

抗MOG抗体陽性小児多発性硬化症の1例

小児科 藤原 絢子・坂田 千恵・中迫 正祥・神吉 直宙

中川 卓・高見 勇一・藤田 秀樹・久呉 真章

東北大学 神経内科 金子 仁彦・高橋 利幸

国立病院機構米沢病院 神経内科 高橋 利幸

キーワード：多発性硬化症，抗MOG抗体，インターフェロン β -1a

要旨

Myelin-Oligodendrocyte-Glycoprotein (MOG) は中枢神経の髄鞘の構成蛋白の1つである¹⁾。MOGは自己免疫疾患と関連があり^{2)~4)}，MOGに対する抗体が中枢性脱髄疾患で陽性となる^{5),6)}。多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) では，抗MOG抗体は若年発症小児MSで陽性となり^{5),7)}，成人MSではほとんど認められない。小児MSへの再発予防としてインターフェロン β (interferon β : IFN β) 製剤が広く使用されているが，抗MOG抗体陽性小児MSへの再発予防に関する報告は少ない。今回プレドニゾロン (prednisolone : PSL) 内服下に再発した血清抗MOG抗体陽性小児MSに対しIFN β 製剤を使用し，再発することなく経過している症例を経験した。抗MOG抗体が陽性であれば，中枢性脱髄疾患であることが支持され臨床上有用である。抗MOG抗体陽性小児MSへのIFN β 製剤の使用は，重篤な後遺症を残すことなく再発を抑制出来る可能性がある。

I. 緒言

MOGは中枢神経の髄鞘の構成蛋白の1つで，髄鞘の最外層に発現し，髄鞘の構造維持に関与している¹⁾。MOGは自己免疫疾患に関与し^{2)~4)}，近年MOGに対する抗体が，急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)，視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica

: NMO)，clinically isolated syndrome (CIS)，MSなどの中枢性脱髄疾患で陽性となることが示されるようになった^{5),6)}。以後抗MOG抗体の測定法が確立し，抗MOG抗体は中枢性脱髄疾患の診断マーカーとして有用な可能性が示されてきた。MSでは抗MOG抗体はより若年発症の小児MSで陽性となる割合が高く^{5),7)}，一方で成人MSではほとんど認められない^{7),8)}。抗MOG抗体の有無で，中枢性脱髄疾患の臨床経過や再発予防薬に対する反応が異なる可能性があることから，予後予測マーカーとしても注目されている。今回血清抗MOG抗体陽性小児MSに対し，再発予防薬としてIFN β 製剤を使用し，再発することなく経過している症例を経験したため報告する。

II. 症例

1. 8歳，女兒
2. 主訴 めまい，歩行障害，嘔吐，複視
3. 既往歴 特記事項なし
4. 家族歴 特記事項なし
5. 現病歴 (図1) 5歳8か月に両側視神経炎を発症した。血清抗アクアポリン4抗体 (抗aquaporin-4抗体：抗AQP4抗体) は陰性で，頭部MRI検査で異常所見を認めなかった。ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 30mg/kg/day 3日間) を2クール施行した。その後PSL 1mg/kg/day内服とし，3週間で漸減中止した。PSL中止直後の5歳9か月に右視神経炎が再燃した。血清抗AQP4抗体は陰性で，頭部MRI検査で右

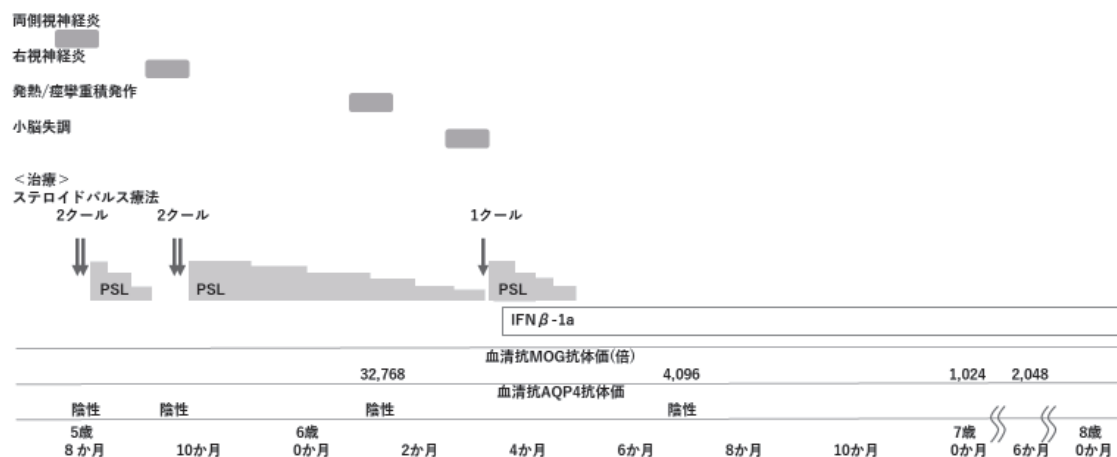


図1 経過表 (縮小率 縦105% 横 105%)

前頭葉内側に高信号域を認めた(図2)。ステロイドパルス療法を2クール施行後に軽快し、頭部MRI検査で異常所見の消失を認めた。その後PSL 1mg/kg/day内服とし、10か月間で緩徐に漸減中止する方針とした。6歳1か月、PSL 0.5mg/kg/day内服下で40度の発熱・痙攣重積発作が出現した。髄液検査で髄液細胞数 20/ μ Lと上昇を認め、血清抗AQP4抗体は陰性だった。視神経炎を初発症状としたMSを疑い血清抗MOG抗体価を測定したところ、血清抗MOG抗体価 32,768

倍と上昇を認めた。神経症状が速やかに回復し頭部MRI検査で異常所見を認めなかったことからMSの診断に至らず、無治療経過観察で20日間で自然解熱した。6歳3か月、PSL 0.3mg/kg/day内服下で浮動性めまい、失調歩行、嘔吐、複視が出現した。頭部MRI検査で両側小脳半球及び両側大脳基底核に高信号域を認め、脊髄MRI検査で異常所見はなかった(図2)。International Pediatrics MS Study Group (IPMSSG) の診断基準を満たし、小児MSと診断した。ス

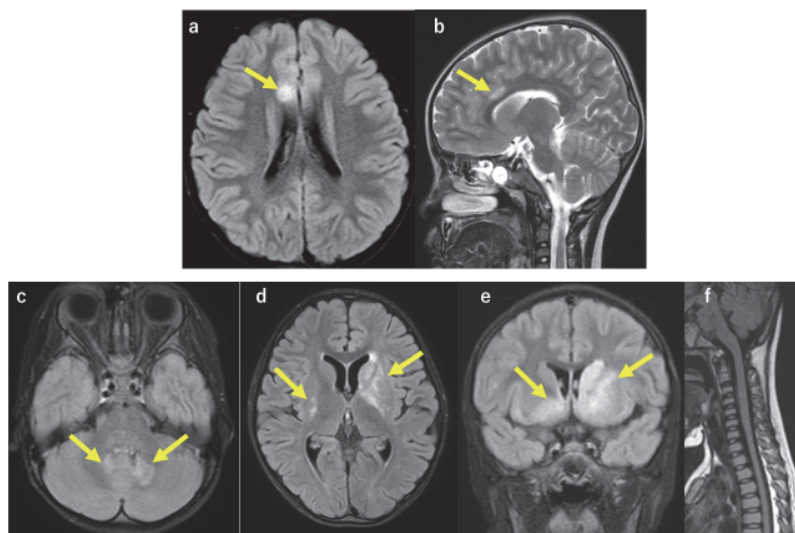


図2 頭部MRI検査/脊髄MRI検査

- (5歳9か月) 頭部MRI検査 (a:FLAIR像 b:T₂強調像): 右前頭葉内側に高信号域を認める
 (6歳3か月) 頭部MRI検査 (c,d,e:FLAIR像): 両側小脳半球及び両側大脳基底核に高信号域を認める
 (6歳3か月) 脊髄MRI検査 (f: FLAIR像): 異常所見なし

テロイドパルス療法を1クール施行し軽快した。PSL 1mg/kg/day内服に加え、IFN β -1a 0.2 μ g/kg/dose筋注から開始し、IFN β -1a 0.8 μ g/dose/week筋注を維持量とした。その後PSL内服は2か月間で漸減中止とし、IFN β -1a筋注を継続した。IFN β -1a筋注後に、副反応として発熱及び倦怠感などのインフルエンザ様症状を認めたが、アセトアミノフェン内服加療でコントロールは良好だった。6歳7か月の頭部MRI検査で異常所見は消失し、以降は半年毎に頭部MRI検査を施行しているが、異常所見を認めていない。血清抗MOG抗体価は6歳7か月に4,096倍、7歳0か月に1,024倍、7歳6か月に2,048倍と推移している。IFN β -1a筋注開始後1年11か月が経過しているが、再発はしていない。

Ⅲ. 考察

我々はPSL内服を減量する過程で再発した血清抗MOG抗体陽性小児MSにIFN β 製剤を使用することで、PSL中止後も再発や重篤な後遺症を残すことなく経過している症例を経験した。

MOGは、中枢神経の髄鞘の構成蛋白の1つで、髄鞘の最外層に発現し、髄鞘の構造維持に関与している¹⁾。MOGと自己免疫疾患の関連性を証明するため、1980年代より血中や髄液中の抗MOG抗体の同定がELISA法やウエスタンブロット法で試みられた。ただし、それらの方法で同定される抗MOG抗体に臨床的意義は見いだせず疾患特異性も認められていなかった。2011年にPröbstelら⁸⁾がヒトMOG全長をトランスフェクトしたTE671細胞株を用いたCBA (cell based assay) 法で特異的に抗MOG抗体を測定した。この報告で、同定された抗MOG抗体はIgG1サブクラスであること、ADEM、NMO、CIS、MSなどの中枢性脱髄疾患で陽性となること、再発を繰り返す症例で抗MOG抗体価が持続的に高値となること、成人MSではほとんど認められないことが示された。以来、CBA法

で同定される抗MOG-IgG1抗体は、中枢性脱髄疾患に疾患特異性をもち診断マーカーとして有用であることが示されるようになった。また抗MOG抗体は中枢性脱髄疾患の発症年齢と関連があり、成人発症の中枢性脱髄疾患と比べ小児発症の中枢性脱髄疾患でより高頻度に同定される⁵⁾。Reindlら⁹⁾は、成人MSよりも小児MSで優位に抗MOG抗体陽性となると報告した。更にMcLaughlinら⁷⁾は、抗MOG抗体は小児MSの中でも初発年齢が10歳以下の場合に陽性となる割合が高いと示した。この報告の中で、より若年発症の小児MSで抗MOG抗体陽性となる要因として遺伝的感受性及び自己免疫反応の程度、環境要因、小児期の髄鞘形成の生物学的要素など複数の要因が相互に関連している可能性があるとしたが、正確な要因は未解明である。本症例は両側視神経炎で発症し、7か月後の再発で小児MSと診断した。血清抗MOG抗体陽性だったことが、後天性中枢性脱髄疾患であることを支持し臨床上有用だった。

小児MSを対象とした急性期治療に関する臨床試験は施行されていないためエビデンスはないが、多くの場合成人MSと同様にステロイドパルス療法が施行されている¹⁰⁾。ステロイドが使用できない場合や抵抗性の場合に免疫グロブリン大量療法、血漿交換療法が施行されている。再発予防薬として、IFN β 製剤は成人MSでは欧米で行われたランダム化比較試験で治療効果が確認されたが^{11), 12)}、小児MSではIFN β 製剤の有効性の検証はランダム化比較試験で示されていない。欧米では小児MSへIFN β 製剤が広く使用されており、本邦では2017年に日本神経学会が示した「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017」で、IFN β 製剤の小児MSへの使用は観察研究で安全性や忍容性が確認され¹³⁾、またIPMSSGも使用を推奨していると示している。西山ら¹⁴⁾は、若年発症の抗MOG抗体陽性小児MS 4症例に対して、再発予防薬としてIFN β 製剤を使用し3症例で再発回数の改善を認め、全ての症例で重篤

表1 当科で経験した血清抗MOG抗体陽性小児MS 3症例
(縮小率 縦100% 横100%)

症例	年齢 (歳)	性別	発症 年齢(歳)	血清抗MOG抗体価	再発予防薬/ 開始年齢(歳)	IFN β -1a投与前/ 投与後の再発回数	後遺症
症例1 (本症例)	8	女	5	陽性 32,768倍	IFN β -1a/ 6	3回(7カ月)/ 0回(1年11カ月)	なし
症例2	14	女	9	陽性(再発時) 8,192倍	IFN β -1a/ 9	3回(6カ月)/ 3回(5年4カ月)	なし
症例3	18	女	6	陽性(寛解期) 512倍	IFN β -1a/ 7	3回(10カ月)/ 2回(10年6カ月)	軽度 視覚異常

な合併症を来たさなかったと報告した。一方で Ramanathan ら⁵⁾ は、抗MOG抗体陽性MSへの再発予防薬として抗アクアポリン4抗体陽性NMO同様ステロイドや免疫抑制薬の使用を推奨し、PSL減量及び中止で再発する可能性があるとした上で、IFN β 製剤の治療効果は十分に解明されていないとした。本症例では当初、再発予防としてPSL内服を半年以上継続したが減量する過程で再発した。本児の年齢における高用量PSL長期内服や免疫抑制剤の副作用を考慮し、IFN β 製剤の使用が本邦のガイドラインで推奨されていることから、家族への十分な説明と同意を得た上でIFN β 製剤を導入した。IFN β 製剤開始後はPSL内服終了後も再発を抑制できている。また、当科では本症例を含め血清抗MOG抗体陽性小児MS 3症例にIFN β 製剤を使用しており、全ての症例で再発回数の減少を認め重篤な後遺症を残すことなく経過している(表1)。これらの結果から、IFN β 製剤は重篤な副作用なく抗MOG抗体陽性小児MSの予後を改善できる可能性が示唆された。

抗MOG抗体と疾患重症度との関連性は明らかになっていないが^{15)~20)}、再発を繰り返す症例において抗MOG抗体価が持続的に高値で推移することが報告されている。そのため、再発予防薬の減量時期や中止時期に関して、抗MOG抗体価の推移が重要な指標となる可能性

がある。本症例において、血清抗MOG抗体価は完全に陰性化していないため、今後臨床症状や画像所見及び血清抗MOG抗体価の推移を評価し、IFN β 製剤の投与量や投与期間について検討する方針である。

IV. 結語

抗MOG抗体が陽性であることは中枢性脱髄疾患であることを支持し臨床上有用である。抗MOG抗体陽性小児MSへのIFN β 製剤の使用は、臨床症状を悪化させることなく有効である可能性がある。今後抗MOG抗体陽性小児MSへの再発予防薬に関しては、更なる症例の蓄積と前方視無作為化研究が必要である。

本症例の報告には家族の承諾を得ています。本論文発表内容に関して開示すべき利益相反の事項はありません。

参考文献

- 1) Brunner C, Lassmann H, Waehneldt TV, et al. Differential ultrastructural localization of myelin basic protein, myelin oligodendroglial glycoprotein, and 2', 3'-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase in the CNS of adult rats. J Neurochem 1989; 52: 296-304.
- 2) Kerlero de Rosbo N, Honegger P, Lassmann

- H, et al. Demyelination induced in aggregating brain cell cultures by a monoclonal antibody against myelin/oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurochem* 1990 ; 55 : 583-7.
- 3) Linington C , Bradl M , Lassmann H , et al . Augmentation of demyelination in rat acute allergic encephalomyelitis by circulating mouse monoclonal antibodies directed against a myelin/oligodendrocyte glycoprotein . *Am J Pathol* 1988 ; 130 : 443-54.
 - 4) Stefflerl A , Brehm U , Storch M , et al . Myelin oligodendrocyte glycoprotein induces experimental autoimmune encephalomyelitis in the “resistant” Brown Norway rat : disease susceptibility is determined by MHC and MHC -linked effects on the B cell response. *J Immunol* 1999 ; 163 : 40-9.
 - 5) Ramanathan S , Dale RC , Brilot F. Anti-MOG antibody : the history , clinical phenotype , and pathogenicity of a serum biomarker for demyelination . *Autoimmun Rev* 2016 ; 15 : 307-24.
 - 6) Rostasy K , Reindl M . Role of autoantibodies in acquired inflammatory demyelinating diseases of the central nervous system in children . *Neuropediatrics* 2013 ; 44 : 297–301.
 - 7) McLaughlin KA , Chitnis T , Newcombe J , et al . Age -dependent B cell autoimmunity to a myelin surface antigen in pediatrics multiple sclerosis . *J Immunol* 2009 ; 183(6) : 4067-76.
 - 8) Pröbstel AK , Dornmair K , Bittner R , et al . Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis . *Neurology* 2011 ; 77(6): 580-88.
 - 9) Reindl M , Di Pauli F , Rostasy K , et al . The spectrum of MOG autoantibody -associated demyelinating disease. *Nat Rev Neurol* 2013 ; 9 : 455-61.
 - 10) Waldman AT , Gorman MP , Rensel MR , et al . Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders : consensus of United States neurologists . *J Child Neurol* 2011 ; 26(6): 675-85.
 - 11) The IFNB Multiple Sclerosis Group . Interferon beta -1b is effective in relapsing -remitting multiple sclerosis I . Clinical results of a multicenter , randomized , double -blind , placebo -controlled trial . *Neurology* 1993 ; 43 (3): 655-61.
 - 12) Jacobs LD , Cookfair DL , Rudick RA , et al . Intramuscular interferon beta -1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis . The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG) 1996 ; *Ann Neurol* . 39(3): 285-94.
 - 13) Chitnis T , Tenenbaum S , Banwell B , et al . Consensus statement : evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012 ; 18(1): 116-27.
 - 14) Nishiyama M , Nagase H , Iijima K , et al . Clinical features in very early -onset demyelinating disease with anti -MOG antibody. *Brain Dev* 2017 ; 39 : 756-62.
 - 15) Thomas Berger , M.D . , Paul Rubner , M.D . , Franz Schauzer , M.D . , et al . Antimyelin Antibodies as a Predictor Clinically Definite Multiple Sclerosis after a First Demyelinating Event. *N Engl J Med* 2003 ; 349 : 139-45.
 - 16) Jens Kule , M.D . , Christoph Pohl , M.D . , Matthias Mehling , M.D . , et al . Lack of Association between Antimyelin Antibodies and Progression to Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2007 ; 356 : 371-8.
 - 17) Ketelslegers IA , Van Pelt DE , Bryde S , et al . Anti -MOG antibodies plead against MS diagnosis in an Acquired Demyelinating Syndromes cohort. *Mult Scler* 2015 ; 21(12): 1513-20.
 - 18) Hennes EM , Baumann M , Schanda K , et al . Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating

- syndrome . Neurology 2017 ; 89(9) : 900-8.
- 19) Hachohen Y, Absoud M, Deiva K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies are associated with a non -MS course in children . Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2015 ; 2 (2) : e81.
- 20) Brilot F, Dale RC, Selinger RC, et al. Antibodies to native myelin oligodendrocyte glycoprotein in children with inflammatory demyelinating central nervous system disease . Ann Neurol 2009 ; 66(6) : 833-42.