

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業））

## 総括研究報告書

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

- わが国の難治性視神経炎の疫学調査結果とその特徴 -

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：

2015年4月から2018年1月、全国33施設にて片眼もしくは両眼の視力低下を主訴に受診した非感染性視神経炎症例から531検体、並びに臨床調査表を収集し、抗aquaporin(AQP)4抗体、抗myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG)抗体をCell based assay (CBA)法にて分析した。抗AQP4抗体陽性視神経炎は66症例(12.4%)、抗MOG抗体陽性視神経炎は54症例(10.2%)が陽性であった。両抗体陽性は1症例、両抗体陰性は410症例(77.2%)に認められた。治療前視力はすべての群で平均0.1程度に悪化し、ステロイドパルス療法、さらに血漿交換療法を併用し、抗AQP4抗体陽性群は0.6、抗MOG抗体陽性群は0.9、両抗体陰性群は0.7へと改善した。

抗AQP4抗体陽性群は比較的高齢女性に多く、視機能予後は不良。抗MOG抗体陽性群は発症に男女差はなく、乳頭所見、Magnetic Resonance Imaging (MRI)の結果より眼窩前部に強い炎症が存在する傾向が強く、視機能予後は良好であった。

本研究にてわが国における視神経炎の疫学的特徴が明らかとなった。また視神経炎、特に視機能低下の著しい難治性視神経炎の診断、治療、病勢の確認には抗体検査、MRIが必須である。今後、追跡調査を行い再発率、最適な再発予防薬の確立を目指す。

< 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 特任教授

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 兼任教授

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 新潟大学  
脳研究所  
細胞神経生物学分野 特任講師

< 参加施設 / 代表者 >

秋田大学 / 吉富健志 / 石川 誠

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 / 竹本大輔

川崎医科大学 / 三木淳司

北里大学 / 石川 均 / 後関利明

京都大学医学部付属病院 / 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 / 福田 憲

神戸大学 / 中村 誠

札幌医科大学付属病院 / 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

獨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 / 田口万蔵

北海道大学 / 新明康弘

宮崎大学 / 中馬秀樹

山口大学 / 柳井亮二

獨協医科大学 / 妹尾正 / 鈴木重成

九州大学 / 園田康平 / 武田篤信

帝京大学 / 溝田 淳

清澤眼科 / 清澤源弘

山形大学 / 金子 優

大阪市立大学 / 上江田信彦

滋賀医科大学 / 東山智明

大宮・井上眼科クリニック / 岩佐真弓

筑波大学(神経内科) / 中馬越清隆

聖マリアンナ医科大学 / 秋山久尚

## A. 研究目的

視神経炎は小児から老人に至る男女に発症し、自然軽快するものから、早期に適切な治療がなされないと両眼失明に至る難治性視神経炎まで種々なる原因を有する。しかも背後に生命の危機を及ぼす原因が隠れていることがある。難治性視神経炎の診断には Magnetic Resonance Imaging (MRI) や特異抗体検索のための血液検査、治療にはステロイドの大量投与、血漿交換療法、免疫抑制剤の投与等が要求され、眼科単独の診療所では診断、治療は困難である。

今回、神経免疫学的見地から視神経炎の疫学調査を行った。

## B. 研究方法

2015年4月～2018年1月、北海道から九州までの神経眼科学会評議員所属の全国33施設(眼科30施設、神経内科3施設: 図1)にて片眼、もしくは両眼の視力低下を主訴に受診した非感染性視神経炎症例から571検体を収集。初診時の視神経炎の診断は臨床的に行い、中心部の視力・限界フリッカ値低下、対光反射減弱(片眼性の際は relative afferent pupillary defect 陽性)とし、さらに白内障、緑内障、他の網膜疾患が明らかに除外出来るものとした。また経過観察中虚血性、圧迫性、遺伝性、中毒性等明らかな視神経症の原因が判

明した症例は除外した。検体は Cell based assay (CBA)法を用い抗 Aquaporin (AQP)4 抗体、並びに抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)抗体を測定した。

同時に臨床経過調査票(図2)を回収し、抗体の有無と臨床経過を照合し、その特徴をまとめた。両抗体陰性群は主に特発性視神経炎と考えられるが、多発性硬化症確定例(Clinically Definite MS)、Clinically Isolated Syndrome (CIS)が含まれている可能性がある。

MRI の撮像条件は可能な限りガドリニウムによる造影を用いた。造影剤アレルギー等でそれが不可能な症例に対しては STIR(short tau inversion recovery)法を用いた。

治療は基本的に1000mgのステロイドパルス療法を3日間施行した。その後、経口プレドニゾン60～40mgを漸減投与。効果がない場合は通常4日間の間隔を置き、再度本治療を繰り返した。ステロイドパルスが無効な症例には、血漿交換を併用した。視力の結果には小数視力を用いた。統計解析には JMP® Version 13 SAS Institute Inc. statistic software package を用い、単変量解析では名義変数の場合 Fisher's exact test、連続変数の場合 Welch's t test を用い、各々用いた方法を結果上に明記した。2群間の比較では  $P < 0.05$ ,  $P < 0.01$ ,  $P < 0.001$  を有意とした。3群間の比較では Bonferroni の補正を行い、有意差( $p$ )を  $0.05/3(0.016)$ とした。

視力比較のみ、指数弁 CF 2.6、手動弁 NM 2.9、光覚あり 3.1、光覚なし 3.4 として LogMAR に変換後比較、検討し、再度小数視力に変換しまとめた。

(倫理面への配慮)

本調査にあたっては「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則り、臨床情報や血液検体の採取に際して、文書を用いて説明し同意書を取得している。また同意の撤回が患者様の自由意志でいつでも可能であり、同意の撤回により不利益を受けることはないことを説明している。提供いただいた情報は、個人情報と容易に結びつけられないよう匿名化し、神経眼科学会事務局に厳重に保管している。

## C. 研究結果

難治性視神経炎における抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体陽性率

最終的に 531 検体より測定した結果では、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は 66 症例 (12.4%)、抗 MOG 抗体陽性視神経炎は 54 症例 (10.2%) で陽性であった。両抗体陽性は 1 症例、両抗体陰性は 410 症例 (77.2%) に認められた。

年齢・男女比

罹患平均年齢は抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群でそれぞれ  $53.7 \pm 16.9$ ,  $45.3 \pm 20.7$ ,  $48.6 \pm 18.7$  歳

で抗 AQP4 抗体陽性群と抗 MOG 抗体陽性群間は  $P=0.0217$ 、抗 AQP4 抗体陽性群と両抗体陰性群間は  $P=0.0339$  と抗 AQP4 抗体陽性群は他 2 群と比較し罹患年齢が高い傾向が認められたが有意差は生じなかった。男女比では抗 AQP4 抗体陽性群は 84% が女性、抗 MOG 抗体陽性群は 49% が女性、両抗体陰性群は 64% が女性であった。抗 AQP4 抗体陽性群では他 2 群と比較し有意に女性の比率が高かった (抗 AQP4 抗体陽性群 VS 抗両抗体陰性群:  $p=0.0014$ 、抗 AQP4 抗体陽性群 VS 抗 MOG 抗体陽性群:  $p=0.0003$  Fisher's exact test)。

各群における治療前視力

抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群はそれぞれ  $0.11 \pm 0.22$ ,  $0.14 \pm 0.22$ ,  $0.22 \pm 0.32$  で抗 AQP4 抗体陽性群は両抗体陰性群と比較し有意に低かった ( $p=0.0036$  Welch's t test)。さらに抗 AQP4 抗体陽性群では 53% の症例が指数弁以下であった。

片側性、両側性

抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群共に 39%、両抗体陰性群は 30% が両眼発症であった。

初診時の視神経乳頭腫脹・眼球運動時痛の有無

抗 MOG 抗体陽性群は他 2 群と比較し乳頭の腫脹を示すものが 76% と有意に高かつ

た (抗 AQP4 抗体陽性群 VS 抗 MOG 抗体陽性群 :  $p=0.0001$ 、両抗体陰性群 VS 抗 MOG 抗体陽性群 :  $p=0.0002$  Fisher's exact test)。

また眼球運動時痛を自覚したものは抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群の順に 53%、76%、47%であり、抗 MOG 抗体陽性群で有意に高く (抗 MOG 抗体陽性群 VS 抗 AQP4 抗体陽性群 :  $p=0.0148$ 、抗 MOG 抗体陽性群 VS 両抗体陰性群 :  $p=0.0001$  Fisher's exact test)、さらに乳頭腫脹の値 (76%) と同値となった。

#### MRI 所見

MRI 上視神経腫脹を呈したものは抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群の順に 82%、90%、67%であった。両抗体陰性群に比較し抗 MOG 抗体陽性群は有意に腫脹の比率が高かった ( $p=0.0007$ )。

#### 視野異常

抗 MOG 抗体陽性群では中心暗点を生ずる割合が多く全視野欠損と合わせ 96%を占めた。一方、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では中心暗点のみならず、耳側半盲 (7%)、水平半盲 (22%) を呈する症例が存在した。

#### 自己抗体

自己抗体を 3 群間で比較すると抗 AQP4 抗体陽性群では SS-A 抗体の陽性率が両抗

体陰性群と比較し有意に高かった ( $p=0.0007$ )。

#### 治療

抗 AQP4 抗体陽性群で 89%、抗 MOG 抗体陽性群は 85%、両抗体陰性群は 80% でメチルプレドニゾロンのパルス療法が施行された。さらに抗 AQP4 抗体陽性群では 32% に血漿交換療法が追加された。血漿交換療法を施行した症例は全例パルス療法が併用されていた。

#### 各群における治療後視力

治療後の視力はそれぞれ  $0.58 \pm 0.57$ 、 $0.89 \pm 0.49$ 、 $0.71 \pm 0.52$  へ回復し抗 MOG 抗体陽性群では抗 AQP4 抗体陽性群と比較し有意に向上していた ( $p=0.0063$ )。特に抗 MOG 抗体陽性群では 82% の症例で 0.3 以上へ回復し、さらに 74% が 0.7 以上へ回復した。一方で抗 AQP4 抗体陽性群では 23% の症例で治療後視力が手動弁以下で視力回復が不良であった。

#### D.E. 考察と結論

狭義の非感染性視神経炎の原因は、多発性硬化症、抗 AQP-4 抗体、抗 MOG 抗体を含む Neuromyelitis optica (NMO)、neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD)、もしくは特発性視神経炎に分類

されるが、現在まで、わが国で全国からの多数例の視神経炎の中での抗 AQP4 抗体・抗 MOG 抗体陽性率、臨床経過を比較、検討した報告はなかった。今回の結果からわが国の視神経炎の中で抗 AQP4 抗体陽性率は 12.5%、抗 MOG 抗体陽性率が 10.2%となった。

両抗体陰性群の平均発症年齢は 49 歳、抗 MOG 抗体陽性群は平均 45 歳であり、一方、抗 AQP4 抗体陽性群は 54 歳で、抗 AQP4 抗体陽性群は他 2 群と比較し罹患年齢が高い傾向が認められたが有意差は生じなかった。また今回の調査から各群の女性が占める割合は両抗体陰性群では 64%、抗 MOG 抗体陽性群では 49%とほぼ男性女性が同数であった。抗 AQP4 抗体陽性群に限ってみると 84%と圧倒的に女性が優位であった。

乳頭腫脹は今回の結果から抗 MOG 抗体陽性視神経炎で 76%に、一方抗 AQP4 抗体陽性群では 34%、両抗体陰性群では 46%に認められた。本結果は抗 MOG 抗体陽性視神経炎は視神経の末梢側、すなわち眼窩内前部に炎症の首座が存在し、一方、抗 AQP4 抗体陽性群では末梢への炎症波及はむしろ少ないことが示唆された。さらに今回の調査から視神経の腫大、すなわち MRI で炎症所見を呈した頻度は抗 MOG 抗体陽性群で 91%、抗 AQP4 抗体陽性群で 82%、両抗体陰性群 67%であった。両抗体陰性群が抗 MOG 抗体陽性群と比較し有意に低いのは炎症の程度が小さく、部分的である特発性

視神経症がその大多数を占めるためと考えられる。

治療前の視力は両抗体陰性群と比較し抗 AQP4 抗体陽性群が有意に低下していた。その値は抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群それぞれ  $0.11 \pm 0.22$ ,  $0.14 \pm 0.22$ ,  $0.22 \pm 0.32$  であり、臨床的には初診時の視力より抗 AQP4 抗体陽性、抗 MOG 抗体陽性の有無を推測することは不可能であった。治療後の視力に関しては、抗 MOG 抗体陽性群では治療に対する反応性が明らかに良好で 82%の症例で 0.3 以上の回復、さらに 74%が 0.7 以上へ回復した。一方、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は治療後の視力は  $0.58 \pm 0.57$  へ回復したものの、22%の症例で回復後視力が指数弁以下にとどまった。

今回の調査から抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は比較的高齢の女性に多く、視神経後部に炎症の首座が存在し、その予後は不良であった。また抗 MOG 抗体陽性視神経炎に関しては、炎症の首座が比較的視神経の前方（眼球側）に存在し、活動期には旺盛な炎症所見を呈するものの、治療に対する反応は良好であることが判明した。

尚、本結果に対する詳細な考察は平成 27 年度～29 年度総合研究報告書を参照頂きたい。

**F . 健康危険情報 : なし**

of Taiwan,2017.11.18、Taiwan.

## H. 知的所有権の取得状況

特許、実用新案登録、その他 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kezuka, T, Ishikawa, H. :

Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. Jpn J Ophthalmol. 62:101-108 2018.

### 2. 学会発表

1) 石川均：難治性視神経炎全国調査-2017年度結果報告-. 第55回日本神経眼科学会総会、2017.11.10、横浜.

2) 毛塚剛司：難治性視神経炎と神経眼科のNetwork「難治性視神経炎の現在、未来」第55回日本神経眼科学会総会ランチョンセミナー、2017.11.10、横浜.

3) 敷島敬悟：難治性視神経炎と神経眼科のNetwork「視神経疾患の診断と加療-基本中の基本」第55回日本神経眼科学会総会ランチョンセミナー、2017.11.10、横浜.

4) Ishikawa H, : Nationwide epidemiological survey of refractory optic neuritis in Japan. The 58<sup>th</sup> Annual Meeting of the Ophthalmological Society