

症例報告

“視神経脊髄型多発性硬化症”を疑う病態から 抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質抗体を 検出した場合の臨床的検討

北川 賢¹⁾ 長田 高志¹⁾ 金子 仁彦²⁾³⁾
高橋 利幸²⁾⁴⁾ 鈴木 則宏¹⁾⁵⁾ 中原 仁^{1)*}

要旨：症例は18歳男性。約半年前に両眼視力低下、1か月前に右下肢麻痺と感覚異常を自覚。入院時、中心フリッカーカー値は両眼で低下。MRIは頸髄、胸髄に造影効果を伴う散在性のT₂延長病変あり（頭部は異常なし）。抗アクアポリン4抗体陰性、髓液オリゴクローナルバンド陽性。“視神経脊髄型多発性硬化症”を疑ったが、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)抗体陽性であった。多発性硬化症を疑う病態から抗MOG抗体を認めた際の対処法は、2017年改訂のMcDonald診断基準にも詳細な言及はなく、今後の知見の蓄積を要すると思われる。

(臨床神経 2018;58:737-744)

Key words : 多発性硬化症、視神経脊髄型多発性硬化症、視神経脊髄炎関連疾患、

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質(MOG)抗体、抗MOG抗体関連疾患

はじめに

従来、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の一病型として視神経脊髄型多発性硬化症(opticospinal multiple sclerosis; OSMS)と診断されていた患者集団には、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)が含まれていたと考えられている¹⁾。2015年の国際診断基準の改変により視神経脊髄炎関連疾患(neuromyelitis optica Spectrum Disorder; NMOSD)の概念が提唱され、抗アクアポリン4(aquaporin4; AQP4)抗体陽性である場合には主要臨床徵候(視神経炎、脊髄炎、脳症候群など)のうち一つがあればNMOSDと診断されるようになった²⁾。また、MSの診断基準であるMcDonald診断基準は、NMOSDを含む他の疾患を除外してから用いることになっている³⁾。そのため、従来OSMSと呼ばれていた病態の多くは、新診断基準においてはNMOSDと診断されると考えられる。

一方で、近年の研究により、NMOSDと診断された患者の

うち、AQP4-IgGが陰性であり、髓鞘の外表面に存在する中枢神経系に特異的な抗原蛋白(myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG)に対する抗体(MOG-IgG)が陽性であった患者が相次いで報告された⁴⁾。抗MOG抗体陽性を呈する疾患群は抗MOG抗体関連疾患(MOG antibody-related disease)と呼称することも提案され、アストロサイトの障害よりも、脱髓が病変の主体であるとされている⁵⁾。また、Watersらは、cell-based assay(CBA)法でfull-length human MOGを用いて抗ヒトIgG1抗体で測定することにより、MS患者で抗MOG抗体は検出されなかつたと報告している⁶⁾。

今回我々は、NMOSDの診断基準は満たさずにMcDonald診断基準を満たした若年男性症例を経験し、いわゆるOSMSを疑ったが、抗MOG抗体は陽性であった。本症例のようにMSを疑う病態において抗MOG抗体が陽性となった場合の診断や治療方針については、2017年のMcDonald診断基準改定後も明確には定まっていないため³⁾、現行の診断基準と過去の報告例に基づいて考察を行った。

*Corresponding author: 慶應義塾大学医学部脳神経内科 [〒160-8582 東京都新宿区信濃町35番地]

¹⁾ 慶應義塾大学医学部脳神経内科

²⁾ 東北大学脳神経内科

³⁾ 国立病院機構宮城病院脳神経内科

⁴⁾ 国立病院機構米沢病院脳神経内科

⁵⁾ 湘南慶育病院脳神経内科

(Received May 13, 2018; Accepted October 12, 2018; Published online in J-STAGE on November 29, 2018)

doi: 10.5692/clinicalneurol.cn-001184

症 例

症例：18歳男性

主訴：右下肢異常感覚、右下肢脱力

既往歴：髄膜炎（5歳：詳細不明）、腎孟腎炎、膀胱尿管逆流。

現病歴：2016年4月頃、両眼の視力低下を自覚し、同年の学校健診で2015年と比較して左眼優位の両側視力低下が指摘された。同年10月、右下肢の脱力感および左鼠径部の触覚低下を自覚し、次第に右下肢全域に拡大した。近医の胸髄MRIで多発する髄内病変を指摘された。同年11月、当科紹介受診し、精査加療目的で入院となった。

入院時現症：一般身体所見は特に異常なかった。神経学的所見は、両眼の視力低下、右下肢不全麻痺（MMT 4）、両側 Babinski反射陰性、右下肢で触覚、温痛覚、深部覚障害を認めた。つぎ足歩行は不安定であり、Romberg徵候陽性、Lhermitte徵候陽性であった。自律神経障害を示唆する所見はなかった。

検査所見：血液検査では一般生化に特記すべき異常はなく、血管炎や膠原病マーカー、抗AQP4抗体（ELISA法）、HTLV-1抗体、腫瘍マーカーはすべて陰性であった。髄液検査では、細胞数15/ μ l（単核球15/ μ l）、蛋白59 mg/dl、糖63 mg/dl（血糖96 mg/dl）、IgG index 0.54、オリゴクローナルバンド陽性、インターロイキン-6（interleukin; IL-6）4.0 pg/ml、細胞診Class Iであった。視力は両眼とも0.4、中心フリッカーレベルは右眼30.5 Hz、左眼32.0 Hzと両側で低下していた。頭部MRIで異常はなく、脊髄MRIではC1、C2、Th8、Th12に造影効果を伴う散在性かつ長軸方向3椎体未満のT₂延長病変を認めた（Fig. 1）。体幹部造影CTおよびGaシンチでは明らかな悪性所見はなかった。

入院後経過：入院後、右下肢麻痺および感覚障害は自然経過で改善傾向となった。両側視力低下および中心フリッカーレベル低下は、2016年4月発症と思われる視神経炎後遺症と考えられた⁷⁾。脊髄MRI所見はNMOSDの診断基準を満たさず²⁾、各種疾患の除外診断を行い、McDonald診断基準における「臨床像の2回以上の増悪と2個以上の臨床的他覚的病巣」の項目を満たしたため³⁾、OSMSと診断した。ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1,000 mg/日3日間）を1ケール施行し、後療法はプレドニゾロン50 mg/日で開始して3日で5 mgずつ漸減した（Fig. 2）。CBA法での自己抗体測定結果は、抗AQP4抗体は陰性であったが、抗MOG抗体は血清で1,024倍、髄液で64倍と高値であった。MSに対する疾患修飾薬（disease-modifying drug; DMD）投与は行わなかった。PSL 30 mg/日の時点で退院、外来で漸減してPSL 15 mg/日で継続した。その後、明らかな再発なく経過し、退院約半年後、血清抗MOG抗体陰転化を確認した。

考 察

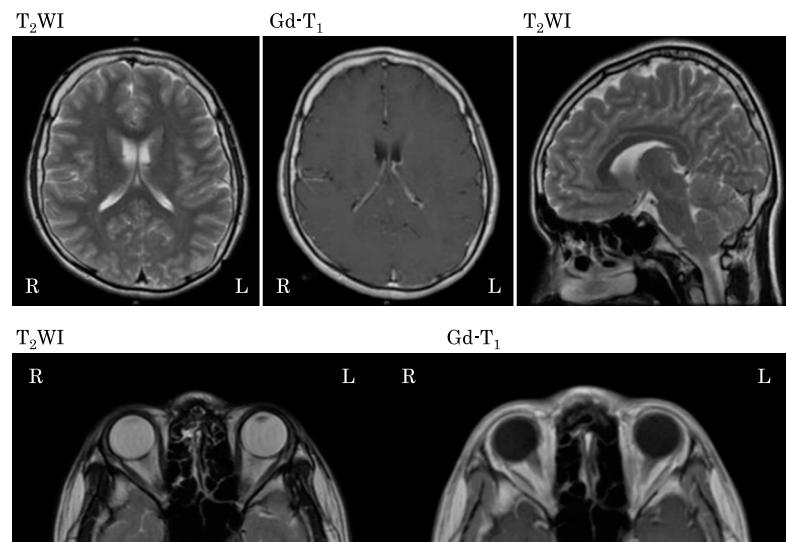
近年、抗MOG抗体は、AQP4-IgG陰性NMOSDや急性散

在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalitis; ADEM）の他、孤発性の視神経炎（optic neuritis; ON）、横断性脊髄炎、皮質性脳炎などでも検出されている⁸⁾⁹⁾。一方で、典型的なMSでは抗MOG抗体は認められないことが報告されている⁶⁾。本症例の臨床像は、視神経炎で発症後に散在性脊髄炎で再燃した経過であり、NMOSDの診断基準は満たさずにMcDonald診断基準を満たしたため、OSMSとして矛盾しなかった。しかし、抗MOG抗体陽性を伴っており、稀症例の一つであるといえる。また、先述のMOG-IgG陽性の皮質性脳炎の報告には頭痛を伴う症例があるなど¹⁰⁾、症状や画像所見から髄膜炎や髄膜脳炎とも診断され得ると考えられ、本症例の既往歴にある髄膜炎にも抗MOG抗体が関与していた可能性があることは興味深い。

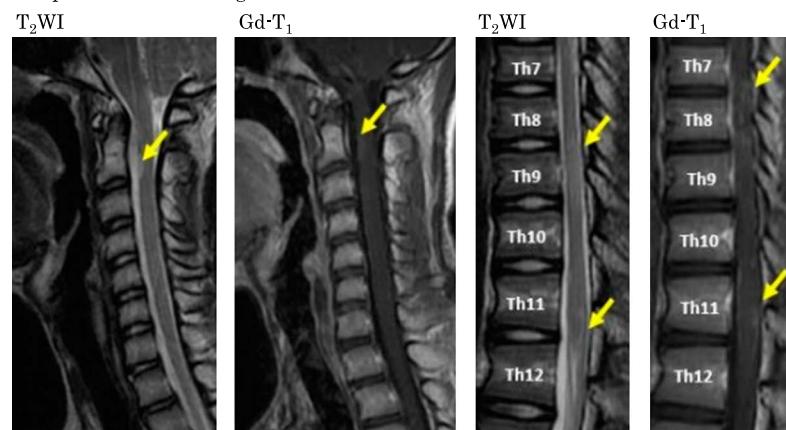
本症例の検討にあたり、まずは現在の診断基準や過去の報告に基づいて疾患概念の整理を行う。NMOSDおよびMSの鑑別を行う際に、NMOSDの診断基準でとらえうる病像とMcDonald診断基準における空間的時間的多発性の概念はFig. 3のとおりに図示でき、両者はFig. 3bのようにいずれの概念も満たす病像が存在する。具体的には、NMOSDとMSで共通する「視神経脊髄炎」や「急性脳幹症候群」などの病像を認め、「空間的時間的多発病変」を呈する場合である。その場合、抗AQP4抗体および抗MOG抗体を測定することにより鑑別を進めることになる。現行のNMOSDの診断基準では、主要臨床徵候から抗AQP4抗体が検出された場合、AQP4-IgG陽性NMOSDと診断する²⁾。無症候性の抗AQP4抗体陽性例が10年後にNMO発症に至ったという報告があることから¹¹⁾、有症候例全般的に抗AQP4抗体陽性例に対してAQP4-IgG陽性NMOSDの可能性を念頭に置く必要があると考えられる（Fig. 3破線）。一方、抗MOG抗体陽性の場合、NMOSDの診断基準を満たすならば、McDonald診断基準の除外規定に従い、そのすべてをMOG-IgG陽性NMOSDと診断することになる（Fig. 3a, b点線）。しかし、本症例のようにNMOSDの診断基準を満たさない場合、McDonald診断基準におけるMSの臨床像に矛盾がなければ、Fig. 3cに相当するMSの一病型として扱うことになる。

次に、本症例におけるMSの妥当性について検討する。AQP4-IgG陽性NMOSDの特徴を「typical NMO/NMOSD」、MSの特徴を「typical MS」とした場合にTable 1の通りとなることを踏まえると^{12)~16)}、本症例は発症年齢（約20歳代）、臨床徵候（部分的脊髄炎、Lhermitte徵候陽性）、髄液所見（オリゴクローナルバンド陽性、IL-6低値）、MRI所見（左右非対称かつ非長大性の部分的病変）、臨床経過（再発緩徐かつ回復良好）など、複数の項目でtypical MSの特徴と合致している。両側視神経炎を認めた点についてはtypical NMOSDの特徴に該当するが、診断としてはOSMSで矛盾しないと考える。しかし、このような“MS”症例において“抗MOG抗体”を検出した場合の診断および治療方針は現段階では定まっておらず、2017年のMcDonald診断基準改定後も詳細には言及されていない³⁾（Fig. 3太矢印）。このような場合、診断名としては主に二つの呼称方法が考えられるが、いずれの名称も多少の

A) Brain MRI



B) Spinal cord MRI (sagittal section)



C) Spinal cord MRI (horizontal section)

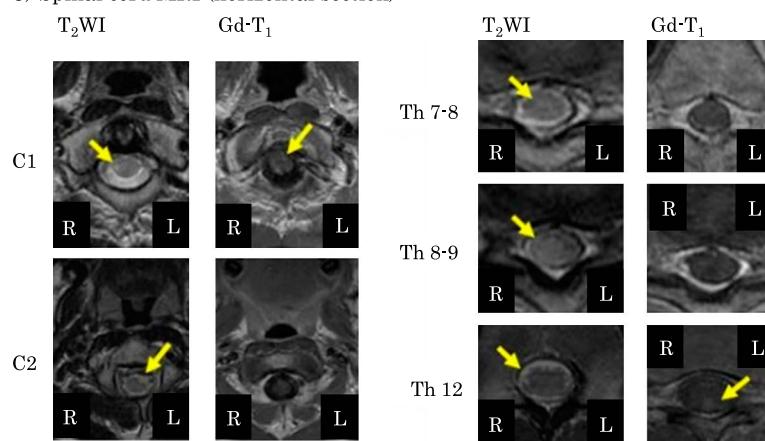


Fig. 1 Findings of MRI.

A) Brain MRI. There was no evidence of T₂-hyperintense in his brain and optic nerve on MRI. B) Spinal cord MRI (sagittal section). C) Spinal cord MRI (horizontal section). His spinal cord MRI revealed T₂-hyperintense lesions in C1, C2, Th8 and Th12 with occasional contrast enhancements, but none of them were longitudinally extensive.

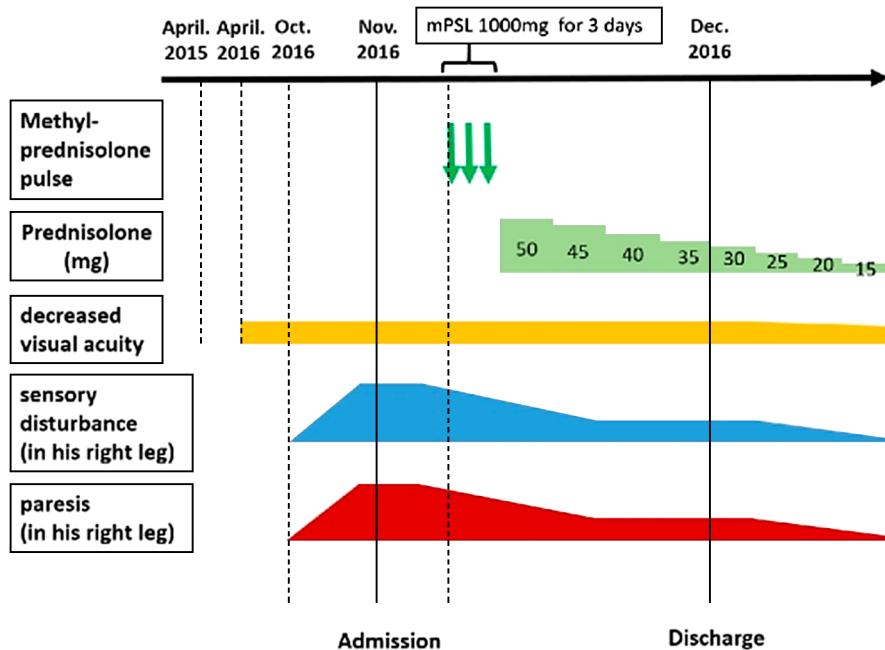


Fig. 2 Clinical course.

We report an 18 year-old-male, who had been aware of decreased visual acuity for 6 months, newly presented with paresis and sensory disturbance in his right leg. On admission, his critical flicker frequency was reduced bilaterally. This patient did not meet the IPND criteria for NMOSD but clinically fulfilled the McDonald criteria. He was tentatively diagnosed as OSMS. Albeit his symptoms started to resolve spontaneously, the patient was further treated with IVMP and all the symptoms resolved near completely within weeks.

IPND criteria: International Panel for NMO Diagnosis criteria, NMOSD: neuromyelitis optica Spectrum Disorder, MS: multiple sclerosis, OSMS: opticospinal multiple sclerosis, mPSL: Methyl-prednisolone pulse, MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein.

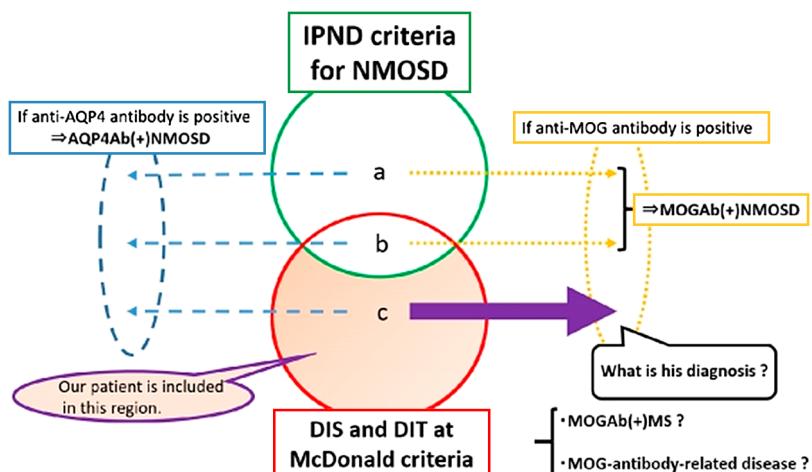


Fig. 3 Conceptual scheme of the IPND criteria and the McDonald criteria.

Our case, 18-year-old-male, was tentatively diagnosed as MS, not fulfilled the IPND criteria for NMOSD (a and b), but fulfilled only the McDonald criteria (c). If we can turn out NMOSD, we don't diagnose AQP4-IgG-positive NMOSD (a, b, and c's broken line), and MOG-IgG-positive NMOSD (a and b's dotted line). Thus, if patients can be diagnosed as MS, we suspect that anti-MOG antibody is almost negative. However, our case, diagnosed as MS (c), later turned out to be positive for anti-MOG antibody. The 2017 revised McDonald criteria did not take anti-MOG antibody into account in detail as to how clinicians should deal with patients fulfilling the MS criteria when they were also positive for anti-MOG antibody.

IPND criteria: International Panel for NMO Diagnosis criteria, DIS: Dissemination in space, DIT: Dissemination in time, NMOSD: neuromyelitis optica Spectrum Disorder, MS: multiple sclerosis, AQP4: aquaporin4, MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein, AQP4Ab(+) NMOSD: AQP4-IgG-positive NMOSD, MOGAb(+) NMOSD: MOG-IgG-positive NMOSD, MOGAb(+) MS: MOG-IgG-positive MS.

Table 1 Features of typical NMO or NMOSD and typical MS, and the feature of our case 18-year-old male.

		AQP4-IgG-positive NMOSD (typical NMO/NMOSD)	MS (typical MS)	Our case
Epidemiology	Age year	30–40 (Peak, in Japan)	20s (Peak, in Japan)	18
	Gender	Female	Female	Male
	Onset	Spinal cord > Optic nerve > Brainstem		Optic nerve
Optic nerve	Onset age year	45 (Mean, in Japan)	30 (Mean, in Japan)	18
	Laterality	Bilateral	Unilateral	Perhaps Bilateral
	MRI	Long-length lesions (>1/2) Posterior-chiasmal lesions	Short-length lesions (<1/2)	No significant findings
Cerebral hemisphere	Clinical sign	Seizure Clouding of consciousness	Disturbance of cognitive function Mental disorder	No significant findings
	MRI	Periependymal lesions surrounding the ventricular system Corticospinal tract lesions Cloud-like enhancing lesions	Dawson fingers S-shaped U-fiber lesions (juxtacortical lesions) Inferior lateral ventricle & temporal lobe lesions Ovoid lesions Open ring enhancing lesions	No significant findings
	Clinical sign	Intractable hiccup or vomiting	Bilateral internuclear ophthalmoplegia Various cranial nerve injury	No significant findings
	MRI	Dorsal medulla lesion		No significant findings
Spinal cord	Clinical sign	General, transverse myelitis	Partial, asymmetry myelitis	Partial, asymmetry myelitis
	MRI	Longitudinal extensive lesion (≥ 3 vertebral segments) Central, gray matter involvement	Short, multiple lesions Peripheral, asymmetrical, often posterior	Short, and multiple lesions Peripheral, asymmetrical, and posterior
	Clinical sign		Lhermitte sign, Uhthoff sign	Lhermitte sign
Others	CSF	Cell number $> 50/\mu\text{l}$ (Neutrophil) OCBs are almost negative, IgG index is low GFAP is high (Mean; 10,000 ng/ml)	Cell number $< 50/\mu\text{l}$ OCBs are almost positive, IgG index is high IL-6 $< 10 \text{ pg/ml}$	Cell number $15/\mu\text{l}$ (Monocyte $15/\mu\text{l}$) OCBs are positive IL-6 4.0 pg/ml
	Clinical course	Multiphasic Recovery from relapses: poor and lack of progressive phase	Multiphasic Relapse: mild, Recovery: generally good Predominant disability accumulates during progressive disease	Multiphasic Relapse is mild in general. Recovery is generally good.

NMO: neuromyelitis optica, NMOSD: neuromyelitis optica Spectrum Disorder, MS: multiple sclerosis, AQP4-IgG positive NMOSD: anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody positive NMOSD, CSF: cerebrospinal fluid, OCBs: oligoclonal bands, GFAP: glial fibrillary acidic protein, IL-6: interleukin-6.

問題点が生じる (Fig. 3).

一つ目は，“MOG-IgG 陽性 MS”と診断する方法である。この場合の問題点は、先述のとおり MS において抗 MOG 抗体陽性は認めなかったという報告があり⁶⁾、Cobo-Calvo らは MS 49 例のうち抗 MOG 抗体陽性は 2 例¹⁷⁾、Hyun らは MS 130 症例のうち抗 MOG 抗体陽性は 1 例と報告しており¹⁸⁾、典型的な MS における抗 MOG 抗体の関与は少ないと考えられている点である。臨床的特徴が“MS”主体であることに重点を置く場合、Hyun らの報告のように DMD を用いることは選択肢となりうるが¹⁸⁾、一方で抗 MOG 抗体関連疾患に対する DMD の有効性は少ないとの報告もあり¹⁹⁾、特にインターフェロン β に関しては病態を悪化させることから推奨されていない²⁰⁾。過去に AQP4-IgG 陽性 NMOSD を MS と誤診して IFN-β を用

いたことにより病態増悪を認めた症例が多数あることを踏まえると²¹⁾、同様の事態を招かないためにも“MS”と“抗 MOG 抗体関連疾患”を区別することの重要性は高いと考えられる。

二つ目は，“抗 MOG 抗体関連疾患”と診断する方法である。この場合、抗 MOG 抗体関連疾患における独立性について検証する必要がある。抗 MOG 抗体を検出しうる疾患のうち、代表的である「MOG-IgG 陽性 ON」、「MOG-IgG 陽性 NMOSD」の特徴を Table 2 に示す^{22)~25)}。また、非典型的に「MS」と“抗 MOG 抗体”との共存例¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾の報告もわずかにみられるため特徴を Table 2 に併記する¹⁷⁾¹⁸⁾²⁶⁾。MOG-IgG 陽性 ON および MOG-IgG 陽性 NMOSD では、先述した typical NMO/NMOSD の特徴とは異なり、より若年で男性にも発症しやすく、特に MOG-IgG 陽性 NMOSD に関しては、単層性の経過で後遺症

Table 2 Typical features of MOG-antibody related disease (phenotype; ON and NMOSD) and atypical forms of "MS" coexisting with "anti-MOG antibody"

		MOG-antibody-related disease	"MS" coexisting with "anti-MOG antibody"		
		ON (MOG-IgG-positive ON)	NMOSD (MOG-IgG-positive NMOSD)	"MS" Pediatrics Adults	
MOG-IgG positive:negative	<Number of each study>	33:53 (in Japan) 8:32 (in United Kingdom) <Number of each study> 19:24 (in Australia and United States)	16:199 (in Brazil and Japan) 9:20 (in United Kingdom)	1:47 (in France) 0:129 (in Korea)	1:47 (in France) 1:129 (in Korea) 5:99 (in Germany)
Age year <Onset>		35 (Median, in Japan) 25.05 (Median, in United Kingdom) 14 (Median in Australia and United States)	37.5 (Median, in Brazil and Japan) 32.29 (Median, in United Kingdom)	5 (in France) 20s-50s (in Germany)	21 (in France) 35 (in Korea)
Gender		No significant difference (in Japan and United Kingdom) Female (in Australia and United States)	Male (in Brazil and Japan) No significant difference (in United Kingdom)	Male (in France)	Female (in France, Korea, and Germany)
Clinical sign <Frequency> <attack type>		Bilateral ON ≈ unilateral ON (in Japan) Bilateral ON ≈ Unilateral ON (in United Kingdom) Bilateral ON > Unilateral ON (in Australia and United States)	Single attack > simultaneous ON + myelitis (Anytime, in Brazil and Japan) TM only, ON + TM, Brain/ Brainstem + TM (Onset, in United Kingdom)	Brainstem syndrome and Encephalopathy (in France)	Unilateral ON (in France) RRMS (in Korea) severe attacks of myelitis, Bilateral ON, and/or brainstem syndrome (in Germany)
CSF	Cell count		14 (median, in Brazil and Japan) WBC ≥ 10/μl (in United Kingdom)	9/mm ³ (in France)	19/mm ³ (in France)
	OCBs	Negative (in United Kingdom)	Negative (in Brazil and Japan) Almost negative (in United Kingdom)	Positive (in France)	Positive (in France, Korea, and Germany)
MRI		Long-length lesions Severe swelling Intra-orbit perineurial contrast enhancement (in Japan)	Thoracic cord > Lumbar cord > Cervical cord (in Brazil and Japan) ADEM-like, Nonspecific, or Normal (in United Kingdom)	Mesencephalic lesion, juxtacortical white matter, and putaminal left lesions (in France)	Juxtacortical lesions and periventricular white matter lesions (in France) Periventricular white matter, juxtacortical white matter, and Brainstem (in Korea) MS typical white matter lesions (in Germany)
Clinical course		No significant difference with MS-ON (in Japan)	Median EDSS score: Nadir score is 6, but become 0 at best recovery (in United Kingdom) No subsequent relapse (in United Kingdom)		5 attacks and current EDSS score is 3 (in Korea) Severe relapses led to EDSS score ≥ 4.0 in 4 of 5 patients, and therapy failure to several DMD (in Germany)

MOG: myelin oligodendrocyte glycoprotein, ON: optic neuritis, NMOSD: neuromyelitis optica Spectrum Disorder, MS: multiple sclerosis, TM: transverse myelitis, RRMS: relapsing remitting MS, CSF: cerebrospinal fluid, OCBs: oligoclonal bands, ADEM: acute disseminated encephalitis, EDSS: expanded disability status scale, DMD: disease modifying drug.

も残しにくいという特徴がみられており、抗MOG抗体検出症例に固有の特徴を有している。一方で、“MS”と“抗MOG抗体”が共存した症例に関しては、Cobo-Calvo らや Hyun らの報告によると、片側性視神経炎や再発緩解型MSの形を認めており、髄液オリゴクローナルバンド陽性、MRI所見は傍皮質病変や脳室周囲病変として報告されており¹⁷⁾¹⁸⁾、typical MSの特徴と合致している。しかし Spadaro らの報告では、髄液所見やMRI所見はtypical MS様であるが、EDSS score 4以上の重篤な脊髄炎や両側視神経炎などを認め種々のDMD

治療が奏功しなかったことが報告されており²⁶⁾、typical NMOSDの特徴も複数混在しているといえる。以上の報告からは、MOG-IgG陽性ONやMOG-IgG陽性NMOSDは“抗MOG抗体関連疾患”固有の病態として分類が可能であるが、“MS”と“抗MOG抗体”が共存した症例に関しては、“MS”および“NMOSD”的いずれの病態も重複する可能性がある。以前からNMOSDとMSのoverlap症例に関する診断や治療の難しさは指摘されているが²⁷⁾、抗MOG抗体とのoverlap症例に関しても同様に難渋しうると考えられる。抗MOG抗体関連疾患

は、MONEM(MOG-IgG-Associated Optic Neuritis, Encephalitis, and Myelitis)という新たな疾患群として考えることも提案されているが²⁸⁾、典型的なMSを含まない概念とされていることからは本症例のような“MS”主体の病態をどのように扱うかは難しく、現段階では独立した疾患概念として確立していないことが問題点となる。治療方針に関しては、Cobo-Calvoらは抗MOG抗体陽性全27例のうち11例で再発しており、10例は視神経炎、1例は脳幹障害であったと報告しており¹⁷⁾、十分な免疫治療を検討する必要がある。現段階では経口ステロイドおよびアザチオプリンの併用療法やリツキシマブなどが再発抑制に有効である可能性が指摘されている²⁹⁾³⁰⁾。

本症例の検討にあたっては、“MS”, “NMOSD”, “抗MOG抗体関連疾患”的特徴を理解し、いずれの概念に近いかを吟味することが重要と考えられるが、現段階では抗MOG抗体関連疾患の独立性は確立しておらず、McDonald診断基準の除外診断には含まれていない。また、MSか否かにより治療方針も異なるため、本症例のようにMSと診断しうる病態から抗MOG抗体を検出する症例に対して、診断および治療をどのように行うかに関しては、今後の知見の蓄積を要すると考えられる。

※本症例における抗MOG抗体測定は、東北大学倫理審査委員会の承認を得た研究計画に則り、書面による同意を得て行われた。

本報告の要旨は、第220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。

※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、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. Lancet Neurol 2003;2:117-127.
- 2) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. Neurology 2015;85:177-189.
- 3) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol 2018;17:162-173.
- 4) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. Neurology 2014;82:474-481.
- 5) Ikeda K, Kiyota N, Kuroda H, et al. Severe demyelination but no astrocytopathy in clinically definite neuromyelitis optica with anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody. Mult Scler 2015;5:656-659.
- 6) Waters P, Woodhall M, O'Connor KC, et al. MOG cell-based assay detects non-MS patients with inflammatory neurologic disease. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015;2:e89.
- 7) 大島利文, 中尾雄三, 当麻信子ら. 視神経疾患の診断治療における中心フリッカ値測定の意義について. 臨床眼科 1973;27:301-310.
- 8) Peschl P, Bradl M, Höftberger R, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. Front Immunol 2017;8:529.
- 9) Sugimoto T, Ishibashi H, Hayashi M, et al. A case of anti-MOG antibody-positive unilaterally dominant meningoencephalitis followed by longitudinally extensive transverse myelitis. Mult Scler Relat Disord 2018;25:128-130.
- 10) Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2017;4:e322.
- 11) Nishiyama S, Ito T, Misu T, et al. A case of NMO seropositive for aquaporin-4 antibody more than 10 years before onset. Neurology 2009;72:1960-1961.
- 12) 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. 東京：医学書院；2017. p. 2-93.
- 13) Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder. Neurology 2015;84:1165-1173.
- 14) Juryneczyk M, Craner M, Palace J, et al. Overlapping CNS inflammatory diseases: differentiating features of NMO and MS. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015;86:20-25.
- 15) Kaneko K, Sato DK, Nakashima I, et al. Myelin injury without astrocytopathy in neuroinflammatory disorders with MOG antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016;87:1257-1259.
- 16) Wullschleger A, Kapins V, Molnarfi N, et al. Cerebrospinal fluid interleukin-6 in central nervous system inflammatory diseases. PLoS One 2013;8:e72399.
- 17) Cobo-Calvo A, Ruiz A, D'Indy H, et al. MOG antibody-related disorders: common features and uncommon presentations. J Neurol 2017;264:1945-1955.
- 18) Hyun JW, Woodhall MR, Kim SH, et al. Longitudinal analysis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in CNS inflammatory diseases. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2017;88:811-817.
- 19) 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.
- 20) Kaneko K, Sato DK, Ogawa R, et al. Efficacy of interferon-β for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-positive demyelinating disorder. J Neurol Sci 2017;381:444-445.
- 21) Shimizu J, Hatanaka Y, Hasegawa M, et al. IFNβ-1b may severely exacerbate Japanese optic-spinal MS in neuromyelitis optica spectrum. Neurology 2010;75:1423-1427.
- 22) Akaiishi T, Nakashima I, Takeshita T, et al. Differential etiologies and prognosis of optic neuritis in demyelinating diseases. J Neurol 2016;299:152-157.
- 23) Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders With Aquaporin-4 and Myelin-Oligodendrocyte Glycoprotein Antibodies. JAMA Neurol 2014;71:276-283.
- 24) Piccolo L, Woodhall M, Tackley G, et al. Isolated new onset ‘atypical’ optic neuritis in the NMO clinic: serum antibodies, prognosis and diagnoses at follow-up. J Neurol 2016;283:370-379.
- 25) Ramanathan S, Prelog K, Barnes EH, et al. Radiological differentiation of optic neuritis with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, aquaporin-4 antibodies, and multiple

- sclerosis. *Mult Scler* 2016;22:470-482.
- 26) Spadaro M, Gerdes LA, Krumbholz M, et al. Autoantibodies to MOG in a distinct subgroup of adult multiple sclerosis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2016;3:e257.
- 27) Jurynczyk M, Weinshenker B, Akman-Demir G, et al. Status of diagnostic approaches to AQP4-IgG seronegative NMO and NMO/MS overlap syndromes. *J Neurol* 2016;263:140-149.
- 28) dos Passos GR, Oliveira LM, da Costa BK, et al. MOG-IgG-associated optic neuritis, encephalitis, and myelitis: lessons learned from neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Neurol* 2018;9:217.
- 29) 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.
- 30) Ramanthan 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.

Abstract

Clinical analysis of opticospine multiple sclerosis (OSMS) presentation detecting anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody

Satoshi Kitagawa, M.D.¹⁾, Takashi Osada, M.D., Ph.D.¹⁾, Kimihiko Kaneko, M.D., Ph.D.^{2,3)},
Toshiyuki Takahashi, M.D., Ph.D.^{2,4)}, Norihiro Suzuki, M.D., Ph.D.^{1,5)} and Jin Nakahara, M.D., Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Keio University School of Medicine

²⁾Department of Neurology, Tohoku University Graduate School of Medicine

³⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Miyagi Hospital

⁴⁾Department of Neurology, National Hospital Organization Yonezawa Hospital

⁵⁾Department of Neurology, Shonan Keikaku Hospital

We report an 18 year-old-male, who had been aware of decreased visual acuity for 6 months, newly presented with paresis and sensory disturbance in his right leg. On admission, his critical flicker frequency was reduced bilaterally, and his spinal cord MRI revealed T₂-hyperintense lesions in cervical and thoracic cord with occasional contrast enhancements, but none of them were longitudinally extensive. There was no evidence of T₂-hyperintense in his brain MRI. Anti-aquaporin-4 (AQP4) antibody was negative but the patient was positive for oligoclonal bands in his cerebrospinal fluid. The patient was tentatively diagnosed as opticospine multiple sclerosis (OSMS). However, he later turned out to be positive for anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. The 2017 revised McDonald criteria don't take anti-MOG antibody into account in detail as to how clinicians should deal with patients fulfilling the MS criteria when they were also positive for anti-MOG antibody, because of its difficult problem of independence. So, we need to accumulate knowledge about these cases.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2018;58:737-744)

Key words: multiple sclerosis (MS), opticospine multiple sclerosis (OSMS), neuromyelitis optica Spectrum Disorder (NMOSD), anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody, MOG antibody-related disease