

第31回 日本神経免疫学会学術集会 モーニングセミナー 2

神経免疫学の潮流を探る

～診断学から治療学、他領域連携へ～

■ 2019年9月27日(金)

■ 幕張メッセ 国際会議場



演者

中原 仁先生

慶應義塾大学 医学部
神経内科 教授

座長

中島 一郎先生

東北医科薬科大学 医学部
老年神経内科学教室 教授

座長からのメッセージ

自己免疫が関与する神経疾患には、多発性硬化症や視神経脊髄炎などの中枢神経の脱髄疾患の他に、神経筋結合部疾患である重症筋無力症、末梢神経疾患であるギラン・バレー症候群や慢性炎症性脱髄性多発神経炎、筋炎などがある。従来、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などで治療していた疾患ばかりであるが、近年の生物学的製剤の開発の進歩により、それぞれの疾患に特異的な分子標的治療に移行しつつある。必然的に診断あるいは病態把握の正確性が求められるようになり、診断基準も症候から病態、すなわち自己抗体などのバイオマーカーによる分類にシフトしてきている。また、悪性新生物に対する免疫チェックポイント阻害薬による副作用で、かつて経験したことのないような神経筋疾患が生じている。今後、神経免疫を専門とする医師の役割はますます高まることが予想され、若きリーダーである中原先生にその潮流を教えていただいた。

Summary

- 多発性硬化症は診断基準の改変により早期治療が可能となり、治療法によってはNEDA 達成率が80%以上に到達している。
- 多発性硬化症の治療は「する・しない」の時代から、「リスク・ベネフィット」の時代に変貌を遂げている。
- 視神経脊髄炎の診断には、抗AQP4抗体検査が重要であるが、ELISA法は偽陰性があり、必要に応じてCBA法の検討が重要である。
- 重症筋無力症の診断には、抗AChR抗体と抗MuSK抗体のいずれかが検出されることが重要である。
- 重症筋無力症の治療に分子標的薬が導入され、これまで以上に「リスク・ベネフィット」の判断が重要になっている。
- がん領域で頻用される免疫チェックポイント阻害薬の副作用が神経内科領域に生じうることに注意が必要である。
- 免疫チェックポイント阻害薬の副作用として生じたギラン・バレー症候群ではステロイドを使用するなど、通常と異なる対応が必要になることがある。
- 神経免疫学は診断学から治療学へのパラダイムシフトを迎えつつ、他領域との連携が益々重要になっている。

共催：第31回 日本神経免疫学会学術集会
株式会社ビー・エム・エル
株式会社コスミックコーポレーション

神経免疫学の潮流を探る ～診断学から治療学、他領域連携へ～

中原 仁 先生

慶應義塾大学 医学部 神経内科 教授

Keywords: 自己免疫疾患 視神経脊髄炎 進行性多巣性白質脳症 McDonald診断基準 抗AQP4抗体
ELISA法 CBA法 抗AChR抗体 抗MuSK抗体 補体 免疫チェックポイント阻害薬

MSにおける診断学の隆興

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis 以下 MS) の最古の記録は14世紀ですが、近代医学としては1840年に英国のMcKenzieが臨床像を記述したことから始まります。1868年にはフランスのCharcotが脱髄病理を指摘、そして1916年に英国のDawsonが炎症性脱髄を初めて描写しました。その後1935年、米国のThomas Riversがサルにウサギの脳抽出物を接種して実験的自己免疫性脳脊髄炎 (Experimental autoimmune encephalomyelitis 以下 EAE) 惹起に成功。1960年には同じく米国のPhilip Patersonがリンパ球移植によってEAEを発症させたため、この頃からMSを自己免疫疾患と認識するようになりました。しかし、

1965年におけるMSの臨床定義は「空間的多発性・時間的多発性を満たす中枢神経系脱髄疾患のうちで原因不明のもの」¹⁾としており、自己免疫が謳われていたわけではありませんでした。

1980年代に入り、MSの脱髄巣がMRIによって可視化できる可能性が初めて指摘されています²⁾。しかし、実際の臨床応用が拡大したのは、MS病態修飾薬が市販化された90年代以降のことでした。1993年、米国FDAがMS治療薬としてインターフェロン (Interferon 以下 IFN) - β を承認しましたが、その治験ではMRIによる効果判定をエンドポイントに置いています。このため、1990年代以降急速にMS領域でMRIが使用されるようになりました。

2001年、現在使用されているMcDonald診断基準³⁾が登場し、ここで初めてT2-高信号病変を持って脱髄病変と見なすと提唱されました。その後、IFN- β は第1選択薬として使用されていますが、2007年には早期診断・早期治療による長期予後改善の可能性が報告されています⁴⁾ (図1)。2001年のMcDonald診断基準では3か月以上の間欠期を置いて、新たな病変の発生を診るとなっていますが、2005年の改訂では30日に短縮されており⁵⁾、早期のMS診断を可能にするという動きになってきました。2010年の改訂では、さらに早期診断を可能にするため「空間的多発性」の要件を簡略化、「時間的多発性」を証明するために必要な期間を撤廃しました⁶⁻⁷⁾。1回のMRI撮影で造影・非造影病変が混在している場合でもその1つをもって時間的多発性と認定してよいと解釈が加えられたわけです。このように診断期間が次第に短縮されてきましたが、その前後で多くの薬剤が登場しました。

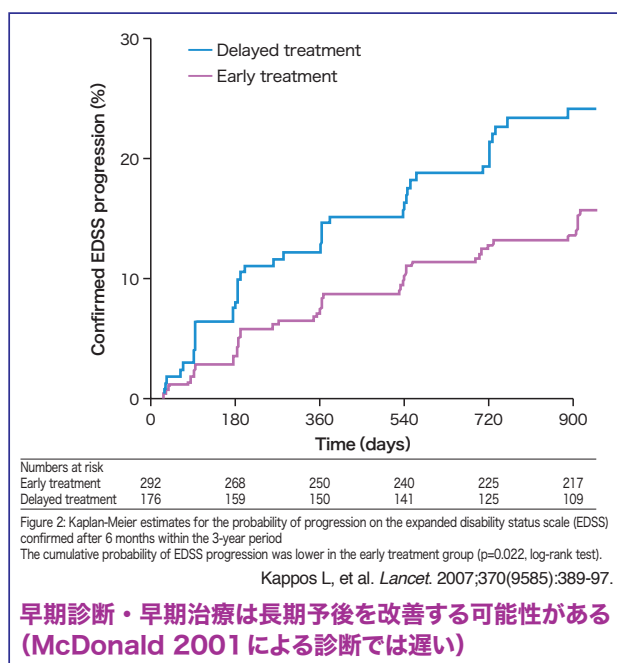


図1 早期診断・早期治療のベネフィット

MSの治療学について

原因不明なMSの診断は病理学的には非常に難しいものです。しかし、臨床現場では治療学を優先させることによって診断学を変えてきました。

現在使用されている薬剤の2年間におけるNEDA (No Evidence of Disease Activity) の維持率を見ると、初期に登場したIFNは20%前後でプラセボより少し高い程度でした。その後、ジメチル fumarate、フィンゴリモド、ナタリズマブが登場し、海外では米国を主体に造血幹細胞移植 (Hematopoietic Stem Cell Transplantation 以下 HSCT) まで行われるようになりました。NEDA 達成率は80~90%台まで到達し、MSにおける再発寛解、時間的多発性はほぼ消失するところまで治療が進んできました⁸⁾。

しかし、治療方法が進化する中で新たな問題を抱えることになりました。ナタリズマブなどの副作用、進行性多巣性白質脳症 (Progressive Multifocal Leukoencephalopathy 以下 PML) の発症です。2005年、ナタリズマブの治験においてPMLの致死性症例が発生し⁹⁾、米国FDAがナタリズマブの治験を保留するという事態が起きました。この件については世界中が注目しましたが、米国議会の公聴会の席上で、「重篤な副作用があっても治療効果が高い」と患者団体とナタリズマブの開発担当者が説明したため治験が続行されることとなりました。結果、2006年にナタリズマブはFDAに承認されることになったのです。その後、長い時間を経てナタリズマブにおけるPMLの克服にいろいろな努力が続けられ、抗JCウイルス (JC Virus 以下 JCV) 抗体インデックスでリスクが階層化できるようになりました。近年、ナタリズマブが広く使われるに従い、PML発生率がプラトーになってきたことが報告されています¹⁰⁾ (図2)。

診断学から治療学、そしてその副作用への対応と神経免疫学が着実に進化してきました。現在では治療の合併症を

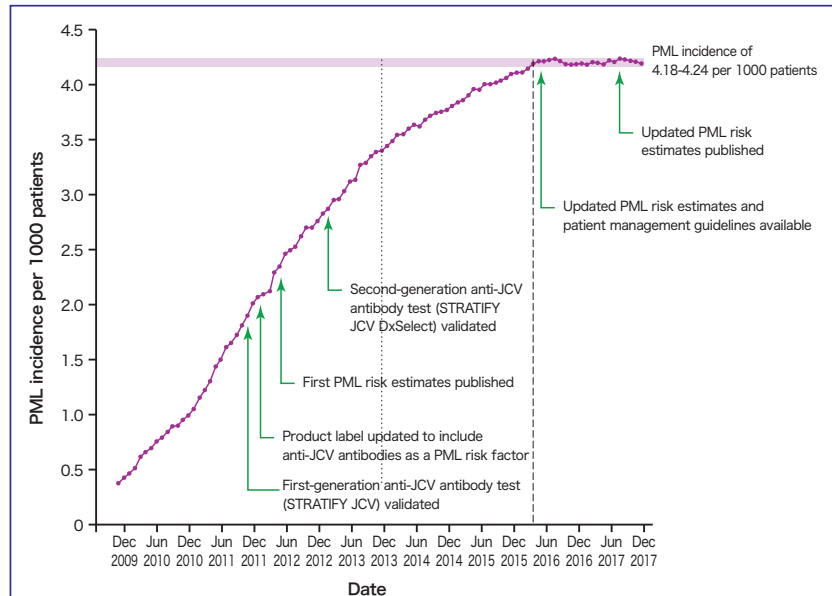


Figure 2. PML incidence among natalizumab-treated patients from November 2009 to December 2017

Green arrows show key milestones in PML risk stratification. The dashed line marks April 2016, when PML incidence appeared to stabilize.

Giovannoni G, et al. *ECTRIMS*. 2018; 228448; P604.

リスクマネジメントの成熟により重篤な副作用は抑制されるようになった

図2 リスクマネジメントの成熟と副作用の抑制 (例：ナタリズマブ)

いかに防ぐかというリスク・ベネフィットのマネジメントに傾注している状況にあります。

MS治療学の深化～視神経脊髄炎関連疾患～

MSの歴史を見ると、視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica 以下 NMO) 関連疾患の問題については東北大学が大きく貢献されています。2007年に発表された論文では「レトロスペクティブにはNMOと思われる患者さんに対してMSと診断し、IFN- β 1bを投与したところ視神経と脊髄脱髄を伴う多発性硬化症を悪化させた」¹¹⁾とあり、こうした臨床的に重要な観察が日本で相次ぎました。この時点から視神経脊髄炎関連疾患 (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders 以下 NMOSD) をMSから外そうという動きが出てきたわけです。

実際、NMOはMSとは異なる病理です。NMOSDの病変はMRIではT2高信号を呈し、MSのT2-高信号病変と類似しています。しかし実際には中心管に沿った病変には大きな穴が開いてしまっており、ネクロシスに近い

病態で、単なる脱髄というよりも激しい炎症を反映しているのです。2011年のMcDonald診断基準の改訂ではアジアとラテンアメリカという前提が付きましたが、NMOSDをMSから除外することが決定されました⁶⁾。

2013年、NMOSD診断のためのELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay)法による抗アクアポリン4 (Aquaporin-4以下AQP4)抗体検査が日本神経免疫学会等の働きかけにより1,000点で保険収載されました。大きな診断価値が出たことは間違いありません。しかし、ELISA法の感度は約70%程度であるため、偽陰性を考慮しなければなりません。つまり、抗AQP4抗体が陽性のNMOSD患者が4名いるならば、1名はELISA法で陰性となる可能性があることを解釈上考えておく必要があります。

NMOSDについては2015年にNMOSD diagnostic criteriaが作成されており¹²⁾、視神経や脊髄以外の病変であってもNMOSDである可能性があることを示しています。この中でも抗AQP4抗体のことが説明されており、いかに重要視されているかがわかります。

2017年のMcDonald診断基準の改訂では抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質 (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein以下MOG)抗体についての言及がありました。抗AQP4抗体が陰性であっても抗MOG抗体陽性となりNMOSD様の病態があり得ることを反映したのですが、

これは非常に重要な改変となりました¹³⁾(図3)。これからは抗MOG抗体をきちんと測定することが重要になると思います。

抗AQP4抗体にしても抗MOG抗体にしても、感度特異度の面から優れているのは、ELISA法ではなくCBA (Cell-Based Assay)法による判定です。ですから、**抗AQP4抗体がELISA法で陰性であっても、CBA法による再検討や抗MOG抗体の測定を検討することがMSの診断上重要です(巻末コラム参照)。**

MS治療学の展望

これからのMS治療において何が注目されるでしょうか。最近、B細胞の関与が指摘されており、進行型MSに対してB細胞や神経炎症を標的とした治療戦略が検討されています。また、髄鞘を再生する治験も米国を中心に多数行われており、近い将来、再生医薬品が登場してくるのではないかの期待が高まっています。

病態治療薬の開発競争がピークを迎えてきた観があり、現在はそのリスクマネジメントに話題が動きつつあります。今、我々が注目しているのは進行型MSです。治療法として炎症以外の要素についての研究、髄鞘再生療法が台頭してくると想定しています。

MGにおける免疫学的病態の解明

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis以下MG)の臨床像は1672年、英国のWillisによって初めて記述されています。Myasthenia Gravisという名称を使ったのは1895年、ドイツのJollyでした。その後、1900年代に入り、MG患者の胸腺リンパ腫の合併、筋肉へのリンパ球の集合などが報告され、1911年にはスイスのSauerbruchによって初めての胸腺除去手術が行われました。1934年、英国のWalkerがMGに対するコリンエステラーゼ阻害薬の有効性を報告しています。ピリドスチグミン、エドロホニウムといったコリンエステラーゼ阻害薬は1940～50年代に開発された薬剤ですが、現在でも使用されています。

Walkerのコリンエステラーゼ阻害薬の有効性の報告によってアセチルコリン受容体 (Acetylcholine Receptor以下

● McDonald診断基準の前提条件

他の疾患をまず除外すること
McDonald診断基準を鑑別診断のために使用しない
中枢神経系脱髄疾患の症状を呈する患者に限る
無症候性の患者には使用しない

● 以下の場合には「抗AQP4抗体」および「抗MOG抗体」を測定すること

NMOSDを示唆する患者
両側性視神経炎、重度の脳幹病変、長い脊髄病変、大きな大脳病変、脳病変がない場合、空間的多発性基準を満たさない場合

NMOSDが高リスクである集団
アフリカ系アメリカ人、アジア人、ラテンアメリカ人、小児

Thompson AJ, et al. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.

図3 最新版・改訂McDonald診断基準(2017):抗MOG抗体に言及

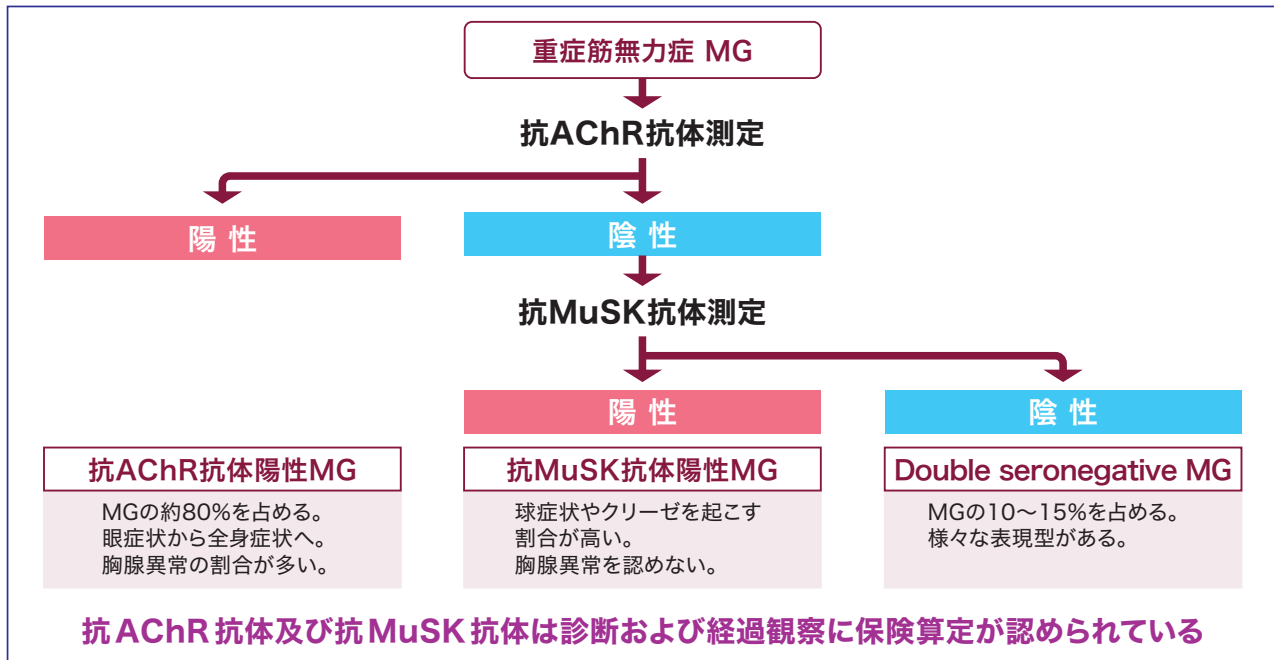


図4 MGの血清診断

AChR)に注目が集まりました。1973年には病理学的な視点で、健常者に比べてMG患者はAChRが減少していると発表されています¹⁴⁾。そして1974年、MG患者には抗AChR抗体が存在していることが報告されました¹⁵⁾。

また病理学的に病態の形成を示したのが、14歳のMG女児由来の血清をマウスに投与した試験です。結果は筋電図上に変化が見られ、MGの原因は血清(抗体)にあることが示されました¹⁶⁾。

紆余曲折を経て、現在では抗AChR抗体以外にも病原性となる自己抗体の存在がわかっています。**2014年のMG診療ガイドラインでは、抗AChR抗体と抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(Muscle Specific Kinase以下MuSK)抗体のいずれかが検出されることが重要**とされています(図4)。抗AChR抗体と抗MuSK抗体は、診断のみならず経過観察にも保険算定が認められており、必要に応じて測定することができます。

2018年現在、国内のMG患者は約30,000人と推計されていますが、寛解率は20%に満たない状況にあります。しかし、死亡率は決して高くはなく、MG患者さんの多くは長期治療を行っているのが現状と言えるでしょう。

MG治療学の歴史

1976年、MG治療として血漿交換療法(Plasma-Exchange以下PE)が用いられ、寛解に至ったことが報告されています¹⁷⁾。また、現在のMG治療は免疫グロブリン療法(Intravenous Immunoglobulin以下IVIg)が主ですが、最初の報告は1981年、特発性血小板減少性紫斑病の治療においてでした¹⁸⁾。しかし、すぐMGにも転用され、1984年にはMGにもIVIgが有効であることが示されています¹⁹⁾。さらに1997年にはPEとIVIgを比較した論文が発表されています²⁰⁾。基本的に有効性はほぼ同等と考えられましたが、副作用が圧倒的に少なかったためにIVIgの忍容性が勝る形となりました。1993年、MGの筋標本において補体が発見されます²¹⁾。それまでも補体がMGに関与しているとの報告はありましたが、補体の活性化が確認されたのはこの時が初めてでした。これによって**MGの病理が抗AChR抗体と補体による運動終板の破壊であることが解明されたのです(図5)**。

補体が治療上注目されたのは2007年発作性夜間ヘモグロビン尿症の治療薬としてFDAで承認されたエクリズマブでしょう。承認後、補体第5成分であるC5に対する抗体

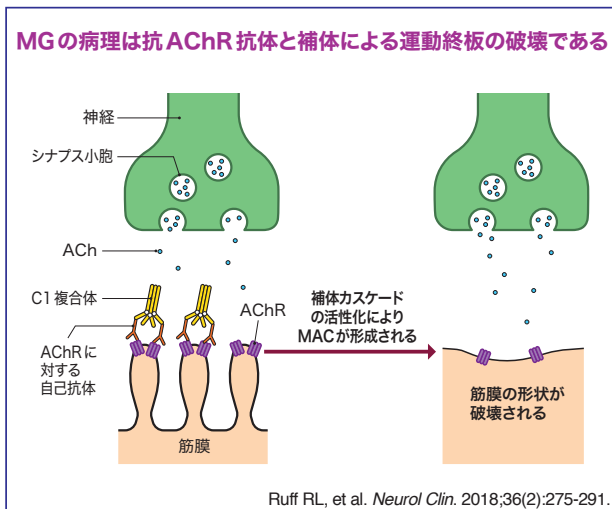


図5 MGにおける抗AChR抗体

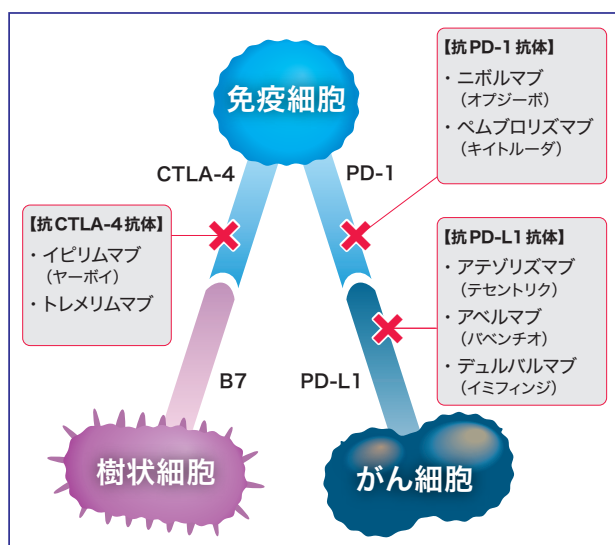


図6 免疫チェックポイント阻害剤

中枢神経系	髄膜炎・脳炎	0.3~0.1%
末梢神経系	末梢性ニューロパチー (その他ニューロパチー含む)	3.1~0.9%
	ギラン・バレー症候群	0.3~0.1%
神経筋接合部・筋	筋炎	0.6~0.1%
	心筋炎	0.1%
	重症筋無力症	0.1%
	横紋筋融解症	0.1%

添付文書情報を元に演者作成

図7 免疫チェックポイント阻害剤による重篤な神経系副作用

薬であるエクリズマブを実験的MG動物に投与したところ、終末終板の破壊を抑制して症状軽快となりました²²⁾。これにより急性期治療がPEとIVIgのみで、その後もステロイド投与しか治療法がなかった重症MGに対し、抗補体療法が新しく登場したことになります。しかし、この薬剤は副作用への注意喚起があり、現在のMG治療は次第にリスクとベネフィットのバランスを考える治療へと移行しつつあります。

神経免疫学の新しい潮流

神経免疫学は着実に診断学から治療学に向かっていますが、一方で他領域との連携が密になってきています。その1つが免疫チェックポイント阻害薬 (Immune Checkpoint Inhibitors 以下 ICPI) の登場に見ることができると思います。ICPIではPD-1阻害剤のニボルマブがよく知られていますが、それ以外にもCTLA-4阻害剤、PD-L1阻害剤などがあります(図6)。現在、約30,000症例の投与実績がありますが、神経内科としては重篤な神経副作用を知っておかなければなりません。ICPIは中枢神経系、末梢神経系、神経筋接合部・筋それぞれに副作用が見られるので注意が必要です(図7)。

1) 中枢神経系に対する副作用

66歳女性、ステージⅢbの肺腺がんにてニボルマブを投与、4カ月後に不随意運動と構音障害が出現した症例です。画像診断したところ基底核領域に広いFLAIR高信号が出ていました。この患者さんは脳脊髄液では蛋白細胞解離、オリゴクローナルバンドが陽性です。中枢の中で何らかの免疫学的なスイッチが入った状態で、ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone 以下 IVMP)、PE、ガンマグロブリン、リツキシマブなどの治療を行いました。効果が見られませんでした。患者さんのがんはステージⅢb、致命的ではない段階で発症したという報告です。

次の症例は44歳女性、ステージⅣの肺腺がん、1型糖尿病を併発しています。ニボルマブを投与したところ2カ月後に意識障害、嘔吐、舌の不随意運動が出現しました。脳脊髄液は蛋白正常でしたが、細胞数は軽度増多してい

ます。オリゴクローナルバンド、抗GAD (Glutamic Acid Decarboxylase) 抗体ともに陽性でした。IVMP、PEは効果がありませんでしたが、リツキシマブを投与したところ改善しましたので、その後6カ月毎にリツキシマブを継続しています。ニボルマブはALK (anaplastic lymphoma kinase) 阻害剤のブリガチニブに変更、肺腺がんは安定しました。

3例目は67歳女性、肺扁平上皮がんの患者さんです。ニボルマブ投与開始33日後に失語症を発症しました。脳脊髄液では細胞数増多、蛋白増多でしたが、その他は有意所見がありません。アシクロビルを投与しましたが、病状は進行してADL (Activities of daily living) 低下となりました。IVIgではわずかに効果が見られましたが、IVMPは無効、脳脊髄液でIgG indexの上昇を認めました。神経症状発症から53日後に死亡されています。

米国臨床腫瘍学会のASCO Practice Guidelineでは、**中枢神経系副作用として髄膜炎となった場合は重症度に依らず基本的にICPIを中止する**ように示されています。髄液検査で感染症が除外されるまではアシクロビル、抗生剤の投与を検討する。検査結果でICPIの副作用であると判明した場合はステロイド投与ということになります。

脳炎の場合は、第一に神経内科へのコンサルテーションということになっています。神経内科ではまずIVMPですが、これで効果がなかった場合はPEもしくはIVIgを行います。さらに適応外ですがリツキシマブの投与なども必要となります。

2) 末梢神経系に対する副作用

末梢神経系の副作用は末梢性ニューロパチーとギラン・バレー症候群を合わせると3%以上ありますので、比較的多く発症すると考えなければなりません。

45歳男性、ステージIVの鼻咽頭がんの患者さんですが、ニボルマブ最終投与後から14日後に複視、筋力低下、感覚低下が見られました。いわゆるギラン・バレー様パターンでしたのでIVIgを行ったところ再増悪となってしまいました。IVMPを3コースで著効したという症例です。PD-1阻害剤によって発症するギラン・バレー様、あるいは慢性

炎症性脱髄性多発神経炎様の病態に対してはIVMPで対応することが多く、一般のギラン・バレー症候群とは若干対応が異なる点が重要です。

次は42歳男性、ステージIVの腎細胞がんです。ニボルマブ投与開始後から100日後に手足のしびれが出現しました。症状がゆっくりと出てきたため神経内科に依頼された症例です。ギラン・バレー様でしたのでIVMPを行いました。投与量を減らすと症状が元に戻ってしまう状況がありました。**通常のギラン・バレー症候群と異なるのはステロイドの奏功性**で、この点を知っておくとたいへん便利です。

3) 神経筋接合部・筋に対する副作用

筋炎、心筋炎、重症筋無力症などがICPIの副作用として発症します。しかし、日本内科学会において、**抗PD-1抗体によるミオパチーは既知の炎症性筋疾患で分類できない筋病理であると発表**されました²³⁾。ですから、筋炎や重症筋無力症という名称とは別の様相の副作用が起こっていると考えなければなりません。ただ、基本的には治療抵抗性ではないので、IVMPによりクレアチニンキナーゼは下がる傾向があります。

最も重要なのは心筋炎の合併です。ICPIの副作用による筋炎はいろいろありますが、心筋炎は致命的ですので注意が必要です。ガイドラインでは、軽症の場合はICPIの継続が可能、中等症以上の場合はICPIを中止してステロイドを10mg未満投与し、クレアチニンキナーゼが正常化したらICPIを再開と示されています。神経内科としてはステロイド剤の投与量を減らして10mgを下回るかどうか、その後の治療につながる決め手になるかと思えます。とにかく心筋炎を否定できるかどうか極めて重要な点となります。

ICPIの神経系副作用をまとめました(図8)。

これまで神経免疫学は神経内科の一領域に過ぎないというイメージがあったかと思えます。しかし、ICPIの台頭によって神経免疫学が他領域と連携する必要性が増してきました。**神経免疫学は診断学から治療学へとパラダイムシフトを迎えている**のではないのでしょうか。神経免疫学

を専門とする医師の役割が、今後ますます大きくなっていくと思われます。

● **免疫チェックポイント阻害薬による神経系副作用は決して多くはない**

末梢性ニューロパチーと筋炎は軽症であれば休薬は必ずしも必要ない。よって、神経内科医は「軽症であるか」の判断を求められる。

● **稀ではあるが、致命的な神経系副作用の報告もある**

脳炎、ギラン・バレー症候群、心筋炎は致命的となり得る。

● **ステロイドを中心とする免疫学的治療が必要となる症例がある**

軽症例以外は免疫チェックポイント阻害薬の中止とステロイド治療を行う。

● **神経内科医との連携が重要である**

通常のギラン・バレー症候群では使用しないステロイド治療、筋炎や重症筋無力症のオーバーラップとして心筋炎が生じる可能性など、神経内科医がこの領域に精通していることが求められる。

References

- Schumacher GA, Beebe G, Kibler RF, et al. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;122:552-568.
- Young IR, Hall AS, Pallis CA, et al. *Lancet.* 1981;2(8255):1063-1066.
- McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. *Ann Neurol.* 2001;50(1):121-127.
- Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. *Lancet.* 2007;370(9585):389-397.
- Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. *Ann Neurol.* 2005;58(6):840-846.
- Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. *Ann Neurol.* 2011;69(2):292-302.
- Milo R. *Expert Opin Pharmacother.* 2015;16(5):659-673.
- Atkins HL, Bowman M, Allan D, et al. *Lancet.* 2016;388(10044):576-585.
- Kleinschmidt-DeMasters BK, Tyler KL. *N Engl J Med.* 2005;353(4):369-374.
- Giovannoni G, Kappos L, Berger J, et al. *ECTRIMS.* 2018; 228448; P604.
- Warabi Y, Matsumoto Y, Hayashi H. *J Neurol Sci.* 2007;252(1):57-61.
- Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. *Neurology.* 2015;85(2):177-189.
- Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. *Lancet Neurol.* 2018;17(2):162-173.
- Fambrough DM, Drachman DB, Satyamurti S. *Science.* 1973;182(4109):293-295.
- Almon RR, Andrew CG, Appel SH. *Science.* 1974;186(4158):55-57.
- Toyka KV, Brachman DB, Pestronk A, et al. *Science.* 1975;190(4212):397-399.
- Slone D, Siskind V, Heinonen OP, et al. *Lancet.* 1976;1(7974):1373-1375.
- Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al. *Lancet.* 1981;1(8232):1228-1231.
- Gajdos P, Outin H, Elkharrat D, et al. *Lancet.* 1984;1(8373):406-407.
- Gajdos P, Chevret S, Clair B, et al. *Ann Neurol.* 1997;41(6):789-796.
- Nakano S, Engel AG. *Neurology.* 1993;43(6):1167-72.
- Zhou Y, Gong B, Lin F, et al. *J Immunol.* 2007;179(12):8562-8567.
- Seki M, Uruha A, Ohnuki Y, et al. *J Autoimmun.* 2019;100:105-113.

図8 ICPIの神経系副作用

Column

コラム：抗AQP4抗体検査：ELISA法 vs CBA法

ELISA法によるNMOSDに対する抗AQP4抗体の感度は60～80%で、特異度も90～100%です(右表)。ELISA法が陰性であった場合でもCBA (Cell-based assay) 法による再検査、抗MOG抗体検査を行うことが望ましいとされています。

	感度	特異度
ELISA法	60%～80%	90%～100%
CBA法	90%以上	100%

Waters PJ, et al. *Neurology.* 2012;78(9):665-671.
Takahashi T, et al. *Brain.* 2007;130(Pt 5):1235-1243.

難治性視神経炎の診断フロー

コマーシャルベースでは、検査センターおよびコスミックコーポレーションにて抗AQP4抗体および抗MOG抗体のCBA法での受託測定を実施しています。

