

## 視神経脊髄炎と抗アクアポリン抗体

東京理科大学理学部

東京女子医科大学医学部神経内科学（主任：岩田 誠教授）

オオタ コウヘイ  
太田 宏平

（受理 平成19年12月21日）

## Neuromyelitis Optica and Autoantibodies to Aquaporin

Kohei OTA

Faculty of Science, Tokyo University of Science

Department of Neurology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine

Neuromyelitis optica (NMO), also known as Devic's disease, is thought to be a severe inflammatory demyelinating disease of the central nervous system (CNS) that mainly involves the optic nerve and spinal cord. Because of the clinical and pathological manifestation, NMO is considered as a severe form of multiple sclerosis (MS). Here in Japan, it is not only diagnosed as optic-spinal MS, but is often treated with an immunomodulating agent, interferon beta. In 2004, NMO-IgG or an autoantibody to aquaporin-4 of perivascular astroglia and ependymal cells of the CNS, which is a first specific marker of the demyelinating disease, was identified in the serum of NMO patients, and clearly distinguished NMO from MS. Therefore, the pathogenesis and treatment of NMO might be different from that of MS. For a reference on an advanced management of a patient with NMO, recently reported data on the clinical features and possible treatments of NMO are reviewed and summarized in this article.

**Key words:** neuromyelitis optica, Devic's disease, multiple sclerosis, aquaporin, NMO-IgG

## はじめに

これまで視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）/Devic病と多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）は中枢神経系の炎症性脱髄疾患として一つの疾患概念にまとめられていた。病理学的、臨床的特徴は異なる点も多く、その異同は幾度となく論じられてきたが<sup>1)2)</sup>、両者の病因は不明のまま、それぞれ独立した疾患として扱うまでには至らなかった。最近、NMO患者血清中に神経組織のアクアポリン（aquaporin：AQP）に特異的な抗体（NMO-IgG/抗AQP4抗体）が証明され<sup>3)4)</sup>、やはりNMOはMSと異なる病態を有することが徐々に明らかとなってきた<sup>5)6)</sup>。この総説では、ここ数年の間に報告されたNMOの知見をふまえて、その臨床的特徴と治療法についてまとめた。

## 1. アクアポリン

細胞はリン脂質二重層の細胞膜により囲われ他の

環境から隔離されている。リン脂質の疎水性のため脂溶性物質は比較的容易に細胞膜を通過するが、水溶性物質の透過には特別な膜内蛋白（水チャンネル）が必要である。長年、水の輸送にも水だけを通過させる水チャンネルの存在が推定されていたが、1992年、Johns Hopkins大学のAgre博士によってはじめて赤血球より28kDa（アミノ酸、約300個）の膜貫通蛋白であるAQPが水チャンネルとして同定された。彼がこの業績により2003年、ノーベル化学賞を受賞されたことをみても、AQPによる水の輸送は生命現象における重要な課題の一つであったことがうかがわれる。その後のこの分野の急速な発展によりAQPの生理的な働きにとどまらず、さまざまな病態との関連も明らかになっている<sup>7)~9)</sup>。AQPは広く生体組織に分布し哺乳類では13種類のアイソフォームが同定されている。水の輸送に関連した組織には特に豊富に存在し、複数のAQPアイソフォームが

共存してそれぞれの役割を担うと考えられている。細胞膜内では4量体で存在し、浸透圧勾配でそれぞれ水を1分子ずつ細胞内へ通過させる。また、あるAQPは水だけではなくグリセロールや尿素、クロライドイオンなどや、植物ではCO<sub>2</sub>などガスを通過させる機能も明らかとなっている。さらに水分子は細胞内へのみでなく、条件によっては逆に細胞内から細胞外へ移動するともいわれている。

脳組織ではAQP1, AQP3, AQP4, AQP9の発現が主にみとめられるが、特にAQP4はアストロサイトのグリア終足（足突起）や脳室上皮細胞に豊富に発現し、シントロフィンなどのジストログリカン関連蛋白により固定され膜内に存在している<sup>10)</sup>。アストロサイトにはAQP4に加えてAQP3, AQP5, AQP8, AQP9が発現している。さらにAQP1は脈絡膜叢に発現し、オリゴデンドロサイトにはAQP8の、神経細胞にはAQP3, AQP5, AQP8の発現が確認されている。

AQPと疾病との関連ではAQP2は腎臓の集合管に発現し尿濃縮に一役かっているが、この異常では腎性尿崩症がみられる。また、水晶体に分布するAQP0は細胞接着の機能を有することも示唆され、欠損マウスでは白内障が惹起される。さらに唾液腺や涙腺などの分泌細胞にはAQP5が発現し、シェーグレン症候群ではAQP5の異常が指摘されている。一方、アストロサイトに発現するAQP4は脳梗塞や脳腫瘍などで脳浮腫形成に強く関与している<sup>11)</sup>。AQP4遺伝子の操作によりAQP4の発現異常をきたした実験動物では低ナトリウム性脳浮腫の抑制が観察されている。また、脳梗塞では病的浮腫のみではなく、その回復過程での役割も指摘されている。さらに高分化の神経膠腫ではAQP4の発現亢進がみられ、同様に転移性脳腫瘍における反応性アストロサイトでもAQP4の発現亢進がみとめられ病態を修飾している。

## 2. NMOと視神経脊髄型MS

1870年、Albuttにより脊髄炎と視神経炎を合併したNMOの最初の症例報告が行われた。その後、1894年にDevicとGaultは自験1例とそれまでの文献例16例を解析し脊髄炎と視神経炎を呈する一群の疾患を提唱した。そのため今日ではDevic症候群、あるいはDevic病と呼ばれるが、その位置づけはあいまいで、MSを含めた中枢神経の炎症性、脱髄性疾患の、あるいは急性散在性脳脊髄炎の一型としばしばみなされていた。しかし、重篤な視神経炎と脊髄炎

が相次いで起こり、単相性ないし多相性の経過をとり、病理学的には強い壊死と脱髄が特徴的であり、MSと異なる点も多く指摘されていた。

本邦のMSは視神経と脊髄に局限するいわゆる視神経脊髄型MS (optic spinal MS: OSMS)の割合が高く、その臨床的特徴はNMOと類似点が多い<sup>12)</sup>。すなわち、発症年齢がより高齢である、高い女性/男性比、高再発率、より高い障害度、脳病変がほとんどみられない、長い脊髄病変、髄液細胞数の増加、低いオリゴクローナルIgGバンド (oligoclonal IgG band: OB)陽性率、自己免疫疾患の合併がみられるなどが共通点として挙げられる。時には失明をきたすような重症な視神経炎や四肢麻痺や対麻痺などの横断性脊髄炎を伴いDevic病と考えられる例もしばしばOSMSと診断し治療が行われていた可能性がある。

## 3. NMOの疫学と臨床的特徴

1999年、WingerchukはMayo Clinicでの71例のNMOの臨床的特徴を解析し、特徴のある一つの疾患単位であると強調した<sup>2)</sup>。これまで考えられていた以上に再発を示す例は多くNMOの90%は再発をみとめていた。視神経炎と脊髄炎が連続して発症する場合よりも、年単位、場合によってはそれ以上の間隔をもって再発がみられている。患者は小児から高齢者まで各年代に分布するが<sup>13)14)</sup>、MSに比べより高齢発症であり、圧倒的に女性が多く（ただし単相性ではほぼ男女比は同じである）、再発率や障害度はMSよりも高い。人種差などはまだ明らかではないが、本邦でのMSの有病率と脱髄疾患での抗AQP4抗体陽性率から概算すると10万人あたり約1~2人程度の患者がいると思われる。

NMOは水平断で中心灰白質からほぼ脊髄全面を占め、頸髄や胸髄、時には頸髄から延髄にかけて3椎体以上に拡大する脊髄病変 (longitudinally extensive spinal cord lesion: LESCL)を伴う。しばしば対称性の麻痺と病変以下の感覚障害、膀胱直腸障害を示す横断性脊髄炎となる。加えて視力喪失をきたすような重症な視神経炎も多い。またNMOの約6割にほとんど無症候性であるが大脳病変をみとめることも明らかとなっている<sup>15)</sup>。大脳半球白質のびまん性で大きな病変や脳幹病変（時には頸髄から延髄に拡大する）も時にみられる<sup>16)</sup>。さらに間脳病変も特徴的である<sup>17)18)</sup>。これらの脳病変はMSでの典型的なMRI所見 (Barkhof, PatyらのMRI基準)とは明らかに異なることからNMOの診断基準の一つの条件

として採用されている。髄液検査では多形核白血球優位の髄液細胞数増加 ( $>50/\text{mm}^3$ )、好中球増加 ( $>5/\text{mm}^3$ ) を示し、OB の出現率は低いことが特徴である<sup>19)</sup>。さらに自己抗体や他の自己免疫疾患の合併もみられる<sup>20)~22)</sup>。

#### 4. NMO と NMO-IgG の発見

2004 年、Lennon は NMO の患者血清によりマウス脳組織の白質、灰白質内の微小血管、軟膜や軟膜下組織、Virchow-Robin 腔の周囲が染色されることを見出し、患者血清中にマウス神経組織に対する特異抗体 (NMO-IgG) が存在することを証明した<sup>3)</sup>。NMO-IgG の感度と特異度は 45 人の NMO で検討するとそれぞれ 73.3 と 90.9% であった。また、NMO ハイリスク患者 (MS の MRI 基準を満たす脳病変がなく、3 椎体以上の脊髄病変をみとめる横断性脊髄炎か反復する視神経炎) の抗体陽性率は 45.7% (16/35 人) であったが、一方、短い脊髄病変により NMO 基準を満たさず、最終的に MS と診断された患者の抗体陽性率は 9.1% (2/22 人) と低値であった。また、NMO ないしハイリスク患者の基準を満たす 12 人の日本人 OSMS の感度と特異度はそれぞれ 58.3 と 100% を示し、特に特異度は高く、NMO と NMO 基準を満たす OSMS は同一の疾患である可能性が強く示唆された。NMO 群と MS 群との臨床症状の比較では NMO-IgG の検出、3 椎体以上の脊髄病変、重症発作に伴う麻痺は NMO で有意に多く、ついで髄液異常 (OB 陽性ないし IgG index 上昇は MS で多い) と発症年齢 (NMO ではより高齢発症) における差が指摘された。

この報告は NMO の疾患概念を整理し、診断と治療の方向づけに大いに貢献した。

#### 5. NMO 診断基準と NMO/NMO 関連疾患群

視神経炎と脊髄炎は必須であり、さらに LESCL、MS らしくない脳 MRI 所見 (Paty の MRI 基準)、NMO-IgG の証明の 3 条件のうち二つを満たすことにより NMO 診断の特異度と感度を保っている<sup>23)</sup>。NMO の特徴的な臨床症状がより明確になり、抗体 (NMO-IgG、後に抗 AQP4 抗体) の特異度が高いことも徐々に明らかとなり、NMO の基準に満たない、反復性視神経炎、脊髄炎などを NMO ハイリスク群、または NMO 関連疾患として取り扱い、一連の疾患単位としてまとめる考えもある<sup>6)24)</sup>。しかし、部分的な脊髄炎では NMO-IgG の陽性率は 4.5% (1/22 人) と低く LESCL を伴う横断性脊髄炎と明らかに異なる病態が示唆される<sup>25)</sup>。

#### 6. Clinically isolated syndrome (CIS) での抗体陽性の意義

CIS 患者に NMO の診断基準を当てはめてみると、ごく少数例のみが NMO と診断される<sup>26)</sup>。LESCL を有する CIS で NMO-IgG 陽性の場合、その後の 1 年間の経過観察期間で脊髄炎 (4/9 人) や視神経炎 (1/9 人) の再発は多く、一方、抗体陰性例では再発は 1 人もなく (0/14 人) 抗 AQP4 抗体は再発を予測する因子として有用である<sup>27)</sup>ことが示された。

#### 7. NMO-IgG の標的抗原と NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の測定法

Lennon らは NMO-IgG の発見に引き続き、翌 2005 年に AQP4 遺伝子導入ヒト胎児腎細胞 (HEK-293 細胞) を標的とするアッセイ系を確立して NMO-IgG は AQP4 に対する特異抗体であることを証明した<sup>4)</sup>。また、NMO-IgG は AQP4 の結合するジストログリカン複合体の一部を認識している可能性も推察されたが、免疫沈降法で確認すると患者血清は導入 AQP4 のみに反応し、他のジストログリカン複合体を構成する蛋白には反応を示さなかった。さらに AQP4 発現は視索上窩や脊髄の Ranvier 絞輪周囲のグリア終足に強く、この部分が NMO-IgG の標的となり、脱髄の始まりとなることが推察されている。その後、他の施設でも抗 AQP4 抗体の測定法が確立され<sup>28)~30)</sup>、NMO や MS で抗 AQP4 抗体の検索と臨床症状や検査所見との関連性の検討が行われている。さらに ELISA や放射性免疫沈降法など生細胞を用いない測定法での研究報告<sup>31)32)</sup>もなされている。

#### 8. NMO における NMO-IgG/抗 AQP4 抗体陰性

NMO 基準は満たしてもその 10~25% の患者では NMO-IgG は陰性である。その理由として NMO の診断基準では NMO でない疾患を完全には除外しきれない (感度と特異性は 90% を超えるが)、抗体測定法である間接蛍光抗体法の感度の問題、Lennon らの最初の報告では標的組織として用いたのはマウス組織でありこの種差による抗原性の違い、さらに重症筋無力症などでも示された、一つ以上 (AQP4 以外) の標的抗原の存在など、いくつかの可能性が推察されている。

#### 9. NMO の病理所見と AQP4

Misu ら<sup>33)</sup>は 12 人の NMO 患者を対象として、病理的な検討を行った。それによると NMO 病巣では広範な AQP4 と glial fibrillary acidic protein (GFAP) の脱落をみとめ、かつ活性化補体である C9

と免疫グロブリンの沈着が同じ部位にみられている。これは特に活動性の血管周囲病巣において著明であった。しかしMBPの染色性はAQP4やGFAPの脱落に比べれば保たれていた。一方、MSの脱髄斑ではAQP4の染色性はよく保たれるか、むしろ増強していた。正常対照ではAQP4の染色性は白質よりも灰白質により強いが、脊髄全体にみられている。このような病理学的特徴はAQP4の脱落と液性免疫の関与するアストロサイトの障害がNMOの病態の本質である可能性を示している。

Roemerら<sup>34)</sup>もNMOではMSとは異なり、肥厚したヒアリン化を伴う血管周囲に免疫グロブリンや補体沈着がみられ、血管周囲腔の標的抗原に対する液性免疫が病理学的な役割を担っていると推察している。彼らは9人のNMOを対象としてAQP4発現の分布についてMSと対比した。MSでは病期によりAQP4の脱落はみられたが、これに対してNMOでは壊死の程度や病変部位にかかわらず、どの病期でもAQP4の脱落はみとめられ、炎症や浮腫病巣でのAQP4の脱落が特徴的であったと述べている。これらの病理学的変化は補体活性化を伴う抗AQP4抗体のNMO病変の端緒としての役割を支持していると結論している。

Sinclairら<sup>35)</sup>もNMOではAQP4の発現は低下しているが、MSの病巣や正常にみえる白質でAQP4の発現はむしろ増加し、二つの疾患では異なる発症機序が示唆されると述べている。

#### 10. 免疫学的機序 (図)

何らかの機序により流血中のNMO-IgGが血管内皮細胞を越えてグリア終足まで到達し、AQP4の細胞外のエピトープにNMO-IgGが結合するとAQP4は細胞内へ取り込まれ、さらにAQP4の分解促進が起こる可能性が指摘されている<sup>36)</sup>。また、抗AQP4抗体はIgMではなくヒトにおいて主要な補体活性化サブクラスであるIgG1であることが明らかにされた。抗AQP4抗体の抗原への結合と補体の活性化が始まり、血液脳関門の透過性亢進と好中球や好酸球の血管周囲組織への流出<sup>37)</sup>と浮腫の形成や壊死を惹起することが免疫学的な障害機序として強く考えられている。また、後述するがNMOでは血漿交換療法が一定の効果を有することもこれら液性因子の関与を示唆している。

#### 11. 本邦の抗AQP4抗体陽性例の臨床的特徴

前述したごとく、NMO基準を満たす12人のOSMSで本邦例としては初めてNMO-IgGの測定が

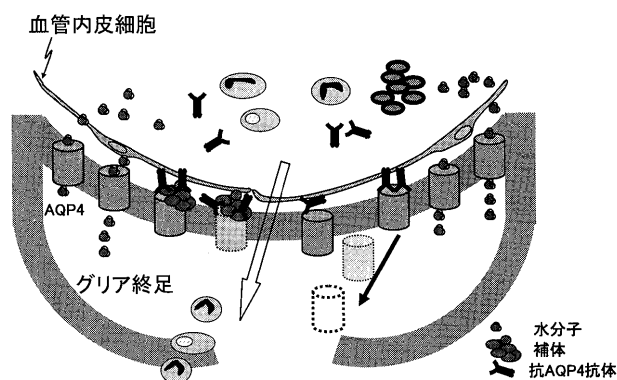


図 アクアポリンと特異抗体

グリア細胞の突起の一部は血管壁に終わっており、突起のこの部分を血管周囲グリア終足と呼んでいる。血管内皮細胞の周りには多くのグリア細胞の終足が取り巻いている。また、脳表面とそれを取り囲む軟膜の間には基底膜があり、この基底膜に接触するグリア細胞の部分をグリア表面境界膜と呼称している。アクアポリン-4 (aquaporin-4: AQP4) はこのグリア終足やグリア表面境界膜に存在している。視神経脊髄炎ではこの付近に補体や免疫グロブリンの沈着がみられ、AQP4を標的とするNMO-IgG/抗AQP4抗体が証明され、病態への関与が指摘されている。AQP4の細胞外エピトープにこの自己抗体が結合すると膜内のAQP4は細胞内へ取り込まれ、さらにAQP4の分解促進が起こる。また、補体の活性化や血液脳関門の透過性亢進に引き続き、細胞膜の破壊、血液細胞成分の神経組織への流出と組織障害が惹起される。また、AQP4の水分子の移動障害の結果、細胞内の浮腫を増強させる可能性も考えられる。

行われた<sup>3)</sup>。その後、国内でも複数の施設で抗AQP4抗体測定が可能となり抗体陽性例の臨床像は徐々に明らかとなっている。

1) NMO-IgG/抗AQP4抗体の測定方法と陽性率 (表1)

Tanaka Kら<sup>28)</sup>はLennonらと同様のAQP4遺伝子導入HEK-293細胞を標的とした間接蛍光抗体法を用いて抗AQP4抗体を測定した。MS患者の抗AQP4抗体陽性率は30.2% (16/53人)であった。LESCLを伴うOSMS (OSMS/LESCL)の抗体陽性率は61.5% (16/26人)と高く、一方、LESCLを伴わないOSMS (6人)やLESCLを伴わない古典的MS (21人)、他の神経疾患 (28人)、健常人 (10人)では抗体陽性例はみとめなかった。さらにOSMS/LESCLで抗AQP4抗体陽性者はすべて女性であり (AQP4抗体陰性者では男性が1人であった) 重篤な視力障害 (7/16人)が多かったが、年齢、expanded disability status scale (EDSS)、脳病変数は抗体陰性者との差をみとめなかった。彼らの別の研

表1 抗アクアポリン抗体の陽性率(感度)と特異度

	陽性率(陽性者/対象者)			陽性率(=感度)			特異度			抗体陽性者のLESL			抗体陰性者のLESL			Interferon β 治療
	MS		CMS	MS/LESL		OSMS/LESL	MS/LESL		OSMS/LESL	MS		CMS	MS		CMS	
	OSMS			OSMS			OSMS			OSMS			OSMS			
Matsuoka <sup>30)</sup>	27.1 (13/48)	14.2 (16/113)	5.6 (3/54)	24.5 (13/53)	35.5 (11/31)	95.0 (57/60)	93.9 (77/82)	81.3 (13/16)	84.6 (11/13)	66.7 (2/3)	57.1 (20/35)	41.2 (40/97)	1.8 → 2.3	1.4 → 0.6	抗体陽性 MS/NMO 抗体陰性 OSMS/LESL 年間再発回数	
Tanaka K <sup>28)</sup>	50.0 (16/32)	30.2 (16/53)	0.0 (0/21)	61.5 (16/26)	—	—	100.0 (27/27)	100.0 (16/16)	100.0 (16/16)	0.0 (0/0)	62.5 (10/16)	27.0 (10/37)	14.3 (1/7)	72.7 (8/11)	再発率減少 (> 50%)	
Tanaka M <sup>38)</sup>	27.6 (140/508)	0.0 (0/86)	—	55.6 (25/45)	100.0 (83/83)	—	—	100.0 (25/25)	19.4 (20/103)	—	—	—	—	—	—	
Takahashi <sup>29)</sup>	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Nakashima <sup>39)</sup>	63.2 (12/19)	40.0 (14/35)	15.4 (2/13)	75.0 (12/16)	47.4 (9/19)	89.5 (17/19)	91.7 (22/24)	92.9 (13/14)	100.0 (12/12)	50.0 (1/2)	57.1 (4/7)	—	—	—	—	
早川, 森 <sup>31)</sup>	25.6 (11/43)	25.4 (17/67)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
小川 <sup>40)</sup>	55.6 (5/9)	—	—	100.0 (5/5)	100.0 (4/4)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	100.0 (5/5)	—	—	0.0 (0/4)	—	3/3 : non-responder	—	抗体陽性 OSMS 抗体陰性 OSMS 2/3 : responder	
Paul <sup>32)</sup>	NMO 56.8 (21/37)	2.8 (4/144)	—	—	—	97.2 (140/144)	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Lennon <sup>3)</sup>	LETM 100 (6/6)	NMO 73.3 (33/45)	9.1 (2/22) *	—	—	NMO vs MS	90.9 (20/22)	98 (42/45)	15 (3/22)	—	—	—	—	—	—	
	HR-NMO 45.7 (16/35)	OSMS 58.3 (7/12)	0 (5/5)	—	—	NMO vs MS *	—	NMO vs MS *	—	—	—	—	—	—	—	

MS : multiple sclerosis, CMS : conventional MS, OSMS : optic spinal MS, LESCL : longitudinally extensive spinal cord lesion, HR-NMO : high risk-NMO, LETM : longitudinally extensive transverse myelitis.

\* MS with optic neuritis or myelitis.

究発表（第48回日本神経学会総会，2007）ではOSMSでの抗AQP4抗体陽性率は27.6%（140/508人）であったが，古典的MSの86人では抗体はみとめなかった。

Tanaka Mら<sup>30)</sup>は連続128人のMS（McDonald criteria）で抗AQP4抗体を検索したが，抗体陽性率は19.5%（25/128人）であった。また，LESCLを有するMS患者（MS/LESCL）の抗体陽性率は55.6%（25/45人）であった。再発の記載が確認されたMS/LESCLの抗体陽性群（22人）では陰性群（18人）に比べ再発率は高く，重症の視力障害が多かった。また，脊髄萎縮を有する患者ではより高い抗体陽性率を示し，脊髄萎縮は重症壊死性病変を示唆する所見と考察している。また，LESCLを伴わないMS（83人）では抗AQP4抗体は全例陰性であった。さらにOSMSの中でLESCLや抗AQP4抗体を伴わない9人を見出され，日本人OSMSにはNMOとは異なる一群が含まれていることが示された。

Takahashiら<sup>29)</sup>はNMO（23人），NMOハイリスク群（12人），診断確実MS（Poser criteria：53人），CIS（10人），その他の疾患（50人）を対象としてAQP4遺伝子導入HEK-293細胞を用いた間接蛍光抗体法で抗AQP4抗体を測定した。NMOハイリスク群には脳病変を伴わない再発性視神経炎，LESCLを伴う脊髄炎，視神経炎かつ/または3椎体以下の脊髄炎で脳病変がNMOに合致する患者が含まれる。NMO，およびNMOハイリスク群の抗AQP4抗体の陽性率はそれぞれ90.9%（20/22人）と84.6%（11/13人）であり，診断確実MSとCISやその他の疾患には抗体陽性例は1人もおらず，NMO，およびNMOハイリスク群での特異度は100%であった。また，抗AQP4抗体陽性の21人ではNMO-IgGも同時に測定したが，NMO-IgGはそのうち15人のみで陽性であり，NMO-IgG測定法より彼らの測定系の感度が高いことが示された。さらに脊髄病変の長さと同様に抗AQP4抗体価は正比例し，また，抗AQP4抗体価は治療により低下することも確認された。

Nakashima<sup>30)</sup>は35人のMS（OSMS 19人，脊髄型MS 3人，通常型MS 13人）でNMO-IgGを間接蛍光抗体法で測定したが，OSMSで63.2%（12/19人），通常型MSで15.4%（2/13人）の陽性率であった。さらにNMO-IgG陽性MS（14人）とNMO-IgG陰性OSMS（7人）との間で臨床症状とMRIや他の検査所見との対比を試みた。その結果，LESCLの合併（それぞれ92.9%と57.1%）と光覚弁以下の失明（そ

れぞれ50と0%）が抗体陽性例で有意に高頻度であった。また，抗AQP4抗体陽性の通常型MS（2人）の脳MRIは通常型MSとしては非典型的であったと報告している。

Matsuoka<sup>30)</sup>もまた，AQP4遺伝子導入HEK-293細胞を用いた間接蛍光抗体法で113人の診断確実MS（Poser criteria）で抗AQP4抗体を測定し，臨床病型と検査所見との関連を解析した。MS 97人を含む119人では同時にNMO-IgGを測定したが，NMO-IgG陽性で抗AQP4抗体陰性は3人でみとめられ，NMO-IgG測定法に比べ，彼らの測定法の感度がやや低めであった（感度83.3%，特異度100.0%）。抗AQP4抗体陽性率はOSMSでは27.1%（13/48人），通常型MSでは5.6%（3/54人）であり，脳幹および脊髄に病変が限局するMS 11人では陽性者はいなかった。また，特発性再発性脊髄炎では4人中1人で陽性であったが，他の神経疾患（52人）や健常者（35人）では抗体陽性者を見とめなかった。OSMS/LESCLでの抗AQP4抗体の陽性率は35.5%（11/31人）であったが，OSMS/LESCLでBarkhofのMRI診断基準を満たす患者の抗体陽性率は55.6%（5/9人）とさらに高値を示した。抗AQP4抗体陽性MSと抗AQP4抗体陰性OSMS，抗AQP4抗体陰性通常型MSとの臨床病型の比較では，抗AQP4抗体陽性MSと抗AQP4抗体陰性通常型MSとは異なる病型を示したが，両者では類似の脳MRI所見を呈することも少なからずみられた。また，多変量解析では抗AQP4抗体陽性には再発率のみが有意に相関し，OSMSという臨床病型やLESCLの有無には関連を見とめなかった。さらに抗AQP4抗体陽性MSでNMOの基準を満たした患者（抗AQP4抗体陽性MS/NMO：14人）と抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCL（18人）は抗AQP4抗体陰性通常型MSに比べEDSSが高く，重症の視神経炎，横断性脊髄炎の合併は高頻度であった。また，抗AQP4抗体陽性MS/NMOでは再発率，発症年齢，自己抗体の陽性率，BarkhofのMRI診断基準を満たす率は抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCLに比べ高値を示した。さらにinterferon(IFN) $\beta$ の治療効果は抗AQP4抗体陽性MS/NMOでは年間再発率は増加（1.8→2.3/年）したが，抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCLでは再発率が減少（1.4→0.6/年）し，抗AQP4抗体陰性OSMS/LESCLはNMOとは異なる一群であることが示唆された。

早川，森ら<sup>31)</sup>はバキュロウイルス発現系システム

による組換え AQP4 を抗原とする ELISA による抗 AQP4 抗体の測定系を確立した。診断確実 MS (Poser criteria : 43 人) の抗体陽性率は 25.6% (11/43 人) であった。一方、健常人の抗体陽性率は 5.2% (1/19 人) であったが、抗体陽性の MS では NMO と一致する臨床的特徴を有していた。彼らはその後、症例数を増やし同様の陽性率を報告している。

小川ら<sup>40)</sup>は 9 人の OSMS の抗 AQP4 抗体陽性率を検索したが、55.6% (5/9 人) の陽性率であった。抗体陽性の 5 人はすべて LESCL を有しており、さらに臨床症状は抗体陰性例に比べ重く、IFN $\beta$  を使用した 3 人ではいずれも効果のみとめなかった。

参考までに生細胞を用いない Paul ら<sup>32)</sup>の測定法とその結果を紹介する。彼らは放射性免疫沈降法で抗 AQP4 抗体の測定をした。抗 AQP4 抗体の陽性率は NMO で 56.8% (21/37 人)、横断性脊髄炎では 100% (6/6 人)、対照疾患では 1.7% (5/291 人) であり、抗 AQP4 抗体の特異度は 97.2% であった。一方、MS の抗 AQP4 抗体陽性率は 2.8% (4/144 人)、他の神経疾患で 1.4% (1/73 人)、リウマチ性疾患で 0% (0/45 人)、健常者のそれは 0% (0/29 人) と抗体陽性率は低値であった。MS で抗 AQP4 抗体陽性の 4 人はすべて脊髄症状を有したが、脊髄病変は 3 椎体以下であった。さらに視神経炎合併も 1 例でみられたが、この 4 人の抗体比はカットオフ値ぎりぎりの低値であった。他の神経疾患では手根管症候群の 1 人に抗 AQP4 抗体がみとめられ、抗 AQP4 抗体測定法は再現性があり NMO と MS や他の神経疾患を容易に鑑別することが可能であったと述べている。

## 2) 抗 AQP4 抗体陽性例のまとめ (表 1)

NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の NMO での陽性率 (感度) は約 60%、特異度は 90% 以上である。一方、連続症例を含む多数の MS 例での NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の陽性率は 15~28% (Matsuoka ら : 14.2%, Tanaka M ら : 19.5%, 早川, 森ら : 25.6%, Tanaka K ら : 30.2%) と幅があるが、これは測定対象の違い (他施設からの依頼検体も含むかどうか) や測定法の違い (Matsuoka, Tanaka M, Tanaka K は間接蛍光法で早川, 森らは ELISA 法) によるところが大きいであろう。OSMS に限ると報告者により差はあるが、抗体陽性率 (Matsuoka ら : 27.1%, Tanaka K ら : 50.0%, 小川ら : 55.6%, Nakashima ら : 63.2%) は倍増する。さらに LESCL をみとめる MS/LESCL や OSMS/LESCL では抗体陽性率はさらに高くなる。また、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の

MS/LESCL, または OSMS/LESCL における特異度は NMO/NMO ハイリスク群と同様に 90% 以上である。言い換えると、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体を有する MS 患者はほとんど MS/LESCL, または OSMS/LESCL に含まれていることになる。

抗 AQP4 抗体陽性 MS での LESCL を有する割合をみると、Tanaka M らは抗 AQP4 抗体陽性 MS (25 人) ではすべて LESCL を有し、Matsuoka らも抗 AQP4 抗体陽性 MS の LESCL は 81.3% にみられ、他の報告でも同様に抗 AQP4 抗体陽性 MS では高い LESCL 保有率をみとめ、抗 AQP4 抗体陽性だが LESCL を伴わない患者はそう多くない。一方、抗 AQP4 抗体陰性 MS での LESCL の保有率 (Tanaka M ら : 19.4%, Tanaka K ら : 27.0%, Matsuoka ら抗 AQP4 抗体陰性 OSMS : 57.1%, Matsuoka ら抗 AQP4 抗体陰性 CMS : 29.4%) は一般に低いが、一定の数はみられ、このことから LESCL は抗 AQP4 抗体以外の因子との関連も推察される。また、OSMS で抗 AQP4 抗体も LESCL もない患者の MS 全体に占める割合は Tanaka K らの 11.5% (6/53 人)、Tanaka M らの 7.0% (9/128 人)、Nakashima らの 8.6% (3/35 人)、Matsuoka らの 13.3% (15/113 人) と約 1 割である。

## 3) 抗 AQP4 抗体陽性例の臨床症状 (表 2)

NMO-IgG/抗 AQP4 抗体陽性例は発症年齢が高く、再発率も高い報告がある。神経症状は一般により重く、重症視神経炎や横断性脊髄炎の合併が抗体陰性例に比べその割合は高い。脳病変も約半数にみとめており、決して少なくない。髄液細胞数の増加は約 2 割に、OB 陽性率は 1~3 割と低い。自己抗体は 1~6 割の患者でみとめているが、これらの臨床的特徴は NMO と重複する点が多い。

## 4) NMO-IgG/抗 AQP4 抗体測定と対応

以上、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体陽性患者の臨床的特徴を述べてきた。本邦ではまだ抗 AQP4 抗体の測定は商業ベースにのっていないこともあり、おのずと測定対象は制限されるが、どのような患者でこの抗体を測定したらいいのであろうか? NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の疾患特異度は非常に高く、さらに NMO と MS とは異なる病態の関与が推察され、この抗体の有無は診断や治療の決定に大きな役割を果たす。抗体陽性患者の臨床的特徴や脊髄 MRI 所見の一部は報告者により異なるが、概ね一定の見解は得られている。そのため NMO 基準を満たす患者や NMO ハイリスク患者はもちろんであるが、視神経

表2 抗アクアポリン抗体陽性（陰性）者での臨床的特徴

	発症年齢	再発回数/年	重症視神経炎 %	横断性脊髄炎 %	EDSS	脳病変 %	CSF %		自己抗体 %
							細胞数 > 50/μl	OB	
Matsuoka <sup>30)</sup>	抗体 + MS vs (抗体 - OSMS) vs 抗体 - CMS 38.2 (32.0)	1.1 (0.8)	75.0 (66.7)	56.3 (54.5)	5.1 (4.2)	(Barkhof) 50.0 (21.2)	12.5 (17.9)	9.1 (21.4)	ANA 42.9 (188)
Tanaka K <sup>28)</sup>	28.6	0.6	29.4	13.7	3.4	72.5	4.2	47.7	SSA/SSB 31.3 (12.5)
Tanaka M <sup>38)</sup>	抗体 + MS/LESCL vs (抗体 - MS/LESCL) 37.0 (36.5)		43.8 (10.0)		8.1 (7.3)	50.0 (50.0)			10.5
Takahashi <sup>29)</sup>	# 抗体 + MS/LESCL vs (抗体 - MS/LESCL) ## 抗体 + MS vs (抗体 - MS) # 3.64 (1.39) ## 30.4 (4.0)								
	### 抗 AQP4Ab + ### 抗 AQP4Ab + & NMO-IgG + 37 ## 23.8			86.7	### 6.0 (4.5-6.5)			16.1	
Nakashima <sup>39)</sup>	NMO-IgG + MS vs (NMO-IgG-OSMS) 36 (36)		50.0 (0.0)	85.7 (71.4)	6.0 (6.0)	42.9 (71.4)	28.6 (14.3)	14.3 (0.0)	ANA 61.5 (57.1)
早川, 森 <sup>31)</sup>	抗体 + MS vs (抗体 - MS) 34.7 (24.7)		(< 20/200) 54.5 (9.4)	54.5 (28.2)	7.0 (3.8)	54.5 (59.4)	36.4 (12.5)	30.0 (54.5)	ANA 9.1 (32.1)
小川 <sup>40)</sup>	抗体 + OSMS vs (抗体 - OSMS) 40.4 (31.0)	0.7 (0.6)	60.0 (0.0)		7.1 (3.3)	100.0 (75.0)	(細胞数) 33.9 (11.0)/μl	20.0 (0.0)	SSA/SSB 0.0 (3.7)
Paul <sup>32)</sup>	NMO vs MS 43.8 (41.3)								DPBI0501 80.0 (50.0)
Lennon <sup>3)</sup>	NMO vs MS 41 (32)		bilateral optic neuritis	severe attack-related weakness		initial MRI scan abnormal		17 (67)	

MS : multiple sclerosis, OSMS : optic spinal MS, NMO : neuromyelitis optica, LESCL : longitudinally extensive spinal cord lesion, EDSS : expanded disability status scale, CSF : cerebrospinal fluid, OB : oligoclonal IgG band.

炎や脊髄炎で発症した CIS でもその測定が勧められる。また、MSに特徴的でない脳 MRI 所見を呈する場合（ただしアジアでは Barkhof の MRI 基準に満たない MS が多いことにも留意する）や自己免疫病態を合併する場合もこの抗体の測定が考慮され

る。抗 AQP4 抗体陽性者の IFNβ の有効性が十分でないことも少数例の検討であるが示唆され、現在、IFNβ 治療中でその有効性がみとめられない患者でも抗 AQP4 抗体の測定が勧められる。

前述のとおり抗体の NMO での特異度は高く、抗



体が陽性であれば NMO/NMO 関連疾患と診断し、治療方針を決定する。この場合、大脳病変や LESCL の有無にはこだわらない。

抗体陰性で LESCL を伴わない OSMS の一群の存在は本邦では報告され、通常型 MS に近い臨床的特徴から通常型 MS として治療を選択することは考慮すべきである。LESCL を伴っているが抗体陰性の場合はその頻度は報告者によりばらつきがあり、現在の測定法の感度が特異度に比べ低いこともあり、その対応は個々の患者ごとに検討すべきと考える。

## 12. NMO の治療

NMO は患者数がそれほど多くなく、最近になり疾患概念が整理されているため、限定的な臨床研究（症例観察、症例報告）がほとんどである。治療に関するエビデンスレベルの高い報告はなく、適切な治療法はまだ明らかにされていない<sup>41)</sup>。

### 1) 急性期治療

急性期治療としては MS と同様にステロイドパルスが推奨されている。また、血液浄化療法の有用性も報告<sup>42)~45)</sup>されている。Weinshenker ら<sup>42)</sup>はステロイドパルス療法不応性の NMO や横断性脊髄炎を含む急性で重症の脱髄疾患 22 人に対して血液浄化療法のクロスオーバー試験を行った。その結果、42.1% (8/19 人) に血漿交換時の急速な改善をみとめたが、対照としたみせかけの血漿交換時には 5.9% (1/19) のみの改善であった。この治療反応患者のほとんどは NMO ないし急性横断性脊髄炎であった。その効果出現は早く、治療開始 2 週間以内で改善がみられている。Watanabe らは本邦のステロイド抵抗性の NMO-IgG 陽性患者 6 人に血漿交換療法を実施して 50% の有効性をみとめている。このようにステロイド治療抵抗性や呼吸障害合併などの難治例、重症例には血液浄化療法は試みる価値はある。血液浄化療法の実施時期は発症早期が勧められているが、しかし、症状の増悪から 2 ヶ月以上たってからの治療でも効果がみられることもある。

### 2) 再発予防

再発率が高く、より障害度の重いこの疾患では再発予防は重要である。前述したが CIS でも NMO-IgG 陽性の場合には再発率が高いことが指摘されており、早期からの治療が望まれる。経口ステロイドは実際によく用いられるが、通常は症状増悪時のステロイドパルス療法に引き続き、プレドニゾロンの服用が行われる。その投与期間や維持量についてはまだ、明らかではなく、確立した方法はない。視神

経炎や脊髄炎の再発がステロイド減量中に、または減量中止後、みとめられ、ステロイドが離脱できない場合もよく経験される。Watanabe ら<sup>46)</sup>はステロイド内服中の 9 人の NMO 患者をステロイド内服期間と非内服期間に分けて再発率を後ろ向きに調査した。プレドニゾロン 10mg/日以下の服用期間の再発率は 10mg/日を超える量を内服している期間の再発率より有意に高く、患者によっては 10mg 前後の投与量が維持量の一つの目安となるかもしれない。

免疫抑制薬<sup>47)~50)</sup>（アザチオプリン、ミトキサントロンなど）やリツキシマブ<sup>51)</sup>の有効性の報告もある。Mandler ら<sup>48)</sup>は 7 人の NMO 患者をプレドニゾロンとアザチオプリンで治療しその治療成績を報告している。急性期のステロイドパルス療法後にプレドニゾロンとアザチオプリンを投与した。1 年半にわたり経過を追ったが明らかな再発はなく、EDSS の改善（平均 8.2→4.0）もみられた。この研究報告はよく引用され、現在、NMO の治療の一つの選択枝となりつつあるが、しかし、対象数の少ないこと、症例観察研究であること、長期治療での問題点（発癌頻度の増加）など、今後、よりエビデンスレベルの高い知見の蓄積が必要である。さらに少数例ではあるがミトキサントロン<sup>49)</sup>やミコフェノール酸モフェチル<sup>50)</sup>の有効性の報告もある。また、免疫グロブリン静注療法<sup>52)</sup>は症例報告のレベルであるが、有効例も散見される。リツキシマブは B 細胞に対する抗体であるが、リンパ腫でその有効性が広く知られている。8 人の NMO 難治例（免疫抑制薬の効果がみられない、重症な再発など）でリツキシマブの治療をしたが、そのうち 6 人は再発がなく、7 人で神経症状の改善がみられ、少数例の検討であるがその有効性は期待される<sup>50)</sup>。しかし、当然のことながら本邦では保健適応はなく、非常に高価であることが難点である。

### 3) 免疫調整薬

これまで NMO は MS と診断され IFN $\beta$  や海外ではグラチラマー・アセテート<sup>53)54)</sup>で治療が行われることも少なくなかった。これらの治療は有効であったとする報告もあるが、しかし、本邦においても、IFN $\beta$  の使用により悪化例（再発頻度の増加、視神経、脊髄以外の脳病変の増加や巨大病変の出現）や無効例がみられ<sup>55)~57)</sup>、NMO での IFN $\beta$  治療は一層、慎重でなければならない。2004 年の MS 全国臨床疫学調査結果では LESCL を有する患者では LESCL のない患者より、主治医の主観的な判断であるが、IFN $\beta$  投与後の増悪が多いことが示されている<sup>55)</sup>。ま

た, MS で NMO を示唆する所見 (LESCL, 失明, 髄液細胞数増加) を有する 6 人中 5 人が再発の増加や皮膚潰瘍で IFN $\beta$  の中断を余儀なくされたが, 一方, MS で NMO を示唆する所見がない 4 人全員は IFN $\beta$  を継続可能であった<sup>56)</sup>. さらに抗 AQP4 抗体陽性で NMO 診断基準を満たす MS では IFN $\beta$  治療でも再発率の減少はみられないことや抗 AQP4 抗体陽性 OSMS の 5 人中 3 人で IFN $\beta$  が使用されたが全例治療効果がみられないなどの報告<sup>30)40)</sup>がある. 現在, IFN $\beta$  治療の有効性に関する全国調査が行われているが, NMO や LESCL を有する MS での IFN $\beta$  治療の有効性が検討される予定である.

#### おわりに

抗 AQP4 抗体の病因での役割についてはさらなる検討が待たれるが, 疾患マーカーとしての特異性は高く, 今後, この抗体を軸にした臨床像が明らかにされ, 適切な治療法の確立が望まれる.

#### 文 献

- O'Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al: Clinical, CSF, and MRI findings in Devic's neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **60**: 382-387, 1996
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* **53**: 1107-1114, 1999
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364**: 2106-2112, 2004
- 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
- Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM et al: Neuromyelitis optica: Changing concepts. *J Neuroimmunol* **187**: 126-138, 2007
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6**: 805-815, 2007
- Kozono D, Yasui M, King LS et al: Aquaporin water channels: atomic structure and molecular dynamics meet clinical medicine. *J Clin Invest* **109**: 1395-1399, 2002
- Agre P, Kozono D: Aquaporin water channels: molecular mechanisms for human diseases. *FEBS Lett* **555**: 72-78, 2003
- 佐々木成: アクアポリン研究の現在。「みずみずしい体のしくみ—水の通り道「アクアポリン」の働きと病気—」(佐々木成編), pp3-5, 株式会社クバプロ, 東京 (2005)
- Amiry-Moghaddam M, Otsuka T, Hurn PD et al: An alpha-syntrophin-dependent pool of AQP4 in astroglial end-feet confers bidirectional water flow between blood and brain. *Proc Natl Acad Sci USA* **100**: 2106-2111, 2003
- 祖父江和哉: 脳浮腫は怖い。「みずみずしい体のしくみ—水の通り道「アクアポリン」の働きと病気—」(佐々木成編), pp139-145, 株式会社クバプロ, 東京 (2005)
- Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* **2**: 117-127, 2003
- Hudson LA, Bernard TJ, Tseng BS et al: Neuro-myelitis optica immunoglobulin G in a child. *Pediatr Neurol* **35**: 370-372, 2006
- Filley CM, Sternberg PE, Norenberg MD: Neuro-myelitis optica in the elderly. *Arch Neurol* **41**: 670-672, 1984
- Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* **63**: 390-396, 2006
- Vendrame M, Azizi SA: The spectrum of neuromyelitis optica: a case of NMO with extensive brain stem involvement. *Neurol Res* **29**: 32-35, 2007
- Poppe AY, Lapierre Y, Melancon D et al: Neuro-myelitis optica with hypothalamic involvement. *Mult Scler* **11**: 617-621, 2005
- Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF et al: Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* **63**: 964-968, 2006
- Nakamura M, Nakashima I, Sato S et al: Clinical and laboratory features of neuromyelitis optica with oligoclonal IgG bands. *Mult Scler* **13**: 332-335, 2007
- Antoine JC, Camdessanche JP, Absi L et al: Devic disease and thymoma with anti-central nervous system and antithymus antibodies. *Neurology* **62**: 978-980, 2004
- Jacobi C, Stingele K, Kretz R et al: Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus* **15**: 107-109, 2006
- Kister I, Gulati S, Boz C et al: Neuromyelitis optica in patients with myasthenia gravis who underwent thymectomy. *Arch Neurol* **63**: 851-856, 2006
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* **66**: 1485-1489, 2006
- Okai AF, Muppidi S, Bagla R et al: Progressive necrotizing myelopathy: part of the spectrum of neuromyelitis optica? *Neurol Res* **28**: 354-359, 2006
- Scott TF, Kassab SL, Pittock SJ: Neuromyelitis optica IgG status in acute partial transverse myelitis. *Arch Neurol* **63**: 1398-1400, 2006
- Rubiera M, Rio J, Tintore M et al: Neuromyelitis optica diagnosis in clinically isolated syndromes suggestive of multiple sclerosis. *Neurology* **66**: 1568-1570, 2006
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al: Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* **59**: 566-569, 2006
- Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al: Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions.

- Mult Scler **13**: 850–855, 2007
- 29) **Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I et al**: Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* **130**: 1235–1243, 2007
  - 30) **Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y et al**: Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* **130**: 1206–1223, 2007
  - 31) 早川 省, 森 雅裕, 吉山容正ほか: 抗アクアポリン抗体陽性多発性硬化症患者の臨床的特徴. *Neuroimmunology* **15**: 185–188, 2007
  - 32) **Paul F, Jarius S, Aktas O et al**: Antibody to aquaporin 4 in the diagnosis of neuromyelitis optica. *PLoS Med* **4**: 669–674, 2007
  - 33) **Misu T, Fujihara K, Kakita A et al**: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* **130**: 224–234, 2007
  - 34) **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
  - 35) **Sinclair C, Kirk J, Herron B et al**: Absence of aquaporin-4 expression in lesions of neuromyelitis optica but increased expression in multiple sclerosis lesions and normal-appearing white matter. *Acta Neuropathol (Berl)* **113**: 187–194, 2007
  - 36) **Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al**: Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* **69**: 1–11, 2007
  - 37) **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
  - 38) **Tanaka M, Tanaka K, Komori M et al**: Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese multiple sclerosis: the presence of optic spinal multiple sclerosis without long spinal cord lesions and anti-aquaporin 4 antibody. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **78**: 990–992, 2007
  - 39) **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
  - 40) 小川 剛, 神崎真実, 荒木 学ほか: 視神経脊髄型多発性硬化症患者における抗アクアポリン4抗体の意義. *Neuroimmunology* **15**: 179–183, 2007
  - 41) **Wingerchuk DM**: Diagnosis and treatment of Neuromyelitis optica. *neurologist* **13**: 2–11, 2007
  - 42) **Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM et al**: A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* **46**: 878–886, 1999
  - 43) **Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al**: Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: Predictors of response. *Neurology* **58**: 143–146, 2002
  - 44) **Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al**: Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. *Neurology* **63**: 1081–1083, 2004
  - 45) **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
  - 46) **Watanabe S, Misu T, Miyazawa I et al**: Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* **13**: 968–974, 2007
  - 47) **Papeix C, Vidal JS, de Seze J et al**: Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* **13**: 256–259, 2007
  - 48) **Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE**: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* **51**: 1219–1220, 1998
  - 49) **Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N et al**: Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* **63**: 957–963, 2006
  - 50) **Falcini F, Trapani S, Ricci L et al**: Sustained improvement of a girl affected with Devic's disease over 2 years of mycophenolate mofetil treatment. *Rheumatology* **45**: 913–915, 2006
  - 51) **Cree BAC, Lamb S, Morgan K et al**: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* **64**: 1270–1272, 2005
  - 52) **Bakker J, Metz L**: Devic's neuromyelitis Optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* **31**: 265–267, 2004
  - 53) **Bergamaschi R, Uggetti C, Tonietti S et al**: A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol* **250**: 359–361, 2003
  - 54) **Gartzen K, Limmroth V, Putzki N**: Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* **14**: E12–E13, 2007
  - 55) 吉良潤一, 菊地誠志, 糸山泰人ほか: 多発性硬化症 (MS) 2004 年全国臨床疫学調査結果 第3報: 合併症からみた日本人 MS の病像. 厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患克服研究事業) 免疫性神経疾患に関する調査研究 (主任研究者 吉良潤一). 平成 17 年度 総括・分担研究報告書, 151–152, (2005)
  - 56) **Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H**: Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* **252**: 57–61, 2007
  - 57) **Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T 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 [Epub ahead of print], 2007