

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事業）

# 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

平成28年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 石川 均

平成29（2017）年 3月



## 目 次

### I . 総括研究報告

難治性視神経炎診療ガイドライン(平成29年草案)	5
石川 均	
第1章 視神経疾患と従来の疫学調査	7
石川 均	
第2章 わが国の視神経炎の疫学調査並びに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	13
石川 均	
第3章 難治性視神経炎ガイドライン草案	32
石川 均、毛塚剛司、敷島敬悟、後関利明、山上明子、 中村 誠、三村 治、吉富健志、田中恵子、中馬秀樹、平岡美紀	
図表	37
. 研究成果の刊行に関する一覧表	55



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

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

#### はじめに

視神経炎は小児から高齢者に至る全年齢で発症しうるが、その多くは壮年期に急激に発症し、時に両眼の失明を生ずる疾患である。視力低下の原因を視神経に推定することは困難ではないが、その後の原因検索には臨床検査、MRI等の画像検査が必須で、さらに治療に関してはステロイドの大量投与や時に血漿交換等が必要となる。しかし原因によってはステロイドの投与が必要ないものもあり、負担となる治療は避けたいところである。

原因として視神経の脱髄性疾患が中心であるが、中枢のグリア細胞を抗原とした、抗アクアポリン（AQP）-4抗体陽性視神経炎、抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン（MOG）抗体陽性視神経炎やその他の自己抗体陽性の自己免疫性視神経炎、さらに多発性硬化症がそのほとんどを占める。原因の中には、その全身合併症から生命の危機を生ずる疾患もあり、眼科診療所での経過観察は困難なことが多い。しかし診療所を受診した視神経炎患者をどのタイミングで紹介受診させるか、さらに紹介を受けた施設での検査・治療等、その診断基準、紹介基準、治療基準は明確ではない。

今回、厚生労働省、日本眼科学会、日本神経眼科学会の協力のもと11名の委員から成る難治性視神経炎診療ガイドライン委員会を立ち上げ難治性視神経炎(2017年度版)を策定した。本ガイドラインが関係各位の難治性視神経炎の理解の一助になり、かつ難治性視神経炎の掘り起こし、および治療を促進することを切に願うものである。

石川 均

難治性視神経炎ガイドライン作成委員会（平成29年）

毛塚剛司、敷島敬悟、後関利明、山上明子、中村 誠、三村 治、吉富健志、田中恵子、  
中馬秀樹、平岡美紀

< 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 准教授  
 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  
 京都大学医学部附属病院 /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  
 札幌医科大学附属病院 /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

## 第1章

### 視神経疾患と従来疫学調査

#### (1) 視神経炎と視神経症の定義・概念・原因

視神経疾患は視神経症と視神経炎に、さらに視神経炎は広義、狭義に分類される(図1)。視神経炎は視神経の髄鞘(ミエリン)とその周辺細胞(グリア)の炎症で、標的となる視神経組織(多くは視神経内グリア細胞に起因)に対する自己抗体が産生され、最終的に脱髄、もしくは微小血管炎にて循環不全から梗塞が生じる。

視神経炎は視神経の炎症性病変で、その障害部位に応じて視神経乳頭腫脹を合併しているものは前部視神経炎もしくは視神経乳頭炎、一方視神経乳頭が正常であれば球後視神経炎と呼ばれ分類されている。

その原因としての自己抗体である、抗アクアポリン-4(AQP4)抗体、抗ミエリンオリゴデンドロサイトグリコプロテイン(MOG)

抗体、さらに多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)は、各年代において非常に重要かつ頻度の高いもので、迅速な診断、治療が必要である。しかもこれらの疾患は易再発性である。その他、図2に示す自己抗体も視神経炎を直接的、もしくは間接的に惹起させる可能性がある。

発症時に抗AQP4抗体、抗MOG抗体、MSをはじめ、他の全身性疾患の所見がみられなければ、特発性視神経炎と診断される。この特発性視神経炎では必ずしもステロイド治療を必要としないこともある。一方、この特発性視神経炎は脱髄性疾患へ移行する可能性があるため回復後も注意深い経過観察が必要である。

以上のごとく視神経炎は、視機能低下、再発、ステロイド治療の必要性、全身症状の合併を生じ、各地の中核病院、もしくは神経眼科専門の施設での治療、経過観察が必要となる。

#### (2) わが国の視神経炎疫学調査

わが国の視神経炎に関する疫学調査 (ONMRG: Optic Nerve Trial Multicenter Cooperative Research Group Japan) は 1992 年 4 月から 1993 年 3 月に全国 138 施設 (大学病院 58、総合病院 80) でその頻度と治療の現状結果が報告された<sup>1)</sup>。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%、再発率は 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。

一般的治療法では全体の 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应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。しかし米国の報告<sup>2)</sup>では偽薬と差がないばかりか再発率を上げ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<sup>3)</sup>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。

### (3) わが国の視神経炎治療多施設トライアル概要・結果<sup>4,5)</sup>

その後、1991 年 3 月から 1996 年 12 月の間、ONMRG 参加施設にて、特発性視神経症症例に対しメチルプレドニゾロン点滴治療 (以下パルス群) とメコバラミン治療 (以下コントロール群) での治療反応を中心に調査を行った。その結果、最終的に全国 22 施設から 70 症例に対しての結果が得られた。症例の平均年齢は 37 歳で 69% が女性であった。57% 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名に認められ、さらに側脳室周囲のプラークは9名で認められた。4名はMSと診断された。血液、髄液所見では抗核抗体価高値( $\times 40$ 以上)は15%、髄液中のオリゴクローナルバンド陽性者1名、ミエリン塩基性蛋白(0.5ng/mL以上)2名であった。視力は治療前平均視力;0.037(70眼)、0.1未満43眼(61%)、0.5以上7眼(10%)、僚眼の視力は全例1.0以上であった。

・ 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、33症例がパルス治療を、残りの33症例がメコバラミン(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。

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。再発、副作用に関しては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。

また治療面以外も本研究はわが国の視神経炎の特徴が詳細にまとめられている。本症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Optic Neuritis Treatment Trial (ONTT)の結果では92%に認められた<sup>6)</sup>。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。また視力から考えると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<sup>7)</sup>。

ONMRG 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まとめて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。また米国でのトライアル結果ではステロイド内服はプラセボ群と何も差がないばかりか再発率を上げるものとなった。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。しかしわが国では先に述べたごとく米国と比較し視神経炎にステロイドを用いている医師数が多い。しかし施設の中には視神経炎に対して全例にステロイド剤を使用することなく、ビタミンCによる治療も試みられてきた<sup>8)</sup>。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考察された。

#### (4) ONMRG と現在の課題

ONMRG 研究当時、MS と視神経脊髄炎 (Neuromyelitis optica: NMO) は同一疾患と定義され、視神経炎、脱髄性疾患の概念は現在と大きく異なっていた。視神経炎の原因は多岐にわたる (図1、図2)。難治性神経疾患である MS は、我々日本人を含めアジア人種は以前より有病率が低いことが知られていた<sup>9,10)</sup>。さらに英国人と比較し、異なった特徴があり、以前は Asian modification of MS と呼ばれていた<sup>11)</sup>。現時点では逆に我々日本人を含むアジア人では NMO、特に抗 AQP-4 抗体陽性視神経炎の頻度が高い<sup>12,13)</sup>。視神経疾患は人種によりその内容が大きく異なり<sup>14,15)</sup>、欧米における研究を我国にそのまま応用することは不可能である。さらに視神経炎に関する疫学調査は 1989 年にこの視神経炎治療多施設

トライアル研究グループにより行われたのみである。そのため神経免疫学的な観点、またその臨床調査表から視神経炎を分類し直す必要があり、診断・紹介基準作成につなげたいと考える。

#### 文献

- 1) 若倉雅登, 大野新治, 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. 日眼会誌 99: 93-97, 1995
- 2) Beck RW, Cleary PA, 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: 581-588, 1992
- 3) Trobe JD: High-dose corticosteroid regimen retards development of multiple sclerosis in optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol 112: 35-36, 1994
- 4) Wakakura M, Minei-Higa R, et al: Baseline features of idiopathic optic neuritis as determined by a multicenter

treatment trial in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). Jpn J Ophthalmol 43: 127-132, 1999

- 5) Wakakura M, Mashimo K, et al: Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). Jpn J Ophthalmol 43: 133-138, 1999

- 6) Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of optic neuritis. Experience of the optic neuritis treatment trial. Arch Ophthalmol 109: 1673-1678, 1991

- 7) 大野新治, 松井淑江: 視力の評価. 神経眼科 15: 15-18, 1998

- 8) 市辺義章, 石川哲: 視神経炎とビタミンC. 日眼会誌 100: 381 - 387, 1996

- 9) Okinaka S, Tsubaki T, et al: Multiple sclerosis and allied diseases in Japan;

- clinical characteristics. *Neurology* 8: 756-763, 1958
- 10) Kuroiwa Y, Igata A, et al: Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 25: 845-851, 1975
- 11) Shibasaki H, McDonald WI, et al: Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis: comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci* 49: 253-271, 1981
- 12) Kira J: Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2: 117-127, 2003
- 13) Wingerchuk DM, Lennon VA, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 6: 805-815, 2007
- 14) Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, et al: An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol* 256: 35-44, 2009
- 15) Bizzoco E, Lolli F, et al: Prevalence of neuromyelitis optica spectrum disorder and phenotype distribution. *J Neurol* 256: 1891-1898, 2009

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

第2章 わが国の視神経炎の疫学調査並びに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

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

前章で述べたごとく、わが国の視神経炎に対する考え方、すなわち病因、治療は大きく変化してきた。そのため神経免疫学的視点による難治性視神経炎の診断基準、紹介基準、治療基準を再作成する必要がある。今回、平成27年～平成29年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業））、さらに日本神経眼科学会の協力のもと多施設から難治性視神経炎の血液検体、並びにその臨床所見を収集し、抗AQP-4抗体値、抗MOG抗体値を測定し、臨床所見と対比して確認している。平成29年3月31日現在、全国30施設中、23施設より356検体が集まった（図3）。

A．研究目的	の診断には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る。そのため本研究では視神経炎の中で特に難治性視神経炎をいかに早期に的確
視神経炎は自然軽快するものから、早期に適切な治療が成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	

に発見し、診断・治療可能な施設へ紹介し、早期治療を開始するための診断・紹介基準、紹介先を日本眼科学会、日本神経眼科学会認定のもと作成し、医師のみならず広く国民に周知できるようにする事である。

## B. 研究方法

全国の日本眼科学会もしくは日本神経眼科学会に所属する医師によって多数の視神経疾患を診療している施設（図3）

より採集した視神経患者の血液検体を新潟大学脳神経研究所にてバイオアッセイ法にて分析。抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体を分析。同時に各施設の倫理委員会の承認のもとに調査を行った。臨床調査表（1次、2次調査表）から予後不良な因子を取りあげ検査結果と照合し、統計学的に多重ロジスティック回帰分析等を行う（図4）。

## 抗アクアポリン 4 抗体・抗 MOG 抗体検体調査票

&lt;申込者&gt; 施設・病院名：

担当医（依頼者）：

\* 記入できる範囲で結構ですので、お手数ですが宜しくお願い致します。

## A. 一般情報

患者情報	採血日： 年 月 日 識別番号： _____ 年齢： _____ (男・女) 初回発症日： 年 月 日 ( _____ 歳時)
再発回数	初回 ・ 初回を含めて 回
採血日の状態	1.初発後 年 ヶ月経過 (治療→眼科調査票へ) 2.または再発後 年 ヶ月経過 (治療→眼科調査票へ) 3.寛解期 (治療： _____ ) 4.進行期 (治療： _____ ) 5.現在のステロイド・免疫抑制剤の内服 (あり・なし)
初発部位	視神経 (右、左、両眼)、 大脳、小脳、脳幹、脊髄 末梢神経
既往歴・背景疾患	自己免疫疾患 ( _____ ) 炎症性疾患 ( _____ ) * 感染症：HCV( _____ )、HIV( _____ )、HBs( _____ )
最近の MRI 所見  年 月 日 検査 ・ 検査予定	<b>大脳病巣</b> ：あり / なし / 不明 個数：1. 9 個以上 2. 4~8 個 3. 3 個以下 側脳室周囲病巣：1. あり 2. なし ovoid lesion：1.あり 2.なし 長径 3 cm 以上の大きな大脳病変：1.あり 2.なし 20mm 以上の垂直方向に延びる病変：1.あり 2.なし 脳梁膨大部病変：1.あり 2.なし 造影効果：1.あり 2. なし <b>小脳病変</b> ：1.あり (造影効果 あり / なし) 2. なし <b>脳幹病変</b> ：1.あり (造影効果 あり / なし) 2. なし <b>視神経病巣</b> ：1.あり (造影効果 あり / なし) 2. なし <b>脊髄病巣</b> ： 1.あり (造影効果 あり / なし、 3 椎体長以上病巣 あり / なし) 2. なし

## B. 眼科一般情報

<p>大変お手数ですが、簡単な眼科的経過をお知らせ下さい</p> <p>陽性例については後ほど詳しくお願いするかもしれません。</p>	<p>視神経炎の再発回数_____回</p> <p>1回目___眼</p> <p>発症日          年  月  日</p> <p>最低視力      RV=(      ) LV=(      )</p> <p>乳頭腫脹      R (+ -)    L (+ -)</p> <p>眼球運動時痛  R (+ -)    L (+ -)</p> <p>視野障害パターン (中心暗点 耳側半盲 水平半盲 鼻側半盲 全欠損)</p> <p>MRI 視神経の腫脹・造影効果 (+ -)</p> <p>視交叉病変 (+ -) 視索病変 (+ -)</p> <p>治療：( ステロイドパルス ステロイド内服 血漿交換 Vit B12 )</p> <p>回復後視力    RV=(      ) LV=(      )</p> <p>備考：</p> <p>2回目___眼</p> <p>発症日          年  月  日</p> <p>最低視力      RV=(      ) LV=(      )</p> <p>乳頭腫脹      R (+ -)    L (+ -)</p> <p>眼球運動時痛  R (+ -)    L (+ -)</p> <p>視野障害パターン (中心暗点 耳側半盲 水平半盲 鼻側半盲 全欠損)</p> <p>MRI 視神経の腫脹・造影効果 (+ -)</p> <p>視交叉病変 (+ -) 視索病変 (+ -)</p> <p>治療：( ステロイドパルス ステロイド内服 血漿交換 Vit B12 )</p> <p>回復後視力    RV=(      ) LV=(      )</p> <p>備考：</p> <p>(3回目以降の発症も同様をお願い致します)</p>
---	---



抗 AQP4 抗体・抗 MOG 抗体検体調査票（様式 2）

<申込者> 施設・病院名：

担当医（依頼者）：

\* 解析に必要な重要項目ですので、出来るだけ詳しく記載をお願いいたします。

A. 一般情報

患者情報	採血日： 年 月 日 鑑別番号： _____ 年齢： _____（男・女） 初発発作日： 年 月 日（ _____ 歳時）
再発回数	初回 ・ 初回を含めて 回 （内、視神経の再発回数 回 / 視神経以外の再発回数 回） 再発時の維持療法の有無（有 ・ 無）（薬品名： _____）
採血日の状態	初発後 年 か月経過 最終発作後 年 か月経過（初発の際は記入必要なし） 採血時のステロイド・免疫抑制剤の使用（あり・なし）
初発部位	視神経（右、左、両眼） 大脳、脳幹、小脳、脊髄、末梢神経
自己抗体	1. 抗核抗体（+ , - , 未検） 2. SS-A（+ , - , 未検） 3. SS-B（+ , - , 未検） 4. 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体（TPO Ab）（+ , - , 未検） 5. 抗サイログロブリン抗体（Tg Ab）（+ , - , 未検） 6. リウマチ因子（+ , - , 未検） 7. その他の自己抗体（ _____ ）
感染症	HCV（+ , - , 未検）、HIV（+ , - , 未検）、HBs（+ , - , 未検）
最新の MRI 所見 検査日： 年 月 日	視神経病変：1. あり 2. なし 3. 未検（造影効果：有 / 無） 大脳病変：1. あり 2. なし 3. 未検（造影効果：有 / 無） 脳幹病変：1. あり 2. なし 3. 未検（造影効果：有 / 無） 小脳病変：1. あり 2. なし 3. 未検（造影効果：有 / 無） 脊髄病変：1. あり 2. なし 3. 未検（造影効果：有 / 無）
備考	他科にて多発性硬化症の診断、Clinical Isolated Syndrome (CIS)、視神経脊髄炎 (NMO)、急性散在性脳脊髄炎 (ADEM) と診断されている症例については以下のいずれかに○を付けてください。 多発性硬化症の診断（ ） 多発性硬化症の疑い（ ） CIS の診断（ ） NMO の診断（ ） ADEM の診断（ ）

B. 眼科情報

視神経炎の発作回数\_\_\_\_回

<p>初回発作 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 ) 最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明 乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 ) MRI 視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果 ( 有, 無, 未検 ) 視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 ) 視神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 ) 視交叉病変 ( 有, 無, 未検 ) 視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 ) 治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 ) その他の治療 ( ) 回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>※初回発作の情報が少ない場合はわかる範囲でご記載下さい。</p>
<p>2 回目の発作 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 ) 最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明 乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 ) MRI 視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果 ( 有, 無, 未検 ) 視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 ) 視神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 ) 視交叉病変 ( 有, 無, 未検 ) 視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 ) 治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 ) その他の治療 ( ) 回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p>
<p>3 回目の発作 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 ) 最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明 乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 ) 視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 ) MRI 視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果( 有, 無, 未検 ) 視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 ) 神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 ) 視交叉病変 ( 有, 無, 未検 ) 視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 ) 治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 ) その他の治療 ( ) 回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p>

<p><b>4 回目の発作</b> 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 )</p> <p>最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 )</p> <p>MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 )</li> <li>視神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 )</li> <li>視交叉病変 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 )</li> </ul> <p>治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 )</p> <p>その他の治療 ( )</p> <p>回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>※4 回目以降の発作が無い場合については 1~3 回目までの結果のみご送付下さい。</p>
<p><b>5 回目の発作</b> 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 )</p> <p>最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 )</p> <p>MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 )</li> <li>視神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 )</li> <li>視交叉病変 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 )</li> </ul> <p>治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 )</p> <p>その他の治療 ( )</p> <p>回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p>
<p><b>6 回目の発作</b> 眼病変 ( 右眼・左眼・両眼・不明 )</p> <p>最低視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>乳頭腫脹 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>眼球運動時痛 R( 有, 無, 未検 ) L( 有, 無, 未検 )</p> <p>視野障害パターン ( 中心暗点, 耳側半盲, 水平半盲, 鼻側半盲, 全欠損, 未検 )</p> <p>MRI</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>視神経の腫脹 ( 有, 無, 未検 )・造影効果 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視神経病変の長さ ( 眼窩の 1/2 以上, 1/2 以下, 未検 )</li> <li>神経病変部位 ( 眼窩前部, 眼窩後部, 未検 )</li> <li>視交叉病変 ( 有, 無, 未検 )</li> <li>視交叉以降病変 ( 有, 無, 未検 )</li> </ul> <p>治療: ( ステロイドパルス, ステロイド内服, 血漿交換, 経過観察 )</p> <p>その他の治療 ( )</p> <p>回復後視力 RV=( ) LV=( ) , 不明</p> <p>※7 回目以降の発作がある場合はこのページをコピーして添付下さい。</p>

2 次調査票

## C . D . 研究結果及び考察

平成 29 年 3 月 31 日現在、全国の施設（図 3）より 356 検体が集まり、4 月 30 日現在で分析の終了したものは 327 検体である。

### 各検体陽性率（図 5）

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群：30 検体（9.2%）、抗 AQP4 抗体陽性群：46 検体（14.1%）、両抗体陰性群（陰性群）：251 検体（76.8%）であった。さらに陰性群中に多発性硬化症（MS）の診断が確定しているものが 10 検体（3.1%）、疑い例が 7 検体（2.1%）含まれていた。MS に関しては clinically isolated syndrome (CIS) を含め、次年度にはさらに詳細な分析が必要である。

### 平均年齢（採血時）（図 6）

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群：42.9 歳（3 歳-81 歳）（n = 27）
  - ・ 抗 AQP4 抗体陽性群：51.1 歳（13 歳-82 歳）（n = 44）
  - ・ 陰性群：48.0 歳（4 歳-87 歳）（n = 227）（ ）は年齢幅
- 抗 AQP-4 抗体陽性群は他の群と比較し年齢が高い。

### 男女比率（図 7）

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群：男性：女性 = 14：12（53.9%：46.1%）（n = 26）
- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群：男性：女性 = 7：37（15.9%：84.1%）（n = 44）
- ・ 陰性群：男性：女性 = 86：143（37.6%：62.4%）（n = 229）

各群間の男女比には有意な関係が認められた（カイ 2 乗値 = 11.57、p = 0.0031）

抗 AQP4 抗体陽性群では特に女性の比率が多い。

総数の比では、男性：女性 = 107:192, 女性の比率は 64.2%, 以前の ONMRG データと比較し女性の割合が多い。これは高齢女性の抗 AQP4 抗体陽性率が関与しているものと推測される。

平均患眼最低視力 (図 8) (視力は少数視力)

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群 : 0.151 (n=25)

(光覚-5 例/光覚+2 例/手動弁・指数弁 1 例/~0.3 未満 10 例/~0.7 未満 6 例 0.7 以上の群 1 例)

- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群 : 0.091 (n=43)

(光覚-7 例/光覚+8 例/手動弁・指数弁 8 例/~0.3 未満 13 例/~0.7 未満 6 例/0.7 以上の群 1 例)

- ・ 陰性群 : 0.183 (n=211)

(光覚-16 例/光覚+11 例/手動弁・指数弁 29 例/~0.3 未満 109 例/~0.7 未満 26 例/0.7 以上群 20 例)

すべての群で最低視力に関しては有意差なし。すなわち初診時の視力から自己抗体を推測することは不可能。

図 8 の黄色線は少数視力 0.3 の境を示している。すなわち黄色線より下は視力 0.3 未満。

光覚、手動弁、指数弁の換算は Johnson LN ら (Ophthalmology, 2000) の方法を用いた。

発症眼 (来院時) (図 9)

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群 : 片眼 17 例、両眼...7 例(29.2%) (n = 24)

- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群 : 片眼 34 例、両眼...9 例(20.9%) (n=43)

- ・ 陰性群 : 片眼 171 例、両眼 44 例(20.5%) (n=215)

すべてを加えると両眼同時発症は 21.3%となる。

現時点では抗 MOG 抗体陽性群が両眼発症の率が若干高いが、症例数の増加とともに変化する可能性が高い。ONMRG では両眼性は 28.2%であり、今回若干低い結果となったが、ほぼ同値となった。

#### 患眼乳頭腫脹の有無 (図 10)

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群：有 18 例、無 7 例 (72.0%で腫脹あり) (n=25)
- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群：有 13 例、無 29 例 (31.0%で腫脹あり) (n=42)
- ・ 陰性群：有 104 例、無 109 例、未 2 例 (48.4%で腫脹あり) (n=215)

抗 MOG 抗体陽性群では乳頭炎型が多く、抗 AQP4 抗体陽性群では球後視神経炎が多い。陰性群は同等。

全体では乳頭腫脹を呈したものは 48.2%となり、ONMRG (50%) とほぼ同値である。

#### 患眼眼球運動時痛の有無 (図 11)

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群：有 16 例、無 10 例 (61.5%で運動時痛あり) (n=26)
- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群：有 23 例、無 18 例 (56.1%で運動時痛あり) (n=41)
- ・ 陰性群：有 110 例、無 93 例、未 2 例 (53.7%で運動時痛あり) (n=205)

眼球運動時痛ありは全体で 55.2%となり ONMRG (57%) と同様。わが国の眼球運動時痛は米国 (92%) の比率に比較し圧倒的に少ない。

視野障害パターン (図 1 2)

抗 MOG 抗体陽性群 (n=24)	抗 AQP4 抗体陽性群 (n=38)	陰性群 (n=192)
中心暗点 (のみ): 17 例	中心暗点 (のみ): 14 例	中心暗点 (のみ): 120 例
	中心暗点+水平半盲: 1 例	中心暗点+水平半盲: 1 例
	中心暗点+耳側半盲: 2 例	中心暗点+耳側半盲: 1 例
中心暗点+鼻側半盲 1 例	中心暗点+鼻側半盲: 1 例	中心暗点+鼻側半盲: 4 例
中心暗点 全欠損 1 例	中心暗点 全欠損: 2 例	中心暗点 全欠損: 3 例
		中心暗点+耳側半盲 全欠損: 1 例
	耳側半盲 (のみ): 1 例	耳側半盲 (のみ): 4 例
	耳側半盲 全欠損: 1 例	
水平半盲 (のみ): 1 例	水平半盲 (のみ): 7 例	水平半盲 (のみ): 25 例
	水平半盲 全欠損: 2 例	
		水平半盲+耳側半盲: 1 例
		鼻側半盲(のみ): 4 例
		鼻側 全欠損: 1 例
全欠損 (のみ): 4 例	全欠損 (のみ): 7 例	全欠損 (のみ): 26 例

抗 MOG 抗体陽性群の視野異常は比較的単純で抗 AQP4 抗体陽性群、陰性群と比較すると検体数が少ないものの多彩な視野変化を生じている。

### MRI (その1)(図13)

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群では 25 例中、視神経病変に造影効果を認めたものは 19 例(76%)、病変なし 1 例、病変ありで造影効果不明が 5 例であった。大脳に 1 例、加齢性の虚血変化を認めたが、大脳、小脳、脳幹病変は全て陰性であった。脊髄病変を 1 例に認めた。
- ・ 抗 AQP4 抗体陽性群では 40 例中、視神経病変に造影効果を認めたものは 31 例(77.5%)、病変なし 4 例(10.0%)、病変ありで造影効果不明が 5 例(12.5%) 認めた。大脳病変は 4 例/37 例中(10.8%)、小脳病変なし、造影効果を問わないと脳幹病変 2 例/34 例中(5.9%)、脊髄病変の合併は 6 例/23 例中(26.1%)、なし 17 例/23 例中(73.9%)
- ・ 陰性群では 205 例中、視神経病変造影効果を認めたものは 121 例(59.1%)、病変ありで造影効果なしまたは不明が 45 例(22.0%)、大脳病変は 33 例/190 例中(17.4%)、小脳病変 8 例/176 例中(4.5%)、造影の有無を問わず脳幹病変 12 例/180 例中(6.7%)、脊髄病変の合併は 14 例/103 例中(13.6%)

陰性群の中で MRI 上で視神経に病変を認めたものは 59.1%で他 2 群より低いですが、これは比較的軽症の特発性視神経炎が含まれるのでこのような値となったと考えられる。

抗 AQP4 抗体陽性群は脊髄病変の合併が 26%あり診察上注意すべき値である。

陰性群では大脳病変 17%で多発性硬化症の混入を示唆している。



## MRI（その2）

- ・ MRI 上、視神経病変の長さが 1/2 を超えたものが抗 MOG 抗体陽性群では 17 例中 10 例 (58.8%)、抗 AQP4 抗体陽性群では 22 例中 16 例 (72.7%)、陰性群は 87 例中 37 例 (42.5%)。
- ・ 視神経の部位別病変部位（図 14）は抗 MOG 抗体陽性では 15 例中 10 例（66.7%）が眼窩前部病変、2 例が眼窩後部病変、3 例が眼窩全部（前後部）病変であった。抗 MOG 抗体陽性群では 86.7%が眼窩前部病変型を呈していた。抗 AQP4 抗体陽性群は 23 例中 3 例が前部、13 例が後部、全部 6 例。抗 AQP4 抗体陽性群は 82.6%が眼窩後部病変型であった。陰性群は 96 例中前部 38 例 (39.5%)、後部 40 例、前後部 11 例であった。
- ・ 視交叉病変は抗 MOG 抗体陽性群 23 例中 1 例、抗 AQP4 抗体陽性群が 34 例中 4 例、陰性群が 175 例中 8 例。

MRI による視神経病変の長さ、炎症部位は視力予後を最終的に決める重要な因子と考えられ引き続き調査が必要である。

## 自己抗体

	MOG 陽性	AQP4 陽性	両陰性群
抗核抗体	+4 例/-14 例/未 3 例 22.2% (n = 21)	+5 例/-23 例/未 2 例 17.9% (n = 30)	+26 例/-108 例/未 23 例 19.4% (n = 157)
SS-A	+0 例/-13 例/未 8 例 0% (n = 21)	+6 例/-20 例/未 4 例 23.1% (n = 30)	+5 例/-109 例/未 43 例 4.4% (n = 157)
SS-B	+0 例/-13 例/未 8 例 0% (n = 21)	+1 例/-24 例/未 5 例 4.0% (n = 30)	+1 例/-111 例/未 45 例 0.9% (n = 157)
TPO Ab	+0 例/-11 例/未 10 例 0% (n = 21)	+2 例/-21 例/未 7 例 8.7% (n = 30)	+15 例/-86 例/未 55 例 14.9% (n = 156)
Tg Ab	+2 例/-8 例/未 11 例 20% (n = 21)	+2 例/-17 例/未 11 例 10.5% (n = 30)	+17 例/-76 例/未 64 例 18.3% (n = 157)
リウマチ因子	+3 例/-13 例/未 5 例 18.8% (n = 21)	+0 例/-25 例/未 5 例 0% (n = 30)	+7 例/-112 例/未 37 例 5.9% (n = 156)

陰性群ではすべての自己抗体が陽性であり、本群のなかには広義の自己免疫性視神経炎（図 1）が含まれる可能性を示唆している。

治療（図15）

抗 MOG 抗体陽性群 (n = 23)	抗 AQP4 抗体陽性群 (n = 37)	陰性群 (n = 195)
パルスのみ:15 例	パルスのみ:16 例	パルスのみ:115 例
パルス+内服:5 例	パルス+内服:9 例	パルス+内服:38 例
	パルス+血漿交換:2 例	パルス+血漿交換:9 例
	パルス+ビタミン療法:1 例	パルス+ビタミン療法:1 例
パルス+内服+血漿交換:1 例*	パルス+内服+血漿交換:6 例	パルス+内服+血漿交換:4 例
		ステロイド内服のみ:5 例
	ビタミン療法のみ:1 例	ビタミン療法のみ:5 例
	免疫吸着療法+パルス:1 例	
経過観察のみ:2 例	経過観察のみ:1	経過観察のみ:18 例

\*血漿交換は以前の検査で AQP4+

- ・ 抗 MOG 抗体陽性群ではパルスを用いた症例が 21 例/23 例中(91.3%),ステロイド非使用 8.7%。  
また、血漿交換を試行した症例は 1 例/23 例中(4.3%)、未施行は 22 例/23 例中(95.7%)
  - ・ 抗 AQP4 抗体陽性群ではパルスを用いた症例が 35 例/37 例中 (94.6%)、ステロイド非使用 2 例/37 例中 (5.4%)。  
また、血漿交換が 9 例/37 例中 (24.3%)、未施行は 28 例/37 例中 (75.7%)
  - ・ 陰性群ではパルスを用いた症例が 167 例/195 例中(85.6%)、ステロイド内服のみは 5 例/195 例中 (2.6%)、ステロイド非使用 23 例/195 例中(11.8%)。  
また、血漿交換 13 例/195 例中(6.7%)、未施行は 182 例/195 例中 (93.3%)
- 以上の結果より、条件が異なるため単純には比較できないが ONMRG と比較し、ステロ

イド使用、特にパルス使用が劇的に増加、また血漿交換という選択肢が増えた。

平均回復（治療後）後視力（図16）

抗 MOG 抗体陽性群（n = 22）：平均視力...0.933

（光覚-0例/光覚+0例/手動弁・指数弁 1例/~0.3未満2例/~0.7未満1例0.7以上の群  
18例）

抗 AQP4 抗体陽性群（N=36）：平均視力...0.535

（光覚-3例/光覚+1例/手動弁・指数弁 3例/~0.3未満9例/~0.7未満6例0.7以上の群  
14例）

陰性群（n = 177）：平均視力...0.745

（光覚-6例/光覚+5例/手動弁・指数弁4例/~0.3未満 34例/~0.7未 22例0.7以上の  
群 106例）

0.3を境にした視力では各群間に有意な差が見られる（カイ2乗値：6.850、 $p = 0.0325$ ）。

黄色線は少数視力0.3の境を示している。すなわち黄色線より下は視力0.3未満。

抗 AQP4 抗体陽性群では既報と同様に予後不良の傾向が見られた。

維持療法の有無（ステロイドもしくは免疫抑制剤、両者混合のいずれか）

抗 MOG 抗体陽性群：有：無 = 1：2（33.3%）（n = 3）

抗 AQP4 抗体陽性群：有：無 = 1：2（33.3%）（n = 6）

陰性群：有：無 = 1：2（33.3%）（n = 21）

2次調査中の現時点ではすべての群で33%は維持療法を行っている。

平均発症（発作）回数

抗 MOG 抗体陽性群：1.56 回（n = 25）最小 1（18cases）/最大 5

（初発 18 例は最長 1 年前後しか経過を追えていない。）

抗 AQP4 抗体陽性群：1.50 回（n = 44）最小 1/最大 4

（初発 25 例は最長 1 年前後しか経過を追えていない。）

陰性群：1.53 回（n = 222）最小 1/最大 11

本検体検査には初回発作で今後の経過観察が必要と思われるものがあり、本値のみで各群の発作の頻度を比較することは不可能である。

#### E . 結論

今回の結果より抗 MOG 抗体陽性視神経炎が約 10%、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は 15% に認められた。一方、現時点で Conventional な MS は 5% となり、わが国の視神経炎の原因が一部解明されてきた。受診時の年齢は 40 ~ 50 歳代に多く、女性優位で、約半数以上に繰り返す眼球運動時痛を認める。受診時平均視力は 0.1 程度であり、約 2 割は両眼性である。乳頭腫脹を呈していた症例は抗 MOG 抗体陽性視神経炎群で約 70%、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎群で約 30%、全体で約半数が乳頭腫脹を呈していた。視野は中心暗点、水平半盲、耳側、鼻側半盲と多彩であり、ほ

とんどの症例で MRI にて視神経に病変が確認される。治療は 9 割以上の症例でステロイドパルスを用いており、その他、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎群では 25% で血漿交換を用いていた。その結果、最終視力は抗 AQP4 抗体陽性視神経炎群で 0.5、抗 MOG 抗体陽性視神経炎群で 0.9、両抗体陰性群で 0.5 となっている。しかし特に抗 AQP4 抗体陽性視神経炎群では約半数で最終視力が 0.3 を下回り、約 10% で光覚レベルとなっている。

今年度までの分析では抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に対する血漿交換療法が当初考慮していたときより少数であった点、さらに同疾患の最終視力は平均ではあるものの比

較的回復していることがあげられる。今後、  
検体数増加とともに、視神経炎の最終視力  
向上不良因子、再発因子を分析する必要がある。  
また再発防止に向けた維持療法も確立すべきである。

F . 健康危険情報：なし

## G . 研究発表

### 1.論文発表

- 1)Satou T, Ishikawa H, Asakawa K, Goseki T, Niida T, Shimizu K: Evaluation of relative afferent pupillary defect using RAPDx® device in patients with optic nerve disease. Neuro - Ophthalmology 40(3):120-124,2016
- 2)Satou T, Goseki T, Asakawa K, Ishikawa H, Shimizu K: Effects of age and sex on values obtained by RAPDx® pupillometer, and determined the standard values for detecting relative afferent pupillary defect. Vis. Sci. Technol.5(2):18,2016

### 2.学会発表

- 1)石川均:視神経炎. 第 86 回九州眼科学会九州ブロック眼科講習会, 2016.5.29, 博多.
- 2)毛塚剛司, 石川均, 後関利明, 毛塚剛司, 三村治, 吉富健志, 敷島敬悟, 平岡美紀, 中馬秀樹, 中村誠, 田中恵子: 抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体陽性視神経炎全国調査 - 計画と導入について - . 第 32 回真鶴セミナー (神経眼科宿泊勉強会) 2016.8.21, 石川.
- 3)後関利明, 石川均, 毛塚剛司, 三村治, 吉富健志, 敷島敬悟, 平岡美紀, 中馬秀樹, 中村誠, 田中恵子: 抗 MOG 抗体・抗 AQP4 抗体陽性視神経炎全国調査 - 中間結果報告 - . 第 32 回真鶴セミナー(神経眼科宿泊勉強会) (2016.8.21), 石川.
- 4)石川均: 視神経疾患とその疾患 . 第 33 回神奈川ロービジョンネットワーク (KLVN) 研修会, 2015.10.10, 神奈川 .
- 5)毛塚剛司、石川均、後関利明、三村治、吉富健志、敷島敬悟、平岡美紀、中馬秀樹、中

村誠、田中恵子：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  
の診断と治療． 第 70 回日本臨床眼科学  
会． 2016.11.3 京都．

6)石川均：視神経炎診断、検査の最前線．  
第 69 回日本臨床眼科学会（モーニングク  
ルズス）．第 69 回日本臨床眼科学会，  
2015.10.24，愛知．

7)毛塚剛司，石川均，後関利明，毛塚剛司，  
三村治，吉富健志，敷島敬悟，平岡美紀，  
中馬秀樹，中村誠，田中恵子：難治性視神  
経炎全国調査 - 計画と導入について - ．第  
54 回日本神経眼科学会総会(2016.11.26)，  
宮崎．

8)後関利明、石川均、毛塚剛司、三村治、吉  
富健志、敷島敬悟、平岡美紀、中馬秀樹、中  
村誠、田中恵子：難治性視神経炎全国調査 -  
中間結果報告- ．第 54 回日本神経眼科学会  
総会． 2016.11.26 宮崎

9)石川均：昨今の神経眼科のトピックス  
抗アクアポリン 4 抗体とメラノプシン ．  
平成 2 8 年度滋賀県眼科医会 学術講演会、  
2016.12.18，滋賀

H. 知的所有権の取得状況：

特許、実用新案登録、その他 なし

### 第3章

#### 難治性視神経炎ガイドライン草案

難治性視神経炎ガイドライン作成委員会  
(平成29年)

石川 均、毛塚剛司、敷島敬悟、後関利明、  
山上明子、中村 誠、三村 治、吉富健志、田  
中恵子、中馬秀樹、平岡美紀

#### (1) 視神経炎の診断

視神経疾患の診断は問診に続き、眼球運動時痛の存在、対光反射異常より疑い、視野異常、限界フリッカ値の低下等を確認する。視神経乳頭は発赤、腫脹を伴った視神経乳頭炎を示すもの、乳頭所見の乏しい球後視神経炎を示すものがあるため、乳頭所見が乏しくとも視神経炎を否定することは出来ない。

視神経疾患を疑った後は視神経症の原因精査が必要である。それにはMRIによる画像診断、その他血液・髄液検査から自己抗体、オリゴクローナルIgGバンド等を測定し鑑別診断を行う。

視神経炎の診断が確定した後は、多く

の場合、副腎皮質ステロイドの全身投与(ステロイドパルス療法)もしくは原因により血漿交換療法やその混合治療を行う。さらに多くの場合、急性期後には再発予防を目的として維持療法、発作予防療法にて経口ステロイドの継続、免疫抑制薬の投与が必要となる。

#### 1) 視神経炎の問診

視神経疾患(図1)の原因検索、特に視神経炎と視神経症の鑑別において問診は最も重要である。通常、いつから、どのように、片眼か両眼の視力が低下したかを確認する。急性発症か徐々に進行したかで鑑別可能なものもある。また一般的に多くの視神経炎で眼球運動時痛を伴うが、視神経症ではほとんど伴わないので、鑑別点として重要である。またこのような視力低下が初発か、もしくは過去に同様な症状があったか確認し、加えて全身のしびれ、麻痺、嘔気、しゃっくり等の随伴症状の有無、既往は重点的に確認する必要がある。

さらに既往歴、職業歴、投薬、嗜好品も確認



せねばならない。すなわち視神経症を除外するために、一般的な既往歴(糖尿病、高血圧症、高脂血症等)に加え服用薬、職業(シンナー、有機リン製剤などを用いる仕事)、遺伝歴を詳細に確認することは重要である。エタンプトールのみならず抗がん剤、抗生剤の中には視神経障害を生ずるものがある。また、栄養欠乏や若い瘦でも視神経障害を生ずる事があり、特に外科術後、アルコール過飲はこのような状態を引き起こすことが多く注意を有する。ANCA 関連血管炎や Sjögren ' s 症候群等の自己免疫疾患では血管炎性の視神経炎を来すこともあり、既往歴として、聴取すべき必須項目である(図2)。

## 2) 検査

### ・ 眼科的検査

視神経炎では急性期に必要な検査は視力、視野、限界フリッカ測定である。視力低下に加えて、多くの場合中心暗点が生ずる。しかしその他、全視野欠損、両耳側半盲、鼻側半

盲、水平半盲を含め多彩な視野異常を生ずる事もある。中心暗点は視神経炎以外でも生じ、また虚血性視神経症では全例が水平半盲ではなく、視野検査結果のみで視神経炎を診断することは困難で、総合的に判断する必要がある。また視神経疾患では限界フリッカは低下する。さらに昨今、光干渉断層計(OCT)検査が眼科検査の上で重要であるが、球後視神経炎で乳頭に所見がない場合、急性期にはOCTの所見は乏しいが、多くの症例では徐々に網膜神経線維の萎縮が生ずる。そのため経過観察に関しては重要な場合がある。

### ・ 臨床検査

#### 血液検査

視神経炎と視神経症鑑別、原因検索のために採血を行う。抗 AQP-4 抗体、抗 MOG 抗体採血は最も重要である。さらに図 2、17 に示した、自己抗体は自己免疫性視神経症を生ずる原因抗体である。

一方、脳脊髄液中のオリゴクローナル IgG band、ミエリンベースックプロテインを測

定する。

画像検査視神経症を疑った症例では画像診断を行う必要がある。視神経炎の診断に MRI 検査は必須である。

### 撮影法

頭蓋内脱髄病巣を把握するために、脳 MRI 水平断 T2 強調画像、FLAIR で確認する。また病巣が視交叉より中枢側の視覚路に存在する場合、視神経の長軸方向の病巣範囲の確認の場合にも水平断が有効である。

視神経から視交叉の病巣の確認、すなわち多くの視神経炎では冠状断を選択し局在診断をする。

・ 撮影条件は、視神経自体の変化をみるために基本的には造影 T1 強調画像と眼窩内脂肪を抑制した STIR(short tau inversion recovery)法を選択する。また STIR 法の代わりに T2 強調画像脂肪抑制法併用でも良い。視神経炎ではその原因を問わず STIR 法で高信号、造影 T1 強調画像で造影効果を示す。基本的

に造影検査が望ましい。過去の発作等により萎縮した視神経は細くかつ STIR で高輝度を示すが、造影効果はない。視神経症状以外に痺れ等を訴える際、さらに抗 AQP-4 抗体が陽性の患者では脊髄の MRI も必須である。

### (2) 難治性視神経炎の定義・診断基準(仮)

わが国では平成 26 年、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の診断基準<sup>1)</sup>が三村らにより(図 18) また、平成 27 年にはレーベル遺伝性視神経症認定基準<sup>2)</sup>が中村らにより提唱されている。これらの基準中に重症度に関する事項があり、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では視力低下が固定した時点で、視力低下が強いほうの眼の視力が(0.1)未満とされ、レーベル病では重症度分類項目にて視力の良い眼の矯正視力が 0.3 未満のものを対象としている。本事項を鑑み難治性視神経炎の認定基準を現時点で以下のように定めた。

視神経炎の中でも以下の 2 つ以上の条件に

合致するものは難治性視神経炎と定義する。

発作時の視力がいずれの眼で1回でも0.3以下となる。

2回以上再発

1クール<sup>\*</sup>のステロイドパルス療法<sup>\*</sup>にて少数視力で2段階以上の視力向上のないもの。

持続性もしくは再発性の眼痛があるもの

<sup>\*</sup>ステロイドパルス療法は通常の成人ではメチルプレドニゾン 1g×3日間を1クールとし、場合によっては経口プレドニンの漸減療法を追加とする。

参考基準(次年度以降の継続的研究が必要)

- ・ 下記の自己抗体が確認されたもの  
抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体
- ・ MRI 検査にて眼窩内視神経の病巣範囲が長軸方向の 1/2 以上の病変とくに球後病変。

### (3) 紹介基準(仮)

診察上視神経炎が疑われ、難治もしくは高度の治療が必要な際に、紹介する際の基準。

診察上、特に初診時、中心部の視力低下、眼球運動時痛、対光反射異常等から視神経疾患を疑った際、全身症状がない、眼科単独の訴えの際は、視力 0.3 を基準に紹介する。

すなわち、0.3 未満となった時には診断、治療可能な施設へ紹介すべき。また 0.3 以上視力が残存する際は最低 2 日に 1 回の割合で通院、検査を行い、視力が低下が進行した際は紹介が望ましい。またこの基準は全身症状の有無、視力以外の症状を含め総合的に判断すべきである。

(4) 特発性視神経炎のステロイドパルスの治療基準

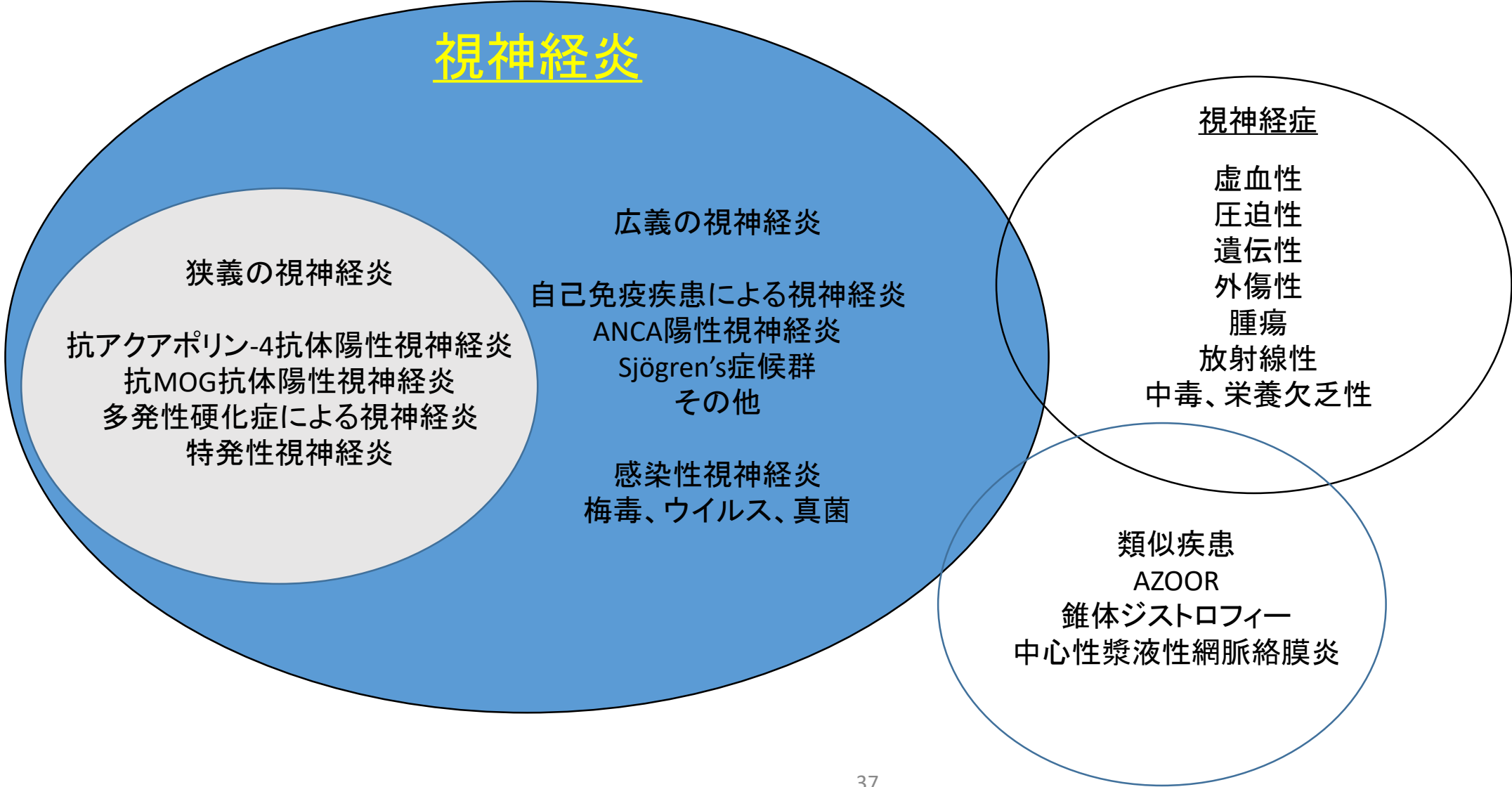
ONMRG、さらに米国の多施設トライアルで、視神経炎では自然回復が多いことが報告された。しかし、視力が 0.3 を下回ったときはステロイドパルス治療を考えるべきである。さらに眼球運動時痛、その他の視機能の低下が著しい場合はこの限りではない。

文献

1) 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会：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 118：446-460，2014

2) 中村誠，三村治，他：Leber 遺伝性視神経症認定基準．日眼会誌119：339-346，2015

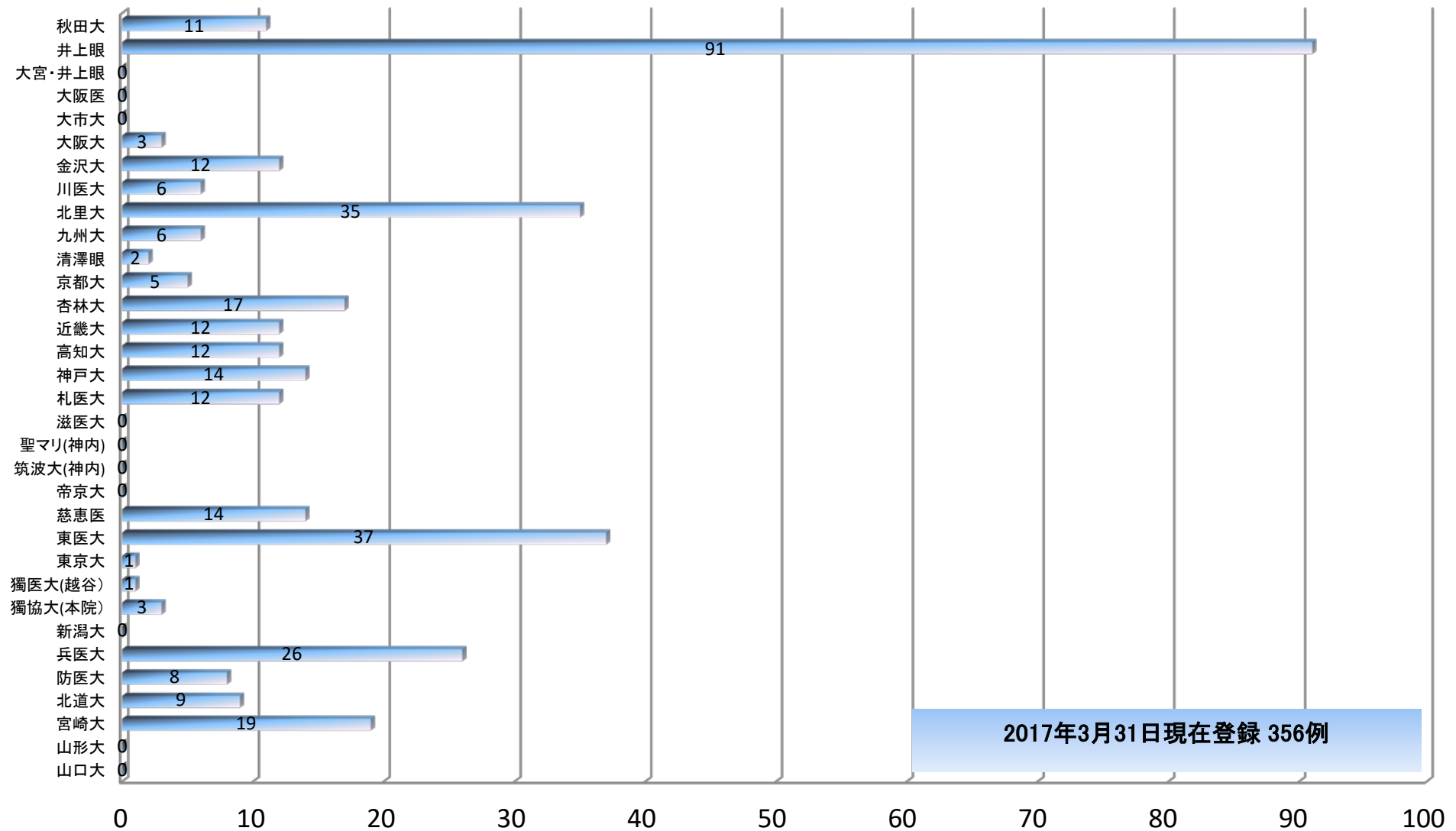
# 視神経疾患とその類似疾患



# 自己免疫性視神経症

## Autoimmune Optic Neuropathy (AON)

疾患名	関連抗体	発表者 (筆頭者のみ)
Autoimmune ON	抗核抗体、anti-dsDNA lupus anticoagulant	Dutton (1982) Kupersmith (1988)
Anti-phospholipid antibody positive ON	anti-beta 2-glycoprotein 1	Gerber (1990)
Perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibody (PANCA) Positive ON	PANCA(myeloperoxidase -ANCA	Harada (1997)
Thyroid-related autoantibody Positive ON (TAPON)	anti-thyroid peroxidase, anti-thyroglobulin	Wakakura (2000)
SS-A positive ON	SS-A	Wakakura (2004)



登録施設(神経内科を含む)



視神経炎患者血液検体・調査表



新潟大学脳研究所



日本神経眼科学会事務局



結果



結果・調査票をもとに専門家による統計的分析



施設への結果報告



メール会議・学会総会・班会議



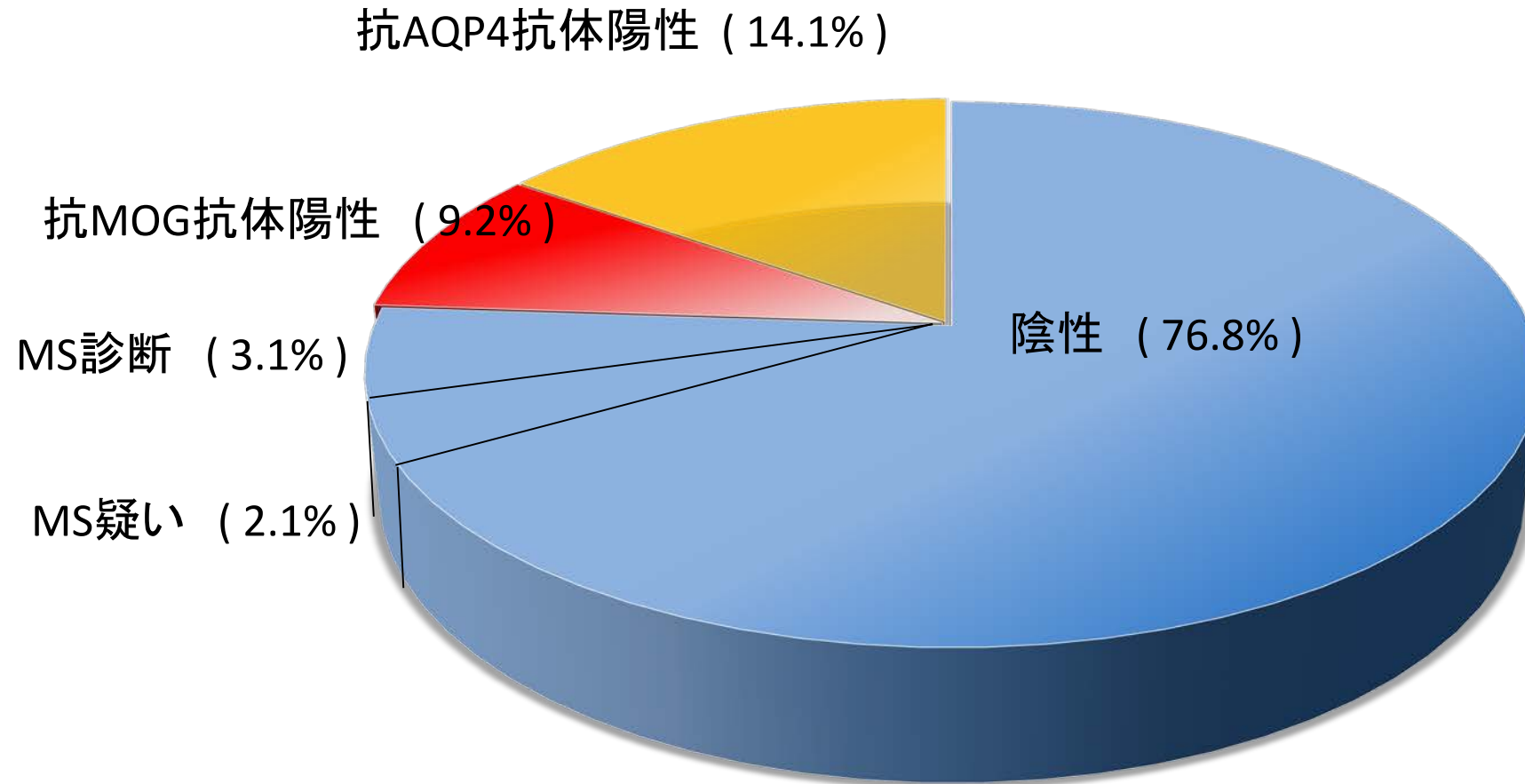
学会発表・論文作成

→ 診断・紹介基準策定

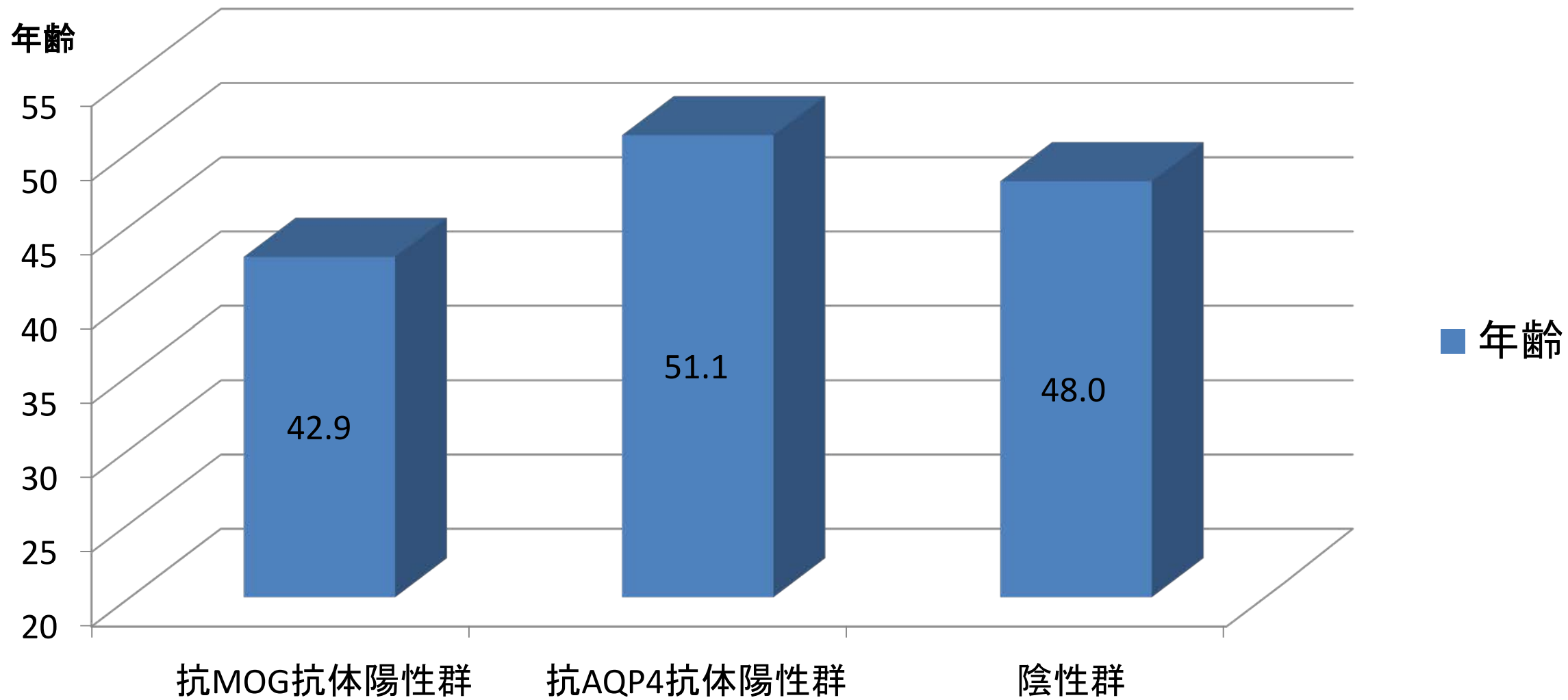
(日本眼科学会、日本神経眼科学会承認のもと)



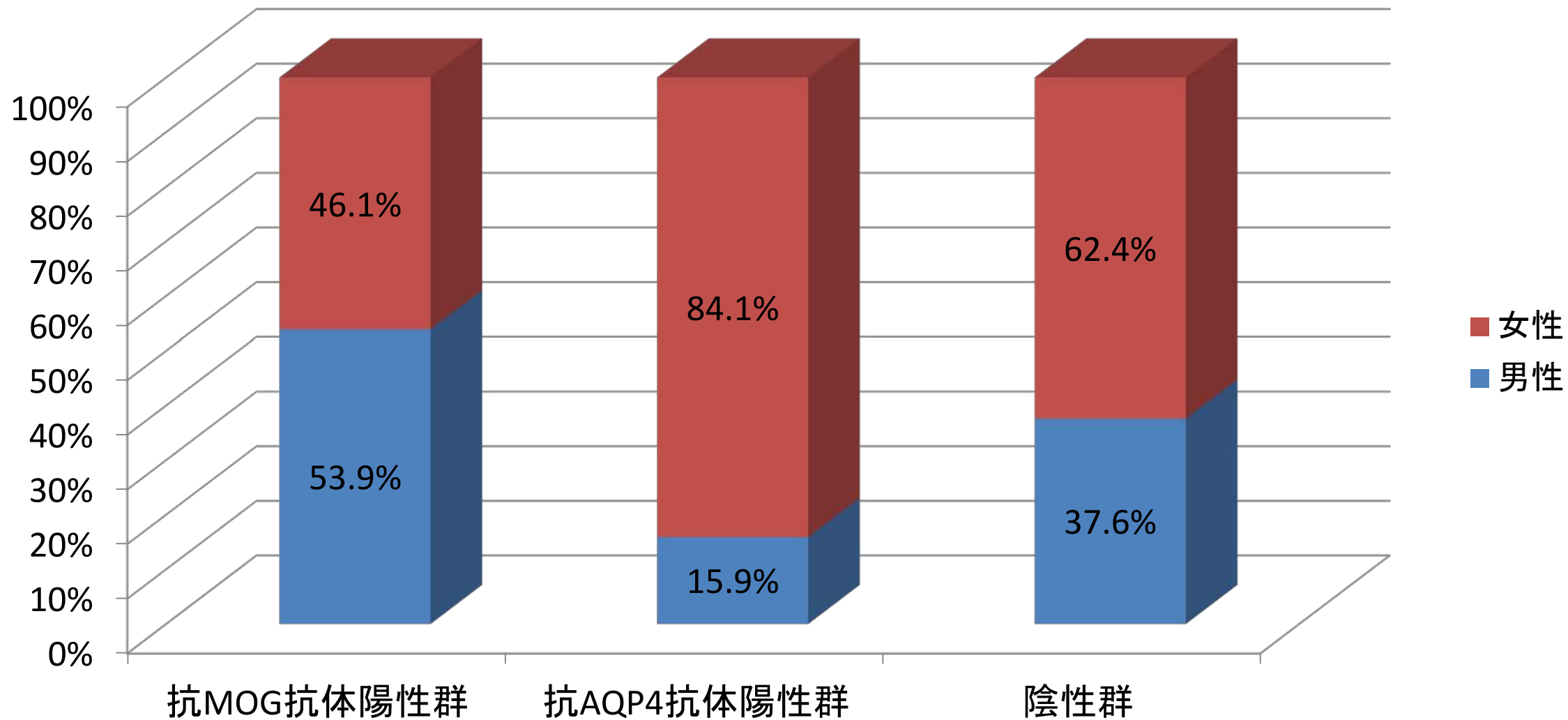
# ① 陽性率



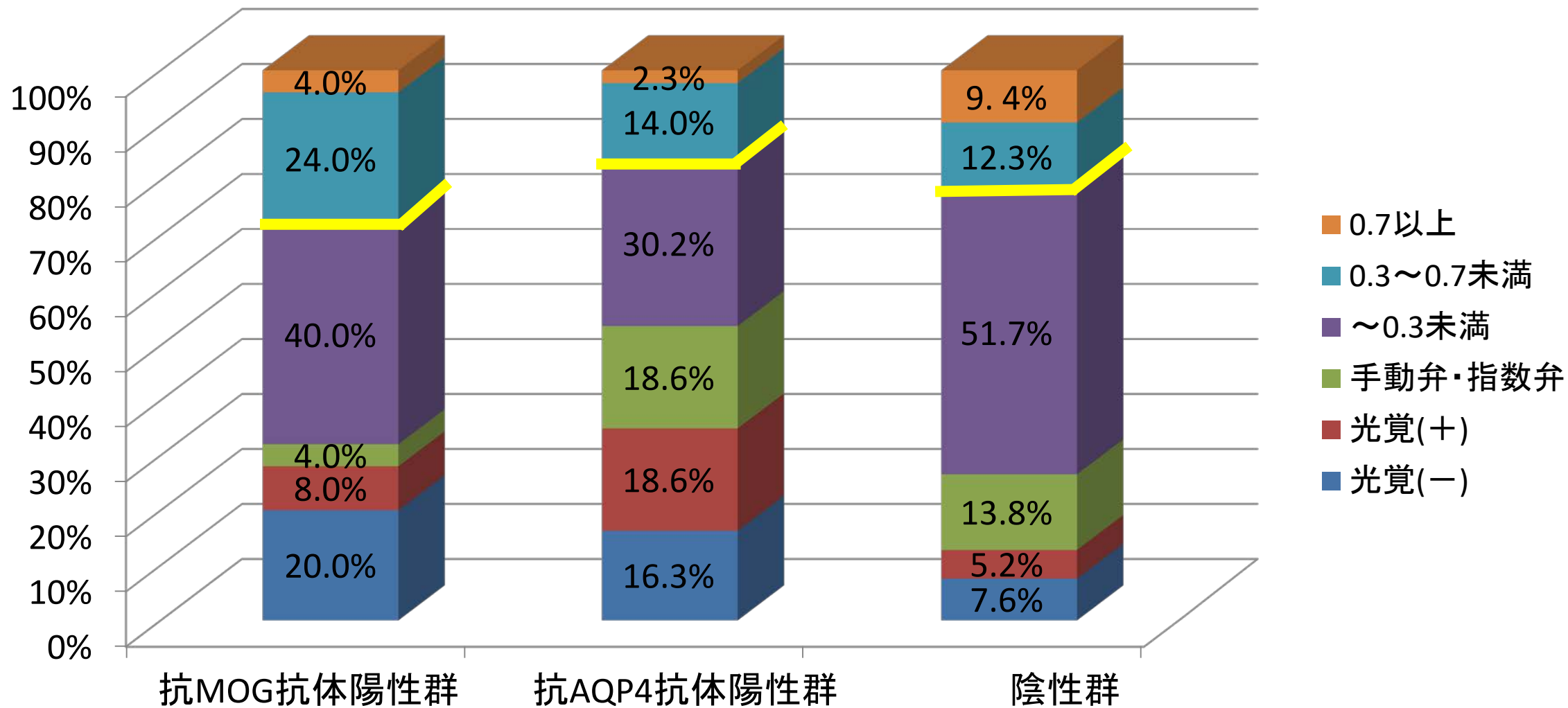
## ② 平均年齢



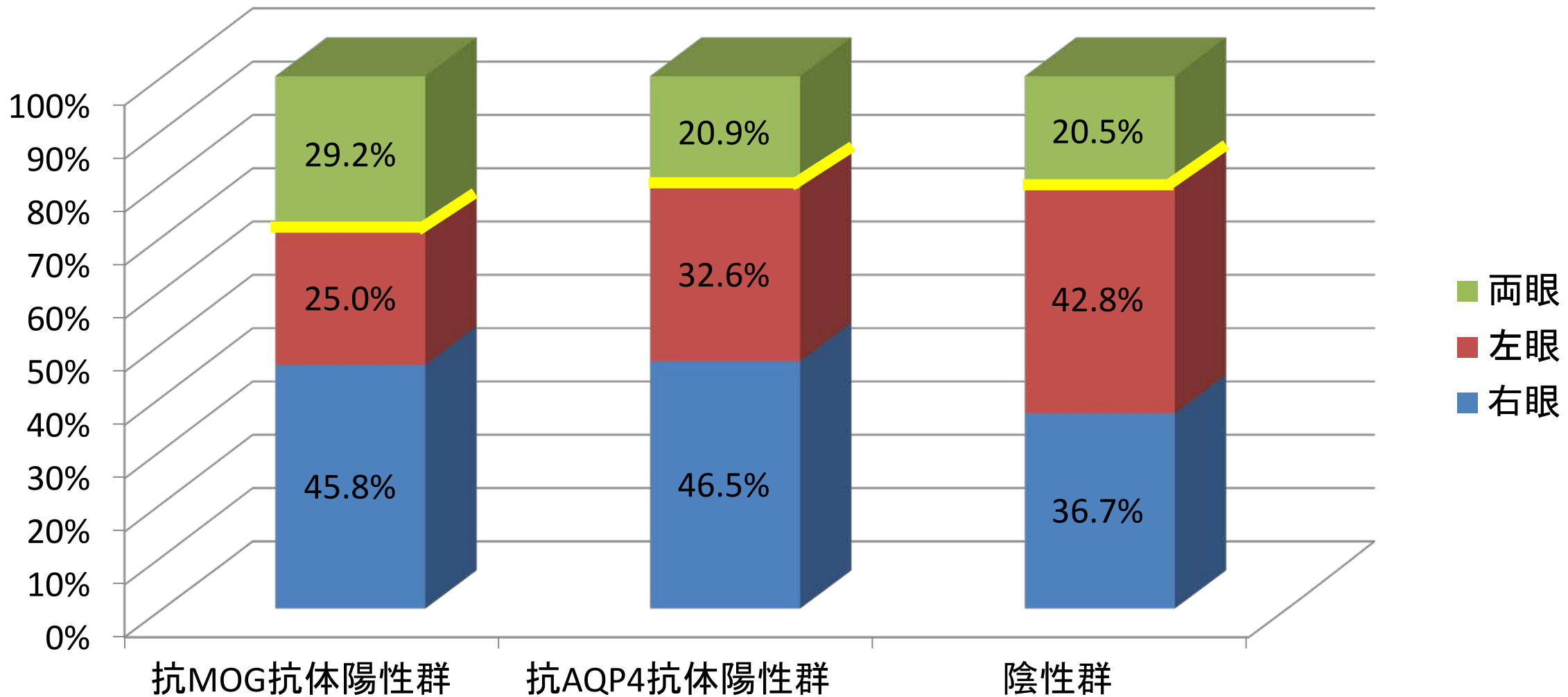
## ② 男女比率



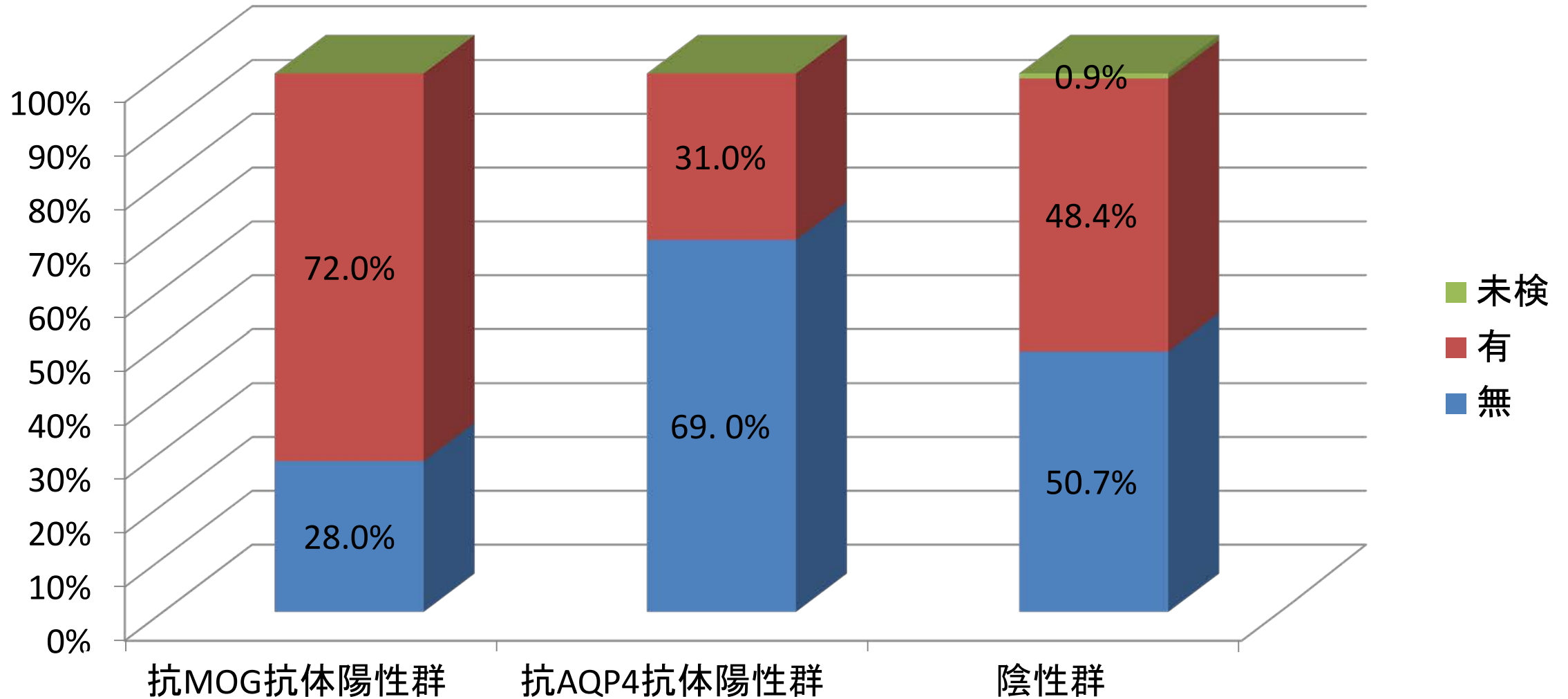
# ③ 平均患眼最低視力



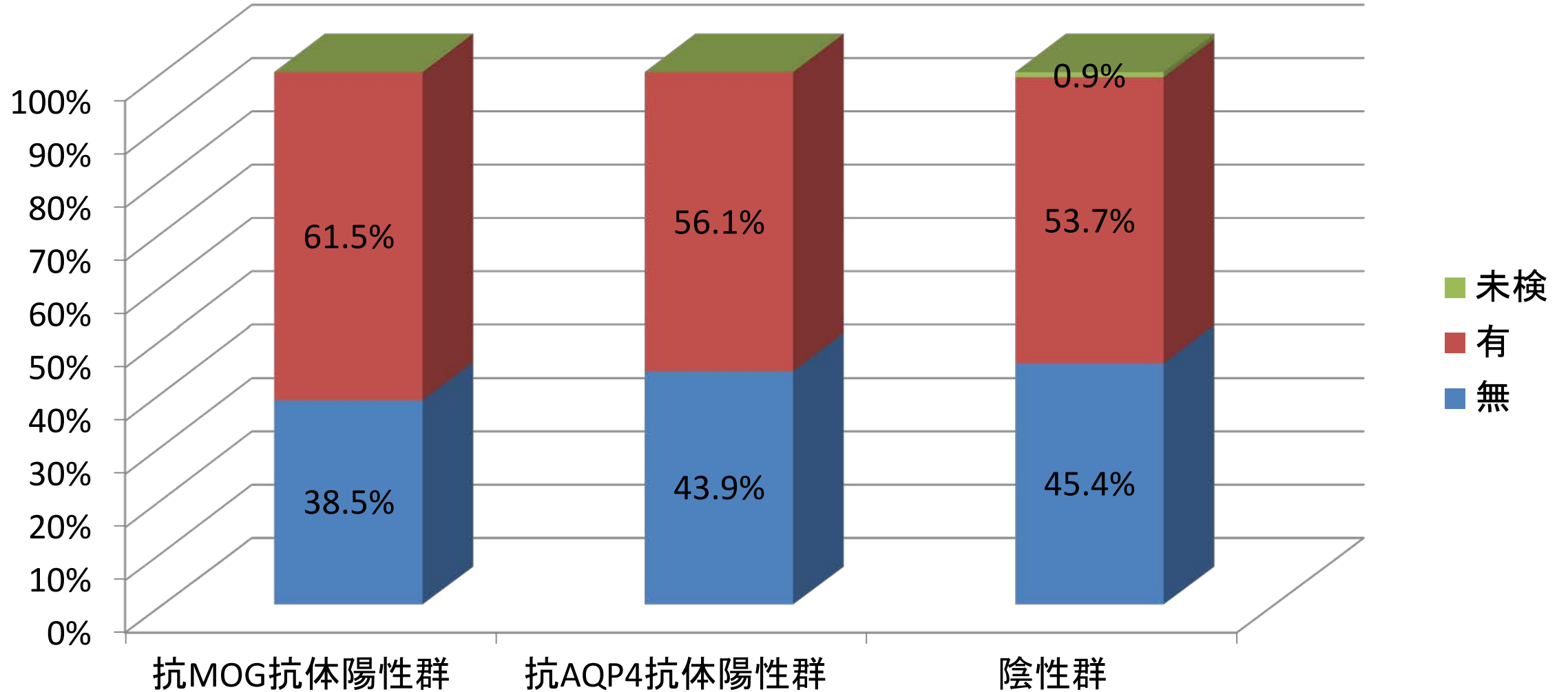
# ④ 発症眼（来院時）



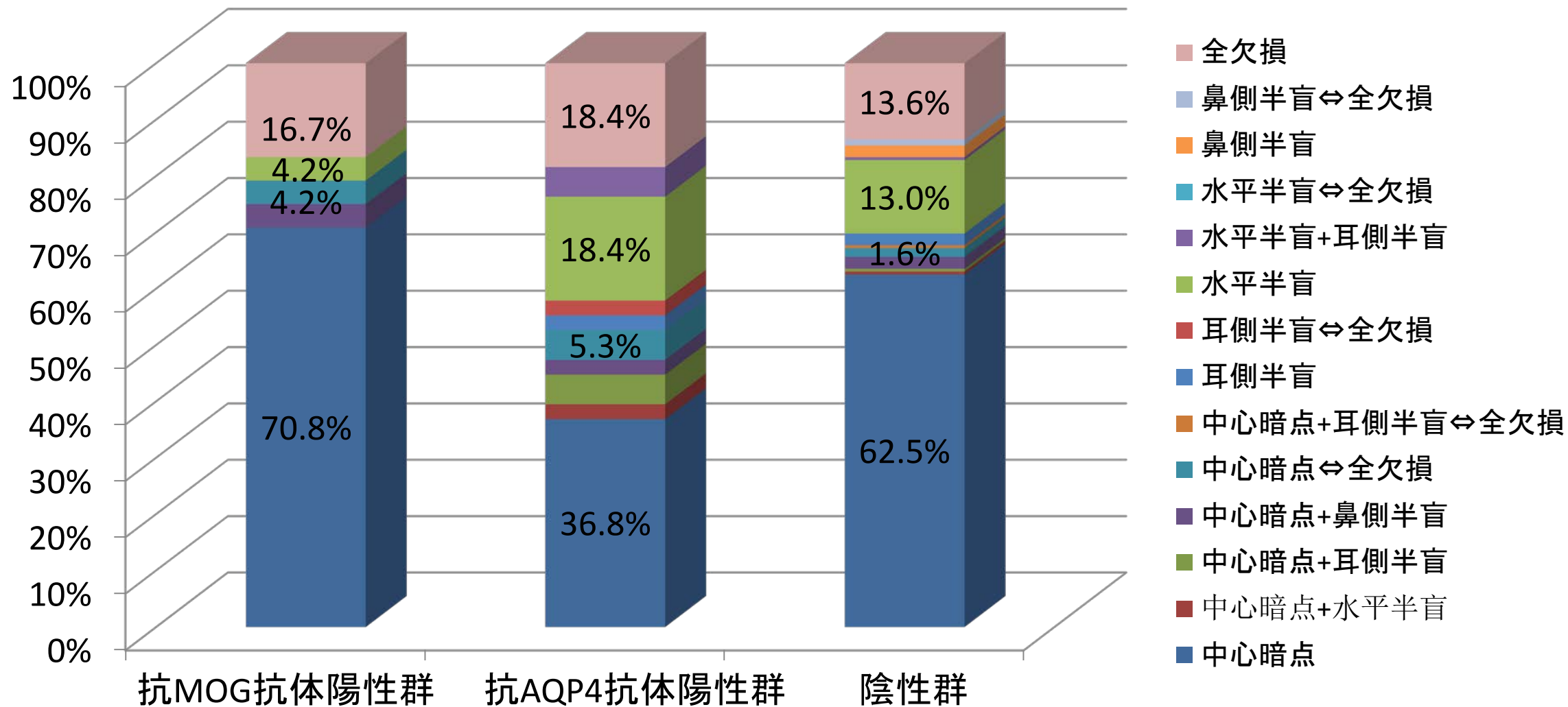
# ⑤ 患眼乳頭腫脹の有無



## ⑥ 患眼眼球運動時痛の有無

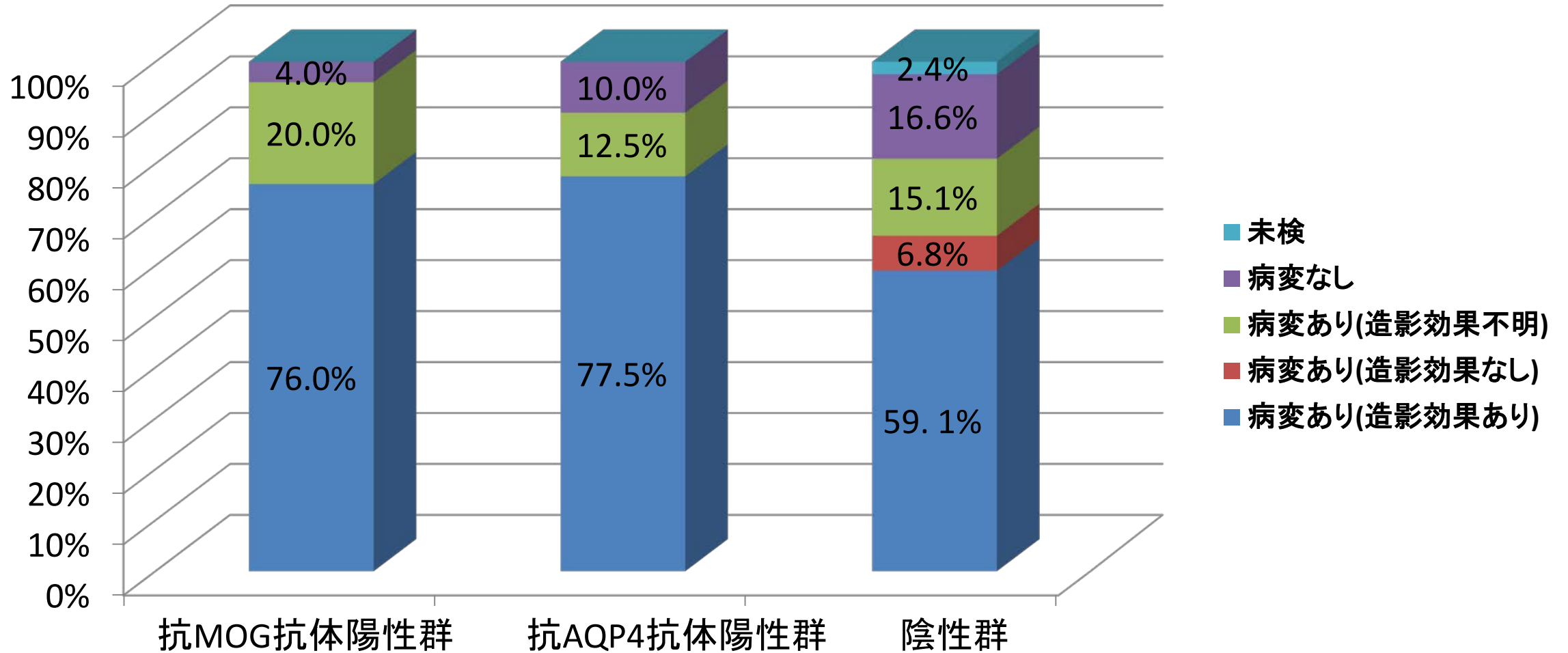


# ⑦ 視野障害パターン

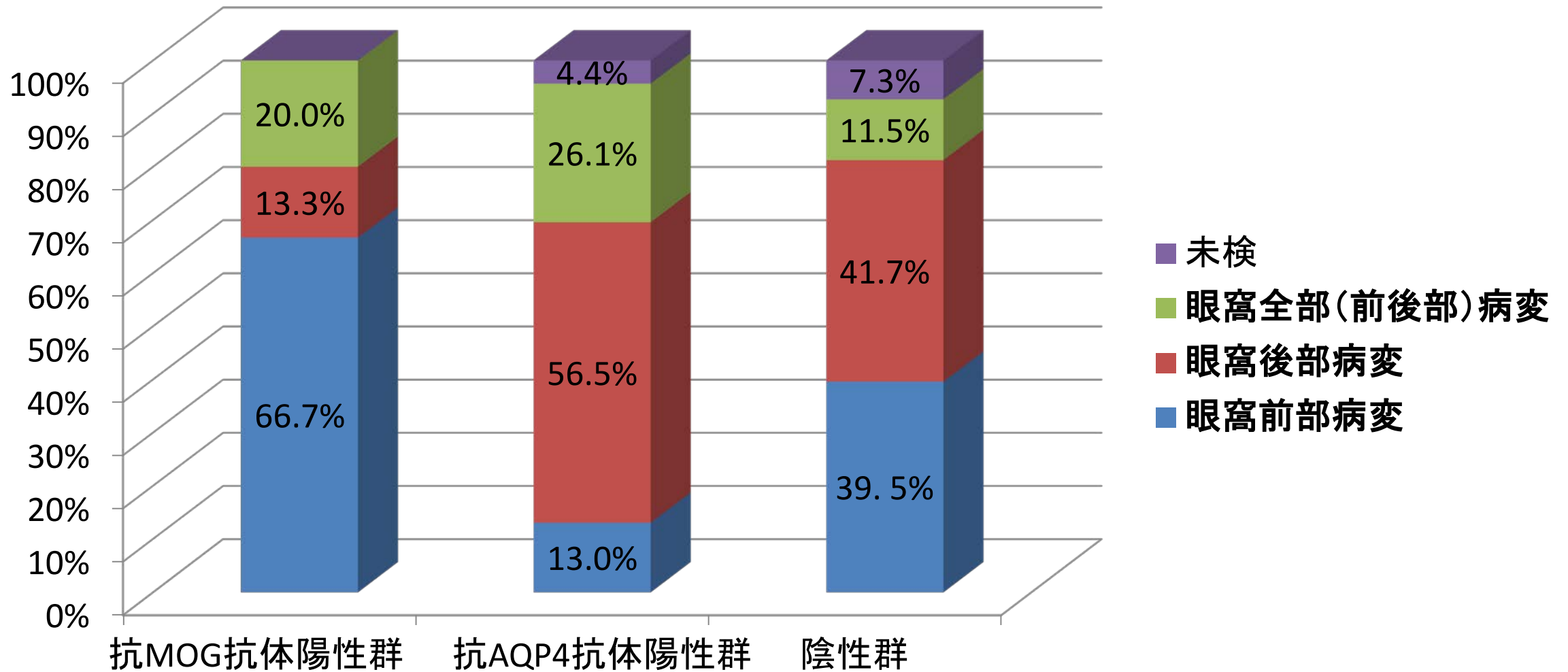




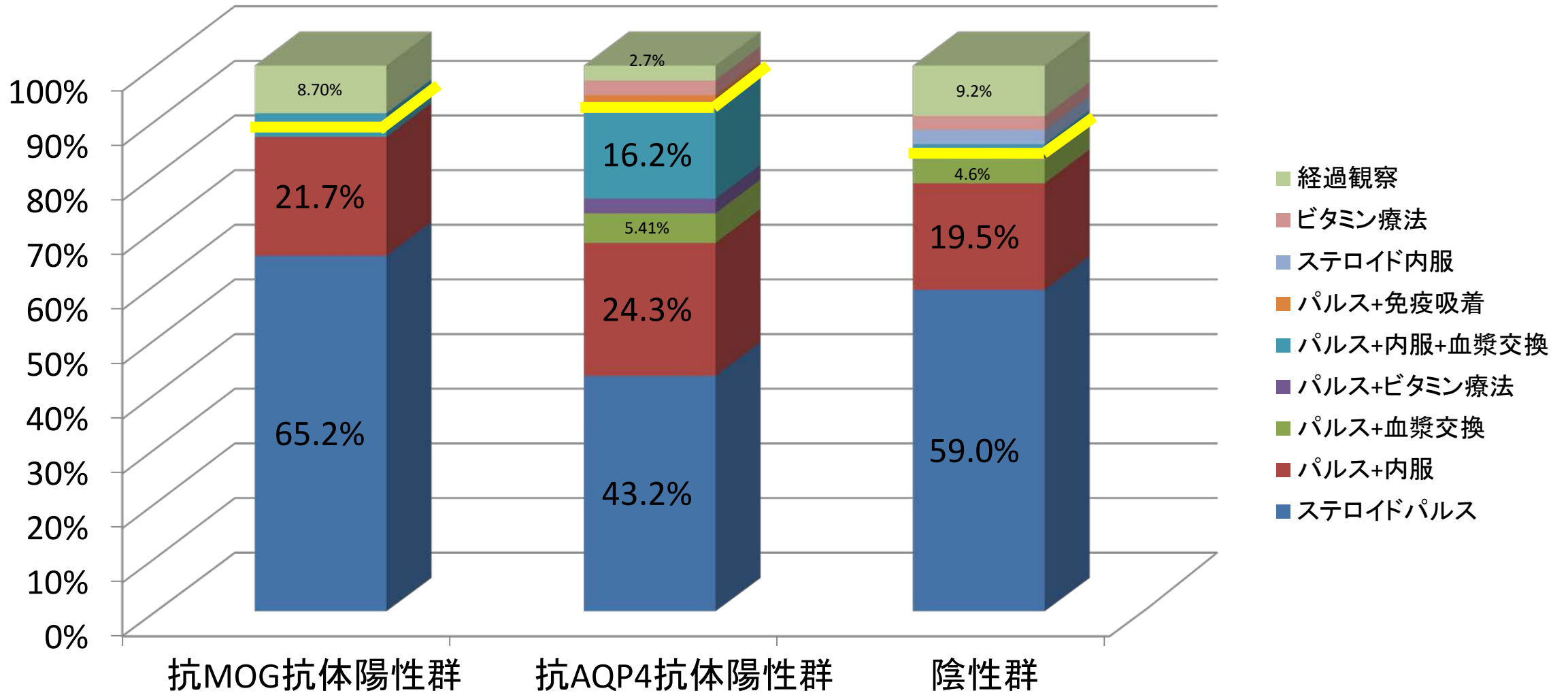
## ⑧ MRI (視神経病変)



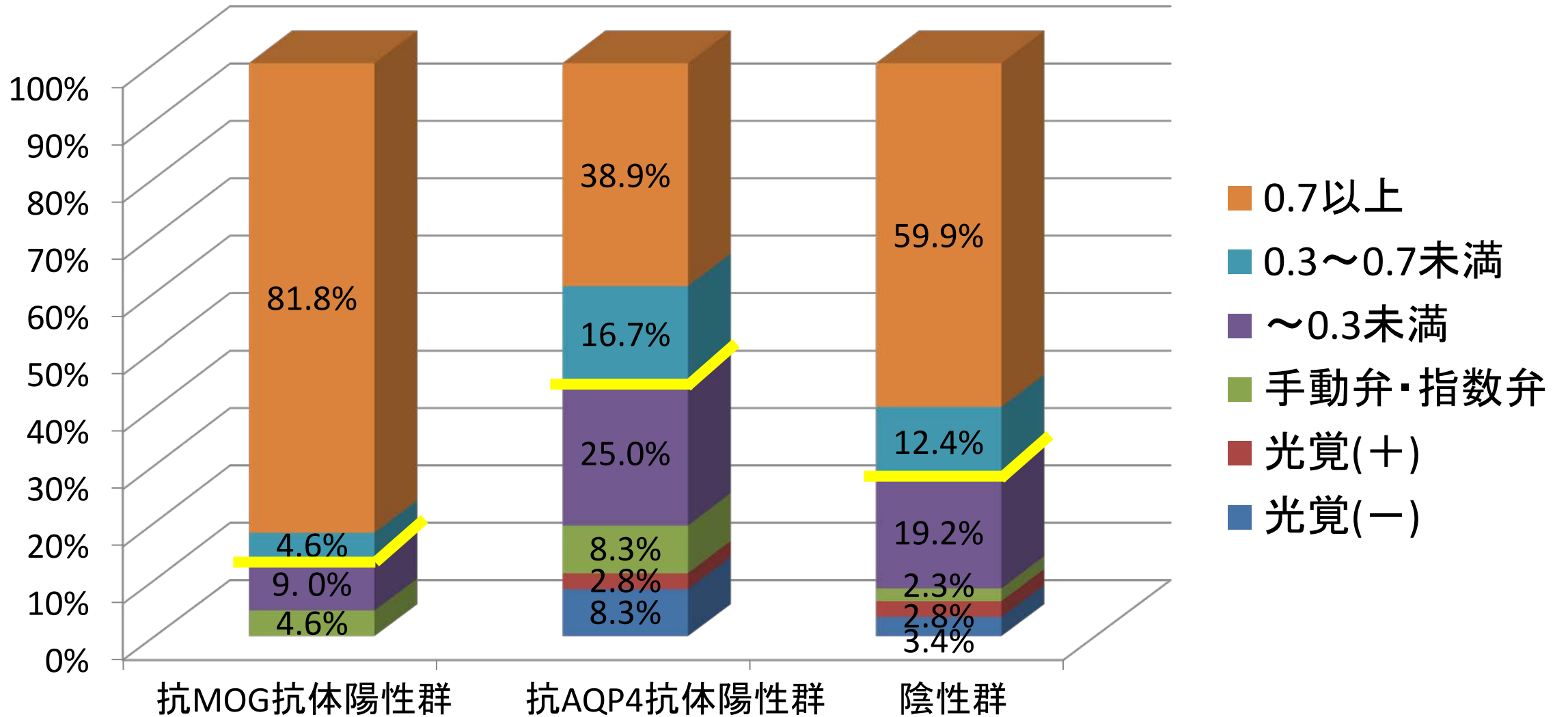
# ⑨ MRI 2次追加項目 (視神經病變部位)



# ⑪ 治療法



# ⑫ 平均回復後視力



# 必要な検査

- 末梢血液検査/一般生化学
- 赤血球
- 血色素量
- ヘマトクリット値
- 白血球(好中球、リンパ球、好酸球)
- 血小板
- 赤血球沈降速度(赤沈)
- 空腹時血糖
- HbA1c
- GOT/GPT
- BUN/Cr
- 総コレステロール
- (LDL, HDLコレステロール)
- 中性脂肪
- Na/K/Cl

# 各種自己抗体

SLE	自己抗体 抗核抗体 抗DNA抗体 抗Sm抗体 抗SS-A抗体 抗SS-B抗体
抗リン脂質 抗体症候群	抗カルジオリピン抗体 ループスアンチコアグラント
甲状腺関連 自己抗体	抗サイログロブリン抗体 抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体 TSAb TRAb
Sjögren's症候群	抗SS-A抗体 抗SS-B抗体
Wegenerを 含むANCA 関連疾患	MPO-ANCA PR3-ANCA
リウマチ	RF

# 抗アクアポリン4 抗体陽性視神経炎の診断基準

## 必須項目

- ①血清抗アクアポリン4抗体陽性

## 主要項目

- ①突然発症する片眼または両眼の重度の視力障害
- ②眼球運動痛, 眼痛, 眼窩痛, 頭痛
- ③中心暗点, 水平半盲, 耳側半盲, 同名半盲などの重度の視野障害
- ④急性期には頭部MRI 冠状断STIR 法およびT2強調像で罹患視神経に高信号
- ⑤副腎皮質ステロイド治療に抵抗性

## 副次項目

- ①他の血清自己抗体が陽性である〔抗核抗体, リウマチ因子, 甲状腺関連自己抗体(抗TSH 受容体抗体, 抗サイログロブリン抗体, 抗ペルオキシダーゼ抗体), 抗SS-A 抗体, 抗SS-B 抗体など〕
  - ②脊髄MRI で3椎体以上の脊髄病変
  - ③発症時に脳MRI 病変が多発性硬化症基準を満たさない
  - ④10代から70代までの女性に幅広く分布してみられる
- 主要項目5 項目のうち3 項目と必須項目を満たしたものを抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎とする

## 鑑別診断

- ①脱髄性視神経炎(多発性硬化症に伴う視神経炎)demyelinating optic neuritis
- ②特発性視神経炎idiopathic optic neuritis
- ③慢性再発性炎症性視神経症chronic relapsing inflammatory optic neuropathy
- ④圧迫性視神経症compressive optic neuropathy
- ⑤Leber遺伝性視神経症Leber hereditary optic neuropathy
- ⑥後部虚血性視神経症posterior ischemic optic neuropathy
- ⑦傍腫瘍性視神経症paraneoplastic optic neuropathy
- ⑧中毒性視神経症toxin optic neuropathy

## 重症度分類

- 軽症: 視力低下が固定した時点で, 視力低下が強いほうの眼の視力が(0.1)以上  
重症: 1) 視力低下が固定した時点で, 視力低下が強いほうの眼の視力が(0.1)未満  
2) 脊髄MRI で3 椎体以上の脊髄病変を認めるもの

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
三村治	神経眼科疾患の診療総論	三村治・谷原秀信	眼科臨床エキスパートシリーズ:知っておきたい神経眼科診	医学書院	東京	2016	2-10
敷島敬悟	視神経疾患の診断総論	三村治・谷原秀信	眼科臨床エキスパートシリーズ:知っておきたい神経眼科診	医学書院	東京	2016	12-27
敷島敬悟	視神経	大鹿哲郎	専門医のための眼科診療クオリファイ:30.眼の発生と解剖・機能	中山書店	東京	2016	352-60
敷島敬悟	Goldmann視野計	飯田知弘,近藤峰生,中村誠,山田昌和	眼科検査ガイド.第2版	文光堂	東京	2016	321-7
毛塚剛司	視神経炎と多発性硬化症	三村治・谷原秀信	眼科臨床エキスパートシリーズ:知っておきたい神経眼科診	医学書院	東京	2016	36-45
毛塚剛司	抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎	大路正人、後藤浩、山田昌和、野田徹	今日の眼疾患治療指針第3版	医学書院	東京	2016	638-639
田中恵子	中枢神経脱髄性疾患の自己抗体研究の進歩と液性免疫マーカーの臨床応用の留意点	井高久 史 磨村 裕夫、	最新医学 特集 多発性硬化症と視神経脊髄炎 -基礎から臨床まで-	最新医学社	大阪	2016	71(6):49(1117)-54(1122)

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
Satou T, <u>Ishikawa H</u> , Asakawa K, Goseki T, Niida T, Shimizu K	Evaluation of relative afferent pupillary defect using RAPDx® device in patients with optic nerve disease.	Neuro - Ophthalmology	40(3)	120-124	2016
Satou T, Goseki T, Asakawa K, <u>Ishikawa H</u> , Shimizu K	Effects of age and sex on values obtained by RAPDx® pupillometer, and determined the standard values for detecting relative afferent pupillary defect.	Vis. Sci. Technol.	5(2)	18	2016
Ogasawara M, Meguro A, Sakai T, Mizuki N, Takahashi T, Fujihara K, Tsuneoka H, <u>Shikishima K</u>	Genetic analysis of the aquaporin-4 gene for anti-AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica in a Japanese population.	Jpn J Ophthalmol	60	198-205	2016
<u>毛塚剛司</u>	最近の視神経炎の考え方	東京都眼科医会報	234	2-5	2016
<u>毛塚剛司</u>	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
Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, <u>Nakamura M</u>	Rescue effects of intravenous immunoglobulin on optic nerve degeneration in a rat model of neuromyelitis optica.	Jpn J Ophthalmol.	60(5)	419-23	2016
M Tanaka, <u>K Tanaka</u>	Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders.	J Neuroimmunol	298	16-18	2016
Y Ando, H Shimazaki, K Shiota, S Tetsuka, K Nakano, T Shimada, K Kurata, J Kuroda, A Yamashita, H Sato, M Sato, S Eto Y Onishi, <u>K Tanaka</u> , S Kato	Prevalence of elevated serum anti-Nmethyl-D-aspartate receptor antibody titers in patients presenting exclusively with psychiatric symptoms: a comparative follow-up study.	BMC Psychiatry	16	226	2016