

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者の QOL 向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）抗 MOG 抗体関連疾患の国際診断基準の検証と課題

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 教授
脳神経疾患研究所附属 多発性硬化症・視神経脊髄炎センター
共同研究者 松本 勇貴 東北大学 脳神経内科
金子 仁彦 東北大学 脳神経内科
三須 建郎 東北大学 脳神経内科
高橋 利幸 国立病院機構米沢病院 脳神経内科
高井 良樹 東北大学 脳神経内科
生田目 知尋 東北大学 脳神経内科
黒田 宙 東北大学 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 脳神経内科
国際MOGAD診断基準委員会(IPMOGAD)

研究要旨

【目的】2023年に抗 Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein 抗体関連(MOGAD)の国際診断基準が提唱された。本診断基準は6つの臨床病型からなる Core clinical demyelinating event(CCDE)を、抗 MOG 抗体が陽性であること、他疾患の除外を必須とし、抗 MOG 抗体が強陽性であれば診断確定、弱陽性であれば Supporting clinical or MRI features (SCMF)を追加で満たすことで MOGAD と診断できる。本診断基準の妥当性については十分に明らかではない。

【対象・方法】妥当性を2つの独立したコホートにおいて検討した。ひとつは2015年から2018年の3年間に東北大学に抗 MOG 抗体の測定依頼があり、抗 MOG 抗体が血清で16倍以上(128倍が強陽性)、髄液で1倍以上で陽性の集団($n = 141$)を対象とした。また、国際 MOGAD 診断基準委員会の多施設共同研究にて、CCDE を満たす集団($n = 658$)を対象に何例が本診断基準を満たすか検討した。

【結果】コホート1の集団のうち、139例がCCDEを満たした。満たさなかった2例の臨床診断はいずれも無菌性髄膜炎であり、頭部MRI画像では多発脳病変を認めた。139例のうち、血清抗体価が高値(128倍以上)の症例は109例(78%)であり、その内107例(98%)がSCMFを満たした。満たさなかった2例(2%)はいずれも視神経炎(ON)であった。血清抗体価が低値(64倍以下)であった30例のうち、SCMFを満たさない症例が3例(10%)あり、ON1例(血清64倍、髄液0倍)、脊髄炎(My)1例(血清0倍、髄液2倍)、ON+My1例(血清64倍、髄液0倍)であった。コホート2においては、CCDEを満たす658例を解析した(ON340例[52%], My184例[28%], 急性散在性脳脊髄炎(ADEM)126例[19%], 脳症状及び皮質性脳炎59例[9.0%], 脳幹症状55例[8.3%]、重複を含む)。なお18例(3%、ON12例、My6例)が、血清抗体価低値(この基準は施設により若干異なる)かつSCMFを満たさずMOGADの診断基準を満たさなかった。

【結論】CCDEの観点から2例が本診断基準を満たさなかった。また、いずれのコホートにおいても血清抗体価が低値で、SCMFを満たさないために本診断基準を満たさない症例はONかMyであった。これらの症例をMOGADとするかは今後の課題である。

A. 研究目的

2023年初頭に International panel of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease (IPMOGAD)により抗 MOG 抗体関連(MOGAD)の診断基準が提唱された。¹この診断基準は、視神経炎(ON)、脊髄炎(My)、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)、脳症

状、脳幹症状、大脳皮質性脳炎(CCE)の6つを "Core clinical demyelinating event (CCDE)" とし、CCDEが一つ以上あり、血清抗体価が高値であれば他疾患の除外することによりMOGADと診断できる。一方、血清抗体価が低値あるいは髄液のみ陽性であれば、さらにアクアポリン4抗体陰性で"Supporting clinical or MRI

features (SCMF)"を満たすことが診断に必要である。しかし現時点では上記の診断基準がどの程度有用であるかは十分に検証されていない。本研究では MOGAD の診断基準の妥当性について検討した。

B. 研究方法

2015年から2018年に当院に抗MOG抗体の測定依頼があった血清と髄液が共に保存されている405名の脱髄疾患が疑われた患者のうち、当科のLive cell based assay法にて抗MOG抗体が血清で弱陽性以上(16倍以上)あるいは髄液で陽性(1倍以上)であった141例を対象とし(コホート1)、MOGADの診断基準の妥当性を検討した。また東北大学で2023年に抗MOG抗体を測定した集団や東北医科薬科大学およびその他12ヶ国からなるIPMOGADの多施設の抗MOG抗体が血清で陽性でありCCDEを満たす658例(コホート2)のうち、何例が本診断基準を満たすかを検討した。抗MOG抗体の測定は、自施設のcell-based assay法を用いて測定し、血清は128倍以上を強陽性とした。

(倫理面への配慮)

本研究の参加者は、全て本研究への署名での同意があるものである。本研究は東北大学病院倫理委員会にて承認されたものである。

C. 研究結果

コホート1の141例(年齢中央値26歳、男女比55:45、初発患者72%)の中で、CCDEを満たしたのは139例(ON 50例 [36%], My 61例 [43%], ADEM 31例 [22%], 脳症状 22例 [16%], 脳幹症状 26例 [18%], CCE 22例 [16%], 重複を含む)であった。残りの2例(1.4%)はいずれも臨床診断は無菌性髄膜炎で、いずれも血清抗体価は強陽性であった。この139例のうち、血清抗体価が高値(128倍以上)の症例は109例(78%)であり、その内107例(98%)がSCMFを満たした。満たさなかった2例(2%)はいずれもONであった。血清抗体価が低値(64倍以下)であった30例の内、SCMFを満たさない症例が3例(10%)あり、ON 1例(血清64倍、髄液0倍)、My 1例(血清0倍、髄液2倍)、ON+My 1例(血清64倍、髄液0倍)であった。

コホート2においては、CCDEを満たす658例を解析した(ON 340例 [52%], My 184例 [28%], ADEM 126例 [19%], 脳症状及び皮質性脳炎 59例 [9.0%], 脳幹症状 55例 [8.3%], 重複を含む)。なお18例(3%、ON 12例、My 6例)が、血清抗体価低値(この基準は施設により若干異なる)かつSCMFを満たさずMOGADの診断基準を満たさなかった。

D. 考察

MOGADの診断基準は、1いずれのコホートでも抗MOG抗体の血清で弱陽性以上の集団の約97%をMOGADと診断可能であり、また抗体価が高い症例はよりSCMFを満たす割合が高くSCMFは妥当なものであると考えられた。最近、韓国から100例の抗MOG抗体が陽性であった症例における同様の検討がなされているが、² 本診断基準を満たさない症例が13%存在し、いずれも弱陽性かつONかMyであった。我々は一昨年の本班会議にて、血清と髄液の抗体価は同等の感度、特異度を持ち、約70%の患者が血清髄液共に陽性であるが、17%程度の髄液のみ陽性例が存在することを報告した。

E. 結論

MOGADの診断基準は、1いずれのコホートでも抗MOG抗体の血清で弱陽性以上の集団の約97%をMOGADと診断可能であり、また抗体価が高い症例はよりSCMFを満たす割合が高くSCMFは妥当なものであると考えられた。最近、韓国から100例の抗MOG抗体が陽性であった症例における同様の検討がなされているが、² 本診断基準を満たさない症例が13%存在し、いずれも弱陽性かつONかMyであった。我々は一昨年の本班会議にて、血清と髄液の抗体価は同等の感度、特異度を持ち、約70%の患者が血清髄液共に陽性であるが、17%程度の髄液のみ陽性例が存在することを報告した。³ 抗MOG抗体が陽性であってもCCDEを満たさない症例が存在すること、髄液単独陽性例はSCMFを満たす割合が高いが弱陽性や髄液単独陽性例はSCMFを満たさずMOGADと診断できない症例が存在することは本診断基準の今後の課題と考えられた。

文献

1. Banwell B, et al. Lancet Neurol 2023.
2. Kim KH, et al. Mult Scler 2023.
3. Matsumoto Y, et al. Brain 2023.

F. 研究発表

1. 論文発表
未発表。
2. 学会発表
(コホート2) Banwell et al. ECTRIMS 2023.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし