

＜シンポジウム 8—4＞Neuromyelitis Optica (NMO)

視神経脊髄炎 (NMO) の治療

齋田 孝彦

(臨床神経, 49 : 902—905, 2009)

Key words : 視神経脊髄炎, 治療, アルゴリズム, アクアポリン4, 診断基準

A. NMO 定義の問題点と Autoimmune Astrocytopathy Syndrome (AAS) の提唱 (Table 1)

視神経脊髄炎 (NMO) の診断基準は 2006 年に Mayo clinic グループから提唱されたものが国際的に利用されています。この基準は視神経炎と脊髄炎があることを前提としていますが、病理所見や病理発生機序が同一であるが、視神経炎、脊髄炎のいずれかを欠いたり、脳症状のみの症例もあることが明らかとなり、病名、診断基準が共に保守的で、改訂を要することが示されてきています。われわれは、もっとも特異的な所見は (1) 抗アクアポリン 4 抗体陽性と、(2) MRI 上で、脊髄灰白質を主とした脊髄中心を占める、3 椎体以上の明確に連続性のある長い病変、または 3 椎体以上の長さの脊髄の節性萎縮 (近位、遠位部は正常) が出現することであり、AAS (= NMO) 診断にはいずれかが示されることが必要かつ充分条件であると主張しています (Table 1)。脊髄の長い病巣について Mayo clinic の診断基準には 3 椎体以上の長さで連続しているとのみ記載していますが、これはやや不十分で混乱の一因となっています。古典型多発性硬化症 (MS) でも時に 3 椎体以上の長い病巣を呈することもありますが、fuzzy で中心に位置した長い病巣ではなく、区別可能である。古典型ないし通常型 (conventional) MS でも脊髄に長い病巣がでるとの主張があるが、Mayo の診断基準での記載が不十分で混乱が生じていると考えられ、われわれの基準を採用すれば判別が可能です。

また、平均 10 年追跡すると 70% で脳症状が出現することも、注意すべき点である。脳症状で初発することもまれではない。NMO の本来の意味は脳病変が無いことを意味していて、従来強調されている点であったが、脳病巣がありえるとのわれわれの主張で、2006 年の診断基準では脳症状が有ってもいいと改訂された。しかし、最近でもその頻度はまれであるとされているが、脳症状がある症例は古典型 MS として分類されていることが多い。脳症状の有る無しは診断上の区別に役立つ。ただ INMO では病巣が途中消失することが古典型 MS 以上に多いのも事実である。

NMO の治療は再発増悪の急性期に、新しく悪化した症状、

障害を治療し元の状態に押しもどす急性期治療と、長期の予後を改善するための疾患経過改善治療 (disease modifying therapy) DMT とから成り立っています。

B. 再発・増悪時の治療

1) ステロイド大量パルス点滴療法

古典型 MS と同様に急性期にはステロイド大量パルス点滴治療が回復促進に有用であることが多い。3~5 日間の点滴を 1 クールとして、できるだけ早い時期に開始し、回復が不十分なら 2 クールを実施する。点滴終了時に回復の程度を評価し、発症から 2 週後で 1/2 以上の症状回復がえられていれば、経過観察でほぼ完全な回復がえられるのが普通である。

再発時には、迅速にステロイドパルス療法を 2 クール反復し、症状の出現から 2 週間以内に回復の程度を判定する。重症の再発のばあいは、パルス療法と平行して、できるだけ早期に血漿交換を開始する。

2) 血漿交換療法

血漿交換療法には単純血漿交換 (遠心法と膜濾過法がある)、二重膜濾過法、免疫吸着法の 3 種がある。MS での比較対照盲検試験で有効性が報告されているのは単純決勝交換のみである。Watanabe ら (2007) は NMO IgG 陽性で、ステロイドパルス 3~6 日実施で反応の無かった 6 例の NMO に単純血漿交換を実施し、3 例で明確な改善、1 例で軽度改善、2 例は不変であったと報告している。Bonnar ら (2009) は重症

Table 1 Diganostic criteria of autoimmune astrocytopathy syndrome (AAS) (= NMO)

Presence of (A) or (B) is required to satisfy the diagnostic criteria.
(A) long cord lesion (LCL) satisfying (a) or (b)
(a) Spinal MRI showing all of the following:
(1) Long-cord lesion (≥ 3 segments length)
(2) Fully contiguous lesion
(3) Centrally located in acute or post-acute phase
(b) Spinal MRI showing segmental cord atrophy (>3 segments length)
(B) Anti-aquaporin-4 antibody positive

の急性脊髄障害を呈し、パルス療法のみで治療した69例と血漿交換を上乗せした27例を比較し、障害度 (EDSS) の改善が前者で1.2、後者で2.6で併用がすぐれていたと報告した。野村らは免疫吸着法で aquaporin-4 抗体の吸着を検討し、抗体除去の高率が急速に低下するので、途中の交換が必要と報告した。

C. 疾患経過改善治療 (disease modifying therapy)

NMO での治療効果の確度の高いエビデンスを提供する prospective に計画され実施された比較対照臨床試験は報告がありません。唯一の研究として、日本での interferon beta-1b (IFNB) 比較対照盲検試験のデータをもち、脊髄 MRI 所見の評価により3椎体以上の長さの病巣を呈した long-cord lesion (LCL) MS 群での効果を再解析した、われわれの報告があるのみです。LCL-MS は NMO の定義の中核所見を満たす群であり、NMO と同一病態であると考えられます。

1) インターフェロンβ治療の効果

日本での interferon beta-1b (IFNB) 比較対照盲検試験では視神経と脊髄に限局した症状を呈していた OSMS 群でも全体の MS 群と同様の再発抑制効果があることが示唆された。しかし、治験終了後の再解析において、脊髄 MRI 所見の評価により3椎体以上の長さの病巣を呈した long-cord lesion (LCL) MS 群が古典型とされた MS と OSMS の両群に存在した。この LCL-MS 群で高容量の IFNB 治療亜群での再発抑制は12.8%と軽度で、低容量治療群に比し治療効果は明確ではなかった。IFNB 投与後早期に広範な大脳病変が出現する症例の報告もあるが、無治療例でもみられる所見であり増悪誘発を結論できず、臨床試験データでも増悪誘発は証明されなかった。免疫性神経疾患調査研究班の調査により、aquaporin-4 抗体陽性症例では IFNβ の有効性ははっきりせず投与が中止される症例が多いことが示唆されたが、アンケートでの感触調査である。

2) 低容量ステロイド長期経口投与

多くの専門家の経験で経口ステロイド (プレドニゾン 5~15mg/日) の長期投与が再発率を低下させることがほぼ明らかであるといえます。われわれは9例のステロイドの投与を中止すると再発する MS 症例の内、8例は LCL を呈している NMO であったと報告しました。Watanabe ら (2007) は 15 mg 以上の投与期間中には再発が少なかったと報告しています。しかし、NMO の臨床経過も多様であり、われわれは治療無しで10年間再発の無かった例や、一日 5~10mg で安定する例も経験しており、症例毎に注意深く最低のステロイド必要量を定めることが必要となる。長期にステロイド用量を増やすと副作用が多くなるため、少量にとどめるためには、免疫抑制剤の併用が必要であることが多い。

3) アザチオプリン

Mandler ら (1998) らは18月のオープン prospective 研究ではアザチオプリン 2~3mg、プレドニゾン 1mg/kg/day を2月併用し、数月で減量し、維持量としてアザチオプリン 75~

175mg/day プレドニゾン 10mg 隔日投与で治療した。治療前の障害度 EDSS 平均 8.2 が18月後に4.0と低下し、全例で再発が無かった。重大の副作用は出現しなかった。われわれの日本人 NMO での経験でも本剤のステロイド低量との併用で長期に安定化する例は多い。効果発現まで長期を要することが多いので投与初期からかなりの長期間、適量量のステロイドの併用が必要となる。無論、注意深い副作用モニタリングが必要である。

4) ミトキサントロン

Weinstock-Guttman ら (2006) は5人の NMO 患者でのミトキサントロン2年間投与の Prospective 試験を報告している。ミトキサントロン 12mg/m² を月1度、6月間投与し、続いて3月に1回投与を反復している。この結果、臨床および MRI での改善を4例で認めた。しかし、1例で重い再発、1例で軽度再発があった。副作用は軽微で継続が可能であったが、1例で可逆性の心拍数の低下を経験した。われわれは、活動性の高い NMO 7例、古典型 MS 2例での効果を報告している (小森, 2007)。月1回投与3回の後、3月に1回の投与を続けた。いずれの例でも再発抑制がみられ、長期になるにしたがい抑制は顕著となった。治療開始前1年間の平均障害度進行が EDSS 2.7 であったのが、治療開始後はほぼ0であり、有効性が高かった。嘔気などが一部でみられたが、心筋障害は無く、活動性の高い例では選択すべき薬剤であると考えられる。現在では25例での使用経験があり、注意深い使用で不可逆的な副作用は経験していない。実施には経験ある血液専門家の指導が必要で、白血球のリスク、不妊症の可能性、などをふくめ十分なインフォームドコンセントと教育をおこない、定期的な白血球数、心超音波検査でのモニタリングを実施する。

5) リツキシマブ

Jacob ら (2008) は7施設での prospective 解析で、他剤使用中に再発が有った23例をふくむ25例 (小児2例ふくむ) の NMO にリツキシマブを使用した結果を報告した。点滴の間隔の median は8月で追跡期間の median は19カ月であった。治療前の median の年間再発率 1.7 [range, 0.5~5] が治療中は 0 [range 0~3.2] (P=0.001) と有意の減少をみた。障害進行は25例中20例で無かったが (80%, P=.02)、1例は NMO の再発で死亡し、1例は敗血症のうたがいで死亡している。20% の患者で感染が報告されている。われわれも少数例での経験でも、安定化する例が多いが、再発例も経験している。

D. NMO 治療アルゴリズムの提唱 (Table 1)

われわれはこれまでの経験から、Table 2 に示すアルゴリズムに基づいた治療を実施しており、これにより再発が少なく、安定化している例が大半となっている。再発が有ったとしても軽症で経過し、外来でのステロイドパルス治療と、必要であれば治療のレベルアップでの対応で安定化することが通常であり、入院治療がほとんどの例で不要となっている。MS の治療においても、入院の必要者が非常に減少したことは治療の大きな前進の結果といえる。

Table 2 Algorithm of AAS (NMO) treatment (T. Saida, 2009)

-
- A. 未治療での再発期患者
- (1) Steroid pulse 1,000 mg (500mg), for 3 ~ 5 days, × 1 or 2 times
通常, 外来で実施. 終了後 (3) を開始する.
重い再発で 2 回の実施直後に回復がわずかのばあい, 再発から 14 日以内に (2) を開始する. とくに重症の場合は (1) と (2) を迅速に平行実施する.
 - (2) Plasma exchange for severe relapses
Start within 14 days (up to 30 days) after the relapse onset
Exchange 3.2 ~ 4 L/day by Asahi OP-08w
Exchange two times a week, for 4 ~ 7 times
4 回の実施で反応の無い場合と回復が十分な時は中止する.
Immuno-absorption column を状況により途中からもちいることもあるが, 効果はやや低い.
 - (3) Start daily oral methylprednisolone, 40 ~ 30 mg/day
再発回数が多い時や重症である時は (4) を同時に開始する.
 - (4) Start with one of the following oral immunosuppressive medicines
Azathiopurine > Tacrolimus > Mizoribine
効果はこの順に高いが, 安全性は逆の順であり, 症例に合う薬剤を選ぶ. 効果発現に一定の日数がかかり, とくに Azathiopurine では最大効果発現に 6 月を要する. Tacrolimus は血中濃度を測定し 5 ~ 10 ng/ml を維持する.
 - (5) Gradual tapering of methylprednisolone dose
重い再発のばあいは 2 カ月を経てから減量を開始する.
ステロイド単独療法のばあいは東北大学神経内科の指針にしたがい, プレドニゾロンは 15 mg/日 を維持量とし, 最低 6 カ月間服用する. プレドニゾロン 15 mg/日 で半年以上再発ないばあいに 1 mg/ 数カ月のペースで減量する.
 - (6) Find an appropriate maintenance dose of corticosteroid and immunosuppressant for each patient.
Usual daily maintenance dose :
Azathiopurine 50 ~ 100 mg, Tacrolimus 3 ~ 5 mg, or Mizoribine 150 mg
Methylprednisolone 6 ~ 12 mg
- B. 未治療の寛解期患者
Start (6)
- C. A の治療でも再発を反復し, 障害進行がある, または危険がある患者 (Break-through patients)
- (1) Methylprednisolone Pulse therapy
 - (2) Plasma exchange
 - (3) Increase oral steroid dose
 - (4) Start Mitoxantrone monthly infusion therapy or Rituximab infusion therapy
安定化がえられれば, Mitoxantrone 点滴は 3 月に 1 回とする.
Mitoxantrone 総投与量が 140 mg/m² に達した患者では活動性の評価をして Azathioprine, Cyclophosphamide, Rituximab いずれかへの移行を選択する. 安定化すれば 90mg/m² で中断する.
 - (5) Start gradual steroid dose tapering after two month
 - (6) After stabilization, switch from Mitoxantrone to Azathiopurine
-

文 献

- 1) Watanabe S, et al: Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Sclr* 2007; 13: 128—132
- 2) Watanabe S, et al: Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Sclr* 2007; 13: 968—974
- 3) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE: Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients with prednisone and azathioprine. *Neurology* 1998; 51: 1219—1220
- 4) Cree BA, et al: An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 2005; 64: 1270—1272

Abstract

Treatment of NMO

Takahiko Saida, M.D., Ph.D.
Kyoto-Miniren Central Hospital

The commonly used clinical diagnostic criteria for NMO still requires the presence of clinical episodes of both optic neuritis and myelitis. We believe this criteria has disadvantages for making early diagnosis in patients who fail to meet the criteria yet have the same disease process. Therefore we propose a simple new criteria which requires one of the following two: (1) centrally located, fully contiguous long spinal cord lesion (LCL) extending three or more spinal segments length or long segmental spinal cord atrophy and (2) presence of specific antibody to aquaporin-4 (AQP4). We also propose a new naming “autoimmune astrocytopathy” for such patients, since the autoimmune destructive process against astrocytes is the characteristic common underlying mechanism, the majority of patients show the clinical brain symptoms, and anti-AQP4 antibodies are frequently, but not exclusively, associated. The reanalysis of Japanese interferon β -1b clinical trial data failed to show efficacy in patients meeting the diagnostic criteria for multiple sclerosis and showed MRI evidence of LCL. Although there is no evidence-based guideline for NMO, expert opinions generally agree with the treatment strategy. My treatment algorithm is shown in the table. At acute exacerbation, high-dose steroid infusion is the choice. If two cycles of infusion treatment fails to show recovery, plasma-exchange treatment should be initiated quickly. Medium dose oral steroids are started immediately after the end of high dose steroid infusion therapy. In moderate to severe activity cases additional usage of one of the immunosuppressants, Mizoribine, Tacrolimus, or Azathiopurine is quite useful, and the immunosuppressive effects on NMO are higher in this order, but the safety is higher at the opposite order. Therefore, selection of one of immunosuppressants should be made on individual basis and slow achievement of the immunosuppressive effects should be kept in mind especially in case of Azathiopurine. If any of these immunosuppressants are not successful in inducing stable state, then Mitoxantrone or Tituximab is the choice. The monthly infusion of former drug usually stabilizes the disease activity quite quickly, but treatment duration is limited due to its cardiotoxicity. Rituximab is also quite powerful in stabilizing the activity, but there still exist some non-or poor responder to this medicine, and insurance coverage is not expected for MS or NMO in Japan. Cyclophosphamide infusion is also an alternative choice for very difficult cases. Physicians working on NMO treatment in Japan are very much hoping the initiation of well controlled clinical trials in order to treat our patients with more scientific strategy based on evidences.

(Clin Neurol, 49: 902—905, 2009)

Key words: Neuromyelitis optica, treatment, algorithm, aquaporin-4, diagnostic criteria
