

図2

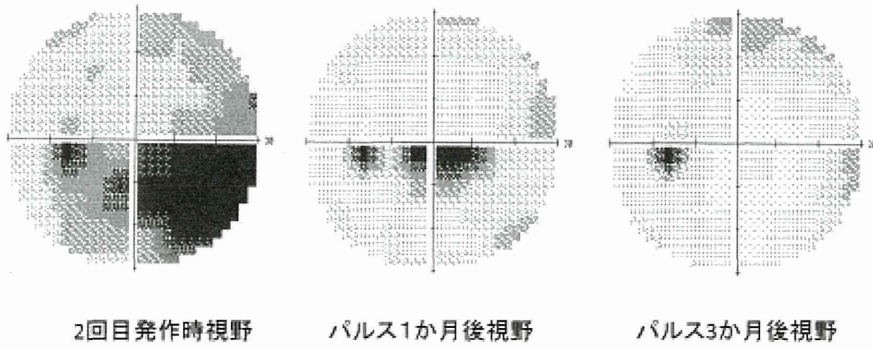
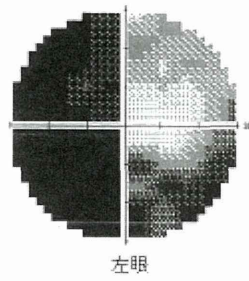
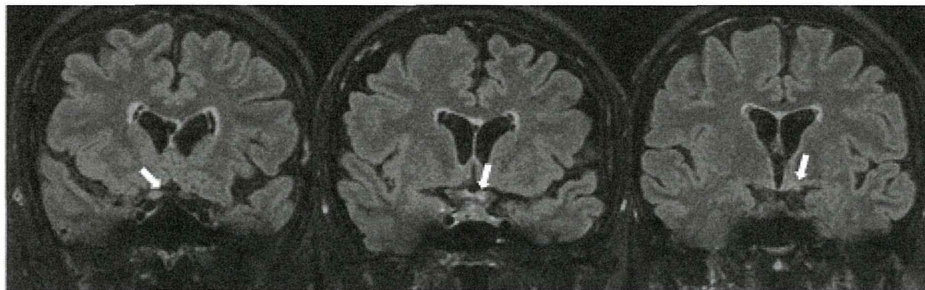


図3



測定不能

右眼

左眼

図4

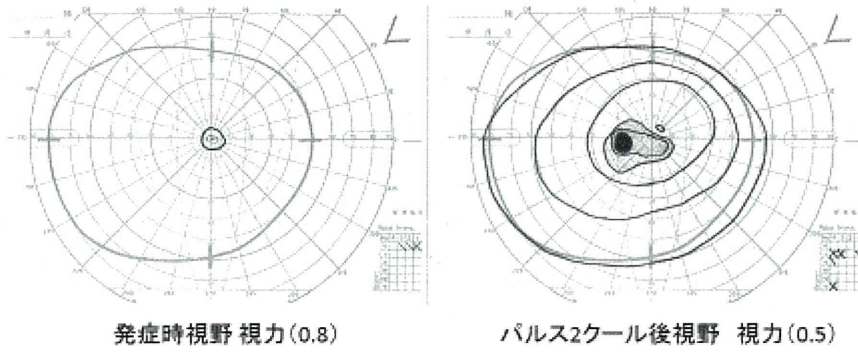


図5

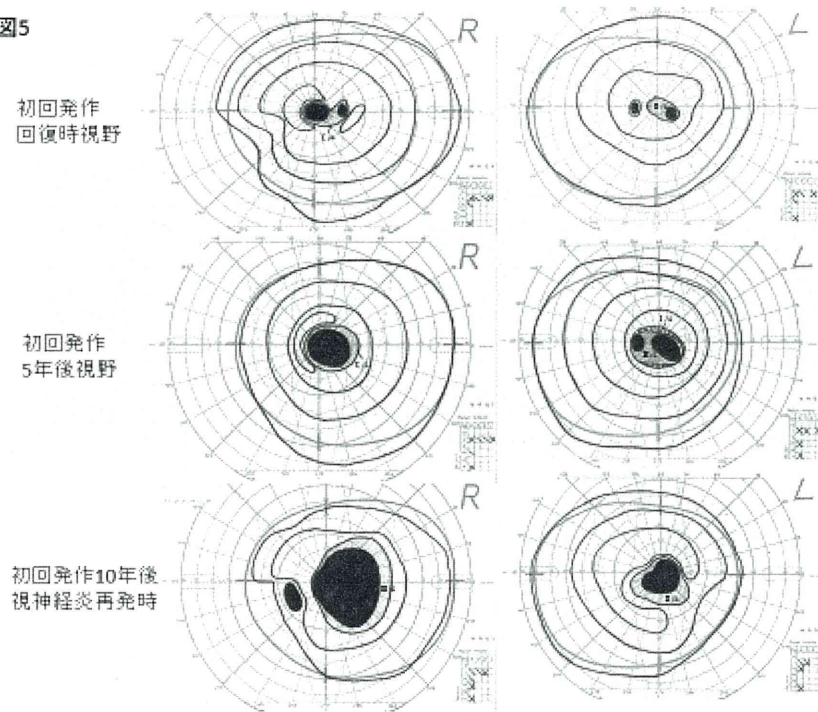
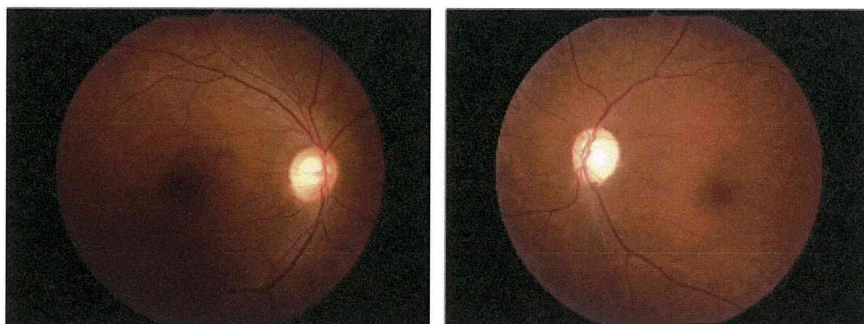


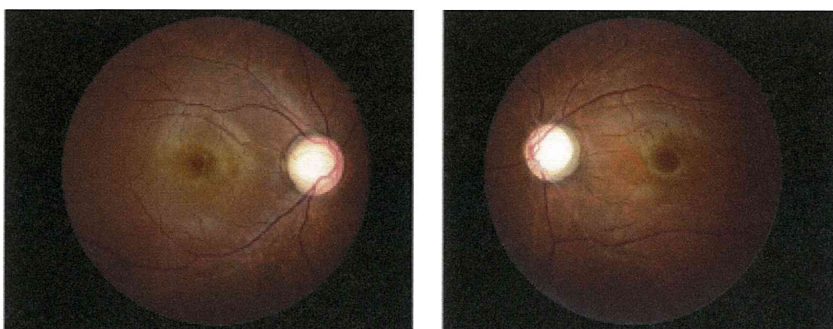
図6



右眼(1.2)

左眼(0.1)

図7



右眼(0.9)

左眼 指数弁

図の説明

図1
症例1. 26歳女性。右視神経炎初回発作。発症時右視力(0.4) 視野検査で下半盲を認めた(図1左)。ステロイドパルス1クール施行し、2ヶ月後視力(1.2)、視野検査も正常化した(図1右)。

図2
症例2. 68歳女性(初回発作56歳)。今までに視神経炎を右2回、左3回繰り返している。ステロイドパルス治療の反応は良好で、左眼の2回目発作時は下半盲を呈したが(図2左)、パルス後1か月で暗点縮小し(図2中央)、パルス後3か月で視野障害は消失した(図2右)。

図3
症例3. 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に炎症所見

を認めた。視野検査では右測定不能、左眼は垂直半盲様視野障害を呈した。

図 4

症例 4. 49 歳女性。左視神経炎初回発作。発作時左眼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。ステロイドパルス 2クール施行後の回復時は周辺視野障害が改善し、中心暗点が残存した。

図 5

症例 5. 68 歳女性 (初回発作 58 歳)。両眼の視神経炎で光覚消失したが、ステロイドパルス 2クール施行し、回復時には中心暗点が残存していた (図 5 上段)。その後経過観察中に眼痛は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 10 年後視神経炎再発時はさらに急激な暗点の進行認めた (図 5 下段)。

図 6

症例 6. 57 歳女性 (初回発作 47 歳) 左視神経炎でステロイドパルス 3クール+血液浄化療法を施行した症例。左眼は網膜動脈の著明な狭窄と動脈の銀線化がみられた。

図 7

症例 7. 17歳女性 (初回発作15歳) 両眼視神経炎でステロイドパルス1クール施行。右眼は0.9まで回復するも左眼は指数弁と回復不良。両眼ともに網膜動脈の狭窄と銀線化みられ、視力回復が悪かった左眼に著明であった。

視神経炎と多施設トライアル結果再考

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

研究要旨

我が国で行われた脱髄を含めた特発性視神経炎に対する疫学調査(視神経炎治療多施設トライアル)について再考した。全症例 550 例で男女比 1 : 1.22、年齢 14~55 歳の症例が 65.9%を占め、両眼性は 28.2%、再発例は 18.6%、他眼に既往のあるものは 7.5%であった。さらにわが国における本症の年間発症率を算出すると、成人人口 10 万人に対して 1.62 例であった。治療に関してはわが国では全体の 95%以上が副腎皮質ステロイド剤を用いており、パルス療法を行う施設が 30%を占めた。しかしステロイドパルス療法は回復速度を若干速めるのみで最終的な回復は同じであった。

A. 目的

視神経疾患は大きく視神経炎と視神経症に分類される(表 1)。厳密には視神経炎とは本来は視神経を構成する組織である軸索とグリアの炎症や脱髄に限って用いるべきである。

我が国の視神経炎に対する大規模調査は日本神経眼科学会が主体で行われた「視神経炎治療多施設トライアル ; Optic nerve treatment trial multicenter cooperative research Group

(ONMRG)」がある。すでに述べているように視神経炎に対する考え方、治療は大きく変化してきている。今回の研究課題である「神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準作成」をより正確に有益なものとするため、過去に行われた ONMRG を再考したい。

表 1 視神経疾患の原因

《視神経炎》

- 特発性（主原因は脱髄性で、視神経以外の神経症状がないもの）
- 脱髄性（後述）
- 二次的に炎症が波及したもの
 1. 脳炎、髄膜炎、くも膜炎
 2. 副鼻腔炎、眼窩蜂窩織炎、眼内炎
 3. 結核、梅毒、眼部帯状ヘルペス、麻疹など
- その他、サルコイドーシス、膠原病

《視神経症》

- 血管障害：前部虚血性視神経症、後部虚血性視神経症
- 圧迫性：脳腫瘍、脳動脈瘤など
- 中毒性：エタンプトール、メタノールなど
- 栄養欠乏性：胃切除術後、偏食、消化器病など
- 遺伝性：Leber 病、優性遺伝性視神経萎縮
- 内分泌・代謝疾患：甲状腺眼症、糖尿病など
- 外傷性
- 放射線障害性
- 悪性腫瘍：悪性リンパ腫の浸潤、悪性腫瘍の髄腔内播種

B. 方法・対象

わが国の視神経炎の全国的な疫学調査は日本神経眼科学会主導で1992年4月から1993年3月にて、全国138施設（大学病院58、総合病院80）で視神経炎について検討された^{1,2)}。

対象症例

- 1) 14～55歳
- 2) 発症時期が明確で発症後14日以内に受診
- 3) 乳頭所見は正常もしくは浮腫
- 4) 受診前にステロイドの大量療法がなされていない
- 5) 片眼の発症（relative afferent papillary defect 陽性）
- 6) 多発性硬化症を含む
- 7) 抗核抗体陽性、圧迫性、虚血性、遺伝性、外傷性、心因性視神経症を除く
- 8) 糖尿病性網膜症、ぶどう膜炎がトリアル中に発症する可能性のある症例を除く
- 9) ステロイドパルスによる重篤な副作用が起こる可能性のある症例を除く

視機能評価

投与開始0日（投与前）、1週、3週、4週、3ヶ月および1年目に以下の検査を施行。

1. 矯正視力（視力）
2. 視野（原則として Humphrey field analyzer; HFA にて測定）：測定プログラム中心 30-2 にて測定し mean deviation (MD) -3.0dB 未満を異常と定義
3. 色覚：石原式 38 表のうち 32 表を用いすべて判読したものを正常（スコア 32）と定義。（全表誤答はスコア 0）
4. コントラスト感度 (contrast sensitivity; CS) : Vision Contrast Test System (VCTS) チャートの正常値域を用い、5つの周波数 (1.5, 3, 6, 12,

18 cycles per degree:CPD) のうちいずれかが異常値である場合を異常と定義。

5. 中心フリッカー値 (CFF) : フリッカー値 35Hz 未満を異常と定義。

6. その他、眼痛、MRI 所見、血液・髄液所見を評価の指標とした。

治療

症例登録時に番号順に下記の A または B のカードが入った封筒を開封し、引いたカードの治療を選択することとした。

A : メチルプレドニゾン (ソルメドロール[®])

1g × 3 日間点滴

プレドニン 30mg またはメドロール 24mg

3 日間経口投与

プレドニン 20mg またはメドロール 16mg

3 日間経口投与

以下漸減

B : mecobalamin (メチコバル[®])

1A × 3 日間点滴

以後メチコバル 1500mg 6 日間以上経口投与

C. 結果

有資格者には担当医師より研究の内容、目的を理解し、研究の対象になることを任意同意し、同意書に署名した症例のみを対象とした³⁾。

全症例 550 例で男女比 1 : 1.22、年齢 14～55 歳の症例が 65.9% を占め、両眼性は 28.2%、再発例は 18.6%、他眼に既往のあるものは 7.5% であった。さらにわが国における本症の年間発症率を算出すると、成人人口 10 万人に対して 1.62 例で、全人口 10 万人に対して 1.03 例/年と推測された。地域

別発生頻度をみると関東、中部、中国地方に多く、北海道、東北地方にやや少ないという傾向を示した。

また疫学調査に続き、治療トライアルに参加した症例の結果を以下に示す。

ベースライン⁴⁾

最終的に全国 22 施設から 70 症例に対しての参加者があり、結果が得られた。症例の平均年齢は 37 歳で 69%が女性であった。56%の症例で視力低下発症 1 週間もしくはそれ以前に眼球、眼球周囲の痛みを訴えた。視神経乳頭の腫脹は 50%に認められた。MRI の結果では視神経の腫脹が 66 名 (30%) に認められ、さらに側脳室周囲のブランクは 9 名 (14%) で認められた。4 名 (6%) は MS と診断された。胸部 X 線は全例異常なく、血液、髄液所見では FTA-ABS は全例陰性、抗核抗体価高値 ($\times 40$ 以上) は 15%、髄液中の oligoclonal bands 陽性者 1 名、myelin basic protein (0.5ng/mL 以上) 2 名、HLA A24 陽性 71%、HLA CW1 陽性 50%、HLA DR4 陽性 55%であった。

視機能

視力⁵⁾: 70 眼治療前平均視力; 0.037. 0.1 未満 43 眼 (61%)、0.5 以上 7 眼 (10%)

視野⁶⁾: 検査施行 68 眼すべてに視野異常を指摘。平均 MD 値 -22.2dB (HFA ; 47 眼)。

色覚⁷⁾: 検査施行 52 眼中 42 眼 (81%) は石原表にて 1ヶ所、もしくは 2ヶ所以上の誤読を認めた。

コントラスト感度⁸⁾: 検査施行 41 眼全例でいずれかの周波数での異常が検出された。とくに 6 CPD (98%) および 18CPD (80%) で異常率が高かった。

中心フリッカー (CFF)⁹⁾: 検査施行 56 全例で 35Hz 未満 (平均 12.8Hz)

僚眼の視機能: 視力は全例 1.0 以上、HFA ; MD 値は平均 -4.54dB で 53%は -3.0dB 未満。石原表で 1ヶ所、もしくは 2ヶ所の誤読を 7.7%に認めた。CS は 14.6%にいずれかの周波数の低下を認めた。CFF は 16.1%が 35Hz 未満であった。

パルス群、コントロール群による治療反応差

最終的に説明内容を受入れ経過観察継続例は 66 症例 (14~58 歳、男性 : 女性 = 1 : 2) であった。66 症例中 33 症例がパルス治療を、残りの 33 症例が mecobalamin (コントロール) 治療を受けた。両群間でテスト前の視力差はなかった。

視力: 治療開始 1 週間後で両群の平均視力はパルス群 0.45, コントロール群 0.18 とパルス群に視力回復の早い傾向が見られた。そこで治療後視力を治療前視力で除す方法を取るとパルス群 1.14, コントロール群 0.61 とパルス群の回復が有意に早かった ($p=0.03$)。その後の経過では有意差はない。視力回復が 0.2 以下の患者の割合はいずれの時期でも両群間に有意差を認めなかった。パルス群では 76%がコントロール群では 70%が 1 年後に視力が 1.0 以上に回復した。

視野: HFA の MD 値は治療開始 3 週間後にのみ両群でわずかな有意差を認めた ($p=0.49$)。

色覚: 治療開始 1 週間後にのみパルス群で正答スコアが有意に高かった。

コントラスト感度: 治療開始 1 週間後に 1.5,

3. 12CPD にて正常に達した率がパルス群で有意に高かった。さらに3週後では3. 12CPD、4週後では1. 5CPD にて回復率がパルス群で有意に高かった。

CFF：治療開始4週間後にパルス群の正常に達した率がわずかに高い傾向を示した。

再発、副作用

1年間に患眼に再度の視力低下（2段階以上の急激な視力低下）もしくは他眼の視力低下が発現したものは8例あった。治療別に見ると、パルス群の15%、対照治療群の9%で両群間に有意差はなかった。一方で治療に対する副作用はパルス群で28. 1%、コントロール群で6%であった（ $P < 0. 05$ ）。パルス群の副作用は血糖値上昇が4例、その他頭痛、下痢、痲瘡などであった。コントロール群で2例に一過性の下痢を認めた。

D. 考察（米国研究結果との比較）

特発性視神経炎は発症時に痛みを伴うこと（painful optic neuritis）が知られていたが米国での ONTT の結果では92%に認められた¹⁰⁾。わが国での結果でも痛みを訴えたものが57%であり視神経炎の前駆症状として特記すべきものと考えられる。この差は眼球運動時痛を自覚として報告しなかった、もしくは上手に聞きとれなかったことが原因で、恐らくわが国でも実際には米国に近い数値であったと考えられる。また視力に関しては治療後の比較的早期における視力回復に関しては日本人の方が米国人に比して良好であり、1年後の成績ではその成績が逆転している。これは米国の方が日本より視神経炎が多発性硬化症の初発症状として発症する率が高いことを示唆しているものと思われる。

OMNRG によるわが国の視神経炎治療多施設トライアルの結果をみるとステロイドパルス療法は回復速度を若干速めるのみで最終的な回復は同じであった。

一般的治療法ではわが国では全体の95%以上が副腎皮質ステロイド剤を用いており、パルス療法を行う施設が30%を占めた。パルス療法の利点はステロイド剤に応答するか否かの評価が比較的早期にできること、従来用いられたステロイド剤の大量点滴療法のように離脱に時間を要しない、副作用に重篤なものが少ないなどである。ステロイド剤の内服投与も15%あった。しかも通常ステロイドを用いない施設はわずか2施設のみであった。米国の結果では35%の医師がステロイドを用いないという結果とは対照的で、わが国のステロイド信仰の高さを物語る結果となった。

日米の発表からは若干の相違はあるもののステロイド治療が視神経炎に対して絶対的なものではないという点では一致しているように思われる。以上の結果より我々は視神経炎に対する治療はステロイドという考えを改め治療、経過観察を行うことが重要と思われた。

E. まとめ

以前の視神経炎疫学調査（ONMRG）についてまとめた。当時はアクアポリン-4抗体、抗MOG抗体に対する概念はなく、治療に関しても95%がステロイドを用いていた。脱髄性疾患の概念の変化、種々の自己抗体に関する測定が可能となった昨今では、ごく早期に血漿交換療法を試みる必要がある症例が存在する。かつ再発防止のための免疫抑制剤の使用も当時とは全く異なっており、特に強調して調査する必要があると思われる。

文献

- 1) 若倉雅登、石川哲他：我が国における視神経炎の頻度と治療の現況について。日本眼科学会雑誌 99:93-97, 1995
- 2) Wakakura M., Minei-Higa R., et al: Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter treatment trial in Japan. Jpn J Ophthalmol 43:127-132, 1999
- 3) Wakakura M., Mashimo K., et al: Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Jpn J Ophthalmol 43:133-138, 1999
- 4) 若倉雅登：視神経炎治療多施設トライアル研究の概要。神眼 15 : 10-14, 1998
- 5) 大野新治、松井叔江：視力の評価。神眼 15 : 15-18, 1998
- 6) 可児一孝、永田啓他：視神経炎他施設トライアルにおける視野の評価。神眼 15 : 19-22, 1998
- 7) 敷島敬悟、河合一重：色覚評価とその結果。神眼 15 : 23-29, 1998
- 8) 田淵昭雄、木村久他：コントラスト感度評価とその結果。神眼 15 : 30-36, 1998
- 9) 中尾雄三：中心フリッカー値とその評価。神眼 15 : 37-43, 1998
- 10) Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Acta Ophthalmol 109: 1673-1678, 1991

G. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

主な研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
毛塚剛司	視神経炎と多発性硬化症	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	医学書院	東京	2016	36-45

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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
三村 治、他	抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎診療ガイドライン	日眼会誌	118 : 5	446-460	2014
小川雄, 酒井勉, 河野優, 高橋利幸, 藤原一男, 敷島敬悟	3回目の測定で抗 AQP4 抗体の陽性化を認めた難治性両視神経炎の1例	神経眼科	32 (3)	280-4	2015

B 視神経炎と多発性硬化症

I. 概念・病態

多発性硬化症(multiple sclerosis : MS)は、一般に中枢神経内に時間的、空間的に脳室周囲病変を主とした病巣を多発する。若年の成人女性に多く、発症と寛解を繰り返し、なおかつ異なる部位に病巣が出現する。MSの診断基準はいくつかあるが、よくわが国で用いられているのは2003年の厚生労働省特定疾患「免疫性神経疾患」調査研究班の診断基準(表1)である。MSはよく視神経炎を併発することがあるが、本項では便宜的に3つのタイプに分ける。

1. MS の分類

1) 通常型 MS (conventional MS : CMS)

CMSは、脱髄病変を主とした脳病変とともに視神経病変をきたすことも多い。MSには、通常、大脳、小脳や脳幹部病変を主とする。視神経脊髄型MSより視神経病変は軽症のことが多く、眼病変に関しては重篤化しない。欧米ではこのタイプが多い。

2) 視神経脊髄型 MS (opticospinal MS : OSMS)

OSMSは、最近まで臨床現場では視神経脊髄炎(neuromyelitis optica : NMO, Devic病)との区別がなされていなかった。特にわが国に多い重症視神経炎と急性の横断性脊髄炎を併発し、再発・寛解を繰り返す症例では、OSMSとされていた。しかし、抗アクアポリン4抗体の発見により、OSMSとNMOの病態の違いがはっきりし、全く異なる概念であることが証明されつつある。OSMSでは再発が多く、CMSと比較して視神経炎の重症度が高いことが知られている。このため、OSMS発症時には、視力および視野障害などの後遺症が残る可能性を考えて治療法を選択しなければならない。

3) NMO-SD (spectrum disorder) 類型としての MS

抗アクアポリン4抗体陰性の視神経脊髄炎では、視神経脊髄型MSとよく似た病態を示す。最近、NMO-SDの新診断基準が提唱されたので、表2に示す。通常抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎ならばNMO-SDが疑われるが、抗アクアポリン4抗体陰性であ

表 1 多発性硬化症の診断基準

<p>主要項目</p> <ol style="list-style-type: none">1. 中枢神経系内の 2 つ以上の病巣に由来する症状がある(空間的多発性).2. 病状の寛解や再発がある(時間的多発性).3. 他の疾患(腫瘍, 梅毒, 脳血管障害, 頸椎性ミエロパチー, スモン, 脊髄空洞症, 脊髄小脳変性症, HTLV-1-associated myelopathy, 膠原病, Sjögren 症候群, 神経 Behçet 病, 神経サルコイドーシス, ミトコンドリア脳筋症, 進行性多巣性白質脳症など)による神経症状を鑑別し得る. <p>検査所見</p> <p>髄液のオリゴクローナルバンド(等電点電気泳動法による)が陽性となることがある。ただし, 陽性率は低く, 視神経脊髄型で約 10%, それ以外で約 60%である。</p> <p>参考事項</p> <ol style="list-style-type: none">(1)再発性とは 24 時間以上継続する神経症状の増悪で, 再発の間には少なくとも 1 か月以上の安定期が存在する。(2)1 年以上にわたり持続的な進行を示すものを慢性進行性型とする。症状の寛解や再発がないにもかかわらず, 発症時より慢性進行型の経過をとるものを 1 次性慢性進行型とする。再発寛解期に続いて慢性進行型の経過をとるものを 2 次性慢性進行型とする。1 次性慢性進行型の診断は, 以下の McDonald の診断基準(Ann Neurol. 2001)に準じる。オリゴクローナルバンド陽性あるいは IgG index の上昇により示される髄液異常は診断に不可欠で, 空間的多発性(MRI または VEP 異常による), および時間的多発性(MRI または 1 年間の持続的な進行による)の証拠が必要である。(3)視神経炎と脊髄炎を数週間以内に相次いで発症し, 単相性であるものを Devic 病とする。1 か月以上の間隔をあけて再発するものは視神経脊髄型とする。(4)病理または MRI にて同心円状病巣が確認できるものを Balo 病(同心円硬化症)とする。 <p>[厚生労働省特定疾患「免疫性神経疾患」調査研究班, 2003 より]</p>
--

表 2 NMO-SD(neuromyelitis optica spectrum disorders)新診断基準

<ol style="list-style-type: none">1. 抗 AQP4 抗体陽性 NMO-SD 診断基準<ol style="list-style-type: none">1) 必須項目: 血清抗 AQP4 抗体陽性2) 少なくとも 1 つのコア症状<ol style="list-style-type: none">a) 視神経炎b) 急性横断性脊髄炎c) 最後野症状d) 急性脳幹症状e) MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは間脳症候群f) MRI 病変を伴う症候性脳病変2. 抗 AQP4 抗体陰性 NMO-SD 診断基準<ol style="list-style-type: none">1) 必須項目<ol style="list-style-type: none">a) 視神経炎, 脊髄炎, あるいは最後野症状があるb) 空間的多発性があるc) MRI 所見で脳病変のない長い視神経病変, 視交叉病変d) 他疾患による症状を除外できる2) 少なくとも 2 つのコア症状<ol style="list-style-type: none">a) 視神経炎b) 急性脊髄炎c) 最後野症状d) 他の脳幹症状e) MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは間脳症候群f) MRI 病変を伴う症候性脳病変

[Wingerchuck DM, Banwell B, Bennett JL, et al : International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology 85 : 177-189, 2015 より]


りながら「視神経脊髄炎」と定義づけるには, 空間的多発性をきたし, MRI 所見で脳病変のない長い視神経病変や視交叉病変を認めることが条件である。さらに, 定義づけには視神経炎ともう 1 つコア症状を認めなければならない(表 2)。この基準は, 表 1 の OSMS に比べてかなり厳しいが, 似通っている部分も多い。まだわが国における MS の診断基

準と国際的な NMO および MS の基準には差異があり、もう少し論議がなされる必要があると思われる。

II. 多発性硬化症に関連する視神経炎の機序と臨床

1. 機序

OSMS と別項で述べられる NMO は臨床的な初期症状の類似点が多く、OSMS を診断するには NMO を常に鑑別において考える必要がある。これらの視神経炎の機序は、NMO がアストロサイト上のアクアポリン 4 分子が標的となって病状が進行するのに対し、MS ではグリア細胞の 1 種であるオリゴデンドロサイトが標的となり、視神経炎が重症化する。特にげっ歯類の MS モデルでは、オリゴデンドロサイトを形作るミエリン塩基性蛋白(MBP)、プロテオリピッドプロテイン(PLP)、ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン(MOG)などの蛋白が抗原としてよく知られている。このなかでも MOG は、オリゴデンドロサイトの構成成分として 5% と最も少ないにもかかわらず、抗原性、つまり MS の起こりやすさが最も高い。MS の動物モデルにおいて、原因抗原が MOG の場合、MOG の分布域である視神経と脊髄に炎症が波及しやすいことが以前より知られている。

MS でも CMS と OSMS では視神経炎の重症度に差があり、標的抗原が異なるためではないかと考えられているが、明確なものはいまだ判明していない。一方、アジア人では CMS より OSMS のほうが多く、視神経炎も再発しやすく、重症化しやすいことが知られている。MOG 免疫 MS マウスとよく似ていることに、抗 MOG 抗体陽性の MS 患者では視神経脊髄炎の型をとりやすく、視神経炎も再発しやすい。このことから、MOG 抗原を標的とした視神経炎では、マウス同様 MOG の存在部位である視神経と脊髄に炎症が波及しやすく、臨床的に抗炎症をメインとしたステロイドパルス療法を主体とした治療法となる。一方、アストロサイト上のアクアポリン 4 を標的とした NMO では、時折、虚血性視神経症でみられる水平半盲をきたすことから、炎症がメインではなく、むしろ循環障害がかかわる病態が推察される。これは、アストロサイトが血管内皮を支えており、アストロサイトの消失により視神経内血管が支えをなくして虚血に近い状態に陥るためかもしれない。しかし、 1 で示すように、抗 MOG 抗体陽性視神経炎においても水平半盲様視野異常をきたすことがあり、一概に視野で病態を説明できるわけではないようである。このことは視野異常だけで抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎と抗 MOG 抗体陽性視神経炎との鑑別はできないことを示している。

MS に関連する視神経炎は、先ほど述べたように CMS と OSMS では予後に若干の差をきたすが、どちらの疾患も T 細胞が深く関与する細胞性免疫異常と抗体異常が関与する液性免疫異常が組み合わせられて病態を形成していると考えられる。NMO と比較して、MS に併発する視神経炎では、細胞に対して効果の高いステロイドパルス療法に反応するため、細胞性免疫が若干優勢ではないかと思われる。

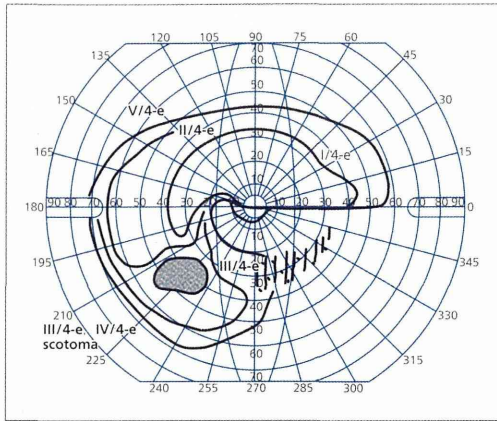


図1 抗MOG抗体陽性視神経炎の視野所見(右眼)
55歳女性。水平半盲様所見がみられる。矯正視力は0.1。

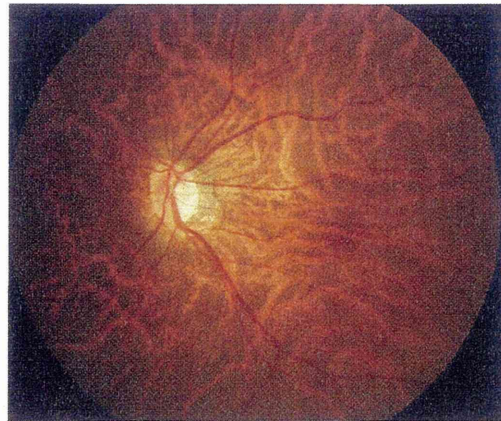


図2 多発性硬化症に併発した視神経炎の眼底像(左眼)
45歳男性。視神経乳頭の発赤腫脹がみられる。

2. 診断

視神経炎の視力低下は、一般的に黄斑疾患のように中心が黒く抜けてみえる実性暗点ではなく、中心が白くみえる虚性暗点である。また半数くらいの症例で、視力低下の前に眼球運動痛をきたすことが多く、MSと併発しているときには手足のしびれやしゃっくり、嚥下困難、脱力感などの脳幹症状を伴うことがある。視力障害は、風呂上がりや運動時に起こりやすい傾向(Uhthoff徴候)がある。視神経炎は、突然に発症するというよりも、むしろ数日～1週間で徐々に起こることが多い。MSに併発する視神経炎に比べて、NMOの場合は1～2日程の間隔でいきなり視力低下が起こることがある。視神経炎の診断には、複数の検査を組み合わせる必要がある。

1) 眼底所見

視神経乳頭の発赤は、半数近くの症例で認められるが、球後型も多く、乳頭の発赤の有無だけでは診断しがたい。図2に、視神経乳頭発赤をきたしたMS併発視神経炎の症例の眼底所見を示す。

2) 視野検査

Humphrey 静的視野計測をスクリーニングとして用いることもあるが、視力障害が強い場合など、盲点中心暗点のみならず周辺視野しか残存していない場合もあるので、Goldmann 動的視野計測も行うほうが望ましい。難治性視神経炎の視野欠損のパターンは、盲点中心暗点だけではなく、水平半盲や耳側半盲のパターンを呈していることもある。これは、炎症が視神経のみならず、視交叉から視索にまで至っている可能性が考えられるためである。

図1に抗MOG抗体陽性視神経炎の視野変化を示す。抗MOG抗体陽性視神経炎では通常の視神経炎に比べて長い病変をきたすことが多い。先述したように、難治性視神経炎では長い病変をきたすことが多いためか、特発性視神経炎と異なる視野異常を示すことが

よくみられる。この視野異常だけでは特異抗体由来の視神経炎か否かは判別できず、免疫学的検査を組み合わせる必要がある。

3) 相対的瞳孔求心路障害 (relative afferent pupillary defect : RAPD)

RAPD は、病眼を光で刺激すると瞳孔が散大し、刺激光を健眼に移すと両眼に縮瞳が起こる現象である。視神経炎では必発であり、診断のよい指標となる。RAPD 陰性例での視力障害は心因性も疑い、視野検査や視運動性眼振を調べる OKN 視力検査を行う必要がある。

4) 限界フリッカ値 (critical flicker fusion frequency : CFF)

視神経機能をよく反映しており、簡便な測定法である。通常、35 Hz 以上が正常であるが、視神経炎では 20 Hz 未満となる。Vogt-小柳-原田病などのぶどう膜炎による視神経腫脹では、25~30 Hz と軽度の低下にとどまる。

5) 視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP)

視神経炎、特に MS に併発する視神経炎では、脱髄により視神経の伝達速度 (VEP の P₁₀₀ 潜時) が遅れる。P₁₀₀ 潜時延長のほうが振幅低下より視神経炎の状態をよりよく示していると考えられている。

6) MRI

視神経炎の診断には、通常 MRI 検査を行う。視神経への圧迫性病変の否定に CT が用いられることもあるが、視神経そのものの炎症の同定には眼窩 MRI が診断に最も有用である。視神経炎を検出する眼窩 MRI の撮像法は、脂肪抑制 T2 強調画像または STIR (short tau inversion recovery) 法が一般に行われている。MS を併発した視神経炎患者の眼窩 MRI 脂肪抑制 T2 強調造影画像を **図 3** に、頭部 MRI FLAIR 画像を **図 4** に示す。なお、MRI 単純検査では、視神経萎縮でも視神経が高信号になるので、なるべく MRI は造影検査を行って視神経炎と鑑別する必要がある。MS を疑う視神経炎の場合には、自覚的症状がなくとも、脳幹部および脊髄の造影 MRI を行っておいたほうがよい。OSMS 症例では、眼症状が出現してから後に眼外症状をきたすことがあり、事前に画像診断で確認しておくことと今後の方針が立てやすい。

7) 免疫学的検査

自己免疫性視神経症と鑑別するために、種々の血清学的検査が必要である。MS に併発する視神経炎は、一般的なステロイドパルス療法の適応となりうるが、感染が疑われる症例ではステロイド投与により免疫抑制がかかり、感染が助長されて脳炎に至ることもありうる。このため、視神経炎をきたしやすい感染症を除外しておく必要がある。具体的には梅毒やヘルペス感染などがあげられ、これらを除外するため血清中脂質抗原 (serological tests for syphilis : STS), TPLA (treponema pallidum latex immunoassay), 単純ヘルペス抗体 (CF 法), 帯状ヘルペス抗体 (CF 法) を測定する。また、ステロイド点滴静注により悪化する可能性

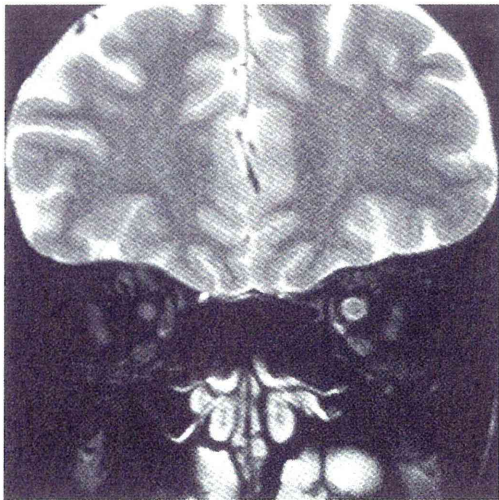


図3 眼窩 MRI 造影 T2 強調画像(左眼)
 図2と同一症例。視神経に一致して高信号がみられる。

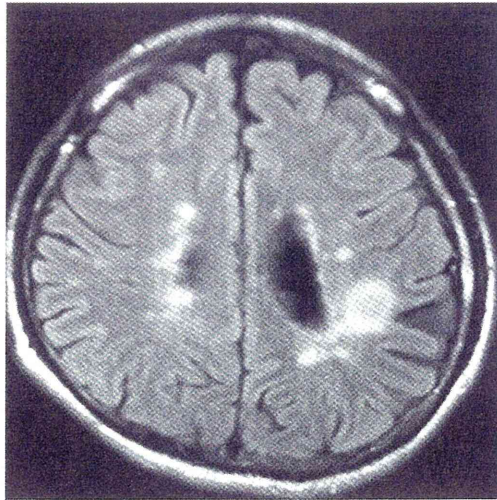


図4 頭部 MRI 造影 FLAIR 画像
 図2と同一症例。脳内に複数にわたる卵円形の脱髄巣がみられる。

のある肝炎ウイルス関連抗原や抗体(HBV 抗原, HCV 抗体)を調べておくと安心である。

MS 関連視神経炎と必ず鑑別すべきは、抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎である。このため、視神経炎が疑われた場合には必ず抗アクアポリン4抗体を測定すべきである。MS に特異的な抗体はいまだ発見されていないが、脱髄と関連する抗体として機序の項目でも述べた抗 MOG 抗体が最近注目されている。抗 MOG 抗体は MS 症例のみならず、慢性再発性炎症性視神経症(chronic relapsing inflammatory optic neuropathy : CRION)でも陽性となり、疾患特異的な抗体ではない。抗 MOG 抗体陽性例では、MS, CRION にかかわらず、視神経炎が再発しやすいという特徴がある。抗 MOG 抗体は抗アクアポリン4抗体と違い、保険収載されていないためにすぐに測定することができないが、将来的に有用な鑑別ツールになるとと思われる。

8) OCT における神経節細胞層(ganglion cell layer : GCL)の菲薄化

OCT を用いた眼底像を解析することにより、視神経炎の既往が推察できる。詳細は他項に譲る。

3. 治療

最近の視神経炎治療の基本方針は、OSMS の定義に矛盾しない症例では MS に推奨されているステロイドパルス療法を中心とした標準治療を行う。難治性、再発性の視神経炎もしくは抗アクアポリン4抗体が陽性の症例では、NMO で推奨されているステロイドパルス療法に血液浄化療法を加えた治療法を優先する。しかし、通常の視神経炎では自然軽快もありうるため、視力が 0.6 以上の場合は、ビタミン B₁₂ 製剤投与などの経過観察でよいと思われる。視力が 0.5 以下、もしくは急激な視力低下をきたしており、さらなる視力低下が予想される場合や眼外症状を合併している場合には速やかなステロイドパルス療法が必要である。

1) 米国における臨床研究〔Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)〕

米国において以前行われた視神経炎におけるステロイド治療に対するトライアルでは、①ステロイド点滴静注療法は視力の回復を早めること、②ステロイド内服療法は再発を2倍にすること、③自然経過では93%の症例で視力が0.5以上に回復し、一方で患者の30%は5年以内にMSを発症することが判明している。さらに、MSに移行する比率は、15年間MRI上全く脱髄がみられない場合で25%であり、1つ以上脱髄病変がみられた場合は、72%がMSに移行している。このように一定の比率で視神経炎はMSに移行する。またONTTでは、ステロイドパルス療法の有無にかかわらず、視神経炎後の最終視力にはあまり差がないことを指摘している。しかしこれらの臨床研究はCMSとOSMSとを区別しておらず、わが国におけるMS併発視神経炎と同義にとってよいのか判断に悩むところである。

2) 日本における臨床研究

米国に引き続き日本においても同様に視神経炎の治療に関する多施設トライアルが行われ、ONTT同様、ステロイドパルス療法は視神経炎の回復速度を早めるが、最終的な視機能はplacebo群と変わらないことや、視神経炎の約6~9%の症例では発症後1年経過しても視力が0.2以下にとどまることなどが判明している。多施設トライアルは、特発性視神経炎が疑われた場合には、安易にステロイドの経口投与を行わず、重篤な視力低下をきたした視神経炎の治療にステロイドパルス療法が必要であると示唆している。

3) 治療プロトコル

欧米およびわが国でのトライアルを踏まえ、以下の方法が推奨される。

(1) 急性期治療

i) ステロイドパルス療法

ステロイドパルス療法は、通常メチルプレドニゾン 1,000 mg×3日間静脈投与を行う。後療法として、プレドニゾン 0.5 mg/kg/日からの内服療法を開始する。1週間ごとに当初は10 mg漸減し、20 mg以下となったら5 mgずつ減らしていき、投与を中止とする。ただし、再発する可能性がある場合は、プレドニゾン 10 mg/日に加えて別項目に示す免疫抑制薬を投与することもある。一方、胃潰瘍の既往がある場合には、消化性潰瘍治療薬を処方する。

ステロイドパルス療法は、全身にかなりの負担をかけるため、前述したように胸部X線や心電図、梅毒や肝炎に対する血清抗体など基本的な検査を事前に行っておいたほうが安心である。視力低下が投与後も継続するようなら、筆者の施設では4~5日あけて再度ステロイドパルス療法を予定する。ステロイドパルス療法を行っても視力低下が継続し、視力回復が見込まれない場合は血液浄化療法を考慮する。ステロイドの反応性が非常に悪いと感じた場合、ステロイドパルス療法を1クール施行後に血液浄化療法を導入することもある。

ii) 血液浄化療法による治療

血液浄化療法は、MSにおいてステロイドパルス療法の効果が乏しいときにステロイド治療と並行して行う。腎臓内科と連携し、1クール3～5回行う。保険適用がされているのはMSまたはNMOだが、眼科領域では抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎またはステロイド抵抗性視神経炎において、視機能改善効果が期待できる。

血液浄化療法にはいくつか方法があり、大きく分けて単純血漿交換、二重膜濾過血漿交換、免疫吸着療法があげられる。単純血漿交換>二重膜濾過血漿交換>免疫吸着療法の順で治療効果が大きくなるが、あわせて身体への負担も大きくなる。血液浄化療法を行うときには神経内科と腎臓内科と連携して行う必要がある。そのうえ、血中の免疫グロブリン量が一定量に回復しないと、免疫不全状態のために患者は2か月前後の入院を強いられることになる。

iii) 免疫グロブリン大量点滴静注療法

一定量以上の免疫グロブリンを用いるとMSの再発回数が抑制されることから、わが国でステロイド抵抗性視神経炎に対する臨床試験が開始している。MSにおいては、血液浄化療法と免疫グロブリン大量点滴静注療法で治療予後に差がないことが示されているため、難治性視神経炎においても効果が期待される。

iv) シクロホスファミド大量療法

ステロイドパルス療法や血液浄化療法で効果が得られない場合に考慮する。MSに併発する視神経炎では文献的エビデンスはまだないが、自験例では視力改善を得ている。通常、1か月に一度の割合で800 mg/m³を点滴静注する。副作用として白血球減少があげられ、出血性膀胱炎なども起こりうる。あくまで、上記の治療法で効果がない場合に限定すべき治療である。

v) 生物学的製剤を用いた治療

- ・エクリズマブ：補体を標的にしたエクリズマブをNMO-SD14例に対して投与したところ、1年後には12例で視神経炎を含めた再発頻度が減ったという報告がある。
- ・トシリズマブ：再発性視神経炎を伴ったNMO患者で、トシリズマブ(IL-6レセプター抗体)を投与したところ寛解したという報告がなされている。

これらの生物学的製剤は、NMOに対して臨床試験中であり、MS併発視神経炎への効果に関しては詳細不明であるが、将来的に難治性視神経炎にとって治療選択肢が広がる可能性がある。

(2) 維持療法

i) インターフェロンβを用いた治療

通常、MSに対して再発予防として使用される。わが国では、1日おきに投与するベタフェロン®と週1回投与するアボネックス®が認可されている。インターフェロンβのMSに対する機序は、T細胞が中枢神経系に侵入するのを抑制し、リンパ球系からのIFN-βの産生が抑制されるためと考えられている。インターフェロンβは、MSに併発する視神経炎には効果があるが、NMOでは逆に悪化させる。

ii) 免疫抑制薬を用いた治療

アザチオプリンなどの免疫抑制療法は、MS 関連視神経炎や NMO の血液浄化療法後に後療法としてプレドニゾロンとともに用いることがある。これは免疫抑制薬を併用してステロイドの用量を減量し、骨粗鬆症や胃潰瘍のリスクを減らすためである。通常、アザチオプリン 100 mg/日をプレドニゾロン 10~15 mg/日に併用して使用する。副作用として、血液障害や間質性肺炎の可能性があるため、定期的に血算のチェックや胸部 X 線撮影が必要である。

スフィンゴシン 1 リン酸受容体であるフィンゴリモドは、中枢神経系からリンパ球の再灌流を抑制する効果があり、MS 治療で保険収載されている。MS に併発する視神経炎に対する臨床試験はいまだなされていないが、マウス視神経炎モデルを用いた試験では視力改善効果が有意に認められている。

4) 予後

MS に併発する視神経炎は、ステロイドパルス療法を行っても再発する症例がみられることがある。また治療時期を逸してしまったために視神経萎縮となり、ステロイド療法を行っても視力が改善しない症例も存在する。特発性視神経炎と考え、ステロイドパルス療法ですぐに視力が改善した症例でも、すぐに来院を中断するべきではなく、将来的に視神経炎の再発の可能性や MS の発症のリスクは残っていることをよく話しておく必要がある。

▶ 一般眼科医へのアドバイス

MS に伴う視神経炎は、視力低下が主症状であるが、眼外症状、特に精神神経症状をきたしていることがあり、注意が必要である。筆者の施設に紹介された症例でも、以前より統合失調症と診断されていた方がおり、たまたま両眼の視力低下を主訴に紹介来院された。初診時、視力は右眼手動弁、左眼 0.1 であった。統合失調症の既往があったために視力低下を信じてもらえず、後手に回って両眼ともかなりの視力低下をきたすことになった次第である。眼窩 MRI 造影を行ったところ、両眼の視神経に沿って高信号がみられたばかりか、脳梁に沿って複数の卵円形の脱髄病変をきたしていた。取り急ぎステロイドパルス療法を 2クール行って視力は改善したが、何度か脳病変の再発寛解を繰り返したため、MS と診断された。驚いたことにステロイドパルス療法を行い、インターフェロン療法で脳病変が起こらなくなったときと同じくして、妄想などの統合失調症とされる症状が軽快していった。結果から考えると、統合失調症とされた症状は MS 由来の病態であり、誤診されていたわけである。眼科医も既往症に惑わされず、きちんと病態をみて適切な診断をくださることが大事だと痛感した症例である。

MS は眼症状から始まり、全身の異常をきたすことも多い。視力低下をきたして視神経炎が疑われた場合には、手足のしびれ、飲み込みづらくなる、嚙声などの球症状、温痛覚の異常などを聴取して、眼外症状が疑われたときには神経内科にコンサルトして MS の可能性を疑うことが必要である。一般的な特発性視神経炎はステロイドパルス療法によく反応し速や