

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

研究分担者 田中恵子¹⁾²⁾
研究協力者 北川陽子¹⁾、堀 貴代江¹⁾
西川優子³⁾、菅澤淳³⁾

1) 金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域

2) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野

3) 大阪医大眼科

研究要旨

急性・亜急性に視神経炎を生じる疾患には様々な背景病態が存在する。その中で、自己抗体介在性視神経炎としては、抗アキアポリン (AQP) 4 抗体が密接に関わる事が明らかにされた (neuromyelitis optica : NMO, NMO spectrum disorders : NMOSD)。しかしながら、NMO/NMOSD の臨床像を呈する例の 20~30%は抗 AQP4 抗体が陰性であり (seronegative NMO) その一部に抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性例が存在することが報告された。抗 MOG 抗体は小児の急性散在性脳脊髄炎など他疾患でも検出されることから、視神経炎と抗 MOG 抗体の関連についての検討が必要になった。本研究では、急性・亜急性視神経炎の中に占める抗 MOG 抗体陽性の頻度、その臨床的特徴、治療反応性、予後などを明らかにすることで、発症初期から病態に即した治療を速やかに導入するための指針を作成することを目的とした。高度の視神経炎を呈する例の視機能予後を改善するためには、適切かつ速やかな治療が必要不可欠であり、そのための診断基準の作成は急務である。

A. 研究の背景と目的

Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) は、オリゴデンドロサイトが産生する膜貫通型の糖蛋白であり、以前から、多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の実験モデルとして頻用される実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis: EAE) の炎症惹起抗原として知られている。ミエリンの主要構成蛋白であるミエリン塩基性蛋白 (myelin basic

protein: MBP) や proteolipid protein (PLP) が膜内に埋没していることとは異なり、量は少ないが、MOG 蛋白はミエリン表面に発現している (図 1)。そのため、免疫グロブリンが中枢神経の血液脳関門を通過可能な条件下では、自己抗体の標的になりうると考えられ、MS では MOG に対する抗体がその病態に関与する可能性が考えられた。その後、MS と抗 MOG 抗体の関連については、様々な検討がなされたが、抗体検出法の違いや、病状経過

の中での抗体検出時期の違いなど、条件が一様ではなかったため、MSにおける抗 MOG 抗体の意義についての直接的な証明はできなかった。さらに、MOG 特異的 T 細胞の存在も証明できなかったが、そのうちのいくつかの検討の中で、ヒトリコンビナント MOG 蛋白の可溶性画分を用いた enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いての抗体検査が行われ、clinically isolated syndrome (CIS) 患者で抗 MOG 抗体を有する例は、その後 MS へ進展しやすいなどの報告がなされた (Tomassini V, et al: Anti-myelin antibodies predict the clinical outcome after a first episode suggestive of MS. *Mult Scler* 13:1086-1094, 2007) .

しかし近年、多数の免疫性神経疾患において、標的組織の受容体・チャネル機能に関わると考えられる自己抗体が明らかになり、その検出には、細胞膜上に立体構造を保持した抗原を培養細胞に発現させて抗体を検出する cell-based assay 法が用いられるようになったことから、抗 MOG 抗体の検出にも利用されるようになった。その結果、このような方法で検討された抗 MOG 抗体陽性症例にはいくつかの明確な特徴があることが明らかになってきている。

抗 MOG 抗体は、当初小児の MS や急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM) での陽性率が高いことが示された (Brilot F, et al: Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 66:833-842, 2009., Pröbstel AK, et al: Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 77:580-588, 2011) .

さらに成人例でも抗体検査が行われるようになり、視神経炎や脊髄炎、Devic 病などの患者血清中にも抗 MOG 抗体が検出されたことから、本抗体と関連する疾患の臨床病型は多様であると考えられている。これまでに抽出された抗 MOG 抗体関連疾患の臨床的特徴として、MOG 抗体陽性例は、若年者に多いこと、視神経炎や脊髄炎の像を呈することが多く、MRI で大脳深部白質病変が出現しやすく、抗核抗体など全身性自己免疫性疾患で出現しやすい他の自己抗体の併存頻度が低いこと、髄液オリゴクローナル IgG バンド は陰性の場合が多いこと、免疫療法への反応がきわめて良好であること、などの特徴が明らかになった。

近年、多くの自己免疫性中枢神経疾患において、それぞれの病型に関連する様々な自己抗体が報告されている。それぞれの抗体毎に陽性例の臨床的特徴が示されてきたが、一方で、個々の自己抗体と臨床像の特徴が必ずしも均一ではない例も多数報告されている。例えば、自己免疫性脳炎の特徴的な一群である抗 N-methyl-D-aspartate receptor (NMDAR) 脳炎症例では、髄液で抗 NMDAR 抗体が検出されて診断がなされるが、そのような例の中に抗 MOG 抗体が陽性になる場合があり、頭部 MRI でも多数の脱髄病変が見られる例の報告が相次いでいる。少数例ではあるが、視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica:NMO) の臨床像を呈し抗 AQP4 抗体が陰性の、いわゆる seronegative NMO で抗 MOG 抗体が陽性の症例も知られている。

本研究では、視神経炎のなかに占める抗 MOG 抗体陽性例の頻度を明らかにし、抗 MOG 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴を浮き彫りにする。また、抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎群との比較検討を加えて、抗 MOG 抗体陽性視神経炎における病態、治療反応性、再発頻度を含めた予後を明らかにする。これにより、視神経炎急性期に抗体検査を行

うことの重要性や、速やかに適切な治療を導入して視機能予後を改善することを目的とした診療アルゴリズムを作成する。

B. 方法

抗 MOG 抗体および抗 AQP4 抗体検査

ヒト胎児由来腎細胞 (human embryonic kidney cell: HEK 293 細胞) を、10% fetal calf serum 含有 Dulbecco's modified Eagle's medium (DMEM) にて継代培養し、 $1 \times 10^5/\text{ml}$ の細胞密度で poly D-Lysine coated chamber slide に播種し、24 時間後にヒト MOG の全長 cDNA, またはヒト AQP4 cDNA M23 splice variant を組み込んだプラスミドを導入する。24 時間後、PBS で洗浄し、4% paraformaldehyde/PBS にて 10 分間固定した後、非特異的結合をブロックするため、ヤギ血清を 10% 加えた PBS で室温、1 時間静置し、患者血清を数段階の希釈系列を作って、室温で 1 時間反応させる。PBS で洗浄後、遮光下で蛍光色素をラベルした抗ヒト IgG 抗体を反応させ、Slow Fade Gold antifade reagent を添加して封入し、蛍光顕微鏡下で観察する。

抗体陽性例の検体では、HEK 細胞の膜に沿った蛍光染色が見られるが、健常人血清または非炎症性神経疾患患者由来の血清では反応が得られない (図 2)。MOG cDNA または AQP4 cDNA を組み込んでいない empty vector を用いた場合は、抗体陽性患者血清での反応も見られない。

C. 抗体検査で得られた結果

図 3 に平成 28 年 4 月 11 日時点での全国の本研究参加施設より登録された 140 検体の結果を示す。本結果の詳細な分析は第 2 章を参照にされたい。また次に抗体陽性であった、典型的な 1 症例を提示する。

38 歳男性。平成 26 年 3 月に右眼視力低下・視野異常と眼球運動痛を自覚し、前医受診。視力は RV = 0.4 ($0.6p \times S - 0.25D = C - 0.5DA180^\circ$) , LV = 1.5 (n.c.) . 中心フリッカー値は右 20 Hz, 左 37 Hz であった。また右眼中心暗点を認め、MRI STIR 法で右側視神経が高信号であったため、右眼視神経炎と診断され、ステロイドパルス療法を受け軽快した。同年 9 月には、左眼に眼球運動時痛を自覚。RV = ($1.5 \times S - 0.5D$) , LV = ($1.2 \times S - 0.25D$) と、視力低下は明かではなかったが、左眼視神経炎と診断され、再度ステロイドパルス療法を受け、自覚症状は改善した。その 6 日後にも左眼の眼痛・眼球運動痛が再発し、ステロイドパルス療法を受けている。左眼にさらに 2 回の再発が生じ、いずれもステロイドパルス療法で軽快した。再発を繰り返すため、ステロイドパルス療法に引き続き、プレドニゾロン (prednisolone, PSL) を 50 mg/日から漸減するも、中止すると視神経炎が再発するため、PSL (10 mg/日) の内服を継続した状態で、平成 27 年 2 月に当科紹介受診となった。当科初診時、RV = ($1.5p \times S - 1.00D$) , LV = ($1.5 \times S - 0.50D$) と良好であったが、左眼に RAPD を認めた。検眼鏡的に視神経乳頭は萎縮状であった (図 4)。OCT では黄斑に著変を認めなかったが (図 5A, B) 特に左眼の視神経乳頭周囲の神経線維層厚の菲薄化が顕著であった (図 5C)。Goldmann 動的視野検査は左鼻下側と、両眼上耳側に感度低下を認めた (図 6A)。抗 AQP-4 抗体は陰性であったが抗 MOG 抗体が抗体価 9192 倍と強陽性であることが判明した。MRI では頭蓋内・視交叉病変なく、造影 T1 強調像で視神経に造影効果は見られなかった (図 7A, B)。STIR 法では、視神経は高輝度を呈していた (図 7C)。視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder, NMOSD) は否定的で、初診から 1 ヶ月後に PSL 内服を中止したところ、翌日か

ら左眼の視力が (0.3) に低下, 左眼 RAPD が顕著となり, Goldmann 動的視野検査で左眼下半盲様の所見を認めた (図 6B)。直ちにプレドニゾロン (PSL) の内服を 20 mg/日から再開し, 2 日後に視力 (0.6) に回復したが, 眼痛が持続するため PSL を 30 mg/日に増量した。左眼の視力は PSL 再開後 1 週間で (1.0) に改善し, 左眼 RAPD は軽減, 視野も改善した (図 6C)。その後 PSL 内服を約 3 ヶ月かけて 16 mg/日まで減量したが, 現在まで再発は認めていない。

西川優子, 奥英弘, 戸成匡宏, 菅澤淳, 池田恒彦 : 抗 MOG 抗体が強陽性であった Chronic relapsing inflammatory optic neuropathy (CRION) の 1 例
神眼 33 : 27~31, 2016

D. 考察

中枢神経症状を主徴とする抗 MOG 抗体陽性例については, いまだ少数例での検討に留まるが, 発症当初は MS または NMO と区別が困難な脊髄炎や視神経炎, 脳幹症状を呈する ADEM 様の広汎な大脳白質病変を呈し, ステロイド投与に対する反応が良好ながら, 投与を中止すると症状が再燃する例が多い。また, NMO では, 類似の臨床的特徴を呈しながら抗 AQP4 抗体が陰性の例が 20-30%に見られる (seronegative NMO)。これらの抗 AQP4 抗体陰性例の中に抗 MOG 抗体が検出される例があるため, 当初, 抗 MOG 抗体は seronegative NMO の診断マーカーになりうる可能性が議論された。しかしながら, 抗 MOG 抗体陽性例はさまざまな臨床像を呈する。臨床像・頭部 MRI 像が MS に類似する例では抗 MOG 抗体が陽性でも, 再発予防のため MS に準じた disease modifying treatment (DMT) がなされた

結果, 再燃を生じた例もあることから, 最近は, MS・NMO との関連で論じるよりも, “抗 MOG 抗体関連疾患”として集積しておき, 今後の知見の集積を待って抗体の病因的意義を解釈しようとする考え方が一般的になり, 抗体診断の重要性についての注意が喚起されている。

E. 結論

これまで, 原因不明の視神経炎とされ, 早期に適切な治療がなされずに高度の視機能低下を生じる場合があった。近年の自己抗体診断法の進歩により, 抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体を有する例が明らかになったことから, 抗体診断に基づいて早期に積極的な免疫療法が行われるようになってきている。抗 MOG 抗体については, 抗体陽性例の中に視神経炎が含まれることが知られるようになったのは最近のことであり, 抗 MOG 抗体陽性例の臨床的スペクトラムや抗体の病因的意義, 治療反応性や予後については, いまだ不明の点が多い。これらの点は, 今後抗体陽性例を多数集積し, 詳細な解析を加えることによって明らかにしていくことになるため, 小児科, 神経内科, 眼科など多科での共同体制での検討が必要と考えられ, さらに広い範囲で抗体診断を行うことが求められている。そして, 抗体陽性例の臨床的特徴を踏まえて早期診断・早期治療を行うことは, 視機能温存のために極めて重要であり, 本研究を通じて, 診断のアルゴリズムを作成し, 診療の場に広く浸透させる予定である。

F. 研究発表

1.M Fujita-Nakata, R Tomioka, K Tanaka, M Nakanishi, S Nagayama, R Takahashi, T Machiya, T Hamada, M Matsui: Intractable cough as characteristic symptom of neuromyelitis optica

- and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*, 22:576-577, 2016
2. R Matsuda, T Kezuka, A Umazume, Y Okunuki, H Goto, K Tanaka. Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis. *Neuro-Ophthalmology*, 39:5, 213-219, 2015
 3. Y Li, K Tanaka, L Wang, Y Ishigaki, N Kato. Induction of memory deficit in mice with chronic exposure to cerebrospinal fluid from patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 237 :329-338, 2015
 4. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler*. 21(5):669, 2015.
 5. Yaguchi H, Tsuzaka K, Shirai S, Niino M, Takahashi T, Tanaka K, Yabe I, Sasaki H. Importance of T1-MRI enhanced pyramidal tracts in differential diagnosis as to paraneoplastic encephalomyelitis. *Clin Neurol Neurosurg*. 132:9-11, 2015.
 6. Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, Fujikawa A, Nakata R, Maeda Y, Shima T, Mukaino A, Yoshimura S, Miyazaki T, Shiraishi H, Kawakami A, Tsujino A. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open*. 2015 Apr 2;5(4):e007766
 7. R Matsumoto, N Mikuni, K Tanaka, K Usami, K Fukao, T Kunieda, Y Takahashi, S Miyamoto, H Fukuyama, R Takahashi, A Ikeda. Possible induction of multiple seizure foci due to parietal tumour and anti-NMDAR antibody. *Epileptic Disord* 17 (1): 89-94, 2015
 8. N Tachibana, M Kinoshita, F Kametani, K Tanaka, Y Une, Y Komatsu, Y Kobayashi, S Ikeda. Expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in the bovine ovum: Ova as a potential source of autoantigens causing anti-NMDAR encephalitis. *Tohoku J. Exp. Med.*, 235 , 223 -231, 2015
 9. Tsuburaya RS, Miki N, Tanaka K, Kageyama T, Irahara K, Mukaida S, Shiraishi K, Tanaka M. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies in a Japanese boy with recurrent optic neuritis. *Brain Dev*. 37(1):145-8, 2015.
 10. Tabata, E. Masuda, M. Eriguchi, M. Yokoyama, M. Takahashi, Y. Tanaka, K. Yukitake, M, Horikawa, E. Hara, H. Immunopathological significance of ovarian teratoma in patients with anti-N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis. *Eur Neurol* 71:42-48, 2014
 11. Tanaka M, Tanaka K. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. *J Neuroimmunol*. 270(1-2):98-9, 2014.
 12. Akaza M, Tanaka K, Tanaka M, Sekiguchi T, Misawa T, Nishina K, Kawachi I, Nishizawa M, Mizusawa H, Yokota T. Can anti-AQP4 antibody damage the blood-brain barrier? *Eur Neurol*. 72(5-6):273-277, 2014.
 13. Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 72(3-4):153-6, 2014.
 14. Kanazawa K, Matsumoto R, Shimotake A, Kinoshita M, Otsuka A, Watanabe O, Tanaka K,

- Takahashi R, Ikeda A. Persistent frequent subclinical seizures and memory impairment after clinical remission in smoldering limbic encephalitis. *Epileptic Disord.* 16(3):312-7, 2014.
15. Yamaguchi Y, Furukawa K, Yamamoto T, Takahashi Y, Tanaka K, Takahashi M. Multifocal encephalopathy and autoimmune-mediated limbic encephalitis following tocilizumab therapy. *Intern Med.* 53(8):879-82, 2014.
16. Miyamoto M, Kinoshita M, Tanaka K, Tanaka M. Recurrent myelitis in localized scleroderma. *Clin Neurol Neurosurg.* 127:140-2, 2014.
17. H Sakamoto, M Hirano, M Samukawa, S Ueno, S Maekura, H Fujimura, M Kuwahara, Y Hamada, C Isono, KTanaka, S Kusunoki, Y Nakamura. Details of treatment-related difficulties in men with anti-N-methyl D-aspartate receptor encephalitis. *Eur Neurol* 69:21-26, 2013
- 18 S. Tetsuka, K Tominaga, E Ohta, K Kuroiwa, E Sakashita, K Kasashima, T Hamamoto, M Namekawa, M Morita, S Natsui, T Morita, K Tanaka, Y Takiyama, I Nakano, H Endo. Paraneoplastic cerebellar degeneration associated with an onconeural antibody against creatine kinase, brain-type. *J Neurol Sci* 335 :48- 57, 2013
19. M Tanaka, M Oono, R Motoyama, K Tanaka. Longitudinally extensive spinal cord lesion after initiation, and multiple extensive brain lesions after cessation of fingolimod treatment in a patient with recurrent myelitis and anti-aquaporin 4 antibodies. *Clin Exp Neuroimmunol* 4:239-240, 2013
20. Q Zhang, K Tanaka, P Sun, M Nakata, R Yamamoto, K Sakimura, M Matsui, N Kato : Suppression of synaptic plasticity by cerebrospinal fluid from anti-NMDA receptor encephalitis patients. *Neurobiology of Disease* 45:610- 615, 2012
21. Uruha A, Kitazawa Y, Kuroda M, Tanaka K, Koide R. Anti-NMDAR encephalitis in small-cell lung cancer: A case report. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 114:260-261, 2012
22. K Tsutsui, T Kanbayashi, K Tanaka, S Boku, W Ito, J Tokunaga, A Mori, Y Hishikawa, T Shimizu, S Nishino. Anti-NMDA-receptor antibody detected in encephalitis, schizophrenia, and narcolepsy with psychotic features. *BMC Psychiatry* 12:37, 2012
23. Kezuka T, Usui Y, Yamakawa N, Matsunaga Y, Matsuda R, Masuda M, Ustumi H, Tanaka K, Goto H. Relationship between NMO-antibody and anti-MOG antibody in optic neuritis. *J Neuro-Ophthalmology* 32:107-110, 2012
24. A Nagaishi, T Tani, M Takagi, M Tanaka, K Sakimura, M Matsui, K Tanaka: Anti-aquaporin 4 antibody binding character in clinical subtypes of neuromyelitis optica. *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 3 :109-115, 2012
25. M. Tahara, R. Ito, K. Tanaka, M. Tanaka. Cortical and leptomeningeal involvement in three cases of neuromyelitis optica *Euro J Neurol* 2012, 19: e47- e48
26. H Houzen, M Niino, M Hirotani, T Fukazawa, S Kikuchi, K Tanaka, H Sasaki. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci* 323 : 117-122, 2012
27. A Nagaishi, M Takagi, A Umemura, M Tanaka, Y Kitagawa, M Matsui, M Nishizawa, K Sakimura, K

Tanaka: Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. J Neurol Neurosurg Psychiatry 82:1360-1364, 2011

28. K Arima, A Kinoshita, H Mishima, N Kanazawa, T Kaneko, T Mizushima, K Ichinose, H Nakamura, A Tsujino, A Kawakami, M Matsunaka, S Kasagi, S Kawano, S Kumagai, K Ohmura, T Mimori, M Hirano, S Ueno, K Tanaka, M Tanaka, I Toyoshima, H Sugino, A Yamakawa, K Tanaka, N Niikawa, F Furukawa, S Murata, K Eguchi, H Ida, K Yoshiura: Proteasome assembly defect due to a proteasome subunit beta type 8 (PSMB8) mutation causes the autoinflammatory disorder, Nakajo-Nishimura syndrome. Proc Natl Acad Sci USA. 108 (36) 14914-14919, 2011

29. K Tojo, K Nitta, W Ishii, Y Sekijima, H Morita, Y Takahashi, K Tanaka, S Ikeda. A young man with anti-NMDAR encephalitis following Guillain-Barre syndrome. Case Reports in Neurology (Cas Rep Neurol) 3:7-13, 2011

30. K Tanaka: Recent update on autoimmune encephalitis/encephalopathy. REVIEW ARTICLE Clinical and Experimental Neuroimmunology (2015) 6:70-82

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

図の説明

図1 さまざまなミエリン構成蛋白の発現部位と生化学

a. MOG はミエリン表面に発現しているため、血液脳関門を通過した抗 MOG 抗体は容易に抗原と結合しうると考えられ、抗 MOG 抗体により脱髄病変が生じる可能性は充分考えられる。アストロサイトに発現している AQP4 に対する抗体による astrocytopathy あるいは aquaporinopathy を主体とする NMO とは異なり、oligodendrocytopathy という範疇で考えられる (Mayer MC, Meinl E. Glycoproteins as targets of autoantibodies in CNS inflammation: MOG and more. Ther Adv Neurol Disord 5:147-159, 2012).

図2. Cell-based assay 法で検出される抗MOG抗体

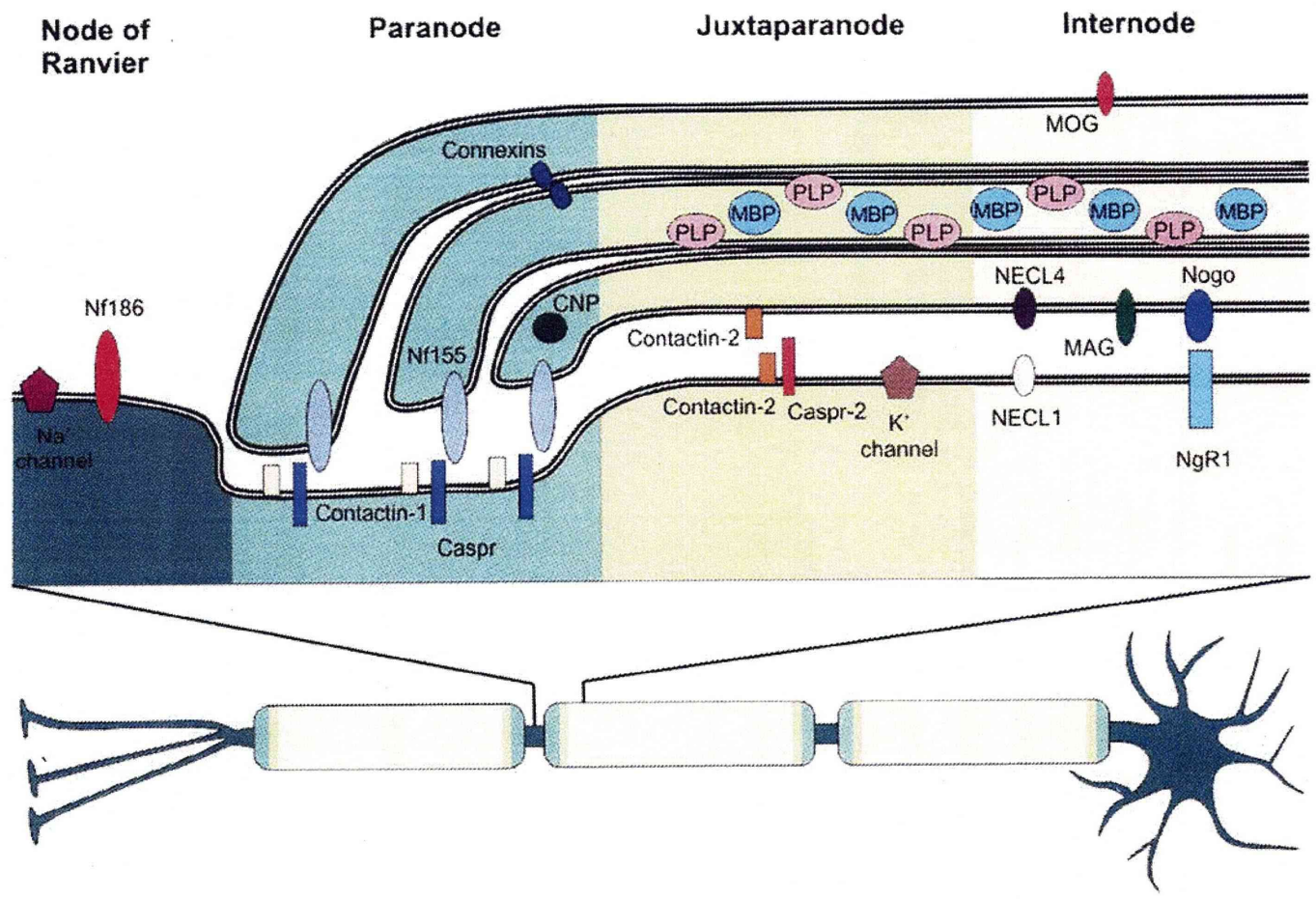
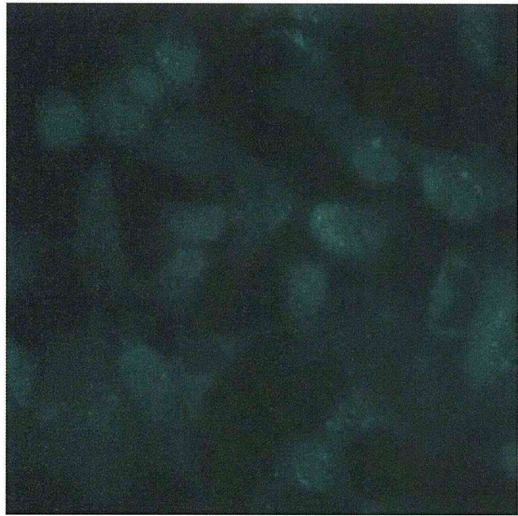
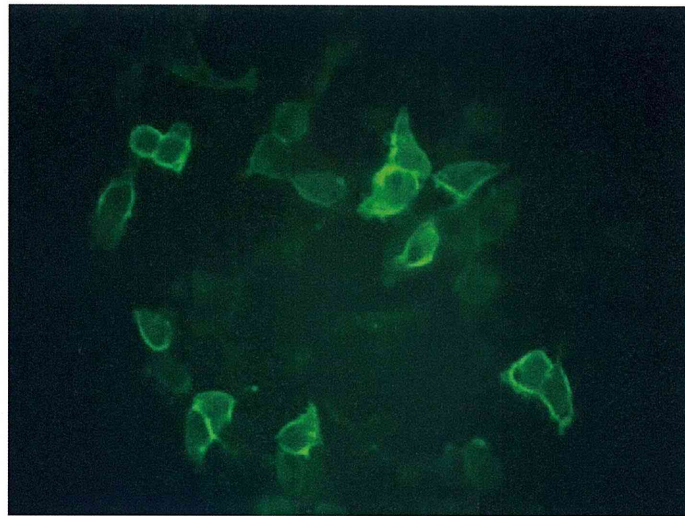


图 1

抗MOG抗体



健常者血清1:40



患者血清1:40

图2

2016年4月11日現在
解析終了140例 (登録症例
140例中)

解析結果

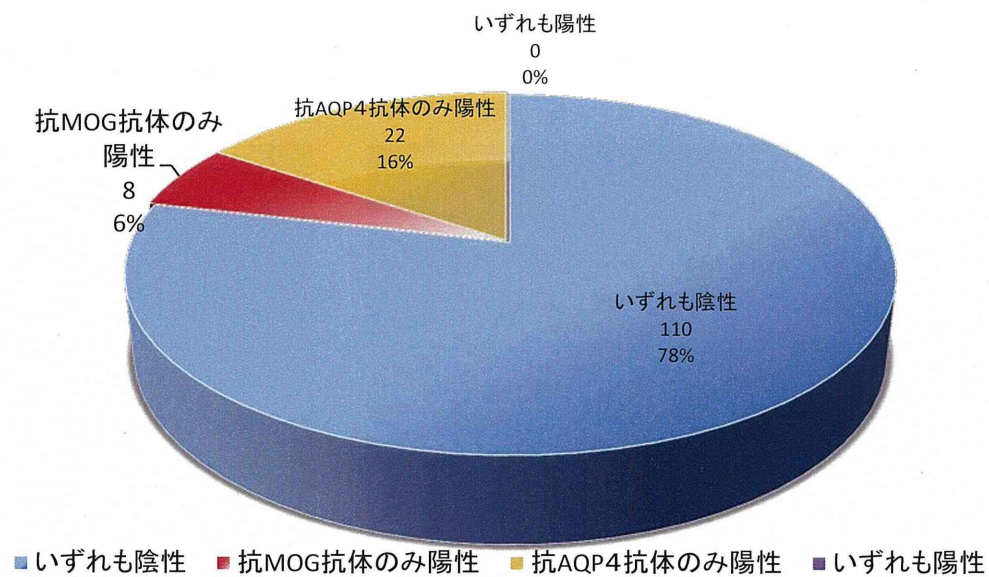


図3

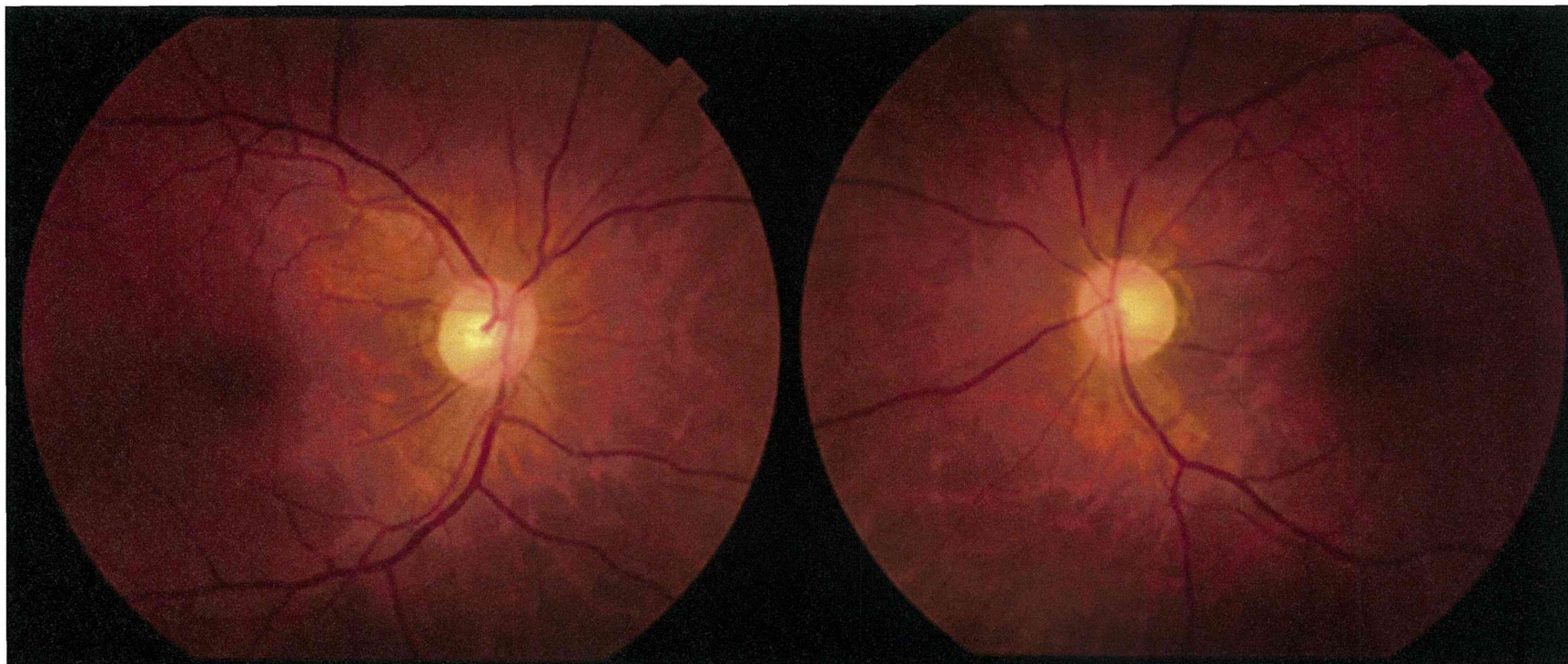


図4：当院初診時眼底写真
両眼視神経乳頭は軽度萎縮状であった。

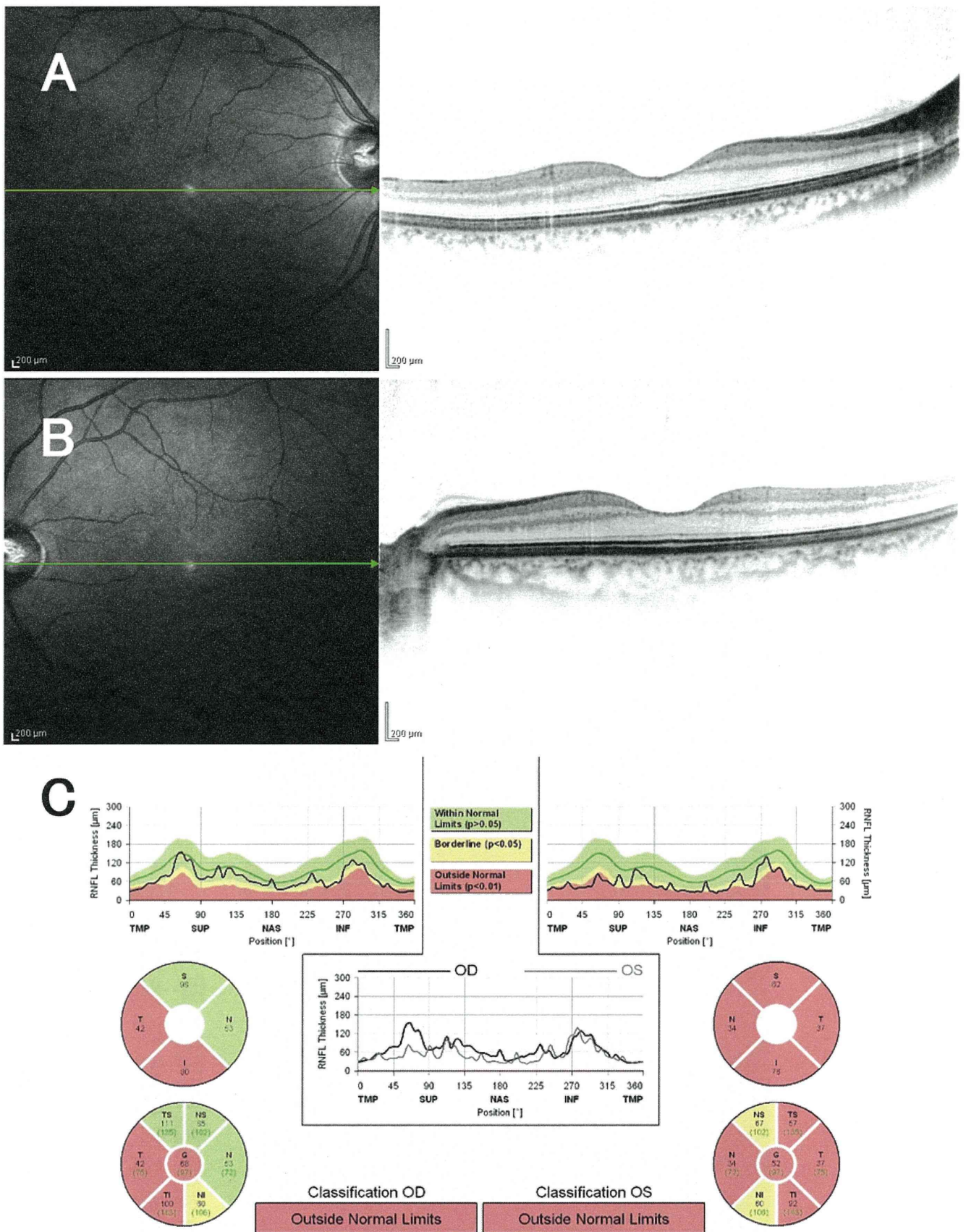


図5. OCT所見 (Heidelberg Spectralis)

黄斑部にはellipsoid zone が明瞭に認められ、著変を認めない (A, B) .

乳頭周囲の神経線維層厚は明らかに菲薄化しており、特に左眼で顕著であった (C) .

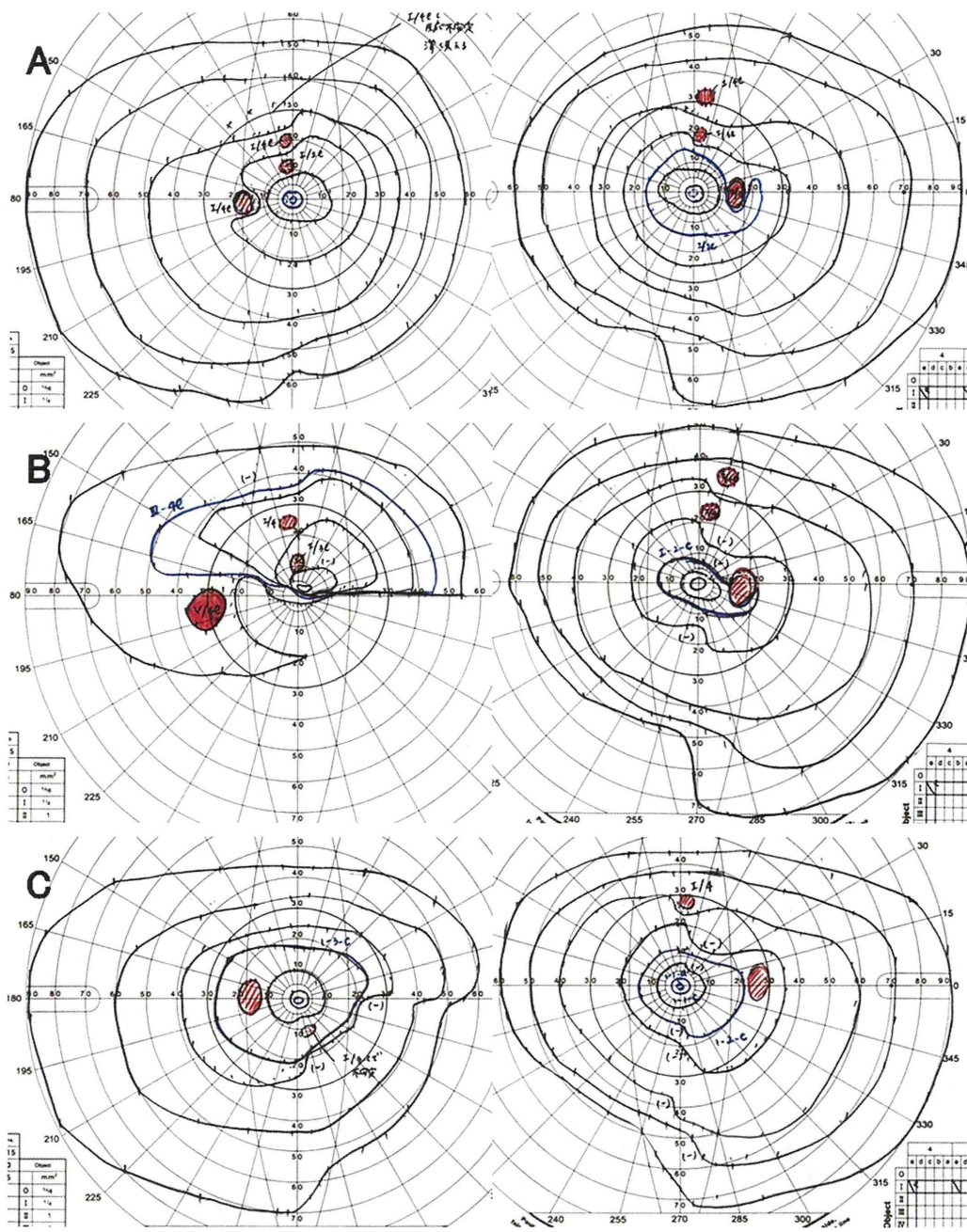


図6：Goldmann視野所見

A：当院初診時，B：再発時，C：PSL内服治療後

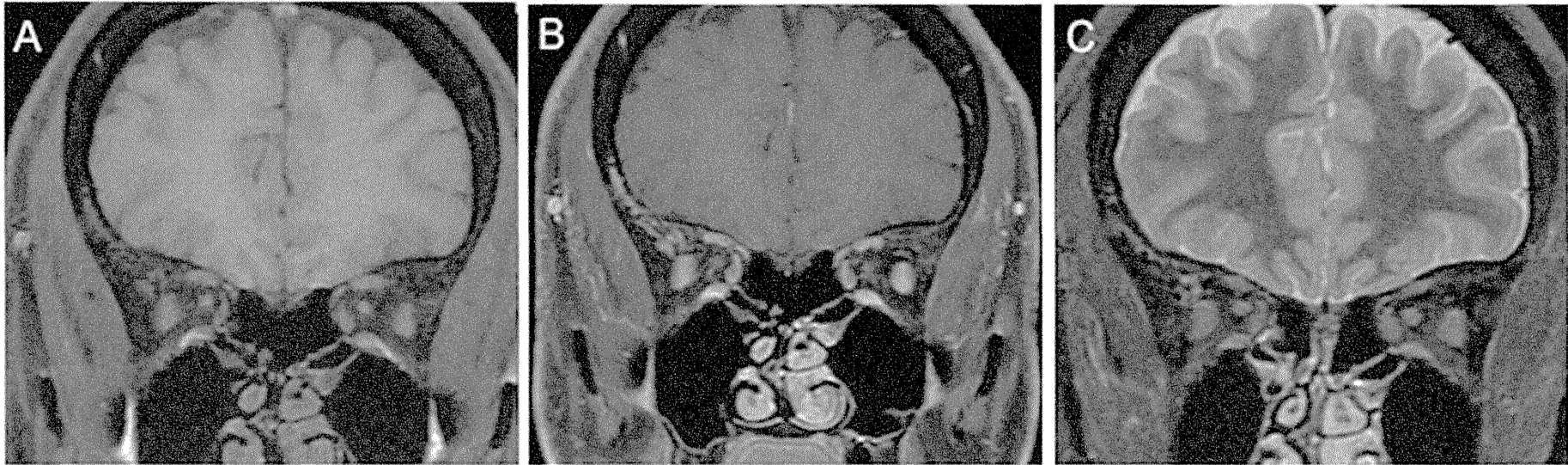


図7: 頭部MRI検査(当院初診時)

A: 脂肪抑制T1強調画像, B: 脂肪抑制造影T1強調画像. 両視神経に造影効果を認めない. C: STIR法画像: 両視神経が高輝度を呈し, 視神経は萎縮状と考えられた

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

研究協力者 山上明子 井上眼科病院

研究要旨

抗アクアポリン(AQP)4抗体陽性視神経炎の視機能を視野障害パターンから検討した。抗AQP4抗体陽性視神経炎76症例について診療記録より後ろ向きに検討を行った。視神経炎発作時の視野障害パターンは水平半盲が25%、中心暗点が24%、垂直半盲が11%、求心性視野障害が3%であり、また、視野測定不能18%、周辺視野残存12%と重篤な視野障害を呈した症例も多くみられた。治療後の視野障害パターンは、視野所見が正常まで回復したのはわずかに10%であり、視野測定不能28%や周辺視野残存19%と重篤な視野障害が残存している症例が多かった。抗AQP4抗体陽性視神経炎で水平半盲が多く、また視野障害が重篤である要因としては、炎症性の血管障害や網膜動脈の血管の狭窄化や動脈硬化など網膜血管障害の関与が考えられた。

A. 目的

抗アクアポリン4（以下AQP4）抗体陽性視神経炎は他の視神経炎と異なり両眼に発症しやすく、易再発性で重篤な視機能障害で発症することが多い¹⁻²⁾。急性期の治療としては副腎皮質ステロイドパルス治療が行われるが無効例も多く、パルス無効例では血液浄化療法が有効とされるが³⁻⁴⁾、いずれの治療も抵抗性で重篤な視機能状態が残存する場合もしばしば経験する¹⁻²⁾。また、視野障害パターンについても中心暗点の他、水平半盲や垂直半盲など様々な視野障害パターンで発症し¹⁾、特に高齢者の水平半盲パターンでは虚血性視神経症と診断されていることも少なくない。通常、視機能障害については視力で判定されることが多いが、視力障害の程度は同じでも中心暗点症例と周辺視野残存例では日常視における視機能障害の程度は異な

ると考える。今回は抗AQP4抗体陽性視神経炎にどのような視野視障害パターンがあるのか調べ、治療後の視野障害パターンからその予後についても検討したので報告する。本論文で抗AQP4抗体陽性視神経炎群の視野変化を知ることにより、比較検討を加えて、抗MOG抗体陽性視神経炎における病態を明らかにすることが可能となると考えられる。

B. 方法および結果

1. 抗AQP4抗体陽性視神経炎発症時の視野障害パターンの検討

対象は2014年6月までに井上眼科病院を受診し、抗AQP4抗体が陽性であった視神経炎47例76眼（女性44例、男性3例、片眼性18例：両眼性29例うち10例は同時発症）のうち、初回および再発時の視野所見が確認できた74眼89回について視野障

害パターンを分類した。視野障害パターン分類は同一検者がゴールドマン視野もしくはハンフリー視野検査および両者の結果から判定した。

1) 視神経炎発症時の視野障害パターン

視神経炎発症時の視野障害パターンを表1に示す。視野障害パターンで最も多かったのが水平半盲で25%、つぎに中心暗点が24%であった。日本で行われた視神経炎治療多施設トライアル (ONMRG) の視野障害パターンの結果 (水平半盲6.3%) と比較すると⁵⁾、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では水平半盲を呈する例が多く、当院での多数例の検討でも既報の報告¹⁾⁶⁾と同様の結果となった。水平半盲のうち上半盲と下半盲の比率は本検討では同程度であったが、下半盲を呈することが多い虚血性視神経症と比し、上半盲は多いと考えられ朴らの抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では上半盲が多いという報告⁶⁾と同様の結果と考える。また、垂直半盲を呈する症例が11%で、求心性視野障害を呈した症例もあり、様々な視野障害パターンを呈していた。視神経炎発症時に測定不能例や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈した症例は30%で、視力だけでなく、視野障害パターンで評価しても視神経炎発症時の視機能障害は非常に重篤であった。

2) 治療後の視野障害パターンの検討

最終経過観察時の視野障害パターンについて検討した結果と最終観察時視野障害別の発作回数について検討した結果を表2・3に示す。最終経過観察時に視野所見が正常まで回復していたのはわずか10%、全例初回発作例であった。測定不能例や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈している症例は47%となり、治療抵抗性で治療を行っても視機能障害が進行する場合や、再発を繰り返して重篤な視野障害が残存していることが視野障

害パターンからも判明した。また、最終観察時視野障害別の発作回数をみると周辺視野残存例や測定不能例では初回発作例が多く、初発で重篤化するものが何度も繰り返すために重篤な視機能障害になる症例よりも多いことがわかった。

2. 症例提示

1) 水平半盲を呈した症例

症例1は29歳女性。右眼の視神経炎初回発作で、視野検査で下半盲を呈した。ステロイドパルス1クール施行したところ、治療反応良好で2ヶ月後には視野障害は消失した。(図1) 視神経炎発作時めまいが出現。その半年後脊髄炎を発症している。症例2は68歳女性(初回発作時年齢56歳)。今までに視神経炎を右眼2回、左眼2回繰り返しているが、ステロイドパルスの反応は良好で発作2回目の左眼発症時には下半盲を呈したが、パルス治療にて視野障害は軽快消失した。(図2) しかし、その後5回目の両眼発作時(両眼とも下半盲)はステロイドパルス反応が不良で、血液浄化療法施行するも症状の改善はみられていない。

2) 垂直半盲を呈した症例

症例3は47歳女性(初回発作)。両眼の視力低下あり、MRIで右視神経炎と視交叉および左視索まで高信号があり、視野検査では右眼測定不能、左眼は右垂直半盲様視野障害を呈した(図3)。

垂直半盲を呈した症例では、両耳側半盲を呈し視交叉炎によるものもあるが、片眼性の垂直半盲を呈する例も多く、視神経だけでなく、視交叉以降の視路にも同時に炎症が発症する可能性があるためだと考える。視交叉以降の視路病変については脂肪抑制T2強調像では検出困難であり造影MRIで精査する必要がある。

3) 求心性視野狭窄を呈した症例

視神経炎の視野所見としては非典型的な求心性視野狭窄を呈する例もある。症例4は49歳女性（初回発作）。左視神経炎発症時は求心性視野障害を呈した。その後、視野障害進行し、光覚消失したが、ステロイドパルス2クール施行後の回復時には、周辺視野は改善し、中心暗点が残存した（図4）。その2年後右眼視神経炎発症したが、左眼と同様求心性視野狭窄を呈した。

4) 慢性進行性に視野障害が進行した症例

68歳女性（初回発作時年齢58歳）。両眼の視神経炎で両眼光覚消失したが、ステロイドパルス2クール施行に反応し、回復時には中心暗点残存していた（図5上段）。両眼の視神経炎後ですでに視神経は著明に萎縮しており、経過観察中に明らかな眼痛や急激な視野障害の進行はなかったが、緩徐に中心暗点が拡大した（図5中段）。

初回発作後、10年して右眼痛が出現し両眼の暗点の拡大（図5下段）、頭部MRIにて右視神経炎みられた。ステロイドパルスおよび血液浄化施行するも視野障害の改善はみられていない。

本症例のように、抗AQP4抗体陽性視神経炎でもMSの一次進行型MSのように明らかな再発を示さなくても緩徐進行性の経過をたどる症例がある可能性や、抗AQP4抗体陽性視神経炎後にみられる網膜の動脈硬化性変化が関与した可能性（後述）も考えられる。

C. 考案

視野障害パターンが異なる要因について検討をさせていただく。抗AQP4抗体陽性視神経炎では従来の視神経炎と視野障害パターンが異なると報告される¹⁾⁶⁾。水平半盲が多い要因としては、NMO病変では脱髄の他、炎症性の血管障害が生じやすいこ

とが示唆されている¹⁾。これはAQP4が血管と神経を介しているアストロサイトに多く局在することと関連が深いと考察できる。

当院の症例でも水平半盲を呈する症例では、症例1のようにステロイドパルス治療効果良好例ではその視野障害は消失する症例や、症例2のように発作時に何度も水平半盲（下半盲）を繰り返すものの、その視野障害はステロイドパルスで軽快する症例もあり、上記の考察を示唆するものとする。また、抗AQP4抗体陽性視神経炎では乳頭周囲の血管狭窄や局所の動脈硬化など網膜血管の異常合併が関与するとの報告がある⁷⁾。片眼発症例で左右の網膜血管を比較すると、罹患眼では網膜動脈の血管が狭窄化や、動脈の銀線化など動脈硬化所見がみられ（図6）、また、ステロイドパルス治療効果良好例でも、視神経萎縮とともに網膜血管の変化は残存しており（図7）、抗AQP4抗体陽性視神経炎発症眼では網膜血管の変化はほぼ全例に見られている。また、視神経炎発症時の蛍光眼底造影検査で脈絡膜循環遅延を呈する症例もあり、従来の視神経炎と視野障害パターンが異なる原因や治療抵抗性である原因として、網膜血管障害の関与が示唆されると考える。

D. 結論

抗AQP4抗体陽性視神経炎の視機能障害は視野障害パターンからみても非常に重篤で治療抵抗性であった。視神経炎初発時の治療効果良好例でも、再発時に同じような良好な結果をたどるとは限らない。また、何度でも何歳になっても再発する可能性があり、かつ両眼性になる可能性を考えると、適切な診断を行い急性期の治療のタイミングを逃さないこと、再発予防を積極的に行っていくことが失明予防に重要であるとする。

抗AQP4抗体陽性視神経炎例では網膜血管の変化も

合併するということを認識して、今まで虚血性視神経症と診断していた症例についても積極的に抗 AQP4 抗体の有無を確認すべきであり、また、慢性進行性の経過をとる症例もあることから緑内障症例や原因不明の視神経萎縮症例でも進行性視野障害を呈する症例では抗 AQP4 抗体の有無を確認すべきと考える。また、本研究結果をもとに今後は抗 MOG 抗体陽性視神経炎の視野変化についても解析を行っていきたい。

以上の結果は神経眼科 32: 135~141, 2015 に掲載し、一部改編した。

文献

- 1) 中尾雄三, 山本肇, 他: 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. 神経眼科 25: 327-342, 2008
- 2) 遠藤高生, 不二門尚, 他: 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の臨床調査. 日眼会誌 118: 751-758, 2014

- 3) 越智博文: NMO の抗 AQP4 抗体からみた治療法の選択. *Brain&Nerve* 62:945-952, 2010
- 4) Cortese I, Chaudhry V, et al: Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 76:294-300, 2011
- 5) 可児一考, 永田啓, 他: 視神経炎治療多施設トリアルにおける視野の評価. 神経眼科 15: 19-22, 1998
- 6) 朴貴瑛, 田原将行, 他: NMO/NMO spectrum disorders 日本人患者における水平性半盲. 神経内科 78: 118-121, 2013
- 7) Green AJ, Cree BA. Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80:1002-1005, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 初回および再発時視野障害パターン

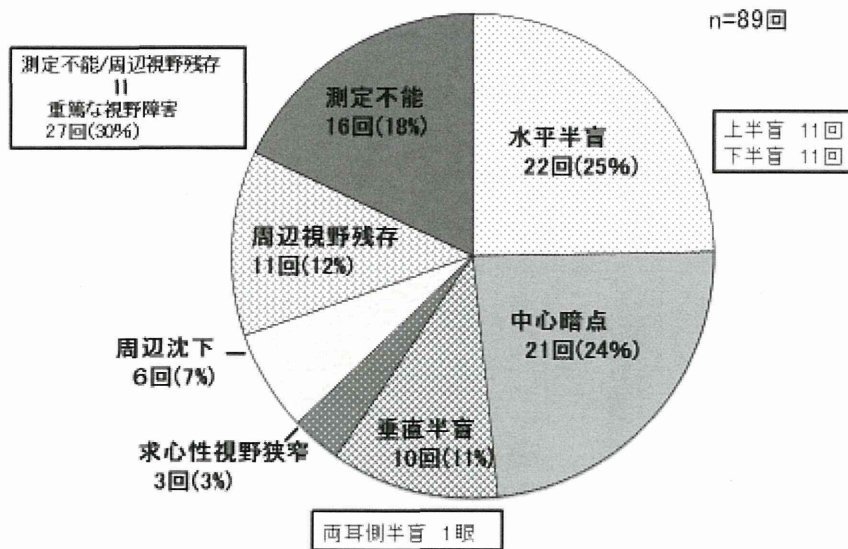


表2 最終経過観察時視野障害パターン

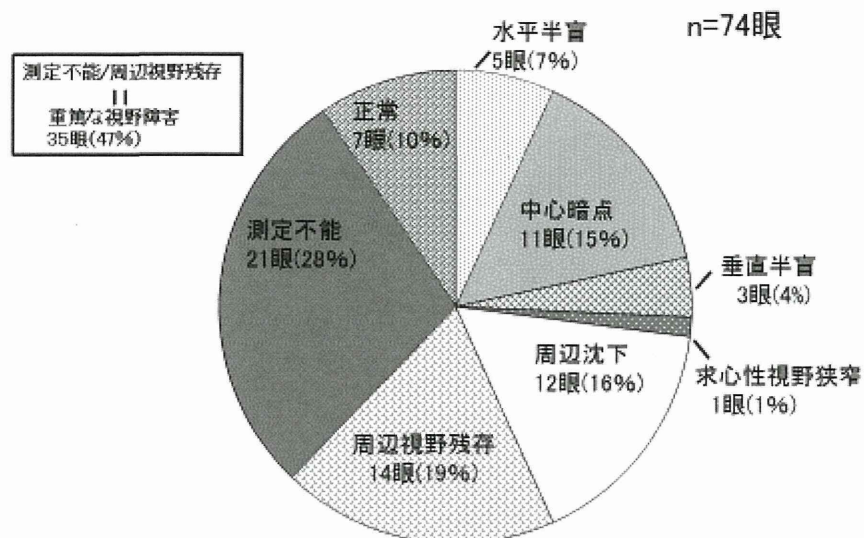


表3

最終観察時視野障害別発作回数

n=74眼

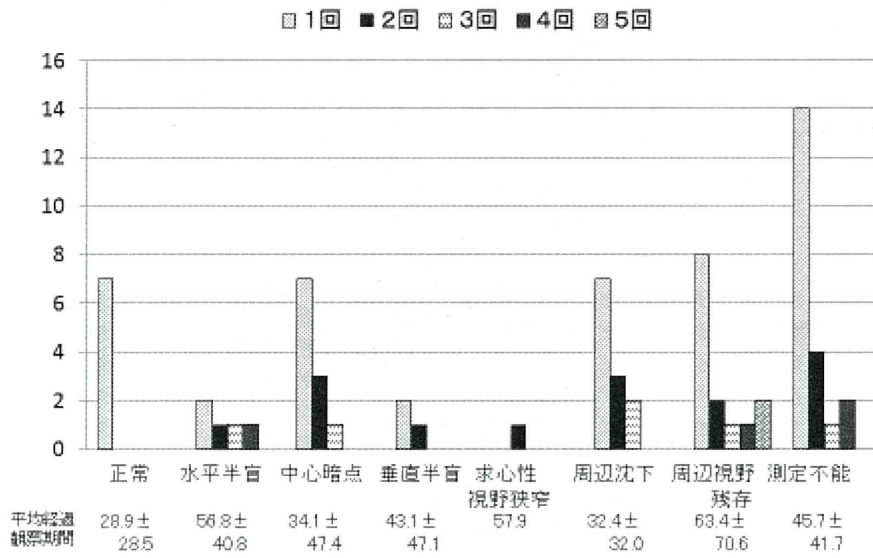
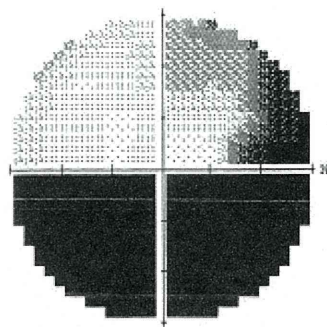
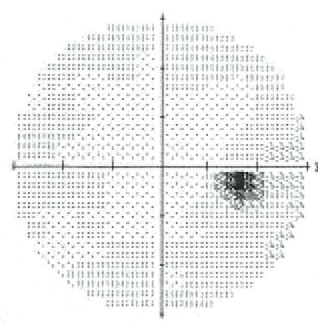


図1



発症時視野 視力(0.4)



パルス2か月後視野 視力(1.2)