

フィンゴリモド導入後早期に視神経炎の再発を認めた ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体陽性関連疾患の1例

宮崎禎一郎¹⁾ 中嶋 秀樹^{1)*} 本村 政勝¹⁾²⁾ 田中 恵子³⁾
前田 泰宏¹⁾⁴⁾ 白石 裕一¹⁾ 辻野 彰¹⁾

要旨：症例は16歳の女性。2012年5月に左眼の疼痛と急激な視力低下が現れ、7日後に光覚弁になったが、ステロイドパルス療法が著効し視力は正常化した。発症11カ月後に大脳白質病変の出現を認め、多発性硬化症を考えフィンゴリモドを導入したが、19日後に左視神経炎を再発し同薬を中止した。発症から2年間、視神経炎再発、脊髄炎等で5回入院した。発症22カ月後の時点でミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)に対する抗体を測定し、全経過で陽性であったことが判明した。フィンゴリモドはアクアポリン4抗体陽性視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)のみならず、MOG抗体陽性関連疾患でも神経症状を増悪させる可能性がある。

(臨床神経 2016;56:265-269)

Key words：ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(MOG)抗体、フィンゴリモド、MOG抗体陽性関連疾患、視神経炎

はじめに

最近、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)に対する自己抗体は、視神経・脳・脊髄炎に関連することが報告され^{1)~7)}、一部の症例ではアクアポリン4(aquaporin 4; AQP4)抗体陽性の視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)⁸⁾との臨床的な鑑別が難しい。今回われわれは、MOG抗体陽性関連疾患にフィンゴリモドを導入し、早期に視神経炎(optic neuritis; ON)を再発した症例を経験した。MOG抗体陽性関連疾患の治療方針を検討する上で貴重な症例と考え報告する。

症 例

患者：16歳、女性

主訴：左眼痛と視力低下

既往歴：アレルギー性鼻炎、副鼻腔炎。

現病歴：2012年5月上旬より左眼痛が出現し、3日後から左眼視力低下、7日後近医MRIで左視神経の異常を指摘された。左眼光覚弁、左視神経乳頭腫大があり当科に1回目の入

院をした。急性特発性のONとして入院日よりステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g×3日間)を5クール施行し、眼痛は消失し左眼矯正視力は1.0まで改善した。再発予防薬は使用しなかった。2013年2月、両眼視力低下と右眼痛のため2回目の入院をした。微熱と脳脊髄液の細胞数増加(53/μl、単核球)があり、MRIでは右ONと左側頭葉にT₂強調高信号を認めた。ステロイドパルスおよび血漿交換療法により眼痛は消失し、後療法としてプレドニゾロン5mg/日を開始し視力は正常化した。同4月、MRIで右側海馬、扁桃体、右上側頭回皮質下および両側視床、左側脳室周囲、左前頭葉、帯状回、脳梁に無症候性のT₂強調高信号域が多発し(Fig. 1A)、一部に造影効果を伴っており(Fig. 1B)3回目の入院をした。5日後に皮膚分節の左L2以下にジンジンする異常感覚が現れ、MRI上、椎体レベルTh11の灰白質全体およびTh12の脊髄左側に淡いT₂強調高信号域が出現していた(Fig. 1C, D)。ステロイドパルス療法後、頭蓋内病変はいずれも縮小したが、右前頭葉皮質下に新たな無症候性病変が出現した。時間的・空間的多発と考え、2013年5月からフィンゴリモド0.5mgを開始した。19日後、左眼痛が現れ、さらに2日後に左眼視力が低下し、4回目の入院をした。MRIでは造影効果を伴う左

*Corresponding author: 長崎大学病院脳神経内科〔〒852-8501 長崎市坂本1-7-1〕

¹⁾ 長崎大学病院脳神経内科

²⁾ 現：長崎総合科学大学医療工学コース

³⁾ 金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域/神経内科

⁴⁾ 現：長崎川棚医療センター神経内科

(Received April 22, 2015; Accepted January 25, 2016; Published online in J-STAGE on March 24, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000756

ON があり再発と判断しフィンゴリモドを中止, ステロイドパルスおよび血漿交換療法により眼痛は消失した. その後, プレドニゾロン 20 mg/ 日を開始した.

初診時現症: 体温 37.8°C, その他一般内科所見に異常なし. 神経学的所見として左眼光覚弁, 瞳孔径右 3 mm, 左 6 mm, 左眼直接対光反射消失, 眼球運動正常. 左眼痛あり.

検査所見: WBC 9,600/ μ l, CRP 0.04 mg/dl, 電解質, 肝腎機能に異常なし. ACE, 抗核抗体, MPO-ANCA, PR3-ANCA および AQP4 抗体はいずれも陰性. MOG 抗体は 5 回の入院のうち 4 回分の治療前保存血清について Cell-based assay 法で測定し, 各々 640 倍, 2,560 倍, 1,280 倍および 40 倍の陽性であった. 脳脊髄液検査: 細胞数 1/ μ l (単核球), 蛋白 39 mg/dl, オリゴ

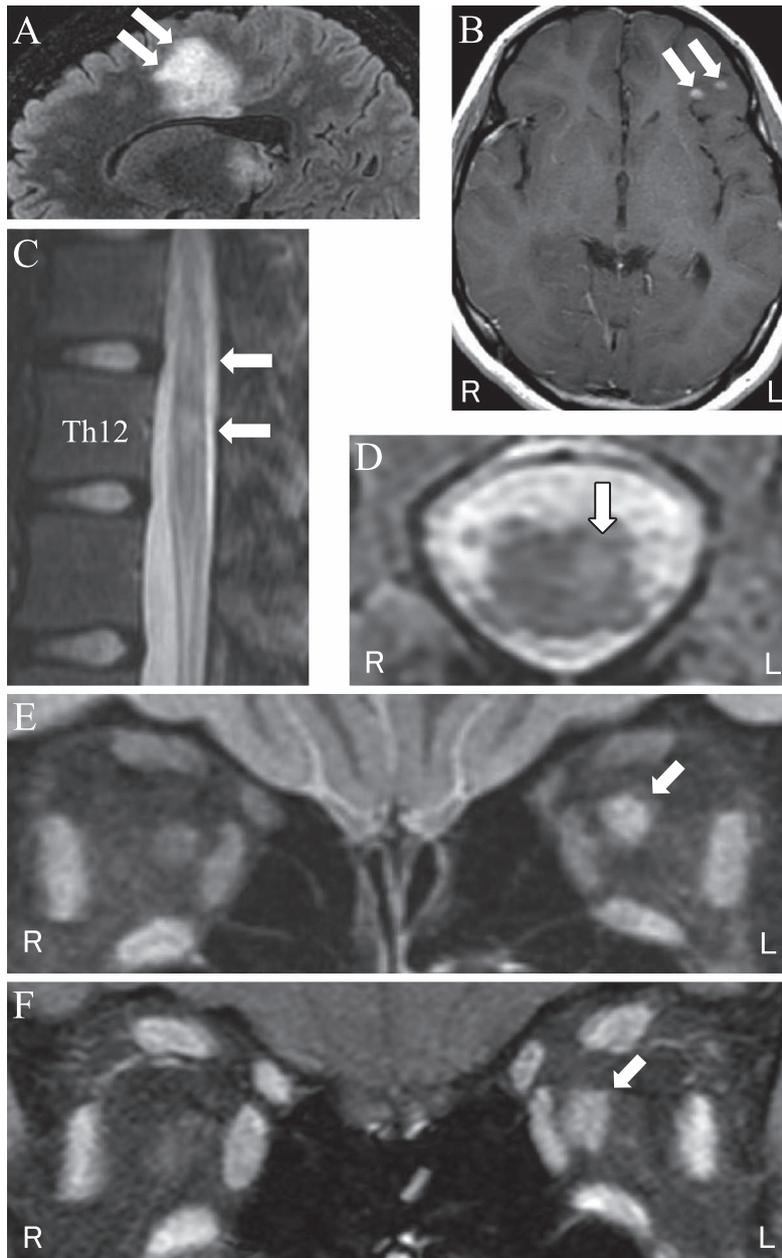


Fig. 1 Brain and spinal MRI findings.

A. Sagittal fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) view (3 T, TR 8,000 ms, TE 146 ms); B. Subcortical lesions in the left anterior and temporal lobes are enhanced with gadolinium on axial T₁ weighted imaging (3 T, TR 350 ms, TE 9 ms) 11 months from onset; C. Sagittal short T₁ inversion recovery (STIR) image at the Th11 and 12 vertebral level (3 T, TR 3,800 ms, TE 40 ms); D. Axial T₂ weighted fast spin echo (FSE) image at the Th12 vertebral level (3 T, TR 3,500 ms, TE 108 ms); E. Coronal STIR image showing a high signal lesion in the left optic nerve (3 T, TR 3,100 ms, TE 16 ms); F. The left optic nerve is enhanced with gadolinium on iterative decomposition of water/fat using echo asymmetry and least-squares estimation (IDEAL) imaging on admission (3 T, TR 483 ms, TE 10 ms).

クローナルIgGバンド陰性, MBP 121 pg/ml(基準値 \leq 102 pg/ml), HSV-1/2, Epstein-Barr ウイルス, HHV-6, 水痘・带状疱疹ウイルスおよびサイトメガロウイルス PCR 陰性, 細菌培養陰性, 細胞診 class I.

頭部 MRI: 左視神経が眼窩内全長に渡って腫大, T₂ 強調で高信号 (Fig. 1E), 造影効果あり (Fig. 1F).

経過: 2013 年 10 月, 左 ON 再発のため 5 回目の入院とし同治療を行った. 再発予防薬としてアザチオプリン 50 mg/日を追加したが嘔気が強く断念しタクロリムス 3 mg/日に切り替えた. 以後再発していない (Fig. 2).

考 察

急性の ON に対してステロイドパルス療法が著効したが, 再発予防が困難な視神経・脳・脊髄炎症例であった. 3 回目の入院時, 一部に造影効果を伴う頭蓋内白質・皮質下と脊髄病変が現れ, 時間的・空間的な多発性の病変を認め, 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) と診断しフィンゴリモドを開始したが, 投与開始早期の 19 日後に ON を再発した.

当科では本例を含めた MOG 抗体陽性 ON について報告してきた²⁾. MOG 抗体は, 新たな疾患の指標として注目され ON との関係が示唆されている^{1)~7)}. MOG 抗体陽性例は, 若

年に多く, ON, 脊髄炎の合併が多い^{1)3)~7)}, 深部白質病変が多い⁵⁾, AQP4 抗体陽性 NMOSD と比較し抗核抗体などの自己抗体陽性例が少ない⁶⁾, 脳脊髄液オリゴクローナル IgG バンド陰性例が多い^{2)~7)}, 治療反応性がきわめて良好⁴⁾⁶⁾⁷⁾などの特徴を呈し, 本例でもこれに合致した. MOG 抗体陽性両側 ON 9 例中 6 例に先行感染があった報告⁴⁾があり, 本例には副鼻腔炎があった.

本邦ではフィンゴリモドを使用した後に AQP4 抗体陽性が判明した 4 例のうち 3 例において 10 日以内に脊髄・大脳に再発, 1 例は 29 日目に ON の再発を認めた報告⁹⁾がある. また海外ではフィンゴリモド開始 2 週間後に大脳に大きな血管性浮腫病変が出現した報告¹⁰⁾がある. AQP4 抗体陽性例, 3 椎体以上の脊髄長大病変を有する例および進行型 MS におけるフィンゴリモドの有効性と安全性が確立していない (2012 年 MS 治療ガイドライン追加情報, フィンゴリモド 2013 改訂). またアジア人では McDonald 基準の妥当性が検証されておらず, フィンゴリモド使用に際し NMO の除外を慎重に行う必要がある. AQP4 抗体陽性 NMO ではフィンゴリモドにより末梢血中のエフェクターメモリー T 細胞が増加し Th17 産生が増加するが, MOG 抗体陽性の本例でも類似の病態があった可能性がある. 再発時の末梢血 T 細胞サブセット, サイトカインプロファイルを検査すべきであった. 3 回目の入院時

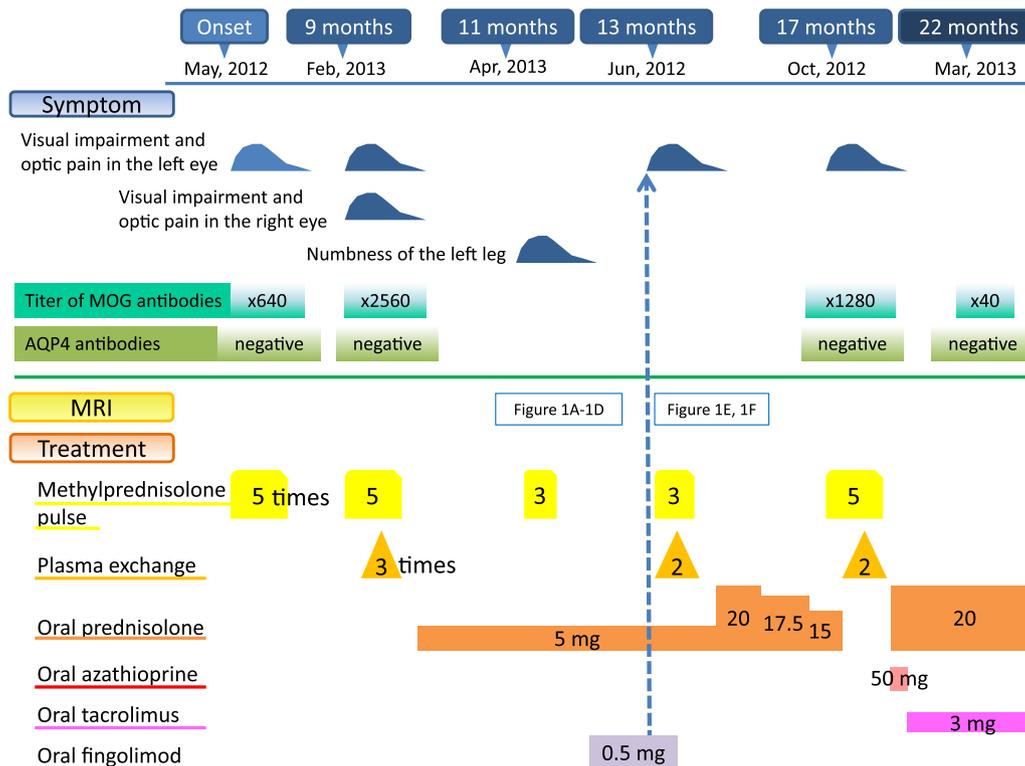


Fig. 2 Clinical course.

The patient presented with visual impairment, optic pain and numbness of the left leg. Methylprednisolone pulse therapy was found to be effective for optic neuritis, as well as for brain and spinal lesions. The titers of MOG antibodies decreased gradually with a series of immunosuppressive therapies.

に脳 MRI 病変が MS として非典型的であり、両側同時に発症した ON を呈したことから MS とは異なる病態を有する疾患と診断すべき症例であり、フィンゴリモド使用を躊躇すべきであった。MOG 抗体陽性関連疾患の 10 代患者にプレドニゾロンとアザチオプリンを併用し、MOG 抗体価が低下した報告¹⁾があり、本例にアザチオプリンを試みたが、悪心のため継続できなかった。本例ではタクロリムスに切り替え、その後 8 カ月間増悪はなく経過は良好である。

フィンゴリモドが MOG 抗体陽性関連疾患の再発にどのように関与したか不明だが、AQP4 抗体に加え MOG 抗体を測定し陽性の場合には使用すべきでないを考える。

本演題の要旨は、第 32 回日本神経治療学会総会（平成 26 年 11 月 21 日）で発表した。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Rostásy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2013;19:1052-1059.
- 2) Nakajima H, Motomura M, Tanaka K, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in idiopathic optic neuritis. *BMJ Open* 2015;5:e007766 doi:10.
- 3) Tanaka M, Tanaka K. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2014;270:98-99.
- 4) Ramanathan S, Reddel SW, Henderson A, et al. Antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in bilateral and recurrent optic neuritis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e40.
- 5) Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a comparative study. *JAMA Neurol* 2014;71:276-283.
- 6) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology* 2014;82:474-481.
- 7) Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273-1277.
- 8) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 9) Kira J, Itoyama Y, Kikuchi S, et al. Fingolimod (FTY720) therapy in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis over 12 months: results of a phase 2 observational extension. *BMC Neurol* 2014;14:21.
- 10) Min JH, Kim BJ, Lee KH, et al. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler J* 2012;18:113-115.

Abstract**A case of recurrent optic neuritis associated with cerebral and spinal cord lesions and autoantibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein relapsed after fingolimod therapy**

Teiichiro Miyazaki, M.D.¹⁾, Hideki Nakajima, M.D., Ph.D.¹⁾, Masakatsu Motomura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾,
Keiko Tanaka, M.D., Ph.D.³⁾, Yasuhiro Maeda, M.D.¹⁾⁴⁾,
Hirokazu Shiraishi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Akira Tsujino, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology and Strokeology, Nagasaki University Hospital

²⁾Present Address: Medical Engineering Course, Department of Engineering, Faculty of Engineering,
Nagasaki Institute of Applied Science

³⁾Department of Life Science, Medical Research Institute, Department of Neurology, Kanazawa Medical University

⁴⁾Present Address: Department of Neurology, National Hospital Organization, Nagasaki Kawatana Medical Center

A previously healthy 16-year-old girl developed sudden eye pain and visual loss in her right eye. On day 7 from onset her right visual acuity had decreased to light perception, and she underwent 5 courses of intravenous methylprednisolone therapy (IVMP, 1 g/day for 3 consecutive days per week). Her eye pain and her visual acuity had improved immediately. Eleven months later, follow-up MRI revealed three T₂-hyperintense plaques involving subcortical white matter in the left occipital lobe, right frontal lobe, right thalamus, and thoracic spinal cord. We suspected the diagnosis as multiple sclerosis and treated with fingolimod. She developed recurrent optic neuritis (ON) on day 19 from fingolimod therapy, and we stopped fingolimod. For two years from onset she was admitted five times due to recurrences of ON and appearance of white matter lesion and myelitis. At 22 months, anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies revealed to be positive in her sera from the onset to the present. Our case report suggests that fingolimod might not be effective in anti-MOG antibody-related disorders together with anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody-positive group.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2016;56:265-269)

Key words: anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies, fingolimod, anti-MOG antibody-related disorders, optic neuritis
