

2019年12月9日

東北大学大学院医学系研究科  
東北大学病院  
東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
東北医科薬科大学

視神経脊髄炎における発作の発生パターン(群発性)を発見  
- 新しい効率的な治療方針の可能性 -

【発表のポイント】

- 国の指定難病である視神経脊髄炎<sup>注1</sup>の患者の発作記録を解析した結果、発作が集中して起こる期間(群発期)と発作が長期間起きない期間(間欠期)があることを発見した。
- 間欠期が長くなるほど再発のリスクも徐々に低下する傾向が示された。
- 群発期では発作の種類が同じとなる傾向があり、一方で一度でも間欠期を挟むと、その後の再発における発作の種類は以前の発作の種類とは無関係となった。

【概要】

東北大学大学院医学系研究科、東北大学病院、東北医科薬科大学医学部、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の研究グループは、視神経脊髄炎患者における再発の発生パターンを解析し、視神経脊髄炎では発作が短期間に集中して起きる群発期と、それ以外の発作間欠期に分かれることを発見しました。さらに、発作の約半数が前回の発作から12ヵ月以内に起きていることも分かりました。群発期間中は発作の種類が同じとなる傾向がみられた一方、一度でも間欠期を挟むと以後の発作の種類は前回の発作とは無関係にランダムとなることも分かりました。

視神経脊髄炎における神経障害は再発によって進行するため、長期間にわたって再発を予防する治療が重要です。今回の研究結果から、今後の視神経脊髄炎における治療方針や臨床研究の方法で、それぞれの患者が群発期にあるのか間欠期にあるのかを意識することが重要であると示されました。現在、視神経脊髄炎の再発予防治療のための多くの新規薬が出てきていますが、それぞれ期待される効果や副作用の強さが異なります。群発期間中では期間をしばってより強力で高価な再発予防薬を選択し、間欠期に入ったと判断され次第、より副作用の軽い治療薬に変更するといったような治療方針の可能性も示唆され、今後の臨床現場への貢献も期待されます。

本研究成果は2019年11月23日付(日本時間)で、アメリカ神経学会の公式オープンアクセス学術誌「Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation」に掲載されました。

## 【研究内容】

国の指定難病である視神経脊髄炎は、血清中に抗アクアポリン 4 抗体<sup>注2</sup>が出現することが特徴的な自己免疫関連の中枢神経疾患です。以前は視神経脊髄型多発性硬化症と呼ばれ、視神経や脊髄の炎症を繰り返すことが知られています。視神経脊髄炎における神経障害度は、再発が起こることで段階的に進行し、また再発の結果、神経障害が重篤になりやすいため、いかに再発を有効に予防できるかが重要となります。本邦では再発予防薬として、長期間の少量経口ステロイドによる治療やその他の免疫抑制薬が用いられてきました。今後はさらに、より高い治療効果が期待できる分子標的治療薬<sup>注3</sup>の使用頻度も増すことが予想され、それらの予防薬をどのように使い分けるのか医学的証拠の確立が求められています。

東北大学大学院医学系研究科神経内科学分野の青木 正志(あおき まさし)教授、東北大学病院総合地域医療教育支援部の石井 正(いしい ただし)教授、東北医科薬科大学医学部老年神経内科学教室の中島 一郎(なかしま いちろう)教授、東北大学東北メディカル・メガバンク機構の赤石 哲也(あかいし てつや)助教らの研究グループは、抗アクアポリン 4 抗体が陽性の視神経脊髄炎患者を 10 年間にわたり追跡調査したデータを解析し、視神経脊髄炎における再発の時間的パターンおよび発作種類の出現パターンの特徴を調査しました(図 1)。その結果、再発の多くは前回の発作から 12 ヶ月以内に集中して繰り返し起きており(図 2)、視神経脊髄炎の臨床経過が再発の集中する「群発期」とそれ以外の「間欠期」に分けられることが分かりました。また、前回の発作からの再発がない期間が長くなるほど再発リスクが低下する傾向が示されました(図 3)。続いて、群発期と間欠期における発作の種類(視神経炎、脊髄炎、脳病変)の解析を行ったところ、群発期には同じ種類の発作を繰り返す傾向が強かった一方で、いちど間欠期を挟むと次の再発の発作の種類は前回の発作の種類とは無関係にランダムに生じることも分かりました。

本研究成果は、視神経脊髄炎患者の再発予防のための治療方針を考える上で、それぞれの患者がいま群発期にあるのか間欠期にあるのかを考慮して治療薬を選択することの有用性を示唆しています。また視神経脊髄炎における臨床研究において、患者を研究に含める際に、患者が群発期にあるかどうかを考慮に入れる重要性も示唆します。今後、群発期と間欠期における患者データを比較することで、視神経脊髄炎の病態機序の更なる解明が期待されます。

## 【用語説明】

- 注1. 視神経脊髄炎：血清中に水チャネルタンパク質アクアポリン 4 に対する抗体が出現することを特徴のひとつとする自己免疫関連の中枢神経疾患。適切な免疫抑制治療を施さなければ、主として視神経炎と脊髄炎の再発を高い確率で繰り返す。
- 注2. 抗アクアポリン 4 抗体：視神経脊髄炎患者の血清中に特異的に見られる抗体。2004 年に東北大学と米国メイヨークリニックから報告され、2005 年に Lennon らにより同抗体の対応抗原が水チャネルタンパク質であるアクアポリン 4 であることが同定された。現在、抗アクアポリン 4 抗体は

視神経脊髄炎の国際診断基準にも明記されており、重要な検査項目として世界中で測定されている。

注3. 分子標的治療薬：特定の分子標的（遺伝子やタンパク質など）にのみ効果を持つ薬剤。

### 過去に3回以上の発作を経験した視神経脊髄炎症例

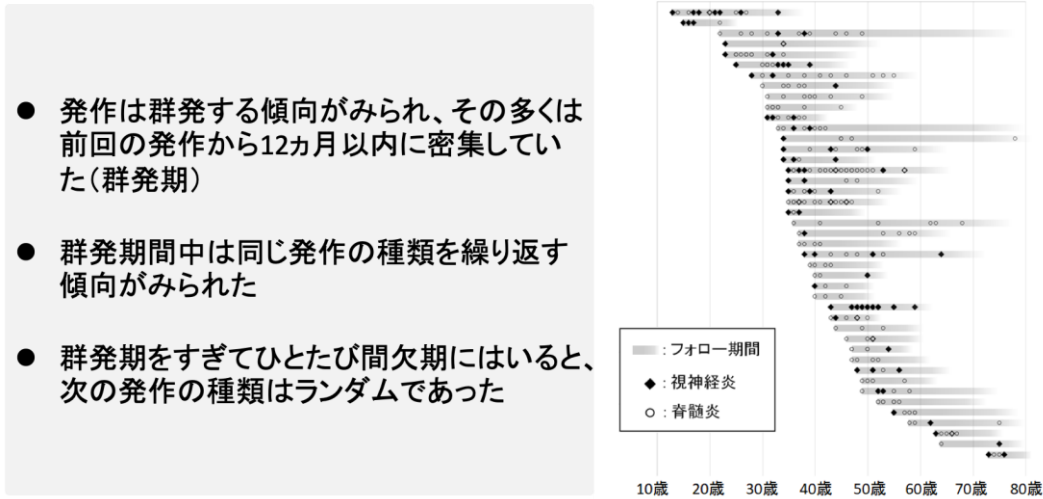
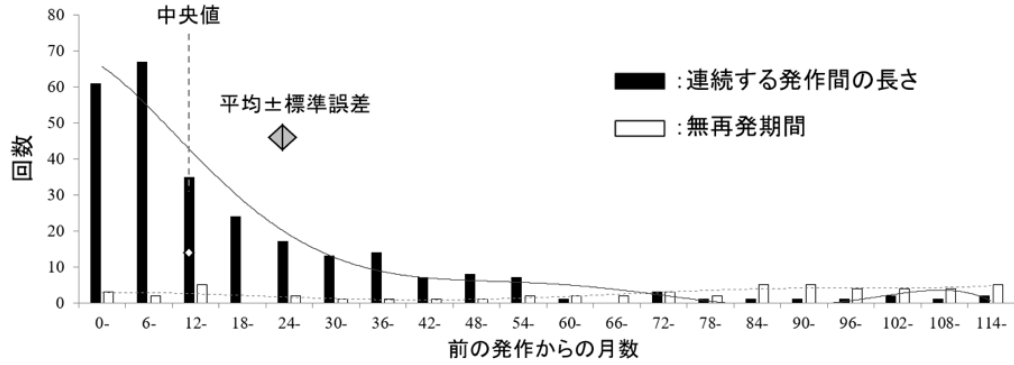


図 1. 視神経脊髄炎の患者における臨床経過

全期間（視神経脊髄炎患者69名、のべ273発作回数）



再発予防治療下（69名、のべ217発作回数）

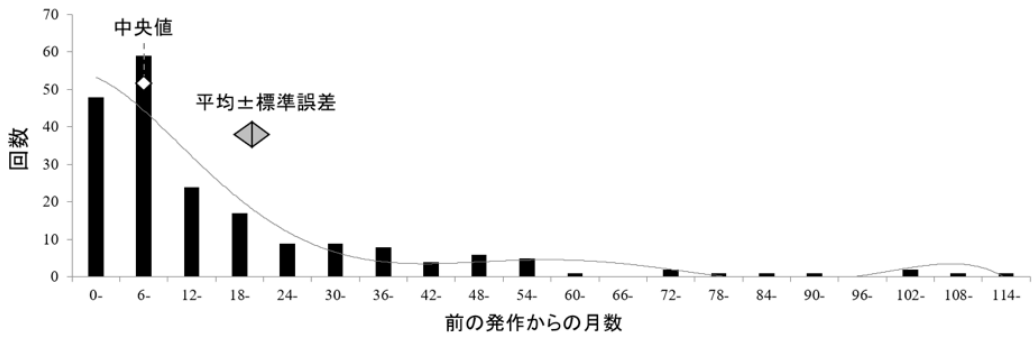


図 2. 連続する発作間の長さを示すヒストグラム

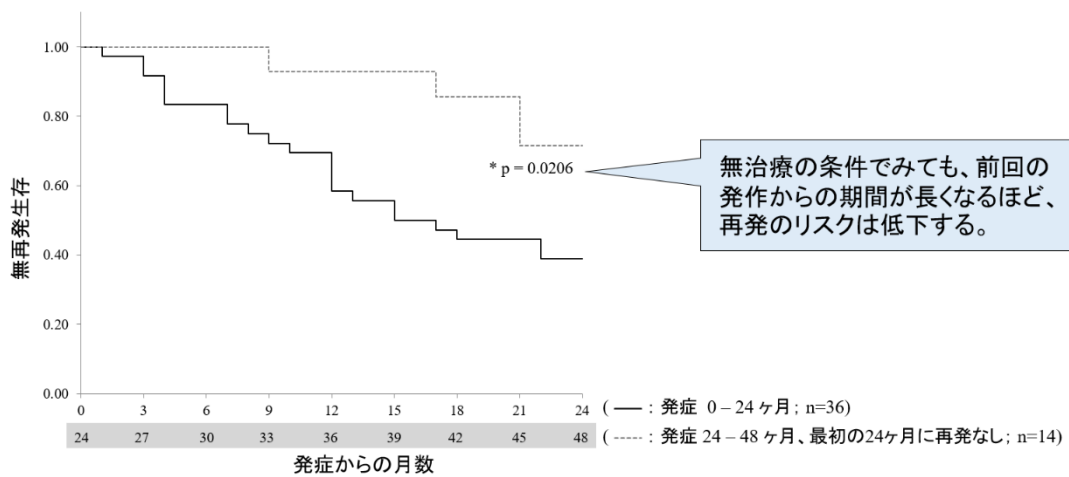


図 3. 無治療の条件下における、無再発期間ごとの再発リスク

**【論文題目】**

Title: Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence

Authors: Tetsuya Akaishi, Ichiro Nakashima, Toshiyuki Takahashi, Michiaki Abe, Tadashi Ishii, Masashi Aoki

日本語タイトル: 視神経脊髄炎における発作の群発性

著者名: 赤石 哲也、中島 一郎、高橋 利幸、阿部 倫明、石井 正、青木 正志

雑誌名: Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation

DOI: 10.1212/NXI.0000000000000640

**【お問い合わせ先】**

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科神経内科  
教授 青木正志(あおきまさし)

Eメール: aokim@med.tohoku.ac.jp

東北大学東北メディカル・メガバンク機構  
助教 赤石哲也(あかいしてつや)

電話番号: 022-717-7587

Eメール: t-akaishi@med.tohoku.ac.jp

(取材に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室

電話番号: 022-717-7891

FAX 番号: 022-717-8187

Eメール: pr-office@med.tohoku.ac.jp