

## 2. 治療に関する提案

### 視神経炎の初期治療 ステロイド点滴療法

視神経炎治療には、通常大量ステロイド点滴療法が行われる(1-14)。しかし、以前行われた本邦における全国調査でも、視神経炎の1割前後はステロイド抵抗性であると言われている(1-3)。近年、ステロイド抵抗性の因子として注目を集めているのが、抗 AQP4 抗体である。抗 AQP4 抗体測定は、視神経炎の治療を行う前に必須となる。一方、視神経炎は軽症の場合、未治療で視力の改善がなされることもあり、視力低下が軽度の場合はまず経過観察を行う。しかし急激な視力低下で特に両眼性や強い眼痛を訴えるようなら、直ちにステロイド大量点滴療法を開始する。この時、ステロイド内服療法は視神経炎の再発率を上昇させるため、禁忌とされている。抗 AQP4 抗体測定は通常、検査結果が判明するまでに1週間程度かかる。このため、通常は抗 AQP4 抗体の結果を待たずにステロイド大量点滴療法を開始する。ここで、手足のしびれや嚙下障害など眼外症状がみられたり、頭部 MRI や脊髄 MRI で異常所見をきたしている場合、ステロイド治療開始前に神経内科とチームを組む必要がある。またステロイドパルス療法では、不整脈や高血糖、感染症の再燃など眼科領域に留まらない合併症をきたす可能性がある。治療開始後に慌てないためにいくつか必要な検査を

行うことが重要である。ステロイド大量療法では種々の合併症を引き起こす可能性があるため、貧血精査のために血算測定などを行う。ステロイド療法を行うにあたり、感染症の除外は重要である。特に、梅毒感染は視神経炎をきたしやすく、STS や TPLA などの血清学的診断を行うことが必須である。またステロイド大量療法は、ウイルス肝炎悪化のリスクともなり得るため、血清中 HBV 抗原、HCV 抗体などを測定すべきである。まれではあるが、ステロイド大量療法によりヘルペス脳炎をきたす可能性もあるため、念のために VZV 抗体を測定しておいても良いと思われる。さらに、心臓疾患を否定、または把握するために胸部 X 線、心電図測定も行ったほうがよい。特に高齢者では、ステロイドパルス療法後に不整脈、ひいては心停止する事例も見受けられるため、注意が必要である。

通常、視神経炎の初期治療にはメチルプレドニゾン 1000mg/日 3日間を行う。体重が軽い場合はステロイドセミパルス療法として、メチルプレドニゾン 500mg/日 3日間という選択肢もあり得る。ステロイドパルス療法時には、抗胃潰瘍薬を予防投与する。ステロイドパルス療法で視力改善が4日目にみられなければ、中4日空けて再度ステロイドパルス療法(2nd パルス療法)を行う。ステロイドパルス療法を行っても視力改善がみられない場合、血液浄化療法を選択する。

ステロイドパルス療法後の後療法は、プレドニゾン 40mg/日より開始して、週に10mg ずつ漸減し、20mg を切ったら週に5mg ずつ漸減していく。この後療法は、ぶどう膜炎の Vogt-小柳-原田病よりかなり早めの漸減療法となるが、視神経炎の再発はあまり起こらない。中等度もしくは高齢者では視神経炎治療の際、ステロイドパルス療法が行えない、もしくは不必要のことがある。この時は、プレドニン 80mg/day から点滴静注開始し、80mg 3日間、60mg 3日間、40mg 3日間、20mg 2日間と漸減していく。点滴を終了した後、通常のステロイドパルス療法同様、プレドニゾン内服で後療法を行う。プレドニン内服の後療法は、20mg/日からスタートし、以後ステロイドパルス療法と同様に行う。小児の視神経炎では、プレドニン 2mg/kg から点滴静注を開始するか、ステロイドミニパルス療法（メチルプレドニゾン 500mg 3日間）を行う。小児では視力改善が成人より遅れることが多いため、成人より長めに後療法を行ったほうが良い。

#### 視神経炎の初期治療 血液浄化療法

ステロイド大量点滴療法の効果が少ない場合には、血液浄化療法を行う(1-14)。血液浄化療法に移行するタイミングは、ステロイドパルス療法無効と判断された時である。具体的には、ステロイドパルス療法を2回行って視力改善が認められない場合や、抗 AQP4 抗体陽性例、以前ステ

ロイド点滴療法が無効であると判明している場合などである。血液浄化療法は、ステロイドパルス療法と比較して高額医療になり入院期間も長期にわたるため、患者への説明が必要となる。血液浄化療法が行えない場合は、全身状態が悪い時、ステロイド治療前採血で血清 IgG 量が低値の場合、長期間の入院が出来ない場合、高額医療を行えない場合、さらには単純血漿交換療法では輸血を行うために宗教上の問題で不可となることがある。

血液浄化療法の選択は、大まかに分けて単純血漿交換療法、二重膜濾過血漿交換療法、免疫吸着療法に大別される。この3つの血液浄化療法の選択には種々の意見があり、さらに各施設の神経内科医および腎臓内科医と相談して決定することになる。一般的に治療効果の程度(効果大 効果小)は、単純血漿交換 > 二重膜濾過血漿交換 > 免疫吸着であり、体への負担(負担小 負担大)は、免疫吸着 > 二重膜濾過血漿交換 > 単純血漿交換である。血液浄化療法の治療期間の策定には、腎臓内科や神経内科と連携して相談することが多い。通常、週に2-3回の割合で血液浄化を行い、合計で5回前後、トータル2-3週間行う。一般的には、血中 IgG 量が 400mg/dl を下回ったら中止、また肝腎機能が悪化しても中止としている。患者の体力にも大きく左右され、患者があまりに辛いようなら血液浄化療法の期間は短縮される。

### 視神経炎のその他の初期治療

ステロイド抵抗性視神経炎に対する血漿交換療法は身体的負担が大きく、入院期間も長期にわたることが多い。体内の血漿を薄める大量 グロブリン(IVIg)療法なら5日間の点滴のみで、血漿交換療法と同等の効果が期待できる。現在、複数の医療機関においてステロイド抵抗性視神経炎に対するIVIgの効果判定について臨床試験中である(10, 13)。

### 視神経炎の寛解期における再発予防(維持療法)

急性増悪期のステロイドパルス療法後なら、20-30mg/day から開始したプレドニゾロン内服が後療法として効果的である。通常は5-10mg/day 程度の低用量で一定期間維持する。ステロイドの長期投与時には、以下の種々の対策が必要となる。1)消化管潰瘍が起こりやすいため、H2 ブロッカー内服もしくはプロトンポンプ阻害剤内服が必要である。2)骨粗鬆症が起きやすい傾向があり、特に閉経後の女性では必ず起きると考えて良い。このため、ビスフォスフォネート製剤の週1回内服、抗RANKL抗体(デノスマブ: プラリア®)皮下注、Ca 製剤内服、ビタミンK内服がその予防法として用いられる。3)ステロイド投与により、短期的にも長期的にも血糖値の上昇が起きえる。このため、開始直後は2週間に1度、その後は月に1度は血糖値測定を行う。4)ステロイド内服投与中は、

不眠になりやすい。特に夕方近くまでステロイドを内服させた場合には不眠の可能性が高くなる。このため、ステロイドはなるべく朝中心で内服させた方がよい。治療には非ベンゾジアゼピン系睡眠薬などがよい。

アザチオプリンは、単独もしくはプレドニゾロン併用下で内服(50-100mg/day)により再発率を低下させる。一般的に、アザチオプリンは効果発現が遅いので、通常プレドニゾロンと併用した内服療法をとることが多い。副作用として、肝腎障害、血球減少などがあるが、内服早期にきたすことがあるので、早めの採血チェックが必要である。

シクロスポリンは、プレドニゾロンとの併用で通常3mg/kg を内服する。シクロスポリンの副作用としては、腎障害、高血圧、頭痛などが挙げられ、特に腎障害は急激に起こることがあるので、早めの採血チェックが必要である。血液中のトラフレベル(シクロスポリン血中濃度)も80-150ng/ml に調整する。

CD20 抗体(リツキシマブ)はB細胞を標的として除去し、抗体産生を抑制する効果がある。少数例での投与例が報告されているが、国内では保険収載されておらず、まだ積極的に使用する段階ではない。シクロフォスファミド(エンドキサン)パルス療法は、これまで挙げてきた治療法を用いても視神経炎が再発してしまう場合に行われる。用法は、750-1000mg/回 点

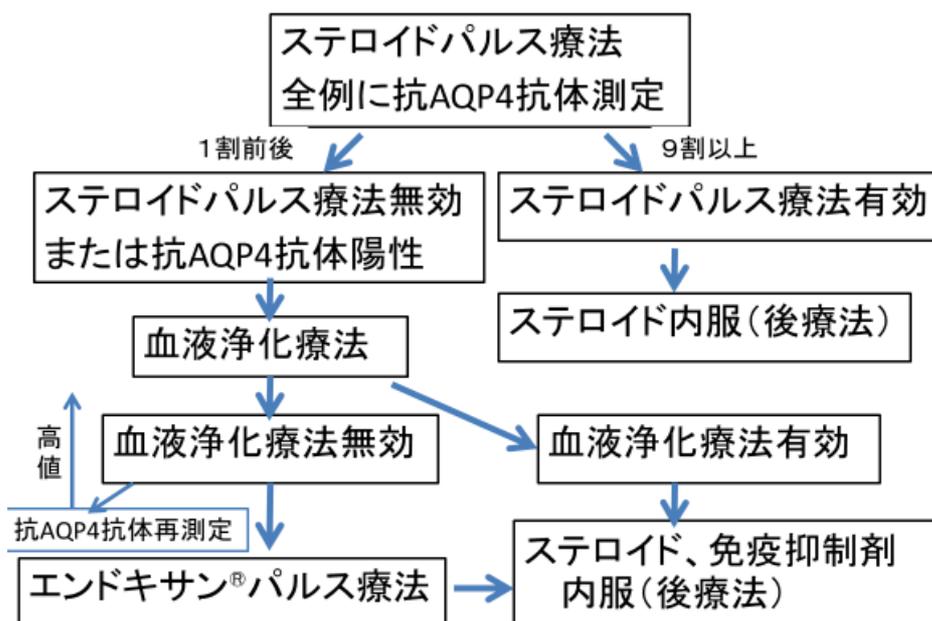
滴静注、月1回であるが、効果は個々の症例で異なる。多発性硬化症ではある程度の効果があるとされ、本調査参加施設でも多発性硬化症併発視神経炎患者に投与して視力改善がみられた。副作用は、1)骨髄抑制による汎血球減少、2)尿路系の悪性腫瘍、3)長期投与で間質性肺炎である。保険適応が全身性エリテマトーデスのみというのも、用いられにくい理由の一つである。

IFN療法は、多発性硬化症でよく使用される。多発性硬化症併発視神経炎の寛解期における維持療法には効果があると考えられている。IFN療法により発熱、頭痛、精神症状などが発現することがあり、注意が必要である。また、抗AQP4抗体陽性例では無効もしくは悪化傾向となることが報告されているので、基本的に禁忌である。

フィンゴリモド(ジレニア<sup>®</sup>、イムセラ<sup>®</sup>カプセル)1日1回の内服投与で、視神

経炎を含む多発性硬化症の再発抑制が可能となるとされている。黄斑浮腫、不整脈の副作用をまれに認める。フィンゴリモドは、IFN療法と同様に、抗AQP4抗体陽性例において無効もしくは悪化傾向となることが報告されている。

視神経脊髄炎(neurimyelitis optica: NMO)における最近の生物製剤療法として、いくつか効果が認められている。補体を標的にしたエクリズマブは、視神経脊髄炎に対して効果的との報告がある。再発性視神経炎を伴った視神経脊髄炎患者において、月1回のトシリズマブ(tocilizumab; IL-6受容体抗体)投与で長期寛解した報告が最近なされている。これらのすべての治療は保険治療の観点からもすべて行うことは難しい。一般的に実現可能な視神経炎治療プロトコールを図に示す。



- (1) 毛塚剛司：視神経炎と多発性硬化症．三村治、谷原秀信(編)：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，2016，pp.36-45
- (2) 毛塚剛司：抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎 今日的眼疾患治療指針第3版．大路正人、後藤浩，他(編)：医学書院，2016，pp.638-639
- (3) 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
- (4) 毛塚剛司：眼科臨床における視神経炎と視神経症の位置づけ あたらしい眼科 **33**:627-631, 2016
- (5) 毛塚剛司：視神経炎．眼科診療マイスター 診断と治療．飯田知弘、中澤 徹(編)：MEDICAL VIEW, 2017, pp.282-285
- (6) 毛塚剛司：視神経炎．特集/眼科における薬物療法パーフェクトガイド．MB OCULI．No.48:128-133, 2017
- (7) 毛塚剛司：視神経炎、視神経症の治療 視神経疾患の新しい治療に必要な要素．特集：眼科治療の進歩．医学のあゆみ **262**:979-984, 2017

- (8) 毛塚剛司: 抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン抗体陽性視神経炎の診断 . 神経眼科 **34**:274-280, 2017
- (9) 毛塚剛司: 抗 MOG 抗体陽性視神経炎 . 臨床眼科 **71**:1676-1681, 2017
- (10) 毛塚剛司: 特発性視神経症の診断と治療について教えてください . あたらしい眼科 **34**:臨時増刊号, 255-258, 2017
- (11) Kezuka T, Ishikawa H: Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* **62**:101-108, 2018
- (12) 毛塚剛司: 抗 MOG 抗体陽性視神経炎 . 特集 : 視神経炎の治療 最新の潮流 眼科グラフィック **7(1)**:62-69, 2018
- (13) 毛塚剛司: 視神経炎の鑑別と治療について . 特集 : 多発性硬化症 最前線 神経眼科 **35**:33-40, 2018
- (14) 毛塚剛司: 視神経炎 免疫学的アプローチによる病態の解明と新規治療法の開発 第 116 回日本眼科学会総会評議員会指名講演 . 神経眼科の進歩 . 日眼会誌 **117**: 270-292 , 2013