

201510090A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策事業研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経免疫学的視点による難治性視神経炎の 診断基準作成

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 均

平成28（2016）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策事業研究事業（難治性疾患政策研究事業）

神経免疫学的視点による難治性視神経炎の
診断基準作成

平成27年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 均

平成28（2016）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準作成　はじめに	1
石川 均	
II. 分担研究報告	
1. 視神経炎に対する神経免疫学的解析の導入について	3
毛塚剛司	
(資料) 抗アクアポリン4抗体・抗MOG抗体検体調査票	
2. 臨床経過と検体結果の比較	11
石川 均　毛塚剛司　後関利明　眞下紀美代　伊藤 光	
3. 抗 Myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG) 抗体関連疾患と 抗 aquaporin(AQP) 4 抗体陽性視神経脊髄炎	19
田中恵子　北川陽子　堀貴代江　西川優子　菅澤 淳	
4. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の視野障害パターンの検討	33
協力研究者　山上明子	
5. 視神経炎と多施設トリアル結果再考	43
石川 均	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	49
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準作成

研究代表者 石川 均 北里大学医療衛生学部リハビリテーション学科

はじめに

視神経疾患は小児から高齢者までの幅広い年齢層に男女を問わず発症する疾患である。その主症状は中心部の視力低下であり、他覚的に瞳孔反応異常をもって診断する。さらに多くの場合、発症前後に眼球運動時痛を生ずることが知られている。視神経疾患を生ずる原因は様々で、視神経乳頭所見、MRIを中心とした画像所見、血液検査にて原因を特定してゆく。診断、治療が遅れ、視神経が不可逆的な変性に陥ると視力回復は望めないため迅速な対応、処置が必要である。

一般に多くの視神経疾患の治療にはステロイドを用いるが、ステロイド治療の必要がない症例、ステロイド治療が無効な症例、早期にステロイドを用いるべき症例と様々で、近年では血漿交換療法を用いる事もまれではない。すなわち、視神経疾患の治療は個々の症例の視機能低下の程度、臨床経過によりカスタマイズする必要がある。

以前我々はわが国の視神経炎の特徴、治療に関して全国レベルで調査をおこなった。同時期に米国で同様な調査が行われていたが、わが国では特発性視神経炎から多発性硬化症への移行頻度が低い事、ステロイドを用いて治療している施設が多いことが判明した。

近年、抗アクアポリン-4抗体の発見にて視神経炎に対する考え方、治療が大きく変化した。さらに種々の自己抗体が原因である自己免疫性視神経炎に対する研究が進み、適切な診断、治療を迅速に行う必要が強調されてきた。そのためには研究課題である、神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準を作成し、神経眼科を専門としていない医師に対しても平易な診断基準を作成する必要がある。

今回我々は厚生労働科学研究費補助金、日本神経眼科学会の全面的協力のもと、全国の主要施設の視神経疾患患者の血液データ、臨床調査票を分析し検討を行ったので研究初年度報告を行う。

<研究代表者>

石川 均 北里大学医療衛生学部
リハビリテーション学科 教授

<研究分担者>

三村 治 兵庫医科大学 眼科 教授

吉富健志 秋田大学 眼科 教授

敷島敬悟 東京慈恵会医科大学 眼科 教授

平岡美紀 札幌医科大学 眼科 講師

中馬秀樹 宮崎大学 眼科 准教授

毛塚剛司 東京医科大学 眼科 准教授

中村 誠 神戸大学 眼科 教授

後関利明 北里大学 眼科 講師

田中恵子 金沢医科大
総合医学研究所
生命科学研究領域
蛋白質制御研究分野 教授

<参加施設 / 代表者>

秋田大学 /吉富健志

井上眼科病院 /山上明子

大阪医科大学 /菅澤 淳

大阪大学 /不二門 尚

金沢大学 /大久保真司

川崎医科大学 /三木淳司

北里大学 /石川 均

京都大学医学部附属病院 /畑 匡侑

杏林大学 /渡辺敏樹

近畿大学 /青松圭一

高知大学 /福島敦樹

神戸大学 /中村 誠

札幌医科大学附属病院 /平岡美紀

東京医科大学 /毛塚剛司

東京慈恵会医科大学 /敷島敬悟

東京大学 /相原 一

独協医科大学越谷病院 /鈴木利根

新潟大学 /植木智志

兵庫医科大学 /三村 治

防衛医科大学 /竹内 大

北海道大学 /新明康弘

宮崎大学 /中馬秀樹

山口大学 /園田康平

視神経炎に対する神経免疫学的解析の導入について

研究分担者 毛塚剛司 東京医科大学臨床医学系眼科学分野

研究要旨

視神経炎に関して、抗アクアポリン 4 抗体および抗 MOG 抗体が経過の予測や原因の究明の手がかりになる可能性が高くなっている。そのため、全国 23 施設で血液データおよび臨床所見データを集めて、視神経炎の経過と抗アクアポリン 4 抗体および抗 MOG 抗体との関連を調査中である。中間報告ではあるが、現在 140 症例の視神経炎患者に対して解析を行い、抗アクアポリン 4 抗体陽性数は 22 名（15.7%）、抗 MOG 抗体陽性数は 8 例（5.7%）、両抗体陽性数は 0 名（0%）、両抗体陰性数は 110 名（78%）であった。まだ症例数が少ないため、今後継続して調査を行い、各抗体陽性視神経炎の特徴についてさらに解析を行う予定である。

A. 研究目的

細胞の膜にあり、水を選択的に効率よく通過させる膜タンパク質をアクアポリン（aquaporin AQP）といい、生体維持にとって重要な機能である。現在のところ、このアクアポリン分子に関する疾患としては、①AQP2 遺伝子変異によって尿崩症が起る、②AQP0 の変異により白内障になる、③シェーグレン症候群では、AQP5 が障害されることなどが知られており、視神経炎に関しては、視神経と脊髄が障害される多発性硬化症もしくは視神経脊髄炎で抗アクアポリン 4 抗体が出現することが判明している。さらに視神経炎においては、抗アクアポリン 4 抗体と同様に神経グリア細胞に関係する蛋白の一種である MOG（ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン）に対する抗体の関与が報告されつつある。

現在、視神経炎に関して、抗アクアポリン 4 抗

体および抗 MOG 抗体が経過の予測や原因の究明の手がかりになる可能性が高くなっている。そのため、多くの施設で血液データおよび臨床所見データを集めて、視神経炎の経過と抗アクアポリン 4 抗体および抗 MOG 抗体との関連を調べようと調査中である。このように視神経炎患者に対して、採血を行って抗体測定を行うことで、疾患の同定を行い、予後判定に役立てたいと考えている。

B. 研究対象と方法

1. 選択基準

下記眼疾患を有する患者 500 名（うち、140 名のみエントリー）

- ・難治性視神経炎
- ・患者本人から文書による同意が得られた場合（視力障害が高度で同意文書の記載が難しい場合は、代理人の署名でも可とする）

2. 除外基準

- ・文書による同意が得られない場合

3. 研究の方法

(1) 研究の種類・デザイン

- ・観察研究
- ・非対照試験、非盲検
- ・採血のみの軽微な侵襲
- ・探索的臨床研究

(2) 研究の方法

1) 実施前検査：全国 23 施設の眼科外来で各々眼科一般検査を行った。同時にスクリーニング採血時に、追加で血液 10cc を採血管に採取し、解析に使用した。

2) 解析方法：解析は、採取した血液を血清のみ分離し、金沢医科大学総合医学研究所で抗アクアポリン 4 抗体および抗 MOG 抗体をバイオアッセイ法で測定した。結果は 1 ヶ月以内に判明した。検体自体は、検体データとともに認識番号を付けて金沢医大総合医学研究所に送り、また施設別一覧表と検体調査票様式 2) を日本神経眼科学会事務局に別に送った。

3) 抗体測定と比較検討する主要評価項目、副次的評価項目

主要評価項目

- A. 眼底写真による視神経炎の活動性の評価
- B. 視力の改善度
- C. 視野の改善度
- D. 頭部および眼窩 MRI 検査による評価
- E. 髄液所見
- F. 治療評価

4. インフォームド・コンセント

- ・外来受診時、もしくは入院時に研究参加に関する説明および同意取得を行った。

る説明および同意取得を行った。

- ・視覚障害が高度で、同意書の記載が難しい場合、代理人の署名でも可とした。

- ・当研究は、新たに試料・情報を取得する場合にのみ有効とし、当研究後はサンプルを速やかに破棄した。

5. 個人情報の取り扱いは以下のように取り決めた。

- ・患者の身体状況に関しては、当研究に関わる部分のみを記録し、かつ、外部への情報開示は行わない。

- ・神経疾患に関する情報は、個人が特定されない形で、日本神経眼科学会で解析され研究終了後も保管した。

- ・研究への参加の継続について、患者の意思に影響を与える可能性のある情報が得られた場合には、速やかに患者に伝えた。

- ・情報は連結可能匿名化で行った。個人情報データの取り扱いは分担研究者内で行った。

- ・対応表の管理はパスワードを配したファイルで行った。

- ・同意撤回後はデータを速やかに廃棄した。

6. 研究対象者に生じる負担並びに予測されるリスク及び利益、これらの総合的評価並びに当該負担及びリスクを最小化する対策

- ・一般検査におけるスクリーニング採血と同時に行う採血であり、疾患再発時を除いて基本的に初回のみ検査なので、研究対象者の負担は少ないと思われた。

7. 試料・情報（研究に用いられる情報に係る資料を含む。）の保管及び廃棄の方法

- ・試料や情報の保管方法は、（試料）金沢医科大学

学および（情報）日本神経眼科学会事務局で行った。検体は研究終了後に速やかに廃棄した。

8. 研究の資金源等、研究機関の研究に係る利益相反及び個人の収益等、研究者等の研究に係る利益相反に関する状況は以下の通りであった。

- ・本研究で行なわれる抗アクアポリン4および抗MOG抗体測定に付随する費用は、日本神経眼科学会および厚生労働科学研究費補助金（課題番号：H27-難治（難）一般-023、代表 石川均）を用いた。
- ・ただし、本研究で行なわれる眼科一般検査および神経学的検査は、通常の診療に必要な検査のため、患者の負担となった。
- ・利益相反は特になかった。

9. 実施体制

学外分担研究者

吉富健志	秋田大学	眼科	教授
山上明子	井上眼科病院	医師	
菅澤 淳	大阪医大	眼科	准教授
不二門 尚	大阪大	眼科	教授
石川 均	北里大学	医療衛生学部	教授
田中 恵子	金沢医科大学	教授	
大久保 真司	金沢大	眼科	講師
渡辺 敏樹	杏林大	眼科	医師
青松 圭一	近畿大		講師
中村 誠	神戸大学	眼科	教授
平岡 美紀	札幌医科大学	眼科	講師
敷島 敬悟	東京慈恵医科大学	眼科	教授
相原 一	東京大	眼科	教授
鈴木 利根	獨協医大越谷病院	眼科	教授
植木 智志	新潟大	眼科	助教
三村 治	兵庫医科大学	眼科	教授
中馬 秀樹	宮崎大学	眼科	病院教授
三木 淳司	川崎医科大学	眼科	1 教授

新明 康弘	北海道大	眼科	助教
竹内 大	防衛医大	眼科	教授
福島 敦樹	高知大	眼科	教授
畑 匡侑	京都大学医学部附属病院	臨床研究総合センター	
			（網膜神経保護治療プロジェクト） 助教
園田 康平	山口大	眼科	教授
研究総括			
毛塚 剛司	東京医科大学眼科		准教授

C. 結果

1) 参加施設および参加患者内訳

当臨床研究の参加施設は23施設であり、2016年4月現在140例であった。その内訳は、秋田大8例、井上眼科病院26例、大阪医大0例、大阪大2例、金沢大6例、川崎医大3例、北里大11例、北海道大7例、京都大1例、杏林大7例、近畿大7例、高知大4例、神戸大6例、札幌医大4例、東京慈恵医大8例、東京医大18例、東京大0例、獨協医大0例、新潟大0例、防衛医大0例、兵庫医大10例、宮崎大11例、山口大0例であった（図1）。

2) 参加患者における抗アクアポリン4抗体陽性率と抗MOG抗体陽性率

視神経炎患者140名中、抗アクアポリン4抗体陽性数は22名（15.7%）、抗MOG抗体陽性数は8例（5.7%）、両抗体陽性数は0名（0%）、両抗体陰性数は110名（78%）であった（図2、表1）。

D. 考察

今回の多施設における視神経炎患者の免疫抗体測定結果は、以前の単一施設で行った結果¹⁾に比べて、抗MOG抗体陽性者が5.7%と明らかに少なかった。Matsudaらの報告では、視神経炎70例中、

抗 MOG 抗体陽性者は 18 名 (25.7%) であり、視神経炎の再発率が高いのも特徴であった¹⁾。今回の研究報告ではまだ視神経炎の再発率に対する検討はなされていないが、抗 MOG 抗体陽性患者数が大きく異なるため、再発率に対する結果も異なる可能性がある。欧米における抗 MOG 抗体測定の見直しでは、同様に 21%程度の陽性率である。一方、当報告では抗アクアポリン 4 抗体陽性率が 15.7%とやや以前の報告より多い傾向があった。抗アクアポリン 4 抗体陽性例がやや多いのは、この抗体陽性例には難治性が多く、神経眼科医が在籍する施設に比較的多く集まる傾向があったためと推察される。当報告において、抗 MOG 抗体陽性例が少ない理由については、今後症例数を増やして検討する必要があるが、多発性硬化症に伴う難治性視神経炎に対する血漿交換療法の普及により²⁻⁴⁾、変動があったのかもしれない。さらに、抗 MOG 抗体は、抗アクアポリン 4 抗体と比較して時間が経過すると抗体価が低下しやすい⁵⁾。このため、ステロイド療法中に抗 MOG 抗体を測定すると偽陰性が起きやすくなる可能性がある。今後、ステロイド投与中における採血かどうか検討する必要がある。

症例数を 500 例に設定したが、1 年で実際には 140 例のみしか検体が集まっていない。このため、今後症例数を再度縮小方向で検討しなすか、参加施設をより増加させるしか方法はないと思われる。視神経炎は比較的稀な疾患であるため、予定症例数の縮小が余儀なくされるが、あまり n が少ないと統計学的な検討項目の選定にも影響がでてくる。

E. 結論

本報告では、抗 MOG 抗体陽性率が以前に行われた少数例の報告より少ない。考察で述べたように

いくつかの要因が考えられるが、視神経炎の症例数がさらに集まらないとはっきりしたことを述べることはできない。さらに効率の良い症例数の収集が急務となる。

F. 研究発表

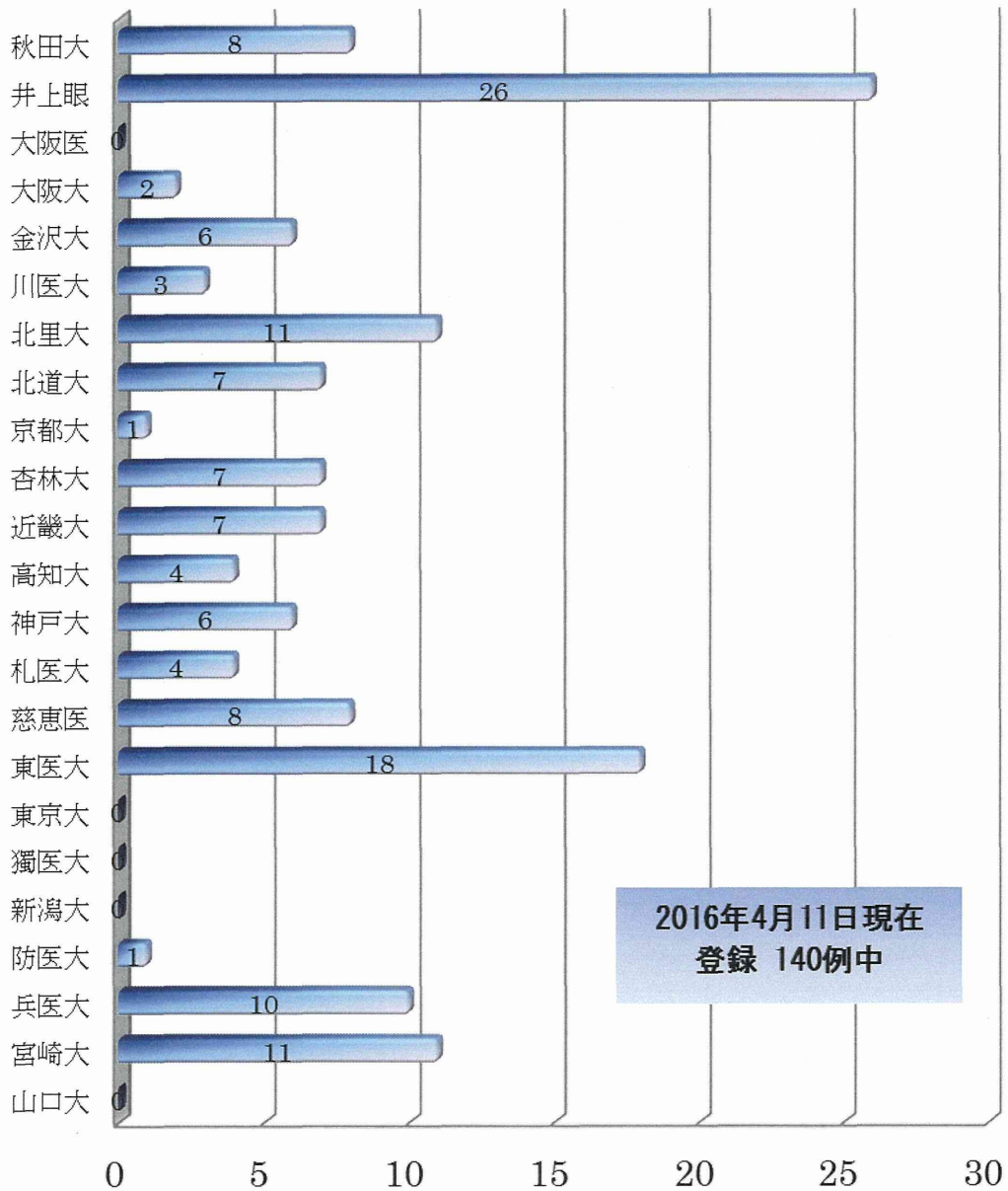
- 1) Matsuda R, Kezuka T, Umazume A, Okunuki Y, Goto H, Tanaka K. Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis. *Neuro-Ophthalmology*, 39:5, 213-219, 2015.
- 2) 毛塚剛司 自己免疫性視神経炎. 別冊日本臨牀新領域別症候群シリーズ No. 34 免疫症候群 (I) (第 2 版) p530-534 日本臨牀社 大阪 2015 年
- 3) 毛塚剛司. 視神経炎と多発性硬化症. 編集: 三村治, 谷原秀信. 知っておきたい神経眼科診療 眼科臨床エキスパート p. 36-45, 医学書院 2016.
- 4) 毛塚剛司 最近の視神経炎の考え方 東京都眼科医会報 234: 2-5, 2016.
- 5) Miyauchi A, Monden Y, Watanabe M, Sugie H, Morita M, Kezuka T, Momoi M, Yamagata T. : Persistent presence of the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein autoantibody in a pediatric case of acute disseminated encephalomyelitis followed by optic neuritis. *Neuropediatrics*. 45:196-9, 2014.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1

施設別登録症例数（参加施設数 23）



登録症例数	山口大	宮崎大	兵医大	防医大	新潟大	獨医大	東京大	東医大	慈恵医	札医大	神戸大	高知大	近畿大	杏林大	京都大	北道大	北里大	川医大	金沢大	大阪大	大阪医	井上眼	秋田大
登録症例数	0	11	10	1	0	0	0	18	8	4	6	4	7	7	1	7	11	3	6	2	0	26	8

図 2

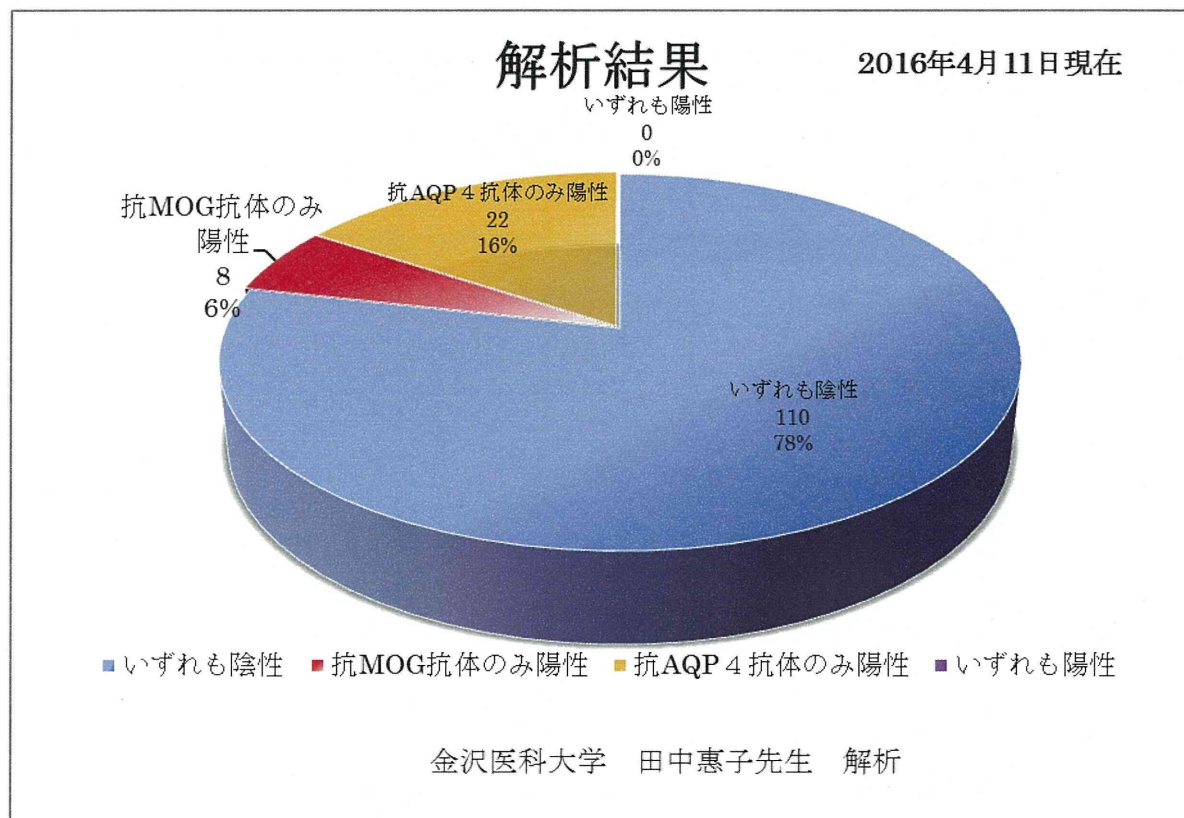


表 1

	MOG-Ab(+)		MOG-Ab(-)	
AQP4(+)	0	0.0%	22	15.7%
AQP4(-)	8	5.7%	110	78.6%

抗アクアポリン4抗体・抗MOG抗体検体調査票

<申込者> 施設・病院名:

担当医(依頼者):

* 記入できる範囲で結構ですので、お手数ですが宜しくお願い致します。

A. 一般情報

患者情報	採血日: 年 月 日 識別番号: _____ 年齢: _____ (男・女) 初回発症日: 年 月 日 (_____ 歳時)
再発回数	初回 ・ 初回を含めて 回
採血日の状態	1.初発後 年 ヶ月経過 (治療→眼科調査票へ) 2.または再発後 年 ヶ月経過 (治療→眼科調査票へ) 3.寛解期(治療: _____) 4.進行期(治療: _____) 5.現在のステロイド・免疫抑制剤の内服(あり・なし)
初発部位	視神経(右、左、両眼), 大脳、小脳、脳幹、脊髄 末梢神経
既往歴・背景疾患	自己免疫疾患 (_____) 炎症性疾患 (_____) * 感染症: HCV(_____), HIV(_____), HBs(_____)
最近のMRI 所見 年 月 日 検査 ・ 検査予定	大脳病巣 : あり / なし / 不明 個数: 1. 9個以上 2. 4~8個 3. 3個以下 側脳室周囲病巣: 1. あり 2. なし ovoid lesion: 1. あり 2. なし 長径3cm以上の大きな大脳病変: 1. あり 2. なし 20mm以上の垂直方向に延びる病変: 1. あり 2. なし 脳梁膨大部病変: 1. あり 2. なし 造影効果: 1. あり 2. なし 小脳病変 : 1. あり (造影効果 あり / なし) 2. なし 脳幹病変 : 1. あり (造影効果 あり / なし) 2. なし 視神経病巣 : 1. あり (造影効果 あり / なし) 2. なし 脊髄病巣 : 1. あり (造影効果 あり / なし、 3 椎体長以上病巣 あり / なし) 2. なし

B. 眼科一般情報

<p>大変お手数ですが、 簡単な眼科的経過 をお知らせ下さい</p>	<p>視神経炎の再発回数_____回</p> <p>1回目___眼</p> <p>発症日 年 月 日</p> <p>最低視力 RV=() LV=()</p> <p>乳頭腫脹 R (+ -) L (+ -)</p> <p>眼球運動時痛 R (+ -) L (+ -)</p> <p>視野障害パターン (中心暗点 耳側半盲 水平半盲 鼻側半盲 全欠損)</p> <p>MRI 視神経の腫脹・造影効果 (+ -)</p> <p>視交叉病変 (+ -) 視索病変 (+ -)</p> <p>治療：(ステロイドパルス ステロイド内服 血漿交換 Vit B12)</p> <p>回復後視力 RV=() LV=()</p> <p>備考：</p> <p>2回目___眼</p> <p>発症日 年 月 日</p> <p>最低視力 RV=() LV=()</p> <p>乳頭腫脹 R (+ -) L (+ -)</p> <p>眼球運動時痛 R (+ -) L (+ -)</p> <p>視野障害パターン (中心暗点 耳側半盲 水平半盲 鼻側半盲 全欠損)</p> <p>MRI 視神経の腫脹・造影効果 (+ -)</p> <p>視交叉病変 (+ -) 視索病変 (+ -)</p> <p>治療：(ステロイドパルス ステロイド内服 血漿交換 Vit B12)</p> <p>回復後視力 RV=() LV=()</p> <p>備考：</p> <p>(3回目以降の発症も同様にお問い合わせ下さい)</p>
--	---

臨床経過と検体結果の比較

研究分担者 石川 均 北里大学医療衛生学部
毛塚剛司 東京医科大学 眼科
後関利明 北里大学 眼科
研究協力者 眞下紀美代 北里大学医学部
伊藤 光 北里大学医療衛生学部

研究要旨

昨年度登録された 140 検体の臨床的特徴を分析した。従来の報告通り抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎は視機能への影響が大きく多彩な視野異常のもと最低視力は 6 割で光覚レベル、治療後視力も 4 割は指数弁以下、0.5 を超えるものは 2 割であった。一方、抗 MOG 抗体陽性視神経炎は治療に対する反応が大変良い一方で易再発であることをうかがわせた。今後、登録数増加により各群の臨床的特徴をさらに明らかにし、診断基準作成を行うべきである。

A. 研究目的

視神経疾患は視神経炎と視神経症に分類され、疫学的には日本人の成人人口 10 万人に対して 1.6 人 / 年の割合で発症する。若年から壮年期に多い疾患であり、原因の中には両眼失明に至る疾患もあるため、早期診断、治療が非常に重要である。我々は日本神経眼科学会主導のもと 1991 年から 2 年間追跡調査を行い、わが国の視神経炎の特徴、治療に関してまとめ、報告した。(別項)

しかし近年のアクアポリン 4 抗体の発見や、自己免疫抗体分析の進歩により視神経炎に対する考えは大きく変化してきている。視神経脊髄炎では抗アクアポリン 4 抗体が出現することが判明しており、さらに神経グリア細胞に関係する蛋白の一種である Myelin-oligodendrocyte glycoprotein

(以下 MOG) に対する抗体の関与が視神経炎の原因として報告されている。

各々の疾患は異なった臨床的特徴を持ち、その重篤さ、治療も異なる。今回全国的に多施設で視神経炎患者の血液データを収集し、視神経炎の経過と抗アクアポリン 4 抗体および抗 MOG 抗体との関連を調査中である。本報告書では平成 28 年 4 月 11 日時点で分析を終了した検体、それに一致する臨床経過を調査票から確認し比較、検討した。さらに今後の研究計画について述べる。

B. 研究対象と方法

検体送付された視神経炎患者 140 名中、抗アクアポリン 4 抗体陽性数は 22 名 (15.7%)、抗 MOG

抗体陽性数は 8 例 (5.7%)、両抗体陰性数は 110 名 (78.6%) である。

各々の症例の臨床調査票から年齢、性別、最低視力、治療後視力、両眼性もしくは片眼性、乳頭腫脹の有無、眼球運動時痛、視野異常のパターン、MRI 所見、治療についての記載を確認した。

C. 結果

各々の群の臨床的特徴

抗アクアポリン 4 (AQP-4) 抗体陽性群

AQP-4 抗体陽性群 (n=22) の患者平均年齢は 54 歳 (31~82 歳)、男女比は男性 5%、女性 95%。両眼性は 4 眼で、乳頭腫脹、すなわち前部型を呈したものは 44 眼中 3 眼であった。眼球運動時痛合併の報告は 44 眼中 11 眼であり、追跡可能であった 10 症例の最低視力は平均で 0.06 (手動弁以下を 0 と計算)。全体の割合は光覚なし : 30%、光覚のみ : 30%、手動弁、指数弁 : 20%、0.01~0.1 : 10%、0.1~0.5 : 0%、0.5~ : 10% となった (図 1)。治療後最高視力の平均は 0.3 (光覚なし : 20%、光覚のみ : 10%、手動弁、指数弁 : 10%、0.01~0.1 : 20%、0.1~0.5 : 20%、0.5~ : 20%) であった (図 2)。発作回数は 22 例で平均 1.54 回、MRI の大脳病変陽性は 22 例中 1 例、視神経病変陽性のものは 22 例中 20 例 (造影効果あり : 19 例、造影効果不明 : 1 例)、脊髄病変陽性のものは 22 例中 2 例 (2 例とも造影効果あり) であった。視野変化 (図 3) は中心暗点を呈したものが 22 例中 7 例 (32%)、耳側半盲では 22 例中 3 例 (14%)、水平半盲では 22 例中 3 例 (14%)、鼻側半盲では 22 例中 1 例 (5%)、全欠損は 22 例中 5 例 (23%) であった (報告なし 3 例)。調査票提出時 (検査時まだ治療を開始していないものあり) での治療の詳細はステロイドパルスを使用したのは 22 例中 19 例、ス

テロイド内服では 22 例中 5 例、血漿交換を施行したものは 22 例中 1 例であった。

MOG 抗体陽性群

MOG 陽性 (n=8) の患者平均年齢は 38 歳 (23~67 歳)、男女比は男性 37%、女性 63%。両眼性 8 例中 1 例、乳頭腫脹を呈したものは 16 眼中 7 眼であった。眼球運動時痛を伴ったものは 16 眼中 10 眼であり、追跡可能であった 7 症例の最低視力は平均で 0.08 (手動弁以下を 0 と計算)。全体の割合は光覚なし : 14%、光覚のみ : 0%、手動弁、指数弁 : 0%、0.01~0.1 : 57%、0.1~0.5 : 29%、0.5~ : 0% となった (図 1)。治療後最高視力の平均は 0.9 (0.1~0.5 : 14%、0.5~ : 86%) であった (図 2)。発作回数は 8 例中で平均 1.75 回、MRI の視神経病変陽性は 8 例中 6 例 (造影効果あり : 4 例、造影効果不明 : 2 例) であった。視野変化は中心暗点を呈したものが 8 例中 6 例 (75%)、全欠損は 8 例中 2 例 (25%)、耳側半盲、水平半盲、鼻側半盲を呈したものはなかった (図 3)。治療においてステロイドパルスを使用したものは 8 例中 7 例 (88%)、ステロイド内服報告は 8 例中 3 例であった。

両者陰性群

両者陰性 (n=110) の患者平均年齢は 47 歳 (10~81 歳)、男女比は男性 38%、女性 62%。両眼性 110 例中 15 例、乳頭腫脹を呈したものは 220 眼中 71 眼 (32.3%) であった。眼球運動時痛を伴ったものは 220 眼中 67 眼 (30.5%) であり、追跡可能であった 51 症例の最低視力は平均で 0.18 (手動弁以下を 0 と計算)。全体の割合は光覚なし : 2%、光覚のみ : 2%、手動弁、指数弁 : 22%、0.01~0.1 : 35%、0.1~0.5 : 25%、0.5~ : 14% となった (図 1)。治療後最高視力の平均は 0.8 (光覚なし : 0%、光覚のみ : 0%、手動弁、指数弁 : 4%、0.01~0.1 : 15%、0.1~

0.5 : 16%、0.5～ : 65%)であった(図2)。

発作回数は110例中で平均1.36回、MRIの大脳病変陽性は110例中12例、小脳病変陽性例のうち造影効果あり : 110例中2例、造影効果なし110例中2例、脳幹病変陽性のうち造影効果あり : 110例中2例、造影効果なし110例中3例、視神経病変陽性のうち造影効果あり : 110例中50例、造影効果なし110例中5例、造影効果記載なし110例中23例、脊髄病変陽性のうち造影効果あり : 110例中5例、造影効果なし110例中2例であった。視野変化(図3)は中心暗点を呈したものが110例中63例(57%)、耳側半盲は110例中2例(2%)、水平半盲は110例中11例(10%)、鼻側半盲110例中3例(3%)、全欠損は110例中12例(11%)であった(報告なし19例)。治療においてステロイドパルスを使用したものは110例中83例、ステロイド内服は110例中15例、血漿交換は110例中3例、Vit B12は110例中5例であった。

D. 考察

登録された140検体を分析した。抗アクアポリン4抗体陽性数は22名(15.7%)、抗MOG抗体陽性数は8例(5.7%)、両抗体陽性数は0名(0%)、両抗体陰性数は110名(78%)であった。本年度の所見から各群間の統計学的な詳細な比較は困難である。しかしその傾向は確認出来た。

検査時に添付された臨床調査票からの分析結果をみると、従来の報告通り他群(抗MOG抗体陽性群、両者陰性群)と比較してAQP4陽性視神経炎は95%と圧倒的に女性が多く、視機能も著しく低下し6割が光覚以下の視力となっており、視野異常も多

彩であった。さらに治療に対する反応も悪く3割の症例が光覚までしか視力が回復しなかった。0.5以上の回復は2割であった。また抗MOG抗体陽性群、両者陰性群と比較し乳頭腫脹を呈したものが低い傾向にあり、AQP-4陽性視神経炎は球後視神経炎をきたす症例が多い事が推測される。

MOG抗体陽性視神経炎では視機能低下は0.01～0.1に約6割が集中し、比較的穏やかな視力低下であった。また8割以上で治療後の視力は0.5以上に回復していた。しかし例数の関係上、単純な比較は困難であるものの、再発率は他の2群より高い傾向にあった。また乳頭腫脹が比較的多くみられ、前部型視神経炎を診察した際には注意が必要である。視野変化は中心暗点を呈したものがほとんどで(75%)、今回の結果では多彩な視野変化は認めなかった。

最も例数の多かった両者陰性の視神経炎であるが、男女比はMOG抗体陽性視神経炎と奇しくも同様の値となった。女性が優位であるがAQP-4陽性視神経炎と比較すると男性例も少なからず存在した。視機能は0.01以上のものがやはり8割を占めており、治療後の反応も7割近くで0.5以上に回復していた。視野変化は中心暗点を呈したものが110例中63例(57%)で最も多く一般的な視神経炎の所見と相違ないことが判明した。また発作回数は1.3回と3群では最も低い値となった。我が国では欧米諸国に比較し多発性硬化症に移行する症例は少なく、この発作回数から考えてもその傾向は変化ないものと推測される。しかし本群でも脊髄病変をきたしものが造影の有無を無視すると110例中7例存在し、Neuromyelitis optica spectrum disorders、多発性硬化症の確認が必要と考えられる。さらに治療にビタミンB12を選択した症例も

あり、特発性視神経の性質を有する症例が存在することが示唆される。

今回の分析からは症例数偏りから統計的な比較を行うことは不可能であった。今後症例数獲得は必須である。もしくは症例数を増加した上で統計的分析を再考する必要がある。

E. 結論

登録検体より抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎、抗MOG抗体陽性視神経炎、両抗体陰性視神経炎の臨床経過を比較検討した。従来報告通り抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎は難治性で、抗MOG抗体陽性視神経炎症例数は予想を下回るものであった。調査を継続し、より大きな母体で各々の特徴を確認し、最終的な診断基準作成を進めるべきである。

F. 研究発表

原著

Thitiwichienlert S, Ishikawa H, Asakawa K, Ikeda T, Shimizu K: Enhanced depth imaging of central lamellar thickness in optic neuropathy: Comparison with normal eyes. Neuro - Ophthalmology, 39:166-174, 2015.

Satou T, Goseki T, Asakawa K, Ishikawa H: Shimizu K. Effects of age and sex on values obtained by RAPDx® pupillometer, and determined

the standard values for detecting relative afferent pupillary defect. Transl. Vis. Sci. Technol. in press

Sato T, Ishikawa H*, Asakawa K, Goseki T, Niida T, Shimizu K: Evaluation of relative afferent pupillary defect using RAPDx® device in patients with optic nerve disease. Neuro - Ophthalmology. in press

症例報告

高郁嘉, 後関利明, 市邊義章, 石川均, 清水公也: 二重膜濾過血漿交換が著効した抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の1例. 神経眼科, 28:419-424, 2011.

石川均: 視神経疾患とその疾患. 第33回神奈川県ビジョンネットワーク (KLVN) 研修会, 2015, 神奈川.

G. 健康危険情報

なし

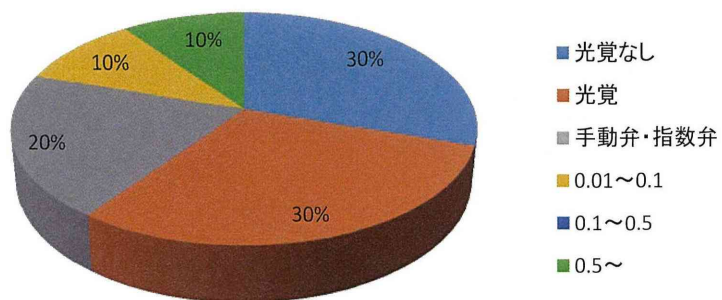
H. 知的財産権の出願、登録状況

新生登録状況、実用新案登録、

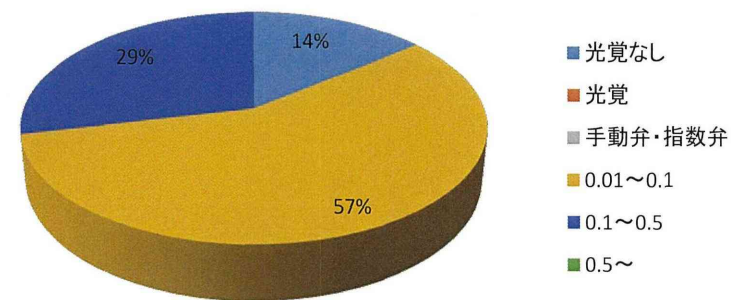
その他:すべてなし

図1 最低視力

AQP-4陽性



MOG陽性



両者陰性

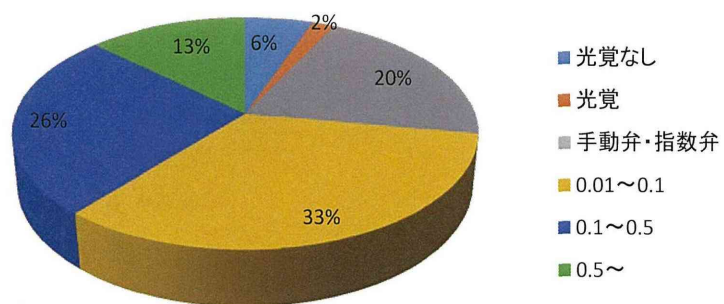
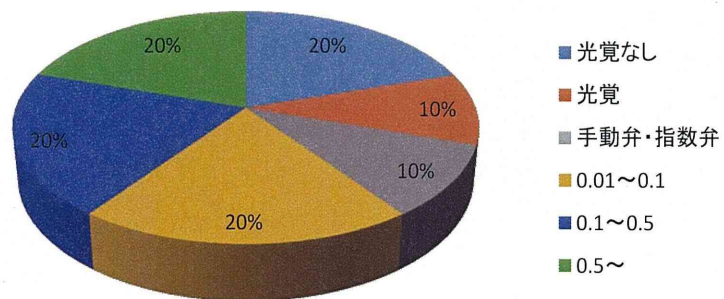
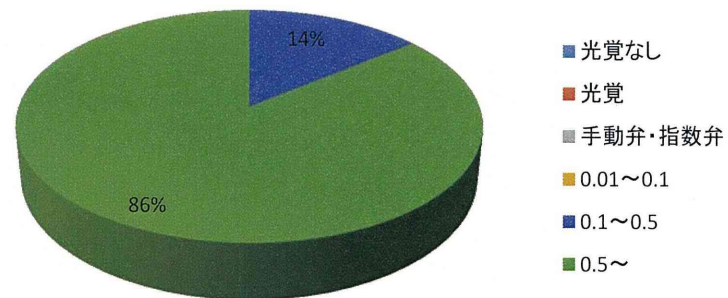


図2 治療後視力

AQP-4陽性



MOG陽性



両者陰性

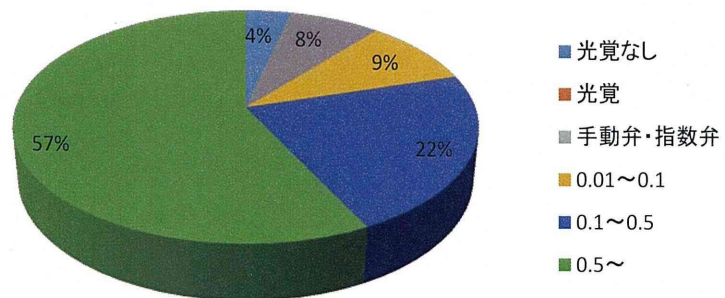
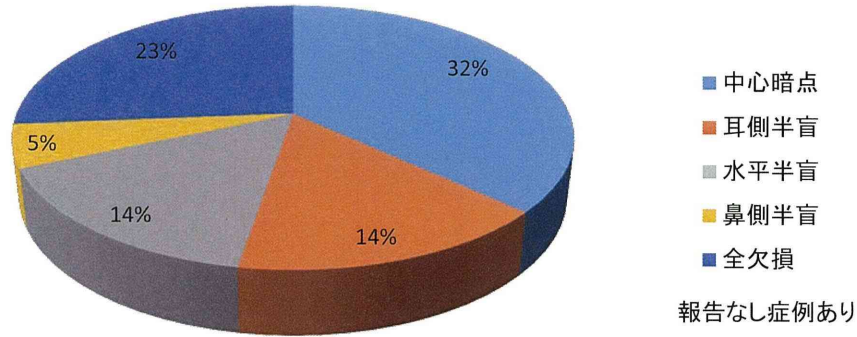
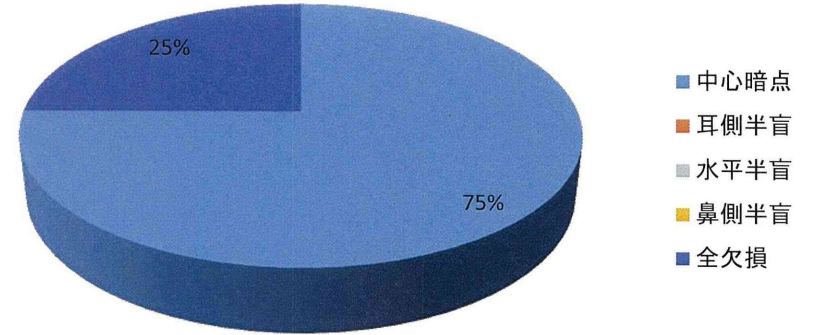


図3 視野異常パターン

AQP-4陽性



MOG陽性



両者陰性

