

症例報告

発症時抗アクアポリン 4 抗体陰性であり、 のちに陽性に転じた視神経脊髄炎スペクトラム障害の 1 例

下山 佳織^{1)*} 赤堀 元樹¹⁾ 石尾ゆきこ¹⁾ 柳原 千枝¹⁾

要旨：抗アクアポリン（aquaporin, 以下 AQP と略記）4 抗体陰性で多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下 MS と略記）として加療していたが、再発時に陽性となり、視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorder, 以下 NMOSD と略記）と診断した 1 例を経験した。58 歳女性、左顔面痛・嘔吐・吃逆で発症し MRI で延髄から頸髄に T₂ 高信号を認めた。ステロイドパルス療法で症状は改善したが、半年後に左顔面痛・複視・歩行障害が出現し、左中小脳脚に新規病変を認めた。時間的空間的多発性と抗 AQP4 抗体陰性より MS と診断した。フィンゴリモドで 3.5 年間経過良好だったが発症 8 年後に短期間に多発する視神経炎、脳病変が出現した。この際、抗 AQP4 抗体陽性化を認め、NMOSD と診断した。NMOSD では抗体が後から陽性化する例があり、MS として加療中に再発を繰り返す場合には抗 AQP4 抗体再検を考慮すべきである。

（臨床神経 2022;62:351-356）

Key words：視神経脊髄炎スペクトラム障害、多発性硬化症、抗 AQP4 抗体

緒 言

アクアポリン（aquaporin, 以下 AQP と略記）は細胞膜に存在する水チャネルであり、そのアイソフォームの一つである AQP4 は血液脳関門のアストロサイトの足突起に豊富に存在している。2004 年に視神経脊髄炎（neuromyelitis optica, 以下 NMO と略記）に特異的な IgG（NMO-IgG）が発見され¹⁾、その標的抗原が AQP4 であることが報告された²⁾。NMO の診断は、以前は 2006 年に Wingerchuk らにより発表された NMO 診断基準が用いられてきたが³⁾、診断基準を満たさない抗 AQP4 抗体陽性例や、診断基準を満たす抗体陰性例が存在し、多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下 MS と略記）・NMO の鑑別については様々な議論がされてきた。2015 年に新たな国際診断基準が提唱され、視神経炎、脊髄炎、最後野病変、脳幹病変、視床下部・間脳病変、特徴的な大脳病変が存在する症例で抗 AQP4 抗体が陽性となれば NMO スペクトラム障害（NMO spectrum disorder, 以下 NMOSD と略記）と診断できるように⁴⁾、MS・NMOSD を鑑別する上で抗 AQP4 抗体はますます重要となった。NMOSD は一部の MS 治療薬で増悪することが知られており⁵⁾、二つを鑑別することは治療方針決定に非常に重要である。今回我々は、当初抗 AQP4 抗体陰性だったが、MS として加療中に再発が頻回となり、発症後 8 年時の測定で血中抗 AQP4 抗体が陽性化した NMOSD の症例を経験したので、その詳細な臨床経過を報告する。

症 例

患者：58 歳女性
主訴：右顔面痛
既往：腎結石。毎年人間ドックを受けているが、特に異常を指摘されていない。
家族歴：特筆すべきことなし。
嗜好：機会飲酒、喫煙歴なし。
現病歴：2010 年 10 月某日、右顔面に激痛が出現した。近医耳鼻科でヘルペスウイルス感染による三叉神経痛を疑われバラシクロビルを処方されたが、改善しないため発症翌日に当院を受診し、カルバマゼピンを開始した。発症 2 日後より嘔吐があり、近医で頭部 MRI を撮像されたが特に異常を認めなかった。その後も症状は改善せず、発症 9 日後より吃逆が止まらなくなった。発症 12 日後より嘔吐が頻回となり、翌日精査目的で入院となった。
入院時現症：体温 37.1℃、血圧 134/72 mmHg、心拍 102 bpm。吃逆、嘔気、歩行時のふらつきを認めた。右三叉神経第 2・3 枝領域に疼痛を認めたが、その他明らかな神経学的脱落所見を認めなかった。
入院時血液検査所見：WBC、CRP、甲状腺機能、IgG、IgA、IgM、C3、C4、RF は正常、抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体は陰性、抗核抗体は 80 倍、抗 AQP4 抗体は東北大学の Cell-based assay（CBA）法で陰性だった。

*Corresponding author: 神戸市立医療センター中央市民病院〔〒 650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町 2-1-1〕

¹⁾ 神戸市立西神戸医療センター脳神経内科

（Received April 6, 2021; Accepted December 22, 2021; Published online in J-STAGE on April 26, 2022）

doi: 10.5692/clinicalneurology-001626

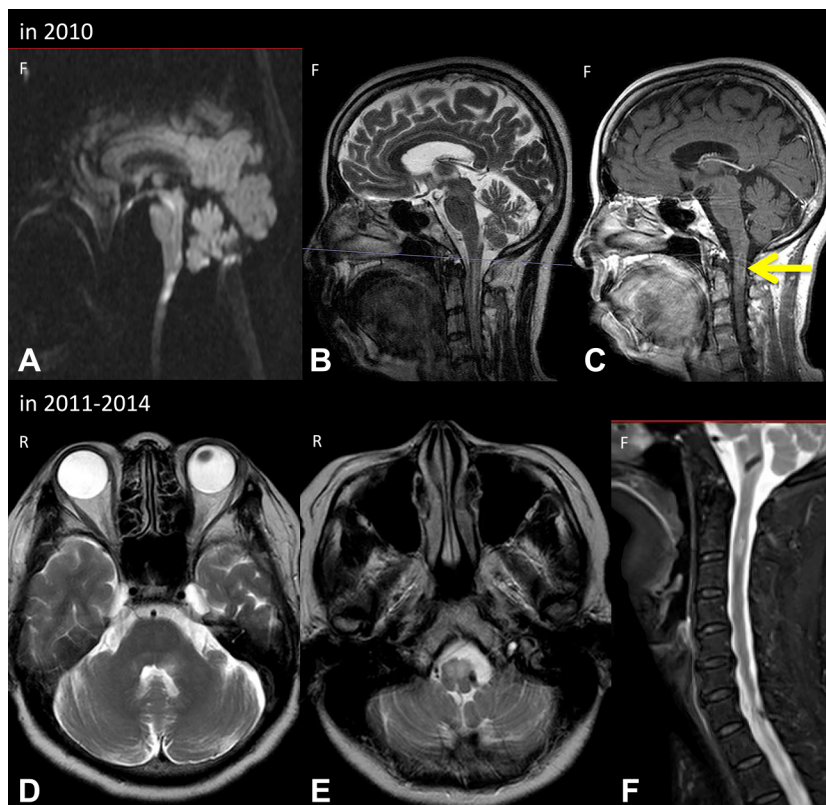


Fig. 1 MRI scans of the brain and spinal cord taken over the course of four years (2010–2014).

Sagittal MRI of the brain and cervical cord showed an extensive intraparenchymal lesion extending from the medulla oblongata to the cervical cord on high diffusion-weighted images (A) and having high T_2 -weighted signal intensity (B) at first admission in 2010. Gadolinium-enhanced T_1 -weighted images showed peripheral enhancement (arrow) of the lesion (C). A new lesion appeared in the left middle cerebellar peduncle in 2011 (D), MRI revealed another lesion in the medulla oblongata with high T_2 -weighted signal intensity in 2012 (E) and another new cervical spinal cord lesion appeared in 2014 (F). (1.5 T; A: TR 4,200 ms, TE 94 ms; B: TR 3,468 ms, TE 99 ms; C: TR 500 ms, TE 12 ms; D: TR 3,520 ms, TE 95 ms; E: TR 4,000 ms, TE 95 ms; F: TR 3,300 ms, TE 88 ms). TR: Repetition Time; TE: Time to Echo.

入院時髄液検査所見：初圧 110 mmH₂O，細胞数 3/ μ l（多形核球 0，単核球 3），糖 69 mg/dl（同時血糖 117 mg/dl），蛋白 26 mg/dl，クロール 122 mmol/l，オリゴクローナルバンド陰性，ミエリン塩基性タンパク <31.3 pg/ml。

入院時画像検査所見：頭部及び脊髄 MRI で，拡散強調画像（diffusion weighted imaging）/ T_2 強調画像にて延髄～上部頸髄に長径 23 mm 大の高信号域を認め，造影 T_1 強調画像にて辺縁領域に造影効果を認めた（Fig. 1A～C）。その他の部位に造影効果を認めなかった。胸腹部 CT では特記すべき異常所見を認めなかった。

経 過

脳脊髄炎と診断しステロイドパルス療法を 3 日間施行した。パルス中に右三叉神経痛は軽減したが，左三叉神経第 2・3 枝と右頸部から耳介後部にかけての疼痛が出現した。また両手の脱力も出現した（握力右 14 kg，左 15 kg）。パルス終了後，後療法としてプレドニゾロン（Prednisolone，以下 PSL と略記）50 mg/日で開始した。左三叉神経痛・握力低下・

吃逆は速やかに改善し，外来で PSL 漸減の方針となった。

外来で PSL 8 mg 隔日投与まで漸減したが，2011 年 6 月三叉神経痛の再燃を認めステロイドパルス療法を施行した。

その後再度 PSL を 10 mg/日まで漸減したが，11 月には瞳孔不同（右 4 mm/左 8 mm）・左方視時の複視・左顔面感覚異常（痺れ）・歩行障害を認め，同日緊急入院となった。MRI T_2 強調画像で左中小脳脚に高信号域を認めたが（Fig. 1D），造影効果は認めなかった。一般血液検査項目や可溶性 IL-2 レセプターは正常範囲内だった。時間的・空間的多発性と抗 AQP4 抗体陰性より MS と診断した。ステロイドパルス療法施行後 PSL を漸減し，インターフェロン（interferon，以下 IFN と略記） $\beta 1a$ を導入した。自力歩行可能となったため 12 月退院となった。

その後外来で PSL 8 mg 隔日投与にまで漸減したが，2012 年 8 月にふらつきが出現した。MRI T_2 強調画像で延髄に新規に高信号域を認め，ステロイドパルス療法を施行した（Fig. 1E）。

再度 PSL を 50 mg/日で再開し病状をみながら外来で投与量を漸減した。PSL 9 mg 隔日投与となったところで 2014 年 3

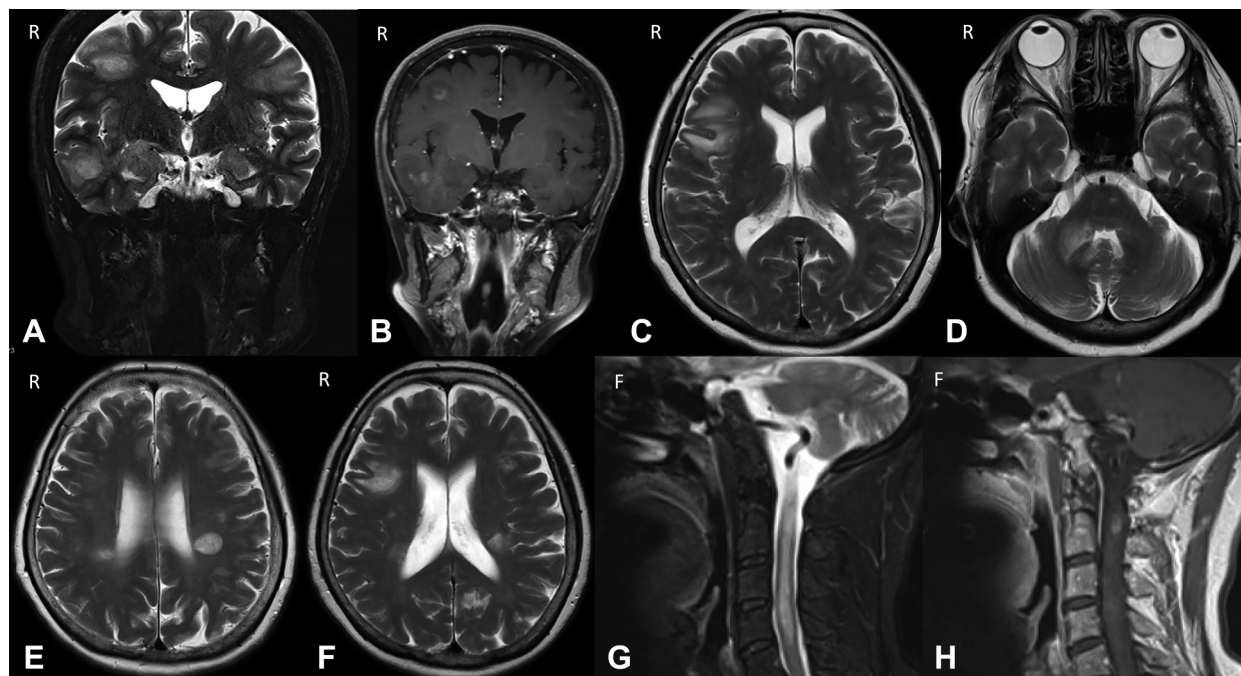


Fig. 2 MRI scan of the brain and spinal cord taken in 2018.

Short T_1 -inversion recovery image showed multiple hyperintense white matter lesions in the bilateral temporal and frontal lobes (A). Gadolinium-enhanced T_1 -weighted images showed partial enhancement (B). T_2 -weighted images taken in March revealed multiple new lesions in the right middle cerebellar peduncle, pons and cerebral white matter (C, D), and other new cerebral white matter lesions appeared in May (E, F). One month later, a cervical spinal cord T_2 -weighted image revealed an extensive intraparenchymal lesion (G) with partial gadolinium enhancement on T_1 -weighted image (H). (3.0 T; A: TR 4,500 ms, TE 64 ms; B: TR 600 ms, TE 11 ms; C, D, E, and F: TR 5,000 ms, TE 96 ms; G: TR 3,300 ms, TE 88 ms; H: TR 591 ms, TE 8.5 ms). TR; Repetition Time, TE; Time to Echo.

月に C2/3 レベルに再発病変を認め (Fig. 1F) ステロイドパルス療法を施行した。この際に抗 AQP4 抗体を再検したが、M1 抗原を使用した Enzyme-Linked Immuno-Sorbent Assay (ELISA) 法で 2.5 (<5.0 U/ml) と陰性だった。IFN β 1a による再発予防効果に乏しいため、同年 6 月フィンゴリモドを導入し、PSL は速やかに漸減終了した。

フィンゴリモド開始後約 3 年半は再発なく経過していたが、2018 年 1 月左頭頂部付近の頭痛、10 日後右眼の視野異常 (薄い黒い影が視野の半分にかぶった感じ) が出現した。MRI T_2 強調画像で側頭葉・前頭葉の脳白質に多発する高信号を呈する病巣が出現しており、同病変は造影 T_1 で一部リング状の高信号を呈した (Fig. 2A, B)。フィンゴリモドによる薬剤性の進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy) が疑われ、投薬中止の上緊急入院となったが、髄液の JC ウイルス PCR は 200 copy/ml 未満だった。眼科診察で右眼中心暗点を認め、眼窩部造影 MRI で右視神経に造影所見を認めた。球後視神経炎を伴う MS の再燃と考えられたため、ステロイドパルス療法を 2 クール行い、PSL 40 mg/日で開始し速やかに漸減終了した。パルス後の MRI では視神経の造影効果は残存していたが、症状は改善傾向であり、リンパ球の回復を待ってフマル酸ジメチルを導入した (Fig. 3)。

しかし、同年 3 月下旬に右眼の急激な視力低下と眼球運動障害が出現し、頭部 MRI を再検したところ両側大脳白質及び脳幹に多発する新規病変を認め (Fig. 2C, D)、ステロイドパルス療法を施行し眼球運動障害は改善した。さらに、4 月末より左側頭痛が出現し 5 月初旬に施行した頭部 MRI で、両側大脳白質に新規病変を認め (Fig. 2E, F)、ステロイドパルス療法を施行し頭痛は軽減した。5 月末に頸部痛が出現し、MRI T_2 強調画像で頸髄に造影効果のある新規病変を認めた (Fig. 2G, H)。治療抵抗性と考えられたため、血漿交換を行った (Fig. 3)。この時点の血液検体で抗 AQP4 抗体 >40 U/ml (M23 抗原による ELISA 法、正常値 <0.3 U/ml) となり、NMOSD と診断した。フマル酸ジメチルは中止し、血漿交換後は PSL 20 mg で再開した。リンパ球の回復を待ってミコフェノール酸モフェチルを導入し PSL は漸減終了した。ミコフェノール酸モフェチルを投与開始してから臨床的にも画像上も 3 年間再発は認めていない。また、他の自己免疫疾患や悪性腫瘍の発症もなく経過良好である。

考 察

本症例は事前にステロイド加療歴がなく、かつ発症後の検体を使用した CBA 法で抗 AQP4 抗体陰性だったにもかかわらず

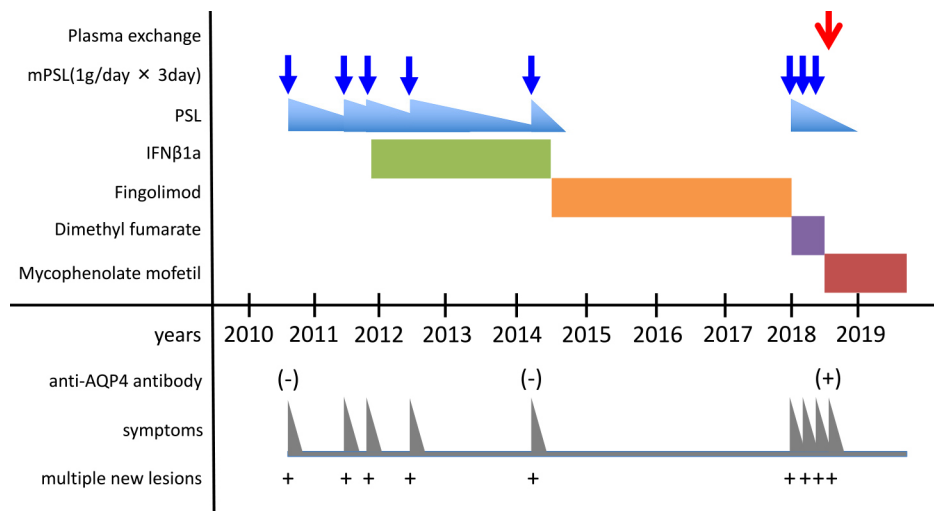


Fig. 3 Clinical course of the patient.

The figure shows the clinical course and treatment of the patient. Multiple clinical recurrences occurred and methylprednisolone pulse therapy was effective each time. After confirming the negative result of the anti-aquaporin (AQP) 4 antibody test, interferon β therapy was started and continued until the next recurrence in 2012. Treatment was then switched to fingolimod therapy and there was no clinical recurrence for three and a half years. Severe recurrences occurred in 2018 and this time the anti-AQP4 antibody test was positive. Mycophenolate mofetil therapy was started and since then there has been no clinical recurrence for more than three years. mPSL; methylprednisolone, PSL; prednisolone.

らず、発症 8 年後の検体では ELISA 法で陽性が得られたという点で示唆に富む症例だと考えられる。

抗 AQP4 抗体の陽性化がみられた NMOSD の症例は過去に 13 例報告がある。Mori らは、9 年前の保存血清では抗 AQP4 抗体陰性だったが、脊髄炎発症時の血清で陽性化を認めた脊髄炎のみの発症例を報告した⁶⁾。また Yokoyama らは 6 ヶ月前の保存血清では抗 AQP4 抗体陰性だったが、発症時の血清では陽性化を認めた脊髄炎のみの発症例を報告した⁷⁾。いずれも抗体価の上昇が NMOSD の発症に寄与した可能性が指摘されている。また、小川らは 3 回目の測定で抗 AQP4 抗体の陽性化を認めた難治性両視神経炎の症例を報告し、再発難治性視神経炎あるいは脊髄炎症例では複数回抗体測定を行う重要性を指摘した。ただし小川らの症例はステロイドパルス療法治療後の検体での測定だった⁸⁾。また Matsuoka らから、初発から 5 年、5.9 年後にそれぞれ抗 AQP4 抗体が陽性となった症例が報告されている⁹⁾。また、Matsushita らの報告では再発を繰り返す視神経脊髄型 MS (optico-spinal MS) 14 例を長期フォローした結果、3 例で抗体陽性化が見られた (それぞれ初発から 1.17, 7.59, 11.8 年後) が、抗体が陰性化した例はなかった。MS 患者では中枢神経を標的とした様々な抗体が報告されているため抗 AQP4 抗体が二次的に上昇した可能性が指摘されている¹⁰⁾。また宮本らは再発時治療前の検体を使用して経過中に抗 AQP4 抗体陽性になった症例 5 例を報告した。5 例とも女性で、抗体陰性時から重度の視神経炎や脊髄炎を繰り返し、ステロイドパルス療法への反応性は弱く、2 例は血漿交換により改善したが、IFN β 導入後抗 AQP4 抗体が陽性となり、その後脊髄病変も増大した。そのため、IFN β が抗体陽性化の誘因である可能性を指摘している¹¹⁾。

また抗 AQP4 抗体偽陰性の要因として、第一に ELISA など洗浄過程のある測定方法の場合に抗体を洗い流してしまった、第二に自己抗体が低力価だった¹²⁾、第三にステロイドの持続内服などの治療によって抗体価が低下していた可能性などが既に指摘されており¹³⁾、治療抵抗例や特に ELISA 法で陰性だった場合は、再検が望ましいとされている。

本症例は抗体価測定前のステロイド加療歴はなく、かつ発症後の検体を用いたにもかかわらず、抗 AQP4 抗体陰性であり、その後の経過中に抗体が陽性化した点が興味深い。本症例が初回検査で陰性だった要因としては、まず初期に抗体が低力価だった可能性がある。初回測定は CBA 法 (東北大学) によって行われており、現存する検査方法の中では最も感度特異度が高い手法を使用した。しかし、それでも感度 85%、特異度 100% の検査であり¹⁴⁾、低力価などによる偽陰性の可能性は完全には否定できない。第二に、Matsushita らや宮本らの報告のように、IFN β の使用や度重なる再発によって二次的に抗体が陽性化した可能性がある。しかし、NMOSD は IFN β やフィンゴリドなどで悪化することが知られているが⁵⁾、IFN β を使用していた時期はステロイドパルス療法の反応性は良好であり、フィンゴリドに変更後 3 年半ほど小康状態だったことから、臨床経過が一致しない印象がある。第三に、発症 8 年後時点での抗 AQP4 抗体陽性が偽陽性だった可能性については、この時の結果は ELISA 法だが、M1 抗原より感度特異度とも高い M23 抗原を使用した検査に変更されていること、抗体価も強陽性であることから、偽陽性の可能性は極めて低いと考える。しかし、これらの可能性は、抗体価の経時的な定量検査が行われていないことから、推測の域をでない。他の自己免疫疾患や悪性腫瘍の存在が抗 AQP4 抗

体の陽性化に関与した可能性はあるが、本症例では毎年人間ドックを行っているにもかかわらず、発症から 11 年間の経過の中で他疾患の出現は認めていない。

後方視的に振り返ると、本症例は MS として非典型的な点が認められるが、まだ NMOSD の概念が提唱されていなかった初発当時、NMO の診断には視神経炎と急性脊髄炎の両方が必須だったため、本症例を NMO と診断することは困難であった。しかし、初発時の画像で延髄から頸髄にかけてのやや長さのある病変がある点や、脳室周囲の病変に乏しかった点、吃逆・嘔吐といった延髄最後野病変の症状があったことを考慮すると、MS としては非典型的であり、当初より NMOSD の病態として矛盾しない臨床経過であったと考えられる。本症例では治療経過中にフィンゴモリド単剤で約 3 年半の寛解状態が続いた時期はあったが、その後病勢の悪化とともに抗 AQP4 抗体価も上昇したものと推測された。今回のように、当初は抗 AQP4 抗体が陰性であっても臨床的に MS として非典型的な点がある場合、一旦 NMOSD に準じてステロイドを中心とした治療を行っていき、経時的に抗 AQP4 抗体価の推移を確認する必要がある。

また、ここ十数年で国内の抗 AQP4 抗体測定を取り巻く環境は大きく変化している。抗 AQP4 抗体測定は 2013 年より保険収載されているが、感度特異度の低い M1 抗原を使用した ELISA 法だった。2017 年からは感度特異度の高い M23 抗原を使用した ELISA 法に変更されている。現時点で最も感度特異度の高いのは M23 抗原を使用した CBA 法である¹⁵⁾。再発や治療抵抗性を示す症例は、過去の抗体検査結果に加え測定方法も確認し、抗体再検を検討すべきと思われる。特に初発が 2013～2016 年の症例は確認する意義が高いと思われる。

以上より、NMOSD 症例の中には抗 AQP4 抗体が後から陽性化する症例があり、MS として加療中に再発・難治性を示す症例においては、複数回の測定が望ましいと考えられる。

本論文の要旨は日本神経学会第 117 回近畿地方会（2020 年 12 月 5 日）で発表したものです。

謝辞：抗 AQP4 抗体を測定いただいた、国立病院機構米沢病院・東北大学医学部神経内科学教室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) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-2112.
- 2) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-477.
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006;66:1485-1489.
- 4) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 5) Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:922-930.
- 6) Mori M, Kawaguchi N, Uzawa A, et al. Seroconversion of anti-aquaporin-4 antibody in NMO spectrum disorder: a case report. *J Neurol* 2012;259:980-981.
- 7) Yokoyama N, Niino M, Takahashi T, et al. Seroconversion of neuromyelitis optica spectrum disorder with hyperCKemia: a case report. *Eur J Neurol* 2012;19:e143.
- 8) 小川 雄, 酒井 勉, 河野 優ら. 3 回目の測定で抗 AQP4 抗体の陽性化を認めた難治性両視神経炎の 1 例. *神経眼科* 2015;32:280-284.
- 9) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain* 2007;130:1206-1223.
- 10) Matsushita T, Isobe N, Matsuoka T, et al. Aquaporin-4 autoimmune syndrome and anti-aquaporin-4 antibody-negative optico-spinal multiple sclerosis in Japanese. *Multiple Sclerosis* 2009;15:834-847.
- 11) 宮本勝一, 上田昌美, 高田和男ら. 経過中に抗 AQP4 抗体が陽転化した NMO. *臨床神経* 2009;49:1110.
- 12) 田中正美, 田中恵子. NMO での抗アキアポリン 4 抗体の false negative について. *神経内科* 2008;69:505-506.
- 13) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain* 2007;130:1235-1243.
- 14) 高橋利幸, 狩野俊吾, 池本圭輔ら. M23 抗原を用いた AQP4 Ab ELISA「コスミック」II キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 2016;73:1297-1300.
- 15) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療：視神経脊髄炎（NMO）. *神経治療学* 2013;30:777-794.

Abstract

Seroconversion of anti-aquaporin-4 antibody in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder: a case report

Kaori Shimoyama, M.D.¹⁾, Motoki Akahori, M.D.¹⁾, Yukiko Ishio, M.D.¹⁾ and Chie Yanagihara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾ Department of Neurology, Kobe City Nishi-Kobe Medical Center

We report a case of a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder (NMOSD) who was originally treated for multiple sclerosis (MS) due to a negative anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody test, but later the antibody titer became positive. A 58-year-old woman without prior medical history developed acute left facial pain, vomiting, and hiccups. MRI showed an intraparenchymal lesion extending from the medulla oblongata to cervical cord with high T₂-weighted signal intensity. The patient responded to steroid pulse therapy. However, she developed diplopia and gait disturbance after six months, and follow-up MRI revealed a new lesion in the left middle cerebellar peduncle. The patient was diagnosed with MS due to the dissemination in the time and space of her lesions and negative anti-AQP4 antibody status. There was no relapse for three and a half years on fingolimod therapy. However, a severe relapse occurred four years later that involved optic neuritis and multiple new brain lesions. During this episode, the anti-AQP4 antibody test was positive, and the patient was diagnosed with NMOSD. This case highlights the possibility that seroconversion of anti-AQP4 antibody may occur at any time in NMOSD patients. Therefore, this diagnostically paramount antibody should be measured several times during the treatment of relapsing-remitting MS in patients with repeat frequent recurrences and uncommon symptoms of MS.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2022;62:351-356)

Key words: neuromyelitis optica spectrum disorder, multiple sclerosis, anti-AQP4 antibody
