</sup>,Kuniko OHARA<sup>1</sup>, Chisen TAKEUCHI<sup>1</sup> and Makoto IWATA<sup>1</sup><sup>1</sup>Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine<sup>2</sup>Faculty of Science, Tokyo University of Science

Neuromyelitis optica (NMO) is an idiopathic inflammatory demyelinating disease of the central nervous system characterized by optic neuritis and myelitis. Recently, anti aquaporin-4 antibody, specifically detected in sera from NMO patients, was discovered. The effectiveness of immunoabsorption plasma pheresis (IAPP) therapy for treating acute exacerbations of NMO has not been well evaluated; thus, accumulation of therapeutic experience for this disease is important. We report 3 patients with acute exacerbations of NMO. These patients were unresponsive to intravenous methylprednisolone therapy but showed significant improvement after IAPP therapy. IAPP therapy was well tolerated and effective for a patient with acute exacerbation during pregnancy. We conclude that IAPP therapy is a therapeutic option for patients with a fulminant attack of NMO. It is relatively safe and applicable for patients with acute exacerbation during pregnancy.

**Key words:** neuromyelitis optica, immunoabsorption plasma pheresis, NMO IgG, aquaporin-4, pregnancy

## 緒 言

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) は高度の視神経炎と脊髄炎を特徴とする特発性炎症性脱髄性疾患である。NMO の脊髄炎はしばしば3椎体以上に亘る長大病変を呈することが特徴であり、再発性のNMOでは、視神経脊髄型の多発性硬化症 (MS) との異同がしばしば問題となる<sup>1)~3)</sup>。2004年にNMOの血清中に特異的に検出される自己抗体であるNMO IgGが発見された。NMO IgGはNMOの約60~80%に陽性であり、また、再発性視神経炎あるいは再発性脊髄炎のみを呈するNMOの不全型 (ハイリスク群) でも約半数で陽性であった<sup>4)</sup>。NMO IgGは微小血管、軟膜、軟膜下組織やVirchow-Robin腔に結合し、その標的抗原として、細胞膜の表面に存在する水チャンネルの蛋白質であるアクアポリン

4 (AQP4) が同定された<sup>5)</sup>。病理学的検討からは、NMOの病巣で免疫グロブリンの沈着と補体の活性化が特徴的であることが示され<sup>6)</sup>、NMOの病態における液性因子、とりわけNMO IgG (すなわち抗AQP4抗体) の関与が強く示唆されているが<sup>7)8)</sup>、この抗体がNMOの直接の病因となっているかどうかはまだ定かではない。

免疫吸着療法 (IAPP) は、アフィニティ吸着剤を用いて自己抗体などの病因物質を吸着除去する方法で、アルブミンなどの置換液を必要としないため、副作用が少なく安全性に優れている<sup>9)</sup>。ステロイドパルス療法 (IVMP) が無効なNMO患者の急性期治療としてIAPPが用いられるが、その効果については評価が定まっていない。我々は、急性期治療のために当科に入院したNMO患者3例に対してIAPPを

表1 患者背景

患者	年齢	性別	罹病期間 (年)	EDSS	病巣	IFN $\beta$ -1b	抗 AQP4 抗体
1	31	女性	8	4.0	脊髄	無効	陰性
2	35	女性	6	4.0	視神経, 脊髄	無効	陽性
3	51	女性	4	6.0	脊髄	無効	陽性

EDSS : expanded disability status scale, IFN : インターフェロン, AQP : アクアポリン.

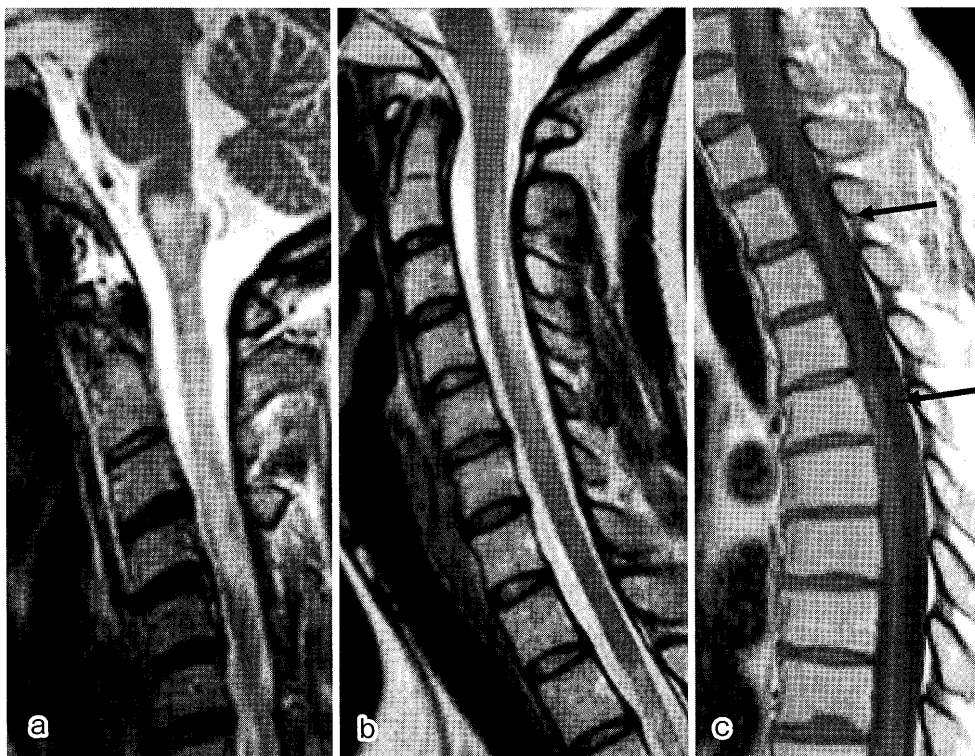


図1 脊髄MRI画像

(a) は患者1, (b) は患者2の脊髄炎再発時の頸髄MRI矢状断T2強調画像。  
 (a) では, 延髄から上位頸髄, (b) では, 第2~5頸椎レベルの髄内に高信号域を認める。  
 (c) は患者3の脊髄炎再発時の胸髄MRI矢状断ガドリニウム造影T1強調画像。第4~5胸髄は高度に萎縮し, その上下(矢印)に増強効果を認める。

施行し, その効果を検討した。

#### 対象および方法

対象は, 女性3例で, 平均年齢は39(31~51)歳, 発症からIAPP開始までの平均年数は6(4~8)年, 治療前の緩解期のexpanded disability status scale (EDSS)<sup>10)</sup>は平均4.7(4.0~6.0)であった(表1)。

NMOの診断には, 2006年に提唱されたWingerchukらの診断基準<sup>11)</sup>を用いた。3例とも再発時にMRIで3椎体以上の長い脊髄病変を呈しており(図1), 頭部MRI所見は多発性硬化症の診断基準<sup>12)</sup>を満たさなかった。2例は臨床的には再発性の脊髄炎のみで視神経炎の既往がなく, NMOの不全型と診断した。3例ともインターフェロン(IFN) $\beta$ -1b療法の効果はみられず, 導入後も再発を繰り返した。3例中

2例で血清抗AQP4抗体が陽性であった。

IAPPの施行に当たっては, 内頸静脈または大腿静脈よりダブルルーメン・カテーテルを留置し, 吸着膜にはトリプトファンカラム(イムソーバTR-350<sup>®</sup>, 旭化成メディカル)を用いた。1回の処理量は2,000~3,000mlとした。

1例では, IAPPの前後で血清中の抗AQP4抗体の抗体価を測定し, その推移を検討した。血清抗AQP4抗体の測定は東北大学に依頼した。凍結保存した患者血清を用いて, 間接的免疫蛍光法により抗体価を測定した<sup>13)</sup>。

#### 症例

患者1: 31歳女性。1998年発症の再発性横断性脊髄炎で, 2002年にIFN $\beta$ -1b療法を導入した後も再発

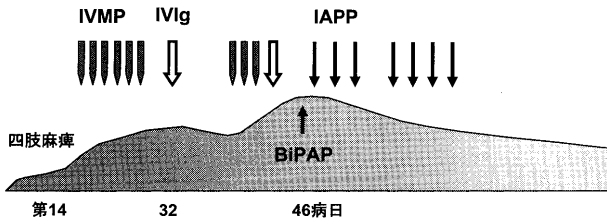


図2 患者1の再発時の臨床経過

四肢の麻痺が約2週間かけて徐々に増悪した。IVMP, IVIgを施行したが、症状の改善はなく、さらに病巣が拡大して麻痺は増強、呼吸困難が出現し、BiPAPが必要となった。IAPPを施行したところ、呼吸障害は改善し、麻痺も徐々に軽減した。

IVMP:ステロイドパルス療法, IVIg:免疫グロブリン静注療法, IAPP:免疫吸着療法, BiPAP:二相性陽圧換気。

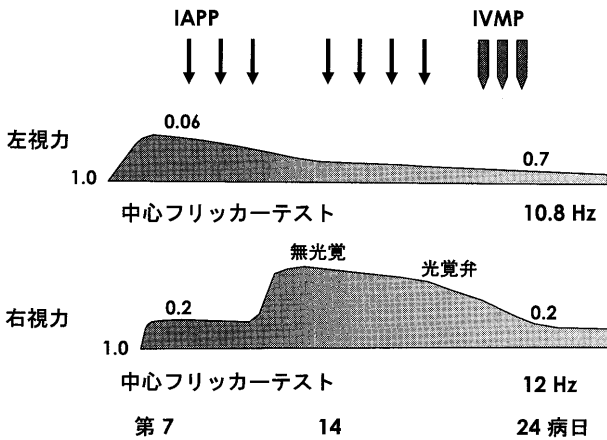


図3 患者2の再発時の臨床経過

IAPPにより、左眼の視力は改善傾向となったが、隔日3回IAPPを施行した数日後から、右眼の視力障害が急速に進行し、無光覚となった。さらに4回のIAPPを施行、IVMPを追加した。視力は次第に改善し、矯正視力0.2/0.7、中心フリッカーテストで12 Hz/10.8 Hzとなった。

IAPP:免疫吸着療法, IVMP:ステロイドパルス療法。

を繰り返した。頭部MRIでは異常を認めず、視覚誘発電位検査では両側P100潜時の延長を認めた。2005年に延髄～上位頸髄レベルの脊髄炎で再発し、四肢の麻痺が約2週間かけて徐々に増悪した。IVMP, 免疫グロブリン静注療法(IVIg)を施行したが、症状の改善はなく、さらに病巣が拡大して麻痺は増強、呼吸困難が出現し、人工呼吸器が必要となった。IAPPを施行したところ、呼吸障害は改善し、麻痺も徐々に軽減した(図2)。寛解期の血清で測定した血清抗AQP4抗体は陰性であった。

患者2:35歳女性。1998年、右視神経炎および非横断性脊髄炎で発症し、視神経炎と脊髄炎を頻回に繰り返した。頭部MRIでは、ときおり一過性に脳梁、脳幹部、小脳などに非特異的異常信号域が認められ

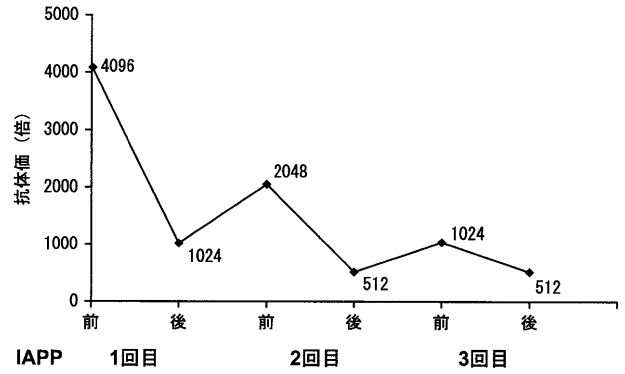


図4 患者3の血清抗アクアポリン4抗体の抗体価の推移

再発時(IAPP施行前)の血清抗アクアポリン4抗体価は4,096倍であったが、IAPP直後には1,024倍まで低下しており、隔日3回のIAPP直後には抗体価は512倍となった。

IAPP:免疫吸着療法。

た。2003年にIFNβ-1b療法を導入した後も再発を繰り返した。2004年に右視神経炎で再発し、光覚弁となった。視力障害はIVMPで改善がみられなかったが、IAPPを施行したところ、急速な視力の回復がみられた(矯正視力1.0/1.0)。2006年、妊娠11週で、左優位の両側性の視神経炎で再発した。IAPPにより、左眼の視力は改善傾向となったが、隔日3回IAPPを施行した数日後から、右眼の視力障害が急速に進行し、無光覚となった。さらに隔日4回のIAPPを施行し、IVMPを追加した。視力は次第に改善し、矯正視力0.2/0.7、中心フリッカーテストで12 Hz/10.8 Hzとなった(図3)。妊娠の経過も順調であり、無事に正常分娩した。血清抗AQP4抗体は再発期、寛解期ともに強陽性であった。

患者3:51歳女性。2002年発症の再発性横断性脊髄炎で、2003年にIFNβ-1b療法を導入した後も再発を繰り返し、EDSS 6.0となった。頭部MRIでは異常を認めていない。2006年、第3～6胸椎レベルでの再発によりEDSS 8.0となった。3日間のIVMPを3回施行したが十分な効果が得られなかった。IAPPを施行したところ、翌日より麻痺の改善がみられ、EDSS 6.0まで回復した。その後も脊髄炎の再発が繰り返しみられ、IVMPとIAPPによる治療を施行し、中等度の回復が得られた。再発時(IAPP施行前)の血清抗AQP4抗体価は4,096倍であったが、IAPP直後には1,024倍まで低下しており、隔日3回のIAPP直後には抗体価は512倍となった(図4)。

考察

急性期のNMOに対するIAPPの効果としては、

表2 Proposed diagnostic criteria for neuromyelitis optica (NMO)<sup>11)</sup>

Definite NMO
Optic neuritis
Acute myelitis
At least two of three supportive criteria
1. Contiguous spinal cord MRI lesion extending over $\geq 3$ vertebral segments
2. Brain MRI not meeting diagnostic criteria for multiple sclerosis
3. NMO-IgG seropositive status

今回検討した3例では、いずれもIAPPにより早期より中等度以上の改善が得られた。1例で測定した血清抗AQP4抗体価はIAPP後に低下しており、隔日3回のIAPPの後にはIAPP施行前の8分の1となった。このことから、IAPPにより血清中の抗AQP4抗体が十分に除去されることが示された。

現在、NMOの診断にはWingerchuckの診断基準(表2)<sup>11)</sup>が用いられている。この診断基準では視神経炎と脊髄炎の両方が存在することがNMOの診断に必須としている。しかし、今まで特発性再発性視神経炎、または特発性再発性脊髄炎と診断されてきた症例の多くが抗AQP4抗体陽性であることがわかった。これらの疾患はNMOの診断基準を満たさないため、NMOの不全型ないしはハイリスク群と呼ばれているが、NMOと同一の機序によって引き起こされると考えられるため、NMOと同じ疾患群と捉えるのが妥当である。また、この診断基準では、NMO IgGが陰性の場合には、脊髄に3椎体を越える長大な病変が存在し、かつ、頭部MRIがMSの診断基準<sup>12)</sup>を満たさないことを必要としている。今回検討した3例のうち、患者2はこのNMOの診断基準に合致しており、臨床経過、画像所見ともNMOとして典型的である。患者3はNMOに典型的な脊髄病変を有し、血清抗AQP4抗体が陽性であるが、視神経炎の既往がなく、NMOの診断基準を満たさないため、NMOの不全型として分類した。患者1に関しても視神経炎の既往はないためNMOの診断基準を満たさず、さらに寛解期の血清で測定した抗AQP4抗体も陰性であった。しかし、視覚誘発電位で潜在的な視神経炎の存在が示唆されること、NMOに典型的な長大な脊髄炎を繰り返していることから、同じくNMOの不全型と考えるのが妥当であると考えた。NMOの20~40%ではNMO IgGが陰性であり、検査の感度の問題も指摘されている。間接的免疫蛍光法による血清抗AQP4抗体の測定法は、NMO IgGの測定法よりも感度が高いことが示されているが、それでも典型的なNMO症例の中に血清

抗AQP4抗体陰性例が少なからず存在している<sup>13)</sup>。

これが検査法の感度や採血の時期の問題であるのか、あるいは未知の自己抗体や異なる免疫的機序が類似の病態を惹起しているのかはまだ定かでない。

NMOの急性期の治療としては、MSと同じく、IVMPが行われるが、NMOではIVMPが無効ないし治療抵抗性と考えられる患者も少なからず存在する。本邦では血漿交換療法(PE)やIAPPなどの血液浄化療法(PP)がMSの急性期治療に対して保険適応となっており、MSやNMOを初めとする中枢神経系脱髄疾患の急性期治療として有効性を示す報告がみられるが<sup>9)14)15)</sup>、その効果については評価が定まっていない。NMO IgG(抗AQP4抗体)陽性のNMOでは、劇症型の再発を呈して失明に至る高度の視神経炎や脊髄の長大病変を呈する例が多いことも報告されており<sup>16)</sup>、NMOにおける急性期治療としてのPPの治療経験の蓄積が重要である。

PPの作用機序としては、血中の病因物質である自己抗体、炎症性サイトカイン、補体、接着分子などを除去する以外に、増加した自己抗体や免疫複合体により疲弊したマクロファージを再活性化し、自己抗体、免疫複合体を速やかに処理できるようにする、血中の免疫グロブリンの急激な減少によって、抗体産生細胞を分裂・増殖させ、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤に対する感受性を増す、などが言われている<sup>9)</sup>が、とりわけ、自己抗体などの液性因子の関与が大きい病態では有効性が高いと考えられる。

Keeganらは、再発寛解型MSやNMOを含む劇症型の中枢神経脱髄疾患でPEにより30~60%の症例で中等度以上の改善がみられ、特にNMOとMarburg型MSで有効率が高いことを報告した<sup>14)</sup>。また、Watanabeらは、NMO IgG陽性の急性期NMO患者6例にPEを施行し、3例で中等度の改善がみられたことを報告している<sup>15)</sup>。これらの結果からも、NMOの病態には、抗体などの液性因子の関与が大きく、PEが有効である可能性が高いと言える。

IAPPに関しては、アルブミンなどの補充液を使

用しないため安全に施行できる利点があるが、その有効性については少数例での報告に留まり、十分なデータがないのが現状である。Schmittらは、MS患者17人をプレドニゾロン単独の群と、PEを加えた群、IAPPを加えた群の3群に分けて比較を行い、PE群とIAPP群ではほぼ同等の治療効果が得られたとしている<sup>17)</sup>。

今回の検討では、症状の改善には、IAPP施行前に行ったIVMPやIVIgの効果の関与があることは否めないが、いずれの患者もIAPP開始の翌日までに効果が発現していることから、抗AQP4抗体などの液性因子が除去されることによって早期に効果が発現しているものと考えられる。また、IAPPで体外循環を行うことにより血漿循環量が減少し、病巣局所の浮腫を軽減したことが早期からの効果の発現に寄与している可能性も考えられる。しかし、抗AQP4抗体の抗体価はIAPPの直後には低下するものの、短期間のうちに前値に戻ることも確認されており、抗AQP4抗体の除去のみでは症状の持続的な改善は説明できない。むしろ、他の液性因子の除去を介して発現されるPPの免疫調整作用が症状の持続的な改善に寄与しているものと思われる。

妊娠中の再発に対する急性期治療に関しては、IVMPは動物実験で胎児への危険性は否定されているが、ヒト妊婦への対照試験は実施されておらず、副腎機能低下、低血糖、口蓋裂、早産、死産の報告もあるため、投与は慎重であるべきである。IAPPは血圧低下、ショックの危険、抗凝固剤による副作用の可能性はあるものの、比較的安全に施行でき、妊娠中の再発時の治療法として有用である。

今後は、さらに多くの症例でIAPPの効果を確認し、NMOの急性期の治療法として確立することが望まれる。

### 結 語

IAPPは、抗AQP4抗体を始めとする液性因子の除去によって急性期のNMOの治療として有効性を示すと考えられる。IVMPが無効ないし効果不十分な症例では積極的に用いられるべきである。また、妊娠中にも比較的安全に用いることができ、再発時の治療法として有用である。

### 謝 辞

抗AQP4抗体の測定をしていただきました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の

藤原一男先生、高橋利幸先生に深謝いたします。

### 文 献

- 1) **Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al:** The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* **53**: 1107-1114, 1999
- 2) **Cree BAC, Goodin DS, Hauser SL:** Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* **22**: 105-122, 2002
- 3) 宮澤イザベル, 藤原一男, 糸山泰人: Neuromyelitis optica (Devic病)と視神経脊髄型MS. *脳と神経* **53**: 901-910, 2001
- 4) **Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al:** A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364**: 2106-2112, 2004
- 5) **Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al:** IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* **202**: 473-477, 2005
- 6) **Lucchinetti CF, Mandler RN, McGavern D et al:** A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* **125**: 1450-1461, 2002
- 7) **Roemer SF, Parisi JE, Lennon VA et al:** Pattern-specific loss of aquaporin-4 immunoreactivity distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *Brain* **130**: 1194-1205, 2007
- 8) **Misu T, Fujihara K, Kakita A et al:** Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* **130**: 1224-1234, 2007
- 9) 高 昌星, 井上 敦: 多発性硬化症. *神経内科* **42**: 511-518, 1995
- 10) **Kurtzke JF:** Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* **33**: 1444-1452, 1983
- 11) **Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al:** Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* **66**: 1485-1489, 2006
- 12) **McDonald WI, Compston A, Edan G et al:** Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* **50**: 121-127, 2001
- 13) **Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al:** Establishment of a new sensitive assay for anti-human aquaporin-4 antibody in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* **210**: 307-313, 2006
- 14) **Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al:** Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* **58**: 143-146, 2002
- 15) **Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al:** Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* **13**: 128-132, 2007
- 16) **Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I et al:** Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**: 1073-1075, 2006
- 17) **Schmitt E, Behm E, Buddenhagen F et al:** Immunoadsorption (IA) versus plasma exchange (PE) in multiple sclerosis—first results of a double blind controlled trial. *In Apheresis*, (Liss AR ed), pp289-292, Alan R Liss, New York (1990)