

アクチュアル
脳・神経疾患
の
臨床

最新アプローチ

多発性硬化症と 視神経脊髄炎

総編集◎辻 省次
専門編集◎吉良潤一

Actual Approach to
Neurological Practice

中山書店

シリーズ刊行にあたって

近年、さまざまな診療ガイドラインが提供されるようになり、診断の進め方、治療法の選択などにおいて大変参考になるようになってきました。このようなガイドラインの作成にあたっては、Evidence-based medicine (EBM) という考え方が積極的に取り入れられ、それがどの程度の根拠に基づくものか、という点が十分に吟味された上で診療ガイドラインに反映されています。このような資料は非常に有用であり、日々の診療に欠かせないものとなっていますが、一方で、一定のマニュアル的な位置づけになりやすく、診断の組み立て、疾患の成り立ち、治療法の機序などについて深く理解するという、本来、プロフェッショナルリズムの観点から求められることが、十分には達成しにくいという面もあります。

同じ疾患であっても、患者さん一人一人は、その症状一つを取ってみても多様であるように、必ず特徴 (variance) があり、それは、病態に関連する背景因子の個人差などを反映していると考えられます。すなわち、それぞれの患者さんが持っている病態の本質と、その特徴をよく把握して診療にあたることが求められるのです。EBM が group-oriented medicine と言われることもあるように、患者集団の平均的なところを把握して診療を進めるような考え方となっているのに対して、実際の診療の場では、患者さん個人の持つ variance をよく把握して最適な診療を進めることが望まれることとなります (individual-oriented medicine)。このような考え方は、医師の裁量部分に適切に反映されるため、われわれは、疾患の症候、病態、診断、治療についての深い理解と、それぞれの患者さんの持つ特徴をよく把握した上で、診療を進めることが必要になります。

シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》は、このような考え方に立って、神経内科医ならびに神経内科専門医を目指す方々、さらには神経内科専門医取得後の生涯教育に役立つシリーズとして企画したのですが、他の診療科の方々でも神経内科疾患の診療に際して参考となるような内容となっています。各巻でテーマを絞り、その“take-home-message”が何であるかを読者にわかりやすいものとして発信するように努め、巻ごとに編集担当者を決めて専門編集体制をとるとともに、随時編集委員会を開催してその企画内容などを十分に吟味検討し、充実した内容を目指しています。各テーマの“focus”としては、できるだけ最新の動向を反映したものとするようにし、特に、“神経内科医としてのプロフェッショナルリズムを究める”，という立場を重視して、そのような視点に立つ記述を少しでも多く盛り込むようにしました。

構成にあたっては、最新の進歩・知識の全体をバランスよく理解できること、実地診療に役立つように検査、診断、治療などの診療上のノウハウをできるだけ盛り込むことに留意し、さらに必要に応じてその科学的根拠について簡潔に記述するようにしました。冒頭に述べましたように、同じ疾患であっても、患者ごとの病態の特徴をどのようにして把握・理解するか、という視点を記述に含めるようにし、さらに、本文での記載に加えて、「Column」「Case Study」「Lecture」「Memo」「Key words」などの項目の活用やフローチャートやイラストを積極的に取り入れることで、読者が理解を深めやすいように工夫しています。

本シリーズが、神経内科医のプロフェッショナリズムを目指す方々に座右の書として活用されるものとなることを編集委員一同祈念しています。

2011年10月吉日

東京大学大学院医学系研究科 神経内科学教授
辻 省次

序

本書のテーマである多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）は、シリーズ《アクチュアル 脳・神経疾患の臨床》で初めてとりあげる脱髄疾患（demyelinating disease）です。

多発性硬化症と視神経脊髄炎は、disease modifying therapy（DMT：病態修飾療法）の出現と、疾患特異的なバイオマーカーの発見により、神経内科でも大きなトピックスとなっています。

多発性硬化症は神経難病の代表的な疾患で、現在、世界中に250万人以上の患者さんがいるといわれています。若年成人に好発し、いったん発病すると根治的な治療法がないために、患者さんは終生本症に苦しめられることになります。過去4回のわが国の全国臨床疫学調査では、多発性硬化症の患者数が急増していることが示され、社会的にもますます重要な疾患となってきています。

近年、本症の診療に大きな進歩がみられました。それがDMTの出現です。これにより患者さんはQuality of Lifeの高い社会生活を送ることができるようになりました。DMTは世界中で次々と開発され、わが国でも複数のDMTが臨床で使用できる時代となり、その数は今後もますます増える見通しです。しかし、DMTの出現は患者さんにとって大きな福音といえますが、いずれのDMTにも一定の率でnon-responderが存在しますので、神経内科医は絶えず最新のDMTに関わる情報を入手し、どのような患者さんにどのDMTを使用するか、患者個別的に治療法を最適化することが強く望まれるところとなりました。

また一方、多発性硬化症ではこれまでにさまざまな中枢神経抗原を標的とする自己抗体の存在が報告されてきましたが、これらは臨床像との密接な結びつきがないものがほとんどでした。しかし、抗アクアポリン4（AQP4）抗体は視神経脊髄炎への特異性が高く、脱髄疾患では初めて臨床像と密接に結びついた自己抗体であるといえます。そして、アジア人の多発性硬化症は、視神経脊髄炎との臨床・病理学的なオーバーラップが大きいと、両疾患の関係がいまホットな話題となっています。このような新たなバイオマーカーの発見は、疾患に対する新たな理解を生み、診断・治療方針を大きく変えます。したがって、一般神経内科医にとっても脱髄疾患の病態に関する最新の情報にアクセスすることはとても大事なことです。

本書は、“アクチュアル”という語が示すとおり、最新の多発性硬化症・視神経脊髄炎の情報の真実を、臨床現場にわかりやすく、そして興味深いスタイルでお届けすることを目指して企画されています。本書がわが国の多発性硬化症診療にいくらかでも貢献できることを願ってやみません。

2012年10月

九州大学大学院医学研究院神経内科学教授
吉良潤一

Contents

I. 多発性硬化症の病態と診断

日本における多発性硬化症の臨床像・疾患概念の変遷	吉良潤一	2
臨床疫学	松井 真	9
自然経過からみた病型分類と予後	吉良潤一	18
神経病理	真崎勝久, 吉良潤一	29
Column 多発性硬化症におけるアストロサイト障害		35
細胞性・液性免疫および髄液所見	松下拓也	37
神経症候	高 昌星	46
画像診断—MRI を中心に	新野正明	56
Column Dawson's finger		59
Column MRI を過信しない		60
神経生理検査—誘発電位検査を中心に	萩原綱一, 飛松省三	64
Column なぜパターン刺激か?		66
Column 抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体と VEP 所見の関係		66
Column なぜ電気刺激か?		68
多発性硬化症および CIS の診断基準	藤原一男	70
小児多発性硬化症	鳥巢浩幸, 原 寿郎	85
Column MS と ADEM の頭部 MRI を用いた鑑別		88
Column 小児多発性硬化症の発症リスク評価		90
多発性硬化症の鑑別診断	原 英夫	92
Column tumefactive MS		96
多発性硬化症の類縁疾患		
パロー病	真崎勝久, 吉良潤一	99
Column 同心円状病巣はどのように形成されるか		100
Column パロー病がつかなく脱髄性疾患		102
急性散在性脳脊髄炎	井上裕文, 市山高志	104
アトピー性脊髄炎	河野祐治	109
中枢・末梢神経の脱髄性疾患の合併	桑原 聡	115
Column 脱髄型 GBS と軸索型 GBS		116
Column ミエリン構成蛋白遺伝子異常と先天性脱髄疾患		117

病因・病態をめぐって

- 免疫遺伝学的背景からみた病因・病態……………吉村 怜 119
- 網羅的遺伝子発現解析からみた病因・病態……………佐藤準一 125
- 環境因子からみた病因・病態……………菊地誠志 137
- 動物モデルからみた病因・病態……………山村 隆 146
- Column** Th17 細胞の介在する脳内炎症は制御するのが難しい? 148
- グリア細胞からみた多発性硬化症……………錫村明生 150
- 血液脳関門からみた病因・病態……………佐野泰照, 神田 隆 157
- 髄鞘再生からみた病因・病態……………中原 仁 164
- Column** 神経細胞はグリア海の孤島? 167
- Column** 髄鞘再生療法の開発 169

II. 多発性硬化症の治療とケア

- 治療ガイドラインの使い方……………松井 真 172
- 急性増悪期の治療
- 副腎皮質ステロイド薬……………松井 大 178
- Column** 副腎皮質ステロイドと骨粗鬆症 181
- ディベート** 定期的ステロイドパルス療法は有効か? 182
- 血液浄化療法 (アフエレシス)……………野村恭一 183
- Column** IAPP の血漿処理量と IgG サブクラスの吸着率 188
- Column** ステロイド治療抵抗性 MS に対するアフエレシス療法の有効性 189
- Column** 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) 190
- 再発・進行防止の治療
- インターフェロンベータ……………越智博文 194
- Column** IFN β に対する non-responder 195
- Column** IFN β の長期追跡調査 199
- Column** IFN β 中和抗体 201
- フィンゴリモド……………吉良潤一 205
- Column** 抗 AQP4 抗体陽性例でのフィンゴリモドの作用機序 212
- 免疫抑制薬の使い方……………田中正美 217

Contents

免疫グロブリン大量静注療法	岡田和将	224
ナタリズマブ	新野正明	229
ディベート natalizumab はどのように使用すべきか？		232
アレムツズマブ	朝倉邦彦	235
リツキシマブ	小森美華, 近藤誉之	240
Column MSとB細胞, NMOとT細胞		242
その他の新規治療薬の開発状況	富岳 亮	246
対症療法	深澤俊行	235
Column 対症療法の有効性の評価		256
Column 髄腔内バクロフェン療法 (intrathecal baclofen therapy : ITB 療法)		257
膠原病合併例の治療	郡山達男	263
妊娠・出産希望時の治療の進め方	清水優子	272
Column なぜMSは妊娠中に安定するのか？—その免疫学的機序について		273
Column MSの産褥期再発率と授乳		274
Column フィンゴリモド (ジレニア [®] , イムセラ [®]) の妊娠・出産への影響		275
ディベート 視神経脊髄炎の妊娠・出産—妊娠中に再発しやすいのか？		276
患者への説明のポイント	横山和正	279
Column 日本におけるMS診断・治療の今後の課題		281
Column 膠原病合併例で抗AQP4抗体陽性の場合のIFN β の使用		282
QOLとケア・生活指導の進め方	菊地ひろみ	288
医療経済学的視点からみた多発性硬化症治療の課題	荻野美恵子	292

III. 視神経脊髄炎の病態と治療

疾患概念の変遷と診断基準	藤原一男	304
抗アクアポリン4抗体	田中恵子	314
Column AQP4と炎症との関連についてのEAEを用いた検討		316
Column アクアポリン / 水チャネル		319
臨床像と画像・髄液検査所見	宮本勝一	323
NMO spectrum disorder	河内 泉, 西澤正豊	331
Column AQP4分子の局在とNMOの病態		336
サイトカインバランスと免疫・免疫遺伝学	磯部紀子, 吉良潤一	338

神経病理所見からみた病態	三須建郎	343
Column 脱髄関連疾患の多様性とアストロサイト傷害・脱髄との関係		348
実験モデルからみた病態	中辻裕司, 木下 允, 望月秀樹	351
ディベート NMO の病変分布は抗アクアポリン 4 抗体だけで説明できるか?		354
Column 抗アクアポリン 4 抗体単独で炎症を惹起できるか?		354
治療法の選択と新規治療法の開発状況	中島一郎	358
病態をめぐって〈ディベート〉		
展望	中島一郎	365
問題点・課題	吉良潤一	370

Case Study

CASE 1 長大な脊髄病巣の出現を認め、 四肢麻痺・呼吸不全となった 54 歳女性	清水 潤	384
CASE 2 脳腫瘍が疑われ緊急入院となった 12 歳男児	桐山敬生, 上野 聡	387
CASE 3 脳 MRI にて同心円状病変を呈した 45 歳女性	新野正明	394

付録

最新版多発性硬化症診断基準（2010 年改訂 McDonald 基準）	藤原一男	397
本書でとりあげたわが国で多発性硬化症治療に用いられる主な薬剤		403

索引		404
----	--	-----

【読者への注意】

本書では、医薬品の適応、副作用、用量用法等の情報について極力正確な記載を心がけておりますが、常にそれらは変更となる可能性があります。読者には当該医薬品の製造者による最新の医薬品情報（添付文書）を参照することが強く求められます。著者、編者、および出版社は、本書にある情報を適用することによって生じた問題について責任を負うものではなく、また、本書に記載された内容についてすべてを保証するものではありません。読者ご自身の診療に応用される場合には、十分な注意を払われることを要望いたします。

中山書店

執筆者一覧（執筆順）

吉良潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 免疫研究部 / 多発性硬化症センター
松井 真	金沢医科大学神経内科学	錫村明生	名古屋大学環境医学研究所神経免疫分野
真崎勝久	九州大学大学院医学研究院神経内科学	佐野泰照	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
松下拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科神経内科学
高 昌星	信州大学医学部保健学科生体情報検査学 講座	中原 仁	慶應義塾大学医学部神経内科
新野正明	国立病院機構北海道医療センター臨床 研究部	松井 大	大津赤十字病院神経内科
萩原綱一	九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学 分野	野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
飛松省三	九州大学大学院医学研究院臨床神経生理学 分野	越智博文	愛媛大学大学院医学系研究科加齢制御 内科学分野
藤原一男	東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症 治療学	田中正美	国立病院機構宇多野病院多発性硬化症 センター
鳥巢浩幸	九州大学大学院医学研究院成長発達医学 分野	岡田和将	産業医科大学医学部神経内科学
原 寿郎	九州大学大学院医学研究院成長発達医学 分野	朝倉邦彦	藤田保健衛生大学脳神経内科学
原 英夫	佐賀大学医学部内科学講座	小森美華	京都大学大学院医学研究科臨床神経学
井上裕文	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野	近藤誉之	武田病院神経免疫センター
市山高志	山口大学大学院医学系研究科小児科学分野	富岳 亮	金沢医科大学神経内科学
河野祐治	九州大学大学院医学研究院神経内科学	深澤俊行	さっぽろ神経内科クリニック
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院神経内科学	郡山達男	広島市立広島市民病院神経内科
吉村 怜	九州大学大学院医学研究院神経内科学	清水優子	東京女子医科大学神経内科
佐藤準一	明治薬科大学薬学部生命創薬科学科バイオ インフォマティクス	横山和正	順天堂大学医学部脳神経内科
菊地誠志	国立病院機構北海道医療センター神経内科	菊地ひろみ	札幌市立大学看護学部

荻野美恵子	北里大学医学部神経内科学	中辻裕司	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
田中恵子	金沢医科大学神経内科学	木下 允	大阪大学大学院医学系研究科免疫制御学
宮本勝一	近畿大学医学部神経内科	望月秀樹	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
河内 泉	新潟大学脳研究所神経内科	中島一郎	東北大学病院神経内科
西澤正豊	新潟大学脳研究所神経内科	清水 潤	東京大学医学部附属病院神経内科
磯部紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学	桐山敬生	奈良県立医科大学神経内科
三須建郎	東北大学大学院医学系研究科多発性硬化症治療学	上野 聡	奈良県立医科大学神経内科

I. 多発性硬化症の病態と診断

日本における多発性硬化症の臨床像・疾患概念の変遷

Point

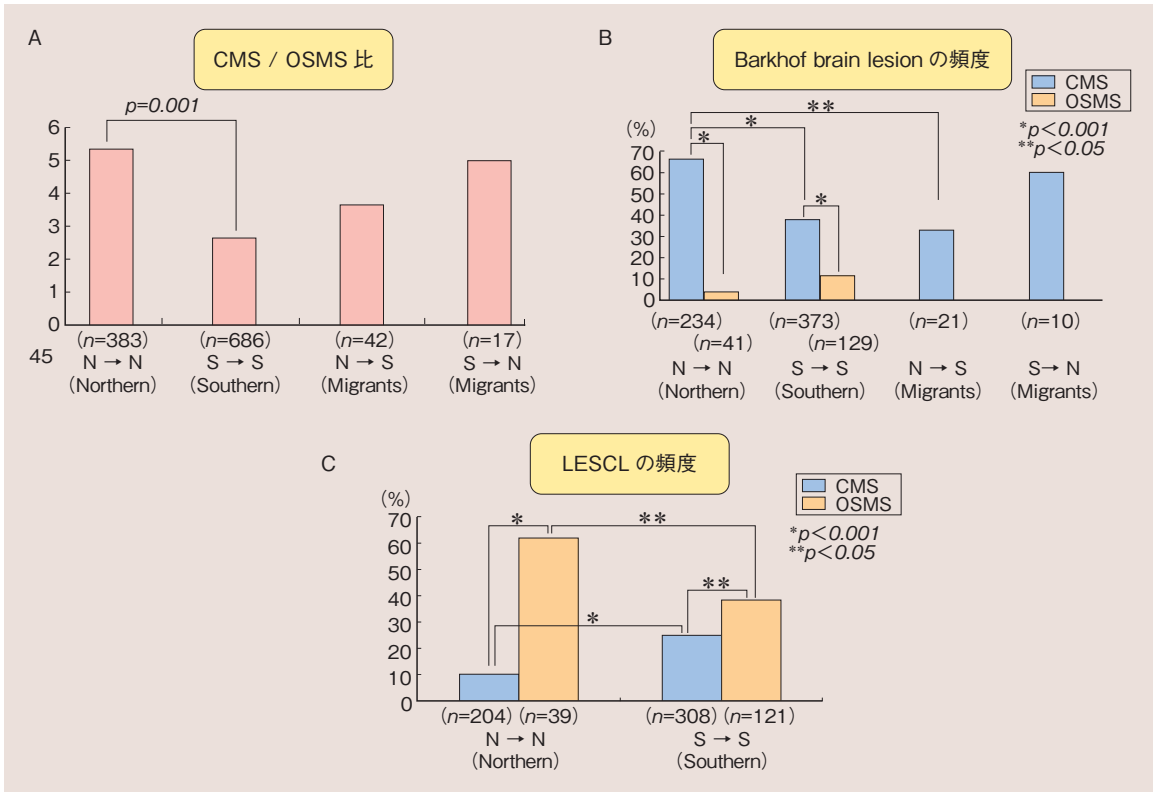
- MS 有病率の変遷：1972 年から 2004 年の間に実施された 4 回の多発性硬化症（MS）全国臨床疫学調査結果によれば、MS 推定患者数・有病率は過去 30 年間で約 4 倍増加し、特に女性で増加が著しい。
- MS 臨床像の変遷：全国臨床疫学調査により、発症年齢ピークが 30 歳代から 20 歳代へと若年化し、高度の視神経・脊髄障害が減少していることが明らかにされた。
- バイオマーカーの発見による疾患概念の変遷：中枢神経の主要な水チャネル分子である aquaporin 4 に対する自己抗体の発見により、視神経脊髄炎が MS とは異なる独立した疾患として位置づけられた。
- DMT の導入による臨床経過の変遷：わが国でも IFN β やフィンゴリモドの日常臨床への導入により MS の再発が減り、臨床経過が大きく改善しつつある。長期的な総合障害度の改善や生命予後の改善も期待できるが、安全性を含む長期観察データが望まれている。
- MS 診断基準の変遷：DMT の早期導入により MS への進行の抑制が期待できることから、MS の早期診断を目指した診断基準の改訂が行われ、最新の McDonald 基準(2010 年)では、1 回の発作で 1 回の MRI でも空間的多発性・時間的多発性が証明できれば、MS との診断が可能になった。

日本人における MS 有病率の変遷

世界的には先進諸国における多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の有病率の増加、特に若年女性での増加が著しい¹⁻³⁾。欧米白人では同一国で見ても、高緯度地域ほど MS 有病率が高いという緯度の影響がよく知られている。わが国でも同様に高緯度ほど MS 有病率が高いという、MS の有病率に及ぼす緯度の影響の存在が示されている⁴⁾。しかし最近の調査によれば、欧米白人においては緯度の低い地域で MS 有病率が増加することに伴って緯度の影響が軽減する方向にあることが示されている^{3,5)}。つまり、緯度の及ぼす正の作用の一部にはライフスタイルの現代化で変化する環境因子の正の作用と関連している（オーバーラップしている）側面があるといえる。

日本でも過去の有病率調査と比較して、最近の疫学調査では、たとえば北海道の十勝地区の調査では人口 10 万人あたり 13.1 人という高い有病率が報告されている⁶⁾。わが国全体では、過去 30 年の間に実施された 4 回の MS 全国臨床疫学調査（1972、1982、1989、2004 年）により⁷⁻⁹⁾、MS 患者数の増加や病像の変化が明らかにされた。この調査結果は以下のように要約される。①日本人の MS はこの 30 年間で患者数が約 4 倍増加した（推定患者数 9,900 人、有病率 7.7 / 10 万人）。②発症年齢のピークが 30 歳代から 20 歳代

1 日本人 MS の臨床像と緯度との関係



A: CMS / OSMS 比. N: 北日本, S: 南日本. 矢印の基点は出生地, 矢印の終点は現在の居住地を示す.
 B: Barkhof brain lesion の頻度. Migrants (移住者) は OSMS の数が少ないので, OSMS については図中に示していない.
 C: LESCL の頻度.

に若年化した。さらに以前の調査でみられた 50 歳代の第 2 の発症ピークが消失した。③女性の比率が約 2 倍増え, 男女比は 1 : 2.9 となった。④出生年代別にみると, 若い世代ほど通常型 MS (conventional MS : CMS) 患者の比率も絶対数も増えてきており, その傾向は特に北日本で顕著である。

MS 有病率の増加は, MRI の普及による診断技術の向上の影響があることは想像に難くないが, 女性の比率の顕著な増加はこれのみでは説明できず, 真の増加を反映しているものと考えられる。また, 日本と同様な MS 発症年齢の若年化は, MS 有病率の増加が著しい他地域でも報告がある¹⁰⁾。日本ではわずか 30 年の間に劇的な MS 患者数の増加が生じており, 特に若年女性で MS 発症リスクが増大していることがわかる^{*1)}。

日本人 MS の臨床像の変遷

従来, アジア人種の MS は視神経と脊髄の障害が高度で, 欧米白人に比して CMS に対する視神経脊髄型 MS (opticospinal MS : OSMS) の比率が高いことが知られていた。これは, これまでの臨床症候に基づく解析によるところが大きかったが, 第 4 回の全国臨床疫学調査では, 初めて約 1,000 例に上る詳細な MRI 所見が集積された^{9),11)}。これは世界的にみてもまれな規模のデ



MS 発症年齢の若年化

地中海のサルディニア島 (北緯約 40 度) では, 1976 年から 2001 年にかけて, MS 有病率が 10 万人あたり 6.8 人から 152 人に著増した。並行して, MS 発症年齢の若年化が起こっていることが観察されている⁹⁾。日本と同様な緯度にある海に囲まれた島である点, 第二次世界大戦後に生活の現代化が急速に進んだ点など共通しているのは興味深い。日本も今後サルディニア島同様に MS がさらに激増する可能性がある。

* 1 詳細は本章「臨床疫学」(p.14) 参照。

Memo

longitudinally extensive spinal cord lesion (LESCL)

病巣の長さが3椎体以上に及ぶ長大な脊髄病巣をいう。欧米白人のMSでは、脊髄病巣が2椎体以上にわたることはまれであることから、LESCLはNMOに特徴的とされる。しかし、アジア人種のMSは、脳にMSらしい脳病巣を有するCMSや抗AQP4抗体が陰性のCMSであっても、10ないし20%がLESCLを有するのが特徴である。第4回全国臨床疫学調査によれば、この傾向は南日本より顕著である(1-C)。つまり、南日本では北日本に比し、CMSでLESCLを有する頻度が有意に高く、逆にOSMSでLESCLを有する頻度が有意に低いという結果が得られている。すなわち、MSとNMOの病像のオーバーラップ(CMSとOSMSの病像のオーバーラップ)は、北日本より南日本で顕著といえる。

* 2

具体的なデータは本章「臨床疫学」(p.16)参照。

ータといえる。その結果、以下のような点が明らかにされた。①過去の調査と比較し、視神経と脊髄の障害程度が軽くなった。②单相性の経過をとるドゥヴィック病(NMO (neuromyelitis optica: 視神経脊髄炎))が絶対数でもMS全体に占める比率でも激減した。③病巣が視神経と脊髄に限局するOSMSが比較的多く存在し、全体としては、CMS 57.7%, OSMS 16.5%, 脊髄型MS 10.6%, 視神経脳幹脊髄型MS 5.8%, 脳幹脊髄型MS 4.6%, 分類不能4.9%であった。④MRIでは3椎体を超える長大な脊髄病巣(longitudinally extensive spinal cord lesion: LESCL)を有する頻度が高く、OSMSで42%, CMSで17%であった。⑤わが国(本土はほぼ北緯30~45度に位置)を北緯37度で北日本と南日本に分けると、CMS/OSMS比は北日本で南日本より有意に高く、緯度と有意な逆相関を示す(1-A)。⑥同じCMSの中でも、Barkhofの基準(McDonaldの脳MRI基準と同じ)を満たすMSらしい脳MRI病巣(Barkhof brain lesion)を有する頻度は、北日本で南日本より有意に高い(1-B)。⑦北日本から南日本への出生後の移住例では、CMS/OSMS比は北日本と南日本の中間的な値を示す(1-A)。しかも北日本から南日本への移住例では、CMS患者に限ってみても、MSらしい脳MRI病巣の頻度が北日本に在住を続けた例に比べて有意に少ない(1-B)。⑧出生年代が若い(最近である)ほど、CMSの比率が高く、かつCMSのなかでもMSらしい脳MRI病巣を有する頻度が高くなり、この傾向は北日本より顕著である*2。

これらの結果は、日本人MSは戦後の急速な欧米化などの環境要因の影響を受けて病像が欧米型(CMS)へと大きく変わってきていること、またこのようなMSの臨床病型の変化は緯度の影響を強く受け、北日本でより顕著であることを示している。生活の現代化・欧米化は日本中で起こったにもかかわらずCMSの増加、MSらしい脳MRI病巣の増加が高緯度地域で著しいことはきわめて興味深い。このことは、ライフスタイルの現代化のMSへの影響は緯度の影響と相互作用する、ないしは関連する面があることを意味しており、前述の世界的な動向から示唆されることとも一致している。

バイオマーカーの発見による疾患概念の変遷

近年、NMOとアジア人種のOSMSで、アストロサイトの足突起に存在する水チャネル蛋白であるaquaporin 4 (AQP4)に対する自己抗体が存在することが示された^{12,13)}。本抗体のNMOにおける感度は50%程度と中等度であるが、特異度が90%程度と高いことから、NMOはMSとは異なる独立した一疾患単位と位置づけられるようになった¹²⁾。NMOの治療反応性がMSとは異なることから、臨床的にNMOをMSから分離する意義は大きい。そこで、NMO-IgG/抗AQP4抗体を含めたWingerchukらの新しいNMO診断基準¹⁴⁾が広く使用されるようになった。さらにNMO spectrum disorder (NMOsd)の名称のもとにスペクトラムが大幅に広げられ、アジア人のOSMSもその中に含まれている。しかし、そのことで逆にNMOsdの範疇があいまいに

もなっているともいえる。加えて、アジア人種では MS と NMO の間でオーバーラップが多く、たとえば、アジア人種では抗 AQP4 抗体が陰性の CMS 例であっても LESCL が 10~20% で認められる^{9,11)}。また、NMO は抗 AQP4 抗体の存在を根拠として MS から分離されたのに、NMO の半数では抗 AQP4 抗体は陰性なので、seronegative NMO は、何の根拠をもって MS とは異なる疾患といえるのか、その理由づけが困難であるなどの課題が残されている。本書でも、MS と NMO が独立した疾患単位とする立場と、両者がスペクトラムの両端にあり中間的なタイプがアジア人種では比較的良好にみられるという立場からのディベートがなされているので、参照されたい*3。Wingerchuk らの改訂 NMO 診断基準¹⁴⁾では、単相性のものから再発性のものまで、さらには自己免疫素因を有するものから傍腫瘍性のものまで heterogeneous なものが一疾患単位として一括りにされているので、適切ではないと私たちは考えている。

*3
本巻 III. 視神経脊髄炎の病態と治療「病態をめぐって一問題点・課題」(p. 370) 参照。

DMT の導入による治療と臨床経過の変遷

MS の治療方針は、急性期の短縮、再発・進行防止、後遺症の対症療法から成る。急性期治療に関しては、ステロイドパルス療法が主体であることに変わりはないが、無効な場合や抗 AQP4 抗体が陽性の場合、血液浄化療法がより積極的に施行されるようになり、効果がみられる例も少なくない。従来、再発防止には免疫抑制薬や少量ステロイド薬の維持療法が経験的に行われてきた。しかし、アジア人種では初のインターフェロンベータ (IFN β)-1b (ベタフェロン[®]) の多施設共同二重盲検試験により、日本人でも欧米白人と同様に IFN β -1b により、OSMS であれば CMS であれば 30% 程度の再発率の減少がみられることが証明された¹⁵⁾。IFN β の臨床導入により MS の治療は大きく様変わりし、臨床経過も再発、特に重症の再発が減るなどの改善が得られた。

しかし、市販後に日本人 MS 患者では IFN β の無効例が OSMS で多いこと¹⁶⁾ や IFN β -1b 導入後にむしろ予期しない増悪を示す例がある¹⁷⁾ との報告がなされた。そこで、厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班では IFN β 使用例についての全国調査を実施し、抗 AQP4 抗体陽性例では無効例や中止例が多いこと、膠原病合併例では無効例が多いことなどを明らかにし、日本人の特性も考慮した MS 治療ガイドライン 2010 が作成された。現在、抗 AQP4 抗体陽性例には長期少量ステロイド薬維持療法が提唱され、ステロイド薬の長期使用例が増えてきた。しかし、10年、20年とステロイド薬の使用が長期に及んだ場合、骨粗鬆症、病的骨折、糖尿病、感染症などの発生は不可避であることから、免疫抑制薬の併用も含めて、ライフロングな視点からの投薬管理が望ましい。

一方欧米では、IFN β を clinically isolated syndrome (CIS, MS を示唆する初回発作のみ) の時期から開始することにより、臨床的に確実な MS になるのを有意に遅らせることが報告され、注目されている¹⁸⁾。しかし、この治

験では、早期治療開始で実薬が偽薬より有意に効果がみられたのは、多巣性の症候で発症した症例や MRI 上も初回から 9 個以上の脳病巣を有する症例であって、MRI 上の病巣が少ないものでは有意差がなかった¹⁸⁾。また、その作用はマイルドで、統計学的には 1 人の患者が総合障害度で 1 段階進むのを抑えるのに約 12 人の患者に投与する必要があるというレベルであった¹⁸⁾。したがって、脳病巣の少ないアジア人種の MS にこの結果をそのまま適用できるかは、今後の検討課題として残されている。

わが国では、2011 年からフィンゴリモド（イムセラ[®]、ジレニア[®]）が臨床導入された。フィンゴリモドの responder は約 80%にも達するといわれている。しかし、世界的にみても長期の安全性が確認されていないことから、わが国でも欧州同様に第二選択薬の位置づけである。しかし、IFN β では約 30%の MS 患者が non-responder と目されているので、フィンゴリモドで恩恵を受ける患者数は多いと考えられる。長期の安全性が確立すれば、その位置づけもまた変わってくるであろう*4。

さらに切れ味のよい分子標的療法として、natalizumab（Tysabri[®] / 2012 年現在国内未承認）、alemtuzumab（Campath[®] / 2012 年現在国内未承認）などが、より安全な経口薬として BG-12（dimethyl fumarate）などの開発が世界的には進められており、これらはわが国でも治験中、あるいは治験が計画されている。近い将来、このような切れ味のよい DMT（disease modifying therapy：病態修飾療法）がわが国の MS 臨床にも導入されよう。しかし、このようなピンポイントに作用する分子標的療法では、免疫バランスが崩れることで思いがけない新たな自己免疫疾患や日和見感染症を誘発してしまう危険性が常にある。したがって、神経内科医が MS の DMT について絶えず最新の情報を入手し、どのような MS 患者にどの DMT を使用するか、患者個別的な治療法の最適化を図ることがより強く望まれよう。

MS 診断基準の変遷

世界的に DMT の臨床応用が広まるにつれ、早期 DMT 開始のため、MS の早期診断が求められるようになった。これは、前述のように CIS の状態で、IFN β などを早期に開始したほうが、その後に臨床的に確実な MS になる率を有意に減少できること、治験後に遅れて IFN β を始めた例は早く始めた例に比し臨床的に確実な MS になる率が高いままで推移すること（実薬を治験当初から開始した群では、偽薬で開始した群に比し 40%ほど障害度の進行のリスクが軽減する状態が続く）、が示されたことによる¹⁸⁾。

従来、MS は初回発作の後に臨床的な再発があるまで、臨床的に確実な MS とは診断できなかった。そこで、2005 年の改訂 McDonald 基準では、MRI 上の再発（潜在性の病巣）がみられれば、臨床的には 1 回の発作であっても MS と診断できるようになった¹⁹⁾。ただし、MRI 上の再発とする前提条件として、Barkhof 基準（McDonald の MRI 基準と同じ）を満たす MS らしい脳 MRI 病巣を有することがあげられている。さらに、2010 年の改訂

* 4
本巻 II. 「フィンゴリモド」
(p.205) 参照。

2 disease activity free state (DAFS) の定義と頻度

DAFS の定義		
<ul style="list-style-type: none"> ・再発がない ・障害度 (EDSS) の進行がない ・new MRI activity がない (No new T2 lesions and new gadolinium enhancing lesions) 		
最近の第 III 相試験における DAFS (%) の頻度		
	実薬	偽薬
natalizumab (AFFIRM)	37.0	7.0
フィンゴリモド 0.5 mg (FREEDOMS)	32.7	16.0
フィンゴリモド 1.25 mg (FREEDOMS)	37.5	12.9

(Lublin FD. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2011²²⁾ より)

では、1回の臨床的な発作で1回のMRIであっても、造影される新しい病巣と造影されない古い病巣が共存していれば、時間的な多発性の証明としてよいことになった²⁰⁾。すなわち、このような例では1回の臨床的な発作で1回のMRIでもMSと診断できることになった。ただし、急性散在性脳脊髄炎でもすべての脳病巣が一様に造影されるとは限らないので注意が必要であるし、抗AQP4抗体を測定しNMOの可能性を除外する必要性も明記されている²⁰⁾。アジア人種のMSでは、Barkhof brain lesionを有する例は、臨床的に確実なMS例であっても約6割程度にとどまることから、McDonaldのMRI基準(Barkhof基準)をそのままアジア人種のMSのMRI基準として適用することには問題があり、Pan-Asian Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (PACTRIMS)からはアジア人種のMS向けのMRI基準の改訂版が提唱されている²¹⁾。

おわりに

わが国で繰り返し行われているMSの縦断的な臨床疫学調査は、他のアジア諸国では例をみないものである。わが国のMSの臨床像の変化など、このような地道な臨床研究によって初めて明かされることも多くあると考える。また、新しいバイオマーカーの発見により疾患概念の劇的な変更が起こることも経験された。この意味では、MSのバイオマーカーの発見が強く待ち望まれる。

MSの治療は、IFN β の導入により様変わりし、この20年間はこのような非特異的なDMTにより初めてMSの経過を変えることができた、エポックメイキングな時代であったといえよう。MSをprocess-driven diseaseの視点からみて、その病態に重要なステップをブロックすることを目指した分子標的療法は、大きな成果を生みつつある。一方、antigen-driven diseaseという視点から抗原特異的な免疫寛容療法の導入も試みられたが、めぼしい成果はいまだ得られていない。これは、T細胞やB細胞が認識するMSの自己抗原とエピトープが多種多様であることによると考えられる。

Memo

disease activity free status (DAFS)

最近の臨床試験では、早期のMS患者が組み込まれることが増え、かつDMTの治療効果が優れているものが多いため、どのDMTでも年間再発率や新規MRI病巣の出現を大幅に抑制する。したがって、DMT間の効力の比較が、これらの単一臨床パラメーターでは難しくなっている。このため、disease activity free status (DAFS) というパラメーターが開発され、用いられることが多くなってきている。DAFSは、①臨床的な再発がない、②総合障害度(KurtzkeのExpanded Disability Status Scaleスコア)の進行(悪化)がないこと、③MRI上の新規の活動性病巣がない(新規または拡大するT2病巣もガドリニウムで造影されるT1病巣もない)ことの3点を満たすものをいう。現時点で最も強力と考えられているnatalizumabでも%DAFSは37%と偽薬の5倍程度にすぎない²²⁾。したがって、末梢からリンパ球が中枢神経内へ移行するのをブロックするだけではMSの治療は不十分であることが示唆される。

一方、最新の分子標的療法をもってしても、disease activity free statusに至る例は30%台にすぎない²²⁾ (2)。これは末梢からの作用だけでは、病勢を完全に食い止めるのは不十分で、中枢神経内のグリア炎症をいかに阻止するかという視点からの治療法の開発が必要であることを示唆している。今後さらに、MS自体の有病率と臨床像、疾患概念と診断基準、治療法と経過が、変遷していくことが予想される。

(吉良潤一)

文献

- 1) Noonan CW, et al. Prevalence estimates for MS in the United States and evidence of an increasing trend for women. *Neurology* 2002 ; 58 : 136-138.
- 2) Barnett MH, et al. Progressive increase in incidence and prevalence of multiple sclerosis in Newcastle, Australia : A 35-year study. *J Neurol Sci* 2003 ; 213 : 1-6.
- 3) Wallin MT, et al. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service : Race, sex, and geography. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 65-77.
- 4) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003 ; 2 : 117-127.
- 5) Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis : A systematic review. *Neurology* 2008 ; 71 : 129-135.
- 6) Houzen, et al. The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci* 2003 ; 211 : 49-53.
- 7) Kuroiwa Y, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975 ; 25 : 845-851.
- 8) Shibasaki H, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan : Reappraisal of clinical features. *J Trop Geo Neurol* 1992 ; 2 : 73-82.
- 9) Osoegawa M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese : Nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 2009 ; 15 : 159-173.
- 10) Cocco E, et al. Anticipation of age at onset in multiple sclerosis : A Sardinian cohort study. *Neurology* 2004 ; 62 : 1794-1798.
- 11) Ishizu T, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 2009 ; 280 : 22-28.
- 12) Lennon VA, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : Distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 2106-2112.
- 13) Lennon VA, et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473-477.
- 14) Wingerchuk DM, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006 ; 66 : 1485-1489.
- 15) Saida T, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients : A randomized, multicenter study. *Neurology* 2005 ; 64 : 621-630.
- 16) Ochi H, et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci* 2004 ; 222 : 65-73.
- 17) Warabi Y, et al. Interferon beta-1b exacerbates multiple sclerosis with severe optic nerve and spinal cord demyelination. *J Neurol Sci* 2007 ; 252 : 57-61.
- 18) Kappos L, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : A 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet* 2007 ; 370 : 389-397.
- 19) Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 2005 ; 58 : 840-846.
- 20) Polman CH, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald Criteria. *Ann Neurol* 2011 ; 69 : 292-302.
- 21) Chong H, et al. Proposed modifications to the McDonald criteria for use in Asia. *Mult Scler* 2009 ; 15 : 887-888.
- 22) Lublin FD. Disease activity free status in MS. *Multiple Sclerosis and Related Disorders* 2011 ; 1 : 6-7.

アクチュアル のう しんけいしつかん りんしょう 脳・神経疾患の臨床

最新アプローチ さいしん たはつせいこうかしょう しんけいせきずいえん 多発性硬化症と視神経脊髄炎

2012年11月5日 初版第1刷発行 ©〔検印省略〕

シリーズ総編集 …… つじ しょうじ 辻 省次

専門編集 …… き らじゅんいち 吉良潤一

発行者 …… 平田 直

発行所 …… 株式会社 中山書店
〒113-8666 東京都文京区白山1-25-14
TEL 03-3813-1100 (代表) 振替 00130-5-196565
<http://www.nakayamashoten.co.jp/>

本文デザイン …… 藤岡雅史 (プロジェクト・エス)

編集協力 …… 株式会社学樹書院

DTP作成 …… 有限会社ブルーインク

装丁 …… 花本浩一 (麒麟三隻館)

印刷・製本 …… 図書印刷株式会社

Published by Nakayama Shoten Co., Ltd.

Printed in Japan

ISBN 978-4-521-73441-5

落丁・乱丁の場合はお取り替えいたします

・本書の複製権・上映権・譲渡権・公衆送信権 (送信可能化権を含む) は株式会社中山書店が保有します。

・ **JCOPY** <(社) 出版者著作権管理機構 委託出版物>

本書の無断複写は著作権法上での例外を除き禁じられています。複写される場合は、そのつど事前に、(社) 出版者著作権管理機構 (電話 03-3513-6969, FAX 03-3513-6979, e-mail: info@jcopy.or.jp) の許諾を得てください。

本書をスキャン・デジタルデータ化するなどの複製を無許諾で行う行為は、著作権法上での限られた例外 (「私的使用のための複製」など) を除き著作権法違反となります。なお、大学・病院・企業などにおいて、内部的に業務上使用する目的で上記の行為を行うことは、私的使用には該当せず違法です。また私的使用のためであっても、代行業者等の第三者に依頼して使用する本人以外の者が上記の行為を行うことは違法です。