

3. 診断・治療に関する Clinical

Questions (CQ)

CQ1. 視神経炎と抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体 検出法はどのようなものがあるか？

多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎などの病態モデルとして多用されてきた実験的アレルギー性脳脊髄炎 (experimental allergic encephalomyelitis: EAE) では、炎症を誘導する抗原として、ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン (myelin oligodendrocyte glycoprotein: MOG) を構成するペプチドが用いられてきた。MOG を用いて免疫した動物では抗 MOG 抗体が検出されること、ヒトの多発性硬化症患者にも抗 MOG 抗体が検出され、clinically isolated syndrome (CIS) から多発性硬化症への進展を予告するマーカーの可能性が示唆されてきた(1)。これらの報告で用いられた抗 MOG 抗体検査には、MOG を構成するペプチド断片の一部を抗原として使用した ELISA が用いられたが、その後多施設で同様の方法での抗体検査をなされたところ、結果の不一致が多く、非炎症性疾患や健常人でも抗体が検出されるなど、非特異的な検出方法であることが明らかになった。MOG 蛋白は髄鞘の最外層に発現する蛋白であり、抗体のエピトープには MOG の立体構造を必要とすることが明らかになったため、細胞表面膜上に三次元構造を保つ MOG 蛋白を発現させたも

のを抗原とすることで、特異的な抗体の検出が可能となった(2)。すなわち、抗 MOG 抗体の検出には、ライン化した human embryonic kidney (HEK) 細胞に、MOG 蛋白をコードする DNA の全長を組み込んで、MOG 蛋白を生体内と同様に細胞膜上に発現させ、これを抗原として患者検体を反応させ、蛍光色素でラベルした抗ヒト IgG で検出する cell-based assay 法を行う必要がある(3)。

抗 Aquaporin (AQP) 4 抗体は、視神経脊髄炎(Neuromyelitis optica:NMO) の診断マーカーとして確立した抗体である。AQP4 はアストロサイトが血管壁や脳軟膜に接する足突起での細胞膜上に発現する水チャネル蛋白であり、抗 AQP4 抗体は抗 MOG 抗体同様に、AQP4 の立体構造依存的に反応する。そのため、抗 AQP4 抗体も、培養細胞にチャネル構造を保った形状での AQP4 蛋白を発現させて抗原とし、抗 MOG 抗体と同様の cell-based assay 法で検出する。

(1) Tomassini V, De Giglio L, et al: Anti-myelin antibodies predict the clinical outcome after a first episode suggestive of MS. *Multiple Sclerosis* **13**: 1086- 1094 , 2007)

(2) Waters P, Woodhall M , et al: MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic

disease. *Neurol Neuroimmunol*

Neuroinflamm 2:e89 2015

(3) Tanaka M, Tanaka K, et al: Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 15;270(1-2):98-9, 2014

CQ2. 抗体はいつ測定するのか？ステロイド投与後は無効なのか？

自己抗体は、治療前の急性期の検体で検出することが最も検出頻度が高く、治療によって抗体の力価が低下する。発症時から抗体価が低い例では、免疫療法後に抗体が検出できなくなる場合がある。そのため、自己免疫性視神経炎の可能性が考えられた場合は、治療前に検体採取・保管しておくことが推奨される。

一方、抗体の力価自体は必ずしも症状の重症度と関連しない。再発性の視神経炎では、年余にわたり抗体が検出されることがあり、症状がない寛解時にも抗体が検出されることもある(1)。

(1) Ramanathan S, Reddel SW, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 1(4):e40, 2014

CQ3. 視神経炎の診断に有用な MRI の撮像法は何か？

Gd-DTPA を用いた造影 T1 強調画像が病変の活動性を見る上で有用である。非造影法では眼窩脂肪からの信号を抑制した STIR(short tau inversion recovery)法が有用である。

病変の有無の診断には眼窩 MRI 冠状断が、また病変の範囲の診断には視神経の長軸に平行な水平断(軸位断)が有用である(1-3)。

(1) 橋本雅人：MRI . 敷島敬悟 編：神経眼科診断クローズアップ . 東京 , メジカルビュー , 2014 , pp200-7

(2) Kupersmith MJ, Alban T, et al: Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* 125: 812- 22 , 2002

(3) Akaishi T, Nakashima I, et al: Lesion length of optic neuritis impacts visual prognosis in neuromyelitis optica. *J. Neuroimmunol* 293: 28- 33 , 2016

CQ4. 抗 AQP4 抗体陽性や抗 MOG 抗体陽性視神経炎に特徴的な視野所見はあるか？

視神経炎では中心暗点を呈する 경우가多いが、実際には視野障害のパターンは様々で水平半盲や垂直(鼻側や耳側)半盲様の視野障害を呈する場合もある(1)。また視野障害のパターンでは抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体陽性の有無は判定できないが、視野障害の傾向はみられる。抗 AQP4 抗体陽性例で水平半盲様視野異常(虚血性視神経症では下方水平半盲が多いが、抗 AQP4 抗体陽性例では上方 = 下方同程度とされる)が多いと報告され、また抗 AQP4 抗体陽性例では重篤な視野障害(全視野欠損や周辺視野残存のみ)を呈することが多い(2)。一方、抗 MOG 抗体陽性視神経炎では中心暗点症例が多い。

視野検査は動的視野検査と静的視野検査で判定すると病状や治療効果が判定しやすい。

全体の視野の傾向は動的視野検査で、視力が比較的保たれる場合は静的視野検査でも判定するとよい。治療に対する反応は周辺部視野から回復する傾向があり、中心部の感度の回復は静的視野検査の方が効果を判定しやすい(3)。

1) Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of acute optic neuritis: Experience of the Optic Neuritis Treatment Trail. *Arch Ophthalmol* 109: 1673-8, 1991

2) 山上明子: 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. *神経眼科* 32: 135-141, 2015

3) Keltner JL, Johnson CA, et al: Comparison of central and peripheral visual field properties in the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol* 128(5):543-53, 1999

CQ5. 視神経炎の際に必要な血液検査は何か?

視神経炎か虚血性視神経症かを視神経乳頭の形態では鑑別できない(どちらも乳頭浮腫をきたす場合ときたさない場合がある)。よって視神経炎の有無は MRI での判定が必要になるが、採血では動脈炎性虚血性視神経症を否定しておく必要がある。視神経炎を疑った場合は動脈炎の所見(血沈、CRP、白血球数の上昇など)を精査し鑑別が必要である。

また、視神経炎では抗 AQP4 抗体および抗 MOG 抗体以外の自己抗体(抗核抗体、抗 SS-A・SS-B 抗体、抗 TSH 受容体抗体、抗サイログロブリン抗体、抗ペルオキシターゼ抗体)の合併が報告されており(1)、抗 AQP4 抗体陽性例ではこれらの自己抗体のいずれかの合併が約 6 割と多い(2)。特に抗 AQP4 抗体陽性例では抗 SS-A 抗体との関連が報告されている(3)。

一方、抗 MOG 抗体では抗 AQP4 抗体と比較し、他の自己抗体の合併は高くない。

1)Nagaishi A, Takagi M, et al: Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **82(12)**:1360-4, 2011

2)山上明子, 若倉雅登: 自己免疫性視神経炎における抗アクアポリン 4 抗体陰性例と陽性例の臨床像の比較検討. *神経眼科* **30**: 184-191, 2013

3)Park JH, Hwang J, KH, et al: Presence of anti-Ro/SSA antibody may be associated with anti-aquaporin-4 antibody positivity in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neurol Sci* **348(1-2)**:132-5, 2015

CQ6. 視神経炎の初期治療はどのようにするか?

ステロイド大量点滴療法をまず行うのが推奨される。ステロイド大量点滴療法は、プレドニゾンなどの点滴静注療法の他に、メチルプレドニゾン 1000mg 3日間点滴静注療法などのステロイドパルス療法がある。どちらの方法でも良いが、ステロイド内服療法は視神経炎の再発率が增大するので、避けた方がよい。

1. 日本神経学会: 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会(編). 第12章 急性増悪期の治療. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017, pp174-192.

2. Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, et al: A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* **326**:581-8, 1992.

CQ7. 視神経炎の治療において、ステロイド点滴療法で効果が無い場合はどのようにするか?

血液浄化療法もしくは免疫グロブリン大量療法を行うのが推奨される。

ステロイド大量点滴療法の効果がないかどうか数日間、経過をみる必要があるが、抗 AQP4 抗体が陽性の場合、血液浄化療法や免疫グロブリン大量点滴療法を検討する。ただし、特発性視神経炎では保険適応外である。

1. 日本神経学会: 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会(編):

第12章 急性増悪期の治療・多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017, pp174-192

2. Merle H, Olindo S, et al: Treatment of optic neuritis by plasma exchange in neuromyelitis optica. Arch Ophthalmol **130**: 858-62, 2012

3. 中尾 雄三, 中村雄作, 他: ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. 神経眼科 **29**: 424-433, 2012

Q08. 視神経炎の急性期治療後の維持療法はどのようにするか?

特異抗体陰性の場合は、ステロイド内服を漸減して中止してよいが、抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体陽性の場合は低用量のステロイド内服を継続するか、さらに免疫抑制薬を追加した方がよい。

視神経炎の急性期治療後は、抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体陰性例ではステロイド内服の漸減療法を行い、中止してよいと思われる。しかし、抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体陽性例では、ステロイド減量とともに視神経炎が再発する恐れがあるため、低用量のステロイド内服を数か月から数年間にわたり継続するか、さらにアザチオプリンなどの免疫抑制薬を追加した方がよい。

1. 日本神経学会: 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会 (編):

第13章 再発予防(進行抑制)の治療. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院, 2017, pp193-264