

抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白抗体関連急性脳炎について

藤盛 寿一^{1)*}

要旨：近年 cell-based assay (CBA) 法の導入により、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) 抗体が陽性となる炎症性脱髄疾患のスペクトラムが明らかになってきた。この抗 MOG 抗体関連疾患群の中には視神経脊髄炎関連疾患、視神経炎、脊髄炎、非典型的な多発性硬化症、自己免疫性脳炎などが含まれる。このうち抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎は、痙攣発作を主要症候の一つとし、片側型もしくは両側前頭葉内側型の特徴的な大脳皮質病変を頭部 MRI・FLAIR 画像にて認める。急性期にはステロイドパルス療法や抗てんかん薬を使用し、慢性期には再発予防的に免疫抑制薬を用いることを考慮する必要がある。

(臨床神経 2020;60:117-119)

Key words：抗 MOG 抗体、皮質性脳炎、てんかん、ステロイド

MOG と MOG-EAE

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) は、中枢神経の髄鞘の構成蛋白の一つであり、髄鞘の最外層に発現している。MOG は 252 アミノ酸でつくられる分子量約 28 kDa の膜蛋白質であり、N 末端に近い細胞外に免疫グロブリン様ドメインを有しており、免疫グロブリンスーパーファミリーに属する。MOG の詳細な生理作用は不明であるが、その構造から髄鞘の構造維持に関わっている可能性が指摘されている¹⁾。

MOG は脳炎誘発性の T 細胞反応、自己抗体反応を誘導し、自己免疫性の脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) を齧歯類で発症させる。MOG ペプチド (p35-55, p119-132) によって誘導される EAE は炎症性脱髄性中枢神経病変を生じうる²⁾³⁾。このことから MOG は、ヒトの多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) や急性散在性脳脊髄炎における自己免疫のターゲット候補として古くから注目され、血中あるいは髄液中の抗 MOG 抗体の同定が試みられてきた。しかしながら、従来の酵素免疫測定法 (enzyme-linked immunosorbent assay; ELISA) やウエスタンブロット法 (Western blotting; WB) などで同定される抗 MOG 抗体の臨床的意義は見出されず、疾患特異性も認められていなかった¹⁾。

抗 MOG 抗体関連疾患

近年 cell based assay (CBA) 法により、従来の ELISA 法や WB 法では同定困難であった、MOG の高次構造を認識する

抗 MOG 抗体が特異的に同定できるようになった。CBA 法は、HEK-293 細胞 (ヒト胎児腎細胞をアデノウイルスの E1 遺伝子によりトランスフォーメーションして樹立された細胞株) などの細胞株に標的蛋白質 DNA を遺伝子導入し、細胞膜上に標的蛋白質を自然に近い形で強制発現させ、細胞が生きた状態のまま患者血清と反応させる方法である。この測定法により、膜蛋白の高次構造を認識する自己抗体の同定が可能になった¹⁾。

抗 MOG 抗体は当初、急性散在性脳脊髄炎を含む小児の中枢神経炎症性脱髄疾患で高頻度に陽性になることが指摘された⁴⁾。その後、小児の視神経炎⁵⁾、さらに成人の視神経炎においても関与が示されるようになった⁶⁾。一方で、抗 AQP4 抗体陰性の視神経脊髄炎関連疾患 (neuromyelitis optica spectrum disorders; NMOSD) の中に抗 MOG 抗体陽性例が見いだされるようになった⁷⁾。このようにして抗 MOG 抗体は成人においても、視神経炎や脊髄炎と関連することが知られるようになった。その後、自己免疫性脳炎と前後して視神経炎を続発する症例においても CBA 法を用いて抗 MOG 抗体が測定されるようになり、急性散在性脳脊髄炎もしくは皮質性脳炎などの自己免疫性脳炎においても抗 MOG 抗体が陽性となる一群が存在することが明らかになってきた。

このようにして現在、抗 MOG 抗体が中枢神経系の炎症性脱髄疾患の中でも、視神経脊髄炎関連疾患、視神経炎、脊髄炎、非典型的 MS、自己免疫性脳炎 (急性散在性脳脊髄炎、脳幹脳炎、皮質性脳炎、抗 NMDA 受容体脳炎・脱髄重複症候群など) に関連することが認識されてきている。一方で典型的 MS や抗 AQP4 抗体陽性の NMOSD では、抗 MOG 抗体が認

*Corresponding author: 東北医科薬科大学老年神経内科学 [〒 983-8536 仙台市宮城野区福室 1-15-1]

¹⁾ 東北医科薬科大学老年神経内科学

(Received October 1, 2019; Accepted October 25, 2019; Published online in J-STAGE on January 19, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneurology-001379

められることはほとんどなく、抗 MOG 抗体関連の炎症性脱髄疾患はこれらとは独立した疾患スペクトラムを形成することが明らかになってきた。なお、抗 MOG 抗体関連疾患には様々な病型が含まれるが、年齢層によって好発する病型が異なり、小児では急性散在性脳脊髄炎が⁸⁾、成人では視神経炎が最も多い病型であると考えられている⁹⁾¹⁰⁾。

抗 MOG 抗体は、急性散在性脳脊髄炎などの单相性の疾患で一過性に検出される一方で、multiphasic disseminated encephalomyelitis (MDEM)、視神経脊髄炎、再発性視神経炎、再発性脊髄炎などの再発性疾患では持続的に検出される¹¹⁾。さらに視神経炎や脊髄炎を生じた抗 MOG 抗体陽性症例は再発を繰り返したのちに重度の後遺症を遺しうることが指摘されている¹²⁾。これらのことから抗 MOG 抗体が臨床的に重要な意義をもつことが示されている。

抗 MOG 抗体が関連する脳炎

前述のように、抗 MOG 抗体は自己免疫性脳炎にも関連することが報告されつつある。これまでに報告されてきた脳炎としては、急性散在性脳脊髄炎、脳幹脳炎、抗 NMDA 受容体脳炎・脱髄重複症候群などが知られてきた。さらに近年、大脳皮質に病変の首座をおく皮質性脳炎の存在が知られつつある。この皮質性脳炎は、片側型と両側前頭葉内側型の二型に大きく分類されるがいずれも、成人に好発し、痙攣発作を主要症候の一つとし、頭部 MRI・FLAIR 画像にて特徴的な大脳皮質病変を認めるといった共通した特徴を有する。

片側型の抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎は Ogawa らによって最初の報告がなされた¹³⁾。Ogawa らは 4 例の成人男性例を報告しているが、いずれも焦点発作が両側性痙攣性発作へ進展し、頭部 MRI では片側大脳皮質に FLAIR 画像で高信号病変を認め、同部は腫脹し脳血流シンチで血流増加を示し、髄液細胞増多を伴い、髄液ミエリン塩基性蛋白 (myelin basic protein; MBP) の増加を認めず、ステロイド治療に良好な反応性を示した¹³⁾。一方で我々は両側前頭葉内側型の抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎の 1 例を初めて報告した。この症例は左前頭葉皮質病変に由来する右下肢の焦点発作を生じた後に次第に対麻痺に至り、頭痛、発熱、意識障害を伴った。経過とともに頭部 MRI 画像で脳梁、両側帯状回、両側前頭葉内側に造影効果を伴う T₂ 強調画像・FLAIR 高信号病変を認めた。この両側前頭葉内側病変は下肢の運動野を含み、対麻痺の責任病変と考えられた。ステロイド治療にて軽快し病変は縮小した。治療開始後の脳生検組織では病理学的に海綿状変化を伴い浮腫性変化が疑われたが、neurofilament に対する免疫染色では神経軸索は保たれており、脳実質に対する障害は比較的軽度であることが示唆された。また軽度 perivascular cuffing を伴い、炎症性変化があったことが推測された。一方で明らかな脱髄所見は認められなかった。その後、ステロイド漸減中に無症候性に第 3 脳室や中脳水道周囲、両側視床、右基底核などに病変を生じ、急性散在性脳脊髄炎類似の病態が疑われたがいずれの病変も退縮し独歩で退院した。しかし 1 年半後に右視

神経炎を再発しステロイド治療にて軽快した。この時点で本例は抗 MOG 抗体陽性と判明した¹⁴⁾。その後、類似の皮質性脳炎が相次いで報告されている¹⁵⁾。

これまでの報告では抗 MOG 抗体関連の視神経脊髄炎、横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎では髄液中の MBP 濃度が増加し、中枢神経における脱髄を反映した結果であると考えられてきた¹⁶⁾¹⁷⁾。一方で上述の皮質性脳炎では髄液 MBP の増加は確認されていない。我々は、髄液 MBP 濃度上昇の欠如は、抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎の一つの特徴ではないかと考えている。

抗 MOG 抗体関連皮質性脳炎の診断においては、痙攣発作を生じ皮質病変を認めることから、Rasmussens 脳炎や抗 NMDA 受容体脳炎などが重要な鑑別疾患となりうる¹³⁾。なお Rasmussens 脳炎は片側性の分布を示すことから重要な鑑別疾患となりうるが、病変が白質へ波及し慢性期に萎縮をきたすなどの点が鑑別上有用である。

治療方針は現時点で確立してはいないが、急性期にはステロイドパルス療法を行い、不応例に対しては血漿浄化療法の適用を考慮するべきであると思われる。痙攣発作に対しても抗てんかん薬のみではコントロール困難な場合が多く免疫療法を併用する必要がある。

また抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎は抗 MOG 抗体関連疾患の初発症状として出現することが多く、時に視神経炎や脊髄炎、白質脳炎、基底核脳炎などを再発しうるので再発予防が必要となることがある。特に高い抗体価が持続する症例では再発のリスクが高いため、再発予防を積極的に検討する必要がある。再発予防に対しては経口ステロイド剤内服が有効であり、プレドニゾロン換算で 10~15 mg/日 を半年程度継続し、漸減や中止は慎重に行う必要がある。CBA 法を用いた抗 MOG 抗体測定で陰転化を確認できれば再発予防は不要と考える。経口ステロイド剤に代わる再発予防薬としてはいずれも保険適用外でアザチオプリン、メトトレキサート、リツキシマブが有効である可能性がある一方で、現時点ではインターフェロン β、ナタリズマブ、フィンゴリモドなどの MS 治療薬に関しては無効あるいは症状悪化を招く可能性が指摘されている。なお、小児例で定期的な免疫グロブリン大量静注療法の再発予防効果 (適用外使用) が報告されており、ステロイド剤の投与が困難な例で適用を検討しうる。

以上まとめると、抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎は成人発症で、焦点性痙攣発作がしばしば両側性痙攣性発作に進展し、片側型もしくは両側前頭葉内側型の特徴的な大脳皮質病変を頭部 MRI・FLAIR 画像にて認める。血管周囲の炎症を認め髄液ミエリン塩基性蛋白の濃度増加を伴わず、しばしば初発時に認められ視神経炎や急性散在性脳脊髄炎などの他の抗 MOG 抗体関連疾患を続発する。急性期にはステロイドパルス療法や抗てんかん薬を使用し、再発予防にはステロイドをはじめとする免疫抑制薬の使用を考慮する必要がある。しかしながら抗 MOG 抗体陽性皮質性脳炎の病態については現時点では不明な部分が多く、今後の検討が必要である。

※著者に本論文に関連し、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) Nakashima I. Anti-MOG antibody associated diseases. *Brain Nerve* 2017;69:1331-1336.
- 2) Peschl P, Bradl M, Hoftberger R, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein: deciphering a target in inflammatory demyelinating diseases. *Front Immunol* 2017;8:529.
- 3) Shetty A, Gupta SG, Varrin-Doyer M, et al. Immunodominant T-cell epitopes of MOG reside in its transmembrane and cytoplasmic domains in EAE. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e22.
- 4) Brilot F, Dale RC, Selzer RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease. *Ann Neurol* 2009;66:833-842.
- 5) Rostasy K, Mader S, Schanda K, et al. Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in pediatric patients with optic neuritis. *Arch Neurol* 2012;69:752-756.
- 6) Tanaka M, Tanaka K. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2014;270:98-99.
- 7) Kitley J, Woodhall M, Waters P, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies in adults with a neuromyelitis optica phenotype. *Neurology* 2012;79:1273-1277.
- 8) Reindl M, Di Pauli F, Rostasy K, et al. The spectrum of MOG autoantibody-associated demyelinating diseases. *Nat Rev Neurol* 2013;9:455-461.
- 9) Sepulveda M, Armangue T, Martinez-Hernandez E, et al. Clinical spectrum associated with MOG autoimmunity in adults: significance of sharing rodent MOG epitopes. *J Neurol* 2016; 263:1349-1360.
- 10) Chen L, Chen C, Zhong X, et al. Different features between pediatric-onset and adult-onset patients who are seropositive for MOG-IgG: A multicenter study in South China. *J Neuroimmunol* 2018;321:83-91.
- 11) 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.
- 12) 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.
- 13) Ogawa R, Nakashima I, Takahashi T, et al. MOG antibody-positive, benign, unilateral, cerebral cortical encephalitis with epilepsy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2017;4:e322.
- 14) Fujimori J, Takai Y, Nakashima I, et al. Bilateral frontal cortex encephalitis and paraparesis in a patient with anti-MOG antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017;88:534-536.
- 15) Hamid SHM, Whittam D, Saviour M, et al. Seizures and encephalitis in myelin oligodendrocyte glycoprotein IgG disease vs aquaporin 4 IgG disease. *JAMA Neurol* 2018;75:65-71.
- 16) 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;21:656-659.
- 17) 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.

Abstract

Anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody associated encephalitis

Juichi Fujimori, M.D. Ph.D.¹⁾

¹⁾Department of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

The recent development of a cell-based assay that can detect specific autoantibodies revealed the clinical features of diseases associated with the anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody. The anti-MOG antibody associated diseases may include inflammatory demyelinating central nervous system diseases such as neuromyelitis optica spectrum disorders, optic neuritis, myelitis, atypical multiple sclerosis, and encephalitis. Among them, anti-MOG antibody associated cortical encephalitis may develop seizure as one of the primary symptoms, present unique lateral or bilateral medial frontal cortical lesions on brain MRI FLAIR images. In acute phase, steroid pulse therapy and anti-epileptic drugs are required. In chronic phase, immunosuppressive drugs are often required to prevent relapses.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2020;60:117-119)

Key words: anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody, cortical encephalitis, epilepsy, steroid