



日本神經治療学会

# 標準的神經治療：視神經脊髓炎(NMO)

編集：日本神經治療学会治療指針作成委員会



日本神經治療学会  
治療指針作成委員会



## 緒 言

日本神経治療学会の標準的神経治療のシリーズの一つとして視神経脊髄炎（neuromyelitis optica, NMO）をまとめることになりました。ここ数年で急速に進んだ“新たなNMOの疾患概念”の確立に携わってきたものの一人として、治療の指針をまとめるに当たり感慨深いものがあります。

緒言を書くにあたって少しNMOの歴史を振り返ってみたいと思います。NMOの症例の最初の報告は、45歳の女性で約2週間の経過で視神経炎と横断性脊髄炎を呈しその後亡くなったケースであり、1894年にフランスのリヨンのE. Devicによってなされました。その臨床的特徴、即ち視神経と脊髄に限局性の壊死性病変を示したことから、Devicと弟子のGaultは同年、類似症例17例を集めて解析し視神経脊髄炎（NMO）の概念が作られました。しかしその後実態としては、NMOは視神経炎と脊髄炎が同時期に起こることはまれであり、多くの症例は長年にわたって再発と寛解を繰り返すことがわかってきました。当初は多発性硬化症（multiple sclerosis, MS）とNMOとの異同はあまり問題にならなかったと考えられます。しかし、20世紀半ばにMSの診断基準が作成され、中枢神経の空間的及び時間的多発性、即ち中枢神経系に2ヵ所以上の病変と2回以上のエピソードが重要であるとの考え方が導入されるに及び、NMOは診断基準上MSとして矛盾ないため、MSとの異同の議論やそれぞれの疾患概念の混乱が始まってきました。特にその影響は日本において大きく、もともとMS自体が少ないのに加えて神経学の導入が遅れたためにMS診断基準自体を重要視するあまりNMOはMSと診断され、その特異な臨床病像からMSのなかでも視神経脊髄型MS（OSMS）として長い間考えられてきました。この影響が今日まで続いているのが現状です。

この混乱に一石を投じたのはNMO患者に特異的に認められるNMO IgG、即ちアクアポリン（AQP）4抗体の発見でありました。その発見を機にAQP 4抗体とNMOの密接な臨床的相関があること、NMO病変におけるAQP4とアストロサイトが変化し消失すること、病勢パラメーターとしての髄液中GFAP上昇が有用であること、それに実験モデルによりAQP 4抗体の病態関与が再現されることにより、NMOの疾患概念は「AQP 4抗体が関与する視神経炎と脊髄炎を主体とする症候が再発寛解を示すアストロサイト障害性の炎症性疾患である」との新たな概念が世界的レベルで確立されるようになりました。

このような時期にNMOの臨床研究の先進国である日本の専門家の先生方による治療指針がまとめられることは何よりもうれしいことでもあります。それよりも何よりもNMOの視神経炎や脊髄炎などの症状はMSに比べて重篤であるので、いち早く適切な治療法を患者さんに施す必要性があり、このような治療指針の作成が切望されてきました。新しい概念が確立されて間もないためNMOに限定した治療のエビデンスはまだ乏しいものでありますが、それらの限られたエビデンスをもとに現時点でのNMOの専門家としての考え方をまとめさせていただきました。この標準的神経治療がNMOの患者さんの診療や治療に役立ち、これを契機にNMOの本格的な治療ガイドラインが近い将来に作成されることを祈念します。

2013年11月1日

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院  
糸山 泰人

## 執筆担当者一覧

- 緒言 糸山 泰人（独立行政法人国立精神・神経医療研究センター病院）
- I 総論 藤原 一男（東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学）
- II 急性増悪期の治療  
宮本 勝一（近畿大学医学部神経内科）  
清水 優子（東京女子医科大学神経内科）
- III 長期的な再発予防療法  
中島 一郎（東北大学大学院医学系研究科神経内科）  
田中 正美（国立病院機構宇多野病院神経内科，多発性硬化症センター）  
藤原 一男（東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学）
- IV 慢性期の神経後遺症に対する対症療法とリハビリテーション  
越智 博文（愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学）
- V Q & A  
Q1（藤原 一男）  
Q2（藤原 一男）  
Q3（中島 一郎）  
Q4（宮本 勝一，清水 優子）  
Q5（宮本 勝一，清水 優子）  
Q6（清水 優子，藤原 一男）

## 標準的神経治療：視神経脊髄炎（NMO）

### 目次

#### I 総論

はじめに

1. Devicによる初期のNMOの記載
2. NMOの臨床、MRI及び検査所見の特徴
3. NMOの診断基準
4. 種々のAQP4抗体検査の感度と検査結果の解釈における注意点
5. Seronegative NMO
6. NMOの自己免疫性アストロサイトパチーとAQP4抗体の病原性
  - 1) NMO病変におけるAQP4、GFAPの広範な欠失
  - 2) 急性増悪期の髄液GFAP濃度の上昇
  - 3) 実験的研究におけるAQP4抗体のアストロサイト傷害性
7. NMOの病態におけるIL-6の異常
8. NMO患者の妊娠、出産の再発への影響
9. NMOの治療
  - 1) 急性増悪期の治療
  - 2) 長期の再発抑制療法
  - 3) MSの疾患修飾薬はNMOでは無効である
  - 4) 慢性期の後遺症に対する対症療法とリハビリテーション
10. McDonald基準におけるNMOの取り扱いと新たなNMOSDの診断基準作成の動き

#### II 急性増悪期の治療

1. 急性増悪期の主な治療法

#### III 長期的な再発予防療法

1. 主な再発予防法
2. 海外における標準的な予防治療
3. その他の治療法

#### IV 慢性期の神経後遺症に対する対症療法とリハビリテーション

1. 痙性
  - 1) 理学療法
  - 2) 薬物療法
2. 疼痛・異常感覚
  - 1) 薬物療法
3. 排尿障害
  - 1) 薬物療法
  - 2) 間欠導尿
  - 3) 尿路感染症
4. 排便障害
  - 1) 生活指導
  - 2) 薬物療法
5. 発作性症状
  - 1) 生活指導
  - 2) 薬物療法

#### V NMOに関するQ & A

- Q1 日本にNMOの患者さんは何人くらいいますか？
- Q2 抗アクアポリン4抗体はどこで測定できますか？
- Q3 抗アクアポリン4抗体はNMOの治療前後で測定して比較する必要がありますか？
- Q4 NMOの血漿交換療法はいつ始めたらいいですか？
- Q5 単純血漿交換療法と免疫吸着療法ではNMOの治療効果等に違いがありますか？
- Q6 NMOの妊娠、出産、新生児への影響や注意点について教えてください。

## I 総論

### はじめに

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする炎症性中枢神経疾患である。最近までNMOは多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）との関連が議論されてきたが、2004年にNMOに特異なIgG（NMO-IgG）が発見され<sup>1)</sup>、さらにアストロサイトの足突起に高密度に発現する水チャンネルタンパクであるアクアポリン4（aquaporin-4：AQP4）がその標的抗原であることが報告された<sup>2)</sup>。その後、NMOとMSとの様々な相違点が明らかになってきた。NMOの臨床的特徴、病態と共に治療方針を決定する際のポイントについて概説する。

#### 1. Devicによる初期のNMOの記載<sup>3)</sup>

フランスのDevicが1894年に重篤な視神経炎と横断性脊髄炎を呈する45歳女性の剖検例と16文献例を合わせて解析し、NMOの特徴を記載した。そのためNMOはDevic病とも呼ばれる。Devicの剖検例では視神経と脊髄には高度の脱髄や組織破壊が見られたが、脳には病変が見られなかった。そのためAQP4抗体の発見後にNMOの脳病変が解析されるまでは、NMOは視神経と脊髄のみが障害され脳には病変がないことがMSと異なる特徴とも考えられてきた。しかしDevicと彼の弟子のGaultがまとめた17例のうち、3例には脳症候がみられていたことが記載されている。また単相性の視神経脊髄炎をDevic病と呼ぶこともあったが、この17例の中には再発した例もあった。

#### 2. NMOの臨床、MRI及び検査所見の特徴<sup>4)</sup>

近年経験されるNMO症例の多くは再発性であり、女性に多く（AQP4抗体陽性例では女性：男性＝9：1）発症年齢が30歳代後半でMSより高い。また様々な自己抗体や自己免疫疾患（Sjögren症候群、全身性エリテマトーデス、橋本病、抗リン脂質抗体症候群、関節リウマチ、重症筋無力症）などを合併しやすい。なおSjögren症候群の一部の症例にみられる大脳病変や脊髄炎、全身性エリテマトーデスにおける脊髄炎などは、これらの疾患に合併したNMOによる病変と理解されている。

NMOの視神経炎と脊髄炎はいずれも重症である。NMOの視神経炎は失明することもまれではなく、両眼性（視交叉病変）であることも多い。また水平性半盲もみられる。Optical coherence tomography検査では、網膜神経層の厚さがNMOの視神経炎ではMSに比べて薄く、神経傷害がより重篤である<sup>5)</sup>。

急性期の脊髄病変は、腫脹し矢状断では病変が長くしばしば3椎体以上に及ぶ。その一部はガドリニウムで造影される。慢性期には脊髄は萎縮し、主に脊髄中央部に病変がみられる<sup>6)</sup>。一方MSの急性期脊髄病変は通常は1椎体以下と短く、主に白質（側索、後索）に局在する。なお3椎体以上の長い脊髄病変はNMO以外の種々の疾患（脊髄動脈脈奇形、Behçet病、サルコイドーシス、脊髄腫瘍など）でも起こりうるため、鑑別診断が重要である。

また半数以上のAQP4抗体陽性例になんらかの脳病変がみられる。MS様の病変も一部に見られるが、難治性吃逆や嘔吐を伴う延髄の中心管周囲の病変<sup>7,8)</sup>、過眠症を呈する第三脳室周囲の両側視床下部病変、広範な大脳白質病変、長大な脳病変<sup>9)</sup>、浮腫性の大きな脳梁病変<sup>10)</sup>などはNMOに比較的特徴的な病変である。

髄液では、NMOでは細胞数増多（好中球優位の増多もある）や

タンパク濃度上昇が顕著である。またMSと異なりNMOではオリゴクローナルIgGバンドの陽性率は10～20%と低い。

### 3. NMOの診断基準

典型的なNMOの診断基準として2006年に発表されたWingerchukらの基準が広く用いられてきた<sup>11)</sup>。

#### ① 視神経炎

#### ② 急性脊髄炎

及び

#### ③ 以下の3項目のうち2項目以上を満たす

3椎体以上の連続性の脊髄病変

Patyの脳MRI基準を満たさない

NMO-IgG（AQP4抗体）陽性

さらに翌年にはNMO spectrum disorders（NMOSD）として、典型的なNMOに加えて視神経炎（再発性あるいは両眼性）や3椎体以上の長い脊髄炎のみの症例も同じ範疇の疾患として捉えられるようになった<sup>12)</sup>。しかし、AQP4抗体陽性例の中には脳病変が初発症状である症例もあり、また初発の視神経炎や脳幹病変、また3椎体よりも短い脊髄炎の症例の一部にもAQP4抗体陽性例があることがわかってきた<sup>13)</sup>。したがってNMOは従来考えられてきたような単なる視神経脊髄炎よりも広い疾患概念である。このように脊髄病変の長さなど臨床及び画像所見からだけではNMOの診断が困難なこともあり、AQP4抗体はNMOの診断と治療方針の決定に極めて重要な検査である。

### 4. 種々のAQP4抗体検査の感度と検査結果の解釈における注意点

AQP4は膜貫通型タンパクであり、tetramerを形成する。AQP4抗体はAQP4の細胞外のループ状の部分認識して結合し、ウエスタンブロッティングでは検出できない。ヒトとげっ歯類ではAQP4のアミノ酸構造が少し異なる。種々のAQP4抗体検査の比較研究では<sup>14)</sup>、AQP4を細胞に発現させ細胞浮遊液中でAQP4抗体を反応させるCell-based Assayの感度が最も高く（73～77%）、この細胞ををスライドガラス上に固定してから抗体を反応させたもの（非特異的結合が問題になる）（68%）や、AQP4全長を発現させたELISA（60%）、マウスの脳組織切片を用いた間接免疫蛍光法などは感度（50%程度）がやや低い。特異度はいずれの検査も高かったが、NMOの診断上は、検査結果がfalse negativeとなることが治療方針を決定する上で大きな問題であり、高感度であるcell-based assayを用いることが望ましい。またAQP4にはM1とM23の2つのイソフォームがあり、M23-AQP4はorthogonal array of particles（OAP）という格子状の構造をとるが、M1-AQP4はOAPを形成しない。NMO患者のAQP4抗体はOAPを形成するM23-AQP4により結合しやすい。さらにAQP4のN末に部分にgreen fluorescent protein（GFP）のような大きな分子を挿入するとOAPの形成を阻害し、AQP4抗体が結合しにくくなる。

これらの知見から現時点で最も高感度のAQP4抗体検査法は、N末にGFPのtagをつけずにヒトM23-AQP4を細胞に発現させて細胞浮遊液の状態でのNMO患者血清と反応させ、患者IgGがAQP4の細胞外領域に結合していることを間接免疫蛍光抗体法やフローサイトメーターで確認するcell-based assayである<sup>15)</sup>。本邦のいくつかの研究施設でもこの最高感度の検査法が用いられている。

AQP4抗体が陰性の場合、実は再発予防の免疫抑制療法により抗

体価が低下し陰性と判断されている場合がある。また原因は不明だが、一部のNMOSD症例では同一のAQP4抗体検査法を用いても、初発時にはAQP4抗体陰性で再発時に陽転することもある。

AQP4抗体陽性の場合は無治療では再発する可能性が高く、臨床症状やMRI所見にかかわらず免疫抑制療法の導入を検討する必要がある。

### 5. Seronegative NMO<sup>15)</sup>

NMOの一部の症例では上記の最も高感度のcell-based assayを用いてもAQP4抗体が陰性である。このseronegative NMOでは、seropositive NMOにみられる女性優位性がなく、また初発時に視神経炎と脊髄炎が同時に起こることが多い。また重篤な視覚障害は比較的少なく、再発する例も多いが再発率はseropositive NMOに比べてやや低い傾向がある。seronegative NMOの治療は概してseropositive NMOに準ずることが多いが、この2群で種々の免疫抑制薬に対する治療反応性の差異があるかどうかは明らかではない。

### 6. NMOの自己免疫性アストロサイトパチーとAQP4抗体の病原性

NMOはアストロサイトが主に破壊される疾患である点が、MSとの大きな相違点である。これには以下のような3つのエビデンスがある<sup>16)</sup>。

#### 1) NMO病変におけるAQP4, GFAPの広範な欠失<sup>17-19)</sup>

神経病理学的検討では、NMO病変は壊死性変化が強い。また血管壁の肥厚があり、多核球や単核球、マクロファージなどの浸潤を伴い、血管周囲に免疫グロブリンや活性化補体が沈着している。この病変の周囲では広範にAQP4の染色性が欠失しており、同部位ではAQP4と同様にアストロサイトのタンパクであるglial fibrillary acidic protein (GFAP)の欠失があるが、AQP4の欠失の範囲よりは狭い。MSでは、ミエリンタンパクであるmyelin basic protein (MBP)の染色性低下を伴う脱髄病変が主体だが、NMOではAQP4の欠失に比較してMBPの免疫染色性は比較的保持される。NMOにおけるミエリン傷害はアストロサイトパチーによる2次的な現象と考えられる。

#### 2) 急性増悪期の髄液GFAP濃度の上昇<sup>20)</sup>

NMOの急性増悪期の髄液GFAPの濃度は、MSや正常対照と比べて著明に上昇している。

#### 3) 実験的研究におけるAQP4抗体のアストロサイト傷害性<sup>21-26)</sup>

*In vitro*では、AQP4抗体は培養アストロサイトやAQP4をトランスフェクトした細胞の表面に結合し、補体介在性に細胞の壊死を惹起する。また*in vivo*では、ラットに実験的自己免疫性脳脊髄炎(EAE)を作成し、AQP4抗体陽性NMO患者血清由来の精製IgGを投与すると、NMO様のアストロサイト傷害が起こるが、AQP4抗体陰性症例由来のIgGではそのようなアストロサイトパチーは起こらない。またラットにEAEを惹起せずにAQP4抗体のみを投与してもNMO様の病変は見られない。臨床例としてNMO発症の10年以上前からAQP4抗体が陽性であった症例があり<sup>27)</sup>、EAEの研究結果と合わせて考えると、AQP4抗体と共に中枢に炎症を起こすT細胞もNMOの発症には必要だということになる。すなわちAQP4抗体の完全除去、発症のトリガーとなる中枢抗原反応性T細胞の抑制及びアストロサイトの保護などが治療面では重要と思われる。

MSが脱髄疾患に分類されるのは、ミエリンの傷害がニューロンの傷害よりも高度であるからである。これをNMOに適用すれば、上記

の知見からNMOはアストロサイト病と分類されるべきであろう<sup>16)</sup>。

### 7. NMOの病態におけるIL-6の異常

NMOにおけるサイトカインの動態の中で最も注目されるのは、急性増悪期の髄液や血中でのIL-6濃度の著明な上昇である<sup>28)</sup>。髄液IL-6濃度と髄液GFAP濃度の有意な相関も報告されている。NMOの末梢血中のplasmablastをIL-6で刺激して培養するとAQP4抗体が産生され、逆にIL-6受容体抗体によりAQP4抗体産生が阻害される<sup>29)</sup>。したがってIL-6はAQP4抗体の産生などNMOの病態に重要な役割を果たしていると考えられる。

### 8. NMO患者の妊娠、出産の再発への影響

NMOは女性に多いため、妊娠、出産の影響は重要な点である。NMOでは出産後6ヵ月間には妊娠前に比べて約4倍に再発率が上昇することが報告された<sup>30)</sup>。この産褥期のNMOの再発をいかにして防ぐかは今後検討を要する重要な治療面の課題である。

### 9. NMOの治療<sup>31-33)</sup>

NMOの治療に関するエビデンスは限られており、MSで通常行われる無作為化プラセボ対照試験や長期投与試験などのデータはない。しかしNMOの急性期治療及び長期的な再発予防療法がこの疾患の予後を改善することについては、専門家の意見が一致するところである。

NMOの治療は急性増悪期の治療、長期の再発抑制療法と慢性期の後遺症に対する対症療法とリハビリテーションの3つに分けられる。

#### 1) 急性増悪期の治療

早期にステロイドパルス療法を行うが、NMOではステロイドパルス療法が無効であることもまれではない。そのような場合に血漿交換療法を行うことにより半数以上の症例で臨床的改善がみられる。再発後より早期に血漿交換療法を開始したほうが高い改善率が得られる。米国神経学会の免疫性神経疾患に対する血漿交換療法の有効性に関するガイドラインでは、NMOを含めた中枢神経の炎症性脱髄疾患の急性期に施行される血漿交換療法は、possibly effectiveと分類されている<sup>34)</sup>。

#### 2) 長期の再発抑制療法

NMOの再発予防には、ステロイドや免疫抑制薬、抗CD20モノクローナル抗体であるrituximabなどが用いられる。最近、NMO研究を支援するGuthy-Jackson慈善財団の国際的な治療検討チームがNMOの治療薬について広範な文献検索と分析を行っている。それによれば、Table 1の6つの薬剤が再発抑制薬の主な選択肢となる（投与方法や治療効果、副作用のモニタリング、治療変更の目安を示した。ただし投与量や投与方法は個々の症例で調整する必要がある<sup>35)</sup>。なお再発時のステロイドパルス療法後のステロイドの減量の仕方については、ステロイド単独では1年以内に10mg/日以下に減量すると再発しやすい傾向があり注意を要する。

これら以外に、cyclophosphamide、tacrolimusやcyclosporinなども一部の症例で投与されている。また定期的な免疫グロブリン静注療法や血漿交換療法が再発予防に有効だった症例の報告もある。

最近注目されている新規のNMO治療薬が2つある。1つは補体C5に対するモノクローナル抗体であるeculizumabである。このモノクローナル抗体の投与により免疫抑制薬やrituximabなどの投与中にも頻回に再発した症例において高い再発予防効果が示された<sup>35)</sup>。NMOの病理学的及び実験的研究では活性化補体がアストロサイトの破壊に関与していることが示唆されており、この抗補体療法の臨床的有効性が期待される。また、抗IL6受容体抗体であるtocilizumab

Table 1 NMOの再発予防薬の主な選択肢<sup>33)</sup>

薬剤	投与量	投与経路	投与方法	モニタリング	治療薬変更の目安
① azathioprine* (+ prednisolone)	2～3mg/kg/日 (+30mg/日)	経口	分1～2 (prednisolone は6～9ヵ月後に漸減)	平均赤血球容積 (MCV) の増加5%か、肝機能と 好中球減少の有無	MCVが増加しなければ 増量かprednisolone継 続、③か②に変更
② mycophenolate mofetil* (+ pred- nisolone)	1,000～3,000mg/日 (+30mg/日)	経口	分2 (prednisolone は 6ヵ月後に漸減)	絶対リンパ球数 (ALC) の目標1.0～1.5k/ $\mu$ l, 肝機能	3,000mg/日でALCが目 標以下なら再発の有無を 観察、③に変更
③ rituximab*	成人1,000mg 静注, 小児375mg/m <sup>2</sup>	静注	当初は1,000mgを14日 間あけて2回静注、小 児375mg/m <sup>2</sup> 週1回×4 週、その後はCD19+B 細胞数をみながら	CD19+B細胞数が総リ ンパ球数の1%以上に なったら再投与	初回投与3週間以内の再 発は治療無効ではない、 CD19+B細胞数が1%以 上での再発は治療無効、 ①か②に変更
④ prednisolone*	15～30mg	経口	1日量、1年後に漸減	血糖、血圧、骨密度、適 宜ビタミンDやカルシウ ム補充と抗潰瘍薬を考慮	1.5年以上の単剤投与は 再発も考慮する必要あり、 ①か②か③に変更
⑤ methotrexate	15～25mg	経口	週1回	肝機能、葉酸補充、 NSAID内服を避ける	①か②か③に変更
⑥ mitoxantrone	12mg/m <sup>2</sup>	静注	月1回×4ヵ月、その後 毎月6mg/m <sup>2</sup> 、総投与量 は120mg/m <sup>2</sup> 以下に	心機能（駆出率<50% で投与中止）	第一選択薬が無効の場合 に注意して投与、①か ②か③に変更

\*は第一選択薬として推奨される薬剤

注釈1：この表の6つの薬剤は、有効性や副作用等の文献データがある程度ある治療薬として抽出されたものである。診療現場では他の免疫抑制薬も使用されている。また国や地域により薬剤の承認状況、使用可能か否か、治療医や患者の選択は様々でありどの薬剤を最初に使用するかなどについては述べられていない。

注釈2：国内では、rituximabとmitoxantroneはかつて単独あるいはステロイドへのadd-onとして投与されたこともあるが、最近では新規投与はまれである。

もrituximab無効例で顕著な再発抑制効果が報告されており、また脊髄炎の後遺症である疼痛を軽減させる効果もみられた<sup>36,37)</sup>。

### 3) MSの疾患修飾薬はNMOでは無効である

MSの再発予防の第一選択薬であるinterferon  $\beta$ は、NMOには無効でむしろ再発率を増加させることもあり投与すべきではない<sup>38-40)</sup>。またMSの初の経口薬として承認されたスフィンゴシン1リン酸受容体の機能的阻害薬であるfingolimodも本邦のMSにおける治験では後にAQP4抗体陽性症例が含まれていたことが判明し、いずれの症例でも早期に再発が起っていた<sup>41-43)</sup>。また既に国内治験が終了しているリンパ球と中枢神経内の血管内皮との接着に関わる $\alpha$ 4インテグリンに対するモノクローナル抗体(natalizumab)についても、投与後にNMOが増悪したという海外からの報告が複数ある。これらの結果は、NMOの病態がMSと根本的に異なることを示しており、また発症早期にNMOをMSと鑑別することの重要性を改めて認識させるものである。

### 4) 慢性期の後遺症に対する対症療法とリハビリテーション

種々の神経後遺症に対する対症療法もNMO患者のquality of life (QOL) 向上のために重要である。疼痛やしびれ、痙性や便秘や排尿障害などが治療の対象となる。NMOの脊髄炎の慢性期に起こる有通性強直性けいれんにはcarbamazepineが有効であるが、その他の痛みやしびれは難治性のことが多く、これが歩行障害にも関与していることが知られている。

## 10. McDonald基準におけるNMOの取り扱いと新たなNMOSDの診断基準作成の動き

MSの国際的な診断基準であるMcDonald基準において、以前はNMOとMSとの異同が議論されていると考察で触れられたのみであった。しかしAQP4抗体発見以後のNMO研究の進展により、最新の2010年の改訂McDonald基準においては、NMOをMSから鑑別することの必要性が明記された<sup>44)</sup>。また現在、AQP4抗体の結果を取り入れた新たなNMOSDの診断基準を作成するための国際委員会が検討を重ねている。

## 文 献

- 1) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106-2112, 2004
- 2) 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
- 3) 藤原一男, 宮澤イザベル, 中島一郎ほか : Neuromyelitis opticaとその今日的意義. *神経内科* 56 : 306-311, 2002
- 4) 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
- 5) Nakamura M, Nakazawa T, Doi H et al : Early high-dose intra-



- venous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 248 : 1777-1785, 2010
- 6) Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K et al : Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica : an MRI study. *J Neurol* 255 : 163-170, 2008
  - 7) Misu T, Fujihara K, Nakashima I et al : Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 65 : 1479-1482, 2005
  - 8) Takahashi T, Miyazawa I, Misu T 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
  - 9) Baba T, Nakashima I, Kanbayashi T et al : Narcolepsy as an initial manifestation of neuromyelitis optica with anti-aquaporin-4 antibody. *J Neurol* 256 : 287-288, 2009
  - 10) Nakamura M, Misu T, Fujihara K et al : Occurrence of acute large and edematous callosal lesions in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 15 : 695-700, 2009
  - 11) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al : Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 66 : 1485-1489, 2006
  - 12) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al : The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6 : 805-815, 2007
  - 13) Sato DK, Nakashima I, Takahashi T et al : Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology* 80 : 2210-2216, 2013
  - 14) Waters PJ, McKeon A, Leite MI et al : Serologic diagnosis of NMO : A multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology* 78 : 665-671, 2012
  - 15) Marignier R, Bernard-Valnet R, Giraudon P et al : Aquaporin-4 antibody-negative neuromyelitis optica : Distinct assay sensitivity-dependent entity. *Neurology* 80 : 2194-2200, 2013
  - 16) Fujihara K, Misu T, Nakashima I et al : Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. *Clin Exp Neuroimmunol* 3 : 58-73, 2012
  - 17) Misu T, Fujihara K, Nakamura M et al : Loss of aquaporin-4 in active perivascular lesions in neuromyelitis optica : a case report. *Tohoku J Exp Med* 209 : 269-275, 2006
  - 18) 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
  - 19) 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
  - 20) Takano R, Misu T, Takahashi T et al : Astrocytic damage is far severer than demyelination in NMO : a clinical CSF biomarker study. *Neurology* 75 : 208-216, 2010
  - 21) Hinson SR, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al : Pathogenic potential of IgG binding to water channel extracellular domain in neuromyelitis optica. *Neurology* 69 : 2221-2231, 2007
  - 22) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Moriya M et al : Astrocytic necrosis is induced by anti-aquaporin-4 antibody-positive serum. *Neuroreport* 20 : 508-512, 2009
  - 23) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T et al : Neuromyelitis optica : passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 386 : 623-627, 2009
  - 24) Bennett JL, Lam C, Kalluri SR et al : Intrathecal pathogenic anti-aquaporin-4 antibodies in early neuromyelitis optica. *Ann Neurol* 66 : 617-629, 2009
  - 25) Bradl M, Misu T, Takahashi T et al : Neuromyelitis optica : pathogenicity of patient immunoglobulin in vivo. *Ann Neurol* 66 : 630-643, 2009
  - 26) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T et al : Anti-aquaporin-4 antibody induces astrocytic cytotoxicity in the absence of CNS antigen-specific T cells. *Biochem Biophys Res Commun* 394 : 205-210, 2010
  - 27) Nishiyama S, Ito T, Misu T et al : A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. *Neurology* 72 : 1960-1961, 2009
  - 28) Uzawa A, Mori M, Arai K et al : Cytokine and chemokine profiles in neuromyelitis optica : significance of interleukin-6. *Mult Scler* 16 : 1443-1452, 2010
  - 29) Chihara N, Aranami T, Sato W et al : Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA* 108 : 3701-3706, 2011
  - 30) Kim W, Kim SH, Nakashima I et al : Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology* 78 : 1264-1267, 2012
  - 31) Carroll WM, Fujihara K : Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 12 : 244-255, 2010
  - 32) Sellner J, Boggild M, Clanet M et al : EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 17 : 1019-1032, 2010
  - 33) Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A et al : Treatment of neuromyelitis optica : review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord* 1 : 180-187, 2012
  - 34) Cortese I, Chaudhry V, So YT et al : Evidence-based guideline update : Plasmapheresis in neurologic disorders : report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76 : 294-300, 2011
  - 35) Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al : Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders : an open-label pilot study. *Lancet Neuro* 12 : 554-562, 2013
  - 36) Araki M, Aranami T, Matsuoka T et al : Clinical improvement in a patient with neuromyelitis optica following therapy with the anti-IL-6 receptor monoclonal antibody tocilizumab. *Mod Rheumatol* 2012 [Epub ahead of print]
  - 37) Kieseier BC, Stüve O, Dehmel T et al : Disease amelioration with tocilizumab in a treatment-resistant patient with neuromyelitis optica : implication for cellular immune responses. *JAMA Neurol* 70 : 390-393, 2013
  - 38) Tanaka M, Tanaka K, Komori M : Interferon-beta (1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 62 : 167-170, 2009
  - 39) Uzawa A, Mori M, Hayakawa S et al : Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 17 : 672-676, 2010

- 40) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al : IFN $\beta$ -1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 75 : 1423-1427, 2010
- 41) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S et al : Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months : results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol* 29 ; 14 : 21. doi : 10.1186/1471-2377-14-21. 2014
- 42) 伊崎祥子, 成川真也, 久保田昭洋ほか : フィンゴリモド投与10日後に多巣性白質病変を呈し急性増悪を示した視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の1例. *臨床神経* 53 : 513-517, 2013
- 43) Tanaka M, Oono M, Motoyama R et al : Longitudinally extensive spinal cord lesion after initiation, and multiple extensive brain lesions after cessation of fingolimod treatment in a patient with recurrent myelitis and anti-aquaporin 4 antibodies. *Clin Exp Neuroimmunol* 4 : 239-240, 2013
- 44) Polman CH, Reingold SC, Banwell B et al : Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 69 : 292-302, 2011

## II 急性増悪期の治療

NMO急性増悪期（再発時）の症状はMSに比べて重症であることが多く、1回の再発で視神経炎では失明、脊髄炎では車椅子生活を余儀なくさせるほどactivity of life (ADL) が低下してしまうこともあるため、迅速に治療を開始することが重要である。

### 1. 急性増悪期の主な治療法

#### 治療法①

1. methylprednisolone 1,000mg/日・点滴静注, 3~5日間連続 (症状改善が不十分な場合には, さらに1~2クール追加)

急性増悪期の基本治療（第一選択）はステロイドパルス療法である<sup>1)</sup>。NMO急性増悪期に対するステロイドパルス療法の有効性は厳密には証明されていないが、臨床現場において、その有効性は広く認識されている。MSでは急性期の症状増悪からの回復を促進する効果が証明されていることから、NMOでも同様の効果を得られると考えられる<sup>2~4)</sup>。

ステロイドパルス療法は、MSに対する治療法と同様にmethylprednisolone 1,000mg/日を3日間連続で点滴投与し、症状改善が不十分な場合には、さらに1~2クール追加するのが標準である。NMOは重症例が多いため、最初から5日間連続で点滴投与する方法<sup>5~7)</sup>や、1回あたり2,000mg/日を使用する、いわゆるメガパルスを行っている報告もある<sup>8)</sup>。ステロイドパルス療法後はPSL内服を開始するのが一般的であり、後述の再発予防治療につなげる。

#### methylprednisoloneの副作用および対策

血糖上昇、胃腸障害、血圧上昇、浮腫、不眠、易感染性などの副作用があることに留意する。これらのリスクのある患者に対しては、血糖コントロール、H<sub>2</sub>ブロッカー投与、降圧薬投与などを適切に行う。

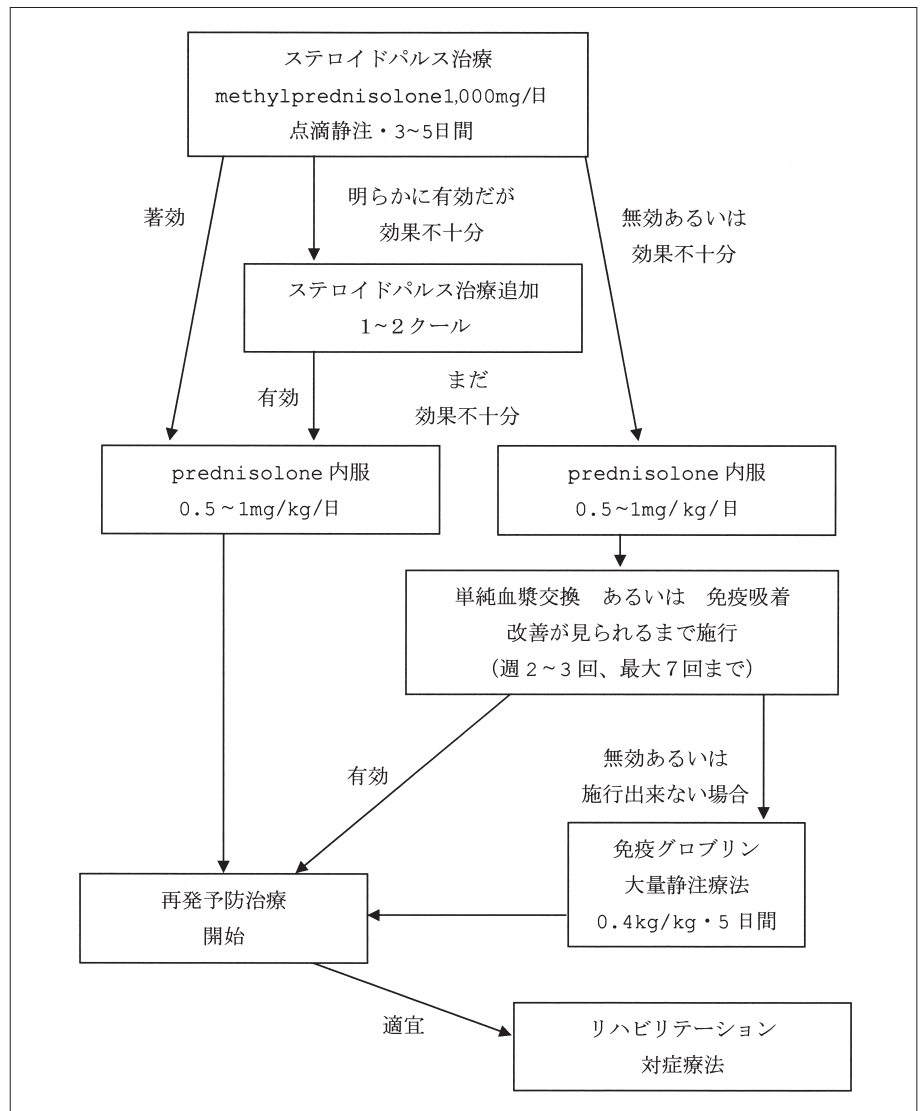
#### 治療法②

1. 単純血漿交換：循環血漿量（40~50ml/kg）を同量アルブミン製剤に置換  
あるいは 免疫吸着療法：処理血漿量（40~50ml/kg）  
（週2~3回のペースで治療反応性を見ながら最大7回まで施行）

ステロイドパルス療法の治療効果が乏しい場合には、第二選択の治療として血液浄化療法（plasmapheresis : PP）を積極的に考慮する<sup>9,10)</sup>。重症例ではステロイドパルス療法で症状が改善しないことや治療中に症状がさらに進行することも稀ではなく、このような場合には早期からPPを施行することが望ましい。

ステロイドパルス療法が無効であったNMOに対するPPは少数例での検討ではあるが有効性が報告されている<sup>10~12)</sup>。またMayo Clinicでの後ろ向き調査では、発症20日以内に単純血漿交換（plasma exchange : PE）を開始した症例は、それよりも遅く開始した症例よりも回復がよかったが、再発60日以降にPEを行っても回復する患者もあったという<sup>13)</sup>。これらの結果からは、ステロイドパルス無効例はたとえ再発から時間が経過していてもPPを試みる価値があるといえる。American Society for ApheresisはNMOに対するPPをCategory II (accepted second-line therapy), Grade 1C (strong recommendation with weak quality evidence) と評価している<sup>14)</sup>。

Fig. 1 急性期治療



なお、PPの前にPSL内服を開始しておく、PP後の抗体価再上昇（リバウンド）を抑制することが期待できるため、ステロイドパルス療法に引き続き、PSL内服を始めることが推奨される<sup>15)</sup>。

NMOに対するPPはPEが標準であり、1回につき、循環血漿量（40～50ml/kg）を同量のアルブミン製剤に置換する。回数は週に2～3回のペースで、治療反応性を見ながら合計4～7回の交換を目安とする。我が国ではMSの治療として、免疫吸着療法（immuno-adsorption plasmapheresis：IAPP）や二重膜濾過法（double filtration plasmapheresis：DFPP）も保険適応となっている。NMOにおいても、IAPPやDFPPの有効性を示す報告が散見される<sup>16,17)</sup>。大橋らは少数例のNMOに対してIAPPが中等度以上の改善をもたらしたと報告している<sup>18)</sup>。IAPPも週2～3回のペースで施行する。処理血漿量の目安は40～50ml/kgであるが、トリプトファンカラム（TR-350）を用いた研究では、処理血漿量が2,000mlを超えるとIgG1クラスの吸着率が著しく低下した<sup>19)</sup>。抗AQP4抗体はIgG1クラスが主体であるため、処理血漿量が一定量を超えるとカラムに吸着した抗体が剥がれて生体内へ返送される可能性も考えられる。

#### 血漿交換の副作用および対策

副作用として、感染症、血栓症、血圧変動などがあげられる。必要に応じて抗菌薬や抗凝固薬を投与する。血圧変動に対しては、脱血スピードを調節する。

#### 治療法③

1. 免疫グロブリン大量静注療法・0.4kg/kg、5日間連続（保険適応外）

何らかの理由でPPが施行出来ない場合やPP無効例に対して、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg）を検討してもよい。有効性を示す報告もみられるが<sup>20～22)</sup>、エビデンスは乏しく、保険適応外でもあるため適否を慎重に判断する。また、リンパ球除去（lymphocytapheresis）が有用であったとする報告もあるが<sup>23)</sup>、今後の症例蓄積が必要である。

## 文 献

- 1) Carroll WM, Fujihara K : Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 12 : 244-255, 2010
- 2) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC et al : The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 53 : 1107-1114, 1999
- 3) Honda K, Yuasa T : A case of anti-aquaporin-4 and anti-glutamate receptor antibodies positive myelitis presented with modest clinical signs. *Magn Reson Med Sci* 7 : 55-58, 2008
- 4) Takano R, Misu T, Takahashi T et al : A prominent elevation of glial fibrillary acidic protein in the cerebrospinal fluid during relapse in neuromyelitis optica. *Tohoku J Exp Med* 215 : 55-59, 2008
- 5) Wingerchuk DM, Weinshenker BG : Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 7 : 173-182, 2005
- 6) Hamnik SE, Hacein-Bey L, Biller J et al : Neuromyelitis optica (NMO) antibody positivity in patients with transverse myelitis and no visual manifestations. *Semin Ophthalmol* 23 : 191-200, 2008
- 7) 松井 真 : 【免疫性神経疾患Update】多発性硬化症 治療研究動向 病型と治療選択. *日臨* 66 : 1112-1116, 2008
- 8) 三須建郎, 藤原一男, 糸山泰人 : 視神経脊髄炎 (NMO) とアクアポリン4抗体. *BRAIN and NERVE* 60 : 527-537, 2008
- 9) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T et al : Plasma exchange for severe optic neuritis : treatment of 10 patients. *Neurology* 63 : 1081-1083, 2004
- 10) Watanabe S, Nakashima I, Misu T et al : Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Sclr* 13 : 128-132, 2007
- 11) 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
- 12) Wang KC, Wang SJ, Lee CL et al : The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci [Epub ahead of print]*, 2010
- 13) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL et al : Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination : predictors of response. *Neurology* 58 : 143-146, 2002
- 14) Szczepiorkowski ZM, Winters JL, Bandarenko N et al : Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice evidence-based approach from the Apheresis Applications Committee of the American Society for Apheresis. *J Clin Apher* 25 : 83-177, 2010
- 15) 高橋利幸, 笠原砂由子, 宮澤イザベルほか : NMOにおける単純血漿交換療法の検討 (会議録). *臨床神経* 49 : 1109, 2009
- 16) 王子 聡, 野村恭一 : 【エビデンスに基づくアフェレシス療法】免疫性神経疾患に対するアフェレシス療法. *医のあゆみ* 234 : 1158-1164, 2010
- 17) Yoshida H, Ando A, Sho K et al : Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. *J Ocul Pharmacol Ther* 26 : 381-385, 2010
- 18) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子ほか : 視神経脊髄炎 (NMO) における免疫吸着療法の検討. *東女医大誌* 78 : 94-98, 2008
- 19) 野村恭一, 王子 聡, 久保田昭洋ほか : 免疫吸着 (TR-350) 療法は自己抗体のIgGサブクラスにより除去能が異なる. *厚生労働省・免疫性神経疾患に関する調査研究班 平成20年度班会議録* 42-43, 2009
- 20) Bakker J, Metz L : Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin. *Can J Neurol Sci* 31 : 265-267, 2004
- 21) 中野志仁, 宮本勝一, 稲次洋平ほか : 抗アクアポリン4抗体陽性の高齢発症反復性脊髄炎の1例. *BRAIN and NERVE* 61 : 601-604, 2009
- 22) Miyamoto K, Kusunoki S : Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13 : 505-508, 2009
- 23) Nozaki I, Hamaguchi T, Komai K et al : Fulminant Devic disease successfully treated by lymphocytapheresis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 : 1094-1095, 2006

### III 長期的な再発予防療法

NMOは再発予防を施さない場合、年間再発率は平均1.0から1.5の間くらいとの報告が多く、平均して少なくとも1年に1回は再発をすると考えられる。2006年のWeinshenkerらの報告によると、抗アクアポリン4抗体が陽性の脊髄炎において、約40%の症例が1年以内に再発を認める<sup>3)</sup>。European Federation of Neurological Societiesのガイドラインにおいても、NMO-IgGが陽性で臨床的な活動性が認められる場合は、免疫抑制療法の絶対的な適用<sup>2)</sup>としており、抗アクアポリン4抗体が陽性であれば、積極的な再発予防治療が強く勧められる。

#### 1. 主な再発予防法

##### 治療法①

1. プレドニン®錠(5) 1～5錠、分1（再発から半年間は3錠以上が望ましい）

NMOの急性期にはmethylprednisoloneによるステロイドパルス治療が一般的には施されるが、パルス治療後はprednisolone換算で1mg/kg/日程度の副腎皮質ホルモン製剤の経口投与が推奨される<sup>3)</sup>。発症早期で再発回数も少ない場合は、10mg/週くらいの割合で漸減し、0.3mg/kg/日(15mg/日)程度で少なくとも半年間は維持する<sup>4)</sup>。再発回数が多い場合は0.5mg/kg/日(25mg/日)程度での維持が必要なこともある。半年間、再発がなければ、さらに1mg/月あるいは10%/月くらいの割合で漸減し、最終的には0.1mg/kg/日(5mg/日)程度での維持を目標とする<sup>4)</sup>。東北大学病院における抗アクアポリン4抗体陽性のNMO 25例の解析では、prednisolone継続治療導入前の平均年間再発率が0.92だったのに対し、導入後の年間再発率は0.13まで減少している<sup>4)</sup>。

##### prednisoloneの副作用

prednisoloneの長期投与により、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死などの骨障害、皮下脂肪沈着、肥満、感染症、耐糖能異常、消化管潰瘍、痤瘡や皮下出血、脱毛、不眠、情緒不安定、性格変化などの精神症状などが認められる。

##### prednisoloneの副作用予防治療

prednisoloneの長期投与に伴う合併症予防に、ビスホスホネート製剤(1)、抗消化管潰瘍剤(2)の併用が必要であり、定期的な骨密度の測定、眼科検診が望ましい。不眠を訴える場合には睡眠剤(3)を処方する。感染予防にisoniazidやST合剤の併用も検討する。

1. ボナロン®錠(35) 1錠、週1回起床時
2. タケプロンOD®錠(15) 1錠、分1
3. ロヒプノール®錠(1) 1錠、分1

##### 治療法②

1. イムラン®錠(50) 1～3錠、分1もしくは分2（prednisoloneとの併用が望ましい）

過去の再発回数が多い症例などで、prednisoloneの単独治療で再発が抑制できない場合や、副作用のため高用量のprednisoloneが使えない場合には免疫抑制薬を併用する。ただし、免疫抑制薬の効果

発現までには数ヶ月かかることとされており、少なくとも半年は10mg/日以上prednisoloneとの併用が望ましい。最も頻用される免疫抑制薬はazathioprineであり、50～150mg/日を分服させる<sup>5,6)</sup>。通常は、azathioprine(イムラン®錠)100mg/日をprednisolone 0.2～0.3mg/kg/日(10～15mg/日)と併用し、半年以上継続する。半年以上再発がなければ、prednisoloneを1mg/月ないし10%/月くらいの割合で漸減し、最終的には0.1mg/kg/日(5mg/日)程度で維持する。

Mandlerらは、平均約10mg/日のprednisoloneとの併用でazathioprine 75～100mg/日を7例のNMOに投与し、有意な再発頻度の減少を認め、更に、当初平均8.2あったEDSSが18ヶ月で平均4.0まで改善したと報告している<sup>5)</sup>。東北大学病院では比較的再発頻度の高いNMO 6例においてprednisoloneとazathioprineの併用療法を導入しており、平均年間再発率が1.31から0.22にまで減少している<sup>4)</sup>。しかしながら、azathioprine単独での再発予防に関する解析の報告はこれまでになく、単独での再発予防効果は不明である。その他、tacrolimus<sup>7)</sup>やcyclosporin<sup>8)</sup>、mitoxantrone<sup>9)</sup>、cyclophosphamide<sup>10)</sup>などの免疫抑制薬の効果も期待できるがエビデンスは乏しい。

##### azathioprineの副作用

azathioprineには胎児への催奇形性が報告されており、FDAのカテゴリーDに分類されるため妊娠中の投与は避けた方がよい。再生不良性貧血や汎血球減少、肝機能障害などの他、間質性肺炎や悪性リンパ腫などの合併が報告されている。感染症にも注意が必要である。

#### 2. 海外における標準的な予防治療

海外において再発予防の標準的な治療法になっているものがある。

##### 治療法③

1. セルセプト®カプセル(250) 3～12C、分2(12時間間隔)（prednisoloneと併用するのが望ましい）

mycophenolate mofetil(セルセプト®)の有効性は海外から報告されており、750～3,000mg/日を分服させる<sup>11)</sup>。Jacobらは、mycophenolate mofetilの単独治療を21ヶ月以上行った12例のNMOの解析で、年間再発率の中央値が治療開始前の1.15から0.24に低下したと報告している<sup>11)</sup>。ただし、多くの症例がprednisoloneとの併用で用いられており、半年以上は併用が望ましいと考える。サイトメガロウイルス感染症、下痢、白血球減少、高尿酸血症などが主な副作用である。悪性リンパ腫や皮膚癌の発症にも注意が必要である。

##### 治療法④

- 1か2のいずれかを6～12ヶ月毎に繰り返す
1. リツキサ®注 375mg/m<sup>2</sup>を毎週、計4回点滴静注
2. リツキサ®注 1,000mgを2週間隔で2回点滴静注

海外からはrituximabの治療効果の報告も多い<sup>12,13)</sup>。rituximabはB細胞表面のCD20に対するモノクローナル抗体で、投与直後から末梢血B細胞が除去される。CD20は形質細胞には発現していないので、短期的には抗体産生には影響せず、B細胞のT細胞への抗原提示能抑制などが機序として想定されている。本邦からも少数例での報告があり、難治性のNMOにおいてその再発予防効果が期待される<sup>14)</sup>。投与に際しては投与経験の豊富な専門医に相談すべき

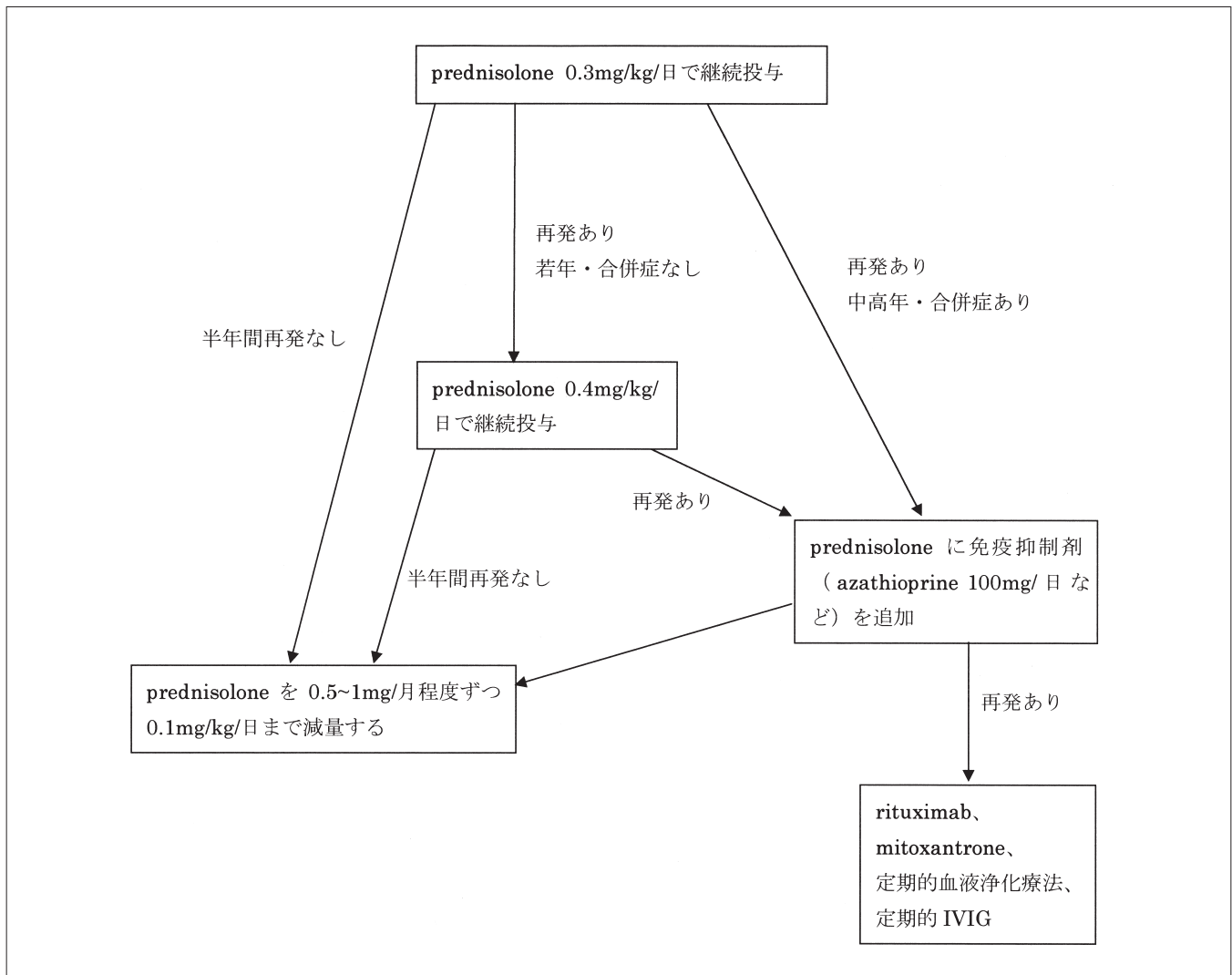


Fig.2 再発予防治療

である。投与方法は、375mg/m<sup>2</sup>を毎週、計4回点滴静注するものと、1,000mgを2週間隔で2回点滴静注するものがある。投与後6～9ヵ月あたりから末梢血のB細胞は徐々に回復し、それに伴って抗アクアポリン4抗体の上昇もみられることがあるため、6～12ヵ月毎に追加投与を行い、常にB細胞が除去された状況を継続することが望ましい<sup>15)</sup>。投与直後のアナフィラキシー様症状、肺障害、心障害などがinfusion reactionの症状としてあらわれることがあり、中毒性表皮壊死融解症、汎血球減少にも注意が必要である。無効症例の報告もみられる<sup>16)</sup>。効果発現まで時間を要し、直ちに効果を発揮する中等量のprednisoloneより再発抑制作用も弱い。国内で施行するに当たっては、施設の倫理委員会の承認が必要の上、薬剤費も高額なため、国内での実施例は少ない。

### 3. その他の治療法

免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）はNMOの急性期治療、再発予防治療、いずれにおいてもその効果が期待されるがエビデンスは少ない<sup>17,18)</sup>。Okadaらは、急性期にIVIGの効果があつたNMO症例に毎月1回のIVIG 0.4g/kgの定期投与を行い、それまでの年間

再発率2.0が4年間再発なしの状態に改善したと報告している<sup>18)</sup>。また、定期的な血液浄化療法の有効性も指摘されている<sup>19)</sup>。Miyamotoらは、定期的な血液浄化療法が有効であった2例の報告をしており、1例は数ヵ月毎の二重膜濾過法により年間再発率が4から2に減少し、他の1例は発症後約2年間に4回再発があつた症例で、約半年毎の単純血漿交換療法により再発が消失している<sup>19)</sup>。

米国では終末補体活性化を阻害する終末補体蛋白C5に対するモノクローナル抗体のオープン臨床試験が行われた<sup>20)</sup>。その他、MSに対する治療薬では、glatiramer acetateが有効であつた症例報告が散見される<sup>21,22)</sup>。Bergamaschiらはglatiramer acetate開始後、年間再発率0.96あつた症例が5年間再発なしで経過した報告をしている<sup>21)</sup>。一方で、interferon βは無効ないし、増悪したという報告が多く<sup>23～29)</sup>、使用には慎重になるべきで、新規の導入は避ける。筆者らの認識では、interferon β治療が奏効していると思われる症例の大多数ではprednisoloneの併用が行われている。

## 文 献

- 1) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S et al : Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 59 : 566-569, 2006
- 2) Sellner J, Boggild M, Clanet M et al : EFNS guidelines on diagnosis and management of neuromyelitis optica. *Eur J Neurol* 17 : 1019-1032, 2010
- 3) 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
- 4) 高井良樹, 中島一郎, 高橋利幸ほか : MS/NMO 視神経脊髄炎における経口ステロイド剤の再発予防効果. 日本神経免疫学会学術集会抄録集 22 回, 56, 2010
- 5) 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
- 6) Wingerchuk DM, Weinshenker BG : Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10 : 55-66, 2008
- 7) 富岳 亮, 森 雅裕, 木下俊介ほか : タクロリムスの併用により抗AQP4抗体価の低下と再発抑制を認めたNMOの1例. *神経免疫* 16 : 131, 2008
- 8) 荒井元美 : 抗アクアポリン4抗体陽性の再発性横断性脊髄炎シクロスポリン治療の可能性. *臨床神経* 49 : 48-51, 2009
- 9) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子ほか : 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. *臨床神経* 47 : 401-406, 2007
- 10) Mok CC, To CH, Mak A et al : Immunoablative cyclophosphamide for refractory lupus-related neuromyelitis optica. *J Rheumatol* 35 : 172-174, 2008
- 11) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG et al : Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil : retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 66 : 1128-1133, 2009
- 12) Cree BA, Lamb S, Morgan K et al : An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64 : 1270-1272, 2005
- 13) Jacob A, Weinshenker BG, Violich I et al : Treatment of neuromyelitis optica with rituximab : retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 65 : 1443-1448, 2008
- 14) 今村久司, 田中正美, 北川尚之ほか : Neuromyelitis optica へのRituximab治療の試み. *臨床神経* 49 : 457-462, 2009
- 15) Nakashima I, Takahashi T, Cree B et al : Anti-aquaporin 4 antibodies increase transiently after rituximab treatment in neuromyelitis optica with an association of B cell activating factor. *Neurology* 74 : A168, 2010
- 16) Capobianco M, Malucchi S, di Sapio A et al : Variable responses to rituximab treatment in neuromyelitis optica (Devic's disease). *Neurol Sci* 28 : 209-211, 2007
- 17) Bakker J, Metz L : Devic's neuromyelitis optica treated with intravenous gamma globulin (IVIg). *Can J Neurol Sci* 31 : 265-267, 2004
- 18) Okada K, Tsuji S, Tanaka K : Intermittent intravenous immunoglobulin successfully prevents relapses of neuromyelitis optica. *Intern Med* 46 : 1671-1672, 2007
- 19) Miyamoto K, Kusunoki S : Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13 : 505-508, 2009
- 20) Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A et al : Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders : an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 12 : 554-562, 2013
- 21) Bergamaschi R, Uggetti C, Tonietti S et al : A case of relapsing neuromyelitis optica treated with glatiramer acetate. *J Neurol* 250 : 359-361, 2003
- 22) Gartzon K, Limmroth V, Putzki N : Relapsing neuromyelitis optica responsive to glatiramer acetate treatment. *Eur J Neurol* 14 : e12-13, 2007
- 23) 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
- 24) 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
- 25) Tanaka M, Tanaka K, Komori M : Interferon-beta (1b) treatment in neuromyelitis optica. *Eur Neurol* 62 : 167-170, 2009
- 26) Uzawa A, Mori M, Hayakawa S et al : Different responses to interferon beta-1b treatment in patients with neuromyelitis optica and multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 17 : 672-676, 2010
- 27) 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
- 28) Palace J, Leite MI, Nairne A et al : Interferon Beta treatment in neuromyelitis optica : increase in relapses and aquaporin 4 antibody titers. *Arch Neurol* 67 : 1016-1017, 2010
- 29) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M et al : IFNbeta-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. *Neurology* 75 : 1423-1427, 2010

#### IV 慢性期の神経後遺症に対する対症療法とリハビリテーション

NMOでは急性増悪期治療の後にも様々な症状が残存することが多い。特に、痙性やしびれ、排尿障害など脊髄障害に由来する症状が多く、しかも難治性である。患者の生活の質（QOL）を向上させるためには、慢性期の後遺症状を緩和するとともに、骨関節疾患や感染症などの続発症を予防することが重要である。このため、臨床の現場では薬物療法やリハビリテーションを含めた様々な対症療法が行われているが、NMOのみを調査対象とした報告はなく、MSの対症療法に準じて行われることが多い。しかしMSに対する対症療法ですら、一部にランダム化比較試験がわずかにあるのみで、ほとんどの報告は症例対照研究やケース・シリーズ、症例報告、臨床経験に基づいている点に留意しなければならない。

##### 1. 痙性

上肢では屈筋群、下肢では伸筋群に起こりやすく、歩行や身体の動きの妨げになるばかりか、関節の拘縮や疼痛、褥瘡などの原因となることがある。一方で、痙性は脱力を補い支持性に働いていることも多く、痙性を過度に取り除くことで脱力が増強し支持性が低下することもある。特に、NMO患者の痙性は脱力を伴っていることが多く、抗痙縮薬などの投与によってかえって脱力が増強することがあるため注意が必要である。痙性は発熱（上気道炎や尿路感染症、褥瘡など）や便秘などによって増強することがあり、これらの予防に努めることも大切である。

##### 1) 理学療法

筋肉のストレッチ運動や等運動性運動（isokinetic exercise）などの運動療法を含む理学療法は、関節拘縮の予防のみならず痙性の軽減に有効である<sup>3)</sup>。また、水による浮力と適度な加温による物理的効果を利用した水治療法も痙性の軽減に有効である<sup>2)</sup>。

##### 2) 薬物療法

経口抗痙縮薬は、痙性の軽減のみならず、痙性に関連した疼痛や間代の軽減に有効である<sup>3)</sup>。眠気や脱力などに注意しながら漸増し、至適維持量を決定する。急激な中止はリバウンド現象による痙性増大を招くことがあり注意が必要である。

MSで有効であったとの報告が多いことから、baclofen<sup>4,5)</sup>やtizanidine hydrochloride<sup>6,7)</sup>が使用されることが多い。dantrolene sodiumやtolperisone hydrochlorideが使用されることもある。diazepamのように比較的筋弛緩作用の強いベンゾジアゼピン系薬剤が使用されることもあるが、鎮静作用や身体依存がみられることがあり注意が必要である。抗痙縮薬と効果を直接比較した報告はないが、gabapentinが有効であったとするRCTがある<sup>8,9)</sup>。

A型ボツリヌス毒素製剤（ボトックス）の局所注射は四肢痙縮を軽減するのに有効である。本邦でも、2010年10月に『ボトックス®注用50単位』と『ボトックス®注用100単位』に「上肢痙縮」・「下肢痙縮」の効能・効果が追加承認された。また、脳脊髄疾患に由来する重度痙性麻痺に対しては髄腔内baclofen（Intrathecal baclofen：ITB）療法が有効で、既存の治療で効果不十分な症例に対しては、2006年4月から保険適応となっている。baclofenは経口薬としても用いられるが、作用点である髄腔内へ移行しにくいために高度痙性には効果が不十分であった。一方、髄腔内持続投与では、経口の300分の1の量で髄液中の薬の濃度は10倍以上に達するとさ

Table 2 主な抗痙縮薬

中枢性作用薬		
一般名	商品名	標準的維持量
baclofen	リオレサル®、 ギャバロン®	15～30mg、分3
tizanidine hydrochloride	テルネリン®	6～9mg、分3
eperisone hydrochloride	ミオナル®	150mg、分3
tolperisone hydrochloride	ムスカルム®	150～300mg、分3
末梢性作用薬		
一般名	商品名	標準的維持量
dantrolene sodium	ダントリウム®	75～150mg、 分2～3

れ、重度痙性に対しても高い効果が期待できる。MSでも高い有効性が証明されており<sup>10,11)</sup>、NMOでも効果が期待できる。しかし、カテーテルトラブル等による突然の投与中断による離脱症状の出現やポンプの誤作動等による過量投与、感染症など重篤な合併症を生じることがあり注意が必要である。また、NMOでは脱力も高度であることが多く、これらのA型ボツリヌス毒素製剤や髄腔内baclofen療法の適応となる症例は比較的少ない。なお、髄腔内baclofen療法を実施できるのは講習を受講し技術を習得した医師に限られている（Table 2）。

##### 2. 疼痛・異常感覚

多彩な神経性疼痛がみられるが、なかでも脊髄障害に起因する慢性疼痛が高頻度に見られ、脊髄障害性疼痛症候群とも呼ばれる。障害レベル以下には異常感覚や感覚過敏、感覚鈍麻、自発痛などを認める。また、障害レベルには通常は疼痛を引き起こさないような種類の刺激に対して痛みを感じることがあり、アロディニア（異痛症）と呼ばれる。これらの疼痛は、急性増悪後しばらく経過してから出現することが多い。一部の薬剤が奏効することもあるが、一般に難治性で患者のQOLの妨げとなることが多い。疼痛性強直性けいれんに伴う疼痛については、別項（発作性症状）を参照されたい。

##### 1) 薬物療法

他の神経障害性慢性疼痛と同様に、一般的には解熱鎮痛薬（アセトアミノフェンや非ステロイド性消炎薬）の効果は少なく、amitriptylineに代表される三環系抗うつ薬（tricyclic antidepressants：TCA）やgabapentinのような抗てんかん薬が第一選択として使用されることが多い。いずれも単独で十分な効果が得られることは少なく、抗うつ薬と抗てんかん薬の併用が行われることが多い。これら薬物の鎮痛作用機序は未だ十分には解明されていないが、抗うつ薬は中枢神経系のノルアドレナリンやセロトニンの再取り込みを阻害し下行性疼痛抑制系を賦活することによって、gabapentinはカルシウムチャンネル $\alpha 2\delta$ サブユニットに結合することで電位依存性カルシウムチャンネルを抑制することで、鎮痛効果を発揮していると考えられている。

抗うつ薬ではTCAの使用頻度が高いが、最近では副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI；fluvoxamine, paroxetine, sertra-



Table 3 主な疼痛治療薬

	作用機序	一般名	商品名	標準的維持量
抗てんかん薬	電位依存性カルシウムチャンネル抑制	pregabalin gabapentin	リリカ® ガバペン®	150～300mg, 分2 400～1,800mg, 分2～3
	ナトリウムチャンネル遮断	carbamazepine phenytoin zonisamide など	テグレート® アレビアチン® エクセグラン®	200～600mg, 分1～3 200～300mg, 分2～3 200～300mg, 分2～3
	GABA系賦活薬	バルプロ酸 clonazepam	デパケン® リボトリール® ランドセン®	200～800mg, 分1～3 1.5～3mg, 分3
	その他	topiramate lamotrigine	トピナ® ラミクタール®	100～200mg, 分2 100～200mg, 分2
抗うつ薬	三環系抗うつ薬	imipramine amitriptyline clomipramine nortriptyline amoxapine	トフラニール® トリプタノール® アナフラニール® ノリトレン® アモキサン®	10～75mg, 分1～3 10～75mg, 分1～3 10～75mg, 分1～3 10～75mg, 分1～3 10～75mg, 分1～3
	SSRI	fluvoxamine paroxetine sertraline	ルボックス® パキシル® ジェイゾロフト®	50～150mg, 分2 10～30mg, 分1 25～50mg, 分1
	SNRI	milnacipran duloxetine	トレドミン® サインバルタ®	25～75mg, 分1～3 20～40mg, 分1

line) やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor: SNRI; milnacipran) も用いられる。TCAでは抗コリン作用による口渇や尿閉、アドレナリン $\alpha$ 1受容体遮断作用による起立性低血圧（たちくらみ）やめまい、抗ヒスタミン作用による眠気などが主な副作用である。また、TCAの過量内服は致死的であることから自殺念慮のある患者では特別の配慮が必要である。SSRIでは吐き気などの消化器症状のほか、不安・焦燥感・自殺衝動などのいわゆる初期刺激症状、また、急激な中断や減量による離脱症候群などに注意が必要である。fluvoxamineでは、CYP1A2で代謝されるチザニジン塩酸塩と併用するとtizanidine hydrochlorideの代謝が阻害されて、著しい血圧低下や傾眠、めまいなどを起こす危険性がある。

抗てんかん薬ではgabapentinのほか、gabapentin類似の作用機序を有するpregabalin、ナトリウムチャンネル遮断作用をもつcarbamazepineやphenytoin、zonisamide、また、GABA系賦活薬であるバルプロ酸やclonazepamも有効なことがある。このほか、新しい抗てんかん薬であるlamotrigineやtopiramateが用いられることもある。いずれの薬剤もめまいやふらつき、眠気などの副作用に注意しながら少量より開始し漸増することが重要である。carbamazepineでは時に重篤な薬疹が出現することがある。

これらの薬物のほか、痙縮を伴う疼痛には $\alpha$ 2アドレナリン受容体作動薬 (tizanidine hydrochloride) やGABA受容体作動薬 (baclofen) が有効なことがある。海外ではカンナビノイド系がん疼痛治療剤であるSativex®(大麻の抽出物を成分とする医薬品で、口腔内スプレーとして使用する薬品) がMSに対する痙性軽減や神経性疼痛治療薬として承認されているが、我が国では販売されていない

(Table 3)。

### 3. 排尿障害

排尿障害に対する尿路管理は、NMO患者のQOL向上にとってきわめて重要である。尿失禁や尿排出障害のある例では、排尿直後に残尿測定（導尿や経腹の超音波検査）を行う。排尿に関する自覚症状が強い場合や、有意な残尿（50ml以上）がある場合、症候性尿路感染症を繰り返す例、上部尿路障害（水腎尿管症や膀胱尿管逆流症）を合併するような例などでは、速やかに泌尿器科専門医のもとで精査・加療を行う。

#### 1) 薬物療法

NMOにみられる下部尿路機能障害は、脊髄障害を反映して排尿筋-外尿道括約筋協調不全 (detrusor sphincter dyssynergia: DSD) が多い。蓄尿時の排尿筋過活動に対しては抗コリン薬が有効である。副作用には口渇や便秘などがあり、閉塞隅角緑内障には禁忌である。尿排出障害のある例では、抗コリン剤は膀胱収縮抑制作用により尿排出障害を悪化させる（残尿量を増加させる）ことがあるため、残尿のチェックを行うなど注意が必要である。また、DSDによる排出障害に対しても、 $\alpha$ 1受容体遮断薬がある程度有効なことがある。

夜間や外出時の頻尿に対しては抗利尿ホルモン剤であるdesmopressin点鼻薬が有効であるが、desmopressin点鼻中の過度の飲水は水中毒を来すことがあり注意が必要である。

排尿筋低活動に対してはコリン作動薬が有効である。また、 $\alpha$ 1受容体遮断薬が併用されることもある (Table 4)。

#### 2) 間欠導尿

薬物療法にもかかわらず残尿が100ml以上であるなど良好な自排尿が得られない場合は、間欠導尿が行われる。間欠導尿の適応決定

Table 4 主な排尿障害治療薬

	一般名	商品名	標準的維持量
抗コリン薬	propiverine hydrochloride	バップフォー <sup>®</sup>	10～40mg, 分1～2
	oxybutynin hydrochloride	ボラキス <sup>®</sup>	6～9mg, 分3
	solifenacin succinate	ベシケア <sup>®</sup>	5～10mg, 分1～2
	tolterodine tartrate	デトルシール <sup>®</sup>	2～4mg, 分1
	imidafenacin	ステープラ <sup>®</sup>	0.2～0.4mg, 分2
α1受容体遮断薬	tamsulosin hydrochloride	ハルナール	0.1～0.2mg, 分1
	naftopidil	フリパス <sup>®</sup> , アビショット <sup>®</sup>	25～75mg, 分1
	silodosin	ユリーフ <sup>®</sup>	4～8mg, 分2
	terazosin hydrochloride	ハイトラシン <sup>®</sup> , パソメット <sup>®</sup>	1～4mg, 分2
	prazosin hydrochloride	ミニプレス <sup>®</sup>	1～6mg, 分2～3
urapidil	エブランチル <sup>®</sup>	30～90mg, 分2～3	
コリン作動薬	bethanechol chloride	ベサコリン <sup>®</sup>	30～50mg, 分3～4
	distigmine bromide	ウブレチド <sup>®</sup>	5mg, 分1
	neostigmine bromide	ワゴスチグミン <sup>®</sup>	5～15mg, 分1～3

やその実施にあたっては、泌尿器科専門医にコンサルトを行うことが望ましい。上肢・手指機能障害などにより間欠自己導尿ができない場合は、家族への導尿指導により実施が可能になることがある。また、なんらかの理由で間欠導尿が実施困難な場合は、カテーテル留置や各種手術治療が選択されることもある。

### 3) 尿路感染症

排尿障害で最も多い合併症は尿路感染症である。治療は、起炎菌に対して感受性のある抗菌薬の投与が原則である。尿路感染を予防する目的で、ビタミンCやクランベリージュースの摂取が勧められることがあるが、有効性を示すエビデンスに乏しい<sup>12, 13)</sup>。適度な水分摂取と外陰部の清潔保持が重要である。

### 4. 排便障害

便秘が高頻度に認められる。腸管の蠕動運動が減弱することに起因する弛緩性便秘のほか、排便反射の減弱による直腸性便秘が多くみられる。重篤な場合、腸閉塞を来すこともあり注意が必要である。また、消化管内外の器質的病変によって起きる器質的便秘を除外することも必要である。排尿障害に対して抗コリン薬が処方されている場合、便秘が増強することがある。

#### 1) 生活指導

排便習慣とともに、適度な運動や十分な水分摂取（排尿障害がある場合は注意も必要）、また、野菜や果物などの食物繊維を多く含んだ食物の摂取を勧める。

#### 2) 薬物療法

弛緩性便秘に対して副交感神経刺激薬が有効なことがあるが、排尿障害を増悪させる可能性があるため、大腸刺激性下剤や増量性下剤を用いることが一般的である。

増量性下剤では酸化マグネシウムが使用されることが多い。習慣性がなく長期に服用できるため、他の下剤と併用して使われることも多い。しかし、長期投与では高Mg血症を起こすことがあるため、定期的に血清マグネシウム濃度の測定を行うなど注意が必要であ

Table 5 主な下剤

	分類・成分	主な商品名
増量性下剤	酸化マグネシウム	酸化マグネシウム <sup>®</sup> , カマグ <sup>®</sup> , マグミット <sup>®</sup> ,
	クエン酸マグネシウム	マグコロール <sup>®</sup>
大腸刺激性下剤	アントラキノン系誘導体	センナ (センナ <sup>®</sup> , アローゼン <sup>®</sup> , ヨーデルS <sup>®</sup> ) センノシド (プルゼニド <sup>®</sup> , センノサイド <sup>®</sup> ) ダイオウ (ダイオウ <sup>®</sup> )
	ジフェノール誘導体	ピコスルファート (ラキソベロン <sup>®</sup> , シンラック <sup>®</sup> )
	浣腸・坐薬	ピサコジル (テレミンソフト坐薬 <sup>®</sup> ) 炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム坐剤 (新レシカルボン坐薬 <sup>®</sup> )

る。特に腎機能障害のある患者や高齢者では注意が必要である。

大腸刺激性下剤では各種アントラキノン系誘導体やジフェノール誘導体、浣腸・坐薬が使用される。増量性下剤と異なり習慣性があることから、長期間大量に使用しないことが必要である。また、アントラキノン系誘導体では長期使用で大腸黒皮症がみられるほか、妊婦では子宮収縮を誘発し、流早産の危険がある (Table 5)。

### 5. 発作性症状

体温の上昇に伴い神経症候が一過性に増悪するUhthoff徴候（温浴効果）は、MSに比較的特徴的とされるがNMOでみられることは少ない。一方、有痛性強直性けいれん（painful tonic spasm）などの発作性疼痛や発作性掻痒症（paroxysmal itching）はNMOに多くみられる。これらの発作性症状は、何ら誘因なく生じることもあるが、触覚刺激や急激な運動、体位変換などによって誘発されることもある。一回の発作は数秒から数分のことが多く、日に数回から数十回繰り返されるが、時に数百回ということもある。急性増悪期を過ぎた頃にみられることが多いが、急性増悪期の症状として出現することもある。その場合は速やかに急性増悪期の治療を行う。

#### 1) 生活指導

理学療法は無効で、発作の誘因となる刺激を避けるよう指導を行う。Uhthoff徴候や発作性掻痒症は体温上昇により誘発されることがあり、これらの症状がみられる患者では、過度な体温上昇を招くような入浴や運動を避け、室温を適度に保つ工夫も必要である。また、感染症予防に努めることも重要である。

#### 2) 薬物療法

発作性症状の発現機序については明らかではないが、脱髄を生じた神経線維から隣接する神経線維への興奮の異常伝導（ephaptic activation）が原因であることが推察されている<sup>14, 15)</sup>。また最近では、脊髄後角における感覚回路、受容体、シナプスや伝達効率などの可塑的な変化が慢性疼痛の発生と密接に関連していることが明らかとなり、発作性症状の発現にも後角ニューロンの可塑的な変化が関与し

ている可能性が指摘されている<sup>16,17)</sup>。このような理由から、抗てんかん薬が治療薬として選択され、かつ奏効することが多い。MSではcarbamazepineの有効性が報告されており<sup>14,18)</sup>、NMOでもcarbamazepineが第一選択とされることが多い。carbamazepineが無効ないしは効果不十分な場合、何らかの理由で使用できない場合には、phenytoinやバルプロ酸、gabapentin、lamotrigine、topiramateなどを使用する。これら薬剤間の比較対照試験はない。

## 文 献

- 1) Nuyens GE, De Weerd WJ, Spaepen AJ Jr et al : Reduction of spastic hypertonia during repeated passive knee movements in stroke patients. Arch Phys Med Rehabil 83 : 930-905, 2002
- 2) Kesiktas N, Paker N, Erdogan N et al : The use of hydrotherapy for the management of spasticity. Neurorehabil Neural Repair 18 : 268-273, 2004
- 3) Paisley S, Beard S, Hunn A et al : Clinical effectiveness of oral treatments for spasticity in multiple sclerosis : a systematic review. Mult Scler 8 : 319-329, 2002
- 4) Sawa GM, Paty DW : The use of baclofen in treatment of spasticity in multiple sclerosis. Can J Neurol Sci 6 : 351-354, 1979
- 5) Orsnes GB, Sørensen PS, Larsen TK et al : Effect of baclofen on gait in spastic MS patients. Acta Neurol Scand 101 : 244-248, 2000
- 6) Smith C, Birnbaum G, Carter JL et al : Tizanidine treatment of spasticity caused by multiple sclerosis : results of a double-blind, placebo-controlled trial. US Tizanidine Study Group. Neurolog 44 : S34-S42, 1994
- 7) Nance PW, Sheremata WA, Lynch SG et al : Relationship of the antispasticity effect of tizanidine to plasma concentration in patients with multiple sclerosis. Arch Neurol 54 : 731-736, 1997
- 8) Mueller ME, Gruenthal M, Olson WL et al : Gabapentin for relief of upper motor neuron symptoms in multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil 78 : 521-524, 1997
- 9) Cutter NC, Scott DD, Johnson JC et al : Gabapentin effect on spasticity in multiple sclerosis : a placebo-controlled, randomized trial. Arch Phys Med Rehabil 81 : 164-169, 2000
- 10) Penn RD, Savoy SM, Corcos D et al : Intrathecal baclofen for severe spinal spasticity. N Engl J Med 320 : 1517-1521, 1989
- 11) Middel B, Kuipers-Upmeijer H, Bouma J et al : Effect of intrathecal baclofen delivered by an implanted programmable pump on health related quality of life in patients with severe spasticity. J Neurol Neurosurg Psychiatry 63 : 204-209, 1997
- 12) Castelló T, Girona L, Gómez MR et al : The possible value of ascorbic acid as a prophylactic agent for urinary tract infection. Spinal Cord 34 : 592-593, 1996
- 13) Jepson RG, Mihaljevic L, Craig J : Cranberries for preventing urinary tract infections. Cochrane Database Syst Rev. 2004 ; (1) : CD001321. Update in Cochrane Database Syst Rev (1) : CD001321, 2008
- 14) Osterman PO, Westernberg CE : Paroxysmal attacks in multiple sclerosis. Brain 98 : 189-202, 1975
- 15) Osterman PO : Paroxysmal itching in multiple sclerosis. Br J Dermatol 95 : 555-558, 1976
- 16) 木村益美, 平山幹生, 會田隆志ほか : 多発性硬化症における発作性搔痒症. 神経内科 46 : 196-198, 1997
- 17) 河野 優, 井上聖啓 : 多発性硬化症と痒み. 神経内科 58 : 42, 2003
- 18) Vaney C : Pain in multiple sclerosis. Clinical aspects and therapy. Schweiz Med Wochenschr 120 : 1959-1964, 1990

## V NMOに関するQ & A

### Q1. 日本にNMOの患者さんは何人くらいいますか？

2012年に厚生労働省の免疫性神経疾患調査研究班（班長：近畿大学医学部神経内科 楠 進により初めてNMOに関する全国疫学調査が行われた。現在そのデータの解析が進行中であるが、本邦におけるすべてのNMOSDを含めた患者数は、3,000～4,000名程度と推測される。

### Q2. 抗アクアポリン4抗体はどこで測定できますか？

厚生労働省の免疫性神経疾患調査研究班のホームページの情報（2008年10月）によれば、抗アクアポリン4抗体測定を依頼することが可能な研究施設は、東北大学神経内科、新潟大学神経内科、金沢医科大学神経内科、九州大学神経内科である。これらの施設における抗アクアポリン4抗体測定はいずれもアクアポリン4を発現させた細胞を用いている。また最近は、一部の検査会社でELISA法による検査も行われている。一般的には、細胞を用いた測定法のほうがELISAよりも検出感度が高い。

### Q3. 抗アクアポリン4抗体はNMOの治療前後で測定して比較する必要がありますか？

抗アクアポリン4抗体の抗体価は、細胞染色法や組織染色法では希釈倍率によって、フローサイトメトリー法では平均蛍光強度によって、ELISA法では吸光度によってある程度定量化することが可能である。いずれの方法においても、再発時には抗体価が上昇する傾向にあり、抗体価と病勢との関連が示唆される。したがって、抗体価の測定は治療効果判定に有用な可能性があるが、まだ実証されていない。また、抗体価の測定には時間とコストがかかり、多くの場合ルーチンでは行われていないため、経時的な変化を追うのは難しい。現時点では、治療前後の抗体価の測定意義は確立されておらず、繰り返し測定する意義はあまりない。近い将来、標準的な検査方法が確立され定期的な抗体価の測定の治療効果判定や病状把握における有用性が明らかにされることが期待される。

### Q4. NMOの血漿交換療法はいつ始めたらいいですか？

ステロイドパルス治療のみで急性増悪期からの脱却が困難であると判断した時に始める。具体的には、ステロイドパルス1クール終了時点で症状改善が見られない場合、あるいは2クール終了時点で症状改善が不十分な場合に開始する。

### Q5. 単純血漿交換療法と免疫吸着療法ではNMOの治療効果等に違いがありますか？

十分なエビデンスがないため厳密には比較できないが、ほぼ同等の効果があると考えられる。但し、免疫吸着療法では処理血漿が一定量（約2,000ml）を超えてしまうと、抗体除去率が低下する可能性がある。

### Q6. NMOの妊娠、出産、新生児への影響や注意点について教えてください。

NMO患者では、妊娠前、妊娠中に比べて出産後6ヵ月は再発が数倍に増加することが海外から報告されており、本邦の症例においても同様の傾向が認められる。その大部分の症例では、胎児への影響を考慮して、妊娠が明らかになった時点でNMOの再発予防のためのステロイドや免疫抑制薬の内服が中止されていた。しかし現在は、個々の患者と再発予防薬の継続について慎重に検討している。新生児への影響については、ほとんどのNMO妊婦は健常児を出産しており、児の発達についても特に問題となる点は報告されていない。なお、抗アクアポリン4抗体は胎盤を経由してNMOの母親から胎児に移行するため、出生時には児は抗アクアポリン4抗体陽性であるがこの移行抗体は通常1ヵ月後には検出されなくなる。

本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業・組織や団体は以下の通り。

講演料：田辺三菱製薬（藤原一男）

ノバルティスファーマ（藤原一男）

原稿料：ノバルティスファーマ（宮本勝一）