



## 免疫吸着療法が奏効した抗 MOG 抗体陽性多相性散在性脳脊髄炎の 1 例

小川 将司<sup>1)\*</sup> 垣内 謙祐<sup>1)</sup> 細川 隆史<sup>1)</sup>  
 鍵谷 真希<sup>2)</sup> 石田 志門<sup>1)</sup> 荒若 繁樹<sup>1)</sup>

**要旨：** 症例は 18 歳女性。6 歳時と 7 歳時に急性散在性脳脊髄炎の既往がある。意識障害、四肢不全麻痺、異常感覚のため当科に入院した。頭部 MRI では大脳半球・小脳・脳幹などに多発する DWI/FLAIR 高信号域を認めた。後日血清抗 MOG 抗体陽性が判明し、抗 MOG 抗体陽性多相性散在性脳脊髄炎 (multiphasic disseminated encephalomyelitis, 以下 MDEM と略記) と診断した。ステロイドパルス療法を 2 コース施行したが症状は増悪し、単純血漿交換療法を追加したが合併症のため中止とした。その後、免疫吸着療法で治療を継続し著明な改善を得た。抗 MOG 抗体関連疾患、特に MDEM に対し免疫吸着療法を行った報告は乏しく、貴重な症例と考えられた。

**Key words：** 抗 MOG 抗体、多相性散在性脳脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎、アフエレスシス、免疫吸着

### はじめに

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis, 以下 ADEM と略記) は通常単相性の経過であるが、時に再発し多相性散在性脳脊髄炎 (multiphasic disseminated encephalomyelitis, 以下 MDEM と略記) と呼ばれている。MDEM の患者では抗 MOG 抗体陽性例が多いことが知られている<sup>1)</sup>。抗 MOG 抗体関連疾患はステロイドへの反応性が良好とされるが<sup>2)</sup>、しばしばステロイド投与のみでは病勢のコントロールを得られない症例に遭遇する。ステロイド不応性の症例に対してはアフエレスシス療法を追加することが多いが<sup>3)4)</sup>、単純血漿交換療法 (plasma exchange, 以下 PE と略記) を用いたものが主で、その他のモダリティでの報告は乏しい。今回我々は、ステロイド不応性の抗 MOG 抗体陽性 MDEM に対し免疫吸着療法 (immunoadsorption plasmapheresis, 以下 IAPP と略記) を行い奏効した症例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

### 症 例

症例：18 歳、女性

主訴：意識障害、四肢不全麻痺、左上肢の異常感覚

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：特記すべき事項なし。

現病歴：6 歳時に特に誘因なく発熱、不機嫌、歩行障害が出現し近医小児科を受診した。ADEM の診断でメチルプレドニゾロン (methylprednisolone, 以下 mPSL と略記) パルス療法を 2 コース行い寛解した。7 歳時にも再度発熱、歩行障害、構音障害が出現し、同診断で mPSL パルス療法を 2 コース施行した。特にめだつた後遺症はなく退院し、しばらく外来通院したのち終診となった。再発予防薬は服用せず、10 年以上再発なく経過した。今回、来院 1 週間前より左前腕に“ジンジン”とした異常感覚が出現した。来院 2 日前より左上下肢の脱力が出現し、歩行もままならなくなった。来院当日、自室で倒れているところを家人に見発せられ、当科に搬送された。

入院時現症：GCS E4V4M6、血圧 106/72 mmHg、心拍数 82 回/分、体温 36.6°C。左眼球外転制限 (-2)、左眼輪筋筋力低下、左口角下垂、軽度の構音障害を認めた。左優位に中等度の上下肢筋力低下を認め、深部腱反射は正常で異常反射は認めなかった。立位は不能で、坐位保持もできなかった。感覚系では左上下肢全体・体幹に“ジンジン”とした異常感覚を認め、温痛覚・振動覚・位置覚の異常は明らかではなかった。

検査所見：血液検査では WBC 13,510/ $\mu$ l と上昇を認める以外に異常は認めなかった。頭部単純・造影 MRI では両側大脳半球・小脳・脳幹に散在する DWI/FLAIR 高信号域を認め、一部病変に造影効果を認めた (Fig. 1)。脳脊髄液検査では蛋白 64 mg/dl、細胞数 5/ $\mu$ l、オリゴクローナルバンド陽性、ミエリン塩基性蛋白 >2,000 pg/ml と高値を認めた。入院 16 日

\*Corresponding author: 大阪医科薬科大学内科学 IV 脳神経内科 [〒 569-8686 大阪府高槻市大学町 2 番 7 号]

<sup>1)</sup> 大阪医科薬科大学内科学 IV 脳神経内科

<sup>2)</sup> 大阪医科薬科大学血液浄化センター

(Received April 5, 2023; Accepted May 9, 2023; Published online in J-STAGE on July 29, 2023)

臨床神経 2023;63:518-522

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001868

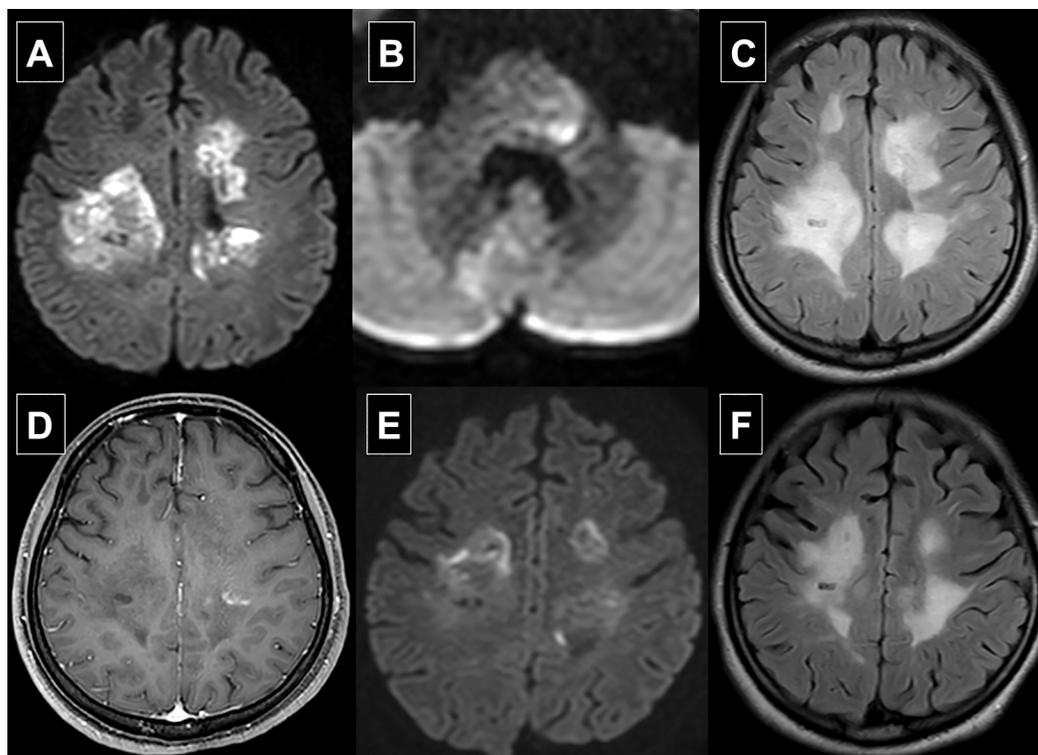


Fig. 1 Brain MRI findings on admission (A, B, C, D) and days 59 after admission (E, F).

(A, B) Diffusion-weighted imaging (1.5 T; TR 5,200 ms, TE 100 ms) shows high signal intensities in white matter and subcortical area of bilateral cerebral hemispheres, right cerebellar hemisphere, and pons. (C) The lesions also show high signal intensities on FLAIR image (1.5 T; TR 11,000 ms, TE 120 ms). (D) A part of cerebral lesions is faintly enhanced by Gd-DTPA (1.5 T; TR 6 ms, TE 3 ms). On days 59 after admission, the abnormal signals are reduced on diffusion-weighted imaging (E) and FLAIR image (F).

目、血清抗 MOG 抗体 (cell based assay 法) の陽性が判明した。抗 AQP4 抗体 (ELISA 法) は陰性であった。

経過：病歴、臨床症状、画像所見より MDEM と診断し、入院時より mPSL 1 g/日 3 日間のパルス療法を行ったが、意識状態は GCS10 に増悪した。入院 13 日目に頭部 MRI を撮影したところ、既存病変の拡大と両側大脳半球を中心に新規病変の出現を認めた。病勢コントロール不良と判断し、入院 14 日目より再度 mPSL パルス療法 2 コース目を行った。しかし、症状の改善は得られなかった。入院 16 日目に血清抗 MOG 抗体の陽性が判明し、抗 MOG 抗体陽性 MDEM と診断した。2 回の mPSL パルス療法に対する反応性からステロイド不応性と判断し、入院 23 日目より PE を開始した。1 回目の PE 終了時点で GCS 6 から 8 点に意識状態の改善を認めたが、2 回目の PE 施行中に輸血関連急性肺障害 (transfusion related acute lung injury: TRALI) を発症し、PE の継続は困難となった。入院 34 日目より経口 PSL 30 mg/日を開始し、入院 40 日目より IAPP (TR-350, 血漿処理量 1,500 ml/回) を開始したところ、症状は著明に改善した。入院 59 日目の頭部 MRI において DWI/FLAIR 高信号域の改善傾向が認められ (Fig. 1)、5 回目の IAPP 終了時点で十分な病勢コントロールおよび症状改善が得られたため、以後の施行は中止した。経口 PSL 単剤

による治療を継続し、症状を見ながら PSL 投与量を漸減した (Fig. 2)。PSL 4.5 mg/日まで減量したが、再燃なく経過した。

## 考 察

抗 MOG 抗体は、中枢神経の髄鞘の最外層に存在するミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質に対する自己抗体である。ADEM や抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎関連疾患などで陽性となることが報告されており<sup>5)6)</sup>、病理学的にも MOG 優位の脱ミエリン化を呈することが特徴とされる<sup>7)</sup>。多発性硬化症や抗 AQP4 抗体陽性の視神経脊髄炎関連疾患などといった他の中枢神経炎症性脱髄疾患とは異なる臨床像を呈することから、近年では抗 MOG 抗体関連疾患として独立した疾患スペクトラムと考えられている。

本症例は繰り返し脳脊髄炎を発症し、血清抗 MOG 抗体が陽性となったため、抗 MOG 抗体陽性 MDEM と診断した 1 例である。過去に 2 回の ADEM の既往があるが、ADEM は小児期に好発し、典型的には单相性の経過を辿る中枢性炎症性脱髄疾患である。既報によると、小児期発症の ADEM の約半数の症例で血清抗 MOG 抗体が陽性となり、その場合は抗 MOG 抗体関連疾患の 1 病型と考えられている。抗 MOG 抗体

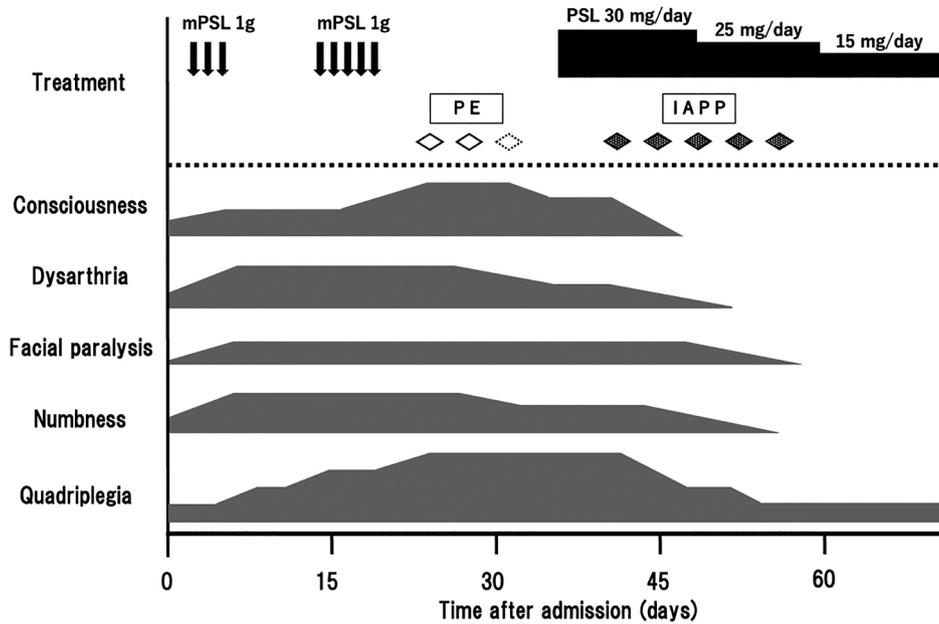


Fig. 2 Clinical course of the patient.

She was treated with intravenous mPSL pulse therapy (methylprednisolone at 1,000 mg/day for three or five days) twice, but the neurological symptoms, including disturbance of consciousness, dysarthria, facial paralysis, numbness of left upper and lower extremities, and quadriplegia, worsened. She was then treated with plasma exchange. However, this treatment was unable to continue because of transfusion related acute lung injury. Alternatively, she was treated with immunoadsorption plasmapheresis. The symptoms were significantly improved.

陽性 ADEM の大多数の患者では抗 MOG 抗体の陽性は一過性に留まるが<sup>35,8)</sup>, 再発症例や MEDM を呈する症例では持続的に抗 MOG 抗体を検出することが多い<sup>5,9)~11)</sup>. 本症例は今回はじめて血清抗 MOG 抗体陽性が判明したが, 過去 2 回の ADEM においても同抗体の関与が推察された.

本症例を抗 MOG 抗体関連疾患とするか, 抗 MOG 抗体陽性 MDEM とするかは非常に悩ましい点であるが, 近頃 International MOGAD Panel が発表した抗 MOG 抗体関連疾患の診断基準では, a) 視神経炎や脊髄炎, ADEM など発症し, b) 血清抗 MOG 抗体が陽性, かつ頭部 MRI で特徴的な画像所見を呈し, c) 多発性硬化症などのその他疾患を除外することが診断に必要としている<sup>12)</sup>. 本症例では血清抗 MOG 抗体が陽性で特徴的な MRI 所見も有しているが, 診断基準に含まれていない MDEM の経過を呈していたこと, 過去の ADEM 発症時における血清抗 MOG 抗体の有無を示すことができないことから抗 MOG 抗体陽性 MDEM と診断した. ただし過去 2 回の ADEM についても同抗体が関与していた場合, 抗 MOG 抗体関連疾患の診断を満たすということにも留意する必要がある.

抗 MOG 抗体関連疾患は急性期治療として主に mPSL パルス療法が用いられ, ステロイド反応性は良好とされる<sup>2)</sup>. 一方で約半数の症例で再発を認めたと報告されており, 再発する頻度は比較的高い<sup>13)~15)</sup>. また再発を重ねるごとに mPSL パルス療法による治療効果は減弱するとの報告もある<sup>3)</sup>. Jarius らは急性期治療として mPSL パルス療法を行った症例のうち

完全回復が得られた症例の割合は, 初発例では 62.2%, 再発症例では 40.6%, 5 回目の再発症例では 26.4%であったと報告している<sup>3)</sup>. 本症例では計 3 回の脳脊髄炎エピソードに抗 MOG 抗体が関与したと仮定すると, 既報のように mPSL パルス療法への反応性が低下した可能性が考えられる. 治療反応性が低下する理由については不明だが, 再発を繰り返す症例では mPSL パルス療法以外の治療についても検討する必要がある.

二次治療としては一般的に PE が用いられ, mPSL パルス療法に全く反応しない症例でも改善を認めることがある. mPSL パルス療法で十分な効果が得られなかった症例に対し PE を追加した結果, 96%で何らかの改善を認め, 40%で完全な回復が認められたことが報告されている<sup>3)</sup>. 本症例では合併症などの理由により 2 次治療として IAPP を施行した. IAPP は血漿分離器で濾過した血漿を吸着カラムに通過させ, 病因物質を選択的に除去する治療法である. アフェレシスに含まれる他のモダリティと比較した際の利点としては, 吸着前後で血液・血漿量がほとんど変化しないため血液製剤などの置換液を必要としない点, 中心静脈カテーテルの留置を行わずに施行可能な点, 比較的安全性が高い点などが挙げられる. ただし IgG サブクラスによって吸着率に差があり, 吸着対象である抗体の IgG サブクラスによって期待される治療効果が異なることに注意が必要である. 本症例ではトリプトファン・カラムである TR-350 を使用したが, 同カラムは IgG サブクラス 1 および IgG サブクラス 3 をより強く吸着する<sup>16)</sup>. 抗

MOG 抗体は IgG サブクラス 1 が主体とされるため<sup>14)17)</sup>, TR-350 への親和性は高いと考えられる。

また抗 MOG 抗体関連疾患は再発予防も重要である。本邦では経口 PSL による維持療法が一般的であるが、投与量や投与期間などについては未だ定まっていない。既報では発症から 3 ヶ月以内の PSL 中止は再発頻度が高く、6 ヶ月以上内服している症例では再発頻度が低くなると報告している<sup>19)</sup>。また急速な減量や PSL 10 mg/日以下での再発が多いとされ<sup>18)</sup>、慎重な減量が求められる。ただし長期的な PSL 投与による再発予防効果は認めなかったとする報告もあり<sup>19)</sup>、いつまで投与を継続するかについては症例ごとの検討が必要である。本症例では PSL 30 mg/日 (0.5 mg/kg/day) で投与を開始し、PSL 20 mg/日 (0.33 mg/kg/day) で長期間維持をした。発症 5 ヶ月目より、本人と相談のうえ、最終的には漸減中止を目標に減量を開始した。現時点で発症 18 ヶ月以上経過し、PSL 4.5 mg/日まで減量しているが再発は認めていない。

ステロイド不応性の抗 MOG 抗体関連疾患に対し IAPP を施行した症例の報告は視神経炎例で散見されるが、非常に少数である。王子らは<sup>20)</sup>、抗 MOG 抗体陽性脊髄炎合併両側視神経炎に対し IAPP を施行した症例を報告しているが、脊髄炎の改善は認めなかったとしている。本症例は ADEM、特に抗 MOG 抗体陽性 MDEM に対し IAPP を行った点、入院当初よりステロイド不応性を呈して IAPP により著明な改善を得た点において特色がある。また発症から 1 ヶ月以上経過していても IAPP が効果的であった点も重要である。IAPP はステロイド治療反応性の低下した抗 MOG 抗体陽性脳脊髄炎に対する効果が期待でき、二次治療として有効な治療選択肢の一つと考えられる。

本報告の要旨は、第 120 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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

- Reindl M, Di Pauli F, Rostásy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
- 宮本勝一. 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質抗体関連疾患の病態と治療. *神経治療* 2022;39:183-185.
- 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 Neuroinflamm* 2016;13:280.
- Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation* 2019;16:134.
- Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. *Neurology* 2017;89:900-908.
- Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;270:1273-1277.
- Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain* 2020;143:1431-1446.
- Prböstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology* 2011;77:580-588.
- Bartels F, Baumgartner B, Aigner A, et al. Impaired brain growth in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated acute disseminated encephalomyelitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2023;10:e200066.
- Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial anti-myelin Oligodendrocyte Glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol* 2020;77:82-93.
- López-Chiriboga AS, Majed M, Frye J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol* 2018;75:1355-1363.
- Brenda B, Jeffrey L B, Romain M, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol* 2023;22:268-282.
- Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain* 2017;140:3128-3138.
- Mariotto S, Ferrari S, Monaco S, et al. Clinical spectrum and IgG subclass analysis of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated syndromes: a multicenter study. *J Neurol* 2017;264:2420-2430.
- Huda S, Whittam D, Jackson R, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open* 2021;11:e055392.
- Jimenez-Klingberg C, Borberg H. Comparison of protein-A and tryptophan-conjugated polyvinyl alcohol gel columns with an anti-human immunoglobulin antibody absorber. In: Yamamoto A, Gurland JH, editors. *Current Advances in Therapeutic Plasmapheresis*. London: Churchill Livingstone; 1996. p. 83-93.
- Mader S, Gredler V, Schanda K, et al. Complement activating antibodies to myelin oligodendrocyte glycoprotein in neuromyelitis optica and related disorders. *J Neuroinflamm* 2011;8:184.
- 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.
- Akaishi T, Misu T, Fujihara K, et al. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol* 2022;269:3136-3146.
- 王子 聡, 山鹿哲郎, 鈴木理人ら. 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. *臨床神経* 2020;60:219-222.

**Abstract****A case of anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive multiphasic disseminated encephalomyelitis showing significant recovery after immunoadsorption plasmapheresis**

Shoji Ogawa, M.D.<sup>1)</sup>, Kensuke Kakiuchi, M.D.<sup>1)</sup>, Takafumi Hosokawa, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>, Maki Kagitani, M.D., Ph.D.<sup>2)</sup>,  
Shimon Ishida, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup> and Shigeki Arawaka, M.D., Ph.D.<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> Department of Internal Medicine IV, Division of Neurology, Osaka Medical and Pharmaceutical University

<sup>2)</sup> Blood Purification Center, Osaka Medical and Pharmaceutical University

The patient is an 18-year-old female. She had a history of acute disseminated encephalomyelitis at the age of 6 and 7. She visited our hospital due to acute disturbance of consciousness, quadriplegia, and numbness of left upper and lower extremities. Brain MRI showed multiple DWI/FLAIR high-signal lesions in the bilateral cerebral hemispheres, cerebellum, and brainstem. Qualitative test indicated that serum anti-MOG antibodies was positive, and she was diagnosed with anti-MOG antibody-positive polyphasic disseminated encephalomyelitis. Intravenous mPSL pulse therapy was performed twice, but the symptoms worsened. As a second line treatment, plasma exchange was started. However, she developed transfusion related acute lung injury. Alternatively, she was treated with immunoadsorption plasmapheresis. Her symptoms were significantly improved. This case seems to be valuable because there are few reports showing effectiveness of immunoadsorption therapy on anti-MOG antibody-related diseases, especially for polyphasic disseminated encephalomyelitis.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2023;63:518-522)

**Key words:** anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody (MOG antibody),  
multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM), acute disseminated encephalomyelitis (ADEM),  
apheresis, immunoadsorption plasmapheresis

---