

学位論文

「日本における抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の

臨床的特徴および治療状況と維持療法の有効性の検討」

指導教授 庄司信行

申請者氏名 山上明子

著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

要旨

【緒言】

視神経脊髄炎 (Neuromyelitis Optica spectrum disorder : 以下 NMOSD) の中でも抗アクアポリン (以下 AQP) 4 抗体陽性の視神経炎に注目し、日本におけるその臨床的特徴を比較的多数例で診療録よりレトロスペクティブに検討した。また、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の治療状況および維持療法の有効性について検討した。

【対象・方法】

対象は井上眼科病院または北里大学病院眼科を 2014 年 6 月までに受診した抗 AQP4 抗体陽性視神経炎症例とした。

- ① 対象症例全例 69 例 103 眼 (男性 7 例、女性 62 例) の臨床像と治療状況を検討し、経過観察最終時視力から残存視力を検討。
- ② 対象症例のうち視神経炎発症時に視野所見が確認できた 89 発作の治療前の視野障害パターンと治療後経過観察最終時 74 症例の視野障害パターンを分類した。また、最終観察時視野障害別の発作回数を検討した。
- ③ 対象症例のうち 2 年以上長期経過観察例の再発状況と維持療法について検討。
- ④ 維持療法の有効性を検討するために、視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) の抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の再発状況について比較検討。

【結果】

- ① 女性が 9 割と優位であり、両眼性は 49.3% で、そのうち 17.4% が両眼同時発症例であった。最終視力が 1.0 以上と回復していたのは 22.3%、0.1 以下は 56.3% で、そのうち失明は 13.6% だった。また、両眼とも視力 0.1 以下の症例は 20.3% であった。急性期の治療としては、全例副腎皮質ステロイド大量点滴 (メチルプレドニゾロン 1000mg/ day I.V) 3~5 日間を行っていたが、副腎皮質ステロイド大量点滴が無効で血液浄化療法をおこなった症例が 20.3% あった。
- ② 治療前の視野障害パターンは水平半盲で 25%、中心暗点が 24% であり、既報の報告と同様に水平半盲が多かった。視神経炎発症時に重篤な視野障害を呈した症例は 30% であった。また経過観察最終時の視野障害パターンでは、視野所見が正常まで回復していたのは 10%、重篤な視野障害を呈している症例は 47% で、治療抵抗性で治療を行っても重篤な視野障害が残存していた。また最終観察時に重篤な視野障害パターンを呈した症例は初回発作が多かった。
- ③ 2 年以上経過観察が可能であったのは 55 症例で、再発例は 69.1% であった。維持療法としては、65.5% でステロイド低用量内服、20.0% でステロイド低用量 + 免疫抑制剤、5.5% で免疫抑制剤のみが使用されていた。

- ④ 年間再発率は A グループ 0.08 ± 0.10 回、B グループ維持療法前 0.39 ± 0.51 回で発作後すぐに維持療法を行った A グループで有意に低かった (Mann-Whitney U $P=0.0020$)。

また、経過観察中の総発作回数も A グループ 1.93 ± 1.58 回、B グループ維持療法前 2.79 ± 1.60 回であり A グループで有意に低かった (Mann-Whitney U $P=0.0221$)。

【考按】

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の臨床像では、9 割が女性発症と既報と同様の結果であり、視機能予後は視力および視野パターンの検討でも非常に重篤な視野障害が残存している症例が多かった。また、両眼発症例が多く、両眼とも 0.1 以下の重篤な視力障害が残存している症例が 20.3%であった。視野障害のパターンは水平半盲が多く、従来の視神経炎の視野障害パターンが異なる原因や治療抵抗性である要因として網膜血管障害の関与が示唆されると考える。治療状況については全例副腎皮質ステロイド大量点滴が施行され、約 20%で治療効果不良で血漿交換治療が行われていた。維持療法は低用量ステロイド内服例が多く、そのほか免疫抑制剤併用例があった。

現在、治療としては急性期治療後に維持療法を行うことが標準治療となっているので、視神経炎急性期治療後に維持療法を行わない症例は少なく、維持療法の有無での再発状況についての比較検討は困難である。よって今回我々は神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) の抗 AQP4 抗体陽性判明前維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の再発状況について検討を行い、急性期治療から継続して維持療法を行う有効性について検討した。その結果年間再発率および経過観察期間中の総発作回数ともに視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を行った症例 (A グループ) で有意に低い結果であった。

【結論】

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は治療抵抗性で視機能予後不良な重篤な視神経炎であり、両眼性の症例も多く、日常生活活動能力の著明な低下をきたす疾患である。よって視神経炎初回発症時から抗 AQP4 抗体の有無を判定し、早急に適切な最善の急性期治療を行うこと、また、急性期治療から継続した維持治療を行うことが重要と考えられた。

目次

	頁
1.序論 -----	1
2.対象および方法	
2-1.対象 -----	2
2-2.検討項目および方法 -----	2
2-3.統計解析方法 -----	3
3.結果	
3-1. 全例の臨床像と治療状況、残存視力の検討 -----	3
3-2. 治療前後の視野障害パターンと残存視野	
3-2-1. 視神経炎発症時（治療前）の視野障害パターン -----	4
3-2-2. 治療後の視野障害パターンの検討 -----	4
3-3. 2年以上長期に経過観察されている症例の再発状況と維持療法 -----	4
3-4. 維持療法の有効性の検討 -----	5
4.考察	
4-1. 全例の臨床像と治療状況、残存視力の検討 -----	5
4-2. 治療前後の視野障害パターンと残存視野 -----	7
4-3. 2年以上長期に経過観察されている症例の再発状況と維持療法-----	7

4-4. 維持療法の有効性の検討	8
5.総括	9
6.今後の課題	9
7.謝辞	9
8.引用文献	10
9.業績目録	14
10.図表	19

1. 序論

視神経炎は、診断や治療が遅れると視神経に不可逆的な組織障害が生ずるため迅速な対応・処置が必要な疾患である。その原因は多発性硬化症や視神経脊髄炎、特発性など様々であり視神経乳頭所見、MRIによる画像診断、血液検査や髄液検査などから原因を特定していくこととなる。

1991年に米国で視神経炎の特徴および治療について全国調査の結果が報告され¹⁾、その後日本でも同様の調査が行われた。その結果、我が国では特発性視神経炎から多発性硬化症(Multiple Sclerosis:以下MS)の移行頻度が低い事、副腎皮質ステロイド(以下ステロイド)を用いて治療している施設が多いことが判明した²⁾。また治療については米国の調査でステロイド治療は視力回復効果を早めるものの1年後の視機能では視力回復の程度は未治療群と変わらないと報告された¹⁾。

しかしその後、2004年に重度の視神経炎と横断性脊髄炎を特徴とする視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica:以下NMO)に特異的な自己抗体であるAnti-aquaporin4 antibody(以下抗AQP4抗体)が発見されて以降^{3,4)}、NMOの免疫学的機序が徐々に明らかになった。NMOは抗AQP4抗体がアストロサイトの足突起に多く存在するAQP4を破壊するアストロサイトパチーであり、その臨床像は脱髄疾患であるMSと異なることが明らかになった。また日本に多いとされていた視神経脊髄炎型MS(OSMS)と視神経脊髄炎がほぼ同一疾患であることがわかり、これに伴い視神経炎の考え方も著しく変化が生じた^{5,6)}。

我が国の眼科における抗AQP4抗体陽性視神経炎の最初の報告は2009年に高木らが3症例について報告している⁷⁾。その後、中尾らが日本における抗AQP4抗体陽性視神経炎の臨床的特徴を検討し、抗AQP4抗体陽性の視神経炎は他の視神経炎と比較し、両眼に発症しやすく易再発性で、重篤な視機能障害を残すことが多いと報告している⁸⁾。さらに最近日本の視神経炎の全国疫学調査が行われ531例中、66例(12%)が抗AQP4抗体陽性と報告された⁹⁾。

一方、NMOの診断基準は改訂がなされ、2015年の診断基準では抗AQP4抗体が陽性であればNMOと診断されるようになり、また抗AQP4抗体陰性でも再発を繰り返すなど診断基準を満たせばNMO spectrum disorder(以下NMOSD)として認識されるようになっていく¹⁰⁾。今回我々はNMOSDの中でも抗AQP4抗体陽性の視神経炎に注目し、その眼科的な臨床的特徴と治療状況を比較的多数例で診療録よりレトロスペクティブに検討した。

抗AQP4抗体陽性視神経炎の急性期治療としてはステロイド大量点滴が一般的に行われ^{11,12)}、無効例では血液浄化療法が有効とされているが¹³⁻¹⁷⁾いずれの治療も治療抵抗性のことがあり視機能予後は不良とされる。急性期治療以降も残存視機能維持と再発予防のために維持療法を行うのが標準的な治療と認識されている。一方、抗AQP4抗体陽性が発見さ

れる以前に視神経炎を発症した症例では、急性期治療後は維持療法を行っていなかったが、その後抗 AQP4 抗体陽性であることが判明したため維持療法を導入し、現在まで長期に経過観察を行っている症例も存在する。

現在は急性期治療後に維持療法を行うことが標準治療となっているので、視神経炎急性期治療後に維持療法を行わない症例は少なく、維持療法の有無での再発状況についての比較検討は困難である。そこで今回我々は、急性期治療から継続して維持療法を行うことの有効性について検討するために抗 AQP4 抗体陽性視神経炎症例の中で、経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例の抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法導入前の再発状況と視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例の再発状況について比較検討を行った。

2. 対象および方法

2-1. 対象

対象は神経眼科専門外来を有する井上眼科病院または北里大学病院眼科を 2014 年 6 月までに受診し、視神経炎と診断・加療された症例のうち、経過観察中の採血にて抗 AQP4 抗体が認められた抗 AQP4 抗体陽性視神経炎症例とした。

視神経炎の診断は、問診、既往歴、眼科的検査（視力、眼圧、限界フリッカー値、相対性求心路瞳孔異常の有無、細隙灯検査、眼底検査、視野検査、蛍光眼底造影検査、頭部 MRI 検査）にて行った。抗 AQP4 抗体の測定は十分なインフォームドコンセントを行ったうえで視神経炎治療前もしくは経過観察中に採血し、採血後は検体を氷上で冷却し、新潟大学医学部神経内科または東北大学神経内科に測定を依頼し cell based assay 法を用いて定性的に判定した¹⁸⁾¹⁹⁾。

本研究は井上眼科病院倫理委員会承認（201806-2）、北里大学病院倫理委員会承認（B14-228）を得て行った。

2-2. 検討項目および方法

以下の検討項目については診療録よりレトロスペクティブに検討を行った。

- ① 対象症例全例の臨床像と治療状況、経過観察最終時視力から残存視力を検討した。
- ② 対象症例のうち視神経炎発症時に視野所見が確認できた症例の治療前の視野障害パターンと治療後経過観察最終時の視野障害パターンを水平半盲、中心暗点、垂直半盲、求心性狭窄、周辺沈下、周辺視野残存、全視野欠損に分類した。パターン分類は同一検査がゴールドマン視野もしくはハンフリー視野検査および両者の結果から判定した。また、最終観察時視野障害別の発作回数を検討した。
- ③ 対象症例のうち 2 年以上長期に経過観察されている症例について、視神経炎の再発状況

と維持療法の状況について検討した。

- ④ 維持療法の有効性を検討するために、視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) の抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の再発状況について比較検討を行った。また、B グループの抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) と維持療法施行後 (B グループ維持療法後) の再発状況についても検討を行った (各グループ分けについては図 1 に掲載)。

維持療法の開始時期は急性期の治療後にステロイドを漸減し維持量 (プレドニゾン 20mg/day 以下もしくはメチルプレドニゾン 12mg/day 以下) もしくは低用量のステロイドに免疫抑制剤の併用を行った時期からとした。

2-3. 統計解析方法

統計解析は SPSS software (IBM SPSS Statistics Ver 22.0) を用いた。

3. 結果

3-1. 全例の臨床像と治療状況、残存視力の検討

対象となった視神経炎の内訳を表 1 に示す。

対象は、69 例 103 眼 (男性 7 例、女性 62 例) 平均経過観察期間は 100.0 ± 74.0 か月 (3.0 ~ 400M) で、初発時年齢は平均 49.9 歳 (8 歳 ~ 72 歳、中央値 51.5 歳) であった。

経過観察中、片眼の視神経炎のみ呈した症例は 35 例 (50.7%) 両眼に視神経炎がみられた症例は 34 例 (49.3%) で、そのうち 12 例 (17.4%) は両眼同時発症例 (1 か月以内発症例) であった。初発症状として視神経炎初発例が 69 例中 65 例 (94.2%) で、経過観察中視神経炎のみで脊髄炎の症状がみられていない症例が 51 例 (73.9%) であった。

経過観察時最終視力が 1.0 以上と回復していたのは 103 眼中 23 眼 (22.3%)、最終時視力が 0.1 以下であった眼数は 103 眼中 58 眼 (56.3%)、そのうち失明は 103 中 14 眼 (13.6%) であった。また症例別にみると両眼とも視力 0.1 以下の症例は 69 例中 14 例 (20.3%)、片眼視力が 0.1 以下の症例は 69 例中 25 例 (36.2%) であった。両眼同時発症の症例 12 例中 4 例 (33.3%) は両眼ともに 0.1 以下、12 例中 6 例 (50.0%) が片眼 0.1 以下であった。視神経炎初回発作時の視力が確認できた 84 眼では、初回発作時の治療後の回復時視力が 0.1 以下であった症例は 84 眼中 47 眼 (56.0%)、そのうち失明は 84 眼 14 眼 (16.7%) であった。

視神経炎発症急性期の治療としては、ステロイド大量点滴 (メチルプレドニゾン 1000mg/day I.V.) 3~5 日間を行っていたが、ステロイド大量点滴が無効で血液浄化療法を行った症例

が 14 例 (20.3%) あった。抗 AQP4 抗体の結果はおおむね 2 週間以内で判明するが、視神経炎急性期には結果を待たずステロイド大量点滴が施行されていた。

血液浄化療法を行った 14 例では全例両眼発症 (うち 3 例は両眼同時発症) であった。14 例中 12 例 (85.7%) は 0.1 以下の重篤な視機能異常が残存しており、うち 7 例 (50%) は両眼性に 0.1 以下の視機能であった。初回の視神経炎発作時に血液浄化療法を選択したのは 1 例だが視機能回復は不良であり、そのほかの症例も視神経炎の再発作時にステロイド大量点滴治療で視機能回復が不良で血液浄化療法が施行されていた症例が多く、最終的に視力が 1.2 と良好な経過を示した症例は 2 例であった。

3-2. 治療前後の視野障害パターンと残存視野²⁵⁾

対象症例のうち視神経炎発症時の視野所見が確認できた 89 発作の治療前の視野障害パターンと治療後の経過観察最終時の 74 眼の視野障害パターンを水平半盲、中心暗点、垂直半盲、求心性狭窄、周辺沈下、周辺視野残存、全視野欠損に分類した。また、最終観察時視野障害別の発作回数を検討した。

3-2-1. 視神経炎発症時 (治療前) の視野障害パターン

視神経炎発症時の視野障害パターンを図 2 に示す。

視野障害パターンで最も多かったのが水平半盲で 25%、つぎに中心暗点が 24% であった。水平半盲のうち上半盲と下半盲の比率は本検討では同程度であった。また、垂直半盲を呈する症例が 11% で、求心性視野障害を呈した症例もあり、様々な視野障害パターンを呈していた。視神経炎発症時に全視野欠損や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈した症例は 30% で、視野障害パターンで評価しても視神経炎発症時の視機能障害は非常に重篤であった。

3-2-2. 治療後の視野障害パターン

治療後、経過観察最終時の視野障害パターンについて検討した結果 (図 3) と最終観察時視野障害別の発作回数について検討した結果 (図 4) を示す。最終経過観察時に視野所見が正常まで回復していたのは 10%、全例初回発作例であった。全視野欠損や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈している症例は 47% となり、治療抵抗性で治療を行っても視機能障害が進行し重篤な視野障害が残存していた。

また、最終観察時視野障害別の発作回数をみると周辺視野残存例や全視野欠損例では初回発作例が多く、初回発作が治療抵抗性であり視野障害が重篤化したものが多かった。

3-3. 2 年以上長期に経過観察されている症例の再発状況と維持療法

対象のうち 2 年以上経過観察が可能であったのは 55 症例で、経過観察中に再発例は 38 例

(69.1%)であった。55症例での経過観察時最終時点の維持療法としては、36例(65.5%)でステロイド低用量内服(プレドニゾロン 15mg/day またはメチルプレドニゾロン 8mg/day 以下)、11例(20.0%)でステロイド低用量+免疫抑制剤、3例(5.5%)で免疫抑制剤のみが使用されていたが、5例(9.1%)で未投薬(妊娠を希望するため投薬拒否した症例1例、両眼失明で高齢のため投薬拒否した症例1例、3例は治療拒否例)であった。免疫抑制剤の種類としては、Methotrexate3例、Azathioprine7例、Tacrolimus2例、Tocilizumab 2例であった。

3-4. 維持療法の有効性の検討

視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例(Aグループ)と経過観察中に抗AQP4抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例(Bグループ)のうち抗AQP4抗体陽性判明前かつ維持療法施行前(Bグループ維持療法前)の再発状況について検討を行った。視神経炎急性期発作後維持療法を行った症例(Aグループ)15症例と経過観察期間が6か月以上で、維持療法を行っていない期間が6か月以上あった症例(Bグループ維持療法前)27症例の内訳を表2に記載した。

いずれも平均経過観察期間に有意差はなく、初回発作が視神経炎の症例が多く、経過観察中に視神経炎のみで経過した症例が多かった。また、年間再発率はAグループ 0.08 ± 0.10 回、Bグループ維持療法前 0.39 ± 0.51 回で発作後すぐに維持療法を行ったAグループで有意に低かった(Mann-Whitney U $P=0.0020$) (図5)。また、経過観察中の総発作回数もAグループ 1.93 ± 1.58 回、Bグループ維持療法前 2.79 ± 1.60 回でありAグループで有意に低かった(Mann-Whitney U $P=0.0221$) (図6)。

一方、Bグループ維持療法前とBグループ維持療法の年間再発率はBグループ維持療法前 0.39 ± 0.51 回 Bグループ維持療法後が 0.05 ± 0.15 回で同一症例でも維持療法後での再発率の低下が明らかであった(Wilcoxon $P<0.001$)。

4. 考察

4-1. 全例の臨床像と治療状況、残存視力の検討

2015年にWingerchukが報告したNMOSDの診断基準では¹⁰⁾、抗AQP4抗体陽性の視神経炎は脊髄炎や視神経炎の再発がなくともNMOSDとされている。一方、抗AQP4抗体陰性であっても再発性視神経炎はNMOSDに含まれるが、この中にはNMOと臨床像の異なる抗myelineoligodendrocyte glycoprotein (以下MOG)抗体陽性例も含まれると考えられるため、今回の検討では抗AQP4抗体陽性例のみを対象とした。

今までの抗AQP4抗体陽性例での臨床像および視機能予後の報告を表3にまとめた⁸⁾⁹⁾²⁰⁾⁻²⁴⁾。今回、我々日本人の多数例の抗AQP4抗体陽性例での検討でも、その臨床像は女性が9割

と優位であり従来の報告と一致していた⁷⁾⁸⁾⁹⁾。また、Kitley らの報告²⁰⁾ではアジア人は Caucasian や Afro-Caribbean より初発年齢が高齢であり、また若年者ほど視神経炎発症が多く、高齢者ほど脊髄炎で発症しやすいと報告している。視神経炎初発を多く含む我々の報告では他の報告^{8) 20)24)}より発症年齢は最も高齢であった。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では水平半盲様視野所見を呈する場合は比較的多く²⁵⁾、高齢者で発症した場合に臨床的に非動脈炎性虚血性視神経症と診断されて抗 AQP4 抗体が測定されずに見逃されている可能性がありうる。我々神経眼科専門医で診断した本研究の対象はこれらの高齢者も見逃さずに診断できたため他の報告より発症年齢が高齢となった可能性もあると考えている。

一方、我々の研究では、視神経炎初発例が 94.2%と多く、また経過観察中に視神経炎単独で他の症状がみられなかった症例が 73.9%と多いという特徴をもつサブカテゴリーといえる。視神経炎で初発し、その後他の神経症状が出現しなかったため、眼科単独で経過観察されている症例は多かったと考える。このことは NMOSD の全体を対象としていない点で結果の解釈に注意を要するが、あらゆる視神経炎を扱う神経眼科医からみた抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の臨床的特徴を抽出したカテゴリーの特徴を示すものとして臨床的意義があるであろう。

視力予後についての検討では、また、本研究の視神経炎発症眼の約半数の 56.3%で最終視力が 0.1 以下であり、そのうち失明が 13.6%で、両眼とも 0.1 以下の症例が 20.2%、特に同時発症例では残存視機能が不良な例がさらに多く、両眼とも 0.1 以下の症例は 33.3%であった。視力予後の報告では人種や報告によって異なるが、BrodyJ²⁴⁾の視機能が 92%で軽度の視機能障害のみ残存する程度で回復したと報告している以外は、いずれも視機能障害は重篤であるという報告が多い。日本人を含む Kitley ら²⁰⁾の報告では 16.2%が失明となり、28.6%に重篤な視機能障害が残存すると報告され、また、Ishikawa らは 22%が失明と報告している⁹⁾。今回の我々の研究でも同様に NMO の視機能予後は不良であったと結論できる。

さらに、初回発作後の回復時視力が確認できた 84 眼で検討すると、回復時視力が 0.1 以下であった症例は 56.0%、そのうち失明が 16.7%であり、最終経過観察時と初回発作の 0.1 以下の症例と失明した症例の割合はあまり変わらないことから、無治療の状態の初回の発作で最も重篤な視神経炎を引き起こしやすく治療に非常に抵抗性であるが、その後維持療法を行うことで発作回数を軽減するだけでなく、再発時の視神経炎の重症度も軽減している可能性がある。

一方、22.3%で経過観察時の最終視力が 1.0 以上と正常まで回復していたが、今回検討した視野パターンからみた残存視野の結果では、視野が正常まで回復した症例はわずかに 10%であり、視力が正常でも視野障害が残存している症例があった。抗 AQP4 抗体陽性視神経炎では眼底三次元画像解析装置で視神経乳頭線維層や黄斑部 Ganglion cell complex が他の視神経炎後の症例と比較し低下しているとの報告があり²⁶⁾、今回の検討では OCT の評価は行っていないが、視力が良好でも十分に視機能が回復しているとは言い切れないと考える。

また、本検討では視神経乳頭浮腫の有無やMRIの炎症部位の長さや最終視機能予後についての検討は行っていないが、抗AQP4抗体陽性例では球後視神経炎が多いとの報告やMRIで視神経の炎症部位が長いとの報告があり²⁷⁾、視機能予後との関連が示唆される。

4-2. 治療前後の視野障害パターンと残存視野

抗AQP4抗体陽性視神経炎では従来の視神経炎と視野障害パターンが異なると報告されている^{8) 28)}。日本で行われた視神経炎治療多施設トライアル (ONMRG) の視野障害パターンの結果 (水平半盲 6.3%) と比較すると²⁹⁾、抗AQP4抗体陽性視神経炎では水平半盲を呈する例が多く、当院での多数例の検討でも既報の報告⁸⁾⁹⁾²⁷⁾と同様の結果となった。水平半盲のうち上半盲と下半盲の比率は本検討では同程度であったが、下半盲を呈することが多い虚血性視神経症と比して、上半盲は多いと考えられ、朴らの抗AQP4抗体陽性視神経炎では上半盲が多いという報告²⁸⁾と同様の結果と考える。水平半盲が多い要因としては、NMO病変では脱髄の他、炎症性の血管障害が生じやすいことが示唆されている⁸⁾。これはAQP4が血管と神経を介在しているアストロサイトに多く局在することと関連が深いと考察できる。

また、経過観察最終時の視野障害パターンについて検討した結果では、全視野欠損や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈している症例は47%となり、治療抵抗性で治療を行っても視機能障害が進行し重篤な視野障害が残存していることが視野障害パターンからも判明した。

抗AQP4抗体陽性視神経炎では乳頭周囲の血管狭窄や局所の動脈硬化など網膜血管の異常合併が関与するとの報告がある³⁰⁾。片眼発症例で左右の網膜血管を比較すると、罹患眼では網膜動脈の血管が狭窄化や、動脈の銀線化など動脈硬化所見がみられ、また、ステロイド大量点滴治療効果良好例でも、視神経萎縮とともに網膜血管の変化は残存しており、抗AQP4抗体陽性視神経炎発症眼では網膜血管の変化はほぼ全例に見られている。また、視神経炎発症時の蛍光眼底造影検査で脈絡膜循環遅延を呈する症例もあり、従来の視神経炎と視野障害パターンが異なる原因や治療抵抗性である原因として、網膜血管障害の関与が示唆される。

4-3. 2年以上長期に経過観察されている症例の再発状況と維持療法

NMOの治療については、急性期にはステロイド大量点滴 (メチルプレドニゾン 1000mg 3~5日間) が第一選択とされる¹¹⁾¹²⁾。その後、ステロイド (メチルプレドニゾン、プレドニゾン、デキサメサゾン) をゆっくり減量していくのが一般的である。しかし、MSや通常の視神経炎と異なり、ステロイド大量点滴での回復が無効もしくは回復不良例では血漿交換が有効と報告される¹³⁻¹⁷⁾。また、ステロイド大量点滴単独もしくは血漿交換単独よりステロイド大量点滴と血漿交換を合わせた治療が効果的と報告や³¹⁾、ステロイド大量点滴治療不良例にγグロブリン大量療法³²⁾³³⁾などが有効との報告もある。

今回我々の調査では血液浄化療法が施行されていたのは 20.2%であった。初回発作時に血液浄化療法が施行され視力が正常まで回復した症例もあったものの、ステロイド大量点滴で治療効果不良も追加治療を行っていない症例も多かった。

今回の検討でも抗 AQP4 抗体陽性例では視機能予後が非常に不良であったことを考えると、両眼発症の視機能不良例や、MRI で視神経の炎症部位が長い重症例など抗 AQP4 抗体陽性が疑われる症例では抗体結果の判明する前に治療として極量ステロイド大量点滴（メチルプレドニゾロン 1000 mg 5 日間）や血液浄化療法を積極的に行うことも考慮すべきと考える。

また、抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は再発率が高くまた、重篤な視機能障害を来さないためにも再発予防が非常に重要と考えられる。NMO の再発予防には低用量ステロイド³⁴⁾や免疫抑制剤 (Azathioprine³⁵⁾³⁶⁾、Methotrexate³⁷⁾³⁸⁾、Mitoxantrone³⁹⁾⁴⁰⁾、Rituximab⁴¹⁾⁴²⁾、Eculizumab⁴³⁾、Tacrolimus⁴⁴⁾、Mycophenolate mofetil⁴⁵⁾などが用いられており、それぞれ再発率の低下が報告されている。

今回 2 年以上と比較的長期に経過観察できた 55 症例で再発例は 69.1%であった。今回の検討では維持療法としてはステロイド低用量で経過観察されていた症例が最も多く、Watanabe らの報告³⁴⁾同様にステロイド低用量でも維持療法効果は期待できると考えられる。一方、免疫抑制剤の使用については症例数が少なく、ステロイド単独療法との比較やどの免疫抑制剤の効果がよいのか今後症例数を増やして、長期に検討していく必要があると考える。

4-4. 維持療法の有効性の検討

急性期治療から継続して維持療法を行う有効性について検討するために視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) のうち抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の再発状況について検討を行ったが、年間再発率および経過観察期間中の総発作回数ともに A グループで有意に低い結果であった。この結果は維持療法が再発予防に必須であることを示している。Kitley ら²⁰⁾も発病後 49%が 1 年以内に、70%が 2 年以内に再発するが、初回発作後の維持療法でその時期を遅らせることが可能であると報告している。

現在は急性期治療後に維持療法を行うことが一般的な治療となっており、視神経炎急性期治療後に維持療法を行わない症例は少ない。加えて再発のリスクをかかえての対照との比較研究は困難である。それゆえ、今回の検討で視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法を行っていない期間の視神経炎症例の再発を比較することは一つの有効な研究手法と考える。

また、経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) で維持療法前 (B グループ維持療法前) と維持療法後 (B グル

ープ維持療法後)の年間再発率の検討でも維持療法後の再発率の低下は明らかであった。

5. 総括

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は治療抵抗性で視機能予後不良な重篤な視神経炎であり、両眼性の症例も多く、日常生活活動能力の著明な低下をきたす疾患である。よって視神経炎初回発症時から抗 AQP4 抗体の有無を判定し、早急に適切な最善の急性期治療を行うことと、また、急性期治療から継続した維持治療を行うことが重要と考えられた。

6. 今後の課題

抗 AQP4 抗体陽性視神経炎は治療抵抗性で視機能予後不良な重篤な視神経炎であり、また何度も再発を繰り返す可能性のある疾患であるため、患者は失明の恐怖と闘いながら治療を継続している状況にある。

今後はさらなる治療法の確立、最適な維持療法の確立が望まれる。

7. 謝辞

稿を終えるにあたり、本研究にて抗 AQP4 抗体測定にご協力いただきました東北大学医学部神経内科 高橋利幸先生、新潟大学脳研究所 田中恵子先生、また本研究および学位論文のご指導を頂きました北里大学医学部眼科学教室主任教授 庄司信行先生、日本神経眼科学会理事長・北里大学医療衛生学部視覚機能療法学教授 石川均先生、井上眼科病院名誉院長 若倉雅登先生に深く感謝いたします。

8. 引用文献

- 1) Optic Neuritis Study Group: The clinical profile of optic neuritis. Experience of optic neuritis treatment trial. *Arch Ophthalmol* 1991;109:1673-8.
- 2) Wakakura M, Ishikawa S, Oono S, Tabuchi A, Kani K, Tazawa Y, et al. Incidence of acute idiopathic optic neuritis and its therapy in Japan. Optic Neuritis Treatment Trial Multicenter Cooperative Research Group (ONMRG). *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1995; 99:93-7.
- 3) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004;364:2106-12.
- 4) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ, Verkman AS, Hinson SR. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005;202:473-7.
- 5) Lucchinetti CF, Guo Y, Popescu BF, Fujihara K, Itoyama Y, Misu T. The pathology of an autoimmune astrocytopathy: lessons learned from neuromyelitis optica. *Brain Pathol* 2014;24:83-97.
- 6) Fujihara K. Neuromyelitis optica and astrocytic damage in its pathogenesis. *J Neurol Sci* 2011;306:183-7.
- 7) Takagi M, Tanaka K, Suzuki T, Miki A, Nishizawa M, Abe H. Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis. *Acta Ophthalmol* 2009;87:562-6.
- 8) 中尾雄三, 山本肇, 有村英子, 飯沼直子, 下村喜一, 中村雄作, 他. 抗アクアポリン4抗体陽性視神経炎の臨床的特徴. *神経眼科* 2008;25:327-42.
- 9) Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, et al.; Working Group on Diagnostic Criteria for Refractory Optic Neuritis Based on Neuroimmunological Perspective. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. *Ophthalmology*. 2019;pii:S0161-6420(19)30226-X.doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.042.
- 10) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.
- 11) Trebst C, Jarius S, Berthele A, Paul F, Schippling S, Wildemann B, et al. Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS): Update on the diagnosis and treatment of neuromyelitis optica: recommendations of the Neuromyelitis Optica Study Group (NEMOS). *J Neurol* 2014;261:1-16.

- 12) Kowarik MC, Soltys J, Bennett JL. The treatment of neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol* 2014;34:70-82.
- 13) Kim SH, Kim W, Huh SY, Lee KY, Jung IJ, Kim HJ. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol* 2013;9:36-42.
- 14) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-32.
- 15) Bonnan M, Cabre P. Plasma exchange in severe attacks of neuromyelitis optica. *Mult Scler Int* 2012;2012:787630.
- 16) Bonnan M, Valentino R, Olindo S, Mehdaoui H, Smadja D, Cabre P. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487-92.
- 17) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, Darby CH, Rodriguez M, Weinshenker BG. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. *Neurology* 2002;58:143-6.
- 18) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007 ;130:1235-43.
- 19) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, Saida T, Idezuka J, Yamazaki M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler* 2007;13:850-5.
- 20) Kitley J, Leite MI, Nakashima I, Waters P, McNeill B, Brown R, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain* 2012;135:1834-49.
- 21) Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, Kuempfel T, Ringelstein M, Geis C, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica: A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation* 2012;9:14.
- 22) Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, Tanaka M, Kitagawa Y, Matsui M, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1360-4.
- 23) Lai C, Tian G, Takahashi T, Liu W, Yang L, Zhang X. Neuromyelitis optica antibodies in patients with severe optic neuritis in China. *J Neuroophthalmol* 2011;31:16-9.

- 24) Brody J, Hellmann MA, Marignier R, Lotan I, Stiebel-Kalish H. Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: Disease Course and Long-Term Visual Outcome. *J Neuroophthalmol* 2016;36:356-62.
- 25) Yamagami A. Investigation of the Visual Field Defects Pattern of Anti-aquaporin 4 Antibody Optic Neuritis. *Shinkei Ganka* 2015;32, 135-141.
- 26) Bennett JL, de Seze J, Lana-Peixoto M, Palace J, Waldman A, Schippling S, et al; GJCF-ICC&BR. Neuromyelitis optica and multiple sclerosis: Seeing differences through optical coherence tomography. *Mult Scler.* 2015;21:678-88.
- 27) Mealy MA, Whetstone A, Orman G, Izbudak I, Calabresi PA, Levy M. Longitudinally extensive optic neuritis as an MRI biomarker distinguishes neuromyelitis optica from multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 2015;355:59-63.
- 28) 朴貴瑛, 田原将行, 田中恵子, 田中正美: 視神経脊髄炎 (NMO) / NMO spectrum disorders 日本人患者における水平性半盲. *神経内科* 2013;78:118-21.
- 29) 可児一孝, 永田啓, 西田保裕: 視神経炎治療多施設トライアル 視神経炎治療多施設トライアルにおける視野評価. *神経眼科* 1998;15:19-22.
- 30) Green AJ, Cree BA: Distinctive retinal nerve fibre layer and vascular changes in neuromyelitis optica following optic neuritis. *J neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:1002-5.
- 31) Merle H, Olindo S, Jeannin S, Valentino R, Mehdaoui H, Cabot F, et al. Treatment of optic neuritis by plasma exchange (add-on) in neuromyelitis optica. *Arch Ophthalmol* 2012;130:858-62.
- 32) Feasby T, Banwell B, Benstead T, Bril V, Brouwers M, Freedman M, et al. Guidelines on the use of intravenous immune globulin for neurologic conditions. *Transfus Med Rev* 2007 ;21:S57-107.
- 33) 中尾雄三, 中村雄作, 青松圭一, 平野牧人, 阪本光. ステロイド治療が無効な抗 Aquaporin4 抗体陽性視神経炎に対する免疫グロブリン大量静注療法. *神経眼科* 2012;29:424-33.
- 34) Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Scler.* 2007;13:968-74.
- 35) Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, Weinshenker BG, Pittock SJ, Mandrekar J, et al. Azathioprine: tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology* 2011;77:659-66.
- 36) Elson L, Kitley J, Luppe S, Lythgoe D, Mutch K, Jacob S, et al. Long-term efficacy, tolerability and retention rate of azathioprine in 103 aquaporin-4 antibody-positive neuromyelitis optica spectrum disorder patients: a multicentre retrospective

- observational study from the UK. *Mult Scler* 2014 20:1533-40.
- 37) Kitley J, Elson L, George J, Waters P, Woodhall M, Vincent A, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013;84:918-21.
 - 38) Ramanathan RS, Malhotra K, Scott T. Treatment of neuromyelitis optica/neuromyelitis optica spectrum disorders with methotrexate. *BMC Neurol* 2014 15:14:51.
 - 39) Kim SH, Kim W, Park MS, Sohn EH, Li XF, Kim HJ. Efficacy and safety of mitoxantrone in patients with highly relapsing neuromyelitis optica. *Arch Neurol* 2011;68:473-9.
 - 40) Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Lincoff N, Napoli SQ, Sharma J, Feichter J, et al. Study of mitoxantrone for the treatment of recurrent neuromyelitis optica (Devic disease). *Arch Neurol* 2006 ;63:957-63.
 - 41) Kim SH, Huh SY, Lee SJ, Joung A, Kim HJ. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol* 2013;70:1110-7.
 - 42) Greenberg BM, Graves D, Remington G, Hardeman P, Mann M, Karandikar N, et al. Rituximab dosing and monitoring strategies in neuromyelitis optica patients: creating strategies for therapeutic success. *Mult Scler* 2012;18:1022-6.
 - 43) Pittock SJ, Lennon VA, McKeon A, Mandrekar J, Weinshenker BG, Lucchinetti CF, et al. Eculizumab in AQP4-IgG-positive relapsing neuromyelitis optica spectrum disorders: an open-label pilot study. *Lancet Neurol* 2013;12:554-62.
 - 44) Zheng X, Zhang X, Liu X, Mu W, Yang W, Liu Y, et al. Patient with neuromyelitis optica spectrum disorder combined with Sjögren's syndrome relapse free following tacrolimus treatment. *Intern Med* 2014;53:2377-80.
 - 45) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Lucchinetti C, Shuster E, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol* 2009; 66:1128-33.

9. 業績目録

(I) 原著

1. Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, Yamagami A, Hiraoka M, Chuman H, Nakamura M, Hoshi K, Goseki T, Mashimo K, Mimura O, Yoshitomi T, Tanaka K: Working Group on Diagnostic Criteria for Refractory Optic Neuritis Based on Neuroimmunological Perspective :Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. Ophthalmology. 2019.
pii:S0161-6420(19)30226-X.doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.042.
2. Wakakura M, Yamagami A, Iwasa M: Blepharospasm in Japan: A Clinical Observational Study From a Large Referral Hospital in Tokyo. Neuroophthalmology, 42:275-283,2018.
- ◎ 3. Yamagami A, Wakakura M, Inoue K, Ishikawa H, Takahashi T, Tanaka K: Clinical Characteristics of Anti-aquaporin 4 Antibody Positive Optic Neuritis in Japan. Neuroophthalmology, 2018 DOI: 10.1080/01658107.2018.1520905
4. 岩佐真弓、南雲はるか、引田俊一、山上明子、田尻美香、河本ひろ美、井上賢治、若倉雅登：眼瞼痙攣、片側顔面痙攣におけるボツリヌス治療効果の比較。日眼会誌、122：905-911、2018。
5. 柏渕恭子、山上明子、井上賢治、若倉雅登：眼軸性内斜視への両眼の上外直筋縫着術の治療効果。眼科手術、31：634-639、2018。
6. 岩佐真弓、塩川美菜子、山上明子、井上賢治、若倉雅登：高齢発症のレーベル遺伝性視神経症 14 症例の検討。神経眼科、35：55-58、2018。
7. 白濱新多朗、蕪城俊克、澤村裕正、山上明子、清澤源弘：視神経炎の病型と臨床像の検討。あたらしい眼科、34：450-454、2017。
8. 高橋洋平、山上明子、井上賢治、若倉雅登：Leber 遺伝性視神経症における限界フリッカー値と視機能についての検討。神経眼科、34：156-160、2017。
9. 山上明子、若倉雅登、井上賢治：特発性眼窩炎症の臨床像の検討。神経眼科、33:242-248、2016。
10. 高橋浩一、山上明子、石川均、美馬達夫：脳脊髄液減少症と視機能。神経眼科、33:283-286、2016。
11. 山上明子：抗アクアポリン抗体陽性視神経炎の視野障害パターンへの検討。神経眼科、32：135-141、2015。
12. 山上明子、若倉雅登：自己免疫性視神経炎における抗アクアポリン 4 抗体陰性例と陽性例の臨床像の比較検討。神経眼科、30:184-191、2013。

(II) 著書

1. 山上明子: 麻痺性斜視. 眼科疾患最新の治療 2019-2021.大橋裕一, 村上晶, P316-317, 南江堂, 東京, 2019.
2. 山上明子: 主訴からの鑑別診断. A.眼が痛い. 眼科疾患診断・治療マニュアル. 相原一, P2-3, 南江堂, 東京, 2018.
3. 山上明子: 主訴からの鑑別診断. B.まぶしくて困る. 眼科疾患診断・治療マニュアル. 相原一, P2-3, 南江堂, 東京, 2018.
4. 山上明子: 誰もが手こずる眼疾患の治療 心因性視覚障害.すぐに役立つ眼科 日常診療のポイントー私はこうしているー. 大橋裕一, 村上晶, 高橋浩,P245-250,全日本病院出版会, 東京, 2018.
5. 山上明子: 甲状腺眼症、重症筋無力症、特発性眼窩炎症. 眼科診療マイスターII 診断と治療. 飯田知弘, 中澤徹, 堀裕一, P298 - 301, MEDICAL VIEW, 東京, 2017.
6. 山上明子: 乳頭腫脹を診たら 自己免疫性視神経炎. 神経眼科診断クローズアップ. 敷島敬悟, P20-22, MEDICAL VIEW, 東京, 2014.
7. 山上明子: 外傷以外で救急処置が必要な眼疾患 視神経炎. 専門医のための眼科診療クオリファイ 21 眼救急疾患スクランブル. 大鹿哲郎, 大橋裕一, 坂本泰二, P353-355, 中山書店, 東京, 2014.
8. 山上明子: 斜視手術の手技/基本 外斜視 両外直筋後転、前後転. イラスト眼科手術シリーズ 斜視手術. 若倉雅登, 石川均, P19-25, 金原出版, 東京, 2013.
9. 山上明子: 斜視手術の手技/応用編 大角度外斜視. イラスト眼科手術シリーズ 斜視手術. 若倉雅登, 石川均, P19-25, 金原出版, 東京, 2013.
10. 山上明子: 斜視手術の手技/応用編 動眼神経麻痺. イラスト眼科手術シリーズ 斜視手術. 若倉雅登, 石川均, P19-25, 金原出版, 東京, 2013.
11. 山上明子: 斜視手術の手技/応用編 外転神経麻痺. イラスト眼科手術シリーズ 斜視手術. 若倉雅登, 石川均, P19-25, 金原出版, 東京, 2013.
12. 山上明子: トラブルシューティング 手術翌日の眼位が予測外. イラスト眼科手術シリーズ 斜視手術. 若倉雅登, 石川均, P19-25, 金原出版, 東京, 2013.
13. 山上明子: 知っておくと役立つ手術 ボトックス (眼瞼痙攣)ーボツリヌス療法の適応と実際ー.眼手術学, 野田美香, P514-518, 文光堂, 東京, 2013.
14. 山上明子: 眼瞼けいれん.専門医のための眼科診療クオリファイ 10 眼付属器疾患とその病理. 大鹿哲郎, 大橋裕一, 野田美香, P52-57, 中山書店, 東京, 2012.
15. 山上明子, 若倉雅登: 視神経炎の診断と治療. 多発性硬化症(MS)診療のすべて. 山村隆, P130-137, 診断と治療社, 東京, 2012.
16. 山上明子: 自己免疫性視神経炎.専門医のための眼科診療クオリファイ 7 視神経疾患のすべて. 大鹿哲郎, 大橋裕一, 中馬秀樹, P230-231, 中山書店, 東京, 2011.
17. 山上明子: ERG の種類・検査・評価を教えてください. 眼科実践 Q&A. 若倉雅登,

稲富誠, P24-25,南江堂, 東京, 2008.

18. 山上明子: 眼瞼下垂の診断の進め方. 眼科実践 Q&A. 若倉雅登, 稲富誠, P28-29,南江堂, 東京, 2008.
19. 山上明子: 複視の診断の進め方. 眼科実践 Q&A. 若倉雅登, 稲富誠, P34-36,南江堂, 東京, 2008.
20. 山上明子: 視神経炎の治療のタイミングは.眼科実践 Q&A. 若倉雅登, 稲富誠, P203-204,南江堂, 東京, 2008.
21. 山上明子: swinging flashlight test による RAPD の判定. 眼科実践 Q&A. 若倉雅登, 稲富誠, P210,南江堂, 東京, 2008.
22. 山上明子, 若倉雅登: 瞬目が多い. 続・解決! 眼と視覚の不定愁訴・不明愁訴. 若倉雅登, 清澤源弘, 山田昌和, 石郷岡純, P123-124, 金原出版, 東京, 2008.
23. 山上明子, 若倉雅登: 見ているときに頭を振る. 続・解決! 眼と視覚の不定愁訴・不明愁訴. 若倉雅登, 清澤源弘, 山田昌和, 石郷岡純, P142,金原出版, 東京, 2008.

III) 総説・講座

1. 山上明子: 心因性視覚障害.眼科、56 : 851-855、2014.
2. 南雲はるか、山上明子: 主訴から引く眼瞼疾患診療マニュアル 開きづらい(けいれん・まばたきが多い). OCULISTA、70 : 19-24、2019.
3. 山上明子: 【主訴からみた診断の進め方】 開瞼困難. 眼科、60 : 1047-1049、2018
4. 山上明子: 【所見からみた診断の進め方】 眼球突出/陥凹/偏位. 眼科、60:1100-1104,2018
5. 山上明子: 【難治性神経眼科疾患の治療を考える】難治性眼窩筋炎. 眼科、60, 121-126、2018.
6. 岩佐真弓、山上明子: 【イチからはじまる神経眼科診療】非典型的視神経炎とは. OCULISTA、61 : 55-58、2018.
7. 山上明子: 【難治性神経眼科疾患の治療を考える】難治性眼窩筋炎. 眼科、60 : 121-126、2018.
8. 岩佐真弓、山上明子: 【加齢性疾患への対応 Q&A】斜視、白内障、神経眼科 高齢者の甲状腺眼症の特徴と治療方針にて教えてください. あたらしい眼科 35 増:215-218、2018.
9. 山上明子: 複視を診たらどうするか 視力低下と複視. OCULISTA、53 : 42-50、2017.
10. 若倉雅登、山上明子、岩佐真弓: 【眼瞼痙攣の診断と治療アップデート】眼球使用困難症候群としての眼瞼痙攣. 神経眼科、34 : 421-428、2017.
11. 山上明子: 【眼科医のための心身医学】 神経眼科と心身医学. OCULISTA、30 : 46-50、2015.
12. 山上明子: 中毒性視神経症.OCULISTA、13 : 67-73、2014.
13. 山上明子: 【眼科診療のエッセンス Q&A】 神経眼科疾患と全身疾患 前部虚血性視神

- 経症について教えてください。あたらしい眼科、31 臨増：158-159、2014.
14. 山上明子：眼瞼けいれんをみたら。あたらしい眼科、30：725-730、2013.
 15. 山上明子、若倉雅登：心療眼科と神経眼科の関わり.神経眼科、30：152-157、2013.
 16. 山上明子：【日常診療における神経眼科疾患のみかた】 わかりやすい臨床講座 視神経乳頭異常を呈する視神経疾患のみかた。日本の眼科、83：728-733、2012.
 17. 山上明子、若倉雅登：眼科からみた脳卒中.脳と循環、16：127-131、2011.

IV) 症例・臨床治験・その他

症例

1. Hao A, Hideyama T, Katsumata J, Seki T, Tanaka M, Yamagami A, Shimizu J, Shio Y. A case of late-onset Leber's hereditary optic neuropathy with elevated serum lactic acid and pyruvic acid levels by cycle ergometer exercise Neurology and Clinical Neuroscience. <https://doi:10.1111/ncn3.12219>, 2018
2. 杉原瑠子、三田覚、岩佐真弓、山上明子、若倉雅登、井上賢治：硝子体手術後に発症した斜視の3症例。神経眼科、35：64-70、2018.
3. Hashimoto Y, Hideyama T, Yamagami A, Sasaki T, Maekawa R, Shio Y. A case of ocular neuromyotonia caused by neurovascular compression of the oculomotor nerve by the elongated superior cerebellar artery. J Neurol. 263:1236-1238, 2016.
4. 森優、山上明子、井上賢治、若倉雅登：再発性視神経炎の症例に IgG4 関連眼疾患の関与が疑われた一例。神経眼科、33：32-36、2016.
5. 河本ひろ美、山上明子、井上賢治、若倉雅登：4組の眼瞼痙攣の親子症例。臨床眼科、69：715-718、2015.
6. 田中あゆみ、山上明子、井上賢治、若倉雅登：白内障術後不適応症候群としての眼瞼痙攣。神経眼科、30：393-398、2013.
7. 山上明子、松元俊、野口信、畑佐まどか、矢野眞知子：前交通動脈瘤による圧迫性視神経症の一例。眼科、52:217-222、2010.
8. 山上明子、若倉雅登、山上淳吉：バイアグラ内服後に発症した虚血性視神経症の一例。神経眼科、26:299-306、2009.
9. 山上明子、若倉雅登、藤江和貴、新井一：片眼の下方視野障害で発症した鞍結節髄膜腫の一例。神経眼科、22:70-75、2005.
10. 山上明子、若倉雅登、壺内鉄郎、後藤恵一：両眼性 Duane's retraction syndrome を呈した巨大な pontine glioma の一例。神経眼科、20:66-70、2003.

ガイドライン

1. 三村治、不二門尚、植木智志、毛塚剛司、敷島敬悟、菅澤淳、中馬秀樹、中尾雄三、中村誠、山上明子 抗アクアポリン抗体陽性視神経炎診療ガイドライン作成委員会：抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎診療ガイドライン。日本眼科学会雑誌、118：

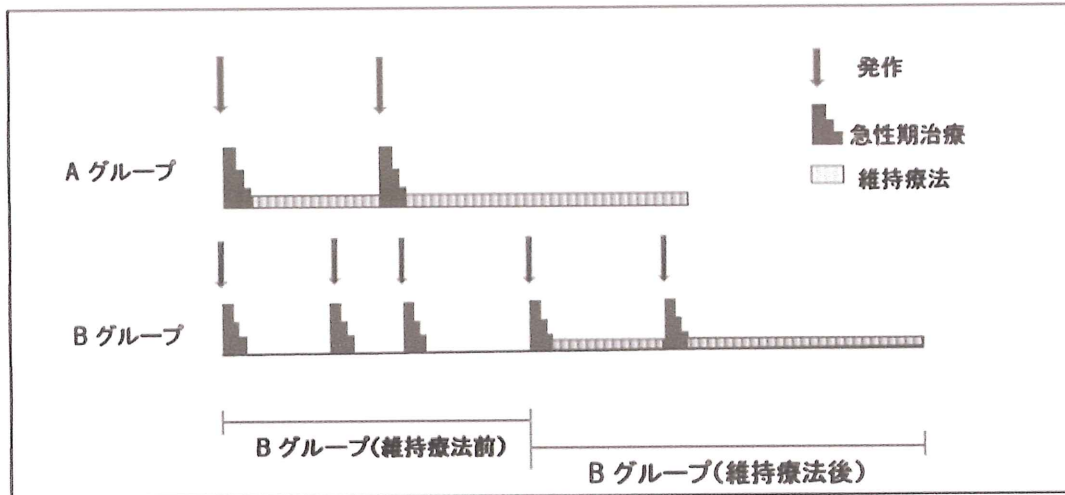
446-460、2014.

国内学会発表 (2010 年以降)

1. 山上明子、若倉雅登、田中恵子：抗 AQP4 抗体陰性の自己免疫性視神経炎と抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の比較検討. 第 48 回日本神経眼科学会総会, 2010, 名古屋
2. 山上明子、若倉雅登：成人の輻輳痙攣の 5 症例の検討. 第 49 回日本神経眼科学会総会, 2011, 神戸
3. 山上明子、若倉雅登、田中恵子、高橋利幸：抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の維持療法と再発の検討. 第 50 回日本神経眼科学会総会, 2012, 京都
4. 山上明子：眼瞼痙攣の診断と治療. 第 70 回日本弱視斜視学会総会、第 39 回日本小児眼科学会総会、アメリカ小児眼科斜視学会 合同学会, 2014, 京都
5. 山上明子、井上賢治、若倉雅登、高橋利幸、河内泉、田中恵子. 抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の視野障害パターンの検討. 第 52 回日本神経眼科学会総会, 2014, 千葉
6. 山上明子：特発性眼窩炎症の診断と難治例での治療. 第 68 回日本臨床眼科学会総会, 2014, 千葉
7. 山上明子、井上賢治、若倉雅登：抗アクアポリン 4 抗体陽性視神経炎の発症時期における季節変動の検討. 第 69 回日本臨床眼科学会総会, 2015, 名古屋
8. 山上明子、塩川美奈子、岩佐真弓、井上賢治、若倉雅登：結膜裂傷後癒着による外転障害の一例. 第 53 回日本神経眼科学会総会, 2015, 大宮
9. 山上明子：視機能異常を主訴にした脳脊髄液減少症 3 例の検討. 第 15 回日本脳脊髄液減少症研究会, 2016, 東京
10. 山上明子、若倉雅登、井上賢治、石川均、高橋浩一：脳脊髄液減少症症例の調節障害の検討. 第 70 回日本臨床眼科学会総会, 2016, 東京
11. 山上明子、岩佐真弓、若倉雅登、井上賢治、新井一、近藤聡英：ステロイドに良好な反応を呈し続けた視神経鞘髄膜腫. 第 54 回日本神経眼科学会総会, 2016, 宮崎
12. 山上明子、若倉雅登、井上賢治、石川裕人、三村治：Mesalazine による薬剤性視神経症の一例. 第 55 回日本神経眼科学会総会, 2017, 横浜
13. 山上明子、岩佐真弓、井上賢治、若倉雅登：眼瞼痙攣患者の転倒事故状況および生活不自由度の検討. 第 5 回日本ボツリヌス治療学会, 2018, 東京
14. 山上明子、岩佐真弓、井上賢治、若倉雅登、石川均、高橋浩一：脳脊髄液減少症の視機能異常. 第 56 回日本神経眼科学会総会, 2018, 兵庫

10. 図表

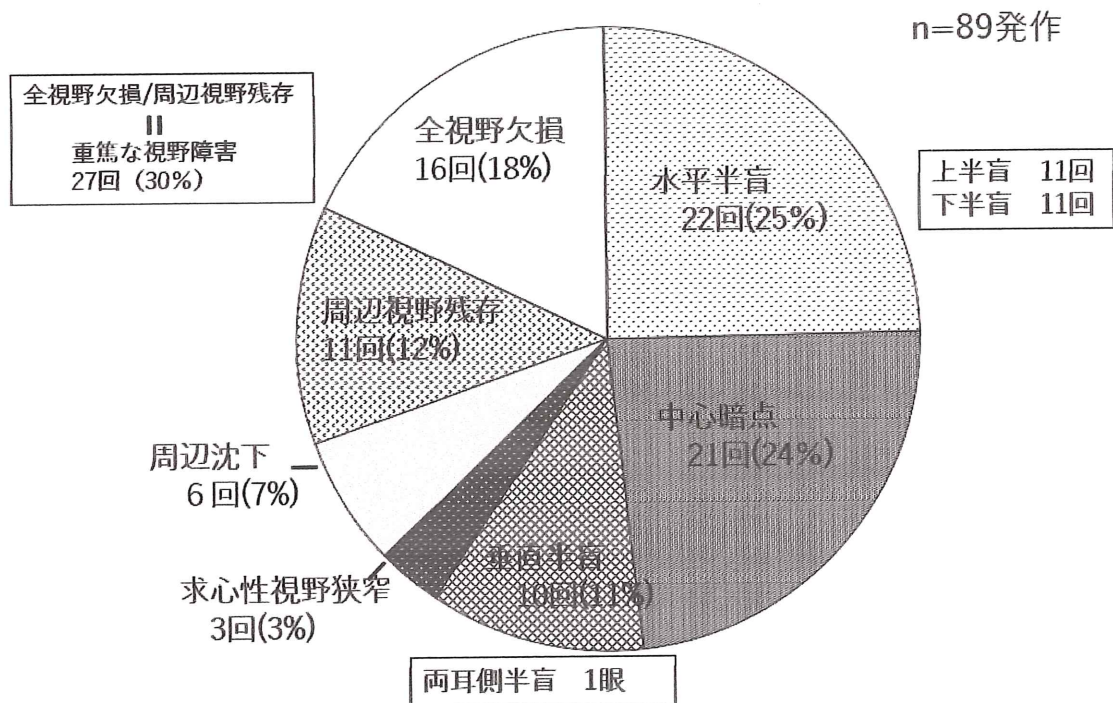
図 1



- Aグループ 視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を施行したグループ
 Bグループ 経過観察中に抗AQP4抗体陽性と判明したために維持療法をおこなっていない期間があるグループ
 抗AQP4抗体判明前かつ維持療法施行前（維持療法施行前）と維持療法施行後（維持療法後）に分類

図2 視神経炎発症時の治療前

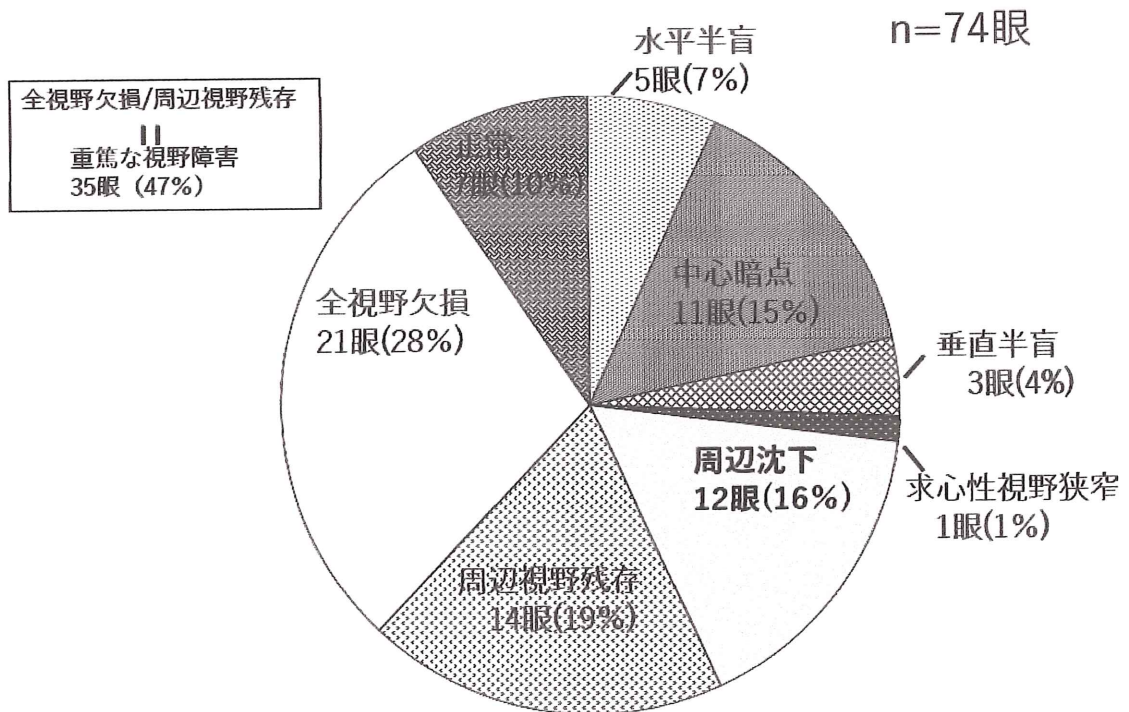
視野障害パターン



視野障害パターンでは水平半盲で25%、つぎに中心暗点が24%であった。水平半盲のうち上半盲と下半盲の比率は本検討では同程度であった。その他垂直半盲や求心性視野障と視野障害パターンは様々であった。全視野欠損や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈した症例は30%で、視神経炎発症時の視機能障害は非常に重篤であった。

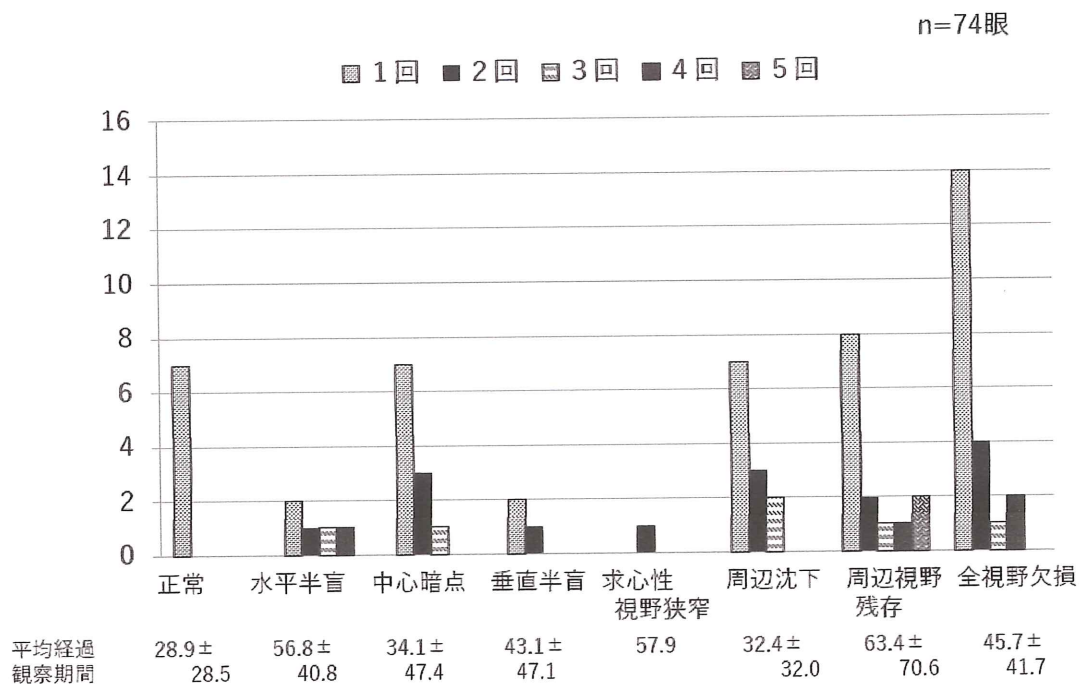
図3 治療後経過観察最終時の

視野障害パターン



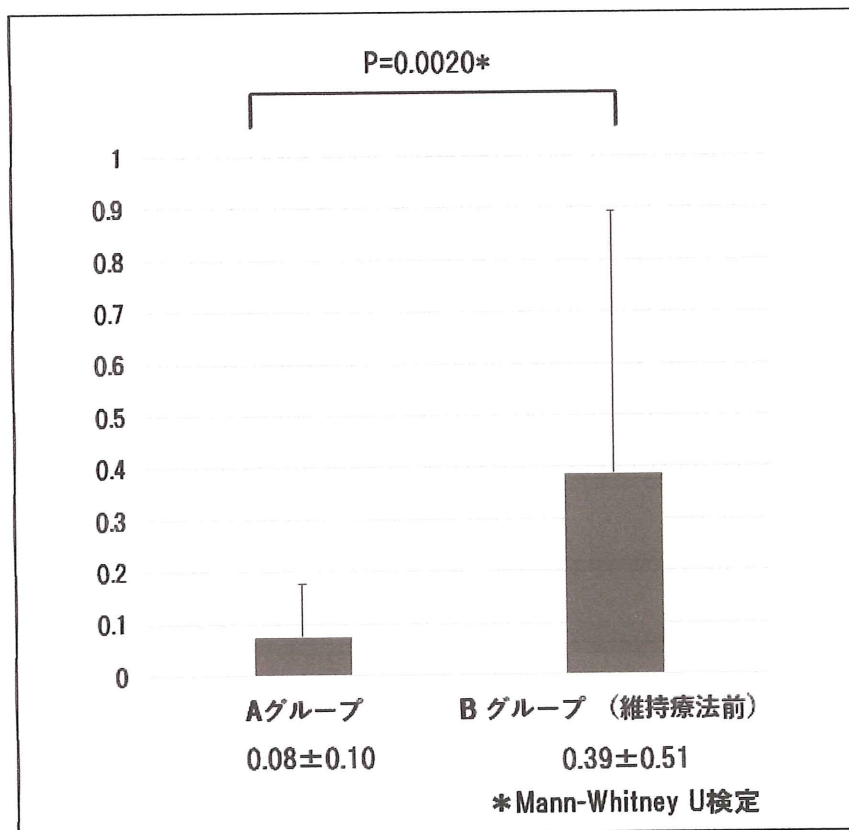
視野所見が正常まで回復していたのは10%、全例初回発作例であった。全視野欠損や周辺視野のみ残存している重篤な視野障害を呈している症例は47%となり、治療抵抗性で治療を行っても視機能障害が進行し重篤な視野障害が残存していた

図4 経過観察最終時の視野障害別発作回数



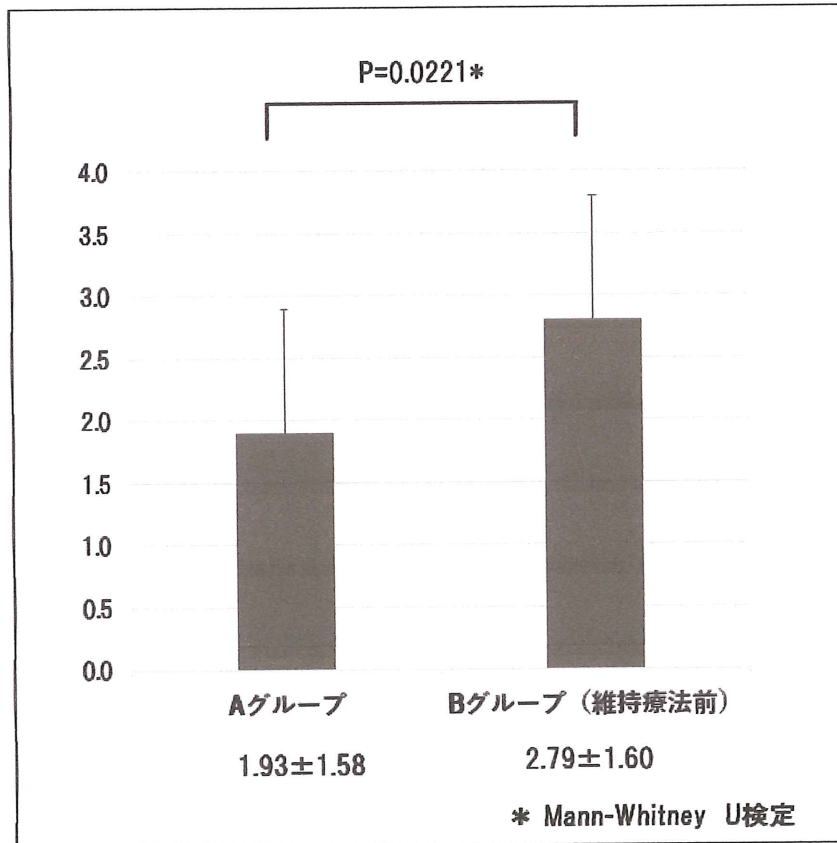
最終観察時視野障害別の発作回数をみると周辺視野残存例や全視野欠損例では初回発作例が多く、初回発作が治療抵抗性であり視野障害が重篤化したものが多かった。

図5 年間再発率の検討



視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) のうち抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の年間再発率は A グループで有意に低かった。

図 6 総発作回数の検討



視神経炎急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例 (A グループ) と経過観察中に抗 AQP4 抗体陽性と判明したため、維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) のうち抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前 (B グループ維持療法前) の総発作回数は A グループで有意に低かった。

表 1. 抗 AQP4 抗体陽性視神経炎の臨床像	
症例数 (眼数)	69 例 (103 眼)
女性/男性	62 例/7 例 (89.9% 女性)
平均発症年齢 (範囲: 中央値)	49.9 (8-72:51.5) 歳
平均病歴期間 (range)	100.0±74.0 (3.0-400) ヶ月
初回発作: 視神経炎 横断性脊髄炎	65/69 例 (94.2%) 4/69 例 (5.8%)
臨床経過: 視神経炎単独 両眼発症 両眼同時発症	51/69 例(73.9%) 34/69 例(49.3%) 12/69 例(17.4%)
視力予後 ≥ 1.0 ≤ 0.1 光覚なし 両眼視力 0.1 以下 片眼視力 0.1 以下	23/103 眼(22.3%) 58/103 眼 (56.3%) 14/103 眼(13.6%) 14/69 例 (20.3%) 25/69 例 (36.2%)
急性期治療 副腎皮質ステロイド大量点滴 副腎皮質ステロイド大量点滴+血液浄化療法	55/69 例(79.7%) 14/69 例(20.3%)

表 2. 急性期治療後すぐに維持療法を開始した症例(A グループ) と維持療法をおこなっていない期間がある症例 (B グループ) のうち 抗 AQP4 抗体陽性判明前かつ維持療法施行前の症例 (B グループ維持療法前) の臨床像

	A グループ	B グループ維持療法前	P 値
症例数	15 例	27 例	
女性/男性	15/0 (100% 女性)	25/2 (92.6% 女性)	0.5296 (F)
平均発症年齢 (範囲)	47.4 (18-71:中央値 53.0)歳	45.2(8-72 :中央値 48.0)歳	0.6777 (M)
初回発作:			
視神経炎	14/15 例 (93.3%)	25/27 例(92.6%)	0.9288 (F)
横断性脊髄炎	1/15 例 (6.7%)	2/27 例(7.4%)	0.9288 (F)
平均経過観察期間 (範囲)	79.5±45.7 (21-189)ヶ月	78.1±85.4 (6-381)ヶ月	0.1764 (M)
臨床経過:			
視神経炎のみ	11/15 例 (73.3%)	25/27 例(92.6%)	0.1642 (F)
両眼同時発症	4/15 例 (26.7%)	6/27 例 (22.2%)	0.7459 (F)

Mann-Whitney U 検定 (M) , Fisher 検定 (F)

表3.抗AQP4抗体陽性例での臨床像および視機能予後の報告

報告	症例数	女性の罹患率(%)	経過観察期間(年)	人種	発症年齢(中間値)	初回発作	再発率	視機能予後
Current	69	89.9	8.33	100%日本人	51.5	94.2%視神経炎 5.8%横断性脊髄炎	69.1%	視力 \geq 1.0 22.3% 全盲 13.6% 視力 \leq 0.1 56.3%
Kitlev J et al 2012 ²⁰⁾	106	80.7	6.25	46%アジア 42%コーカソイド 8% アフロカリビアン	41	42%視神経炎 42%横断性脊髄炎 5%脳/脳幹病変 4%視神経炎+横断性脊髄炎	86%	視力 \leq 6/36 42% アフロカリビアン 16% コーカソイド 12% アジア
Jarius S et al 2012 ²¹⁾	137	92.0	記載なし	100% コーカソイド	40	45.2%視神経炎 47.4%横断性脊髄炎 3%脳/脳幹病変 4.4%視神経炎+横断性脊髄炎	86%	視力 \leq 0.1 66.1%
Nagaiishi et al 2011 ²²⁾	583	91.4	4.5	100%日本人	44	49.0%視神経炎 46.4%横断性脊髄炎 17.0%脳/脳幹病変	記載なし	失明16.2% 重度障害28.6%
Lai C et al 2011 ²³⁾	11	90.9	2.8	中国人	28	100%視神経炎	45.4%	視力 \leq 0.1 28.6% 失明 14.3%
中尾ら 2008 ⁸⁾	28	96.4	記載なし	日本人	42.1	57.2%視神経炎 14.3%横断性脊髄炎 7.1%脳/脳幹病変 7.1%視神経炎+横断性脊髄炎	記載なし	視力 \geq 1.0 10.7% 視力 \leq 0.1 67.9%
Bordy J et al 2016 ²⁴⁾	12	83.0	9.1	記載なし	33.9	58.3%視神経炎 25.0%横断性脊髄炎 16.7%視神経炎+横断性脊髄炎	記載なし	Visual disability scale(WHO/ICD-10) 16.7% Normal 75.0% Mild 8.3% moderate
Ishikawa H et al 2019 ⁹⁾	66	84	記載なし	100%日本人	男性42.8 女性55.8	100%視神経炎	記載なし	損傷弁以下22% 視力 \leq 0.5 56% 視力 \leq 0.2 44%