

多発性硬化症の最近の話題 —2008年—

田中正美

IRYO Vol. 62 No. 10 (535-542) 2008

要旨

古典型多発性硬化症：class (MS) の病態は、免疫染色法の改良により細胞傷害性 T 細胞の関与がむしろ主体と考えられるようになった。2004年の全国調査では、有病率が増加していること、女性の比率がさらに増加していること、視神経と脊髄に症状が限局しているが Neuromyelitis optica (NMO) とは異なる患者が増加していることなどが明らかとなった。また、アクアポリン 4 という水分子に対する抗体が NMO の血中で見いだされた。筆者らは、宇多野病院で加療中の患者を対象に検討を行い、抗体の存在と再発率との間に相関があることを見いだすとともに、NMO と視神経脊髄型多発性硬化症：Optic spinal MS (OSMS) とは同一ではないことを強調した。NMO の疾患の特徴が明らかとなり、診断が容易となって、治療が classic MS とは異なることが証明されつつある。眼科領域では緑内障の診断に利用されている、光干渉断層計：Optical coherence tomography (OCT) が視神経炎の診断や視神経の軸索変性の評価に有用であることを紹介した。

キーワード 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, インターフェロン β , 抗アクアポリン 4 抗体, 視神経脊髄型多発性硬化症, 光干渉断層計

多発性硬化症とはなにか？

多発性硬化症：Multiple sclerosis (MS) は中枢神経を場とする炎症性疾患で、CD4 陽性ヘルパー T 細胞 (Th1) だけでなく、CD8 陽性細胞傷害性 T 細胞 (CTL)、抗体、マクロファージが効果細胞として関与していることが明らかとなった。とくに、免疫組織学的方法の改良は病変部位に浸潤している細胞としては、Th1 よりも CTL 細胞が優位であることが明らかとなった。リンパ球が認識する炎症惹起性抗原の候補は動物モデルからミエリン塩基性蛋白、プロテオリピッド蛋白など複数知られている

が、MS では必ずしも明確になっているとはいえない。発症早期の脳生検の結果から、病理学的には 4 種類に分類され、患者は複数の病理型を示すことはない (表 1)。これほど単純化できないという批判もあるが、MS の病態を考える上で基本となっている。その後、13例の剖検例で細胞浸潤をとまわず、オリゴデンドロサイトのアポトーシスを見いだし、これが病態の基本ではないか、という報告が出たが、死亡時の虚血などによる影響を無視できず結論は出ていない。

MS で組織障害の中心はインターフェロン：Interferon (IFN) γ 産生を特徴とする Th1 型の CD

国立病院機構宇多野病院 関西脳神経筋センター
別刷請求先：田中正美 国立病院機構宇多野病院 関西脳神経筋センター 〒616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山町 8
(平成20年2月13日受付, 平成20年5月16日受理)

Recent Advances in MS Research -2008-
Masami Tanaka, NHO National Utano Hospital

Key Words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, interferon β , anti-aquaporin 4 antibody, optic spinal MS, optical coherence tomography

表1 病理学的分類

Pattern I, II は自己免疫性脱髄病変を意味し, Pattern III, IV は oligodendrocyte dystrophy を意味する。頻度は238例の脳生検と48例の剖検例での所見を基にした頻度。EAE : experimental allergic encephalomyelitis, MOG : myelin oligodendrocyte glycoprotein, CNF : ciliary neurotrophic factor, PPMS : primary progressive multiple sclerosis. 血漿交換は Pattern II で効果があり, I や III では効果がないといわれている。

| Pattern | 機序 | 頻度 | 例 |
|---------|--------------------------------------|-----|----------------------|
| I | T細胞とマクロファージ | 15% | EAE |
| II | 抗体と補体 | 58 | MOG-induced EAE, NMO |
| III | 低酸素による distal oligodendroglipathy | 26 | ウイルス性, 虚血性毒性, Baló |
| IV | 原発性oligodendroglipathy | 1 | CNF欠損マウスでのEAE, PPMS |

4陽性ヘルパーT細胞と考えられ, Th1とTh2のバランスで免疫応答が調整されていて, Th2優位にすることで治療ができると考えられてきたが, 最近, Th1ともTh2とも分化系統の異なるInterleukin-17 (IL-17) を産生するTh17が炎症性病変形成に重要であることが示唆されるようになってきた。Th17の分化や増殖にはIL-6, IL-21, IL-23が関与しているが, IL-17mRNAが患者末梢血や脊髄液中の単核細胞で発現が増加していること, IL-6がMS脳組織で増えていること, IL-23が患者の骨髄系樹状細胞で発現が増加していること, IL-23 p19が活動性にかかわらず病変部位で発現が増加していることは, Th17が増殖していることを示唆している。興味深いことに, 現在国内で治験中のFTY-720の作用部位がTh17の増殖に関与している¹⁾。

多くの患者が再発寛解型の経過を示すが, 欧米白人の古典型では症状を呈する再発の5-10倍の頻度で造影病変が脳MRIでは認められるといわれており, 臨床的に再発がないからといって, 疾患活動性がないとはいえず, 発病初期の治療方針を考える上で重要である。MSは脱髄疾患であり, 軸索変性は二次性と考えられてきたが, 一次性に軸索も障害され得ること, これにCD8陽性CTLが深く関与していることが明らかとなった。軸索変性は発病時から進行し, 脳萎縮となって臨床的には認められ, 高次機能障害や日常生活動作を制限する原因となっていることから, 早期診断と早期治療開始が重要とみなされるようになってきた。これがMcDonaldの診断基準の登場やClinically isolated syndrome (CIS) の概念提案の背景である。ゆえに, MSの病態の基本は炎症と変性の2つの要素からなるが,

これらは独立した病態ではなく, 炎症性病変の抑制は変性の進行を抑えるので, 炎症性病変, すなわち再発をいかに発病早期から抑えられるかが今日の治療および治験薬開発の基本である。変性過程そのものへの治療も実験的に研究されてはいるが, いまだ臨床の場に登場するには至っていない。

2004年全国調査

15年ぶりに全国調査が行われた²⁾。この結果, 今日のわが国でのMSの特徴を以下のようにまとめることができる。

- 1) この30年間で患者数は4倍に増加し, 有病率は7.7人/10万人。
- 2) 1989年に比し, 発症年齢のピークが30歳代前半から20歳代後半へ若年化し, 50歳代前半にあったピークが消失した。
- 3) 世界的な傾向であるが, 女性の比率が増えた。男女比は1972年に1:1.3だったが, 徐々に女性が増加して今回は1:3.9と3倍になった。MRIの普及では説明ができない現象である。
- 5) 視神経脊髄障害が軽症化している。これは後述するNMOとは異なる視神経脊髄型多発性硬化症: Optic spinal MS (OSMS) の一群の存在と一致し, 近年, この一群が増加している。
- 6) NMOの放射線学的特徴である, 脊髄MRIで3椎体以上の長い脊髄病変が21.2% (230/1,083例) で認められた。NMO全例でこの所見が認められるわけではないので, わが国でのNMOの比率はこれ以上で, 25%程度ではないかと類推される。

表2 視神経脊髄炎 (NMO) の診断基準

| |
|---------------------------------------|
| 1) 視神経炎 |
| 2) 急性脊髄炎 |
| 3) 少なくとも以下のうち2項目以上 |
| a) 3あるいはそれ以上の長い連続した脊髄病変が脊髄MRIで認められる |
| b) 発病時の脳MRIで多発性硬化症の診断基準に合致した所見がない |
| c) 血清中にNMO IgGあるいは抗アクアポリン4抗体が存在していること |

(Wingerchuk et al. 2006 一部改変).

Neuromyelitis optica (NMO)

現在、世界で広く用いられている Wingerchuk から Mayo グループによる NMO の定義³⁾を表2に示す。周知のように、NMO は Devic 病 (典型例では、急性両側性視神経炎と横断性脊髄炎が4週間の間隔で発症し、一峰性の経過をとる) を元に概念を拡大して今日に至っている。MS では連続する3椎体以上の脊髄病変がまれであることと対照的である。124例のMS患者の112例(90%)は2椎体以下の長さで、3椎体以上の病変を呈したのはわずか3例にすぎない。また、横断面でみると、79%は側方から後方に病変が分布しており、NMO に特徴的な中央部に病変が認められたのは1例にすぎない、という報告がある⁴⁾。

さらに、今日では大脳症状を呈しうることがわかってきて、欧米例では60例中36例で脳MRIに所見があり、6例で症状を呈し、MRI所見の多くは非特異的だが、6例ではMS様所見を呈していた⁵⁾。自験連続79日本人例のLCL-MS (連続した3椎体以上の長さを有する脊髄病変を呈したMS)のうち、70%で脳症状を呈した。2003年の全国調査でLCLを有していた割合は21.2% (230/1083例)で、NMOの臨床的特徴は、圧倒的に女性に多い、再発頻度が高い、横断性脊髄炎が多く脊髄MRIでは脊髄中央部に3椎体以上の長い病変 (centrally located long spinal cord lesion)⁶⁾が認められ、MSでの失明患者の大半はこの型で、病変が高位頸髄から脳幹まで伸張して吃逆や呼吸困難 (人工呼吸器を装着することもあり得る) を呈し、時には意識障害を呈し、脊髄液検査では細胞増多や蛋白増加を示し、MS患者で高率に出現するオリゴクローナルIgGバンドの陽性率が低く、自己抗体陽性率やシェーグレン症候群などの自己免疫疾患合併率がMSに比して高く、60-70%で血清中にNMO-IgGやアクアポリン

4抗体 (後述) が認められる。脳MRIの特徴は、視床下部病変⁷⁾、難治性吃逆や吐気の原因となる高位頸髄から延髄に延びる線状病変⁸⁾、大脳白質の大きな病変、大脳白質の空洞⁹⁾、両側錐体路に沿って垂直方向に延びる病変である。

欧米の通常のMS患者の2/3は二次性進行型に移行するといわれているが、NMOは二次性進行型には進展しないという報告がMayo Clinicから出ている¹⁰⁾。国内でも、OSMSは二次性進行型へは移行しないと、宇多野病院から齋田が以前、報告している。二次性進行型の病態は軸索変性によると考えられるが、これとNMOの破壊的病変とは全く背景が異なることが示唆される。

NMO-IgG と抗アクアポリン4抗体

NMOでは抗体の関与を示唆するデータが多い¹¹⁾¹²⁾。NMO患者の血清中には各種自己抗体が見いだされることがあり、自己免疫疾患の合併頻度もMSより高い。病理学的には、好酸球や好中球の浸潤、IgMを中心とした免疫グロブリンや補体の活動性病変への沈着が認められ、最近ではミエリン特異的糖蛋白 (MOG) 特異的なB細胞とT細胞受容体の二重トランスジェニックマウスで視神経と脊髄に強調された病変を自然発症するマウスが作製されている¹³⁾¹⁴⁾。再発時に単純血漿交換療法が比較的有効で、MSで効果のあるIFN β といった免疫調整薬は明確な効果がない。

Lennonらは、NMO患者血清中のIgGがマウス小脳、中脳、脊髄の白質と灰白質内の軟膜、軟膜直下およびウィルヒョー・ロバン腔や微小血管を縁取るように免疫染色することを見だし、NMOに対する感度と特異性がそれぞれ73%と91%であること、東北大学から提供された日本人OSMS例でも同じような感度(58%)と特異性(100%)を示したことから、アジアのOSMSとNMOは同一疾患であ

ると結論した¹⁵⁾。しかし、このときに Mayo Clinic に提供された血清は日本の OSMS の定義ではなく、NMO の定義に合致する患者を選択したので (藤原, 私信), 結果は当然だったといえる。しばらくの間、欧州でも日本でもこの追試に成功しなかったが、Lennon らは翌年、NMO IgG の対応抗原はアクアポリン 4 : aquaporin-4 (AQP 4) であると報告した¹⁶⁾。論文の題名には NMO ではなく OSMS と記載したこともあり、OSMS と NMO は同一疾患であると広く信じられるようになった。その半年後、新潟大学の田中恵子らは宇多野病院と共同研究により、世界で 2 番目に抗 AQP 4 抗体の測定系を樹立し¹⁷⁾、2006 年 1 月の免疫性神経疾患調査研究班で報告した。2007 年末現在、2000 検体を超える血清の診断を行っている。

その後、ヨーロッパの数施設¹⁸⁾、九州大学¹⁹⁾や東北大学²⁰⁾でも抗 AQP 4 抗体の測定系が樹立され、一部では永久株化にも成功している²⁰⁾。基本的な方法は同じで、ヒト AQP 4 の遺伝子全長を哺乳類の永久株細胞表面に発現させ、免疫組織学的に患者血清中の IgG 結合の有無を調べる方法である。さまざまな部位のペプチドを合成しても NMO 患者の IgG は結合できず (太田潔江, 未発表), 抗体の結合には三次元構造が必要と考えられている。しかし、千葉大学の森 正裕らはラットの遺伝子を利用することで ELISA の系を樹立した²¹⁾。これにより定量的な解析が可能となった。

筆者らは宇多野病院で加療を受けている連続 128 例の抗 AQP 4 抗体を測定し、その臨床像について分析した。45 例の LCL 陽性例を見だし、分節状の脊髓萎縮も T2 高信号病変と同様に解析すべきことを指摘した。LCL が消失し得ることを考えると、抗体と病変の関係が一次性にしろ二次性にしろ、抗体陽性例のほうがより壊死性病変が強いことが予想されるので、LCL 陽性例のほうが抗体陽性率が高いことが予想されたが、抗 AQP 4 抗体陽性率は萎縮群で 12/17 例 (70.6%), 非萎縮群で 13/28 (46.4%) で、例数が少なかったためか有意な差異は認められなかった ($p=0.135$ by Fisher's exact test)。また、失明と抗 AQP 4 抗体の間 ($p<0.0005$ by Fisher's exact test), 抗体と採血 1 年前の再発頻度の間には相関が認められた ($p<0.0004$ by Fisher's exact test)²²⁾。

抗 AQP 4 抗体が NMO の病態に一次的に深く関与しているという根拠は、日本人剖検例で AQP 4 の染色性の低下とアストログリアのマーカーである

glial fibrillary associated protein (GFAP) 低下が co-localized しており²³⁾、NMO の病変が AQP 4 の豊富な部位におきていること、抗体陽性と失明など重症な症状が相関していること²²⁾、とくに抗体価と脊髓病変の長さが相関していること、が挙げられる²⁰⁾。

逆に、この抗体は無意味であるという主張の理由は、感度が 73% しかないこと、抗体価と疾患活動性とに相関がないこと、AQP 4 が発現している腎の障害がないこと、脊髓の血管に沈着しているのは主に IgM であること、受動免疫も能動免疫でも動物モデルが作製できていないことが挙げられている。有効な治療により抗体価が減少しないという批判は、高橋らの定量法により解決し、感度も 91% まで上昇している²⁰⁾。

NMO を抗 AQP 4 抗体陽性患者と陰性患者とで分け、抗体陽性のみを特別な存在として狭義の NMO と考える向きもあるが、筆者はその主張に与^{くみ}しない。抗体陰性 MG 患者から抗 MuSK 抗体が見いだされたように、同じことが NMO でもおきる可能性はあり得るが、抗体陰性であっても、抗体陽性群と同じ病態であることを否定する根拠にはならない。抗体価は治療により低下し、やがては陰性化する可能性があり、全く未治療の患者でない限り抗体が陰性であってもかつては陽性であった可能性を否定できない。また、測定系の感度で陰性と判断される低力価の抗体である可能性もあり得るし、現在の測定は方法のいかんを問わず、*in vitro* で抗原抗体反応を行うので、バックグラウンドを低くするために過剰な抗体を激しく洗浄する必要があると、結合の弱い抗体は洗い流される可能性もある。NMO のもう一つの特徴である LCL も消失し得るので、抗 AQP 4 抗体と LCL の両者を NMO の診断基準の必須条件にはできない。少数だが LCL がなくて抗体だけが陽性の場合 (視神経炎だけや短い脊髓病変など)、LCL が存在する場合と何が異なるのかは不明である。

NMO spectrum

NMO の診断基準を満足しなくとも、抗 AQP 4 抗体が血清中に見いだされる病態が知られるようになり、Wingerchuk らはこれらを NMO spectrum (表 3) と呼んだ²⁴⁾。ここで注意を要するのは、この中にアジア型 OSMS が含まれていることで、後述するように、アジア型 OSMS のプロトタイプは NMO であるが、すべての OSMS が NMO ではないことに治療方針を決定する上からも留意する必要がある

表3 視神経脊髄炎類縁疾患 (NMO spectrum)

| |
|--|
| 1) 視神経脊髄炎 (NMO) |
| 2) 視神経炎限局型 脊髄MRIで連続3椎体以上の病変をともなう原因不明の単発あるいは再発性脊髄炎 再発性あるいは両側同時の視神経炎 |
| 3) アジア型視神経脊髄型多発性硬化症 (アジア型OSMS) |
| 4) 全身性自己免疫疾患にともなう視神経炎あるいは脊髄MRIで連続3椎体以上の病変をともなう脊髄炎 |
| 5) 視神経脊髄炎に特徴的な視床下部, 脳梁, 脳室周囲, 脳幹に病変をともなう, 視神経炎あるいは脊髄炎 |

ある。これらの病態の存在は、NMOの診断基準が将来見直される可能性を示唆しているともいえる。

NMOとOSMSは同一ではない

Mayo Clinicの主張はMSとNMOは異なる疾患であり、NMOがMSになることはなく、OSMSはNMOであってMSではないのでMSという名称は誤解を与える²⁵⁾⁻²⁷⁾、というものである。NMOがMSと異なる病態か否かについては、いまだに議論があり決着していないが²⁸⁾、Mayoグループの主張は、アジアのOSMSはNMOであるという誤解を広めてしまった。

筆者らは発症から5年以上視神経と脊髄に症状が限局し、LCLも抗AQP4抗体も陰性の一群(6/128例)を見いだした。発症年齢は7歳から51歳(平均27.0歳)で、これはLCL陽性例と差異がなかったが、Kurtzke expanded disability status scale (EDSS)は0から4(平均:1.5)で、LCL陽性例の0から9.5(平均:6.3)と比較して、有意に低かった($p < 0.0001$ by Mann-Whitney test)²²⁾。

OSMSの重症例はNMOと同一と考えられるが、この一群は明らかにNMOとは異なる。2004年の全国調査で最近増加している、軽症型のOSMSがこれに該当する可能性が高い。古典型MSに特徴的とされるHLA DRB1*1501の頻度がLCLをともなうOSMSでは27%であるのに対し、LCLをともなわないOSMSでは67%だという共同研究²⁹⁾があって、予後良好なOSMSはNMOではなく、古典型MSでIFN β の効果が期待できる。それゆえ、再発寛解型の臨床経過を示し、臨床的な主病変が視神経と脊髄に限局し、大脳や小脳には病変がなく、眼振や一過性の複視、などの軽度の脳幹症状を示すこともある場合にOSMS(当時はアジア型)と呼び、

残りの再発寛解型や再発進行型の多発性硬化症患者で、大脳や小脳、脳幹などの中枢神経が多発性に障害された場合、conventional MS(西欧型)と呼ぶという吉良らの定義³⁰⁾によるOSMSではなく、症状分布に基づくOSMSという場合、NMOと視神経と脊髄に限局した古典型MSが含まれることとなる。このことは、次項で述べるIFN β 治療の適応を考える上で重要である。

NMOでのIFN β 治療

24カ月間、355例のMS患者の投与後6カ月ごとに24カ月間、抗核抗体や抗ミトコンドリア抗体、抗平滑筋抗体、抗甲状腺抗体などを測定し、353例の対照群と差がなく、IFN β 1bは自己抗体を誘導しないことが報告されている³¹⁾。抗AQP4抗体の意義がいまだ不明なので、NMOが抗体による病態とは限らないし、二重膜濾過法で効果がなく、単純血漿交換やトリプトファン吸着療法しか効果がないことから、重症筋無力症やLambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS)のような単純な病態ではないことが示唆される。

NMOに全身性エリテマトーデス(SLE)が合併した、あるいはSLEがNMO類似の病変を呈する場合がある。このような場合、IFN β 治療はSLEを増悪する危険性が高く、禁忌である。IFN β を含む1型IFN治療を受けた肝炎や腫瘍患者でSLEが発症したり、SLE患者の2/3で血中の1型IFNの増加やIFNで誘導される遺伝子発現が認められ、IFNの動態はSLEの疾患活動性と相関することが示されていて³²⁾、SLE治療の一次的な治療標的になっている³³⁾。さらに、IFN β 治療を受けたMS患者でSLEが誘発されたという症例報告もある³⁴⁾。NMOにシェーグレン症候群が合併する頻度が高い

が、シェーグレン症候群合併症での IFN β 治療の危険性は SLE ほどには明確ではない。IFN β 1a で良好に治療されていた RRMS の 48 歳女性が治療 5 年後に原発性シェーグレン症候群が発症したという症例報告があるのみである³⁵⁾。

では、通常の NMO では IFN β 治療の位置づけはどうか？ 欧米でのランダム化試験はなく、経験的に NMO では効果がないと考えられている³⁶⁾。免疫抑制剤の投与を受けた 19 例より IFN β 治療を受けた 7 例の NMO のほうが再発のない期間が短かった、という少数例の報告がある³⁷⁾。宇多野病院で IFN β 1b 治療を受けた 69 例の RRMS (McDonald の診断基準に合致する classic MS) と 35 例の Wingerchuk の診断基準を満足する NMO (全例で抗 AQP 4 抗体を測定し、19 例が抗 AQP 4 抗体陽性)、合計 104 連続例を対象に、治療前後 1 年間の再発頻度と治療開始時と 1 年後の EDSS を比較した結果、classic MS では治療前後で再発回数が有意に減少したが ($p < 0.00001$ by McNemar's test), NMO では差がなかった ($p = 0.5601$)。EDSS はどちらも増悪しているが、変化の程度は NMO のほうが有意に悪化していた ($p = 0.0225$ by Mann-Whitney test)。NMO の中で抗 AQP 4 抗体の有無で、再発回数 ($p = 0.3696$ by Mann Whitney test) や EDSS の変化 ($p = 0.6511$ by Mann Whitney test) に有意な差は認められなかった³⁸⁾。

平成 18 年度免疫性神経疾患調査研究班 (班長: 吉良九大教授) 班会議 (2007 年 1 月 24-25 日) で、東大の清水らが東大および関連病院で IFN β 1b 治療後 70 日以内に再発した 6 例を報告し、7 月 25 日には IFN β 投薬後、MS が悪化したと新聞報道された。似た問題は CMS でもあり、治療前後の再発頻度を比較して有意な差がないことが証明された経緯がある³⁹⁾。宇多野病院で CMS と同じ手法を用いて、CMS と NMO とで治療前後 3 カ月間の再発頻度を比較検討し、CMS では 3 カ月という短期間でも有意に再発頻度が減少したが ($p < 0.00001$ by McNemar's test), NMO では減少傾向はあったものの ($p = 0.0636$ by McNemar's test), 増加することはなかった。治療後の再発頻度と抗 AQP 4 抗体との間にも相関はなかった ($p = 0.455$ by Fischer's exact test)³⁸⁾。一方、まれではあるが、抗 AQP 4 抗体の有無にかかわらず、あたかも IFN β で治療効果があるように見える NMO 例も存在する。このことは何を物語るのでしょうか？ 医療機関により、患者

背景が異なる可能性はあるだろうが、まれには効いているように見える患者もいるが、NMO 全体としては IFN β 投与後に大きな変化はなく、したがって治療後に増悪する患者も存在し得る。IFN β 治療に対して、効果のない患者が CMS に存在するように、NMO でもより頻度は低いが効果のある患者が存在し、いずれの場合も投与前に反応が予想できればよいが、今のところ方法がない。抗 AQP 4 抗体陽性 NMO では陰性例に比して再発頻度が高いので、陽性例では投与前と同じ頻度で再発し得るとすれば、治療しているにもかかわらず出現する再発が目立つこととなろう。東大グループの治療前後の再発頻度の変化に有意差があるかどうか不明であり、このように考えざるを得ないであろう。IFN β の治療効果のシャープさの乏しさを考えた時に、リスクを冒してまで NMO で投与に踏み切る理由はないと考えられる。しかし、すでに投与されていて、よい治療効果が得られているのであれば、中止することで再発した報告もあるので、あえて中止する必要はない。

OCT の利用

2005 年以降、欧米では急速に MS での光干渉断層計: Optical coherence tomography (OCT) への関心が高まっている。目にみえた像は網膜の一番深層にある視細胞にとらえられ、その前の双極細胞、さらに網膜神経節細胞へと伝えられ、その軸索は網膜表層を乳頭へ向かって走り、乳頭から眼窩の奥へ視神経として延びている。網膜神経節細胞の軸索から形成される層を retinal nerve fiber layer (RNFL) といい、この部位は無髄線維である。OCT により乳頭や黄斑周囲の RNFL の厚さを定量的に測定できる。

OCT は眼科領域では緑内障の診断などに利用されているが、視神経炎による RNFL の厚さが減少することが相次いで報告されている。しかも、この現象はたった 1 回の視神経炎でも認められ⁴⁰⁾、視神経炎の既往のない患者でも RNFL が減少すること⁴¹⁾、MS では脳萎縮と相関し⁴²⁾、病型別では再発寛解型 MS (RRMS) よりも二次性進行型 (SPMS) でより薄くなっている⁴³⁾ことが報告されている。変性した視神経を定量的に計測できる上、脳内の変性過程を類推できる方法として、今後、わが国でも普及してゆくものと思われる⁴⁴⁾。

QOL

MS でも QOL の議論が盛んで、QOL を評価する

スケールとしてはMSQoL-54 (1995年), FAMS (1996), MSQLI (1997), MSIS-29 (2001), Leeds MSQoL (2001) などが利用されている⁴⁵⁾. 日本でも国立病院機構札幌南病院の菊池らにより, 2007年に宇多野病院を含む全国9施設で125例を対象に実施された. FAMSの全点数とEDSSとは負の相関があったが, 身体障害度が高いからといって必ずしもQOLが低いとは限らなかった. NAS-JとEDSSとは相関せず, 情報に接する機会の多さが心理適応に大きく影響することが判明した⁴⁶⁾.

[文献]

- 1) McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis : a complicated picture of autoimmunity. *Nat Immunol* 2007 ; 8 : 913-9.
- 2) 吉良潤一. 多発性硬化症 : 日本における最近の動向. *医事新報* 2006 ; 4301 : 53-9.
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 ; 66 : 1485-19.
- 4) Tartaglino LM, Friedman DP, Flanders AE et al. Multiple sclerosis in the spinal cord : MR appearance and correlation with clinical parameters. *Radiology* 1995 ; 195 : 725-32.
- 5) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K et al. Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 390-6.
- 6) Nakamura M, Miyazawa I, Fujihara K et al. Preferential spinal central gray matter involvement in neuromyelitis optica : An MRI study. *J Neurol*. 2008, in press.
- 7) Pittock SJ, Weinshenker BG, Lucchinetti CF et al. Lennon VA. Neuromyelitis optica brain lesions localized at sites of high aquaporin 4 expression. *Arch Neurol* 2006 ; 63 : 964-8.
- 8) Misu T, Fujihara K, Nakashima I et al. Intractable hiccup and nausea with periaqueductal lesions in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005 ; 65 : 1479-82.
- 9) Nakamura M, Endo M, Murakami K et al. An autopsied case of neuromyelitis optica with a large cavitory cerebral lesion. *Mult Scler* 2005 ; 11 : 735-8.
- 10) Wingerchuk DM, Pittock SJ, Lucchinetti CF et al. A secondary progressive clinical course is un-
- common in neuromyelitis optica. *Neurology* 2007 ; 68 : 603-5.
- 11) Lucchinetti CF, mandler RN, McGavern D et al. A role for humoral mechanisms in the pathogenesis of Devic's neuromyelitis optica. *Brain* 2002 ; 125 : 1450-61.
- 12) Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica : New findings on pathogenesis. *Int Rev Neurobiol* 2007 ; 79 : 665-88.
- 13) Krishnamoorthy G, Lassmann H, Wekerle H et al. Spontaneous opticospinal encephalitis in a double-transgenic mouse model of autoimmune T cell/B cell cooperation. 2006 ; *J Clin Invest* 116 : 2385-92.
- 14) Betteli E, Baeten D, Jager A et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein-specific T and B cells cooperate to induce a Devic-like disease in mice. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2393-402.
- 15) Lennon VA, Wingerchuk D, Kryzer TJ. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 2106-12.
- 16) 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* 2005 ; 202 : 473-7.
- 17) Tanaka K, Tani T, Tanaka M et al. Anti-aquaporin 4 antibody in Japanese opticospinal multiple sclerosis. *Mult Scler* 2007 ; 13 : 850-5.
- 18) Jarius S, Paul F, Franciotta D et al. Mechanisms of Disease : Aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008 ; 4 : 202-14.
- 19) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007 ; 130 : 1206-23.
- 20) 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* 2007 ; 130 : 1235-43.
- 21) Hayakawa s, mori M, Okuta A et al. Neuromyelitis optica and anti-aquaporin-4 antibodies measured by an enzyme-linked immunosorbent assay. *J Neuroimmunol* 2008 ; 196 : 187-7

- 22) 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. *Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007 ; 78 : 990-2 .
- 23) Misu T, Fujihara K, Kakita A et al. Y. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007 ; 130 : 1224-34.
- 24) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica, *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 805-15.
- 25) Weinshenker BG. Neuromyelitis optica : what it is and what it might be. *Lancet* 2003 ; 361 : 889-90.
- 26) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Nakashima et al. OSMS is NMO, but not MS : proven clinically and pathologically. *Lancet Neurol* 2006 ; 5 : 110-1 .
- 27) Weinshenker BG. Aquaporin-4 autoantibodies in Japanese MS patients. *J Watch Neurol* 2008 ; 10 (2) : 14.
- 28) Controversies in neurology. *Neurology* 2007 ; 64 : 899-907.
- 29) Nakashima I, Fukazawa T, Ota K et al. Two subtypes of optic-spinal form of multiple sclerosis in Japan : clinical and laboratory features. *J Neurol* 2007 ; 254 : 488-92.
- 30) Kira J, Kanai T, Nishimura Y et al. Western versus asian types of multiple sclerosis : Immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol* 1996 ; 40 : 569-74.
- 31) Polman, CH, Kappos Dahlke LF, Graf R et al. *Neurology* 2005 ; 64 : 996-1000.
- 32) Lee PY, Reeves WH. Type I interferon as a target of treatment in SLE. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006 ; 6 : 323-30.
- 33) Crow MK. Type I interferon in systemic lupus erythematosus. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2007 ; 316 : 359-86.
- 34) Crispin JC, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus induced by therapy with interferon-beta in a patient with multiple sclerosis. *Lupus* 2005 ; 14 : 495-6 .
- 35) De Santi L, Costantini MC, Annunziata P. Long time interval between multiple sclerosis onset and occurrence of primary Sjogren's syndrome in a woman treated with interferon-beta. *Acta Neurol Scand* 2005 ; 112 : 194-6 .
- 36) Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica. *Adv Neurol* 2006 ; 98 : 319-33.
- 37) Papeix C, Vidal J-S, de Seze J et al. Immunosuppressive therapy is more effective than interferon in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007 ; 13 : 256-9 .
- 38) 田中正美, 松井 大, 田原将行ほか. IFN β 1 b で Neuromyelitis optica は増悪するか? 平成19年度免疫性神経疾患調査研究班班会議, 2008年1月23-24日, 東京.
- 39) Khan OA, Hebel JR. Incidence of exacerbations in the first 90 days of treatment with recombinant β -1 b in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1998 ; 44 : 138-9 .
- 40) Trip SA, Schlottmann PG, Jones SJ et al. Retinal nerve fiber layer axonal loss and visual dysfunction in optic neuritis. *Ann Neurol* 2005 ; 58 : 383-91.
- 41) Fisher JB, Jacobs DA, Markowitz CE et al. Relation of visual function to retinal nerve fiber layer thickness in multiple sclerosis. *Ophthalmol* 2006 ; 113 : 324-32.
- 42) Gordon-Lipkin E, Chodkowski B, Reich DS et al. Retinal nerve fiber layer is associated with brain atrophy in multiple sclerosis. *Neurology* 2007 ; 69 : 1603-9 .
- 43) Pulicken M, Gordon-Lipkin E, Balcer LJ et al. Optical coherence tomography and disease subtype in multiple sclerosis. *Neurology* 2007 ; 69 : 2085-2092.
- 44) 田中正美. 多発性硬化症と Neuromyelitis optica への視神経変性の定量化が可能な optical coherence tomography (光干渉断層計) の利用. *神経内科* 2008 ; 68 : 411.
- 45) Riazi A. Patient-reported outcome measures in multiple sclerosis. *Int MS J* 2006 ; 13 : 92-9 .
- 46) 菊池誠志, 菊池ひろみ, 大生定義ほか. 日本人多発性硬化症患者の QOL 調査-多施設大規模調査の中間報告. 免疫性神経疾患に関する調査研究班平成19年度班会議, 2008年1月23-24日, 東京.