

## 視神経脊髄炎

中島 一郎

**要旨：**視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の急性期治療は発症早期のステロイドパルス治療が必須であるが、無効時には血液浄化療法を併用することによって劇的な回復がみられることがある。NMO の再発予防には経口ステロイド剤の内服が絶対的に必要であり、発症あるいは再発から半年程度はプレドニゾロンで1日あたり15 mg 以上の内服が望ましい。免疫抑制剤は、アザチオプリンとミコフェノール酸モフェチルなどによる再発予防効果が報告されているが、効果発現までに数カ月以上要することもあり、少量の経口ステロイド剤との併用が望ましい。(臨床神経 2012;52:1231-1233)

**Key words：**抗アクアポリン4抗体, ステロイド剤, 免疫抑制剤, 血液浄化療法, 視神経脊髄炎

### はじめに

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、血液中に存在する抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体 (NMO-IgG と呼ばれる) が関与する自己免疫疾患であり、中枢神経のアストロサイトが障害されることによって重篤な神経症状を呈する。発症様式は急性ないし亜急性で、数週間持続する吃逆や激しい嘔気が先行することがある。明らかな誘因なく発症することが多いが、感冒や予防接種、出産などを契機とすることもある。発症時、再発時の症状は無治療で軽快することもあるが、多くのばあいは重度の後遺症を残す。病名の如く、障害部位として頻度が高いのは視神経と脊髄であり、視神経炎ではしばしば失明にいたり、脊髄炎では横断性脊髄障害を呈して完全対麻痺、全感覚脱失、膀胱直腸障害をきたすことも珍しくはない。診断上、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) との鑑別が重要となるが、MS で失明や横断性脊髄障害にいたることは珍しい。このことは、両者の病態が大きく異なることに由来しており、MS が脱髄を主体とした病態であるのに対し、NMO はアストロサイト障害が招く壊死性の病態が主体であるという違いによる。NMO の急性期治療はすみやかな抗炎症療法が必要であり、ステロイドパルス療法に加えて自己抗体を除去する目的の血液浄化療法も有用と考えられている。

### 急性期治療

急性期にはできるだけ早い時期のステロイドパルス治療が必要であり、自然軽快を期待することは避けるべきである。Nakamura ら<sup>1)</sup>の報告では、Optical Coherence Tomography (OCT) をもちいた網膜神経線維層厚の測定を視神経炎を発症した NMO 患者で施行し、治療開始時期との関連をみており、ステロイドパルス治療による治療開始時期が早いほど、網膜神経線維層厚が保たれるという結果がみられている。とく

に発症3日以降の治療開始では網膜神経線維層の菲薄化はいちじるしく、網膜神経線維層厚の高度な菲薄化を防ぐためには発症3日以内の治療開始が望まれる。この報告では、視神経炎の再発回数が多いほど、網膜神経線維層厚は薄くなる傾向もみられており、再発時の早期治療開始、厳格な再発予防が予後に強く影響することが示唆されている。

早期のステロイドパルスにもかかわらず、多くの症例で回復が思わしくないことがある。NMO の急性期に血漿交換療法が奏功したとする症例報告はこれまでに多数みられており、血漿交換療法は多くの施設で、ステロイドパルス治療で改善が悪いばあいの第2選択の治療として適用されている<sup>2)~4)</sup> (Fig. 1)。単純血漿交換療法では通常アルブミン製剤で置換し、1回の交換量は1循環血漿量 (約40ml/kg) 程度とする。アルブミン製剤で置換するばあい、フィブリノーゲン値の低下による出血傾向が懸念されるため、1日おきの施行が望ましく、一般的には週に2回ないし3回の施行で合計4~5回施行される。

### 再発予防

NMO は再発予防を施さないばあい、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、その再発頻度はMSよりも高い。NMO の急性期にはメチルプレドニゾロンによるステロイドパルス治療が一般的には施されるが、パルス治療後はプレドニゾロン換算で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>5)</sup>。数カ月かけて投与量を漸減し、0.3mg/kg/日 (15mg/日) 程度で少なくとも半年~1年間は維持することが望ましい (Table 1)。半年~1年再発がなければ、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 (Fig. 1)。

過去の再発回数が多い症例などで、プレドニゾロンの単独治療で再発が抑制できないばあいや、副作用のため高用量の

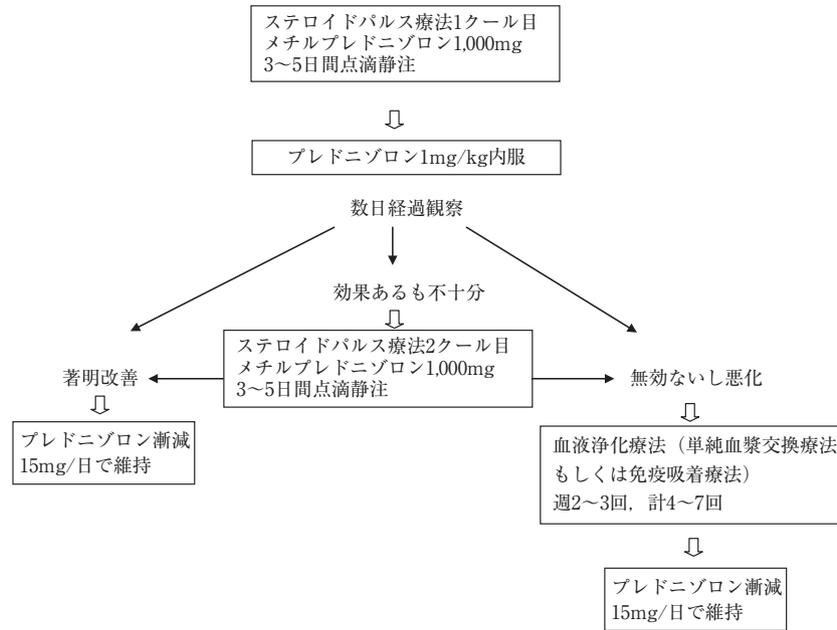


Fig. 1 NMO 再発 (発症) 時の治療アルゴリズム.

Table 1 視神経脊髄炎の主な再発予防治療.

薬剤名	標準的な投与量	投与方法
プレドニゾロン	15mg (5 ~ 20mg)	1mg/kg からゆっくり漸減する
アザチオプリン	100mg (50 ~ 150mg)	少量のプレドニゾロンと併用する
ミコフェノール酸モフェチル	2,000mg (750 ~ 3,000mg)	少量のプレドニゾロンと併用する
リツキシマブ	375mg/m <sup>2</sup> 1 週毎, 4 回	CD19 陽性 B 細胞を 1% 以下に保つ

プレドニゾロンが使いづらければあには免疫抑制剤を併用する。ただし、免疫抑制剤の効果発現までには数カ月かかることされており、少なくとも半年は 10mg/日以上プレドニゾロンとの併用が望ましい。もっとも頻用される免疫抑制剤はアザチオプリンであり、50mg~150mg/日を分服させる<sup>6)7)</sup>(Table 1)。

ミコフェノール酸モフェチルの有用性も海外から報告されており、750mg~3,000mg/日を分服させる<sup>8)</sup>(Table 1)。その他、タクロリムスやシクロスポリンなどの効果を示す報告も散見される。

海外からはリツキシマブの治療効果の報告も多い<sup>9)10)</sup>(Table 1)。リツキシマブは 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。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。

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、エクリズマブの NMO の再発予防を目的としたオープン臨床試験が進行している。日本においても最近、通常治療に抵抗性、あるいは通常治療継続が困難な NMO 症例に対する抗インターロイキン 6 受容体抗体 (トシリズマブ) 投与の臨床的有効性および安全性を判定する臨床

試験が開始されている。

## おわりに

NMO は再発時の症状が重度であることが多く、ステロイドパルス治療や血液浄化療法を施したとしても後遺症が重くなることもある。したがって、再発予防が長期的な予後には重要であり、不十分な再発予防治療は再発頻度を増すばかりでなく、長期予後を悪くする。ステロイドの長期投与は少量であってもその合併症が問題にはなるが、再発毎にステロイドパルス治療をくりかえすことによる弊害に比較すれば十分に対処可能であると思われる。今後は NMO に特化した治療法の開発が望まれる。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

## 文 献

- 1) Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*

- 2010;248:1777-1785.
- 2) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
  - 3) Watanabe S, Nakashima I, Miyazawa I, et al. Successful treatment of a hypothalamic lesion in neuromyelitis optica by plasma exchange. *J Neurol* 2007;254:670-671.
  - 4) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-146.
  - 5) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler* 2007;13:968-974.
  - 6) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998;51:1219-1220.
  - 7) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 2008;10:55-66.
  - 8) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009;66:1128-1133.
  - 9) Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005;64:1270-1272.
  - 10) Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, et al. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol* 2008;65:1443-1448.

### Abstract

#### Neuromyelitis optica

Ichiro Nakashima, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Tohoku University School of Medicine

Neuromyelitis optica (NMO), an inflammatory demyelinating disease of the central nervous system, is characterized by relapsing optic neuritis and transverse myelitis. The detection of pathogenic anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody distinguishes NMO from other demyelinating disorders, such as multiple sclerosis. Although early administration of high-dose intravenous methyl-prednisolone may improve symptoms that occur during relapses, the application of plasmapheresis is often required for sufficient recovery from each attack. The management of relapses is done with early steroid treatment, typically 1 g intravenous methyl-prednisolone for 3 to 5 days followed by oral prednisone. Relapses that do not respond to intravenous steroids could benefit from plasmapheresis. Treatments for the prevention that have been used to date for NMO have generally been immunosuppressive drugs rather than immunomodulatory agents that are commonly used for multiple sclerosis (MS). Although low dose oral prednisolone is reported to be effective for prevention in Japanese NMO, non-steroidal immunosuppressive agents are recommended in other countries to be changed from prednisolone within six months to avoid the side effects of steroids.

(*Clin Neurol* 2012;52:1231-1233)

**Key words:** anti aquaporin-4 antibody, steroids, immuno-suppressive agents, plasmapheresis, neuromyelitis optica

---