

## 視神経脊髄炎の新たなアストロサイトパチーの疾患概念の確立 と病態、治療に関する研究

Establishment of a New Disease Entity as Astrocytopathy, and  
Studies on the Pathogenesis and Treatment for Neuromyelitis Optica

糸山 泰人 (ITOYAMA YASUTO)

(独) 国立精神・神経医療研究センター・病院・院長



### 研究の概要

視神経脊髄炎(NMO)の臨床及び検査所見の全体像を明らかにし、また NMO の病態を AQP4 を標的とするアストロサイトパチーの機序を中心に解明する。そして NMO の免疫介在性アストロサイトパチーとしての新たな疾患概念を確立する。また従来予後不良であった NMO の早期診断と急性期及び慢性期の再発予防、対症療法など治療の指針を作成する。

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経病態免疫学

### 1. 研究開始当初の背景

NMO は視神経炎と脊髄炎の再発と寛解を繰り返す特徴を有し、日本では脱髄疾患である多発性硬化症(MS)の一亜型として考えられ、視神経脊髄型 MS(OSMS)と呼ばれ、疾患概念の混乱があった。しかし、2004年にMSには検出されず NMO にのみ認められる NMO-IgG 抗体が発見され、翌年に NMO-IgG が Aquaporin(AQP)4 抗体であることが明らかにされた。これ以後、国内外で臨床的特徴の解析、病態の解明、治療法の開発と疾患概念の確立にむけて研究が始まった。

### 2. 研究の目的

- 1) 新たな NMO の臨床疾患概念(免疫介在性アストロサイトパチー)を確立すること。
- 2) NMO の病態を AQP4 を標的とするアストロサイトパチーの機序を中心に解明する。
- 3) NMO の治療法を確立し、発症を予防する。

### 3. 研究の方法

- 1) 約 2000 例の AQP4 抗体陽性 NMO の臨床、画像、検査所見の解析を行った。
- 2) NMO の剖検標本を用いて病理学的検討を行い、in vitro 及び in vivo の実験的研究により AQP4 抗体のアストロサイトに対する病原性を解析した。
- 3) NMO の急性期の治療及び慢性期の再発予防の治療薬を評価し治療方針を提案した。

### 4. これまでの成果

#### “アストロサイトパチーという新たな疾患概念の提唱”

#### ①NMO の臨床的疾患概念の構築：臨床像の全体を明らかにする

(1) 全国から集積した 1946 例の AQP4 抗体陽性症例の臨床解析：発症年齢の平均は 44 歳(1 歳～93 歳)だった。小児期及び老年発症例では男女差はなかったが、それ間の年齢の発症例では 14:1 と圧倒的に女性優位だった。若年発症例では視神経炎、高齢発症例では脊髄炎で発症することが多かった。10%の症例では脳症候で発症した。脳幹症候もまれではなく、約 30%の症例で嘔吐、吃逆をはじめ種々の脳幹症候がみられた。臨床経過としては、発症から 75 カ月後には、18%の症例は両眼の重篤な視覚障害を、34%は 100m の歩行が困難になるなど全体的に予後は不良だった。

(2) NMO における脳病変の特徴：NMO の 62 例における脳 MRI 病変を詳細に解析し、MS とは異なる以下の 5 種の病変を見出した；① 錐体路を含む病変、② 血管性浮腫による広範な大脳半球病変、③ 中脳水道、第 3, 4 脳室周囲の病変、④ 側脳室周囲の病変、⑤ しばしば頸髄病変と連続する延髄病変がみられた。

(3) AQP4 抗体陽性女性患者の妊娠出産と再発の関連：出産後 6 カ月間は妊娠前や妊娠中に比べて約 4 倍に再発率が上昇した。NMO は女性が多く、従来は胎児への影響を考慮して無治療で妊娠出産に臨むことがほとんどで

あった。しかしこの結果を受けて再発予防の重要性が認識され、現在は患者と相談してステロイドやアザチオプリンの治療を継続しながら妊娠出産するよう指導している。

(4)NMOのQuality of Life (QOL)と疼痛に関するMSとの比較：NMOはMSに比べ有意にQOLが低下しており、疼痛がMSより高頻度で重症だった。疼痛の分布も異なり、NMOでは疼痛が歩行障害や生活を楽しめないことに深く関与していた。NMOの疼痛の対症療法は患者のQOLの向上のために重要である。

(5)東日本大震災のNMO及びMSの再発に及ぼす影響：宮城県内のNMO(63例)とMS(140例)で調査を行った。その結果、両疾患とも再発率や重症度は震災前後1年間には有意な変化はみられなかった。Visual Analogue Scaleでは震災時に両群とも有意にストレスが高かったが、衣食住のサポートに加えて、再発予防治療は97%の症例で継続され、これらのことが病勢が増悪しなかったことに寄与したと考えられた。今後の大規模自然災害におけるNMOの増悪防止に重要な示唆を与える知見と考えられた。

(6)従来のNMO Spectrum Disorders (NMOSD)の概念を超える症例の存在：高感度のCell-Based Assayを用いて298例の炎症性中枢神経疾患においてAQP4抗体の有無を検索した。18%の症例は現在のNMO、NMOSDの基準を満たさず、AQP4抗体陽性によって定義されるNMOSDは従来の概念より広いことが明らかになった。これは今後のNMOSDの診断や治療に重要な知見である。

### ②NMOにおけるアストロサイトパチーの病理学及び実験的検討

NMOにおいて、①病変部位でAQP4、GFAPの染色性が欠失し、一方MBPの染色性は比較的保持されていること、②再発時に髄液のGFAP濃度が著明に上昇していること、実験的研究でAQP4抗体がアストロサイト傷害を惹起する病原性を有することを明らかにし、それに基づいてNMOはMSのような脱髄疾患に分類すべきではなく、免疫介在性のアストロサイトパチーという新たな疾患概念であることを提唱した。

### ③診断、治療体制の構築～診療プロトコルの作成～

NMOの診断上のポイントやNMOの急性期及び再発予防の治療薬の有効性及び副作用の評価を国際協力により行い、総説論文として発表した。

### 5. 今後の計画

1)臨床解析：AQP4抗体陽性NMO症例の臨床解析とAQP4抗体陰性NMOと比較する。NMOの疼痛の病態や治療法を解析する。  
2)病態解析：NMOの病理所見の多様性と分布、髄液GFAP濃度の診断的意義を検討する。AQP4抗体産生細胞の増殖に関与するサイトカインを同定する。膜発現AQP4を用いた高感度のAQP4抗体検出用ELISAを作成する。  
3)治療法確立：NMOの診断及び治療プロトコルを作成する。

### 6. これまでの発表論文等(受賞等も含む)

1)Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, Misu T, Waters PJ, Kuroda H, Nishiyama S, Suzuki C, Takai Y, Fujihara K, Itoyama Y, Aoki M. Aquaporin-4 antibody positive cases beyond current NMO spectrum disorders diagnostic criteria. Neurology, (in press)

2)Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeillis B, Brown R, Takai Y, Takahashi T, Misu T, et al. Prognostic factors and disease course in 106 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients from the United Kingdom and Japan. Brain, 135:1834-1849, 2012.

3)Kim W, Kim SH, Nakashima I, Takai Y, Fujihara K, et al. Influence of pregnancy on neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology, 78:1264-1267, 2012.

4)Jacob A, McKeon A, Nakashima I, Sato DK, Elson L, Fujihara K, de Seze J. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2012 Nov 10.

5)Fujihara K, Misu T, Nakashima I, Takahashi T, Bradl M, Lassmann H, Takano R, Nishiyama S, Takai Y, Suzuki C, Sato D, Kuroda H, Nakamura M, Fujimori F, Narikawa K, Sato S, Itoyama Y, Aoki M. Neuromyelitis optica should be classified as an astrocytopathic disease rather than a demyelinating disease. Clin Exp Neuroimmunol, 3:58-73, 2012.

6) Takano R, Misu T, Takahashi T, Sato S, Fujihara K, Itoyama Y. Astrocytic damage is far severer than demyelination in NMO: a clinical CSF biomarker study. Neurology, 75:208-216, 2010.

ホームページ等

東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座のホームページ

(<http://www.ms.med.tohoku.ac.jp/index.html>)