

第57回日本神経眼科学会総会 モーニングセミナー1

# 抗AQP4抗体・抗MOG抗体陽性視神経炎 歴史的経緯と最近の話題

■ 2019年10月5日(土)

■ ロイトン札幌3F ロイトンホールA



演者

高橋 利幸先生

国立病院機構米沢病院  
脳神経内科 診療部長

座長

敷島 敬悟先生

東京慈恵会医科大学  
眼科学講座 教授

## 座長からのメッセージ

神経眼科では抗AQP4抗体ならびに抗MOG抗体陽性視神経炎はトピックスとなっています。今回のセミナーは、抗体陽性中枢性炎症性疾患に関して本邦における中心機関である東北大学で最先端のご研究をされている高橋利幸先生をお迎えしました。

はじめに、抗AQP4抗体の発見の歴史、NMOSDの国際診断基準、抗AQP4抗体測定が診断には不可欠であること、CBA法が推奨されている点を概説されました。次に、抗MOG抗体の動物実験における発見の歴史とその高次構造について述べられ、高次構造の蛋白抗原をより確実に認識するためにはCBA法が優れていること、live CBAの有用性を紹介されました。続いて、東北大学における抗体陽性視神経炎の頻度、年齢、性差、MRIの特徴について講演されました。MOG陽性例のMRI所見では、視神経の強い腫脹、蛇行、視神経周囲炎が高頻度に認められたとのことでした。最後に、急性期と再発予防の治療について言及され、急性期ではステロイドパルス療法なしでの血液浄化療法は推奨されない点を強調されていました。

本講演は早朝開催にもかかわらず多くの方が参加され、神経眼科医にとって非常に有益で、excitingなものでした。

## Summary

### 診断法について

- 抗AQP4抗体測定、抗MOG抗体測定ともに、視神経炎診療における疾患マーカー／予後予測因子として欠かれない検査になりつつある (live CBAでの測定が推奨)。
- 抗AQP4抗体ELISA法が陰性の場合、15%前後の偽陰性が予想されるため、抗AQP4抗体 (CBA法)、抗MOG抗体の測定が推奨される。

### 抗AQP4抗体陽性例について

- 炎症中枢神経疾患のコア症状 (視神経炎など) があり、他疾患でなければNMOSDと診断される。
- 急性期治療では、まずステロイドパルス療法が行われ、効果不十分時は血液浄化療法の適応となる。再発予防には、ステロイド (+免疫抑制剤) 内服が行われる。

### 抗MOG抗体陽性例について

- 症状・病態は多彩で、小児例ではADEMが、成人例では視神経炎が目立つ。
- 急性期治療では、まずステロイドパルス療法が行われ、効果不十分時は血液浄化療法やIVIgが検討される。再発予防には、ステロイド (+免疫抑制剤) 内服が行われることが多いが、継続投与の是非に関してまだ一定の見解はない。
- 治療反応性や長期予後が良い場合が多いが、難治例の報告も散見されるため、治療反応性を見ながらの個別検討が望ましい。

共催：第57回日本神経眼科学会総会  
株式会社コスミックコーポレーション

# 抗AQP4抗体・抗MOG抗体 陽性視神経炎 歴史的経緯と最近の話題

高橋 利幸 先生

国立病院機構米沢病院 脳神経内科 診療部長

Keywords : NMOSD、抗AQP4抗体、抗MOG抗体、live CBA、高次構造依存、ADEM、非特異染色、ステロイドパルス療法、血漿浄化療法

症例の臨床的解析から抗AQP4抗体が同定されました。病因性も確認されており、視神経脊髄炎関連疾患 (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders 以下 NMOSD) の診断マーカーとして認められています。一方、抗MOG (Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein) 抗体は動物実験から抗体が同定されており、病態・症状はかなり多彩です。名称はまだ統一されておらず、抗MOG抗体関連脳脊髄炎と一括される場合があります。病因性もかなりの部分あると思われそうですが、まだ検討が必要な状況にあります。

東北大学内での頻度を確認したところ2018年は国内の脳神経内科、小児科、眼科から3,300例の抗MOG抗体測定依頼がありました。眼科は眼科20施設から153例の視神経炎疑い例の検査依頼でした。結果は68例(44%)が抗AQP4か抗MOGの抗体が陽性で、内訳は抗AQP4抗体が11例(7%)、抗MOG抗体が57例(37%)です(図1)。視神経炎の中に抗AQP4抗体・抗MOG抗体陽性例が一定数以上を占めるのはまず間違いないと思われま

・2018年1月～12月は、国内の脳神経内科・小児科・眼科から、3300例の抗MOG抗体測定依頼あり。

・20施設の眼科から、153例の視神経炎疑い例の検査依頼あり、68例(44%)が、抗AQP4抗体もしくは抗MOG抗体陽性。

・抗AQP4抗体陽性：11例(7%)

・抗MOG抗体陽性：57例(37%)

※Double Positive：無

※地域・施設・対象・測定方法等により報告上の頻度は異なる

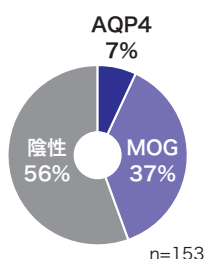


図1 東北大学に測定依頼のあった視神経炎疑い例の抗体測定結果(2018年)

## 抗AQP4抗体の歴史と最近の位置づけ

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica 以下 NMO) は19世紀前半から「視神経と脊髄に病変が出現する疾患」として報告されるようになり、1894年にフランスのDevicらが現在の名称を提唱しました。その後100年間は散発的に報告が行われ、1999年にWingerchukらが近年の研究発展の基盤となる診断基準を提唱しています。これを基準に最近の研究が始まりました。

NMOの診断基準が確定し、1999年に自己抗体や自己免疫疾患の合併頻度が高いということが確認されています。さらに2002年には病理学的に液性免疫の関与が確認されました。2004年、患者の血清中にマウス脳微小血管周囲に反応するIgG (NMO-IgG) の存在を報告、そして翌2005年にNMO-IgGの対応抗原がAQP4であることを確認しています。2006年、NMO-IgGを軸に診断基準案が改訂となり、脳病変があってもNMOと診断することが可能となりました。同年、live CBA (Cell-based assay) による抗AQP4抗体測定が確立しています。2007年にはNMOの診断基準を部分

Table 1 NMOSD diagnostic criteria for adult patients

### Diagnostic criteria for NMOSD with AQP4-IgG

- At least 1 core clinical characteristic
- Positive test for AQP4-IgG using best available detection method (cell-based assay strongly recommended)
- Exclusion of alternative diagnoses\*

ELISAではなくCBAが推奨されている

### Diagnostic criteria for NMOSD without AQP4-IgG or NMOSD with unknown AQP4-IgG status

- At least 2 core clinical characteristics occurring as a result of one or more clinical attacks and meeting all of the following requirements:
  - At least 1 core clinical characteristic must be optic neuritis, acute myelitis with LETM, or area postrema syndrome
  - Dissemination in space (2 or more different core clinical characteristics)
  - Fulfillment of additional MRI requirements, as applicable
- Negative tests for AQP4-IgG using best available detection method, or testing unavailable
- Exclusion of alternative diagnoses\*

Wingerchuk DM, et al. *Neurology*. 2015;85(2):177-189.

抗AQP4抗体陽性で、矛盾のない病変・所見があればNMOSD

※seronegative NMOSDの基準は、あまり有用ではないと思われる。

図2 最近の国際的なNMOSD診断基準(2015年～)

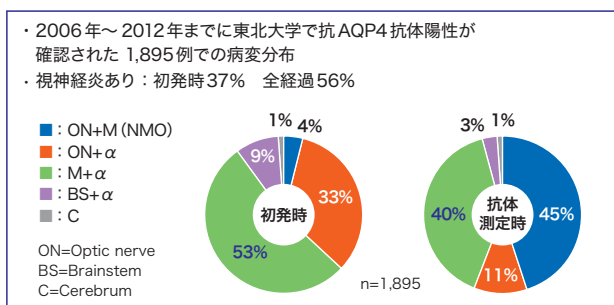


図3 抗AQP4抗体陽性例における視神経炎の頻度

的に満たす症例も含むNMO spectrum disorderという疾患概念が提唱されました。

現時点でのNMOSDの国際診断基準は**抗AQP4抗体陽性がメインとなっており、さらに矛盾のない病変・所見があればNMOSDと診断**することができます。ただ、国内では診断をELISA法で行っていますが、診断基準上はCBA法が推奨されています<sup>1)</sup>(図2)。日本神経眼科学会のガイドラインにおいても同様で、コア症状があり抗AQP4抗体陽性で他疾患が除外されればNMOSDと診断を下すことになります。

NMOSDの最も単純な動物モデルの病態は、自己寛容の破綻による抗AQP4抗体の出現、血液脳関門の透過性亢進、さらにComplement Dependent Cytotoxicity (CDC)、Antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity (ADCC)による傷害が起きて発症します<sup>2)</sup>。病因性は確実と思われませんが、抗AQP4抗体が血中にあるだけでは発症しないので、何かトリガーがあるのではないかと考えられています。

視神経炎の頻度ですが、2006～12年に東北大学での抗AQP4抗体陽性1,895例の病変分布を見ると、初発時で37%、一定期間経過すると56%で視神経炎が確認されています(図3)。**発症年齢によって視神経炎の頻度は変化し、若年に多く年齢上昇につれて減少していく傾向にあります(図4)。**

### 抗MOG抗体の歴史と最近の位置づけ

MOGの歴史は1930年代に行われた実験的自己免疫性脳脊髄炎(Experimental Autoimmune Encephalomyelitis 以下EAE)の研究に遡ります。EAEとは実験動物に中枢神経系由来のタンパク質を接種して自己免疫性の脳脊髄炎を発症させるもので、一般に多発性硬化症のモデルとされています。1960年代、EAE動物血清中に補体依存性脱髄を起

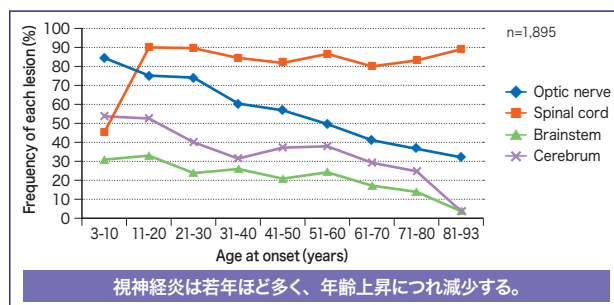


図4 抗AQP4抗体陽性例の発症年齢別病変分布

こす抗体が出現していることが判明しました。1970～80年代には全脳ホモジネートによるEAEで血清中の自己抗体が特定されました。さらに対応抗原が中枢神経系の髄鞘にあるMyelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG)であることが判明しました。

抗MOG抗体は動物実験によるCBA法の測定によって発見されました。抗MOG抗体について動物を用いた実験ではいろいろなことが解明されましたが、臨床では明確な重要性が示されず、しばらく暗礁に乗り上げたような状態がありました。2000年代中頃から抗原の高次構造に依存した抗MOG抗体の判別の重要性が認識され、改めて研究の進展が見られるようになります。現在では、CBA法によるMOG発現細胞を用いた間接蛍光抗体法やフローサイトメトリーによる測定が主体となりました。

抗体測定としてのCBAは神経免疫疾患領域の歴史において抗神経抗体測定の前段階にあると思われる。従来の抗神経抗体測定が一次構造の蛋白を抗原としてきたことに対し、近年では高次構造を保持した蛋白を抗原とした検査系が発展してきました。現在の神経免疫領域でCBAと言った場合は、通常、細胞を用いた高次構造を保持した膜蛋白を抗原とする抗体検出系を意味します。

従来の抗神経抗体測定とCBAの違いですが、従来型は一次構造の蛋白を抗原としており抗原発現部位は細胞質や核内になります。一方、**CBAは高次構造の蛋白を抗原としているので抗原局在部位が細胞膜上となり、特に細胞外ドメインを抗原として認識**する自己抗体の検査に有用です(図5)。そのため例えば抗AQP4抗体はWestern blot法では検出することができません。抗MOG抗体についても測定は従来型でも不可能ではありませんが、一致が難しくなります。やは

り、CBAで測定することが望ましいと思われます。

またlive CBAという言葉がありますが、これは細胞を固定せずに生きた状態で行う検査系を意味します。固定後のCell-Based Assayよりも有用と考えられており、現在では世界的に汎用されています。NMOSDの診断基準上も「CBAを強く推奨する」と示されていますが、これは一般的にlive CBAと解釈されています。最近ではフローサイトメトリーもlive CBAに含まれることが多く、我々のような顕微鏡観察での判定法はmicroscopic live CBAと呼ばれつつあります。

### 抗体陽性視神経炎の特徴

抗MOG抗体陽性例の病態や症状は、ADEM (Acute Disseminated Encephalomyelitis) やMDEM (Multiphasic Disseminated Encephalomyelitis) を中心に多彩です(図6)。若年期に白質病変が広汎に認められ、成人になるに従って脳病変が減少して視神経炎や脊髄炎が残る、そういったイメージです。このことについては髄鞘の成熟との関係性が指摘されています。

MOG関連の報告を読む際に注意すべき点をまとめました(図7)。現行の抗MOG抗体測定では非特異染色に埋もれてしまうため、低抗体価例を的確に検出することはできません。当科からの報告も含め、**現在報告されている抗MOG抗体陽性例の全ては、中等度以上の抗体価を持った例であることに注意が必要です。**今後、検査系の改良とともに低抗体価例も含めた解析が可能になることを望みたいと思います。

次に東北大学における視神経炎の臨床解析を紹介します。これは1990~2015年に視神経炎を発症し、経過中に抗AQP4抗体、抗MOG抗体を東北大学で測定した152例を集めたものです。多発性硬化症(Multiple Sclerosis以下MS)の視神経炎、抗AQP4抗体陽性の視神経炎、抗MOG抗体陽性の視神経炎を比較、解析しました<sup>3)</sup>。

男女比で見ると抗AQP4抗体陽性視神経炎は強い女性優位を示しましたが、抗MOG抗体陽性視神経炎ではほぼ1:1に近い状態でした。発症年齢は抗AQP4抗体陽性の視神経炎が高めで平均40歳台、次いで抗MOG抗体陽性視神経炎、MSの視神経炎の順に若くなっています。MSの視神経炎はほぼ50歳以下ですが、**抗AQP4抗体陽性視神経炎と抗MOG抗体陽性視神経炎はかなり幅広く分布している**

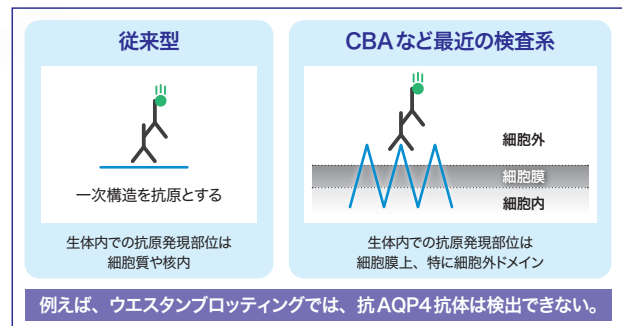


図5 従来型抗神経抗体測定とCBAの違い

- ・ Leukodystrophy-like lesions
- ・ ADEM / MDEM
- ・ Pediatric MS
- ・ Optic neuritis / Myelitis (NMOSD)
- ・ Meningitis / Cortical encephalitis
- ・ Atypical / Tumefactive adult MS
- ・ Epilepsy

若年から成人にかけての髄鞘成熟により、大脳白質病変が生じにくくなり、病態・症状に差が出ている可能性がある。

図6 抗MOG抗体陽性例の病態・症状

- ・ 現行の抗MOG抗体測定では、低抗体価例を的確に検出することはできない(非特異染色に埋もれるため)。
- ・ 当科からの報告も含め、現在報告されている抗MOG抗体陽性例の全ては、中等度以上の抗体価を持った例であることに注意が必要である。
- ・ おそらくは、抗MOG抗体陽性例のうち、重症度が低めの一群が抜け落ちたような解析結果になっていると推測される。
- ・ 今後、検査系の改良とともに、低抗体価例も含めた解析が可能になることが望ましいと考えられる。

図7 抗MOG抗体関連の報告を読む際に注意すべき点

ので、発症年齢にはとらわれずに鑑別を進めていただきたいと思います。

視神経炎の画像的な特徴については特に抗MOG抗体陽性視神経炎において視神経の強い腫脹(90%)、視神経の蛇行(80%)、視神経周囲炎(70%)などが認められます。また、視神経乳頭浮腫も多いと報告<sup>4)</sup>されています。

視神経炎の病変分布において両側視神経炎を見ると抗MOG抗体陽性例が30.3%と非常に多く、次いで抗AQP4抗体陽性例の11.3%、MS症例が4.5%となっています。視神経交叉部病変は抗AQP4抗体陽性例が最も多く、次いで抗MOG抗体陽性例、MS症例の順ですが、MS症例はほとんどない状態でした。

視神経炎の重症度に関しては急性期において抗AQP4抗体陽性、抗MOG抗体陽性、MSのどの視神経炎も重症となり、視力が0.01未満まで低下することが確認されています。

- ・ AQP4-ON (抗AQP4抗体陽性視神経炎)、MOG-ONともに、重度の視力障害・視野障害を呈することが多い。
- ・ いずれの視神経炎も、速やかな治療開始(ステロイドパルス療法)が望ましい。
- ・ 特にAQP4-ONは、治療抵抗性が予想され、画像上長い病変を認めるが、MOG-ONの特徴がない場合、要時血液浄化療法適応を躊躇しない方がよい。

#### 【抗MOG抗体陽性視神経炎の特徴】

- ・ 眼痛を伴い、視神経乳頭浮腫を呈することが多い。
- ・ 視神経の腫脹が強く、蛇行様になることがある。
- ・ 視神経周囲炎を呈することが多い。
- ・ 予後が良い場合が多いが、1割程度難治症例がある。

### 図8 抗AQP4抗体/抗MOG抗体陽性視神経炎の特徴

視神経炎の予後ですが、急性期から1年以上経過した段階で確認したところ抗AQP4抗体陽性視神経炎が圧倒的に悪い結果となっており、これについては病変長との相関がありました。後遺症を残すケースも出てきています。一方、一般的に抗MOG抗体陽性視神経炎は予後が良いと言われていますが、1割程度はそうでない症例があり(図8)、今後の検討課題になると思われます。不良例について検討したところ全て無治療か治療開始遅延であり、早期に治療が開始されていれば予後が良かった可能性があります。

#### 抗体陽性視神経炎の診断フロー

診断フローですが、現行では抗体陽性視神経炎が疑われる場合、外注検査でELISA法での抗AQP4抗体測定が可能になっています。ただ、**15%前後の偽陰性が予想されており、結果に疑義がある場合はCBAによる抗AQP4抗体、抗MOG抗体測定が推奨されます(巻末コラム参照)**。

#### 抗体陽性視神経炎の治療

抗AQP4抗体陽性の場合、急性期ステロイド抵抗性や血液浄化療法を念頭に置きますが、再発の可能性があります。同時に再発予防に免疫抑制剤も考慮すべきだと思います。抗MOG抗体陽性の場合には予後がいいケースが多いのですが、ある程度再発が起こります。難治・予後不良が出てくるがあるので注意が必要です。免疫抑制剤の使用法については、まだ是非が未確定となっています。

急性期中枢神経系脱髄疾患の治療に関しては、ガイドラインの通りですが、**ステロイドパルス療法無しでの血液浄化療法は推奨できません**。抗体価がリバウンドして激し

い再発が起きた例があり、まずステロイドパルス療法を行って血液浄化療法という順に進めていただければと思います。

分かりにくいのは、抗AQP4抗体陽性例における2回目以降のステロイドパルス導入の考え方です。東北大学で1991～2008年に行われた抗AQP4抗体陽性視神経脊髄炎の急性期加療状況を調査した結果、次のことがわかりました。

まず、急性期ステロイドパルス療法を繰り返す場合、1回、2回、3回と回を重ねる毎に改善度が下がります。**血液浄化療法については早期に開始した方が高い有効性が得られません**。そのため、1回目のステロイドパルス療法で不十分さを感じた場合は、2回目のステロイドパルス療法よりも血漿浄化療法の優先が推奨されます。例えば、1回目のステロイドパルス療法で8～9割改善した症例には追加で2回目を行います。1回目で5～6割改善の場合は2回目でも改善不十分が予想されるため、血液浄化療法を行うことが推奨されます。

次に抗MOG抗体陽性例については、抗AQP4抗体陽性例に準じますが、長期予後が良い場合が多いため、治療反応性をみつつ個別検討が望ましいと考えられます。東北大学の小児発症MOG陽性5例の長期追跡結果(10～30年)をご紹介します。治療は急性期にステロイドパルスを1～3クールと数ヶ月のプレドニゾン投与、プレドニゾンは漸減しての投与です。5例とも数回の再発はありましたが、その後再発はなく、10～30年後の現在、後遺症は全くない状態で生活していることが確認されています。**小児科領域の短期的な急性期治療において効果が有効である場合、長時間経ても後遺症が全く無い状態で過ごしている可能性があることが示唆されました**。

#### 再発予防の治療

NMOSDの再発予防はガイドラインに従う形です。基本的にはプレドニゾンの内服と免疫抑制剤の内服になります。免疫抑制剤は効果発現までに数ヶ月を要するので、注意が必要です。

抗AQP抗体陽性例の再発について、東北大学では2019年当初までで10年間以上フォローアップされている69例、273回の再発を調査しました。再発は有意に群発して発生しており、一度再発した後の1～2年間に集中しています。特に再発後1年間は視神経炎の繰り返し、脊髄炎の繰り返し

など同じタイプの再発の繰り返しですが1年を経過するとその傾向は減少していきました。発症ならび再発後の1~2年間で再発予防として特に重要であり、それ以後は薬剤減量を検討する可能性が示唆されています。抗AQP4抗体陽性例は**発症・再発から1年間で特に要注意であり、安全圏を意識して漸減することが推奨**されます。

抗MOG抗体陽性例は予後良好例が多く、再発間隔も10数年にもおよぶ例が少なくありません。初発で経過が良好な場合はステロイドパルス後にプレドニゾロンを漸減し、数カ月目で中止という選択は十分あると思います。経過が悪い場合はプレドニゾロンの継続、もしくは抗AQP4抗体陽性例に準じた免疫抑制剤の投与という方法もあります。

抗MOG抗体陽性例でも回復不十分や再発頻回例は、抗AQP4抗体陽性例に準じたプレドニゾロン、免疫抑制剤の使用が推奨されます。病勢が強い場合はIVIg定期投与での改善例があるので、ご検討いただきたいと思います。

抗AQP4抗体・抗MOG抗体陽性視神経炎のまとめです(図9)。

抗AQP4抗体、抗MOG抗体は、ともに視神経炎診療における疾患マーカー、予後予測因子として欠かせない検査項目になっています。測定方法としてはlive CBAでの測定が推奨されています。抗AQP4抗体は最初にELISAで測り

- ・抗AQP4抗体測定、抗MOG抗体測定とも、視神経炎診療における、疾患マーカー / 予後予測因子として、欠かせない検査になりつつある(live CBAでの測定が推奨される)。
- ・いずれの陽性例も、急性期には、速やかなステロイドパルス療法施行が望ましく、特に抗AQP4抗体陽性例は、血漿浄化療法適応を念頭に置く必要がある。
- ・抗MOG抗体陽性例は、治療反応性や長期予後が良い場合が多いが、難治例の報告も散見されることから、治療反応性を見つつ、個別検討が望ましいと考えられる。

## 図9 抗AQP4抗体/抗MOG抗体陽性視神経炎のまとめ

ますが、その後の経過が疑わしい例に関しては、live CBAでの測定をご検討ください。

治療法についてはいずれの陽性例も急性期には速やかなステロイドパルス療法の施行が望ましいとされています。特に抗AQP4抗体陽性例については血漿浄化療法適応を念頭に置く必要があります。抗MOG抗体陽性例は治療反応性や長期予後が良い場合が多いのですが、難治例の報告も散見されるため、治療反応性を見つつ個別の検討が望ましいと考えられます。

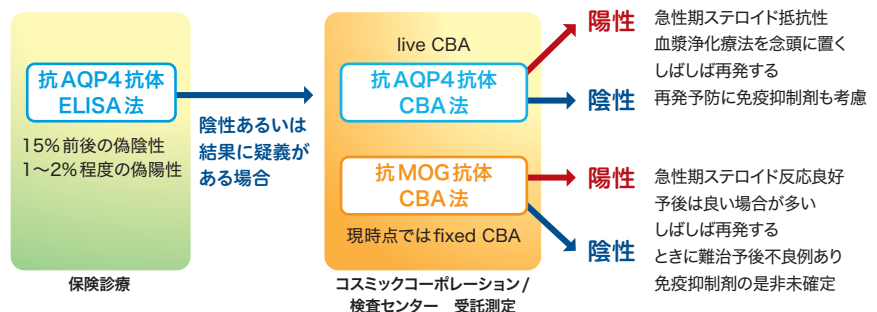
## References

- 1) Wingerchuk DM, et al. Neurology. 2015;85(2):177-189.
- 2) Wingerchuk DM, et al. Lancet Neurol. 2007;6(9):805-815.
- 3) Akaishi T, et al. J Neuroimmunol. 2016;299:152-157.
- 4) Biotti D, et al. J Neurol. 2017;264(10):2173-2175.

## Column

### コラム：抗AQP4抗体・抗MOG抗体陽性視神経炎の診断フロー

抗MOG抗体は、神経グリア細胞の構成蛋白質の1種であるMOGに対する抗体で、小児で好発する急性散在性脳脊髄炎(ADEM)や視神経脊髄炎(NMO)、多発性硬化症(MS)に関与していると言われています。以前はELISA法やWestern blot法によって測定されていましたが、現在ではCBA法が有用とされています。



発行元

 コスミック コーポレーション

