

1.1 | 概論

本診療ガイドラインでは、中枢神経系の炎症性脱髄疾患に分類される多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) のみならず、この範疇に属するバロー同心円硬化症 (Baló concentric sclerosis : BCS)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)、急性横断性脊髄炎 (acute transverse myelitis : ATM)、中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination : CCPD)、特発性視神経炎 (idiopathic optic neuritis : ION) についても使用可能な手引き書となることを目的としている。このため、本書では MS や NMO 以外の疾患についても参照できるよう、解説可能な項目については clinical question (CQ) を設定した。

ところで、2004 年の NMO-IgG の発見以来、MS と NMO の疾患独立性が論じられてきたが、NMO-IgG、すなわち抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体の有無により患者の治療方針が大きく変わる点では異論の余地がない。抗 AQP4 抗体陽性で中枢神経系の病変に由来する症状や徴候を示す患者を視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD)¹⁾ として一括りにすると、実臨床の場では有用である。一方、抗 AQP4 抗体陰性 NMOSD は病因の異なるさまざまな疾患を含んでおり、NMOSD という概念は将来修正される余地を残している。したがって、本書ではあえて、2015 年の診断基準¹⁾ で定義される NMOSD を含めた広義の疾患群を NMO と表記した。さらに、MS と NMO 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患は、十分な数の患者を対象にした研究が少なく、特に治療についてのエビデンスは極めて乏しい。このため、治療に関する CQ には疾患名を明示していないが、その記載内容は主に MS と NMO 患者に関するものである。以上の理由から、本書は、「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」として上梓した。CQ に「MS」や「NMO」などの病名が示されている場合には特定の疾患を対象として記載されたものであり、「中枢神経系炎症性脱髄疾患」とあれば、MS や NMO を含むすべての疾患を対象にした内容である。具体的な解説対象疾患は、各 CQ の最後に配置された文献検索式から知ることができる。

ある疾患の自然史よりも予後を改善することが可能な薬剤は、疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) と呼ばれる。有効な DMD のなかった 30 年前と比べ、「静かな革命」²⁾ が起きた MS 診療では日本国内でも 5 種の DMD が使用可能であり、その数がさらに増えることは確実である。このように、本邦での経験の蓄積が十分でない状況下では、基本となる DMD (ベースライン薬) と第二選択薬・第三選択薬の使い分けを単純に図式化して提供すると、個々の患者への柔軟な対応をかえって固定化してしまうおそれがある。したがって、本書では DMD 使用法のアルゴリズムを図示していない。また、欧米では使用可能であっても、日本国内での使用が認められていない DMD は、原則として取り上げていない。治療にあたって本書を利用するには、まず、治療の項目で列挙されたすべての薬剤についての CQ を読んで幅広い情報を得た後、治療の進め方の CQ を読み、患者 1 人ひとりで異なる状況を勘案して、患者と医師双方の十分な合意のもとに選択した治療を開始することが必要である。最初から 1 つの選択薬に注目し、その薬剤についての解説文だけを読むことは避けるべきである。

MS や NMO をはじめ、ほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患についての研究は日進月歩であり、診断技術や治療薬の開発も次々に行われている。本書の内容は常に新しい情報に更新され

るべき宿命にあるため、書架に安置されるのではなく、座右の書としてメモの書き込みで余白が埋まるような使用のされ方が望ましい。

■文献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 ; 85(2) : 177-189.
- 2) Ransohoff RM, Hafler DA, Lucchinetti CF. Multiple sclerosis—a quiet revolution. *Nat Rev Neurol*. 2015 ; 11(3) : 134-142.

1.2 | 多発性硬化症 (MS)

概要

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、主要な中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられている。欧米と比較して日本人での有病率は低い¹⁾が、日本でも有病率は年々上昇してきている。根本的治療法は現在のところないが、疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) を中心に薬剤の開発が進められており、現在日本では5種類の DMD が使用可能である。

診断

MS の診断基準としては、以前は Poser の基準を用いることが多かったが、MRI の登場により、その所見を組み入れた、McDonald の診断基準が広く使われるようになった。その後、この基準は2回改訂され、現在は2010年改訂版が使用されることが多い¹⁾。本邦では、その診断基準を一部改変した診断基準²⁾が、厚生労働省「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立に関する研究」班 (エビデンス班) によって2015年に発表されている。MS の診断においては特異的マーカーがないため、他疾患の十分な鑑別が求められるが、ある程度 MS に特徴的な検査所見もあることから、それらを認識しておくことが大切である。

病因

MS は、遺伝的要因と環境的要因が関与する多因子疾患と考えられており、それぞれにいくつかの要因が考えられている²⁾。遺伝的要因に関しては、MS 発症における一卵性および二卵性双生児の研究や発症率における明らかな人種差などからその関与が指摘されている。最近ではゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study : GWAS) などを用い、網羅的にそして大規模に疾患感受性遺伝子の検索が試みられている。これまでのところ、最も強い疾患感受性遺伝子として *HLA-DRB1*15:01* が同定されているが、そのほかに100以上のMS関連遺伝子が指摘されている。環境的要因に関しては、血清ビタミンD濃度、EBウイルス (Epstein-Barr virus : EBV) 感染、喫煙などさまざまな要因が想定されている。

疫学

一般に若年成人が罹患しやすく、女性の比率が高い²⁾。MS の有病率は欧米において非常に高く、10万人あたり200人を超える地域もある。一方、日本におけるその有病率はその1/10以下であるが、日本でもMSの患者数は年々増加していることが確認されており³⁾、世界的な傾向と同じく、日本でも高緯度地域に有病率が高い。本邦で2004年に行われた第4回全国臨床疫学調査では、患者数は9,900人、推定有病率は7.7人、男女比は1:2.9、発症年齢のピークは20歳台と報告されている³⁾が、その調査には視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO)/視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD) が含まれていた点に注意が必要である³⁾。

臨床像

MS では、脳・視神経・脊髄といった中枢神経系に広く病変が認められることから、視力障

害、運動・感覚障害、歩行障害などさまざまな症状が出現する。ウートフ現象 (Uhthoff's phenomenon)、有痛性痙攣、レルミット徴候などは比較的特徴的な症状であるが、疾患特異性はない。MS の病型として、一次性進行型、再発寛解型、二次性進行型に加え、clinically isolated syndrome (CIS) も加わり、それぞれの病型に活動性と進行性の有無が加味されるようになった⁴⁾。

検査所見

MRI は MS 診断において最も重要な検査で、白質を中心に多巣性の病変を認める。脳 MRI では、病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、皮質や視床・基底核などの灰白質にも出現することが多い。MS に比較的特徴的な MRI 所見として、卵円形病変 (ovoid lesion)、Dawson's finger, open-ring enhancement などがある。脊髄 MRI では 1 椎体以下の病変が多く、2 椎体を超えることは少ない。また、横断像では、側索ならびに後索領域に病変を認めることが多く、全面積の半分以下のことが多い。髄液検査では、オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) や IgG index 上昇を認めることが多い。急性期には髄液中のミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) が上昇することが多い。

治療・予後

MS の治療としては、大きく 3 つに分かれる。すなわち、急性増悪期の治療、再発予防 (進行抑制) の治療、対症療法である。特に、再発予防としての DMD ではその進歩がめざましく、現在、日本においてはインターフェロン β (interferon- β : IFN β)-1b 皮下注薬、IFN β -1a 筋注薬、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA) の 5 種類が使用可能で、今後もさらに増えることが予想される。その投与方法、効果の程度、副作用などに違いがあり、どの薬剤をどのように使うかは重要なポイントになる。

文献

- 1) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 ; 69(2) : 292-302.
- 2) Goodin DS. The epidemiology of multiple sclerosis : insights to disease pathogenesis. *Handb Clin Neurol*. 2014 ; 122 : 231-266.
- 3) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese : nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler*. 2009 ; 15(2) : 159-173.
- 4) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. *Neurology*. 2014 ; 83(3) : 278-286.

1.3 | 視神経脊髄炎(NMO)

概要

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、重症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る^{1,2)}。NMO は 1894 年に Eugene Devic が 1 剖検例を報告しており Devic 病とも呼ばれる。また本邦で従来視神経脊髄型多発性硬化症 (optico-spinal multiple sclerosis : OSMS) と呼んでいた患者集団には NMO が含まれている²⁾。

2004 年に Lennon らにより NMO に特異な自己抗体 NMO-IgG が発表され³⁾、その後 NMO-IgG の標的抗原が⁴⁾、中枢神経の主要な水チャンネルでありアストロサイトの endfeet に密に発現する、アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) であることが報告された。すなわち NMO-IgG は抗 AQP4 抗体であり、この NMO に特異なバイオマーカーの登場により、NMO の研究は進歩し、その結果 NMO は MS とは異なる疾患と考えられている。

診断

2006 年の Wingerchuk らの診断基準までは、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⁴⁾。しかし抗 AQP4 抗体陽性症例の中には、脳症候群を呈することも稀ではなく、脳症候群で発症する症例もあることがわかった。それらの結果を踏まえて 2015 年の新たな国際診断基準では、本疾患の総称として視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD) を用いることが提唱された⁵⁾。そして NMOSD は、抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD と抗 AQP4 抗体陰性 (あるいは検査結果不明) NMOSD の 2 つに分けられた。この基準では抗 AQP4 抗体が陽性である場合には、他疾患が除外されれば主要臨床症候 (視神経炎、急性脊髄炎、脳症候群) のうち 1 つがあれば NMOSD と診断される。一方、抗 AQP4 抗体陰性あるいは検査結果不明の場合は、2 つ以上の主要臨床症候が必要であり、さらに空間的多発 (dissemination in space : DIS) や MRI 所見などの条件も満たし、他疾患が除外されることが診断に必要なことになった。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推測されており、一部の症例ではミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が検出される⁶⁾。

病因

抗 AQP4 抗体は病原性を有し補体や免疫細胞などとともにアストロサイトを一次的に傷害する。また神経病理学および髄液の細胞傷害マーカーの解析から、抗 AQP4 抗体陽性の NMO ではアストロサイトの傷害がミエリンやニューロンの傷害よりも重度であることが明らかにされた。このため NMO は、脱髄病変が主体である MS とは対照的に自己免疫的機序によりアストロサイトが主に破壊される疾患と認識されるようになった⁷⁾。

疫学

世界の各地域における有病率は 0.5~5 人/10 万人程度である。2012 年の本邦の NMO 全国臨床疫学調査では、NMOSD 患者数は 4,290 人と推計され有病率は 3.42 人/10 万人だった⁸⁾。

臨床像

抗 AQP4 抗体陽性症例は、約 9 割が女性であり、発症年齢は平均で 40 歳である⁷⁾。多くは

再発性で慢性進行は稀である。視神経炎は重症で両眼性視覚障害や失明も稀ではない。脊髄炎は横断性であることが多い。脳症候群では難治性吃逆、嘔吐を呈する最後野症候群などが起こる。NMO はしばしばほかの自己免疫疾患〔Sjögren 症候群 (Sjögren syndrome : SJS), 橋本甲状腺炎, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE), 重症筋無力症など〕を合併する。

一方抗 AQP4 抗体陰性 NMO では、女性優位性がなく、視神経炎と脊髄炎の同時発症が比較的多く、重症の視覚障害は少ない。

検査所見

抗 AQP4 抗体が陽性の症例が多いが、陰性例もある⁷⁾。髄液検査では急性期には細胞増多、タンパク濃度上昇がみられるが、オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) は陰性のことが多い。

MRI 検査では、一側視神経の長い視神経病変や視交叉病変、3 椎体以上の長大で脊髄中央部を占める T2 高信号病変がみられ、一部は造影される⁷⁾。脳病変もみられることがある。

治療・予後

NMO の急性増悪期の治療はステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone : IVMP) や血漿交換療法 (plasma exchange : PE) であり、再発予防の治療は免疫抑制療法が基本である⁷⁾。MS の疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) [インターフェロン β (interferon- β : IFN β), フィンゴリモド, ナタリズマブ] は無効か病状を増悪させる。NMO は無治療では再発し機能予後が不良である。したがって NMO を早期に診断し、適切な再発予防療法を速やかに開始する必要がある。

文献

- 1) 藤原一男. 視神経脊髄炎の病態と治療 疾患概念と診断基準. 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 304-313.
- 2) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet.* 2004 ; 364(9451) : 2106-2112.
- 4) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 ; 66(10) : 1485-1489.
- 5) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015 ; 85(2) : 177-189.
- 6) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology.* 2014 ; 82(6) : 474-481.
- 7) Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013 ; 84(8) : 922-930.
- 8) 玉腰暁子 : 全国疫学調査による NMO 患者の臨床像. 免疫性神経疾患に関する調査研究. 2014 ; 平成 25 年度総括・分担報告書 : 80-89.

1.4 | バロー同心円硬化症(BCS)

概要

バロー同心円硬化症 (Baló concentric sclerosis : BCS) は急性から亜急性に発症する中枢神経系の脱髄疾患である^{1,2)}。脱髄部と髄鞘残存部が交互に同心円状に分布する病理像を Baló が報告したのが病名の由来である。従来、致死性の疾患ととらえられていたが³⁾、MRI の普及により早期に同心円状病変を検出することが可能になり、副腎皮質ステロイド (corticosteroid : CS) 薬などによる免疫療法が奏効する軽症例や回復例が報告されるようになった。歴史的 BCS と、バロー同心円様病変を呈する予後良好な疾患群を同一の疾患単位とみなすには議論の余地がある³⁾。

診断

歴史的には、数週間～数か月間で症状が進行して死に至るような症例において、病理組織学的に脱髄部と髄鞘残存部が同心円状分布を示すことを証明することで診断されてきた。しかし、MRI 画像診断が可能になった現在では、急性から亜急性に発症したバロー同心円様脱髄病変を呈する症例で、腫瘍、膿瘍、ウイルス性脳炎などの疾患が鑑別された場合に、BCS との診断が下されることが一般的である。一方、バロー同心円様脱髄病変は、通常が多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) や視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の経過中に認められる場合がある¹⁾。したがって、MS や NMO、さらには急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) などの炎症性脱髄疾患との鑑別が重要である。

病因

自己免疫機序が推定されている。病理学的には、オリゴデンドロサイトのアポトーシスとミエリン関連糖タンパク (myelin associated glycoprotein : MAG) の有意な消失を認め、Lucchinetti らの提唱する MS 病理タイプ 3 に相当する⁴⁾。急性期病変は低酸素傷害と類似した脱髄パターンを示し、hypoxia-inducible factor 1alpha (HIF-1 α) や heat-shock protein 70 (HSP70) の発現上昇がミエリン残存部位に認められることから⁵⁾、HIF-1 α や HSP70 の組織保護作用によって同心円様病変が形成されると考えられている。Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarct and leukoencephalopathy (CADASIL) の責任遺伝子である *Notch3* 変異キャリアに BCS が発症したとの報告があり、虚血の関与を示唆している⁶⁾。また、オリゴデンドロサイトや髄鞘が残存している部位でも、アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) やコネキシンが消失していることから、アストロサイト-オリゴデンドロサイトの細胞間相互作用が病態形成に関与している可能性が指摘されている⁷⁾。

疫学

有病率は不明、稀な疾患である^{1,2)}。男女比は 1 : 2 とされ、発症年齢は 3～62 歳であるが、30 歳台が最も多い¹⁾。中国南部、台湾、フィリピンよりの報告が多かったが、1990 年後半よりフィリピンからの報告は激減した^{1,2)}。特定の感染症との関連は明らかでなく、季節的な流行も報告されていない。

臨床像

筋力低下，片麻痺，小脳失調などのほか，頭痛，失語，認知機能障害，行動異常の出現が特徴的である。典型例では，無動，無言，痙性四肢麻痺，除皮質硬直，除脳硬直などの重篤な症状を呈し，脳ヘルニアや感染症により死に至る。しかし近年，MRIによる早期発見と免疫療法により，軽症例や完全寛解する症例が報告されている^{1,8)}。フィリピンの17症例の解析では，約半数に軽度の発熱，頭痛，全身倦怠などの前駆症状を認めている^{1,2)}。従来は単相性疾患と考えられていたが，早期発見や治療によって生存しえたバロー同心円様脱髄病変を呈する患者では，過半数が再発するとの報告がある^{1,7)}。

検査所見

フィリピン症例の解析では，髄液細胞数やタンパクは正常か軽度の上昇（細胞数 $<60/\text{mm}^3$ ，タンパク $<100\text{ mg/dL}$ ）にとどまっている²⁾。MRIは生前診断に最も有用で，大脳白質の広範な病巣あるいは多巣性融合性病変を呈する^{1,2)}。T1強調画像では低信号，T2強調画像では高信号となる病変が同心円状に広がる。浮腫は軽微である。外側の同心円状病変やT2強調画像での高信号域に沿って，多層性にガドリニウム（Gd）造影増強効果を認めることがある。大脳基底核，橋，小脳，脊髄や視神経にも病変が出現しうる¹⁾。

治療・予後

急性期病変に対してはステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP），血漿浄化療法（plasmapheresis：PP）の有効性を示唆する症例が多く報告されている^{1,2)}。

文献

- 1) Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(7) : 740-746.
- 2) 田平 武. [多発性硬化症研究・治療の現状 2006] 同心円硬化症(Baló). *神研の進歩.* 2006 ; 50(4) : 563-570.
- 3) Poser CM, Brinar VV. The nature of multiple sclerosis. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004 ; 106(3) : 159-171.
- 4) Popescu BF, Lucchinetti CF. Pathology of demyelinating diseases. *Annu Rev Pathol.* 2012 ; 7 : 185-217.
- 5) Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain.* 2005 ; 128(Pt 5) : 979-987.
- 6) Chitnis T, Hollmann TJ. CADASIL mutation and Balo concentric sclerosis : a link between demyelination and ischemia? *Neurology.* 2012 ; 78(3) : 221-223.
- 7) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease : evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol.* 2012 ; 123(6) : 887-900.
- 8) Chaodong Wang, Zhang KN, et al. Baló's disease showing benign clinical course and co-existence with multiple sclerosis-like lesions in Chinese. *Mult Scler.* 2008 ; 14(3) : 418-424.

1.5 | 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

概要

急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) は代表的な中枢神経系の脱髄性疾患の 1 つであり、病態機序は不明である。主に小児の脳、脊髄、視神経に同時多発的な脱髄性病変を認める。稀に再発し、多相性にさまざまな症状が出現することもあり、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) との鑑別が問題となる。小児例を中心に多くの症例で先行する感染症やワクチン接種が認められ、それらを契機とした自己免疫反応が病態にかかわっていると考えられている。

診断

ADEM の診断は主に臨床像や脳 MRI における画像所見により、その特徴を用いた小児 ADEM の診断基準が知られている¹⁾。中枢神経疾患の既往がない多巣性の炎症性脱髄疾患であること、発熱で説明できない脳症があること、発症 3 か月以降に臨床的・画像的再燃がないこと、脳 MRI で特徴的な異常を認めることなどが基準に含まれる。ADEM 発症から 3 か月以上経過した後に、再び ADEM に矛盾しない中枢神経症状を呈するものは多相性 ADEM (multiphasic ADEM) と分類される。成人例の特発例に対する明確な診断基準は存在しない。

病因

成因により、感染後 ADEM、ワクチン接種後 ADEM、特発性 ADEM などと分類される。小児発症の ADEM の多くは感染後 ADEM もしくはワクチン接種後 ADEM で、特発性 ADEM の頻度は少ない²⁾。一方で、成人例では特発性 ADEM が占める割合が高い³⁾。感染後 ADEM はインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV)、EB ウイルス (Epstein-Barr virus : EBV)、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルスなどのウイルスが原因として報告されている⁴⁾。また、マイコプラズマやカンピロバクター、溶連菌などの病原微生物も ADEM をきたしうる²⁾。ワクチン接種後 ADEM は、インフルエンザ、ヒトパピローマウイルスワクチンの 2 つで多く、三種混合 DPT ワクチン、新三種混合 MMR ワクチン、肝炎ウイルスワクチン、日本脳炎ワクチンなどの報告もある⁵⁾。

疫学

日本では人口 10 万人あたり 0.4~1.0 人の割合で発症すると考えられている。2004 年から 2007 年にかけて実施された全国疫学調査では、本邦の ADEM 罹患率は 0.8 人/10 万人と推計された⁶⁾。男女差はなく、大半が 10 歳以下の小児で、平均発症年齢は 6~7 歳とする報告もある⁷⁾。ワクチンによる ADEM 発症頻度は、10 万~100 万接種に 1 回程度である⁸⁾。

臨床像

ADEM では複数の病変が同時多発的に生じ、髄膜刺激徴候 (頭痛、悪心・嘔吐、発熱など)、傾眠、意識障害、痙攣などの脳炎様症状や、行動異常、片麻痺や失語などをきたしやすい⁹⁾。約 1 割の症例で発症から 3 か月以上経って再燃あるいはほかの中枢神経症状を伴って再発することがあり、いずれの場合も多相性 ADEM と呼ばれる¹⁾。

検査所見

脳 MRI では大脳白質を中心として両側に非対称性に T2 強調画像で高信号病変が多発する。病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、しばしば皮質や視床・基底核などの灰白質にも出現する¹⁾。びまん性の辺縁不明瞭な大きめの白質病変が多発することが多いが、mass effect や T1 低信号を呈することは少ない¹⁰⁾。脊髄病変はしばしば横断性脊髄炎の像を呈する¹¹⁾。病初期のガドリニウム (Gd) 造影 MRI では、複数の病変で同時に増強効果を認めることが多い。

急性期には末梢血白血球の増加や C 反応性タンパク (C-reactive protein : CRP) 上昇などの炎症所見を認めることが多い¹²⁾。髄液所見では単核球優位の細胞数増多、タンパク上昇がみられ、髄液圧の軽度上昇や髄液ミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) 濃度の上昇を伴うこともある。オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) は通常陰性である¹²⁾。

多相性を含めた ADEM の一部で、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体が検出される¹³⁾。抗 MOG 抗体は ADEM を引き起こす可能性のある病原性自己抗体として注目されている。

治療・予後

急性期治療の第一選択は、ステロイド療法 (intravenous methylprednisolone : IVMP) であり、多くの症例は 1~2 クールの IVMP で明らかな改善が得られる¹⁴⁾。ステロイド抵抗性の症例に免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) や血漿交換療法 (plasma exchange : PE) の有効性が示唆されている^{15,16)}。麻疹後 ADEM など一部の例外を除き、予後はおおむね良好である。

文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders : revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013 ; 19(10) : 1261-1267.
- 2) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. *Pediatrics.* 2002 ; 110(2 Pt 1) : e21.
- 3) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis : a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology.* 2001 ; 56(10) : 1313-1318.
- 4) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis : clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008 ; 47(3) : 303-327.
- 5) Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. Acute disseminated encephalomyelitis onset : evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *PloS One.* 2013 ; 8(10) : e77766.
- 6) 山口 結, 吉良龍太郎, 原 寿郎. 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の現状. 脳と発達. 2010 ; 42(3) : 227-229.
- 7) Kuni BJ, Banwell BL, Till C. Cognitive and behavioral outcomes in individuals with a history of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Dev Neuropsychol.* 2012 ; 37(8) : 682-696.
- 8) Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, et al. Post-vaccination encephalomyelitis : literature review and illustrative case. *J Clin Neurosci.* 2008 ; 15(12) : 1315-1322.
- 9) de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease : a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol.* 2007 ; 64(10) : 1426-1432.
- 10) Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. *Neurology.* 2009 ; 72(11) : 968-973.
- 11) Yiu EM, Kornberg AJ, Ryan MM, et al. Acute transverse myelitis and acute disseminated encephalomyelitis in childhood : spectrum or separate entities? *J Child Neurol.* 2009 ; 24(3) : 287-296.
- 12) Elhassanien AF, Aziz HA. Acute demyelinating encephalomyelitis : Clinical characteristics and outcome. *J Pediatr Neurosci.* 2013 ; 8(1) : 26-30.
- 13) Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2011 ; 77(6) : 580-588.
- 14) Tenenbaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis : a long-term follow-up study of 84

- pediatric patients. *Neurology*. 2002 ; 59(8) : 1224-1231.
- 15) Ravaglia S, Piccolo G, Ceroni M, et al. Severe steroid-resistant post-infectious encephalomyelitis : general features and effects of IVIg. *J Neurol*. 2007 ; 254(11) : 1518-1523.
 - 16) Lin CH, Jeng JS, Yip PK. Plasmapheresis in acute disseminated encephalomyelitis. *J Clin Apher*. 2004 ; 19(3) : 154-159.

1.6 | 急性横断性脊髄炎(ATM)

概要

急性横断性脊髄炎 (acute transverse myelitis : ATM) は、脊髄髄節の1つもしくは複数にわたる灰白質・白質の炎症性病巣に起因する神経症候が、急性(数時間~数日間)に出現する疾患をいう。脱髄性、感染性、膠原病関連疾患などの原因が挙げられ、原因不明のものは特発性に分類される。急性に横断性の脊髄症をきたす疾患には、血管性や腫瘍性のものがあり、鑑別が必要である。ATMは病変部位以下に運動や感覚障害、括約筋麻痺などを呈する。脊髄MRI、脳脊髄液検査、血液検査などが診断に有用である。治療としては、ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone : IVMP) や血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP) などを行う。

診断

脊髄横断性神経症候である両側の錐体路徴候、脊髄視床路(温痛覚)や後索(振動・位置覚)の障害などを神経学的診察により明らかにし、詳細な病歴聴取を行って、症状出現からの推移と、異常感覚や膀胱直腸障害の有無を確認する。さらに、脊髄造影MRIで圧迫性病変の存在を除外し、血液や脳脊髄液検査で原因疾患が特定できないものを特発性ATMと診断する(表1)¹⁾。

原因

脱髄性、感染性、膠原病とその類縁疾患などが挙げられる。腫瘍性や血管性の要因による横断性脊髄症の鑑別は重要である¹⁾。

疫学

発症頻度は対100万人に数~20数人である²⁻⁴⁾。幼児から高齢者まで幅広く発症するが、10歳台と40歳以降にピークがある²⁾。男女差や人種差はなく、地理的な相違も認めないとされる²⁾、本邦での実態は不明である。

臨床像

数時間~数日かけて神経症候が急性に出現し、症状が完成する。4時間以内に完成する場合には血管性の要因を疑うべきであり、また21日間以上にわたる進行例では、腫瘍性病変や脊髄硬膜動静脈奇形の可能性が増す¹⁾。背部痛に始まり、両足のしびれ感や脱力が上行性に広がり、排尿困難が出現するという経過をとる症例が多い。感覚障害は半数以上に認められ、胸部や腹部が帯状に締めつけられる息苦しさのほか、鋭く突き刺すような疼痛を訴える。運動障害は一側あるいは両側の下肢筋力低下に始まり、病態の進行により完全対麻痺に至る。さまざまな程度に括約筋が障害され、排尿困難や尿閉、さらに便失禁などの膀胱直腸障害を呈する。

検査所見

a. 脊髄MRI

活動期に矢状断で病変部の脊髄は腫脹し、T2強調画像で高信号を呈する⁵⁾。水平断ではT2強調画像で脊髄中心部に高信号を認め、T1強調画像では等または低信号の脊髄腫脹を示す。ガドリニウム(Gd)造影効果を半数以上に認め、亜急性期にも造影効果を認めることがある。慢性期には脊髄腫脹は軽減し、T2強調画像での高信号も縮小あるいは消失する。

表 1 | 特発性急性横断性脊髄炎の診断基準

1. 脊髄病変に起因する感覚・運動・自律神経障害が認められる
2. 両側の神経徴候あるいは症状が存在する (必ずしも対称的ではない)
3. 明瞭な感覚障害のレベルが存在する
4. 髄外からの圧迫性病変が画像検査上否定できる (MRI またはミエログラフィー)
5. 脊髄炎の存在が証明される (髄液細胞増多・髄液 IgG index 上昇・Gd 造影陽性 MRI 画像のいずれか) 注) いずれも陰性の場合、発症から 2~7 日後の間に再検査をする
6. 4 時間から 21 日の間に病極期に達する 注) 病初期よりも増悪がある
7. 除外項目 膠原病関連疾患 (サルコイドーシス・ベーチェット病・Sjögren 症候群・SLE・MCTD) 感染症 (梅毒・ライム病・HIV・HTLV-I・マイコプラズマ・HSV-1・HSV-2・VZV・EBV・CMV・HHV-6) MS に合致する頭部 MRI・視神経炎の既往 10 年以内の脊椎放射線照射・前脊髄動脈症候群・脊髄動脈奇形

SLE : systemic lupus erythematosus, MCTD : mixed connective tissue diseases, MS : multiple sclerosis
HIV : human immunodeficiency virus, HTLV-I : human T lymphotropic virus- I, HSV : herpes simplex virus
VZV : varicella zoster virus, EBV : Epstein-Barr virus, CMV : cytomegalovirus, HHV-6 : human herpesvirus 6
[Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology. 2002 ; 59(4) : 499-505.]

b. 脳脊髄液検査

炎症性病態の検出に有用である。炎症を伴う脱髄性、感染性、膠原病関連疾患では、細胞は単核球優位に増加し、タンパクは軽度上昇、IgG index も上昇する。髄液オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) が陽性であれば、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の初発症状である可能性が浮上する⁴⁾。腫瘍性あるいは血管性の要因による脊髄症では、通常、IgG index の上昇や OB は認められない。

c. 血液検査

各種の自己抗体 [抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体, 抗 SS-A/Ro 抗体, 抗 SS-B/La 抗体, 抗 DNA 抗体, 抗リン脂質抗体] 検査や血清ウイルス抗体価のスクリーニングなどを施行する^{1,6)}。

治療・予後

活動期には炎症を抑制するために IVMP が行われる⁶⁾。治療抵抗例では PP (血漿交換, 血漿吸着) を施行する⁷⁾。そのほか、痙縮や神経因性膀胱の対症療法を行う。症例の 1/3 は良好な回復を示し, 1/3 は軽度の運動・感覚障害を残して回復するか⁸⁾, 1/3 では重篤な歩行障害や排尿障害が残る^{2,8)}。予後良好な因子として, 若年であること, 感覚・運動障害が数日~数週にわたって亜急性に発症することなどが挙げられ, 不良因子としては急性発症, 頸髄レベルでの感覚障害, 失禁, 脳脊髄液の 14-3-3 タンパク陽性などがある⁹⁾。

文献

- 1) Transverse Myelitis Consortium Working Group. Proposed diagnostic criteria and nosology of acute transverse myelitis. Neurology. 2002 ; 59(4) : 499-505.
- 2) Berman M, Feldman S, Alter M, et al. Acute transverse myelitis : Incidence and etiologic considerations. Neurology. 1981 ; 31(8) : 966-971.
- 3) Jeffery DR, Mandler RN, Davis LE. Transverse myelitis. Retrospective analysis of 33 cases, with differentiation of cases

- associated with multiple sclerosis and parainfectious events. *Arch Neurol.* 1993 ; 50(5) : 532-535.
- 4) Young J, Quinn S, Hurrell M, et al. Clinically isolated acute transverse myelitis : prognostic features and incidence. *Mult Scler.* 2009 ; 15(11) : 1295-1302.
 - 5) Brinar VV, Habek M, Brinar M, et al. The differential diagnosis of acute transverse myelitis. *Clin Neurol Neurosurg* 2006 ; 108(3) : 278-283.
 - 6) West TW, Hess C, Cree BA. Acute transverse myelitis : demyelinating, inflammatory, and infectious myelopathies. *Semin Neurol.* 2012 ; 32(2) : 97-113.
 - 7) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination : predictors of response. *Neurology.* 2002 ; 58(1) : 143-146.
 - 8) Ropper AH, Poskanzer DC. The prognosis of acute and subacute transverse myelopathy based on early signs and symptoms. *Ann Neurol.* 1978 ; 4(1) : 51-59.
 - 9) Sá MJ. Acute transverse myelitis : a practical reappraisal. *Autoimmun Rev.* 2009 ; 9(2) : 128-131.

1.7 | 中枢末梢連合脱髄症 (CCPD)

概要

中枢・末梢の脱髄性疾患はオーバーラップすることがあり、独立した1つの病態である可能性が考えられ、中枢末梢連合脱髄症 (combined central and peripheral demyelination: CCPD) と表現される。Zee らは 150 例の多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) 患者のうち 13 例が末梢神経症状を呈し、4 例が脱髄性ポリニューロパチーを認めたと報告している¹⁾。Bouchard らは 100 例の慢性炎症性脱髄性多発根神経炎 (chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: CIDP) 患者の 5 例に中枢神経症状を認めている²⁾。その他、少数例での CCPD の報告は散見されるのみであった³⁻⁶⁾。

診断

2014 年に行われた CCPD 日本全国疫学調査によると⁷⁾、暫定的な診断基準を①MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳もしくは脊髄に認める、あるいは視神経に MRI または視覚誘発電位 (visual evoked potential: VEP) で異常を認める、②末梢神経伝導検査で脱髄に合致する所見を認める、③原因疾患が明らかでない、と定めている。

病因

CCPD が単に中枢性脱髄性疾患と末梢性脱髄性疾患が偶発的に合併したものか、中枢神経と末梢神経に共通した自己抗原に対する免疫異常に起因する特異な疾患群なのかは不明であった。2013 年、Kawamura らは CCPD 患者 7 例中 5 例の血清中に抗 neurofascin (NF) 155 抗体が存在することを見出し、中枢神経・末梢神経のランビエ傍絞輪部のグリア側に共通に存在する NF155 タンパクが自己抗原である可能性を報告している⁸⁾。

疫学

詳細な疫学はわかっていない。全国疫学調査では 2007~2011 年に受診した症例を対象に 1,332 施設に対し調査が実施され、CCPD 40 例が見出された⁷⁾。男女比は男性 11 例、女性 29 例と女性優位であり、平均発症年齢は 31.7 ± 14.1 歳と比較的若年であった。

臨床像

CCPD 40 例の臨床情報⁷⁾によると、初発症状は中枢神経症状、末梢神経症状、同時または連続発症は、それぞれ 39.5%、39.5%、21%であった。MS の McDonald 診断基準、European Federation of Neurological societies/Peripheral Nerve Society (EFNS/PNS) ガイドラインによる CIDP の definite criteria を満たす症例はそれぞれ 67.5%、87.5%であった。神経症候については筋力低下、感覚障害を 90%以上で認め、視力低下を 47.5%に認めた。そのほか、視神経以外の脳神経症状を 43.6%に認め、病的反射は 47%、膀胱直腸障害は 44%に認めた。呼吸障害は 3 例にみられた。

検査所見

抗核抗体、抗 SS-A/Ro 抗体、抗 SS-B/La 抗体、抗好中球細胞質抗体、抗アкваポリン 4 (aquaporin-4: AQP4) 抗体などの陽性率はいずれも低い⁷⁾。血清中の抗 NF155 抗体が陽性とな

ることがあり、診断上有用である⁸⁻¹⁰。髄液タンパク値は上昇することが多く、約半数でタンパク細胞解離を認める。オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) や IgG index 上昇をみることは少ない。MRI では大脳や脊髄病変を認めることが多い。脳幹や小脳、視神経に病変が出現することもあり、一部ではガドリニウム (Gd) 増強効果を伴う。末梢神経伝導検査では、運動神経の伝導遅延と F 波潜時延長が最も高頻度にみられ、運動神経活動電位や F 波出現率の低下も約半数で認められる⁷⁾。伝導ブロックや時間的分散がみられることもあり、感覚神経活動電位低下は高頻度に認められる。また、視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP) で異常が検出されることも多く、約半数は両側性に異常が生じる⁷⁾。

治療・予後

全国疫学調査結果によると⁷⁾、ステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone : IVMP)、ステロイド内服治療および、免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin : IVIg) がそれぞれ 83.3%、75.0%、66.7% の治療効果を示した。血漿交換療法 (plasma exchange : PE) の有効率は 87.5% と高い効果を示した。一方、インターフェロン β (interferon- β : IFN β) 療法による再発予防効果は 10% と低く、3 例は増悪していた。運動機能尺度 Hughes functional scale grade を用いて病極期と寛解期のスコアを比較すると、多くの症例で治療後に運動機能の改善が確認されている。

文献

- 1) Zee PC, Cohen BA, Walczak T, et al. Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology*. 1991 ; 41 (3) : 457-460.
- 2) Bouchard C, Lacroix C, PlantéV, et al. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 1999 ; 52(3) : 498-503.
- 3) Adamovic T, Riou EM, Bernard G, et al. Acute combined central and peripheral nervous system demyelination in children. *Pediatr Neurol*. 2008 ; 39(5) : 307-316.
- 4) Thomas PK, Walker RW, Rudge P, et al. Chronic demyelinating peripheral neuropathy associated with multifocal central nervous system demyelination. *Brain*. 1987 ; 110(Pt 1) : 53-76.
- 5) Quan D, Pelak V, Tanabe J, et al. Spinal and cranial hypertrophic neuropathy in multiple sclerosis. *Muscle Nerve*. 2005 ; 31(6) : 772-779.
- 6) Falcone M, Scalise A, Minisci C, et al. Spreading of autoimmunity from central to peripheral myelin : two cases of clinical association between multiple sclerosis and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurol Sci*. 2006 ; 27 (1) : 58-62.
- 7) Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(1) : 29-36.
- 8) Kawamura N, Yamasaki R, Yonekawa T, et al. Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology*. 2013 ; 81(8) : 714-722.
- 9) Ogata H, Yamasaki R, Hiwatashi A, et al. Characterization of IgG4 anti-neurofascin 155 antibody-positive polyneuropathy. *Ann Clin Transl Neurol*. 2015 ; 2(10) : 960-971.
- 10) Devaux JJ, Miura Y, Fukami Y, et al. Neurofascin-155 IgG4 in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology*. 2016 ; 86(9) : 800-807.

1.8 | 特発性視神経炎 (ION)

概要

特発性視神経炎 (idiopathic optic neuritis : ION) は、視神経に炎症病変をもち、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS)、視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO)、急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)、膠原病に関連した神経疾患、副鼻腔炎をはじめとした感染症 (鼻性視神経症)、動脈炎性虚血性視神経症、腫瘍、レーベル病をはじめとした遺伝性視神経萎縮症、甲状腺視神経症などを除外したものを呼ぶ。病変の広がりから、乳頭浮腫を合併すれば乳頭炎や前部視神経炎、乳頭浮腫がなければ球後視神経炎、網膜に炎症が及べば視神経網膜炎、視神経鞘に炎症が強ければ視神経周囲 (鞘) 炎と呼ぶことがある。

診断

片眼もしくは両眼に、①視機能障害 (視野異常、視力異常、色覚異常)、②眼球運動時痛、③相対的入力瞳孔反射異常 (relative afferent pupillary defect)、④中心フリッカー値低下を認め、各種検査で視神経に炎症病変が推測される場合、視神経炎と診断する。MS や NMO など特定の原因を除外した視神経炎を ION と診断する。

病因

ION では原因を特定できない。しかしそのほとんどは MS と同様な免疫学的機序で発症すると考えられている¹⁾。

疫学

本邦における推計患者数不明。年間発症率は成人人口 10 万人対 1.62 人、全人口 10 万人対 1.03 人、男女比は 1 : 1.22 である²⁾。14~55 歳の患者が 66% を占め、若年から壮年期に多い²⁾。

臨床像

ION の多くは、若年~壮年期に発症し、眼球運動時痛や視機能障害は軽度で、いわゆる典型的視神経炎¹⁾の臨床像を呈することが多い。一部の症例は MS へ進展する。一方、非典型的視神経炎¹⁾の特徴 (50 歳以上、12 歳以下に多く、両側同時発症、急激な進展、重篤な眼球運動時痛、重度の視機能障害、3 週間以内での回復の乏しさ、2 週間以上続く進行性の経過、重篤な乳頭浮腫、星芒状黄斑、家族歴、腫瘍の既往など) を有する場合、NMO やその他の疾患を背景にもつ可能性があり、当初、原因が特定できなくとも、繰り返し診断を見直す必要がある。

検査所見

a. 局在検査

視力・視野・眼底検査、視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP) 検査 (P100 潜時延長の有無)、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) 検査 (網膜神経線維層菲薄化の有無)、視神経 MRI 検査 (short T1 inversion recovery 法による視神経内高信号病変や、T1 強調画像脂肪抑制造影法による活動性異常造影病変の有無) などを行い、病変の局在を明らかにする¹⁾。

b. 原因検査

IONは除外診断が必要である。家族歴と既往歴（自己免疫疾患など）の間診，視神経・頭部・脊髄MRI検査，抗アクアポリン4（aquaporin-4：AQP4）抗体をはじめとした血清自己抗体検査，副鼻腔検査，甲状腺機能検査，必要に応じて髄液検査や遺伝子検査などを行い，MS，NMO，ADEM，膠原病に関連した神経疾患，鼻性視神経症，動脈炎性虚血性視神経症，甲状腺視神経症，腫瘍，遺伝性視神経萎縮症などを除外する^{1,3)}。

治療・予後

典型的視神経炎が主体を占める北米の多施設共同臨床試験（optic neuritis treatment trial：ONTT⁴⁾と本邦の試験⁵⁾で，ステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）は視機能の回復を早めるが，長期的な効果は認められなかった⁶⁾。以上を受け，IONの治療は¹⁾，利益と予想される副作用を検討した上で，ION罹患眼とは反対側の眼の視神経炎の既往や，視機能低下による日常生活動作（activities of daily living：ADL）の低下があれば，早急な視機能の改善を目的にIVMPを行い，その後の視機能の回復を観察する。視機能の回復が乏しいなど⁷⁾，非典型的視神経炎の特徴がある場合，NMOなどの可能性を考え，診断の見直しを行う。

ONTTによれば，発症から10年後に1.0以上の視力をもつ症例は74%，0.1以下は3%であった⁸⁾。再発は35%の症例に起こり，MS症例に多かった⁸⁾。MSの発症頻度は10年間で38%であった⁹⁾。家族歴，神経学的異常所見の既往，反対眼の視神経炎の既往，MRI検査での傍側脳室病変の存在がMSの危険因子であった^{10,11)}。

文献

- 1) Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol.* 2014；13(1)：83-99.
- 2) 若倉雅登, 石川 哲, 大野新治, 他. 我が国における視神経炎の頻度と治療の現況について. *日眼会誌.* 1995；99(1)：93-97.
- 3) Weerasinghe D, Lueck C. Mimics and chameleons of optic neuritis. *Pract Neurol.* 2016；16(2)：96-110.
- 4) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, Jr., et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med.* 1992；326(9)：581-588.
- 5) Wakakura M, Mashimo K, Oono S, et al. Multicenter clinical trial for evaluating methylprednisolone pulse treatment of idiopathic optic neuritis in Japan. *Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). Jpn J Ophthalmol.* 1999；43(2)：133-138.
- 6) Gal RL, Vedula SS, Beck R. Corticosteroids for treating optic neuritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015；(8)：CD001430.
- 7) Hokari M, Yokoseki A, Arakawa M, et al. Clinicopathological features in anterior visual pathway in neuromyelitis optica. *Ann Neurol.* 2016；79(4)：605-624.
- 8) Beck RW, Gal RL, Bhatti MT, et al. Visual function more than 10 years after optic neuritis：experience of the optic neuritis treatment trial. *Am J Ophthalmol.* 2004；137(1)：77-83.
- 9) Beck RW, Trobe JD, Moke PS, et al. High- and low-risk profiles for the development of multiple sclerosis within 10 years after optic neuritis：experience of the optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol.* 2003；121(7)：944-949.
- 10) The clinical profile of optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Optic Neuritis Study Group. Arch Ophthalmol.* 1991；109(11)：1673-1678.
- 11) Beck RW, Arrington J, Murtagh FR, et al. Brain magnetic resonance imaging in acute optic neuritis. Experience of the Optic Neuritis Study Group. *Arch Neurol.* 1993；50(8)：841-846.