

抗 MOG 抗体関連疾患と抗 AQP4
陽性視神経脊髄炎の頭部 MRI 画像における病変分布の比較検討

研究分担者	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学講座教授
共同研究者	松本 勇貴	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	三須 建郎	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	麦倉 俊司	東北大学大学院医学系研究科 放射線診断学分野
	高井 良樹	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	西山 修平	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	黒田 宙	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野
	高橋 利幸	国立病院機構 米沢病院 神経内科
	藤盛 寿一	東北医科薬科大学 脳神経内科
	中島 一郎	東北医科薬科大学 脳神経内科
	青木 正志	東北大学大学院医学系研究科 神経内科学分野

研究要旨

【目的】抗Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患 (MOGAD)及び抗Aquaporin 4 (AQP4) 抗体陽性視神経脊髄炎 (NMOSD) の頭部MRI画像における病変を比較することによりMOGADの病変分布の特徴を明らかにすること。

【方法】2018年に東北大学に抗MOG抗体の測定の依頼のあった炎症性中枢神経系疾患3172名の患者のうち、頭部MRI画像データのあるMOGAD215名、NMOSD162名を対象とした。頭部を21か所に分類し、それぞれの部位の病変の有無を集計しMOGADとNMOSDの病変分布を比較検討した。読影は神経内科医1名、神経放射線科医1名がそれぞれ独立に実施し、結果が異なった場合には議論にて決定した。P値はBoferroni法によって補正し0.05以下を有意とした。

【結果】最終的に134名のMOGAD患者及び70名のNMOSD患者に頭部MRI画像にて病変を認めた。画像撮影時の年齢中央値はそれぞれ23歳、47歳 ($P<0.001$)、女性の割合はそれぞれ53.7%、87.1% ($P<0.005$)、EDSSはそれぞれ2.5、5.0 ($P<0.005$)であった。側頭葉皮質下白質病変(MOGAD; 23.1%, NMOSD; 0.0%, $P<0.001$)、小脳脚病変(MOGAD; 22.4%, NMOSD; 4.3%, $P<0.05$)は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変(MOGAD; 6.0%, NMOSD; 30.0%, $P<0.001$)は有意にNMOSD患者に多かった。それ以外の18領域については統計学的有意差を認めなかった。

【結論】MOGAD患者はNMOSD患者に比べて、側頭葉皮質下白質及び小脳脚病変が有意に多く鑑別に有用である。

A. 研究目的

近年、急性散在性脳脊髄炎、皮質性脳炎、視神経脊髄炎、視神経炎、脊髄炎をはじめとした中枢の炎症性疾患患者の一部に Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) を標的とした自己抗体が認められることが明らかとなった。同様に自己抗体が検出される中枢性の炎症性疾患として、アクアポリン4 (AQP4)を標的とする自己抗体を伴う視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)がある。NMOSD においては延髄最後野、間脳、特徴的な大脳病変が明らかとなっており、2015年の国際診断基準のコア特徴に位置づけられているが、抗 MOG 抗体関連疾患

(MOGAD)において、脳病変の詳細は未だ明らかでない。本研究の目的は抗 MOG 抗体関連疾患の脳病変分布の特徴を NMOSD と比較することによって明らかにすることである。

B. 研究方法

2018年1月1日から2018年12月31日まで当院に抗MOG抗体の測定の依頼のあった患者のうち、頭部MRI画像データのあるMOGAD215名、NMOSD162名を対象とした。病変の有無について、脳を21箇所に、即ち皮質下白質（前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉）、深部白質（前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉）脳梁、被殻、視床、視床下部、内包、中脳（腹側・背側）、橋（腹側・

背側)、延髄(腹側・背側)、小脳脚、小脳に分類し、MOGAD及びNMOSD患者それぞれに対して、脳神経内科医1名及び神経放射線科医1名がそれぞれ独立に読影し比較した。結果が異なった場合には議論によって結論した。

また両者の脳幹病変の違いをより鮮明にするため、Photoshop (Adobe, USA)を用いて脳幹病変のある患者を全て統合し重ね合わせ画像を作成した(頻回に障害されている部分はより黒くなる)。どの病変部位が2群間で有意であるかについては、Boferroni法を用いて補正し、 $P < 0.05$ を有意とした。

(倫理面への配慮)

本研究の被験者からは全て書面による同意を得た。また本研究の実施にあたっては東北大学倫理委員会の承認を得て実施した。

C. 研究結果

最終的に134名のMOGAD患者及び70名のNMOSD患者に頭部MRI画像にて病変を認めた。画像撮影時の年齢中央値はそれぞれ23歳、47歳($P < 0.001$)、女性の割合はそれぞれ53.7%、87.1%($P < 0.005$)、EDSSはそれぞれ2.5、5.0($P < 0.005$)であった。側頭葉皮質下白質病変(MOGAD; 23.1%, NMOSD; 0.0%, $P < 0.001$)、小脳脚病変(MOGAD; 22.4%, NMOSD; 4.3%, $P < 0.05$)は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変(MOGAD; 6.0%, NMOSD; 30.0%, $P < 0.001$)は有意にNMOSD患者に多かった。それ以外の18領域については統計学的有意差を認めなかった。

作成した重ね合わせ画像(図1)では、中脳ではNMOSD、MOGAD患者共に大脳脚を主に障害しているのに対し、橋ではNMOSDでは脳室周囲、MOGADでは外側および中小脳脚が障害されていることが明らかとなった。延髄ではNMOSD患者は主に延髄背側が障害されているのに対し、MOGADでは腹側や内側が障害されていた。

D. 考察

MOGAD患者はNMOSD患者に比して有意に側頭葉皮質下白質、小脳脚病変が多く、NMOSDではMOGAD患者に比して延髄背側病変が多かった理由について考察したい。

側頭葉皮質下白質病変がMOGAD患者に多かった理由は、MOGADは急性散在性脳脊髄炎や皮質性脳炎の表現形をとることがNMOSDに比し多いと報告されており、その結果を反映したものと考えられる。小脳脚は生後最も早くミエリンの成熟が起こる部分であり、かつ生涯にわたってミエリンが多く発現することが知られている。MOGはミエリンの最外層に発現するタンパクであり、MOGADは主にミエリンが障害される疾患であると考えられることから、ミエリン

の発現量が病変分布に関与した可能性が考えられる。延髄背側病変がNMOSD患者に多かった理由は、延髄背側はAQP4が多く発現しており、また血液脳関門がない部分であることから、障害されやすいものと考えられた。

E. 結論

側頭葉皮質下白質病変、小脳脚病変は有意にMOGAD患者に多く、延髄背側病変は有意にNMOSD患者に多かった。それぞれの疾患の病変分布は標的とするタンパクの発現量が関与している可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinctive lesions of brain MRI between MOG-antibody-associated and AQP4-antibody-associated diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry. jnnp-2020-324818, 2020.

2. 学会発表

1) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 13th September 2019. 12th Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis, Singapore.

2) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 61 st Japanese society of Neurology annual meeting 2020 Aug, Okayama, Japan.

3) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. Distinction of Brainstem MRI Lesions Between MOG and AQP4 Antibody Associated Diseases. 32 nd Japanese society of Neuroimmunology annual meeting 2020 Oct, Kanazawa, Japan.

4) Matsumoto Y, Misu T, Mugikura S, Takai Y, Nishiyama S, Kuroda H, Takahashi T, Fujimori J, Nakashima I, Fujihara K, Aoki M. The cerebellar peduncle lesion as an age-independent feature of MOG antibody associated disease. 28th European Charcot Foundation annual meeting 2020 Nov, Baveno, Italy.

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得: なし
2. 実用新案登録: なし
3. その他: なし

図 1

