

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27年度～29年度
総合研究報告書

研究代表者 石川 均

平成30（2018）年 3月

目 次

I . 総合研究報告

- 1 . わが国の難治性視神経炎の疫学調査結果とその特徴 ----- 5

石川 均

- 2 . 治療に関する提案 ----- 18

- 3 . 診断・治療に関するClinical Questions (CQ) ----- 24

図表----- 29

- . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 39

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））

総合研究報告書

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 最終報告書

1. 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

研究分担者 三村 治 兵庫医科大学 眼科

吉富健志 秋田大学 眼科

敷島敬悟 東京慈恵会医科大学 眼科

平岡美紀 札幌医科大学 眼科

中馬秀樹 宮崎大学 眼科

毛塚剛司 東京医科大学 眼科

中村 誠 神戸大学 眼科

後関利明 北里大学 眼科

田中恵子 新潟大学 脳研究所 細胞神経生物学分野

研究協力者 山上明子 医療法人社団 済安堂 井上眼科病院

星 佳芳 北里大学医学部衛生学

真下紀美代 北里大学医学部

伊藤 光 北里大学医療衛生学部

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 匡佑
 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

日本の視神経炎の大規模疫学調査は1995年にさかのぼる。報告によると日本の視神経炎の発症率は人口10万人に対して1.03人で、男女比は1:1.22、年齢14~55歳の症例が65.9%を占めている。さらに28.2%は両眼性、18.6%が再発例、他眼に既往のあるものは7.5%であった(1)。当時MRI、また遺伝性視神経症であるレーベル病の遺伝子診断の普及率も低く、さらに視神経脊髄炎(NMO)は多発性硬化症(MS)の一亜型と定義されていた点を考慮する必要がある。

2004年、Lennon VA (2)らにより抗aquaporin(AQP)4抗体が発見され、NMOはMSとは全く別の範疇の疾患であることが報告され、視神経炎の中でも難治的で重症、治療抵抗性であることが示された(3)。さらに抗AQP4抗体陰性のNMOの視神経炎の中に、治療反応性良好、一方で易再発性の抗myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG)抗体が陽性であることが報告され(4-7)視神経炎に対する考え方は大きく変化した。

以上、神経免疫学的な要素を加味しわが国の新たな視神経炎の疫学的特徴を示す必要性が生じてきた。そこで今回日本の視神経炎の特徴を再考するに至った。

B. 方法・対象

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)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いき、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(8)。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AQP4抗体、並びに抗MOG抗体を測定した。

同時に臨床経過調査票を回収し、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(9,10)。

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(11)。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3日間を施行した。その後、経口プレドニゾロン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。

結果表記・統計

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 にて比較、検討し、表記には再度小数視力に変換した。

(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

結果の図中にて、抗 AQP4 抗体陽性群は抗 AQP4 抗体陽性、抗 MOG 抗体陽性群は抗 MOG 抗体陽性、両抗体陰性群を両抗体陰性として記した。

難治性視神経炎における抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体陽性率

531 検体より測定した結果を示す (図 1)。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 ± 16.9 , 45.3 ± 20.7 , 48.6 ± 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 (図 2)。男女比では抗 AQP4 抗体陽性群は 84% が女性、抗 MOG 抗体陽性群は男女比がほぼ等しく 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 (図 3)。

各群における治療前小数視力

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 ± 0.22 ,
 0.14 ± 0.22 , 0.22 ± 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。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 (図 4)。

片側性、両側性

抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群
共に 39.0%、両抗体陰性群は 29.7% 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 (図 5)。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% であつた。

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つた (図 6)。

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、様々な視野異常
を呈する症例が存在した (図 7)。

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つた (図 8)。

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 (図 9)。

各群における治療後小数視力

治療後の視力はそれぞれ 0.58 ± 0.57 ,
 0.89 ± 0.49 , 0.71 ± 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。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（図 10）。

D. 考察

視神経炎の発生頻度と抗 AQP4 抗体、抗 MOG 抗体陽性率

視神経炎の罹患率は人口 10 万人中フィンランド 0.94 (12)、スウェーデンでは 1.46(13)、英国では 1 である(14)。わが国では視神経炎治療多施設トライアル研究グループ (ONMRG: Optic Neuritis Trial Multicenter Cooperative Research Group Japan) の報告から視神経炎の年間発症率は全人口 10 万人に対して 1.03 人であった (1)。全世界的に女性が優位で日本では 1:1.22、北欧では 1:3 と報告されている。圧迫性を除く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 NMO, NMOSD、もしくは特発性視神経炎に分類されるが、現在まで、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 抗体陽性は 12.5%、抗 MOG 抗体陽性が 10.2%となった（図 1）。

わが国では 2012～13 年に NMO の全国疫学調査が行われ、全国推計患者数は NMO 診断基準を満たす症例が 2090 名、脊髄病変を欠く再発性、両眼同時に発症した視神経炎は 880 名であった。抗 AQP4 抗体陽性

NMO/NMOSD の日本における有病率は 10 万人あたり 2～4 人で、中枢神経脱髄疾患 (IDD) に占める NMO の割合は欧米白人で 1～2%であるのに対し日本人は 27～28%と報告されている (15-17)。

性差・好発年齢

図 2 に示したごとく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。

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り、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。わが国の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の特徴をまとめた過去の報告では罹患年齢は 52.4 ± 15.5 歳、男女比は 24:162 と女性が 87%を占め本調査と同様の値となった(18)。

両眼発症率

今回の結果からは両眼発症率は抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群とも 39%、両抗体陰性群は 30%であった。ONMRG での日本の視神経炎の報告では 28.2%は両眼性、他眼に既往のあるものは 7.5%であった (1)。

乳頭腫脹・眼球運動時痛

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。1999 年のわが国の報告では乳頭腫脹を呈した症例は 50%であり、今回の結果より少なかった(19)。米国 ONTT の報告(The Optic Neuritis Study Group 2008)では視神経乳頭腫脹を呈した症例では有意に MS への移行が少ないという報告もあり(20)、乳頭腫脹の有無の確認は非常に重要である。また ONTT の報告(1991)では眼球運動時痛は 92%に、眼周囲痛は 87%に認められている(20)。一方、わが国の ONMRG 報告では視神経炎全体で 57%(19)、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の報告でも 51%で米国の報告と比較し低いものとなった(18)。今回の調査からは眼球運動時痛の割合が最も高い抗 MOG 抗体陽性群で 75%で、これは同群の乳頭腫脹の割合とほぼ同じ値を示した。眼球運動時痛は総腱輪の牽引で眼窩後方病変が関連し、眼周囲痛は三叉神経領域の痛みでありと推察されている。Fazzone らは眼窩内で視神経が造影された際には眼球運動時痛、三叉神経領域の眼周囲痛ともに多く、神経管内や頭蓋内限局なら痛みは少ないと述べている(21)。今回、抗 MOG 抗体陽性群は乳頭腫脹、眼窩前部病

変が多く、有痛性の頻度が高かったという結果は抗 MOG 抗体陽性では炎症が強く、視神経本体の腫脹や視神経周囲の眼窩組織にも及ぶ炎症も強いいため、三叉神経が分布する視神経周囲硬膜や強膜、眼窩内組織からの影響さらに総腱輪部での外眼筋の牽引による眼球運動時痛が増加した可能性が示唆される。

視神経 MRI 所見

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割合は抗 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。

治療前後視力・視野と治療の影響

初診時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 ± 0.22 , 0.14 ± 0.22 , 0.22 ± 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る。しかし視野に関しては抗 MOG 抗体陽性群では全視野欠損もしくは中心暗点が 9 割以上を占めるが、それと比較し抗 AQP4 抗体陽性群では、水平半盲、耳側、鼻側半盲が混在し多彩であった。視

交叉病変による両眼視力低下、両耳側半盲、同名半盲(22, 23)、また水平半盲は比較的 NMO/NMOSD に特徴的で、他の原因による視神経炎ではまれである(24)。

治療に関しては3群とも8割以上の患者にメチルプレドニゾロンのパルス療法が施行され、さらに抗 AQP4 抗体陽性群では32%の症例に血漿交換を併用していた。抗 MOG 抗体陰性群では血漿交換症例はわずか1例であり、これからも抗 MOG 抗体陽性例のステロイドパルスの反応が良好なことが伺える。両抗体陰性群は特発性視神経炎、多発性硬化症、また原因不明の視神経炎が存在するが、メチルプレドニゾロンのパルス療法のみで治療効果が得られないと判断した場合、原因不明の視神経炎に対しても血漿交換を併用することを示しているのではないかと。

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。Matsuda からも抗 MOG 抗体陽性視神経炎の予後は良好であると報告している(7)。

一方、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は治療後の視力は 0.58 ± 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。Endo らのわが国の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に対しての報告でもパルス療法は平均 3.3 ± 4.1 回と多く(18)、本疾患の難治性を示している。

再発

Endo らの報告では抗 AQP4 抗体陽性視神経炎のわが国での再発は 1.5 ± 2.3 回と報告されている。一方、抗 MOG 抗体陽性視神経炎では両眼性で再発性が多いと報告されている(7,25)。

このように視神経炎の評価を行う上で再発は非常に重要な所見である。今回の結果では再発は抗 AQP4 抗体陽性群、抗 MOG 抗体陽性群、両抗体陰性群の順に 1.6 ± 0.9 、 1.4 ± 0.9 、 1.4 ± 1.1 回であり有意差はなかった。しかし今回分析した531例中353例(66.5%)が初回発作症例であった。長期間の観察が行えなかったうえ、各症例の経過観察期間、さらに施設ごとに発作予防の薬剤が異なり、今回の調査では正確な結果を出せなかった。再発に関しては今後、前向きな追跡調査が必要と考えられる。

各抗体陽性視神経炎の特徴

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎に関しては今回の報告からも、比較的高年齢の女性に多く、視機能予後が圧倒的に悪い。本邦の抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の報告でも治療前0.05、治療後は0.2であった(18)。

NMO/NMOSD の視神経炎はしばしば両眼性で光覚弁レベルへ達することが報告されている(26)。

抗 MOG 抗体陽性視神経炎

発症に性差はなく、幼児期にも注意が必要で、初発の視機能、並びに所見は強く、

乳頭炎型が比較的多い。治療への反応、および視機能予後は他の原因と比較し良好である。近年、中国から抗 MOG 抗体陽性視神経炎では初診時視力は抗 AQP4 抗体陽性視神経炎と比較し同値であり、かつ抗 MOG 抗体陽性視神経炎は MRI 上視神経乳頭腫脹が強い、一方最終視力は抗 AQP4 抗体陽性視神経炎と比較し良好である報告がなされている(27)。我々の調査からも抗 MOG 抗体陽性視神経炎ではまさに同様の所見が得られた。

両抗体陰性群

本群のほとんどは特発性視神経炎であり、多発性硬化症、その他原因不明の視神経炎がこれに含まれる。本群は 0.71 まで回復しているが、一般に視神経炎の視力予後は ONTT の結果では 15 年後の最終視力の視力は 294 症例中 72% で視力 20/20 かそれ以上を、66% で両眼とも 20/20 かそれ以上を維持し、MS の患者の方が若干視機能の低下が強い(28)。

文献

(1) Wakakura M, Ishikawa S, et al: Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative research Group (ONMRG). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **99**:93-97, 1995

(2) Lennon VA, Wingerchuck DM, et al: A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* **364(9451)**:2106-2112, 2004

(3) Jarius S, Ruprecht K, et al: Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuro-myelitis optica: A multicenter study of 175 patients. *J Neuroinflammation*: 9:14, 2012

(4) Kezuka T, Usui Y, et al: Relationship between NMO antibody and MOG-ab in optic neuritis. *J Neuroophthalmol* **32**:107-110, 2012

(5) Sato DK, Callegaro D, et al: Distinction between MOG antibody seropositive and AQP4 antibody seropositive NMO Spectrum disorders. *Neurology* **82**:474-481, 2014

(6) Kitley J, Waters P, et al: Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* **71**:276-283, 2014

(7) Matsuda R, Kezuka T, et al: Clinical profile of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody seropositive cases of optic neuritis. *Neuro-Ophthalmol* **39(5)**:213-219, 2015

- (8) Toosy AT, Mason DF, et al: Optic neuritis. *Lancet Neurol* **13**:83-99 , 2014
- (9) Montalban X, Tintore M, et al: MRI criteria for MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* **74(5)**: 427-434 , 2010
- (10) Swanton JK, Rovira A, et al: MRI criteria for multiple sclerosis in patients presenting with clinically isolated syndromes: a multicentre retrospective study. *Lancet Neurol* **6(8)**: 677-686 , 2007
- (11) Kupersmith MJ, Alban T, et al: Contrast-enhanced MRI in acute optic neuritis: relationship to visual performance. *Brain* **125** : 812- 822, 2002
- (12) Wikstrom J: The epidemiology of optic neuritis in Finland. *Acta Neurol Scand* **52**:196-206 , 1975
- (13) Jin YP, Pedro-Cuesta J, et al: Incidence of optic neuritis in Stockholm, Sweden 1990-1995: Age, sex, birth and ethnic-groupe related patterns. *J Neurol Sci* **159**:107-14 , 1998
- (14) MacDonald BK, Cockerell OC, et al: The incidence and lifetime prevalence of neurological disorders in a prospective community-based study in UK. *Brain* **123**:665-676 , 2000
- (15) 宮本勝一：多発性硬化症と視神経脊髄炎 多発性硬化症・視神経脊髄炎の疫学. *日臨* **72(11)**: 1903-1907 , 2014
- (16) MS international federation: Atlas of MS 2013:
<http://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>
- (17) 玉腰暁子：全国疫学調査による NMO 患者の臨床像 .免疫性神経疾患に関する調査研究 . 平成 25 年度総括・分担研究報告書 , pp80 ~ 89 , 2014.
- (18) Endo T, Fujikado T, et al: National Clinical investigation of anti-aquaporine-4 seropositive optic neuritis. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* **118**:751-758, 2014
- (19) Wakaura M, Minei R-H, et al: Baseline features of Idiopathic Optic neuritis as determined by multicenter Treatment Trial in Japan. *Jpn J Ophthalmol* **43**:127-132 , 1999
- (20) The Optic Neuritis Study Group: Multiple Sclerosis Risk After Optic Neuritis Final Optic Neuritis Treatment Trial Follow-up. *Arch Neurol* **65(6)**:727-732 , 2008
- (21) Fazzone HE, Lefton DR, et al: Optic neuritis: correlation of pain and magnetic resonance imaging. *Ophthalmology* **110**:1646- 1649 , 2003
- (22) Nakajima H, Hosokawa T, et al: Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis *BMC Neurol*. 2010

Jun 18; 10:45. doi:

10.1186/1471-2377-10-45.

(23) Yamagami A: Investigation of the Visual Field Defects Pattern of Anti-aquaporin 4 Antibody Optic Neuritis. *Neuro-ophthalmol Jpn* **32**: 135-141, 2015

(24) Behbehani R: Clinical approach to optic neuropathies. *Clin Ophthalmol.* **1(3)**:233-46 , 2007

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

(26) Wingerchuk DM, Lennon VA, et al: The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* **6(9)**:805-15 , 2007

(27) Zhao Y, Tan S, et al: Clinical features of demyelinating optic neuritis with seropositive myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody in Chinese patients Br J Ophthalmol 2018;0:1- 6.

doi:10.1136/bjophthalmol-2017-311177

(28) Brodsky M, Nazarian S, et al: Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol* **65(6)**:727-32 , 2008

F.研究発表

1.論文発表

1) Kezuka, T, Ishikawa, H. : Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol.* **62**:101-108 2018.

2) 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

3) 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

4) Thitiwichienlert S, Ishikawa H, Asakawa K, Ikeda T, Shimizu K: Enhanced depth imaging of central laminar thickness in optic neuropathy: Comparison with normal eyes. *Neuro - Ophthalmology*, **39** : 166 - 174 , 2015.

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 58th Annual Meeting of the Ophthalmological Society of Taiwan, 2017.11.18、Taiwan.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
 - 8) 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.
 - 9) 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). 第 69 回日本臨床眼科学会, 2015.10.24, 愛知.
 - 10) 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.
 - 11) 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
 - 12) 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 28 年度滋賀県眼科医会 学術講演会、2016.12.18, 滋賀
 - 13) 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.
- ## G. 知的所有権の取得状況
- 特許、実用新案登録、その他 なし

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回行っても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

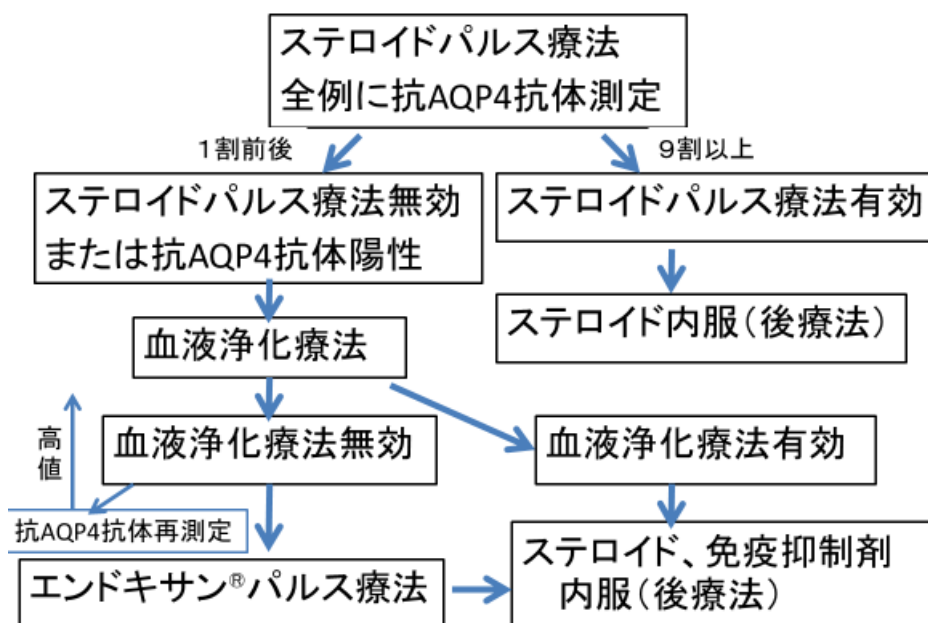
滴静注、月1回であるが、効果は個々の症例で異なる。多発性硬化症ではある程度の効果があるとされ、本調査参加施設でも多発性硬化症併発視神経炎患者に投与して視力改善がみられた。副作用は、1)骨髄抑制による汎血球減少、2)尿路系の悪性腫瘍、3)長期投与で間質性肺炎である。保険適応が全身性エリテマトーデスのみというのも、用いられにくい理由の一つである。

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[®]、イムセラ[®]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 今日の眼疾患治療指針第 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

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、プレドニゾロンなどの点滴静注療法の他に、メチルプレドニゾロン 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

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回行っても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

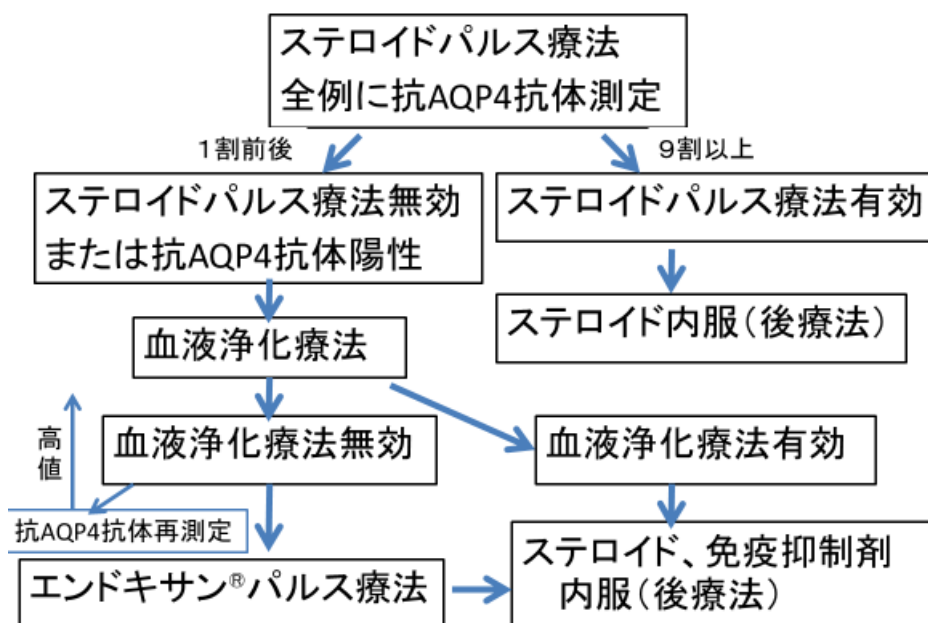
滴静注、月1回であるが、効果は個々の症例で異なる。多発性硬化症ではある程度の効果があるとされ、本調査参加施設でも多発性硬化症併発視神経炎患者に投与して視力改善がみられた。副作用は、1)骨髄抑制による汎血球減少、2)尿路系の悪性腫瘍、3)長期投与で間質性肺炎である。保険適応が全身性エリテマトーデスのみというのも、用いられにくい理由の一つである。

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[®]、イムセラ[®]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

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、プレドニゾロンなどの点滴静注療法の他に、メチルプレドニゾロン 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?

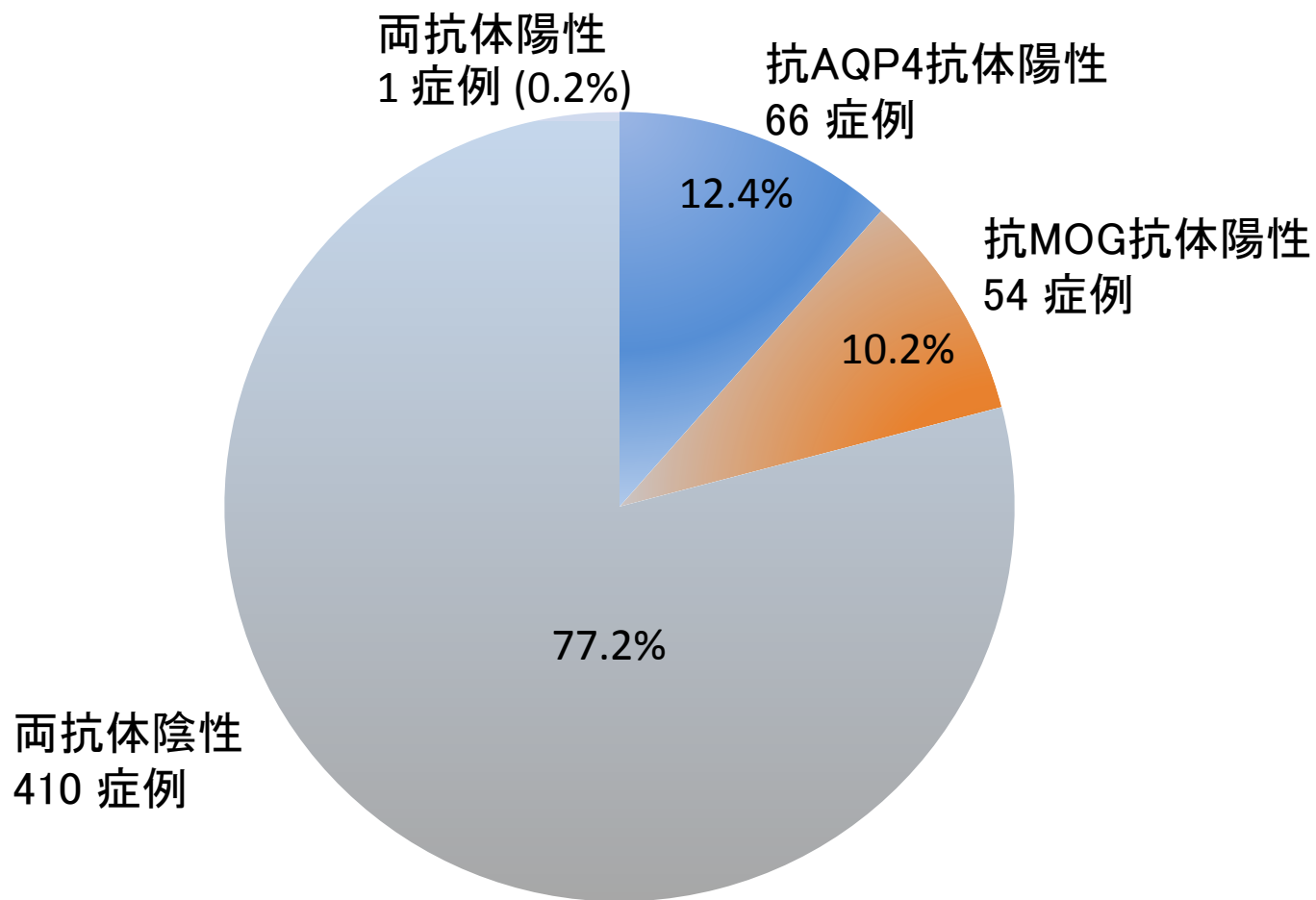
特異抗体陰性の場合は、ステロイド内服を漸減して中止してよいが、抗 AQP4 抗体や抗 MOG 抗体陽性の場合は低用量のステロイド内服を継続するか、さらに免疫抑制薬を追加した方がよい。

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。

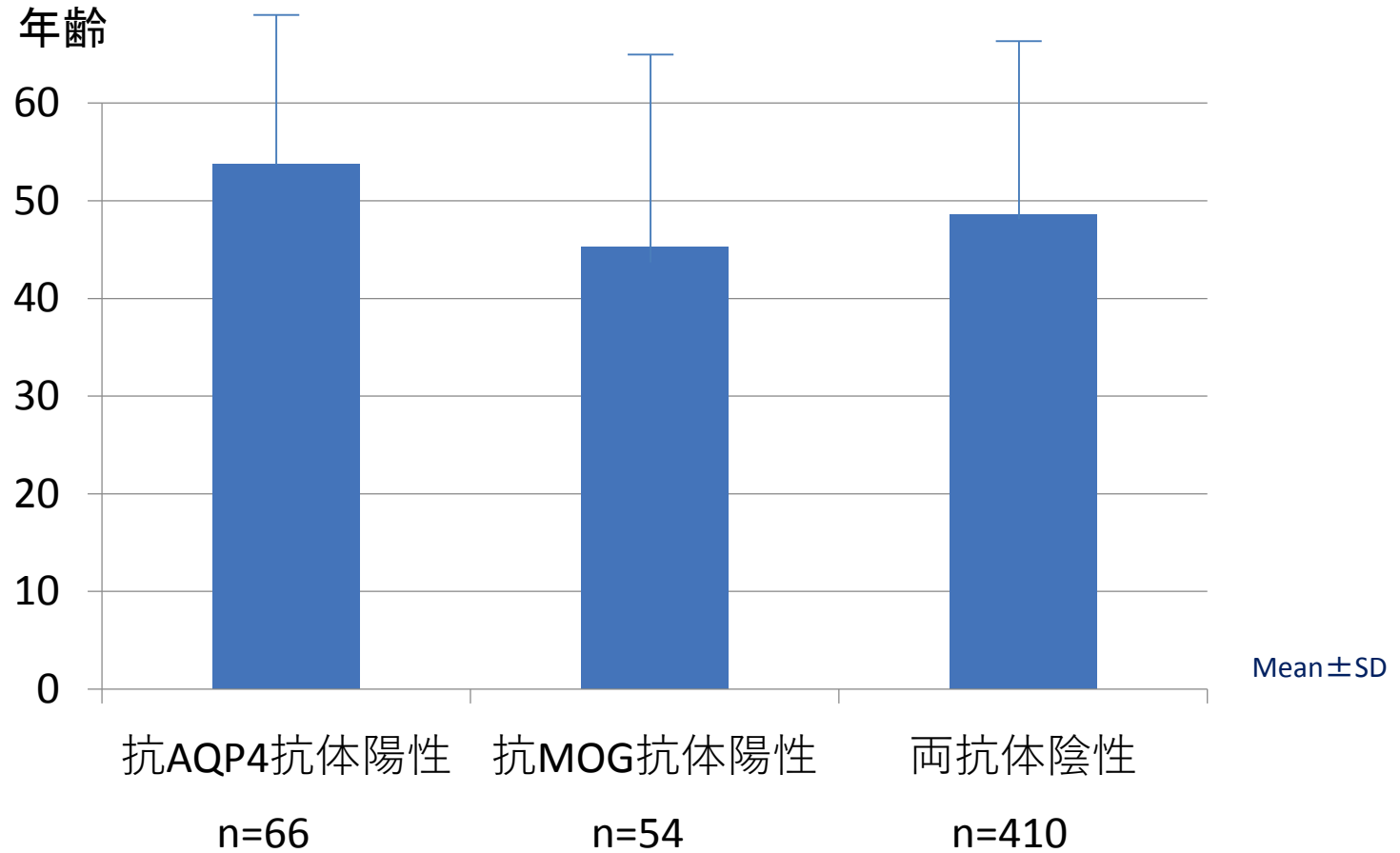
1. 日本神経学会: 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会 (編):

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

難治性視神経炎における 抗AQP4抗体・抗MOG抗体陽性率

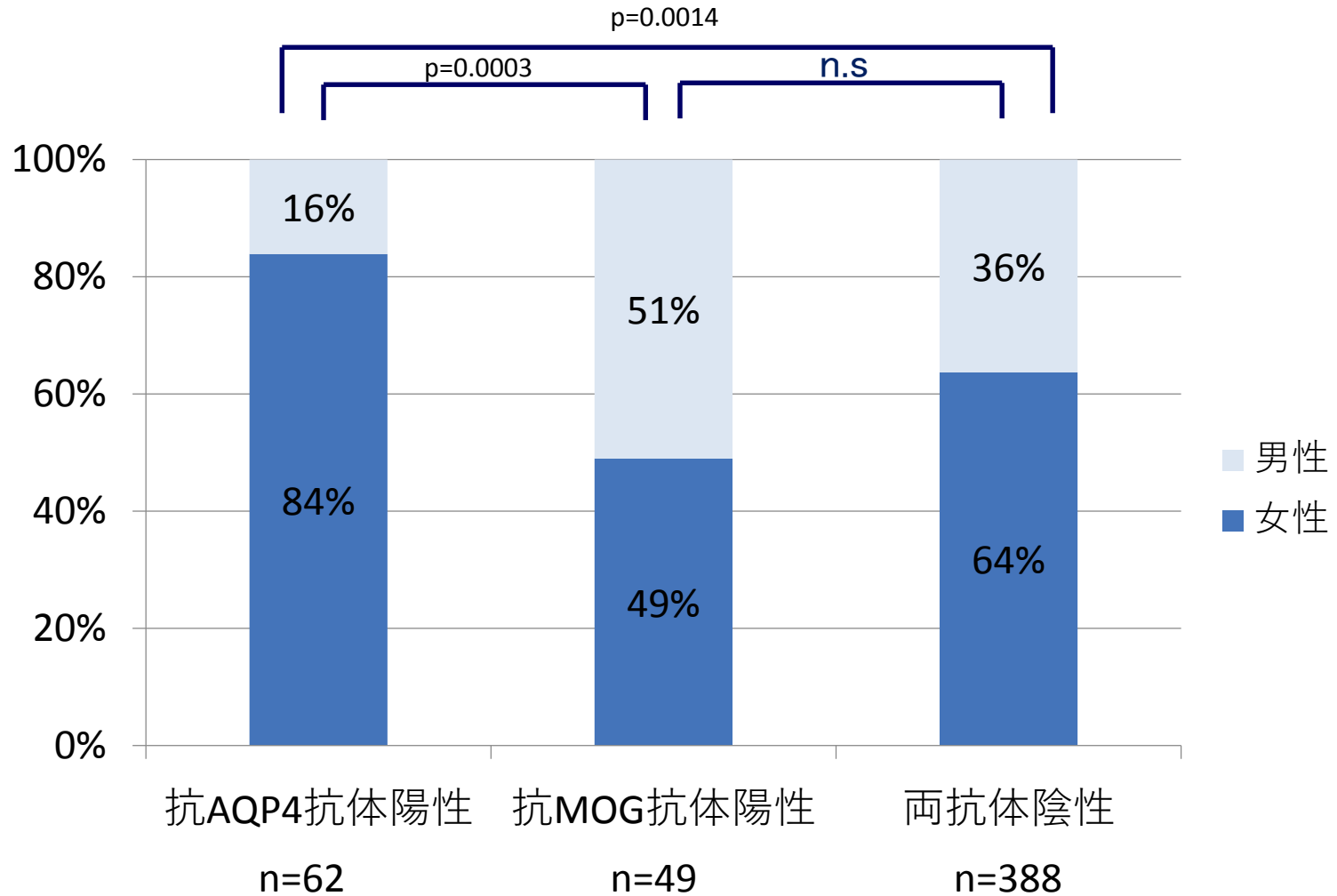


罹患平均年齡



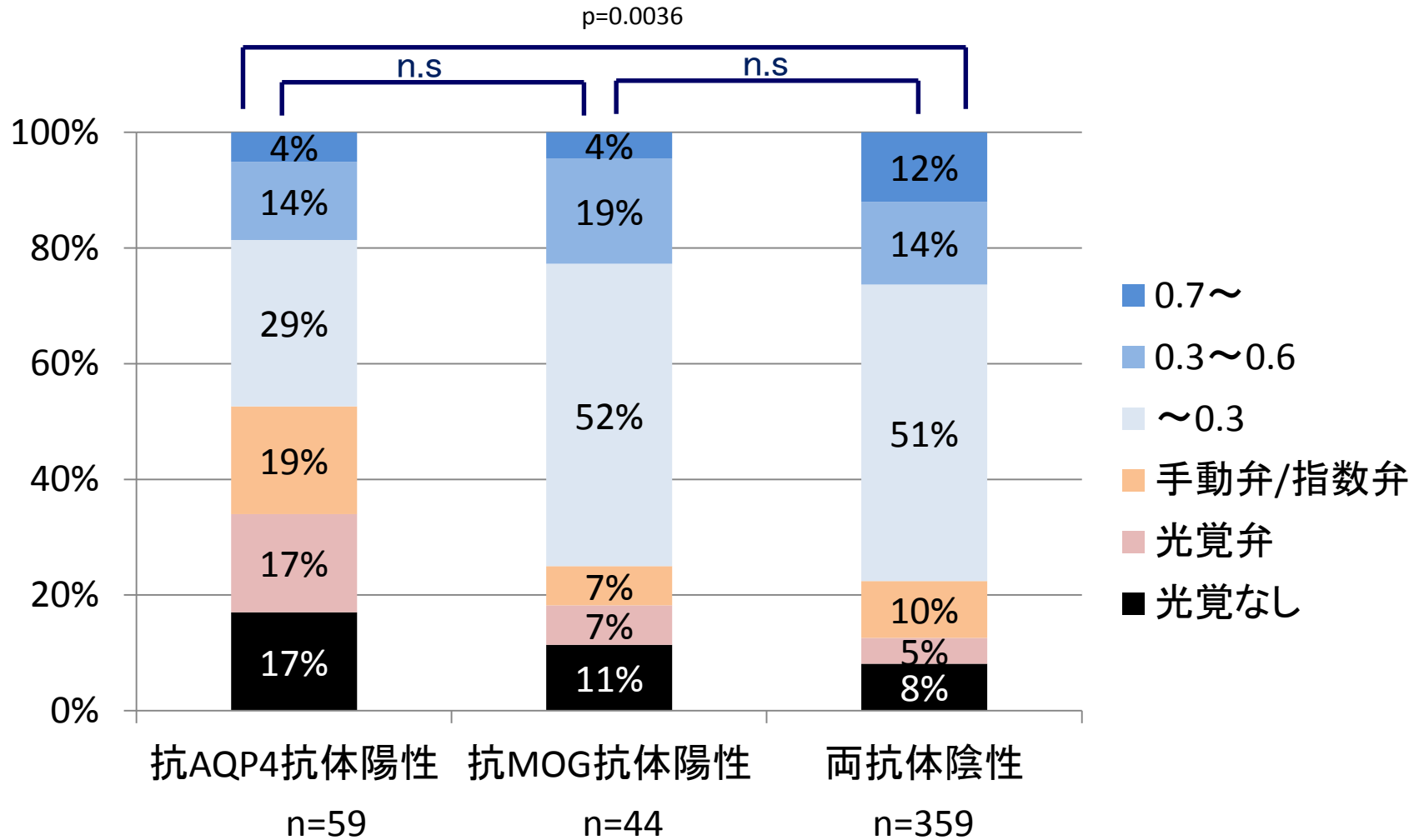
Welch's t test

男女比



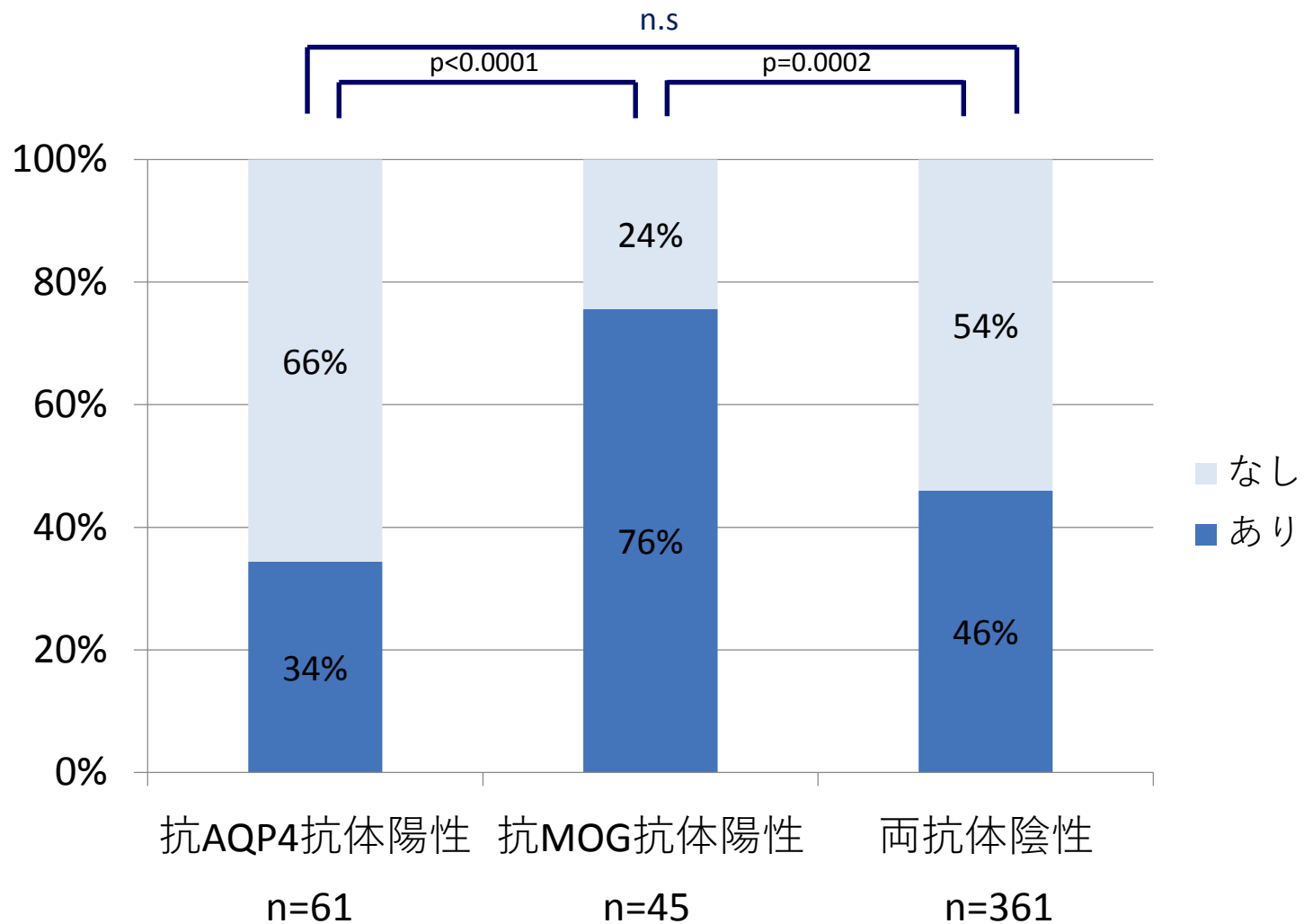
Fisher's exact test

治療前視力



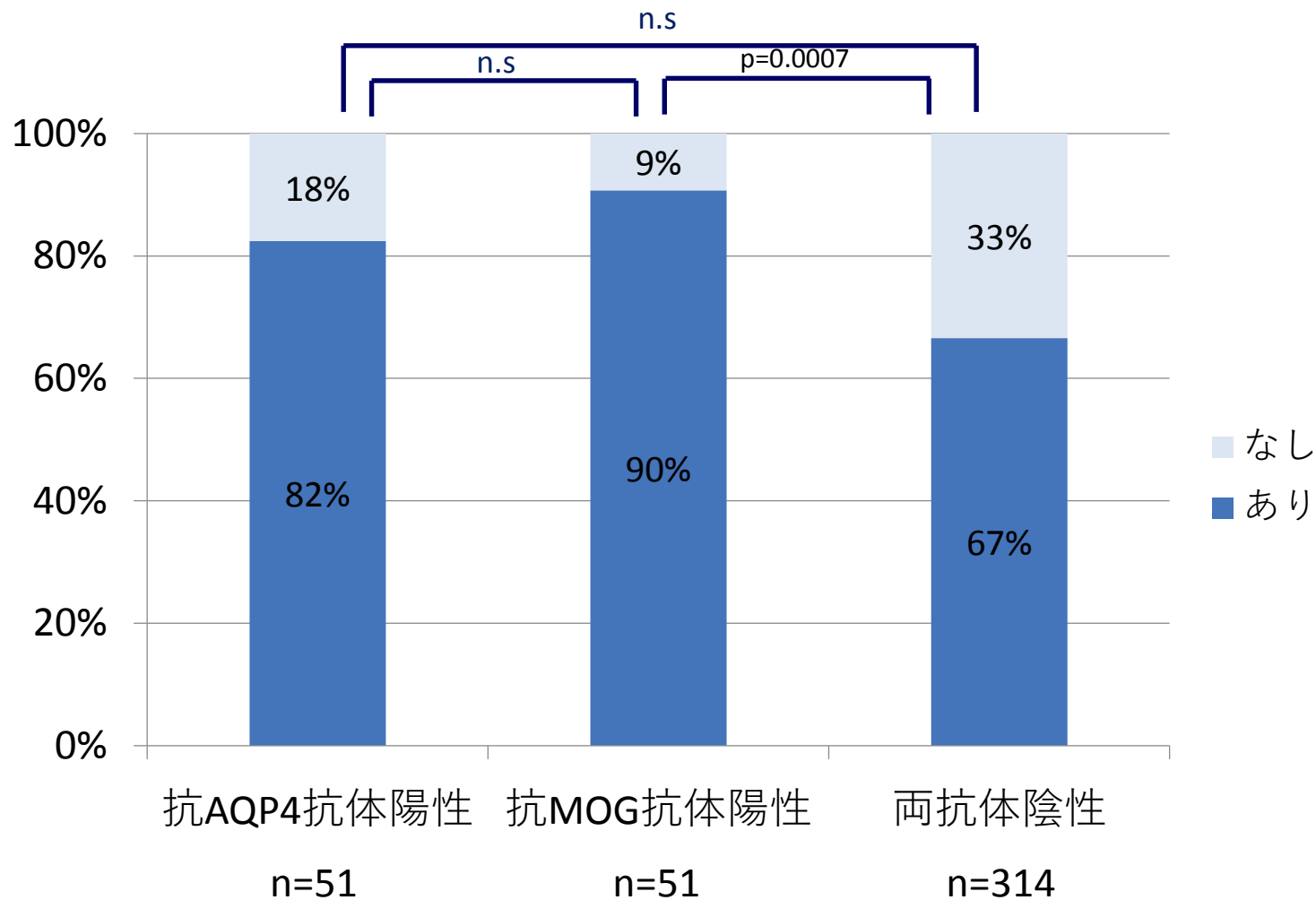
Welch's t test

視神経乳頭腫脹の有無



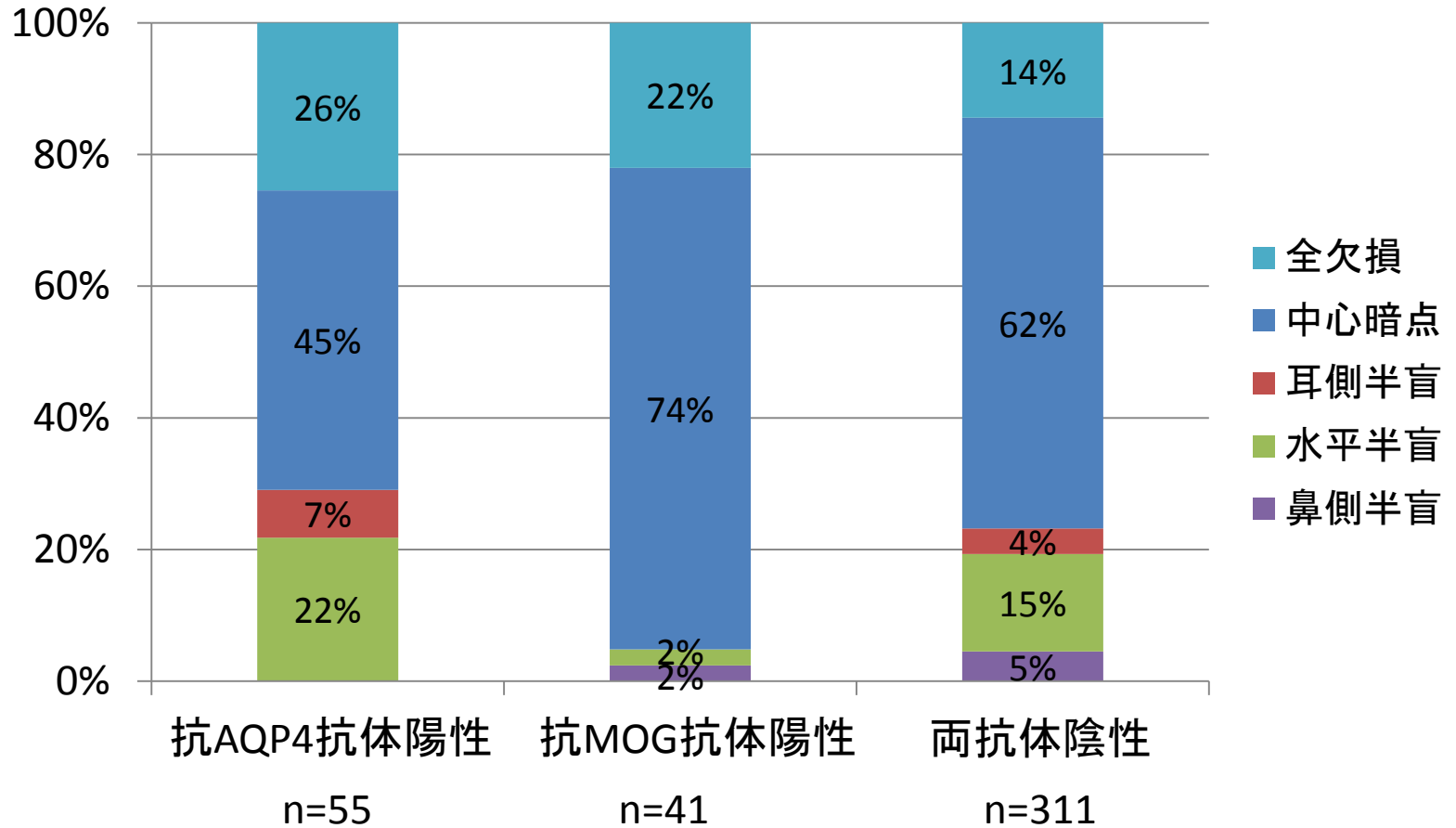
Fisher's exact test

MRI上視神経腫脹の有無



Fisher's exact test

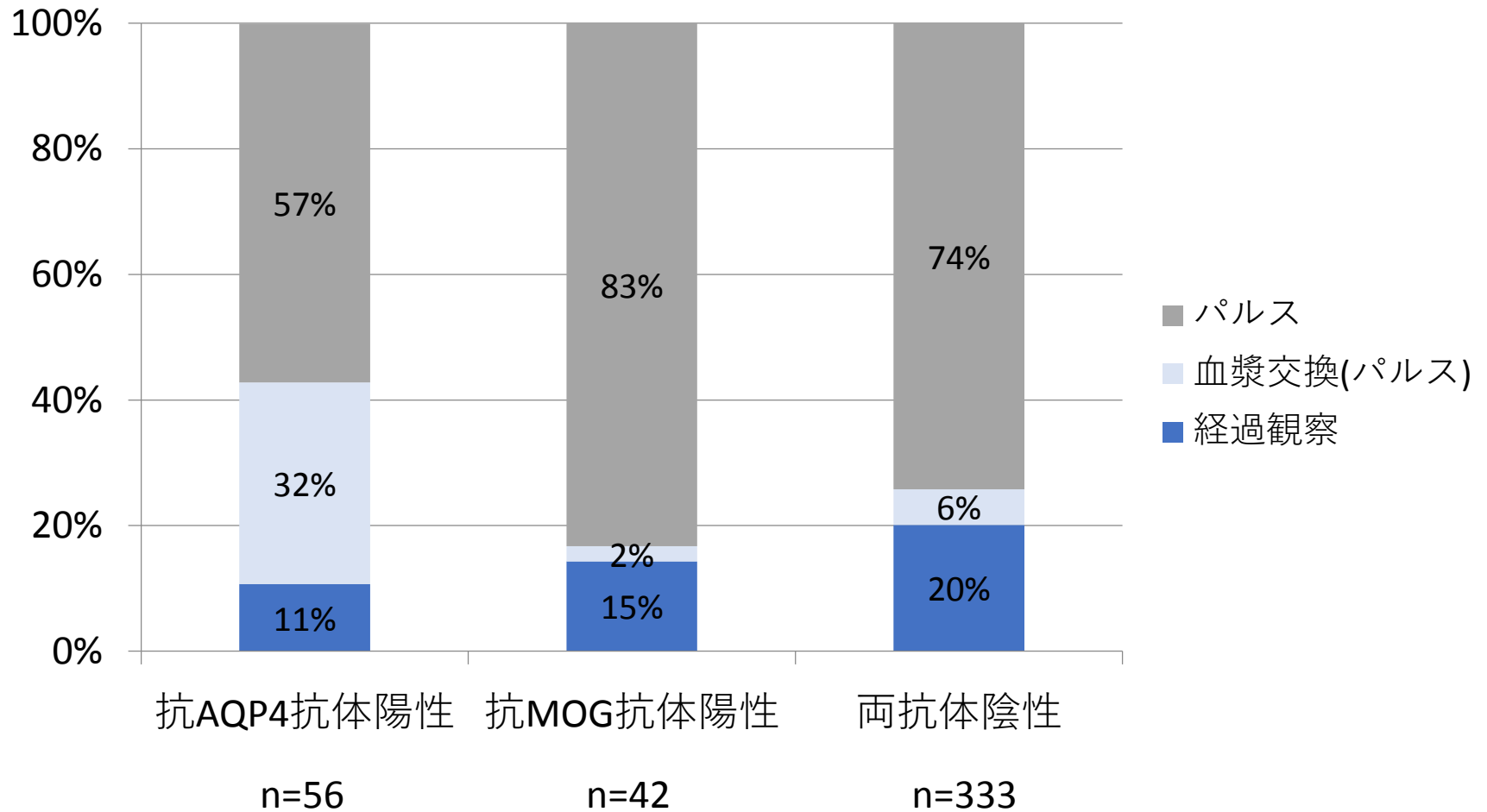
視野異常



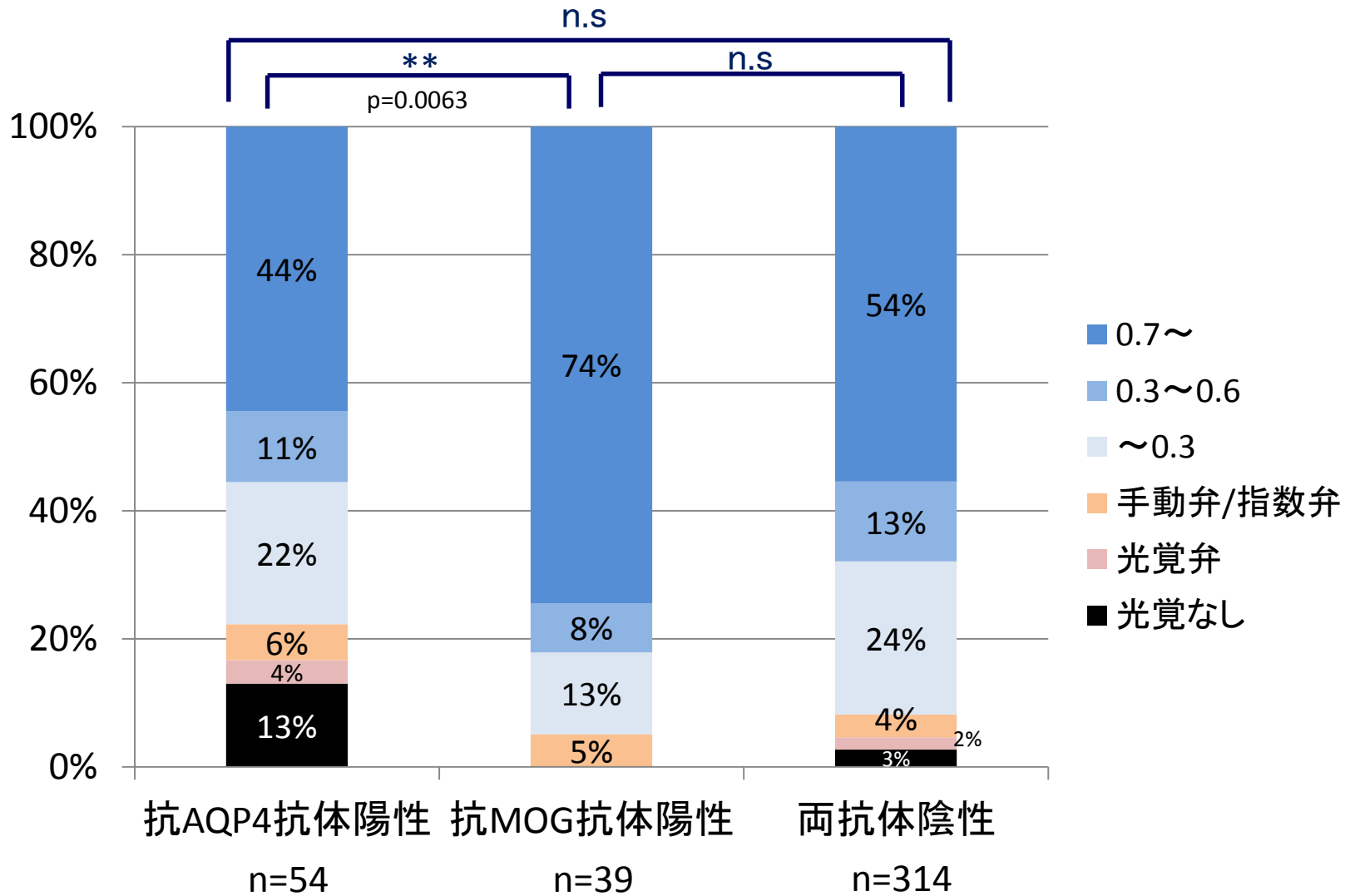
自己抗体の合併率

| | | AQP4 群 n=66(%) | MOG 群 n=54(%) | 陰性群 n=410(%) |
|-----------------|-----|-------------------|------------------|-----------------|
| 抗核抗体 | (+) | 16(32.7) | 7(20.0) | 65(23.9) |
| | (-) | 33(67.3) | 28(80.0) | 207(76.1) |
| p=0.0007 | | | | |
| SS-A | (+) | 8(17.4) | 0(0.0) | 7(2.9) |
| | (-) | 38(82.6) | 28(100) | 231(97.1) |
| SS-B | (+) | 1(2.2) | 0(0.0) | 2(0.9) |
| | (-) | 44(97.8) | 28(100) | 232(99.1) |
| TPO Ab | (+) | 3(8.1) | 2(8.3) | 34(16.2) |
| | (-) | 34(91.9) | 22(91.7) | 176(83.8) |
| Tg Ab | (+) | 4(12.1) | 2(9.1) | 32(16.0) |
| | (-) | 29(87.9) | 20(90.9) | 168(84.0) |
| リウマチ因子 | (+) | 3(7.3) | 5(17.9) | 16(7.0) |
| | (-) | 38(92.7) | 23(82.1) | 211(93.0) |

治療



治療後視力



Welch's t test

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍
(1年目)

| 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 |

(2年目)

| 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 | 井村裕夫、高久史磨 | 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) |

(3年目)

| 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 | 視神経炎 | 三村 治 | 神経眼科学を学ぶ人のために 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 58-62 |
| 三村 治 | 視神経脊髄炎(NMO), Devic病 | 三村 治 | 神経眼科学を学ぶ人のために 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 62-64 |
| 三村 治 | 抗アクアポリン(AQP)4抗体陽性視神経炎 | 三村 治 | 神経眼科学を学ぶ人のために 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 64-67 |
| 三村 治 | 慢性再発性炎症性視神経症 | 三村 治 | 神経眼科学を学ぶ人のために 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 67-69 |
| 三村 治 | 視神経炎・視路疾患 | 吉田晃敏、谷原秀信 | 現代の眼科学改訂第13版 | 金原出版 | 東京 | 2017 | 264-285 |
| 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、飯田知弘、近藤峰生、中村誠 | Goldmann視野計 | 山田昌和 | 眼科検査ガイド:第2版 | 文光堂 | 東京 | 2016 | 321-7 |

| | | | | | | | |
|------------------------|----------------------|------------------------|--|-------------|----|------|----------------|
| 敷島敬悟・ 飯田知弘、 近藤峰生 | うっ血乳頭 | 石龍鉄樹 | 眼底疾患パー フェクトアト ラス | 文光堂 | 東京 | 2017 | 312 |
| 敷島敬悟・ 飯田知弘、 近藤峰生 | 乳頭腫脹、視神経萎 縮 | 石龍鉄樹 | 眼底疾患パー フェクトアト ラス | 文光堂 | 東京 | 2017 | 313 |
| 敷島敬悟・ 飯田知弘、 近藤峰生 | 視神経腫瘍 | 石龍鉄樹 | 眼底疾患パー フェクトアト ラス | 文光堂 | 東京 | 2017 | 315 |
| 中村 誠 | 視神経炎 | 福井次夫、 高木 誠、 小室一成 | 今日の治療指 針 2017 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 1455-145 6, |
| 中村 誠 | 視路疾患による逆 行性視神経萎縮 | 飯田知弘、 近藤峰生、 石龍鉄樹 | 眼底疾患パー フェクトアト ラス | 文光堂 | 東京 | 2017 | 316-317 |
| 松本佳子、 中村 誠 | 視神経萎縮 | 猿田享男、 北村惣一郎 | 1336専門家に よる私の治療 2017-18年度 版 | 日本医事 新報社 | 東京 | 2017 | 1313 |
| 中馬秀樹 | 視神経炎の診断・治 療に関する検査 | 鈴木康之 | 眼科基本検査 パーフェクト ガイド-理論と 実技のすべて がわかる 検査の診断・治 療への活用法 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 304-312 |
| 田中恵子 | 傍腫瘍性神経症候 群 | 安藤孝志、 山中克郎 | 増刊 レジデ ントノート Vol.18-No.17 神経内科がわ かる、好きにな | 羊土社 | 東京 | 2017 | 217-221 |

| | | | | | | | |
|------|---|------------------------|--|----------|----|------|-----------------|
| 田中恵子 | 自己免疫性脳炎 特集/神経免疫疾患 治療とリハビリテ ーション Update | 阿部和夫 | Monthly Book Medical Rehabilitation | 全日本病院出版会 | 東京 | 2017 | 213:37-42, 2017 |
| 田中恵子 | 傍腫瘍性神経症候 群 | 永山正雄、濱 田潤一、三宅 康史 | 神経救急・集中 治療ハンドブ ック 第2版 | 医学書院 | 東京 | 2017 | 363-371 |
| 田中恵子 | 傍腫瘍性末梢神経 障害はどんな時に 疑いますか？ | 神田 隆 | 神経内科Clinical Questions & Pearls 末梢神経障害 | 中外医学社 | 東京 | 2017 | 375-378 |

雑誌
(1年目)

| 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 |
| 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 |

(2年目)

| 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, 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 |
| 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 |
| Ogasawara M, Meguro A, Sakai T, Mizuki N, Takahashi T, Fujihara K, Tsuneoka H, Shikishima K | 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 |
| 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 |
| 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 |
| Nobuyoshi S, Kanamori A, Matsumoto Y, Nakamura M | 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, K Tanaka | 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, K Tanaka, 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 |

(3 年目)

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|---|-------------------|--------|----------|------|
| Ogasawara M, Meguro A, Sakai T, Mizuki N, Takahashi T, Fujihara K, Tsuneoka H, Shikishima K. | Genetic analysis of the aquaporin-4 gene for anti-AQP4 antibody-positive neuromyelitis optica in a Japanese population. | Jpn J Ophthalmol | 60(3): | 198-205, | 2016 |
| 徳久照朗, 稲葉万弓, 曾根田瞬, 仁科幸子, 敷島敬悟. | 黄斑低形成と黄斑部網膜皺襞を伴った septo-optic dysplasia の1例. | 神経眼科 | 33(4): | 379 -84, | 2016 |
| Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, Shikishima K, Ishikawa H, Wakakura M, Nakamura M. | Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. | J Epidemiol | 27: | 447-50, | 2017 |
| 敷島敬悟 | Leber 遺伝性視神経症の新たな治療の夜明け. News & Topics 今月の1話. | 日本の眼科 | 87(5): | 583-4 | 2016 |
| Kezuka, T, Ishikawa, H. | Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. | Jpn J Ophthalmol. | 62: | 101-108 | 2018 |

| | | | | | |
|------|---|-----------------|----------|-----------|------|
| 毛塚剛司 | 抗MOG抗体 眼科の立場から．特集 視神経症と自己抗体との関連． | 眼科 | 59: | 7-12 | 2017 |
| 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 |
| 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 |
| 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 |
| 毛塚剛司 | 抗MOG抗体陽性視神経炎 | 臨床眼科 | 71 | 1676-1681 | 2017 |
| 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 |
| 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 |
| 毛塚剛司 | 視神経乳頭腫脹．特集：視神経乳頭 異常所見のすべて | 眼科グラフィック． | 7(2) | 157-165 | 2018 |
| 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 |
| 毛塚剛司 | 視神経炎のバイオマーカー．特集：臨床検体で科学する！ | Retina Medicine | 7(1): | 30-33 | 2018 |

| | | | | | |
|--|--|--|---------------|---|------|
| Sakamoto M, Mori S, Ueda K, Akashi A, Inoue Y, Kurimoto T, Kanamori A, Yamada Y, Nakamura M. | Diagnostic utility of combined retinal ganglion cell count estimates in Japanese glaucoma patients. | Jpn J Ophthalmol. | Oct 13. | doi:10.1007/s10384-017-0540-y. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29027590. | 2017 |
| Ueda K, Morizane Y, Shiraga F, Shikishima K, Ishikawa H, Wakakura M, Nakamura M. | Nationwide epidemiological survey of Leber hereditary optic neuropathy in Japan. | J Epidemiol. | 27(9): | 447-450 | 2017 |
| Matsumoto Y, Mori S, Ueda K, Kurimoto T, Kanamori A, Yamada Y, Nakashima I, Nakamura M. | Impact of the anti-aquaporin-4 autoantibody on inner retinal structure, function and structure-function associations in Japanese patients with optic neuritis. | PLoS One. | Feb 15;12(2): | e0171880. | 2017 |
| 後関利明 | 特集：視神経炎最前線 難治性視神経炎の全国調査 | 臨床眼科 | 71 (12) | 1688-1699 | 2017 |
| 後関利明、MOG研究班 | 学会トピックス：難治性視神経炎全国調査－中間結果報告－ | 日本眼科学会雑誌 | 121 (4) | 383 - 384 | 2017 |
| K Tsutsui, T Kanbayashi, M Takaki, Y Omori, Y Iemai, S Nishino, K Tanaka, T Shimizu. | N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. | Neuropsychiatric Disease and Treatment | 13 | 1-7 | 2017 |
| Tanaka M, Shikata Y, Kinoshita M, Inoue Y, Tanaka K, Saida T. | Neuromyelitis optica patient relapsed after 9 years with seroreversion of anti-aquaporin 4 antibodies. | Clin Exp Neuroimmunol | 8: | 47-8 | 2017 |
| Kinoshita M, Daifu M, Tanaka K, Tanaka M. | Prognostic value of oligoclonal IgG bands in Japanese clinically isolated syndrome converting to clinically definite multiple sclerosis. | J Neuroimmunol | 307 | 1-6 | 2017 |

| | | | | | |
|---|--|------------------------------------|---------|-----------|------|
| Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. | Intermittent drug holidays in fingolimod therapy for multiple sclerosis. | Mult Scler. | 24 | 236-237 | 2018 |
| 古川 貴大、松井尚子、田中恵子、和泉 唯信、梶龍兒. | 耳下腺炎を契機に発症し、脳病変のみを反復したシェーグレン症候群合併視神経脊髄炎関連疾患の 1 例. | 臨床神経 | 57 | 77-81 | 2017 |
| Toru Kishitani, Akiko Matsunaga, Masamichi Ikawa, Kouji Hayashi, Osamu Yamamura, Tadanori Hamano, Osamu Watanabe, Keiko Tanaka, Yasunari Nakamoto, Makoto Yoneda. | Limbic encephalitis associated with anti-NH2-terminal of a-enolase antibodies. A clinical subtype of Hashimoto encephalopathy. | Medicine | 96 | 10 | 2017 |
| Hideki Houzen, Kimihiro Kondo, Masahiko Niino, Kazuhiko Horiuchi, Toshiyuki Takahashi, Ichiro Nakashima, Keiko Tanaka. | Prevalence and clinical features of neuromyelitis optica spectrum disorders in northern Japan. | Neurology | 89 (19) | 1995-2001 | 2017 |
| K Tsutsui, T Kanbayashi, Y Omori, Y Imai, S Nishino, K Tanaka, T Shimizu | N-Methyl-D-aspartate receptor antibody could be a cause of catatonic symptoms in psychiatric patients: case reports and methods for detection. | Neuropsychiatric Disease Treatment | 13 | 339-345 | 2017 |
| Omata T, Kodama K, Watanabe Y, Iida Y, Furusawa Y, Takashima A, Takahashi Y, Sakuma H, Tanaka K, Fujii K, Shimajo N. | Ovarian teratoma development after anti-NMDA receptor encephalitis treatment. doi: 10.1016/j.braindev.2016.12.003 | Brain Dev. | 39(5) | 448-451 | 2017 |

| | | | | | |
|--------------|---|---------------|--------|---------|---------|
| Keiko Tanaka | Are naturally occurring anti-NMDAR autoantibodies pathogenic? doi:10.1038/nrneurol.2018.41 | Nat.Rev Neuro | 14(5) | 255-256 | 2018 |
| 田中恵子 | 抗NMDA受容体脳炎の臨床と病態 | 精神神経学雑誌 | 119(8) | 2017 | 573-580 |
| 田中恵子 | グルタミン酸受容体抗体 抗NMDAR抗体を中心に | Brain & Nerv | 70(4) | 2018 | 287-295 |