

表 4 CCPD 暫定診断基準(文献⁷⁾より改変)

<疾患概念>同一症例に中枢神経と末梢神経の炎症性脱髄が生じる疾患

<基準>

- ① MRI 上明らかな T2 高信号病巣を脳(白質)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(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伝導遅延・伝導ブロック・時間的分散を認める
 - ③ 原因疾患が明らかでない
 - ・ 神経ボレリア感染症などの感染症, 神経サルコイドーシスや神経パーचेット病, 関節リウマチなど炎症性・自己免疫性疾患, ビタミン欠乏症や慢性アルコール中毒などの代謝性疾患, 白質ジストロフィーなどの遺伝子疾患のように, 中枢神経と末梢神経の両者を侵す原因の明らかなものは含めない
 - ・ 慢性虚血性変化と思われる非特異的 MRI T2 高信号病巣は含めない
 - ・ 糖尿病に伴うニューロパチーのように末梢神経障害の原因が明らかなものは含めない
 - ・ 腫瘍, 多発性骨髄腫, 頸椎症性脊髄症, スモン, 脊髄空洞症, 脊髄小脳変性症, 梅毒, HAM, HIV 感染, 進行性多相性白質脳症, Sjögren 症候群, ミトコンドリア病, アミロイドーシス, 血管炎, 薬剤, 毒物, その他の遺伝性疾患の関与が明らかな場合は除外する
- なお, 発症の様式は急性(1週間以内にピーク), 亜急性(1カ月以内にピーク), 慢性(1カ月を超えてピーク)いずれでもよい

<電気生理学的適格基準>

正中神経, 尺骨神経, 脛骨神経のうち, 少なくとも2つの神経において, 脱髄を示唆する所見(遠位潜時の延長, 神経伝導速度の延長, 伝導ブロック, 時間的分散, F波潜時の延長)を認める症例

HAM: HTLV-1 関連脊髄症.

表 5 CCPD 40 例における治療効果
(文献⁷⁾より改変)

治療	有効率 n/N(%)
ステロイドパルス療法	30/36(83.3)
プレドニゾン内服	21/28(75.0)
IVIg	18/27(66.7)
血漿交換	7/8(87.5)
IFN- β	1/10(10.0)

IVIg: 大量免疫グロブリン静注療法.

おわりに

CCPD の病態, 診断, 治療について概説した。本疾患の平均発症年齢が比較的若年であった点は, CIDP よりも MS に類似しているが, オリゴクロナール IgG バンド陽性例や IgG index 上昇例の割合が低い点は MS としては非典型的であった。また, IFN- β の再発予防効果は乏しく, なかにはむしろ症状を増悪させる症例があることが明らかとなった。以上のような臨床情報,

検査データからは, CCPD は CIDP や MS とは異なる病態生理が存在することが示唆される。

しかし現時点では, 本疾患を診断するための特異的なバイオマーカーは存在しない。NF155 抗体もバイオマーカーの候補の一つとして考えられるが, 同抗体は CIDP との関連も指摘されており^{8,9)}, さらなる調査が必要と考えられる。一方でこの全国調査で使用された暫定診断基準は, 前述のように多くの症例が MS や CIDP の診断基準を満たしている。このことは, 既に従来の診断基準に従って MS や CIDP と診断している症例に, CCPD が含まれうることを意味する。したがって本疾患を診断するためには, 中枢もしくは末梢神経系の脱髄を認めた症例に対し, 他方の神経系へも脱髄が及んでいる可能性を考慮することが重要である。特に MS と診断した症例に対し IFN- β を使用する際には, 本疾患の存在の可能性を改めて検討することが望ましいと考えられる。

文献

- 1) Zee PC, et al: Peripheral nervous system involvement in multiple sclerosis. *Neurology* **41**: 457–460, 1991.
- 2) Bouchard C, et al: Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* **52**: 498–503, 1999.
- 3) Adamovic T, et al: Acute combined central and peripheral nervous system demyelination in children. *Pediatr Neurol* **39**: 307–316, 2008.
- 4) Kamm C, et al: Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. *Autoimmun Rev* **11**: 196–202, 2012.
- 5) Kawamura N, et al: Anti-neurofascin antibody in patients with combined central and peripheral demyelination. *Neurology* **81**: 714–722, 2013.
- 6) Zéphir H, et al: Relapsing demyelinating disease affecting both the central and peripheral nervous systems. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79**: 1032–1039, 2008.
- 7) Ogata H, et al: A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015 Feb 11. pii:jnnp-2014-309831. doi:10.1136/jnnp-2014-309831. [Epub ahead of print]
- 8) Ng JK, et al: Neurofascin as a target for autoantibodies in peripheral neuropathies. *Neurology* **79**: 2241–2248, 2012.
- 9) Querol L, et al: Neurofascin IgG4 antibodies in CIDP associate with disabling tremor and poor response to IVIg. *Neurology* **82**: 879–886, 2014.



2014-02-20

多発性硬化症のフィンゴリモド療法

執筆年月日:2013年12月3日

掲載年月日:2014年2月20日

多発性硬化症のフィンゴリモド療法

松瀬 大

九州大学大学院医学研究院神経内科学 助教

吉良 潤一

九州大学大学院医学研究院神経内科学 教授

ポイント

- 多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) は、中枢神経系に再発と寛解を繰り返しながら増悪していく疾患であり、その再発を予防することが治療において非常に重要である。
- MSの再発予防薬として、日本ではこれまでInterferon (IFN) β が唯一保険適応として認められていたが、注射薬であり、また治療効果が認められない症例や、副作用で使用できない症例が存在する。
- 最近、MSの新たな再発予防薬として、経口薬であるフィンゴリモドが日本でも認可され、治療法の選択が可能となった。

背景

MSは中枢神経系を侵す脱髄性疾患であり、ミエリンなどの中枢神経の抗原を標的にした自己免疫性疾患であると考えられている。時間的、空間的に再発と寛解を繰り返し経過していくのが特徴である。病巣は中枢神経系のあらゆる部位に散在性に出現しうるため、その臨床症状は多様である。再発を繰り返しながら症状が蓄積し進行していくため、再発を予防することが治療に重要である。

MS再発予防薬として、日本ではこれまでIFN β のみ保険適応が認められていた。しかし注射薬であり、IFN β -1aは週に1回、IFN β -1bは2日に1回の自己注射が必要であった。また、副作用のため継続ができない症例、治療効果が認められない症例もあるため、IFN β と同等の治療効果をもつ、経口投与可能な治療薬が期待されていた。

最新の研究成果

海外ではプラセボを対照とした再発寛解型MS患者計1,272例の海外第III相2年間比較試験 (FREEDOMS 試験)¹⁾ が施行された。その結果、フィンゴリモド使用群は、プラセボと比較し年間再発率の減少、身体障害の進行がなかった患者割合の増加、頭部MRIにおけるT2強調画像上の新規または増大病変、ガドリニウム増強病変を認めた患者の減少、脳容量減少の改善が有意に認められた。

本邦においても、日本人再発型MS計171例の6ヵ月間の比較試験 (国内第II相試験) が施行された²⁾。その結果、フィンゴリモド群はプラセボ群と比較し、年間再発率の減少、MRIにおけるガドリニウム造影病巣が認められなかった患者の割合の増加、T2強調画像での新規または拡大病巣数の減少が有意に認められ、フィンゴリモドは日本人再発型MSに対しても欧米人と同じく、プラセボと比較し疾患活動性を有意に抑制することが示された。

MSでは脳脊髄液中のT細胞が中枢神経内で活性化して病変を形成するといわれる³⁾。したがって、この作用を抑制することが再発の制御に有効と考えられる。二次リンパ組織からのリンパ球の移出には、スフィンゴシン1

-リン酸(S1P)受容体が重要な役割を果たしている⁴⁾。フィンゴリモドは生体内で速やかにリン酸化され、リンパ球上のS1P1受容体の内在化を誘導する機能的アンタゴニストとして作用し、リンパ球のリンパ節からの移出を抑制することで、末梢血リンパ球数が減少する。このような作用機序により、フィンゴリモドはMSの末梢血リンパ球に含まれる自己反応性T細胞の中樞神経系への浸潤を抑制することにより、MSの再発抑制効果を発現すると考えられている⁵⁾。

臨床上の意義

フィンゴリモドは、再発寛解型MSの再発予防および身体的障害進行抑制の治療効果が認められた。通常成人へのフィンゴリモドの投与量は1日1回0.5mg経口投与である。製剤が経口内服薬であるため、治療コンプライアンスの面ではIFN β より有用である。進行型MS、抗アクアポリン(aquaporin; AQP)4抗体陽性例、3椎体以上の脊髄長大病変を有する例に対する有効性および安全性は確立していない。

診療ガイドラインとの関係

「多発性硬化症治療ガイドライン2010」作成時はフィンゴリモド発売前であったため、本剤については記載されていない。フィンゴリモドに関するガイドラインの追加情報は、神経免疫学会HPに掲載されている(http://www.neuroimmunology.jp/_files/ms-fingolimodo.pdf)。追加ガイドライン情報では、本剤の本邦での選択基準について、現時点ではヨーロッパと同様に、再発寛解型MSのうち、IFN β で効果が認められなかった患者、IFN β の副作用などで継続困難であった患者、あるいは疾患活動性の高い患者を適応とする第2選択薬とした位置づけが望ましいとされている。

今後の展望

フィンゴリモドは海外でも2010年に認可されたばかりであり、現在、長期安全性・有効性のデータを集積中である。現在本邦では前述のように、再発寛解型MS患者における第2選択薬としての位置づけであるが、アメリカのFDAにおいてはすでに第1選択薬として位置付けられている。今後長期データが明らかになるにつれ、日本でも第1選択としての位置づけとなる可能性がある。また、現在多くのMS再発予防治療薬が開発中であり、今後薬剤の選択肢が増えることが予想され、より患者の病態と薬剤の特性を考慮した治療法の選択が必要となってくるであろう。

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362: 387-401. ([PubMed](#))
- 2) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2012; 18: 1269-1277. ([PubMed](#))
- 3) Kivisakk P, Mahad DJ, Callahan MK, et al. Expression of CCR7 in multiple sclerosis: implications for CNS immunity. *Ann Neurol* 2004; 55: 627-638. ([PubMed](#))
- 4) Matloubian M, Lo CG, Cinamon G, et al. Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 2004; 427: 355-360. ([PubMed](#))
- 5) Brinkmann V. FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *Br J Pharmacol* 2009; 158: 1173-1182. ([PubMed](#))

* トピックスは、診療ガイドラインの標準的な作成手法に基づくものではありませんが、Mindsが専門家に依頼し、執筆時点での新しい話題について執筆していただいたものです。日本医療機能評価機構 Mindsの公式見解を示すものではありません。

VIII-9 多発性硬化症・視神経脊髄炎

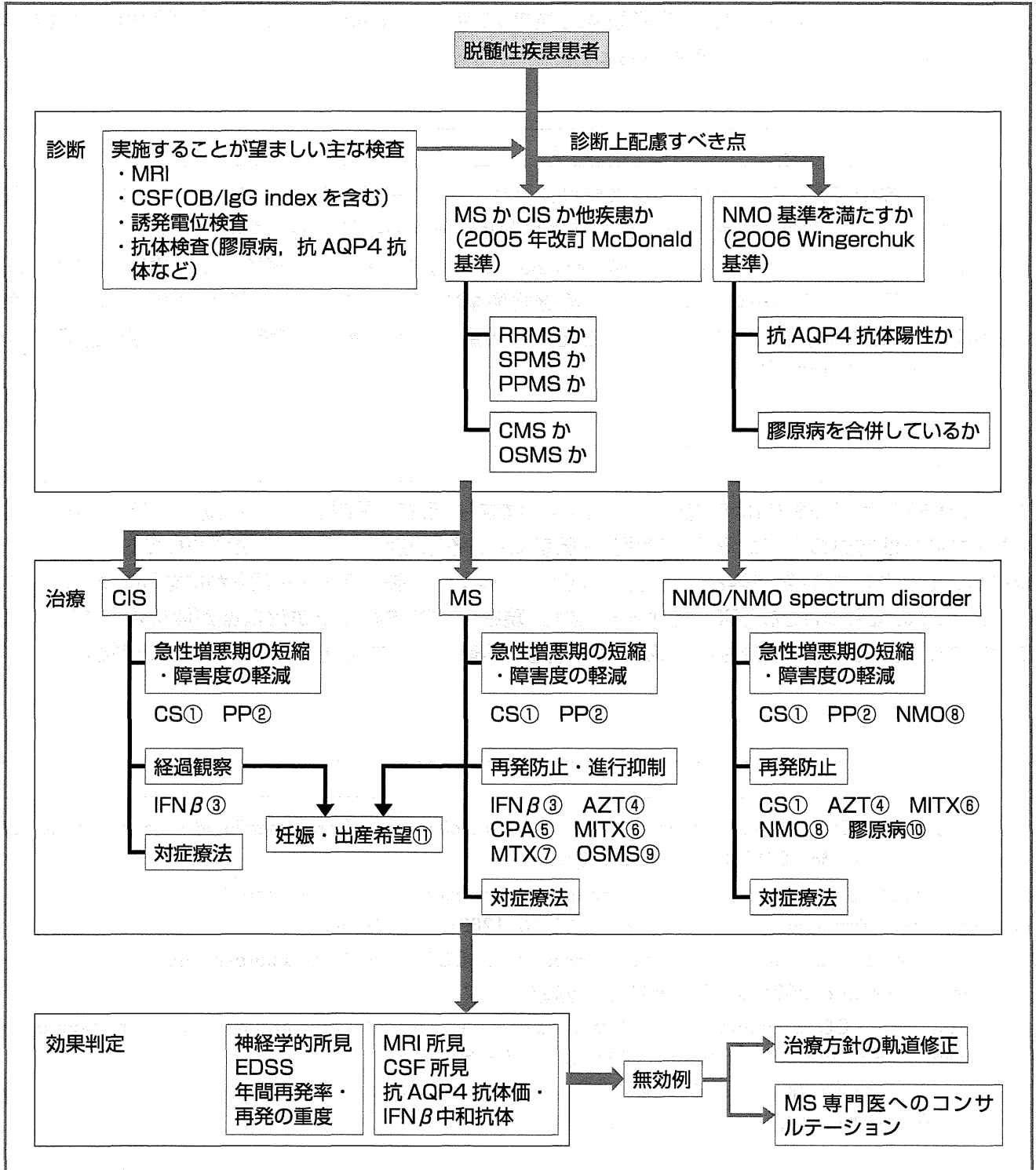
多発性硬化症治療ガイドライン 2010(2010)

九州大学大学院医学研究院神経内科学助教
九州大学大学院医学研究院神経内科学教授

松瀬 大
吉良 潤一

アルゴリズム

多発性硬化症(MS)診断から治療法選択に至るプロセス



(「多発性硬化症ガイドライン」作成委員会 編：多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 医学書院, 2010 より許諾を得て転載)

診断：脱髄性疾患患者を診た場合、McDonald 基準などを参考に、多発性硬化症 (MS) か他疾患かを鑑別する。また視神経と脊髄を選択的に侵す視神経脊髄炎 (NMO) が疑われる例では、Wingerchuk 基準などを参考に診断する。これらの判断には、臨床症状、神経学的所見のほか、脳・脊髄 MRI、髄液検査 (CSF) [オリゴクローナル (IgG) バンド (OB) や IgG index を含む]、各種誘発電位検査、末梢血の自己抗体検査 [抗アクアポリン 4 (AQP 4) 抗体や膠原病関連抗体など] などが有用である。単相性の経過の場合は MS とは診断できず、clinically isolated syndrome (CIS) との診断になる。MS の病型に関しては、再発寛解型 MS (RRMS) か、一次進行型 MS (PPMS) か、二次進行型 MS (SPMS) かを判定する。中枢神経系全般において広範に病変を来す通常型 MS (CMS) と、視神経、脊髄に比較的選択的に病変を来す視神経脊髄型 MS (OSMS) という分類もなされている。NMO が疑われる例では、抗 AQP 4 抗体を測定する。脊髄炎が MRI 上 3 椎体以上の長さである、視神経障害が高度、両側視神経炎を呈する、髄液細胞数が 50 個/ μL 以上などの検査結果は、より NMO を示唆する所見である。

治療：MS では急性増悪期の短縮・障害度の軽減については、副腎皮質ステロイド (CS, 図中①) や血漿浄化療法 (PP, 図中②) が選択される。再発防止・進行抑制に関しては、インターフェロン β (IFN β , 図中③) を第一に考え、治療抵抗例や使用が難しい例には第二選択として、アザチオプリン (AZT, 図中④)、シクロホスファミド (CPA, 図中⑤)、ミトキサントロン (MITX, 図中⑥)、メトトレキサート (MTX, 図中⑦) を考慮する。OSMS (図中⑨) や妊娠・出産希望症例 (図中⑩) には治療法選択に別途配慮が必要である。CIS 例の急性期治療は MS と同様に、CS, PP が選択される。急性期を過ぎた後は、再発の有無を、MRI 画像も含め慎重に経過観察する。NMO の治療 (図中⑧) に関しては、MS と異なる部分があるため注意が必要である。NMO 基準を満たす例、NMO spectrum disorder 例では、急性増悪期の治療がきわめて重要であり、CS や PP が選択される。ステロイドパルス療法が無効例は、PP の施行が必要になることが多い。再発防止には CS, AZT, MITX などが使用される。NMO にはシェーグレン症候群などの膠原病合併 (図中⑩) が多いのも特徴である。

治療効果判定：臨床的な効果判定は神経学的所見に基づき行われる。障害度の評価には、Kurtzke の総合障害度スケール (EDSS) が用いられることが多い。長期的には年間再発率の変化、再発の重症度などが参考となる。MRI 上の新規 T2 病変の数、造影病巣の数・出現頻度なども疾患活動性や治療への反応性を考えるうえで参考となる。また再発時の顕著な髄液細胞増多なども疾患活動性を考えるうえでの補助的な指標となる。臨床所見、検査所見を含めて総合的に治療反応性を評価する。IFN β の無反応例では、IFN β 中和抗体や抗 AQP 4 抗体の測定が有用な場合がある。治療無反応例では、治療方針の軌道修正を行うか、MS 専門家へコンサルテーションすることが望ましい。

総説

定義

① MS は中枢神経系を侵す脱髄性疾患であり、ミエリンなどの中枢神経の

抗原を標的にした自己免疫性疾患であると考えられている。時間的、空間的に再発と寛解を繰り返し経過していくのが特徴である。

- ②MS は病巣が中枢神経系のあらゆる部位に散在性に出現しうるため、その臨床症状は多様である。
- ③NMO は壊死性脱髄を呈する急性の視神経炎や脊髄炎を呈する炎症性疾患で、Wingerchuk 基準などを参考に診断する。

診断

- ①MS の診断基準として国際的に用いられているのは、McDonald の診断基準であり、中枢神経症候の時間的・空間的多発性を臨床的、あるいは画像的に証明することを求めている。本ガイドラインでは2005年の診断基準が用いられているが、その後2010年に改訂されており、2010年改訂版を表1に示す。
- ②MS の病型は、臨床経過によりRRMS, PPMS, SPMS に分類さ

れる。臨床的には神経学的な増悪を繰り返すRRMSがほとんどだが、経過中に再発とは無関係に神経症状が慢性的に悪化するSPMSに移行することが多い。PPMSは、病初期から慢性進行性の経過をとり、再発のないものをいう。病変分布の特徴によって、大脳、小脳、脳幹を含む中枢神経系全般において広範に病変を来すCMSと、視神経、脊髄に比較的選択的に病変を来すOSMSという分類もなされている。初発でかつ明らかな他疾患による原因がない場合、CISとして分類される。

- ③NMO の診断基準としては、Wingerchuk 基準(表2)が用いられている。表中のNMO-IgGは、抗AQP4抗体と同等と考えてよい。抗AQP4抗体は、NMO患者における特異度が高く、診断に重要な役

表1 McDonald の多発性硬化症診断基準(2010年改訂版)

臨床像	診断に必要な追加事項
2回以上の増悪と2個以上の臨床的他覚的病巣 2回以上の増悪と1個の臨床的他覚的病巣 1回の増悪と2個以上の臨床的他覚的病巣 1回の増悪と1個の臨床的他覚的病巣(CIS) MSを示唆する進行性の増悪(PPMS)	なし 空間的多発の基準(a) 時間的多発の基準(b) 空間的多発の基準(a)+時間的多発の基準(b) 1年以上進行性の増悪を示し、かつ以下の3つのうち2つを満たす ①MRIにおいて、特徴的な領域(脳室周囲、皮質直下、テント下)の2領域以上に1つ以上のT2病変 ②2個以上の脊髄MRI病巣 ③髄液オリゴクローナルバンド陽性、もしくはIgGインデックスの上昇

(a)次のいずれかを満たす。①MRIにおいて、特徴的な領域(脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄)の2領域以上に1つ以上のT2病変。②または他の病巣に由来する臨床的増悪(を待つ)。

(b)次のいずれかを満たす。①MRIで2つ以上のT2病変があり、1つ以上の造影病変と1つ以上の非造影病変。②再検したMRIで新たなT2病変の確認、あるいは新たな造影病変。③または2回目の臨床的増悪(を待つ)。

※「増悪」とは、炎症性脱髄性の機序が想定される神経学的障害が24時間以上続いていることが、自覚的あるいは他覚的に確認されるもの。

表2 NMOの診断基準(2006)

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 以下の3項目のうち2つを満たす
 - a) 3椎体以上の長さを有する脊髄MRI病巣
 - b) 初発時の脳MRI病巣がMSの診断基準を満たさない
 - c) NMO-IgGが末梢血で陽性

(Wingerchuk DM, et al : Neurology 66 : 1485-1489, 2006 より改変)

割を果たす。

治療方針

治療は、急性期の治療と、慢性期の再発・障害進行防止治療に大別される。

- ① MS(CISも含む), NMOいずれにおいても、急性期の治療として最も一般的なものが副腎皮質ステロイド薬であり、短期的な機能改善を促進する効果を認める。まずステロイドパルス療法を行い、後療法として経口プレドニゾロンを漸減投与することが一般的に行われている。ステロイド不応例や投与困難例については、血漿浄化療法が勧められる。
- ② MS(CISも含む)の場合、慢性期の再発・障害進行防止治療としての第一選択はIFN β である。IFN β -1bの場合は800万単位隔日皮下注、IFN β -1aの場合は30 μ gを週1回筋注する。臨床的あるいは画像上の再発を認めるSPMSでは再発予防効果が認められ、身体機能障害の進行を抑制する効果が期待できるので、投与を行うことが勧められている。一方PPMSでは、進行を防止

する効果は実証されていない。OSMS患者にも使用が推奨されるが、CMS患者と比べ再発率が高いと報告されており、OSMS患者にはIFN β 無効症例が少なからず含まれていると考えられている。関節リウマチ、シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスなどの膠原病や、自己免疫性甲状腺疾患の合併がある場合は、IFN β はそれらを増悪させる可能性があるため、その投与は勧められない。流産や新生児の低体重のリスクを高くするため、妊娠時には禁忌である。IFN β 無効、ないし使用不可能な症例につき、AZT, CPA, MITX, MTXなどの免疫抑制薬が使用されることもあるが、妊娠、授乳時には原則禁忌である。

- ③ NMO患者、抗AQP4抗体が陽性である場合の慢性期の再発・障害進行防止治療については、IFN β の新規投与は推奨されない。通常急性期ステロイドパルス療法の後、経口プレドニゾロンを1mg/kgから開始し、数ヵ月かけて漸減する。プレドニゾロンの投与期間や維持量については確立された方法がないが、10mg/日以下で有意に再発が多くなるという報告や、10~20mg隔日を維持量とするのがよいという意見もあり、1つの目安になると考えられる。また免疫抑制薬の有用性も示されており、AZTが用いられることが多い。その他MITXが使用される場合もある。

最近の話題

- ①本ガイドライン作成後、2010年にMcDonaldの診断基準が改訂され、現在MSではこちらの診断基準が用いられている。
- ②2011年より、MSに対する新たな再発・障害進行防止治療薬として経口薬であるフィンゴリモドが使用可能となっており、現在では長期の安全性のデータが蓄積されつつある段階なので、IFN β 無効例や使用不可能例、疾患活動性の高い例などが治療の対象の第二選択に位置づけられている。(日本神経免疫学会HPにガイドラインあり http://www.neuroimmunology.jp/_files/ms-fingorimodo.pdf)。



POINT

ガイドライン活用のポイント

- ▶フローチャートに従って診断を行い、示された治療法選択のプロセスに基づき治療法を選択する。治療については治療薬や診断、その他治療法選択に影響を与える要素別に項目が設けてある。診断や患者の状態、考慮している治療薬など該当する項目を参照しながら治療方法を選択していくことができる。
- ▶ガイドライン作成後にMS診断基準が改訂され、再発・障害進行防止治療薬としてフィンゴリモドが新たに認可されている。近年新規治療薬の開発も進んでいるため、最新の情報も参照しながらの活用が望ましい。

専門医へのコンサルト

初期診断の確定と、治療法の決定、特に慢性期治療法の決定は患者の予後に大きく影響するため、専門医へのコンサルトが望ましい。治療法が確定後も定期的な経過観察が必要であり、治療法変更の検討が必要な場合も専門医の判断が求められる。

具体的処方

病型分類	処方例	ポイント
【治療方針】治療は、急性期の機能回復を目的とした治療と、慢性期の再発・障害進行防止を目的とした治療に大別される。		
▶MS(CISも含む) i) 急性期治療	①ソル・メドロール 1000 mg/日、3日間 点滴静注 上記無効例、投与困難例 ②血漿浄化療法 隔日2~3回/週、状況により翌週にさらに2~3回	①ステロイドパルス療法。急性増悪後の機能回復を促進する。長期的な機能改善作用は明らかでない。後療法として経口プレドニンを漸減投与することもあるが、その意義は明確でない。 ②隔日2~3回/週(2週間まで)、7回/月まで、一連の病態に対して3ヵ月間に限り保険適用がある。急性増悪期の病態鎮静化と寛解を促進する。長期的な改善は証明されていない。

病型分類	処方例	ポイント
ii) 慢性期の再発・障害進行防止治療	①～③のうちいずれか ①ベタフェロン 800万IU, 隔日に皮下注 ②アボネックス 30 μ g \times 1回/週, 筋注 ③イムセラ またはジレニア 0.5mg \times 1回/日	①はIFN β -1b, ②はIFN β -1aである。通常患者本人, もしくは患者家族による注射を行う。 ③2010年ガイドライン作成後に認可され, RRMSの再発予防および身体的障害進行抑制の治療効果が認められる。進行型MS, 抗AQP4抗体陽性例, 3椎体以上の脊髄長大病変を有する例に対する有効性および安全性は確立していない。投与開始後, 数日間にわたり心拍数の低下作用がみられることがあるので, 適切な処置が行える管理下で投与を開始することが必要。
▶ NMO i) 急性期治療	①ソル・メドロール 1000mg/日, 3日間点滴静注, その後プレドニンを1mg/kg/日から開始して数ヵ月かけて漸減 上記無効例, 投与困難例 ②血漿浄化療法 隔日2~3回/週, 状況により翌週にさらに2~3回	①NMOの急性増悪による視神経炎ないし脊髄炎は, 多くの場合は重症であり, 積極的な治療を行うことが重要である。
ii) 慢性期の再発・障害進行防止治療	①プレドニン (急性増悪期のステロイドパルス療法後), 1mg/kg/日から開始して数ヵ月かけて漸減, 10mg \times 1回/日程度で維持 ②イムラン 50~100mg/日	②しばしばプレドニン内服と併用される。

日本医師会雑誌 第142巻 特別号(2)
平成25年10月15日発行

生涯教育シリーズ — 85

神経・精神疾患診療マニュアル

別刷

日本医師会

多発性硬化症

Multiple sclerosis (MS)

松瀬 大 Dai Matsuse / 吉良潤一 Junichi Kira

概念

多発性硬化症 (MS) は、中枢神経系を侵す脱髄性疾患であり、ミエリンなどの中枢神経の抗原を標的にした自己免疫性疾患であると考えられている。時間的、空間的に再発と寛解を繰り返し経過していくのが特徴である。病巣は中枢神経系のあらゆる部位に散在性に出現しうるため、その臨床症状は多様である。病因は現在のところ確立されていないが、遺伝的、環境的要因双方が発症のリスクになると考えられている。若年成人、とくに女性に好発し、高緯度地域や白人においてその有病率は高い。

症状と神経学的所見

MS の臨床症状は病巣部位によってさまざまだが、視力・視野障害、対麻痺、片麻痺、痙縮、排尿障害、感覚障害などが主なものである。発症は急性であることが多いが、亜急性に、あるいは緩徐に発症することもある。

神経学的所見としては、視神経乳頭蒼白や視神経萎縮、視野欠損などの視神経障害、内側縦束 (medial longitudinal fasciculus : MLF) 症候群などに代表される眼球運動障害、対麻痺や片麻痺などの運動障害、感覚障害、腱反射亢進、病的反射の出現、痙縮、膀胱直腸障害、小脳運動失調などがみられる。そのほか大脳の病巣などにより、認知機能が障害されることがある。精神症状としては、抑うつ、不安、多幸症なども認めることがある。脳幹病変により三叉神経痛、顔面神経麻痺、構音、嚥下障害、めまい、難聴などをきたすこともある。

検査所見

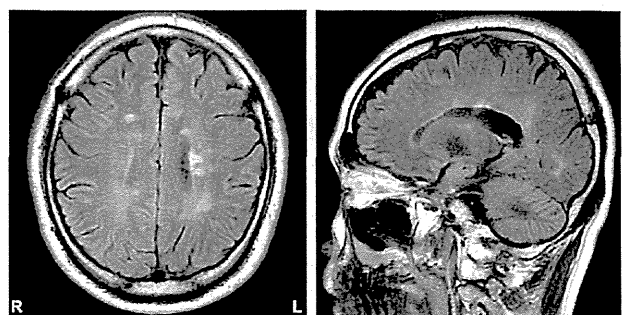
MS の病変を検出する方法として、MRI は有用性が高い。一般に MS の頭部 MRI 画像では、側脳室周囲から大脳白質に垂直方向に伸びる卵円形のプラークや脳梁病変などがみ

られる (図 1)。脊髄 MRI では、病巣は 2 椎体を超えず明瞭な T2 高信号を呈することが特徴とされる。MS の急性期病巣は、ガドリニウムによって増強効果を認めることが多い。

血液検査では、MS に特異的な所見は乏しい。髄液細胞数と総タンパク量は本症の約 2/3 では正常であるが、増悪期には軽度の細胞増多と総タンパク量増加がみられることがある。ミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) の上昇、IgG index の上昇、髄液中のオリゴクローナルバンド陽性などがみられることもある。誘発電位検査は MRI では描出されない病変の証明において非常に有用であり、視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP)、体性感覚誘発電位 (somatosensory evoked potential : SEP)、運動誘発電位 (motor evoked potential : MEP) が用いられる。

診断

MS の診断基準として国際的に用いられているのは、マクドナルドの診断基準であり (表 1)、中枢神経症候の時間的・空間的多発性を臨床的、あるいは画像的に証明することを求めている。多発性硬化症の病型には、臨床経過により、再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS)、一次進行型 MS (pri-



a. 軸位断

b. 矢状断

図 1 MS 患者の頭部 MRI 画像 (FLAIR)

側脳室周囲から大脳白質に垂直方向に伸びる卵円形のプラークや脳梁病変などがみられる。

mary progressive MS : PPMS), 二次進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS) に分類される。臨床的には神経学的な増悪を繰り返す RRMS がほとんどだが、経過中に再発とは無関係に神経症状が慢性的に悪化する SPMS に移行することが多い。PPMS は、病初期から慢性進行性の経過をとり、再発のないものをいう。

治療

MS の治療は、急性期の治療と慢性期の再発・障害進行防止治療に大別される。

急性期の治療として最も一般的なものがステロイドであり、短期的な機能改善を促進する効果を認める。ステロイドパルス療法としては、メチルプレドニゾロン 500 mg/日以上を 3~5 日間点滴静注する (1,000 mg を 3 日間連続で行うことが多い)。後療法として経口プレドニゾロンを漸減投与することが一般的に行われている。

ステロイド不応例や投与困難例については、血漿交換療法が勧められる。使用方法としては、隔日 2~3 回/週、7 回/月まで保険適用である。

慢性期の再発・障害進行防止治療としてのファーストラインは IFN β である。IFN β -1b の場合は 800 万単位隔日皮下注、IFN β -1a

の場合は 30 μ g 週 1 回筋注することが通常の使用方法である。臨床的あるいは画像上の再発を認める SPMS では再発予防効果が認められ、身体機能障害の進行を抑制する効果が期待できるので、投与を行うことが勧められている。一方、病初期から慢性進行性の経過をとる PPMS では、進行を防止する効果は実証されていない。2011 年より、新たな再発・障害進行防止治療薬として経口薬であるフィンゴリモドが使用可能となっている。IFN β 、フィンゴリモド無効、ないし使用不可能な症例につき、アザチオプリン、シクロホスファミド、ミトキサントロン、メトトレキサートなどの免疫抑制薬が使用されることもある。

経過と予後

MS は前述のように、再発寛解を繰り返しながら症状が蓄積し、少なからず進行性の経過に転じていく疾患である。RRMS から SPMS に移行する確率はおよそ 50% に近く、いったん進行期に至れば、ほぼ半数の患者は 5~6 年以内に補助具なしでは歩行できなくなるという報告もある。近年、早期診断や新治療法の開発が目立っており、本疾患の予後の改善が期待される。

表 1 マクドナルドの多発性硬化症診断基準 (2010 年改訂版)

臨床像	診断に必要な追加事項
2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	なし
2 回以上の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣	空間的多発の基準 (a)
1 回の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	時間的多発の基準 (b)
1 回の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣 (CIS)	空間的多発の基準 (a) + 時間的多発の基準 (b)
MS を示唆する進行性の増悪 (PPMS)	1 年以上進行性の増悪を示し、かつ以下の 3 つのうち 2 つを満たす ① MRI において、特徴的な領域 (脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄) の 2 領域以上に 1 つ以上の T2 病変 ② 2 個以上の脊髄 MRI 病巣 ③ 髄液オリゴクローナルバンド陽性、もしくは IgG インデックスの上昇

(a) 次のいずれかを満たす。① MRI において、特徴的な領域 (脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄) の 2 領域以上に 1 つ以上の T2 病変。② またはほかの病巣に由来する臨床的増悪 (を持つ)。

(b) 次のいずれかを満たす。① MRI で 2 つ以上の T2 病変があり、1 つ以上の造影病変と 1 つ以上の非造影病変。② 再検した MRI で新たな T2 病変の確認、あるいは新たな造影病変。③ または 2 回目の臨床的増悪* (を持つ)。

* : 「増悪」とは、炎症性脱髄性の機序が想定される神経学的障害が 24 時間以上続いていることが、自覚的あるいは他覚的に確認されるもの。

(Polman CH. et al: *Ann Neurol*, 2011;69:292-302 より引用, 改変)

A

多発性硬化症 (MS)

すぐに役立つ 診療のエッセンス

- 多発性硬化症 (MS) は、中枢神経の脱髄が時間的、空間的に散在する慢性炎症性脱髄疾患である。
- 病因は未確立であり、遺伝的、環境的要因双方が関連していると考えられている。
- 中枢神経系のあらゆる部位に散在性に病巣が出現しうるため、その臨床症状は多様である。
- 診断のためには神経学的所見が重要であるが、診断基準ではMRI画像所見の有用性が高く位置付けられている。
- 急性期の治療法としては、ステロイド薬や血漿交換、再発・障害進行の予防としては、IFN- β 、fingolimod、免疫抑制薬などが挙げられる。
- 抗アクアポリン4 (AQP4) 抗体陽性例、視神経脊髄炎 (NMO)、視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS)、膠原病合併例、妊娠・出産時などは、それぞれの病態に応じた対応が必要である。
- 再発寛解を繰り返しながら症状が蓄積し、進行性の経過に転じていくものも多い。

1 臨床疫学

— キーポイント —

- MSの病因はまだ確立しておらず、遺伝的、環境的要因双方が発症のリスクになると考えられている。
- 若年成人、とくに女性に好発し、高緯度地域や白人においてその有病率は高い。
- 世界中で200万人以上の患者がおり、第4回全国臨床疫学調査 (2004年) では、日本には約9,900人、男女比は1:2.9、有病率は10万人対7.7人で、増加傾向である (特定疾患としては約14,000人の患者が登録されている)。
- 臨床経過により、再発寛解型MS (RRMS)、一次進行型MS (PPMS)、二次進行型MS (SPMS) に分類され、RRMSでは病変分布の特徴によって通常型MS (CMS) と視神経脊髄型MS (OSMS) という分類もなされている。
- アジア人にはOSMSが多く、国内では南日本でその型の有病率が高い。

a 世界でのMSの疫学

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) は、その病因は現在のところ確立されていないが、その発症リスクの因子として遺伝的、環境的要因双方の関与が疫学調査で示唆されている。若年成人のうち、とくに女性に好発し、世界中での患者数は200万人以上にのぼる。高緯度地域や白人においてその有病率は高く、人種によって10ないし100倍もの有病率の差がある¹⁾。高有病率 (10万人対30人以上の有病率) 地域は、北欧、米国北部、カナダ、オーストラリア南

部、ニュージーランドなどであり、これらはいずれも北欧由来のコーカソイド人種が主として移民した地域である。アジアでは、地中海沿岸とペルシア湾岸のアラブ人は高有病率、インド人、中国人、日本人、韓国人、マレーシア人、タイ人などは比較的低い有病率となっている。とくに台湾や香港、インドでは10万人対1人以下のきわめて低い有病率が報告されている²⁾。日本における有病率は2004年の第4回全国臨床疫学調査の解析で10万人対7.7人であったが³⁾、増加傾向にある。

MSには、①再発寛解型MS (relapsing-remitting MS : RRMS)、②一次進行型MS (primary progressive MS : PPMS)、③RRMSが再発寛解を繰り返す過程で進行型へ移行する二次進行型MS (secondary progressive MS : SPMS)がある。RRMSにおいて、病変分布の特徴によって従来より、大脳、小脳、脳幹を含む中枢神経系全般に広範に病変をきたす通常型MS (conventional MS : CMS)と、視神経、脊髄に比較的選択的に病変をきたす視神経脊髄型MS (opticospinal MS : OSMS)に分類してきた²⁾。このOSMSはアジア人種に比較的多くみられているが、欧米における再発寛解型の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) と同一の疾患とする概念も提唱されている⁴⁾。

b 日本における日本人MS推定患者数と構成

2004年に報告された第4回MS全国臨床疫学調査^{3,5)}において推定されたMS患者数は9,900人で、男女比は1 : 2.9であった。有病率は10万人対7.7人であった。2004年以前の全国臨床疫学調査における推定患者数とともに図1a⁶⁾に示す。1972年の調査結果に比べ、その後約30年の間に推定患者数は4倍以上に急激に増加している。また1972年では男女比1 : 1.7であったのが、1982年では1 : 2.3、1989年には1 : 2.6、そして2004年には1 : 2.9と女性の占める割合が増え、女性の患者数の増加が著しい。次に年齢構成をみると、1989年の調査時にみられた30歳代の発症時期のピークは20歳代に若年化し、1989年にみられた50歳代前半の小さな発症時期のピークは2004年には不明瞭化した (図1b)⁶⁾。病型ごとに発症年齢の分布をみると、CMSでは20歳代前半に一峰性のピークがあるのに対し、OSMSに視神経、脊髄および脳幹に臨床徴候が限局した視神経脊髄脳幹型MS (optic-brainstem-spinal MS : OBSMS)を合わせた1群では、20歳代前半と30歳代前半とに二峰性のピークを認めた。つづいて、これまでの調査において有病率が人口10万人対3人を越えた報告のある北緯37°以北の地域と、3人を越えた報告のない北緯37°以南の地域とに分け (図2a)、日本全体および出生地と居住地ともに南北どちらかの地域内に限られる症例群について、それぞれ各臨床病型の内訳をみた (図2b)⁶⁾。2004年の全国臨床疫学調査において、日本全体ではMS全体の58%をCMSが占め、次いでOSMSが17%であった。その他、脊髄由来の臨床症状のみを呈する脊髄型MS (SMS)、OBSMS、脳幹由来の臨床症状のみを呈する脳幹型MS (brainstem MS : BSMS)の順で多かった。一方で、北日本においてはCMS、OBSMS、BSMSの占める割合が南日本よりも多く、南日本では北日本に比べOSMS、SMSの占める割合が高かった。また、MS全体に占めるOSMSの割合は、高緯度ほど低いという有意な負の相関がみられた (図2c)⁶⁾。またOSMSに対するCMSの割合が、“南日本生まれ・南日本居住”例に比べ“北日本生まれ・北日本居住”例で有意に高かったのに対し、北日本、南日本間を移住した症例群では、CMSの割合は“北日本生まれ・北日本居住”群と“南日本生まれ・南日本居住”群との中間の値であった (図2d)⁶⁾。

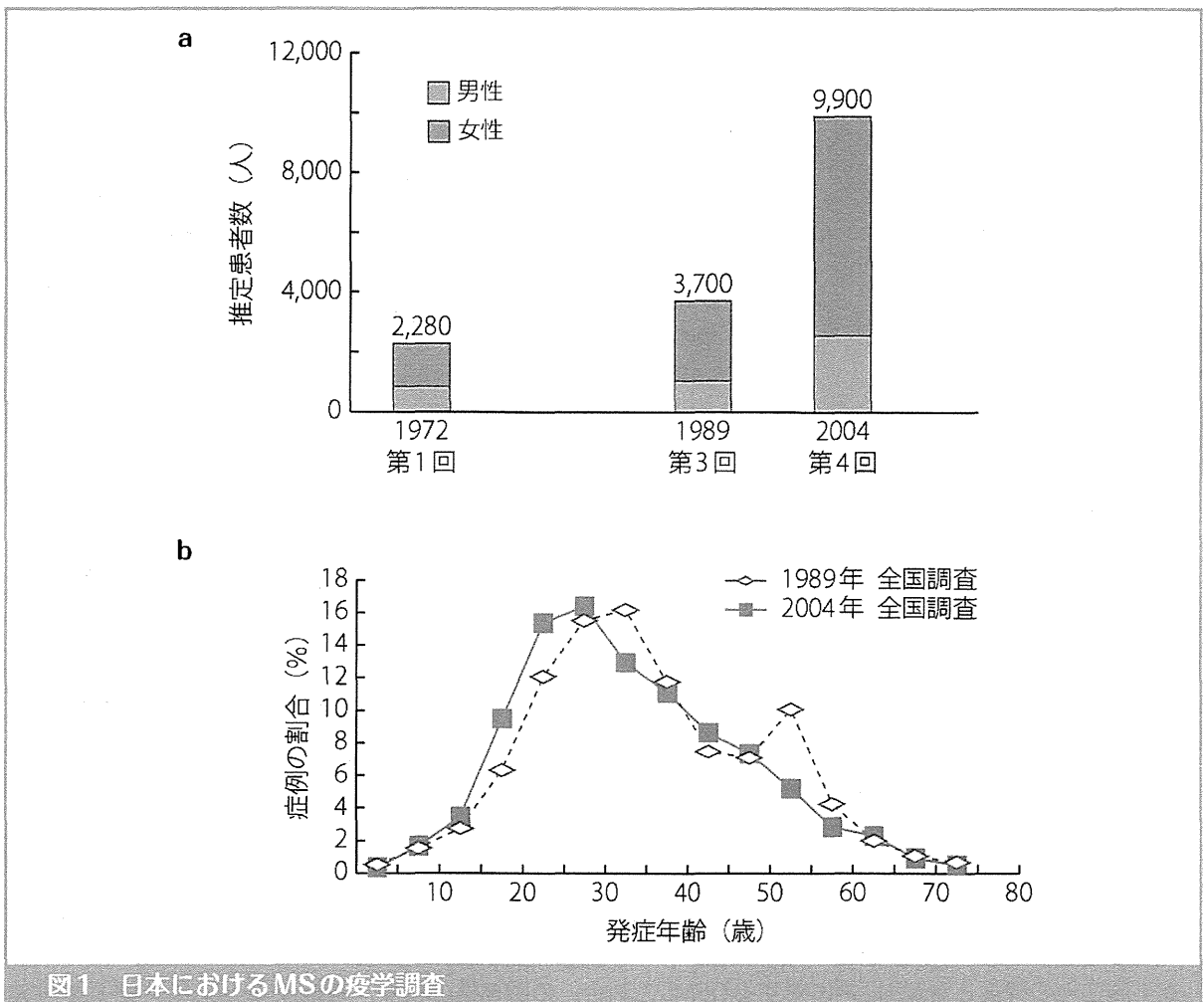
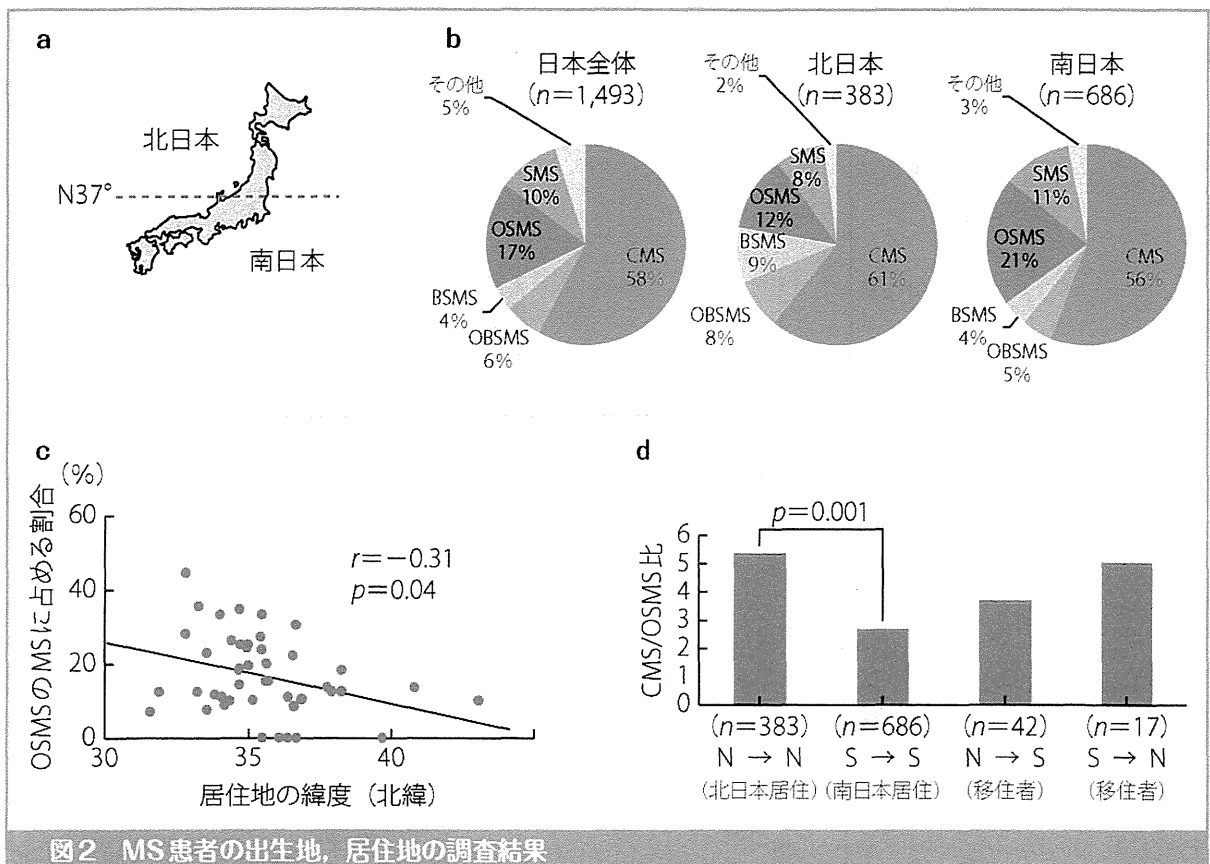


図1 日本におけるMSの疫学調査

- a** : MS推定患者数および男女比の推移。1972年の調査時から30年以上にわたり、推定患者数が急増している。また、女性の占める割合も大きく増加している。
- b** : 1989年、2004年全国臨床疫学調査におけるMS発症年齢の分布。1989年の調査時にみられた30歳代の発症時期のピークは20歳代に若年化し、1989年にみられた50歳代前半の小さな発症時期のピークは2004年には不明瞭化した。

(文献6より引用)

世代ごとのCMSの割合の推移について検討したところ、若い世代ほどMS全体に占めるCMSの割合が高く、とくにこの傾向は北日本に居住する患者群で顕著であった。



- a** : 緯度による南北日本の分割。
b : 2004年全国臨床疫学調査におけるMSの各臨床病型の内訳。出生地および居住地ともに北緯37°以北の北日本である症例群と37°以南の南日本である症例群に分けて示す。
c : 居住地の緯度と全MS症例に対するOSMSの割合との関連性の検討。緯度が高いほど全MSに対するOSMSの割合が低く、有意な負の相関があった。
d : 居住地、移住の有無によるCMS/OSMS比の比較。矢印の起点は出生地、終点は現在の居住地を示す。
 (b~dは文献6より引用)

2 症状と神経学的所見

— キーポイント —

- MSの病巣は中枢神経系部位に散在的に出現しうるため、臨床症状は多様となる。
- 初発症状としては視力障害、しびれ、運動麻痺、歩行障害が多い。
- 再発を繰り返すと、完全には寛解せず徐々に症状が蓄積していくことが多く、半数は10年で進行性の経過へと変化していく。
- 神経学的所見は症状に応じさまざまだが、腱反射の亢進、病的反射の出現、感覚障害を伴う片麻痺・対麻痺などを認めることが多い。
- 病巣部位に応じ、視神経乳頭蒼白や視神経萎縮、眼球運動障害、小脳性運動失調、膀胱直腸障害、認知機能障害などもみられることがある。

a 症状

MSの経過中に認められる主な臨床症状を表1に示す。本疾患は、中枢神経組織内のどの部位も侵す可能性があり、そのため臨床症状は多様である。日本での疫学調査では、初発症状としては視力障害、しびれ、運動麻痺、歩行障害が多い。再発・寛解を繰り返す中で、あらゆる神経症状が認められるが、視力・視野障害、対麻痺、片麻痺、痙縮、排尿障害、感覚障害を認めることが多い。初発の場合も再発の場合も基本的には同様の症状を呈しうるが、再発を繰り返すと徐々に症状が完全には寛解せず蓄積していくことが多く、SPMSのように進行性の経過と変化していくものも多い（10年で約半数）。発症は過労などが誘因になることも多く、前駆症状として全身倦怠感、頭痛、胃腸症状、感冒様症状などを呈することがある。発症は急性であることが多いが、亜急性にあるいは緩徐に発症することもある。入浴後など体温が上昇した際に神経症状が増悪することがあり、Uhthoff徴候と呼ばれる。また、突発性に30秒～数分以内の持続で上下肢の痛みや異常感覚が先行して、手、足の強直が生じる、有痛性強直性攣縮（painful tonic spasm）が起こることもある。てんかん発作（大発作）はまれであるが、起こる場合もある。進行期になると健忘、記銘力低下などの認知機能障害の出現も認められる。

b 神経学的所見

1) 視神経障害

視神経障害を認める場合、眼底鏡検査による視神経乳頭蒼白や視神経萎縮、視野障害などが認められる。2、3秒ごとにペンライトの光で患者の瞳孔を交互に照らすと、患側眼の光覚が低下しているために患側眼を照らした際に、かえって瞳孔が散大する徴候（Marcus-Gunn sign）がみられうる。視野では中心暗点と周辺視野狭窄、視野障害が認められる。

2) 眼球運動障害

内側縦束（medial longitudinal fasciculus：MLF）症候群がみられることがしばしば特徴的

表1 MSの経過中に認められる神経症状（%）

精神症状	17.4	痙縮	47.6
失語、失行、失認	4.1	病的反射（Babinski反射）	58.7
全身痙攣	3.8	感覚障害	
視力障害	56.1	・顔面	21.2
視神経萎縮	32.3	・一定のレベル以下	37.9
視野障害	27.8	・半側	33.7
複視	21.3	横断性脊髄炎	27.4
眼振	27.1	・再発性	15.4
構音障害	21.9	四肢失調	26.3
嚥下障害	10.4	体幹失調	30.5
顔面麻痺	13.3	排尿障害	49.6
四肢麻痺	18.4	有痛性強直性攣縮	18.1
対麻痺	43.4	Lhermitte徴候	29.7
片麻痺	35.5		

とされる。すなわち、側方注視時に病巣同側の内転眼は内転せず、対側の外転眼では外転は可能だが眼振を伴い、複視が現れる。輻輳は可能である。MSでは両側性に起こることもしばしばである。また、まれに髄内根の障害により核性眼筋麻痺を呈することもある。

3) 運動障害

錐体路障害により対麻痺や片麻痺を呈する。麻痺の程度はさまざまだが、感覚障害を伴うことが多い。腱反射亢進、病的反射 (Babinski 反射) の出現、痙縮がみられる。上行性の対麻痺、感覚障害、排尿障害、腱反射亢進、病的反射の出現をみた場合、脊髄に病巣をきたしている可能性が示唆される。脊髄が非対称性に侵されると、Brown-Séquard 症候群を呈することがある。

4) 感覚障害

温痛触覚の鈍磨、過敏、paresthesia, dysesthesia が分節性分布や当該脊髄レベル以下の感覚障害を示すことが多く、障害レベルに一致した帯状の絞扼感 (girdle sensation) を認める場合も多い。位置覚、振動覚も障害されやすく、感覚性運動失調を呈することもある。頸部を前屈すると電気が走るような異常感覚が背中から下肢に向かって放散する Lhermitte 徴候は頸髄後索病巣がある場合に認められる。

5) 小脳症状

小脳や脳幹の障害により、小脳運動失調がみられる。四肢失調や、開脚歩行などの体幹失調を呈する。注視方向性眼振、断綴性言語、企図振戦などもみられる。

6) 膀胱直腸障害

頻尿、尿閉、尿失禁など種々の神経因性膀胱に基づく排尿障害が多くみられる。便秘、インポテンツなどを呈することもある。

7) その他

大脳の病巣などにより、記憶、注意、遂行機能能力などの認知機能が障害されることがある。精神症状としては、抑うつ、不安、多幸症なども認めることがある。脳幹病変により三叉神経痛、顔面神経麻痺、構音障害、嚥下障害、めまい、難聴、などをきたすこともある。

3 病理と発症機序

— キーポイント —

- MSの病理像としては、脱髄斑 (プラーク) では神経軸索に比してミエリンの消失が目立ち、慢性期脱髄巣ではグリオーシスが顕著になる。
- 病巣における浸潤細胞の構成はリンパ球 (T細胞) とマクロファージが主体であり、とくに急性期はマクロファージの割合が高い。
- MSはミエリンなどの中枢神経の抗原を標的にした自己免疫性疾患であると考えられている。
- 遺伝学的解析によると、欧米白色人種においてクラスII HLA分子をコードする特定のハプロタイプ (DRB1*1501とDQB1*0601) が遺伝学的リスクであることがわかった。
- MSの病態に免疫システムの調整異常がかかっていると考えられており、それにはCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の他、B細胞もかかっていると考えられている。

a 病理

MSの病理像はその名が示すように慢性期では、神経軸索に比してミエリンの消失が目立ち、グリオシスを伴う硬化した脱髄病巣（プラーク）の形成が特徴であり、血管周囲に炎症細胞浸潤を伴って形成される。脱髄の活動性により浸潤細胞の構成は変化するが、基本的にはリンパ球とマクロファージが主体であり、とくに急性期はマクロファージの割合が高く、分解されたミエリンがマクロファージ内部に認められる。血管周囲性に浸潤するリンパ球は、CD4陽性T細胞を主体としB細胞もみられる。脳実質内にはCD8陽性T細胞が主に浸潤する。MSの一部では髄膜にB細胞の浸潤を主体としたリンパ濾胞様構造を呈する例があり、それに隣接する皮質の脱髄が顕著であるとする報告もある⁷⁾。図3は急性期脱髄巣で、血管周囲性リンパ球浸潤があり、とくに辺縁部にミエリン塩基性蛋白（myelin basic protein：MBP）陽性のミエリン崩壊物を貪食するマクロファージが多数認められている。

b 発症機序

実験的自己免疫性脳脊髄炎（experimental autoimmune encephalomyelitis：EAE）は、病理像の相同性からMSの動物モデルと考えられ、MSの病態解析に大きな影響を及ぼしている。EAEは、抗原としてMBPの他、ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）、プロテオリピッド蛋白（PLP）といったその他のミエリン関連蛋白によっても惹起される。加えて、ミエリン以外の蛋白である α B-クリスタリン、S-100蛋白もEAEを惹起することが知られており、MSの責任自己抗原候補にもさまざまな抗原が挙げられるようになった。また、EAEにおける病巣形成はCD4陽性T細胞に依存することから、MSにおいても免疫細胞、とくにT細胞の関与に注目が集まっている。ヒトMSにおいてミエリン蛋白とT細胞の反応性について解析を行ったところ、MBPに応答するT細胞は、健常者と異なりメモリーT細胞の占める割合が高いことが示され、そのT細胞はインターフェロン（IFN）- γ などの炎症促進性サイトカインを分泌していることが明らかになった^{8,9)}。実際に、MS患者へIFN- γ を治験において投与したとこ

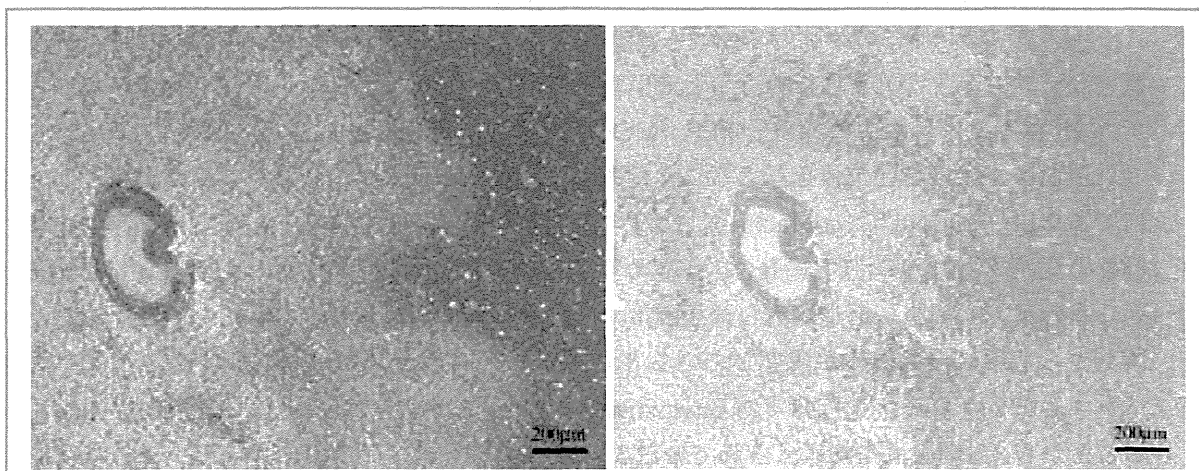


図3 MSの病理写真

Klüver-Barrera (KB) 染色像（左）とMBP染色像（右）。急性期脱髄巣で、血管周囲性リンパ球浸潤があり、とくに辺縁部にMBP陽性のミエリン崩壊物を貪食するマクロファージが多数認められている。