

症例報告

皮質性脳炎，間脳・視床・大脳白質病変，視神経炎を1年の経過で連続して呈した myelin-oligodendrocyte glycoprotein 抗体陽性の11歳女性例

押部奈美子¹⁾ 竹下 幸男¹⁾ 高橋 志織¹⁾
大石真莉子¹⁾ 佐野 泰照¹⁾ 神田 隆^{1)*}

要旨：2回の皮質性脳炎の後，7ヶ月後に頭部MRIで白質病変と中脳・視床病変を認め，8ヶ月後に視神経炎を呈した11歳女性。重度の視神経炎に対してステロイドパルス療法が施行されたが効果が乏しく，当院転科後に単純血漿交換療法を施行した。視神経炎に対する加療中に myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体が陽性であることが判明した。経過中に認めた皮質性脳炎，白質病変，中脳・視床病変は MOG 抗体による一連の病態であると考えた。単純血漿交換療法により視力は病前の状態にまで速やかに改善し，MOG 抗体関連疾患の難治例に対して単純血漿交換療法は小児例であっても推奨される治療法であると考えた。

(臨床神経 2022;62:211-216)

Key words：ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体，皮質性脳炎，視神経炎，急性散在性脳脊髄炎，単純血漿交換療法

はじめに

Myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体関連疾患は，中枢神経の髄鞘に対する自己抗体が検出される自己免疫性中枢疾患であり，皮質性脳炎，白質病変，中脳・視床病変，視神経脊髄炎が含まれる。白質病変，中脳・視床病変，視神経脊髄炎では，MOG 抗体による脱髄が病態の主体とされ，しばしば合併することが知られている。一方で，皮質性脳炎では，脳脊髄液中の myelin basic protein (MBP) の上昇を認めないなど脱髄を示す検査所見に乏しく，他の脱髄性の MOG 抗体関連疾患との合併例がほとんど見られないことから，MOG 抗体を介した一連の病態に含まれるかは不明であった。本症例は MOG 抗体関連疾患の4病型を1年間に連続して呈し，皮質性脳炎を含めた MOG 抗体関連疾患が一連の病態であることを示唆する貴重な症例と考え，ここに報告する。

症 例

症例：11歳，女性

主訴：右視力低下

既往歴：1歳時に熱性痙攣。

家族歴：特記事項なし。

現病歴：2019年9月に発熱と左強直間代痙攣で前医に搬送

された。頭部MRIでは異常なしと判断され，脳脊髄液検査で細胞数 82/μl，蛋白 50 mg/dl，糖 112 mg/dl であり，ウイルス性髄膜炎と診断されアシクロビル (ACV) で治療された (Fig. 1)。2019年10月に両側の腕や足，肩を小刻みに震わせる痙攣が1～2分持続したため救急搬送された。頭部MRIでは異常を指摘されず前回と一続きの脳症と考えられ，特に治療介入されず翌日退院した。2020年5月から日中の傾眠が出現したため前医受診した。頭部MRIで両側の中脳～視床にかけて FLAIR 高信号を認め，脳脊髄液検査で細胞数 11/μl と上昇が見られたことから脳炎と考えられステロイドパルス療法が施行され，傾眠は軽快した (Fig. 2)。退院1週間後から右の眼痛が出現し，徐々に増悪した。眼痛出現から12日後に右光覚が消失したため前医に入院した。頭部MRIでは右視神経の腫脹および蛇行と，右頭頂葉白質に造影効果を伴う FLAIR，DWI 高信号の病変を認めた (Fig. 3)。NMOSD の疑いで入院当日よりステロイドパルス療法 (mPSL 900 mg/day 5日間) が施行された。ステロイドパルス療法4日目に右眼視力 0.02 とわずかに回復したが，精査と追加の加療のために当科入院となった (Fig. 4)。

入院時現症：身長 138 cm，体重 30.3 kg，体温 36.1℃。一般身体所見は正常であった。神経学的所見では，右視力は 0.03 と低下しており，その他の脳神経，運動系，感覚系，小脳系に異常はなかった。血液検査，脳脊髄液検査では MBP

*Corresponding author: 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学 [〒755-8505 山口県宇部市南小串1-1-1]

¹⁾ 山口大学大学院医学系研究科臨床神経学

(Received August 12, 2021; Accepted October 26, 2021; Published online in J-STAGE on February 25, 2022)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001685

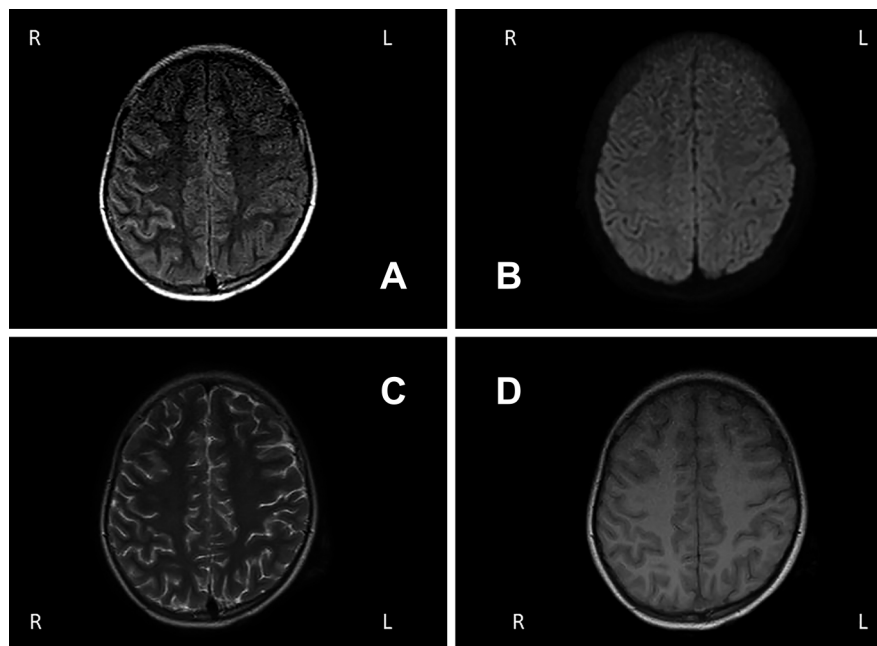


Fig. 1 Brain MRI after convulsion at September 2019.
(A) FLAIR, (B) DWI, (C) T₂WI, (D) T₁WI. FLAIR-high signal appeared in right cerebral cortex (A), while no signal change was seen on DWI (B). R = right, L = left.

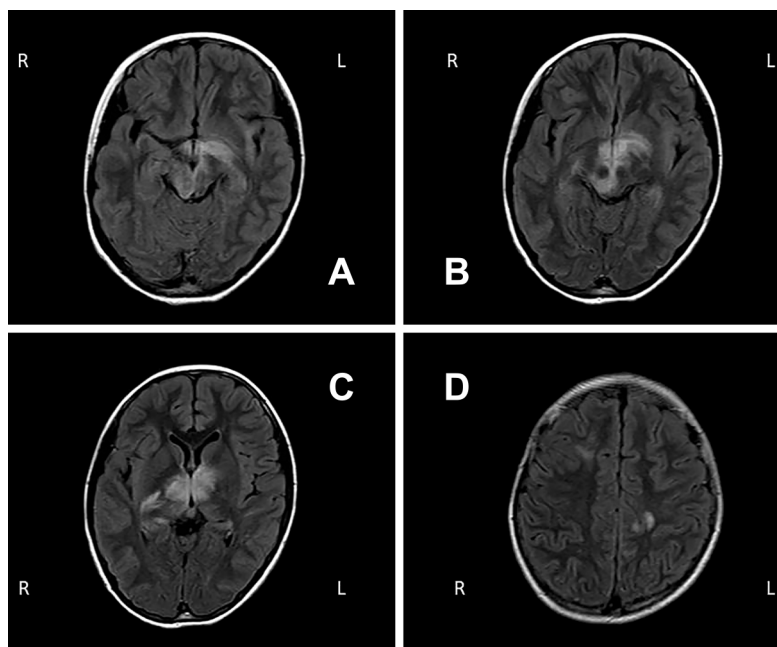


Fig. 2 Brain MR FLAIR imaging when her somnolence tendency appeared at May 2020.
FLAIR-high signal appeared in bilateral midbrain, bilateral thalamus, and white matter of left anterior lobe.
R = right, L = left.

を含め特記すべき異常を認めなかった。入院 10 日目に抗 MOG 抗体が陽性であることが判明した。VEP P100 潜時は右測定不可、左 122.4 ms だった。入院 2 日目に測定した中心フリッカー値 (CFF) は右 10 Hz、左 50 Hz で、視神経乳頭の

浮腫を認めた。

入院後経過：入院後に単純血漿交換を 7 回行い (5% アルブミン、処理量 40 ml/kg、週に 2 回ずつ施行)、右視力は 1.2、右 CFF は 35 Hz、VEP P100 潜時 右 161.1 ms、左 108.9 ms に

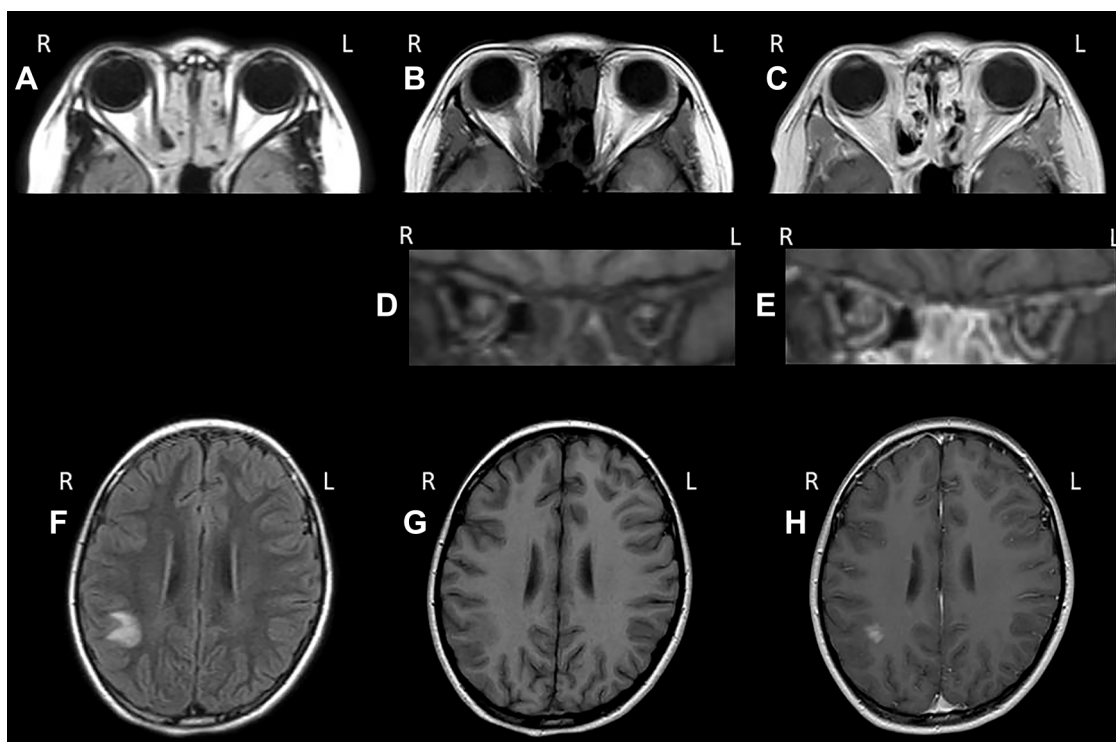


Fig. 3 Brain and optic nerve MRI at the onset of optic neuritis.

Right optic neuritis was observed at axial sections. Right optic nerve tortuosity was observed. No enhancement was detected (A, B, C). Swelling of right optic nerve was seen at coronal sections (D, E). FLAIR-high signal with enhancement was seen in white matter of right parietal lobe. A, F: FLAIR; B, D, G: T₁WI; C, E, H: T₁WI (CE). R = right, L = left.

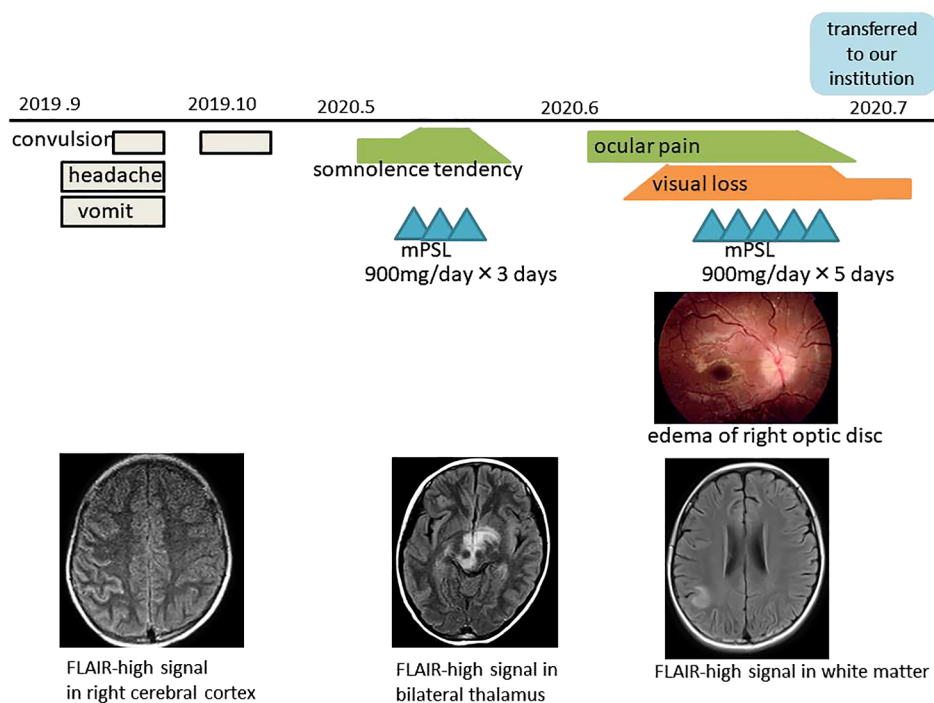


Fig. 4 Medical history until hospitalization in our institution.

Convulsion occurred at September 2019 and October 2019. Somnolence tendency appeared at May 2020 and disappeared after corticosteroid pulse therapy. Optic neuritis developed at June 2020.

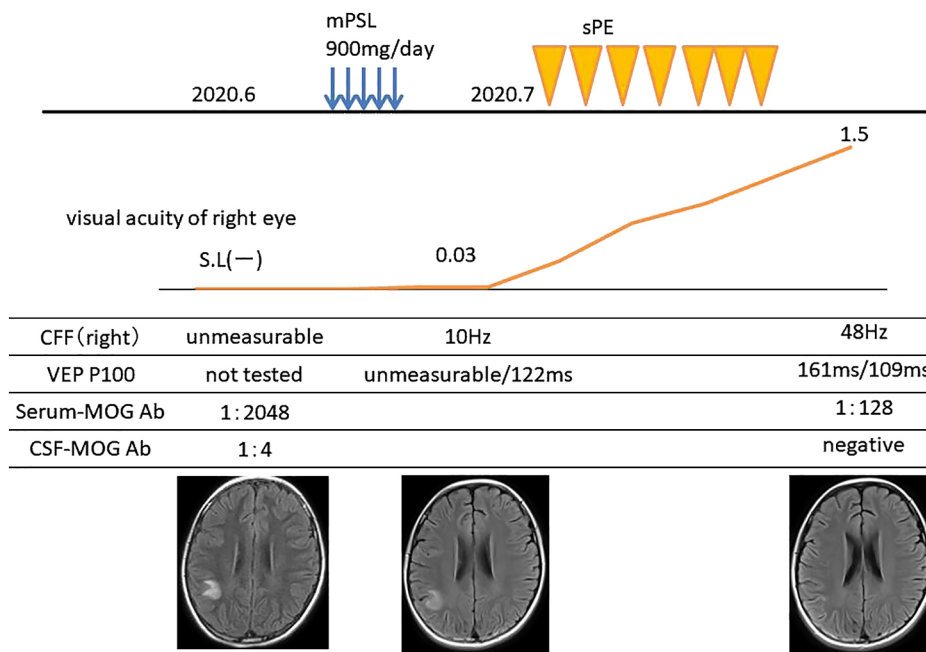


Fig. 5 Treatment course of optic neuritis.

Corticosteroid pulse therapy slightly improved the visual acuity and critical flicker frequency in right eye. After plasma exchange, these visual symptoms and signs were normalized. P100 latency of left eye reached normal range. Also, myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody titer decreased in serum and became negative in CSF. White matter lesion disappeared.

改善し、右の視神経乳頭の浮腫も消失した。頭部MRIの右頭頂葉の病変はステロイドパルス療法施行後に造影効果を伴わなくなっており、FLAIR高信号は単純血漿交換療法施行中に消退した (Fig. 5)。単純血漿交換療法施行後は再発予防としてプレドニゾロン (PSL) 0.5 mg/kg/day の内服を開始し、外来で漸減している。

考 察

約1年間に痙攣、傾眠、視力低下が順に出現したMOG抗体陽性の11歳女性例を報告した。当院転院時の視力低下は患側の右眼のみであったが、VEPを施行すると健側の左眼でもP100潜時が延長していた。頭部MRIでは視交叉前方で右視神経の腫脹と蛇行を伴い、血清・脳脊髄液中のMOG抗体が陽性であったことから、MOG抗体関連の視神経炎と診断した。

本症例の2019年9月の痙攣出現時の頭部MRIでは、右大脳皮質にDWIの信号変化を伴わないFLAIR高信号を認めた。これまでに報告されたMOG抗体陽性の皮質性脳炎と同様の画像所見であり、それらの症例と同様に脳脊髄液中のMBPは上昇していなかった¹⁾。後日、痙攣出現時の血清でMOG抗体を測定したところ陽性であった。傾眠出現時は両側視床、視床下部、中脳、大脳白質にT₂WI・FLAIR高信号病変を認め、ステロイドパルス療法後に症状・画像所見ともに改善した。本症例と同様に両側中脳と視床に病変を認め、経過中に

視神経炎を呈したMOG抗体陽性症例の報告²⁾があり、本症例の傾眠症状出現時の両側視床、視床下部、中脳、大脳白質の画像所見は、MOG抗体関連疾患によるものとして矛盾はないと考えた。以上のことから、1年間に呈した症候はすべてMOG抗体によるものであったと考えた。

MOG抗体関連疾患は、オリゴデンドロサイトの表面に発現するMOGに対する自己抗体が検出される疾患で、視神経脊髄炎、大脳白質病変、中脳・視床・脳幹の脱髄性疾患、皮質性脳炎の四つの病態が含まれる。しかし、MOG抗体陽性例の中で上記のうち2病型を呈したものは多く報告されているが、4病態すべてを連続的に呈した報告はないこと、特に皮質性脳炎では他の3病態と異なり、脳脊髄液中のMBP上昇などの脱髄の所見を捉えた報告がないことから、これらの病態がMOG抗体による共通のメカニズムを持っているかは不明なままであった。本症例では、1年間にこれらの4病態を呈した初めての症例であり、これらの4病態がMOG抗体による共通の機序で引き起こされていることを示す重要な症例であると考ええる。

一般的にMOGは髄鞘の表面に発現する分子であり、MOG抗体陽性の視神経脊髄炎、大脳白質病変、中脳や脳幹の病変では病理的に脱髄をきたし、MBP高値などの検査所見や電気生理学的所見では、脱髄を示す結果が得られることが多い。しかし、MOG抗体陽性の皮質性脳炎では脳脊髄液中のMBPは低値であり、MOG抗体による脱髄病態が関与しているかは証明されていない。ただし、MOGを発現するオリゴデンドロ

ドロサイトは白質では *intrafascicular oligodendrocyte* として神経線維間で列をなして軸索を取り巻いている一方、大脳皮質では *perineuronal oligodendrocyte* として神経細胞体に接するように存在していることが報告されており³⁾、皮質にも MOG が発現していると考えられる。また皮質性脳炎例の皮質病変の生検で MOG の軽度脱落を認めることが報告されており⁴⁾、MOG 抗体が大脳皮質の *perineuronal oligodendrocyte* を障害し、皮質性脳炎を引き起こしていると考えられる。

本症例ではステロイドパルス療法後には、視力はわずかな改善に留まり十分な治療効果を得られていなかったが、血漿交換療法後に病前と同様の視力に回復しており、ステロイドパルス療法の反応性に乏しい小児難治例で血漿交換療法が有用であることが示された。一般に、MOG 抗体陽性例の急性期にはステロイドパルス療法が行われていることが多く、AQP4 抗体陽性視神経脊髄炎よりも治療反応性が良いと報告されている⁵⁾。一方で、ステロイドに反応性が乏しい難治例については、単純血漿交換療法を追加施行した MOG 抗体陽性の視神経脊髄炎の成人 25 例で完全回復率 40%、部分回復率 56%、無回復率 4%であったとの報告があり⁶⁾、成人では、単純血漿交換療法が有力な追加治療選択肢とされている。小児例では単純血漿交換療法後に病前と同様の視力まで回復した MOG 抗体陽性の 8 歳男児例の報告⁷⁾があり、小児のステロイドパルスの治療反応性が乏しい難治例では、積極的に単純血漿交換療法を検討すべきと考えられる。一般的に小児に対する単純血漿交換療法は循環血液量に対する身体的・精神的負担、使用機材や抗凝固剤の選択などの点から、施設によっては施行困難と判断される場合がある⁸⁾。2012 年から 2019 年までの小児の MOG 抗体関連疾患についての *systematic review* では単純血漿交換療法を行われたのは 4% (621 例中 26 例)と報告されている⁹⁾。しかし、難治例で良好な予後を得るためには、血漿交換療法が施行可能な施設への転院も含めて、追加治療の検討が必要と考えた。そのほかの急性期治療としては免疫グロブリン大量静注療法が挙げられ、上記の *systematic review* では 21%の小児例で行われていた⁹⁾。単純血漿交換療法が施行できない場合は検討すべき治療法である。

維持療法については、小児 33 人、成人 26 人のレトロスペクティブ研究で、免疫抑制剤単剤でフォローした群とステロイドを使用した群を比較した結果、免疫抑制剤単剤群よりもステロイド使用群のほうが治療不成功率は低く、ステロイドは必須と考えられた¹⁰⁾。成人の MOG 抗体陽性 NMOSD で再発が増えるのは mPSL 10 mg/day 以下とされているが、小児では 0.25 mg/kg/day 以下から再発が増加するため¹⁰⁾、本症例では 0.5 mg/kg/day で内服開始した。ステロイド以外の免疫治療については、IVIG の定期使用（保険適応なし）では再発を認めず、ADL が横ばい～上昇となった一方、免疫抑制剤でのフォローでは ADL の低下や再発を認めることがあったとい

う報告があるため¹¹⁾¹²⁾、今後は IVIG が維持療法の選択肢の一つとなる可能性がある。

謝辞：当院に貴重な症例をご紹介いただいた岩国医療センター 小児科 國近公介先生、MOG 抗体を測定していただいた東北大学大学院医学系研究科 高橋利幸先生に深く感謝いたします。

※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) Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e322.
- 2) Jarius S, Kleiter I, Ruprecht K, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 3: brainstem involvement - frequency, presentation and outcome. *J Neuroinflammation* 2016;13:281.
- 3) Snyder JM, Hagan CE, Bolon B, et al. Nervous system. *Comparative Anatomy and Histology* 2018;403-444.
- 4) Ikeda T, Yamada K, Ogawa R, et al. The pathological features of MOG antibody-positive cerebral cortical encephalitis as a new spectrum associated with MOG antibodies: a case report. *J Neurol Sci* 2018;392:113-115.
- 5) Kezuka T, Ishikawa H. Diagnosis and treatment of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody positive optic neuritis. *Jpn J Ophthalmol* 2018;62:101-108.
- 6) 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.
- 7) 高島光平, 高野知行, 松井 潤ら. 血漿交換を要した抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein 抗体陽性の急性散在性脳脊髄炎に続発する視神経炎の男児例. *脳と発達* 2018;50:276-280.
- 8) 島田朋和, 千原伸也, 巽 博臣ら. 小児に対する単純血漿交換療法 6 例の検討. *日本アフェレシス学会雑誌* 2018;37:77-82.
- 9) da Costa BK, Banwell BL, Sato DK, et al. Treatment of MOG-IgG associated disease in paediatric patients: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord* 2021;56:1-6.
- 10) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018;89:127-137.
- 11) Hacohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol* 2018;75:478-487.
- 12) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology* 2020;95:e111-e120.

Abstract

An 11 year old woman with myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody showing various phenotypes of central nervous system disorders in one year

Namiko Oshibe, M.D.¹⁾, Yukio Takeshita, M.D., Ph.D.¹⁾, Shiori Takahashi, M.D., Ph.D.¹⁾, Mariko Oishi, M.D., Ph.D.¹⁾, Yasuteru Sano, M.D., Ph.D.¹⁾ and Takashi Kanda, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Yamaguchi University Graduate School of Medicine

An 11-year-old woman with myelin-oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody developed cortical encephalitis twice, followed by acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) and optic neuritis in one year. Although optic neuritis was refractory after corticosteroid therapy, plasma exchange was effective and complete remission was achieved. We considered that episodes of cortical encephalitis, ADEM and optic neuritis occurred in the present patient can be included in MOG IgG-associated disorders. Also, we recommend plasma exchange for refractory MOG IgG-associated optic neuritis, even in pediatric patient.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:211-216)

Key words: MOG antibody, cortical encephalitis, optic neuritis, acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), plasma exchange
