

## Abstract

**Validation of the Japanese-translated version multiple sclerosis quality of life-54 instrument**

Toshiyuki Yamamoto, M.D., Katsuhisa Ogata, M.D., Miho Katagishi, M.D., Hiroshi Shimizu, M.D.,  
Masafumi Ogawa, M.D., Takashi Yamamura, M.D. and Mitsuru Kawai, M.D.  
Department of Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,  
National Center of Neurology and Psychiatry

The Multiple Sclerosis Quality of Life-54 instrument (MSQOL-54) is a specific quality of life (QOL) scale in English for multiple sclerosis (MS). It is composed of 54 items, and is a combination of the 36-item short form health survey (SF-36) and 18 disease-specific questions, such as fatigue, mental, sexual and cognitive dysfunction. We developed the Japanese-translated version of MSQOL-54. The SF-36 has been previously validated and published in Japanese; therefore the translation work was performed mainly on the 18 MS specific items. The Japanese-translated version MSQOL-54 was examined in 62 Japanese patients with MS. The mean age of the patients was 42.8 years; mean expanded disability status scale (EDSS) score was 3.0. The ratio of respondents was almost complete for all scales except for those within the sexual scales. Internal consistency reliability estimates for the 11 multi-item scales ranged from 0.65 to 0.93 in 62 patients. Test-retest intraclass correlation coefficients ranged from 0.61 to 0.95 in 20 patients. Compared to the previous reported mean scores of general Japanese population of SF-36, the mean scores of patients with MS had lower scores in all scales. In comparison with an original article in English, the validation of the Japanese-translated version MSQOL-54 may be acceptable. There were no correlations between the results of the Japanese-translated version MSQOL-54 and EDSS except for physical function and physical health composite score. The Japanese-translated version of MSQOL-54 may provide unique information not readily evaluated by EDSS, and may be useful as clinical outcome measures in patients with MS.

(Clinica Neurol, 44 : 417—421, 2004)

**Key words :** multiple sclerosis, MSQOL-54 Japanese version, quality of life, SF-36, EDSS

## 多発性硬化症のinterferon- $\beta$ 1b治療導入における クリティカルパスの検討

山本 敏之\*      藤原 由貴\*\*      横田真知子\*\*\*      中村 治雅\*  
 清水 宏\*      片岸 美帆\*      尾方 克久\*      竹嶋 光代\*\*\*  
 山村 隆\*\*\*\*      川井 充\*

〔要約〕 多発性硬化症にinterferon- $\beta$ 1b (IFN $\beta$ ) 治療の導入を目的に、医師、看護師、薬剤師からなる医療チームでクリティカルパス (CP) を作成した。アウトカムは予定期間内の治療導入、有害事象への対応、注射手技の習得と定め、期待通りのアウトカムを得られなかったバリエーションを検討し、患者の満足度からCPを評価した。手技習得が困難であったバリエーションは家族が患者に注射することで治療を導入でき、予定期間を超過するバリエーションは有害事象に対処することで管理できることが示唆された。退院後の調査では、すべての患者が治療導入の入院は必要であったと答え、多くの患者が退院後も習得した注射手技を守り、IFN $\beta$ 治療を継続していた。われわれのCPはIFN $\beta$ 治療の導入に有用であると考えた。

(神経治療 21 : 175-182, 2004)

**Key Words :** multiple sclerosis, interferon- $\beta$ 1b, critical path, variance, outcome

### はじめに

クリティカルパス (CP) は「医療チームが共同で作成した。患者の最良の管理だと信ずるところを示した仮説」と定義され<sup>1)</sup>、チーム医療の推進、患者の満足度の向上、医療の標準化の必要性から普及しはじめている。しかし、慢性疾患が多い神経疾患では、評価すべき項目が多いためCPの実施は困難とされている<sup>2,3)</sup>。多発性硬化症 (MS) のinterferon- $\beta$ 1b (IFN $\beta$ ) 治療の導入においては、有害事象の管理や手技の習得など、さまざまな問題に対処しなければならない<sup>4-7)</sup>が、対象、目

的、要求される成果 (アウトカム) が明確であることからCPの作成に適していることが予想される<sup>2,3)</sup>。われわれはMS患者にIFN $\beta$ 治療を導入するためのCPを作成し、有用性を検討した。

### 対象と方法

当院でclinically definite MSと診断<sup>8)</sup>し、2001年1月から2003年3月の間にIFN $\beta$ 治療の導入を目的に入院したMS 32人 (男性11人、女性21人) を対象とした。再発寛解型MS 29人、二次性進行型MS 3人であった。MRIで脳、脊髄のいずれかの部位に病変があることを確認した。CPの導入を試みた患者の順に、背景、治療開始前のexpanded disability status scale<sup>10)</sup>をTable 1に示す。

医師、看護師、薬剤師で構成されるチームによりCPを作成した (Table 2)。CPの目的はIFN $\beta$ 治療の導入

\* 国立精神・神経センター武蔵病院神経内科  
 \*\* 同 武蔵病院薬剤部  
 \*\*\* 同 武蔵病院看護部  
 \*\*\*\* 同 神経研究所免疫研究部  
 (2003年7月23日受付 / 2003年10月29日受理)

Table 1 Patients profile

Patient	Age (year)	Sex	Onset (year)	MS type	EDSS	Duration of hospitalization (day)	Variance type	Treatment period (months)
1	40	M	31	RR	7.0	16		31
2	41	M	35	RR	6.0	15		30
3	37	F	29	RR	3.5	15		3*
4	51	M	40	RR	7.0	14		30
5	40	M	37	RR	2.5	16		29
6	30	F	19	RR	9.0	18	Self-injection procedure	23*
7	29	F	21	RR	2.0	16		28
8	54	F	40	SP	7.5	-	Prick test positive	-
9	39	M	29	RR	2.0	13		12*
10	46	M	35	RR	3.0	14		25
11	22	F	18	RR	3.5	12		25
12	29	F	24	RR	2.5	13		24
13	31	F	17	RR	2.0	15		24
14	21	F	18	RR	2.0	15		23
15	29	F	21	RR	4.0	23	Symptom exacerbation	22
16	52	M	44	RR	1.5	15		21
17	40	F	23	SP	3.5	18	Self-injection procedure	20
18	34	M	31	RR	2.0	11		17
19	49	F	40	SP	7.0	11		19
20	49	F	43	SP	8.0	-	Depression	-
21	29	F	22	RR	6.0	13		18
22	27	F	23	RR	2.0	13		17
23	32	F	20	RR	6.0	15		17
24	37	F	33	RR	2.5	15		17
25	56	F	29	RR	9.0	57	Self-injection procedure Relapse	14
26	50	M	44	RR	2.0	12		13
27	20	F	16	RR	5.0	24	Liver dysfunction	12
28	39	M	35	RR	1.5	24	Cutaneous pain	11
29	44	F	42	RR	1.5	15		5
30	33	M	26	RR	2.0	14		3
31	45	M	33	SP	3.0	15		2
32	33	F	30	RR	7.0	-	Self-injection procedure	-

M : male, F : female, MS : multiple sclerosis, EDSS : expanded disability status scale, RR : relapsing-remitting type, SP : secondary progressive type, (-) : patients in whom IFN $\beta$  treatment cannot be introduced, (\*) : patients in whom treatment was discontinued after the start of IFN $\beta$  treatment.

で、アウトカムは予定した入院期間内でのIFN $\beta$ 治療の導入、有害事象への対処、注射手技の習得とした。期待したアウトカムが順調に得られない患者をバリエーションとした。すなわち、IFN $\beta$ 治療を導入できなかった患者、注射手技を習得できなかった患者、有害事象に対処しきれなかった患者、予定よりも入院期間が超過した患者である。バリエーションを分析し、CPは適宜改良した。

IFN $\beta$ 治療は、プリックテスト施行後、IFN $\beta$  800万国際単位を隔日で皮下注射した。初回の皮下注射は医師が実施し、2~3回目は看護師が実施した。自己注射は4回目(入院8日目)以降、看護師の看視下で行い、注射手技の行程を看護師が指導し評価した(Table 3)。薬剤師はIFN $\beta$ セットの保管や廃棄法の指導、治療薬の説明、退院後に患者がIFN $\beta$ 注射薬を購入する予定の院

Table 2 Critical path for interferon  $\beta$ 1b treatment

	Day 1	Day 2	Day 3~6	Day 7	Day 8~12	Day 13~16
Purpose	To properly understand IFN $\beta$ treatment.	To introduce safe IFN $\beta$ treatment.	To learn the injection procedure.	To assess the neurological examination.	To practice and learn the self-injection method.	To introduce treatment into daily life.
Patient	Given explanation and agrees to IFN $\beta$ treatment.	Evaluates intracutaneous reaction. Begins IFN $\beta$ treatment.	Given subcutaneous injection by nurse. Trained in the injection procedure.	Given neurological evaluation by doctor.	Introduced to self-injection under supervision of nurse.	Informed of the day of discharge from the hospital.
Doctor	Obtains informed consent for IFN $\beta$ treatment. Evaluates the neurological examination (EDSS). Prescribes therapeutic medicine.	Instructs IFN $\beta$ treatment. Begins to monitor for adverse effects.	Checks for adverse events.	Verifies any changes in neurological examination (EDSS).	Select treatment medicine.	Confirms any changes in neurological examination (EDSS). Determines the time of self-injection according to the time of onset of adverse effects.
Examination	Blood test. Chest X-ray. ECG. Psychological test (SDS).	Prick test.		Blood test.		Blood test before hospital discharge.
Nurse	Explains the critical path.	Begins to monitor for adverse effects.	Teaches the injection procedures.		Teaches the injection method.	Evaluates the injection method.
Pharmacist	Provides instruction on IFN $\beta$ treatment using video tape. Confirms the patient's current medications.		Provides guidance on preparing injections. Explains prescribed medicine.		Teaches the vial storage and disposal method.	Confirms the prescribed medicine. Forwards the prescription of IFN $\beta$ to a pharmacy outside the hospital.

IFN $\beta$  : interferon- $\beta$ 1b, EDSS : expanded disability status scale, SDS : self-rating depression scale.

**Table 3** Evaluation items for the injection procedure

1. Preparation of necessary articles
  - 1) wash hands thoroughly
  - 2) prepare a set of injections utilizing underlay
2. Aspiration of solvent
  - 1) handle vial while observing sanitary precautions
  - 2) handling injection syringe
    - a) draw 1.2ml air into injection syringe and aspirate solvent
    - b) confirm that the tip of the needle is in the fluid
    - c) evacuate extra air from the injection syringe
    - d) read calibration of injection syringe correctly
3. Lysis of IFN $\beta$ 
  - 1) tilt the injection syringe and depress solvent into the vial
  - 2) rotate vial and lysis of IFN $\beta$
  - 3) check the degree of clarity of the injection solution
4. Aspiration of solution
  - 1) aspirate 1ml of the injection solution
  - 2) evacuate air in the injection syringe
  - 3) recap the needle and keep in sterilized state
5. Subcutaneous injections
  - 1) disinfect with alcohol
  - 2) uncap the needle
  - 3) pinch up the skin and inject at a right angle to the injection site
  - 4) wipe the injection site gently
  - 5) throw syringe into disposal box

外薬局への連絡などを行った。予想された有害事象の対処は以下のように設定した<sup>4)</sup>。患者が熱感を訴え、体温37.5℃以上の発熱があった場合、非ステロイド性消炎鎮痛薬 (NSAID) (ibuprofen 100mg) を頓服<sup>5)</sup>。頭痛を訴え治療を希望した場合、NSAID (ibuprofen 100mg) を頓服<sup>6)</sup>。神経内科医が再発と診断した場合、IFN $\beta$ 治療を継続しながらステロイドパルス治療 (methylprednisolone succinate 1,000mgを3日間点滴静注)<sup>11)</sup>。IFN $\beta$ 治療導入前に施行したself-rating depression scale (SDS) で抑うつ症状がある場合、治療導入を中止。IFN $\beta$ 治療中に抑うつ症状出現した場合、SDSを再検し、治療継続可能であるかを判断。白血球が $2,000/\text{mm}^3$ 未満に減少、もしくは血小板が $50,000/\text{mm}^3$ 未満に減少した場合、IFN $\beta$ 治療を中止。トランスアミナーゼや血糖の異常は、IFN $\beta$ 治療前、および治療1週後と2週後

(退院前)に血液検査をして、治療が可能であるか判断。臨床症状、胸部X線写真、胸部CTから間質性肺炎が疑われた場合、IFN $\beta$ 治療を中止とした。

IFN $\beta$ 治療を導入した患者には退院3ヵ月後にアンケートを実施し、IFN $\beta$ 治療導入で入院する必要性、入院で満足であった点、入院で不満であった点、期間内に注射手技を習得できたか、退院後も習得した注射手技を守れているかを調査した。また、IFN $\beta$ 治療を継続できているかについて追跡調査した。

## 結 果

IFN $\beta$ 治療は32人中29人 (91%) に導入した (Fig. 1)。CPの予定どおりに自己注射が可能であったのは22人 (69%) であった。注射手技の習得が困難であった3人中2人 (患者6, 患者25) は家族が注射手技を習得しIFN $\beta$ 治療を導入したが、予定期間を超過するバリエーションになった。有害事象の経過をFig. 2に示す。発熱した患者はすべて初回注射後に発熱が出現し、多くは初回注射の2~3時間後から発熱した。また、発熱した23人中20人 (87%) が痙性麻痺、視力の異常などの既存の障害が一時的に増悪した。患者15~32のIFN $\beta$ 治療の導入では、初回から3回目までの注射は、注射後3時間は30分おきに、その後は1時間おきに体温をモニタリングし、本人の訴えによらず体温37℃以上で必ずNSAIDを内服するように発熱の対処を変更した。NSAIDは8時間以上間隔をあけて内服し、1日3回までとした。変更後は発熱が原因のバリエーションは出現しなかった。退院時に発熱のためNSAIDの頓服が必要であったのは29人中7人 (24%) であった。頭痛はNSAIDの頓服で改善し、退院時にNSAIDの頓服が必要であったのは29人中3人 (10%) であった。全身倦怠感自然軽快か自製内であることが多かった。IFN $\beta$ 注射を施行後、有害事象出現までの時間は患者ごとに予測できることが多く、退院後の生活環境に合わせ、注射実施時刻を決定した。注射部位の皮膚の痛みは29人中10人 (34%) に出現し、初回注射の2~4日後から出現し遷延する患者が多かった。あらかじめIFN $\beta$ のバイアルを体温まで温めたり、注射部位を冷やしたり、注射部位の発赤や痛みが強い患者はalclometasone dipropionateを塗布したが<sup>6)</sup>、必ずしも有効ではなかった。皮膚の痛みは自製内である患者が多く、皮下脂肪が薄い男性1人 (患者28) は皮膚の硬結、痛みに対処しきれずバリエーションになった。抑うつ症状の出現、間質性肺炎を疑わせる症状の出現はなかった。血液検査では1人 (患者27) がIFN $\beta$ 治療前に肝機能障害があり、IFN $\beta$ 治療導入の開始が遅れたが、導入後に重篤な肝機能障害や血糖の異常を認めた

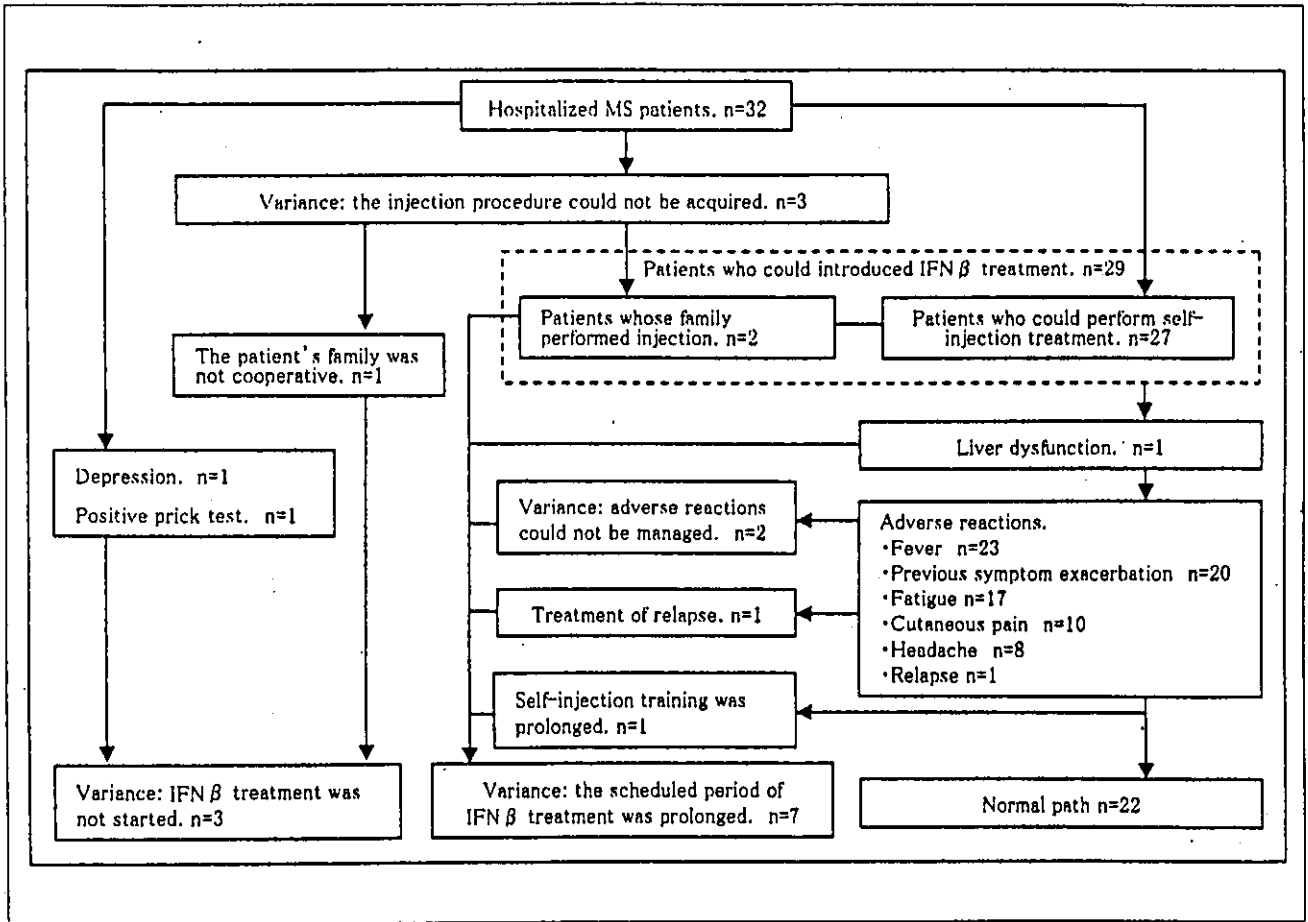


Fig. 1 Chart of variance development after critical path. (n : number)

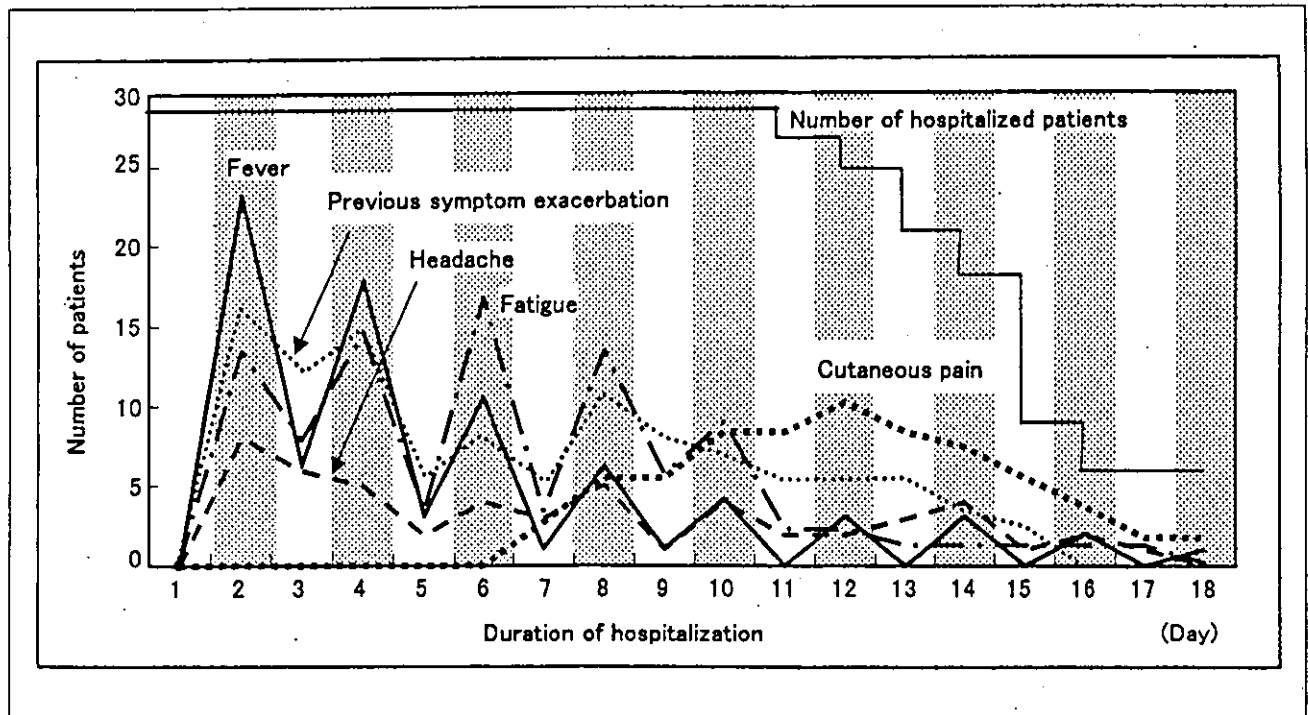


Fig. 2 Incidence and course of adverse reaction. Half-tone mesh : the day of IFN $\beta$  administration

患者はいなかった。29人中22人(76%)は1週後に初回検査より軽度白血球が減少したが、2週後の検査では白血球、血小板の異常はなかった。

注射手技では、本人もしくは家族が注射を実施した1回目(入院8日目)から正確な手技で実施できたのは29人中7人(24%)であった。平均して3回目(入院12日目)の注射実施で手技を習得した。予定を超過して注射指導したバリエーションは、既存の小脳症状が増悪し訓練を延長した1人(患者15)、既存の巧緻動作障害のため訓練を延長した1人(患者17)であった。看護師による注射手技の評価では、「シリンジ内のエア抜きができていない」が29人中17人(59%)、「注射液を必要量入れていない」が29人中7人(24%)、「清潔操作が守られていない」が29人中3人(10%)であったため、手技の指導はこれらを重点的に指導した。

患者および注射手技を習得した家族へのアンケート評価では、IFN $\beta$ 治療導入の入院について、「入院は必要であり、入院して良かった」が29人中24人(83%)、「入院が必要ではあったが、入院したくなかった」が29人中5人(17%)、「入院の必要性を感じなかった」と答えた患者はいなかった。満足であった点として、「副作用がでてでも入院していると安心だった」が29人中16人(55%)、「短期間の入院で済んだ」が29人中11人(38%)であった。不満であった点は個人差があり、病院のアメニティ、皮下注射の痛みなどであった。注射手技の習得は、「入院期間内に完全に手技を覚えることができた」が29人中21人(72%)、「だいたい手技を覚えることができた」が29人中8人(28%)であった。また、退院後も「入院中に習得した自己注射手技を変えていない」と答えたのは29人中26人(90%)であった。IFN $\beta$ 治療導入から平均18.4 $\pm$ 8.4ヵ月(2~31ヵ月)の間、経過を追って観察し、29人中26人(90%)がIFN $\beta$ 治療を継続していた(Table 1)。患者自身の都合による退薬や患者の自己判断でIFN $\beta$ 治療を中止した例はなかった。

## 考 察

本研究はIFN $\beta$ 治療導入を目的とし、医療チームでCPを作成していく過程を報告した。CPは複数の患者情報を集積するのに適しているが<sup>2, 3)</sup>、IFN $\beta$ 治療導入での医療従事者、患者の役割をCPとして示した報告<sup>12)</sup>はあるものの、本研究のように複数の患者にCPを実施し、バリエーション、患者の満足度、退院後の治療継続の有無を検討した報告はない。CPを実施して得られた情報を分析することは、根拠に基づいて医療を提供できるという利点があった。また、発生しうるバリエーションとその経過

をあらかじめ患者に説明でき、患者に安心感を与え、医療側と患者側の良好な信頼関係を築ける点で有用であった。

本研究からIFN $\beta$ 治療導入時の有害事象は発熱がもっとも多く、治療開始早期から出現することが明らかになった。発熱時はしばしば既存のMS症状が増悪するが、NSAIDで解熱することにより既存のMS症状の増悪による入院期間の超過を回避できる可能性が示された。一方、皮膚の硬結、痛みは初回注射数日後から出現し、この有害事象に対処できない患者は予定期間を超過するバリエーションになりえることが示された。倦怠感、頭痛も多かったが、自然軽快やNSAIDの頓服で改善し、バリエーションは発生しなかった。これらの結果から、IFN $\beta$ 治療導入のCPでは、有害事象の対処がバリエーション管理に重要であることが示唆された。本研究では重篤な血液検査の異常を認めなかったが、IFN $\beta$ 治療中はリンパ球数の減少やトランスアミナーゼの上昇などが報告されており<sup>4)</sup>、対応を検討する必要があると考えられた。IFN $\beta$ 治療の継続に不可欠な注射手技の習得は、間違いやすい注射手技を分析して指導した結果、90%が退院後も習得した注射手技を変えずに継続できていた。複数の患者が決められた注射手技を実施できたということは、CPによって均一で良質な医療を提供できたと考えた。また、自己注射が困難なバリエーションでは家族が患者に注射し、注射手技の習得が困難なバリエーションでは指導期間を延長することで、IFN $\beta$ 治療を導入できることが示された。アンケート調査はバリエーションも含めて調査したにもかかわらず、入院によるIFN $\beta$ 治療の導入が必要と答えた患者が多く、われわれのCPで満足できる医療を提供できたと考えた。またIFN $\beta$ 治療導入後の追跡調査では、退薬や自己判断での休薬はなく、IFN $\beta$ 治療導入のCPがうまく実施された場合、治療を継続していける可能性が示唆された。

神経疾患は、療養のサービスや生活の質などが重視され、生存率や治療率などの単一の指標で評価しにくいなどの理由でCPの導入はむずかしいとされる<sup>2, 3)</sup>。しかし、MSのIFN $\beta$ 治療の導入は、目的が明確であり、アウトカムを設定しやすく、CPを作成しやすいと考えられた。本研究はCP実施後に得られた情報を分析し、CPにフィードバックすることで、(1)提供する医療内容を標準化、(2)計画性のある医療を提供、(3)可能な限り有害事象やバリエーションに対処、(4)患者への満足感と安心感の提供などの点で有用なCPを作成できたと考えた。CPには「個々の患者に対応しきれない」という難点<sup>3)</sup>があり、病巣部位によって症状に個人差があるMS患者では、巧緻動作障害や視力障害といった注射実

施にかかわる問題や高次脳機能障害、抑うつ症状の出現といった治療継続にかかわる問題など、CPで網羅しきれないバリエーションが発生していくと予想される。CPの作成にあたっては平均在院日数の短縮やコストの低減だけを求めて定型化したガイドラインを作るのではなく、根拠に基づき個々の患者に対応させながら、効率の良い形にしていくことが必須である”。今後、平均在院日数の短縮とともにIFN $\beta$ 治療導入のための入院日数も減少していかなければならない可能性があり、われわれが作成したCPを引き続き改良する必要はあると考える。そのときに、現在の成績を基準に、医療の質としてのアウトカムを落とさず、より効率的なCPを作成していくことが大切であろう。

## 結 論

MSのIFN $\beta$ 治療の導入にはCPが適していた。CP実施後に得られた情報を解析し、CPを改良することで、根拠に基づいて医療内容を標準化し、適切なバリエーション管理と計画性のある医療を提供することができ、医療側と患者側の信頼関係を築くことができた。IFN $\beta$ 治療導入がうまく行えた場合、その後もIFN $\beta$ 治療を継続していける可能性が示唆され、MSのIFN $\beta$ 治療にCPは有用であると考えた。

### 【註】

(一般名)	(商品名)
interferon- $\beta$ 1b	ベタフェロン
ibuprofen	ブルフェン
methylprednisolone succinate	ソル・メドロール
alclometasone dipropionate	アルメタ軟膏

本研究の一部は厚生労働科学研究費補助金 特定疾患対策研究事業 (13-特疾-08) によって行われた。

## 文 献

1) Goodwin DR : Critical pathways in home health-

- care. *J Nurs Adm* 22 : 35-40, 1992
- 2) 川井 充 : 神経難病の特徴とクリニカルパス. *医療* 56 : 414-415, 2002
- 3) 吉井文均 : クリティカルパスの神経治療学への応用. *神経治療* 17 : 563-567, 2000
- 4) Walther EU, Hohlfeld R : Multiple sclerosis. Side effects of interferon beta therapy and their management. *Neurology* 53 : 1622-1627, 1999
- 5) Neill LK, Goodin DS, Goodkin DE et al : Side effect profile of interferon beta-1b in MS : results of an open label trial. *Neurology* 46 : 552-554, 1996
- 6) 藤原一男 : 治療のアルゴリズムと難治例に対する戦略. 多発性硬化症の免疫学的治療の問題点と戦略. *Neuroimmunology* 10 : 221-226, 2002
- 7) Rice GPA, Ebers GC, Lublin FD et al : Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon  $\beta$ -1b in patients with MS. *Neurology* 52 : 1893-1895, 1999
- 8) 長谷川敏彦 : 病院経営の、そしてマーケティングの新技术—クリティカルパス. *神経治療* 17 : 553-557, 2000
- 9) McDonald WI, Compston A, Edan G et al : Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol* 50 : 121-127, 2001
- 10) Kurtzke JF : Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 : 1444-1452, 1983
- 11) Durelli L, Cocito D, Riccio A et al : High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis : clinical-immunologic correlations. *Neurology* 36 : 238-243, 1986
- 12) 伊藤由紀, 黒木朝子, 安藤哲朗 : 多発性硬化症のinterferon自己皮下注射教育入院クリニカル・パス. *医療ジャーナル* 38 : 137-145, 2002



## Investigation on Critical path of the Introduction of Interferon $\beta$ 1b Treatment for Multiple Sclerosis

Toshiyuki YAMAMOTO\*, Yuki FUJIWARA\*\*, Machiko YOKOTA\*\*\*, Harumasa NAKAMURA\*, Hiroshi SHIMIZU\*,  
Miho KATAGISHI\*, Katsuhisa OGATA\*, Mitsuyo TAKESHIMA\*\*\*, Takashi YAMAMURA\*\*\*\*,  
and Mitsuru KAWAI\*

\* Department of Neurology, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

\*\* Department of Pharmacy, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

\*\*\* Department of Nursing, National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry

\*\*\*\* Department of Immunology, National Institute of Neuroscience, National Center of Neurology and Psychiatry

A medical team consisting of physicians, nurses, and pharmacists prepared a critical path (CP) to introduce interferon  $\beta$ 1b (IFN $\beta$ ) treatment to patients with multiple sclerosis (MS). The outcomes were established as : (1) the introduction of IFN $\beta$  treatment ; (2) the management of adverse reactions ; and (3) learning the injection procedure during a 2 week period. Screening was performed for variance under which the above procedures could not be performed favorably. The patients were 32 individuals who were diagnosed as having clinically or definitely MS. IFN $\beta$  treatment was introduced to 29 of the 32 patients. Self-injection was possible in 22 patients as scheduled in the CP. IFN $\beta$  treatment could not be introduced to patients with depression, patients with positive findings on a prick test, or to patients for whom it was difficult to learn the self-injection procedure and whose family was not cooperative.

Variances occurred in the CP schedule with the following patients exceeding the timeframe : two patients for whom injections were performed by family members, a patient who suffered a relapse during IFN $\beta$  treatment, a patient in whom liver dysfunction was detected on hospitalization, a patient in whom ataxia exacerbated, a patient with marked cutaneous pain at the injection site, and a patient in whom self-injection training was prolonged. The most common adverse effect was fever, during which previous MS symptoms were often exacerbated. Fever management led to a decrease in the incidence of variance. In a questionnaire survey after discharge, all patients reported that hospitalization was necessary to introduce IFN $\beta$  treatment ; 26 of 29 patients continued IFN $\beta$  treatment and complied with the injection procedure learned during hospitalization. Our CP may be useful for introducing IFN $\beta$  treatment.

## 多発性硬化症の鑑別診断

石橋 哲\* 神田 隆\*\*  
いしばし さとる かんだ たかし

- 多発性硬化症 (MS) の鑑別診断は多岐にわたり, さまざまな神経疾患の知識を必要とする。
- 時間的・空間的多発を特徴とするが, 初発の MS の場合には確定診断は難しく注意深い経過観察が必要とされる。
- MRI は, 鑑別診断にきわめて重要な検査であり MS に特徴的な MRI 画像の理解が必須である。
- 等電点電気泳動法を用いたオリゴクローナルバンドの測定は, 本邦 MS 症例においても陽性率・特異度が高く, MS の診断に有用である。

**Key Words** 多発性硬化症, 鑑別診断, 再発・寛解, 視力・視野障害, MRI, オリゴクローナルバンド

### はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は, 病変分布, 症状出現様式ともにさまざまなものがあり, 脳血管障害から神経変性疾患を含むさまざまな中枢神経系の疾患が鑑別の対象となりうる。新たな疾患概念の出現, 病型分類の細分化, 種々の検査機器の開発などにより, 鑑別診断はより詳細でかつ正確であることを要求されるようになり, またそれが可能となってきた。しかしながら, MS の病因は完全には解明されておらず, 疾患特異的な検査異常もないため, 正確な確定診断するには他の疾患をいかに十分に除外するかが重要である。すなわち多発性硬化症の特徴のみならず, 鑑別すべき疾患の特徴, および脳脊髄 MRI (magnetic resonance imaging), 髄液検査などの所見を理解する必要がある。

### □ 鑑別診断

類似疾患, 類似症状, 類似の神経放射線所見などから鑑別疾患を表 1 に網羅的に列挙した。MS の診断における近年の進歩は, MRI 機器の発達・普及とその所見の理解の向上, および等電点電気泳動法を用いたオリゴクローナルバンド (oligoclonal bands: OB) の検出である。MRI は, 2001 年に McDonald らが新たに提唱した MS の診断基準においても脱髄病変の空間的・時間的多発性を証明できる唯一の検査手段として診断における重要性が強調されている<sup>1)</sup>。また, 今まで日本人の MS 症

表 1 MS と鑑別すべき疾患

1. 脳血管障害	脳・脊髄梗塞, 硬膜動静脈奇形, 抗リン脂質抗体症候群など
2. 脳・脊髄腫瘍	原発および転移性脳腫瘍, 悪性リンパ腫
3. 感染性疾患	脳膿瘍, ウイルス性脳炎, 神経梅毒, 結核種, クリプトコッカス髄膜脳炎, 硬膜外膿瘍, HAM (HTLV-I associated myelopathy), Lyme 病, 進行性多巣性白質脳症
4. 非感染性炎症性疾患	急性散在性脳脊髄炎, 視神経炎, 急性小脳炎, 横断性脊髄炎, 神経サルコイドーシス, 神経 Behçet 病, アトピー性脊髄炎, 傍腫瘍症候群
5. 代謝性疾患	Wernicke 脳症, 亜急性連合性脊髄変性症, Leigh 脳症, MELAS
6. 内科疾患にともなう神経障害	全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 結節性多発動脈炎
7. 変性疾患	脊髄小脳変性症, 運動ニューロン疾患, 家族性痙性対麻痺
8. 脊椎疾患	変形性頸椎症, 後縦靭帯骨化症, 椎体椎間板炎
9. 中毒性疾患	5-FU (カモフルも含む), サイクロスポリン, FK-506
10. その他	脊髄空洞症

\* 東京医科歯科大学大学院 脳神経病態学 \*\* 山口大学医学部 脳神経病態学

例はアガロースゲル電気泳動法で測定され、90%以上がOB陰性とされてきた。現在は、血清と髄液をペアで等電点電気泳動法にて解析することで、本邦MS症例においても50~60%でOB陽性となり、また特異度も高くMSの診断における有用性が増した。(本号、中島一郎先生“多発性硬化症の髄液診断学”参照)

代表的な疾患の鑑別の要点を下記に示す。本邦MS症例の初発症状では球後視神経炎による視力障害(特に両側性)の頻度が高く、まずは視力・視野障害の有無を確認する。

#### □ 視力・視野障害あり

##### 1. 急性散在性脳脊髄炎

ウイルス感染やワクチン接種の数日から数週間以内に発症する炎症性脱髄性疾患である。経過は単相性であり、病変は対称性で、MSに比べ発熱や髄膜刺激症状などの炎症徴候が強く、意識障害・けいれんが多いなどの特徴があるものの、病変の主座はMSと同様であり、MSの初発時の急性期症状との鑑別はしばしば困難である。本症と診断後も単相性の経過であることを確認するため注意深い経過観察を行う。(本号、吉良龍太郎先生“急性散在性脳脊髄炎”参照)

##### 2. 視神経炎(球後視神経炎)

MSは視神経炎を高率に合併し、また、視神経炎の10~40%はMSに移行すると言われている。すなわち、視神経炎のみの症状であっても、脳脊髄MRIによる潜在的な脱髄巣(ブランク)の検索、OBなどの髄液検査を行う。

#### □ 視力・視野障害あり; 視神経炎以外

以下の疾患は、全身症状の一部として眼症状を合併するが、上記疾患と異なり神経症状と眼症状の活動性が一致するわけではない。また、神経症状の合併は、全身症状発症後に出現することが多い。しかし神経症状が他の症状に先行することもあり、しばしばMSとの鑑別が必要となる。このような場合には診断基準を満たすほどの全身症状を認めず、丹念な臨床症状・検査異常の検索、中枢神経合併症の特徴の理解が必要とされる。

##### 1. 神経Behçet病

口腔内アフタ、ぶどう膜炎、外陰部潰瘍の3徴を特徴とする再発性炎症性疾患であるが、約11%に中枢神経病変を合併する。眼症状は前眼部病変・ぶどう膜炎・網膜血管炎による霧視や視覚障

害を特徴とする。神経Behçet病では頭痛・運動麻痺などの中枢神経症状の再発・寛解を繰り返しMSと類似した経過をたどる。神経症状の合併は男性に多く、脳幹病変がよく認められ、好中球優位の髄液細胞増多、活動期における髄液IL-6活性が神経Behçet病の活動性と一致して上昇することが多い、などが参考所見となる。本症を疑った場合、皮膚症状を含めた臨床所見の検索、HLA-B51、血中 von Willebrand 因子、IgD 測定などによりBehçet病の存在を確認する。

##### 2. 神経サルコイドーシス

全身性の肉芽腫性疾患であるサルコイドーシスでは、神経系合併症は約5%に認められる。眼症状はぶどう膜炎やサルコイド結節による視力・視野障害である。神経サルコイドーシスは脳底部を障害することが多く、視床下部、下垂体に好発し尿崩症や下垂体機能低下症を呈することが多い。また、脳実質以外に髄膜、血管周囲に肉芽腫性病変をしばしば認める。脊髄病変は頸胸髄に好発し、脊髄造影MRI画像では髄膜からVirchow-Robin腔に沿って髄内に広がる三日月型の特徴的な造影効果を認めることがある<sup>2)</sup>。診断のおもな方法は、全身性サルコイドーシスの所見(特に肺病変)の検索、髄液angiotensin-converting enzyme (ACE)測定などである。

#### □ 視力・視野障害なし

##### 1. 脳血管障害

高齢者の単発、突然発症の脳血管障害との鑑別は比較的容易であるが、若年性脳梗塞、多発性脳梗塞は時にMSとの鑑別が必要となる。脳血管障害では、一般に突発発症であり、血栓・塞栓症の危険因子を認める。病巣は血管支配に一致し、急性期脳MRI拡散画像でのADC (apparent diffusion coefficient) 値の低下が目立つ、髄液異常がない、などが参考所見となる。また、MSの脱髄巣は脳室の長軸に対し垂直な卵円形であることが多く(図1)、さらに脳血管障害ではほとんど認めることのない皮質直下や脳梁の小病変を、脳MRI FLAIR (fluid-attenuated inversion recovery) 法、矢状断T2強調画像などにより捉えられることがあり、鑑別が難しい症例では特に注意深く見る必要がある<sup>3)</sup>。

##### 2. 腫瘍性疾患

MSは空間的・時間的多発を特徴とし、基本的に

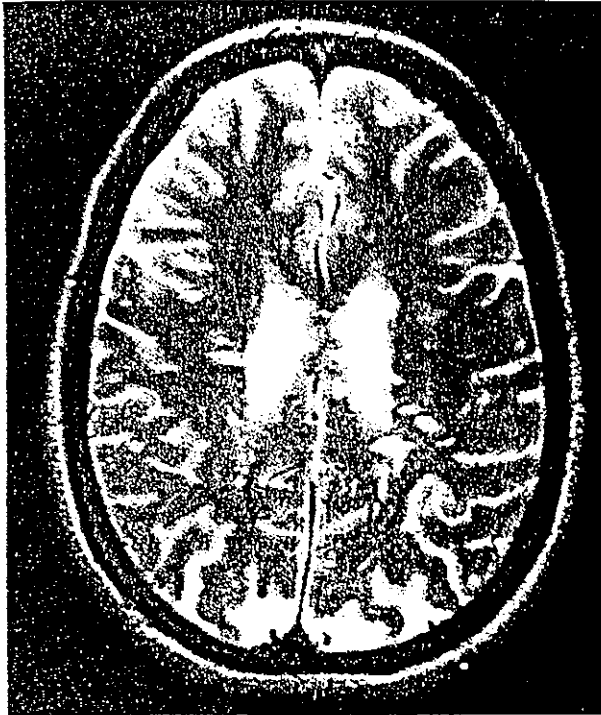


図1 MS症例(38歳, 女性)の脳MRI T2強調画像  
T2高信号の病変がおもに脳室周囲・脳梁に多数認められる。多くは神経線維の走行方向を反映して脳室の長軸に対し垂直な卵円形を示す点が、多発性脳梗塞と異なる点で、脱髓鞘(ブランク)の典型的な画像所見である。

は単一病変が中心である腫瘍性疾患との鑑別は容易である。しかし、MSでも脳腫瘍と類似した巨大な病変が認められ、しばしば脳生検にて診断される tumefactive MS lesion と呼ばれる病巣を呈することが知られている<sup>4)</sup>。自件例では、病変の大きさ・浮腫の程度に比べ mass effect が軽い、巨大な病変以外に脱髓鞘を示唆する病巣が存在する、ステロイドが著効し経過中に再発・寛解を繰り返した、など脳腫瘍と異なる特徴があった<sup>3)</sup>。脳生検は中枢神経系での炎症を惹起しMSを増悪させる可能性もあり、今後の症例の蓄積によりその特徴を明らかにし早期に診断する手段の開発が望まれる。

### 3. 感染性疾患

脳膿瘍、神経梅毒、結核腫、クリプトコッカス髄膜脳炎などが鑑別の対象となる。発熱・頭痛などの感染症状に加え、髄液細胞の著増、易感染性の存在などが感染性疾患を疑う徴候であるが、特に脳実質内の感染のためにこれらの所見が目立たない場合や、健常人のクリプトコッカス脳炎などでは自然経過で再発・寛解を繰り返すこともあり

注意が必要である。一方で、MSの急性期病変では、時に脳膿瘍あるいは脳腫瘍と同様に脳MRIにてリング状の増強効果を認めることもある<sup>3)</sup>。MSでは、“open-ring imaging sign” と呼ばれる、リング状の増強効果が灰白質に面した部分で欠けているという特徴を持つことが多く、鑑別の際に有用な所見である。

### 4. 膠原病

全身性の炎症性疾患である全身性エリテマトーデス、Sjögren 症候群などでは、中枢神経系においても血管炎や液性因子による炎症をきたし多彩な神経合併症を引き起こす。全身の炎症の活動性と一致して中枢神経症状を合併することが多く、脳内に多発性の病変をしばしば認めるものの、脳梁に病変を認めることは少ない。しかし、特にSjögren 症候群ではその活動性の判断が難しいうえ、大脳・脊髄・視神経にMS類似の病変が多発する場合もあり、逆にMS(特に一次進行型)ではSjögren 症候群の診断基準を満たす例が多いなど、MSとSjögren 症候群による中枢神経合併症の鑑別は時に困難であることが以前より指摘されている。抗 $\alpha$ -fodrin抗体を抗SS-A, B抗体とともに測定することにより、両者の鑑別を試みた報告もある<sup>5)</sup>。

### 5. 中毒性疾患

5-fluorouracil (5-FU), carmofur, cyclosporin, FK-506などの薬剤は、びまん性、あるいは多巣性の白質脳症をきたしうるため、常にこれらの薬剤の使用の可能性を念頭におく必要がある。

### 6. 神経Behçet病, 神経サルコイドーシス

視力・視野障害のない症例においても、上述したこれらの疾患は常に鑑別すべき疾患の対象となる。特に神経Behçet病は、眼症状のない例に出現しやすく、あっても眼病変の活動性を失っている場合が多い、という特徴がある。

### まとめ

以上、代表的な鑑別疾患をあげた。中枢神経系疾患に対する検査技術が向上した現在でも、ベッドサイドではなお鑑別診断に苦慮する症例にまれならず遭遇する。インターフェロンをはじめとするMSに有効な治療法が確立されつつある今、治療法の選択の上でも、MSに特異的な新たな検査手段の登場が待たれる。

文 献

1) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al : Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol 50 : 121-127, 2001

2) 安井敬三, 安藤哲郎, 柳 務 : 脊髄サルコイドーシスのMRI 所見. 脊椎脊髄ジャーナル 14 : 416-419, 2001

3) 石橋 哲, 神田 隆 : 多発性硬直性脊髄炎の診断. Clinical Neuroscience 22 : 806-808, 2001

4) Ernst T, Chang L, Walot L, et al : Physiologic MRI of a tumefactive multiple sclerosis lesion. Neurology 51 : 1486-1488, 1998

5) de Seze J, Dubucquoi S, Fauchais AL, et al : Alpha-fodrin autoantibodies in the differential diagnosis of MS and Sjögren syndrome. Neurology 61 : 268-269, 2003

## 多発性硬化症とアフェレシス

野村 恭一

埼玉医科大学総合医療センター神経内科部門

### Therapeutic Apheresis in Multiple Sclerosis

Kyoichi Nomura

*Department of Neurology, Saitama Medical Center, Saitama Medical School*

**Summary** Therapeutic apheresis is divided into cytappheresis and plasmapheresis. Plasmapheresis (PP) is further divided into three treatments: plasma exchange (PE), double filtration plasmapheresis (DFPP) and immunoadsorption plasmapheresis (IAPP). PE has been applied in neuroimmunological disorders and the effectiveness of PP has been well established in some neuroimmunological disorders. In this article, PP treatment of multiple sclerosis (MS) is reviewed. PP is an effective means of removing the pathogenic immune-mediated factors, such as inflammatory cytokines, autoantibodies, immune complexes, and complements. PP may affect not only humoral immune responses but also cellular immune responses. We report that PP suppressed Th1 immune responses and enhanced Th2 immune responses. Previous clinical reports of MS suggested that PE might be effective in treating acute attacks of relapsing-remitting MS, but be of no effect in patients with chronic progressive MS. IAPP may be superior to PE in the treatment of MS.

**Key words:** therapeutic apheresis, plasmapheresis, immunoadsorption plasmapheresis (IAPP), multiple sclerosis

### 1. はじめに

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) の治療として、Schauffら<sup>1)</sup>は血漿交換療法 plasma exchange (PE) が有効であることを初めて報告して以来、その後、数多くの施設でその有効性の検討が行われ、現在ではMSに対するPEの有効性に関しては一定の評価を得ている。本邦でも1998年4月から保険適応が認められ、多施設においてMSの治療に用いられている。

本稿では、MSに対する血液浄化療法 therapeutic apheresis の実際とその適応について解説する。

### 2. 血液浄化療法

血液浄化療法とは、血液中の病因物質を除く治療法であり、細胞成分を除去するのが血球除去療法 cytappheresis であり、血漿成分を除去するのが血漿浄化療法 plasmapheresis (PP) である。

1) 血球除去療法には、赤血球除去、血小板除去、白血球除去などがある。白血球除去は顆粒球除去 granulocytapheresis とリンパ球除去 lymphocytapheresis (LCP) に分けられる。LCPは、血中の自己反応性T細胞(抗原特異的T細胞)、活性化T細胞を減少させることによって免疫応答を調節する治療法である。

2) 血漿浄化療法には、血漿交換療法 plasma exchange (PE)、二重膜濾過法 double filtration plasmapheresis (DFPP)、免疫吸着療法 immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) がある。PPは、血漿中の病因物質である免疫複合体、炎症性サイトカイン、自己抗体、補体などの免疫物質を除去する治療法である。

### 3. 血漿浄化療法のメカニズム

血漿浄化療法は、主に血漿中の自己抗体を除去する目的で行われ、従来、神経疾患では重症筋無力症をはじめとした液性免疫疾患の治療法であった。しかし近年では、重症筋無力症のみならず、Guillain-Barré症候群、慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー、多発性硬化症などの免疫性神経疾患においてもその適応が広がっている。

血漿浄化療法の作用メカニズムは、(1)病因物質の

除去作用：自己抗体，炎症性サイトカイン；補体，接着分子などを除去する。補体系を介してマクロファージなどを活性化し，自己抗体，免疫複合体を処理する<sup>2)</sup>。また，血中の免疫グロブリンを急激に減少させることにより抗体産生細胞は分裂増殖し，副腎皮質ステロイド薬，免疫抑制薬に対しての感受性を増大させる<sup>3)</sup>。(2)免疫調節作用：サイトカインの産生を変化させ，Th1系細胞の免疫応答を抑制，Th2系細胞の免疫応答を促進，Th1/Th2バランスを改善し，免疫調節機能を有する<sup>4)</sup>。

#### 4. MS の分類と治療

多発性硬化症 (MS) とは，中枢神経系内に時間的，空間的に多発する炎症性脱髄病変を生ずる疾患である。初発症状の出現後，頻回にわたる再発と寛解を繰り返す，あるいは慢性進行性の経過を示す疾患である。

MS は，その臨床経過から再発寛解型 relapsing-remitting MS (RR-MS)，慢性進行型 chronic progressive MS (CP-MS) に分けられる。RR-MS は，数回の再発と完全ないし部分的な寛解を繰り返す疾患である。RR-MS の発症 10～20 年後では約 10% において二次性進行型 secondary progressive MS に移行する。CP-MS は，二次性進行型 secondary progressive MS と一次性進行型 primary progressive MS (PP-MS) に分けられる。PP-MS は，20～40 歳に痙性対麻痺，小脳症状で発病し，その後，緩徐進行性の経過を示す疾患である (図 1)。

#### 4.1 再発寛解型 MS の治療

再発寛解型 MS の治療は，増悪期の治療と安定期の治療に分けられる (図 2)。

急性増悪期の治療には，副腎皮質ステロイド治療，血漿浄化療法，その他に対症療法がある。副腎皮質ステロイド治療には，経口ステロイド療法，ステロイド・パルス療法がある。血液浄化療法には，血漿交換療法，免疫吸着療法，最近では CD4+リンパ球除去療法などがある。

安定期の治療には，主に MS の再発抑制としてインターフェロン療法 (フェタフェロン)<sup>5)</sup>がある。その他に免疫グロブリン静注療法<sup>6)</sup>，免疫調節薬として glatiramer acetate (コパキソン)<sup>7)</sup>，mitoxantrone (ノバントロン)<sup>8)</sup>，natalizumab (抗 VLA-4 抗体)<sup>9)</sup>，さらに，合成糖脂質，アトルバスタチン<sup>10)</sup>などがあげられるが，現在，MS 治療の保険適応を受けているのはインターフェロン療法 (ベタフェロン) のみである。

##### 4.1.1 増悪期 RR-MS に対する血漿浄化療法

MS において初めて PE を施行したのは Schaufら<sup>11)</sup>で，3 例中 2 例に有効であると報告した。その後，1980 年代に RR-MS に対する PE の多くの治療経験が報告された。Weiner ら<sup>12)</sup>は 2 年間にわたる多施設二重盲検 RCT (randomized control trial) を行い，ACTH・シクロホスファミド (CTX) 併用下に，PE 施行群と sham PE 施行群とを比較検討した。PE 群は sham PE 群に比較し，2～4 週で神経症状の有意な

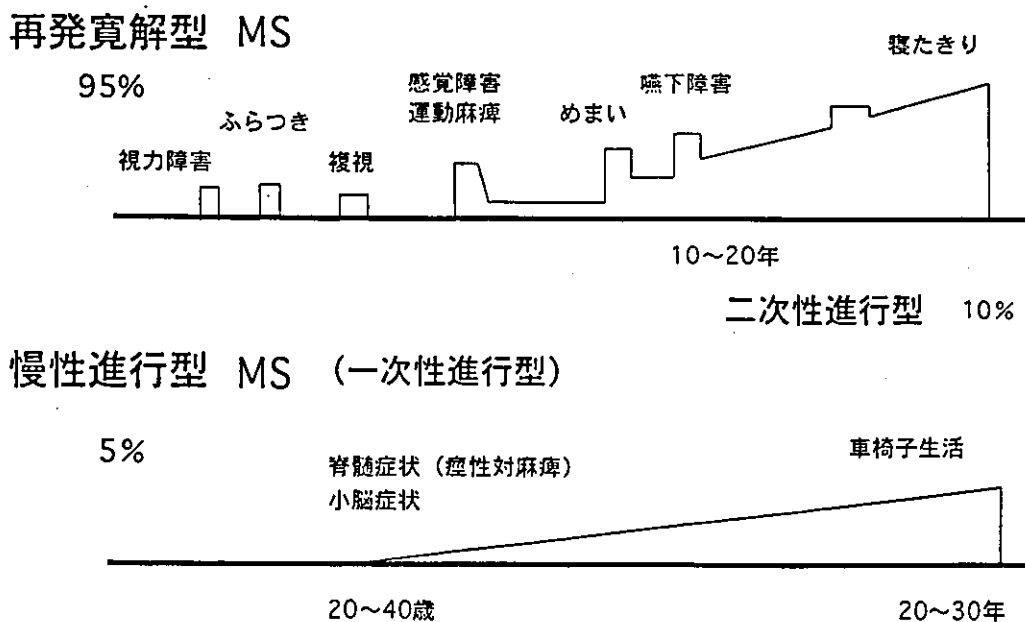


図 1 多発性硬化症の分類

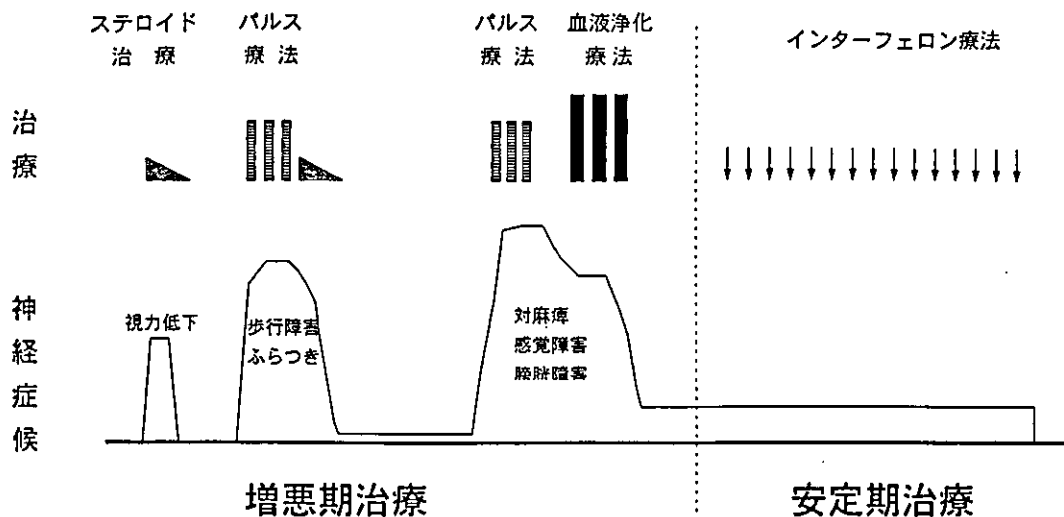


図2 再発寛解型MSの治療

再発寛解型MSの治療は、増悪期と安定期の治療に分けられる。急性増悪期治療としては経口ステロイド治療、血液浄化療法があり、症状安定期治療は主に再発抑制としてインターフェロン療法が行われる。

改善、EDSSの軽度改善傾向を認めた。その後の2年間の検討ではPE群とsham PE群とに明らかな有意差はなかったことから、PEはMSの増悪期の病態沈静化と寛解を促進するが、長期的な予後には影響しないものと結論している。

さらに最近、Weinshenkerら<sup>12)</sup>はPSLの大量療法が無効であった重症MS(横断性脊髄炎、急性散在性脳脊髄炎を含む)に対してPE群とsham PE群との二重盲検RCTを行い、PEを隔日に2週間、中等度以上の改善がみられなかったそれぞれの無効例に対してcross-over trialを施行したところ、短期間ではPE群で中等度以上の改善が42%に、sham PE群では6%の改善を認めたと報告し、結論として、RR-MSに対してPEは発病早期、急性増悪期の治療として用いられ、PSL、パルス療法の効果不十分な症例において積極的に用いられるべき治療法であるとしている。

#### 4.1.2 安定期RR-MSに対する血漿浄化療法

現在まで安定期RR-MSに対するPPの有効性に関する報告はない。最近我々は、頻回の再発をきたすRR-MS 8例に対して、3~4カ月ごとの定期的に免疫吸着療法(IAPP)を施行する2年間の前向き臨床試験を行った。その結果、IAPP施行前の平均年間再発回数が2.0に対して、1年後では0.6と有意に減少し、さらに、2年後では0.2と明らかに減少したことを報告し、定期的なIAPPは、RR-MSに対して再発予防効果を有する可能性を示した<sup>13)</sup>。しかしながら、この検討では対照を用いておらず、RR-MSに対するPP

の長期的予防効果に関してはさらに検討を要するものと思われた。

#### 4.2 慢性進行型MSの治療

二次性進行型MSの治療法として、インターフェロン療法は二重盲検ランダム試験で有意差を認めなかったが、MRI画像では病巣数の明らかな減少を認めている。また、米国で白血病、悪性リンパ腫の治療薬であるmitoxantrone(ノバントロン)が二次性進行型MSの治療として許可されているが、本邦では保険適応を得ていない。

一次性進行型MSに対する治療法は、現在まで確立していない。進行抑制薬としてインターフェロンβ、mitoxantrone、その他、アザチオプリン、シクロフォスファミド、メソトレキセートなどの免疫抑制薬、免疫グロブリン静注療法などが試みられているが、現在までにその有効性を認めた報告はない。

##### 4.2.1 慢性進行型MSに対する血漿交換療法

Khatriら<sup>14)</sup>は慢性進行型MSに対してPEが有効であると報告し、続いて1985年には少量CTX・PSL・PEの併用群、少量CTX・PSL・sham PEの併用群との二重盲検試験を施行し、PE群はsham PE群に比較し有意な改善を認めたと報告した<sup>15)</sup>。さらに、1988年には7年間にわたる約200例にPE治療を行い、慢性進行型MSに対してPEは長期的な上乗せ効果があると報告したが<sup>16)</sup>、対照群を設定しておらずエビデンスレベルは低い。

一方、Tindallら<sup>17)</sup>は慢性進行型MSにおいて比較対照試験を行い、PEの治療効果を否定した。以後、



Hauser ら<sup>18)</sup>, Gordon ら<sup>19)</sup>, Weiner ら<sup>17)</sup>, Trouillas ら<sup>20)</sup>により PE の有効性が検討されたが、いずれも否定的な結果であった。PE の慢性進行型 MS に対する治療評価を決定したのは、1991 年、Canadian Cooperative MS Study Group の報告<sup>21)</sup>である。168 例の MS に対する大規模ランダム対照試験で CTX・PSL の併用群、PE 単独治療群、placebo・sham PE 群の 3 群、30 カ月の検討では、3 群間に神経症候の差はみられず、Khatri らの結果を否定した。さらに、Vamvakas ら<sup>22)</sup>はそれまでのランダム対照試験において PE の有効性についてメタアナリシスを行い、PE の有効性を導きだすには至らなかったと報告した。

近年、Sorensen ら<sup>23)</sup>は二次進行型 MS において、MRI の Gd 増強病巣を指標として PE、アザチオプリンを用いた randomized single-masked cross-over 試験を行い、明らかな PE の有効性を認めなかったと報告している。

以上の報告から、慢性進行型 MS に対して PE の治療効果はないものと判断した。

### 5. MS に対する免疫吸着療法

MS に対する免疫吸着療法 (IAPP) に関して本邦は先駆的な役割を担っている。1985 年、Shibuya ら<sup>24)</sup>の MS に対して IAPP が有効であったとする症例報告に始まり、現在までに多くの症例報告がある<sup>25,26)</sup>。松本ら、Sato らの無効例の報告を除けば、全て有効例報告であるが、現在まで RCT は行われて

いない。PE と IAPP との治療効果の比較では、Schmitt ら<sup>27)</sup>は IAPP と PE は同等な治療効果を示し、IAPP では副作用が少なかったことから、MS の治療として IAPP を推奨している。

MS における IAPP の治療メカニズムとして、血清 IgG、IgM、C3、C4 の低下、リンパ球サブセットで CD4/CD8 の低下、活性化 T 細胞の減少、helper-inducer 細胞の減少、NK 細胞の増加、suppressor 細胞を活性化し抗体産生を抑制<sup>28)</sup>、末梢血中の単球 IL-1、IL-2 の産生量の減少<sup>29)</sup>などがある。図 3 に、我々が検討した IAPP 施行前後のリンパ球サブセットの測定結果を示した<sup>13)</sup>。IAPP 施行後に、活性化 CD4 (CD4+CD25+) 細胞、helper-inducer (CD4+CD29+) 細胞は明らかに低下し、一方、NK (CD3-CD16/56+) 細胞は有意な上昇を認めた。その他のリンパ球サブセットである活性化 CD8 (CD8+CD25+) 細胞、suppressor-effector (CD8+CD11b dull) 細胞には明らかな変動を認めなかったことより、IAPP には免疫調節作用を有することを示した。

### 6. 急性劇症型 MS に対する IAPP 療法

急性劇症型 MS は、急性発症の中枢神経系の脱髄疾患で MS の特殊型と考えられる。急性劇症型 MS は、発症前に頭痛、発熱などの誘因を認め、つじつまが合わない、とんちんかんな応答、急に無口となるなどの大脳症状で発症し、その後、急激に片麻痺、四肢

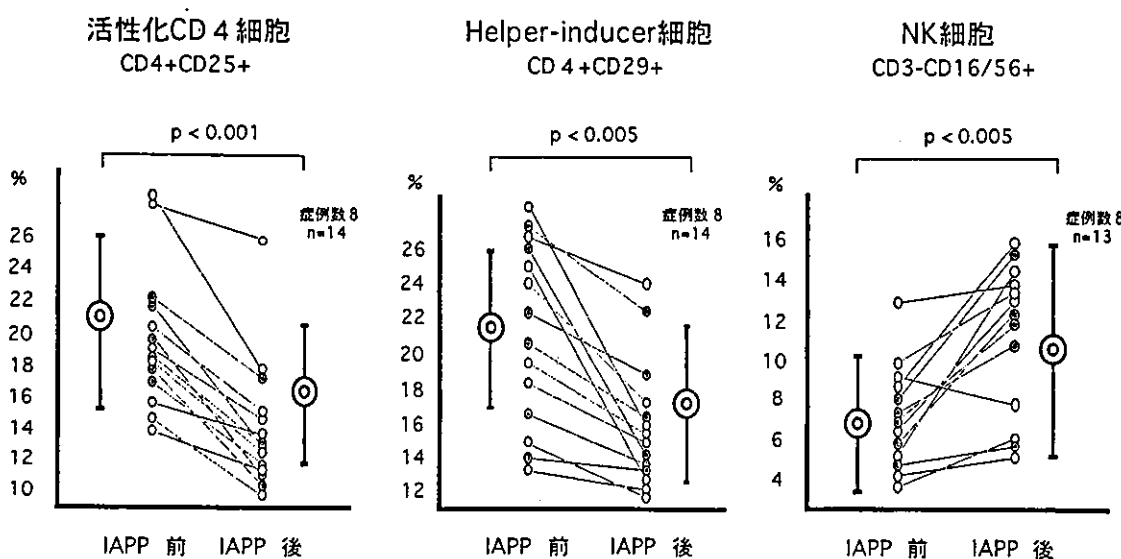


図3 IAPP 処置前後の末梢血リンパ球サブセット変動

活性化 CD4 細胞、Helper-inducer 細胞は有意に低下し、一方、NK 細胞は明らかに上昇した。IAPP 療法は免疫調節作用を有するものと考えられる。

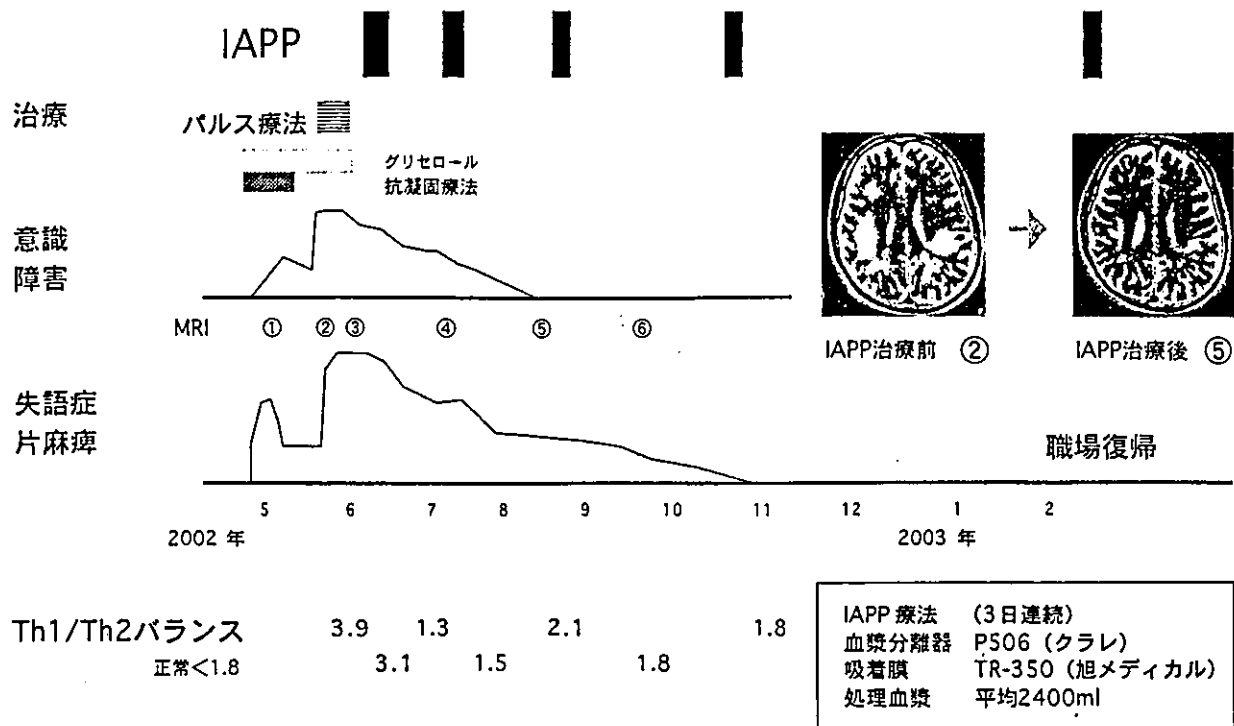


図4 免疫吸着療法 (IAPP) が著効した急性劇症型 MS の1例

麻痺、意識障害をきたし、四肢腱反射の亢進、病的反射を認めるなど広範な大脳病変を呈し、急性单相性の予後不良な経過を示す疾患である。頭部MRIでは大脳白質にT1協調画像で低信号、T2協調画像およびFLAIR画像で高信号の多巣性あるいは広範な融合性病変がみられ、時に層状構造を認める。早期から副腎皮質ステロイド治療を施行すれば比較的予後良好な症例もあるが、治療開始がおけると重篤な後遺症を残したり、あるいは死亡する症例もある<sup>30)</sup>。

我々は、52歳の男性で頻回のIAPP療法により予後良好な経過をとった急性劇症型MSの1例を経験したので報告した(図4)。主訴は、異常行動。2002年5月4日に急に無口となり、異常な言動がみられ、5月5日に当院の救急部に入院。6日には軽度の意識障害、7日に失語症、左片麻痺などを認め、脳梗塞と診断され、治療を受ける。10日に意識障害、片麻痺は改善傾向となるが、19日に急激な意識障害、片麻痺の増悪を認め、MRI画像から急性劇症型MSと診断した。直ちにパルス療法を施行したが治療抵抗性のため、6月7日から免疫吸着療法(IAPP)を施行した。IAPPの第1クール施行後より意識障害、片麻痺は著明に改善し、第2クール施行後には意識は清明、失語症も改善、またMRI画像でも左右の側頭葉・後頭葉の白質病変の縮小を認めた。第3クール施行後に

は片麻痺、失語症は改善、その後、第4、5クールIAPP施行、後遺症を残すことなく、社会復帰している。我々と同様に、Sekijimaら<sup>31)</sup>も急性劇症型MSに対してIAPP療法が有効であった症例を報告している。

我々の症例においてIAPP施行前後のリンパ球表面マーカーを用いたTh1/Th2バランス(CD4+CCR5/CD4+CCR3)の検討では、IAPP施行前のTh1/Th2比が3.9(正常範囲<1.8)と明らかにTh1優位であったが、IAPP治療後にはTh1/Th2比は低下し、さらに、IAPPクールを重ねるごとにTh1/Th2バランスは正常化した(図4)。

急性劇症型MSの治療として、副腎皮質ステロイド治療とともにIAPP療法も積極的に用いるべき治療法と思われた。

#### 7. MSに対するリンパ球除去療法

リンパ球除去療法(LCP)には、遠心分離法、アフィニティカラム法がある。近年では白血球吸着カラムが開発されている、これは白血球がポリエステル繊維と物理的に結合することを応用したものである<sup>32)</sup>。石垣ら<sup>33)</sup>は、初めてMSに対する白血球吸着カラムを用いたLCPの有効例を報告し、その後、いくつかの使用報告がある。いずれもRR-MSの増悪期または

ステロイド治療抵抗性の症例において施行され、一定の治療効果を得ている。LCPはPPと同様に、簡便かつ安全な治療法であるが、現在までMSに対するLCPの大規模臨床試験は行われておらず、確定的なことはいえないが、MS増悪期、ステロイド治療抵抗性の症例においては新たな治療法となりうるものと思われる。

また、モノクローナル抗体を用いて自己反応性T細胞を不活化し、末梢でのトレランスを導こうとする治療が試みられている。最近、選択的CD4+T細胞除去カラムが開発され、これを用いたMS臨床試験が行われつつある。

### 8. MSにおける血液浄化療法の適応と方法

多施設の報告から、現在までにMSに対するPPの有効性が明らかとなっている。表1にMSに対する現在のPPの適応とその方法についてまとめた<sup>34)</sup>。対象は、慢性進行型MSを除き、再発寛解型MSの急性増悪期の症例で、合併症などにより副腎皮質ステロイド薬が使用できない症例、既に急性増悪期の治療としてパルス療法が施行されたが、明らかな改善を認めない症例において、積極的にPPを行うことを推奨している。PEとIAPPともに有効であるが、置換液による副作用を考慮するとIAPPが第一選択となる。IAPPが無効な場合ではPEを行う。MSに対するPPの施行回数については十分なエビデンスがないのが現状であるが、我々は2回/週以上が望ましいと考えている。Weinshenkerら<sup>12)</sup>によるRCTでは、隔日に2週間、6~7回行うことで有効性を認めたと報告している。本邦の保険適応では、PPの実施回数は一連について月に7回を限度とし、3カ月間に限り施行が許されている。以上の治療でも効果がみられない場合では、PP、パルス療法、免疫抑制薬の併用療法を考慮する。

表1 多発性硬化症の血漿浄化療法(PP)の適応と方法(文献<sup>34)</sup>より改変)

- |  |
|--|
| 1) MS急性増悪期に施行する(慢性進行型MSは除外)                                  |
| 2) パルス療法で明らかな改善が認められない場合にPPを施行する                             |
| 3) PPの第一選択として、IAPP(吸着療法)が望ましい                                |
| 4) IAPPが無効な場合には、単純血漿交換療法(PE)を施行する                            |
| 5) PPができれば2回/週が望ましい  |
| 6) 以上でも治療効果のみられない場合、PPと副腎皮質ステロイド薬(パルス療法を含む)、免疫抑制剤との併用療法を検討する |

### 9. おわりに

MSに対するPPの実際とその適応について解説した。再発寛解型MSの急性増悪期においてPPは有効な治療法であるが、慢性進行型MSには治療効果が低いことが確かめられた。再発寛解型MSの急性増悪期の治療として、まずパルス療法を行い、明らかな改善を認めない症例においてPPを積極的に行うことを推奨する。

### 文 献

- 1) Schauf CL, Stefoski DA, Davis FA, et al: Concerning the application of plasmapheresis to multiple sclerosis. *Plasm Ther* 1: 33-42, 1979
- 2) Hetland G, Mollines TE, Garred P, et al: Activation of complement during apheresis. *Clin Exp Immunol* 84: 535-538, 1991
- 3) Jones JV, Robinson MF, Parcianny RK, et al: Therapeutic plasmapheresis in systemic lupus erythematosus: effect on immune complexes and antibodies to DNA. *Arth Rheum* 24: 1113, 1981
- 4) Goto H, Matsuo H, Nakane S, et al: Plasmapheresis affects T helper type-1/T helper type-2 balance of circulating peripheral lymphocytes. *Ther Apher* 5: 494-496, 2001
- 5) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1 b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-control trial. *Neurology* 57 (12 Suppl): S3-9, 2001
- 6) Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al: Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet* 349 (9052): 589-593, 1997
- 7) Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, et al: Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: Results of a phase III multicenter, double-blind-controlled trial. The Copolymer 1 Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 45: 1268-1276, 1995
- 8) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al: Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. *J Neurol* 244: 153-159, 1997
- 9) Miller DH, Khan OA, Sheremata WA, et al: International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group: A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 348 (1): 15-23, 2003
- 10) Neuhaus O, Strasser-Fuchs S, Fazekas F, et al: Statins as immunomodulators. Comparison with interferon- $\beta$  1 b in MS. *Neurology* 59: 990-997, 2002
- 11) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al: Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology* 39: 1143-1149, 1989
- 12) Weinshenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al: A

- randomized trial plasma exchange in acute nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol* 46: 878-886, 1999
- 13) 野村恭一, 三井隆男, 高濱美里, 他: 免疫吸着療法は多発性硬化症の免疫異常を調節し再発を抑制する. 平成 14 年度厚生科学研究費補助金特定疾患対策事業, 多発性硬化症に対するインターフェロン療法の研究班, 総括・報告書 61-66, 2003
  - 14) Khatri BO, Koethe SM, McQuillen MP: Plasmapheresis with immunosuppressive drug therapy in progressive multiple sclerosis. A pilot study. *Arch Neurol* 41: 734-738, 1984
  - 15) Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ, et al: Chronic progressive multiple sclerosis: Double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 35: 312-319, 1985
  - 16) Khatri BO: Experience with use of plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis: The pros. *Neurology* 38 (7 Suppl 2): 50-52, 1988
  - 17) Tindall RS, Walker JE, Ehle AL, et al: Plasmapheresis in multiple sclerosis: Prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone. *Neurology* 32: 739-743, 1982
  - 18) Hauser SL, Dawson DM, Lechrich JR, et al: Immunosuppression and plasmapheresis in chronic progressive multiple sclerosis. Design of a clinical trial. *Arch Neurol* 40: 687-690, 1983
  - 19) Gordon PA, Carroll DJ, Etches WS, et al: A double-blind controlled pilot study of plasma exchange versus sham apheresis in chronic progressive multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci* 12: 39-44, 1985
  - 20) Trouillas P, Neuschwander P, Nighoghossian N, et al: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. An open study comparing 3 groups: Cyclophosphamide, cyclophosphamide-plasmapheresis and control subjects. Results after 3 years. *Rev Neurol* 145: 369-377, 1989
  - 21) The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337: 441-446, 1991
  - 22) Vamvakas EC, Pineda AA, Weinschenker BG: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apher* 10: 163-170, 1995
  - 23) Sorensen PS, Wansher B, Szpirt W, et al: Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity: A randomized single-masked crossover pilot study. *Neurology* 46: 1620-1625, 1996
  - 24) Shibuya N, Shirbe S, Nagasato K, et al: Immunoabsorbent plasma perfusion therapy in patients with neuroimmunological disorders. In "Therapeutic plasmapheresis" (edited by Oda T, Schattauser S), ISAO Press, Cleveland, Vol 4, 1985, p. 165
  - 25) Hosokawa S, Oyamaguchi A, Yoshida O: Studies on safety and stability of immunoabsorption plasmapheresis for multiple sclerosis. *Therapeutic Plasmapheresis* VIII: 235-237, 1989
  - 26) Kanazawa H, Fujishita S, Takashima H, et al: Immunoabsorption therapy and cellular immunity. *Therapeutic Plasmapheresis* VIII: 249-253, 1990
  - 27) Schmitt E, Behm E, Buddenhagen F, et al: Immunoabsorption (IA) versus plasma exchange (PE) in multiple sclerosis—first trial of a double controlled trial. "Apheresis," Alan R Liss, New York, 1990, p. 293-296
  - 28) Origuchi T, Terada K, Fujishita S, et al: Immunomodulation in plasmapheresis. *Plasm Ther* 9: 517-520, 1990
  - 29) 渋谷統寿, 富田逸郎: 多発性硬化症の治療: 血漿交換. *神経内科* 33: 24-29, 1990
  - 30) 田平 武: Balo 病の疫学と臨床. *神経内科* 56: 488-491, 2002
  - 31) Sekijima Y, Tokuda T, Hashimoto T, et al: Serial magnetic resonance imaging (MRI) study of a patient with Balo's concentric sclerosis treated with immunoabsorption plasmapheresis. *Mult Scler* 2: 291-294, 1997
  - 32) 渋谷統寿, 松尾秀徳: リンパ球除去法 総論. *神経内科* 49: 493-498, 1998
  - 33) 石垣泰則, 佐藤 猛, 小宮忠利, 他: 吸着カラムを用いた Lymphocytapheresis による多発性硬化症の治療, Visual evoked potential による評価. *神経内科* 31: 481-486, 1989
  - 34) 高 晶星: 免疫性神経疾患に対するアフエリシス. *日アフエリシス会誌* 20: 62-68, 2001