

特集 1 | さまざまな神経筋疾患を理解する

多発性硬化症と類縁疾患

総説▶

渡邊 充

Mitsuru Watanabe

要旨 多発性硬化症は、脱髄病巣の時間的・空間的多発を特徴とする原因不明の中枢神経系の自己免疫性炎症性脱髄性疾患である。病変のできる部位により、運動機能障害や感覚障害、構音・嚥下障害、膀胱直腸障害などさまざまな症状を呈する。若年成人に発症し、再発を繰り返し、ADL低下や認知症機能の低下を招くことがあるため、早期に診断し、適切に治療・リハビリテーションを行うことが重要である。一方、視神経脊髄炎関連疾患は多発性硬化症の類縁疾患の1つであるが、治療法が異なることから鑑別を要する。本稿では多発性硬化症とその類縁疾患の特徴と病態、診断、治療について概説する。

キーワード 多発性硬化症、視神経脊髄炎関連疾患、診断、治療

I. はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、中枢神経系 (大脳・脳幹・小脳・視神経・脊髄) に多発性の脱髄が時を違えて生じる時間的・空間的多発を特徴とする原因不明の自己免疫性炎症性脱髄性疾患である。20~30歳代の若年成人に多く発症する神経難病の1つであり、急性増悪 (再発) とそれに続く寛解を繰り返す再発寛解型 MS (RRMS) が最も多く、そのうち20~50%程度が10~20年の経過で次第に再発がなくても障害が進む進行型へ移行する (二次進行型 MS : SPMS)¹⁾。進行すると車椅子生活を余儀なくされたり、認知機能障害を来すこともあるため、早期に診断し、再発・進行予防目的に疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) を導入することが望ましい。また同様に中枢神経系を侵す炎症性疾患として、主に視神経と脊髄を選択的に障害する視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorder : NMOSD) がある。以前日本では視神経脊髄型 MS が多いとされていたが、NMOSD に特異的な自己抗体である抗アクアポリン-4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体の発見^{2, 3)}を契機に病態解明が進むにつれ、視神経脊髄型 MS と NMOSD はほぼ同一疾患であり、一方で MS と NMOSD は独立した疾患と考えられるようになった。病態の違いを反映して治療法も異なるため、診断の際には両者の鑑別が重要となる。さらに近年、抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎関連疾患を含む一部の中枢神経系脱髄性疾患で抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が検出

される⁴⁾ようになり、これも独立した疾患概念と考えられつつある。本編では MS の病態・診断や治療について概説するとともに、鑑別を要する NMOSD や抗 MOG 抗体関連疾患についても触れる。

II. 多発性硬化症

1. 病態と病因

中枢神経において神経軸索を取り巻く髄鞘に発現する蛋白あるいは髄鞘を形成するオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫応答が、MS の免疫病態の中心と考えられている。しかしながらなぜそのような免疫応答が起こるのか、発症の引き金になる自己抗原は何なのかなどについては未だ分かっていない。T細胞やB細胞といった獲得免疫が再発に関与するとともに、慢性期にはミクログリアなどの自然免疫系の活性化に伴う慢性炎症や、軟髄膜のリンパ濾胞からの自己抗体・サイトカイン産生に伴う神経軸索変性も病態に関与していると考えられている⁵⁾。

上記のごとく MS の原因ははっきり分かっていないが、発症には遺伝的要因と環境的要因の両者の関与が指摘されている。遺伝的要因としては、ヒト白血球抗原 (HLA) をはじめ200以上のMS関連遺伝子が報告されている⁶⁾。一方、環境要因としては、EBウイルス感染や高緯度 (高緯度ほどMS有病率が高い)、ビタミン低値がリスク因子として知られている。さらに喫煙はMSの発症のみでなく進行のリスクになりうるかと報告されている⁵⁾。

2. 診断

MS 診療はまず診断することに始まる。現在、診断には

九州大学病院脳神経内科

[連絡先] 渡邊 充 : 九州大学病院脳神経内科 (〒812-8582 福岡県福岡市東区馬出3-1-1)

TEL : 092-642-5340 FAX : 092-642-5352 E-mail : mwata@neuro.med.kyushu-u.ac.jp

表1 増悪で発症した患者を多発性硬化症(MS)と診断するための McDonald 2017 基準
(文献7)より引用, 一部改変)

臨床的増悪	臨床的他覚的な病変数	診断に必要な追加事項
2回以上	2個以上	なし*
2回以上	1個(これに加え, 解剖学的に他部位の病変に由来する過去の明らかな増悪を示す病歴 [†])	なし*
2回以上	1個	他の病巣に由来する臨床的増悪, もしくはMRIによる空間的多発の証明 [‡]
1回	2個以上	2回目の臨床的増悪, もしくはMRIによる時間的多発の証明 [§] , もしくは髄液特異的なOCBの検出 [¶]
1回	1個	他の病巣に由来する臨床的増悪もしくはMRI所見による空間的多発の証明 [‡] に加え 2回目の臨床的増悪もしくはMRI所見による時間的多発の証明 [§] , もしくは髄液特異的なOCBの検出 [¶]

McDonald 2017 基準を満たし, 臨床症状や臨床所見を説明しうる MS 以外の他疾患が想定されない場合に MS と診断する. CIS の特徴から MS が疑われるが, McDonald 2017 基準を完全には満たさない場合には, 「MS の可能性がある (possible MS)」と診断する. 評価を進める中で臨床的に MS 以外の疾患が考えられる場合, 「MS ではない(not MS)」と診断する.

増悪とは, 中枢神経系の炎症性脱髄に由来するエピソードで, 急性もしくは亜急性に発症し 24 時間以上持続するものであり, 患者が訴える症状に加え他覚的所見を伴う必要がある. 2 回目以降の増悪は再発とも呼ばれる.

*空間的・時間的多発を証明するための追加検査は必ずしも必要ない. ただ MS の診断を考慮する者には可能な限り全例に脳 MRI を施行すべきである. また MS の診断が少しでも疑わしい場合は積極的に脊髄 MRI や髄液検査を考慮すべきである.

[†]臨床的他覚的所見を伴う 2 回以上の増悪に基づき診断することが最も確実である. 神経学的に他覚的所見として証明されていないくても, 炎症性脱髄に特徴的な症状・経過を示す病歴があれば, 病歴上の増悪とすることができる. ただし最低 1 回の増悪は, 他覚的所見により証明されていなければならない.

[‡]MRI による空間的多発の証明は, 中枢神経系の 4 領域(脳室周囲, 皮質もしくは傍皮質, テント下 [脳幹・小脳脚・小脳], 脊髄)のうち 2 領域以上に, それぞれ 1 つ以上の MS に特徴的な T2 高信号病変を認めることによる. 各病変が症候性が無症候性かは問わない.

[§]MRI による時間的多発の証明は, ある時点の MRI でガドリニウム造影病変と非造影病変が同時に存在するか, もしくはフォローの MRI で元の画像と比較し新たな T2 高信号病変やガドリニウム造影病変が出現することによる. 各病変が症候性が無症候性かは問わない.

[¶]髄液特異的な OCB の存在自体が時間的多発を意味するわけではないが, 時間的多発の代用とすることができる.

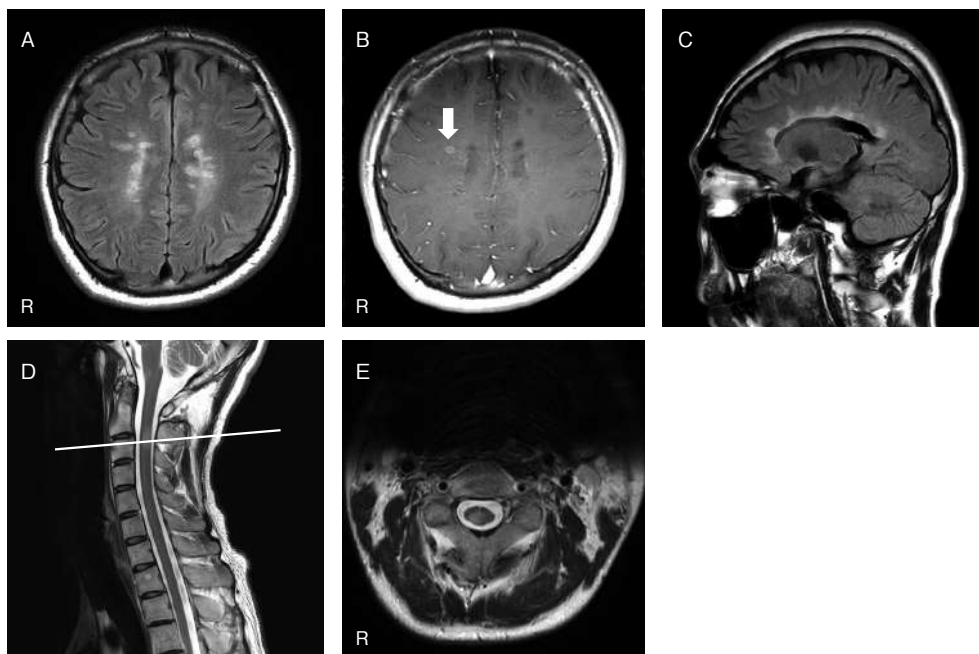
表2 発症時から進行性の経過をとる患者を一次進行型多発性硬化症(MS)と診断するための McDonald 2017 基準(文献7)より引用, 一部改変)

一次進行型 MS の診断は, 1 年間にわたる臨床的再発によらない身体障害の進行を示す患者に適応され, さらに以下の項目のうち 2 つを満たす
1) MRI 上, 脳室周囲, 皮質もしくは傍皮質, テント下のうち 1 領域以上に 1 個以上の T2 高信号病変を有する
2) MRI 上, 脊髄に 2 個以上の T2 高信号病変を有する
3) 髄液特異的な OCB 陽性

国際的には 2017 年に改訂された McDonald の診断基準が用いられる (表 1, 2)⁷⁾. MS 診断の大原則は, 中枢神経における炎症性脱髄病変の時間的・空間的多発の証明であるが, 時間的・空間的多発だけで診断をするとすると, 初発の段階で診断することができず治療開始が遅れることと

なる. そこで MRI 所見を重視し, 临床上は初回増悪のみの clinically isolated syndrome (CIS) の段階でも, ある時点の MRI で 1 つ以上のガドリニウム (Gd) 造影病変と非造影病変が存在したり, 再検した MRI で新たな T2 または Gd 造影病変が確認されれば, 臨床的再発を伴わなくても

MS



NMOSD

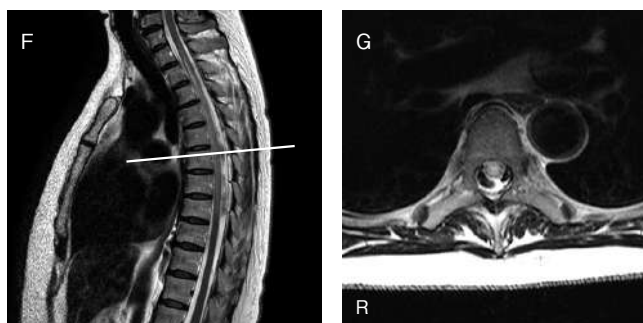


図1 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の MRI 画像

A～E：MS 患者の脳 (A～C) および脊髄 (D, E) 病変。 (A) FLAIR 画像 (軸位断)。側脳室周囲の白質病変 (ovoid lesions) を示す。 (B) 造影 T1 強調画像 (軸位断)。右大脳白質病変は造影効果を伴う (矢印)。 (C) FLAIR 画像 (矢状断)。脳梁の中を側脳室から垂直に伸びる病変 (callosal-septal interface lesions)。 (D) T2 強調画像 (D：矢状断, E：C1/2 レベルの軸位断)。C1/2 の頸髄右側に T2 高信号病変を認める。

F, G：NMOSD の脊髄病変。 T2 強調画像 (F：矢状断, G：T6 レベルの軸位断)。 T1～T8 レベルにわたる脊髄長大病変 (longitudinally extensive transverse myelitis lesion)。 軸位断では横断性脊髄炎の像を呈している。

時間的多発を満たしたとして、MS と診断できるようになっている。さらに本診断基準においては、髄液検査において髄液特異的なオリゴクローナルバンド (oligoclonal bands：OCB) が2本以上検出される場合も、たとえ臨床的再発やMRI上の時間的多発が証明されていなくてもMSと診断できることとなった。これは髄液中のOCBの存在がCIS患者における独立した再発のリスク因子であり、依然として診断的価値があると判断された^{8, 9)}ためである。なおMSの診断に改訂 McDonald 診断基準を適用するにあたっては、NMOSDを含めた他の疾患を除外しておくことが不可欠である。そのため、診断に先立って血液検査、髄液検査、画像検査 (頭部・脊髄MRI) などでMSら

しさを評価するとともに他疾患の鑑別が必要である。血液検査では、膠原病合併の評価目的に各種自己抗体などを測定し、NMOSDの鑑別が必要な場合は抗AQP4抗体や抗MOG抗体を測定し陰性を確認する。髄液検査ではOCB陽性やIgG index高値がMSに特徴的とされているが、特異的な所見ではなく、また日本人でのOCB陽性率は約60%にとどまる¹⁰⁾ため、陰性だからといってMSでないとはいえない点には注意を要する。また脳・脊髄MRIを行い、MSらしさを確認することも重要である。大脳においては、古典的には大脳白質に側脳室壁と垂直方向に広がる卵円形病変 (ovoid lesion) として見られることが多い、FLAIR 矢状断像では脳梁下部から脳梁の中を脳室と垂直

に伸びる病変として描出される (callosal-septal interface lesion [指のように見える場合は, Dawson's finger と呼ばれる])(図1)。近年, 撮像技術の向上により, 白質病変のみでなく, 皮質病変も検出できるようになり, これも MS に特徴的である。さらに脳幹や視神経・脊髄にも T2 高信号病変がみられる。急性期には造影効果を伴うことがあり, 疾患活動性を評価するため, 可能であれば造影剤を用いて撮像することが望ましい。また各種誘発電位検査(視覚, 体性感覚, 運動等)で脱髄を反映して中枢神経伝導時間の延長を認めることが多い。

3. 症状と評価

MS で起こる症状は, 病変が起こる部位によるのでさまざまである。例えば, 視神経が障害されたときには視力の低下, 視野の欠損, 眼痛(眼の奥の痛み)が生じる。脳幹部病変では, 物が二重に見える(複視), 顔面の麻痺や感覚の異常, めまい, ディサースリア, 嚥下障害などが生じ, 小脳病変では, 体や手足のふらつき, ディサースリアが見られる。大脳病変では, 症状が出ないこともあるが, 手足の感覚障害や運動障害(通常一側)が出たり, 考えがまとまらない, 複雑な判断ができないなどの認知機能の低下を来したりすることもある。脊髄が障害されると, 手足のしびれ, 脱力, 胸やおなかの締め付け感などに加え, トイレが近い・我慢できないなどの排尿・排便障害も出現しうる。MS では病変が多発することから, これらの症状が組み合わさることで, 患者ごとにさまざまな症状がみられることとなる。

MS の再発に伴う症状は, 通常1日以上持続するものを指し, 数秒から数分で症状が治まる場合は MS の再発とは言えない。また熱いお風呂に入ったり, 熱が出たりして体温があがると, 一時的に MS の症状が悪くなることがある(ウートフ徴候)が, これも再発ではない。

MS 患者の障害度を評価する指標として Expanded Disability Status Scale of Kurtzke (EDSS) が汎用されている¹¹⁾。これは歩行障害の程度を軸に, 視覚機能, 脳幹機能, 小脳機能, 錐体路機能, 小脳機能, 感覚機能, 膀胱直腸機能, 精神機能, その他の8項目の機能別障害度スケール(functional system scale : FSS)を組み合わせて, 総合スコア0~10(0.5を除き0.5刻み)の20段階でスコア化される。しかしながら, EDSS 4.0以上はほぼ歩行障害の程度によりスコアが決まるため, 他の機能障害の程度が反映されにくいという欠点がある。そこで歩行機能に加え, 手指の運動機能, 認知機能を総合的に評価する MS functional composite (MSFC)¹²⁾を使用することも MS の進行を評価するのに適しており, 徐々に日本でも必要性が認識されつつある。

MS を診療・治療する際, 疾患活動性を評価することも重要である。臨床的には再発の有無や EDSS スコアの進行

の有無により評価する。検査としては, やはり MRI が有用であり, 定期的に脳 MRI を撮像し, 新規病巣や増大病巣, 造影効果を伴う病巣があれば, 疾患活動性があると判断される。近年, これらを組み合わせて疾患活動性を評価し, 治療により疾患活動性がない状態(no-evidence of disease activity : NEDA)を目指すことが重要と考えられている。これは臨床的再発がなく, EDSS スコアの進行もなく, MRI 上も活動性変化がないという状態のことである(3項目を満たす状態であることから NEDA-3 と呼ばれる)¹³⁾。最近では, これら3項目に, MRI 上の脳萎縮の進行がない(健常者で見られる年0.4%以上の萎縮がない)状態を加えた4項目で評価する NEDA-4 を用いることもある¹⁴⁾が, 今のところ日常臨床で脳萎縮を評価することは容易ではない。

4. 治療

MS の治療は, 神経症状が悪化した際の急性期治療と, 寛解に至った後の再発・進行予防を目的とした治療に分けられる⁵⁾。

1) 急性期治療

急性期には, 炎症を抑え機能回復を促進するステロイド薬が使用される。メチルプレドニゾロンの大量静注療法(いわゆるステロイドパルス療法)が広く用いられている。症状改善が乏しい場合は, 追加のステロイドパルス療法や血液浄化療法も検討される。

2) 再発・進行予防

MS の再発・進行予防には疾患修飾薬(disease-modifying drug : DMD)を使用する。2019年8月現在, 日本で市販されている DMD として, インターフェロン(IFN)β製剤2種とグラチラマー酢酸塩(GA), フィンゴリモド, フマル酸ジメチル(DMF), ナタリズマブの計6種があり, いずれも RRMS に対する再発抑制効果や身体的障害度の進行抑制効果などが示されており, 治療効果を引き出すためにはできるだけ早期に治療を開始することが重要と考えられている。IFNβ製剤, GA は自己注射薬であり, フィンゴリモド, DMF は内服薬, ナタリズマブは点滴薬であり, 各薬剤の特徴を表3に示す。有効性・安全性は薬剤によりさまざまであり, 各製剤の特徴に加え, 患者の疾患活動性, 妊娠・出産希望の有無などを踏まえ, 十分に患者と相談したうえで治療薬を選択することが重要である。

従来, IFNβ製剤, GA といった世界的に長期の有効性・安全性が確認されているベースライン薬で治療を開始することが多く, ベースライン薬で治療が無効であれば, 他のベースライン薬に切り替えたり, 疾患活動性が高い患者には早期にフィンゴリモドやナタリズマブといった有効性の高い薬剤に切り替える escalation therapy が行われてきた。近年では, 将来的な脳保護を目指して, 初期から有効性の高い薬剤を使用する induction therapy が選択されること

表3 日本で使用可能な多発性硬化症の疾患修飾薬(2019年8月現在)

剤形	一般名	商品名	用量・用法	副作用・注意点	承認日
注射薬	IFN β -1b	ベタフェロン [®]	800 万国単位, 隔日, 皮下注	注射部位反応, インフルエンザ様症状, 抑うつ症状, 肝機能障害	2000.9
	IFN β -1a	アボネックス [®]	30 μ g, 週 1 回, 筋注	注射部位反応, インフルエンザ様症状, 抑うつ症状, 肝機能障害	2006.7
	グラチラマー酢酸塩	コパキソン [®]	20 mg, 連日, 皮下注	注射直後反応, 注射部位反応	2015.9
点滴静注薬	ナタリズマブ	タイサブリ [®]	300 mg, 4 週毎, 点滴静注	PML, 小脳顆粒細胞障害, 感染症, 急性網膜壊死	2014.3
経口薬	フィンゴリモド	イムセラ [®] ジレニア [®]	0.5 mg, 1 日 1 回, 経口	導入時の徐脈に注意(モニター管理を要する), リンパ球減少, 感染症, 肝機能障害, 黄斑浮腫, PML 妊婦や妊娠している可能性のある女性は禁忌(避妊の徹底を要する)	2011.9
	フマル酸ジメチル	テクフィデラ [®]	最初の 1 週間: 1 回 120 mg, 1 日 2 回, 経口 以降は 1 回 240 mg, 1 日 2 回, 経口	顔面潮紅, 腹痛, 下痢, リンパ球減少, PML	2016.12

略語: IFN, インターフェロン; PML, 進行性多巣性白質脳症

もある。欧米では、病初期から有効性の高い薬剤を使用したほうが予後がいいというデータが得られている¹⁵⁾が、欧米より比較的軽症とされる日本人 MS 患者¹⁶⁾に induction therapy を適用すべきかについては意見の分かれるところである。特にナタリズマブやフィンゴリモド、DMF では、程度の差こそあれ JC ウイルスの活性化に伴う進行性多巣性白質脳症の発症が報告されており、注意が必要である。ちなみに、MS と鑑別を要する NMOSD 患者に DMF を投与すると、無効であるばかりでなく病態を悪化させる恐れもあるため、注意が必要である。

なお、現時点では SPMS や一次進行型 MS といった進行型 MS の疾患進行を抑制する効果が示された薬剤は市販されておらず、有効な治療薬の開発が待たれる。

3) リハビリテーション

最後に MS 患者に対するリハビリテーションについても述べる。上述の通り、MS は患者ごとに有する症状がさまざまであり、統一されたリハビリテーションを行うわけにいかないのが、特定のエビデンスの確立されたリハビリテーションプログラムがあるわけではない。一般的に急性期には炎症を抑えることを優先し、積極的な運動は推奨されず、身の回りの動作程度の運動量で無理をする必要はないとされる⁵⁾。回復期から軽度の運動強度で、患者の症状に応じたリハビリテーションを開始し、安定期では残存する機能障害や活動制限の改善、体力や日常生活動作自立度の維持・向上、社会的適応を目的にリハビリテーションを行う。理学療法自体は、身体機能や疲労の軽減、生活の質の改善効果が示されている¹⁷⁾が、必要に応じて作業療法や

言語療法、嚥下訓練などを組み合わせる。さらに近年、MS 患者では初期から認知機能障害が起こることも知られており、特に注意力や視覚性認知機能、遂行機能が低下しやすい。そのため、病初期から高次脳機能評価を行い、脳機能に合わせた支援を行うことが、仕事を含めた生活を維持するのに重要である。

Ⅲ. NMOSD

NMOSD は、重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患であり、以前は視神経脊髄炎(NMO)と呼ばれていた。上述の通り、NMO に特異的な抗体である抗 AQP4 抗体が発見され^{2, 3)}、MS と異なる病態を有する独立した疾患と考えられるようになった。現在では抗 AQP4 抗体陽性症例において、視神経や脊髄以外にも大脳病変や脳幹病変といったより幅広い部位に病変を呈しうることが分かってきたため、NMO 関連疾患(NMOSD)と呼ばれるようになっている。

本疾患は、抗 AQP4 抗体自体が病原性を有し、補体や免疫細胞などとともに AQP4 を発現する脳のグリア細胞の 1 つであるアストロサイトを障害することで発症すると考えられている。

2015 年に提唱された NMOSD の診断基準を表 4 に示す¹⁸⁾。ポイントは、抗 AQP4 抗体陽性例と陰性例もしくは抗体検査結果不明例で区別されることである。抗 AQP4 抗体陽性例では、抗体陽性に加え、コア症状の 1 つを有し、他疾患が除外されれば抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と診断

表4 視神経脊髄炎関連疾患(NMOSD)の診断基準(文献18)より引用、一部改変)

<p>抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 以下に挙げるコア症状を少なくとも1つを有する 2. 抗 AQP4 抗体陽性 3. 他疾患が除外される
<p>抗 AQP4 抗体陰性もしくは抗 AQP4 抗体検査結果不明 NMOSD</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 少なくとも2つのコア症状が1回以上のエピソードで起こり、かつ以下の3項目を全て満たす <ol style="list-style-type: none"> a. コア症状の1つは、視神経炎、長大病変を伴う急性横断性脊髄炎、最後野症状いずれかである b. 空間的多発 c. 以下に挙げる MRI 要件を満たす病変を有する 2. 抗 AQP4 抗体が陰性もしくは測定できない 3. 他疾患が除外される
<p>コア症状</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 視神経炎 2. 急性脊髄炎 3. 最後野症状(他の原因で説明できない吃逆・悪心・嘔吐) 4. 急性脳幹症状 5. NMOSD に典型的な MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーもしくは間脳症候群 6. NMOSD に典型的な MRI 病変を伴う症候性大脳症状
<p>抗 AQP4 抗体陰性もしくは抗 AQP4 抗体検査結果不明 NMOSD と診断するための MRI 要件</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 急性視神経炎：脳病変なし、もしくは視神経長の半分以上の長さを有するか視交叉を含む視神経の T2 高信号病変もしくは造影病変 2. 急性脊髄炎：3椎体以上にわたる脊髄内病変、もしくは3椎体以上の脊髄萎縮(脊髄炎の既往がある場合)(図1) 3. 最後野症状：延髄背側/最後野病変 4. 脳幹症状：上衣周囲病変

できるのに対し、抗 AQP4 抗体陰性例もしくは抗体検査結果不明例では、少なくとも2つ以上のコア症状を有し、かつ視神経炎、脊髄炎、最後野症状のいずれかがあり、空間的多発性があり、特徴的な MRI 所見を有し、他疾患を除外する必要がある。この抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD には複数の疾患群が含まれていると考えられている。

NMOSD の脊髄病変は MS と比べ長い病変を呈することが多く、3椎体以上にわたる横断性病変を longitudinally extensive transverse myelitis lesion と呼ぶ(図1)。また視神経炎も MS と比べ病変が長く、視交叉を含むこともある。その他、AQP4 の分布に一致して第3脳室周囲や延髄最後野に病変を呈することもある。

NMOSD の急性期治療では、MS と同様にステロイドパルス療法が行われる。ただし MS と比べ、一度の再発で重度の症状を来し、治療抵抗性の場合もあるので、積極的に早期の血漿交換療法の追加も検討する必要があるが、それでも失明や対麻痺などの後遺症を残すことが珍しくない。再発予防は MS と異なり、ステロイド薬や免疫抑制薬による免疫抑制療法が基本となる。

なお、抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD の一部の症例に抗 MOG 抗体が発見されることがある⁴⁾。近年では、抗 MOG

抗体は視神経脊髄炎のみでなく、急性再発性視神経炎、小児の急性散在性脳脊髄炎患者や片側大脳皮質脳炎などでも検出され、抗 MOG 抗体関連疾患として独立した疾患として考えられつつある¹⁹⁾。この抗 MOG 抗体関連疾患も急性期はステロイドパルス療法が行われる。再発予防については未だ確立されていないが、初回発作の急性期治療で抗体が陰転化する例には必ずしも再発予防は必要ではないかもしれない。再発する例や抗体陽性が持続する例には免疫抑制療法が検討される。一般的に NMOSD と比べると治療反応性が良いが、再発を繰り返したり、後遺症を残したりする難治例もある。

文 献

- 1) Cree BA, Gourraud PA, Oksenberg JR, et al : Long-term evolution of multiple sclerosis disability in the treatment era. *Ann Neurol*, 80 : 499-510, 2016.
- 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*, 202 : 473-477, 2005.
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet*, 364 : 2106-2112, 2004.
- 4) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al : Distinction

- between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*, 82 : 474-481, 2014.
- 5) 「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編：多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017, 医学書院, 東京, 2017.
 - 6) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium : Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*, 365 : eaav7188, 2019.
 - 7) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al : Diagnosis of multiple sclerosis : 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17 : 162-173, 2018.
 - 8) Arrambide G, Tintore M, Espejo C, et al : The value of oligoclonal bands in the multiple sclerosis diagnostic criteria. *Brain*, 141 : 1075-1084, 2018.
 - 9) Tintore M, Rovira A, Rio J, et al : Do oligoclonal bands add information to MRI in first attacks of multiple sclerosis? *Neurology*, 70 : 1079-1083, 2008.
 - 10) Niino M, Sato S, Fukazawa T, et al : Latitude and HLA-DRB1 alleles independently affect the emergence of cerebrospinal fluid IgG abnormality in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 21 : 1112-1120, 2015.
 - 11) Kurtzke JF : Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*, 33 : 1444-1452, 1983.
 - 12) Rudick RA, Cutter G, Reingold S : The multiple sclerosis functional composite : a new clinical outcome measure for multiple sclerosis trials. *Mult Scler*, 8 : 359-365, 2002.
 - 13) Banwell B, Giovannoni G, Hawkes C, et al : Editors' welcome and a working definition for a multiple sclerosis cure. *Mult Scler Relat Disord*, 2 : 65-67, 2013.
 - 14) Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al : Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*, 22 : 1297-1305, 2016.
 - 15) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al : Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*, 321 : 175-187, 2019.
 - 16) Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al : Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol*, 262 : 831-836, 2015.
 - 17) Khan F, Amatya B : Rehabilitation in Multiple Sclerosis : A Systematic Review of Systematic Reviews. *Arch Phys Med Rehabil*, 98 : 353-367, 2017.
 - 18) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al : International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*, 85 : 177-189, 2015.
 - 19) Akaishi T, Sato DK, Takahashi T, et al : Clinical spectrum of inflammatory central nervous system demyelinating disorders associated with antibodies against myelin oligodendrocyte glycoprotein. *Neurochem Int*, 130 : 104319, 2019.