

原著論文

抗 AQP4 抗体陰性視神経脊髄炎に対する アフェリシス療法の効果

瀬 島 啓 史^{*1}・大久保 淳^{*1}・板 垣 紋 子^{*1}・前 田 卓 馬^{*1}
 荒 井 慎 吾^{*1}・宮 本 聡 子^{*1}・倉 島 直 樹^{*1}・飯 盛 聡一郎^{*2}
 内 藤 省太郎^{*2}・岡 戸 丈 和^{*2}・頼 建 光^{*2}

^{*1} 東京医科歯科大学医学部附属病院 ME センター, ^{*2} 同腎臓内科

Effect of Various Plasmapheresis Therapies for Seronegative Neuromyelitis Optica

Hiroshi Seshima^{*1}, Atsushi Ohkubo^{*1}, Ayako Itagaki^{*1}, Takuma Maeda^{*1}, Shingo Arai^{*1},
 Satoko Miyamoto^{*1}, Naoki Kurashima^{*1}, Soichiro Iimori^{*2}, Syotaro Naito^{*2},
 Tomokazu Okado^{*2} and Tatemitsu Rai^{*2}

^{*1} *Medical Engineering Center, Medical Hospital of Tokyo Medical and Dental University,*

^{*2} *Department of Nephrology, Tokyo Medical and Dental University*

Summary A patient with seronegative neuromyelitis optica was treated with three different modalities of plasmapheresis: plasma exchange (PE), selective plasma exchange (SePE), and immunoadsorption plasmapheresis (IAPP). We investigated the improvement of grip strength and manual muscle testing (MMT), and the removal ratio of immunoglobulin G (IgG) and fibrinogen (Fbg) by each modality. The mean percent reductions of IgG and Fbg by PE, SePE and IAPP were as follows: IgG: 67.1%, 58.1% and 38.2% and Fbg: 68.8%, 24.3% and 51.7%, respectively. Grip strengths and all components of MMT were improved by both PE and SePE. However, worsening of several components of MMT was observed for IAPP. The bleeding tendency seen after six sessions of PE was improved by changing the therapy to a combination of PE and SePE. Removal of IgG contributed to the improvement of symptoms and the bleeding complication was presumably caused by the removal of coagulation factors. Compared with IAPP, PE can be considered to be a more appropriate plasmapheresis therapy for the present case. It is important to select the appropriate plasmapheresis modality such as the combination therapy of PE and SePE on the basis of maintenance of coagulation factors.

Key words: seronegative neuromyelitis optica, plasmapheresis therapy, plasma exchange, selective plasma exchange, immunoadsorption plasmapheresis

要 旨 抗体陰性視神経脊髄炎の患者に対して施行した単純血漿交換 (PE), 選択的血漿交換 (SePE), 免疫吸着 (IAPP) について, 治療前後の免疫グロブリン G (IgG), フィブリノーゲン (Fbg), 握力, 徒手筋力テスト (MMT) の動態を後ろ向きに検討した. IgG 除去率と Fbg 低下率は各々, PE で平均 67.1%・平均 68.8%, SePE で平均 58.1%・平均 24.3%, IAPP で 38.2%・51.7% であった. PE と SePE では両握力および全部位の MMT が治療後に改善したが, IAPP では一部の MMT が増悪した. また複数回の PE 施行後に認められた止血不良は, PE と SePE を組み合わせることにより消失した. 本症例では, 症状の改善に IgG の除去が関与し IAPP より PE の方が有効であったと考えられた. また凝固因子の保持も考慮した PE と SePE の併用療法といったモダリティの選択も重要であると考えられた.

1. 背 景

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) は抗アクアポリン 4 (aquaporin 4: AQP4) 抗体が関与す

る視神経炎と脊髄炎を主体とする症候が再発寛解を示すアストロサイト障害性の炎症性疾患であるという概念が確立してきた¹⁾. 2010 年の改訂 McDonald 基準においても NMO を多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) から識別する必要性が明記され²⁾, 抗 AQP4 抗体に関しては 2006 年の Wingerchuk らの診断基準に

2015 年 3 月 13 日受付, 2015 年 7 月 10 日受理.

取り入れられた³⁾。しかしながら、全ての NMO 患者において抗 AQP4 抗体は陽性ではなく、臨床型が NMO を示唆し、抗 AQP4 抗体が陰性である seronegative NMO の症例が存在する。seronegative NMO では抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が陽性になることもある⁴⁾。さらに、seropositive NMO が免疫学的治療により抗 AQP4 抗体が低下や陰性化するという報告もある^{5,6)}。

seronegative NMO の治療は、seropositive NMO の治療に準じることが多く、2 群間で免疫抑制剤治療の反応性の差異は明らかではないとされている¹⁾。NMO の治療では、ステロイドパルス療法の治療効果が乏しい場合の血漿交換療法 (plasma exchange: PE) や免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis: IAPP) の有用性についての報告が複数存在する⁷⁻¹²⁾。さらに急性増悪期の治療としては、早急にステロイドパルス療法を行うものの無効であることも稀ではなく、そのような場合にはアフエリス療法を行うことにより半数以上の症例で臨床的改善が見られ、また長期の再発抑制療法として定期的なアフエリス療法が再発予防に有効であった症例の報告もある¹⁾。

しかしながら、seronegative NMO に対するアフエリス療法ならびにその有効性について言及した報告は少ない。

2. 目 的

seronegative NMO 患者に対して施行したアフエリス療法について後ろ向きに解析を行い、各アフエリス療法の有効性について比較検討を行った。

3. 方 法

一般的な血漿分離膜を用いた単純血漿交換である PE、選択的血漿分離膜を用いた単純血漿交換である選択的血漿交換療法 (selective PE: SePE)、そして IAPP を施行した時における各アフエリス療法前後の免疫グロブリン G (immunoglobulin G: IgG) 値およびフィブリノーゲン (fibrinogen: Fbg) 値、徒手筋力テスト (manual muscle testing: MMT) と握力測定の動態を後ろ向きに検討した。

なお、統計学的検討は数値の表記を平均±標準偏差で表記した。PE と SePE における処理量と IgG および Fbg 除去率は Mann-Whitney U-test、治療前後の MMT は Wilcoxon signed-rank test にて解析を行った。

4. 症 例・経 過

患者：40 歳代、男性。

主訴：視力障害、歩行障害、上肢巧緻運動障害・姿勢時振戦。

既往歴：10 歳で急性気管支炎、28 歳で肺炎・咽頭炎、28 歳で虫垂炎。

家族歴：神経疾患なし。

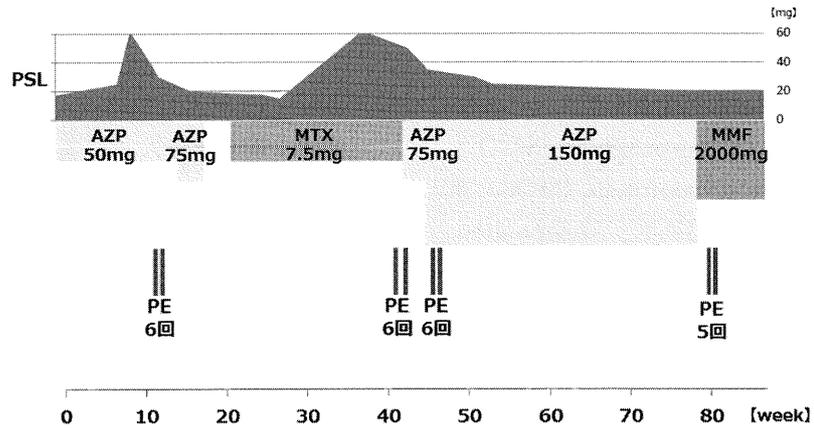
現病歴：頸椎造影 MRI にて T1W1 低信号、T2WI 高信号でリング状造影効果を伴う病変異を認め、脊髄炎で入院となった。視力は比較的暗点と視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) の両側延長を認め、髄液蛋白上昇および 3 椎体以上の脊髄中心性病変から NMO と診断されたが、抗 AQP4 抗体は陰性であった。

臨床経過：ステロイドパルス療法にて症状が寛解し退院となったが、両上肢の脱力感と感覚異常が見られたために再び入院となり、ステロイドパルス療法を施行するも、症状の改善が乏しくアフエリス治療を併用することとなった。12 週目に PE を施行し改善を得たが、その後再発寛解を繰り返し、薬物治療ならびに定期的な PE を併用した (図 1)。

PE の回数も頻回となり、短期留置型血液浄化用カテーテルの留置も困難となったことから、バスキュラーアクセスとして自己血管による内シャントを造設し、119 週目より内シャントの使用を開始した。PE 後の内シャント血管穿刺部の止血時間は通常 10 分であったが、142 週目に 6 回の PE を隔日施行した際には止血時間として 1 時間 30 分を要した。また 149 週目に IAPP を 6 回施行したが、症状の改善が乏しく PE を 2 回追加施行することとなった (図 2)。

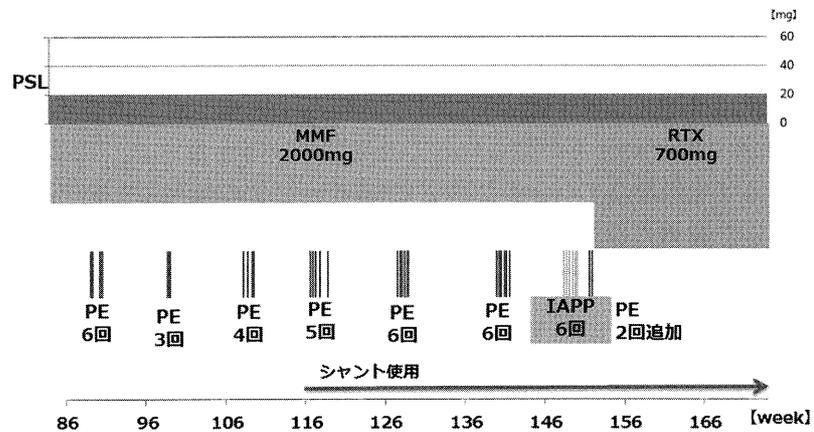
176 週目より、PE による凝固因子の低下やそれによると考えられる止血時間の延長を考慮し、SePE の施行を開始した。隔日の施行でも止血時間は以前のように 10 分となった。しかし、患者自身は SePE に比べ PE の方が症状の改善が大きい印象があったため、PE と SePE を組み合わせてアフエリス治療を施行したところ、止血時間の延長などもなく症状の改善を認め、安全なアフエリス治療を施行することが可能であった (図 3)。

免疫学的療法は、ステロイドとして prednisolone (PSL) を投与しながら、免疫抑制剤として azathioprine (AZP)、methotrexate (MTX)、mycophenolate mofetil (MMF)、rituximab (RTX)、cyclosporin (CyA)、そして tacrolimus (Tac) を適宜併用し



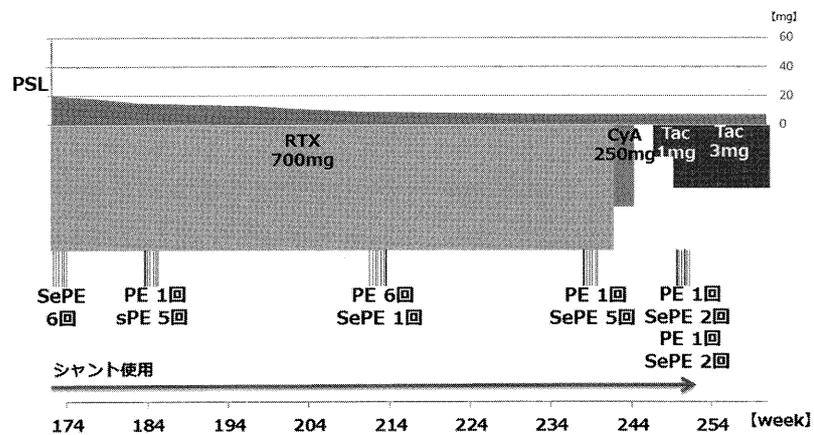
PSL:prednisolone, AZP:azathioprine, MTX:methotrexate, MMF:mycophenolare mofetil
PE:plasma exchange

図1 経過表 (0~80 週)



PSL:prednisolone, MMF:mycophenolare mofetil, RTX:rituximab
PE:plasma exchange, IAPP:immunoabsorption plasmapheresis

図2 経過表 (86~173 週)



PSL:prednisolone, RTX:rituximab, CyA:cyclosporin, Tac:tacrolimus
PE:plasma exchange, SePE:selective plasma exchange

図3 経過表 (174~260 週)

で行われた。具体的な免疫抑制剤の投与方法は図の通りである。なお AZP は薬疹が疑われ中止となり、MTX へ変更された。その後薬疹は他剤によるものであったことが判明し、AZP を再開したものの無効と判断され、MMF へ変更となった。しかし MMF も効果不十分と判断され、RTX の投与が開始となった。しかし RTX も MMF と同程度の効果であったと判断され、CyA に変更されたが、倦怠感が強く終了となった。その後 Tac 投与に変更されている。

自己抗体に関しては、216 週目に抗 AQP4 抗体、193 週目と 214 週目に抗 MOG 抗体の再検を行ったが、いずれも陰性であった。

5. 結果

5.1 施行条件

PE における血漿分離膜は Plasmaflo OP-05W[®], Plasmaflo OP-08W[®], SePE の血漿分離膜は Evacure EC-4A[®] を用い、IAPP は血漿分離膜に Plasmaflo OP-05W[®], 吸着器はイムソーバ TR-350[®] を使用した。血漿処理量は IAPP では 2,000 mL, PE では循環血漿量 (plasma volume:PV) の 0.9 倍, SePE では PV の 1.15 倍を目標に施行した。なお、置換液にはアルブミン (albumin:Alb) 溶液を用い、置換液濃度を PE は患者治療前血清 Alb (SAlb) と同程度, SePE は SAlb の 0.75 倍で施行した。

5.2 各種除去率

処理量は IAPP ($n=1$) では 0.56 PV, PE ($n=10$)

では 0.88 ± 0.04 PV, SePE ($n=19$) では 1.14 ± 0.10 PV, IgG 除去率は, IAPP ($n=1$) では 38.2%, PE ($n=10$) では $67.1 \pm 3.3\%$, SePE ($n=19$) では $58.1 \pm 3.5\%$ であった。Fbg 低下率は, IAPP ($n=1$) では 51.7%, PE ($n=10$) では $68.8 \pm 8.1\%$, SePE ($n=19$) では $24.3 \pm 5.4\%$ であった。PE は SePE に対して PV は有意に低い。しかし, IgG および Fbg 除去率は有意に高かった (表 1)。

5.3 治療効果

各アフエリシス療法による治療効果として、その前後の握力と MMT を測定した。PE と SePE では、両手の握力そして測定した全ての部位における MMT が治療後に上昇し改善した。IAPP では、握力 (右/左) は 44.2/39.1 g から 54.6/46.8 kg, 三角筋の MMT (右/左) は 4-/4- から 5/5 と改善を認めたが、下肢筋力の MMT はそれぞれ腸腰筋 4+/4- から 4/4, ハムストリング 4/4 から 4/4-, 四頭筋 3/3 から 4/4-

表 1 各アフエリシス療法の除去率

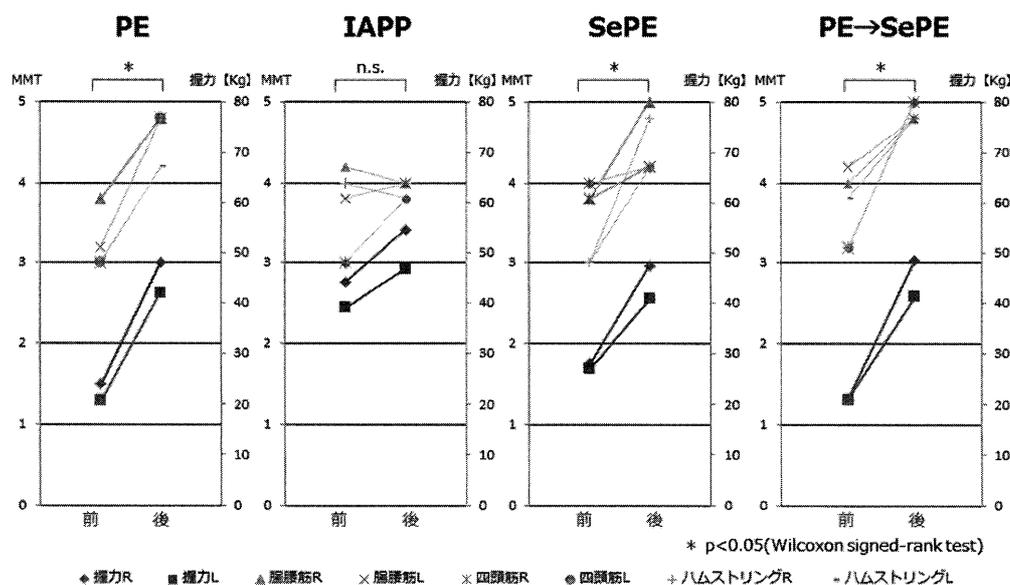
| 方法 | 処理量 PV | IgG 除去率 [%] | Fbg 除去率 [%] | n |
|------|--------------------|-------------------|-------------------|----|
| IAPP | 0.56 (2L) | 38.2 | 51.7 | 1 |
| PE | 0.88 ± 0.04]* | 67.1 ± 3.3]* | 68.8 ± 8.1]* | 10 |
| SePE | 1.14 ± 0.10] | 58.1 ± 3.5] | 24.3 ± 5.4] | 19 |

処理量 PV = 体重/13 × (100 - Ht)/100.

* $P < 0.01$ (Mann-Whitney U-test).

IAPP は $n=1$ のため有意検定は施行していない。

PV : plasma volume, Ht : hematocrit, Fbg : fibrinogen, IAPP : immunoadsorption plasmapheresis, PE : plasma exchange, SePE : selective plasma exchange.



PE:plasma exchange, IAPP:immunoadsorption plasmapheresis, SePE:selective plasma exchange

図 4 各アフエリシス療法前後の握力と MMT

となり、右側腸腰筋と左側ハムストリングのMMTは低下した。治療前後のMMTはIAでは有意差は見られず、その他の治療では有意に上昇した(図4)。

6. 考 察

抗AQP4抗体の多くはIgG1に存在すると言われており¹³⁾、通常のseropositive NMOに対してIAPPを施行する際には血漿処理量は1,500 mLで良いと考えられる⁴⁾。しかしながら本症例はseronegative NMOであり、IgG1だけではなくIgG3の吸着もできるような血漿処理量を2,000 mLと設定した¹²⁾。PEの血漿処理量については、多発性硬化症治療ガイドラインにおいて、PE1回につき40~50 mL/kgの血漿処理を行うとされている¹⁴⁾。以前我々は平均血漿処理量が41.9 mL/kg (PVの0.86倍)のとき、PEによる平均IgG除去率が64.1%であったことを報告しており¹⁵⁾、当院ではIgGを65%除去することを目標に血漿処理量をPVの0.9倍としてPEを施行している。また我々はSePEの血漿処理量についても、PVの1.15倍を処理することでIgGを50%程度除去することが可能であると報告している¹⁶⁾。SePEでも血漿処理量を多くすることにより、IgGの除去率をさらに上げることは可能であるが、Alb使用量が多くなってしまふなどの欠点もある。現在、我々はIgGを50%除去することを目標にPVの1.1倍程度でSePEを施行している。

IAPPは、IgG2とIgG4では1,000 mL、IgG1では1,500 mL、IgG3では2,000 mLで吸着率が低下するため¹²⁾、処理量すなわち吸着量には限界がある。PEやSePEは膜分離で除去を行うため、処理量を増やすことでIgG除去を増やすことが可能であり、IgG除去に主眼を置いた場合にはPEやSePEの方がIAPPよりも有用となりえる。本症例の治療効果の指標として握力とMMTを測定したが、握力は全てのアフエレス療法で改善を認めた。しかし、IAPPよりPEやSePEの改善の程度が大きく、PEとSePEにおいては握力やMMTの数値の改善の程度に大きな差異は認められなかった。しかし、IAPPにおいてもMMTの低下した筋が認められた。また、seronegative NMOは抗AQP4抗体陰性であり病因抗体は不明である。もしIgGをターゲットとした場合IgG1のみならずIgGサブクラス全体を効率よく除去することが必要と想定される。握力やMMTの改善の結果からも、IAPPよりもPEやSePEが有用であったことは、IgG除去率が治療効果に影響を与えたことを示唆するとも

考えられる。患者自身の印象としてはPE施行後の改善が一番大きかったため、IgGの除去量をさらに多くすることや、SePEでは除去することが困難なIgMなども治療ターゲットにすることなどについて検討する必要がある、今後の課題と言える。

凝固因子に関しては、Fbgの低下はIAPPでは51.7%、PEでは68.8%と大きく、SePEでは24.3%と低く抑えることができた。複数回のPE施行においては止血時間が延長したが、SePEを用いることで止血時間の延長を抑えることができた。以前我々はEC-4AのFbgの篩係数(sieving coefficient:SC)は0、第XIII因子のSCは0.17と低値であることを報告しており¹⁷⁾、凝固因子を保持しながらIgGを除去可能なSePEは自己免疫疾患に対するアフエレス療法の一選択肢として有用であると言えよう。また本症例のようにPEとSePEを併用することにより、PEによるIgGを含むγグロブリン全体の除去率の上昇、そしてSePEによる凝固因子の保持といったお互いの長所を活かしたアフエレス療法が可能となる。

初回にPEを施行する方法、最終回にPEを施行する方法、中2日空いた日にPEを施行する方法など様々な方法を試みたが、治療効果の差ははっきりしなかったため、アフエレスの併用療法に関しては今後さらなる検討が必要である。

7. 結 語

seronegative NMO患者に対する様々なアフエレス療法では、握力やMMTを含む症状の改善においてはIAPPよりPEやSePEを含めた血漿交換療法の方が有効であった。またPEとSePEの併用療法など、一種類のアフエレス療法にとらわれず、患者の状況にあったモダリティを選択することが重要であると考えられた。

著者の利益相反 (conflict of interest: COI) 開示: 著者(岡戸文和)は2013年4月1日~2014年10月31日にバクスター株式会社、大塚製薬株式会社による寄付講座に所属した。本論文発表内容に関連してそれ以外の申告すべき事項はない。

文 献

- 1) 藤原一男: 標準的神経治療 視神経脊髄炎 (NMO) 総論. 神経治 2013; **30**(6): 777-81
- 2) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al: Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011; **69**(2): 292-302
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittcock SJ, et al: Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*

- 2006; **66**: 1485-9
- 4) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al: Seronegative neuromyelitis optica spectrum-the challenges on disease definition and pathogenesis: *Arq Neuropsiquiatr* 2014; **72**(6): 445-50
 - 5) 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**(Pt 5): 1235-43
 - 6) Jarius S, Aboul-Enein F, Waters P, et al: Antibody to aquaporin-4 in the long-term course of neuromyelitis optica. *Brain* 2008; **131**(Pt 11): 3072-80
 - 7) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al: Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Multiple Sclerosis* 2007; **13**: 128-32
 - 8) 久保幸子, 大橋高志, 清水優子, 他: 抗 AQP4 抗体陽性症例の臨床像. *神経免疫学* 2008; **16**(1): 66
 - 9) 井口貴子, 王子 聡, 伊崎祥子, 他: LSCL を有しステロイド治療抵抗性 MS に対する免疫吸着療法—抗 AQP4 抗体と IgG サブクラス—. *神経免疫学* 2008; **16**(1): 53
 - 10) 杉崎健太郎, 中林 巖, 小島 糾, 他: 免疫吸着療法 (IAPP) により軽快しえた視神経脊髄炎 (NMO) 関連疾患の 2 例. *透析会誌* 2011; **44**(9): 969-75
 - 11) Wang KC, Wang SJ, Lee CL, et al: The rescue effect of plasma exchange for neuromyelitis optica. *J Clin Neurosci* 2011; **18**: 43-6
 - 12) 野村恭一, 王子 聡: 免疫吸着 (TR350) 療法は自己抗体の IgG サブクラスにより除去能が異なる, 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服事業 (免疫性神経疾患に関する調査研究) 平成 20 年報告, 2009, pp. 52-5
 - 13) Isobe N, Yonekawa T, Matsusita T, et al: Quantitative assays for anti-aquaporin-4 antibody with subclass analysis in neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2012; **18**(11): 1541-51
 - 14) 多発性硬化症治療ガイドライン作成委員会: 多発性硬化症治療ガイドライン, 医学書院, 東京, 2010, pp. 50-3
 - 15) 宮本聡子, 大久保淳, 中村紋子, 他: アルブミン溶液を用いた単純血漿交換療法. *日アフレスシス会誌* 2013; **32**: 155-61
 - 16) 大久保淳, 倉島直樹, 前田卓馬, 他: 選択的血漿分離器を用いた血漿交換は自己免疫疾患治療に有用か. *日血浄化技会誌* 2014; **22**(2): 169-72
 - 17) Ohkubo A, Kurashima N, Nakamura A, et al: Solute removal capacity of high cut-off membrane plasma separator. *Ther Apher Dial* 2013; **17**: 484-9
- 連絡先: 〒113-8510 東京都文京区湯島1丁目5番45号 東京医科歯科大学医学部附属病院MEセンター 瀬島啓史
Tel. 03-5803-5659 Fax. 03-5803-5659 E-mail: seshnori@tmd.ac.jp