

第60回 日本神経学会学術大会 ランチョンセミナー 26

視神経疾患の診断

■ 2019年5月24日

■ 大阪国際会議場



演者

敷島 敬悟先生

 東京慈恵会医科大学
眼科学講座


座長

中島 一郎先生

 東北医科薬科大学 医学部
老年神経内科学教室

座長からのメッセージ

中枢神経の炎症性疾患の中には視神経炎やブドウ膜炎などを来す疾患が少なくなく、特に球後視神経炎は多発性硬化症、視神経脊髄炎関連疾患、急性散在性脳脊髄炎、抗MOG抗体関連の脱髄疾患で発症する頻度が高く、脳神経内科医が急性に進行する視力低下に遭遇する機会は少なくありません。多発性硬化症においては、中心暗点の確認、瞳孔異常、色覚異常、眼底所見などを認め、眼窩MRIの脂肪抑制T2画像での高信号病変やガドリニウム造影効果を認めることで脳神経内科医であっても急性期視神経炎の存在は確認できますが、基礎疾患（既往歴）がない場合の視神経障害の鑑別は脳神経内科医には困難です。今回、敷島敬悟先生に視神経疾患の鑑別についてわかりやすく解説いただきました。普段の診療において視神経障害が疑われた際の診断の進め方について非常に参考になるもので、すべての脳神経内科医に役立つ内容と考えます。

Summary

- ・ 問診により視神経疾患を絞り込み、次に視神経乳頭、相対的求心性瞳孔異常 (RAPD) を調べる。
- ・ 典型的な特発性視神経炎は若い女性に多く発症し、視力低下は重篤でなく、ほとんどが片側性である。RAPD陽性、眼球運動時痛がある。
- ・ 非典型的な神経炎は重篤な視神経乳頭腫脹、硝子体炎症、視神経乳頭出血が見られ、両側同時発症で重篤な視力低下が起こる。2週間を経ても症状が進行する。
- ・ 虚血性視神経症は高齢者に多く、突発的に発症する。RAPD陽性、非動脈炎性の場合は無痛性で、診断は視神経乳頭の腫れている範囲がポイントとなる。
- ・ Leber 遺伝性視神経症のほとんどは10~20代の男性で重篤な視力低下が起こる。両側性、中心暗点をきたすが周辺は比較的正常である。2015年に難病指定された。
- ・ うっ血乳頭の原因は頭蓋内圧亢進で、視神経乳頭が腫れて出血する。初期は視力が良好なため、視機能と眼底所見から診断する。
- ・ 視神経鞘膜腫は中年女性に多く、片側性の視機能障害でRAPD陽性である。視神経乳頭所見は腫脹、萎縮と多様なため画像所見で診断する。ステロイドパルス療法は無効で、定位放射線治療による分割照射を行う。

 共催：第60回 日本神経学会学術大会
株式会社コスミックコーポレーション

視神経疾患の診断

敷島 敬悟 先生

東京慈恵会医科大学 眼科学講座

Keywords：視神経乳頭、RAPD、眼球運動時痛、特発性視神経炎、視神経網膜炎、小児視神経炎、NMOSD、抗AQP4抗体陽性視神経炎、抗MOG抗体陽性視神経炎、虚血性視神経症、Leber遺伝性視神経症、うっ血乳頭、視神経鞘膜腫

我々眼科医は、最初に視力低下の原因が視神経疾患か否かを鑑別します(図1)。視神経疾患と診断した場合は、次に視神経炎か否かということを見ます。そして虚血性神経症を疑い、さらに他の視神経疾患として遺伝性や中毒性、うっ血乳頭、圧迫性などを調べていきます。

視神経疾患を疑うポイントは視神経乳頭の腫れです。また、前眼部や眼底に所見がない場合でも急激な視力低下や視野異常が疑われます。視神経乳頭の蒼白で最も知られているのは緑内障ですが、緑内障でない場合は視神経疾患を疑います。

視神経疾患の診断

問診により視力低下の程度や頭痛などの症状から視神経疾患を絞り込んでいきます。次に視神経乳頭、相対的求心性瞳孔異常(RAPD)があるかどうか調べます。

視力低下は視力の程度によって絞り込みますが、良好の

場合には、うっ血乳頭や偽乳頭浮腫、乳頭血管炎、糖尿病乳頭症、Leber 遺伝性視神経症の急性期初期を考えます。光覚弁消失のような重篤な場合は、抗アクアポリン4(AQP4)抗体陽性視神経炎、多発性硬化症、外傷性視神経症、鼻性視神経症などを疑います。視神経炎の痛みは眼球運動時痛が特徴的です。動脈炎性虚血性視神経症の場合は浅側頭部痛と頸部痛、うっ血乳頭では頭蓋内圧亢進による頭痛があります。

視神経疾患RAPDは陽性となります。相対的なので、多少なりとも視覚に差があれば悪い方にRAPDが出ます。詐病および心因性の場合には眼科医にとってRAPDの所見は非常に重要です。

RAPDのシェーマです(図2)。暗室なので、瞳孔は散瞳します。正常の方に光をあてると間接も直接も縮瞳します。反対に障害のある方に光をあてると、明かりに対して鈍くなっているため間接も直接も散瞳し、たいへんアンバランスな状態になります。RAPDは簡単な検査法ですので、是非行って欲しいと思います。

典型的な視神経炎

典型的な特発性視神経炎は若い女性に多く発症します。視力低下は重篤ではなく、片側性がほとんどです。RAPDは陽性、眼球運動時痛があります。

視神経乳頭は広範囲にわた

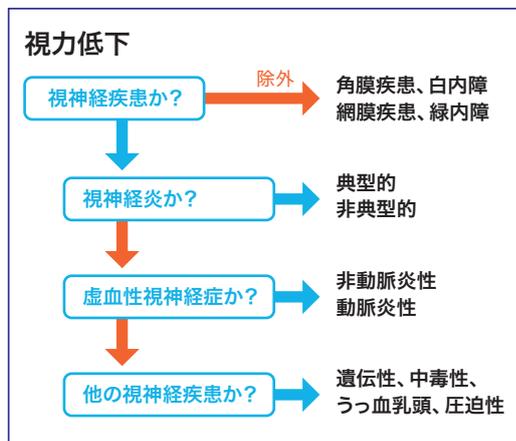


図1 視神経疾患の診断フロー

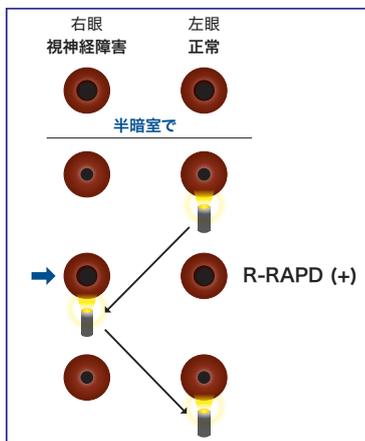


図2 Swinging Flashlight Test

りびまん性に赤く腫れているのが特徴です。中心暗点、盲点中心暗点などがありますが、視野による鑑別は難しいです。抗AQP4抗体陽性視神経炎でも部分的に中心暗点や盲点中心暗点が出ますし、虚血性神経症でも中心暗点があります。

これは特発性の視神経炎ですが、360度全体的に境界不鮮明に赤く腫れています(図3)。眼底所見では出血・

白斑はありません。ある場合は他の疾患が疑われます。別の症例ですが、これも視神経炎です(図4)。視力は1.0、訴えは眼球運動時痛でした。この患者さんは、最初、脳神経内科に受診しています。その後、脳外科も受診しているいろいろ検査しましたが、痛みの原因はわかりませんでした。眼科での初診時の視力は1.0です。主訴は眼球運動時痛、眼底カメラでこのような所見は視神経炎と診断します。実際、この患者さんは1週間後に視力が低下しました。

視神経炎は眼球運動時痛の有無を聞くことが大切です。痛みがある場合、7割以上は視神経炎と考えていいでしょう。これは他の視神経症との鑑別のチェックポイントになります。

非典型的視神経炎

非典型的の神経炎では重篤な乳頭腫脹そして硝子体炎症、乳頭出血が見られます。両側同時発症で非常に重篤な視力低下が起こります。2週間経っても進行することが大きな特徴です。疼痛については痛みが全く無い、もしくは2週間以上痛みが続く場合があります。あとは治療に対しての抵抗性、ステロイドを減量すると再発します。

・視神経網膜炎

視神経網膜炎は感染性疾患です。一番多いのはネコひっかき病、次いでイヌ蛔虫症、イヌ糸状虫症、トキソプラズマ、



びまん性の発赤・腫脹
視神経周囲を越えた浮腫
出血・白斑はまれ

図3 特発性視神経炎



視力 1.0
眼球運動時痛

図4 特発性視神経炎

さらに溶連菌、結核菌、梅毒、真菌、クラミジアなども原因となります。視神経網膜炎は神経乳頭の腫れ方が尋常ではありません。白斑や結節の出現、高度な出血、眼底の中心部の黄斑部まで白斑が広がるのも特徴です。問診ではペット飼育歴、海外渡航歴、生食の嗜好などを聞きます。

なお、Leber特発性星芒状視神経網膜炎は、特発性で、視神経乳頭の境界が不鮮明に腫れ、黄斑部には星芒状の花火のような白斑があります(図5)。

これはネコひっかき病の症例(図6)ですが、この患者さんは熱発がありました。引っかき傷もあり、眼底画像には視神経乳頭の腫脹、白斑、隆起性結節、出血が見られます。治療はミノマイシンを投与、2週間程で治りました。

次は高校生男子の症例です。問診では海外渡航もペット飼育歴もなく、既往歴もありません。眼底(図7)の状態から、すぐに視神経網膜炎とわかりました。さらに詳しく問診してみると、生のレバ刺しを週2回食べていることがわかりました。検査してみるとイヌ蛔虫が陽性反応を示しました。

・小児視神経炎

小児視神経炎は初期に重篤な視力低下が起こります。両側性が多いですが、高年齢になると片側性も増えてきます。小さなお子さんの場合、「壁伝いに歩いている」「食事の時に箸やスプーンの位置がおかしい」などで親が気づきます。多くは乳頭炎型ですが、ステロイドの反応性が良く、完全回

復しやすいです。発症についてはウイルス感染やワクチン接種後など季節性があると言われています。この患者さんは両側性でしたが、ステロイドパルス療法を3クール行い(図8)、その結果、視力は1.0近くに回復しました。

小児視神経炎は、急性散在性脳脊髄炎(ADEM)か否かが問題になります。視神経炎で脳症がある場合はADEMですが、視神経炎があっても脳症がなければclinically isolated syndrome(CIS)に診断が変わってきます。CISは多発性硬化症への移行が多いですが、一方、ADEMは多発性硬化症への移行が少ないです。ご家族には「小児視神経炎は、初期は非常に重篤だが、完全回復しやすい。しかし、多発性硬化症への移行は決して少なくありません」と説明した方がいいでしょう。

・抗AQP4抗体陽性視神経炎と抗MOG抗体陽性視神経炎

1つトピックスがあります。視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の新しい国際基準です¹⁾。検査結果が抗AQP4抗体陽性視神経炎、そしていくつかの主症状があてはまった場合はNMOSDと診断がつくというものです。視神経炎は主症状のトップにあります。

日本神経眼科学会主導で全国調査しました²⁾。神経眼科を専門とする施設に前向きに調査したところ、33施設、531人のデータが集まりました。抗AQP4抗体陽性が12%、抗MOG抗体陽性が10%、ダブルネガティブが77%でした。この中には多発性硬化症も含まれています。

抗AQP4抗体陽性視神経炎は年齢が中間値52.5歳と比較的高齢、女性に多く84%を占めました。視力低下は重篤

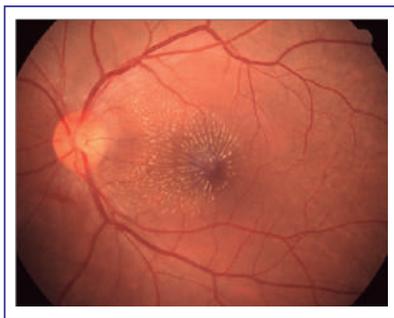
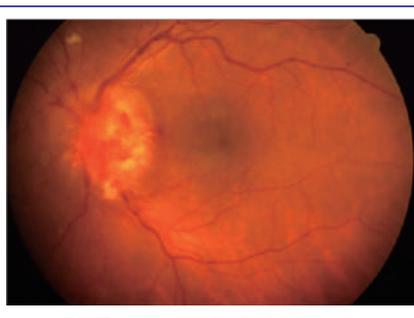
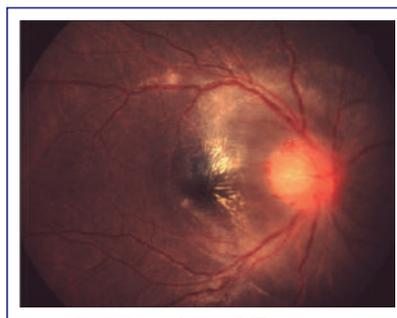


図5 Leber特発性星芒状視神経網膜炎



ペット飼育歴、ひっかき傷、熱発の有無
視神経乳頭の腫脹、白斑、隆起性結節、出血

図6 ネコひっかき病



生食の嗜好(レバ刺しを週2回食べた)

図7 イヌ蛔虫症

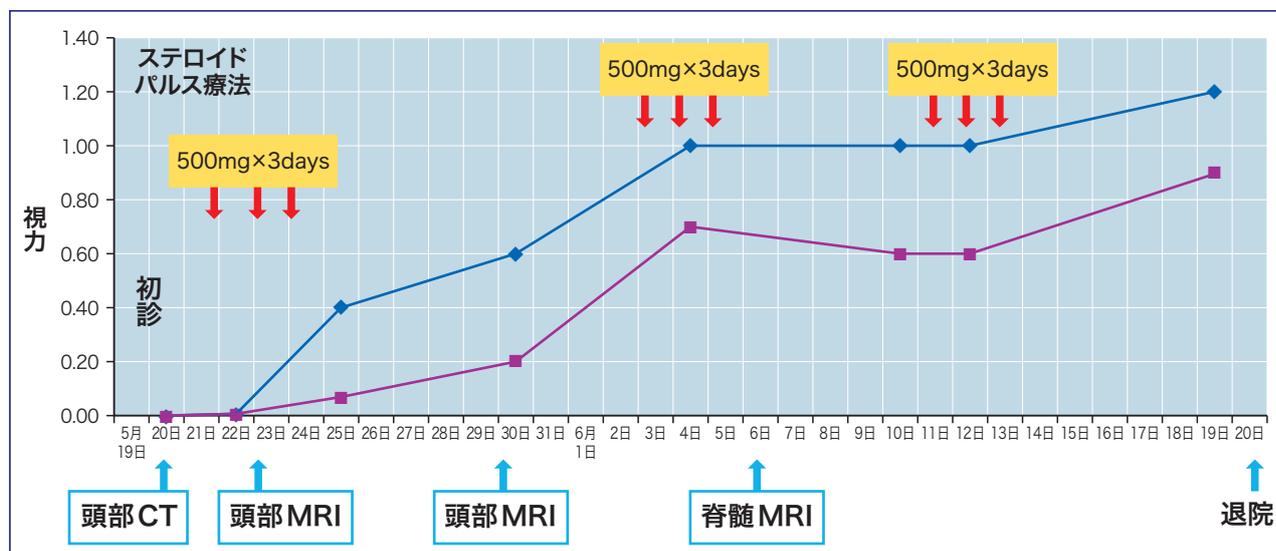


図8 小児視神経炎の治療例

で指数弁以下が半分以上ありました。視野異常は中心暗点だけでなく、全体にわたっています。ステロイド治療の抵抗性により血漿交換に至った症例が32%、予後は不良で最終的にも指数弁以下が22%でした。しかし、乳頭炎型では少し予後が良好だったというデータが出ています。自己抗体の陽性率は抗SS-A抗体が最も高く、17%が陽性でした。MRIによる所見ですが、1/2以上の長い視神経病変が多く、特に眼窩の後方に多くありました。

対して、抗MOG抗体陽性視神経炎は年齢の中間値が47歳ですが、30歳代と50歳代の2峰性のピークとなりました。男女比はほとんど同じです。76%が乳頭炎型、眼球運動時痛が77%ありました。パルス療法のみで回復したのは83%、予後は比較的良好で74%が視力0.7以上と生活に困らない程度まで回復しています。視神経全体の腫脹が強く、視神経病変の長さは1/2以上ですが、抗AQP4抗体陽性視神経炎と異なり、眼窩の前方に病変が多くありました。また、神経からその周りの硬膜を超え、眼窩の脂肪組織まで炎症を起こす強いタイプ(perineural enhancement)もあります(図9)。

解析してみると「高齢」「MRIでの長い病変」「抗AQP4抗体陽性視神経炎」が予後不良でした。反対に抗MOG抗体陽性視神経炎は予後が良かったという結果でしたので、抗体検査の重要性がクローズアップされました。(巻末「コラム」参照)

虚血性視神経症

虚血性視神経症は高齢者に多く、突発的に発症します。

RAPDは陽性、非動脈炎性の場合は無痛性となります。乳頭所見では部分的な蒼白浮腫、出血、白斑、網膜動脈狭細化などがありますが、視神経乳頭がどのような範囲で腫れているかがポイントになります。

この患者さんの場合、上半分腫れているのが分かります(図10)。視野は下半盲、こうした部分的な腫れ方により視野異常になりますが、痛みの有無によって動脈炎性と非動脈炎性が鑑別されます。蛍光眼底造影検査で見てみると網膜動脈には血液が入っていきませんが、脈絡膜には血流がなくなっています(図11)。視神経は脈絡膜と同じ毛様動脈系なので、視神経乳頭にはセグメンタルに血流が入っていないことがわかります。虚血性視神経症においては、まず動脈炎性と非動脈炎性の鑑別、要するに巨細胞性動脈炎なのかどうかを鑑別し、さらに症状、血液の検査などで鑑別していきます。

さらに、頻度が高い視神経炎と虚血性視神経症の2つの疾患の鑑別をどのように行うかです。年齢において虚血性視神経症は50歳以上となっていますが、抗AQP4抗体の場合があるので一概に決められません。視野においても難しい。鑑別の指針のポイントとなるのは「眼球運動時痛の有無」「視神経乳頭所見」になります。

遺伝性視神経症

・Leber 遺伝性視神経症 (LHON)

この疾患の患者さんはほとんどが10代から20代の若い男性です。就職や進学を控えている時期に重篤な視力低

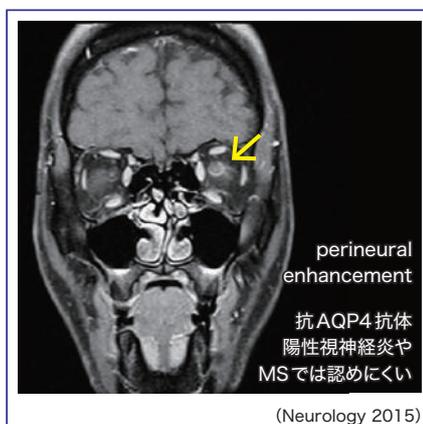


図9 抗MOG抗体陽性視神経炎：MRI



図10 虚血性視神経症

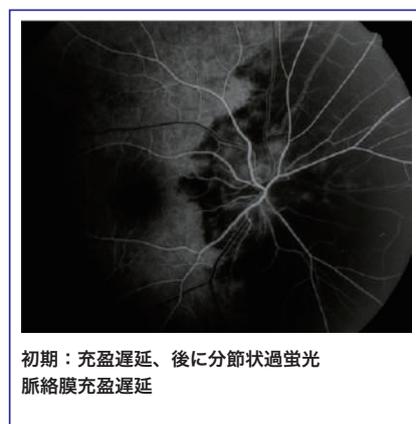


図11 虚血性視神経症：蛍光眼底造影検査



乳頭が異様に赤い
浮腫は比較的軽度
血管の蛇行

図12 LHON

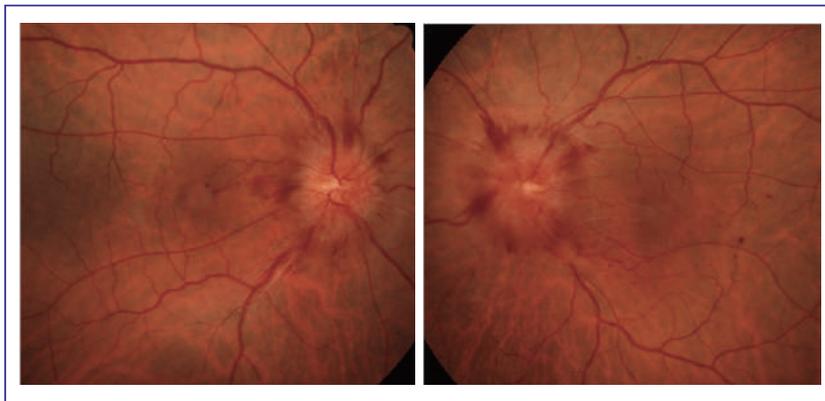
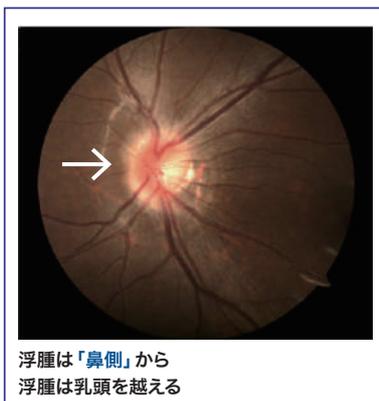
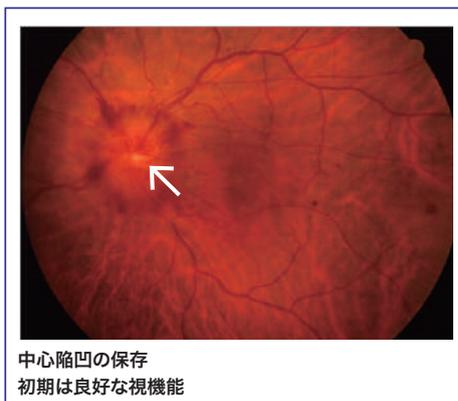


図13 うっ血乳頭



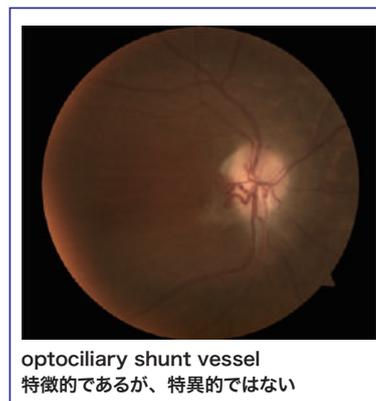
浮腫は「鼻側」から
浮腫は乳頭を越える

図14 うっ血乳頭：初期



中心陥凹の保存
初期は良好な視機能

図15 うっ血乳頭



optociliary shunt vessel
特徴的であるが、特異的ではない

図16 視神経鞘髄膜腫

下が起こります。両側性、0.1以下の視力になり光覚に至らない疾患で、2015年に難病指定となりました。中心暗点をきたし、周辺は比較的正常な状態です。母系遺伝やたばこが一番のリスクファクターです。2014年に日本神経眼科学会が全国調査した結果では、患者の93%が男性、ミトコンドリア遺伝子11778変異が原因の86.5%を占めました³⁾。

この症例は視神経乳頭が異様なくらいに赤いのですが、浮腫は強くありません。視神経乳頭周囲の血管が太く蛇行して拡張しているのがわかります(図12)。眼底の網膜血管はblood-brain barrierと同じような血液網膜関門があり、通常、血液が漏れてくることはありません。蛍光眼底造影検査をしても蛍光色素が漏れてこないため、拡張性微細血管症と判断されます。これがLHONの大きな特徴です。視神経乳頭が赤い割に、浮腫が強くないのはこうした理由からさ

ています。高齢発症でもLHONは否定できません。高齢でタバコ、アルコールの嗜好がある場合でも遺伝子検査を行うと、結構見つかるケースがあります。

LHONはミトコンドリア視神経症として知られていますが、ミトコンドリア視神経症は遺伝性ばかりでなく、環境因子や酸化ストレスなど他の要因が加わって発症する後天性もあります。後天性としては、葉酸やビタミンB₁₂の欠乏による栄養障害性視神経症、タバコやアルコールなどによる中毒性視神経症、抗菌薬による薬剤性視神経症があります。

うっ血乳頭

両側性で視神経乳頭が腫れて出血している症例(図13)ですが、これがうっ血乳頭です。定義としては頭蓋内圧亢進が原因です。最初は腫れているだけで視力は良好ですので、視機能と眼底所見からうっ血乳頭を診断することにな

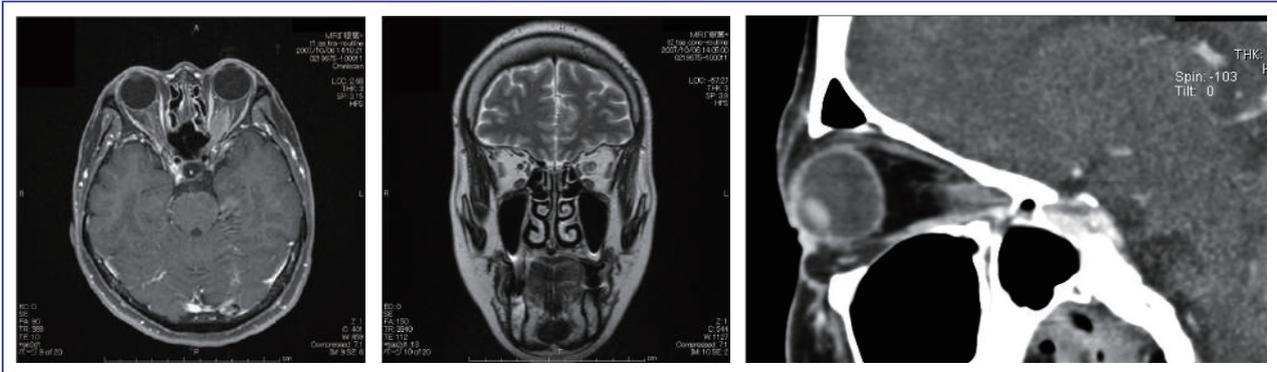


図17 視神経鞘髄膜腫 造影CT/MRI tram-track sign

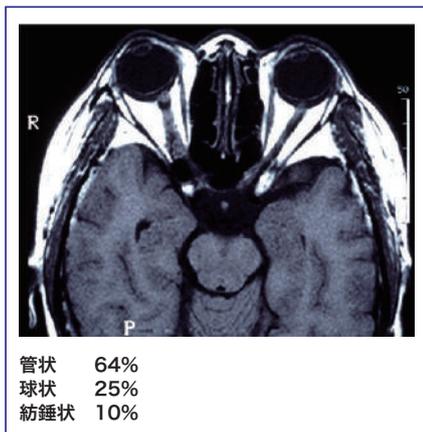


図18 視神経鞘髄膜腫の型

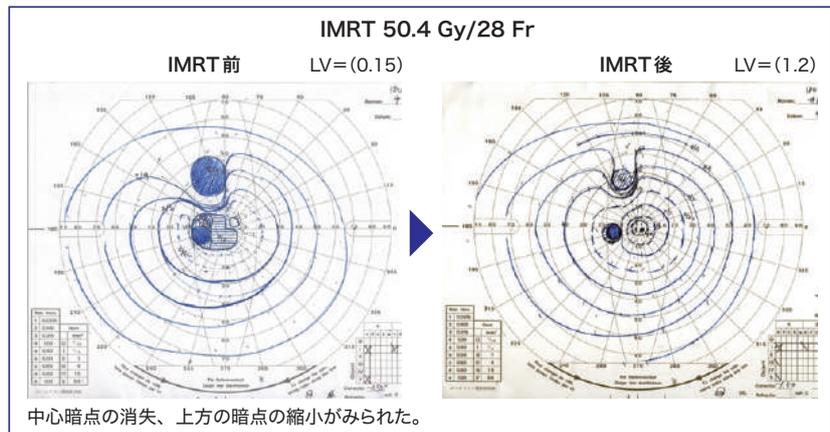


図19 視神経鞘髄膜腫の放射線治療例

ります。通常、こうした患者さんが最初に脳神経内科を受診することはないと思いますが、眼科医としては視神経炎ではないと明確に診断しなければなりません。

視神経乳頭の腫脹には見方があります。初期には浮腫は鼻側で見られ、上方、下方に広がり、さらに耳側に腫れが広がります。これがうっ血乳頭の腫れ方の特徴となります(図14)。

また、うっ血乳頭は中心陥凹が腫れません。視神経炎では中心陥凹も含めて全体的に腫れますが、うっ血乳頭の場合、出血があり周辺が腫れても中心陥凹は保存されています(図15)。これは非常に特徴的です。

視神経鞘髄膜腫

中年女性に多く、緩徐に進行する片側性の視機能障害、RAPDは陽性を呈し、ステロイドパルス療法は無効です。視神経乳頭の所見も腫脹や萎縮など様々で、診断は画像

所見で行います。

これはoptociliary shunt vesselで、拡張して異様に蛇行した血管が特徴的です(図16)。視神経が圧迫され、本来神経の中に通っている網膜中心静脈が環流障害を起こし、脈絡膜の方に流れているという所見です。MRI画像を見ると造影剤で実質が染まらず、周辺が染まるという状況でtram-track signがみられます(図17)。

形が紡錘型のものは10%とそれほど多くありません。球状が25%、管状型で全体的に太くなっているものが64%と圧倒的に多いです(図18)。造影検査で実質が染まらずに周辺が染まるのが特徴的で、管状型を視神経炎と誤診しないことが重要です。

手術は確実に視力が低下するため、高度な視力低下をきたし、頭蓋内進展もしくは眼球突出が著明の場合以外は行いません。近年は治療法としては定位放射線治療によ

る分割照射を施行します。

当院ではIMRT、強度変調放射線治療を主体に治療を行っています。視神経は繊細な組織ですので、わずかな放射線治療でも視力障害起こします。虚血性神経症や脱髄を起こしたりしないように、放射線に強弱をつけながら精密に治療する方法です。この症例は、50.4Gyを28回に分けて照射しました。治療する前は視力0.15の視野異常でしたが、治療後は1.2まで回復し、中心部の暗点もなくなりました(図19)。当院ではすでに20例以上の治療が行われています。

References

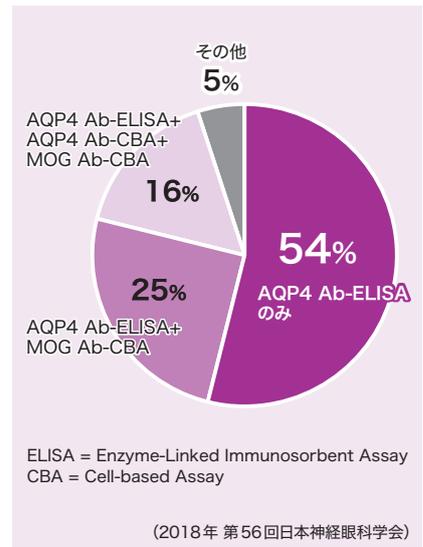
- 1) Wingerchuk DM; International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85: 177-189.
- 2) Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, Nakamura M, Hoshi K, Goseki T, Mashimo K, Mimura O, Yoshitomi T, Tanaka K; for the working group on diagnostic criteria for refractory optic neuritis based on neuroimmunological perspective. Epidemiological and clinical characteristics of optic neuritis in Japan. Ophthalmology doi: 10.1016/j.ophtha.2019.04.042. [Epub ahead of print]
- 3) 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 2017; 27: 447-450.

Column

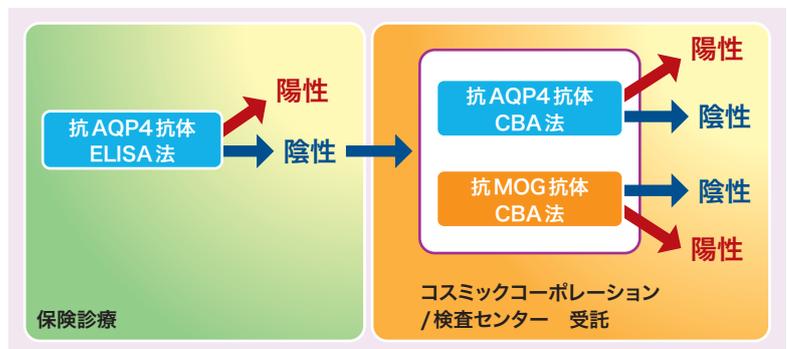
コラム：難治性視神経炎の診断フロー

2018年に日本神経眼科学会のセミナーにて「難治性視神経炎が疑われた場合の初回検査」についてアンケート調査を行ったところ、半数以上がAQP4 Ab-ELISA法のみとの回答でした(図A)。

ステロイド抵抗性で抗AQP4抗体陽性視神経炎だと考えられる症例については、AQP4 Ab-ELISA法が陰性であっても、より正確に測定するためにCBA法による測定が必要になります(図B)。



図A 難治性視神経炎を疑った場合の初回検査は？



図B 難治性視神経炎の診断フロー

発行元

