

Devic 病と類似した臨床経過を呈した 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体陽性神経疾患の 1 例

王子 聡^{1)*} 山鹿 哲郎¹⁾ 鈴木 理人¹⁾
田中 覚¹⁾ 深浦 彦彰¹⁾ 野村 恭一¹⁾

要旨：33 歳男性。ほぼ同時発症の両側視神経炎と横断性脊髄炎があり入院した。脊髄 MRI は C2～円錐部の 20 椎体に連続する長大な脊髄病巣を示した。抗 aquaporin4 抗体陰性であり、seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders と考え、免疫治療を開始した。のちに抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性が判明し、抗 MOG 抗体陽性神経疾患と診断した。男性例で、両側同時発症の視神経炎や視神経炎と脊髄炎を同時に示すなど Devic 病の臨床像を呈する症例では抗 MOG 抗体を検索すべきである。

(臨床神経 2020;60:219-222)

Key words：抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体, neuromyelitis optica spectrum disorders, 視神経炎, 横断性脊髄炎, Devic 病

はじめに

抗 myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体陽性神経疾患 (anti-MOG antibody positive neurologic disorders; MOG-ND) は、視神経炎、脊髄炎、皮質性脳炎のほか、急性散在性脳脊髄炎、視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) と同様の臨床症状を呈する疾患スペクトラムである¹⁾。今回我々は、両側視神経炎と重篤な脊髄炎がほぼ同時に発症し、Devic 病と類似した臨床像を呈した MOG-ND の 1 例を経験した。MOG-ND の臨床的特徴についての考察を加えて報告する。

症 例

患者：33 歳、男性

主訴：視力障害・排尿障害・両下肢の脱力

既往歴：アトピー性皮膚炎、副鼻腔炎。

家族歴：類症なし。

現病歴：2019 年 7 月下旬 (第 1 病日)、特に誘因なく右眼の霞みを自覚した。軽度であったため経過をみていたが、第 4 病日には両眼とも暗く見えるようになった。明るい部屋にいても暗闇に感じるように感じた。第 6 病日には排尿が困難となり、腹満感が著明となったため、近医泌尿器科を受診した。その際の導尿で 1 l の排尿がみられた。第 9 病日には起立・歩

行困難となり前医入院、第 10 病日に当院に転院した。

入院時現症：体温 38.4°C、血圧 158/87 mmHg、心拍数 88/分・整であった。神経学的所見では、意識清明、見当識障害なし。脳神経で、視力は右優位に両側低下、瞳孔は右 6.0 mm、左 5.5 mm と散大、対光反射は直接反射、間接反射とも両側緩慢であった。徒手筋力検査では、上肢両側 5、下肢は両側 1 と著明に低下していた。感覚系は C4～5 以下で温痛覚鈍麻、触覚および振動覚が低下していた。腱反射は上肢で両側 2+、下肢で両側低下、腹壁反射・拳擡筋・肛門反射は消失、足底反射は両側陽性であった。膀胱直腸障害を認め、前医より尿道カテーテルが留置されていた。

検査所見：一般血液検査は白血球 WBC 8,000/ μ l、CRP 0.9 mg/dl と炎症反応は軽度高値であった。生化学、内分泌検査に異常なし。各種自己抗体 (ds-DNA IgG, Scl-70, SS-A, TPO, サイログロブリン、カルジオリピン、PR3-ANCA, MPO-ANCA) は陰性、腫瘍マーカー (CEA, PSA, 可溶性 IL-2 受容体) 上昇なし。脳脊髄液検査では、初圧 120 mmH₂O 柱、淡々黄色、細胞数 181/ μ l (多形核球 71%)、蛋白 221 mg/dl、髄液/血糖比 0.69 (55/88 mg/dl)、IgG Index 0.71 と細胞数、蛋白の上昇を認めた。髄液 myelin basic protein 18,300 pg/ml と高値であった。髄液/血清 albumin 比 (quotient of cerebrospinal fluid/serum albumin; QALB) 40.0×10^{-3} と著明に高値であり、血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) の高度な破綻が示された (年齢から算出された正常上限 6.2×10^{-3})²⁾。オリゴクローナルバン

*Corresponding author: 埼玉医科大学総合医療センター神経内科 [〒 350-8550 川越市鴨田 1981]

¹⁾ 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

(Received October 26, 2019; Accepted November 26, 2019; Published online in J-STAGE on February 26, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001389

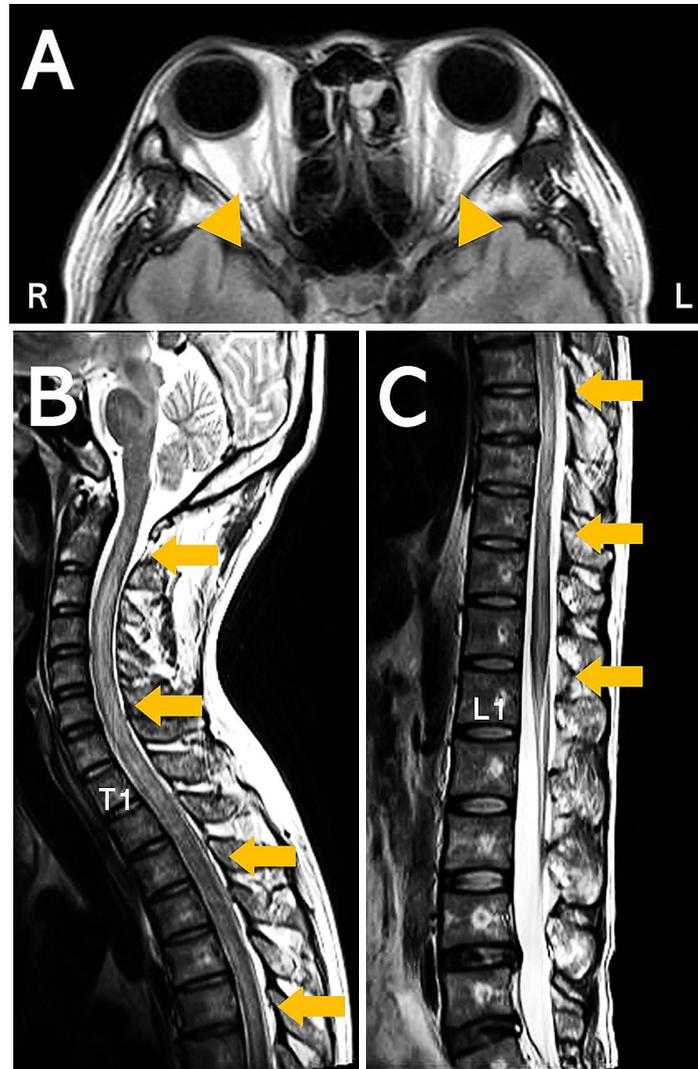


Fig. 1 Optic nerve and spinal MRI findings on admission.

(A) T₂-weighted image of optic nerve showed the mild swelling lesion of bilateral optic nerves. (B–C) T₂-weighted image of spinal cord indicated the longitudinally extensive transverse myelitis, consecutively located from C2 to conus.

ドは陰性であった。眼科的検査では、矯正視力は右 0.08、左 0.8、乳頭浮腫・萎縮および網膜に異常なし。フリッカー値は右側優位で低下していた(右:赤6/緑9/黄色16, 左:34/32/31)。視神経 MRI では両側視神経の腫脹を認めた。脊髓 MRI 矢状断では C2～円錐の 20 椎体に連続する長大な脊髓病変があり、水平断では病変は中心灰白質に位置していた。視神経・脊髓 MRI で認められた病変に造影効果はなかった (Fig. 1)。体幹部造影 CT に異常は認めなかった。

入院後経過: 神経症状、各検査所見、抗 aquaporin (AQP4) 抗体陰性から seronegative NMO と診断した。ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone; IVMP 1 g/日、5 日間)、免疫吸着療法 (トリプトファンカラム、血漿処理量 1,500 ml/回、4 回) による急性期治療を開始した。第 20 病日までに視力は速やかに改善したが、脊髓症状の改善はなかつ

た。第 19 病日より再度 IVMP による治療を行ったが、有意な治療効果はなかった。経過中に血清抗 MOG 抗体が陽性であることが判明し、最終的に MOG-ND と診断した。抗 MOG 抗体の抗体価は 4,096 倍以上と著明高値であり、IVMP 治療抵抗性を示したため、単純血漿交換療法 (アルブミン置換) を施行した。しかし、脊髓炎の改善はみられず、第 60 病日にリハビリ病院に転院した。再発予防としてプレドニゾン 30 mg/日、タクロリムス 1 mg/日から開始し、臨床経過をみながら調整した。退院時の血清抗 MOG 抗体の抗体価は 2,048 倍に低下していた (Fig. 2)。

考 察

本例は入院初期には NMOSD 診断基準 (2015) を満たし³⁾,

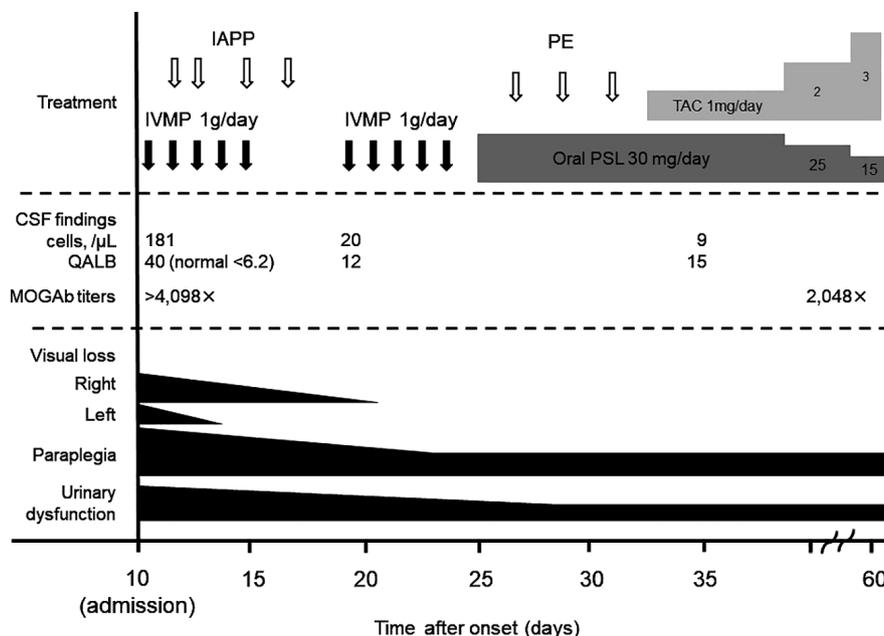


Fig. 2 Clinical course.

The intravenous methylprednisolone (IVMP 1 g/day, 5 days) and immunoadsorption plasmapheresis, using tryptophan column (plasma volume 1,500 ml/time, 4 times) were performed as an initial treatment. Although his optic neuritis responded to the treatment immediately, his myelitis showed no improvement. He was treated with the 2nd course of IVMP, followed by plasma exchange, using replacement fluid with albumin solution. However, his myelitis indicated no significant improvement. CSF: cerebrospinal fluid, QALB: quotient of CSF/serum albumin, MOGAb: anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody, IVMP: intravenous methylprednisolone, IAPP: immunoadsorption plasmapheresis, PE: plasma exchange, PSL: prednisolone, TAC: tacrolimus.

seronegative NMOSD と考えられた。のちの経過中に抗 MOG 抗体陽性が判明し MOG-ND と診断した。

Jarius らは NMOSD 診断基準 (2007) を満たす 175 例を対象として、抗 AQP4 抗体陽性例と陰性例の臨床的特徴について報告した⁴⁾。彼らは抗 AQP4 抗体陽性例と比較して、陰性例では視神経炎+脊髄炎の同時発症の頻度、視神経炎は両側性である頻度、および NMO 診断基準 (2006) を満たす症例の割合が有意に多いことを示している。一方、Hamid らは international panel on NMO 診断基準 (2015) を満たし、NMOSD と診断された 132 例での抗 MOG 抗体の陽・陰性について検討し、抗 MOG 抗体陽性例は NMOSD 全体の 11% を占めると報告している⁵⁾。Narayan ら、Jarius らは、抗 AQP4 抗体陽性例と比較した抗 MOG 抗体陽性例の臨床的特徴について報告した^{6,7)}。抗 MOG 抗体陽性例では、視神経炎+脊髄炎の同時発症の頻度、視神経炎が両側性である頻度が多いこと、女性発症の優位性に乏しいこと、円錐部を含む頻度が多いこと、免疫治療への反応性は良好であることを示している。本例では両側同時に視神経炎を発症し、また視神経炎とはほぼ同時に脊髄炎を呈した。本例の脊髄病巣は長大病変であるが、脊髄症状は尿閉に始まっており、脊髄炎は円錐部から発症した可能性が考えられた。これらは抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD よりも MOG-ND に特徴的な臨床像に合致すると思われた。一

方で、本例における脊髄炎は治療抵抗性を示し、MOG-ND の治療反応性としては非典型的であった。抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD では、IVMP 治療反応性は BBB 破綻の程度と関連することが知られる⁸⁾。MOG-ND の病態は明らかではないが、本例においても抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と同様に、高度な BBB 破綻に伴い中枢神経内で惹起された著しい免疫応答が治療抵抗性と関連した可能性が推察された。

1894 年に Devic らが急性の視神経炎と横断性脊髄炎の剖検症例を neuromyélite optique として報告したことに端を発し⁹⁾、neuromyelitis optica を Devic 病と称する場合がある。一方、近年の MOG-ND 症例の蓄積から、MOG-ND の性差、発症様式、病巣部位などの臨床的特徴は AQP4 抗体陽性 NMOSD とは異なることが明らかとされつつあることを受けて²⁾、原著で示された Devic 病は抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD よりも MOG-ND であった可能性について言及されている¹⁰⁾。本例は両側同時に視神経炎を発症し、また視神経炎とはほぼ同時期に脊髄炎を呈しており、Devic 病と類似する臨床経過であった。抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と MOG-ND の臨床像は類似し、発症時に両者を臨床的に区別することが困難な症例を経験するが、本例のように男性例、両側視神経炎や視神経炎+脊髄炎の発症で Devic 病の臨床像を呈する症例では、抗 AQP4 抗体よりは、抗 MOG 抗体の検索を念頭に置くべきである。

本報告の要旨は、第 228 回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

謝辞：抗 MOG 抗体を測定いただきました東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学寄附講座 金子仁彦先生、高橋利幸先生に深謝いたします。

※著者全員に本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Wynford-Thomas R, Jacob A, Tomassini V. Neurological update: MOG antibody disease. *J Neurol* 2019;266:1280-1286.
- 2) Reiber H. Flow rate of cerebrospinal fluid (CSF)—a concept common to normal blood-CSF barrier function and to dysfunction in neurological diseases. *J Neurol Sci* 1994;122:189-203.
- 3) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 4) Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012; 9:14.
- 5) Hamid SHM, Whittam D, Mutch K, et al. What proportion of AQP4-IgG-negative NMO spectrum disorder patients are MOG-IgG positive? A cross sectional study of 132 patients. *J Neurol* 2017;264:2088-2094.
- 6) Narayan R, Simpson A, Fritsche K, et al. MOG antibody disease: A review of MOG antibody seropositive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord* 2018;25:66-72.
- 7) Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:280.
- 8) Oji S, Tanaka S, Kojima M, et al. Quotient of cerebrospinal fluid/serum immunoglobulin G as a predictive factor for non-responders to intravenous methylprednisolone therapy in patients with relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder: Implication for early initiation of plasmapheresis. *Clin Exp Neuroimmunol* 2016;7:272-280.
- 9) Devic E Myélite subaiguë compliquée de névrite optique. *Bull Med* 1894;8:1033-1034.
- 10) Jarius S, Wildemann B. Devic's index case: A critical reappraisal -AQP4-IgG-mediated neuromyelitis optica spectrum disorder, or rather MOG encephalomyelitis?. *J Neurol Sci* 2019;407: 116396.

Abstract

Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive neurologic disease, manifested as clinical course of classical Devic's disease: A case report

Satoru Oji, M.D., Ph.D.¹⁾, Tetsuo Yamaga, M.D.¹⁾, Masato Suzuki, M.D.¹⁾,
Satoru Tanaka, M.D.¹⁾, Hikoaki Fukaura, M.D., Ph.D.¹⁾ and Kyoichi Nomura, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

A 33-year-old male was admitted to our hospital due to bilateral optic neuritis (ON) and transverse myelitis (TM), which occurred almost simultaneously. Spinal MRI showed the longitudinally extensive TM, located from C2 to conus. Serum anti-aquaporin 4 antibody was negative. He was tentatively diagnosed as seronegative neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). During the clinical course, serum anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody was detected, and finally he was diagnosed as anti-MOG antibody positive neurologic disease (MOG-ND). Our case highlighted that early detection of MOG antibody should be considered in male cases with clinical manifestation of classical Devic's disease, such as simultaneous disease onset of bilateral ON or ON + TM.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:219-222)

Key words: anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, neuromyelitis optica spectrum disorders, optic neuritis, transverse myelitis, Devic's disease