

日本人多発性硬化症の臨床研究における最近の進歩

吉良 潤一*

要旨：日本人の多発性硬化症における近年の臨床研究の進歩として、①第4回全国多発性硬化症臨床疫学調査により、わが国における有病率の増加や病像の変化が明らかにされたこと、②免疫担当細胞、とくにTh17細胞の発見とその視神経脊髄型多発性硬化症への関与が示されたこと、③中枢神経の主要な水チャネル分子であるアクアポリン4に対する自己抗体の発見から視神経脊髄炎の研究が大きく進展したこと、④インターフェロンベータの臨床応用により多発性硬化症の経過が多くの例で改善したが、一方、無反応例が視神経脊髄型多発性硬化症や抗アクアポリン4抗体陽性例が多いことが示されたこと、などがあげられよう。今後、さらに多発性硬化症や視神経脊髄炎の病態解明が進むとともに、わが国でも多発性硬化症の病態に重要なプロセスをターゲットとした分子標的療法の導入が期待される。

(臨床神経, 49 : 549—559, 2009)

Key words : 多発性硬化症, 疫学, 視神経脊髄型多発性硬化症, 通常型多発性硬化症, 視神経脊髄炎, 抗アクアポリン4抗体

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) は、中枢神経白質を侵す非化膿性脱髄性炎症が病態である。時間的・空間的に中枢神経白質の障害に基づく症候が反復して出現し、他の疾患が除外されるときにMSと診断される。本症は中枢神経髄鞘抗原に対する臓器特異的自己免疫疾患と推定されているが、確証はいまだえられていない。世界で250万人以上、日本でも1万人以上の患者数があり、若年成人を侵す神経難病としてはもっとも頻度が高い。根治的な治療法はなく神経難病の代表ともいえる疾患であるが、近年、分子標的療法の進歩がめざましく、今後、わが国でもその導入によりMSの臨床経過が大きく改善することが期待できる。本稿では、わが国におけるMSの臨床疫学的な動向と、診断基準の変遷、そして最近大きく注目されている視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica, NMO) に特異的とされる抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体に関連した病態、さらに最近の治療の変遷について概説する。

1. 日本人におけるMS有病率とMS臨床像の変遷

(A) 世界と日本における動向：

世界的には、先進諸国におけるMSの有病率の増加、とくに若年女性での増加がいちじるしい^{1)~3)}。日本では、北海道における疫学調査でMS有病率の顕著な増加が報告されている⁴⁾⁵⁾。最近の十勝地区の調査では人口10万人あたり13.1人

という高い有病率となっている⁶⁾。MSの有病率には、同一国でみても世界的にみて高緯度地域ほど有病率が高いという緯度の影響が欧米白人ではよく知られている⁷⁾。最近の調査によれば、有病率のもとも高い地域では、この緯度の影響はライフスタイルの現代化にともない軽減する方向にあるとされている³⁾。つまり、緯度のおよぼす影響の一部にはライフスタイルの現代化で変化しえる環境要因と関連のある側面があることがうかがえる。

(B) 全国MS臨床疫学調査結果にもとづく日本人における動向：

これまでわが国では、過去30年の間に1972, 1982, 1989, 2004年と4回のMS全国臨床疫学調査が実施された⁸⁾⁹⁾。このような調査は他のアジア地域では例がなく、その意義はきわめて大きい。なかでも第4回目の調査では、はじめて詳細な脳・脊髄MRI検査結果が約1,000例で集積された¹⁰⁾¹¹⁾。これは世界的にみてもまれな規模といえる。

これらの調査結果によると、過去30年間でMS患者数の増加はいちじるしく、またその病像も大きく変化しつつある¹⁰⁾。調査結果のポイントを以下に要約する。①日本人のMSはこの30年間で患者数が約4倍増加した (推定患者数9,900人、有病率7.7/100,000人)。②発症年齢のピークが30歳代から20歳代に若年化した。さらに以前の調査でみられた50歳代の第2の発症ピークが消失した。③女性の比率が2倍増え、最新のものでは男女比は1 : 2.9となっている。④過去の調査と比較し視神経脊髄障害の程度が軽くなった。⑤単相性の経過をとるDevic病 (NMO) が絶対数でもMS全体に占める%

*Corresponding author: 九州大学大学院医学研究院神経内科学分野 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]
九州大学大学院医学研究院神経内科学分野
(受付日：2009年8月20日)

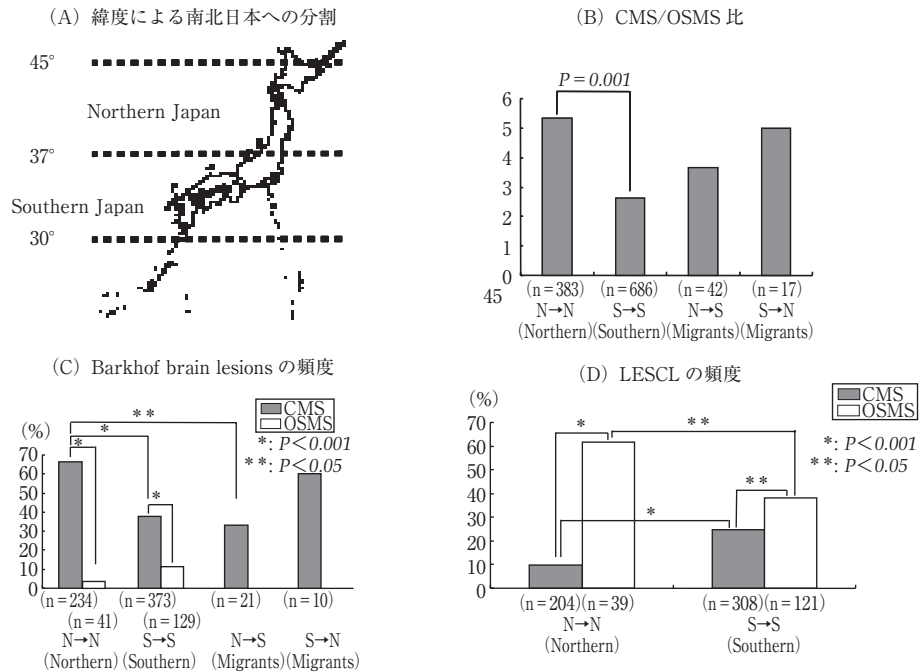


Fig. 1 (A) 緯度による南北日本の分割. 北緯 37 度で北日本と南日本に分けて解析した. (B) CMS/OSMS 比. N: 北日本, S: 南日本. 矢印の基点は出生地, 矢印の終点は現在の居住地を示す. (C) Barkhof brain lesion の頻度. Migrant (移住者) は OSMS の数が少ないので, OSMS については図中に示していない. (D) LESCL の頻度.

も激減した. ⑥病巣が視神経脊髄に限局する例 (opticospinal MS, OSMS) が比較的多く存在し, 全体としては, 通常型 (conventional MS, CMS) 57.7%, OSMS 16.5%, 脊髄型 MS (SMS) 10.6%, 視神経脳幹脊髄型 MS 5.8%, 脳幹脊髄型 MS 4.6%, 分類不能 4.9% であった. ⑦ MRI では 3 椎体を超える長大な脊髄病巣 (longitudinally extensive spinal cord lesion, LESCL) を有する頻度が高い. OSMS で 42%, CMS で 17% であった. ⑧ CMS/OSMS 比は北日本で南日本より有意に高く, 緯度と有意な逆相関を示す (Fig. 1A, B). ⑨同じ CMS のなかでくらべても, Barkhof の基準 (McDonald の脳 MRI 基準と同じ) を満たす MS らしい脳 MRI 病巣 (Barkhof brain lesion) を有する頻度は北日本で南日本より有意に高い (Fig. 1C). ⑩北日本から南日本への出生後の移住例では, CMS/OSMS 比は北日本と南日本の中間的な値を示す (Fig. 1A, B). しかも北日本から南日本への移住例では CMS にかぎってみても, Barkhof brain lesion の頻度が北日本に在住を続けた例にくらべて有意に減少する (Fig. 1C). ⑪出生年齢が若いほど, CMS の比率が高く, かつ CMS のなかでも Barkhof brain lesion を有する頻度が高くなる (Fig. 2). この傾向は北日本でより顕著である.

以上の調査結果から, 日本人の MS は戦後の急速な欧米化などの環境要因の影響を受けて病像が欧米型 (CMS) へと大きく変わりつつあること, またこのような MS の臨床病型の変化は緯度の影響を強く受け, 北日本でより顕著であることが明らかとなった. 生活の現代化・欧米化は日本中でおこったにもかかわらず, CMS の増加, MS らしい脳 MRI 病巣の増

加は高緯度地域でいちじるしいことはきわめて興味深い現象である. このことは, ライフスタイルの現代化の MS への影響は, 緯度により修飾されるような面があることを意味している.

(C) LESCL の有無からみた日本人 MS の病像の解析:

第 4 回全国 MS 臨床疫学調査結果によれば, Barkhof brain lesion の出現が出生年の影響を受けるのに対して, 全体としてみると LESCL を有する MS 患者の絶対数は, 出生年別にみても大きな変化がない (1920 年代生まれから 1990 年代生まれまで幅広く同様な発症数である) (Fig. 3A, B)¹⁰. ただし全体に占める比率では 1950 年代以降の出生者では減少している (これは Barkhof brain lesion を有し脊髄病巣の短い CMS の若年者での発症の増加によるものと考えられる).

不思議なことに LESCL の頻度は, OSMS 例では北日本で南日本より高率である一方, CMS 例では南日本で北日本より LESCL を有する患者の頻度が高い (Fig. 1D)¹⁰. 詳しく述べると, 南日本では OSMS といっても LESCL は 30% 程度にしかみられず (北日本では 60%), LESCL をもたない OSMS が多い. 他方, CMS の約 20% は LESCL を有する (北日本では 10%). つまり南日本では LESCL の頻度は, OSMS と CMS で大きな差がない (その差は南日本では約 10% に過ぎないが, 北日本では 50% の差となっている).

次に病型別・出生年代別に LESCL の頻度について詳細にみていくと, 北日本では OSMS+SMS での LESCL を有する例が 1955 年以降の出生例で減少し, それとともに逆に CMS で LESCL を有する例が増加傾向にある (Fig. 3C-F). つまり

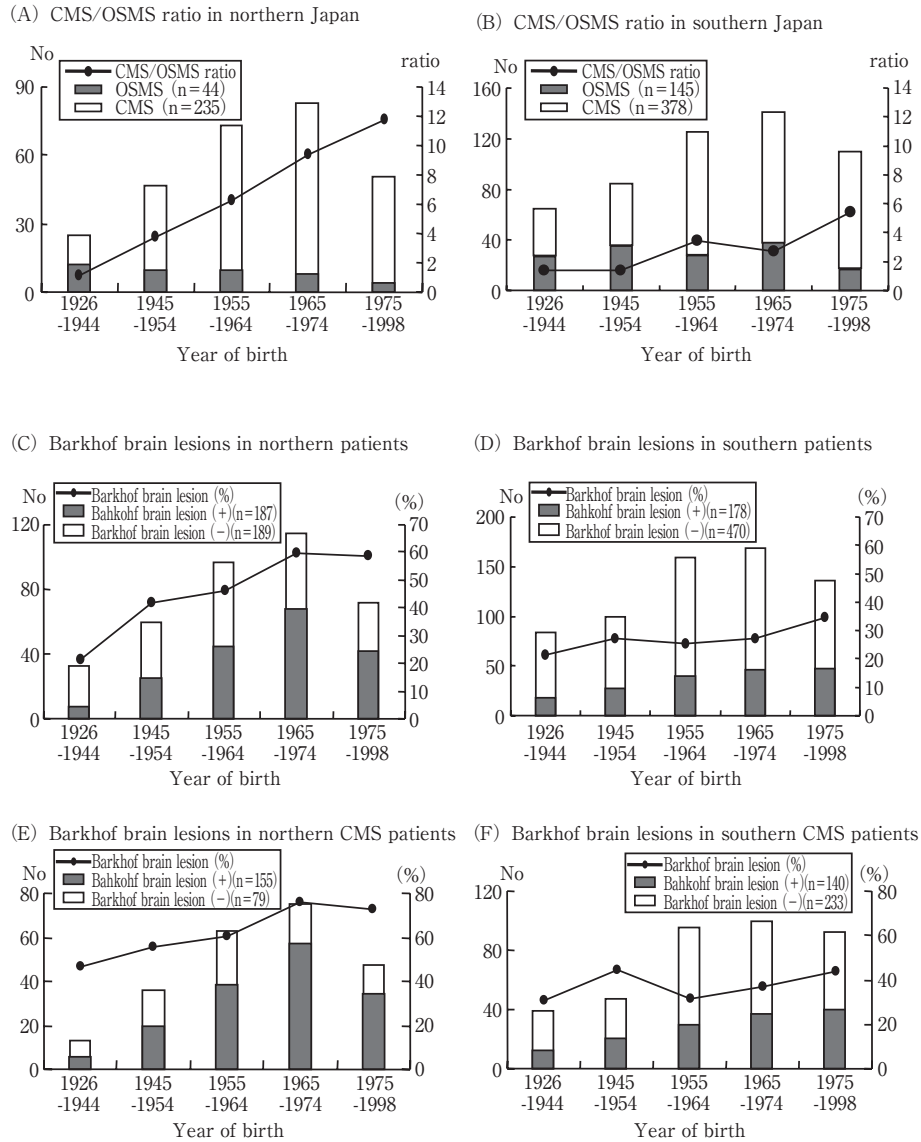


Fig. 2 (A)北日本在住者のCMS/OSMS比と実数. (B)南日本在住者のCMS/OSMS比と実数. (C)北日本在住者のBarkhof brain lesionの頻度と実数. (D)南日本在住者のBarkhof brain lesionの頻度と実数. (E)北日本のCMS患者におけるBarkhof brain lesionの頻度と実数. (F)南日本のCMS患者におけるBarkhof brain lesionの頻度と実数.

変化のより強い北日本では、Barkhof brain lesionを有するCNS (典型的な欧米型MS)が増加する一方、LESCLを有するOSMS (典型的なアジア型MS)が減少し、それにともなってCMSでLESCLを有する例やOSMSでLESCLを有さない例など中間的な病型が増えてくる傾向にある。このことは各病型間での移行がありえることを示唆している¹⁰⁾。

第4回全国MS臨床疫学調査では、多数の患者でMRI所見が集積されたことを受けて、OSMS、CMSの臨床分類に加えて、LESCLの有無から、LESCL(-)CMS、LESCL(+)CMS、LESCL(-)OSMS、LESCL(+)OSMSの4者に分類して、その臨床的な特徴を解析した¹¹⁾。その結果、LESCL(-)CMSとLESCL(-)OSMSでは共通して20歳代前半に発症年齢のピークがあった。他方、LESCL(+)CMSでは20

歳代後半に、LESCL(+)OSMSでは30歳代後半に発症のピークがあった。罹病期間は4者で有意な差はなかったが、EDSSスコア、両側視神経障害、横断性脊髄炎、顕著な髄液細胞数増多、髄液好中球増多は、OSMS、CMSの臨床病型にかかわらず、LESCL(+)例でLESCL(-)例より有意に高かった。これに対して、髄液IgG index高値、Barkhof基準を満たす脳MRI病巣、二次性進行型は、LESCLの有無にかかわらず、CMSではOSMSより有意に高率であった。罹病期間とEDSSは、LESCL(-)CMS、LESCL(+)CMS、LESCL(-)OSMSでは有意な正の相関を示すが、LESCL(+)OSMSでは相関はみられない。したがって、臨床的な特徴には、CMS・OSMSの分類により関連するものと、LESCLの有無により関連するものの両者があることが判明した¹¹⁾。

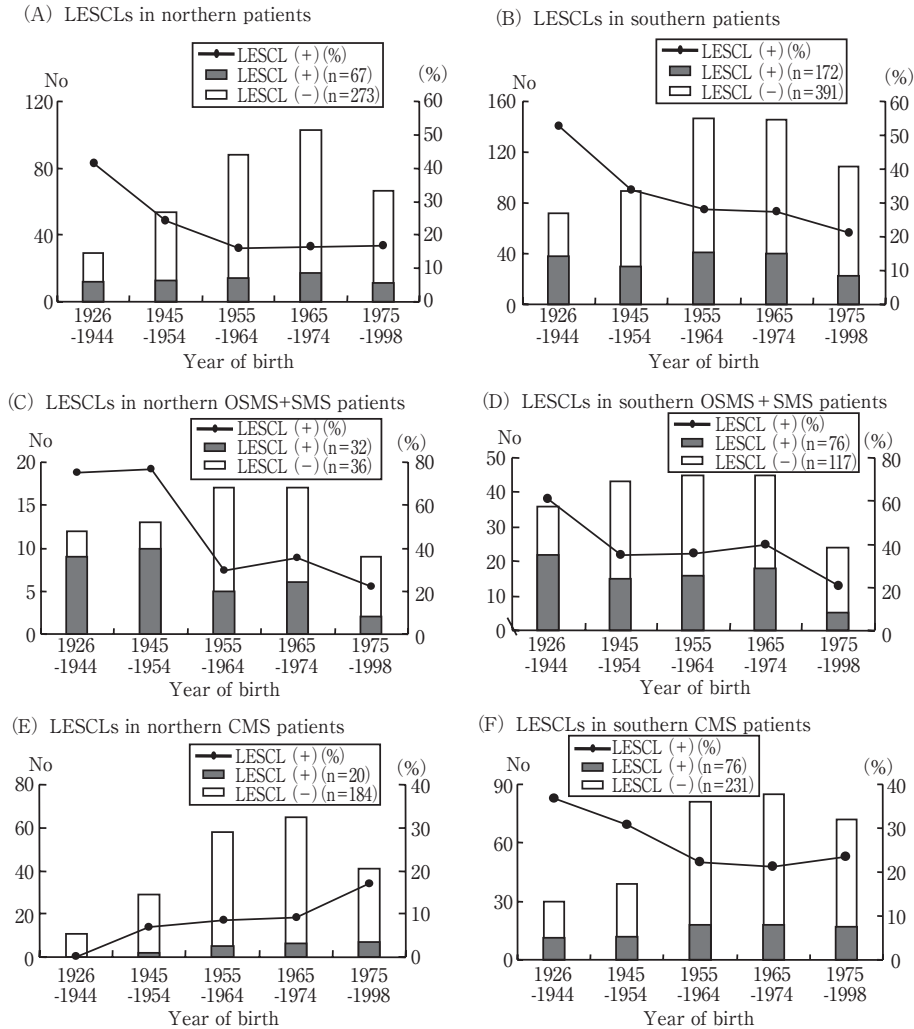


Fig. 3 (A) 北日本在住者における LESCL の頻度と実数. (B) 南日本在住者における LESCL の頻度と実数. (C) 北日本の OSMS+SMS 患者における LESCL の頻度と実数. (D) 南日本の OSMS+SMS 患者における LESCL の頻度と実数. (E) 北日本の CMS 患者における LESCL の頻度と実数. (F) 南日本の CMS 患者における LESCL の頻度と実数.

自験例でも OSMS 連続 57 例のうち 32% は, Barkhof brain lesion も LESCL も有さない MRI lesion load のいちじるしく少ないもので, その特徴は, 男女比は 1 対 5 で女性に多く, 平均発症年齢は 33 歳, 罹病期間は平均 12.4 年と長いにもかかわらず Expanded Disability Status Scale (EDSS) スコア (総合障害度) は 2.8 ± 2.2 と軽い障害しか呈さない¹²⁾. 私たちはこの病型は HLA-DRB1*0405 に関連することを明らかにしている¹³⁾. このような病型は, 全国臨床疫学調査における LESCL (-) OSMS と重なるものであり, 南日本に多く, 従来から指摘されていたアジア人種では脳 MRI 病巣が少ないとの指摘に対応するものと考えられる¹⁴⁾. さらに, これらの 4 者の間にはそれぞれ移行がみられ, 一連のスペクトラムを構成しているものと思われる (Fig. 4).

(D) 特徴的な MRI 病巣の出現に寄与する因子の多変量解析結果:

第 4 回全国 MS 臨床疫学調査で集積された症例を対象に,

特徴的な MRI 病巣の出現に寄与する因子の多変量解析をおこなった¹⁰⁾. その結果, Barkhof brain lesion の出現に正に相関する因子は, CMS, 北日本の在住, 髄液 IgG index の高値, Kurtzke の EDSS スコアの高値で, 負の相関を示す因子は顕著な髄液細胞数の増多であった. つまり, CMS らしい特徴と北日本の在住が要因として重要であることがわかる. これに対して, LESCL の発生に正に相関する因子は, OSMS, 顕著な髄液細胞数の増多, 高い EDSS スコアであり, 負に相関する因子は, 髄液 IgG index の高値, 罹病期間の長さであった. 要するに全体としてみると LESCL の出現には OSMS らしい特徴が関連するといえる.

2. MS 診断基準の変遷

世界的に disease modifying therapy (DMT) の臨床応用が広まるにつれ, 早期治療開始のための MS の早期診断が求め

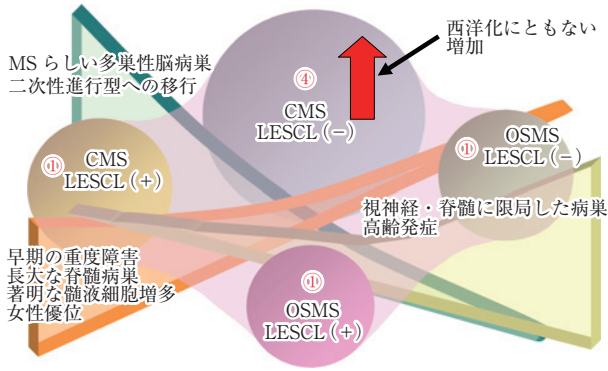


Fig. 4 臨床病型と LESCL の有無からみた病型分類.

臨床分類から OSMS と CMS に分け、さらにそれぞれを長大な脊髄病巣 (LESCL) の有無から LESCL (+) と (-) の OSMS, LESCL (+) と (-) の CMS の 4 群に分けた。丸数字は概略の患者比率を示す (4 対 1 対 1 対 1)。CMS では LESCL の有無にかかわらず MS らしい脳病巣と二次性進行型への移行が特徴である (緑の三角形は CMS タイプでこの傾向が顕著で OSMS タイプではそうはなりにくいことを示す)。これに対して、OSMS タイプでは LESCL の有無にかかわらず脳病巣に乏しく視神経と脊髄に限局した障害を示し、発症年齢が高いという特徴がある (黄色の三角形はその高さが高いほどこの傾向が顕著であることを示す)。他方、LESCL をともなう例では、OSMS, CMS という臨床病型にかかわりなく、早期に重度の障害を呈し著明な髄液細胞増多、女性優位の発症などの特徴を呈する (この傾向はオレンジの三角形で示している)。これら 4 病型間には移行がみられ、全体として一連のスペクトラムを構成している (ピンクの薄い網掛けで示している)。西洋化にともなう環境変化で劇的に増加したのは、LESCL をともなわない CMS タイプである。

られるようになった。これは、clinically isolated syndrome (CIS, MS を示唆する初回発作のみ) の状態で、IFNβ などを早期に治療を開始した方が、その後に臨床的に確実な MS になる率を有意に減少できること、治験後に遅れて IFNβ を始めたばあいは早く始めたばあいに比し臨床的に確実な MS になる率が高いままで推移すること (実薬を治験当初から開始した群では、偽薬で開始された群に比し 40% ほど障害度の進行のリスクが軽減する状態が続く) が明らかにされた¹⁵⁾。この結果を受けて、早期の DMT の開始が推奨されている。

従来、MS は初回発作の後に臨床的な再発があるまで、臨床的に確実な MS とは診断できなかった¹⁶⁾。しかし、新しく改訂された McDonald の診断基準では、MRI 上の再発 (潜在性の病巣) がみられれば、臨床的に MS と診断できるようになった³⁾。ただし、MRI 上の再発とする前提条件として、Bakhof 基準 (McDonald の MRI 基準と同じ) を満たす MS らしい脳 MRI 病巣を有することがあげられている。アジア人種の MS では、Barkhof brain lesion を有する例は、臨床的に確実な MS 例であっても約 6 割程度に留まることから、McDonald の MRI 基準 (Bakhof 基準) をそのままアジア人種の MS の MRI 基準として適用することには問題がある。このため、著者も加わった Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS) のパネルがアジア人種の MS

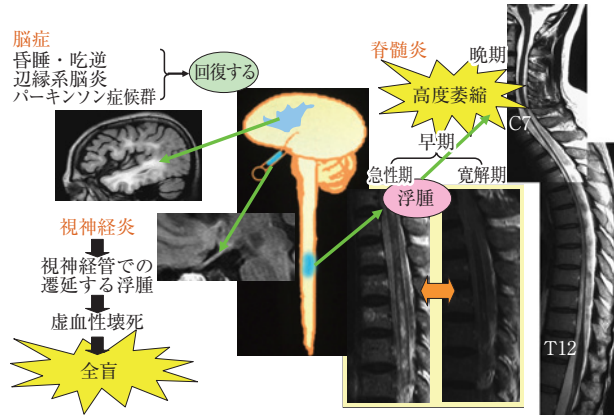


Fig. 5 抗 AQP4 症候群の病像。AQP4 分子は脊髄全長に表出されているが、病巣や高度の脊髄萎縮は胸髄に好発し、腰仙髄は侵されることはまれ、頸髄も高度の萎縮をきたすことは、下部を除いて少ない。同様に小脳にも AQP4 の発現は豊富にみられるが、侵されることはまれ。

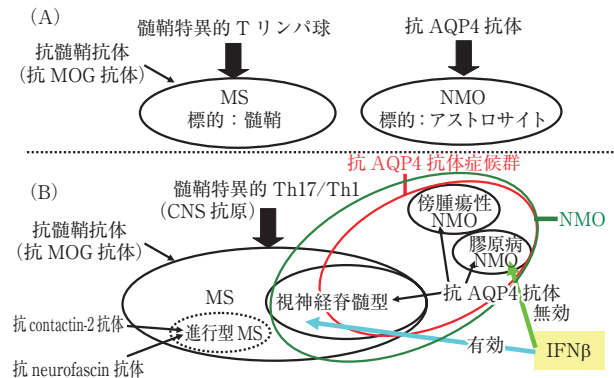


Fig. 6 MS と NMO の発症機序をめぐる二つの仮説.

向けの MRI 基準の改定版を提唱している¹⁷⁾。

3. 抗 AQP4 抗体に関連した病態に関して

(A) 抗 AQP4 抗体により NMO が起こるとする仮説:

近年、NMO とアジア人種の OSMS の一部で、アストロサイトのフットプロセスに存在する水チャネル蛋白である AQP4 に対する自己抗体が存在することが示された¹⁸⁾¹⁹⁾。補体介在性機序によるアストロサイトの障害がプライマリーで脱髄は二次的とする説が提唱されている。この根拠は、NMO-IgG (抗 AQP4 抗体) が NMO に特異的に出現すること¹⁸⁾、抗 AQP4 抗体価と再発や脊髄病巣の長さに正の相関があること²⁰⁾、NMO の剖検例で AQP4 が選択的に喪失していること²¹⁾などが主な点である。

(B) 自験例での検討結果:

抗 AQP4 抗体陽性率: 自験 MS150 例では、全体の約 15%、OSMS 症例の約 30% で抗 AQP4 抗体が陽性であった²²⁾²³⁾。この陽性率はキューバの NMO 例 (33.3%) と近似している²⁴⁾。なお米国黒人の多数の OSMS 例の解析ではより低い抗

AQP4 抗体陽性率 (約 5%) が報告されている²⁵⁾。自験例のうち 1999 年の Wingerchuk らの NMO 診断基準²⁶⁾を満たす例にかぎると、約 40% が陽性となる。しかし、NMO 基準を満たさず McDonald の MS 基準を満たす MS 症例でも約 10% が陽性となる。これは Lennon ら¹⁸⁾や Nakashima ら²⁷⁾の報告でも同様である。また Pittock ら²⁸⁾の NMO-IgG 陽性例の脳 MRI 所見の報告でも、10% は NMO に特徴的な (MS としては非典型的な) 病巣を示すが、10% は MS らしい脳病巣を呈する (残り 80% は非特異的脳病巣) としている。Lennon ら¹⁹⁾の原法にならった GFP-AQP4 をトランスフェクトした細胞の蛍光免疫染色法、私たちが開発したトランスフェクトした細胞を固定せずに表面に発現した GFP-AQP4 に結合する抗体を検出するフローサイトメトリー法、最近英国の RSR 社が開発した ELISA 法の 3 法で、同一検体をブラインドで比較した成績はよく一致し、同様な結果であった。以上より、対象とする症例の取り方で陽性率はことなるものの、バイアスなく多数の連続例でしらべると、NMO 基準を満たす例で 30~70%、OSMS で 30~40%、MS (あるいは CMS) で 5~10% 程度の陽性率と考えられる。また、自験例では、抗 AQP4 抗体陽性例は健常対照群にくらべて有意に HLA-DPB1*0501 アリルの保有頻度が高かった²⁹⁾。このことは抗 AQP4 抗体の出現には特定の HLA クラス II 分子による抗原提示が関係している可能性を示唆する。とくに日本人では HLA-DPB1*0501 アリルの保有率が高いことが抗 AQP4 抗体の出現頻度の高さに寄与していると思われる。

なお、他に乳癌、肺癌、子宮癌、胸腺腫、B 細胞リンパ腫などの担癌患者においても傍腫瘍性に抗 AQP4 抗体が陽性になることが報告されている³⁰⁾。これは NMO の病像を呈する例 (傍腫瘍性 NMO) もあるが、抗 AQP4 抗体が陽性であっても神経症状を呈さない例、NMO を発症するまで長期間にわたって抗 AQP4 抗体が陽性である例なども報告されている。自験例でもごく少数でその他の神経疾患 (脊髄小脳変性症など) でも陽性例があった。また、抗体陽性者は女性の比率がいちじるしく高い (男女比 1 対 10、ただし NMO-IgG 発見以前の論文では再発性 NMO の男女比は 1 対 5 と報告されていた)²⁶⁾。単相性 NMO ではこのような女性優位性みられず、再発性 NMO とは大きくことなる²⁶⁾。

抗 AQP4 抗体価と臨床像との関連 : 抗 AQP4 抗体を測定した連続 113 例の自験 MS 患者を対象として、抗 AQP4 抗体の出現と有意に関連する因子を多変量解析法により検討したところ、唯一再発率のみが正の相関を示し、視神経脊髄障害や EDSS とは相関がなかった²²⁾。これは、抗 AQP4 抗体陽性例は、視神経と脊髄の障害が高度になりやすい例も多いが、一方で抗 AQP4 抗体価が高くても再発を示さず障害がきわめて軽い例が存在するためと考えられる²³⁾。自験例では抗 AQP4 抗体価は EDSS や脊髄病巣長とは相関を示さず、再発期と寛解期でも有意な抗 AQP4 抗体価の差はなかった²³⁾。むしろ SS-A や SS-B などのその他の自己抗体が陽性だと、抗 AQP4 抗体価は有意に高くなる²³⁾。自験例で抗 AQP4 抗体価陽性者について、末梢血 T 細胞の細胞内サイトカイン産生をみる

と、Th1 細胞 (IFN- γ ⁺IL-4⁻CD4⁺T 細胞) % は抗 AQP4 抗体価と有意な負の相関を示した²³⁾。つまり、抗 AQP4 抗体価は、末梢血の T 細胞バランスがより Th2 ヘシフトしているとき (液性免疫が亢進しているとき) に高値となりやすいといえる。抗体が経過中に陰性から陽転した例もみられ、組織破壊の結果、二次的に抗体が出現するばあいもあると思われる²²⁾²³⁾。

抗 AQP4 抗体陽性者の MRI 所見 : 抗 AQP4 抗体陽性例においては、脊髄 MRI では胸髄の中心灰白質が障害されやすい²²⁾。これに対して、抗 AQP4 抗体陰性の OSMS でも長大な脊髄病巣がしばしばみられ、これらは頸髄から腰髄まで全脊髄を侵し、軸位断では全断面を侵す holocord pattern (辺縁白質も中心灰白質も侵す) を呈していた²²⁾。また、アジア人種では、CMS でも 25% 程度で長大な脊髄病巣がみられる²²⁾が、これらは short lesion と同様に頸髄の辺縁白質に多く、約 7 割は short lesion が融合したもので、残りは中心灰白質を侵す長大なものであった²²⁾。ただし、抗 AQP4 抗体陽性例でも LESCL とともに短い病巣が辺縁白質に共存していたり、短い病巣のみが辺縁白質に存在していたりする例も少なからずみられ、抗 AQP4 抗体陽性者が均一に LESCL を呈するわけではない¹²⁾²²⁾。

また、抗 AQP4 抗体陽性例では脳病巣も高率にみられ、むしろ抗体陰性 OSMS より脳病巣の頻度は有意に高い²³⁾。第 3 脳室に接する両側視床下部病巣や第 4 脳室底に接する area postrema 病巣の存在が抗 AQP4 抗体陽性例の特徴とされ²⁸⁾、大きくクローズアップされたが、実際にはこのような所見を呈するものは、抗 AQP4 抗体陽性例の 1 割にすぎない²³⁾。むしろ sagittal FLAIR 画像で詳細にみると、MS に特徴的とされる periventricular ovoid lesion がしばしば抗 AQP4 抗体陽性者でもみられる (自験例連続 148 例では、抗 AQP4 抗体陰性者で約 70% に対して抗 AQP4 抗体陽性者では 45%)²³⁾。したがって、先に述べた Pittock ら²⁸⁾の抗 AQP4 抗体陽性例の 10% で MS-like な病巣がみられたとの報告とも一致するが、抗 AQP4 抗体陽性例の脳 MRI 病巣は、抗 AQP4 抗体陰性の CMS のそれとオーバーラップするところも少なくない。

抗 AQP4 抗体価の in vivo での作用 : 抗 AQP4 抗体価が高値な例の一部で、広汎な脳病巣がみられることがあり、辺縁系脳炎、パーキンソンズム、昏睡などを呈することがある³¹⁾。これらの病巣は、いずれも ADC map で高値を示すことから、vasogenic edema と考えられる²²⁾³¹⁾。AQP4 ノックアウトマウスでは、vasogenic edema は悪化し、cytotoxic edema は改善すると報告されている³²⁾³³⁾。したがって、抗 AQP4 抗体により AQP4 分子の機能が障害されたばあいに、vasogenic edema が遷延して巨大な浮腫性病巣が出現することは理解しやすい。したがって、このような巨大な浮腫性病巣の出現には、抗 AQP4 抗体の関与が考えられる。しかし、自験例ではこれらの巨大脳病巣は、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、IVIg など著明に軽減し、脳症状は消失する³¹⁾。脊髄病巣も顕著に腫大した浮腫性病巣が免疫療法により著明に改善し、なんら後遺症を残さない例もよく経験する²³⁾。したがって、このような巨大な病巣は必ずしも破壊性ばかりとはいえない。しかし、

視神経のばあいは、全盲や大きな視野欠損を残すことが多い³⁴⁾。これは浮腫性病巣が遷延したばあい、bony optic canal などスペースに余裕がないところで容易に壊死をおこすためと推定される³⁴⁾。事実、抗 AQP4 抗体陽性者では、視覚誘発電位検査で誘発されない例が抗 AQP4 抗体陰性例より有意に多い³⁴⁾。

抗 AQP4 抗体のみで *in vivo* で中枢神経に炎症をおこすかという点に関しては、以下のような疑問をあげることができよう。すなわち、①抗 AQP4 抗体価が高値でも長期間にわたって再発しない例が存在する点²³⁾、②抗体価と症状の程度（つまり組織破壊の程度）に関連がない点²³⁾、③小脳など AQP4 が高度に発現している部位がほとんど障害されない点、④血液脳関門 (blood brain barrier, BBB) が無い area postrema の病巣は 1 割程度にしかみられない (9 割の例では、抗 AQP4 抗体が BBB のない中枢神経部位に侵入できるにもかかわらず病巣を生じない) 点²³⁾である。このようなことから、多くの抗 AQP4 抗体陽性例では、末梢血中に抗 AQP4 抗体が存在しても、それだけでは発症・再発にいたらないと考えられる。さらに、BBB のない部位から抗 AQP4 抗体が侵入してもそれだけでは中枢神経実質に炎症を惹起しえないことが多いと推測される。最近、NMO-IgG は AQP4 分子が集合して形成した orthogonal array 構造を認識し、NMO-IgG のみを作用させても *in vitro* では水チャネル機能を変化させないことが報告されている³⁴⁾。以上を総合すると、抗 AQP4 抗体の多くは、中枢神経内に炎症性病態が前もって存在しないと、*in vivo* で作用しえないと思われる。

抗 AQP4 抗体陽性例の髄液サイトカイン・ケモカイン：OSMS 例の髄液では抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず、IL-17、IL-8、IFN- γ 、TNF- α 、granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) などの炎症性サイトカインが非炎症性神経疾患患者より有意に高値となっている³⁶⁾³⁷⁾。IL-17 は Th17 細胞が産生するサイトカインで、下流の IL-8 や G-CSF の産生をうながすことで炎症を誘導する。この Th17 細胞は、自己免疫疾患をおこすトリガーとしての重要性が広く認知されてきている。私たちは、OSMS で髄液 IL-17 が高値となることをはじめて明らかにし³⁵⁾、IL17 や IL-8 レベルが脊髄病巣長と有意な正の相関を示すことを報告している³⁵⁾。このような異常高値は、アトピー性脊髄炎、HTLV-1 関連脊髄症、シェーグレン症候群にともなう脊髄炎ではみられない³⁷⁾。興味深いことにシェーグレン症候群にともなう脊髄炎では、少数例ではあるが抗 AQP4 抗体が陽性であっても IL-17 や IL-8 の上昇はみられず、MIP-1 α や MIP-1 β が高値となる³⁷⁾。したがって、それぞれの疾患で背景となる炎症性病態の違いにより、各疾患に特有な中枢神経を場とする炎症が惹起され、抗 AQP4 抗体はそれを修飾しているにすぎない可能性もある。

抗 AQP4 抗体陽性例における発症・再発の機序：抗リン脂質抗体症候群や全身性紅斑性狼瘡などでは、増悪時には低補体血症となる。これは、自己抗体が補体介在性機序で作用する際に補体を消費するためとされる。そこで、抗 AQP4 抗体陽性例でもそのような低補体血症が再発時にみられるかを検

討した³⁸⁾。その結果、抗 AQP4 抗体陽性例ではむしろ高補体血症 (高 CH50 血症) の頻度が抗 AQP4 抗体陰性の OSMS や CMS 例より有意に高く、C3 や C4 も低下していなかった³⁸⁾。CRP 高値の頻度も再発時は有意に抗 AQP4 抗体陽性例では多い³⁸⁾。したがって、抗 AQP4 抗体陽性例では再発時に補体消費による低下はみられず、むしろ全身性炎症が再発のトリガーとして重要であることが示唆される。

抗 AQP4 抗体が *in vivo* でも作用を持つことが動物モデルで最近報告されているが、いずれも髄鞘抗原特異的な T 細胞で炎症を惹起し、それにかぶせて抗 AQP4 抗体を作用させてアストロサイトを破壊するというものである³⁹⁾。このことは、抗 AQP4 抗体が *in vivo* で作用するためには、中枢神経に炎症が前もって存在することの必要性を示唆する。自験例の末梢血 T 細胞をミエリン塩基性蛋白、プロテオリピド蛋白、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白で刺激して短期培養細胞株を作成し、これらの髄鞘抗原に対する反応性をみると、健常対照ではかぎられた髄鞘抗原のかぎられたエピトープにしか反応しないのに、抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず MS/NMO では、複数の髄鞘抗原の複数のエピトープに反応する。このような epitope spreading の存在は、*in vivo* で末梢血 T 細胞がすでに髄鞘抗原刺激を受けていることを示唆している。つまり、抗 AQP4 抗体陽性例でも *in vivo* で髄鞘抗原特異的 T 細胞応答が生じていると考えられる。抗 AQP4 抗体陽性例は中枢神経髄鞘が存在する部位にしか炎症を生じない。たとえば網膜のアストロサイトに相当する Müller 細胞はフットプロセスに AQP4 を豊富に発現しているが、網膜に炎症を生じることはない。このことは、中枢神経髄鞘抗原特異的 T 細胞が、抗 AQP4 抗体陽性例でも炎症の惹起に寄与している可能性を示唆する。

剖検例での AQP4 脱落の検討：臨床病理学的に OSMS と診断された 11 例 (うち 10 例は NMO の診断基準も満たす) と CMS と診断された 5 例、計 16 例の剖検例について AQP4 の喪失を免疫組織化学的に検討した。OSMS 6 例と CMS 2 例 (うち 1 例は抗 AQP4 抗体が陽性、もう 1 例は脳病巣のみで視神経にも脊髄にも病巣はない) で、AQP4 が脱髄の範囲を越えてより選択的に脱落していた。そのうち 3 例では病巣によっては AQP4 の発現はむしろ亢進ないし保たれていた。他方、残りの OSMS 5 例と CMS 3 例では、壊死性の脱髄性病巣をとともなっている AQP4 の選択的な喪失はなく脱髄の方がより広汎に生じていた⁴⁰⁾。したがって、壊死性病巣が特徴とされる OSMS あるいは NMO でも AQP4 が失われるばあいとそうでないばあいがあることがわかる。しかも脳病巣しかない CMS 例でも AQP4 が失われたり、同一個体であっても病巣によっては AQP4 が失われたり失われなかったりと heterogeneous である。つまり、抗 AQP4 抗体に依存する機序と依存しない機序の両者が存在するか、共通した機序の上に抗 AQP4 抗体が修飾因子として作用しているか、のいずれかが考えられる。

私たちの仮説：上記の諸点から、抗 AQP4 抗体陽性者の病像は、アジア人種では OSMS とは完全にはオーバーラップセ

ず、自己免疫素因を有する例や傍腫瘍性の例で同抗体を生じやすく特異な病像を呈する。この点からは、抗 AQP4 抗体症候群あるいは autoimmune CNS aquaporinopathy と考えた方がよい (Fig. 5, Fig. 6)。症例によっては、抗 AQP4 抗体がプライマリーに作用している例もあると思われるが、抗 AQP4 抗体陽性例の全例で再発が抗 AQP4 抗体単独の作用で生じているとは考えにくい。したがって、Th17 細胞や Th1 細胞などの T 細胞性機序がプライマリーであって、抗 AQP4 抗体は修飾因子にすぎない可能性もある。今後、活動性が亢進している Th17 細胞や Th1 細胞の認識抗原を同定することがきわめて重要である。Wingerchuk らの新しい NMO 診断基準⁴¹⁾では、単相性のものから再発性のものまで、さらには自己免疫素因を有するものから傍腫瘍性のものまで heterogeneous なものが一疾患単位として一括りにされているので、適切ではないと考える。NMO を MS とことなるものとして分離すべきか否かに関しては、さらなる検討を積み重ねる必要がある。

4. 治療の変遷

MS の治療は、急性期の短縮、再発・進行防止、後遺症の対症療法からなる。急性期治療については、ステロイドパルス療法が主体であることに変わりはないが、無効なばあいや抗 AQP4 抗体が陽性なばあいは、積極的に血液浄化療法がわが国では施行されるようになり、効果がみられる例も少なくな。従来、再発防止には免疫抑制薬や少量ステロイド薬の維持療法が経験的におこなわれてきたが、アジア人種では初の IFN β -1b の多施設共同二重盲検試験により、日本人でも欧米白人と同様に IFN β -1b により、OSMS であれば CMS であれば 30% 程度の再発率の減少がみられることが証明された⁴²⁾。IFN β の日常臨床への導入により MS の治療は大きく様変わりした。しかし、その後日本人 MS 患者では IFN β の無効例が OSMS で多いこと⁴³⁾や IFN β -1b 導入後にむしろ予期しない増悪を示す例がある⁴⁴⁾との報告がなされた。そこで、厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班では IFN β 使用例についての全国調査を実施し、抗 AQP4 抗体陽性例では無効例や中止例が多いこと、膠原病合併例では無効例が多いことなどを明らかにし、日本人の特性も考慮した治療ガイドラインが作成されつつある。現在、わが国では抗 AQP4 抗体陽性例には長期少量ステロイド薬維持療法が提唱され、ステロイド薬を慢性的に使用することが多いが、10 年、20 年とステロイド薬の使用が長期におよんだばあいは、骨粗鬆症、病的骨折、糖尿病、感染症などの発生は不可避である。ライフロングな視点からの投薬管理が必要であろう。

欧米では IFN β を CIS の時期から開始することにより、臨床的に確実な MS になるのを有意に遅らせることが報告され、注目されている¹⁵⁾。しかし、この治験では、早期治療開始で実薬が偽薬より有意に効果がみられたのは、多巣性の症候で発症した症例や MRI 上も初回から 9 個以上の脳病巣を有する症例であって、MRI 上の病巣が少ないものでは有意差がなかった¹⁵⁾。また、その作用はマイルドで、統計学的には 1

人の患者が総合障害度で 1 段階進むのをおさえるのに約 12 人の患者に投与する必要があるというレベルであった¹⁵⁾。したがって、脳病巣の少ないアジア人種の MS にこの結果をそのまま適用できるかどうかは、今後の検討課題といえる。

欧米では、IFN β は 16 年ほど長期に使用されても再発をおさえる効果は変わらないとされている。しかし、障害が徐々に蓄積していくのを十分にはおさえられない。現在、世界的には、MS の病態に重要な分子を標的とした分子標的療法の治験や臨床応用が進んでいる。これには、Natalizumab, Alectuzumab, Fingolimod などがあり、約 90% も新病巣の出現を抑制する。これらの新規薬剤については紙面の制約から割愛するが、近い将来、このような切れ味のよい DMT がわが国の MS 臨床にも導入されよう。しかし、このようなピンポイントに作用する分子標的療法では、免疫バランスが崩れることで思いがけない新たな自己免疫疾患や日和見感染症を誘発してしまう危険性が常にある。したがって、今後、ますます MS のスペシャリストと一般神経内科主治医との連携が重要になるであろう。

おわりに

わが国の MS の縦断的な臨床疫学調査は他のアジア諸国では例をみないものである。このような地道な研究によってはじめて明らかにされる点も多々ある。したがって、今後、より詳細な前向き MS コホートを緯度のことなる地域ごとに立てていくことが望まれる。他方、MS の治療は、IFN β などの DMT が導入されたことにより様変わりした。この 20 年間は、このような非特異的な DMT により、はじめて病気の経過が変えられることが示された時代といえよう。MS を process-driven disease の視点からみて、その病態に重要なステップをブロックすることを目指した分子標的療法は、大きな成果を生みつつある。一方、antigen-driven disease という視点から抗原特異的な免疫寛容療法の導入も試みられたが、めぼしい成果はえられていない。これは MS の自己抗原が多様であることによると考えられる。今後さらに NMO もふくめて MS の病態のキーとなる分子は何か、それをどう修飾すると治療効果に結びつくかという視点からの治療研究が進んでいくものと期待される。

文 献

- 1) Noonan CW, Kathman SJ, White MC: Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology* 2002; 58: 136—138
- 2) Barnett MH, Williams DB, Day S, et al: Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia: a 35-year study. *J Neurol Sci* 2003; 213: 1—6
- 3) Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF: Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service: race, sex, and geography. *Ann Neurol* 2004; 55: 65—77

- 4) Houzen H, Niino M, Kikuchi S, et al: The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003; 211: 49—53
- 5) Itoh T, Aizawa H, Hashimoto K, et al: Prevalence of multiple sclerosis in Asahikawa, a city in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003; 214: 7—9
- 6) Houzen H, Niino M, Kikuchi S, et al: The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003; 211: 49—53
- 7) Kurtzke JF, Beebe GW, Norman JE Jr: Epidemiology of multiple sclerosis in U.S. veterans: I. Race, sex, and geographic distribution. *Neurology* 1979; 29: 1228—1235
- 8) Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, et al: Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975; 25: 845—851
- 9) Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, et al: Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: reappraisal of clinical features. *J Trop Geol Neurol* 1992; 2: 73—82
- 10) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al: Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009; 15: 159—173
- 11) Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 2009; 280: 22—28
- 12) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al: Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci* 2008; 266: 115—125
- 13) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al: Association of the HLA-DRB1 alleles with characteristic MRI features of Asian multiple sclerosis. *Mult Scler* 2008; 14: 1181—1190
- 14) Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003; 2: 117—127
- 15) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al: Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis: a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007; 370: 389—397
- 16) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the “McDonald Criteria”. *Ann Neurol* 2005; 58: 840—846
- 17) Chong H, Kira J, Tsai C, et al: Proposed modifications to the McDonald criteria for use in Asia. *Mult Scler* 2009; 15: 887—888
- 18) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106—2112
- 19) 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—477
- 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—1243
- 21) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al: Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 2007; 130: 1224—1234
- 22) 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—1223
- 23) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al: Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative optico-spinal multiple sclerosis in Japanese. *Mult Scler* 2009; 15: 834—847
- 24) Cabrera-Gómez J, Bonnan M, González-Quevedo A, et al: Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler* 2009; 15: 828—833
- 25) Cree BA, Reich DE, Khan O, et al: Modification of Multiple Sclerosis Phenotypes by African Ancestry at HLA. *Arch Neurol* 2009; 66: 226—233
- 26) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al: The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107—1114
- 27) 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* 2006; 77: 1073—1075
- 28) Pittock SJ, Lennon VA, Krecke K, et al: Brain abnormalities in neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2006; 63: 390—396
- 29) Matsushita T, Matsuoka T, Isobe N, et al: Association of the HLA-DPB1*0501 allele with anti-aquaporin-4 antibody positivity in Japanese patients with idiopathic central nervous system demyelinating disorders. *Tissue Antigens* 2009; 73: 171—176
- 30) Pittock SJ, Lennon VA: Aquaporin-4 autoantibodies in a paraneoplastic context. *Arch Neurol* 2008; 65: 623—629
- 31) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al: Extensive vasogenic edema of anti-aquaporin-4 antibody-related brain lesions. *Mult Scler* 2009 (in press)
- 32) Papadopoulos MC, Manley GT, Krishna S, et al: Aquaporin-4 facilitates reabsorption of excess fluid in vasogenic brain edema. *FASEB J* 2004; 18: 1291—1293

- 33) Manley GT, Fujimura M, Ma T, et al: Aquaporin-4 deletion in mice reduces brain edema after acute water intoxication and ischemic stroke. *Nat Med* 2000; 6: 159—163
- 34) Watanabe A, Matsushita T, Doi H, et al: Multimodality-evoked potential study of anti-aquaporin-4 antibody-positive and -negative multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2009; 281: 34—40
- 35) Nicchia GP, Mastrototaro M, Rossi A, et al: Aquaporin-4 orthogonal arrays of particles are the target for neuromyelitis optica autoantibodies. *Glia* 2009 (in press)
- 36) Ishizu T, Osoegawa M, Mei FJ, et al: Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in optico-spinal multiple sclerosis. *Brain* 2005; 128: 988—1002
- 37) Tanaka M, Matsushita T, Tateishi T, et al: Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. *Neurology* 2008; 71: 974—981
- 38) Doi H, Matsushita T, Isobe N, et al: Hypercomplementemia at relapse in patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Mult Scler* 2009; 15: 304—310
- 39) Kinoshita M, Nakatsuji Y, Kimura T, et al: Neuromyelitis optica: Passive transfer to rats by human immunoglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 2009; 386: 623—627
- 40) 松岡 健, 鈴木 諭, 岩城 徹ら: 日本人多発性硬化症剖検症例の特徴: アストロサイトにおける AQP4 発現に注目して. *神経免疫学* 2009 ; 17 : 71
- 41) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485—1489
- 42) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al: Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients: a randomized, multicenter study. *Neurology* 2005; 64: 621—630
- 43) Ochi H, Mei FJ, Osoegawa M, et al: Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci* 2004; 222: 65—73
- 44) Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H: Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007; 252: 57—61

Abstract**Recent advances of multiple sclerosis research in Japan**

Jun-ichi Kira, M.D., Ph.D.

Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Multiple sclerosis (MS) is rare in Asians, but selective and severe involvement of the optic nerve and spinal cord is characteristic when it does occur. Recent epidemiological studies have demonstrated an increase in the prevalence of MS in Japan. Moreover, while there are two distinct phenotypes of MS in Asians, opticospinal (OSMS) and conventional (CMS), it is important to determine if MS phenotypes in Japanese are presently undergoing change.

Four nationwide surveys of MS have been conducted in Japan: 1972, 1982, 1989, and 2004. The most recent survey demonstrated: (1) a four-fold increase in the estimated number of clinically definite MS patients in 2003 (9,900; crude MS prevalence, 7.7/100,000) compared to the numbers in 1972; (2) a shift in the peak age at onset from the early 30s in 1989 to the early 20s in 2003; (3) a successive proportional decrease in optic-spinal involvement; (4) a significant north-south gradient for the CMS/OSMS ratio; (5) after dividing the mainland (30-45° North) into northern and southern parts at 37°N, northern-born northern-residents (northern patients) showed a significantly higher CMS/OSMS ratio and higher frequency of brain lesions fulfilling the Barkhof criteria (Barkhof brain lesions) than southern-born southern-residents; (6) among northern patients, the absolute numbers of CMS patients and those with Barkhof brain lesions rapidly increased with advancing birth year; (7) further classifications based on MRI findings demonstrated distinct demographic features with not only the CMS/OSMS phenotype but also the presence or absence of longitudinally extensive spinal cord lesions (LESCLs). In northern patients, the incidence of OSMS with LESCLs had decreased with advancing year of birth, while incidences of intermediate phenotypes, such as CMS with LESCLs and OSMS without LESCLs, had increased. Although phenotypic changes appeared to be mostly attributable to the increase in CMS patients with Barkhof brain lesions in younger northern populations, the emergence of such intermediate phenotypes may support the notion that CMS and OSMS represent opposite ends of a single spectrum of disease. These findings suggest that phenotype is drastically altered by environmental factors, such as latitude and "Westernization".

The recent discovery of a specific IgG against neuromyelitis optica (NMO) suggests that NMO is a disease entity distinct from MS. NMO-IgG targeting aquaporin-4 (AQP4) is present in 30 to 60% of Japanese OSMS patients with LESCLs. MS patients with anti-AQP4 antibodies were not responsive to interferon beta-1b while those without anti-AQP4 antibody did respond. In CSF, IL-17, IFN-gamma, granulocyte-colony stimulating factor, and IL-8 were markedly upregulated in OSMS patients, irrespective of the presence or absence of the anti-AQP4 antibody. Pathological studies of autopsy specimens of OSMS patients disclose that there are two subtypes of OSMS, with or without showing a selective AQP4 loss; although both subtypes had severe necrotic spinal cord lesions. There are also OSMS cases showing both pathological patterns at different lesions. These findings indicate that both anti-AQP4 autoimmunity-related and -unrelated OSMS occur in Japanese. Th17/Th1 cells are involved in both conditions, while additional humoral factors also act in the former.

(Clin Neurol, 49: 549—559, 2009)

Key words: multiple sclerosis, epidemiology, opticospinal form of multiple sclerosis, conventional form of multiple sclerosis, neuromyelitis optica, anti-aquaporin-4 antibody
