

## ＜シンポジウム 4—3＞多発性硬化症の病態と治療：臨床と基礎の最前線

### 治療法の開発をめざして「臨床からの展望」

新野 正明

(臨床神経, 48 : 935—936, 2008)

Key words : 多発性硬化症, 治療, 臨床試験, テーラーメイド医療

#### はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は, 比較的若年女性に多く発症する中枢神経系の代表的な脱髄疾患である. MS の治療は再発時に使用するものと再発予防目的で使われるものに分類されることが多い. パルスをはじめとしたステロイド療法や血漿交換療法は再発時に使用され, 再発予防として, 日本で使用可能な薬剤は interferon beta (IFN-β)-1b および IFNβ-1a の二種類だけである. 一方, 欧米ではその他に glatiramer acetate や natalizumab が再発予防薬として, また重症な再発寛解型や二次進行型に mitoxantrone などでも使用できる. この差は欧米の MS 有病率が日本にくらべ約 10 倍高いことと関係しているのかもしれないが, 臨床試験がおこなわれている薬剤の種類も, 欧米とくらべるとかなりの開きがある.

ところで, これまでの新しい治療法の開発の流れとしては, MS の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) をはじめとした基礎的研究から臨床応用へという Bench to Bed がほとんどであり, この流れの中で臨床がかかわる主なものとしては臨床試験があった. しかしながら, 臨床がいつまでも受け身の姿勢で新しい治療薬を待つのではなく, 今後は積極的に治療法の開発にかかわっていく必要があると考えられる. その際, 臨床がどのように治療法の開発にかかわっていくか, また, 今ある治療薬をふくめ, 各患者への治療を将来的にどうおこなっていくか, 以下の 3 つの視点から考えてみたい.

#### 1. 臨床応用される薬剤の機能に関して, 臨床側からフィードバック

新しい治療薬に関しては, 未知の部分が多く, とくに実際に患者に応用されることによる影響を詳しくしらべることが常に必要である. それらの情報が, その薬の効果・副作用の解明に結びつくことがあり, 更には新しい治療薬への応用へと向かう可能性もある. 治療薬に関しては, 患者に投与されることによる生体内での免疫学的変化をふくめどのような影響が出てくるのか, いろいろな視点から検討してみなければいけないと思われる.

#### 2. 臨床の視点からの治療法の考察

MS における臨床データから, 新たな治療法の可能性が示された例として, vitamin D および estrogen を挙げてみたい. MS の有病率は高緯度地域に高いとされ, その原因の一つとして紫外線の減少, それによる vitamin D 合成能の低下が関係しているのではないかと推測されている. 一方, estrogen は妊娠期における再発率の変化, 経口避妊薬による再発率の低下などから, MS の再発への関与が指摘されている. このように vitamin D や estrogen は臨床的視点から MS への関与が指摘され, 基礎実験による抗炎症作用や EAE での抑制効果がみとめられ, 臨床試験が検討されるという流れになっている. このように臨床の視点から MS の治療法を提案していくことも必要であると思われる.

#### 3. 各患者への治療

各患者においては, どのような臨床型なのか(再発寛解型, 二次進行型, 一次進行型など), どのような随伴症状があるのかなどにより, 治療選択がことなってくるが, 現在までのところ, そこまで広い治療選択があるわけではない. しかしながら, 治療薬に関しては現在も精力的に臨床試験などがおこなわれており, 近い将来, 様々な治療選択が可能になるものと思われる. また, 遺伝子多型をはじめとした遺伝的情報が, 各患者の治療効果や副作用の違いを予測する手がかりを与えてくれる可能性がある. 将来的には何を目的に治療をおこなうのか? (再発を抑制するため, 進行をおさえるため, 障害された機能を回復させるため, 易疲労性や痛みなどの MS による随伴症状を改善するためなど)ということと, 遺伝子情報に基づいたいわゆる“テーラーメイド医療”を念頭に置きながら治療を考える必要が出てくると思われる.

#### おわりに

IFN をはじめとする再発予防薬の出現により, MS の治療法は劇的に変化してきた. しかしながら, IFN などでも再発抑制ができないケースや副作用のため IFN が使えないケー

スも多々あり、また、再発寛解型以外の臨床型もあることから、治療法の更なる選択肢が期待される。現在、欧米はもとより日本でも数種類のMS治療薬(主に再発予防薬)の治験がおこなわれ、今後治療の選択肢が増える可能性が高いと考えられる。治療法開発の中では、Bench to Bed という一方的な流れではなく、常に臨床からのフィードバック、考察を反映させる Bench to Bed and Back という循環型の流れが必要であると思われる。また、今後新たな治療選択が大きく増えたばあい、どの薬がもっとも効果が期待できるか、副作用が出やすい

かということは、患者毎にことなっている可能性が高く、遺伝子多型などをもちいたテーラーメイド医療など、将来的には各患者に合わせた治療法の選択が重要となると思われる。一方、進行型MSに対する有効な治療法や、障害された機能を再生させる医療などの研究は、まだ十分とはいえない。最近の調査では日本におけるMS有病率の増加が指摘されており、患者の病型、遺伝子情報、その時の状態などに合わせて治療法を検討する時代が近い将来くることが期待される。

### Abstract

#### Approach to find new therapies for MS from clinical view

Masaaki Niino, M.D.

Department of Neurology, Hokkaido University Hospital

Immunomodulatory drugs such as interferon beta (IFN- $\beta$ ) have modestly effective in relapsing remitting multiple sclerosis (RRMS). However, all current therapies are partially effective. The cause of MS and the determinants of heterogeneity in the clinical phenotype of MS remain largely unknown and new therapeutic approaches in MS are emerging. Even now, "bench to bed" is the only approach to find new therapies. However, we need to take part in exploring new therapies with the approach of "bench to bed and back". In the near future, studies on susceptibility genes and pharmacogenetics will provide invaluable information concerning new drugs for the treatment of MS and better therapeutic regimens for MS patients.

(Clin Neurol, 48: 935—936, 2008)

**Key words:** multiple sclerosis, therapy, clinical trial, tailor-made medicine

---