

# 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023

多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン作成委員会

## 監修

日本神経学会

## 協力

日本神経免疫学会

日本神経治療学会

厚生労働省「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班

## 編集

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会

## 委員長

新野 正明 国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部 部長

## 副委員長

磯部 紀子 九州大学大学院 医学研究院 神経内科学 教授

## 委員 (50 音順)

荒木 学 河北医療財団 河北総合病院 脳神経内科 副部長  
大橋 高志 東京女子医科大学八千代医療センター 脳神経内科 准教授  
岡本 智子 国立精神・神経医療研究センター 脳神経内科 副部長  
荻野 美恵子 国際医療福祉大学 医学教育統括センター 教授  
奥野 龍禎 大阪大学 医学系研究科 神経内科学 准教授  
越智 博文 愛媛大学大学院 難病・高齢医療学講座 教授  
河内 泉 新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター・脳神経内科 准教授  
清水 優子 東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務 教授  
高橋 和也 国立病院機構 医王病院 統括診療部長  
竹内 英之 国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科 教授  
田原 将行 国立病院機構 宇多野病院 脳神経内科 医長  
千原 典夫 神戸大学 医学研究科 脳神経内科学 特命講師  
中島 一郎 東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学 教授  
深浦 彦彰 埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科 客員教授／北海道大学大学院連携講座 客員准教授  
三須 建郎 東北大学病院 脳神経内科 講師  
宮本 勝一 和歌山県立医科大学 脳神経内科 准教授  
森 雅裕 千葉大学 医学研究院 脳神経内科学 准教授

## 幹事 (事務局)

宮崎 雄生 国立病院機構 北海道医療センター 脳神経内科 医長

## システマティック レビュー委員

木下 允 大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 特任講師

高井 良樹 東北大学病院 脳神経内科 助教  
藤井 ちひろ 関西医科大学総合医療センター 脳神経内科 講師  
渡邊 充 九州大学病院 脳神経内科 助教 (医学部講師併任)

#### 外部委員 (診療ガイドライン作成方法専門家)

小嶋 雅代 国立長寿医療研究センター フレイル研究部 部長 (～2022年3月)  
中山 健夫 京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授(2022年4月～)

#### 研究協力者 (50音順)

岸 崇之 東京女子医科大学 小児科・茨城県小児地域医療学寄附研究部門 特任准教授  
毛塚 剛司 東京医科大学臨床医学系眼科学分野 兼任教授  
酒井 康成 九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 准教授  
中村 誠 神戸大学大学院医学研究科外科系講座 眼科学分野 教授  
横内 裕敬 千葉大学大学院医学研究院 眼科学 講師

#### 評価・調整委員 (50音順)

吉良 潤一 高邦会福岡中央病院 脳神経センター長・国際医療福祉大学大学院医学研究科 トランスレーショナルニューロサイエンスセンター長・国際医療福祉大学 福岡薬学部 教授  
野村 恭一 東松山市立市民病院 病院長  
深澤 俊行 医療法人セレス さっぽろ神経内科病院 理事長  
藤原 一男 福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授  
松井 真 芳珠記念病院 顧問 脳神経内科  
山村 隆 国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究部長

#### 協力 (文献検索)

鈴木 孝明 公立大学法人奈良県立医科大学附属図書館

## 序

「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」公開後、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（Neuromyelitis optica spectrum disorders：NMOSD）の診療環境は大きく変化している。具体的には、MSにおける診断基準の改訂（McDonald 2017）、それをもとにした本邦厚生労働省の診断基準の改訂、新たな疾患修飾薬（Disease modifying drug：DMD）であるフマル酸ジメチル、シボニモド、オフアツムマブの上市、NMOSDでは、（AQP4 抗体陽性）視神経炎に対する急性期治療としてIVIgの認可、再発予防の生物学的製剤として、エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ、リツキシマブの認可、さらに疾患としてMOG抗体関連疾患（MOG antibody-associated disease：MOGAD）の概念の確立と診断基準の公開などである。一方、本邦においてこれらの疾患の有病率は必ずしも高くなく、一人の医師や一つの医療機関で診療する患者数はそれほど多くない。そのため、MSやNMOSDを専門としない医師や医療職がこれらの患者に関わることも多くあり、診療において十分な経験が積めず、判断に迷うことも多々あるのではないかと想像する。このような状況で、これまでのエビデンスをもとに、どのような診療が求められるのかを、MSやNMOSDを専門とする医師が集結し、日本神経学会監修のもと、「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療スペクトラム障害ガイドライン 2023」を作成した。

今回の改訂に当たっては、脳神経内科医のみではなく、MSやNMOSDに詳しい眼科や小児科の専門医の先生方に協力者として加わっていただき、さらには、患者の方に参画していただいた。Mindsでは、患者の方はパネル会議にも参加していただき投票することも推奨されているが、今回初めての参画となることもあり、作成過程におけるディスカッション等への参加を依頼した。議論に加わっていただいた患者の方々は、委員に推挙していただいた、葛城 孝哉様、鈴木 美江子様、田中 萌様、中田 郷子様、野田 誠子様、樋口 太郎様、林 耀君様（五十音順）の7名である。この場を借りて、改めてお礼申し上げます。

ところで、作成委員会では、本ガイドラインの記載にあたって、保険適用の有無、薬剤の添付文書記載は考慮しないことを確認し、あくまでこれまでの報告等を踏まえて判断することとし、保険適用がない場合には、該当箇所においてその旨記載するようにした。

本ガイドラインで扱う疾患の治療選択肢は、新薬の登場によりますます複雑になっている。中には、実臨床で参考になるエビデンスと呼べるほどのデータが少ないものもあり、どのように使用するか臨床現場では判断に迷う場合がある。そのため、作成時点までで得られている情報を収集・整理し、これらのデータをもとに、委員会としての意見をまとめた。

本ガイドラインの推奨や回答は強制されるものではなく、診療行為の選択肢を示す一つの参考資料であることに十分注意する必要がある。患者1人1人の異なる状況を勘案して、それぞれの患者やその家族の状況・価値観・希望なども加味した上で、患者と医療者は協働して柔軟に対応すべきことは、このガイドラインを活用する上で重要な点である。

ガイドラインは概ね5年ごとに改訂が予定されている。次回改訂までには多くの新たなデータが報告されるはずである。診療に当たる医師、及び医療スタッフは常に新しい情報を収集しながら、本ガイドラインを活用されることを期待する。

2023年〇月

多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン作成委員会  
委員長 新野 正明

## 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023 について

### 1. 本ガイドライン作成の背景

日本神経学会・日本神経免疫学会・日本神経治療学会監修により「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」（吉良 潤一 委員長）が発表された後、治療のみならず診断を含めた診療の道しるべとして「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」（松井 真 委員長）が発行された。その後、フマル酸ジメチルが上市され、2017 追補版が公開された。それから、MS や NMOSD の新たな薬剤、McDonald の診断基準 2017 の公開、MOGAD の疾患概念としての独立など、この分野の診療環境の大きな変化が起きている。そのため、これまでの知見を整理し、この分野の診療向上を目指して、本ガイドラインを改訂した。

### 2. 目的・対象と基本理念

MS・NMOSD・MOGAD の分野では、診療環境の変化がめざましく、専門医でも日々の診療に悩むことがある。そのため、今回の改訂では、Minds の『診療ガイドライン作成のマニュアル 2020』に則って作成可能な重要臨床課題を検討・作成した。本ガイドラインは、MS・NMOSD・MOGAD の患者、及びそれらの疾患が疑われる患者の診断・治療を考える上で、作成時点で利用可能なエビデンスに基づく情報や推奨を提供することを目指した。一方、MS・NMOSD・MOGAD の患者においては、その症状や障害の多様性も認められ、さらには、各患者の治療に対する考え方も異なる。そのため、現場の医師と患者が、患者の現状に最適な判断ができるような情報を提供するように努めて作成された。本ガイドラインの利用対象者は、主に MS・NMOSD・MOGAD 患者の診療に従事する脳神経内科専門医を想定したが、一般脳神経内科医・小児科医・眼科医・総合診療医・家庭医などの非専門医や看護師、薬剤師、リハビリスタッフ、検査技師、ソーシャルワーカーなどの幅広い医療従事者のニーズに応えることができるよう配慮した。

### 3. 委員会の構成と利害関係者の参加

作成委員 19 名が主となって作成、議論にあたったが、特に専門的な知識を必要とする小児科及び眼科の分野に関しては、研究協力者として 5 名の先生に加わっていただき、原案の作成や議論をお願いした。また、第 2 章及び第 3 章の作成過程では、MS・NMOSD・MOGAD の患者の方にも議論に加わっていただき、意見を募った。尚、第 2 章においては、独立したシステムティック・レビューチームに作業を依頼した。

### 4. 本ガイドライン作成手順

本ガイドライン作成作業は 2020 年 8 月の委員会から開始したが、新型コロナウイルス感染症の蔓延により、対面での委員会は全く開くことが出来ず、全て Web 会議となった。そのため、会議は 1 回あたり短時間（2～3 時間程度）にとどめ、頻回に行うこととし、以下の計 13 回行った。その他、ビジネスチャットツールやメールを用いて、軽微な文面の修正や意見交換を行った。

第 1 回会議	2020 年 8 月 27 日
第 2 回会議	2020 年 12 月 7 日
第 3 回会議	2021 年 2 月 19 日
第 4 回会議	2021 年 4 月 19 日
第 5 回会議	2021 年 5 月 31 日
第 6 回会議	2021 年 7 月 19 日

第7回会議	2021年11月22日
第8回会議	2022年1月7日
第9回会議	2022年2月4日
第10回会議	2022年4月4日
第11回会議	2022年8月8日
第12回会議	2022年8月22日
第13回会議	2022年8月29日

第1回会議では、外部委員の小嶋先生よりガイドライン作成の基本事項に関してご講演いただき、2回目以降で本格的な議論を開始した。本ガイドラインの構成から始まり、臨床現場で重要な課題を委員から挙げてもらった後、MS・NMOSD・MOGADのエキスパートでも意見が分かれるであろうと考えられる課題を第2章のclinical question (CQ)、エキスパートの間ではある程度一定のコンセンサスが得られるであろう課題を第3章のQ&Aとする方針とした。第2章の作成過程は、後述する。第1章及び第3章は、委員及び協力者がそれぞれ分担して原案を作成し、会議で議論し、作成した。

第2章のCQ及び第3章のQ&Aの検討・作成にあたっては、エビデンスの現状を偏りなく精査するため、3つのデータベース（医中誌Web, PubMed, The Cochrane Library）に1990年1月1日～2021年7月31日に掲載された論文を対象とし、文献検索を日本医学図書館協会に依頼した。検索後も、2022年12月前に得られた他の重要文献、参考となる二次資料は、委員及び協力者のハンドサーチにより追加した。

## 5. 本ガイドラインの構成

本ガイドラインは以下の3章で構成されている。

第1章では各疾患の概要、診断基準の概説、中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断、小児中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズムを提示した。後半は、各治療薬の概説、使用方法や注意点を記載した。さらに、「医療経済学的側面及び社会資源の活用」は診療において大切な事項であり、日々の診療で活用できる情報を提供している。

第2章では、MSやNMOSDを専門とする医師の中でも対応が分かれると思われる重要臨床課題を選定しCQとしてとりあげ、推奨等を決定した。

第3章では、それ以外の診療上大切と思われ、エキスパートの間ではある程度一定のコンセンサスが得られる事項等をQ&Aとして取り上げ、文献検索を行い、回答を作成した。

上記の構成から、特に第2章の項目は実臨床でも判断に迷う大事な項目を取り上げているため、本ガイドラインの前半に掲載している。本ガイドラインは、診療の現場において必要な箇所をその都度参考にしていただくことを想定しているが、MS・NMOSD・MOGAD診療の全体的を知りたい場合には、第1章、第3章、第2章の順に読んでいただくと流れがつかみやすいのではないと思われる。

第2章及び第3章の関連するCQ及びQ&Aをもとに、再発寛解型MS及びAQP4抗体陽性NMOSDにおける治療アルゴリズム及び解説を、それぞれ第3章「2. MSの再発予防・進行抑制治療」、「3. NMOSDの再発予防治療」の後に記載した。

尚、本ガイドラインにおける薬品名の記載に関しては、本邦未承認の薬剤（MSやNMOSDに限らず本邦において未承認の薬剤）は欧文、承認されている薬剤はカナとし、また、略語は、最初に本ガイドラインで用いる略語一覧を掲載し、それ以外の略語においては、各項目で初出の際にフルスペルを記載した。

## 6. 外部評価

日本神経学会ガイドライン統括委員会での評価を受けた後、日本神経免疫学会・日本神経治療学会・「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」研究班からも意見を募り、一部改訂した後、パブリックコメントを受け付け、得られた意見をもとに修正を加えて最終稿とした（予定）。

## 7. 利益相反（Conflict of interest：COI）

本ガイドライン作成委員会委員、研究協力者、システマティック・レビュー委員、評価・調整委員は日本神経学会の利益相反委員会に利益相反申告書を提出し、個別の COI を掲載した（巻末資料 1）。日本神経学会は「医学研究の利益相反（COI）」に関する共通指針に基づき COI を管理している。第 1 章ないし第 3 章の項目作成にあたっては、COI 上触れる委員は外した。ただ、この分野を専門とする医療者は多くないため、委員全員が欠かせない人材と考え、それらの項目の議論やパネル会議では、当 Clinical Practice Guideline（CPG）作成する上で必要不可欠な人材であり、事前に全員の COI を開示することで、当人が判断と措置の公正性及び透明性の担保に努め、他の委員もその状況を認識して議論を行う了解の上で、CPG 策定プロセスに参画させた。

本ガイドラインは全面的に日本神経学会の資金により作成した。他のいかなる組織や団体、企業等からの資金提供は受けていない。日本神経学会からは、事務局による会議開催関連経費の実費支給、及びオンライン会議実施のためのビデオプラットフォーム提供を受けた。会議はすべてオンラインで行ったため、本ガイドライン作成委員会委員及び協力者は、会議参加にあたって、交通費を含め一切の費用・謝金が支給されていない。

## 8. 利用時の注意

多発性硬化症は欧米に患者数が多いため、臨床試験を含む多くのデータが欧米からのものに偏っていることが多い。このため、日本人での効果に関しても十分なデータがないものもあり、その評価が難しいことも多い。

回答・推奨には本邦で使用可能な薬剤のみを記載することとした（その疾患に未承認でも本邦で使用可能な薬剤、検査に関しては、必要に応じて回答・推奨には記載した）。本邦では使用できないが海外では使用できる重要な薬剤については、解説において触れ、今後本邦での使用が検討できることを期待している。

本ガイドラインでは、「疾患活動性」は特に断りが無い場合は、「再発」「MRI 活動性」「障害進行/増悪」「脳萎縮進行/増悪」などで評価するものとし、どの項目が大事であるか明記する必要がある場合は、項目を記載することとした。

## 9. 著作権

本ガイドラインの著作権は日本神経学会に属し、許可なく転載することを禁じる。

## 10. 今後の改定予定

本ガイドラインは日本神経学会主導のもと、約 5 年後を目処に、再び改訂を予定している。その間に新たに重要な知見が得られた場合、必要に応じて追補版の作成、もしくは改訂時期の見直しについて本作成委員会で協議する予定である。

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会

## 目次

第 1 章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報	頁
I. 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要	
1 本ガイドラインが扱う中枢神経系炎症性脱髄疾患（概論）	14
2 多発性硬化症（MS）	15
3 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）	18
4 MOG 抗体関連疾患（MOGAD）	22
5 急性散在性脳脊髄炎（ADEM）	24
6 バロー同心円硬化症（BCS）	27
II. 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム	
1 MS の診断基準	30
2 小児 MS の診断基準	34
3 NMOSD の診断基準	36
4 MOGAD の診断基準	40
5 ADEM の診断基準	44
6 中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズム	45
7 小児中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズム	50
III. 各治療概要	
1 副腎皮質ステロイド薬	54
2 血漿浄化療法	58
3 IVIg	61
4 IFN $\beta$	64
5 グラチラマー酢酸塩	68
6 フィンゴリモード	71
7 フマル酸ジメチル	74
8 ナタリズマブ	78
9 オファツムマブ	83
10 シポニモード	86
11 免疫抑制剤	89
12 エクリズマブ	93
13 サトラリズマブ	96
14 イネビリズマブ	99
15 リツキシマブ	101
日本で使用可能な MS における DMD	104
日本で使用可能な NMOSD における生物学的製剤	106
IV. 医療経済学的側面及び社会資源の活用	
1 検査・治療等の保険適用について	107
2 利用可能な福祉制度や社会資源について	110
3 療養・就労両立支援について	112



## 第2章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における CQ

第2章作成について	114
CQ1 再発寛解型 MS の診断早期にナタリズマブないしオファツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？	116
CQ2 高齢 MS 患者において、DMD を中止することは推奨されるか？	118
CQ3 二次性進行型 MS 患者に、オファツムマブとシボニモドのいずれが推奨されるか？	120
CQ4 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を生物学的製剤で開始することは推奨されるか？	122
CQ5 MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか？	125
各 CQ のシステマティック・レビューまとめ	127

## 第3章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における Q & A

### 治療の Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

QA1-01 中枢神経系脱髄疾患の急性増悪期（初発を含む：MS, NMOSD, MOGAD, ADEM）はどう治療するか？	149
QA1-02 急性増悪期の治療は MS 及び NMOSD の長期予後に影響するか？	153

#### 2. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 1) 再発予防・進行抑制治療開始

QA2-01-01 MS 患者はいつ疾患修飾薬を開始すべきか？	156
QA2-01-02 MS の疾患修飾薬はどう開始すべきか？	158
QA2-01-03 SPMS の治療はどのようにすべきか？	162
QA2-01-04 PPMS の治療はどのようにすべきか？	165

##### 2) 妊娠可能年齢の女性及びその男性パートナーの治療

QA2-02-01 妊娠可能年齢の女性患者の再発予防はどうすべきか？	168
QA2-02-02 妊娠・授乳期間中の再発予防はどうするか？	171
QA2-02-03 妊娠可能年齢女性の男性パートナーの治療で気を付けるべき点はあるか？	179

##### 3) 抗 JC ウイルス抗体陽性の患者の治療

QA2-03 抗 JC ウイルス抗体陽性患者の治療はどうすべきか？	181
-----------------------------------	-----

##### 4) 膠原病・膠原病関連疾患合併 MS の治療

QA2-04 膠原病・膠原病関連疾患を合併した多発性硬化症はどう治療するか？	183
--	-----

##### 5) 小児 MS の治療

QA2-05 小児 MS 患者の治療はどうすべきか？	188
----------------------------	-----

##### 6) 再発予防治療の切り替え

QA2-06-01 どのような場合に、DMD の切り替えを検討すべきか？	193
QA2-06-02 どのように、DMD の切り替えをすべきか？	196
CQ 及び Q&A をもとにした「再発寛解型 MS」の治療アルゴリズム及び解説	199

3. NMOSD の再発予防治療		
QA3	NMOSD 再発予防はどうすべきか？	201
	CQ 及び Q&A をもとにした「AQP4 抗体陽性 NMOSD」の治療アルゴリズム及び解説	204
4. MOGAD の再発予防治療		
QA4	MOGAD の再発予防はどうすべきか？	206
フォローアップの Q&A		
QA5-01	CIS の患者の経過観察はどうするか？	209
QA5-02	MS の予後不良因子は何か？	212
QA5-03	身体障害の程度及び QOL はどのように評価するか？	215
QA5-04	MRI はどのくらいの頻度で検査し、撮像方法はどうすべきか？	220
QA5-05	脳萎縮の評価はどのように行うか？	224
QA5-06	認知機能の評価はどのように行うか？	227
QA5-07	中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の眼科的検査はどう行うか？	230
QA5-08	中枢神経系炎症性脱髄疾患における感染症の管理はどうすべきか？	235
QA5-09	中枢神経系炎症性脱髄疾患に対するプレドニンや免疫抑制剤による再発予 防中の合併症に対する予防法はどうすべきか？	238
QA5-10	中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導はどうすべきか？	242
QA5-11	中枢神経系炎症性脱髄疾患においてワクチン接種はどうしたら良いか？	247
QA5-12	中枢神経系炎症性脱髄疾患の神経生理検査はどのように行うか？	252
対症療法の Q&A		
QA6-01	痙縮にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	255
QA6-02	痛みやしびれ感にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	258
QA6-03	排尿や排便障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	261
QA6-04	性機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	265
QA6-05	疲労や倦怠感にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	268
QA6-06	うつや他の精神症状にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	272
QA6-07	認知機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	276
QA6-08	視覚異常にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	281
妊娠・出産・性ホルモン		
QA7-01	妊娠・出産・授乳は MS, NMOSD, MOGAD の症状や経過に影響するか？	284
QA7-02	妊娠・授乳期間中に再発した場合、検査や治療はどうするか？	288
QA7-03	出産後（産褥期を含む）の MS, NMOSD, MOGAD の診療はどうすべき か？	292
QA7-04	性ホルモン製剤は、症状や経過に影響するか？	296
リハビリテーション		
QA8-01	リハビリテーションにはどのようなものがあり、どのように進めていく か？	300

QA8-02	機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？	303
--------	------------------------------	-----

#### 巻末資料

1.	委員・協力者・システマティック・レビュー委員・評価調整委員の COI	306
----	------------------------------------	-----

## 略語一覧

略語	英語	日本語
ADEM	Acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎
ADL	Activities of daily living	日常生活動作
AQP4	Aquaporin-4	アクアポリン 4
ARR	Annualized relapse rate	年間再発率
BCS	Baló concentric sclerosis	バロー同心円硬化症
CBA	Cell-based assay	
CIS	Clinically isolated syndrome	
CDMS	Clinically definite MS	
DIS	Dissemination in space	空間的多発性
DIT	Dissemination in time	時間的多発性
DMD	Disease modifying drug	疾患修飾薬
DMF	Dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EDSS	Expanded Disability Status Scale of Kurtzke	Kurtzke 総合障害度スケール
EB virus	Epstein-Barr virus	エプスタイン バール ウイルス
ELISA	Enzyme-linked immunosorbent assay	
FLAIR	Fluid-attenuated inversion recovery	
GA	Glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
9HPT	9-hole peg test	
HTLV	Human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IFN	Interferon	インターフェロン
IL	Interleukin	インターロイキン
IVIg	Intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
IVMP	Intravenous methylprednisolone	メチルプレドニゾロン静注療法
JCV	JC virus	JC ウイルス
MBP	Myelin basic protein	ミエリン塩基性タンパク
MOG	Myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク
MOGAD	MOG antibody-associated disease	MOG 抗体関連疾患
MS	Multiple sclerosis	多発性硬化症
NMO	Neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	NMO spectrum disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
OB	Oligoclonal IgG bands	オリゴクローナル IgG バンド
PML	Progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	Primary progressive MS	一次性進行型多発性硬化症
PSL	Prednisolone	プレドニゾロン
QOL	Quality of life	生活の質
RCT	Randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RIS	Radiologically isolated syndrome	
RRMS	Relapsing remitting MS	再発寛解型多発性硬化症
S1P	Sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン-1-リン酸
SDMT	Symbol digit modality test	符号数字モダリティー検査

SPMS  
T25FW

Secondary progressive MS  
Timed 25-foot walk test

二次性進行型多発性硬化症  
25 フィート歩行時間検査

---

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 1. 本ガイドラインが扱う疾患について

本ガイドラインの流れは、「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」が始まりである。その後「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017」（以下、2017 ガイドラインと表記）に引き継がれ、その改訂として本ガイドラインが作成された。このように、従来 MS を主な対象とし、それと関連する中枢神経系炎症性脱髄疾患についても記載されてきた。2004 年の NMO-IgG、すなわち AQP4 抗体の発見以来、NMOSD の疾患独立性が確立し、以前「視神経脊髄型 MS」とされていた症例の多くが、現在、NMOSD に分類されるようになった。そのため、2017 ガイドラインにおいては、MS に NMOSD も併記され、両疾患を中心に中枢神経系炎症性脱髄疾患を対象としてまとめられた。NMOSD は病理所見などから「脱髄疾患」に分類することに異論もあると思われるが、上記の NMOSD が疾患としての確立した流れがあり、また、現時点では、明確な分類が示されていないため、本ガイドラインでは中枢神経系炎症性脱髄疾患に含めることとした。このような経緯から、本ガイドラインは、代表的中枢神経系炎症性脱髄疾患である MS、及び NMOSD、さらに最近、疾患概念・診断基準が提唱された MOGAD を中心に作成された。その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患については、委員会で審議した結果、ADEM や BCS について記載することを決定した。ところで、2017 ガイドライン総論で扱っていた「急性横断性脊髄炎」や「特発性視神経炎」は、いずれも疾患概念として確立しておらず、明確な診断基準もなく、複数の病態を含有する症候群であると考えられるため、画一的に診療ガイドラインを示すことが困難と考えた。今後、新たな知見により特異的な病態を有する疾患として細分していく可能性や、他の疾患概念に包括される病態が含まれていることが明らかになる可能性もあるため、現時点では両者を本ガイドラインの対象疾患とすることの意義は乏しいと判断した。また、中枢末梢連合脱髄症に関しては、末梢神経も含む概念であり、本ガイドラインでは、対象として広くなりすぎるため、扱わないという結論になった。

このように、もともとほぼ MS のみを扱っていたガイドラインであるが、10 年強の 3 代のガイドラインの歴史を見てもわかるように、疾患概念そのものが大きく変遷してきている。さらに、AQP4 抗体陰性 NMOSD は病因の異なるさまざまな疾患を含んでいる可能性もあり、実際、NMOSD に対する生物学的製剤の臨床試験のデータを見ても、NMOSD という概念は将来修正される余地を残している。MOGAD についても、ようやく国際的診断基準が提唱された段階であり、まだ治療法は確立していない。ADEM の多くで MOG 抗体が陽性になることから、ADEM の診断基準自体も今後、見直されることになるであろう。いずれにしても、この領域の疾患概念や治療に関しては、常に最新の情報を得て診療にあたる必要があると思われ、本ガイドラインを参考にする際には、その点に注意していただきたい。

尚、MS、NMOSD、MOGAD 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患は、十分な数の患者を対象にした研究が少なく、特に治療についてのエビデンスは極めて乏しい。そのため、「MS」「NMOSD」「MOGAD」などの病名が示されている場合には、特定の疾患を対象として記載されたものであり、「中枢神経系炎症性脱髄疾患」とあれば、上記 3 疾患以外の疾患も対象にした内容であることに留意されたい。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 2. 多発性硬化症 (MS)

##### 概要

MS は、主要な中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられている。MS の診断においては特異的マーカーがないため、他疾患の十分な鑑別が求められるが、ある程度 MS に特徴的な検査所見もあることから、それらを認識しておくことが大切である。欧米と比較して日本人での有病率は低いですが、日本でも有病率は年々上昇してきている。根本的治療法は現在のところないが、DMD を中心に薬剤の開発が進められており、2023 年 1 月現在、日本では 8 種類の DMD が認可されている。

##### 疫学

世界で約 280 万人の患者が存在し、20~40 代の若年成人で発症し（平均発症年齢 32 歳）、男女比は 1:2 と女性に多い<sup>1)</sup>。MS の有病率は高緯度地域で高く、特に、北欧、北米では人口 10 万人あたり 200 人を超える一方、アジア、アフリカ、西太平洋諸国と低緯度地域で低い。しかし、どの地域においても年々 MS の有病率は上昇している<sup>1)</sup>。日本においても経時的な全国調査により有病率の増加が確認されており、2003 年時点で conventional MS として人口 10 万人あたり 5.2 人であったが<sup>2)</sup>、2017 年を対象とする調査では、人口 10 万人あたり 14.3 人まで増加している<sup>3)</sup>。また、日本国内においても高緯度地域ほど MS 患者が多い<sup>3)</sup>。

##### 臨床像

MS では、脳・視神経・脊髄と中枢神経系に広く病変が認められることから、視力障害、運動・感覚障害、歩行障害など様々な症状が出現する。ウートフ現象 (Uhthoff's phenomenon)、痛性強直性痙攣、レルミット徴候などは比較的特徴的な症状であるが、疾患特異性はない。MS の病型として、再発寛解型、二次性進行型、一次性進行型に加え、CIS も加わり、それぞれの病型に活動性と進行性の有無が加味されるようになった<sup>4)</sup>。

##### 検査所見

MRI は MS 診断において最も重要な検査で、白質を中心に多巣性の病変を認める。脳 MRI では、病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、皮質や視床・大脳基底核などの灰白質にも出現する。MS に比較的特徴的な MRI 所見として、ovoid lesion, Dawson's finger, open-ring enhancement があり、最近では central vein sign や慢性活動性病変における paramagnetic rim も注目されている<sup>5)</sup>。脊髄 MRI では 1 椎体以下の病変が多く、2 椎体を超えることは少ない。また、横断像では、側索ならびに後索領域に病変を認めることが多く、全面積の半分以下のことが多い。髄液検査では、OB や IgG index の上昇を認めることが多い。

##### 病因

MS は、遺伝的要因と環境的要因が関与する多因子疾患である。疫学的研究により家族内発症率が遺伝的一致率により異なることが明らかとなり<sup>6)</sup>、遺伝的要因の関連が指摘されるようになった。最も強い疾患感受性遺伝子として *HLA-DRB1\*15:01* アレルが知られており、日本においては *HLA-DRB1\*04:05* もリスク関連アレルの一つである<sup>7)</sup>。また、一塩基多型によるゲノムワイド関連解析も国際的に実施され、これまでに 200 以上の MS 関連遺伝子領域が存在することが指摘されている<sup>8)</sup>。環境的要因に関しては、喫煙、EB ウイルス感染、ビタミン D 不足、肥満など様々な要因が同定されている<sup>9)</sup>。日本人 MS においては、喫煙の他、EB ウイルス感染、白米摂取量の低下、腸内細菌叢の変化等が報告されてい

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

るが<sup>10, 11, 12)</sup>, 肥満の関与についてはこれまでのところ明らかではない。

#### 病理

MSの免疫病態の特徴は炎症性脱髄であり、中枢神経の髄鞘蛋白あるいはオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫機序が有力と考えられているが、免疫応答の引き金となる自己抗原は同定されていない。病理的特徴としては、炎症性脱髄、リンパ球浸潤やマクロファージによる髄鞘貪食を認め、早期より軸索障害が生じる他、グリオーシスや髄鞘再生像などが観察される。脱髄の病理像には細胞性免疫が主体のもの、液性免疫が主体のもの、オリゴデンドロサイトの変性による脱髄が先行して観察されるものなどがあり、MSにおける病態の多様性が示唆されている。初期は主としてT細胞やB細胞など獲得免疫系による急性炎症が病態形成の中心と考えられるが<sup>13)</sup>, 酸化ストレス応答等によるミクログリアの活性化は早期から始まっており、軸索障害を呈して脳萎縮の原因となる。慢性進行期には、ミトコンドリア障害や鉄沈着によるミクログリアなどの自然免疫系の活性化によって、より不可逆的な慢性進行性脱髄が生じる<sup>14)</sup>。加えて、軟髄膜の形質細胞やCD8陽性細胞等の中枢神経系に内在するリンパ濾胞様構造からの液性因子等を介した持続的な自然免疫系の活性化が病態の中心となると考えられ、それらを標的とする治療が注目されている<sup>15)</sup>。

#### 文献

- 1) The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS, 3rd Edition (September 2020).
- 2) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, 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.
- 3) 吉良潤一, 磯部紀子, 新野正明, 他. 第5回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査結果第2報. 令和2(2020)年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業)神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証 分担研究報告書. 2021: 29-31.
- 4) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014;83:278-286.
- 5) Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: An international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol*. 2020;88:1034-1042.
- 6) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002;359:1221-1231.
- 7) Isobe N, Oksenberg JR. Genetic studies of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: Current status in European, African American and Asian populations. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014;5:61-68.
- 8) International Multiple Sclerosis Genetics C. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019;365: eaav7188.
- 9) Zarghami A, Li Y, Clafflin SB, et al. Role of environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2021;21:1389-1408.
- 10) Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;38:101872.
- 11) Tatewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:22402-22412.
- 12) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and Infectious Profiles of Japanese Multiple Sclerosis Patients. *PLoS One*. 2012;7:e48592.



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

- 13) Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:545-558.
- 14) Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol.* 2012;8:647-656.
- 15) Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol.* 2019;9:3116.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 3. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

##### 概要

NMO は、視神経炎と脊髄炎を中核とする中枢神経の自己免疫性疾患である。従来はその診断に、視神経炎と脊髄炎を認め、それ以外の臨床症候がないことを必須としていた<sup>1)</sup>。しかし、NMO-IgG (AQP4 抗体) の発見により、抗体陽性例における臨床像の多様性が明らかになったことから、現在では、AQP4 抗体が病態に関与する疾患を包括して NMOSD と呼称する。従って、AQP4 抗体が陽性であれば、視神経炎や脊髄炎、最後野症候群などの中核症候があり、他の疾患が除外できれば NMOSD と診断される<sup>2)</sup>。なお、抗体陰性例であっても一定の条件を満たせば NMOSD と診断できるが、MOG に対する抗体が血中あるいは脳脊髄液中に検出される例があるなど、病態の異なる多様な疾患が含まれる可能性がある。

##### 疫学

世界の各地域における有病率は、成人で 0.34~10 人/10 万人程度、小児で 0.06~0.22 人/10 万人程度である<sup>3)</sup>。MS のように人種や地域によって有病率に大きな差はないが、東アジア (3~5 人/10 万人程度) やアフロ・カリブ (4~10 人/10 万人程度) など有色人種に多く、欧米白人 (~1 人/10 万人) で少ない<sup>3-5)</sup>。発症は小児から高齢者まで幅広くみられるが 30 代後半~50 歳代に多く、60 歳以上での発症も 20~30% に認められる<sup>3-5)</sup>。平均発症年齢は地域によって若干の差を認めるものの概ね 35 歳~45 歳、患者の 70~90%、抗体陽性例の約 90% は女性である<sup>3,5)</sup>。本邦で実施された 2011 年対象の NMO 全国臨床疫学調査では、有病率は 3.42 人/10 万人、平均発症年齢は 42.2 歳、86.5% が女性であった<sup>6)</sup>。2017 年対象の第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査では、有病率は 5.4 人/10 万人、発症年齢中央値 (四分位) は 44 (33-55) 歳、86.7% が女性であった<sup>7)</sup>。

##### 臨床像

重症の視神経炎と脊髄炎を特徴とするほか、AQP4 が高発現する第三脳室周囲、第四脳室周囲、中脳水道周囲、延髄背側 (最後野) などに病変が好発するため特徴的な症候を呈する。視神経炎では中心暗点、盲点中心暗点を来すことが多いが、水平半盲、垂直半盲、全視野欠損等様々なパターンを呈することがある。また、急性期には失明に至ることがある。脊髄炎は横断性であることが多く、重症の運動麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害を呈することが多い。回復期には有痛性強直性攣縮や疼痛などの難治性感覚障害を認めやすい。延髄最後野病変による難治性の吃逆・嘔吐や、視床下部病変による尿崩症や抗利尿尿ホルモン分泌不適合症候群、症候性ナルコレプシーを認めることがある。シェーグレン症候群や慢性甲状腺炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症などのほかの自己免疫性疾患を合併することが多い。

##### 検査所見

典型的な症候、経過を呈する患者の約 80% で血清 AQP4 抗体が陽性となる<sup>8)</sup>。また、約 20% に自己免疫性疾患の合併を認め、様々な自己抗体が検出されることが多い<sup>6)</sup>。特に、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎、全身性エリテマトーデス、関節リウマチ、重症筋無力症などが多い。急性期の脳脊髄液検査では細胞数増加 (>50/mm<sup>3</sup>) をしばしば認め、多形核白血球、特に好中球の増加がみられる。グリア線維性酸性タンパク質 (glial fibrillary acidic protein : GFAP) は MS と比較して著明に上昇することが多い。一方、OB の陽性率は 10~20% と低く、IgG index が上昇することも少ない。

視神経 MRI では、視神経全長の 50% を超えるような長大な T2 高信号病変、あるいは T1 ガドリニウム造影病変が特徴的で、しばしば視交叉病変を認める。脳 MRI では、T2/FLAIR 高信号病変を第三

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

脳室周囲，第四脳室周囲，中脳水道周囲，延髄背側（最後野）に認めることが多い．脳梁にも病変を認めることがあるが，浮腫状で不均一な内部信号を示し，marble pattern や arch bridge pattern と呼ばれる形状を呈する．また，広範な浮腫性的大脑白質病変を認めることもあり，長径が3 cm を超える腫瘤様病変を呈することも稀ではない．脊髄 MRI では，脊髄中央部を中心に3椎体以上連続する髄内 T2 高信号病変が特徴的である．慢性期には脊髄萎縮を伴う．

### 病因（環境／遺伝要因含む）

*in vitro* 及び *in vivo* での検証により，AQP4 抗体は直接的な病原性を有することが明らかにされている．つまり，AQP4 抗体は補体依存性に，あるいは好酸球や好中球などを介して抗体依存性にアストロサイト傷害を引き起こす<sup>9,10</sup>．また，AQP4 抗体は血中の形質芽細胞から産生されることが報告されているが，NMOSD においては IL-6 の産生増加が認められ，形質芽細胞の生存や AQP4 抗体の産生を増強する<sup>11</sup>．このような背景から，B 細胞や補体，IL-6 シグナルを標的とした分子標的薬の開発が行われた．

NMOSD の約 3% に家族内発症が認められることから，その発症には遺伝的要因が関与していると考えられている<sup>12</sup>．HLA 遺伝子との関連をメタ解析した結果から，西洋人では *HLA-DRB1\*03:01* が，アジア人では *HLA-DPB1\*05:01* が NMOSD の発症に関連した主な HLA 遺伝子であると報告されている<sup>13</sup>．一方，AQP4 抗体陽性 NMOSD を対象とした genome-wide association study (GWAS) の結果からは，補体第 4 成分 (C4) 遺伝子のコピー数多型が発症に関連し，*HLA-DRB1\*03:01* との関連は連鎖不均衡の結果である可能性が指摘されている<sup>14</sup>．C4 遺伝子と HLA 遺伝子との独立性については，今後さらなる解析が必要である．非 HLA 遺伝子においても AQP4 遺伝子のほか，*CYP27B1*，*CYP7A1*，*CD226*，*CD58*，*CD6*，*FCRL3*，*GPC5*，*MIF-173*，*ATG5*，*PD-1.3*，*IL2RA*，*IL7RA*，*IL17A* の遺伝子において，NMOSD の発症と関連がある多型が報告されている<sup>15,16</sup>．しかし，その多くが限られたコホートにおける解析で，より大規模な検証が必要である．

NMOSD では 15～35% に先行感染を認め，一部では感染症が発症の契機になっていると考えられる<sup>16,17</sup>．また，AQP4 抗体陽性 NMOSD では，*Helicobacter pylori* や *Chlamydia pneumoniae* に対する IgG 抗体陽性率が健常者に比較して有意に高いことが報告されている<sup>18</sup>．さらに，NMO 患者の T 細胞は AQP4p61-80 に強く反応して Th17 偏倚を示すとともに，AQP4p61-80 内の T 細胞エピトープ (p63-76) が *Clostridium perfringens* の adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporter permease p204-217 と高い相同性を有し，腸内細菌に由来する蛋白質と交差反応を示すことが報告されている<sup>19</sup>．これらのことから，molecular mimicry を介した免疫応答などが NMOSD の発症や病態にかかわっていることが考えられる．先行感染病原体としてはウイルスを中心に多くの報告があるが，水痘・帯状疱疹ウイルスやムンプスウイルス，human immunodeficiency virus (HIV)，EB ウイルスの報告が多い．最近では，SARS-CoV-2 感染後に発症した AQP4 抗体陽性例の報告がある<sup>20</sup>．一方で，感染症を契機に NMOSD を発症する前から，無症候性に血清中の AQP4 抗体が陽性であった報告もある<sup>21</sup>．従って，NMOSD 発症における感染病原体の関与としては，単に molecular mimicry だけではなく，非特異的な super antigen や bystander activation も関与している可能性がある．

### 病理

一般的に，急性期病巣では硝子様に肥厚した血管壁が目立ち，壊死性変化が強く嚢胞化をきたすことがある<sup>22</sup>．血管周囲には単核球や顆粒球，マクロファージなどの炎症細胞浸潤を認め，免疫グロブリンや活性化補体 (C9neo) の沈着がみられる．また，血管周囲優位性に AQP4 の発現が広範囲に低下し，アストロサイトの骨格タンパク質である GFAP の発現も低下，足突起崩壊を示す clasmatodendrosis がみられる<sup>22,23</sup>．一方で，髄鞘構成蛋白である MBP の発現は保たれる傾向にある．急性期から慢性期にか

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

けての時期は、傷害されるアストロサイトの形態変化を指標に、アストロサイト融解期、前駆細胞発現期、原形質細胞発現期、神経膠症期の4期に分類される<sup>24)</sup>。

### 文献

- 1) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-1114.
- 2) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-189.
- 3) Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide Incidence and Prevalence of Neuromyelitis Optica: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96:59-77.
- 4) Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Its Prevalence and Incidence Worldwide. *Front Neurol*. 2020;11:501.
- 5) Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: A review. *Mult Scler*. 2015;21:845-853.
- 6) Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, et al. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:667-668.
- 7) 渡邊充, 磯部紀子, 新野正明ら. 第5回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会(2022).
- 8) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007;130:1235-1243.
- 9) Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013;126:699-709.
- 10) Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, et al. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol*. 2012;123:861-872.
- 11) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2011;108:3701-3706.
- 12) Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010;75:310-315.
- 13) Alvarenga MP, do Carmo LF, Vasconcelos CCF, et al. Neuromyelitis optica is an HLA associated disease different from Multiple Sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11:152.
- 14) Estrada K, Whelan CW, Zhao F, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun*. 2018;9:1929.
- 15) Ghafouri-Fard S, Azimi T, Taheri M. A Comprehensive Review on the Role of Genetic Factors in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *Front Immunol*. 2021;12:737673.
- 16) Zhong X, Zhou Y, Lu T, et al. Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurosci*. 2018;47:14-19.
- 17) Sellner J, Hemmer B, Muhlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. 2010;34:371-379.
- 18) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:29-34.
- 19) Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al. Aquaporin 4-specific T cells in

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol.* 2012;72:53-64.

- 20) Ghosh R, De K, Roy D, et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J Neuroimmunol.* 2020;350:577439.
- 21) Jentzer A, Carra-Dalliere C, Lozano C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder following COVID-19 infection with increase in pre-existing anti-aquaporin-4 antibodies. *J Neurol.* 2022.
- 22) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain.* 2007;130:1224-1234.
- 23) Misu T, Hoftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol.* 2013;125:815-827.
- 24) Takai Y, Misu T, Suzuki H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain.* 2021;144:2401-2415.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 4. MOG 抗体関連疾患 (MOGAD)

##### 概要

MOGAD は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患の一つである。髄鞘構成蛋白の一つ MOG に対する自己抗体 (MOG 抗体) を有し、視神経炎、脊髄炎、視神経脊髄炎、ADEM、脳幹脳炎、大脳皮質脳炎など多彩な症状を呈する疾患群を含んだ概念である。自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられている<sup>1)</sup>。

##### 疫学

MOG 抗体は以前から小児の ADEM を引き起こす可能性のある病原性自己抗体として注目されていたが<sup>2)</sup>、近年の抗体測定系の確立によって成人患者にも認められることが分かり、MOGAD という一括りの疾患概念として捉えられるようになってきている。本邦における MOGAD の疫学調査が行われ、2022 年度の神経免疫班班会議では推計患者数が 1.34/10 万人と報告されている<sup>3)</sup>。欧米のこれまでの報告では成人中枢神経脱髄疾患の 1.2~6.5%とされており、小児ではその頻度はより高く 40%とするものもある。男女比はほぼ同等で、成人では若干女性が多い。発症年齢には小児と 30 歳前後の成人例の 2 峰性であるとされる<sup>4)</sup>。

##### 臨床像

一部の MOGAD 患者は再発せずに単相性疾患となる。AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者と比して急性期治療への反応性が良好で、視神経炎や横断性脊髄炎の発作から元の ADL レベルへ回復することもよく経験する。視神経炎は経過の中で 80%に認められるとされ、両側の視神経が同時に障害されることも 40%程度と高頻度である。脊髄炎は経過の中で 50%に認められるが、必ずしも NMOSD のように縦方向の長大な病変を呈するとは限らない。小児では ADEM で発症する患者が多く、40%にけいれんを伴う<sup>4)</sup>。その他、脳幹脳炎や皮質脳炎の病型を取ることもあるが頻度は低い。70%の小児例が単相性の経過をとる一方で<sup>5)</sup>、成人例では再発性経過をとることがしばしばである。先述の国内の疫学調査においても、再発は約半数に認められ、再発のうち約半数は 7 ヶ月以内に生じた<sup>3)</sup>。後方視研究では脊髄炎発症の場合は単相性の経過である傾向があり、小児では MOG 抗体の陰性化が単相性の経過を有意に予測する因子とする報告もあるが、成人例では MOG 抗体の陰性化が単相性の経過と必ずしも相関しない<sup>6, 7)</sup>。

##### 検査所見

MOG 抗体はその測定技術の発達により、cell based assay 法を用いることで感度及び特異度が増加した。患者血清を用いた MOG 抗体の測定を行うことが一般的であるが、MOG 抗体が髄液のみで陽性になることもある。髄液のリンパ球増多は軽度で、OB が認められるのは 10%に満たない。視神経病変は MRI 画像上、前方の障害が強いが、視交叉まで病変が及ぶこともある。光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) による乳頭周囲の網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL) の菲薄化がみられることがある。MRI 画像での大脳病変や脊髄病変は経過とともに改善することが多い。特徴的な脊髄病変として灰白質に局限し、矢状断では線状の、軸位断では H 型 (H sign) の病変を呈することがある。

##### 病因

MOGAD では他の自己免疫性疾患との合併や腫瘍の関連は指摘されていない。他の自己抗体が関連する疾患と同様の遺伝的素因が予測されるが、特定の HLA ハプロタイプと疾患の関連性については報告さ

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

れていない。また、環境要因として ADEM には感染症やワクチン接種が先行することが知られているものの、MOGAD との関連は不明である。

### 病理

MOGAD 病変の病理像は、髄鞘 MOG 蛋白の脱落と血管周囲の MOG 蛋白を貪食したマクロファージ及び CD4 陽性 T 細胞の浸潤を特徴とする。NMOSD で認められるアストロサイト傷害や、MS の一部や NMOSD で認められる血管周囲の免疫グロブリンと活性化補体の沈着は認められない<sup>8)</sup>。

### 文献

- 1) Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:89-102.
- 2) Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation.* 2015;12:46.
- 3) 中島一郎, 中村正史ら. MOG 抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査 (二次調査報告). 神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班. 2023.1.12, 東京
- 4) Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol.* 2021;20:762-772.
- 5) Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol.* 2020;77:82-93.
- 6) Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol.* 2021;89:30-41.
- 7) Huda S, Whittam D, Jackson R, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open.* 2021;11:e055392.
- 8) Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain.* 2020;143:1431-1446.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 5. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

##### 概要

ADEM は代表的な中枢神経系の脱髄疾患の1つであり、病態機序は不明である。主に小児の脳、脊髄、視神経に同時多発的な脱髄性病変を認める。まれに再発し、多様性に様々な症状が出現することもあり、MS との鑑別が問題となる。小児例を中心に多くの症例で先行する感染症やワクチン接種が認められ、それらを契機とした自己免疫反応が病態にかかわっていると考えられている。

##### 疫学

日本では人口10万人当たり0.4～1.0人の割合で発症すると考えられている。2004～2007年にかけて実施された全国疫学調査では、本邦のADEM罹患率は0.8人/10万人と推定された<sup>1)</sup>。男女差はなく、大半が10歳以下の小児で、平均発症年齢は6～7歳とする報告もある<sup>2)</sup>。ワクチンによるADEM発症頻度は、10万～100万接種に1回程度である<sup>3)</sup>。

##### 臨床像

ADEMでは複数の病変が同時多発的に生じ、髄膜刺激徴候（頭痛、悪心、嘔吐、発熱など）、意識障害、痙攣などの脳炎様症状や、行動異常、片麻痺や失語などをきたしやすい<sup>4)</sup>。約1割の症例で発症から3ヶ月以上経って再燃あるいはほかの中枢神経症状を伴って再発することがあり、いずれの場合も多相性ADEMと呼ばれる（初発イベントから3ヶ月以上経過して新たな症状やMRI所見を呈するものを狭義のmultiphasic ADEM /MDEM、初発イベントと同じ症状が出現した場合をrecurrent ADEMと呼ぶ場合がある）<sup>5)</sup>。

##### 検査所見

脳MRIでは大脳白質を中心として両側に非対称性にT2強調画像で高信号が多発する。病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、しばしば皮質や視床・大脳基底核などの灰白質にも出現する<sup>5)</sup>。びまん性の辺縁不明瞭な大きめの白質病変が多発することが多いが、mass effectやT1低信号を呈することは少ない。脊髄病変はしばしば横断性脊髄炎の像を呈する<sup>6)</sup>。病初期のガドリニウム造影MRIでは、複数の病変で同時に増強強化を認めることが多い。

急性期には全身の炎症反応（末梢白血球増多やC反応性蛋白〔C-reactive protein : CRP〕上昇）を認めることが多い<sup>7)</sup>。髄液所見では単核球優位の細胞数増多、蛋白上昇がみられ、髄液圧の軽度上昇や髄液MBP濃度の上昇を伴うこともある。OBは通常陰性である<sup>7)</sup>。

多相性を含めたADEMの一部や特に小児ADEMでは半数以上にMOG抗体が検出される（特に狭義のmultiphasic ADEM /MDEMではほぼ全例がMOG抗体陽性となる）<sup>8,9)</sup>。

##### 病因

成因により、感染後ADEM、ワクチン接種後ADEM、特発性ADEMなどと分類される。小児発症のADEMの多くは感染後ADEMもしくはワクチン接種後ADEMで、特発性ADEMの頻度は少ない<sup>10)</sup>。一方で、成人例では特発性ADEMが占める割合が高い<sup>11)</sup>。感染後ADEMはインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘・帯状疱疹ウイルス、EBウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、SARS-CoV-2などのウイルスが原因として報告されている<sup>12, 13)</sup>。またマイコプラズマやカンピロバクター、溶連菌などの病原微生物もADEMをきたしうる<sup>10)</sup>。ワクチン接種後ADEMは、インフルエンザ、ヒトパピローマウイルスワクチンの2つで多く、三種混合DPTワクチン、MMRワクチン、肝炎ウイルスワクチン、日本脳炎ワクチン、SARS-CoV-2ワクチン



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

ンなどの報告もある<sup>14,15)</sup>。近年, ADEM 症例の一部, 特に小児 ADEM で MOG 抗体が見られることから ADEM の病態への MOG 抗体の関与が考慮されており<sup>16)</sup>, MOG 抗体陽性の場合 MOGAD として分類されるようになってきている。

### 病理

ADEM の病理学的特徴は, 小静脈周囲性脱髄 (perivenous demyelination) であり, これらの脱髄病変では補体の沈着はほとんど認めない<sup>17)</sup>。また MOG 抗体陽性例では MOG の選択的脱落を認める<sup>17)</sup>。脱髄病巣内や血管周囲は T 細胞主体のリンパ球浸潤とマクロファージの浸潤を認める。MS と異なり各病変の時間的経過の相違はほとんどない。T 細胞浸潤は CD4 優位である<sup>17)</sup>。

### 文献

- 1) 山口 結, 吉良 龍太郎, 原 寿郎. 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の現状. 脳と発達. 2010;42:227-229.
- 2) Kuni BJ, Banwell BL, Till C. Cognitive and behavioral outcomes in individuals with a history of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Dev Neuropsychol. 2012;37:682-696.
- 3) Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, et al. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neurosci. 2008;15:1315-1322.
- 4) de Seze J, Debuverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol. 2007;64:1426-1432.
- 5) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013;19:1261-1267.
- 6) Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. Neurology. 2009;72:968-973.
- 7) Elhassanien AF, Aziz HA. Acute demyelinating encephalomyelitis: Clinical characteristics and outcome. J Pediatr Neurosci. 2013;8:26-30.
- 8) Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology. 2017;89:900-908.
- 9) Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic Considerations in Acute Disseminated Encephalomyelitis and the Interface with MOG Antibody. Neuropediatrics. 2019;50:273-279.
- 10) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatrics. 2002;110:e21.
- 11) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. Neurology. 2001;56:1313-1318.
- 12) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis. 2008;47:303-327.
- 13) Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. Brain. 2020;143:3104-3120.
- 14) Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. Acute disseminated encephalomyelitis onset: evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. PLoS One. 2013;8:e77766.
- 15) Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. Neurol Sci. 2022;43:3-40.
- 16) Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, et al. A spectrum of inflammation and demyelination in acute

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev.* 2015;14:923-929.

- 17) Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain.* 2020;143:1431-1446.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

#### 6. パロー同心円硬化症 (BCS)

##### 概要

BCSは、稀な中枢神経系の炎症性脱髄疾患である。疾患名は‘encephalitis periaxialis concentrica’として報告した Baló にちなんで命名された<sup>1)</sup>。脱髄部と髄鞘残存部が同心円状または層状に分布する病理像が特徴である。当初は致死的で、主に死後の病理解剖により診断されていたが、MRIの発展により早期診断が可能となり、単相性の病型のみならず、再発寛解型や進行型の病型が報告されている。好発年齢は30歳代で、女性比率が高いこと、東アジアに多いことが報告されている。治療は副腎皮質ステロイドの有効性が報告されているが、MSのDMDによる維持療法の有用性は確立していない。Tumefactive demyelination (TD) など比較的大きな病巣を有する疾患の鑑別が重要である他、MSの経過中に類似の病巣が出現する場合があることから、MSの一亜型、またはMSとの異同に関する議論がある。

##### 疫学

稀な疾患であり有病率は不明である。好発年齢は30歳代（平均34歳、3～62歳）で、MSと同様に女性の比率が高い（男性の約2倍）。地域性は、中国南部漢族や台湾、フィリピンからの報告が多い<sup>2)</sup>。

##### 臨床像

MSと同様に、白質病変の部位、数、大きさにより様々な症状が出現する、主なものとしては、筋力低下、感覚障害、複視、失調、頭痛、片麻痺、失語、行動異常、認知機能障害、尿失禁、痙攣などがある。重症例では無動、無言、除皮質硬直、除脳硬直など重篤な大脳障害をきたす<sup>2,3)</sup>。フィリピンの17例の解析では、約半数に微熱、全身倦怠感、頭痛の前駆症状を認めた<sup>2)</sup>。急性に発症し、脳卒中様症状を呈することもあるが、稀に無症候性や自然寛解することもある<sup>4)</sup>。早期診断と適切な治療介入により、以前より予後不良例は減少しているが、劇症型BCSは致死的となり得る。最近の40例のコホート研究では、4例（10%）の患者が初回発作により死亡している<sup>5)</sup>。

鑑別が必要になる疾患としては、脳腫瘍（多形性神経膠芽腫、中枢神経原発悪性リンパ腫、転移性腫瘍）、脳膿瘍、脳梗塞、脳結核腫、サルコイドーシスなどが挙がる。また、類似の偽腫瘍性病巣を呈する自己免疫疾患の鑑別としてTD、NMOSD、MOGADが挙がる。その他、S1P受容体調節薬（フィンゴリモド）中止後にTDやBCSに類似した神経症状やMRI所見を呈することがある<sup>4)</sup>。

##### 検査所見

MRIでは異なる信号強度を呈するリング状の病巣が同心円または層状構造を形成し、直径1cm程度のサイズから3cm前後の病巣に拡大していく<sup>5)</sup>。病巣は主にテント上白質に出現し、MSの特徴とされる皮質下のU fiberの病変は認めない。同心円状の異常信号は脱髄部と髄鞘残存部を反映していると考えられている<sup>2,6)</sup>。MRIの診断基準は定まっていないが、同心円状のバンド2つ以上と定義する報告がある<sup>7)</sup>。T1強調画像では等信号と低信号のバンドが同心円状に広がる。T2強調画像では、高信号を呈する中心部を薄い高信号領域が取り囲む。一般的に周囲の浮腫は少ない。拡散強調画像では、病巣の周囲（最外層、前縁）が高信号を示す場合があり、細胞性浮腫や虚血を示唆する所見とされる。ガドリニウム造影T1強調画像も特徴的な同心円状に造影増強効果を示すことがある<sup>7,8)</sup>。Magnetic resonance spectroscopy (MRS)ではN-acetylaspartate (NAA)の低下、choline, lactate, lipidピークの低下が見られる。細胞膜のターンオーバーの増加、細胞からの脂質の放出、炎症、グリオーシスを反映していると考えられる。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET)の集積は増加しないが、高悪性度脳腫瘍や急性期脱髄病巣と異なり、しばしば低代謝性示すことがある<sup>4)</sup>。

髄液検査は単核球優位の細胞数増加や蛋白上昇を認めることがあるが、その頻度は高くない<sup>9)</sup>。OB

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

は陰性のことが多く、陽性の場合にはMSへの移行リスクとする意見がある<sup>2)</sup>。

脳生検による病理組織学的検査の必要性はMRIによる早期診断やステロイド治療の反応性により減少している。所見の詳細は「病理」の項に記述する。

### 病因

特発性の炎症性脱髄性疾患の一型に位置づけられる。病理学的にはMSの免疫組織学的パターンIIIを特徴とする。遺伝学的には、東アジアの中国南部漢族、台湾、フィリピンで最も有病率が高いことから、BCSに対する集団ベースの遺伝子感受性が示唆される<sup>2)</sup>。発症の季節的偏向はなく、感染症との明らかな関連も認めない。フィリピンでは1990年代にBCSの患者報告が急減し、同時期のMSの発症率には変化がなかったため、西洋化など環境因子の影響による減少と推測する意見はあるが<sup>2)</sup>、詳細な解析は行われていない。

### 病理

Klüver-Barrera染色など白質の脱落病変の検出に有用な染色法で、相対的にミエリンが残存する部位とミエリンが脱落する部位（軸索は相対的に残存）が交互に層を成し、病巣が白質に限局する特徴がある<sup>2)</sup>。免疫組織学的所見としてはMSのパターンIII、すなわち、虚血や低酸素障害に類似したオリゴデンドロサイトのアポトーシス様変化と脱落を主とする所見（distal oligodendrocytopathy）を認める<sup>2,6,10)</sup>。病変は何らかの原因で細静脈周囲に発生し、マクロファージ、活性化ミクログリア、アストロサイトの産生するサイトカイン、活性酸素、神経化学伝達物質により脱髄が進行する<sup>11,12)</sup>。同心円状の病巣形成には、最外層のミエリン残存部位に存在するオリゴデンドロサイトがhypoxia-inducible factor 1a（HIF-1a）やheat-shock protein 70（HSP70）など虚血に対する適応機構に関連した蛋白を発現し組織保護的に作用する機序（低酸素血症プレコンディショニング理論）<sup>4,11)</sup>、その他に、アストロサイト—オリゴデンドロサイトの細胞間相互作用が寄与する可能性が指摘されている<sup>13)</sup>。

### 文献

- 1) Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. Arch Neurol Psychiatr. 1928;19:242-264.
- 2) Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. Lancet Neurol. 2014;13:740-746.
- 3) Harandi AA, Esfahani A, Pakdaman H, et al. Baló's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. Rev Neurosci. 2018; 29: 873-882.
- 4) Xie JS, Jeeva-Patel T, Margolin E. Baló's concentric sclerosis – A rare entity within the spectrum of demyelinating diseases. J Neurol Sci. 2021;428:117570.
- 5) Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, et al. Clinical and radiologic features, pathology, and treatment of Baló's concentric sclerosis. Neurology. 2021;97:e414-422.
- 6) Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. Mult Scler. 2016;22:986-992.
- 7) Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: a review of reported findings. J Neurol. 2008;255:1-10.
- 8) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000;47:707-717.
- 9) Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, et al. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J Neuroinflammation 2018;15:22.
- 10) Hardy TA, Corboy JR, Weinshenker BG. Baló's concentric sclerosis evolving from apparent

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### I 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

tumefactive demyelination. *Neurology*. 2017;88:2150-2152.

- 11) Lucchinetti C, Stadelmann C, Ludwin S, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. *Brain*. 2005;128:979-987.
- 12) Takai Y, Misu T, Nishiyama S, et al. Hypoxia-like tissue injury and glial response contribute to Balo concentric lesion development. *Neurology*. 2016;87:2000-2005.
- 13) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Bal.'s disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. *Acta Neuropathol* 2012;123:887-900.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 1. MS の診断基準

##### 1) McDonald の診断基準

MS の診断は炎症性脱髄病変による臨床症状の DIT と DIS の確認と他疾患の除外によってなされる。2001 年に提唱された McDonald 診断基準はこの DIT と DIS を MRI 所見で代用可能とするものであり、2005 年、2010 年、2017 年に改訂され、本稿執筆時点で最新の McDonald 診断基準 2017 は、日本を含む 14 か国の 30 人のエキスパートから構成された International Panel によって制定された<sup>1)</sup> (表 1、2)。厚生労働省の診断基準は McDonald 診断基準 2017 に沿って策定されたが、日本では髄液 OB が陽性となる他の炎症性疾患の割合が多いであろうことが考慮され、髄液 OB が陽性の場合でも MRI による DIT の確認が必要である (表 3)。

##### 2) 診断基準を用いる際の注意点

McDonald 診断基準 2017 は MS を他の疾患と区別するために開発されたのではなく、他の診断の可能性が低いと判断された後に、典型的な CIS 患者において MS を識別するために開発されたことを認識する必要がある<sup>1)</sup>。なお、CIS は視神経、脊髄、脳幹小脳および大脳病変によるものがあるが、大脳病変の CIS はまれである。また、診断を正確に行うためには、病歴、検査結果、画像所見、及び臨床経過とそれらの解釈を MS の専門的知識を有する臨床医と共有することが原則である<sup>1)</sup>。MS の診断には様々な炎症性疾患の鑑別が必要であるが、従来 MS の亜型として診断されていた NMOSD や MOGAD は特に重要であり、AQP4 抗体と MOG 抗体を測定し陰性であることを確認する必要がある。

##### 3) SPMS の診断

SPMS の診断基準は臨床試験によって異なり、明確な定義も存在しない。原則として RRMS の診断を過去に受けており、かつ再発によらない障害進行が一定期間続くことが診断に必要なとなる。ナタリズマブの SPMS に対する ASCEND 試験<sup>2)</sup>では、EDSS 4.0 以上で少なくとも 2 年間、MS の再発とは独立した、または、それによって説明されない障害の進行を伴う RRMS が選択基準となり、シポニモドの SPMS に対する EXPAND 試験<sup>3)</sup>では、EDSS 3.0 以上で 2 年前からの再発によらない EDSS の悪化があることが選択基準に盛り込まれた。

##### 4) 再発活動性と無関係な症状進行 (progression independent of relapse activity : PIRA)

MS の慢性進行を定義するのは困難であるが、その病態を臨床的に捉えるための概念として PIRA が提唱されている。PIRA は RRMS に対する ocrelizumab の 2 つの臨床試験 (OPERA I と II) に参加した典型的 RRMS で解析され、再発と無関係に EDSS、25 フィート歩行時間、9 ホールペグテストのいずれかの数値が悪化したものを PIRA とした<sup>4)</sup>。悪化の定義としては、EDSS はベースラインが 5.5 以下の場合 1.0 以上の増加、ベースラインが 5.5 より大きい場合は 0.5 以上の増加、25 フィート歩行時間と 9 ホールペグテストはそれぞれ 20%以上の増加とされた。その後、バイオマーカーを含む様々な評価法で PIRA を同定する試みがなされている。

##### 5) 疾患活動性が認められない状態 (no evidence of disease activity : NEDA)

MS の活動性の指標の一つで、NEDA-4 がよく用いられる。NEDA-4 は再発、障害進行 (3 ヶ月以上持続する EDSS の悪化)、MRI 活動性 (新規 T2 病変の出現もしくは病変拡大)、脳萎縮の進行 (年間 0.4%以上の脳容積の変化) のいずれもが認められない状態を指す<sup>5)</sup>。DMD による炎症抑制と神経保護効果の両方を測るのに有用とされ、治療ゴールとして達成した患者の割合が評価されることがある。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 6) PPMS の診断

PPMS は日本においては比較的まれであるが、欧米では MS の 10-15% を占めるとされる。McDonald 診断基準 2017 では、発症時から再発がないにもかかわらず障害進行が 1 年間以上認められ、①脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、テント下のうち少なくとも 1 領域で T2 高信号病変が認められる、②脊髄に 2 ヶ所以上の T2 高信号病変が認められる、③髄液 OB 陽性、の①～③うちの 2 つを満たすことが診断に必要である<sup>1)</sup>。PPMS に対する ocrelizumab の ORATORIO 試験<sup>6)</sup>では、McDonald 診断基準 2005 が適用されており、さらに EDSS 3.0 以上で錐体路症状の Functional Score (FS) が 2.0 以上、IgG index の上昇があるか、髄液 OB 陽性の症例に限定された。

#### 文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.
- 2) Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol.* 2018;17:405-415.
- 3) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2018;391:1263-1273.
- 4) Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol.* 2020;77:1132-1140.
- 5) Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2016;22:1297-1305.
- 6) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:209-220.

第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

表 1. McDonald 診断基準 2017<sup>1)</sup>: RRMS の診断基準

臨床発作回数	臨床的に客観性のある病巣数	診断に必要な追加データ
2 回以上	2 つ以上	なし
2 回以上	1 (解剖学的に合致する領域に他の病巣をもつ過去の明らかな病歴を伴う)	なし
2 回以上	1 つ	他の領域における臨床的な再発もしくは MRI による DIS の証明
1 回	2 つ以上	臨床的な再発もしくは MRI による DIT の証明  あるいは  髄液 OB 陽性
1 回	1 つ	他の領域における臨床的な再発もしくは MRI による DIS の証明  及び  臨床的な再発もしくは MRI による DIT, あるいは髄液 OB 陽性

表 2. McDonald 診断基準 2017<sup>1)</sup>: CIS における MRI による DIS・DIT の基準

DIS
<ul style="list-style-type: none"> <li>● 中枢神経における 4 領域 (脳室周囲, 皮質あるいは皮質近傍, テント下, 脊髄) の 2 領域以上で 1 つ以上の T2 高信号病変を認める.</li> </ul>
DIT
<ul style="list-style-type: none"> <li>● ガドリニウムで造影される病変と造影されない病変が同時に存在する.</li> <li>● ベースラインの MRI と比較して, 時期を問わず新しい T2 高信号病変あるいはガドリニウム造影病変がフォローアップの MRI で認める.</li> </ul>



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 表3. 厚生労働省診断基準（2021年10月改訂）

##### A) RRMS の診断

下記の a) あるいは b) を満たすこととする。

- a) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が2回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある2個以上の病変を有する。ただし、客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位（VEP）による確認あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位でのMRIによる脱髄所見の確認である。
- b) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも1回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候あるいは以下に定義されるMRI所見により証明される。

##### MRIによる空間的多発の証明：

4つのMSに典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、テント下、脊髄）のうち少なくとも2つの領域にT2病変が1個以上ある（造影病変である必要はない。症候性の病変も含める）。

##### MRIによる時間的多発の証明：

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する（いつの時点でもよい）。あるいは基準となる時点のMRIに比べてその後（いつの時点でもよい）に新たに出現した症候性または無症候性のT2病変及び／あるいはガドリニウム造影病変がある。

発作（再発、増悪）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候（現在の症候あるいは1回は病歴上の症候でもよい）であり、24時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1ヶ月以上の間隔があることが必要である。

ただし、診断には、他の疾患の除外が重要である。特に、小児のADEMが疑われる場合には、上記b)は適用しない。

##### B) PPMS の診断

1年間の病状の進行（過去あるいは前向きを観察で判断する。）及び以下の3つの基準のうち2つ以上を満たす。a)とb)のMRI所見は症候性病変である必要はない。

- a) 脳に空間的多発の証拠がある（MSに特徴的な脳室周囲、皮質もしくは皮質直下あるいはテント下に1個以上のT2病変がある）。
  - b) 脊髄に空間的多発の証拠がある（脊髄に2個以上のT2病変がある）。
  - c) 等電点電気泳動法によるOB陽性
- ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。

##### C) SPMS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 2. 小児 MS の診断基準

##### 診断基準

小児の炎症性脱髄疾患の疾患概念を明確にする目的で、2007年に International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) により小児中枢性脱髄疾患の暫定的な疾患定義が提唱され、2013年に改訂された<sup>1)</sup>。小児 MS は成人 MS と同様、中枢神経における DIT 及び DIS に多発する中枢神経の炎症性脱髄疾患性脱髄病変であると定義されている<sup>2,3)</sup>。

成人 MS で広く用いられる McDonald 基準<sup>2)</sup>の 2017 年版<sup>4)</sup>《第 1 章：II：1 参照》は、小児、特に 11 歳以上の MS 患者で適用可能であり、診断に用いられる<sup>4)</sup>。11 歳未満の患者では、MS の頻度が低く本基準を用いると診断の感度が低くなることが知られており、低年齢においては十分注意が必要である。

##### 診断基準を用いるにあたっての注意 (Red flag)

小児 MS の診断においては鑑別診断が重要であり、特に ADEM 及び MOGAD とは治療戦略が異なるため、これらの疾患をできるだけ早期に鑑別することが重要である。初回の脱髄イベントで、脳症症状を伴わないものは CIS、脳症症状をともなうものは ADEM に分類される《第 1 章：II：7 参照》。CIS の診断から 39%が、ADEM の診断から 8.5%が最終的に小児 MS と診断された<sup>5)</sup>。女性、脳幹病変、片側の病変、Callen's MRI criteria を満たすことは、小児 MS への進展リスクとなる<sup>6)</sup>。

臨床的所見及び脳 MRI のみでは小児 MS の診断が確定できない場合、特に疾患修飾療法の長期継続投与が検討されている場合に追加検査を行う。脊髄 MRI は病変を示唆する巣症状を認める場合に推奨される。髄液検査での細胞数、蛋白、MBP は、診断の参考になる。髄液 OB 陽性や IgG index 上昇も、重要な情報となる。ただし、発症早期に髄液 OB が陰性であっても MS への進展を否定はできない。

小児 MS の診断に際して、AQP4 抗体は NMOSD の鑑別に有用である。

MOG 抗体は MOGAD の鑑別に重要であり、測定が望ましい。典型的な ADEM は单相性であるが、再発や新規 MRI 病変を認め、MS の診断につながることもあるため、少なくとも 3-5 年間の継続的な経過観察が必要である<sup>7)</sup>。他に鑑別すべき疾患として、AQP4 抗体陰性 NMOSD を含む自己免疫性脳炎、中枢神経感染症、血管障害、先天代謝異常症などが挙げられる。

その他、小児 MS の診断に際して考慮すべき点として IPMSSG では以下を挙げている<sup>1)</sup>。

- 1) 発達遅滞とそれに続く進行性の神経障害の存在：PPMS は小児では非常に稀であり、MS の経過として非典型的である。
- 2) ADEM 様事象に続く視神経炎、かつ MRI は初回異常が消失して新たな病変は認めない場合：現行の診断基準は満たさないが、脱髄性疾患のリスクが高いと考えられ、注意深い観察が必要である。
- 3) 1 回の ADEM 様事象+MRI で DIS を満たす病変が存在する場合：現行の診断基準を満たさないが、注意深い観察が必要である。
- 4) 12 歳以下の若年小児 MS では、ADEM 様の初回発作や大きく不明瞭な病変の存在、進行が早い、といった特徴的な臨床症状をもつが、一方で発症年齢に関わらず、ほとんどの小児 MS は再発寛解型の経過をたどる。発症年齢によらず、安全性に考慮しながら全ての小児 MS 患者に DMD を検討するように勧めている。

##### 病型

小児 MS (18 歳未満) は MS 罹患者全体の 1.7~5.6%とされ、発症平均年齢は 13 歳、小児 MS の 10~20%が 10 歳以前に発症する<sup>3,4,8)</sup>。男女比 1:2-3 で女兒に発症しやすい。ほぼ全例が RRMS で、1~3%

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

がPPMSである。初回、CISとして発症し、感覚、視覚、運動、及び脳幹症状がみられることが多い。小児MSでは30%が認知機能障害の後遺症を示す。成人と比較すると進行は緩徐でSPMSへの移行までの期間は成人より10年以上長くかかるが、成人発症MSと比較して若年で機能障害が残るとされる<sup>9)</sup>。

本邦での全国疫学調査では、発症時に視力低下 52%、けいれん 29%、運動麻痺 26%、感覚障害 16%、全経過では視力低下 72%、運動麻痺 55%、けいれん 45%が見られた。諸外国の小児MS及び成人MSに比べ、日本人小児MSは視力低下とけいれんを示す割合が高く、横断性脊髄炎を合併する割合が低い<sup>3)</sup>。

### 再発・進行の定義

再発とは24時間以上持続する神経症状の増悪で、再発の間には少なくとも1ヶ月以上の安定期が存在する。進行は1年以上にわたり再発とは別の持続的で緩徐に進行する神経症状である。症状の寛解や再発がないにもかかわらず、発症時より慢性進行性の経過をとるものをPPMS、再発寛解期に続いて慢性進行型の経過をとるものをSPMSと分類する。

### 文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013;19:1261-1267.
- 2) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011;69:292-302.
- 3) Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syndromes in Japan. *Neurology*. 2016;87:2006-2015.
- 4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018;17:162-173.
- 5) Peche SS, Alsheklee A, Kelly J, et al. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol*. 2013;49:329-334.
- 6) Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:961-967.
- 7) Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*. 2018;75:1355-1363.
- 8) Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018;18:27.
- 9) McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, et al. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:1028-1033.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 3. NMOSD の診断基準

##### 診断基準

これまで2015年のWingerchukらによるInternational PanelのNMOSD国際診断基準が広く用いられてきた(表1)<sup>1)</sup>。本診断基準では、視神経炎及び脊髄炎に加えて、延髄の最後野病変、脳幹病変、視床下部・間脳病変、特徴的な大脳病変などが存在する症例でAQP4抗体が陽性であればNMOSDと確定診断できる。日本においても、この診断基準に沿って2021年に厚生労働省の診断基準が策定されている(表2)。

AQP4抗体の測定はELISA法及びCBA法とも、主要検査機関を通じて依頼可能である。しかし、保険適用があるのはELISA法のみであり、国際診断基準及び厚生労働省診断基準で推奨されているCBA法は保険適用がない。ELISA法はCBA法と比較して感度が10~20%低く、特異度も若干低い<sup>2)</sup>。そのため、ELISA法による偽陰性や偽陽性に注意を要する<sup>3)</sup>。また、抗体価は治療により低下するため、急性期治療前の検査が勧められる。

NMOSDの診断には他疾患の除外が必須であり、国際診断基準で示されているRed flags (NMOSDとして非典型的な所見)(表1)<sup>1)</sup>を参考に、臨床症候、臨床経過、検査所見、画像所見などから総合的にNMOSDの診断を行うことが重要である。また、MOGADとの鑑別も重要であり、次項で詳述する。

##### 文献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015;85:177-189.
- 2) Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012;78:665-671.
- 3) Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013;80:2210-2216.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 表 1. NMOSD 国際診断基準 (2015) <sup>1)</sup>

##### AQP4 抗体陽性 NMOSD

1. 少なくとも 1 つの主要臨床症候がある。
2. 実施可能な最良の検査を用いた AQP4 抗体の検査結果が陽性 (cell-based assay [CBA] 法) が強く推奨される)。
3. 他疾患の除外 (下記の Red flags を参照)。

##### AQP4 抗体陰性 NMOSD あるいは AQP4 抗体測定結果不明の NMOSD

1. 1 回以上の臨床的増悪で少なくとも 2 つの主要臨床症候があり、以下の条件を全て満たす。
  - a. 少なくとも 1 つの主要臨床症候は、視神経炎、3 椎体以上の長い横断性急性脊髄炎、あるいは最後野症候群である。
  - b. 空間的多発 (2 つ以上の異なる主要臨床症候)
  - c. 該当する病巣の MRI 所見が下記の条件も満たす
2. AQP4 抗体陰性 (実施可能な最良の検査を用いる) あるいは AQP4 抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外 (下記の Red flags を参照)

##### 主要臨床症候

- ① 視神経炎
- ② 急性脊髄炎
- ③ 他の原因では説明できない吃逆あるいは嘔気、嘔吐を起こす最後野症候群の発作
- ④ 急性脳幹症候群
- ⑤ NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群
- ⑥ NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

##### AQP4 抗体陰性 NMOSD 及び AQP4 抗体検査結果不明の NMOSD の MRI 追加必要条件

1. 急性視神経炎では、脳 MRI が (a) 正常であるか非特異的白質病変のみ、または (b) 視神経 MRI の T2 強調高信号病変あるいは T1 強調ガドリニウム造影病変が視神経長の 1/2 以上か、または視交叉に病変があることが必要である。
2. 急性脊髄炎は、これに関連する 3 椎体以上連続の髄内 MRI 病変 (長大な横断性脊髄炎の病変)、または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において 3 椎体以上連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である。
3. 最後野症候群は、これに関連する延髄背側/最後野の病変がみられることが必要である。
4. 急性脳幹症候群は、これに関連する脳幹の上衣周囲に病変がみられることが必要である。

##### Red flags (NMOSD として非典型的な所見)

##### 臨床症候/検査所見での Red flags

1. 臨床症候及び検査所見
  - ・臨床経過を通じて進行性 (発作に無関係な神経学的増悪は MS を考慮)
  - ・発症から極期に至るまでの非典型的な時間経過 (4 時間以内なら脊髄の虚血/梗塞を考慮、4 週間以上ならサルコイドーシスや腫瘍を考慮)
  - ・部分的な横断性脊髄炎、特に MRI 所見での長大な脊髄病変を伴わない場合 (MS を考慮)
  - ・髄液オリゴクローナルバンド陽性 (NMOSD では 20%未満なのに対して MS では 80%以上)
2. NMOSD に類似した神経疾患の付随症状

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

- ・サルコイドーシス（例えば、縦隔リンパ節腫大、発熱、盗汗、血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）や血清 IL-2 受容体（IL-2R）の上昇、など）
- ・腫瘍、悪性リンパ腫、傍腫瘍症候群（例えば、collapsin response mediator protein-5〔CRMP-5〕抗体関連視神経炎あるいは脊髄炎、Ma 抗体関連間脳症候群、など）
- ・慢性感染症（例えば、HIV、梅毒、など）

### 画像所見での Red flags

#### 1. 脳

- a. MS を示唆する T2 強調画像所見（MS 典型的）
  - ・側脳室表面に対して垂直方向の病変（Dawson's finger）
  - ・下側頭回の側脳室近傍の病変
  - ・皮質下 U 線維を含む皮質下白質病変
  - ・皮質病変

- b. MS や NMOSD 以外の疾患を示唆する画像的特徴

- ・3 ヶ月以上持続するガドリニウム造影病変

#### 2. 脊髄

NMOSD より MS を示唆する画像的特徴

- ・T2 強調画像矢状断での3椎体未満の脊髄連続病変
- ・T2 強調画像水平断での脊髄周辺部優位の脊髄病変（病変の70%以上が脊髄周辺部に存在する）
- ・T2 強調画像でのびまん性で不明瞭な信号変化（長期経過例あるいは進行型 MS で時々見受けられる）

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 表2. NMOSD 診断基準 2021 (厚生労働省)

##### A) 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の診断基準

- a. 主要臨床症候 (①～⑥) が1つ以上みられる
- b. 抗 AQP4 抗体の検査結果が陽性
- c. 他の疾患を除外できる

##### 主要臨床症候

1. 視神経炎 (ON)
2. 急性脊髄炎
3. 最後野症候群 (APS) : 他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
4. 急性脳幹症候群
5. 症候性ナルコレプシー, 又は NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う急性間脳症候群
6. NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

##### B) 抗 AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の診断基準

- a. 主要臨床症候 (①～⑥) が2つ以上みられる  
(ア) 主要臨床症候の1つ以上は ON, 縦長横断性脊髄炎 (LETM) を伴う急性脊髄炎, 又は APS であること  
(イ) 空間的多発性が証明されること (主要臨床症候が2種類以上あること)  
(ウ) MRI 追加必要条件(\*)を適宜満たすこと
- b. 実施可能な最良の手法を用いた抗 AQP4 抗体検査結果が陰性であるか, 抗 AQP4 抗体検査を実施不可能
- c. 他の疾患を除外できる

##### \* 抗 AQP4 抗体陰性・未測定 of NMOSD の MRI 追加必要条件

1. 急性 ON : (a) 脳 MRI の所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める, 又は (b) 視神経 MRI の T2 強調画像で高信号となるか, T1 強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が, 視神経長の 1/2 を超えるか視交叉に及ぶ
2. 急性脊髄炎 : 3 椎体以上連続の髄内病変 (LETM) 又は 3 椎体以上連続の脊髄萎縮の MRI 所見
3. APS : 延髄背側/最後野の病変を伴う
4. 急性脳幹症候群 : 脳幹の上衣周囲に病変を認める

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 4. MOGAD の診断基準

International MOGAD Panel より 2023 年 MOGAD の診断基準が提唱された<sup>1)</sup>。MOGAD の診断は以下の表の A：脱髄の中核的臨床事象，B：MOG 抗体検査陽性，C：他疾患の除外，をすべて満たすことが必須条件である。それぞれの詳細は表の後に記載する。

MOGAD の診断基準（下記の項目 A～C を満たす必要がある）			
A 脱髄の中核的臨床事象 (i)	1.	視神経炎	
	2.	脊髄炎	
	3.	ADEM	
	4.	単巣性ないし多巣性病変による脳症状	
	5.	脳幹ないし小脳による脳症状	
	6.	痙攣発作をしばしば伴う大脳皮質性脳炎	
B MOG 抗体検査 陽性 (ii)	血清（CBA 法）	高力価陽性	・支持的臨床画像的特徴は不要
		低力価陽性	・血清 AQP4 抗体陰性
		陽性（定性）	かつ
		陰性（髄液陽性）	・支持的臨床画像的特徴 1 つ以上
支持的臨床画像的特徴(iii)	視神経炎	両側同時に発症する視神経炎	
		長大な視神経炎（視神経全長の半分以上を占める）	
		視神経周囲鞘の造影効果	
		視神経乳頭浮腫	
	脊髄炎	長大な脊髄病変	
		中心性の脊髄病変（H 字徴候）	
		脊髄円錐部病変	
	脳・脳幹症候群	多発性の境界不明瞭な T2 高信号病変（テント上・テント下白質）	
		深部灰白質病変	
		境界不明瞭な T2 高信号病変（橋・中小脳脚・延髄）	
		皮質病変（髄膜造影効果を局所性・高度に認める場合あり）	
	C 多発性硬化症など考え得る他疾患の除外 (iv)		

#### <A. 中核的臨床事象 (i)>

MOGAD の中核的な臨床的特徴を示し数時間から数日で増悪する。

1. 視神経炎・・・片側性ないし両側性の視力低下で眼球運動時の眼痛や色覚低下，視野異常をしばしば伴う。視神経炎は MRI によって視神経や視交叉のガドリニウム造影病変として確認され，他の圧迫性，浸潤性ないし血管性の疾患を除外する必要がある。
2. 脊髄炎・・・脊髄病変による運動・感覚・自律神経障害を呈し，脊髄 MRI による造影されうる T2 高信号病変（特に 3 椎体以上に及ぶ病変）を認め，圧迫性や血管異常による病変を除外する。病変はしばしば脊髄中心性の分布を呈し円錐部にも起きやすい。



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

3. ADEM・・・多巣性病変による急性脳症による意識障害や髄膜刺激症状を呈し、様々な神経症状が  
大脳皮質や白質に散在する多発性病変によって生じる。
4. 単巣性ないし多巣性病変による脳症状・・・脳 MRI にて特徴的な中小脳脚やテント上の病変、皮  
質ないし皮質直下や深部灰白質などに T2 高信号病変が確認される。脳室周囲病変も起こりうる  
が、MS と比べると稀である。
5. 脳幹・小脳性病変・・・急性の脳幹ないし小脳病変として T2 高信号病変として描出され、造影も  
されうる。
6. 大脳皮質性脳炎・・・痙攣発作を伴い、皮質の T2/FLAIR 高信号病変でしばしば髄膜の造影効果を  
伴い、痙攣発作及び脳刺激性症状（脳症・混迷・頭痛・局在関連症状・痙攣発作）を呈する。

#### <B. MOG 抗体検査について (ii)>

MOG 抗体は MOGAD 診断の前提となる検査で、CBA 法（特に生細胞を用いた Live CBA 法）を推奨している。血清検査は全ての MOGAD を疑う症例に推奨される。血清・髄液の同時検査は推奨していないが、臨床的に MOGAD が示唆される症例では有用かもしれない。

1. 高力価陽性・・・標準的な Live CBA 法において、それぞれの定量検査におけるカットオフ値を上回る  
明確な陽性結果である場合を指し、多くの場合は市販キット（固定 CBA 法）では 100 倍希釈以上  
での陽性に相当する。高力価陽性であれば支持的臨床画像的特徴の条件は不要である。
2. 低力価陽性・・・標準的な Live CBA 法において、それぞれの定量検査における低力価の陽性結果で  
ある場合を指し、多くの場合は市販されている固定 CBA 法では 10 倍から 100 倍希釈での陽性に相  
当する。低力価陽性では偽陽性により注意が必要である。
3. 髄液のみ陽性・・・標準的な手法を用いた髄液 MOG 抗体検査における陽性とする。髄液 MOG 抗体  
検査の有用性はまだ確立しておらず、血液混入による偽陽性にも注意が必要である。

#### <支持的臨床画像的特徴 (iii)>

MOG 抗体が低力価陽性、定性陽性あるいは髄液陽性の場合、AQP4 抗体陰性、及び以下の支持的臨床画像的特徴を有することが診断上必要である。

視神経炎の特徴・・・両側同時発症、長大な視神経炎、視神経周囲鞘の造影効果、乳頭浮腫

脊髄炎の特徴・・・長大な脊髄炎、脊髄中心性（H 字状）、脊髄円錐

脳・脳幹症候群の特徴・・・多発性の境界不明瞭な T2 高信号病変、深部灰白質病変、皮質性病変

#### <C. 他疾患の除外 (iv)>

臨床医の専門的知識によるこれ以上説明し得ない他疾患の除外診断を求めている<sup>1)</sup>。例えば、視神経炎の患者で、MRI にて 2017 年版 McDonald 診断基準を満たす脳病変を有する場合、髄液 OB 陽性かつ低力価 MOG 抗体陽性例は、MS と診断するのがより妥当であろう<sup>2)</sup>。一方で、両側視神経炎の患者で、視神経腫脹や長大な視神経病変で、典型的な OB を認めず、脳 MRI 病変は McDonald 基準の DIS を満たすが境界不明瞭な病変の特徴を有する場合、MOG 抗体が高力価陽性であれば、MS の McDonald 基準を満たすとしても、MOGAD と診断するのがより妥当であろう。多くの MS 患者では MOG 抗体は陰性であり MS 診断基準を満たさないが、両者の診断基準を満たすため、いずれの疾患と診断すべきか

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

についての専門的知識と注意深い経過観察を必要とする症例もありうるため、判断の難しい症例は専門家に相談すべきである。

#### <その他の注意事項>

##### 1. MOG 抗体検査方法について

- ・ MOG 抗体の検査において、Live CBA 法を用いた検査は、臨床上最も特異性に優れた方法であり、MOG 全長を発現させた細胞を用い、二次抗体としても IgG Fc あるいは IgG1 特異的抗体を使用し、十分な専門的知識の元に手法を確立することが求められている。
- ・ この診断基準では結果に定量性（高力価と低力価）の陽性を区別するよう求めている。
- ・ Live CBA 法を用いるか固定 CBA を用いるかを特に推奨はしないが、臨床医の判断に基づいている。
- ・ 本邦では、従来法より特異度の優れた Live CBA 法（IgG1 法）（16 倍希釈）がコスミック社より提供されて検査が行われているため、陽性例の多くは本診断基準（定性）とは異なり高力価陽性に相当する。しかし、本診断基準に謳われたように、臨床的特徴等から偽陽性や偽陰性には常に注意が必要である。

##### 2. どのような患者で検査すべきか

- ・ 原則的に臨床的特徴に基づいた検査前陽性確率の高い患者において検討されるべきで、慢性期には陰転化しうるために急性期の検体を用いることが推奨される。
- ・ MOG 抗体は、全ての中枢性炎症性疾患で検査をすることを特に推奨しない。この診断基準は非典型的な患者において測定を推奨すべきとは考えておらず、特に低力価に偽陽性が生じる可能性がある。
- ・ 小児（特に 11 才以下）の視神経炎や ADEM においては、各機関における MOG 抗体の陽性頻度は 50% 近くに及ぶことが知られている。検査前陽性確率の高い群でのスクリーニングは有用と考えられ、小児におけるスクリーニング的検査は推奨される。
- ・ 成人の視神経炎における MOG 抗体の陽性率は 5% に満たず、MOG 抗体による臨床予後予測においては有用性が高いとは言えず、全スクリーニングは推奨されない。
- ・ 成人の重度視神経乳頭浮腫を伴う視神経炎では、より頻度が高く約 40% とも報告され、特徴的な視神経炎における陽性率は高いので、MOG 抗体の検査が推奨される。両側視神経炎、視神経周囲炎や長大な視神経炎を伴う例では、MOG 抗体検査を躊躇すべきではない。
- ・ MOG 抗体の MS における陽性率は 0.3%～2.5% とされている。MS ではより偽陽性率が高いと考えられ、スクリーニング的な検査は推奨されない。

##### 3. MOGAD としての Red flags

- ・ 非再発性の神経所見の増悪
- ・ 数分から数時間の突然発症かつ非回復の経過
- ・ パルス療法などの免疫治療に対する不反応性
- ・ MS 様の脳室周囲の DIS を有する画像的特徴、特に OB 陽性
- ・ 半年以上造影が持続する病変など

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 文献

- 1) Banwell B, Bennett J, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol.* 2023;22:268-282.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

#### 5. ADEM の診断基準

小児 ADEM の診断基準は 2007 年に International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) によって提案され、2012 年に改訂されている<sup>1)</sup>。成人 ADEM の診断基準は確立されていない。

##### 小児 ADEM の診断基準 (2012 年 IPMSSG)<sup>1)</sup>

以下の全てを満たすものを小児 ADEM と診断する。

- 炎症性脱髄が原因と考えられる、初めての多巣性の臨床的な中枢神経系の事象。
- 発熱により説明できない脳症。
- 発症 3 ヶ月以降に新たに出現する臨床的、あるいは MRI 所見がない。
- 急性期 (発症から 3 ヶ月) に脳 MRI に異常がある。
- 典型的な脳 MRI 所見。

主に大脳白質に存在するびまん性、境界不鮮明で大きな (>1~2 cm) 病変。

白質の T1 低信号病変は稀である。

大脳深部白質病変 (視床や大脳基底核など) も存在しうる。

##### 診断基準を用いるにあたっての注意<sup>1)</sup>

ADEM は多様な病態を含み、単一の疾患ではなく症候群と考えられる。脳症とは発熱、身体的疾患、痙攣後状態では説明できない意識の変容または行動異常を指す。ADEM は典型的には单相性の経過をとるが、その症状や画像所見は発症から 3 ヶ月間に変動や増悪しうる。ただし、ステロイドの使用有無を問わず発症から 3 ヶ月を超えて新しい症状が出現した場合には 2 回目の事象と定義する。3 ヶ月の間隔をあけて ADEM の基準を満たす事象を 2 回発症し、3 回目以降の事象がないものを multiphasic ADEM と定義する。この際、2 回目の事象は新しい症状でも良いし、1 回目の症状、徴候、MRI 所見の再出現でも構わない。初回を含めて合計 3 回以上の ADEM 事象をきたした場合は multiphasic ADEM とは定義しない。この場合はむしろ慢性の疾患を示唆しており、最終的に MS や NMOSD の診断となることが多い。

##### 文献

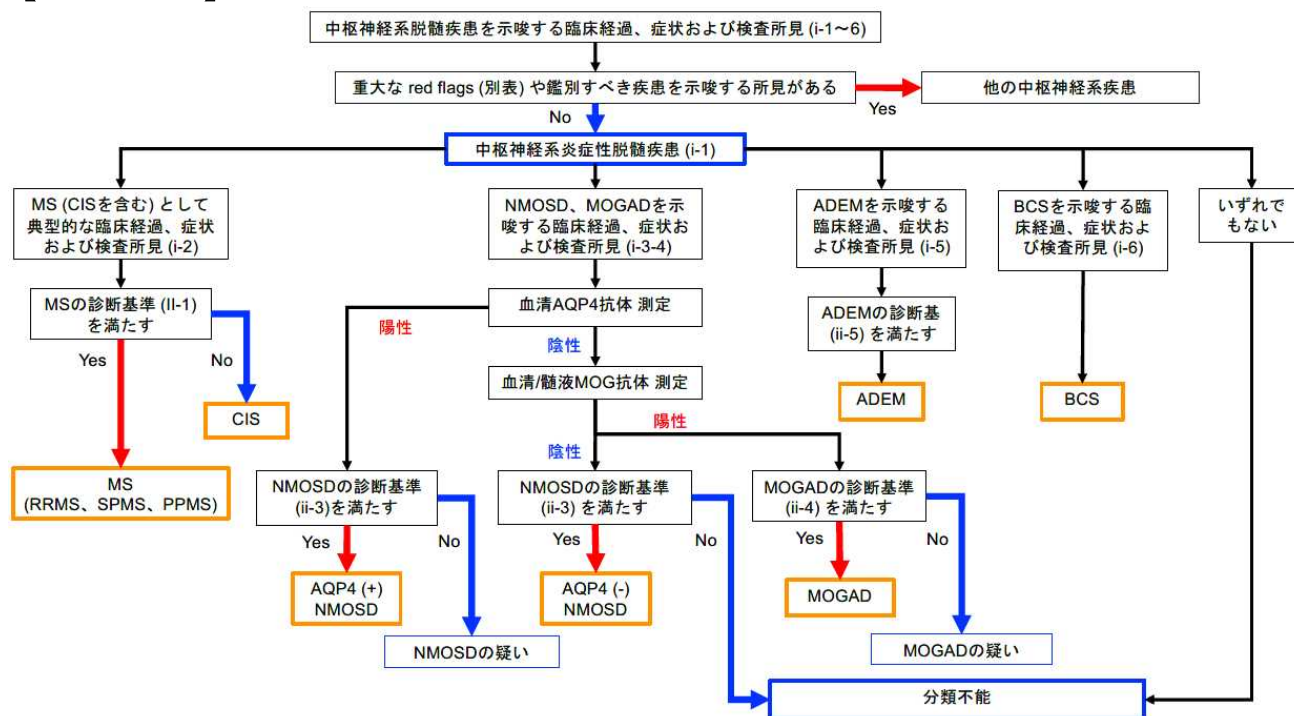
- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19:1261-1267.

# 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

## II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

### 6. 中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズム

#### 【アルゴリズム】



#### アルゴリズムを用いるにあたっての注意

1. 中枢神経系脱髄疾患の診断を進めるに当たっては、まず始めに他の中枢神経系疾患を除外する必要がある。

#### 【中枢神経系脱髄疾患と鑑別が必要な疾患】

腫瘍、梅毒、脳血管障害、頸椎症性脊髄症、脊髄空洞症、脊髄小脳変性症、HTVL-1 関連脊髄症、膠原病、シェーグレン症候群、神経パーचेット病、神経サルコイドーシス、ミトコンドリア脳筋症、PML など

2. その判断材料として、Katz Sand らが提唱した臨床的・画像的 red flags (別表) に該当する項目がないかどうかを十分に検討する<sup>1)</sup>。
3. MS の診断基準 (ii-1) は、他の中枢神経系疾患を十分に鑑別した上で、MS (CIS を含む) として典型的な臨床経過、症状、検査所見 (i-2) を呈する患者に限って用いる。とりわけ、NMOSD 及び MOGAD を鑑別することは重要であり、AQP4 抗体及び MOG 抗体が陰性であることは確認しておくことが望ましい<sup>1,2)</sup>。
4. AQP4 抗体の測定においては、ELISA 法は CBA 法と比較して感度・特異度が低く、偽陰性や擬陽性に注意が必要である<sup>3)</sup>。したがって、ELISA 法による AQP4 抗体の結果が臨床・画像所見と合致しない場合には CBA 法によって AQP4 抗体を再測定することが望ましい。AQP4 抗体が陰性であっても、一定の条件を満たせば NMOSD と診断できるが、病態の異なる多様な疾患が含まれる可能性がある<sup>4)</sup>。
5. MOGAD では、血清 MOG 抗体が陰性でも髄液 MOG 抗体が陽性になる場合がある<sup>5)</sup>。そのため、血清 MOG 抗体が陰性の場合でも、臨床・画像所見から MOGAD が疑われる場合には、髄液 MOG 抗体を測定することが望ましい。
6. ADEM に関しては、2012 年に International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) によって提案された診断基準が用いられているため<sup>6)</sup>、他の中枢神経系脱髄疾患と重複の診断になるこ

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

とがあり得る。MOG抗体陽性であっても診断基準を満たせばADEMと診断することができるが、近年ではMOG抗体陽性例は、ADEMから除外される傾向にある。

7. BCSには診断基準はなく、主に画像所見によって診断されるため、他の中枢神経系脱髄疾患と重複の診断になることがあり得る。MSの一亜型、またはMSとの異同に関する議論もある。
8. いずれの診断にも至らなかった場合には、定期的にMRIを撮像するなどして、注意深く経過を観察することが重要である。また、いずれかの確定診断に至り、再発予防治療を開始した場合でも、経過中に再発ないしは病巣の増加・拡大などがみられた場合には、必要に応じて検査を繰り返し、診断を見直す必要がある。

### 文献

- 1) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14:1157-1174.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.
- 3) Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012;78:665-671.
- 4) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-189.
- 5) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, et al. Difference in the source of anti-AQP4-IgG and anti-MOG-IgG antibodies in CSF in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2021;97:e1-e12.
- 6) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19:1261-1267.

第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

Red flags (重要度の高い順)

重大 (中枢神経系脱髄疾患以外の疾患である可能性が高い)

骨病変	臨床	組織球増殖症, エルドハイム・チェスター病
肺病変	臨床	サルコイドーシス, リンパ腫様肉芽腫症
多発性脳神経 (根) 障害	臨床	サルコイドーシスや結核などの慢性髄膜炎, ライム病
末梢神経障害	臨床	ビタミン B12 欠乏症, 副腎白質ジストロフィー, 異染性白質ジストロフィー, ライム病
腱黄色腫症	臨床	脳腱黄色腫症
脳静脈洞血栓症	MRI	ベーチェット病, 血管炎, 慢性髄膜炎, 抗リン脂質抗体症候群
心疾患	臨床	多発性脳梗塞, 心内膜炎または右左シャントを伴う脳膿瘍
ミオパチー	臨床	ミトコンドリア脳筋症 (例: MELAS), シェーグレン症候群
腎疾患	臨床	血管炎, ファブリー病, 全身性エリテマトーデス
皮質梗塞	MRI	塞栓症, 血栓性血小板減少性紫斑病, 血管炎
(微小) 出血	MRI	アミロイドアンギオパチー, もやもや病, Cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), 血管炎
髄膜の造影効果	MRI	慢性髄膜炎, サルコイドーシス, リンパ腫症, 中枢神経血管炎
錐体外路症状	臨床	ウィップル病, 多系統萎縮症, ウイルソン病
リベド網状皮疹	臨床	抗リン脂質抗体症候群, 全身性エリテマトーデス, Sneddon 症候群
網膜症	臨床	ミトコンドリア脳筋症, Susac 症候群などの血管炎 (網膜梗塞), 神経セロイドリポフスチン症
CT での石灰化	MRI	囊虫症, トキソプラズマ症, ミトコンドリア異常症
尿崩症	臨床	サルコイドーシス, 組織球増殖症 *NMOSD でもみられる
血清乳酸値の上昇	臨床	ミトコンドリア病
側頭葉前部・前頭葉下部の選択的病変	MRI	CADASIL
血液学的異常	臨床	血栓性血小板減少性紫斑病, ビタミン B12 欠乏症, ウイルソン病 (溶血性貧血), 銅欠乏症
ラクナ梗塞	MRI	高血圧性虚血性疾患, CADASIL, Susac 症候群
持続的造影病変及び持続的拡大病変	MRI	リンパ腫, 神経膠腫, 血管炎, サルコイドーシス
粘膜潰瘍	臨床	ベーチェット病
ミオリズミア	臨床	ウィップル病
視床下部障害	臨床	サルコイドーシス, 組織球症 *NMOSD でもみられる
再発性自然流産または血栓症	臨床	抗リン脂質抗体症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 凝固亢進状態を伴う転移性腫瘍
全病巣での同時造影効果	MRI	血管炎, リンパ腫, サルコイドーシス
皮疹	臨床	全身性エリテマトーデス, T 細胞リンパ腫, ライム病, ファブリー病
歯状核の T2 高信号	MRI	脳腱黄色腫症
関節炎, 多発関節痛, 筋痛	臨床	全身性エリテマトーデス, ライム病, 線維筋痛症

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

症		
筋萎縮	臨床	筋萎縮性側索硬化症, 脊髄空洞症, 多発神経根症
頭痛, 髄膜炎	臨床	静脈洞血栓症, 慢性髄膜炎, リンパ腫, 神経膠腫, 血管炎, 全身性エリテマトーデス
視床枕の T1 高信号	MRI	ファブリー病, 肝性脳症, マンガン中毒
持続性単巢性徴候	臨床	構造的病変 (例: キアリ奇形), 脳腫瘍
大きな浸潤性脳幹病変	MRI	ベーチェット病, 橋神経膠腫
皮質・皮質下接合部優位の病変	MRI	塞栓性脳梗塞, 血管炎, PML

#### 中等度 (重大と軽度の中間)

水頭症	MRI	サルコイドーシスなどの慢性髄膜炎, リンパ腫などの脳腫瘍
点状の脳実質造影	MRI	サルコイドーシス, 血管炎
乾燥症候群	臨床	シェーグレン症候群
頭頂部, 外包, 島の U 線維の T2 高信号	MRI	CADASIL
胃腸症状	臨床	ウィップル病, ビタミン B12 欠乏症や銅欠乏症を来すセリアック病などの吸収障害
脳幹部の局所的萎縮	MRI	ベーチェット病, 成人発症アレキサンダー病
MRS でのびまん性乳酸上昇	MRI	ミトコンドリア病
著明な海馬・扁桃体萎縮	MRI	高ホモシステイン血症
難聴	MRI	Sussac 症候群, 神経膠腫, 椎骨脳底動脈系脳梗塞
劇症型の経過	臨床	血栓性血小板減少性紫斑病, 血管内リンパ腫 *ADEM でもみられる
対称性病変	MRI	白質ジストロフィー
大脳基底核, 視床, 視床下部の T2 高信号	MRI	ベーチェット病, ミトコンドリア脳筋症, Sussac 症候群 *ADEM でもみられる
脊髄後索のびまん性異常信号	MRI	ビタミン B12 欠乏症, 銅欠乏症, 傍腫瘍性症候群
血清 ACE 高値	臨床	サルコイドーシス, 組織球増多症
顕著な家族歴	臨床	痙性対麻痺, 白質ジストロフィー, ウイルソン病, ミトコンドリア異常症, CADASIL (家族歴から示唆される遺伝のパターンによって異なる)
全身症状	臨床	サルコイドーシス, ウィップル病, 血管炎
灰白質/白質境界横断的病変	MRI	低酸素・虚血状態, 血管炎, 全身性エリテマトーデス
側頭極の T2 高信号	MRI	CADASIL
完全なリング状造影	MRI	脳膿瘍, 神経膠芽腫, 転移性腫瘍
進行性運動失調のみ	臨床	多系統萎縮症, 遺伝性脊髄小脳失調症, 傍腫瘍性小脳症候群
脳幹中心病変	MRI	橋中心髄鞘崩壊症, 低酸素・虚血状態, 脳梗塞
脳幹・小脳優位の病変	MRI	ベーチェット病, 橋神経膠腫



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

精神神経症候群	臨床	Susac 症候群, 全身性エリテマトーデス, ウイルソン病, GM2 ガングリオシドーシス
脳梁中心部病変 (周辺は温存)	MRI	Susac 症候群
痙攣発作	臨床	ウィップル病, 血管炎, 転移性腫瘍
Virchow-Robin 腔の拡大	MRI	高ホモシステイン血症, 原発性中枢神経血管炎
ぶどう膜炎	臨床	Vogt-小柳-原田病, 梅毒, サルコイドーシス, リンパ腫, ベーチェット病
血管領域横断性の皮質/皮質下病変	MRI	虚血性白質脳症, CADASIL, 血管炎
錐体路症状のみ	MRI	原発性側索硬化症 (ALS の亜型), 遺伝性痙性対麻痺
圧排効果・造影効果がないか乏しい大病変	MRI	PML
発症時から緩徐進行性の経過	臨床	HTLV-1 関連脊髄症, 副腎脊髄ニューロパチー, 副腎白質ジストロフィー, ビタミン B12 欠乏症
NAWM における“潜在性”変化の欠如	MRI	ライム病, CADASIL, 孤発性脊髄炎

軽度 (中枢神経系脱髄疾患以外の疾患である可能性を考慮し, 十分に検討する必要がある)

脳幹症候群	臨床	橋神経膠腫, 海綿状血管腫, 椎骨脳底動脈系の虚血
造影効果の欠如	MRI	PML, 虚血性病変, 異染性白質ジストロフィー
脊髄症のみ	臨床	キアリ奇形 I 型, 頸椎症などによる脊髄圧迫, ビタミン B12 または銅欠乏症, HTLV-1 関連脊髄症
視神経病変の欠如	MRI	転移性腫瘍, 大脳神経膠腫, トキソプラズマ症
20 歳以前の発症	臨床	ミトコンドリア脳筋症, 白質ジストロフィー, フリードライヒ失調症
脊髄病変の欠如	MRI	多発性脳梗塞, 血管炎, PML
突然発症	臨床	脳梗塞, 脳出血, 脳静脈洞血栓症
大病変	MRI	神経膠芽腫, リンパ腫, PML
T1 低信号病巣 (black hole) の欠如	MRI	虚血性変性性白質脳症, PML
50 歳以降の発症	MRI	脳梗塞, アミロイドアングリオパチー, リンパ腫
白質病変の著明な非対称性	MRI	神経膠芽腫, リンパ腫, 脳梗塞

文献 1 から引用・改変

### 文献

1. Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008;14:1157-1174.

7. 小児中枢神経系脱髄疾患の診断のアルゴリズム

【アルゴリズム】

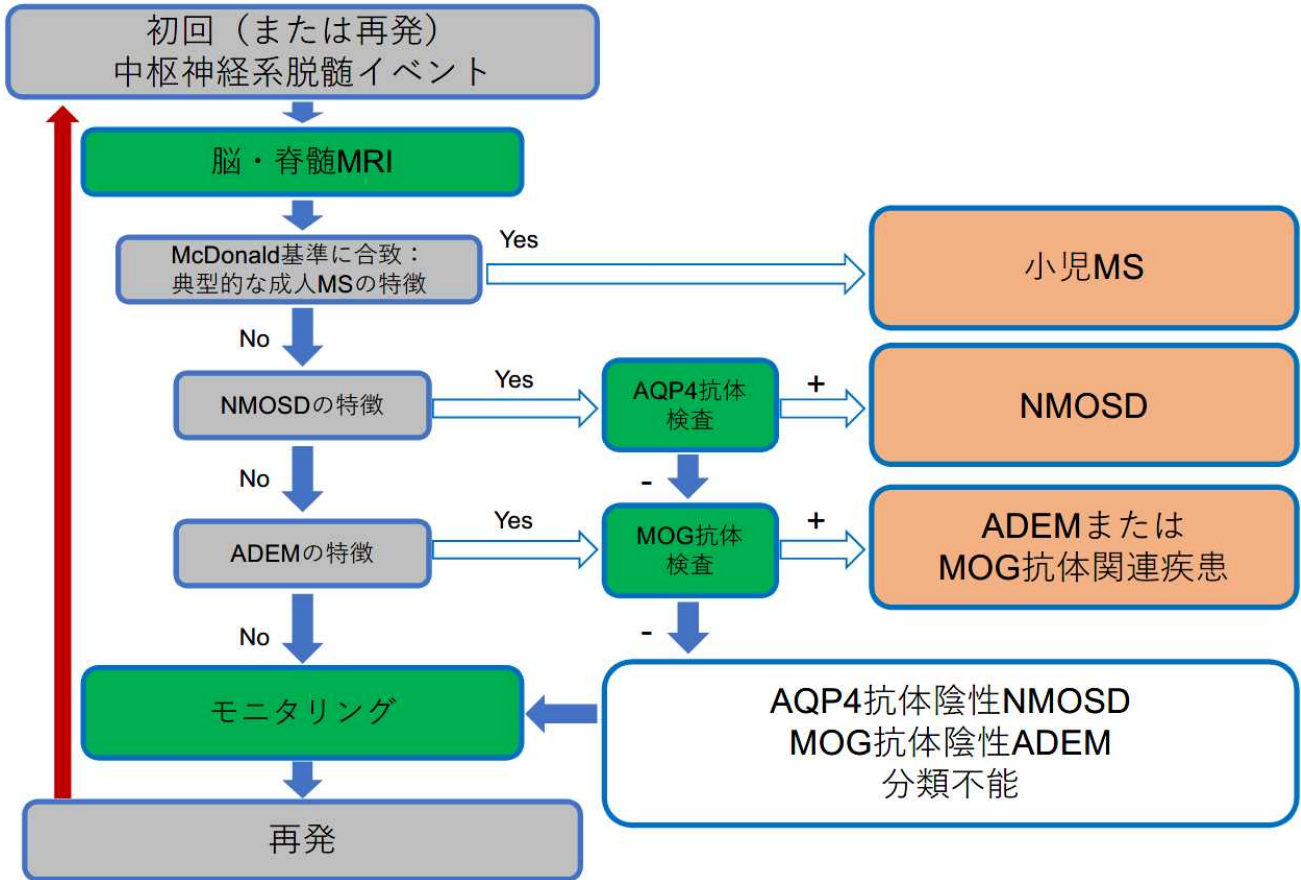


図1：小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断アルゴリズム

初回脱髄イベント時にMRIを行い、典型的なMSが示唆される場合、成人のMS診断McDonald基準を適用する《第1章：II：6参照》。MSとして典型的とは言えず、NMOSDの特徴を有する場合、AQP4抗体検査を提出する。AQP4抗体が陰性か、あるいはNMOSDと異なり、ADEMを示唆するMRI所見であればMOG抗体の有無を確認する《第1章：I：5、及び、第1章：II：6参照》。いずれの抗体も陰性であれば、MOG抗体陰性ADEM、AQP4抗体陰性NMOSDまたは分類不能と診断する。+：陽性、-：陰性。

はじめに

小児期の各中枢神経系炎症性脱髄疾患の定義は、International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group (IPMSSG) によって2013年に改定された<sup>1)</sup>。小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断基準は、成人中枢神経系炎症性脱髄疾患における各臨床病型に対する診断基準と大きく異なる点はないが、11歳未満の小児にMcDonald基準<sup>2)</sup>を適用すると、小児MSの陽性的中率が低下することが知られている<sup>3,4)</sup>。このため、年齢に対応する神経学的所見及び神経画像の特徴を判別できる評価者が初発イベントを的確に診断し、臨床経過を追跡する必要がある。CISはIPMSSGによる診断基準に従う<sup>1)</sup>。すなわち、

- ・ 単相性または多相性の炎症性脱髄が想定される、中枢神経系イベント
- ・ 中枢神経系の脱髄イベントの既往を欠くこと（過去に視神経炎、横断性脊髄炎、及び大脳半球または脳幹関連症候がないこと）

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

- ・ 発熱では説明のできない脳症症状を示さないこと（意識変容，行動変化を伴わないこと）
- ・ McDonald 基準で規定される MS の MRI 所見を満たさないこと

の全ての条件を満たす場合である。このため CIS と診断した場合，上記アルゴリズムにおけるモニタリングを継続することが重要である。

本項では，小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の中で MS 《第1章：I：2 参照》と MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の臨床像との鑑別点を述べ，診断アルゴリズムをまとめる。

#### MS

小児 MS の初発イベントは，脳幹・小脳・大脳半球に関連する CIS 症状で特徴づけられる。大多数の MS では，初発時に T2 高信号 MRI 病変及び髄液 OB 陽性及び EB ウイルス抗体陽性（既感染パターン）を示す<sup>2,3)</sup>。

#### NMOSD

小児期（18 歳未満）に発症する AQP4 抗体陽性 NMO は，全 NMOSD 患者の中で 3-5% を占め，平均発症年齢は 12 歳，女児に優位である<sup>5,6)</sup>。診断基準は成人 NMOSD と同様，Wingerchuk らの基準に従う<sup>5,6)</sup>。AQP4 抗体陽性でありながら非定型的な NMOSD 臨床像を示す症例が存在することが明らかになり，これらの患者群は NMOSD と定義された<sup>6)</sup>。小児 NMOSD の中で，17-80% が AQP4 抗体陽性であり，AQP4 抗体陽性は再発のリスクとなる<sup>13)</sup>。AQP4 抗体陰性 NMOSD の 7-20% は MOG 抗体陽性を示し，10-40% は AQP4・MOG 抗体ともに陰性である<sup>7-9)</sup>。AQP4・MOG 抗体の両者が検出された中枢神経系炎症性脱髄疾患は報告されていない。

神経画像（MRI）上の特徴は，3 椎体以上の脊髄長大病変，視神経の長軸方向に 1/2 以上を占める病変の他，第 3・第 4 脳室周囲，脳幹部（最後野）に局在する T2 高信号病変が挙げられる。小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の中で，AQP4 抗体陽性 NMOSD の神経学的予後は不良であり，発症時から小児 MS とは異なる管理を要する。甲状腺疾患，I 型糖尿病，全身性ループス，シェーグレン症候群等の自己免疫疾患を合併することが知られ，各疾患に対応する自己抗体がしばしば検出される<sup>10)</sup>。

#### MOGAD

良好な治療反応を示す小児中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の中で，炎症性脱髄イベントを繰り返す症例の存在が注目されるようになった。この中で一定の割合の患児が初回脱髄イベント時に血清 MOG 抗体陽性を示すことが明らかにされた<sup>11,12)</sup>。このような中枢神経系炎症性脱髄疾患の一群は，ADEM，及び ADEM 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患とは異なる臨床経過及び画像所見を示すため，MOGAD と総称される<sup>7,13,14)</sup>。小児 Acquired Demyelinating Syndrome (ADS) のうち 18~48% が本カテゴリーに該当する<sup>15)</sup>。小児 MOGAD の多く（74~83%）は単相性の ADEM，視神経炎（optic neuritis：ON）または脊髄炎症状を示すが，MOG 抗体の陽性状態が続き，多相性 ADEM，NMOSD のように長期化する MOGAD が混在する<sup>13,14,16)</sup>。MOGAD の中で，初発イベント ADEM の軽快後に複数回の脱髄イベントを繰り返す患児は，臨床経過に従って多相性 ADEM（MDEM），ADEM-ON のように区別される。

小児 MOGAD の 50% が初発時 11 歳未満であり，好発年齢は MS 及び NMOSD よりも低年齢である。小児 MOGAD 98 人の調査では，最も頻度の高い初発症状として ON（41%）が挙げられ，続いて ADEM（37%）であった<sup>13)</sup>。一方，11 歳未満の低年齢群では，ADEM（53%）が ON（27%）よりも優位であった。まとめると，ADEM 様脳炎・脳症症状を示す 11 歳未満の

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

ADS, 孤発性 ON, 横断性脊髄炎または脳幹症状を示す成人に, 血清 MOG 抗体が検出されやすい<sup>17)</sup>.

画像及び検査では, 発症時の年齢と初発時の臨床症状によって異なる特徴を示す<sup>17)</sup>. ADEM 症状を発症した 11 歳未満の MOGAD では, 辺縁不明瞭な粗大病変が皮質・白質に進展し, 経過とともに消退する. 脳炎症状を来した MOGAD では, 皮質病変が特徴的である. 視神経病変が検出される場合, 多くは長軸方向に進展し, しばしば乳頭浮腫をともなう. 脊髄病変が通常, 造影効果を示さないことは, NMOSD との鑑別点になりうる. 髄液検査では, 70%に単核球優位の細胞増多が見られ, 髄液 OB の検出率は 10~20%である.

#### 診断アルゴリズム

上記の小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の各病型の特徴を考慮し, 診断アルゴリズムを示す(図 1)<sup>3)</sup>. 初回イベント時に必要な検査は脳全脊椎 MRI であり, 病歴と MRI 所見から小児 MS が疑われる際, McDonald 基準を適用する<sup>2)</sup>. MRI が定型的な MS とは言えず, NMOSD が疑われる場合, AQP4 抗体検査を検討する. AQP4 抗体が陰性か, あるいは MRI 所見が定型的 MS と NMOSD とも異なり, ADEM に類似する場合, MOG 抗体の提出が勧められる. 例えば, 辺縁不明瞭な小脳脚病変や白質ジストロフィーとの鑑別を要する病変がこれにあたる. 初回または再発イベント時に ADEM 症状を示す場合, MOG 抗体の有無は重要な評価項目である. MOG 抗体が髄液のみで陽性を示す小児を MOGAD と定義できるか, 今後の検討事項である. これらの結果にもとづき, 抗体陰性・再発型中枢神経系炎症性脱髄疾患と診断される場合, 感染性脳炎, 神経代謝疾患等を鑑別に挙げながら, さらに評価・観察を継続する.

#### 文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013;19:1261-1267.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.
- 3) Hachohen Y, Mankad K, Chong WK, et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology.* 2017;89:269-278.
- 4) Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012;72:211-223.
- 5) Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology.* 2016;87(9 Suppl 2):S59-66.
- 6) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015;85:177-189.
- 7) Armangue T, Olive-Cirera G, Martinez-Hernandez E, et al. Associations of paediatric demyelinating and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020;19:234-246.
- 8) Parrotta E, Kister I. The Expanding Clinical Spectrum of Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Associated Disease in Children and Adults. *Front Neurol.* 2020;11:960.
- 9) Rostasy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013;19:1052-1059.
- 10) McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology.* 2008; 71:93-100.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### II 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

- 11) Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86:265-272.
- 12) Probstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology*. 2011;77:580-588.
- 13) Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al. Clinical Features and Risk of Relapse in Children and Adults with Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *Ann Neurol*. 2021;89: 30-41.
- 14) Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, et al. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol*. 2021;20:136-1349.
- 15) Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial Anti-Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody Analyses and Outcomes in Children With Demyelinating Syndromes. *JAMA Neurol*. 2020;77:82-93.
- 16) Azumagawa K, Nakashima I, Kaneko K, et al. A nation-wide survey of Japanese pediatric MOG antibody-associated diseases. *Brain Dev*. 2021;43:705-713.
- 17) Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020;13:1756286420945135.

### 1. 副腎皮質ステロイド薬

#### 有効性

中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期には高用量の副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬，とりわけIVMP，いわゆるステロイドパルス治療が第一選択として行われる。しかし，一部の疾患を除くと，有効性を検証したRCTは行われていない。また，コハク酸アレルギーによりIVMPが実施できない場合，リン酸エステル型のデキサメタゾンやベタメタゾンが代わりに用いられることがあるがエビデンスは不十分である。

Filippiniらは，MSの急性増悪に対するMPあるいは副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone：ACTH）の有効性を検証した6つのRCTを解析した結果，MPあるいはACTHは神経症候の回復を促す効果があったと報告した<sup>1)</sup>。また，Millerらもメタ解析の結果，1日500mg以上のMPを5日間投与することで神経症候の回復が促進されたと報告している<sup>2)</sup>。さらに，本邦における多施設共同の登録調査の結果でも，急性増悪に対するIVMPの有効性が確認されている<sup>3,4)</sup>一方で，CS薬の再発予防効果については，BrusaferrriとCandeliseが5つのRCTをメタ解析した結果，PSL換算で1mg/kg/日以下での有効性は認められなかったと報告した<sup>5)</sup>。また，定期的なMP投与を長期間継続することで障害進行が抑制されたとのRCT<sup>6)</sup>はあるが，既存のDMDとの治療効果を比較した報告はない。

NMOSDを対象としたRCTは実施されていないが，複数の観察研究の結果から，急性増悪に対するIVMPと，再発予防に対する経口CS薬の有効性が報告されている。本邦における多施設共同登録調査の結果では，急性増悪に対するIVMPの有効性が初回コースでのみ確認されたが，MSと比較すると神経症候の回復は乏しかった<sup>3)</sup>。

MOGADでも同様にRCTは実施されていないが，複数の観察研究の結果から，急性増悪に対するIVMPと経口CS薬による後療法の有効性が報告されている。また，MOGAD治療の専門家を対象とした国際的調査でも，急性増悪期には全員が高用量のCS薬，とりわけIVMPを選択，約80%が初発時から経口CS薬による再発予防治療を3ヶ月以上実施すると回答している<sup>7)</sup>。一方で，少量の経口PSL（5～10mg/日）による長期の再発予防効果は明らかではなかったとの報告もある<sup>8)</sup>。

ADEMについてもRCTは実施されていないが，複数の観察研究の結果から急性増悪に対する高用量CS薬，とりわけIVMPの有効性が報告されている。

BCSでも多くの報告でCS治療が実施されているが，その効果は限定的であった。

#### 副作用・安全性

CS薬による治療では多様な副作用が現れる可能性がある。しかし，急性増悪期に短期間で行われるIVMPは一般的に忍容性が高く，若年成人に対する投与は比較的安全とされる。しかし，障害度の高い患者では訴える副作用が多かったとの報告もある<sup>9)</sup>。

IVMPの主な副作用には，顔面潮紅，嘔気/胃痛，味覚変化（金属味），食欲の変化，睡眠障害，動揺/興奮，不機嫌/怒りの感情，うつ状態，多幸，行動変化，脱力，筋けいれん，皮膚変化/創傷治癒の遅延，動悸，痤瘡，高血糖，高血圧，ナトリウム及び体液貯留，低カリウム血症，肝酵素上昇などがある<sup>9,10)</sup>。また，脳静脈洞血栓症のリスクが高くなることや，一過性の潜在記憶の低下や難治性吃逆をきたすことも知られている。Jongenらは，急性増悪に対してIVMPを受けたMS患者59例を対象に，1週間以内の副作用を自己評価質問票によって評価し，味覚変化（61%），顔面潮紅（61%），嘔気/胃痛（53%），睡眠障害（44%）が主な副作用であったと報告した<sup>9)</sup>。また，全副作用のうち37.9%が日常生活に何らかの影響を及ぼし，睡眠障害（29%）と脱力（27%）が原因として多かった。Shygannejadらも同様に，急性増悪に対してIVMPを受けたMS患者64例を前向きに調査し，90.6%に小さな副作用を，18.75%に大きな副作用を認めたことを報告した<sup>11)</sup>。大きな副作用として最も多かったのが洞性

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

頻脈で、小さな副作用としては動悸、潮紅、消化不良、不眠、味覚変化が多かった。MPの経口投与と静脈内投与の有効性を検証したRCTでも、IVMPを受けた患者の97%に何らかの副作用を認め、金属味(81%)、頭痛(64%)、不眠(64%)、潮紅(59%)、胃痛(45%)が多かった<sup>10)</sup>。一方で、MSとNMOを対象とした本邦における多施設共同登録調査においては、9.3%に副作用を認め、不眠(3.2%)と便秘(0.9%)が多かった<sup>4)</sup>。調査方法の違いなどから副作用の頻度を直接比較することはできないが、不眠、潮紅、消化器症状、味覚変化(金属味)は比較的認められやすい副作用である。

CS薬の長期投与では、骨代謝や糖代謝、脂質代謝などに及ぼす影響を考慮して、定期的な骨密度検査や血液モニタリングを行うなど副作用の発現リスクを適宜評価する。ステロイド性骨粗鬆症では、骨強度の低下により骨密度が高くても骨折を起こしやすい。また、経口CS薬開始後3~6ヶ月で椎体骨折リスクがピークとなることが報告されている<sup>12)</sup>。そのため、経口CS薬を3ヶ月以上使用中あるいは使用予定の場合、既存骨折の有無、年齢、CS薬の投与量、腰椎骨密度によって骨折危険因子を定期的にスコアで評価、それに基づいて薬物療法を検討するなど適切なリスク管理を行う<sup>13)</sup>。CS薬は感染免疫に抑制的に作用し、易感染性を促進する。特に、CD4陽性T細胞が減少し、細胞内寄生菌や真菌、ウイルスによる日和見感染症を発症しやすくなる。また、PSL換算で5mg/日の少量投与であっても、投与期間が長くなるほど重症感染症のリスクが増加する。そのため、CS薬投与開始後は常に感染症の発症に注意し、適切な診断・治療を怠らないことが重要である。また、ST合剤によるニューモシスチス肺炎の予防や抗結核薬による潜在性結核感染症の治療を、リスクに応じて検討する。B型肝炎ウイルス(HBV)再活性化の予防についても、CS薬投与前にHBs抗原、HBs抗体、HBc抗体を測定することでキャリア及び既往感染者をスクリーニングし、必要に応じてHBV DNA量のモニタリングや肝臓専門医へ紹介を行う<sup>14)</sup>。そのほか、高血圧や動脈硬化など心血管系への影響に注意するとともに、白内障や眼圧の上昇といった眼症状については適宜眼科医へ紹介を行う。

#### どのように使用するか？

MSの急性増悪に対しては、1日500mg以上のMPを5日間投与することで神経症候の回復が促進されることが、複数のRCTをメタ解析あるいは系統的にレビューした結果から明らかにされている<sup>1,2)</sup>。また、RCTやメタ解析などによって、MPの経口投与と静脈内投与とではその有効性に差がないことも明らかにされている<sup>10,15)</sup>。本邦では、MPを1日1g、3日間連続静脈内投与する方法が一般的で、これを1クールとして必要に応じて計2~3クール行われることがある。本邦におけるMS及びNMOを対象とした多施設共同登録調査の結果でも、IVMPの96%で1日1g投与が選択され、1日500mg投与と比較して有効性も高かった<sup>4)</sup>。また、投与回数については、MSの急性増悪に対する1日1g投与では、初回のみならず3クール目までのIVMPに有効性が認められた<sup>3)</sup>。投与期間について金坂らは、MPを1日1g、週5日、1クール行う方法と、1日11g、3日間投与しその後4日間は投与せず、これを1クールとして連続して2~3クール行う方法とでは、臨床症状の改善度に差がなかったことを報告している<sup>16)</sup>。

その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患については、急性増悪に対するCS薬の治療効果を検証したRCTは実施されておらず、CS薬の使用法の違いによる臨床効果への影響は明らかではない。しかし、通常はMSの急性増悪期の治療に準じてIVMPが実施される。なお、本邦における多施設共同登録調査の結果、初回のIVMPの有効性はNMOに比較してMSで高く、NMOでは2クール目以降の有効性は明らかではなかった<sup>3)</sup>。

複数の観察研究の結果から、NMOSDの再発予防に対する経口CS薬の有効性が報告されている。しかし、明確な使用方法が確立しているわけではなく、その使用量を必要最小限に留めることが重要である。急性期治療終了後に経口CS薬による再発予防を行う場合、PSL0.3~0.5mg/kg/日で開始し、数ヶ月から半年後より緩徐に漸減を開始、免疫抑制剤を併用するなどして可能な限りPSLの投与量を減量

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

する方法が提案されている<sup>17)</sup>。

MOGADでも経口CS薬による再発予防効果が報告されているが、経口PSL 10mg/日未満、CS薬中止後2ヶ月間、3ヶ月未満での急速なCS薬の減量・中止では再発頻度が高いことも指摘されている<sup>18)</sup>。そのため、PSL 1 mg/kg/日を3ヶ月間継続し、その後の3ヶ月で漸減・中止する方法<sup>18)</sup>や、10 mg/日程度の少量PSLを6ヶ月間継続し、MOG抗体の陰性化が確認できれば中止する方法<sup>19)</sup>が提案されている。なお、投与期間が長期に及ぶ場合、特に6ヶ月を超えて投与する場合には、経口CS薬の投与量を減量するために免疫抑制剤などが併用される<sup>19)</sup>。

ADEMの急性増悪期にはIVMPに引き続いて経口CS薬による後療法が実施される。後療法では、3週間以内の漸減・中止では再発リスクが高くなるため、4～6週間での漸減・中止が提案されている<sup>20)</sup>。

### 文献

- 1) Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;CD001331.
- 2) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*. 2000;6:267-273.
- 3) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016;22:1337-1348.
- 4) Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A multicenter retrospective analysis – 1. Whole group analysis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013;4:305-317.
- 5) Brusaferrri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*. 2000;247:435-442.
- 6) Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1998;51:239-45.
- 7) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020;267:3565-3577.
- 8) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, et al. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*, in press.
- 9) Jongen PJ, Stavrakaki I, Voet B, et al. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *J Neurol*. 2016;263:1641-1651.
- 10) Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015;386:974-981.
- 11) Shaygannejad V, Ashtari F, Alinaghian M, et al. Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses. *Clin Neuropharmacol*. 2013;36:1-3.
- 12) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777-787.
- 13) ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会編 日. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014年改訂版. 大阪大学出版会 2014.
- 14) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン. 第3.4版. 2021.
- 15) Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017;12:e0188644.

- 16) 金坂俊秀, 森雅裕, 桑原聡, 大木剛, 平賀陽之, 服部孝道. 多発性硬化症急性増悪期における副腎皮質ステロイド大量投与方法の比較検討. 神経治療. 2005;22:239-243.
- 17) Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. Mult Scler Relat Disord. 2021;49:102750.
- 18) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89:127-137.
- 19) Jurynczyk M, Jacob A, Fujihara K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. Pract Neurol. 2019;19:187-195.
- 20) Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology. 2016;87:S38-45.

## 2. 血漿浄化療法

### 有効性

MSの急性増悪期に対して、血漿浄化療法（plasmapheresis：PP）は有効である。自己抗体、各種サイトカイン、補体・免疫複合体、血清サイトカインなどを除去することで生体内の免疫バランスを改善させると考えられている<sup>1)</sup>。PPには単純血漿交換法（plasma exchange：PE）、二重濾過血漿分離交換法（double filtration plasmapheresis：DFPP）、血漿免疫吸着法（immunoabsorption plasmapheresis：IAPP）があり、いずれも有効性が示されているが、RCTで有効性が証明されているのはPEのみである。

Weinerらは、RRMSの急性増悪期にPE群39例とSham-PE群37例のRCTを行った。治療4週目でPE群はSham-PE群に比べて有意な改善を認めたが、その後の2年間では有意差はなく長期的な改善は証明できなかった<sup>2)</sup>。Weinshenkerらは、IVMPによるステロイドパルス療法が無効の中枢神経脱髄疾患にPEを施行したところ、PE群8/11例、Sham-PE群1/11例で有効性を認めた<sup>3)</sup>。Brochetらは、ステロイド抵抗性のRRMS38名を無作為化し、PE群14名とSham-PE群17名を比較したところ、完全回復はSham-PE群で17.6%であったのに対して、PE群では57.1%であった<sup>4)</sup>。

RRMSに対するIAPPのRCTはないが、PEと同等の有効性を示す多くの報告があり、PEの副作用が懸念される症例に対してはIAPPを検討する<sup>5,6)</sup>。慢性進行型MSに対しては、PPは無効であるとの報告がある一方で<sup>7)</sup>、PEが有効であるという報告もある<sup>8)</sup>。RRMSに対するPPの長期的な予防効果はないとされるが<sup>2)</sup>、IVMP抵抗性の再発例ではPEは長期的な神経障害を減少させるという報告もある<sup>9)</sup>。

NMOSDの急性増悪期に対してもPPは有効である。RCTは施行されていないが、複数の試験を解析したレビューが数多く報告されている。Kleiterらの185例を解析した報告では難治例でのPPの有効性が示され、特に孤発性脊髄炎にはIVMPよりもPPの治療効果が優れていた<sup>10)</sup>。Kosiyakulらのレビューでは、241名のNMOSD患者を対象とした11件の研究で、PPによってEDSSの有意な改善が示された<sup>11)</sup>。Yuらの528名のNMOSD患者を含む24研究のメタ解析では、PEはIVMP不応例の75%に有効であった<sup>12)</sup>。SirithoらのNMOSD患者433名を解析したレビューでは、IVMP単独治療よりもPP追加によって、6～12ヶ月後の障害が低くなる傾向があった<sup>13)</sup>。

IAPPは、NMOSDに対しても有効性が示されている。複数の試験でPEとIAPPの同等の有意な治療効果が示されており<sup>14,15)</sup>、PEの副作用が懸念される症例に対してはIAPPを検討する。

早期治療については、メタ解析ではPPを発症7日までに開始した群よりも発症8～23日に開始した群のほうがEDSSの改善が良かったとの報告もあるが<sup>16)</sup>、増悪から可及的速やかにPPを行うべきであり、特に重度の視神経炎症例に対しては発症早期のPP導入が望まれる<sup>17)</sup>。また、維持療法として定期的なPPが再発予防に有効であったという報告があり<sup>18)</sup>、他の再発予防治療の選択肢がない場合には検討してもよい。

MOGADの急性増悪期にもPPは有効である。本邦の小児患者全国調査ではMOG-IgG陽性54名が報告され、IVMPやIVIgと並んで、PPが有効であった<sup>19)</sup>。海外からも小児例の報告が多く、Kleinらのレビューでは急性期治療の33%でPPが施行されており<sup>20)</sup>、PPは副腎皮質ステロイド薬の効果不十分例の二次治療として用いられている。Whittamらは、22ヶ国の成人及び小児の脳神経内科医52名から治療状況を収集し、急性期治療は副腎皮質ステロイド薬で開始し、効果が不完全な場合には71.2%（37名）の医師がPPを行っているとして報告した<sup>21)</sup>。これら以外は少数例の報告に留まるが、PPの有効性が示されている。以上より、MOGADに対するPPの治療効果を示すエビデンスレベルは低い、急性期治療でIVMPの効果が不十分な場合にはPPを検討すべきである。

### 副作用・安全性

PPに伴う副作用は、体外循環に起因する副作用と、補充液・置換液に起因する副作用に分けられる。頻度の多い副作用としては、低血圧、低蛋白血症、発熱・悪寒、溶血、低カルシウム血症、血小板減少、悪心・嘔吐、蕁麻疹・アレルギーなどがある<sup>22)</sup>。IAPPでは置換補充液を使用しないためPEよりも副作用の頻度は少ないが、血漿処理量が一定量(1.5L)を超えると補体離脱やブラジキニン産生が増加し、血圧低下や悪心の原因となる。

### どのように使用するか？

PPはRRMSの急性増悪期、副腎皮質ステロイド薬治療抵抗性の症例に対して保険適用がある。PE、DFPP、IAPPのいずれも7回/月まで施行可能であり、一連の病態に対して3ヶ月間に限りその適用が認められている<sup>23)</sup>。NMOSDやMOGADに対しても同様に行う。PPを何回行うかに関して一定の見解はない。具体的な治療法については、日本アフェレシス学会が推奨する治療法を記載する。

#### 1. 処理回数

患者の状態に応じて1週間に2～3回、隔日に施行し、状況により翌週に2～3回さらに施行する。IAPPの連日施行は血中フィブリノゲンを著明に低下させるため、連日3日以上以上の施行は避けるべきである。

#### 2. 治療法別の血漿処理量

- 1) PE；膜型血漿分離器を使用することが多い。1回の血漿処理量は40～50mL/kg程度である。置換液は乳酸加リンゲルに5%ヒトアルブミン製剤、あるいは新鮮凍結血漿を用いる。
- 2) DFPP；一次膜に血漿分離器、二次膜に血漿分画器を設置する。1回の血漿処理量は血清IgGの約70%除去を目標とする。通常、置換液としてヒトアルブミン製剤を使用する。
- 3) IAPP；血漿分離器、吸着カラム(イムソーバTR350, PH350〔旭化成クラレメディカル〕)を使用する。1回の血漿処理量は、1,500 mL前後を目標とする。通常、置換液に血液製剤は不要である。

### 文献

- 1) Kimura K, Lin Y, Yamaguchi H, et al. Th1-CD11c<sup>+</sup> B cell axis associated with response to plasmapheresis in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;90:595-611.
- 2) 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*. 1989;39:1143-1149.
- 3) Weinschenker BG, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*. 1999;46:878-886.
- 4) Brochet B, Deloire M, Germain C, et al. Double-blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. *J Clin Apher*. 2020;35:281-289.
- 5) Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, et al. Plasmapheresis and immunoadsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol*. 2016;263:1092-1098.
- 6) Schmitt E, von Appen K, Behm E, et al. Immunoadsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl alcohol versus plasma exchange. A controlled pilot study in multiple sclerosis. *Ther Plasmapheresis*. 1993;12: 239-242.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

- 7) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative MS Study Group. *Lancet*. 1991;337:441-446.
- 8) Khatri BO, Tarima S, McQuillen MP, et al. Plasma exchange in secondary progressive multiple sclerosis. *J Mult Scler*. 2014;1:1.
- 9) Marrodan M, Crema S, Rubstein A, et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: Long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103168.
- 10) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016;79:206-216.
- 11) Kosiyakul P, Songwisit S, Ungprasert P, et al. Effect of plasma exchange in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7:2094-2102.
- 12) Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2020;350:577449.
- 13) Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD): a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021;268:4549-4562.
- 14) Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoabsorption and plasma exchange-Efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. *J Clin Apher*. 2022;37:70-81.
- 15) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: A retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018;5:e504.
- 16) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis : treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004;63:1081-1083.
- 17) Huang X, Wu J, Xiao Y, et al. Timing of plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders: A meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102709.
- 18) Viswanathan S, Schee JP, Omar MA, et al. Sequential intermittent therapeutic plasma exchange: A possible induction and maintenance therapy in the management of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Apher Dial*. 2021;25:513-532.
- 19) Azumagawa K, Nakashima I, Kaneko K, et al. A nation-wide survey of Japanese pediatric MOG antibody-associated diseases. *Brain Dev*. 2021;43:705-713.
- 20) Klein da Costa B, Banwell BL, et al. Treatment of MOG-IgG associated disease in paediatric patients: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103216.
- 21) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020;267:3565-3577.
- 22) 体外循環法の基礎. 日本アフェレシス学会編. アフェレシスマニュアル 改訂第3版 (クリニカルエンジニアリング別冊). 秀潤社. 2010. p.192-199.
- 23) 神経疾患領域 多発性硬化症,視神経脊髄炎関連疾患. 日本アフェレシス学会 診療ガイドライン 2021. 日本アフェレシス学会誌. 2021;40:204-207.

### 3. IVIg

免疫グロブリン製剤（すべてのIgGサブクラスを含むヒト血液由来IgG分画製剤）を大量静注するIVIg療法は、視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）に有効である。その作用機序は、①免疫グロブリン可変領域F(ab')<sub>2</sub>を介した作用（Fas-FasLに代表される細胞間相互作用の遮断効果、抗イデオタイプ抗体によるサイトカイン・活性化補体・自己抗体に対する中和効果など）、②免疫グロブリン定常領域Fc受容体を介した作用（Fcγ受容体への結合による免疫複合体との競合、活性化型や抑制型Fcγ受容体を介した自然免疫細胞やB細胞の機能修飾、neonatal Fc受容体〔FcRn〕の飽和を介した自己抗体のリサイクル阻害及び半減期短縮作用など）と考えられているが、詳細は未だに明らかにされていない<sup>1)</sup>。

#### 有効性

IVIgの治療目的は、①発作に向けた急性期治療、②寛解期における再発抑止及び障害進行抑止に向けた治療に分類することができる<sup>2)</sup>。

#### 1. 急性期治療

IVIgの急性期治療に関する代表的な二重盲検ランダム化臨床試験結果から<sup>3,4)</sup>、IVIgの急性期における有効性は、視神経炎（optic neuritis：ON）症例全般ではなく<sup>3)</sup>、ステロイド抵抗性難治性ON症例やAQP4抗体陽性ON症例を対象とした場合に鮮明となる<sup>4)</sup>。本邦で行われた臨床試験<sup>4)</sup>の結果を受け、2019年12月、ステロイド剤が効果不十分な場合の急性期ONに対する効能・効果が追加承認された。IVIgは、慢性期の視力改善効果は乏しく<sup>5)</sup>、発症から早期の症例に有効である可能性が高い<sup>4)</sup>。

- 1) 二重盲検偽薬対照試験<sup>3)</sup>（IVIg、プラセボ対照、急性期ON 68例〔内、MSは15例〕）：主要評価項目（6ヶ月時点のコントラスト感度の差）を満足せず（ $p=0.97$ ）。
- 2) 第III相二重盲検並行群間比較対照試験<sup>4,6)</sup>（IVIg、IVMP対照、難治性ON 32例〔IVMPを行ったにもかかわらず、最良矯正小数視力0.1未満かつlogMAR値0.3以上の改善がないもの〕〔内、AQP4抗体陽性23例〕）：主要評価項目（投与開始前に対する2週間後のlogMAR値変化量）は満足せず（ $p=0.160$ ）。しかし、副次評価項目（投与開始2週間後にlogMAR値が投与前から0.3以上改善した被験者数はIVIg群〔75.0%〕がIVMP群〔31.3%〕よりも多い）及びサブグループ解析（AQP4抗体陽性例に限れば、logMAR値はIVIg群がIVMP群よりも改善する傾向がある）から、難治性ON、特にAQP4抗体陽性例における急性期のIVIgの有効性が認められた。特に、発症からの期間が短いこと、AQP4抗体陽性かつMRI検査で視神経内の増強効果が存在する場合、IVIgが有効である可能性がある。

#### 2. 寛解期再発抑止及び障害進行抑止に向けた治療

MSに関する海外の臨床試験<sup>7-12)</sup>を包括したCochraneシステマティックレビュー<sup>13)</sup>では、(1)RRMS（4試験、367症例）で再発率の減少（WMD -0.73, 95%CI -0.78 to -0.66）と初回再発までの期間延長及び無再発患者の増加（OR 0.63, 95%CI 0.42-0.94）を認めたものの、進行抑止とMRIによる新規T2病変数及び造影病変数抑止に一定の効果は認められないこと、(2)SPMS（2試験、515症例）で持続する障害進行抑止効果は認められない（OR 0.96, 95%CI 0.68-1.37）ことが示されている。2008年に発表された欧州神経学会（EFNS）による「IVIg使用に関するガイドライン」<sup>14)</sup>は、IVIgを通常のDMDが副作用などの理由で使用できない場合や、妊娠中などの再発予防目的のセカンドラインやサードラインの治療法として検討する余地はあると位置付けている。以上から、MSに

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

におけるIVIgの効果に関するエビデンスは強固ではなく、優先的なIVIgの使用は推奨されない<sup>1)</sup>。NMOSDの再発抑止を目的としたIVIgの有効性に関しては現時点で観察研究に限られる<sup>15-17)</sup>。IVIgとIVMP併用は、IVMP単独よりもEDSSの改善と次の再発までの期間延長の効果が高い可能性があること<sup>15,16)</sup>、アザチオプリンへのIVIgの追加は再発抑止効果が高い可能性があること<sup>18)</sup>が報告されている。今後、RCTが必要である。

MOGADの再発抑止を目的としたIVIgの有効性に関しては現時点で後方視的観察研究<sup>19,20)</sup>に限られる。

### 副作用・安全性

IVIgの副作用は少ないと考えられている(10%以下)<sup>1)</sup>。投与中あるいは投与直後から出現するもの(頭痛、発熱、筋痛、血圧変動、頻脈など)、投与後やや遅れて出現するもの(肝障害、白血球減少、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血管障害、皮膚症状など)がある。最も多いものは、軽度から中等度の頭痛(16.6%)であり、発熱(6.6%)、高血圧(4.6%)、寒気(3.3%)、嘔気(3.2%)が続く<sup>1)</sup>。IVIgの重大な副作用は稀であるが、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎尿管壊死、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全がある。

ヒト血液を原材料として製剤化したものであり、現時点で感染症伝播の報告はないが、ヒト血液を原材料としていることによる感染症伝播のリスクを完全に排除しきれないことを説明し、理解を得る必要がある。

### どのように使用するか？

IVIgは、急性期ONにおいて、ステロイドパルス療法実施後、①ステロイドパルス療法が無効もしくは効果不十分な難治性ON、②合併症などにより2回目のステロイドパルス療法や血漿交換療法が困難なONを対象に行われる<sup>6)</sup>。スルホ化免疫グロブリン製剤400mg(8mL)/体重kgを1日量として5日間点滴静注する<sup>6)</sup>。原則としてAQP4抗体陽性例で使用する。AQP4抗体陰性例においても自己免疫性の病態が疑われ、他の治療で改善が認められない又は他の治療が困難な場合にのみ投与を検討する。早期診断、早期治療介入により、視機能予後を改善する可能性が指摘されている<sup>4)</sup>。投与後4週間は再投与を行わない(4週間以内に再投与した場合の有効性及び安全性は検討されていない)。

IgA欠損症の患者(抗IgA抗体を保有する患者では過敏反応を起こすおそれがある)、腎障害のある患者(腎機能を悪化させるおそれがある)、脳・心臓血管障害又はその既往歴のある患者(大量投与による血液粘度の上昇等により脳梗塞又は心筋梗塞等の血栓塞栓症を起こすおそれがある)、血栓塞栓症の危険性の高い患者(大量投与による血液粘度の上昇等により血栓塞栓症を起こすおそれがある)、溶血性・失血性貧血の患者(ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない)、免疫不全患者(ヒトパルボウイルスB19の感染を起こす可能性を否定できない)、心機能の低下している患者(大量投与により、心不全を発症又は悪化させるおそれがある)には慎重に投与する必要がある<sup>6)</sup>。

妊娠・授乳期間中のIVIgに関しては、第3章Q7-02を参照。

### 文献

- 1) Lunemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:80-89.
- 2) Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin. *Journal of clinical immunology*. 2013;33:33-37.
- 3) Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. *Neurology*. 2005;64:804-810.

III 各治療薬概要

- 4) Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021;65:122-132.
- 5) Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. *Neurology.* 2001;56:1514-1522.
- 6) 帝人ファーマ株式会社・帝人ヘルスケア株式会社. 献血ベニロン-I 適正使用ガイド 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合). 2020.
- 7) Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. *Mult Scler.* 2007;13:1107-1117.
- 8) Lewńska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. *Eur J Neurol.* 2002;9:565-572.
- 9) Hommes OR, Sørensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364:1149-1156.
- 10) Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. *Neurology.* 2008;71:265-271.
- 11) Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, Nahler G, Mamoli B. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet.* 1997;349:589-593.
- 12) Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. *Neurology.* 1998;50:398-402.
- 13) Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;2003:CD002936.
- 14) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008;15:893-908.
- 15) Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord.* 2020;44:102325.
- 16) Lin J, Xue B, Zhu R, et al. Intravenous immunoglobulin as the rescue treatment in NMOSD patients. *Neurol Sci.* 2021;42:3857-3863.
- 17) Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurología (English Edition).* 2013;28:65-72.
- 18) Lim YM, Kim H, Lee EJ, et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;42:102109.
- 19) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology.* 2020;95:e111-e120.
- 20) Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of Maintenance Intravenous Immunoglobulin With Prevention of Relapse in Adult Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein Antibody-Associated Disease. *JAMA Neurol.* 2022;79:518-525.

#### 4. IFN $\beta$

IFN $\beta$ は、タイプ I IFN に分類され、生体内では主にリンパ球、マクロファージや血管内皮細胞等から産生され、免疫調節に関与している。IFN $\beta$ が作用すると JAK/STAT 経路を活性化して、抗ウイルス作用、免疫調節作用や抗細胞増殖作用を発揮することが知られており、樹状細胞を減少させて T 細胞免疫応答を抑え、調節性 T 細胞を増加させて IL-17 産生を減少させる。抑制性サイトカインである IL-4 や IL-10 優位となって、T 細胞免疫を Th1 型から Th2 型優位とする作用などが知られ、血管透過性に関わるサイトカインやケモカイン等に影響を与えることで、中枢神経内に遊走するリンパ球が抑えられると考えられている<sup>1)</sup>。本邦では IFN $\beta$ -1b (ベタフェロン<sup>®</sup>) 及び IFN $\beta$ -1a (アボネックス<sup>®</sup>) が使用されている。

##### 1. IFN $\beta$ -1b (ベタフェロン<sup>®</sup>皮下注用 960 万国際単位)

本邦で MS に対して初めて承認された治療薬で、2001 年 11 月に発売された遺伝子組み換え型 IFN 製剤である。効能は MS の再発予防及び進行抑制である。

##### 有効性

##### RRMS に対する IFN $\beta$ 治療の国際治験と長期的予後の検証

RRMS (n=372) を対象とした二重盲検プラセボ対称試験において、IFN $\beta$ -1b を 160 万国際単位 (MIU)、8.0MIU、またはプラセボを最大 2 年隔日投与したところ、ARR はプラセボ群で 1.27 回/年に対して 1.6MIU 群で 1.17/年、8.0MIU 群で 0.84 回/年と有意に再発率が減少し、初回再発までの期間は、プラセボ群で中央値 153 日に対して 8.0MIU 群で 295 日と有意に延長した。8.0MIU 群ではプラセボ群と比して中等・重症の再発が半減し、無再発例も有意に多かった。また MRI による病巣面積はプラセボ群で増加したのに対して、8.0MIU 群で有意に減少した<sup>2)</sup>。

約 21 年後に 372 人中 366 名 (98.4%) の長期観察が行われ 81 人の死亡が確認された。当初から IFN $\beta$ -1b 群に割り付けされた患者では、全ての死因でプラセボより死亡率が低く、プラセボ群と比較してハザード比 0.532 で有意に死亡率が低く、8.0MIU 群はプラセボ比で 46.8%、1.6MIU 群比で 46% の死亡リスクの軽減効果があると見積もられた<sup>3)</sup>。早期開始の必需性のみならず治療選択が生命予後に直結することが具体的に示された。

##### SPMS に対する進行予防

MS 障害度 EDSS 3.0~6.5 の SPMS 患者を対象としたプラセボ対称二重盲検比較試験において、8.0MIU (n=360) 又はプラセボ (n=358) を最大 3 年間皮下投与し、障害進行を評価した。EDSS の進行する患者は IFN $\beta$ -1b 群で 38.9% でプラセボ群 49.7% より有意に低く、IFN $\beta$ -1b 群はプラセボと比較して、治験開始 10 ヶ月以降の非進行患者の割合が有意に多く、車椅子生活に至るまでの期間が有意に延長し、MRI 上の病巣面積がプラセボ群で増加したのに対して縮小を認め、新規活動病総数はプラセボ群比で有意に減少した<sup>4)</sup>。

##### RRMS に対する国内第 II 相治験

日本人 RRMS 患者を対象とした二重盲検群間比較試験において、IFN $\beta$ -1b を 1.6MIU (n=93) または 8.0MIU (n=95) を 2 年間隔日投与したところ、ARR は 1.6 群で 1.069 回/年に対して 8.0MIU で 0.763 回/年と有意に再発が減り、初回再発までの期間は、1.6MIU 群で中央値 360 日に対して 8.0MIU 群で 426 日と延長し、病巣面積は有意に減少することが確かめられた<sup>5)</sup>。



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

#### CIS に対する早期導入試験 (BENEFIT)

MS の初発と考えられる CIS 患者を対象とした IFN $\beta$ -1b の早期導入無作為割り付け二重盲検試験が行われた。初発で臨床的に無症候性病変を最低2個有する CIS 患者に対して、2日毎に IFN $\beta$ -1b 250 $\mu$ g (8.0MIU) (n=292)又はプラセボ (n=176) が、最大2年ないし MS 診断確定 (CDMS) される再発をするまで投与され、以後は継続試験として IFN $\beta$ -1b が継続され、IFN $\beta$ -1b の早期導入群と遅延導入群に割り付けられた。3年間の観察で、早期導入により CDMS になるリスクが遅延導入群に比して41%有意に減少し、障害度の進行を40%有意に減少させた。CIS からの導入が有効であることが示唆された<sup>6)</sup>。尚、当時の MS 診断基準が異なるため、現在の基準では CIS の一部は MS と考えられる。

#### 副作用・安全性

国際治験において、注射部位反応 (69%)、発熱 (58%) 等見られたが概して安全であった<sup>2)</sup>。国内第II相治験において、8.0MIU 群で発熱 (76%)、注射部位発赤 (45%)、頭痛 (35%)、倦怠感 (29%)、注射部位疼痛 (23%)、注射部位硬結 (20%)、関節痛 (17%) 等であった<sup>5)</sup>。また重篤な副作用として、うつ病 (7%) や自殺企図 (0.5%)、間質性肺炎や肝機能障害等の悪化が起こりうる他、2.5%程度に注射部位壊死が報告されている。

#### どのように使用するか?

成人には8.0MIU を1日おきに皮下注射する薬剤で、自己注射補助器具であるベタコネクトを用いることができる。導入時には十分に背景疾患の有無を確認し、経験を有する医療従事者により薬剤の調剤から自己注射まで十分な指導の下に開始する。発熱等が出やすく1/4量等から1週間毎に漸増する方法やアセトアミノフェン等の内服を適宜検討し、治療後には副作用などを十分観察する。腹部や大腿部の4~6ヶ所を順に注射することで同部位に集中しないように心がける。本剤は特定生物由来製品に該当することから、施設毎に記録することが必要である。重篤な副作用出現時や妊娠が判明した場合には中止する。妊婦又は妊娠の可能性のある場合、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

#### 2. IFN $\beta$ -1a (アポネックス®: 筋注シリンジ 30 $\mu$ g, 筋注 30 $\mu$ g ペン)

2006年11月に本邦の2番目のMS治療薬として承認された筋肉注射製剤であり、2014年6月よりペン型製剤も追加販売されている。効能はMSの再発予防であり、進行型MSの進行抑制効果は立証されていない。

#### 有効性

##### 国際第III相臨床試験

##### RRMS に対する初めの治験

海外において RRMS 患者を対象とした無作為化プラセボ対称二重盲検比較試験が実施され、IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g (n=158) またはプラセボ (n=143) を週1回筋肉注射したところ、ARR は IFN $\beta$ -1a 群 (0.61 回/年) ではプラセボ群 0.9 回/年と比較して有意に低く、MRI におけるガドリニウム増強病巣数はプラセボ群では、開始前で平均 2.32 から2年後 1.65 であったのに対し、IFN $\beta$ -1a 群で平均 3.17 から 0.8 まで有意に減少した。また身体機能障害の持続的進行を認めた患者の割合は、プラセボ群 34.9%、IFN $\beta$ -1a 群 21.9%であった<sup>7)</sup>。

##### CIS に対する有効性 (CHAMPS)

海外において臨床的初発時に MRI 上 MS 病変を有する CIS に対して、無作為化プラセボ対称二重盲検

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

比較試験が行われた。CIS患者にIFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ g (193例) またはプラセボ (190例) が投与された。臨床的确实なMSへの移行リスクはプラセボ比で0.56と有意に低く、3年間ではIFN $\beta$ -1a群で35%、プラセボ群で50%であった。18ヶ月の脳MRIの評価でも、T2脳病変による新規ないし拡大病変数は、プラセボ群平均5.0に対してIFN $\beta$ -1a群2.1個と有意に低下、T1ガドリニウム造影病変数も、プラセボ群平均1.4個に対してIFN $\beta$ -1a群0.4個と有意に低下していた<sup>8)</sup>。尚、当時のMS診断基準が異なるため、現在の基準ではCISの一部はMSと考えられる。

### RRMSに対する国内第II相非盲検非対称試験

日本人RRMS患者 (25例) を対象として、非盲検非対称試験が実施された。IFN $\beta$ -1a 30 $\mu$ gを週1回24週間筋肉注射し、投与前12週、8週、4週、0週及び投与後12週、16週、20週、24週における脳MRI検査を実施し、増強病巣数を比較した。解析対象となった23例において、治療前平均5.9個から治療後2.8個に有意に活動性病変が減少し、IFN $\beta$ -1a投与により血清中ネオプテリンの誘導が確認された<sup>9)</sup>。

### 副作用

国内試験において、全例に副作用が確認され、インフルエンザ様症状 (80%)、発熱 (44%)、頭痛 (28%) であった<sup>9)</sup>。IFN $\beta$ -1b同様にうつ病悪化、間質性肺炎が警告されている。自己免疫性肝炎等の肝機能障害を有する患者、重度うつ病、IFNや生物製剤に過敏症等の既往のある患者では禁忌となっている。

### どのように使用するのか？

薬剤の保存に関しては、添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。通常成人には30 $\mu$ gを週1回筋肉内に自己注射する。導入に当たっては十分に背景疾患の有無を確認し、経験を有する医療従事者により薬剤の調剤から自己注射まで十分な指導の下に開始し、主に大腿部等の皮下脂肪の少ない部位で確実に筋肉内に注射する。導入初期は特に発熱が出やすいため、シリンジタイプでは半量等から漸増することや予めアセトアミノフェン等の内服をしてから注射することもある。治療後には副作用などを十分観察する。妊婦又は妊娠の可能性のある場合、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤は特定生物由来製品には該当しない。

### 【治療効果の判定とIFN治療抵抗性の判断】

IFN $\beta$ -1a/b使用中には臨床症状や定期的MRIなどで活動性を評価し、治療効果がないか或いは増悪する場合には他剤への変更を検討する。その点において、他疾患の可能性 (特にNMOSD, MOGAD, 膠原病等) を確認し、血清IFN中和抗体や血清Sema4Aが高値の場合は治療抵抗性となりうることが示唆されている。

### 文献

- 1) Abdolvahab MH, Mofrad MRK, Schellekens H. Chapter 8. Interferon beta: from molecular level to therapeutic effects. Mol Biol. 2016;326:343-372.
- 2) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Neurology. 1993;43:655-661.
- 3) Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS. A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$  trial. Neurology. 2012;78:1315-1322.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

- 4) Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al. European study group on interferon  $\beta$ -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon  $\beta$ -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1491-1497.
- 5) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients. *Neurology*. 2005;64:621-630.
- 6) Kappos L, Freedman M, Polman CH, 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.
- 7) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996;39:285-294.
- 8) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000;343:898-904.
- 9) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, et al. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions. *Mult Scler*. 2012;18:1782-1790.

## 5. グラチラマー酢酸塩

Glu, Lys, Ala, Tyr から構成される合成ランダムポリペプチドで、髄鞘の主要構成成分である MBP の分子模倣物質として免疫調整作用を発揮すると考えられているが作用機序の詳細は不明である。

### 有効性

#### 1. RRMS について

本邦で承認を受けている 20 mg 連日投与に関して、国内の治験結果では少数例だったこともあり統計学的有効性を示すことはできなかったが<sup>1)</sup>、海外において 540 名が解析対象となった Cochrane Review によると、プラセボ群に比べ平均 ARR の減少が確認されている（2年間で -0.51, 35ヶ月で -0.64）<sup>2)</sup>。その中で核となる pivotal 試験では 251 名が対象となり、2年間で平均 ARR が 29%減少し、無再発患者の割合が増加し、無再発期間が延長する傾向となった。251 名が対象となった 35ヶ月の延長試験でも平均 ARR が 32%減少し、無再発患者の割合が増加した。239 名を対象とした 9ヶ月間の画像所見の調査では、造影 T1 病変が 33%減少、新規 T2 病変数が 30%減少し T2 高信号病変の容積も減少した<sup>3)</sup>。長期試験へ移行し解析対象となった 135 名についてプラセボ群に比べ造影病変のリスクが 2.5 倍低下した。IFNβ-1b と比較した BEYOND 試験で、ARR の減少効果に有意差がないことが確認されている。一方、再発予防効果に比べ長期障害軽減効果については明らかではない<sup>4)</sup>。Pivotal 延長試験では EDSS が改善した患者の割合が増加し（GA 群 27.2%、プラセボ群 12.0%）、EDSS が悪化した患者の割合が減少した（GA 群 18.4%、プラセボ群 31.2%）が、Cochrane Review は障害度進行への抑制効果における有意差はないと結論づけている<sup>2)</sup>。しかし、イベント件数の少なさ、試験期間の短さや少数例の解析では反応性のよい“super-responder”が残るという選択バイアスなどを考慮する必要がある。BEYOND 試験では EDSS 進行度についても IFNβ-1b と有意差がないことが確認されている<sup>5)</sup>。

#### 2. CIS について

481 名の CIS を対象としたプラセボ対照無作為比較試験（PreCISe 試験）では CDMS への移行リスクが 45%軽減、25%の患者が CDMS に移行するまでの期間がプラセボ群 336 日から GA 群 722 日に延長し、画像上も新規病変、総病変数がそれぞれ GA 群で 58%、52%に減少した<sup>6)</sup>。さらに早期投与では後期投与に比べ 41%の CDMS 移行抑制効果と 28%の脳萎縮抑制効果が得られた。

#### 3. 進行型 MS について

943 名の PPMS を対象とした 3 年間のプラセボ対照無作為試験（PROMiSe 試験）で、画像上の活動性は抑えられたが、再発への効果は不確定であった。この試験を中核とした Cochrane Review では障害度進行への抑制効果もないと結論されている<sup>2)</sup>。

### 副作用・安全性

臨床試験により副作用頻度のばらつきがあるが、注射直後反応と注射部位反応が主体であり、血液検査（血算、肝機能、腎機能）異常は一般的に伴わず、感染、及び悪性腫瘍合併との関連はほぼないと解釈されている<sup>7)</sup>。製薬会社の報告では、GA 20 mg 連日皮下注射において、16%の注射直後反応が確認されている<sup>8)</sup>。30 秒～30 分で消失し治療不要と考えられているが、アナフィラキシーとの鑑別を要する場合もある<sup>4)</sup>。注射部位反応は、発赤と疼痛が最多で、各々 40%程度で観察されている。注射部位の変更などで対処可能な症状が多いが、投与中止となりえる脂肪変性や皮膚潰瘍が生じることがある。また注射部位反応が副腎皮質ステロイド薬との併用時に増加するとの報告がある<sup>1)</sup>。脂肪変性の出現頻度は

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

2%と低いですが、GA治療中のRRMSの45%で少なくとも1か所に注射部位での脂肪組織萎縮が見られたという報告もあり注意を要する<sup>8)</sup>。脂肪組織萎縮は治療開始数ヶ月後に発現することが報告されており、注射部位の範囲をできるだけ広く選択し、部位を変えるなどの処置が重要である<sup>8)</sup>。その他、血管拡張、一過性胸痛も特徴的な副作用であるが、大部分の場合、経過観察により消退する<sup>7,8)</sup>。長期投与試験（投与期間6年、8年、15年）でも同様の傾向が確認されており、副作用に関しては忍容性が高いDMDと考えられている。過敏性反応は、初回投与時だけでなく、導入後数か月後にも起こりえる<sup>9)</sup>。自己免疫疾患（重症筋無力症、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎）、薬剤誘発性肝細胞壊死や重症皮膚疾患（皮膚血管炎、Nicolau症候群、皮膚原発リンパ腫）合併の報告もあり、投与中は注意深い観察が必要である。本邦では注射後に発熱を認める例も報告されている<sup>1)</sup>。

#### どのように使用するか？

薬剤の保存に関しては、添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。自己注射の導入にあたっては、投与手技の理解と習得、副作用と対処法への理解、投与記録の実施、定期的な受診が必要である。投与は専用のオートインジェクターを用いて、用量は20mgで一定である。針の長さは個人の皮膚厚や体形によって4~10mmに調節できる。注射部位反応を軽減する対策として、同一部位への投与間隔を空ける、注射液を室温に戻してから注射することが有効であり、添付文書にも記載されている。一般的には針の刺入時の痛みに対して氷冷、注射後の疼痛に関しては注射部位を温めることが有効とされている。添付文書上、妊婦または妊娠している可能性がある女性には有益性が危険性を上回る場合にのみ投与可能となっているが、海外から妊娠中の使用が児の転帰に有意な影響を与えていないという複数の報告がある《第3章：Q2-2-02参照》。同様に授乳婦に投与する場合も母乳中への移行性が不明のため治療及び母乳栄養の有益性を考慮し継続または中止を検討することと記載されているが、皮下注射後急速に分解され血漿中では検出できないこと、さらに母乳に到達しても乳児の胃腸管で分解されると思われることから海外では授乳中の使用も可能となっており投与による児の発達への影響は報告されていない<sup>10)</sup>。

#### 文献

- 1) 医薬品インタビューフォーム コパキソン®皮下注20mgシリンジ（第5版）2020年11月。
- 2) La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010;12:CD004678.
- 3) Comi G, Filippi M, Wolinsky JS. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. Ann Neurol. 2001;49:290-297.
- 4) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. Lancet Neurol. 2009;8:889-897.
- 5) Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. Ther Adv Neurol Disord. 2011;4:319-332.
- 6) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2009;374:1503-1511.
- 7) Scott LJ. Glatiramer acetate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013;27:971-988.

8) Teva Neuroscience Inc. : COPAXIONE prescribing information (revised: Dec. 2019)

<https://www.copaxonehcp.com/globalassets/copaxoneold/prescribing-information.pdf> [2022年1月3日最終アクセス]

9) Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Anaphylactic reaction after injection of glatiramer acetate

(Copaxone®) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011;66:368-370.

10) Glatiramer. Drug and Lactation Database (LactMed)[Internet] Last Revision: November 15, 2021.

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501167/> [2022年3月16日最終アクセス].

## 6. フィンゴリモド

リンパ球はリンパ節などの二次リンパ組織から、その表面に発現する S1P 受容体が、体循環中でより高い濃度で存在する S1P に誘われる形で移出する。フィンゴリモドは S1P 受容体の機能的アンタゴニストであり、S1P 受容体に結合し、S1P 受容体の内在化・分解を引き起こす。結果、リンパ球が二次リンパ組織から体循環へ移出できなくなり、中枢神経系へ移行するリンパ球が減少し、脳や脊髄における炎症や脱髄が抑制されると考えられている。

### 有効性

RRMS を対象とした、海外第Ⅲ相多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が、プラセボを対照に2つ (FREEDOMS<sup>1)</sup>, FREEDOMS II<sup>2)</sup> 試験)、週1回の IFNβ-1a 30 μg を対照に1つ行われた (TRANSFORMS 試験<sup>3)</sup>)。それぞれの MS 患者参加人数は 1,272 例, 1,083 例, 1,292 例で、試験期間は 24 ヶ月, 24 ヶ月, 12 ヶ月であった。主要評価項目である ARR は、フィンゴリモド 0.5mg 群でプラセボ群に比し、FREEDOMS 試験で 55% (プラセボ群 0.40, フィンゴリモド 0.5mg 群 0.18)、FREEDOMS II 試験で 48% (プラセボ群 0.40, フィンゴリモド 0.5mg 群 0.21) 低下し、有意に低い値であった (いずれも  $p<0.001$ )。TRANSFORMS 試験でも IFNβ-1a 群に比し、ARR が 52%減少した (IFNβ-1a 群 0.33, フィンゴリモド 0.5mg 群 0.16,  $p<0.001$ )。副次評価項目に関しては、FREEDOMS, FREEDOMS II 試験ともプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5mg 群で有意に、24 ヶ月間再発をきたさなかった患者の割合が高かった。24 ヶ月間「確認された 3 ヶ月間/6 ヶ月間の障害進行」をきたさない患者の割合は、FREEDOMS 試験ではプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5mg 群で有意に高かったが、FREEDOMS II 試験では有意差を認めなかった。FREEDOMS, FREEDOMS II 試験ともプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5mg 群で有意に、24 ヶ月間の EDSS の低下がより大きかった。また、3 試験のいずれの試験でもプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5mg 群では、脳 MRI 上の T2 強調画像新規拡大病変数及びガドリニウム増強画像病変数を減少させ、T2 強調画像新規拡大病変数を認めない患者の割合、及びガドリニウム増強画像病変を認めない患者の割合を増大させた。さらに、特筆すべき点として、24 ヶ月間での脳萎縮の進行を有意に遅らせる結果を示した (FREEDOMS 試験: プラセボ群 平均 -1.31, フィンゴリモド 0.5mg 群 平均 -0.84, FREEDOMS II 試験: プラセボ群 平均 -1.279, フィンゴリモド 0.5mg 群 平均 -0.858)。

MS 患者 171 例、試験期間 6 ヶ月と小規模、短期間ながら国内においても、第Ⅱ相臨床試験がプラセボを対照に行われ、3, 6 ヶ月の造影病巣を認めない患者の割合がプラセボ 40% に比し、0.5mg フィンゴリモド群で 70% と有意に多い結果であった<sup>4)</sup>。小児 MS に関して海外第Ⅲ相臨床試験が行われ、IFNβ-1a に比べ 82% の ARR の減少を認めた<sup>5)</sup>。一方、PPMS を対象にプラセボを対照に行われた海外第Ⅲ相臨床試験では有効性が認められなかった<sup>6)</sup>。

### 副作用・安全性

臨床上問題となりやすい副作用には、感染症、房室ブロックなどの徐脈性不整脈、黄斑浮腫 (ただし FREEDOMS と TRANSFORMS の統合データで 0.5%、添付文書でも 0.6% とされており、頻度は多くはない) などがある。感染症に関しては PML が国内で 2023 年 2 月までに 9 例の報告があり、フィンゴリモド使用約 1,000 人に一人の割合で発症していることが問題になっている。さらに、特に播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎、クリプトコッカス髄膜脳炎では死亡例の報告がある。その他、EB ウイルス感染に関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患でも死亡例が報告されている。可逆性後 (頭葉) 白質脳症候群 (PRES) など頻度不明ながら生じる。また、リンパ球減少、白血球減少は高頻度に出現する。その他、5%以上の副作用として、肝機能障害、下痢、頭痛が、添付文書にて挙げられている。

### どのように使用するか？

効能・効果は多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制である。

使用にあたり留意すべき注意点がある。詳細は添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。概略は以下のとおり。

1. 本剤投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮する。AQP4抗体陽性NMOSD患者にフィンゴリモドを投与すると重篤な再発をきたすことがあることが知られているので、投与前にNMOSDが否定できていることを確認する。
2. 本剤投与開始前に血球数算定を含む血液検査を行うとともに、投与中には定期的に（適正使用ガイドでは「投与開始15日後、1, 2, 3, 6ヶ月後、それ以降は3ヶ月ごと等」との記載あり）血液検査を行う。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週後を目処に再検査し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復したことを目安とし再開を判断する。
3. 初回投与後少なくとも6時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定する。また、初回投与後24時間は心拍数及び血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。徐脈性不整脈に関連する徴候又は症状があらわれた場合には、適切な処置を行う（「不整脈薬物治療に関するガイドライン」を参考にする。適宜、循環器内科医にコンサルトする）。
4. 2週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に、初回投与時と同様、1)の注意、観察を行う。
5. 患者が視覚障害を訴えた場合、また投与開始3~4ヶ月後に黄斑浮腫の有無を確認すべく眼底検査を含む眼科学的検査を実施する。特に糖尿病の患者またはぶどう膜炎の既往歴のある患者でリスクが高いことに留意する。
6. 催奇形性があると考えられており、妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、投与しない。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中及び最終投与後2ヶ月間は適切な避妊を徹底するよう指導する。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止する。授乳もしないように指導する。
7. MRIでの定期的なフォローがPMLを無症候性の時点で発見するため必要である《第3章：Q5-04参照》。
8. フィンゴリモド使用中は生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCG等）は禁忌である。クラスIa抗不整脈剤（キニジン〔硫酸キニジン〕、プロカインアミド〔アミサリン〕等）またはクラスIII抗不整脈剤（アミオダロン〔アンカロン〕、ソタロール〔ソタコール〕等）とは併用しない。
9. 不活化ワクチンや抗腫瘍剤、免疫抑制剤を本剤と併用する場合、フィンゴリモドの免疫抑制作用を勘案すること。COVID-19のmRNAワクチンに関しても、抗SARS-CoV2スパイク抗体の上昇が他のDMDに比べて低いことが知られている。
10. 中止後にいわゆるリバウンド（確立した定義はないが、フィンゴリモド投与前より中止後、疾患活動性が増すこと、あるいは予期せぬ重度の再発）が起きうることに留意する必要がある。これは中止後1ヶ月以降、特に3ヶ月後くらいで多く、5~52%と幅広い報告があるが連続症例では10%前後で生じるとされている<sup>8)</sup>。
11. リンパ球数が中止基準に達するのを回避するために、休薬日を設けることが実臨床で行われているが、これに関して、通常の連日療法から隔日療法に変更すると臨床的活動性が上がってしまうという報告<sup>9)</sup>がある一方、隔日療法を含む休薬日を設ける間欠休薬療法でも有効性は比較的保たれ、選択肢になりうるとする報告<sup>10, 11)</sup>がある。



## 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.
- 2) Calabresi PA, Radue EW, Goodin D et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing - remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double - blind, randomised, placebo - controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014;13:545-556.
- 3) Cohen JA, Barkhof F, Comi G et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-415.
- 4) 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.
- 5) Chitnis T, Arnold DL, Banwell B et al. Trial of fingolimod versus interferon Beta - 1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-1027.
- 6) Lublin F, Miller DH, Freedman MS et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016;387:1075-1084.
- 7) Min JH, Kim BJ, Lee KH. Development of extensive brain lesions following fingolimod (FTY720) treatment in a patient with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2012;18:113-115.
- 8) Goncuoglu C, Tuncer A, Bayraktar-Ekincioglu A, et al. Factors associated with fingolimod rebound: A single center real-life experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;56:103278.
- 9) Zecca C, Merlini A, Disanto G, Rodegher M, et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: Observational study. *Mult Scler*. 2018;24:167-174.
- 10) Longbrake EE, Kantor D, Pawate S, et al. Effectiveness of alternative dose fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2018;8:102-107.
- 11) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Intermittent drug holidays in fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24:236-237.

## 7. フマル酸ジメチル (DMF)

DMF の作用機序は、酸化、炎症及び生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 (Nrf2) 転写経路の活性化を介した機序により薬理学的作用を示すと考えられている。また、DMF は、主に免疫細胞に作用して中枢神経における炎症反応を抑制し、酸化的に引き起こされる細胞障害に対して中枢神経系細胞の保護作用を促進し、MS の病態修飾に効果を示す<sup>1,2)</sup>。DMF と、その主要な活性代謝物であるフマル酸モノメチルは、炎症性刺激に対する免疫細胞の活性化と、炎症性サイトカイン産生の抑制を示した<sup>3)</sup>。

### 有効性

RRMS の再発予防に対する DMF の有効性が、DEFINE 試験<sup>4)</sup>、CONFIRM 試験<sup>5)</sup>、本邦を含むアジア太平洋及び東欧諸国で実施された APEX 試験<sup>6)</sup>、ENDORSE 試験<sup>7)</sup>、において確認された。また、ENDORSE 試験<sup>7)</sup>の延長試験最終報告である RESPOND 試験<sup>8)</sup>において、RRMS 患者の長期安全性と有効性が認められた。

PPMS、SPMS に対する進行抑制のエビデンスはない。MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患における障害の進行防止効果は検証されていない。

1. DEFINE 試験<sup>4)</sup>は、RRMS 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者には、プラセボ群 (408 人)、DMF 240mg/回を 1 日 2 回 (410 人)、1 日 3 回 (416 人) を 2 年間投与した。主要評価項目である 2 年時点での再発患者の割合は、DMF 480mg/日群ではプラセボ群と比較して 49%、DMF 720 mg/日群は 50%減少した ( $p<0.0001$ )。また、EDSS を用いて評価した「3 ヶ月間 持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2 年時点でプラセボ群と比較し、DMF 480mg/日群で 38%減少した ( $p=0.005$ )。
2. CONFIRM 試験<sup>5)</sup>は RRMS 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者にはプラセボ群 (363 例) 又は DMF 240mg/回を 1 日 2 回 (359 例)、又は 1 日 3 回 (345 例)、もしくは GA を 1 日 1 回 (350 例)、2 年間投与した。2 年時点での ARR は、プラセボ群 0.40 と比較して 1 日 2 回投与群 0.22、1 日 3 回投与群 0.20 でありそれぞれ 44%、51%減少した ( $p<0.0001$ )。GA 群の ARR は 0.29 で、29%減少した ( $p=0.01$ )。EDSS を用いて評価した「3 ヶ月間持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2 年時点でプラセボ群と比較し、DMF 480mg/日群で 21%減少したが、統計学的な有意差は認めなかった ( $p=0.25$ )。
3. APEX 試験<sup>6)</sup>は日本を含む国際共同試験第Ⅲ相臨床試験で、アジア太平洋及び東欧諸国の 54 施設において、RRMS 患者を対象としたプラセボ対照無作為化二重盲検比較試験である。患者にはプラセボ群 (113 例) 又は DMF 240mg/回 1 日 2 回群 (111 例) を 24 週間投与した。頭部 MRI 上の新規ガドリニウム造影病巣数の平均値±標準偏差は、プラセボ群  $4.3\pm 8.20$ 、DMF 群  $1.1\pm 5.46$  で 12～24 週で 84% ( $p<0.0001$ ) 減少し、プラセボ群と比較し、DMF 群で有意な減少が認められた。
4. ENDORSE 試験<sup>7)</sup>は、DMF の長期の有効性と安全性を検証するため DEFINE 試験と CONFIRM 試験を完了した RRMS 患者のうち、1,736 人を登録して行われた 5 年間延長試験である。DEFINE/CONFIRM で DMF240 mg 1 日 2 回投与 (501 人)、または 1 日 3 回投与した患者 (502 人) は、この投与を継続し、最初にプラセボまたは GA に無作為化し、その後 DMF 240 mg 1 日 2 回投与 (それぞれ 249 人、118 人)、または 1 日 3 回投与 (それぞれ  $n=248$ 、 $n=118$ ) に再ランダム化したプラセボ群/DMF 群患者において、投与開始 5 年後 (先行試験 2 年間、ENDORSE 試験 3 年間) の解析をおこなった。その結果、1 日 2 回継続投与群における 5 年間の ARR は、0.163 であった。5 年時点で 1 回以上再発した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値はプラセボ/1 日 2 回投与群で

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

51.5%であったのに対して、1日2回継続投与群では40.1%であった。1年目から5年目までのARRはそれぞれ0.202, 0.163, 0.139, 0.143, 0.138であり、一貫した効果が示された。

5. RESPOND 試験<sup>8)</sup>では、第III相 DEFINE 及び CONFIRM 試験における RRMS 患者 1,736 例（無作為化患者は DMF 240 mg 1 日 2 回またはプラセボ〔0～2 年〕、次に DMF 群〔DMF/DMF 延長、プラセボ/DMF：3～10 年〕）において最長 13 年間投与したデータが解析され、DMF/DMF（501 例）の ARR は 0.143 と低値、プラセボ/DMF（n=249）の ARR は DMF 開始後に減少し、0～2 年は 0.330、全期間では ARR 0.151 と低値を維持した。10 年間、72%の DMF/DMF と 73%のプラセボ/DMF は、障害悪化が 24 週間認められなかった。

### 副作用・安全性

投与初期に多い副作用は、かゆみや灼熱感をともなうこともある顔や体の潮紅と、その他の皮膚症状（掻痒・あかみ・灼熱感）、消化器症状（下痢・腹痛・悪心）があり、海外での大規模臨床試験において、10%以上の高頻度で出現した副作用は潮紅と消化器系症状である<sup>2,9)</sup>。潮紅の発現率がもっとも高くなるのは、投与開始から1ヶ月以内であり、その後、徐々に低下する<sup>10)</sup>。特に、投与初期1週間の発現が多く、約1時間で消失する。消化器症状は上部消化管症状が多く、悪心・嘔吐・下痢・上腹部痛・消化不良などがあるが、その発現率は投与開始から1ヶ月間で最も高くなり、徐々に低下する。

重篤な副作用として、リンパ球減少（2.2%）、白血球減少（0.9%）、頻度は不明であるが、PML、感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシーがある。PMLは2021年11月22日までの全世界で12例の報告があり（うち2例死亡）、その多くは6ヶ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されている<sup>9)</sup>。PMLの発生頻度は1.07人/10万人年である<sup>11)</sup>。

### どのように使用するか？

効能・効果はMSの再発予防及び身体的障害の進行抑制で、進行型MSに関する有効性、安全性は確立していない。

#### 1. 投与開始前

- ① 全血球数（リンパ球を含む）の測定  
投与開始前のリンパ球数は $1,000/\text{mm}^3$ 以上あるのが望ましい。
- ② 腎機能検査ならびに肝機能検査  
投与中の急性腎不全、肝機能障害に適切に対応するため、投与前の検査値を把握しておく。重度の腎障害、重度の肝障害のある患者への投与は慎重投与となっている。
- ③ ベースラインの基準となるMRIの撮影（初回投与前3ヶ月以内）  
DMFの効果が明らかになるまで10週以上かかることがあり、投与初期の活動性の評価にMRIを用いる。

#### 2. 投与開始時

通常、成人にはDMFとして1回120mg 1日2回（朝・夕食後）から投与を開始し、1週間後に1回240mg 1日2回に増量する。1回120mg 1日2回投与における有効性は認められていない。本剤の主な副作用である潮紅、消化器系副作用等が認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら1ヶ月程度の期間1回120mg 1日2回投与に減量することができる。1回120mg 1日1回夕食直後から開始し、120mg ずつ1週ごとに増量することで副作用が軽減されることも報告されている<sup>12)</sup>。なお、1回240mg 1日2回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止する<sup>9)</sup>。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

潮紅は、食事と一緒に内服することや、本剤の内服30分前にアスピリン325mgを内服すること<sup>13)</sup>、抗アレルギー剤（ジフェンヒドラミン塩酸塩、ロラタジン）を併用することにより軽減できる可能性がある<sup>14)</sup>。

消化器症状は空腹時に本剤を内服すると消化器症状がでやすいため、食事と一緒に内服することが勧められ、特に高脂肪、高蛋白の食事直後に服用すると副作用が軽減されることが報告されている<sup>15)</sup>。また、対症療法（プロトンポンプ阻害薬、消化管運動機能改善薬、止痢薬）で軽減できる可能性がある<sup>9)</sup>。

#### 3. 投与中

- ① 全血球数（リンパ球を含む）の測定（少なくとも3ヶ月に1回）
- ② 腎機能検査及び肝機能検査（定期的に）
- ③ PMLの発症リスクが高まる可能性があるため、リンパ球数をモニタリングし、以下の対応を行う。
  - (ア) 6ヶ月以上継続して、500/mm<sup>3</sup>未満：投与中止を考慮する。
  - (イ) 6ヶ月以上継続して、500/mm<sup>3</sup>以上800/mm<sup>3</sup>未満：治療上の有益性と危険性を慎重に考慮して、投与継続の可否を判断する。
- ④ 疾患活動性の評価を目的に、投与中は定期的（少なくとも6ヶ月～1年毎）にMRIを撮像することが望ましい。また、PMLの早期発見を目的として、リスクのある患者（リンパ球数が800/mm<sup>3</sup>未満、50歳以上）では少なくとも3～6ヶ月毎のMRI撮像が勧められる。
- ⑤ 日和見感染症（重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染等）を含む感染症に注意する。

#### 4. 妊娠・授乳

妊娠又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与する<sup>9)</sup>。本剤の半減期は短いことから、妊娠判明後速やかに中止する<sup>16)</sup>。海外及び本邦において、妊娠中暴露による先天異常、自然流産の発生頻度の増加は報告されていない<sup>17,18)</sup>。

ヒト乳汁中への移行は不明であり、授乳婦へは、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する<sup>9)</sup>。なお、産後DMFを再開し、授乳育児を行ったRRMS患者2例のDMFの一次代謝産物モノメチルフマル酸の母乳移行に関して調べたところ、相対乳児用量（Relative infant dose：RID）は0.019%及び0.007%で、乳児への暴露は非常に低く、有害事象もなかったとの報告がある<sup>19)</sup>。

### 文献

- 1) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011;134:678-692.
- 2) 藤原一男 監修. テクフィデラ®カプセル120mg テクフィデラ®カプセル240mg 適正使用ガイド. バイオジェン・ジャパン（株）、エーザイ（株）2021. 11月
- 3) Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, et al. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor  $\kappa$ B (NF- $\kappa$ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J Biol Chem*. 2012;287:28017-28026.
- 4) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012;367:1098-1107.

III 各治療薬概要

- 5) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2012;367:1087-1097.
- 6) Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol.* 2019;19:5.
- 7) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler.* 2017;23:253-265.
- 8) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler.* 2022;28:801-816.
- 9) テクフィデラ® フマル酸ジメチル カプセル 120 mg、240 mg、添付文書 バイオジェン・ジャパン、エーザイ（株）2021年11月（第2版）
- 10) Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Int J MS Care.* 2015;17:236-243.
- 11) Munger K, McCartney K, and Hyland M. PML and IRIS with Dimethyl Fumarate Therapy: The Role of Acute on Chronic Lymphopenia. Presented at: Americas Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis (ACTRIMS); February 25-27, 2021; Virtual. P079
- 12) Theodore Phillips J, Erwin AA, Agrella S, et al. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: A Delphi Study. *Neurol Ther.* 2015;4:137-146.
- 13) O'gorman J, Russell HK, Li J, et al. Effect of aspirin pretreatment or slow dose titration on flushing and gastrointestinal events in healthy volunteers receiving delayed-release dimethyl fumarate. *Clin Ther.* 2015;37:1402-1419.
- 14) Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Rev Neurother.* 2015;15:339-346.
- 15) Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord.* 2014;3:513-519.
- 16) Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al. x effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420936166.
- 17) 深澤俊行,大橋高志、中島一郎ら.フマル酸ジメチル（テクフィデラ®）の多発性硬化症患者に対する安全性と有効性：国内使用成績調査中間報告。診療と新薬.2021;58:298-316.
- 18) Hellwig K, Rog D, McGuigan C, et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022;9:e1114.
- 19) Ciplea AI, Datta P, Rewers-Felkins K, et al. Dimethyl fumarate transfer into human milk. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020;13:1756286420968414.

## 8. ナタリズマブ

白血球の中枢神経内浸潤はMSの重要な病態機序である。白血球（特に、T細胞、B細胞、単球、好酸球、好中球、ナチュラルキラー細胞など）の細胞表面に発現する接着因子 very late antigen-4 (VLA-4) は、血管内皮細胞の表面に発現する接着因子 vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) と特異的に結合することで、血液脳関門を越えた中枢神経内への白血球の浸潤を可能とする<sup>1)</sup>。

ナタリズマブは、VLA-4のサブユニットである $\alpha 4$ インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG4) であり、 $\alpha 4$ インテグリンと結合することでVCAM-1との結合を阻害し、白血球の中枢神経内浸潤の抑制を介して、MSの中枢神経内の病巣形成を阻止する<sup>1)</sup>。また、VLA-4は細胞外基質フィブロネクチンやオステオポンチンとも結合することから、ナタリズマブは白血球と細胞外基質との結合阻害を介して、病巣で進行している炎症反応を抑制する可能性もある<sup>2,3)</sup>。

### 有効性

第III相試験であるAFFIRM試験<sup>4)</sup>では、4週毎にナタリズマブ300mg (627名) もしくはプラセボ (315名) が投与され、主要エンドポイントである1年後のARR (0.26 vs 0.81) と2年後のEDSSの進行の累積確率 (17% vs 29%) において、ナタリズマブ投与群での有意な有効性を認めた

( $p < 0.001$ )。2年間でのMRIでの新規病変の出現は、ナタリズマブ投与群ではプラセボ投与群に比して、T2強調画像では83%減少し (1.9 vs 11.0)、T1強調ガドリニウム造影画像では92%減少した。SENTINEL試験<sup>5)</sup>では、IFN $\beta$ -1a投与下に、4週毎にナタリズマブ300mg (589名) もしくはプラセボ (582名) が投与され、主要エンドポイントである1年後のARR (0.38 vs 0.82) と2年後のEDSSの進行の累積確率 (23% vs 29%) において、ナタリズマブ投与群での有意な有効性を認めた

( $p < 0.001$ )。2年間でのMRIでの新規病変の出現は、ナタリズマブ投与群ではプラセボ投与群に比して、T2強調画像では83%減少し (0.9 vs 5.4)、T1強調ガドリニウム造影画像では89%減少した (0.1 vs 0.9)。

日本の治験としては、RRMS第II相パートA (EDSS6.0以下のMS患者12名へのオープンラベルでのナタリズマブ300mg 4週毎投与による薬物動態/薬力学 [PK/PD] 試験) と第II相パートB (EDSS 5.5以下のMS患者への4週毎のナタリズマブ300mg投与 [47名] もしくはプラセボ投与 [47名] による二重盲検無作為化プラセボ対照比較試験) が行われ<sup>6)</sup>、後者での主要エンドポイントである2年間でのMRIでの新規病変の出現 (T2強調画像病変とT1強調ガドリニウム造影病変との累積) は、ナタリズマブ投与群ではプラセボ投与群に比して、84%減少した (0.06 vs 0.35)。2年後のARR (0.53 vs 1.73) と無再発例の割合 (79% vs 38%) においても、ナタリズマブ投与群での有意な有効性を認めた ( $p < 0.001$ )。

後述するPMLのリスク回避のため4週間毎の標準療法 (standard interval dosing : SID) から平均6週間毎へ投与間隔を延長したexpanded interval dosing (EID) が使用されるようになってきているが、2つの投与方法の有効性を検討したreal-worldのデータでは、SIDに対してEIDの24週時点での新規ないし拡大T2病変出現 (オッズ比1.07,  $p = 0.355$ )、年間T2病変体積変化率 (1.56%,  $p = 0.566$ )、年間脳萎縮率 (-0.11%,  $p = 0.096$ ) のいずれでも統計学的な有意差は認めなかった<sup>7)</sup>。また、第IIIb相試験であるNOVA試験<sup>8)</sup>では、4週毎のナタリズマブ300mg治療下で最低1年間再発の見られなかったRRMS患者を4週毎のナタリズマブ300mg投与群 (248名) と6週間毎のナタリズマブ300mg投与群 (251名) へランダムに割り付けた非盲検試験が行われた。結果、4週毎群と6週毎群の比較において新規ないし新規拡大T2病変の72週時点での平均はそれぞれprimary estimandでは0.05, 0.20で有意差がなかったが ( $p = 0.076$ )、secondary estimandでは0.06, 0.31 ( $p = 0.044$ ) と有意差を認めた<sup>8)</sup>。ただ、4週毎群の疾患活動性が予想以下であったこと、6週毎群には新規ないしは新規拡大病変数が25

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

個以上という極端な2例が含まれていたことから、統計学的な解釈は限定的であると考察されている<sup>8)</sup>。さらに、4週間毎の300mg点滴静注に比して、4週毎の300mg皮下注射の方が、臨床的・画像的・PK/PD・安全性の観点から、より効果的であったとする無作為化試験の報告もある<sup>9)</sup>。

#### 副作用・安全性

臨床問題となりやすい副作用は、注射直後反応と後反応に伴う副作用、治療継続中に生じる重篤な副作用として感染症、特にヘルペス感染症とPMLが挙げられる。

注射部位反応としての皮膚の発赤・腫脹、注射直後及び後反応による頭痛・浮動性めまい・悪心・悪寒・全身倦怠感・蕁麻疹などがあり(0.5%)、アナフィラキシーやショックは0.2%で認められた<sup>10)</sup>。1~2回のナタリズマブ投与で治療を中止した後に、しばらくしてナタリズマブ治療を再開した場合には、注射による副反応が問題となりやすく(24%)、また、ナタリズマブに対する中和抗体も生じやすく(40%)、さらに、その後の治療中止後のリバウンドが起こりやすくなる<sup>11)</sup>。また、約半数の患者では、ナタリズマブ投与後3~4週から疲労感や痛みなどを呈し、ナタリズマブ投与によって速やかに解消するウェアリングオフ現象(wearing-off symptoms)が認められ、白血球表面の $\alpha 4$ インテグリンにおけるナタリズマブの占拠率の低下との関連が示唆されている<sup>12)</sup>。

感染症は1.4~4%で認められ、上気道感染症、尿路感染症などが主である。重篤な感染症として、ヘルペス髄膜炎・ヘルペス脳炎・帯状疱疹・急性網膜壊死といったヘルペス感染症があり、死亡例も報告されている。特に注意すべき感染症として、日本人の約7割で中枢神経系に慢性感染しているJCVの再活性化によるPML及び小脳顆粒細胞障害(granule cell neuronopathy: GCN)が挙げられる。PMLについては、2022年7月までに国内約1,700名の使用下で5例の報告がある。一方、NOVA試験において、6週毎の群で1例のasymptomatic PMLがEIDで報告されているが<sup>8)</sup>、後方視的な大規模な研究でEIDによるPML発症リスク抑制が報告されている<sup>13)</sup>。医原性PMLの原因としてはナタリズマブが最多であり、週単位で進行する皮質症状、行動異常、精神症状、視野障害、運動麻痺、痙攣など臨床症状は多岐に亘る。GCNでは運動失調、眼振といった小脳症状を呈する。PMLの診断及び治療については、PML診療ガイドライン2020に詳述されているが<sup>14)</sup>、単純血漿交換によるナタリズマブ除去療法とステロイド予防投与は却って免疫再構築症候群(immune reconstitution inflammatory syndrome: IRIS)による脳炎の悪化と予後不良を来しうることから、速やかなナタリズマブ中止とIRISに応じたステロイド投与に留めるべきとの指摘もある<sup>15)</sup>。

#### どのように使用するか?

##### 1. ナタリズマブの適応

ナタリズマブは、MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制を目的に用い、他のDMDで十分な効果が得られない場合、忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは、疾患活動性が高い場合にのみ、他のMS治療薬や免疫抑制剤との併用をせずに単剤で使用する。

##### 2. 治療開始前の準備

ナタリズマブの投与にあたっては、その安全性及び有効性についての十分な知識とMSの治療経験を持つ医師の下で投与することが求められており、事前に医療機関の登録と、医師向けのe-learningを履修する必要がある。投与前にPMLの発症リスクを把握するため、患者の抗JCV抗体を必ず測定する(検査については、バイオジェン・ジャパン株式会社から検査キット提供可能)。抗体陰性の場合でも2%は偽陰性とされる。抗JCV抗体の有無及び抗体価(インデックス値)、ナタリズマブ投与期間、過去の免疫抑制剤使用歴をもとに層別化したPMLの推定発現率が報告されている(表1)<sup>16)</sup>。また、

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

4 週間毎の標準療法 (SID) から平均 6 週間毎への投与間隔延長 (EID) が PML 発症リスクを抑制していることが示されており<sup>13)</sup>、特に PML 発症リスクが高いと判断される場合には、有効性に注意しながら、EID での治療導入が望ましいと考えられる《第3章：Q2-03 参照》。

妊娠や授乳期間中のナタリズマブ治療の是非については、第3章 Q2-02-02 を参照されたい。

ナタリズマブ治療の是非、及び、SID もしくは EID 選択について、担当医師から患者及び家族に治療のベネフィットとリスクについて十分説明し、同意を得る。患者は全例登録制である。

#### 3. ナタリズマブの投与

ナタリズマブは 2～8℃で冷蔵保存し、希釈後直ちに使用する。希釈後すぐに使用できない場合には 2～8℃で冷蔵保存し、8 時間以内に使用する。1 回 300mg を約 1 時間かけて点滴静注し、投与開始 2 時間は過敏症に注意する。過敏症が出現した場合は、速やかに投与を中止し、以後ナタリズマブ投与は行わない。

#### 4. ナタリズマブの投与中の経過観察

表 2 に示した患者モニタリングのアルゴリズムに従って、ナタリズマブ投与中、及び中止後数ヶ月までは、PML 早期発見のため、定期的に MRI 撮像と抗 JCV 抗体を再検する。PML の発症リスクは、抗 JCV 抗体インデックス値が 0.9 以下で低く、1.5 以上かつ 2 年以上のナタリズマブ投与継続で高い (表 1)。使用開始 2 年後に、治療継続のベネフィットとリスクを十分説明し、再同意を得る。

PML をはじめとする重篤な感染症を併発した場合は、速やかにナタリズマブ治療を中止し、感染症の治療に努める。

治療経過中に過敏症が出現した場合や、ナタリズマブの有効性が減弱した場合は、ナタリズマブに対する中和抗体が出現している可能性があるため、抗ナタリズマブ抗体を測定する (検査については、バイオジェン・ジャパン株式会社から検査キット提供可能)。

### 文献

- 1) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992;356:63-66.
- 2) Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiological role of alpha 4 integrins in vivo. *J Clin Invest*. 1994;94:1722-1728.
- 3) Bayless KJ, Meininger GA, Scholtz JM, et al. Osteopontin is a ligand for the alpha4beta1 integrin. *J Cell Sci*. 1998;111:1165-1174.
- 4) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:899-910.
- 5) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006;354:911-923.
- 6) Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017;11:25-31.
- 7) Ryerson LZ, Naismith RT, Krupp LB, et al. No difference in radiologic outcomes for natalizumab patients treated with extended interval dosing compared with standard interval dosing: Real-world evidence from MS PATHS. *Mult Scler Relat Disord* 2022;58:103480.
- 8) Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

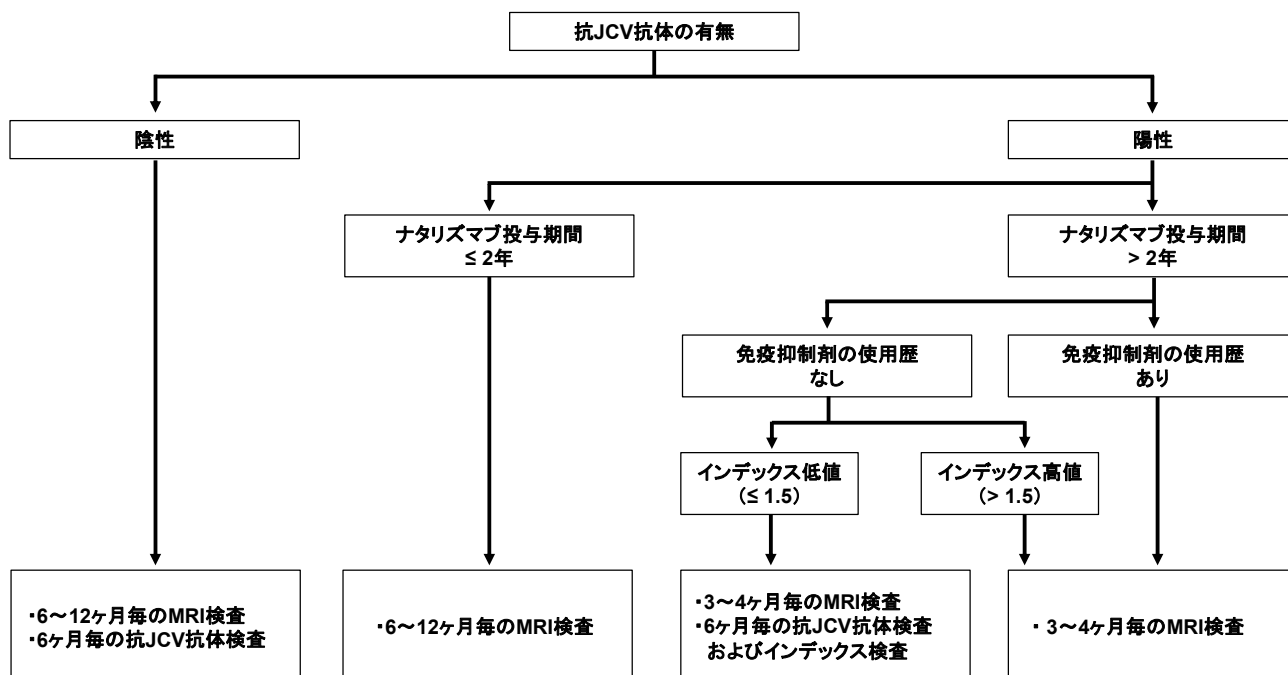
### III 各治療薬概要

- (NOVA): a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol* 2022;21:608-619.
- 9) Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2021;27:2240-2253.
  - 10) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-1197.
  - 11) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83:78-86.
  - 12) Bringeland GH, Blaser N, Myhr KM, et al. Wearing-off at the end of natalizumab dosing intervals is associated with low receptor occupancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e678.
  - 13) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology* 2019;93:e1452-e1462.
  - 14) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班. 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy: PML) 診療ガイドライン 2020. 2020.
  - 15) Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2017;82:697-705.
  - 16) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017;16:925-933.

表1. ナタリズマブ治療中のPML 推定発現率 (文献16より作成)

抗JCV抗体の有無				
陰性 0.07/1,000人				
陽性				
ナタリズマブ 投与期間	患者1,000人あたりのPML推定発現率			
	免疫抑制剤の使用歴なし			免疫抑制剤の 使用歴あり
	抗JCV抗体インデックス値			
	≤ 0.9	> 0.9 および ≤ 1.5	> 1.5	
1~12ヶ月	0.01	0.1	0.2	0.3
13~24ヶ月	0.05	0.3	0.9	0.4
25~36ヶ月	0.2	0.8	2.6	3.6
37~48ヶ月	0.4	2.0	6.8	8.3
49~60ヶ月	0.5	2.4	7.9	8.4
61~72ヶ月	0.6	3.0	10.0	5.5

表2. ナタリズマブ投与中の患者モニタリングのアルゴリズム



## 9. オファツムマブ

MSにおいてはEB virus 感染歴が高率であることや髄液OBの存在、経過に伴う中枢神経異所性リンパ濾胞様構造の増加などB細胞の関与が示唆されてきたが、抗CD20抗体であるリツキシマブ及びocrelizumabが高い有効性を示したことから、病態におけるB細胞の重要性が明らかになってきた。オファツムマブは本邦でMSに対して適用になっている完全ヒト型の抗CD20モノクローナル抗体であり、高い親和性でCD20に特異的に結合して、補体依存性細胞傷害(CDC)及び抗体依存性細胞傷害(ADCC)を誘発し、B細胞を除去する。

### 有効性

本剤は従来再発又は難治性の慢性リンパ性白血病に対する治療薬として承認されていたが、第2b相二重盲検試験であるMIRROR試験によりMSにおける用量探索がなされた<sup>1)</sup>。この試験においては、232名の患者を、オファツムマブ3、30、60mgを12週ごとに投与する群、オファツムマブ60mgを4週ごとに投与する群、プラセボを投与する群に無作為に割り付け、主要評価項目を12週目の新規ガドリニウム増強病変の累積数とした。再発及び安全性/忍容性を評価し、CD19<sup>+</sup>末梢血Bリンパ球数を測定した。新規病変の累積数は、すべてのオファツムマブ投与群でプラセボに対して65%減少した。オファツムマブの累積投与量が30mg/12週以上のすべての群で、プラセボに対して90%以上の病変の減少が推定された。用量依存的なCD19<sup>+</sup>B細胞の枯渇が認められたが、治療効果を確実に得るためには、完全な枯渇は必要ではなかった。

再発を伴うMS患者を対象とした海外第III相多施設共同ランダム化二重盲検比較試験が2つ(ASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験)ある<sup>2)</sup>。ASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験ではMS患者参加人数はそれぞれ465例、481例で投与期間は最長30ヶ月、追跡期間は最短9ヶ月であった<sup>2)</sup>。

ASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験において、オファツムマブ20mg群を月一回投与した群は対照のteriflunomide 14mg/日群に比しARRがそれぞれ50.5% (teriflunomide群:0.22, オファツムマブ群:0.11), 58.5% (teriflunomide群:0.25, オファツムマブ群:0.10)減少した。また、両試験の統合解析において、オファツムマブ群はteriflunomide群に比し有意に身体障害の進行抑制も得られている<sup>2)</sup>。

また、日本人患者21例を含むMS患者参加人数43例で試験期間24週の第II相国際多施設共同ランダム化二重盲検比較試験がプラセボを対照に行われ(APOLITOS試験)、オファツムマブ20mg月1回投与群ではプラセボ群に比し投与24週目でのガドリニウム造影T1病変数が93.6%減少した。また、年間T2病変数及び再発率も減少している<sup>3)</sup>。

小児を対象とした臨床試験は実施されていない。

### 副作用・安全性

臨床上問題となりやすい副作用には、注射に伴う反応、感染症などがある。注射部位反応は最も多く見られた有害事象であるが97%が、軽度から中等度で、初回投与時に最も多く見られ、2回目以降の投与時には軽減された。重篤な注射部位反応はASCLEPIOS I試験では0.4%報告され、ASCLEPIOS II試験では報告されていない<sup>2)</sup>。注射に伴う全身反応は発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労などがあり、20.6%程度見られている。多くは初回投与時に認められているが、2回目以降の投与時にも認められることもある。感染症については、ASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験において、それぞれ49.2%、53.8%にみられ上気道感染が多く、また重篤な感染症は2.6%、2.5%報告されている<sup>2)</sup>。添付文書上では重大な副作用として感染症は15.0%とされている。PMLは2021年12月時点でMS患者での報告は

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

されていないが、慢性リンパ球性白血病患者に対し高用量を点滴静注した際において報告されている。

#### どのように使用するか？

適応は再発寛解型または疾患活動性を有する二次進行型の多発性硬化症である。

まず初回、1週後、2週後、4週後に、投与4週後以降は維持期として4週間毎に、ペン型デバイスを用いてオフアツムマブ20mgを皮下投与する。注意点の概略は以下のとおりである。

1. 開始前にB型肝炎ウイルス感染の有無を確認する。活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先し、本剤の治療期間中及び治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。HBs抗原が陰性でも、HBs抗体あるいはHBc抗体が陽性である場合にはワクチン接種歴が明らかである場合を除き、HBV DNA定量を1～3ヶ月ごとに行う。
2. 感染症発現のリスクを避けるため生ワクチン又は弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種し、治療開始後についてはB細胞数が回復するまでは生ワクチン又は弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。
3. 開始後は効果減弱する可能性があり、不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種する。開始後であっても不活化ワクチンは必要に応じて接種する。mRNAワクチンに関するエビデンスは2022年1月現在では十分に集積されていないが、COVID-19に関しては不活化ワクチンと同様の対応がなされている<sup>4)</sup>。ASCLEPIOS試験に参加したMS患者のCOVID-19感染状況の報告では、ワクチン接種を2回行った476症例においてCOVID-19感染が7人確認され、全例回復している<sup>5)</sup>。
4. 注射に伴う全身反応を軽減するため、オフアツムマブ初回投与時は必要に応じて副腎皮質ステロイド等の前投与を検討する（海外第Ⅲ相試験では前投与としてアセトアミノフェン、抗ヒスタミン剤の経口投与のほか、メチルプレドニゾロン100mgの静脈内投与も推奨されていた）。
5. 使用前に室温に戻し、注射部位は腹部、大腿部又は上腕部とし、投与毎に注射部位を変え、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位（傷、発赤、硬結等）には注射しない。
6. 添付文書上サルを用いた試験においてオフアツムマブは胎盤を通過し、胎児・乳児で末梢血B細胞数の枯渇及び脾臓重量の減少、乳児で液性免疫応答の低下が認められており、本剤最終投与後6ヶ月までは妊娠を避けるというという記載がされている。妊娠、授乳における本剤使用の是非については第3章Q2-02-02を参照されたい。
7. オファツムマブにおいてはASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験において投与96週目でIgM濃度がベースラインに比べ38.8%減少していることが報告されている。IgGについては2.2%の増加であったが、状況に応じて免疫グロブリンの推移の長期的なモニタリングも検討する必要がある。

#### 文献

- 1) Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: The MIRROR study. *Neurology*. 2018;90:e1805-e1814.
- 2) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-557.
- 3) Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV, et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. *Mult Scler*. *in press*.
- 4) National Multiple Sclerosis Society. <https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines>

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

- 5) Cross AH, Delgado S, Habek M, et al. COVID-19 Outcomes and Vaccination in People with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Ofatumumab. *Neurol Ther.* 2022;11:741-758.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

#### 10. シポニモド

シポニモドはS1P受容体調節薬で、S1P受容体サブタイプのS1P<sub>1</sub>とS1P<sub>5</sub>の選択的機能的アンタゴニストである。リンパ球が二次リンパ組織からS1P受容体を介して体循環へ移出されるのを阻止し、中枢神経系へ移行するリンパ球が減少することで脳・脊髄における炎症や脱髄が抑制される。また、血液脳関門を容易に通過することから、アストロサイトS1P<sub>1</sub>シグナリングやオリゴデンドロサイトに存在するS1P<sub>5</sub>に作用して、アストログリオシス、軸索障害や脱髄の抑制、髄鞘の再生促進など中枢神経に対する保護作用を有する<sup>1)</sup>。シポニモドのt<sub>max</sub>は3~4.5時間、t<sub>1/2</sub>は約30時間であり、いずれもフィンゴリドより短い<sup>2)</sup>。

#### 有効性

シポニモドはSPMSに有効性が認められ承認されている薬剤である。国際共同プラセボ対象第Ⅲ相(EXPAND)試験<sup>3)</sup>で、SPMSの基準として、「再発とは無関係に6ヶ月以上持続する障害進行性の増悪(スクリーニング時EDSS 6.0未満の患者ではEDSS 1以上の進行、EDSS 6.0以上の患者ではEDSS 0.5以上の進行)がみられるMS」と定義し臨床試験が行われた。シポニモド2mg投与群ではプラセボ群と比較して3ヶ月及び6ヶ月持続する身体障害の進行リスクがそれぞれ21%、26%と有意に低下し、ARRも有意に低下した。また、シポニモド投与群はプラセボ群に比し、脳MRIでT2病変容積のベースラインからの変化量、ガドリニウム造影病変数、新規または拡大T2病変数、脳容積減少を有意に抑制した。両群間においてT25FWで評価した下肢機能に対する効果に有意差は認められなかったが、シポニモド投与群ではSDMTで評価された認知機能の有意な改善効果がみられ、SDMTスコアが低下するリスクが有意に減少するだけでなく、増加する可能性が示唆されている<sup>4)</sup>。

#### 副作用・安全性<sup>3,5)</sup>

1. 感染症：带状疱疹、クリプトコッカス性髄膜炎等の感染症があらわれることがある。上気道炎、尿路感染症などに注意が必要である。
2. 黄斑浮腫：(1.3%)本剤の投与開始後3~4ヶ月以内にみられることが多いが、6ヶ月以降でも起こりうる。
3. 徐脈性不整脈：徐脈(5.5%)、第1度及び第2度房室ブロック(1.6%)、QT間隔延長(0.2%)。
4. その他、悪性リンパ腫、末梢動脈閉塞性疾患、頭痛、浮動性めまい、痙攣発作、振戦、高血圧、悪心、下痢などがみられることがある。
5. 臨床検査としてリンパ球減少は出現頻度が高く、肝機能検査値上昇、肺機能検査値低下がみられることがある。
6. 他のS1P受容体調節薬で、PMLや可逆性後白質脳症症候群が報告されているため患者の状態を十分に観察することが必要である。

#### どのように使用するか？

適応はSPMSであり、再発予防及び身体的障害の進行抑制のために使用する。使用前に必ず添付文書、適正使用ガイドを参考にし、必要事項をチェックする<sup>5)</sup>。

1. 代謝に影響するため本剤投与前に必ずCYP2C9遺伝子型を確認する。CYP2C9\*3/\*3を保有している患者は投与禁忌である。CYP2C9\*1/\*3又は\*2/\*3を保有する患者は、維持用量は1日1回1mgとすることが望ましい。
2. 重篤な感染症や投与開始前6ヶ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、重度な心不全を発症した患者、

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

重度度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者、著明なQT延長のある患者、妊婦、クラスIa又はクラスIII抗不整脈剤やペプリジル塩酸塩を投与中の患者は本剤の投与禁忌である。

3. 心拍数減少作用のある薬剤、QT延長作用のある薬剤、抗腫瘍薬、免疫抑制剤、CYP2C9、CYP3A4に關与する薬剤との併用には注意が必要である。
4. 本剤投与中、生ワクチンを接種してはいけない。特に、本剤投与中に水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化するおそれがあるため水痘または帯状疱疹の既往や、予防接種の有無を確認し、これらの抗体が陰性の場合には、シボニモド投与前に水痘・帯状疱疹ワクチン接種を考慮する。不活化ワクチンは、シボニモド投与中はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。シボニモド服用でより重度のCOVID-19症状を呈するリスクは報告されていない。シボニモドを開始する2~4週間前にCOVID-19に対するワクチン2回接種を受けることがのぞましく、すでに服用している場合は、服用を継続してワクチン接種を受けてよい<sup>6)</sup>。
5. 初回投与時に、一過性の心拍数減少、房室伝導の遅延がみられることがあるため、維持用量まで漸増投与を行う。CYP2C9\*1/\*1、\*1/\*2、\*2/\*2を保有する患者に対しては、シボニモド1日0.25mgから開始し、2日目に0.25mg、3日目に0.5mg、4日目に0.75mg、5日目に1.25mg、6日目に2mgを1日1回朝に経口投与し、7日目以降は維持用量である2mgを1日1回経口投与する。リンパ球減少など患者の状態により適宜減量する必要があることがある。また、漸増期間中に本剤を休薬した場合や、維持用量投与時に4日間以上連続して本剤を休薬した場合は投与再開時に心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時同様0.25mgからモニタリング下で再開し漸増する。
6. 漸増期間中は心拍数減少、房室伝導の遅延が生じることがあるため循環動態に注意する。初回投与日の投与前及び投与後6時間は継続して、バイタルサイン及び心電図を測定する。薬剤漸増期間中は徐脈がおこりやすいため、症状の変化に留意し脈拍数測定を実施する。
7. 黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、糖尿病、ぶどう膜炎、網膜の疾患の既往歴のある患者は投与前及び定期的に眼科学的検査を実施する。
8. 投与前に血液検査（血球数算定、肝機能など）を実施する。
9. 妊娠可能な女性に対しては、妊娠中の本剤投与は禁忌であり、本剤投与中は授乳しないことが望ましいなど本剤の妊娠への影響について十分説明する。必要な場合は投与前に妊娠検査を実施して妊娠していないことを確認する。
10. 他のMS治療剤からシボニモドへの切り替えは、前薬がIFN $\beta$ 、GAの場合は前薬の投与中止直後からシボニモドを開始する。その他の薬剤の場合は、薬剤の消失半減期や作用機序を考慮しシボニモドを開始する。
11. 他のS1P受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されており、本剤においても注意する。
12. シボニモド投与前のリンパ球が低値の場合には、投与後のリンパ球数のモニタリングを十分に行う。本剤投与中には定期的に血液検査を行いリンパ球数が200/mm<sup>3</sup>を連続して2回下回った場合には、個々の患者の状況に応じて維持用量を半量などに減量する。半量に減量後も、連続して2回200/mm<sup>3</sup>未満であった場合、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で休薬や薬剤変更を検討する。投与再開及び減量後の再増量については、リンパ球数が600/mm<sup>3</sup>以上まで回復することを目安とする。

### 文献

- 1) McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. Lancet. 2021;398:1184-1194.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

- 2) Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: Differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs*. 2021;81:207-231.
- 3) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263-1273.
- 4) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology*. 2021;96:e376-e386.
- 5) 適正使用ガイド\_RMPm (1).pdf. <https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/a6a7937d-71ed-4690-938b-1afede8ef8ba>
- 6) <https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>



### 1.1. 免疫抑制剤

#### 有効性

MS に対して免疫抑制剤の再発予防効果は一部で報告されているが、いずれも保険適用はない。

5つ RCT を対象とした Casetta らによる Cochrane Review によれば MS に対するアザチオプリン単剤投与群はプラセボ群と比して再発率は投与1年後、2年後、3年後のいずれでも有意に低かった<sup>1)</sup>。RRMS 患者27症例に対してミトキサントロン (8mg/m<sup>2</sup>) を毎月1回、1年間投与し、2年間観察した研究では、MS 再発率が1年目、2年目ともにミトキサントロン投与群で有意に減少した<sup>2)</sup>。IFN $\beta$ に治療抵抗性の RRMS 59症例に対してシクロフォスファミド 800mg/m<sup>2</sup>の高用量静脈内投与をメチルプレドニゾロン 1g への add on 療法として1ヶ月に1回、6ヶ月間投与した後、IFN $\beta$ のみに戻し18ヶ月間経過観察した研究では、頭部 MRI のガドリニウム造影病巣数は3ヶ月、6ヶ月、12ヶ月ではシクロフォスファミド投与群で有意に少なく、再発抑制効果を示した<sup>3)</sup>。

NMOSD の再発予防として代謝拮抗薬のアザチオプリンがよく用いられる。平均 10mg/日の PSL とアザチオプリン 75~100mg/日を併用した研究では有意な再発率の減少を認めた<sup>4)</sup>。もう一つの代謝拮抗薬としてミコフェノール酸モフェチル 750~3,500mg/日と PSL の併用で ARR 中央値が低下した報告がある<sup>5)</sup>。MMF は国外ではアザチオプリンと同様によく用いられるが、本邦での報告は少ない。葉酸代謝拮抗薬の MTX もアザチオプリンの代替薬として用いられることがある<sup>6)</sup>。カルシニューリン阻害剤であるタクロリムスあるいはシクロスポリンの有効性も報告されている<sup>7-9)</sup> 《第3章：QA3 参照》。

MOGAD の再発予防の維持療法として、免疫抑制剤を NMOSD と同様に用いる場合がある。海外での 125 例の再発性の MOGAD を対象とした後方視的検討では、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルを用いた群が用いていない群よりも年間再発回数が平均 1.05~1.20 回から 0.23~0.42 回へと下がり、EDSS 悪化がなかったことが報告されている<sup>10)</sup>。本邦を含む、世界での MOGAD 治療を検討した研究では、初発時から 60%が、再発性の MOGAD については 92.3%の患者で、維持ステロイド投与を回避ないし減量するためにアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルを含む維持免疫抑制療法を導入されていることが明らかにされた<sup>11)</sup>。

#### 副作用・安全性

免疫抑制剤全般の副作用として、消化器症状（食欲不振・嘔気・嘔吐）、骨髄抑制（汎血球減少・貧血・血小板減少）、感染症、肝機能障害、悪性腫瘍がある。胎児の催奇形性のリスクのため免疫抑制剤は妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性、授乳婦に禁忌とされてきたが、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンについて、厚生労働省からの通知として治療の有用性が危険性を上回る場合には投与可能となっている<sup>12)</sup>。潜在的な B 型肝炎ウイルス再活性化に注意し、生ワクチンは避けるべきである。

以下に各薬剤の注意すべき副作用について述べる。

1. アザチオプリン；NMOSD に対して本邦でも用いられることが多いが、一部の患者に肝障害や白血球減少、脱毛などの副作用が知られる。その遺伝的要因（NUDT15 遺伝子多型）が明らかとなっており<sup>13)</sup>、NMOSD に対してアザチオプリンを処方する前に NUDT15 遺伝子多型を測定するべきである<sup>14)</sup>。また累積投与量が 600g を超えると悪性腫瘍合併のリスクが高くなることにも注意が必要である。
2. シクロフォスファミド；出血性膀胱炎が問題になることがあり、特に大量点滴投与の場合は十分な水分負荷が必要である。女性では無月経、男性では無精子症を容量依存性に生じうるため、生殖可能年齢の患者では使用に注意が必要である<sup>15)</sup>。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

3. ミトキサントロン；不整脈，左心室駆出率の低下，うっ血性心不全が出現するため，心疾患のある患者への投与は避け，30分以上かけて緩徐に投与する．また，投与開始後は定期的な心機能の評価が必要である．治療開始後平均22ヶ月また総投与量が60mg/m<sup>2</sup>以上では0.8%前後に白血病が発生することが報告されている<sup>16)</sup>．
4. メソトレキセート；口内炎や下痢，肝障害，血球減少などを避けるために葉酸製剤の併用が必要である．また，間質性肺炎や肺線維症を急性にきたすことがあり注意が必要である．
5. ミコフェノール酸モフェチル；皮膚癌の危険性を避けるため，帽子等の衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により，日光やUV光線の照射を避ける必要がある．
6. タクロリムス；白質脳症をきたすことがあり注意が必要である．また膵臓でのインスリン産生抑制をきたし高血糖を生じる可能性があるため耐糖能異常患者への投与は慎重に行う必要がある．

#### どのように使用するか？

免疫抑制剤を投与する際には，HBV再活性化のリスクを評価するためにHBV感染のスクリーニングを行う必要がある．HBVキャリア及び既往感染者をスクリーニングするためにHBs抗原の有無をチェックし，陽性であれば肝臓専門医に相談する．HBs抗原が陰性であっても，HBs抗体やHBc抗体が陽性であればHBV-DNA定量を行う．2.1 log copies/mL (20IU/mL)以上であればエンテカビルなどの核酸アナログ投与が必要となり，HBV-DNA定量が基準値未満であっても，免疫抑制剤投与中は1～3ヶ月毎にAST/ALT，HBV-DNA定量を検査し，HBV再活性化のモニタリングを行うことが望ましい．日本肝臓学会肝炎治療ガイドラインでも上述の免疫抑制剤やステロイド製剤がいずれもB型肝炎ウイルス再活性化について注意喚起のある薬剤として指定されている．

MSに対する免疫抑制剤の有効性については上述の通りだが，実際には通常のDMDが効果を示さない場合に考慮される．特にシクロフォスファミドやミトキサントロンは副作用の発現に十分注意する必要がある．

1. シクロフォスファミドは1～2ヶ月に1回700～800mg/m<sup>2</sup>の点滴静脈注射を行う方法がある<sup>15)</sup>．出血性膀胱炎はシクロフォスファミド代謝産物のアクロレインが原因と考えられているため，尿中でアクロレインと結合する2-mercaptoethane sulfate (メスナ)を併用する<sup>17)</sup>．成人にはメスナとして，シクロホスファミド1日量の40%相当量を1回量とし，1日3回(シクロホスファミド投与時，4時間後，8時間後)30分かけて点滴静注する．悪性腫瘍発生予防の観点から，累積投与量は80～100g以下に留める．生殖可能年齢の患者とは，事前に卵子・精子保存を行うかどうか検討しておくのが良い．
2. ミトキサントロンは投与前にあらかじめ制吐薬(セロトニン拮抗薬)を投与しておき，10mg/m<sup>2</sup>を30分以上かけて点滴投与する．3ヶ月連続して月に一度行い，以後は3ヶ月毎に行う方法がある．2年以上の長期投与は行わない．

一方でNMOSDについてはアザチオプリンの有効性から保険適用はないものの，診療報酬の審査上認められる状況になっている．

1. アザチオプリン投与を開始する前に必ずNUDT15の遺伝子型を確認する．少量からの投与を開始し，血球減少や肝機能障害の副作用の有無を見ながら25mgずつ増量し，2～3mg/kg/日で維持する．平均赤血球容積(mean corpuscular volume: MCV)が増加するため，治療効果として用いることができる<sup>1)</sup>．NUDT15の遺伝子型はコドン139の遺伝子型がArg/Cys遺伝子多型を有する患者では，本剤投与後に白血球減少や脱毛の発現の可能性が高くなることが分かっているため投与を避ける．なお，日本人でNUDT15 Arg/Cys遺伝子多型をホモ接合体(Cys/Cys)で有する頻度は1%程

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

度，ヘテロ接合体 (Arg/Cys, Cys/His) で有する頻度は20%程度と報告されている<sup>13)</sup>。ただし，Arg/Arg 遺伝子多型であった場合でも，副作用が出ることはあり投与量は少量から漸増する。

2. その他の免疫抑制剤についてもミコフェノール酸モフェチルやタクロリムスを始めその有効性の高さから使用されていることがある。ミコフェノール酸モフェチルは1,000～3,000mg/日を経口投与する。タクロリムスは血中トラフ値 5～10 ng/mL で維持，シクロスポリンは血中トラフ値 100～150 ng/mL で維持する。ミトキサントロンは一般に週に6mgの経口投与を行い，週あたり16mgを超えない容量で維持する。その24～48時間後に葉酸製剤5mgを投与する。

MOGADの再発予防としての免疫抑制剤の効果は国内での十分な検討がまだない現状があるが，維持ステロイド療法を回避ないし減量する目的で検討しても良い。

### 文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007:CD003982.
- 2) 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.* 1997;244:153-159.
- 3) Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. *Mult Scler.* 2005;11:573-582.
- 4) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. *Neurology.* 1998;51:1219-1220.
- 5) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. *Arch Neurol.* 2009;66:1128-1133.
- 6) Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013;84:918-921.
- 7) Kojima M, Oji S, Tanaka S, et al. Tacrolimus is effective for neuromyelitis optica spectrum disorders with or without anti-AQP4 antibody. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;39:101907.
- 8) Wang L, Wang L, Tan H, Huang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102707.
- 9) Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol.* 2013;260:627-634.
- 10) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16:134.
- 11) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol.* 2020;267:3565-3577.
- 12) 厚生労働省医薬・生活衛生局 薬生安発 0710 第1号 平成30年7月10日付
- 13) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol.* 2018;53:1065-1078.
- 14) 厚生労働省保険局 保医発 0222 第1号 令和3年2月22日
- 15) Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord.* 2009;2:50-61.

- 16) Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence Report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2010;74:1463-1470.
- 17) Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler.* 2003;9:446-450.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

#### 12. エクリズマブ

エクリズマブは、補体タンパク質 C5 を標的とする遺伝子組換えヒト化モノクローナル抗体で、補体タンパク質 C5 に対して特異的に結合し、C5 から C5a 及び C5b への開裂を阻害して終末補体複合体 C5b-9 産生を抑制する。

#### 有効性

第 III 相国際共同臨床試験である ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験) では、AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 143 例 (うち日本人 14 例) : エクリズマブ投与群 96 例, プラセボ群 47 例が対象となり、初回の試験期間中の再発までの期間が比較検討された。エクリズマブ 900mg 又はプラセボを週 1 回, 4 週間投与し, その 1 週間後からエクリズマブ 1,200mg 又はプラセボを 2 週に 1 回点滴投与した。この試験は time-to-event 型試験のため, 患者ごとに投与期間は異なる。主要評価項目である試験中の初回再発はエクリズマブ投与群で 3 例 (3.1%), プラセボ群で 20 例 (42.6%) に認められ, 初回再発までの期間に投与群間で統計学的に有意差が認められた ( $p < 0.0001$ )。試験期間中の再発の総数はエクリズマブ投与群 3 件, 及びプラセボ群 21 件で, 副次評価項目である調整 ARR はそれぞれ 0.016 (95% 信頼区間: 0.005~0.050) 及び (95% 信頼区間: 0.199~0.616) であった。プラセボ群と比較してエクリズマブ投与群で ARR が 95.5% 低下した。試験終了時における EDSS スコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小, 最大) は, エクリズマブ投与群で 0 (-3.5, 1.5), プラセボ群で 0 (-2.0, 2.5) であった ( $p = 0.0597$ )。

長期投与試験である第 III 相国際共同臨床試験の ECU-NMO-302 (PREVENT 継続試験) が, ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験) を終了した NMOSD 患者 39 例 (うち日本人 5 例) を対象に実施された。ARR の過去 (ECU-NMO-301 試験 [PREVENT 試験] の 24 ヶ月前) の ARR に対する変化量は中央値で -1.923 であり, 有意な低下が認められた ( $p < 0.0001$ )。EDSS スコアのベースラインからの変化量の中央値 (最小, 最大) は, 26 週時 0 (-2.5, 1.0) 及び 52 週時 0 (-2.5, 1.5) であった。

#### 副作用・安全性

ECU-NMO-301 試験 (PREVENT 試験) における副作用はエクリズマブ投与群の 61 例 (63.5%) 及びプラセボ群の 34 例 (72.3%) に認められた。主な副作用は, 上気道感染 11 例 (11.5%), 悪心 10 例 (10.4%), 頭痛 8 例 (8.3%), 浮動性めまい 7 例 (7.3%) であった。ECU-NMO-302 (PREVENT 継続試験) に移行した 39 例中 27 例 (69.2%) に副作用が認められ, 主な副作用は鼻咽頭炎, 尿路感染症で, それぞれ 5 例 (12.8%) であった。

エクリズマブ投与にあたっては, 髄膜炎菌感染症に特に注意する。エクリズマブは C5b-9 産生を抑制するが, C5b-9 は髄膜炎菌などの莢膜を形成する菌に対する免疫機能に関与している。そのため, 莢膜形成菌に対しては生体が極めて脆弱となり髄膜炎や敗血症を発症する可能性がある。2019年4月1日時点で, エクリズマブへの暴露は発作性夜間へモグロビン尿症, 非典型溶血性尿毒症症候症, 重症筋無力症などを含めて世界で約 49,046.6 人年であり, 髄膜炎菌感染症は 149 例/173 件と報告されている。髄膜炎菌は 12 の血清型に分類され, 最も侵襲的な髄膜炎菌感染症は A, B, C, W, X, 及び Y 型の髄膜炎菌によって引き起こされ, 国内では Y 型が 42%, C 型, B 型及び W 型によるものがそれぞれ 12%, 7% 及び 3% を占める<sup>2)</sup>。国内で報告された髄膜炎菌感染症の症例の中には複数の死亡例があり, 発熱 (39°C 以上) の症状出現から 24 時間以内に死亡した症例も確認されている。

その他, C5b-9 は髄膜炎菌以外の莢膜形成菌への感染防御にも関与しているため, 髄膜炎菌の他, インフルエンザ菌, 肺炎球菌, 淋菌等に感染した場合にも重症化しやすくなると考えられている。

エクリズマブの投与は点滴静注に伴う反応や, アレルギー反応又は過敏反応 (アナフィラキシーを

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

含む)の原因となる免疫原性を引き起こす恐れがある。そのため、少なくとも投与後1時間は患者を慎重に観察し、もし、副作用が発現した場合には、医師の判断で投与速度を遅くする又は中止する。ただ、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに2時間を超えないようにする。

#### どのように使用するか？

AQP4抗体が陽性であることを確認し、AQP4抗体陽性NMOSD成人患者に使用する。世界中で使用されているエクリズマブは顕著な効果を示すが、日本人(アジア)固有の薬剤不応性が認められており、それにはC5遺伝子C.2654G>A多型が関与している。この多型はC5補体活性自体には異常をきたさないがエクリズマブの結合に影響する変異であり、日本人健常者における本多型の保有率は3.5%である<sup>3,4)</sup>。エクリズマブを投与前または投与後にC5遺伝子多型を測定、もしくは投与後にCH50測定<sup>5,6)</sup>などで、エクリズマブへの不応性の確認が必要である。C5遺伝子多型検査はアレクシオンファーマが対応窓口である(2022年12月現在、特定使用成績調査の契約の有無に関わらず測定が可能)。患者又は家族(又は介護者)に対し、髄膜炎菌感染症及び他の重篤な感染症のリスクについて説明を行い、投与時には「患者安全性カード」を提供し患者に常に携帯してもらう。提供した情報を、患者が確実に理解していることを確認し、治療期間中も定期的に説明を実施する。

投薬予約スケジュールを立て、患者の同意を得る。「患者様 同意説明文書」を十分に説明し、本文書に従って確認の後に本文書に署名していただく。

エクリズマブの初回投与の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する<sup>7)</sup>。現在、本邦では、髄膜炎菌ワクチンは、A、C、W-135及びY型に対するワクチン(メナクトラ<sup>®</sup>筋注)が承認されていたが、その後継品として、メンクアッドフィ<sup>®</sup>筋注が2022年9月、本邦で承認された。これに加えて、輸入ワクチン(本邦未承認)としてはBexsero<sup>®</sup>、Trumenba<sup>®</sup>(10-25歳が対象で効果：髄膜炎血清型B型)とMenveo<sup>®</sup>(2歳以上が対象で効果：髄膜炎血清型A、C、Y及びW-135)の2つがある<sup>8)</sup>。米国疾病予防管理センター(CDC)の髄膜炎菌サイトによれば、本薬剤など補体を阻害する薬剤を用いている成人は、髄膜炎血清型A、C、Y及びW-135に加えて髄膜炎血清型B型のワクチンを接種することが推奨されている<sup>9)</sup>。また、免疫抑制状態と考えられる患者に対しては、髄膜炎菌ワクチン(ACWY型)を第1期接種として8週間以上間隔をあけて2回接種することがガイドラインで推奨されており<sup>7,9,10)</sup>、ステロイドや免疫抑制剤の服用により免疫抑制状態と考えられる場合には検討が必要である。髄膜炎菌ワクチンは5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されている<sup>9,10)</sup>。一方、ワクチン接種、又は再接種により補体が活性化され、NMOSDを含む補体介在性疾患の症状が悪化する可能性も指摘されているため、慎重に経過を診る必要がある<sup>7)</sup>。

エクリズマブ継続中は、髄膜炎菌感染症を疑う臨床症状の確認、早期診断及び適切な抗菌薬の投与等の早期治療開始の必要性が示唆されており、適切な抗菌薬の投与開始が遅れないようにすることが重要である。また、髄膜炎菌感染症の発症又は増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けることが望ましく、必要に応じてICUを有する他医療機関との連携を考慮すべきである。

高齢者は一般に生理機能(腎機能、肝機能、免疫機能等)が低下しているため、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。授乳の継続、又は中止に関しては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して検討する。授乳の継続、又は中止に関しては、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮して検討する。NMOSD妊産婦のデータはないが、発作性夜間へモグロビン尿症のガイドラインでは、エクリズマブの導入により以前に比べて安全に妊娠・出産が可能な状況になっており、妊娠前よりエクリズマブを使用の場合は投与継続可能となっている<sup>12)</sup>。

エクリズマブを1回900mgから投与開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注する。その1週間後(初回投与から4週間後)から1回1,200mgを2週間に1回間隔で点滴静注する。エクリズマブ開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解は

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

ないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に厳重な注意が必要であり、経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限に留め、漫然と中用量以上を継続することは避ける。PREVENT試験ではARRやEDSSの悪化なく一部の症例では単剤での投与が可能であったこと<sup>13)</sup>、ステロイド併用による易感染性など副作用の懸念があることから、併用薬は可能な限り減量することが望ましい。エクリズマブを臨床試験(PREVENT)からオープンラベルの延長投与まで継続的に用いた症例報告では、高い再発予防効果が長期間(228週間)にわたって示されている<sup>13)</sup>。

### 文献

- 1) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Eng J Med*. 2019;381:614-625.
- 2) Fukusumi M, Kamiya H, Takahashi H, et al. National surveillance for meningococcal disease in Japan, 1999-2014. *Vaccine*. 2016;34:4068-4071.
- 3) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014;370:632-639.
- 4) 西村純一. Eculizumabの有効性を規定する遺伝子多型. *血栓止血誌* 2015; 26 : 45-48.
- 5) 伊藤秀一. 補体を標的にした腎疾患の新規治療薬とその開発. *日腎会誌* 2019;61:499-506.
- 6) Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015;125:775-783.
- 7) 適正使用ガイド | NMOSD (視神経脊髄炎スペクトラム障害) . ソリリス. アレクシオンファーマ合同株式会社. 2021年1月.
- 8) 医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版追補版 髄膜炎菌ワクチン・破傷風トキソイド P.30-32. <http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline%EF%BC%BF03.pdf> (2022年1月アクセス)
- 9) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General best practice guideline for immunization: altered immunocompetence, 2017;119-145.
- 10) こどもとおとなのワクチンサイト ワクチンと病気について 髄膜炎菌ワクチン [https://www.vaccine4all.jp/topics\\_I-detail.php?tid=34](https://www.vaccine4all.jp/topics_I-detail.php?tid=34) (2022年3月アクセス)
- 11) 国疾病予防管理センター (CDC) の髄膜炎菌サイト <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/mening/public/index.html> (2022年3月アクセス)
- 12) 改訂版作成のためのワーキンググループ. PNH 妊娠の参照ガイド (付記) 令和1年改訂版 2020年) 2月.
- 13) Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Eculizumab in Aquaporin-4 IgG-Positive NMOSD. *Ann Neurol*. 2021;89:1088-1098.

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

#### 13. サトラリズマブ

サトラリズマブはヒト IL-6 受容体に対するヒト化抗 IgG2 抗体であり、膜結合型及び可溶性 IL-6 受容体に結合する。サトラリズマブは IL-6 受容体と結合し複合体を形成することで IL-6 の受容体への結合を阻害し、細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

#### 有効性

第 III 相国際共同臨床試験として、免疫抑制剤のベースライン治療とサトラリズマブの併用療法を行った SA-307JG 試験 (SAkuraSky 試験, ClinicalTrials.gov NCT02028884) <sup>1)</sup> とサトラリズマブ単剤による SA-309JG 試験 (SAkuraStar 試験, 同 NCT02073279) <sup>2)</sup> が行われた。

SAkuraSky 試験は 2006 年の NMO 診断基準、及び 2007 年の AQP4 抗体陽性 NMOSD 診断基準を満たした患者 83 名が対象となった。患者背景の特徴として、AQP4 抗体陰性患者が含まれていたこと (AQP4 抗体陽性 66.3%, 陰性 33.7%), 12~17 歳の青少年期の患者が含まれていた。試験はサトラリズマブ群 41 例、プラセボ群 42 例に割付けられ、投与方法は各群ともサトラリズマブ 120mg またはプラセボを 0, 2, 4 週後に皮下投与し、以後は 4 週毎に投与した。主要評価項目はプロトコールに規定された初回再発までの期間で、再発を来した患者及び二重盲検期間を完了した患者は、サトラリズマブの非盲検継続投与期間に移行可能であった。二重盲検期間の再発はサトラリズマブ群 8 例 (19.5%), プラセボ群 18 例 (42.9%) で、サトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.38 (95%信頼区間: 0.16-0.88), 62% のリスク減少率であった。また、全体集団における ARR はサトラリズマブ群 0.11 に対しプラセボ群は 0.32 であった (ハザード比 0.34, 95%信頼区間: 0.15-0.77)。AQP4 抗体陽性集団のサブグループ解析では、サトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.21, 79% のリスク減少率を認めた。

一方、SAkuraStar 試験は NMOSD 患者 95 名が対象となり、AQP4 抗体陰性例が 32.6% 含まれた。主要評価項目は初回再発までの期間で、全体集団におけるサトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.45 (95%信頼区間: 0.23-0.89), 55% のリスク減少率であった。また、AQP4 抗体陽性集団のサブグループ解析では同ハザード比 0.26, 74% の再発リスク減少率であった。両試験では副次的評価項目として、痛み (VAS スコア)、疲労 (FACIT 疲労スコア)、身体障害 (EDSS)、及び視力 (Snellen 視力表, Low-contrast Sloan Letter Chart) のスコア変化量などが評価されたが、いずれも有意差のある結果は示されなかった。

#### 副作用・安全性

SAkuraSky 試験及び SAkuraStar 試験の二重盲検期間中の因果関係を否定できない有害事象は、併用試験の SAkuraSky 試験で、サトラリズマブ群で 17 例 (41.5%), プラセボ群で 20 例 (47.6%) だった。サトラリズマブ群の主な副作用は白血球減少症 5 例 (12.2%), 注射部位に伴う反応 5 例 (12.2%), リンパ球減少症 3 例 (7.3%) であった。同群の重篤な副作用は肺炎 1 例で、死亡例は認めなかった。一方、単剤試験の SAkuraStar 試験では、二重盲検期間中の因果関係を否定できない有害事象はサトラリズマブ群 22 例 (34.9%), プラセボ群 11 例 (34.4%) であった。サトラリズマブ群の主な副作用は注射に伴う反応 6 例 (9.5%), 下痢 4 例 (6.3%) であった。同群の重篤な副作用は肺炎 1 例、敗血症 1 例が報告された。

#### どのように使用するか?

AQP4 抗体陽性の NMOSD の再発予防に使用する <sup>3,4)</sup>。第 III 相臨床試験で AQP4 抗体陰性の NMOSD 患者における有効性は示されていない。成人及び小児にサトラリズマブ 1 回 120mg を初回、2 週後、4



## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

週後に皮下注射し、以降は4週間隔で皮下注射する。小児患者では、臨床試験に組み入れられた患者の体重を考慮し投与の可否を検討する。妊婦または妊娠している可能性がある女性については、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する（動物実験ではサトラリズマブが胎盤関門を通過することが示されている）。授乳中の投与についても、サトラリズマブは乳汁中に移行する可能性があるため、治療上の有益性と母乳栄養の有益性を検討して判断する。

投与禁忌は重篤な感染症を合併している患者、活動性結核の患者、サトラリズマブの成分に対し過敏症の既往歴がある患者である。

以上の適応を満たし、禁忌項目のいずれにも該当しない場合、投与前のスクリーニング検査を行う。血液検査などで重篤な感染症、肝障害、血球減少を除外する他、日和見感染を誘発するおそれのあるリンパ球数減少が遷延している場合も投与しない。結核については、胸部X線、IFN $\gamma$ 遊離試験またはツベルクリン反応にて肺結核の有無と活動性の評価を行う。結核の既往がある場合は、専門医と相談の上、慎重に投与する。B型肝炎のスクリーニング検査でHBs抗原が陽性の場合は肝臓専門医に相談し適切に対応する、HBs抗体やHBc抗体が陽性の場合、HBV-DNA定量検査を行い、20 IU/mL以上の場合肝臓専門医に相談し適切に対応する（核酸アナログ投与についてなど）。これらの検査の陽性患者にサトラリズマブを投与する場合は、最新のB型肝炎診療ガイドラインを参考に、肝機能や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。

投与開始後は、白血球減少や血小板減少、肝機能障害が出現する可能性がある。第III相臨床試験では0~4週までは2週間毎、以降は4週毎に血液検査が実施されたため、同様の測定を推奨する。サトラリズマブのIL-6阻害作用による免疫機能の低下に伴い感染症を併発する可能性がある。IL-6は発熱やCRP、血清アミロイドA増加など急性期反応を誘引するサイトカインであるため、同薬投与により血液検査の急性期反応が抑制される他、発熱や痛みなどの自覚症状が抑制される可能性があることに留意する。関節リウマチ患者に対し同じ作用機序を有するIL-6阻害薬トシリズマブを投与した際の重篤な感染症は、重篤化する前の7日以内に発熱、咳嗽、疼痛などの前駆症状を認めることが多い<sup>5)</sup>。従って、サトラリズマブ投与中の患者には感染症の症状が出現した際には、各種の迅速検査が可能な医療施設を速やかに受診するように説明しておく。感染症を併発している患者や易感染性の状態の患者にはサトラリズマブは休薬または中止する。また、リンパ球減少が遷延する場合（500/mm<sup>3</sup>が目安）も同様に対応する。その他、サトラリズマブ投与期間中の生ワクチンの接種は行わない。

サトラリズマブ開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に厳重な注意が必要であり、経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限に留め、漫然と中用量以上を継続することは避ける。SAkurSky試験ではARRやEDSSの悪化なくステロイドの減量が可能であったこと<sup>6)</sup>、ステロイド併用による易感染性など副作用の懸念があることから、併用薬は可能な限り減量することが望ましい。

### 文献

- 1) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med*. 2019;381:2114-2124.
- 2) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:402-412.
- 3) エンスプリング®皮下注120mgシリンジ添付文書. 中外製薬株式会社. 2022年1月改訂（第4版）
- 4) エンスプリング®皮下注120mgシリンジ適正使用ガイド. 中外製薬株式会社
- 5) Atsumi T, Ando Y, Matsuda S, et al. Prodromal signs and symptoms of serious infections with

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis: Text mining of the Japanese postmarketing adverse event-reporting database. *Mod Rheumatol.* 2018;28:435-443.

- 6) Yamamura T, Araki M, Fujihara K, et al. Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in SAKuraSky: a case series. *Mult Scler Relat Disord.* 2022;61:103772.

#### 14. イネビリズマブ

イネビリズマブは脱フコシル化ヒト化抗 CD19 IgG1k モノクローナル抗体で、pro-B 細胞から一部の形質芽細胞、形質細胞まで幅広い分化段階にある B 系列細胞を除去する。

##### 有効性

国際共同第 II/III 相試験である N-Momentum 試験では、NMOSD 患者においてイネビリズマブ投与における再発までの期間をプラセボと比較した<sup>1)</sup>。試験は 197 日間の予定で day 1 と 15 にイネビリズマブ 300 mg またはプラセボを点滴投与したが、併用薬は定められた day 1 から 21 までのステロイド投与以外は認められていなかった。試験は 230 例の患者にランダム割り付けが行われた時点で有効性が確認されたために、予定期間終了前に新規の割り付けを中止しオープンラベル継続投与試験に移行した。結果として主要評価項目である再発までの期間はイネビリズマブ群でプラセボに比して有意な延長が示された（ハザード比 0.272, 95%CI 0.150-0.496）。副次評価項目ではイネビリズマブ群で EDSS 増悪患者数、活動性 MRI 病巣数、NMOSD 関連入院数の有意な低下が確認された。本試験では対象者の 92% が AQP4 抗体陽性であり、この群においては有意な再発抑制効果（ハザード比 0.227, 95% CI 0.121-0.423）が確認されている。一方で、AQP4 抗体陰性群では症例数 17 例と少なく、プラセボに割り当てられた 4 例において再発が見られなかったこともあり、再発抑制効果は示されていない。その他のサブグループ解析においてイネビリズマブは再発部位（視神経炎、脊髄炎）、罹病期間、過去 6 ヶ月の再発数、発症からの再発数、ベースラインの EDSS、人種（アジア人含む）、体重、リツキシマブを含めた過去の免疫抑制治療の有無によらず有意な再発抑制効果を示した<sup>1-3)</sup>。計画された事後解析において、イネビリズマブは EDSS の増悪リスクを有意に抑制した<sup>4)</sup>。

継続投与試験においては 201 例の AQP4 抗体陽性例が 26 週間ごとにイネビリズマブ 300 mg の投与を受け、その中で 4 年以上投与された 75 例の経過が報告されている<sup>5)</sup>。この報告ではイネビリズマブ開始後に 18 回の再発が確認された（ARR 0.052, 95%CI 0.029-0.092）。このうち 12 回（67%）の再発はイネビリズマブ開始 1 年以内に発症しており、重症と判定された再発 5 回のうち 4 回もイネビリズマブ開始 1 年以内に発症していた。イネビリズマブ開始 1 年以降は 92% の症例で再発を認めなかった。EDSS は 4 年の間安定していた。

##### 副作用・安全性

重大な副作用として infusion reaction（12.0%）、感染症（12.4%）、PML（頻度不明）が添付文書に記載されている。その他、主な副作用として、頭痛、貧血、リンパ球数減少、好中球減少症、咳嗽、悪心、下痢、脱毛症、関節痛、末梢性浮腫が記載されている（1%以上 5%未満）。

N-Momentum 試験のランダム化期間において、有害事象の発現率はイネビリズマブ群 72%、プラセボ群 73%で、重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 5%、9%であった<sup>1)</sup>。その内訳は、infusion reaction、感染症を含めてほとんどの有害事象においてイネビリズマブ群、プラセボ群で同等であり、両群とも悪性腫瘍の報告はない。オープンラベル延長期間で 2 例の死亡例が確認されており、1 例目は NMOSD 再発による呼吸不全、2 例目は原因が特定されていない脳病変による死亡と考えられている。この 2 例目は PML の可能性が否定しきれていない。

4 年以上イネビリズマブ投与を受けた継続試験では、有害事象の発生は 93%、重篤な有害事象の発生は 9%であったが、投与中止に至った例はなかった<sup>5)</sup>。最も頻度が高かった注目すべき有害事象は感染症（79%）と infusion reaction（14.7%）であった。生命を脅かす Grade 4 の感染症は肺炎と尿路感染が 1%に見られたが、PML は見られなかった。Grade 3 以上の重篤な注射関連反応はなかった。血中免疫グロブリン濃度は経時的に低下したが、76%の例では IgG 濃度は正常域を維持していた。血中 IgG

濃度と感染症のリスクに相関は見られなかった。

#### どのように使用するか？<sup>6)</sup>

AQP4 抗体陽性 NMOSD 成人患者に使用する。投与前に本剤に対する過敏症、妊娠、B 型肝炎を含む感染症の有無を評価する。生ワクチン、弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤投与開始の 4 週間前までに接種を完了させる。本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱させる可能性があるため、必要なワクチンは本剤開始前に接種することが望ましい。妊婦や妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。授乳婦に関しては治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。

本剤は 1 回 300 mg を初回、2 週間後に点滴静注し、その後初回投与から 6 ヶ月後に、以後 6 ヶ月に 1 回の間隔で点滴静注する。Infusion reaction のリスクを低減するために本剤投与 30 分～1 時間前に抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン 25 mg～50 mg）及び解熱鎮痛剤（アセトアミノフェン 500 mg～650 mg）を経口投与し、本剤投与 30 分前に副腎皮質ステロイド（メチルプレドニゾン 80 mg～125 mg）を静脈内投与することが添付文書に記載されている。本剤投与中は感染症、B 型肝炎再活性化、PML の発現に注意する。妊娠可能な女性においては本剤投与中、及び投与終了 6 ヶ月間は適切な避妊を行うよう指導する。本剤投与中の生ワクチン、弱毒生ワクチン接種の安全性は確立されておらず、B 細胞数が回復するまで接種は控える。

本剤開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に嚴重な注意が必要である。経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限に留め、漫然と中用量以上を継続することは避ける。ただし、本剤による効果発現には 2～4 週間の期間が必要であり N-Momentum 試験では上述の如く初回投与後 3 週間はステロイドが併用されていたこと<sup>1)</sup>、及び継続投与試験では投与開始 1 年間はその後と比べて比較的再発が多かったこと<sup>5)</sup>に留意が必要である。

#### 文献

- 1) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019;394:1352-1363.
- 2) Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. *Mult Scler J*. 2020;27:2052-2061.
- 3) Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum study. *Mult Scler Relat Dis*. 2022;57:103352.
- 4) Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, et al. Disability outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e978.
- 5) Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: Analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for  $\geq 4$  years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler*. 2022;28:925-932.
- 6) ユプリズナ®点滴静注 100 mg 適正使用ガイド

### 15. リツキシマブ

リツキシマブは、CD20 に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、CD 20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬（リツキサン®）として 2001 年 9 月から臨床現場で使用されてきた薬剤である。

#### 有効性

リツキシマブは、腫瘍化した B 細胞のみでなく、免疫細胞としての B 細胞を除去する治療法、すなわち B 細胞枯渇療法として、様々な免疫性疾患へ応用されるようになった。NMO に対する有効性も 2005 年に報告され<sup>1)</sup>、以降は off-label drug として一部の国で使用される中、リツキシマブの承認申請を目的とした医師主導治験（RIN-1 試験）が我が国で着手され、その有効性と安全性が報告された<sup>2)</sup>。

RIN-1 試験では、ステロイド治療中の AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者 38 名が参加し、初回再発までの時間が主要評価項目として設定された。ステロイド（PSL 換算で 5~30 mg/日内服）は、月 10%程度を目安にテーパリングを行い、半年毎に治験薬が投与された。治験期間 72 週の間、プラセボ群で 7 件の再発がみられたのに対し、リツキシマブ群での再発はなく、有意差（生存分析による log-rank テスト： $p=0.0058$ 、群間差 36.8% [95%CI: 12.3~65.5]) が認められた。再発のない患者割合は、72 週時点でプラセボ群 63.2%、実薬群で 100%と良好であった。副次評価項目では、神経学的な評価が EDSS と Quantification of Optic nerve and Spinal cord Impairment (QOSI) を用いて行われ、ベースラインから最終観察時点までの変化量は実薬群とプラセボ群で、EDSS が各々 -0.32 (95%CI: -0.62~-0.01) と -0.26 (95%CI: -0.77~-0.25)、QOSI が各々 -1.16 (95%CI: -2.31~-0.01) と 0.63 (95%CI: -0.62~1.88) であり、QOSI による神経学的評価で有意差（群間差 -1.79 [95%CI: -3.43~-0.15,  $p=0.0331$ ]) が確認された。リツキシマブに関するシステマティックレビューによる 732 名の解析では、ARR の低下 (-1.57 [95%CI: -1.78~-1.35]) と EDSS の低下 (-0.57 [95%CI: -0.69~-0.44]) が報告されている<sup>3)</sup>。

RIN-2 試験は、RIN-1 試験後のオープン継続試験であり、RIN-1 試験参加者 33 名（内プラセボ群 16 名）が参加した<sup>4)</sup>。リツキシマブの継続治療は、リンパ球サブセット検査による B 細胞モニタリングを行い、B 細胞枯渇状態が消失した場合に、リツキシマブの追加投与（1g、隔週）が行われた。投与回数は 3 クール（中央値）、投与間隔は 9.5 ヶ月（中央値）であり、平均観察期間 1.74 年であった。2 例の再発が生じ、RIN-1 試験（プラセボ群）の ARR は 0.321 回/人年から、0.035 回/人年へ低下しており、良好な長期有効性を示した。リツキシマブの反復投与方法として、リンパ球サブセット検査を行わずに、半年毎に 1g（1 回）のみを定期的に投与する方法の推奨もある<sup>5)</sup>。

リツキシマブと他剤との直接比較試験が、オープン試験であるものの RCT として行われている。アザチオプリンとの比較で、主要評価項目としての ARR は、リツキシマブ群では 1.30 (SD 0.68) から 0.21 (SD 0.42)、アザチオプリン群では 1.00 (SD 0.38) から 0.51 (SD 0.55) と有意に低下し、その変化量はリツキシマブで優位に大きかった<sup>6)</sup>。EDSS の変化量も各々、リツキシマブ群 0.98 (SD 1.14)、アザチオプリン群 0.44 (SD 0.54) であり、リツキシマブ群の方が優位に低下していた。

#### 副作用・安全性

臨床上問題となりやすい副作用は、点滴時に生じる infusion reaction である。悪寒や発熱、搔痒感、咳、血管浮腫、喉の違和感や目の充血などのアレルギー症状、重篤な場合には血圧低下などのアナフィラキシー症状が出現する。注入速度を最初に上げた後、30~60 分の間によく発現する。特に、初回の点滴時はその頻度が高いため、患者の近くで注意深く観察することが望ましい。Infusion reaction 発現時には予定された点滴速度の増加はせずに、速度を維持、または半減して患者観察を続ける。場合によ

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

っては一時中断し、軽快後に再開することが必要になるものの、予定量の投与は概ね可能である。

投与予定前に、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定することでキャリア及び既往感染者をスクリーニングし、必要に応じて HBV DNA 量のモニタリングや肝臓専門医へ紹介を行う<sup>7)</sup>。

投与後は、生ワクチンの使用が不可、不活化ワクチンはその効果が減弱する。そのため、必要なワクチンは、リツキシマブ導入4週間前には済ましておくことが望ましい。

リツキシマブの長期使用では、低ガンマグロブリン血症が合併することが知られているため<sup>8)</sup>、定期的な血液検査が望ましい。リツキシマブ治療に伴う PML リスクが知られているが、NMOSD 患者における PML の報告はない<sup>9)</sup>。

#### どのように使用するか？

リツキサン適性使用ガイドを参照することが望まれるが、NMOSD 患者に対する投与の概略は以下の通りである。

1. 対象：AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者
2. 導入時期：急性期治療後、通常ステロイド内服・テーパリングが行われるが、RIN-1 試験に準じると、ステロイド内服量が 30 mg/日以下となり、病状が安定した時点で、導入を検討するとよい。リツキシマブ開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に嚴重な注意が必要であり、経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限に留め、漫然と中用量以上を継続することは避ける。基本的に、リツキシマブによる治療は単剤治療が望ましい<sup>5)</sup>。ただ、リツキシマブ点滴開始後1～2ヶ月は疾患活動性が不安定になるため、ステロイドは減量せずに固定する。その後のステロイドテーパリングは、比較的早い減量が可能である。(RIN-2 試験<sup>4)</sup>では、PSL 10 mg/日までの内服であれば週 5 mgの減量を行い、それ以下では週 2.5 mgずつ減量・中止が行われたが、ステロイド離脱症候群に注意する)。
3. 導入前：B型肝炎の有無を確認するため、HBs 抗原/抗体、HBc 抗体の測定を行う。
4. 前投薬：点滴の30分前に内服(解熱鎮痛薬、及び抗ヒスタミン薬)を行う。
5. 点滴作成：生食 500ml で薬剤を 10 倍希釈 (1mg/ml) するが、1～4mg/ml に希釈することも可能である。初回投与(導入療法)は、リツキサン 375mg/m<sup>2</sup>を週 1 回、4 回反復。2クール目以降(維持療法)は、1g 投与(隔週で合計 2 回投与)を行う。
6. 点滴速度とインフュージョンリアクション対策：初回は、50mg/h から開始し、30分ごとに 50mg/h ずつ増量し、最大 400mg/h まで増量可能。初回投与時に問題がなければ、2回目以降は 100mg/h から開始し、30分ごとに 100mg/h ずつ増量し、最大 400mg/h まで増量可能である。
7. 投与間隔：6ヶ月毎
8. 有効性評価：再発の有無を観察する。
9. 安全性評価：感染症、及び長期使用時には免疫グロブリン値 (IgG, IgA, IgM) の低下がないか確認することが望ましい。
10. 再発時の対応：通常急性期治療を行う。

再発が生じた場合、リツキシマブの薬効、すなわち B 細胞枯渇が得られているかの確認をすることが望ましく、末梢血リンパ球サブセット検査 (B 細胞マーカー CD19, CD20) で評価を行う。B 細胞の枯渇状態での再発であれば、他剤への切り替えを検討する必要がある。

#### 文献

- 1) Cree BA, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### III 各治療薬概要

- optica. *Neurology*. 2005;64:1270-1272.
- 2) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020;19:298-306.
  - 3) Wang Y, Chang H, Zhang X, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: An update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;50:102843.
  - 4) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomized clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study): B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. 2022;60:103730.
  - 5) Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of Rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018;174:255-264.
  - 6) Nikoo Z, et al: Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017;264:2003-2009.
  - 7) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン (3.4版) 2021年5月
  - 8) Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, et al. Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8:e977.
  - 9) Wang H, Zhou J, Li Y, et al. Adverse events of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211056710.

日本で使用可能な MS における DMD (No. 1)

	IFNβ-1b	IFNβ-1a	グラチラマー酢酸塩	フィンゴリモド
商品名	ベタフェロン*	アボネックス*	コパキソン*	イムセラ*・ジレニア*
日本での承認年月	2000年9月	2006年7月	2015年9月	2011年9月
米国での承認年月	1993年7月	1996年5月	1996年12月	2010年9月
欧州での承認年月	1995年11月	1997年3月	2000年8月(英国)	2011年3月
主な作用機序	免疫調節作用	免疫調節作用	免疫調節作用	二次リンパ組織から末梢血中へのリンパ球の移出を抑制
効能・効果	再発予防及び進行抑制	再発予防	再発予防	再発予防及び身体的障害の進行抑制
投与経路	皮下注射	筋肉内注射	皮下注射	経口
維持期投与量・頻度	800万国際単位・隔日	30μg・週1回	20mg・1日1回	0.5mg・1日1回
注意すべき副作用	インフルエンザ様症状 注射部位反応 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	インフルエンザ様症状 注射部位紅斑 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	注射部位反応 注射直後反応 過敏性反応	初回投与時の徐脈性不整脈 感染症 (帯状疱疹・PML・クリプトコッカス感染症など) 肝機能異常 黄斑浮腫
併用禁忌薬	小柴胡湯	小柴胡湯	添付文書上記載なし	生ワクチン クラス Ia 抗不整脈剤 クラス III 抗不整脈剤
維持期での年間薬価(概算)	153万円	164万円	205万円	298万円

妊娠・授乳期間中の投与に関しては、Q2-02-02を参照



日本で使用可能な MS における DMD (No. 2)

	フマル酸ジメチル	ナタリズマブ	オフアツムマブ	シポニモド
商品名	テクフィデラ*	タイサブリ*	ケシンプタ*	メーゼント*
日本での承認年月	2016年12月	2014年3月	2021年3月	2020年6月
米国での承認年月	2013年3月	2004年11月	2020年8月	2019年3月
欧州での承認年月	2014年1月	2006年6月	2021年3月	2020年1月
主な作用機序	抗炎症作用 抗酸化作用	リンパ球の血液脳関門の通過を抑制	Bリンパ球除去	二次リンパ組織から末梢血中へのリンパ球の移出を抑制
効能・効果	再発予防及び身体的障害の進行抑制	再発予防及び身体的障害の進行抑制	再発予防及び身体的障害の進行抑制（再発寛解型多発性硬化症・疾患活動性を有する二次性進行型多発性硬化症）	二次性進行型多発性硬化症の再発予防及び身体的障害の進行抑制
投与経路	経口	点滴静注	皮下注射	経口
維持期投与量・頻度	240mg・1日2回	300mg・4週に1回	20mg・4週に1回	2mg・1日1回
注意すべき副作用	潮紅・皮膚症状（掻痒，あかみ，灼熱感など） 消化器系症状（下痢・腹痛・悪心など） 肝機能障害 白血球数・リンパ球数減少 感染症（PMLを含む） 急性腎不全 アナフィラキシー	投与時反応 過敏症 PML	感染症 注射に伴う全身反応 注射部位反応 血中IgM減少 （PMLに関しては不明）	初回投与時の徐脈性不整脈 感染症 （帯状疱疹・クリプトコッカス感染症など，PMLに関しては不明） 肝機能異常 黄斑浮腫
併用禁忌薬	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	生ワクチン クラス Ia 抗不整脈剤 クラス III 抗不整脈剤
維持期での年間薬剤費（概算）	302万円	299万円	300万円	316万円

妊娠・授乳期間中の投与に関しては，Q2-02-02を参照

日本で使用可能な NMOSD に対する生物学的製剤

	エクリズマブ	サトラリズマブ	イネビリズマブ	リツキシマブ
商品名	ソリリス®	エンズプリング®	ユプリズナ®	リツキサン®
日本での承認日	2019年11月	2020年6月	2021年3月	2022年6月
米国での承認日	2019年6月	2020年8月	2020年6月	—
欧州での承認日	2019年8月	2021年6月	2022年4月	—
主な作用機序	終末補体阻害	IL-6 受容体阻害	CD19 発現細胞除去	CD20 発現細胞除去
効能・効果	再発予防	再発予防	再発予防	再発予防
投与経路	点滴静注	皮下注射	点滴静注	点滴静注
維持期投与量・頻度	1,200mg・2週に1回	120mg・4週に1回	300mg・6ヶ月に1回	1,000mg/bodyを2週間間隔で2回・6ヶ月毎
注意すべき副作用	髄膜炎菌感染症 その他の感染症 Infusion reaction	感染症 アナフィラキシー 白血球減少 肝機能障害 免疫グロブリン低下	Infusion reaction 感染症（PML に関しては不明）	Infusion reaction 感染症（PML のリスクあり） 肝機能異常 免疫グロブリン低下
併用禁忌薬	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし
維持期での年間薬剤費 （概算）	6,446万円	1,990万円	2,097万円	95万円

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

#### 1. 検査・治療等の保険適用について

##### 1) 検査の保険適用について

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療において、医学的根拠に基づき、鑑別診断を含めた目的で実施される血液検査、髄液検査は疑い病名を記載の上であれば保険適用である。また、汎用される以下の検査（表1）は保険適用である。なお、場合によって検査が必要となる AQP4 抗体 CBA 法及び MOG 抗体の測定は保険適用外である（2023年1月現在）。

表1

検査内容（医科点数表区分）	保険上の注意
血液検査、髄液検査、MRI 検査（E202）、中心フリッカー試験（D282）、光干渉断層計（OCT）検査、眼底検査、量的視野検査（D260）、脳誘発電位検査（D236、D239）〔聴性脳幹誘発電位（BAEP）、視覚誘発電位（VEP）、体性感覚誘発電位（SEP）〕	鑑別する疑い病名を記載し、経過観察時は「再発疑い」病名を記載する。
運動誘発電位（MEP）	診断時のみ
AQP4 抗体（D014）ELISA 法	NMOSD の診断目的 * 診断確定後の測定は原則認められない。
髄液 IgG index/OB/MBP（D004）	MS の診断目的 * 診断確定後の複数回測定は原則認められない。
薬物代謝酵素 CYP2C9 遺伝子多型（D006-7）	SPMS 患者に対するシボニモドの投与の可否の判定、又は投与量の判定を目的とする。患者1人につき1回に限り算定し、本検査が必要と判断した医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが必要。
神経学的検査（D239-3）	施設基準を満たすとして届け出た医師（専ら神経疾患の診療を担当した経験を10年以上有する者に限る）が、既定に準じた神経学的チャートを用いて神経学的診察・記録・説明を行った場合に算定できる。医学的根拠がある場合には複数回の算定も認められる。

##### 2) 急性増悪時の治療の保険適用について

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における急性増悪時のステロイドパルス療法はメチルプレドニゾロンが「MSの急性増悪」、デキサメサゾン、プレドニゾロン、リンデロンは「MS（視束脊髄炎を含む）」として保険適用になっている。コハク酸メチルプレドニゾロンナトリウム（主な製品名ソルメドロール®）は「多発性硬化症の急性増悪」は保険適用となっているが、「脳炎・脳症」及び「脊髄炎」、「視神経炎」、「パルス療法としての使用」、「急性散在性脳脊髄炎（ADEM）」に対しても社会保険診療報酬支払基金より保険上査定しないという通知がでており、厚生労働省からも通知がでていることから、前記診断の状況であれば医療保険で使用できる。医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

また、血漿浄化療法（J039）はMSについては保険適用であり、「実施回数は、一連につき月7回を限度として3月間に限って算定する」となっている。NMOSDの急性増悪にも使用される血漿交換療法

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

法は保険適用外であり、IVIgは一製剤で「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合で、原則としてAQP4抗体陽性患者）」の保険適用があるが、それ以外の病態の時には診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

#### 3) DMDの保険適用について

再発または進行を予防する観点のDMDとしてはMSではIFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a, フィンゴリモド, ナタリズマブ, GA, DMF, シポニモド, オファツムマブが, NMOSDではエクリズマブ, サトラリズマブ, イネビリズマブ, リツキシマブが保険適用となっている。なお, MOGADとして保険適用になっている薬剤はない(2023年1月現在)。また, プレドニゾロンは「視神経炎」「脊髄炎」「多発性硬化症」に保険適用があるが, 多くの免疫抑制剤はMS・NMOSD両者において保険適用外である。ただし, アザチオプリンの「視神経脊髄炎」, シクロホスファミドの「多発性硬化症」における使用は社会保険診療報酬支払基金より保険上査定しないという通知がでており, 厚生労働省からも通知がでていることから医療保険で使用できる。医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

#### 4) リハビリテーションの保険適用について

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療におけるリハビリテーションは「基本的動作能力の回復等を通して, 実用的な日常生活における諸活動の自立を図るために」行うものであり, 中枢神経系炎症性脱髄疾患のリハビリテーションは脳血管疾患等リハビリテーション料(H001)として算定する。対象疾患3.として「多発性硬化症, (中略)その他の神経疾患の患者」と記載されており, 中枢神経系炎症性脱髄疾患全般が対象となりうる。また, 期間に関しては「発症, 手術若しくは急性増悪又は最初に診断された日から180日を超えてリハビリテーションを行った場合は, 1月13単位に限り, 算定できるものとする」となっており, 維持期・生活期リハビリテーションについては介護保険サービスに移行することが基本となっている。ただし, 対象となる疾患のうち「治療上有効であると医学的に判断される場合」については「標準的算定日数を超えた場合であっても, 標準的算定日数内の期間と同様に算定できる」とされているが, 診療録及び診療報酬明細書に根拠を記載する必要がある。

#### 5) DMDの医療費について

MS・NMOSDにおける医療費については, ほとんどの患者は難病制度等を利用することにより医療費の自己負担は低額に抑えられている。詳細は後述されるが(IV 2.1), 難病制度の医療費補助を「軽症高額」として受ける場合, その認定基準を満たすまでの期間における高額医療については, 高額療養費制度は使えるものの, 難病制度の医療費補助は受けられないため, 注意が必要である。

しかし, 医療経済全体に与える影響からは, 高額薬剤の使用については適切に行うことが求められている。このような場合の考え方として費用対効果を算出し, 薬価に見合った効果があるのかを検討する方法があるが, 現在の日本の費用対効果分析の対象から難病は原則除外されている。また, 新薬に関しては副作用を含め長期予後の情報が得られないため, 実際には短期的な効果に基づいた分析しかできない。今後, 疾患特異的QOL評価の在り方や, 介護費用, 本人・家族の逸失利益なども勘案した費用対効果算出の研究が求められる。また, 高額新薬に関しては最適使用推進ガイドラインの遵守が求められる。

\*「III. 各治療概要」最後にMSのDMD及びNMOSDの生物学的製剤(再発予防薬)の年間薬価概算を示す。

#### 6) その他

保険適用外使用についての査定の状況は地域によっても異なるため, 留意されたい。

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

#### 参考資料

- 1) 社会保険診療報酬支払基金 診療報酬の審査 審査情報提供事例  
<https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/index.html> (最終アクセス 2022年12月12日)

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

#### 2. 利用可能な福祉制度や社会資源について

利用できる可能性のある制度として「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成26年法律第50号、以下難病法）、「障害者総合支援法」、小児の場合は「児童福祉法」（平成26年法律第47号）による小児慢性特定疾病対策事業、65歳以上の場合「介護保険」、傷病手当金、障害年金、高額療養費・高額介護合算療養費制度、医療費控除などがある。

1) 難病法〔平成27年（2015年）1月1日施行、令和4年（2022年）4月時点で医療費助成対象疾病は338疾病〕

MS・NMOSDは国の指定難病（指定難病13）に指定されており、申請により難病法による医療費助成が行われている。医療費補助を受けるためには要件を満たす必要があり、指定難病として定められている診断基準を満たし、かつ1) 病状が重症〔総合障害度（EDSS）4.5以上または視覚の重症度分類Ⅱ度以上〕の場合（一般）、2) 軽症ではあるが高額な治療を受けている場合（軽症高額：医療費総額が33,330円を超える月が支給認定申請月以前12月以内に3回以上ある場合）、さらに3) 高額治療を長期にわたり受けている場合（高額かつ長期：指定難病についての特定医療の月ごとの医療費総額が5万円を超える月が、申請日の月以前12月で既に6回以上ある場合）に、世帯（同じ保険に加入している人）の所得に応じて助成される<sup>1)</sup>。診断書（臨床調査個人票）と必要書類をあわせて、都道府県・指定都市の窓口で医療費助成の申請をし、審査の上、医療受給者証が交付される。医療受給者証は原則1年ごとの更新申請が必要となる。尚、指定難病の医療費の給付を受けることができるのは、原則として指定医療機関で行われた医療に限られる。

新規に診断書を作成できるのは難病指定医のみだが、更新書類は協力難病指定医でも作成できる。

2) 障害者総合支援法

平成25年（2013年）4月より、難病等が障害者総合支援法の対象となり、令和3年（2021年）11月からは366疾病が対象となり、障害者手帳を取得していなくてもMS・NMOSDも対象である。肢体不自由などの障害がある場合には、身体障害者手帳の申請を行い、等級に応じたサービス（障害福祉サービス・相談支援・補装具及び地域生活支援事業等）を受けることができる<sup>2)</sup>。その際にも、主治医より医師意見書が必要となり、障害程度区分調査をうけ、障害支援区分が認定される。また、市町村によって身体障害者手帳保持者に対して、保険診療における医療費の自己負担額の一部を助成する制度を実施している。対象者となる障害の種類や程度、助成額などは実施する市町村により異なる。また、対象者に所得制限が設けられている場合もある。

3) 小児慢性特定疾病対策事業〔平成27年（2015年）1月1日施行、令和4年（2021年）4月時点で16疾患群788疾病（包括的病名を除く）が対象〕

小児慢性特定疾病に対する情報は、小児慢性特定疾病情報センターポータルウェブサイト<sup>3)</sup>で得ることができる。成人と同様に医療費助成制度があり、さらに自立支援事業、日常生活用具給付事業もある。本事業において該当する病名は11神経・筋疾患群に分類されている「多発性硬化症」である。

4) 介護保険

他の一部の難病と異なり、MS・NMOSDは介護保険の2号該当（40歳以上であれば被保険者として認める）には指定されていない。そのため、65歳以上でないと介護保険は適応とならない。65歳以上であれば通常の介護保険の手続きで申請できる。

5) 傷病手当金

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

病気やけがのために会社を休み、事業主から十分な報酬が受けられない場合に、生活を保障するために支給開始日から通算して1年6か月まで支給される。

#### 6) 障害年金

初診日に国民年金または厚生年金に加入しており保険料を納めていた場合、病気やケガで障害がある状態になったときは、生活を保障するため障害年金が支給される。原則として初診日から1年6ヶ月を経過した時点で、一定程度以上の障害状態にあることが要件となる。障害年金の等級は障害者手帳の等級とは異なる。また、障害者手帳がなくとも申請できるが、老年年金を受け取っている場合には申請できない。

#### 7) 高額療養費・高額介護合算療養費制度

医療費の自己負担額が高額となった場合に、所得区分により自己負担限度額（70歳未満と70歳以上で異なる）が定められている。同一世帯で1年間に3回以上高額療養費の支給を受けている場合は多数該当として4回目からの自己負担限度額が変わる。

#### 8) 医療費控除

本人や家族の分を含め1年間に支払った医療費が一定額（10万円または総所得金額等が200万円未満の場合は総所得金額等の5%）を超えたときに、納めた税金の一部が戻ってくる制度である。

### 参考資料

- 1) 多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病13） - 難病情報センター（nanbyou.or.jp）.  
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3807>
- 2) 障害者総合支援法の対象疾病（難病等） | 厚生労働省（mhlw.go.jp）.  
[https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi\\_kaigo/shougaisahukushi/hani/index.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaisahukushi/hani/index.html)
- 3) 小児慢性特定疾病情報センター. <https://www.shouman.jp/>

## 第1章 中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

### IV 医療経済学的側面及び社会資源の活用

#### 3. 療養・就労両立支援について

##### 1) 中枢神経系炎症性脱髄疾患の療養について

後遺症により何らかの介護が必要になった場合、同居する家族などによる介護のほかに介護保険や障害者自立支援法の制度によりホームヘルパー、訪問入浴、デイサービスなどが利用できる。重症度により、介護区分や障害区分が市区町村にて認定され利用できる支給額が決定され、支給額の範囲内であれば、1割の自己負担で利用できる。

MSは別表7「厚生労働大臣が定める特定疾病等」に指定されており、訪問看護を医療保険で利用することができる。さらに、回数制限がないため、週に4回以上の訪問看護が受けられ、複数の訪問看護ステーションからの訪問や1日に複数回の訪問も可能となる。

##### 2) 中枢神経系炎症性脱髄疾患の就労継続について

一般に、障害を抱えながら新たに就職先を確保するのは困難を伴うこともあるので、患者自身が就労継続を望んでいる場合は、以下に述べる援助等を利用してできるだけ継続できるようにする。

難病に限らず一般的な疾病と仕事の両立支援サービスとして、各都道府県労働局を中心に「地域両立支援推進チーム」が設置され、患者に寄り添って、主治医及び会社・産業医と連絡を取り合う役割の両立支援コーディネーターが養成されている。(詳細は、厚生労働省ホームページ治療と仕事の両立について、<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115267.html>を参照にされたい。)

難病の場合、身体障害が重度でなくとも、本疾患の特徴でもある易疲労性や排尿障害など、就労に差しさわりがある場合、外見として障害が目立たないために周囲の理解を得にくい。稀少であり、再発が起こりうる精神的な負担など一般の方には想像しにくい疾病である。なかなか理解されにくい難病の特性を踏まえた上で、産業保健職や人事担当者に難病の就労支援について留意すべき点をコンパクトにわかりやすく説明し、主治医や当事者が産業医や上司に説明するときなどにも役に立つツールとして「難病に罹患した従業員の就労支援ハンドブック」等<sup>1-9)</sup>が作成されその中でMSについての説明も行われている。

難病は障害として認定されており、障害者手帳を持っていなくても、障害者施策の様々なサービスを利用することができる。特に、障害者に対して事業主が提供しなければならない義務である合理的配慮は、難病に対しても行わなければならないことになっている。(平成28年4月1日改正 障害者雇用促進法改正法)

##### 3) 療養生活や就労についての相談先

医療機関、または難病診療連携拠点病院等の相談支援センター(医療ソーシャルワーカーや看護職などの相談員)、都道府県で指定されている難病相談支援センターが、難病患者の就労相談の最初の窓口になる。そこから図1に示す様な様々な就労支援の機関に適宜紹介してもらう。難病の就労支援は、ジョブコーチ支援や雇用主への助成金など様々な利用できるサービスがあるが、国の制度とともに都道府県でも独自の制度を持っているところもあり、それぞれ確認が必要である。



図1



参考資料 2) より

### 参考資料

- 1) 産業保健職・人事担当者向け 難病に罹患した従業員の就労支援ハンドブック (2016.2) 多発性硬化症 P6 <http://www.med.kitasato-u.ac.jp/publichealth/docs/handbook.pdf>
- 2) 始まっています！難病のある人の就労支援、治療と仕事の両立支援 (2021.3) [https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002lrx-att/kyouzai69\\_2.pdf](https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002lrx-att/kyouzai69_2.pdf)
- 3) 難病のある人の就労支援活用ガイド (2021.3) <https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002iv0-att/kyouzai68.pdf>
- 4) 難病のある人の職業リハビリテーション ハンドブック Q&A (2021.3) 多発性硬化症 P6,8 <https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002m48-att/kyouzai70.pdf>
- 5) 難病のある人の雇用管理マニュアル (2018.3) 多発性硬化症 P60 <https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/p8ocur0000000x70-att/kyouzai56.pdf>
- 6) 健康管理と職業生活の両立ワークブック 難病編 (2018.4) 多発性硬化症 P50,67,79,80,90 [https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload\\_files/fromkenkyuhan20180301.pdf](https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/fromkenkyuhan20180301.pdf)
- 7) 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン (2020.3) <https://www.mhlw.go.jp/content/11200000/000912019.pdf>
- 8) 企業・医療機関連携マニュアル (2020.3) <https://www.mhlw.go.jp/content/11200000/000780069.pdf>
- 9) 難病のある人の就労支援のために (2016.6) P8-13,16-17,28,31,39,41 <https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/p8ocur0000000y9w-att/kyouzai36.pdf>

## 第2章作成について

第2章のCQ、第3章のQ&Aの課題を検討するにあたって、第2章のCQでは、『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver.3.0』（公益財団法人 日本医療機能評価機構）を参考に、GRADEシステムを運用した。まずは、臨床現場で重要と思われる課題を委員から挙げてもらった後、MS・NMOSD・MOGADの専門家でも意見が分かると考えられる課題で、以下の2つの条件を満たすものを第2章で、それ以外の臨床課題、つまり、「専門家の意見がある程度一致しているもの」や「重要な臨床課題であるが、CQにできないもの」を第3章で扱うこととした。

1. 複数の選択肢が存在し、益と害のバランスが不明瞭であるため方向性が定まっていない臨床上の課題（専門家の間でも意見が分かるとであろうと考えられる課題）である。
2. その選択の違いが患者の重要なアウトカムに多大な影響を及ぼす可能性がある。

委員から挙げられた臨床課題を議論し、候補を絞り、投票の結果、第2章ではMS3, NMOSD1, MOGAD1の計5つの重要臨床課題を取り上げることとなった。これらの課題では、CQの構成要素「PICO（P：patients, Problem, Population, I：Intervention, C：Comparison, Controls, Comparators, O：Outcomes）」を抽出し、抽出したOの相対的重要性を評価し、最後に抽出した構成要素を用いてCQを表現した。

アウトカムの採用にあたっては、以下のスケールに従って投票した。

アウトカムとしての重要性の等級スケール

1～3点 重要でない      4～6点 重要だが重大でない      7～9点 重大である

中央値が4以上のアウトカムを採用することとしたが、上限を設け、各CQあたり、最大7個までとした（中央値が4以上のアウトカムが7個以上の場合は、中央値が高い順に上から7個採用し、カットオフ近辺で中央値が同じ値の場合には、平均値の高い方から採用とした）。結果、すべてのCQで、アウトカムは7個以内の採用となった。投票結果の詳細は、後述のシステムティック・レビュー（SR）の項目にまとめて記載する。

アウトカム確定後、SRチームにてSRが行われ、その後、レポートがまとめられた（後述のSR参照）。それらを元に、委員長を中心とする数名の委員で推奨文案を作成した後、パネル会議を行った。この過程でも、協力委員、患者の方々に議論に参加いただきコメントをいただき、適宜修正しながら、推奨文案や推奨度の投票を行い決定した。

それぞれのCQに対して、推奨の強さ、エビデンスの確実性は、以下の記載を採用した。

推奨の強さ：

- 1（強い）「実施する」または「実施しない」ことを推奨する。
- 2（弱い）「実施する」または「実施しない」ことを提案する。

推奨が「弱い」場合には、「条件付きでの推奨」となり、その場合の条件は「注記」で記載した。

エビデンスの確実性：

A（強）、B（中）、C（弱）、D（非常に弱い）

尚、推奨文の投票にあたっては、以下の同意度で行った。

1～3点 不適切／非同意      4～6点 不確定      7～9点 適切／同意

中央値が7～9点であれば「採用」、中央値－平均絶対偏差が6点を超過していれば「厳格な同意」、6点

以下であれば「見解不一致あり（不確定）」ということと決定したが、いずれも中央値は8以上、中央値－平均絶対偏差は7以上であった（各 CQ の項目を参照）。

以上のアウトカムや推奨文やその推奨の強さ等の議論・決定においては、modified Delphi 法を用い、いずれも、委員長を除く 19 名の委員の投票で決定した。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

CQ1：RRMS の診断早期にナタリズマブないしオファツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？

推奨文	診断早期に再発頻度や MRI 活動性が高い，さらには EDSS が高い，脳萎縮が強いなどの RRMS 患者においては，ナタリズマブないしオファツムマブで治療を開始することを推奨する（条件付き）。（推奨の強さ：2 弱，エビデンスの確実性：C 弱）
注記	予後不良因子，PML の発症リスク，患者の生活背景や価値観などを十分勘案する。

### 同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
9	0.79	8.21	8.21	5	9

### 【背景】

診断早期の RRMS の DMD 導入をどのようにするかは重要な課題である。現在，本邦では 8 種類の DMD が上市されており，特に診断早期の RRMS の DMD 導入をどのようにするかは重要な課題である。短期的に再発を抑制することはもちろん，長期的な進行や後遺症を如何に軽減するかは，若年成人で発症する MS の治療目標としては重要である一方で，副作用にも注意を払う必要があり，再発抑制効果の強い DMD を早期から導入するかは議論のあるところである。

### 【解説】

ナタリズマブやオファツムマブでは，MS の再発抑制及び身体障害の進行抑制に対して高い有効性が期待でき，二次性進行型への移行も低減できる可能性がある。ナタリズマブにおける PML の発症リスクは，Extended Interval Dosing (EID) により低減が期待できるが，まだデータとしては十分とは言えない。オファツムマブは比較的新しい薬剤で副作用や死亡に関するデータが十分とは言えず，他の B 細胞をターゲットとする治療薬から類推するに，感染症のリスク上昇や PML 発症の可能性は否定できない。益と害のバランスに関して十分なデータがあるとは言えないが，再発頻度や MRI 活動性が高い，さらには EDSS が高い，脳萎縮が強い場合には，予後不良因子，PML の発症リスク，患者の利便性・価値観などを十分勘案した上で，ナタリズマブやオファツムマブの選択になると思われる。

CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中）  C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する。明らかに当てはまる場合は「はい」とし，それ以外は，どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
- ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど，推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

説明：いずれのアウトカムに関するエビデンスも「低い」，ないし「非常に低い」という結果である。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど，推奨度が強くなる可能性が高い。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

### パネル会議での検討

#### a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューの要約を踏まえ、High efficacy drug としてのナタリズマブ、オファツムマブは、再発抑制及び身体障害抑制に関する有用性は期待できるものの、検討したアウトカムの多くでエビデンスに乏しく、その確実性としては「C弱」となった。

#### b) 利益と害のバランスはどうか？

High efficacy drug としてのナタリズマブ、オファツムマブは、MS の再発抑制及び身体障害抑制という点では利益が期待できるが、ナタリズマブ、オファツムマブにおける副作用に注意が必要である。

#### c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

より強い効果を期待する、必要とする患者がいる。効果、副作用が同じであれば、病院において4週間毎に1時間以上かかる点滴であるナタリズマブと、4週間毎の皮下注射で在宅での自己注射が可能なオファツムマブでは患者にとっての利便性は違うと感じる。ただ、ナタリズマブでは、最近 EID を用いることも多いため、それとオファツムマブとの比較を考える必要がある。

#### d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

本邦では、MS の DMD における年間コストとしてはそれほど大きな違いはないが（「III. 各治療概要」MS における DMD 一覧表参照）、ナタリズマブを EID で用いた場合には薬剤費としては若干低くなる。ただし、ほとんどの患者は特定医療費の助成を受けており、患者負担としては、それほどの違いはないものと思われる。

#### e) 推奨のグレーディング

ナタリズマブやオファツムマブは有効性の高い薬剤で、MS の再発抑制及び身体障害の進行抑制に対しては強い効果が期待でき、二次性進行型への移行も低減できる可能性がある。一方で、ナタリズマブにおける PML 発症のリスクは、EID により低減が期待できるが、まだデータとしては十分とは言えない。オファツムマブは比較的新しい薬剤で副作用や死亡に関するデータが十分とは言えず、推奨としては「2（弱い推奨）」が妥当ではないかと結論した。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

CQ2：高齢 MS 患者において、DMD を中止することは推奨されるか？

推奨文	IFNβ-1a, IFNβ-1b, GA を使用している場合、継続による精神的・肉体的負担が大きく、長期的に活動性を有さず状態が安定している高齢 MS 患者においては、漸減・中止を推奨する（条件付き）（推奨の強さ：2 弱，エビデンスの確実性：D 非常に弱い）
注記	DMD を漸減・中止する場合、それによる疾患活動性上昇及び身体障害進行のリスクを医療者、患者ともに理解する必要がある。IFNβ-1a, IFNβ-1b, GA 以外の DMD に関してはデータが乏しく推奨できるほどのものはない。

### 同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.74	4	9

### 【背景】

高齢 MS 患者では、一般に疾患活動性が低下するとされている。DMD を中止することで、精神的・肉体的・経済的負担が軽減することが予想されるが、中止することで MS の再発や症状進行が進む可能性もあり、高齢者 MS 患者に DMD を継続すべきか中止すべきかは、意見が分かれるところである。

### 【解説】

これまでのデータからは DMD を継続することで、高齢者 MS 患者の死亡率低下や身体障害の悪化を抑制する可能性が示唆される一方で、DMD による副作用に関しては十分なデータがないため、不明な点が多い。DMD 中止のエビデンスのほとんどは IFN や GA に関するものであり、また、これらの薬剤で再発や脳 MRI 病巣がコントロールされている状態であれば、MS の疾患活動性はそれほど高くはないと考えられる。一般に、高齢になれば MS の疾患活動性は低下していくことが考えられ、継続による精神的・肉体的負担が大きい高齢者の場合は、DMD を中止することによるリスクの認識を共有した上で、漸減・中止を検討しても良いと思われる。一方、ナタリズマブやフィンゴリモドは中止によるリバウンドが懸念される上、データもほとんどないため、漸減・中止の推奨は難しいと判断した。

CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中）  C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
- ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい   いいえ

説明：いずれのアウトカムに関するエビデンスも「非常に低い」という結果である。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

### パネル会議での検討

#### a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューの要約を踏まえ、これまでの報告をみても高齢者の年齢の定義、それまで継続している DMD の種類などにバラツキがあり、しかも、経口 DMD や high efficacy の DMD に関する報告が少なく、エビデンスに乏しいため、その確実性としては「D 非常に弱い」となった。

#### b) 利益と害のバランスはどうか？

DMD を中止することによる精神的、金銭的負担の軽減はあるが、中止による MS の再燃やリバウンドの問題がある。特に、フィンゴリモドやナタリズマブなどの high efficacy の DMD では中止によるリバウンドは懸念されるため、これらの薬剤に関しては注意が必要である。

#### c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

金銭あるいは通院の負担から DMD を中止したい場合もあると思われるが、よく担当医と相談することが必要だと思われる。中止する場合でも、その後の再発のリスクも考え、定期的を受診した方が良いとの意見がある。生活状況や就労なども十分考慮すべきである。

#### d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

中止により金銭的負担は減るが、再発した場合には、その費用が必要になる。

#### e) 推奨のグレーディング

IFN $\beta$ -1a, IFN $\beta$ -1b, GA に関しては、継続の精神的・肉体的負担が大きく、長期的に疾患活動性を有さず状態が安定している高齢 MS 患者では、漸減・中止の検討をして良いが、データも少なく、推奨としては「2（弱い推奨）」が妥当ではないかと結論した。それ以外の薬剤に関しては、推奨できるほどのデータはない。一方、フィンゴリモドやナタリズマブなどの high efficacy の DMD の場合、漸減・他剤への変更・中止によりリバウンドを引き起こすリスクがあり、注意を要する。

第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

CQ3：SPMS 患者に、オファツムマブとシポニモドのいずれが推奨されるか？

推奨文	<p>1. SPMS にはオファツムマブ（エビデンスの確実性：B），シポニモド（エビデンスの確実性：A），いずれも推奨する（推奨の強さ：1 強）</p> <p>2. 再発や MRI での活動性を認める SPMS にはオファツムマブを推奨する（条件付き）。（推奨の強さ：2 弱，エビデンスの確実性：D 非常に弱）</p>
注記	<p>オファツムマブ，シポニモドいずれも SPMS に期待できるが，エビデンスとしてはシポニモドの方が強い。エビデンスには乏しいが，再発や MRI での活動性を認める場合，海外で使用されている他の抗 CD20 抗体の効果から，オファツムマブがより期待できるのではないかと推測される。</p>

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.84	6	9

【背景】

シポニモドが SPMS に認可され，オファツムマブも疾患活動性のある SPMS が保険適用となった。SPMS の見極め，どの DMD を使用するかは臨床の現場では悩ましい課題である。

【解説】

オファツムマブ，シポニモドでは，いずれも SPMS の再発・進行抑制が期待されるが，オファツムマブとシポニモドを直接比較した試験は存在しないため，どちらがより推奨されるかの判断は難しい。ただ，エビデンスはないものの，他の B 細胞治療薬の効果から類推するに，疾患活動性が高い SPMS に対しては，オファツムマブの方が有効性が高いのではないかと考えられ，パネル会議での議論では，疾患活動性の高い患者においてはオファツムマブをより推奨するかに関する回答を加えるべきとの意見が強かった。一方，害に関しては，十分なリスクのデータに乏しく，比較は難しいと判断した。

CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中）  C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する。明らかに当てはまる場合は「はい」とし，それ以外は，どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
- ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど，推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

説明：オファツムマブは SPMS を含む RCT で効果を示し，シポニモドは SPMS のみをターゲットとした RCT で主要評価項目を達成している。一方で，どのような SPMS において，オファツムマブとシポニモドを使い分けるかのエビデンスは乏しい。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）



## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

- ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。
- ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

### パネル会議での検討

#### a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューの要約を踏まえ、オフアツムマブは SPMS を含む RCT で効果を示し、シポニモドは SPMS のみをターゲットとした RCT で主要評価項目を達成しているというデータから、オフアツムマブは B、シポニモドは A と判断した。再発や MRI での活動性を認める場合にオフアツムマブの方がより効果が期待できるのではないかとということに対しては、エビデンスの確実性は D と判断した。

#### b) 利益と害のバランスはどうか？

どちらの薬剤も SPMS に対しての利益は期待できるが、それぞれの副作用が異なることもあり、利益と害のバランスの評価は難しい。ただ、シポニモドと作用機序が近いフィンゴリモドで PML の報告が本邦で複数あり、その点は注意が必要だと考えられた。

#### c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

患者の状態にあわせて薬剤の選択を第一に考えてほしいという意見の他、同じ効果が期待できる場合には、オフアツムマブとシポニモドでは投与方法等が異なるため、患者の好みも勘案してほしいとの意見があった。

#### d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

オフアツムマブとシポニモドでは、年間薬剤費としてはそれほど大きな差はなく、また、ほとんどの患者は特定医療費の助成を受けており、患者負担としては、それほど違いはないものと思われる。

#### e) 推奨のグレーディング

オフアツムマブとシポニモドでは、いずれも SPMS の再発・進行抑制が期待され、どちらも「推奨の強さ：1 強」が妥当となった。一方、どちらが推奨されるかに関しては、データは乏しいものの、他の B 細胞治療薬の効果から類推するに、疾患活動性が高い SPMS に対しては、オフアツムマブがより効果が期待できるのではないかととなり、推奨としては「2（弱い推奨）」が妥当ではないかと結論した。ただし、疾患活動性の高低に関しては、統一した意見はないため、それまでの再発や MRI 所見から個別に判断する必要がある。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

CQ4：AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を生物学的製剤で開始することは推奨されるか？

推奨文	AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者における再発予防として、生物学的製剤で開始することを推奨する（条件付き）（推奨の強さ：2 弱，エビデンスの確実性：C 弱）。ただし、使用する患者は十分検討を行う。
注記	<ul style="list-style-type: none"> <li>● 初発が生活に支障を来す症状である場合，急性期治療への反応性が乏しい場合，経口免疫抑制剤の使用が躊躇される場合などにおいて，生物学的製剤の開始を検討する。</li> <li>● 感染症に注意し，その対策が十分とれる体制・施設で行う。併存疾患にも十分注意する。</li> <li>● エクリズマブ，サトラリズマブ，イネビリズマブは非常に高額であり，国民医療費の増大の観点からコストベネフィットも考慮する。</li> </ul>

### 同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.68	7.32	8.05	7	9

### 【背景】

AQP4 抗体陽性 NMOSD は再発リスクが高く，1 回の再発でも重度の後遺症を呈することが多い。そのため，再発予防治療を慎重に行う必要がある。最近，複数の生物学的製剤が認可され，経口ステロイド薬，免疫抑制剤に加え，新しい選択肢が増えたものの，生物学的製剤では長期使用による影響に関するデータが十分とは言えず，また，薬価が高額である。この状況で，再発予防薬をどのように使用していくかは重要な臨床課題である。

### 【解説】

NMOSD の再発予防としては生物学的製剤のみで RCT があり，生物学製剤では再発抑制に関しては望ましい効果が十分期待できることから，メンバー全員の総意として推奨することは同意が得られたが，使用する患者の条件に関しては様々な意見があった。特に NMOSD を専門としない医師・医療機関では慎重にその開始を検討する文言を付記すべきという意見であった。そのため，推奨文の最後に「ただし，使用する患者は十分検討を行う。」という一文を加え，さらに，注記として生物学的製剤使用にあたり初発が生活に支障を来す症状である場合，急性期治療への反応性が乏しい場合，経口免疫抑制剤の使用が躊躇される場合などと記載し，薬剤費が経口免疫抑制剤と比べかなり高額でになることにも十分留意する必要があることを注記に記載することとなった。また，望ましくない効果（副作用）など，長期的な影響に関しては，まだ十分な情報があるとは言えず，今後のデータの蓄積が必要である。

CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する。明らかに当てはまる場合は「はい」とし，それ以外は，どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
- ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

説明：生物学的製剤は4種類すべて RCT が行われ、その有効性は確認できるが、それで開始した方が良いかどうかのエビデンスがないため、「弱い」と判断した。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。
- ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい  いいえ

パネル会議での検討

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューの要約を踏まえ、生物学的製剤の有効性を支持するデータはあるが、最初に使用すべきかのエビデンスが乏しい。経口免疫抑制剤と生物学的製剤の単剤での head to head でのデータが乏しい。以上から、エビデンスの確実性は C 弱と判断した。

b) 利益と害のバランスはどうか？

生物学的製剤を使用することによる NMOSD への利益が高いと思われるが、長期的使用による影響は未知のものも多く、害に関しては評価が難しい。ただ、感染症に対する注意は必要である。感染症リスクに関しては、生物学的製剤を単剤で使用することで減らせるであろう。

c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

効果に関してしっかりしたエビデンスがあることは患者も十分認識した方がよい。初発症状が重度であった場合、再発したら、という恐怖は常にあるため、確実に効果が望める薬剤を使ってほしい。点滴のための入院や通院を負担に感じることもあるため、十分にその薬剤のメリット、デメリットを伝えてほしい。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

エクリズマブ（維持期年間薬価 6,300 万円）、サトラリズマブ（維持期年間薬価 1,998 万円）、イネピリズマブ（維持期年間薬価 2,097 万円）などの生物学的製剤は高額なのに対して、アザチオプリン（100mg/日の場合）は 74,000 円/年程度であることから、これらの生物学的製剤の使用が増えれば国民医療費の増大を招くため、コスト・ベネフィットを考慮する必要もある。ただ、生物学的製剤を使用する場合は特定医療費の助成を受けることがほとんどであるため、患者負担としてはそれほど影響はないと思われる。尚、リツキシマブは維持期年間薬価は 95 万円程度である。

e) 推奨のグレーディング

いずれの生物学的製剤でも再発抑制効果は期待でき、一般に NMOSD の再発は重篤であることが多いため、生物学的製剤で開始することは推奨できる。ただ、感染に対する注意が必要であるため、それに対する体制も準備しておくこと、長期的な副作用に関して不明な薬剤もあること、さらに特にエクリズマブ、

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

サトラリズマブ、イネビリズマブは非常に高価な薬剤であることなどから、使用する患者は十分検討を行うことを推奨し、そのグレードは2弱とした。

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

CQ5：MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか？

推奨文	MOGAD 患者において、再発予防薬を推奨する（条件付き）（推奨の強さ：2 弱，エビデンスの確実性：D 非常に弱い）。
注記	約半数では再発しないとされているため、再発しない場合には、経過を注意深く観察し、漸減・中止を検討する。

### 同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.42	4	9

### 【背景】

MOGAD は一般的に急性期治療に反応しやすいとされるものの、再発を来すこともある。再発予防に関しては、コンセンサスが得られておらず、臨床現場では判断に迷うことも多い。

### 【解説】

MOGAD は全例で再発するわけではなく、どのようなケースが再発を来すかは不明である。再発予防薬の効果も十分に検討されているとは言えず、どのような薬剤を用いるかも含めて推奨度は弱い。また、対象が小児か、成人かによっても異なる可能性があり、今後のデータの蓄積が必要である。薬剤によっても利益と害のバランスが異なる、基本的には再発予防治療を行うが、経過を診ながら、再発しない場合には、漸減・中止を検討する。

CQ に対するエビデンス総体の総括（重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ）

A（強） B（中） C（弱） D（非常に弱い）

推奨の強さを決定するための評価項目（下記の項目について総合して判定する。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる。
- ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど、推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい いいえ

説明：MOGAD における RCT はなく、ほとんどが観察研究であることからエビデンスとしては「D 非常に低い」とした。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- ・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど、推奨度が強くなる可能性が高い。
- ・正味の益が小さければ小さいほど、有害事象が大きければ大きいほど、益の確実性が減じられ、推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる。

判定：はい いいえ

## 第2章 MS/NMO 診療における CQ と推奨（重要な臨床課題）（GRADE システムを導入した推奨）

### パネル会議での検討

#### a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューの要約を踏まえ、どういう患者を対象にするかが難しく、一般化は難しいと考えた。ただ、報告としては、再発している患者に対しての研究が多いので、再発予防を行っている患者のデータにバイアスが傾くのではないかと考えられた。そのため、エビデンスの確実性は D 非常に弱いとした。

#### b) 利益と害のバランスはどうか？

再発予防薬を導入することで、再発を抑制できる可能性がある。一方、半数程度は再発しないとされることから、再発予防薬が必要でない患者に投与している可能性が否定できない。再発する患者にとっては再発が抑制される利益があるが、そうでない患者には害のみになってしまう可能性がある。

#### c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

MOGAD に関してはデータも少なく、確実に言えることはあまりないことは理解できる。ただ、再発を繰り返す場合には、再発予防薬を検討してほしい。再発予防は好まない場合もあるかもしれないが、それで再発が減り、入院しなくて済むのであれば、検討してほしい。ステロイド薬は、美容的な問題などもあり、特に女性では、出来れば避けたい。

#### d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

ステロイド薬、免疫抑制剤、IVIg（特に前2者）であれば、薬剤費としては高額ではないと考えられる。

#### e) 推奨のグレーディング

約半数で再発することから、再発予防薬を導入することは推奨されるが、再発しない場合には早めに減量、中止を検討し、漫然と長期にわたり継続することは避ける。そこで、MOGAD に対する再発予防薬導入に関しては、非常に弱い推奨とした。

## 各 CQ におけるシステマティック レビュー

CQ1：再発寛解型 MS の診断早期にナタリズマブないしオフアツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？

CQ の構成要素	
P (Patient, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	成人
疾患・病態	診断早期の RRMS (treatment naïve)

I (Intervention) / C (Comparisons, Controls, Comparators)
ナタリズマブないしオフアツムマブ

### O (Outcomes) のリスト

Outcome の内容	益か害か	アウトカム投票結果					
		中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 身体障害	益	9	重大	0.32	8.68	7	9
O2 再発	益	9	重大	0.68	8.32	6	9
O3 認知機能障害	益	9	重大	0.68	8.32	5	9
O4 全死亡		8	重大	0.84	8.00	4	9
O5 二次進行型への移行	益	8	重大	0.94	7.79	5	9
O6 PML	害	8	重大	0.95	7.58	4	9
O7 QOL (忍容性を含めて)		7	重大	1.11	6.95	4	9

### 【システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ1 に関する文献を網羅的に検索した結果、ナタリズマブとベースライン薬 (IFNβ/GA) の直接比較を行った研究は観察研究の 1 編のみであった<sup>1)</sup>。そのため、ナタリズマブを含む high-efficacy treatment 群 (heDMD) とベースライン薬を含む moderate-efficacy treatment 群 (meDMD) の比較解析を行った 4 編<sup>2-5)</sup>、及び Markov model を用い QOL 解析を行った 4 編<sup>6-9)</sup>を加えた。さらに今回のシステマティックレビューの対象期間外ではあるが、オフアツムマブとテリフルノミドの RCT のうち、各薬剤で治療を開始した患者に限ってサブ解析を行った文献<sup>10)</sup>が 1 編報告されたために併せて評価を行った。アウトカム毎の採用文献は以下の表の通りである。

研究	O1_身体障害	O2_再発	O3_認知機能障害	O4_全死亡	O5_二次進行型への移行	O6_PML	O7_QOL
観察研究							
Spelman 2016 <sup>1)</sup>	○	○					



Harding 2019 <sup>2)</sup>	○	○		○		○	○
Buron 2020 <sup>3)</sup>	○	○					
Hänninen 2021 <sup>4)</sup>	○	○		○		○	○
Brown 2019 <sup>5)</sup>					○		
Markov model 研究							
Thompson 2008 <sup>6)</sup>							○
Campbell 2013 <sup>7)</sup>							○
Bargiela 2017 <sup>8)</sup>							○
Zimmermann 2018 <sup>9)</sup>							○
RCT のサブ解析 (システマティックレビュー対象期間外)							
Gärtner 2022 <sup>10)</sup>	○	○		○			○

### ① 身体障害

身体障害に関する文献は、ナタリズマブとベースライン薬を直接比較した観察研究 1 編<sup>1)</sup>と、ナタリズマブを含む heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 3 編<sup>2-4)</sup>、そしてオフアツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析研究 1 編<sup>10)</sup>であった。

ナタリズマブ 234 名とベースライン薬 300 名の直接比較では、背景因子を調整した上で 3 ヶ月継続した EDSS score 悪化 (3m-CDP) をアウトカムとして評価し、12 ヶ月の時点で両群間に有意差を認めず (ハザード比 0.74, 95%CI 0.37 to 2.68), 全治療期間においても同様であった (ハザード比 0.97, 95%CI 0.64 to 1.47)<sup>1)</sup>。

heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 3 編中 1 編では、背景因子を揃えた heDMD 群 194 人と meDMD 群 194 人において、EDSS score の悪化が 6 ヶ月継続 (6m-CDP) した症例の割合が、2 年及び 4 年時点いずれも heDMD 群の方が有意に少なかった<sup>3)</sup>。背景因子を揃えた heDMD 群及び meDMD 群各々 66 名の比較でも、3 年及び 5 年時点で heDMD 群の 6m-CDP が有意に少なかった<sup>4)</sup>。5 年間追跡しえた heDMD 群 41 例と meDMD 群 138 例の比較では、EDSS の上昇幅が heDMD 群で有意に低く抑えられており ( $p < 0.01$ ), また、6m-CDP が確認されるまでの期間が、heDMD 群の方で長かった<sup>2)</sup>。これら heDMD の効果を見た 3 編の 6m-CDP のリスクについてメタアナリシスを行ったところ、heDMD による有意な障害進行抑制効果が見られた (ハザード比 0.634, 95%CI 0.505 to 0.796)。ただし、ファンネルプロットの結果から出版バイアスが疑われた。

オフアツムマブに関しては、テリフルノミドを対照薬とした RCT のうち、各薬剤で治療を開始した患者に限ったサブ解析 (オフアツムマブ 314 名, テリフルノミド 301 名)<sup>10)</sup>が報告された。それによると 6m-CDP のリスクはオフアツムマブ群の方が低いという結果であった (ハザード比 0.54, 95%CI 0.30 to 0.98,  $p=0.044$ ; 3m-CDP はハザード比 0.62, 95%CI 0.37 to 1.03,  $p=0.065$  と有意差なし)。また 6 ヶ月継続した再発によらない障害進行 (6m-PIRA) のリスクもオフアツムマブ群の方が低かった (ハザード比 0.44, 95%CI 0.20 to 1.00,  $p=0.049$ ; 3m-PIRA はハザード比 0.55, 95%CI 0.27 to 1.11,  $p=0.096$  と有意差なし)。

以上から、治療歴のない診断早期 RRMS 患者に対し heDMD で治療を開始することが、身体障害の進行抑制に有用と示唆されるものの、オフアツムマブに関してはアウトカムにより結果の一貫性が乏しいこと、ナタリズマブ単独治療群での解析結果では優位性が示されなかったことから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ② 再発

再発に関する文献は、①同様、ナタリズマブとベースライン薬の直接比較を行った観察研究 1 編<sup>1)</sup>と、ナタリズマブを含む heDMD 群と、meDMD 群の比較を行った 3 編<sup>2-4)</sup>、そしてオフアツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析研究 1 編<sup>10)</sup>であった。

ナタリズマブ群とベースライン薬群の比較では、再発を認めた割合がナタリズマブ群 20.7%、プラセボ群 61.2%、再発までの期間のハザード比 0.36 (95%CI 0.38 to 0.47) とナタリズマブの有効性を示している<sup>1)</sup>。

一方で、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った文献では、2 編でフォローアップ期間中の初回再発をアウトカムとして評価したところ、いずれも heDMD 群でのリスク低下が報告されており<sup>3,4)</sup>、メタアナリシスを行っても heDMD 群の優位性が示された (ハザード比 0.592, 95%CI 0.426 to 0.823)。また、残り 1 編でも、ARR (中央値) が heDMD 群で 0, meDMD 群で 0.16 と heDMD 群の再発に対する有効性が示されている<sup>2)</sup>。しかしながら、いずれの文献もナタリズマブ単剤での評価ではないため非直接性が非常に深刻であり、とても深刻なバイアスリスクも有すると判断した。

オフアツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析では、オフアツムマブがテリフルノミドと比較し ARR を 50%低下させた (0.09 vs. 0.18, rate ratio 0.50 [95%CI 0.33 to 0.74])<sup>10)</sup>。

以上より、治療歴のない診断早期 RRMS 患者に対しナタリズマブを含む heDMD で治療を開始することが、再発抑制に有用であることが示唆され、一貫性に問題ないものの、バイアスリスク、非直接性を考慮し、エビデンスの確実性は「低 (C)」と判断した。

## ③ 認知機能障害

認知機能障害をアウトカムとして評価した文献はなくエビデンスは評価できない。

## ④ 全死亡

本アウトカムに関する文献は、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 2 編<sup>2,4)</sup>と、オフアツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析研究 1 編<sup>10)</sup>のみであった。前者 2 編共に、heDMD 群の死亡例が 0 例であったが、2 編を合わせてもナタリズマブ症例は 150 例程度であり、後者 1 編もオフアツムマブ群 (314 名) の死亡例が 0 例であったが、観察期間中央値が 1.7 年であり、症例数が少なく、観察期間が短期間であることから不精確性が深刻と判断した。さらに、バイアスリスク、非直接性も考慮しエビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ⑤ 二次性進行型 MS への移行

本アウトカムに関する文献は、ナタリズマブを含む heDMD 群とベースライン薬群との比較を行った 1 編<sup>5)</sup>のみであった。この文献は、heDMD 群は、ベースライン治療薬群と比較して SPMS への移行リスクを低減する効果を示している (ハザード比 0.66, 95%CI 0.44 to 0.99,  $p=0.046$ )。しかしながらナタリズマブを含む各治療薬の症例数の実数が不明であり、非直接性は非常に深刻であり、バイアスリスクも深刻であることから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ⑥ PML

本アウトカムに関する文献は、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 2 編<sup>2,4)</sup>のみであった。両文献合わせて PML の報告は meDMD 群の 1 例のみであり、観察期間が短期間であることから不精確性が深刻と判断した。さらにナタリズマブ自体によるアウトカムデータでもなく非常に深刻な非直接性があることから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

### ⑦ QOL (忍容性を含めて)

直接 QOL を評価した文献は存在せず、忍容性に関連する有害事象の報告がある heDMD 群と meDMD 群の比較を行った観察研究 2 編<sup>2,4)</sup>、オファツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析研究 1 編<sup>10)</sup>と、Markov model を用いて質調整生存年 (Quality adjusted life years : QALYs) を予想した研究 4 編<sup>6-9)</sup>を評価対象とした。

1 編では、ナタリズマブ使用者における重大な有害事象報告はなかった<sup>2)</sup>。他の 1 編では、heDMD 群では 8.4%に、meDMD 群では 14.2%に有害事象が見られた<sup>4)</sup>。このことからナタリズマブを含む heDMD 治療による忍容性に大きな問題はないと考えられるが、ナタリズマブ自体によるアウトカムデータでもなく非常に深刻な非直接性があった。オファツムマブとテリフルノミドを比較した RCT のサブ解析では、有害事象、重大な有害事象いずれもオファツムマブ群とテリフルノミド群に明らかな差はなかった (有害事象 84.7% vs. 86.0%, 重大な有害事象 7.0% vs. 5.3%) が、治療中止に至った有害事象はオファツムマブ群で高い傾向が見られた (6.1% vs. 2.3%)<sup>10)</sup>。ただいずれも対象症例数が少なく、観察期間が短く、不精確性が深刻であることから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

(参考) QALYs を評価した 4 編<sup>6-9)</sup>はいずれも、無治療患者にナタリズマブで治療を開始することにより、ベースライン薬で治療を開始するか無治療のままとするより良好な QALYs が期待される結果であった。ただし約 30 歳の患者を想定したモデル解析であること、文献ごとに PML リスクの見積もりが異なることに留意する必要がある。

### 文献

- 1) Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- $\beta$  or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract.* 2016;6:102-115.
- 2) Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2019;76:536-541.
- 3) Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: A nationwide cohort study. *Neurology.* 2020;95:e1041-e1051.
- 4) Hänninen K, Viitala M, Atula S, et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol.* 2022;269:913-922.
- 5) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA.* 2019;321:175-187.
- 6) Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology.* 2008;71:357-364.
- 7) Campbell JD, McQueen RB, Miravalle A, et al. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care.* 2013;19:278-285.
- 8) Bargiela D, Bianchi MT, Westover MB, et al. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using

risk-benefit decision analysis. *Neurology*. 2017;88:677-684.

- 9) Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a cost-utility analysis. *CNS drugs*. 2018;32:1145-1157.
- 10) Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naive patients with multiple sclerosis: Results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler J*. 2022;28:1562-1575.

CQ2：高齢 MS 患者において，DMD を中止することは推奨されるか？

CQ の構成要素	
P (Patient, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	高齢者
疾患・病態	MS

I (Intervention) / C (Comparisons, Controls, Comparators)
DMD 継続 vs DMD 中止

### O (Outcomes) のリスト

Outcome の内容	益か害か	アウトカム投票結果					
		中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 全死亡		9	重大	0.89	8.11	4	9
O2 身体障害	害	8	重大	0.68	8.16	7	9
O3 認知機能障害	害	8	重大	0.79	7.84	5	9
O4 再発	害	8	重大	0.89	7.74	4	9
O5 QOL		7	重大	1.11	6.95	4	9
O6 PML	害	7	重大	1.21	6.95	4	9
O7 その他の感染症	害	7	重大	1.37	6.16	4	9

### 【システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ2 の P（高齢者 MS 患者）及び I/C（DMD 継続/DMD 中止）に関する文献を網羅的に検索した結果，DMD 中止群と継続群を比較した観察研究が 3 編あった<sup>1-3)</sup>。さらに DMD 中止群のみの後方視的解析研究が 1 編あり<sup>4)</sup>，再発リスクの比較がなされていたため，本レビューレポートへの組入を行った。また Markov model を用いた DMD 中止群と継続群の比較検討論文も 1 編であり<sup>5)</sup>，参考として追加した。アウトカム毎の採用文献は以下の表の通りである。

研究	O1_全死亡	O2_身体障害	O3_認知機能障害	O4_再発	O5_QOL	O6_PML	O7_その他の感染症
観察研究							
Hua 2019a <sup>1)</sup>	○						
Kaminsky 2020 <sup>2)</sup>		○		○			
Hua 2019b <sup>3)</sup>					○		
McFaul 2021 <sup>4)</sup>				○			

Markov model 研究							
Schwehr 2020 <sup>5)</sup>		○		○	○		

### ① 全死亡

全死亡に関する文献は、60歳以上の高齢MS患者についてDMD継続と中止を後方視的に検討した1編のみであった<sup>1)</sup>。DMD継続群では、422名中9名、DMD中止群では178例中11名の死亡が確認され、各々2.1%、6.2%とDMD継続群で有意差( $p=0.023$ )をもって死亡率の低下が認められた。この結果からDMD継続による高齢者MSの死亡率低下が示唆されるものの、中止群は平均年齢68.1歳、継続群は65.9歳と中止群が有意差をもって年齢が高く、罹患期間も中止群21.3年、継続群18.1年と中止群で有意差をもって長かった。よって、深刻な背景因子の差があり選択バイアスリスクが高いと判断し、一貫性を判断するのに十分な文献数もないことから、エビデンスの確実性は「非常に低(D)」と判断した。

### ② 身体障害

身体障害に関する文献は、観察研究1編<sup>2)</sup>と、Markov modelを使用した報告1編があった<sup>5)</sup>。観察研究では<sup>2)</sup>、50歳以上で3年以上再発ないMS患者を対象としており、DMD中止群132名中60名(45.5%)で、DMD継続群366名中165名(45.1%)でEDSSの上昇を7年間のフォローアップで認めたが、有意差は認めなかった。一方で、EDSS 6到達率については、DMD中止群84名中24名(28.6%)で、DMD継続群341名中41名(12%)であり、補正ハザード比(aHR) 3.29(95%CI 2.22 to 4.86)と中止群で有意差をもって上昇を認めた。一方で、DMD中止群にDMD再開者も含まれる点での非直接性や、中止群と継続群の患者背景に差がある点、交絡の調整が不十分である点など深刻なバイアスリスクを有すると判断され、エビデンスの確実性は「非常に低(D)」と判断した。

参考となるが、Markov model 研究<sup>5)</sup>では、5年以上再発なく、EDSS 6以下のMS患者を対象として、55歳と70歳を起点として10年間のフォローアップをした際のモデル解析を行い、EDSS 6到達率がDMD継続群では低下する推定された。55歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN $\beta$ 、ナタリズマブ投与によりEDSS 6到達率が各々-0.4%、-0.7%、-1.6%と推定し、70歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN $\beta$ 、ナタリズマブ投与によりEDSS 6到達率が各々-0.0%、-0.0%、-0.5%と推定している。

### ④ 再発

再発に関する文献は、観察研究1編<sup>2)</sup>と、Markov modelを使用した報告1編<sup>5)</sup>、さらにDMD中止群のみを対象とした観察研究1編<sup>4)</sup>があった。観察研究<sup>2)</sup>では、50歳以上で3年以上再発ないMS患者を対象としており、DMD継続者366名中165名(45.1%)で再発を認め、DMD中止群132名中44名(33.3%)で再発を認めたが、統計学的には有意差を認めなかった(aHR 0.92, 95%CI 0.72 to 1.16,  $p=0.47$ )。本文献はDMD中止群にDMD再開者も含まれる点での非直接性や、中止群と継続群の患者背景に差がある点、交絡の調整が不十分である点など深刻なバイアスリスクを有すると判断され、エビデンスの確実性は「非常に低(D)」と判断した。

参考となるが、Markov modelを使用した報告<sup>5)</sup>では、5年以上再発なく、EDSS 6以下のMS患者を対象として、55歳と70歳を起点として10年間のフォローアップをした際のモデルを行い、55歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN $\beta$ 、ナタリズマブ投与により再発率が各々-3.5%、-1.1%、-5.8%と推定し、70歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN $\beta$ 、ナタリズマブ投与により再発率が各々-2.3%、-1.0%、-3.3%と推定している。また、50歳以上の疾患活動性低下(burn-out MS)が予想された患者を対象にDMD中止後の変化をsingle armで後方視的に解析した文献では<sup>4)</sup>、136名中8名が中止後に臨床的もしくは画像的再発を認め、128名は再発変化を認めなかった。本文献では、1年間以上再発や進

行がない患者を burn-out MS として定義しており，上記再発群は平均年齢 53.6 歳であったのに対して再発を認めなかった群は 61.0 歳と有意差 ( $p=0.0274$ ) をもって年齢による再発リスクの差を示した。

### ⑤ QOL

QOL に関する文献は，後方視的に EQ-5D index, PHQ-9 score, PS Score を回帰モデルにて比較した 1 編<sup>3)</sup>と，Markov model を使用し QALYs を推定した 1 編<sup>5)</sup>のみであった。

60 歳以上の高齢者を対象とした文献<sup>3)</sup>では，後方視的に DMD 継続群と中止群で EQ-5D index, PHQ-9 score, PS Score の時間経過に伴う変化を回帰モデルにて比較したが，いずれの項目においても有意差を認めなかった。本文献では中止群中止前と継続群の背景因子で EQ-5D index に差があり，バイアスリスクは深刻と判断した。また，フォローアップ中央値も 5.3 年と比較的短期間であることから不精確性が深刻と考えられ，エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

参考となるが，Markov model 研究<sup>5)</sup>では，55 歳と 70 歳を起点とした 2 つのモデルについて DMD 中止 10 年後の QALYs を算出し，55 歳起点モデルでは，薬剤により 0.007~0.017 の幅をもって DMD 継続群で QALYs の増加，70 歳起点モデルでは 0.002~0.006 の幅をもって DMD 継続群で QALYs の増加が推定された。

### ③ 認知機能障害

### ⑥ PML

### ⑦ その他の感染症

以上については，アウトカムに関するデータが存在しなかったため，評価は困難であった。

## 文献

- 1) Hua LH, Fan TH, Conway D, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler J*. 2019;25:699–708.
- 2) Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease Inactivity. *J Neurol*. 2020;267:3518–3527.
- 3) Hua LH, Harris H, Conway D, et al. Changes in patient-reported outcomes between continuers and discontinuers of disease modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;30:252–256.
- 4) McFaul D, Hakopian NN, Smith JB, et al. Defining Benign/Burnt-Out MS and Discontinuing Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol neuroinflammation*. 2021;8:1–8.
- 5) Schwehr NA, Kuntz KM, Enns EA, et al. Informing Medication Discontinuation Decisions among Older Adults with Relapsing-Onset Multiple Sclerosis. *Drugs Aging*. 2020;37:225–235.

CQ3：二次性進行型患者に，オフアツムマブとシポニモドのいずれが推奨されるか？

CQ の構成要素	
P (Patient, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	成人
疾患・病態	二次性進行型

I (Intervention) / C (Comparisons, Controls, Comparators)
オフアツムマブ vs シポニモド

### O (Outcomes) のリスト

Outcome の内容	益か害か	アウトカム投票結果					
		中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 身体障害	益	9	重大	0.37	8.63	7	9
O2 認知機能障害	益	9	重大	0.63	8.37	5	9
O3 全死亡		8	重大	0.79	8.05	4	9
O4 再発	益	8	重大	0.89	7.63	4	9
O5 PML	害	8	重大	0.89	7.63	4	9
O6 QOL (忍容性を含めて)		7	重大	1.00	7.05	4	9
O7 その他の感染症	害	7	重大	1.11	6.53	4	9

### 【システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ3 に関する文献を網羅的に検索した結果，SPMS 患者に対してオフアツムマブとシポニモドを直接比較した文献はなく，シポニモドとプラセボを直接比較した RCT が 2 編<sup>1,2)</sup>，SPMS を含む再発型 MS に対しオフアツムマブと teriflunomide を比較した RCT が 1 編<sup>3)</sup>あった。その他，SPMS 患者に対するシポニモドと他の DMD の効果を非直接的に matching-adjusted indirect comparison (MAIC) の手法を用いたシステマティック レビュー論文を 1 編<sup>4)</sup>，オフアツムマブと異なる B 細胞除去薬であるリツキシマブ及びその biosimilar, ocrelizumab の導入前後を比較した観察研究を 3 編<sup>5-7)</sup>を参考文献として追加した。さらに今回のシステマティックレビューの対象期間外ではあるが，シポニモドとオフアツムマブの比較を試みたシステマティックレビュー文献<sup>8)</sup>が 1 編報告されたために併せて評価を行った。アウトカム毎の採用文献は以下の表の通りである。

研究	O1_身体障害	O2_認知機能障害	O3_全死亡	O4_再発	O5_PML	O6_QOL	O7_その他の感染症
RCT							
Kappos 2018 <sup>1)</sup>	○		○	○		○	○
Benedict 2021 <sup>2)</sup>		○					



Hauser 2020 <sup>3)</sup>	○		○	○		○	○
システマティックレビュー論文 (Samjoo 2021 <sup>8)</sup> はシステマティックレビュー対象期間外)							
Samjoo 2020 <sup>4)</sup>	○			○			
Samjoo 2021 <sup>8)</sup>							
観察研究							
Naser Moghadasi 2019 <sup>5)</sup>	○			○		○	○
Airas 2020 <sup>6)</sup>	○			○		○	○
Epstein 2021 <sup>7)</sup>	○					○	○

### ① 身体障害

シポニモド関連及びオフアツムマブ関連の RCT 1 編ずつ<sup>1,3)</sup> 評価を行った。前者<sup>1)</sup>では、約3年間の観察期間中に EDSS で評価した3ヶ月及び6ヶ月持続した障害進行 (3m/6m-CDP) のリスクがシポニモド群で有意に低かった (3m-CDP: ハザード比 0.79, 95%CI 0.65 to 0.95; 6m-CDP: ハザード比 0.74, 95%CI 0.60 to 0.92)。一方、T25FW で評価した3m-CDP については両群間に差はみられなかった。後者<sup>3)</sup>においても、EDSS で評価した3m/6m-CDP リスクはいずれもオフアツムマブ群で teriflunomide 群より有意に低かった (3m-CDP: ハザード比 0.66, 95%CI 0.50 to 0.86; 6m-CDP: HR 0.68, 95%CI 0.50 to 0.92)。また3か月持続した障害改善は、両群間で有意差がなかった。

エビデンスの確実性は、シポニモドの SPMS への有用性については「低 (C)」, オファツムマブについては SPMS を含む再発性 MS の RCT データであり、SPMS のみでの評価されておらず、非直接性が非常に深刻であり、「非常に低 (D)」と判断した。

(参考) システマティックレビュー論文<sup>4)</sup>で、シポニモドと IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a, ナタリズマブの間接比較がなされ、3m-CDP については IFN $\beta$ -1a に対して、6m-CDP については、IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a に対してシポニモドの優位性が示されている。

B 細胞除去薬の症例集積研究 3 編<sup>5-7)</sup>のうち、2 編<sup>5,6)</sup>で治療開始前後の EDSS スコアに有意な変化はなく、1 編<sup>7)</sup>では12週持続した障害進行を呈した患者の割合が治療前後で有意差がなかった。

### ② 認知機能障害

シポニモドに関する RCT 1 編<sup>2)</sup>において、SDMT を用いた評価では、シポニモド群でプラセボ群より認知機能悪化のリスクが低く (ハザード比 0.79, 95%CI 0.65 to 0.96), 改善する患者が増加する (ハザード比 1.28, 95%CI 1.05 to 1.55) 結果であった。一方、他の評価指標では有意な差はみられなかった。バイアスリスク、非一貫性を踏まえ、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。一方、オフアツムマブに関して該当アウトカムを評価した文献はなかった。

### ③ 全死亡

シポニモド及びオフアツムマブ関連の RCT 1 編ずつ<sup>1,3)</sup> 評価した。シポニモドで 1,099 人中4人が<sup>1)</sup>, オファツムマブでは 946 人中0人が死亡し<sup>3)</sup>, 対照薬と比し有意な死亡増加はない一方で、観察期間が限られており不精確性は深刻、オフアツムマブについては非直接性も非常に深刻であり、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

### ④ 再発

シポニモド関連、オフアツムマブ関連の RCT 各 1 編<sup>1,3)</sup>に加え、システマティック レビュー論文 1 編<sup>4)</sup>, B 細胞除去薬の症例集積研究 2 編<sup>5,6)</sup>を評価した。前者<sup>1)</sup>では、治療開始後の初回再発までのリスク

や ARR で、シポニモドの有効性が示された（初回再発ハザード比 0.54, 95%CI 0.41 to 0.70 ; ARR 0.07 vs 0.16, rate ratio 0.45, 95%CI 0.34 to 0.59). 後者<sup>3)</sup>においては、ASCLEPIOS I/II の 2 試験を併せたメタ解析でオフアツムマブの有効性を示している (ARR の mean difference -0.128, 95%CI -0.167 to -0.089). エビデンスの確実性は、シポニモドについては「低 (C)」, オファツムマブは SPMS を対象としていない非直接性を加味し「非常に低 (D)」と判断した。

(参考) システマティックレビュー論文<sup>4)</sup>では、シポニモドと IFN $\beta$ -1b, IFN $\beta$ -1a, ナタリズマブとの ARR の間接比較を行い、いずれの薬剤とも有意な差は見られなかった。

オフアツムマブ以外の B 細胞除去薬を対象とした症例集積研究 2 編<sup>5,6)</sup>のうち 1 編では SPMS 患者全体で治療前より治療後に ARR が低下し<sup>6)</sup>, 残りの 1 編では、疾患活動性を有する SPMS 患者群でのみ治療後に ARR が低下した<sup>5)</sup>。

## ⑤ PML

シポニモドとオフアツムマブに関する RCT 2 編<sup>1,3)</sup>の有害事象報告中には PML の記載はなく、エビデンスは評価できなかった。

## ⑥ QOL (忍容性を含めて)

RCT 1 編<sup>1)</sup>で、シポニモド群の歩行機能 QOL の優位な傾向が見られたが有意差はなく、他の QOL 評価もなかった。一方、RCT 2 編<sup>1,3)</sup>において忍容性につながる有害事象評価を行った。シポニモドはプラセボ群に比し、有害事象全体では 7.2% (95%CI 3.46 to 10.97) 増加する結果であったが、治療中止に繋がる有害事象及び重篤な有害事象はプラセボ群と有意な差は見られなかった<sup>1)</sup>。オフアツムマブについては、有害事象、治療中止に繋がる有害事象、重篤な有害事象いずれも teriflunomide 群と有意差はなかった<sup>3)</sup>。以上より、両薬剤とも明らかな忍容性の低下は示されず、非一貫性は問題ないと判断した。観察期間が不十分である可能性があり、不精確性は深刻と判断した。以上より、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

(参考) B 細胞除去薬の症例集積研究 3 編<sup>5-7)</sup>では、1 編<sup>5)</sup>でリツキシマブの biosimilar を導入した SPMS を含む MS 100 人のうち 70 人に何らかの投与時有害事象 (疼痛, 疲労, 皮膚症状, 咽頭刺激症状など) があつたと報告されている。1 編<sup>6)</sup>でリツキシマブを投与した SPMS 患者 25 人を平均 1.9 年観察し、41.7% で投与時反応が見られ、1 人が好中球減少のため投与中止となっている。残りの 1 編<sup>7)</sup>では、SPMS 患者 56 人中 13 人 (23%) で ocrelizumab 投与中止に至っている。

## ⑦ その他の感染症

シポニモド関連、オフアツムマブ関連の各 RCT 1 編<sup>1,3)</sup>に加え、B 細胞除去薬の症例集積研究 3 編<sup>5-7)</sup>を評価した。シポニモドの RCT<sup>1)</sup>では、シポニモド群で 1,099 人中 539 人 (49%) に感染症の有害事象報告があつたが、プラセボ群と有意差は見られなかった。一方で、水痘・帯状疱疹ウイルスの再活性化はシポニモド群で 2% 見られ、プラセボ群より高かった。オフアツムマブの RCT<sup>3)</sup>では、ASCLEPIOS I/II いずれの試験においても感染症及び重篤な感染症の発症率に対照群と有意差はなかった。いずれの薬剤も対照薬と比し有意な感染症の増加はないという点で非一貫性に問題はないと判断したが、対照薬が異なることに留意する必要がある。観察期間が短い不精確性も踏まえ、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

(参考) 症例集積研究が 3 編<sup>5-7)</sup>のうち 1 編<sup>5)</sup>では、リツキシマブの biosimilar を導入した SPMS を含む MS 100 人のうち 3 人に、投与 1 ヶ月で感染症の報告があつた。リツキシマブを使用した SPMS 患者 25 人を平均 1.9 年観察した文献<sup>6)</sup>では、10 人 (40%) で感染症の報告がなされ、半数が尿路感染症であつた。残りの 1 編<sup>7)</sup>では詳細は不明だが、ocrelizumab 開始前後の SPMS 患者における感染症の

発生頻度に有意差はなかったと報告している。

最後に、SPMS 患者におけるオファツムマブとシポニモドの治療効果の比較を試みたシステマティックレビュー文献<sup>8)</sup>を追加で参照したが、本文献に採用された2つのRCT<sup>1,3)</sup>の患者背景が大きく異なることから、治療薬間の比較は不可能との結論に至っている。

## 文献

- 1) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018;391:1263-1273.
- 2) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2021;96:e376-e386.
- 3) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020;383:546-557.
- 4) Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin*. 2020;36:1157-1166.
- 5) Naser Moghadasi A, Darki A, Masoumi P, et al. Evaluating the efficacy and safety of Zytux(TM) (Rituximab, AryoGen pharmed) in Iranian multiple sclerosis patients: An observational study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;36:101419.
- 6) Airas L, Nylund M, Mannonen I, et al. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;40:101980.
- 7) Epstein S, Fong KT, De Jager PL, et al. Evaluation of ocrelizumab in older progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;55:103171.
- 8) Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Indirect comparisons of siponimod with fingolimod and ofatumumab in multiple sclerosis: assessing the feasibility of propensity score matching analyses. *Curr Med Res Opin*. 2021;37:1933-1944.

CQ4：AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を生物学的製剤で開始することは推奨されるか？

CQ の構成要素	
P (Patient, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	小児・成人
疾患・病態	AQP4 抗体陽性 NMOSD
その他	

I (Intervention) / C (Comparisons, Controls, Comparators)
I 生物学的製剤 (エクリズマブ/サトラリズマブ/イネビリズマブ/リツキシマブ)
C 経口ステロイド (プレドニゾロン), 経口免疫抑制剤 (アザチオプリン/タクロリムス/ミコフェノール酸モフェチル/シクロスポリン/メトトレキサート/シクロフォスファミド)

O (Outcomes) のリスト

Outcome の内容	益か害か	アウトカム投票結果					
		中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 再発	益	9	重大	0.42	8.58	5	9
O2 視力障害	益	9	重大	0.47	8.53	7	9
O3 視力障害以外の身体障害	益	9	重大	0.47	8.53	7	9
O4 全死亡		8	重大	0.84	8.00	4	9
O5 その他の感染症, PML 含	害	7	重大	1.05	7.11	4	9
O6 QOL (忍容性を含めて)		7	重大	1.16	6.79	4	9
O7 髄膜炎菌感染症	害	7	重大	1.53	6.74	2	9

【システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ4 に対するシステマティック レビューの結果, NMOSD 患者に対する生物学的製剤の効果を, 対照群と比較検討した RCT が 7 編<sup>1-7)</sup>, 及びこれらのデータを元にしたメタアナリシスが 2 編同定された<sup>8-9)</sup>. しかし, CQ4 では既存の免疫治療薬に対する優位性の検証が必要となるため, 上記 RCT の内 2 編<sup>6-7)</sup>については, 対照群における免疫治療が行われていないことから除外とし, メタアナリシス論文も参考にとどめた. また, AQP4 抗体陰性例が含まれる文献については, 可能な限り AQP4 抗体陽性例のデータを元に各アウトカムデータを解析した.

解析対象とした RCT5 編<sup>1-5)</sup>については, 既存の免疫抑制剤治療に対し抵抗性である症例が多数含まれ, 治療開始の是非を問う CQ に対する回答が得られなかったため, 生物学的製剤と既存の免疫治療薬を 1<sup>st</sup>-line で用いた場合の治療効果を比較したコホート研究 2 編も併せて解析対象とした<sup>10-11)</sup>.

アウトカム毎の採用文献は以下の表の通りである.

研究	O1_再発	O2_視力障害	O3_視力以外の身体障害	O4_全死亡	O5_その他の感染症	O6_QOL・忍容性	O7_髄膜炎菌感染症
RCT							
Nikoo 2017 <sup>1)</sup>	○		○	○	○	○	○
Yamamura 2019 <sup>2)</sup>	○	○	○	○	○	○	○
Pittock 2019 <sup>3)</sup>	○		○	○	○	○	○
Zhang 2020 <sup>4)</sup>	○	○	○	○	○	○	○
Tahara 2020 <sup>5)</sup>	○		○	○	○	○	○
Cree 2019 <sup>6)</sup>							
Traboulee 2020 <sup>7)</sup>							
システマティックレビュー論文							
Xue 2021 <sup>8)</sup>							
Kong 2021 <sup>9)</sup>							
症例集積研究							
Jeong 2015 <sup>10)</sup>	○					○	
Poupart 2020 <sup>11)</sup>	○			○	○	○	

### ① 再発

再発に関しては、解析対象とした RCT5 編<sup>1-5)</sup>全てに記載があり、これらの文献に含まれる生物学的製剤は、エクリズマブ/サトラリズマブ/リツキシマブ/トシリズマブの4剤であった。いずれの報告においても、観察期間中の再発率が生物学的製剤治療群で優位に低く、また、生存曲線による解析を行った4編<sup>2-5)</sup>においては、初回再発までの期間が生物学的製剤で有意に長いことが確認された。AQP4抗体陽性例のデータを用いたメタアナリシスでは、上記5編における生物学的製剤治療群の再発リスク比(RR)は0.234(95%CI 0.104 to 0.530)、生存曲線を用いた解析結果が比較可能な3編<sup>3-5)</sup>におけるハザード比は0.140(95%CI 0.064 to 0.307)と、いずれも生物学的製剤治療群で再発抑制効果が高いことが確認された。

一方、1<sup>st</sup>-lineでの治療効果を、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルの3剤と比較検討したコホート研究2編<sup>10-11)</sup>においては、リツキシマブ群を対照とした場合、アザチオプリン群においてハザード比が1.82(95%CI 1.1 to 3.1)<sup>10)</sup>、ミコフェノール酸モフェチル群においてハザード比が2.91(95%CI 1.10 to 7.70)<sup>11)</sup>と有意に高いことが示されたが、前者はミコフェノール酸モフェチル群に対して、後者はアザチオプリン群に対して明確な有意性は示されなかった。これらの結果は、生物学的製剤で治療開始した場合に、再発率を軽減する可能性を示唆するものの、対照群の症例数が少ない、背景因子が揃っていないなどバイアスリスクが非常に深刻であることから、生物学的製剤で開始すべきかというCQに対して明確な回答は得られなかった。

以上から、生物学的製剤は既存の免疫治療薬に対し再発予防効果が高いという観点では確からしく、生物学的製剤で治療を開始する有用性は、再発予防の観点から有用であると判断されるが、現時点では解析データの非直接性が深刻であることから、エビデンスの確実性は「中(B)」と判断した。

## ② 視力障害

RCT2 編<sup>2,4)</sup>において副次的な解析結果が示されているが、統計学的な検討が乏しく、データのばらつきが大きいいため、本アウトカムについての評価は困難であった。

## ③ 視力障害以外の身体障害

解析対象とした RCT5 編<sup>1-5)</sup>において、治療介入前後の EDSS 変化が解析されている。その内 1 編において、生物学的製剤（リツキシマブ）がアザチオプリンに比して、有意な障害進行抑制効果（mean difference：-0.540, 95%CI：-0.968 to -0.112）を示したと報告されているが、非盲検試験であることからバイアスリスクが高く<sup>1)</sup>、それ以外の 4 編では有意差を見いだせていない。上記 5 文献全体のメタアナリシスでは、mean difference -0.221 (95%CI -0.391 to -0.051)であり、身体障害の抑制効果が確認された。しかしながら、多くの文献において EDSS 変化の評価は AQP4 抗体陰性例の混在したデータであることから、非常に深刻な非直接性が存在すると考えられた。

EDSS 以外の指標としては、12 週時点における confirmed disease progression についてトシリズマブ群で 5/59 (8%) に対し、アザチオプリン群で 15/59 (25%) であり、ハザード比 0.288 (95%CI：0.105 to 0.795) と生物学的製剤治療群で有意に障害進行例が少なかったこと<sup>4)</sup>、quantification of nerve and spinal cord impairment (QOSI)スコアにおいて、リツキシマブ群における改善が対照群に比して良好であったこと(リツキシマブ群 vs 対照群：-1.16 [95%CI：-2.31 to -0.01] vs 0.63 [-0.62 to 1.88],  $p=0.033$ )などが報告されている<sup>5)</sup>。

以上から、身体障害の進行抑制については、生物学的製剤による治療が、既存の免疫抑制剤に比して一定の効果が期待されるものの、現時点では観察期間が十分ではなく、その差が軽微であること、結果の非一貫性が認められることから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ④ 全死亡

死亡に関するデータは、解析対象の RCT5 編<sup>1-5)</sup>における総数として、生物学的製剤治療群で 2 例、既存の免疫治療群で 1 例死亡例が存在した。これらのメタアナリシスでは、リスク比 1.109 (95%CI：0.241 to 5.096)と有意差を認めなかった。観察期間が短く、アウトカム数が少ないことから、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ⑤ その他の感染症

感染症全般のデータとしては、解析対象 RCT5 編<sup>1-5)</sup>において、重症感染症数に関する記載があり、またその内 2 編において感染症総数についての記載が認められた<sup>2,4)</sup>。いずれの指標においても、全ての文献において、生物学的製剤治療群と既存の免疫治療群に有意差は認められず、重症感染症に関するメタアナリシスにおいても、リスク比 0.593 (95%CI：0.302-1.165)と有意差を認めなかった。しかし、解析対象の文献の内、3 編<sup>2,3,5)</sup>については、既存の免疫抑制剤に対し生物学的製剤を追加した場合の治療効果を検討した介入研究であり、単独での生物学的製剤に由来するデータではないことに注意する必要がある。以上から、本アウトカムに関しては、非常に深刻な非直接性が存在すると考えられ、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ⑥ QOL・忍容性

QOL に関する文献は、EuroQol 5 dimensions (EQ-5D) による評価が 2 編<sup>2-3)</sup>、36-item Short Form Health Survey (SF-36) による評価が 1 編<sup>2)</sup>存在した。サトラリズマブと対照群の比較では、EQ-5D 及び SF-36 の Physical/Mental components 何れにおいても、対照群で改善の程度が強かったが、その差は微細であった<sup>2)</sup>。エクリズマブと対照群の比較においては、EQ-5D の index/VAS の何れでも、エク

リズマブ群でやや改善の傾向を示した。ただし、変化は微細であり有意差は認めなかった<sup>3)</sup>。

忍容性に関しては、有害事象を元に評価を行った。解析対象となった RCT5 編<sup>1-5)</sup>では、有害事象/深刻な有害事象出現数の何れにおいても、群間での有意差は認めず、そのメタアナリシスにおいても同様であった（有害事象：リスク比 0.999 [95%CI 0.947 to 1.054]、深刻な有害事象：リスク比 0.876 [95%CI : 0.577 to 1.331]）。

以上から、生物学的製剤治療と既存の免疫抑制剤治療では、現時点で QOL 及び忍容性に大きな差異は存在しないと考えられるが、前治療歴や併用薬の存在、AQP4 抗体陰性例を含むなど非直接性が深刻であり、またデータに非一貫性が存在することから、エビデンスの確実性は「低 (C)」と判断した。

## ⑦ 髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌感染症については、生物学的製剤を用いた RCT7 編<sup>1-7)</sup>何れの文献においても、生物学的製剤治療群及び対照群の両者において発症報告を認めず、アウトカムの評価は困難であった。

## 文献

- 1) Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad S, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol.* 2017;264:2003-2009.
- 2) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:2114-2124.
- 3) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:614-625.
- 4) Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO): an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:391-401.
- 5) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:298-306.
- 6) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394:1352-1363.
- 7) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:402-412.
- 8) Xue T, Yang Y, Lu Q, et al. Efficacy and Safety of Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: Evidence from Randomized Controlled Trials. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102166.
- 9) Kong F, Wang J, Zheng H, et al. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:652759.
- 10) Jeong IH, Park B, Kim SH, et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler.* 2016;22:329-39.
- 11) Poupert J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line

therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020;94:e1645-e1656.



## CQ5：MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか？

CQ の構成要素	
P (Patient, Problem, Population)	
性別	指定なし
年齢	小児・成人
疾患・病態	MOGAD

I (Intervention) / C (Comparisons, Controls, Comparators)
再発予防開始 vs 再発予防薬開始せず
(開始の場合) ・ステロイド ・免疫抑制剤 ・IVIg

### O (Outcomes) のリスト

Outcome の内容	益か害か	アウトカム投票結果					
		中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 再発	益	9	重大	0.68	8.32	5	9
O2 障害悪化	益	9	重大	1.00	8.00	4	9
O3 感染症	害	6	重要	1.37	6.32	2	9
O4 QOL (忍容性を含めて)		6	重要	1.32	6.26	2	9
O5 悪性腫瘍	害	6	重要	1.16	6.00	2	8
O6 骨折	害	6	重要	1.53	5.95	2	9
O7 糖尿病	害	6	重要	1.32	5.84	2	8

#### 【システマティックレビューレポートのまとめ】

CQ5 で問われた再発予防治療の推奨の是非に関しては、再発予防治療の有無による比較検討を行った後方視的観察研究 3 編<sup>1-3)</sup>に加え、発症から初回再発までに再発予防治療を開始した早期治療群と無治療を含む非早期治療群を比較した後方視的観察研究 1 編<sup>4)</sup>、発症後 3～6 ヶ月以内にステロイドや免疫抑制剤による治療を終了した群と長期治療継続群とを比較した後方視的観察研究 2 編<sup>5,6)</sup>の、計 6 編を観察研究として選択した。

また、再発予防治療の具体的な薬剤選択肢については、各薬剤を直接比較した研究は検索しえなかったことから、ミコフェノール酸モフェチルとステロイドとの併用群をステロイド単剤治療群と比較した前向き観察研究 1 編<sup>7)</sup>に加え、治療前後を比較した後方視的観察研究について、ステロイド 3 編<sup>1,8,9)</sup>、アザチオプリン 6 編<sup>1,2,8-11)</sup>、ミコフェノール酸モフェチル 7 編<sup>1,2,6,8,9,11,12)</sup>、IVIg 3 編<sup>1,8,11)</sup>、リツキシマブ 11 編<sup>1,2,6,8-11,13-16)</sup>があり、重複を除くこれら計 13 編を参考文献とした。

#### ① 再発

本アウトカムは文献毎に対象や解析手法が異なり、データの統合は困難であったため、文献毎の評価を行った。

成人 MOGAD (本邦 44 症例, ドイツ 24 症例) を対象とし, 初発後からの早期再発予防治療開始の有用性を検討した研究<sup>4)</sup>においては, 初発後再発予防治療開始群では, 無治療を含む非早期再発予防治療群と比較して, 初回再発までの期間が有意に延長することが示されている (ハザード比 2.62, 95%CI 1.13 to 6.11,  $p=0.025$ ). ただし, 本研究においては, 特に本邦の症例において再発率が低く (再発症例数, 日本 vs ドイツ: 16/44 [36.4%] vs 18/24 [75.0%],  $p=0.002$ ), 初発後の治療介入症例数が多い (日本 vs ドイツ: 23/44 [67.6%] vs 6/24 [33.3%],  $p=0.031$ ) ことから, 人種差・地域差によるバイアスを否定できない. 一方で, 成人 MOGAD の再発例を対象とした研究<sup>2)</sup>においては, 無治療群 ( $n=59$ ) に対し, 免疫抑制治療群 ( $n=40$ ; アザチオプリン/ミコフェノール酸モフェチル/リツキシマブ) で再発率が有意に抑制されていた (無再発率: 治療介入群 vs 無治療群: 52.1% vs 19.4%, ハザード比 0.58 [95%CI: 0.21 to 0.77],  $p=0.006$ ). また, 小児及び成人の MOGAD において, 初発後からステロイドを含む免疫治療を 3~6 ヶ月以内に中止した群に対し, 治療を継続した群で再発率が低かったことが報告されている<sup>5,6)</sup>.

一方で, 小児・成人の MOG 抗体陽性視神経炎を対象とした研究<sup>3)</sup>では, 治療介入群においてむしろ再発率が高かったこと (治療群 vs 無治療群: ARR, median [IQR]: 0.85 [0.56 - 1.18] vs 0.50 [0.35 - 0.87],  $p=0.0007$ ), また, 小児 MOGAD の再発例を対象とした研究<sup>1)</sup>では治療群で総再発数が多かったこと (治療群 vs 無治療群: median [range], 3.0 [1.0 - 17.0] vs 1.0 [1.0 - 7.0],  $p=0.009$ ) が報告されている. いずれの文献も治療介入前からの発症後全期間の再発を用いて ARR や総再発数の解析が行われており, 前者の研究<sup>3)</sup>では, 治療介入前と比較して介入後に再発率が有意に低下したが (pre vs post ARR, median [IQR]: 1.75 [0.66 - 3.35] vs 0.00 [0.00 - 0.58]), ベースラインでは明らかに治療介入群の再発率が高く (治療群 vs 無治療群: pre-ARR, median [IQR]: 1.75 [0.49 - 3.69] vs 0.50 [0.35 - 0.87],  $p<0.0001$ ), また後者の研究<sup>1)</sup>では治療介入群の中に MS-DMD による治療が含まれているなど, 「治療介入群において再発率が高い」と報告したこれら 2 編に関しては, 治療介入群のデータにとっても深刻な複数のバイアスが存在する懸念がある. 一方で, これら 2 編の解析結果は, MOGAD では無治療でも再発頻度の少ない症例が一定数存在する可能性を示唆するデータとして, 参考にすべき解析結果と考えられる.

以上 6 編<sup>1-6)</sup>から, MOGAD に対する再発予防治療は, 再発例では有用である可能性が高いと判断される一方, 無治療でも再発頻度の低い症例の存在が示唆された. MOGAD 全例に初発後から再発予防治療を開始すべきか否かについては, 今回の 6 編からは統合可能なデータがなく, 深刻な非直接性やバイアスリスクを含むため, エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した. MOGAD では, 発症年齢, 初発時の臨床表現型, MOG 抗体持続陽性の有無などから総合的に再発予防治療の必要性を判断すべきと考えられるが, 今回の 6 編から治療介入すべき具体的な症例像については明らかにされなかった.

尚, 治療介入を開始する際にどのような薬剤を選択すべきかについては, 直接比較が存在しないことから現時点では評価が困難である.

(参考) 治療薬の内, ミコフェノール酸モフェチルに関しては, 小児・成人の MOGAD を対象に, ステロイド単剤治療群 ( $n=25$ ) とミコフェノール酸モフェチルとステロイドの併用治療群 ( $n=56$ ) との前向き観察研究<sup>7)</sup>が存在し, ミコフェノール酸モフェチル併用群の方がより再発リスクを低減する

(Adjusted Cox regression model を用いた解析においてハザード比 0.08〔95%CI:0.02 to 0.28〕,  $p<0.001$ , Adjusted sensitivity analysis においてハザード比 0.10〔95%CI:0.03 to 0.33〕,  $p<0.001$ )と報告されている。ステロイド 3 編<sup>1,8,9)</sup>, アザチオプリン 5 編<sup>1,2,8,9,11)</sup>, ミコフェノール酸モフェチル 7 編<sup>1,2,6,8,9,11,12)</sup>, IVIg 3 編<sup>1,8,11)</sup>, リツキシマブ 10 編<sup>1,2,6,8,9,11,13-16)</sup>の後方視的観察研究においては、治療前後の再発に関して解析がなされていたが、ステロイド 3 編中 1 編<sup>8)</sup>では他の併用薬や血漿交換などの治療が用いられており、アザチオプリン 5 編中 1 編<sup>8)</sup>では併用療法の有無が不明、別の 1 編<sup>11)</sup>にはステロイド併用症例が含まれていた、また、ミコフェノール酸モフェチル 7 編中 3 編<sup>8,11,12)</sup>, IVIg 3 編中 2 編<sup>8,11)</sup>, リツキシマブ 11 編中 6 編<sup>1,8,10,11,13,16)</sup>では、ステロイドなどの併用療法を行っている症例が含まれており、いずれも介入には深刻な非直接性が存在した。いずれの研究においても各治療薬における治療開始後の再発リスクや ARR は、治療前と比較して改善を認めていたが、総じて非直接性やバイアスリスクは深刻であり、エビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

## ② 障害悪化

障害悪化をアウトカムとして、治療開始の有無による比較や、治療薬を相互に直接比較評価した観察研究は存在せず、この点に関するエビデンスは評価できなかった。

(参考) アザチオプリン 2 編<sup>1,2)</sup>, ミコフェノール酸モフェチル 2 編<sup>1,2)</sup>, IVIg 1 編<sup>1)</sup>, リツキシマブ 5 編<sup>1,2,14-16)</sup>の後方視的観察研究の中で治療前後の障害度が比較されていた。治療後の障害度 (EDSS) は、アザチオプリン 1 編<sup>1)</sup>で平均 0.1 悪化を、別の 1 編<sup>2)</sup>では 0.18 改善を示し、ミコフェノール酸モフェチル 1 編<sup>1)</sup>では平均 0.2 悪化、別の 1 編<sup>2)</sup>では 0.08 改善を示した。IVIg 1 編<sup>1)</sup>では EDSS 1.0 の改善を示していた。リツキシマブ 5 編中 2 編<sup>1,16)</sup>ではステロイドや免疫抑制剤などの併用療法が行われている症例が含まれていたが、1 編<sup>1)</sup>では 0.8 悪化を、残る 4 編<sup>2,14-16)</sup>では改善を示していた。いずれも総じてバイアスリスクや不精確性が深刻であり、結果の非一貫性も認められるため、全体としてエビデンスの確実性は「非常に低 (D)」と判断した。

残りのアウトカムのうち、③感染症、④QOL (忍容性を含めて) については、治療開始の有無による比較や、治療薬を相互に直接比較評価した観察研究は存在せず、この点に関するエビデンスは評価できなかった。⑤悪性腫瘍、⑥骨折、⑦糖尿病については、いずれの文献中にも、アウトカムに関するデータが存在しなかったため、評価は困難であった。

## 文献

- 1) Hacoheh Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol.* 2018;75:478-487.
- 2) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation.* 2019;16:134.
- 3) Xie L, Zhou H, Song H, et al. Comparative analysis of immunosuppressive therapies for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis: a cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2021 [Online ahead of print].

- 4) Liu J, Mori M, Zimmermann H, et al. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021;92:377–383.
- 5) Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain*. 2017;140:3128–3138.
- 6) Li Z, Sun H, Fan X, et al. Clinical and Prognostic Analysis of Autoantibody-Associated CNS Demyelinating Disorders in Children in Southwest China. *Front Neurol*. 2021;12:642664.
- 7) Li S, Ren H, Xu Y, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: A prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e705.
- 8) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:127-137.
- 9) Zhou J, Lu X, Zhang Y, et al. Follow-up study on Chinese children with relapsing MOG-IgG-associated central nervous system demyelination. *Mult Scler Relat Disord*. 2019;28:4-10.
- 10) Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016;13:280.
- 11) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95:e111-e120.
- 12) Wang M, Zeng O, Du C, et al. Differential efficacy of mycophenolate mofetil in adults with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103035.
- 13) Mao L, Yang L, Kessi M, et al. Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein (MOG) Antibody Diseases in Children in Central South China: Clinical Features, Treatments, Influencing Factors, and Outcomes. *Front Neurol*. 2019;10:868.
- 14) Albassam F, Longoni G, Yea C, et al. Rituximab in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and relapsing neuroinflammatory disease. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62:390-395.
- 15) Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020;87:256-266.
- 16) Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102251.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

##### 【Q1-01】

中枢神経系脱髄疾患の急性増悪期（初発を含む：MS, NMOSD, MOGAD, ADEM）はどう治療するか？

##### 【回答】

いずれの疾患もステロイドパルス治療が第一選択である。症状の改善が乏しい場合は、MS ではステロイドパルス治療を1～2クール追加し、それでも治療に奏功しない場合は血漿浄化療法を試みる。NMOSD では、早めに血漿浄化療法やIVIgを行う。MOGAD や ADEM は、NMOSD に準じて治療を行う。NMOSD の重症例に対してはできるだけ早く血漿浄化療法を検討する。

##### 【背景・目的】

後遺症を残さないために、できるだけ早く適切な治療を行うことが重要である。

##### 【解説・エビデンス】

MS は、Miller らのメタ解析にて IVMP が神経症候の回復を促進させることが報告され<sup>1)</sup>、他にも多数の RCT にて重症度の改善効果が示されている<sup>2,3)</sup>。本邦でも MS 及び NMOSD に対する IVMP の多施設共同調査研究が行われ、EDSS は  $0.8 \pm 1.1$  改善し、神経症候は 79.5% の患者で改善した<sup>4)</sup>。血漿浄化療法は、Weiner らが単純血漿交換療法 (PE) の有効性を RCT で証明し<sup>5)</sup>、Rodriguez らは IVMP 無効例の半数で PE が有効であったと報告している<sup>6)</sup>。

NMOSD, MOGAD, ADEM は、大規模臨床試験は行われていないが、IVMP が第一選択として行われている<sup>4,7-9)</sup>。NMOSD では、Watanabe らは IVMP 無効例で PE が有効であったと報告し<sup>10)</sup>、Bonnan らは重症急性脊髄炎に対して IVMP 単独よりも PE 追加がより有効であることを示した<sup>11)</sup>。また、発症から5日を過ぎると有効例の割合が大きく低下することから、重症例に対しては最初から PE を行うべきだと述べている<sup>12)</sup>。IVIg の有効性も示されており<sup>13)</sup>、Mimura らは IVMP 抵抗性の急性視神経炎に対する IVIg の有効性を報告している<sup>14)</sup>。MOGAD と ADEM の IVMP 無効例も、NMOSD に準じて治療を行う<sup>8,9)</sup>。

#### 文献

- 1) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000;6:267-273.
- 2) Filippini G, Brusaferrri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;4:CD001331.
- 3) Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:CD006921.
- 4) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2016;22:1337-1348.
- 5) 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.* 1989;39:1143-1149.
- 6) Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology.* 1993;43:1100-1104.
- 7) Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:385-394.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

- 8) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. J Neurol. 2020;267:3565-3577.
- 9) Otallah S. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adults: A focused review emphasizing new developments. Mult Scler. 2021;27:1153-1160.
- 10) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. Mult Scler. 2007;13:128-132.
- 11) Bonnan M, Valentino R, Olindo S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. Mult Scler. 2009;15:487-492.
- 12) Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018;89:346-351.
- 13) Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. Mult Scler. 2014;20:501-504.
- 14) Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: A multicenter, double-blind, phase III study. Jpn J Ophthalmol. 2021;65:122-132.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL)	15,669
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,272
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	835
#4	#1 or #2 or #3	16,310
#5	急性疾患/TH or 急性/AL or 増悪/AL or 発作/AL or (@視神経炎/TH or 視神経炎/AL) ("パルス療法(薬物療法)/TH or パルス療法/AL) or (血液浄化法/TH or 血液浄化/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL) or (Methylprednisolone/TH or メチルプレドニゾロン/AL) or IVIG/AL or IVIMP/AL or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL)	482,831
#6	(再発/TH or 再発/AL) or 治療反応/AL	790,470
#7	#4 and #5 and #6 and #7	253,589
#8	#4 and #5 and #6 and #7	336
#9	(#8) and (DT=1990:2021)	334

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[mh] OR "Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab] OR acute disseminated encephalomyelitis*[tiab]	103,545
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,563

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,100
#4	#1 and #2 and #3	104,816
#5	"Optic Neuritis"[mh:noexp] OR optic neuritis*[tiab] OR "Acute Disease"[mh] OR acute phase*[tiab] OR acute onset*[tiab] OR acute stage*[tiab] OR acute optic*[tiab] OR acute relapse*[tiab] OR attack*[tiab] OR exacerbat*[tiab] OR neurological symptom*[tiab]	542,935
#6	"Methylprednisolone"[mh] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[mh] OR "Plasmapheresis"[mh] OR "Plasma Exchange"[mh] OR "Steroids"[mh] OR "Adrenal Cortex Hormones"[mh] OR methylprednisolone*[tiab] OR IVMP[tiab] OR intravenous immunoglobulin*[tiab] OR IVIG[tiab] OR plasma exchange*[tiab] OR plasma apheresis*[tiab] OR steroid*[tiab] OR adrenal cortex hormone*[tiab]	1,124,437
#7	"Recurrence"[mh] OR recurren*[tiab] OR relapse*[tiab] OR treatment response*[tiab] OR follow-up*[tiab]	1,727,466
#8	#4 and #5 and #6 and #7	827
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	791

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,761
#2	("multiple sclerosis" OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,184
#3	#1 or #2	11,197
#4	[mh ^"Optic Neuritis"] OR [mh "Acute Disease"]	9,791
#5	((acute NEAR/2 (phase* OR onset* OR stage* OR optic* OR relapse*)) OR attack* OR exacerbat* OR (neurological NEAR/2 symptom*) OR "optic neuritis") :ti,ab,kw	42,425
#6	#4 or #5	50,758
#7	[mh "Methylprednisolone"] OR [mh "Immunoglobulins, Intravenous"] OR [mh "Plasmapheresis"] OR [mh "Plasma Exchange"] OR [mh "Steroids"] OR [mh "Adrenal Cortex Hormones"]	64,141
#8	(methylprednisolone* OR IVMP OR "intravenous immunoglobulin" OR IVIG OR (plasma NEXT (exchange* OR apheresis*)) OR steroid* OR "adrenal cortex hormone") :ti,ab,kw	38,814
#9	#7 or #8	92,095
#10	[mh "Recurrence"]	12,517
#11	(recurren* OR relapse* OR (treatment NEAR/2 response*) OR "follow-up") :ti,ab,kw	343,123
#12	#10 or #11	343,171

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

#13	#3 and #6 and #9 and #12	172
#14	pubmed:an	730,173
#15	#13 not #14	90
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	84

重要な文献をハンドサーチで追加した.



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

##### 【Q1-02】

急性増悪期の治療は MS 及び NMOSD の長期予後に影響するか？

##### 【回答】

MS や NMOSD の急性増悪期治療として IVMP や高容量経口副腎皮質ステロイド薬投与、単純血漿交換療法などが行われ 1 年程度の短期間では有効性が報告されているが、それらの長期予後への影響はまだ示されていない。

##### 【背景・目的】

MS や NMOSD の急性増悪期治療が長期予後へ与える影響の検討を行なった。

##### 【解説・エビデンス】

Sellebjerg らは、51 例の MS 患者に対して、高容量経口副腎皮質ステロイド (corticosteroid : CS) 薬による RCT を行なった。その結果、EDSS で評価した重症度が 1 年後にも改善を示した患者が多く ( $p=0.04$ )、改善の程度も実薬群で僅かに勝っていた ( $p=0.03$ ) もの、再発回数には差がなく、DMD を開始された患者もあり、正確な評価は困難であった<sup>1)</sup>。視神経炎については、米国の視神経炎研究班 (The Optic Neuritis Study Group) が急性視神経炎を IVMP 群、経口 CS 薬群、プラセボ群の 3 群に分けて RCT を行なった。IVMP 群は偽薬群に対して有意に視機能の回復を早めたが、その差は次第に減少した<sup>2)</sup>。その後、両者の視機能と MS への移行率は 5 年後には有意差がなくなった<sup>3)</sup>。また、RRMS 再発に対する単純血漿交換療法の効果を証明した RCT においても、効果は 1 年後までは継続しなかった<sup>4)</sup>。近年でも、38 人の急性期ステロイド治療不応性の中等度から重症の MS 再発に対して、血漿交換と偽の処置を比較した RCT では、6 ヶ月目までの血漿交換群の EDSS 改善が報告されており、視神経炎においてその効果が強かったとしているものの、長期予後への効果は不明である<sup>5)</sup>。AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の、急性増悪期における IVMP に単純血漿交換療法を追加する効果を後方視的に観察した研究では、1 年後までに血漿交換療法を加えた群が 3 割多く元の EDSS レベルに戻ったと報告している<sup>6)</sup>。別の研究では、同様の検討を小規模の患者群を対象に RCT で評価し、6 ヶ月目までの血漿交換療法を追加した群での有意な EDSS 改善を報告しているものの<sup>7)</sup>、前向きな長期予後の検討が待たれる。

#### 文献

- 1) Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*. 1998;51:529-534.
- 2) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med*. 1992;326:581-588.
- 3) The Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:1545-1552.
- 4) 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*. 1989;39:1143-1149.
- 5) Brochet B, Deloire M, Germain C, et al. Double-blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. *J Clin Apher*. 2020;35:281-289.
- 6) Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: Steroids alone versus steroids plus plasma exchange. *Mult Scler*. 2016;22:185-192.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

- 7) Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: Intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous ivmp and PLEX. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;38:101506.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL	3,252
#3	or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4	#1 or #2 or #3	13,590
#5	予防接種/TH or ワクチン/AL or 予防接種/AL	61,155
#6	#4 and #5	78
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	75

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,494
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,511
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,082
#4	#1 or #2 or #3	92,981
#5	"Immunization Programs"[mh] OR "Immunization"[mh:noexp] OR "Vaccination"[mh]	146,508
#6	#4 and #5	594
#7	#6 AND (humans[Filter]) AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	351

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Vaccination"]	2,661
#5	vaccin*:ti,ab,kw	27,171

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

#6	#4 or #5	27,171
#7	#3 and #6	101
#8	pubmed:an	727,215
#9	#7 not #8	69
#10	#7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	67

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 1) 再発予防・進行抑制治療開始

###### 【Q2-01-01】

MS 患者はいつ DMD を開始すべきか？

###### 【回答】

- MS の診断後速やかに DMD を開始する。
- CIS への DMD を考慮しても良い。

###### 【背景・目的】

MS 治療の根幹は、早期の治療介入による再発抑制と進行抑制である。

###### 【解説・エビデンス】

システマティックレビュー<sup>1,2)</sup>及びビッグデータ解析<sup>3)</sup>からは、DMD の種類に関わらず、MS 診断後の治療開始時期が早期であるほど再発回数及び身体障害進行が抑制されることが示された。システマティックレビュー<sup>2)</sup>では、CIS への DMD 導入がその後の MS への進展を抑制することが示され、さらに、IFN $\beta$ 導入後 11 年の経過観察<sup>4)</sup>により、CIS への IFN $\beta$ 導入が身体障害進行抑制に寄与することが確認された。ただし、これらの論文における CIS の診断は 2010 年 McDonald 診断基準に基づいており、現行の 2017 年 McDonald 診断基準では、MS と診断される例が多く含まれる点に注意を要する。また、本邦においては CIS に対しての DMD の保険適用はない。

#### 文献

- 1) Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;4:Cd012200.
- 2) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:789-800.
- 3) Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: Results from the BMSD network. *Mult Scler* 2021;27:1543-1555.
- 4) Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology.* 2016;87:978-987.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL or "clinically-isolated syndrome"/AL	11,025
#2	疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL	3,452
#3	時間因子/TH or 治療までの期間/TH or タイミング/TH	25,541
#4	開始/AL or 導入/AL or タイミング/AL or timing/AL or 早期/AL	568,429
#5	#3 or #4	587,728
#6	#1 and #2 and #5	46
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	46

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab] OR clinically-isolated syndrome*[tiab]	89,777
#2	disease-modif*[tiab]	21,970
#3	"Time-to-Treatment"[mh] OR "Time Factors"[mh]	1,221,754
#4	timing*[tiab] OR starting*[tiab] OR early treatment*[tiab] OR delayed treatment*[tiab] OR treatment start*[tiab] OR treatment induction*[tiab]	357,874
#5	#3 or #4	1,539,821
#6	#1 and #2 and #5	417
#7	#6 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	410

##### The Cochrane Library 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis" OR "clinically-isolated syndrome"):ti,ab,kw	10,802
#3	#1 or #2	10,802
#4	(disease NEXT modif*):ti,ab,kw	4,118
#5	[mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"]	66,436
#6	(timing* OR starting* OR ((early OR delayed) NEAR/2 treatment*) OR (treatment NEAR/2 (start* OR induction*))) :ti,ab,kw	54,853
#7	#5 or #6	117,902
#8	#3 and #4 and #7	91
#9	pubmed:an	727,215
#10	#8 not #9	65
#11	#8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	63

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 1) 再発予防・進行抑制治療開始

###### 【Q2-01-02】

MS の DMD はどう開始すべきか？

###### 【回答】

個々の患者で再発頻度、MRI 活動性、診断時の EDSS や脳萎縮を含む予後不良因子、患者の生活背景や価値観などに配慮して、DMD を選択する。予後不良と考えられる患者では、有効性の高い DMD から開始することが望ましい。予後が良好と考えられる場合には、より安全性の高い DMD から開始することを考慮してもよい。具体的な予後不良因子については第3章 Q5-02 を参照されたい。

###### 【背景・目的】

近年の DMD の開発によって、MS の治療選択肢は大幅に増えたが、DMD の選択の指針となるエビデンスは乏しい。疾患修飾療法を開始する際に、どの DMD を選択すべきかを明らかにする。

###### 【解説・エビデンス】

MS 患者は、発症早期から、認知機能、精神的健康、QOL や労働能力に著しい影響を受ける。疾患の進行とともに身体障害が蓄積し、患者本人や家族にとって大きな負担となるのみならず、経済的な損失をもたらす。そのため、MS の治療目標は、発症初期から脳や脊髄の組織を保護し、生涯にわたって脳の健康を最大限に維持することである<sup>1)</sup>。2000 年以降の有効性の高い DMD の登場や治療戦略の変化に伴って、MS の臨床経過が明らかに好転していることが確認されている<sup>2)</sup>。

DMD を新規に導入するにあたって、従来は、長期の安全性の観点から IFN $\beta$ 、GA を含むベースライン薬から開始し、その上で治療効果を判定して、無効もしくは効果不十分と判断された場合に、より高い治療効果を期待できる第二、第三選択薬に切り替える、いわゆる escalation therapy が基本と考えられていた。フィンゴリモドやナタリズマブなどの有効性の高い DMD から開始する early intensive therapy は、疾患活動性が高い一部の患者に用いられる治療であった。しかし、従来 of escalation therapy と比較して、early intensive therapy の方が、身体障害の進行を有意に抑制できることが real world evidence で示され<sup>3,4)</sup>、MS の治療の考え方は大きく変化してきた。

29ヶ国 105 施設の MS 患者から real world data を収集した MSBase を含む 3つの情報源から収集した 44,217 人の臨床データを用いて行われた国際的な観察コホート研究で、最初にフィンゴリモド、alemtuzumab、ナタリズマブを投与された患者 (n=235) は、最初に IFN $\beta$ または GA を投与された患者 (n=380) と比較して、SPMS に移行するリスクが有意に低いことが示された<sup>5)</sup>。さらに、フィンランドの MS レジストリによる RRMS 患者の調査では、有効性の高い DMD (ナタリズマブ、alemtuzumab、ocrelizumab またはリツキシマブ) で治療を開始した群では、中程度の有効性の DMD (IFN $\beta$ 、GA、teriflunomide または DMF) で治療を開始して疾患活動性に基づいて escalate した群と比較して、5年後に身体障害の進行と再発のリスクが大幅に減少することが示された<sup>6)</sup>。

このように、従来 of escalation therapy では、DMD の効果を最大限に発揮できる機会を逃してしまう可能性があるため、予後不良と考えられる患者では、有効性の高い DMD から開始することが望ましい。一方で、有効性の高い DMD では PML などの致死的な副作用を来す可能性があるため、予後が良好と考えられる患者では、より安全性の高い DMD から開始することを考慮してもよい。DMD の選択は、再発頻度、重症度、回復の程度、MRI の病変の数や部位及び活動性の造影病変の存在などの疾患活動性や身体障害の程度、DMD の有効性と安全性、投与経路、アドヒアランス、忍容性等を考慮して、個々の患者で決定する必要がある。また個々の患者の年齢や生活背景、併存疾患や価値観などの要因を患者と医師の間で共有した上で、治療の必要性や各 DMD の特徴、特に有効性と安全性を十分に患者に説明し、

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

患者の理解と同意を得て慎重に DMD を選択しなければならない<sup>1, 7-10)</sup>.

#### 【回答を臨床に用いる際の注意点】

DMD の選択の指針となるバイオマーカーがなく、エビデンスが乏しいこと、個々の患者における DMD の治療効果を正確に予測できないこと、副作用のリスク及び許容度が患者毎に異なることなどが意思決定を複雑にしている。初期の DMD をより合理的に選択するためには、RCT や観察研究によるエビデンスの蓄積が必要である。現在、early intensive therapy と escalation therapy の有用性を検証するための RCT として、脳体積の減少に及ぼす影響を評価することを目的とした DELIVER-MS 試験<sup>11)</sup>、及び中期的な身体障害リスクに与える影響を評価することを主要目的の 1 つとした TREAT-MS 試験が進行中である<sup>12)</sup>。

#### 文献

- 1) Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016;9 Suppl 1:S5-s48.
- 2) Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler*. 2017;23:1757-1761.
- 3) Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical Outcomes of Escalation vs Early Intensive Disease-Modifying Therapy in Patients With Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019;76:536-541.
- 4) Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211019574.
- 5) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA*. 2019;321:175-187.
- 6) Hänninen K, Viitala M, Atula S, et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol*. 2021.
- 7) Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019;15:287-300.
- 8) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90:777-788.
- 9) Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018;24:96-120.
- 10) Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG): position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211039648.
- 11) Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. *Contemp Clin Trials*. 2020;95:106009.
- 12) Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early Aggressive Treatment Approaches for Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23:19.

#### 検索式・参考にした二次資料

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 検索式：検索期間

##### 医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	11,024
#2	疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or 免疫療法/AL	80,696
#3	時間因子/TH or 治療までの期間/TH or タイミング/TH or オーダーメイド医療/TH or 投薬計画/TH	100,678
#4	escalation/AL or induction/AL or intensive/AL or 開始/AL or 導入/AL or タイミング/AL or timing/AL or 早期/AL or 個別/AL	602,674
#5	#3 or #4	682,434
#6	(予後/TH or 予後/AL) or 進行/AL or 移行/AL	1,157,710
#7	#1 and #2 and #5 and #6	54
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	53

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,790
#2	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab] escalation*[tiab] OR induction*[tiab] OR early intensive*[tiab] OR	313,830
#3	personalized*[tiab] OR initial treatment*[tiab] OR recommendation*[tiab] OR treatment decision*[tiab] OR timing*[tiab] OR "Time-to-Treatment"[mh] OR "Time Factors"[mh] OR "Precision Medicine"[mh]	2,232,581
#4	"Prognosis"[mh:noexp] OR "Disease Progression"[mh:noexp] OR prognos*[tiab] OR progressi*[tiab] OR convers*[tiab] OR treatment efficacy*[tiab] OR treatment response*[tiab]	2,213,869
#5	#1 and #2 and #3 and #4	720
#6	#5 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	696

##### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,775
#3	#1 or #2	10,775
#4	[mh "Immunologic Factors"]	8,503
#5	((disease NEXT modif*) OR immunosuppress*):ti,ab,kw	18,964
#6	#4 or #5	22,130
#7	[mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"] OR [mh "Precision Medicine"] (escalation* OR induction* OR (early NEAR/2 intensive*) OR personalized* OR	66,870
#8	(initial NEAR/2 treatment*) OR recommendation* OR (treatment NEAR/2 decision*) OR timing*):ti,ab,kw	108,360
#9	#7 or #8	169,399
#10	[mh ^"Prognosis"] OR [mh ^"Disease Progression"]	20,450
#11	(prognos* OR progressi* OR convers* OR (treatment NEAR/2 (efficacy* OR response*)):ti,ab,kw	169,991
#12	#10 or #11	169,991



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#13	#3 and #6 and #9 and #12	108
#14	pubmed:an	727,215
#15	#13 not #14	34
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	30

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 1) 再発予防・進行抑制治療開始

###### 【Q2-01-03】

SPMS の治療はどのようにすべきか？

###### 【回答】

- 再発や画像上の活動性がある SPMS の早期から DMD 治療を実施する。
- わが国で SPMS を適応症とする DMD にはシポニモドとオフアツムマブがある。

###### 【背景・目的】

SPMS に有効性が確認された DMD は数が少ないうえ、RRMS と比較すると障害進行抑制効果も小さいことが多い。特に、再発や画像上の活動性が明らかでない SPMS での治療効果はより限定的である。

###### 【解説・エビデンス】

MSBase に登録された SPMS 1,621 例を解析した結果、SP 期の障害進行は SP 期における再発の有無と関係し、SP 期に再発のあった患者では DMD 治療を継続することで障害の進行リスクが低下した一方で、再発のなかった患者では DMD 治療による障害進行リスクの低下は明らかでなかったことが報告されている<sup>1)</sup>。更に、抗炎症を主な作用機序とする既存の DMD では、SPMS の再発予防効果は期待できても、再発に依らない障害の進行抑制は期待できないことも指摘されている<sup>2,3)</sup>。現在、わが国において SPMS を適応症として承認された DMD にはシポニモドとオフアツムマブがあるが、いずれも主な作用機序は抗炎症作用である。従って、これらの薬剤の治療効果を最大限に引き出すためには、再発や画像上の活動性のある早期から使用を開始すべきである。

シポニモドの SPMS を対象とした国際共同プラセボ対照第 3 相臨床試験 (EXPAND)<sup>4)</sup> では、シポニモド投与によって EDSS で評価した 3 ヶ月及び 6 ヶ月持続する身体機能障害の進行リスクが 21% と 26%、それぞれ有意に低下した。また、脳容積減少の有意な抑制効果や SDMT で評価した認知機能の改善効果も確認された。しかし、T25FW で評価した下肢機能に対する効果は確認されなかった。若年者、罹病期間が短い、EDSS で評価した障害度が低い、再発や画像上の活動性のある患者で治療効果が高かったことも示されている。一方で、EXPAND では対象患者の半数以上が EDSS $\geq$ 6.0 であったにもかかわらず、半数の患者が車椅子生活 (EDSS $\geq$ 7.0) になるまでの期間が約 4 年延長する効果も確認された。

わが国では未承認薬である teriflunomide を対照薬として、オフアツムマブの再発性 MS に対する安全性と有効性を検証した 2 つの第 3 相臨床試験 (ASCLEPIOS I/II) には、疾患活動性を有する SPMS が合わせて全体の約 5% (全参加者 1,882 例中 108 例が SPMS) 組み入れられた<sup>5)</sup>。2 つの臨床試験を併合してサブグループ解析した結果、teriflunomide 群と比較してオフアツムマブ群では、疾患活動性を有する SPMS 患者の年間再発率が低く ( $p=0.212$ )、EDSS で評価した 6 ヶ月持続する身体機能障害増悪の発現リスクが低かった ( $p=0.228$ )<sup>6)</sup>。しかし、いずれも統計学的に有意差はなく、解析対象例も少なく有効性を示すエビデンスとしては十分でない。

#### 文献

- 1) Lizak N, Malpas CB, Sharmin S, et al. Association of sustained immunotherapy with disability outcomes in patients with active secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2020;77:1398-1407.
- 2) Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. *Neurology.* 2017;89:1050-1059.
- 3) Roos I, Leray E, Casey R, et al. Effects of high and low efficacy therapy in secondary progressive

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

multiple sclerosis. Neurology. 2021;97:e869-e880.

- 4) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018;391:1263-1273.
- 5) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2020;383:546-557.
- 6) European Medicines Agency. European public assessment report (EPARK) Kesimpta, [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf) (2021, accessed 15 February 2023).

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

##### 医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症-慢性進行性/TH or 二次性進行型多発性硬化症/AL or 二次進行型多発性硬化症/AL or SPMS/AL or "secondary progressive multiple sclerosis"/AL)	109
#2	免疫学的因子/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL (Natalizumab/TH or natalizumab/AL) or (Alemtuzumab/TH or alemtuzumab/AL) or (Mitoxantrone/TH or mitoxantrone/AL) or (Ocrelizumab/TH or ocrelizumab/AL) or (Rituximab/TH or rituximab/AL) or (Cladribine/TH or cladribine/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL) or ("Interferon-Beta"/TH or "interferon beta"/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "glatiramer acetate"/AL) or (Teriflunomide/TH or teriflunomide/AL)	452,001
#3		18,395
#4	#2 or #3	452,621
#5	#1 and #4	44
#6	(#5) and (DT=1990:2021)	44

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"[mh] OR "secondary progressive multiple sclerosis"[tiab] OR SPMS[tiab] natalizumab*[tiab] OR alemtuzumab*[tiab] OR mitoxantrone*[tiab] OR	3,957
#2	ocrelizumab*[tiab] OR rituximab*[tiab] OR cladribine*[tiab] OR fingolimod*[tiab] OR interferon beta*[tiab] OR glatiramer acetate*[tiab] OR teriflunomide*[tiab] "Interferon-beta"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR "Cladribine"[mh] OR	44,279
#3	"Mitoxantrone"[mh] OR "Alemtuzumab"[mh] OR "Natalizumab"[mh] OR "Rituximab"[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh] OR "ocrelizumab"[nm] OR "teriflunomide"[nm]	38,367
#4	"Immunologic Factors"[mh] OR disease-modify*[tiab]	195,339
#5	#2 or #3 or #4	237,801
#6	"Recurrence"[mh] OR "Disease Progression"[mh] OR "Time-to-Treatment"[mh] OR "Time Factors"[mh]	1,563,397
#7	relapse*[tiab] OR recurren*[tiab] OR disability progressi*[tiab] OR timing*[tiab] OR disease activit*[tiab]	937,472
#8	#6 or #7	2,304,365
#9	#1 and #5 and #8	491

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	484
<b>Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31</b>		
#1	[mh "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"]	279
#2	("secondary progressive multiple sclerosis" OR SPMS):ti,ab,kw	645
#3	#1 or #2	815
#4	[mh "Immunologic Factors"] OR [mh "Interferon-beta"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Cladribine"] OR [mh "Mitoxantrone"] OR [mh "Alemtuzumab"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Rituximab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR alemtuzumab* OR mitoxantrone* OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "interferon beta" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*):ti,ab,kw	10,910
#5	OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "interferon beta" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*):ti,ab,kw	14,153
#6	#4 or #5	21,797
#7	[mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"] (relapse* OR recurren* OR (disability NEAR/2 progressi*) OR timing* OR (disease NEAR/2 activit*)):ti,ab,kw	82,748
#8	#7 or #8	124,773
#9	#3 and #6 and #9	189,934
#10	pubmed:an	208
#11	#10 not #11	730,173
#12	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	114
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	106

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 1) 再発予防・進行抑制治療開始

###### 【Q2-01-04】

PPMS の治療はどのようにすべきか？

###### 【回答】

本邦では PPMS 患者に対して有効性を示す DMD は承認されていない。歩行障害、痙縮、痛み・しびれ、排尿障害・排便障害等に対して、対症療法やリハビリテーションを行う。

###### 【背景・目的】

PPMS には有効な治療がない状況が長く続いたが、近年、ocrelizumab の有効性が証明され、欧米を中心に使用されている。一方、本邦では PPMS に特化して上市された DMD はない。

###### 【解説・エビデンス】

PPMS は、再発によらない 1 年間の身体機能の障害進行を必須とし、以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たすことで診断される。①脳室周囲、皮質あるいは皮質近傍、テント下のいずれかに 1 つ以上の T2 病変、②脊髄に 2 つ以上の T2 病変、③髄液 OB が陽性 (McDonald 診断基準 2017)<sup>1)</sup>。PPMS では、炎症病態に加え、軸索変性、ミクログリア活性化、ミトコンドリア障害、酸化副生成物、グルタミン酸興奮毒性等の病態が複雑に絡み合っていると想定されているが<sup>2)</sup>、その詳細は未だ明らかにされておらず、有効な治療がない状況が長く続いた<sup>3)</sup>。近年、ocrelizumab の有効性が証明され、2017 年以降順次、PPMS に対してエビデンスを有する DMD として米国食品医薬局 FDA と欧州医薬品庁 EMA に承認されている。さらに今後も新たな DMD の開発が期待されている。これまでの代表的な RCT は以下の通りである<sup>2, 4, 5)</sup>。

- ① ORATORIO 試験<sup>6)</sup> (ocrelizumab, プラセボ対象, 732 人, [試験対象患者基準概要: 年齢 18-55 歳, EDSS 3.0-6.5, 髄液 OB 陽性条件要], [造影病変数を有する対象者: placebo 群 24.7%, ocrelizumab 27.5%]) : 主要評価項目である 12 週及び 24 週持続する障害進行 (confirmed disability progression: CDP) リスクを有意に抑制した (ハザード比 0.76 [95% CI: 0.59-0.98,  $p=0.04$ ]) 。
- ② PROMISE 試験<sup>7)</sup> (GA, プラセボ対象, 943 人, [試験対象患者基準概要: 年齢 30-65 歳, EDSS 3.0-6.5, 髄液 OB 陽性条件不要], [造影病変数を有する対象者: 14.1%]) : 主要評価項目 (time to sustained one-step disability progression) を満足せず (ハザード比 0.87 [95% CI: 0.71-1.71,  $p=0.18$ ]) 。
- ③ OLYMPUS 試験<sup>8)</sup> (rituximab, プラセボ対象, 439 人, [試験対象患者基準概要: 年齢 18-65 歳, EDSS 2.0-6.5, 髄液 OB 陽性条件要], [造影病変数を有する対象者: 24.5%]) : 主要評価項目 (time to sustained disability progression) を満足せず (ハザード比 0.77 [95% CI: 0.55-1.09,  $p=0.14$ ]) 。
- ④ INFORMS 試験<sup>9)</sup> (フィンゴリモド, プラセボ対象, 970 人, [試験対象患者基準概要: 年齢 25-65 歳, EDSS 3.5-6.0, MRI 条件を満たせば髄液 OB 陽性条件不要], [造影病変数を有する対象者: 13%]) : 主要評価項目 (CDP もしくは T25FW の 20%改善 もしくは 9HPT の 20%改善) を満足せず (ハザード比 0.95 [95% CI: 0.80-1.12,  $p=0.54$ ]) 。

これらのエビデンスを基盤に、欧州多発性硬化症会議/欧州神経学会 (ECTRIMS/EAN) ガイドライン<sup>4)</sup> では推奨 8「PPMS 患者に ocrelizumab 治療を検討する (弱い推奨)」, 北米神経学会 (AAN) 診療ガイドライン<sup>5)</sup>では推奨 17「利益を上回るリスクがなければ、PPMS 患者に ocrelizumab を提供すべきである (レベル B 推奨)」を提案している。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

一方、本邦では PPMS に特化して上市された DMD はない。フィンゴリモド<sup>9)</sup>、GA<sup>7)</sup>、IFN $\beta$ <sup>10)</sup>は、PPMS に対する RCT (システマティックレビューを含む) で主要評価項目 (障害進行抑止) を満たさないが、疾患活動 (MRI) の抑止効果を示している<sup>5)</sup>。高い疾患活動を伴う PPMS<sup>11)</sup>の一部では、利益を上回るリスクがなく、患者の希望があれば、DMD の使用が検討されることがある。

歩行障害、痙縮、痛み・しびれ、排尿障害・排便障害、疲労、うつ、認知機能障害等に対して、対症療法やリハビリテーションを行う。

#### 文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.
- 2) Ontaneda D. Progressive Multiple Sclerosis. *Continuum (Minneapolis)* 2019;25:736-752.
- 3) Thompson AJ, Carroll W, Ciccarelli O, et al. Charting a global research strategy for progressive MS- An international progressive MS Alliance proposal. *Mult Scler.* 2021;13524585211059766.
- 4) Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018;24:96-120.
- 5) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777-788.
- 6) Hauser SL, Bar-Or A, Comi G, et al. Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *N Engl J Med.* 2017;376:221-234.
- 7) Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol.* 2007;61:14-24.
- 8) Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol.* 2009;66:460-471.
- 9) Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2016;387:1075-1084.
- 10) Rojas JJ, Romano M, Ciapponi A, et al. Interferon Beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;Cd006643.
- 11) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology.* 2014;83:278-286.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- |    |   |           |
|----|---|-----------|
| #1 | (一次/AL and 進行/AL and 多発性硬化症/AL) or "primary progressive multiple sclerosis"/AL or PPMS/AL<br>治療/AL or 療法/AL or (Ocrelizumab/TH or オクレリズマブ/AL or | 50        |
| #2 | ocrelizumab/AL) or ("B cell depletion"/AL or B 細胞枯渇/AL) or ("Interferon-Beta"/TH or インターフェロン $\beta$ /AL or "interferon beta"/AL)               | 5,256,707 |

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#3	#1 or #2	24
#4	(#3) and (DT=1990:2021)	24

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "primary progressive multiple sclerosis*[tiab] OR PPMS*" [tiab]	1,459
#2	Search "treatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR ocrelizumab*[tiab] OR B cell depletion*[tiab] OR interferon beta*[tiab]"	6,644,368
#3	Search #1 and #2	513
#4	Search #3 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	502

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	("primary progressive multiple sclerosis" OR PPMS):ti,ab,kw	290
#2	(treatment* OR therap* OR ocrelizumab* OR "B cell depletion" OR "interferon beta"):ti,ab,kw	1,085,564
#3	#1 or #2	252
#4	pubmed:an	727,215
#5	#3 not #4	205
#6	#3 not #4 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	202

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 2) 妊娠可能年齢の女性及びその男性パートナーの治療

##### 【Q2-02-01】

妊娠可能年齢の女性患者の再発予防はどうすべきか？

##### 【回答】

妊娠可能年齢の女性患者の再発を防ぐために、DMD による治療を積極的にを行い、妊娠前に MS の疾患活動性を十分に低下させておくべきである。同時に、妊娠の検討による休薬期間中の再発増加や、DMD の使用による児への影響などを考慮し、長期的な視野に立った治療戦略を立てる必要がある。また、予定外妊娠の可能性を考慮し、妊娠中の使用を避けるべき薬剤の導入については慎重に判断する。

##### 【背景・目的】

MS は妊娠可能女性に多く見られることから、妊娠、出産の可能性を踏まえた治療戦略の構築する必要がある。

##### 【解説・エビデンス】

オーストラリア西部でのコホート研究<sup>1)</sup>では、妊娠成立から1年以上前に診断され、妊娠経過を2年以上フォローされた女性 RRMS 患者 239 名の 387 回の妊娠経過について解析を行った。妊娠中の再発や障害進行には、妊娠前の再発や妊娠時の EDSS、妊娠前にナタリズマブやフィンゴリモドといった治療効果の高い DMD を使用していること、それらの中断後の休薬期間が長いことが寄与していた。出産後の再発や障害進行には、妊娠前や妊娠前の再発、妊娠前に治療効果の高い DMD を使用していることが関連していた。スペインの後ろ向き多施設共同研究において<sup>2)</sup>、2008～2016 年に妊娠を検討するために DMD を中止した患者 27 名において、21 名が DMD 中断から平均 7 ヶ月で妊娠し、6 名は平均 10 ヶ月で妊娠の検討を止め DMD を再開した。妊娠成立した 21 名のうち 6 名が妊娠前に再発を経験し、妊娠の検討を止めた 6 名は全員 DMD 中断中に再発を経験した。全 27 名において、DMD 中断 1 年前あるいは 3 年前と比べ、DMD 中断中の再発率は有意に上昇していた。これらのことより、妊娠前に MS の疾患活動性を十分に低下させておくことの重要性、ならびに、DMD の中断について注意深く検討する必要性が示された。また、英国 Associations of British Neurologists<sup>3)</sup>は、修正 Delphi 法に基づくガイドラインの提唱を行っており、その中で、妊娠前に、妊娠に関するカウンセリングを推奨している。具体的には、DMD 導入時や妊娠を検討する場合に話し合う機会を持ち、妊娠中の安全性も視野に入れた薬剤選択を勧めている。DMD のうち、妊娠中の使用が禁忌である薬剤に、フィンゴリモド、シポニモドがある<sup>4)</sup>。フィンゴリモドは最終使用から 2 ヶ月間、シポニモドは最終使用から 10 日間は避妊が必要である。予定外妊娠の可能性を考慮し、これらの薬剤を妊娠可能年齢の女性への使用を検討する場合には慎重な判断を要する。

#### 文献

- 1) Bsteh G, Algrang L, Hegen H, et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: A cohort study in Western Austria. *Mult Scler.* 2020;26:69-78.
- 2) Villaverde-González R, Candelieri-Merlicco A, Alonso-Frías MA, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments in multiple sclerosis to plan a pregnancy: A retrospective registry study. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;46:102518.
- 3) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19:106-114.
- 4) 田辺三菱製薬（株）イムセラ R カプセル 0.5 mg 添付文書（第 2 版）. 2021 年 12 月.



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

- 5) ノバルティスファーマ (株) ジレニア R カプセル 0.5mg 添付文書 (第2版) . 2021年12月.
- 6) ノバルティスファーマ (株) メーゼント錠 R0.25mg 2mg 添付文書 (第3版) . 2021年1月.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

##### 医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	(妊娠/TH or 妊娠/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕/AL)	267,515
#3	(疾患修飾/AL or "disease modify"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or natalizumab/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "dimethyl fumarate"/AL) or (Fingolimod/TH or フィンゴリモード/AL or fingolimod/AL) or (Siponimod/TH or シポニモード/AL or siponimod/AL) or (Interferon-Beta/TH or インターフェロンβ/AL or "interferon-beta"/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL) or (B細胞/TH or B細胞/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸塩/AL or "glatiramer acetate"/AL)	56,177
#4	#1 and #2 and #3	49
#5	(#4) and (DT=1990:2021)	49

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,910
#2	"Pregnancy"[mh] OR "Fertility"[mh] OR "Reproductive Behavior"[mh]	971,075
#3	pregnan*[tiab] OR reproductive*[tiab] OR childbearing*[tiab] OR fertilit*[tiab]	780,865
#4	#2 or #3	1,271,860
#5	"Natalizumab"[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh] OR "B-Lymphocytes"[mh] OR "Dimethyl Fumarate"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR "Interferon-beta"[mh] OR "siponimod"[nm] OR "ofatumumab"[nm]	115,440
#6	disease modify*[tiab] OR natalizumab*[tiab] OR dimethyl fumarate*[tiab] OR fingolimod*[tiab] OR siponimod*[tiab] OR interferon beta*[tiab] OR ofatumumab*[tiab] OR B cell*[tiab] OR glatiramer acetate*[tiab]	202,439
#7	#5 or #6	249,126
#8	"Recurrence"[mh] OR relapse*[tiab] OR recurren*[tiab] OR prevent*[tiab] OR recommendation*[tiab]	2,550,604
#9	#1 and #4 and #7 and #8	204
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	202

##### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,775
#3	#1 or #2	10,775
#4	[mh "Pregnancy"] OR [mh "Fertility"] OR [mh "Reproductive Behavior"]	23,386
#5	(pregnan* OR reproductive* OR childbearing* OR fertilit*):ti,ab,kw	77,967
#6	#4 or #5	78,314

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#7	[mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "B-Lymphocytes"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Interferon-beta"]	1,681
#8	((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR "dimethyl fumarate" OR fingolimod* OR siponimod* OR "interferon beta" OR ofatumumab* OR "B cell" OR "glatiramer acetate"):ti,ab,kw	12,317
#9	#7 or #8	12,604
#10	[mh "Recurrence"]	12,479
#11	(relapse* OR recurren* OR prevent* OR recommendation*):ti,ab,kw	335,642
#12	#10 or #11	335,699
#13	#3 and #6 and #9 and #12	69
#14	pubmed:an	727,215
#15	#13 not #14	66
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	66

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 2) 妊娠可能年齢の女性及びその男性パートナーの治療

##### 【Q2-02-02】

妊娠・授乳期間中の再発予防はどうするか？

##### 【回答】

患者の再発や病態進行を最大限に抑制しつつ、児への安全性を保つ必要がある。疾患活動性が下がる妊娠中には DMD が中断されることが多いが、特に疾患活動性の高い症例においては、場合により妊娠中も DMD を使用する。出産後は疾患活動性が増加するため、特に疾患活動性の高い症例においては、産後なるべく早期に DMD を再開することが推奨される。ただし、DMD によっては妊娠中や授乳中の使用は避けるべきであり、個々の薬剤情報を確認する必要がある。

##### 【背景・目的】

妊娠・授乳期間中には MS の活動性が変化することが知られている。患者の再発や病態進行を抑えつつ、児の安全を守るため、これまでの研究成果によるエビデンスを活かし、リスク-ベネフィットのバランスを取りつつ、個々の患者の状況に応じた対応が必要である。

##### 【解説・エビデンス】

一般に、妊娠中には再発は減少し、出産後は再発が増加する《第3章：Q7-01 参照》。国際的な多施設研究である MSBase レジストリからの報告<sup>1)</sup>では、2005～2016年に登録された15～45歳の女性MS患者9,098名のうち、1,178名の1,521例の妊娠データにおいて、妊娠成立時に42%の女性がDMDを使用中であり、妊娠中、中央値30日間DMDが継続されていた。IFN $\beta$ やGAについては、妊娠中に使用しても児の転帰に有意な影響がないことが複数報告されている<sup>2-5)</sup>。別のMSBaseレジストリ研究<sup>6)</sup>によると、1,619名のMS女性患者の1,998例の妊娠において、妊娠前にフィンゴリモドやナタリズマブを使用していた患者では妊娠中に再発率は増え、ナタリズマブを妊娠中も継続した症例では妊娠中の再発は抑制された。妊娠中のナタリズマブの継続例についても報告されており、妊娠12週までナタリズマブを継続したところ、自然流産率が増加したものの、一般人口での発生率と有意な差はなかった<sup>7)</sup>。その一方、妊娠後期までナタリズマブを使用した場合、胎盤を通過したナタリズマブにより児に貧血や血小板減少が生じることが報告されており、妊娠34週までには投与を止め<sup>8)</sup>、胎内で曝露された新生児においては、血液データをモニタリングすることが望ましい。出産後については、母乳による再発抑制効果が報告されている《第3章：Q7-01 参照》。一方で、前述の論文<sup>2)</sup>では、ナタリズマブやIFN $\beta$ 、GAによる治療を再導入することにより出産後の再発を抑制できることが報告されている。国内で保険収載されているDMDのうち、IFN $\beta$ はこれまで国内では妊婦への投与は禁忌とされていたが、前述の研究結果もあり、2022年に禁忌解除となり、有益性投与となった<sup>9,10)</sup>。GAは、海外では上記報告があるものの、国内では、添付文書上、妊娠中には有益性投与、有益性授乳<sup>11)</sup>となっている。フィンゴリモド<sup>12,13)</sup>、シポニモド<sup>14)</sup>は妊娠中の使用は禁忌であり、使用中止からフィンゴリモドは2ヶ月間、シポニモドは10日間の避妊が必要である。授乳中においては、フィンゴリモド、シポニモドの使用を避ける<sup>8)</sup>。DMFは、国内では妊娠中には有益性投与、授乳は有益性を考慮して判断することとなっている<sup>15)</sup>。オフアツムマブは最終投与から6ヶ月間は避妊を指導することとなっているが、妊娠中には有益性投与、授乳も有益性を考慮しての判断とされる<sup>16)</sup>。ナタリズマブは国内添付文書上、妊娠中には有益性投与、授乳は最終投与から12週間は避けることが指示されている<sup>17)</sup>が、母乳への移行量は低く<sup>18)</sup>、生物学的に問題ないとする見解も示されている<sup>8)</sup>。米国(FDA)、欧州(EMA)、国内における妊娠中、授乳中の各DMDの使用についての添付文書情報と授乳についてLactMedの情報を別表にまとめた。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 文献

- 1) Nguyen AL, Havrdova EK, Horakova D, et al. Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: A contemporary cohort study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;28:235-243.
- 2) Korjagina M, Hakkarainen KM, Burkill S, et al. Prevalence of adverse pregnancy outcomes after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy in women with MS: Stratification by maternal and newborn characteristics in a register-based cohort study in Finland and Sweden. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102694.
- 3) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23:11.
- 4) Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabidó M, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol.* 2020;267:1715-1723.
- 5) Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, et al. Pregnancy Outcomes from the Branded Glatiramer Acetate Pregnancy Database. *Int J MS Care.* 2018;20:9-14.
- 6) Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. Natalizumab, Fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology.* 2021;96:e2989-e3002.
- 7) Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: Fetal risks. *Neurology.* 2018;90:e823-e831.
- 8) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol.* 2019;19:106-114.
- 9) バイエル薬品 (株) ベタフェロン®皮下注用 960 万国単位添付文書 (第 2 版) . 2022 年 4 月.
- 10) バイオジェン・ジャパン (株) アボネックス®筋注用シリンジ 30µg/アボネックス®筋注 30µg ペン添付文書 (第 2 版) . 2022 年 4 月.
- 11) 武田薬品工業 (株) コパキソン®皮下注 20mg シリンジ添付文書 (第 1 版) . 2022 年 8 月.
- 12) 田辺三菱製薬 (株) イムセラ®カプセル 0.5 mg 添付文書 (第 2 版) . 2021 年 12 月.
- 13) ノバルティスファーマ (株) ジレニア®カプセル 0.5mg 添付文書 (第 2 版) . 2021 年 12 月.
- 14) ノバルティスファーマ (株) メーゼント錠®0.25mg 2mg 添付文書 (第 4 版) . 2022 年 1 月.
- 15) バイオジェン・ジャパン (株) テクフィデラ®カプセル 120mg 240mg 添付文書 (第 2 版) . 2021 年 11 月.
- 16) ノバルティスファーマ (株) ケシンプタ®皮下注 20m ペン添付文書 (第 4 版) . 2022 年 10 月.
- 17) バイオジェン・ジャパン (株) タイサブリ®点滴静注 300mg 添付文書 (第 1 版) . 2021 年 6 月.
- 18) Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e723.

##### 検索式・参考にした二次資料

###### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	(妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産後/AL or 産褥/AL)	286,763

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#3	(疾患修飾/AL or "disease modify"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or natalizumab/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "dimethyl fumarate"/AL) or (Fingolimod/TH or フィンゴリモド/AL or fingolimod/AL) or (Siponimod/TH or シポニモド/AL or siponimod/AL) or (Interferon-Beta/TH or インターフェロンβ/AL or "interferon-beta"/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL) or (B細胞/TH or B細胞/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸塩/AL or "glatiramer acetate"/AL)	56,177
#4	#1 and #2 and #3	49
#5	(#4) and (DT=1990:2021)	49

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Multiple Sclerosis[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,922
#2	Pregnancy[mh] OR "Breast Feeding"[mh] OR "Lactation"[mh] OR "Postpartum Period"[mh]	986,045
#3	pregnan*[tiab] OR breastfeeding*[tiab] OR lactation*[tiab] OR postpartum*[tiab]	639,652
#4	#2 or #3	1,136,682
#5	Natalizumab[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh] OR "B-Lymphocytes"[mh] OR "Dimethyl Fumarate"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR "Interferon-beta"[mh] OR "siponimod"[nm] OR "ofatumumab"[nm]	115,464
#6	disease modify*[tiab] OR natalizumab*[tiab] OR dimethyl fumarate*[tiab] OR fingolimod*[tiab] OR siponimod*[tiab] OR interferon beta*[tiab] OR ofatumumab*[tiab] OR B cell*[tiab] OR glatiramer acetate*[tiab] OR nonbreastfeeding*[tiab]	202,779
#7	#5 or #6	249,475
#8	Recurrence[mh] OR relaps*[tiab] OR recurren*[tiab] OR prevent*[tiab]	2,332,558
#9	Pregnancy Outcome[mh] OR fetal development*[tiab] pregnancy outcome*[tiab] OR spontaneous abortion*[tiab]	24,975
#10	#8 or #9	2,352,662
#11	#1 and #4 and #7 and #10	273
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	271

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,775
#3	#1 or #2	10,775
#4	[mh "Pregnancy"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Lactation"] OR [mh "Postpartum Period"]	24,923
#5	(pregnan* OR breastfeeding* OR lactation* OR postpartum*):ti,ab,kw	76,777
#6	#4 or #5	77,485
#7	[mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "B-Lymphocytes"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Interferon-beta"]	1,681

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#8	((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR "dimethyl fumarate" OR fingolimod* OR siponimod* OR "interferon beta" OR ofatumumab* OR "B cell" OR "glatiramer acetate" OR nonbreastfeeding*):ti,ab,kw	12,402
#9	#7 or #8	12,689
#10	[mh "Recurrence"] OR [mh "Pregnancy Outcome"]	16,225
#11	(relapse* OR recurren* OR prevent* OR recommendation* OR "fetal development" OR (pregnancy NEAR/2 outcome*) OR (spontaneous NEAR/2 abortion*)):ti,ab,kw	343,343
#12	#10 or #11	343,545
#13	#3 and #6 and #9 and #12	56
#14	pubmed:an	727,215
#15	#13 not #14	51
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	51

重要な文献をハンドサーチで追加した。

第3章 MS/NMO 診療における Q & A

1. MS の再発予防・進行抑制治療

【Q2-02-02】

妊娠・授乳期間中の再発予防はどうか？

別表 国内外における多発性硬化症に対する DMD の妊娠・授乳中の使用についての添付文書等の情報

DMD	FDA		EMA		LactMed	国内添付文書情報	
	妊娠	授乳	妊娠	授乳	授乳 (link)	妊娠	授乳
IFNβ-1b (ベタフェロン®)	前向き観察研究も含め現時点で利用可能なデータにおいて、妊娠中の使用による薬剤関連の大奇形のリスクを示唆していない。	母乳への移行や児や母乳産生への影響についてのデータなし。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮して授乳を検討。	これまでの大規模データにおいて、妊娠前や妊娠初期の使用による先天性大奇形のリスクは増大しない、とされる。ただ、妊娠中期・後期における曝露のデータは限られる。臨床的に必要であれば妊娠中の使用も考慮される。	母乳移行のデータは限られるが、母乳への影響は限られると考えられ、授乳中の使用による児への悪影響はないと予想されるため、授乳中の使用も許容される。	特別な注意は不要。 (501168)	有益性投与	有益性授乳
IFNβ-1a (アボネックス®)	妊娠初期における使用による児の大奇形発生リスクは見出されていない。妊娠中の使用による低出生体重や流産へのリスクについては一貫した見解に至っていない。	母乳中へ低濃度で移行する報告もわずかにあるが、母乳産生への影響を示すデータはない。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	これまでの大規模データにおいて、妊娠前や妊娠初期の使用による先天性大奇形のリスクは増大しない、とされる。ただ、妊娠中期・後期における曝露のデータは限られる。臨床的に必要であれば妊娠中の使用も考慮される。	母乳移行のデータは限られるが、母乳への影響は限られると考えられ、授乳中の使用による児への悪影響はないと予想されるため、授乳中の使用も許容される。	特別な注意は不要。 (501168)	有益性投与	有益性授乳
GA (コパキソン®)	本薬剤の使用による先天性大奇形や流産のリスクを支持するヒトにおけるデータはない。動物におけるデータにおいても胎児や出生児の発達への有害事象を示唆するデータはない。	ヒト母乳への移行や母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータはない。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	動物においては生殖における毒性は示されていない。妊婦において胎児や新生児への毒性を示すデータはない。予防措置として、母体への利点が胎児へのリスクを上回ると判断されなければ、妊娠中の使用は避けることが望ましい。	物理化学的特徴や経口では低吸収であることから新生児や乳児への母乳による曝露は無視できるものと示唆される。本薬剤は授乳中に使用できる。	一般的に安全と考えられる。 (501167)	有益性投与	有益性授乳

第3章 MS/NMO 診療における Q & A

1. MS の再発予防・進行抑制治療

<p>DMF (テクフィデ ラ®)</p>	<p>妊婦における使用による児の発達への影響についてのデータはない。動物実験では、臨床的に同等の用量での妊娠中や授乳中の使用によって児の生存や成長、性成熟、神経行動機能への副作用が確認されている。</p>	<p>母乳への移行についてのデータはなく、授乳された乳児や母乳産生への影響は不明である。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。</p>	<p>妊婦への使用についてのデータは限られるが、動物実験では生殖面での有害性が指摘されている。本薬剤は妊婦や妊娠可能で適切な避妊を行っていない女性には推奨されない。妊娠中の使用は明らかに必要で想定される利点が想定される児へのリスクより高い場合にのみ使用するべきである。</p>	<p>本薬剤や代謝産物が母乳に移行するか不明である。新生児や乳児へのリスクは否定できない。授乳を中止するか本薬剤を中止するか決めなければならない。児への授乳の利点と治療の利点について考慮されるべきである。</p>	<p>児への影響はないと考えるものの、成長発達のモニタリングすることも一部で推奨されている。 (500735)</p>	<p>有益性投与</p>	<p>有益性授乳</p>
<p>フィンゴリモ ド (イムセラ ®、ジレニア ®)</p>	<p>動物実験の結果から、妊婦における投与は児への害が予想される。妊娠を検討中の女性では、妊娠を計画する2ヶ月前に投与を止めるべきであり、最終投与から2ヶ月間は適切な避妊を行うべきである。</p>	<p>ヒト母乳への移行や母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータがないが、動物では母乳移行が示されていることからヒトでも同様の状況が示唆される。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。</p>	<p>市販後臨床データ等により、本剤の妊娠中の使用は、一般人口に比べ、心疾患、腎疾患、筋骨格異常等の先天性の大奇形が2倍増えると報告されている。妊娠中の使用は禁忌であり、妊娠を検討する2ヶ月前には中止するべきである。内服期間中に妊娠した場合、ただちに内服を中止しなければならない。薬剤による胎児への害について医学的助言を受け、超音波検査を受けるべきである。</p>	<p>動物においては母乳に移行する。本薬剤の使用により、授乳を受けた児への重大な副反応の可能性があるため、授乳するべきでない。</p>	<p>授乳中の使用は避けるべき。 (501729)</p>	<p>禁忌 (投与中止後少なくとも2か月間避妊必要)</p>	<p>授乳しないことが望ましい</p>



第3章 MS/NMO 診療における Q & A

1. MS の再発予防・進行抑制治療

<p>シボニモド (メーゼント®)</p>	<p>妊婦における使用による児の発達への影響についての十分なデータはないが、動物でのデータや作用機序からは妊婦における使用により児に害が生じる可能性がある。本薬剤を開始する前に、妊娠可能な女性においては児への重大なリスクの可能性、並びに、本薬剤使用中の効果的な避妊の必要性について伝えるべきである。本薬剤の児への影響を避けるため、最終投与からおおよそ10日間は効果的な避妊を行うべきである。</p>	<p>母乳への移行や児や母乳産生への影響についてのデータなし。ラットにおけるデータでは、乳への移行が指摘されている。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮して授乳を検討。</p>	<p>妊娠中の使用は禁忌であり、妊娠を検討する場合、妊娠する少なくとも10日前までに使用を中止するべきである。使用中に妊娠した場合には、すみやかに内服を中断し、胎児への害について医学的助言を受け、超音波検査を受けるべきである。</p>	<p>本薬剤や代謝産物が母乳に移行するか不明であるがラットでは移行する。授乳中の使用は避けるべきである。</p>	<p>授乳中の使用は避けるべき。 (543165)</p>	<p>禁忌 (投与中止後少なくとも10日間避妊必要)</p>	<p>授乳しないことが望ましい</p>
<p>オフアツムマブ (ケシンプタ®)</p>	<p>妊婦における使用による児の発達への影響についてのデータはない。動物実験では、本薬剤は胎盤を通過し、胎児のB細胞を除去する。本薬剤以外の抗CD20抗体製剤の使用により、出生した児で一過性のB細胞除去やリンパ球減少が生じた報告があるが、本薬剤に子宮内で曝露された児におけるB細胞レベルの変化や持続時間、ワクチンの安全性や効果については不明である。子宮内で本薬剤に曝露された児においては、B細胞が回復するまで生ワクチンの使用を避けるべきである。妊娠可能な女性においては本薬剤を使用する場合には最終使用から6ヶ月間は有効な避妊を行うべきである。</p>	<p>母乳への移行や児や母乳産生への影響についてのデータなし。ヒトIgGは母乳に排出されるが、児が吸収してB細胞除去が起こるかは不明である。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮して授乳を検討。</p>	<p>妊婦での本薬剤の使用についてのデータは限られる。児へ想定されるリスクよりも母体へ本薬剤を投与する利点が上回らない限りは、妊娠中は本薬剤の使用を避けるべきである。</p>	<p>母乳中への移行については不明である。出産後最初の数日間は母乳中にIgGが放出されるため、この期間の授乳を受けた児への影響は否定できない。臨床的に必要であれば授乳してもよく、妊娠末期数ヶ月を残して投薬を受けていた場合には、出産後すぐに授乳を行うてよい。</p>	<p>分子量も多く乳児の消化管内で分解されるため吸収はわずかと考えられるため、授乳中は気を付けて使用すべき。 (500586)</p>	<p>有益性投与 (最終投与後6ヶ月は避妊)</p>	<p>有益性授乳</p>

第3章 MS/NMO 診療における Q & A

1. MS の再発予防・進行抑制治療

<p>ナタリズマブ (タイサブリ®)</p>	<p>妊婦における使用による大奇形や流産、母体に対する害に対するリスクについての十分なデータはない。市販後調査において、貧血に関連した新生児の血小板減少が報告されている。子宮内で本薬剤に曝露された新生児においては、血算を確認すべきである。</p>	<p>本薬剤は母乳に移行する。この曝露による乳児や母乳産生への影響についてのデータはない。授乳の発達・健康面での利点と投薬の必要性、投薬下あるいは母の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。</p>	<p>これまでのデータ上、本薬剤の使用による妊娠のアウトカムへの影響を示唆するものはない。市販後調査において、本薬剤に母体内で曝露された乳児において血小板減少症が生じた報告が複数あり、胎内で本薬剤に曝露された新生児においては血小板数をモニターすることが推奨される。本薬剤の妊娠中の使用は、明らかに必要な場合にのみとすべきであり、使用中の患者が妊娠した場合には、本薬剤の中止について考慮されるべきである。</p>	<p>本薬剤は母乳に排出される。新生児や乳児への本薬剤の影響は不明である。本薬剤の使用中は授乳を避けるべきである。</p>	<p>分子量も多く乳児の消化管内で分解されるため吸収はわずかと考えられ、多くの専門ガイドラインは授乳を避けることを推奨しておらず、授乳中は気を付けて使用するべき。 (501613)</p>	<p>有益性投与</p>	<p>最終投与から 12 週間は避けさせること</p>
----------------------------	---	--	---	---	--	--------------	-----------------------------

FDA = U.S. Food and Drug Administration; EMA = European Medicines Agency; LactMed = Drugs and Lactation Database (NIH) (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBKXXXXXX/>、表では XXXXXX の番号のみ併記)。

有益性投与 = 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与する。

有益性授乳 = 治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討する。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 2) 妊娠可能年齢の女性及び男性パートナーの治療

##### 【Q2-02-03】

妊娠可能年齢女性の男性パートナーの治療で気を付けるべき点はあるか？

##### 【回答】

- 本邦で認可されている DMD を使用している男性が女性パートナーの妊娠や胎児に影響を与えると  
いう薬剤の添付文書の記載はなく、催奇形性に関する報告もほとんどない。
- 抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor : SSRI) は  
性機能障害 (射精遅延, 勃起障害など) が出現することがある。

##### 【背景・目的】

DMD を男性が使用した場合の臨床データはないが、注意が必要な薬剤が一部存在する。

##### 【解説・エビデンス】

IFNβ-1b, IFNβ-1a, フィンゴリモド, ナタリズマブ, シポニモド, オファツマブは乳汁中に分泌されることが確認されているので、精液中にも同様に分泌されることが推察される。ただ、これらの DMD を男性が使用した場合に女性パートナーの妊娠や胎児に影響を与えるかどうかについては、臨床データや催奇形性に関する報告はほとんどない。

痛みや痺れに用いる抗うつ薬、セロトニン再取り込み阻害薬 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitor : SSRI) では性欲低下、性機能障害 (射精遅延, 勃起障害など) が出現することがある。

アザチオプリンは、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。パートナーが妊娠する可能性のある男性に投与する場合には、リスクを説明することが必要である。

女性パートナーが妊娠を希望する場合、teriflunomide を内服している男性は直ちに内服を中止し、薬剤の血中濃度が十分に低下するまで効果的な避妊方法をとる必要がある<sup>1,2)</sup>。

#### 文献

- 1) [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2019/202992s006lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202992s006lbl.pdf). HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION AUBAGIO®
- 2) O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011;365:1293-303.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	22
#2	生殖器疾患-男性/TH	11,043
#3	男性不妊/AL or 男性性機能障害/AL or 男性性機能不全/AL or 薬剤誘発性不妊/AL or 薬剤誘発性胎児障害/AL	139,177
#4	#2 or #3	2,744
#5	#1 and #4	139,662
#6	(#5) and (DT=1990:2021)	22

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,819
#3	#1 or #2	10,819
#4	[mh "Sexual Dysfunction, Physiological"] OR [mh "Infertility, Male"]	3,095
#5	((male NEAR/2 (infertilit* OR "sexual dysfunction")) OR (drug NEXT (induced OR caused) NEAR/2 (infertilit* OR "adverse pregnancy outcome"))):ti,ab,kw	1,636
#6	#4 or #5	4,090
#7	#3 and #6	14
#8	pubmed:an	730,173
#9	#7 not #8	3
#10	#7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	1

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 3) 抗 JCV ウイルス抗体陽性の患者の治療

##### 【Q2-03】

抗 JCV ウイルス抗体陽性患者の治療はどうすべきか？

##### 【回答】

JCV 感染を確認することは PML 発症リスクを確認する上では有用であり、抗 JCV 抗体が陽性なら体内に潜伏感染していることを意味する。ナタリズマブは免疫抑制剤 (immunosuppressants : IS) 使用歴がなく抗 JCV 抗体価が 0.9 以下なら PML 発症リスクは低いが、抗 JCV 抗体価が 0.9 以上だと経過とともにリスクは増加する。標準的 4 週毎投与ではなく 5~7 週毎に延長する (延長間隔投与 extended interval dosing : EID) ことで PML リスクが減少する。本邦ではナタリズマブ及びフィンゴリモドでの PML 発症が問題となっており、両薬剤投与中に抗 JCV 抗体価は上昇するとされる。PML 発症リスクが高いと判断される場合には、ナタリズマブを選択する場合は EID 投与が望ましく、また両薬剤以外の治療薬の選択も考慮して十分な説明のもとに治療方針を検討することが望ましい。

##### 【背景・目的】

MS 患者の診療においては、特に PML 発症に留意した診療が望まれ、抗 JCV 抗体を確認する意義について検討した。

##### 【解説・エビデンス】

現在、日本においてはナタリズマブやフィンゴリモド使用中の PML 発症が報告されている他、海外では DMF でも PML 発症が報告されているが、ナタリズマブ以外の薬剤での抗 JCV 抗体の意義は充分検討されていない。抗 JCV 抗体価陰性なら発症リスクは 0.07/1,000 人であるが、ナタリズマブ投与 2 年では 1,000 人当たり抗 JCV 抗体価 0.9 以下で 0.06 人、0.9~1.5 で 0.3 人、1.5 以上で 1.1 と高く、ナタリズマブ投与 6 年では抗 JCV 抗体価 0.9 以下で 1.1 人、0.9~1.5 で 5.5 人、1.5 以上で 18.2 人と高くなるため<sup>1)</sup>、抗 JCV 抗体陽性例では 2 年以内の使用が安全とされる。ナタリズマブは 4 週毎より延長して投与する (EID : 定義 10 回/年以下、実際に 5~7 週毎投与) ことで PML 発症リスクが抑えられる<sup>2)</sup>

《第 1 章 : III : 8 参照》。日本人では約 7 割で抗 JCV 抗体は陽性で、フィンゴリモド治療中に抗 JCV 抗体価が上昇する<sup>3)</sup>。ナタリズマブ治療前に抗 JCV 抗体陰性であった患者は、18 ヶ月の治療で 87% は抗 JCV 抗体陰性であり、96% で抗 JCV 抗体価は 0.9 以下であった。一方で抗 JCV 抗体陽性群において、IS 治療歴のない PML 発症群における PML 発症前の抗 JCV 抗体価 (中央値 2.4) は、PML 未発症例 (中央値 1.4) より有意に高く<sup>4)</sup>、PML 発症例の抗 JCV 抗体価は全例 0.9 以上で 84% の症例で 1.5 以上であり、PML 未発症例より有意に高い<sup>4)</sup>。ナタリズマブ休止で抗 JCV 抗体価は維持されるが、ナタリズマブからフィンゴリモドに変更すると JCV 抗体価は上昇する<sup>5)</sup>。ナタリズマブ投与は、標準的投与方法は疾患活動性が高いなど有用性が PML リスクを上回る場合に検討し、PML の発症リスクが高い場合は EID を選択するのが望ましい。

#### 文献

- 1) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017;16:925-933.
- 2) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019;93:e1452-e1462.
- 3) Aoyama S, Mori M, Uzawa A, et al. Serum anti-JCV antibody indexes in Japanese patients with

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

- multiple sclerosis: elevations along with fingolimod treatment duration. J Neurol. 2018;265:1145-1150.
- 4) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. Ann Neurol. 2014;76:802-12..
- 5) Sgarlata E, Chisari CG, D'Amico E, et al. Changes in Anti-JCV Antibody Status in a Large Population of Multiple Sclerosis Patients Treated with Natalizumab. CNS Drugs. 2020;34:535-543.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	11,024
#2	白質脳症-進行性多巣性/TH or 進行性多巣性白質脳症/AL or PML/AL	2,193
#3	JC ウイルス/TH or JC ウイルス/AL or JCV 抗体/AL	614
#4	疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or 免疫療法/AL	80,696
#5	(Natalizumab/TH or natalizumab/AL or ナタリズマブ/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL or フィンゴリモド/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or "dimethyl fumarate"/AL or フマル酸ジメチル/AL)	1,624
#6	#1 and #2 and #3 and #6	27
#7	(#6) and (DT=1990:2015 and LA=日本語,英語 and CK=ヒト)	73
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	27

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	64,574
#2	"Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal"[mh] OR progressive multifocal leukoencephalopath*[tiab] OR PML[tiab]	28,168
#3	"Immunologic Factors"[mh:noexp] OR "Immunosuppressive Agents"[mh:noexp] OR "Dimethyl Fumarate"[mh] OR "Natalizumab"[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh]	251,616
#4	disease modify*[tiab] OR natalizumab*[tiab] OR fingolimod*[tiab] OR dimethyl fumarate*[tiab] OR immunosuppress*[tiab]	429
#5	#3 or #4	265,355
#6	"Antibodies, Viral"[mh] OR "JC Virus"[mh] OR anti-JC virus antibod*[tiab] OR anti-JCV antibod*[tiab]	114,018
#7	#1 and #2 and #5 and #6	285
#8	#7 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	284

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 4) 膠原病・膠原病関連疾患合併 MS の治療

##### 【Q2-04】

自己免疫疾患（神経系の自己免疫疾患を除く）を合併した MS はどう治療するか？

##### 【回答】

本邦で利用できる IFN $\beta$ , GA, フィンゴリモド, ナタリズマブに関して, 自己免疫性疾患への忌避性/有効性を示す明確なエビデンスはない. ただし, IFN $\beta$ に関しては I 型 IFN の過剰が考えられている各種膠原病と自己免疫性甲状腺疾患では使用を勧めない. 同様に自己免疫性肝炎合併例では IFN $\beta$ , GA, ナタリズマブの使用は勧めない. クロウン病に対するナタリズマブなど一部の MS の DMD では膠原病自体に有効性が示されたり, 示唆されており参考にする余地はありうる. なお, 合併している自己免疫疾患の専門医への相談・診療依頼をできるだけ検討する.

##### 【背景・目的】

MS では各種自己免疫疾患を合併する場合がある. 日常診療及び臨床試験において, MS の DMD を選択するにあたり, その自己免疫疾患合併を考慮すべきか迷う場合も多い. このため自己免疫疾患合併が DMD 選択に影響を与える証拠があるかを, 特に DMD が自己免疫疾患を悪化させる可能性があるかを中心に検討する.

##### 【解説・エビデンス】

本邦で利用できる IFN $\beta$ , GA, フィンゴリモド, ナタリズマブに関し自己免疫性疾患への忌避性/有効性を示す明確なエビデンスはない. ただし全身性エリテマトーデス, シェーグレン症候群, 全身性強皮症, 皮膚筋炎・多発筋炎, 乾癬では I 型 IFN の過剰が考えられており<sup>1)</sup>, また, その他複数の関連を疑わせる症例報告のある関節リウマチ<sup>2)</sup>, 免疫性溶血性貧血<sup>3)</sup>, I 型糖尿病<sup>4)</sup>, 自己免疫性甲状腺疾患<sup>5)</sup>では IFN $\beta$ 以外の薬から検討し, どうしても使用せざるを得ない場合は慎重に経過を追跡する. 一方, 自己免疫性肝炎に関しては, 複数例の使用後発生が報告されている IFN $\beta$ , GA, ナタリズマブはなるべく使用を避け, この場合もどうしても使用せざるを得ない場合は慎重に経過を追跡する必要がある<sup>6)</sup>. 関節リウマチに対する抗 TNF $\alpha$ 薬は一般的に脱髄疾患に禁忌とされており, 関節リウマチ治療を行っている医師にそのことが伝わるようにする<sup>7)</sup>. その他, MS に対するフィンゴリモド治療中に生じた自己免疫性溶血性貧血<sup>8)</sup>と, ナタリズマブ治療中に生じた好酸球性筋膜炎<sup>9)</sup>に関して複数例報告がある. 一方, ナタリズマブは二重盲検 RCT でクロウン病への有効性が示され, 米国 FDA でクロウン病薬として認可されている<sup>10)</sup>. さらに, 全身性エリテマトーデスや尋常性天疱瘡に対するオファツムマブなど MS に対する DMD で各種膠原病自体に対し有効性が期待できる結果が得られているものに関しては<sup>11,12)</sup>, 感染症などの副作用のリスクを踏まえつつ, これらの合併症例の MS 治療として選択する状況もありうる.

##### 文献

- 1) 新野 正明, 宮崎 雄生. インターフェロンと自己免疫疾患. BRAIN and NERVE 2013;65:1381-1383.
- 2) Hojjati SM, Heidari B, Babaei M. Development of rheumatoid arthritis during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1-a. Coincidence of two conditions or a complication of treatment: A case report. J Adv Res. 2016;7:611-613.
- 3) Saeedi M, Forughipour M, Sasannezhad P, et al. Interferon-Beta-1b induced autoimmune hemolytic anemia in a patient with MS: A case report. Iran Red Crescent Med J. 2011;13:210-212.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

- 4) Uonaga T, Yoshida K, Harada T, et al. Case of type 1 diabetes mellitus following interferon  $\beta$ -1a treatment for multiple sclerosis. Intern Med. 2012;51:1875-1877.
- 5) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. Clin Exp Med. 2004;3:199-210.
- 6) Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. CNS Drugs. 2021;35:861-880.
- 7) 関節リウマチ(RA)に対する TNF 阻害薬使用の手引き(2020年2月1日改訂版) 日本リウマチ学会 [https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline\\_tnf/](https://www.ryumachi-jp.com/publish/guide/guideline_tnf/) 2022年4月3日参照
- 8) Mukharesh L, Rothstein TL. Fingolimod-induced immune thrombocytopenic purpura (ITP). Clin Neurol Neurosurg. 2020;197:106081.
- 9) Maione V, Miccio L, Sala R, et al. Eosinophilic fasciitis induced by natalizumab in a patient affected by multiple sclerosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021;87:146.
- 10) Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011;106:644-659.
- 11) Kaegi C, Wuest B, Crowley C, et al. Systematic Review of Safety and Efficacy of Second- and Third-Generation CD20-Targeting Biologics in Treating Immune-Mediated Disorders. Front Immunol. 2022;12:788830.
- 12) Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:17562864211035542.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- (Addison 病/TH or Addison 病/AL) or (Graves 病/TH or Graves 病/AL) or (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL) or (下垂体炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性下垂体炎/AL) or (眼炎-交感性/TH or 交感性眼炎/AL) or (肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) or (関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL) or (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL) or (血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 抗好中球細胞質抗体関連血管炎/AL) or (抗糸球体基底膜抗体症/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/AL) or (甲状腺炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性甲状腺炎/AL) or (抗リン脂質抗体症候群/TH or 抗リン脂質抗体症候群/AL) or (糸球体腎炎-IgA/TH or IgA 糸球体腎炎/AL) or (糸球体腎炎-膜性/TH or 膜性糸球体腎炎/AL) or (自己免疫性リンパ球増殖症候群/TH or 自己免疫性リンパ球増殖症候群/AL) or (紫斑病-特発性血小板減少性/TH or 特発性血小板減少性紫斑病/AL) or (線状 IgA 水疱性皮膚症/TH or 線状 IgA 水疱性皮膚症/AL) or (多発性内分泌症-自己免疫性/TH or 自己免疫性多発性内分泌症/AL) or (天疱瘡/TH or 天疱瘡/AL) or (糖尿病-1 型/TH or 1 型糖尿病/AL) or (糖尿病-成人潜在性自己免疫性/TH or 成人潜在性自己免疫性糖尿病/AL) or (皮膚炎-疱疹状/TH or 疱疹状皮膚炎/AL) or (貧血-溶血性-自己免疫性/TH or 自己免疫性溶血性貧血/AL) or (未分化結合組織病/TH or 未分化結合組織病/AL) or (類天疱瘡-水疱性/TH or 水疱性類天疱瘡/AL)
- #1 241,620
- "Interferon-Beta"/TH or "Interferon-beta"/AL) or (Natalizumab/TH or Natalizumab/AL) or ("Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators"/TH or
- #2 5,946



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

Fingolimod/AL) or (Fumarates/TH or Fumarates/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "Glatiramer Acetate"/AL) or (Ofatumumab/TH or Ofatumumab/AL)

- #3 #1 and #2 168  
#4 (#3) and (DT=1990:2021) 168

#### PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

- "Addison Disease"[mh] OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"[mh] OR "Anti-Glomerular Basement Membrane Disease"[mh] OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"[mh] OR "Antiphospholipid Syndrome"[mh] OR "Arthritis, Juvenile"[mh] OR "Arthritis, Rheumatoid"[mh] OR "Autoimmune Hypophysitis"[mh] OR "Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"[mh] OR "Autoimmune Pancreatitis"[mh] OR "Birdshot Chorioretinopathy"[mh] OR "Dermatitis Herpetiformis"[mh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1"[mh] OR
- #1 "Glomerulonephritis, IGA"[mh] OR "Glomerulonephritis, Membranous"[mh] OR 352,446  
"Graves Disease"[mh] OR "Hepatitis, Autoimmune"[mh] OR "Immunoglobulin G4-Related Disease"[mh] OR "Latent Autoimmune Diabetes in Adults"[mh] OR "Linear IgA Bullous Dermatitis"[mh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic"[mh] OR "Ophthalmia, Sympathetic"[mh] OR "Pemphigoid, Bullous"[mh] OR "Pemphigus"[mh] OR "Polyendocrinopathies, Autoimmune"[mh] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[mh] OR "Thyroiditis, Autoimmune"[mh] OR "Undifferentiated Connective Tissue Diseases"[mh]  
autoimmune dysfunction\*[tiab] OR addison disease\*[tiab] OR autoimmune hemolytic anemia\*[tiab] OR anti-glomerular basement membrane disease\*[tiab] OR anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis\*[tiab] OR antiphospholipid syndrome\*[tiab] OR juvenile arthritis\*[tiab] OR rheumatoid arthritis\*[tiab] OR autoimmune hypophysitis\*[tiab] OR autoimmune lymphoproliferative syndrome\*[tiab] OR autoimmune pancreatitis\*[tiab] OR birdshot chorioretinopathy\*[tiab] OR dermatitis herpetiformis\*[tiab] OR type 1 diabetes mellitus\*[tiab] OR IGA glomerulonephritis\*[tiab] OR membranous glomerulonephritis\*[tiab] OR Graves disease\*[tiab] OR autoimmune hepatitis\*[tiab] OR immunoglobulin G4-related disease\*[tiab] OR "latent autoimmune diabetes in adults"[tiab] OR linear IgA bullous dermatosis\*[tiab] OR systemic lupus erythematosus\*[tiab] OR sympathetic ophthalmia\*[tiab] OR bullous pemphigoid\*[tiab] OR pemphigus\*[tiab] OR autoimmune polyendocrinopath\*[tiab] OR idiopathic thrombocytopenic purpura\*[tiab] OR autoimmune thyroiditis\*[tiab] OR undifferentiated connective tissue disease\*[tiab]
- #2 229,267
- #3 #1 or #2 418,513  
"Interferon-beta"[mh] OR "Natalizumab"[mh] OR "Sphingosine 1 Phosphate
- #4 Receptor Modulators"[mh] OR "Fumarates"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR 17,634  
"Ofatumumab"[nm]  
interferon-beta\*[tiab] OR natalizumab\*[tiab] OR fingolimod\*[tiab] OR
- #5 siponimod\*[tiab] OR dimethyl fumarate\*[tiab] OR glatiramer acetate\*[tiab] OR 14,151  
ofatumumab\*[tiab]

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#6	#4 or #5	24,105
#7	#3 and #6	484
#8	#7 and (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	477

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Addison Disease"] OR [mh "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"] OR [mh "Anti- Glomerular Basement Membrane Disease"] OR [mh "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"] OR [mh "Antiphospholipid Syndrome"] OR [mh "Arthritis, Juvenile"] OR [mh "Arthritis, Rheumatoid"] OR [mh "Autoimmune Hypophysitis"] OR [mh "Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"] OR [mh "Autoimmune Pancreatitis"] OR [mh "Birdshot Chorioretinopathy"] OR [mh "Dermatitis Herpetiformis"] OR [mh "Diabetes Mellitus, Type 1"] OR [mh "Glomerulonephritis, IGA"] OR [mh "Glomerulonephritis, Membranous"] OR [mh "Graves Disease"] OR [mh "Hepatitis, Autoimmune"] OR [mh "Immunoglobulin G4- Related Disease"] OR [mh "Latent Autoimmune Diabetes in Adults"] OR [mh "Linear IgA Bullous Dermatitis"] OR [mh "Lupus Erythematosus, Systemic"] OR [mh "Ophthalmia, Sympathetic"] OR [mh "Pemphigoid, Bullous"] OR [mh "Pemphigus"] OR [mh "Polyendocrinopathies, Autoimmune"] OR [mh "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"] OR [mh "Thyroiditis, Autoimmune"] OR [mh "Undifferentiated Connective Tissue Diseases"] ("autoimmune dysfunction" OR "addison disease" OR "autoimmune hemolytic anemia" OR "anti-glomerular basement membrane disease" OR "anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis" OR "antiphospholipid syndrome" OR "juvenile arthritis" OR "rheumatoid arthritis" OR "autoimmune hypophysitis" OR "autoimmune lymphoproliferative syndrome" OR "autoimmune pancreatitis" OR "birdshot chorioretinopathy" OR "dermatitis herpetiformis" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "IGA glomerulonephritis" OR "membranous glomerulonephritis" OR "Graves disease" OR "autoimmune hepatitis" OR "immunoglobulin G4-related disease" OR "latent autoimmune diabetes in adults" OR "linear IgA bullous dermatosis" OR "systemic lupus erythematosus" OR "sympathetic ophthalmia" OR "bullous pemphigoid" OR pemphigus* OR "autoimmune polyendocrinopathy" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thyroiditis" OR "undifferentiated connective tissue disease"):ti,ab,kw	15,167
#2		22,727
#3	#1 or #2	29,926
#4	[mh "Interferon-beta"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators"] OR [mh "Fumarates"] OR [mh "Glatiramer Acetate"]	1,289
#5	("interferon-beta" OR natalizumab* OR fingolimod* OR siponimod* OR "dimethyl fumarate" OR "glatiramer acetate" OR ofatumumab*):ti,ab,kw	3,629
#6	#4 or #5	3,862
#7	#3 and #6	58
#8	pubmed:an	730,173
#9	#7 not #8	39

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials

37

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 5) 小児 MS の治療

##### 【Q2-05】

小児 MS 患者の治療はどうすべきか？

##### 【回答】

- 急性増悪期には IVMP を使用する。
- DMD として、IFN $\beta$  と GA の有効性、安全性が確認されている。他に DMF の有効性が示されており、患者の年齢、疾患活動性や重症度などに応じて選択する。ナタリズマブ、フィンゴリモドは長期の安全性、忍容性から慎重に検討する。

##### 【背景・目的】

小児 MS 患者に対する治療選択に関して、成人と比較して急性増悪期、疾患修飾療法ともエビデンスは多くない。有効性と安全性から、どの DMD を選択するべきかを検討した。

##### 【解説・エビデンス】

#### 1. 急性増悪期に対する治療

18歳未満の小児 MS を対象とした急性増悪期の治療に関する臨床試験は施行されていないが、成人 MS と同様に IVMP が施行されている<sup>1)</sup>。体重に応じてメチルプレドニゾン (30mg/kg/日, 最大 1g/日) の点滴静注を 3-5 日間投与する。睡眠への影響を軽減するため 1 日 1 回朝投与が勧められる<sup>2)</sup>。後療法は効果が確立されておらず、IVMP に反応がある場合には患者毎に考慮する。後療法を行う場合、経口 PSL 1mg/kg/日を開始用量 (最大 60mg/日) とし、1~2 週間で漸減中止する<sup>2)</sup>。3~17 歳の小児 MS 15 例を含む 26 例の小児急性中枢神経脱髄性疾患に血漿交換療法で EDSS が改善した報告があり<sup>3)</sup>、ステロイドが使用できない場合、抵抗性を示す場合や重症例では治療オプションとして検討する。他に、IVIg (2g/kg を 1-5 日間に分けて投与) が考慮されるが、小児 MS ではエビデンスはない。

#### 2. 疾患修飾療法

##### A. DMD の選択

小児 MS の再発予防には DMD が使用される。DMD の選択は、これまで IFN $\beta$  製剤、GA が安全性や忍容性が確認されており、初期治療に使用できる。反応不良時に、より治療効果の高い他の DMD 製剤に段階的に切り替える escalation therapy が基本となる<sup>4)</sup>。一方、IFN $\beta$  製剤または GA は、約 30% の小児 MS 患児で無効であるとされる<sup>4)</sup>。米国及び英国の調査では、初期治療に 2005 年以降に発売された DMD である (フィンゴリモド、DMF、ナタリズマブ他) を使用した場合、IFN $\beta$  ないし GA のみを使用した群に比べて、疾患活動性コントロールが良好であった<sup>5,6)</sup>。また、米国では、42% の患者で経過中に 2005 年以降の DMD のいずれかが使用され、短期的な安全性は成人と同様であった<sup>7)</sup>。12 歳以上の小児 MS では、DMF や high efficacy DMD の有用性が期待される。ただし、フィンゴリモド、ナタリズマブ、DMF、シポニモド、オフアツムマブは、いずれも小児 MS における長期の有効性や安全性は示されていない。年齢、再発頻度、重症度、病変の活動性に基づき、各 DMD の選択を慎重に判断する必要がある。

##### B. 有効性の判定

個々の症例で DMD の有効性を評価する際には、6 ヶ月以上最大用量での治療を実施した上で、①治療前と比較して再発率が增加または変化なし、②治療前と比較して MRI で新たな T2 延長病変や増強病変が出現、③12 ヶ月以内に 2 回以上の明らかな再発を認める、のいずれかを満たす場合「反応不良」と判

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

断し、薬剤の変更や追加が提案されている<sup>8)</sup>。

#### C. 各 DMD

##### 1. IFN $\beta$ 製剤

小児 MS に対して IFN $\beta$ -1a, IFN $\beta$ -1b 製剤が広く使用され、安全性と忍容性が確認されている<sup>8,9)</sup>。導入に際しては、患児及び保護者に注射手技、薬剤の管理や廃棄、主な副作用についての知識と対処法などを十分に指導する。導入においては、投与量を漸増し<sup>8,9)</sup>、IFN $\beta$ を 1/4 量, 1/2 量, 3/4 量を各 2-4 週間ずつ行い、最大用量まで増量する<sup>9)</sup>。特に 10 歳以下の小児では用量調整が重要である<sup>10)</sup>。皮膚トラブル予防のために注射部位のローテーションを行う。インフルエンザ様症状を軽減させるために、注射時または注射後にアセトアミノフェン (15mg/kg/回)、あるいはイブプロフェン (10mg/kg/回) を使用する<sup>10)</sup>。

##### 2. GA

GA は IFN $\beta$ と同様、初期 DMD として推奨されている<sup>8)</sup>。16 歳未満の小児 MS では、GA 20mg/日、1 日 1 回皮下注射により再発率が低下する<sup>11-13)</sup>。小児 MS で GA の漸増法や用量を検討した報告はなく、20mg/日で開始される<sup>8)</sup>。GA は 2015 年 9 月に国内承認を得ている。

##### 3. DMF

18 歳未満の小児 MS を対象とした多施設研究で、MRI 新規病変発症率が低下した<sup>14)</sup>。これと異なる後方視的研究でも、再発率の低下と EDSS の安定または改善が報告された<sup>15)</sup>。副反応は軽微であり、重篤な有害事象は発生しなかった<sup>14,15)</sup>。これらの結果から、短期の有効性や安全性は成人と同程度であり、小児 MS の治療オプションとして考慮される。現在、本剤の安全性と有効性を評価するため、小児 MS を対象に IFN $\beta$ -1a 及び peg IFN $\beta$ -1a 製剤と比較した、多施設共同無作為化第 III 相試験(NCT02283853 ; NCT03870763) が進行中である。

##### 4. ナタリズマブ

ナタリズマブは、18 歳未満の小児 MS に対する安全性や効能は確立されていないが、初期 DMD が無効の場合に検討される<sup>8)</sup>。欧米での研究では、小児 MS において再発率及び MRI 上の活動性を抑制した<sup>16,17)</sup>。同様に、EDSS を改善させた<sup>18-22)</sup>。PML は、成人 MS と同様に最も憂慮すべき合併症である。一般に、小児は成人と比較して JCV 感染率が低い<sup>21,23,24)</sup>、本邦小児 MS 患者における感染率の詳細はまだ不明である。

##### 5. フィンゴリモド

小児 MS に対する RCT では、フィンゴリモドを 0.5mg/日 (体重 40kg 以下の患者 : 0.25mg/日) で 2 年間経口投与する群と、IFN $\beta$ -1a を 30  $\mu$ g/週で筋肉投与する群とが追跡され、再発率及び MRI 病変の変化率においてフィンゴリモドの有効性が示された<sup>25)</sup>。年間脳萎縮率も有意に低下させた<sup>26)</sup>。本剤は、2018 年に米国 FDA で再発型小児 MS の適応が追加承認されたが、重篤な有害事象の発生率は高い<sup>25)</sup>。長期の安全性や忍容性は今後の検討課題である。

##### 6. 他の薬剤

小児 MS に対するリツキシマブの有効性は少数例での検討に止まる<sup>27)</sup>。ミトキサントロンやシクロフォスファミドは小児 MS の重症例で有効であったとする報告があるが、副作用のため使用は限られる<sup>28,29)</sup>。シポニモド、オフアツムマブは小児 MS でのまとまった報告はない。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 文献

- 1) Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol.* 2011;26(6):675-82.
- 2) Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2015;17:336.
- 3) Manguinao M, Krysko KM, Maddike S, et al. A retrospective cohort study of plasma exchange in central nervous system demyelinating events in children. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:50-54.
- 4) Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2011;68:437-44.
- 5) Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-World Effectiveness of Initial Disease-Modifying Therapies in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol.* 2020;88(1):42-55.
- 6) Abdel-Mannan OA, Manchoon C, Rossor T, et al. Use of Disease-Modifying Therapies in Pediatric Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis in the United Kingdom. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e1008.
- 7) Krysko KM, Graves J, Rensel M, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology.* 2018;91:e1778-e1787.
- 8) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012;18:116-127.
- 9) Krupp LB, Macallister WS. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol.* 2005;7:191-199.
- 10) Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology.* 2007;68(16 Suppl 2):S54-65.
- 11) Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results. *Neurol Sci.* 2007;28:127-132.
- 12) Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci.* 2009;30:193-199.
- 13) Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics.* 2003;34:120-126.
- 14) Alroughani R, Das R, Penner N, et al. Safety and Efficacy of Delayed-Release Dimethyl Fumarate in Pediatric Patients With Relapsing Multiple Sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol.* 2018;83:19-24.
- 15) Makhani N, Schreiner T. Oral Dimethyl Fumarate in Children With Multiple Sclerosis: A Dual-Center Study. *Pediatr Neurol.* 2016;57:101-104.
- 16) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology.* 2010;75:912-917.
- 17) Huppke P, Stark W, Zurcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2008;65:1655-1658.
- 18) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler.* 2013;19:1106-1112.
- 19) Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3 plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2020;267:100-105.
- 20) Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult*

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

Scler. 2019;25:72-80.

- 21) Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, et al. TyPed study: Natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;51:102865.
- 22) Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, et al. The Use of Natalizumab in Pediatric Patients With Active Relapsing Multiple Sclerosis: A Prospective Study. *Pediatr Neurol*. 2017;70:56-60.
- 23) Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog*. 2009;5:e1000363.
- 24) Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol*. 2003;71:115-123.
- 25) Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of Fingolimod versus Interferon Beta-1a in Pediatric Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2018;379:1017-1027.
- 26) Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIGMS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2020;91:483-492.
- 27) Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol*. 2014;51:114-118.
- 28) Etemadifar M, Afzali P, Abtahi SH, et al. Safety and efficacy of mitoxantrone in pediatric patients with aggressive multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol*. 2014;18:119-125.
- 29) Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009;72:2076-2082.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH) and (SH=診断,画像診断,X線診断,放射性核種診断,超音波診断,治療,薬物療法,外科的療法,食事療法,精神療法,放射線療法)	5,003
#2	(小児/TH or 小児/AL)	1,071,232
#3	#1 and #2	355
#4	(#3) and (DT=1990:2021)	332

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh]	63,008
#2	pediatric*[tiab] OR paediatric*[tiab] OR child[tiab] OR children[tiab]	1,551,854
#3	therapy[tiab] OR treatment*[tiab] OR diagnosis[tiab] OR demyelination*[tiab]	7,026,787
#4	#1 and #2 and #3	680
#5	#4 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	649

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis"):ti,kw	9,999
#3	#1 or #2	9,999
#4	(pediatric* OR paediatric* OR child OR children):ti,ab,kw	164,038
#5	(therapy OR treatment* OR diagnosis OR demyelination*):ti,ab,kw	1,093,004

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#6	#3 and #4 and #5	140
#7	pubmed:an	727,215
#8	#6 not #7	105
#9	#6 not #7 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	104

重要な文献をハンドサーチで追加した.



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

##### 6) 再発予防治療の切り替え

###### 【Q2-06-01】

どのような場合に、DMD の切り替えを検討すべきか？

###### 【回答】

DMD の治療効果が不十分な場合、副作用で継続できない場合、治療継続による副作用が懸念される場合には、DMD の切り替えを検討する。治療効果が不十分とは、DMD 開始後も再発や障害度の進行が認められる場合や、MRI 画像で新規病巣や拡大病巣が認められる場合である。ただし、導入初期は効果がまだ現れていない可能性がある。障害度は身体機能のみならず、脳萎縮や認知機能も含めた指標が提唱されている。DMD の副作用は、薬剤毎に注意すべき副作用がある。治療継続による感染症（特に PML）リスクや胎児への影響が懸念される場合も切り替えを検討する。

###### 【背景・目的】

本邦では複数の DMD が使用可能であるため、現治療薬のベネフィットとリスクを考慮し、どのような場合に切り替えるべきかを検討した。

###### 【解説・エビデンス】

治療効果が不十分とは、DMD 開始後も再発や障害度の進行が認められる場合や、MRI 画像で新規病巣や拡大病巣が認められる場合で、non-responder と呼ばれる。しかし、DMD 開始後のどの時点で、どのような指標によって non-responder と判定するのか一定の基準はない。ナタリズマブは治療効果の発現に 1 ヶ月程度、他の DMD では数ヶ月を要することに留意し、適切な時期で判断する。IFNβでは、再発頻度、障害度進行、MRI 画像などを指標に non-responder を定義する Canadian MS Working Group の基準<sup>1)</sup>や、Rio Score<sup>2)</sup>が報告されている。他の DMD で確立された基準はないが、再発なし、身体機能進行なし、MRI 画像で新規 T2 病巣なし、かつ、ガドリニウム造影病巣なしの状態を No evidence of disease activity (NEDA) と呼び、治療が奏功している指標として提唱されている<sup>3)</sup>。近年は、さらに脳萎縮や認知機能障害の進行抑制も含めた評価が提唱されており<sup>4)</sup>、認知機能障害は Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological tests (BRB-N)、Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) などの専用バッテリーが用いられている<sup>5)</sup>。

DMD の副作用は、薬剤毎に注意すべき副作用がある。治療継続による副作用が懸念される状況として、感染症では PML 発症リスク<sup>6)</sup>が挙げられる。特にナタリズマブ使用中の抗 JCV 抗体陽性例では 2 年経過時点で継続の是非を検討する。挙児希望がある場合も、胎児への影響を考慮して DMD を選択する<sup>7)</sup>。

#### 文献

- 1) Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al., Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *Can J Neurol Sci.* 2020;47:437-455.
- 2) Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2013;19:605-612.
- 3) Havrdová E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis (AFFIRM) study. *Lancet Neurol* 2009;8:254-260.
- 4) Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA)

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015;4:329-333.

- 5) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;3:2055217317748972.
- 6) Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol. 2011;10:745-758.
- 7) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. Curr Treat Options Neurol. 2021;23:11.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

##### 医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,036
#2	免疫学的因子/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL or インターフェロン/AL	471,485
#3	切り替え/AL or 切替/AL or 変更/AL or switch/AL or non-respond/AL or 治療反応/AL	64,300
#4	#1 or #2 or #3	56
#5	(#4) and (DT=1990:2021)	56

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,080
#2	"Immunologic Factors"[mh] OR disease-modify*[tiab] OR interferon-beta*[tiab]	200,854
#3	treatment respons*[tiab] OR treatment optimiz*[tiab] OR switch*[tiab] OR treatment chang*[tiab]	224,488
#4	"Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR "Disease Progression"[mh] OR "Drug Resistance"[mh] OR "Treatment Failure"[mh] OR disability progressi*[tiab] OR magnetic resonance imaging*[tiab] OR non-respond*[tiab]	1,159,648
#5	#1 and #2 and #3 and #4	333
#6	#5 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	330

##### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,819
#3	#1 or #2	10,819
#4	[mh "Immunologic Factors"]	8,525
#5	((disease NEXT modify*) OR "interferon-beta"):ti,ab,kw	5,723
#6	#4 or #5	13,807
#7	((treat* NEAR/2 (respons* OR optimiz* OR chang*)) OR switch*):ti,ab,kw	53,946
#8	[mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Drug Resistance"] OR [mh "Treatment Failure"]	28,050
#9	((disability NEAR/2 progressi*) OR "magnetic resonance imaging" OR non-respond*):ti,ab,kw	32,008
#10	#8 or #9	51,877
#11	#3 and #6 and #7 and #10	149

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#12	pubmed:an	730,173
#13	#11 not #12	82
#14	#11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	78

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#### 6) 再発予防治療の切り替え

##### 【Q2-06-02】

どのように、DMD の切り替えをすべきか？

##### 【回答】

- 切り替え理由、患者背景、薬剤の作用機序、有効性や安全性プロファイルなどを総合的に考慮して、個々の患者に最適と思われる新たな DMD を選択する。
- DMD 中止後は疾患活動性が再燃するリスクがある。そのため、できるだけ速やかに新たな DMD を開始することが基本である。
- 治療全般の流れは資料「治療アルゴリズム」を参照する。

##### 【背景・目的】

本邦では現在 8 剤の DMD が使用可能であり、薬剤選択の幅が広がっている。その結果、DMD の切り替えを考慮する機会も増えている。しかし、いつ、どの DMD へ、どのように切り替えるか明確な指針はない。

##### 【解説・エビデンス】

副作用やアドヒアランス低下を理由に切り替えを行う場合、個々の患者背景を考慮して、忍容性が高くアドヒアランスの維持・向上が期待できる DMD を選択することが基本である<sup>1,2)</sup>。PML 発症リスクや挙児希望を理由に切り替えを行う場合、PML 発症リスクや胎児への影響を考慮して DMD を選択する<sup>1,3)</sup>。効果不十分を理由に切り替えを行う場合、作用機序が異なる有効性の高い DMD への切り替えを考慮する<sup>1)</sup>。washout 期間を設ける場合には、疾患活動性、臨床検査値異常の有無やその程度、新旧 DMD の組み合わせなどを考慮して、その期間が出来るだけ最小となるよう個別に検討する<sup>4)</sup>。washout 期間がない、もしくは短い場合には、薬理効果の重複や相互作用により感染症をはじめとする副作用の発現リスクが懸念される。一方で、washout 期間が長いと疾患活動性の再燃リスクが上昇することが懸念される。

#### 文献

- 1) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis. *Neurology*. 2018;90:777-788.
- 2) Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, et al. Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018;34:1419-1430.
- 3) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2021;23:11.
- 4) Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Mult Scler Relat Disord*. 2021;53:103076.

#### 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)

11,043

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#2	免疫抑制剤/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL (Natalizumab/TH or natalizumab/AL) or (Alemtuzumab/TH or alemtuzumab/AL) or (Mitoxantrone/TH or mitoxantrone/AL) or (Ocrelizumab/TH or ocrelizumab/AL) or (Rituximab/TH or rituximab/AL) or	163,943
#3	(Cladribine/TH or cladribine/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL) or (("Dimethyl Fumarate"/TH or "dimethyl fumarate"/AL)) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "glatiramer acetate"/AL) or (Teriflunomide/TH or teriflunomide/AL)	15,340
#4	#2 or #3	170,619
#5	切り替え/AL or 切替/AL or 変更/AL or switch/AL or (休薬/TH or 休薬/AL) or washout/AL	71,042
#6	#1 and #4 and #5	30
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	30

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,166
#2	"Immunosuppressive Agents"[mh] OR disease-modify*[tiab] "Dimethyl Fumarate"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR "Cladribine"[mh] OR "Mitoxantrone"[mh] OR "Alemtuzumab"[mh] OR "Natalizumab"[mh] OR	122,194
#3	"Rituximab"[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh] OR "ocrelizumab"[nm] OR "teriflunomide"[nm] natalizumab*[tiab] OR alemtuzumab*[tiab] OR mitoxantrone*[tiab] OR ocrelizumab*[tiab] OR rituximab*[tiab] OR cladribine*[tiab] OR	29,943
#4	fingolimod*[tiab] OR dimethyl fumarate*[tiab] OR glatiramer acetate*[tiab] OR teriflunomide*[tiab]	38,329
#5	#2 or #3 or #4	159,660
#6	switch*[tiab] OR treatment chang*[tiab] OR washout*[tiab]	218,874
#7	#1 and #5 and #6	608
#8	#7 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	596

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

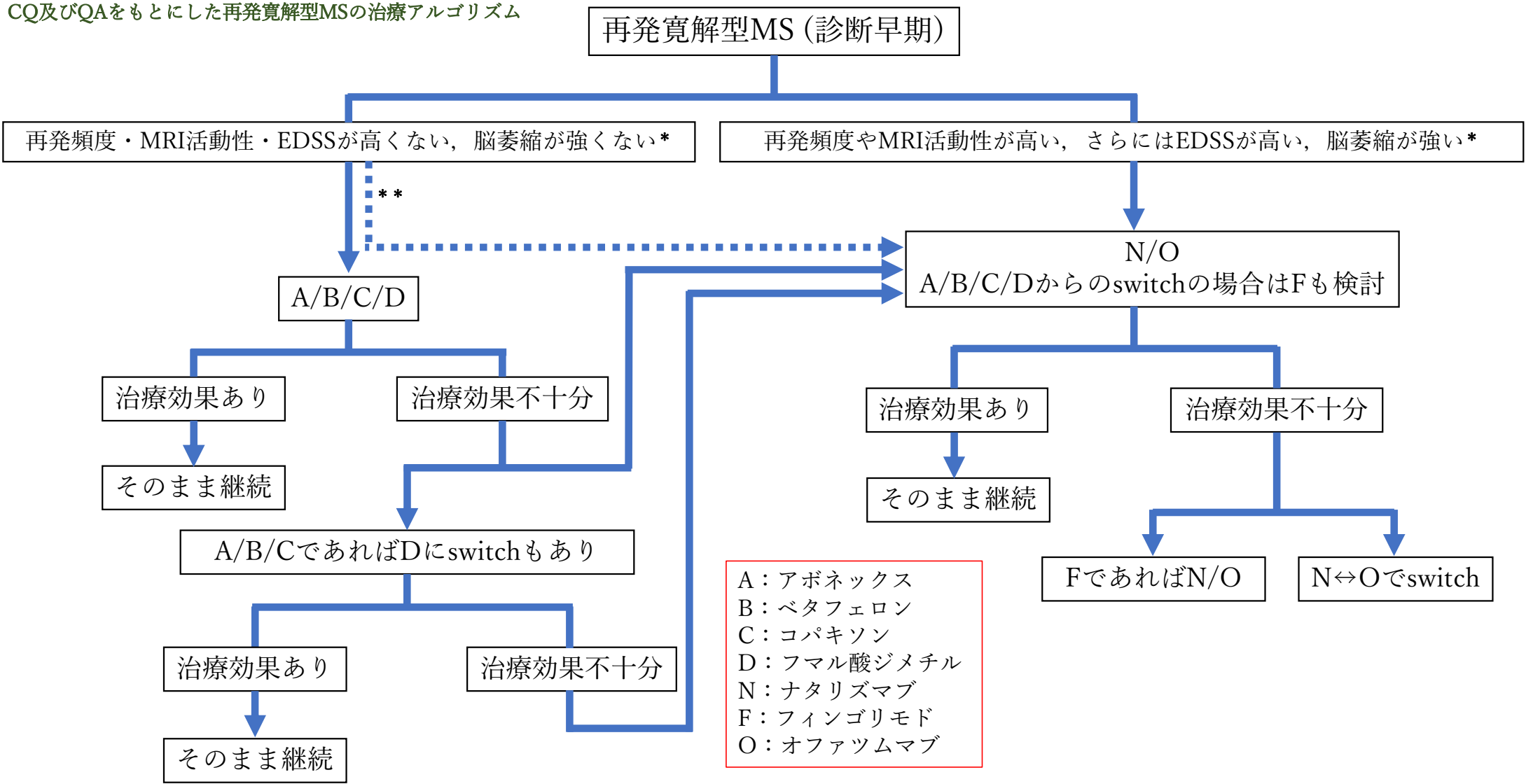
#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,819
#3	#1 or #2	10,819
#4	[mh "Immunosuppressive Agents"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Cladribine"] OR [mh "Mitoxantrone"] OR [mh "Alemtuzumab"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Rituximab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR alemtuzumab* OR mitoxantrone* OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "dimethyl fumarate" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*):ti,ab,kw	7,543
#5	OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "dimethyl fumarate" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*):ti,ab,kw	13,040
#6	#4 or #5	17,930
#7	(switch* OR (treatment NEXT chang*) OR washout*):ti,ab,kw	40,861

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. MS の再発予防・進行抑制治療

#8	#3 and #6 and #7	355
#9	pubmed:an	730,173
#10	#8 not #9	299
#11	#8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	295

重要な文献をハンドサーチで追加した。



\* 予後不良因子・PMLリスク・患者の生活背景や価値観も勘案  
 \*\* 予後不良因子・PMLリスク・患者の生活背景や価値観, QOLへの影響, 有効性を勘案してN/Oも考慮される

## RRMS の治療アルゴリズムの解説

### 治療アルゴリズムについて

第2章 CQ 及び第3章 Q&A をもとに、RRMS に対する DMD についてアルゴリズムを掲示する。

### RRMS の DMD

診断早期の RRMS においては、個々の患者で再発頻度、MRI 活動性、診断時の EDSS や脳萎縮を含む予後不良因子《第3章：Q5-02 参照》・PML リスク・患者の生活背景や価値観などを考慮して、DMD を選択する《第2章：CQ1, 及び、第3章：Q2-01-02 参照》。再発頻度や MRI 活動性が高い、さらには EDSS が高い、脳萎縮が強い場合には、ナタリズマブやオフアツムマブを選択し、それ以外の場合には、重篤な副作用が出る確率の低い IFN、GA、DMF から開始することを考慮してもよい。しかし、これらの薬剤による QOL 低下（IFN の精神症状、発熱、IFN や GA の皮膚反応、DMF の皮膚・消化器症状など）や有効性の問題も無視できないことから、リスクとベネフィットのバランスについて合意を得た上で、オフアツムマブやナタリズマブで開始する選択も考慮される。なお、NMOSD を含む他疾患の場合、MS における DMD を使用することで病態が悪化する可能性がある。そのため、MS の診断は慎重に行い、特に、AQP4 抗体測定に関しては必要に応じて CBA 法でも検討する《第1章：II：6 参照》。

IFN、GA、DMF で治療効果が不十分な場合には《第3章：Q2-06-01 参照》、IFN や GA であれば、DMF への変更か、フィンゴリモードやナタリズマブ、オフアツムマブへの変更を速やかに検討する《第3章：Q2-06-02 参照》。有効性の高い DMD は MS の再発抑制及び身体障害の進行抑制に対して高い有効性が期待でき、二次性進行型への移行も低減できる可能性があり、治療効果が不十分と判断した場合に、漫然と現治療薬を継続することは避けるべきである。

フィンゴリモードやナタリズマブ、オフアツムマブのいずれかで治療効果が不十分と判断した場合には《第3章：Q2-06-01 参照》、フィンゴリモードであればナタリズマブかオフアツムマブに、ナタリズマブかオフアツムマブであれば、それぞれ他方への変更を検討する。ただし、PML リスクや患者の生活背景や価値観も勘案する。



## 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

### 3. NMOSD の再発予防治療

#### 【Q3】

NMOSD の再発予防はどうすべきか？

#### 【回答】

NMOSD の急性期治療終了後に速やかに再発予防治療を開始し、次に再発を起こさないようにする。再発予防治療には、経口免疫抑制剤（アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなど）、生物学的製剤（エクリズマブ・サトラリズマブ・イネビリズマブ・リツキシマブ）を用いる。経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限に留め、漫然と中用量以上を継続することは避ける。なお、AQP4 抗体陰性例では、上記の生物学的製剤は使用しない。

#### 【背景・目的】

NMOSD の再発予防の根幹は二度と再発させないことであり、その治療選択には、安全性・有効性・費用対効果を含めた視点が重要である。

#### 【解説・エビデンス】

AQP4 抗体陽性 NMOSD に対して、システマティックレビューでは、リツキシマブは経口免疫抑制剤（アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなど）と比して安全性・有効性のエビデンスが多く<sup>1, 2)</sup>、日本では医師主導治験で有効性が示されている<sup>3)</sup>。エクリズマブ・サトラリズマブ・イネビリズマブも、日本を含む国際共同二重盲検治験において高い安全性・有効性が示されている<sup>1, 2, 4, 5-7)</sup>。抗体製剤は高価であり、その使用上の注意点としては、第1章の各治療概要の該当項、第2章 CQ4 及び AQP4 抗体陽性 NMOSD 再発予防のアルゴリズムも参照されたい。

経口副腎皮質ステロイド薬は安価であり、経験的に有効性が広く知られているが、質の高いエビデンスは乏しい。経口副腎皮質ステロイド薬単剤治療での無再発率は10年間で46.5%と比較的低く<sup>8)</sup>、副腎皮質ステロイド薬使用に伴う有害事象及びその予防のために、必ずしも費用対効果は高くない<sup>1)</sup>。また、主に経口副腎皮質ステロイド薬単剤治療を受けたコホートでの検討で、再発後1年以内は再発が群発する傾向（再発クラスター期）があり、かつ、再発間欠期が長くなる程再発率が低下することが認められ、再発1年以内は強力な再発予防治療を行う必要性が示されている<sup>9)</sup>。経口免疫抑制剤（アザチオプリン〔2~3 mg/kg/日〕、タクロリムス〔血中トラフ値 5~10 ng/mL で維持〕、シクロスポリン〔150 mg/日〕、ミコフェノール酸モフェチル〔1,000~3,000 mg/日〕など）の安全性・有効性は、生物学的製剤に劣るが<sup>1, 2, 10-12)</sup>、費用対効果に優れている<sup>1)</sup>。経口免疫抑制剤の安定した効果発現に数ヶ月を要するため、効果発現の迅速な経口副腎皮質ステロイド薬を併用する。併用する経口副腎皮質ステロイド薬は少量から中等量（0.3~0.5 mg/kg）で開始する。経口副腎皮質ステロイド薬使用に伴う有害事象の回避のために、治療開始後数ヶ月から半年を目途に漸減を開始する<sup>13)</sup>。経口副腎皮質ステロイド薬単剤の場合は、緩徐な漸減（1~2ヶ月毎に1 mg 減程度で、漸減開始1年後で15 mg/日、漸減開始2年後で10 mg/日以下を目安に漸減）が比較的安全とされるが<sup>8)</sup>、併用の場合は、より積極的な漸減（漸減開始1年後で10 mg/日以下まで漸減）が可能とされ、そこからさらなる漸減~中止を目指しうる。すでに経口免疫抑制剤や経口副腎皮質ステロイド薬の使用で再発なく安定している場合には、即時の治療変更は不要であるが、副作用や症状再燃に注意し、その懸念がある場合には適宜治療方針を再考する。

AQP4 抗体陰性 NMOSD では、サトラリズマブ・イネビリズマブの臨床治験において有意な治療効果は認められず<sup>5-7)</sup>、エクリズマブ・リツキシマブの臨床治験では治療検討がなされていない<sup>3, 4)</sup>。

#### 文献

1) Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, et al. Effectiveness of treatments in Neuromyelitis optica

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 3. NMOSD の再発予防治療

- to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;50:102869.
- 2) Kong F, Wang J, Zheng H, et al. Monoclonal Antibody Therapy in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: a Meta-analysis of Randomized Control Trials. *Front Pharmacol.* 2021;12:652759.
  - 3) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020;19: 298-306.
  - 4) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in Aquaporin-4-Positive Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:614-625.
  - 5) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;394: 1352-1363.
  - 6) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder. *N Engl J Med.* 2019;381:2114-2124.
  - 7) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020;19:402-412.
  - 8) Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;49:102750.
  - 9) Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020;7:e640.
  - 10) Huang W, Wang L, Zhang B, et al. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: A systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;35:246-252.
  - 11) Kojima M, Oji S, Tanaka S, et al. Tacrolimus is effective for neuromyelitis optica spectrum disorders with or without anti-AQP4 antibody. *Mult Scler Relat Disord.* 2019;39:101907.
  - 12) Wang L, Tan H, Huang W et al. Low-dose tacrolimus in treating neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2021;48:102707.
  - 13) Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol.* 2019;32:385-394.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	視神経脊髄炎スペクトラム/AL or "Neuromyelitis optica spectrum disorder"/AL or "Neuromyelitis optica spectrum disorders"/AL or NMOSD/AL	433
#2	(再発/TH or 再発/AL) or 予防/AL or (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕性/AL)	1,049,550
#3	#1 and #2	69
#4	(#3) and (DT=1990:2021)	69

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 3. NMOSD の再発予防治療

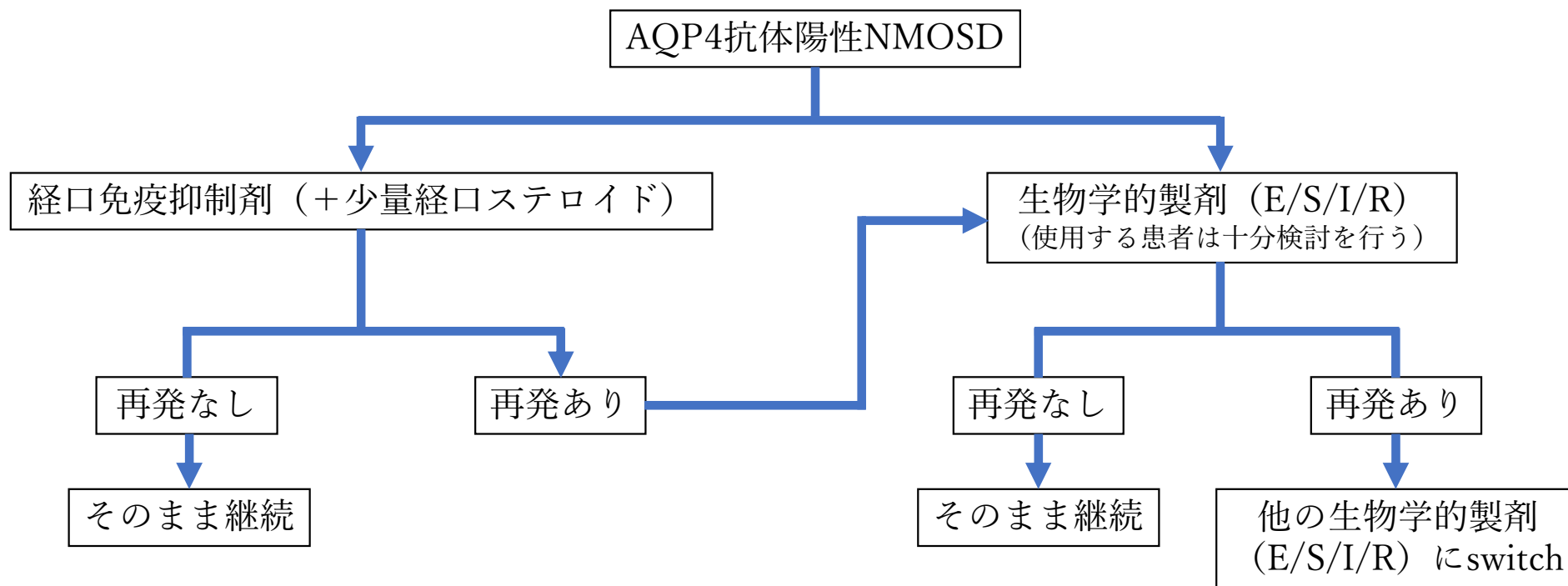
#1	Neuromyelitis optica spectrum disorder*[tiab] OR NMOSD[tiab]	2,208
#2	treatment*[tiab] OR disease-modif*[tiab] OR therap*[tiab]	6,644,468
#3	"Recurrence"[mh] OR "Pregnancy"[mh] OR "Lactation"[mh] OR "Fertility"[mh]	1,169,271
#4	relaps*[tiab] OR recurren*[tiab] OR prevent*[tiab] OR pregnan*[tiab] OR lactation*[tiab] OR fertilit*[tiab]	2,842,393
#5	#3 or #4	3,380,222
#6	#1 and #2 and #5	550
#7	#6 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	537

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	("neuromyelitis optica spectrum disorder* OR "neuromyelitis optica spectrum disorders* OR NMOSD):ti,ab,kw	177
#2	(treatment* OR (disease NEXT modif*) OR therap*):ti,ab,kw	1,085,508
#3	[mh "Recurrence"] OR [mh "Pregnancy"] OR [mh "Lactation"] OR [mh "Fertility"]	35,858
#4	(relaps* OR recurren* OR prevent* OR pregnan* OR lactation* OR fertilit*):ti,ab,kw	376,353
#5	#3 or #4	376,645
#6	#1 and #2 and #5	117
#7	pubmed:an	727,215
#8	#6 not #7	101
#9	#6 not #7 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	101

重要な文献をハンドサーチで追加した。

CQ及びQAをもとにしたAQP4抗体陽性NMOSDの治療アルゴリズム



E: エクリズマブ  
S: サトラリズマブ  
I: イネビリズマブ  
R: リツキシマブ

## NMOSD の治療アルゴリズムの解説

### 治療アルゴリズムについて

第2章 CQ 及び第3章 Q&A をもとに, NMOSD に対する再発予防薬についてアルゴリズムを掲示する.

### NMOSD の再発予防薬

AQP4 抗体陽性 NMOSD は急性期治療終了後に速やかに再発予防治療を開始し, 次に再発を起こさないようにする《第3章: Q3 参照》. AQP4 抗体陽性 NMOSD に関しては CQ4 や Q3 で解説しているように経口免疫抑制剤(経口免疫抑制剤の安定した効果発現に数ヶ月を要するため, その間, 効果発現の迅速な経口副腎皮質ステロイド薬を併用する), もしくは生物学的製剤で開始するが, 生物学的製剤を使用する患者は十分に検討を行う《CQ4》. 経口免疫抑制剤(に加えて少量の経口ステロイドを使用する場合あり)で再発が抑制できなければ生物学的製剤へ, 生物学的製剤で再発が抑制できなければ, 別の生物学的製剤への変更を行う.

尚, それぞれの患者の状況は異なるため, すべてにおいてこのアルゴリズムに従う必要はなく, それぞれの患者に対しそれぞれに時期に適切な薬剤選択を主治医が患者, 家族, 他の医療スタッフと相談して決めていくことが重要である. 詳細に関しては, 該当する第2章 CQ4 及び第3章 Q3 を含め, 十分確認し, また, 妊産婦においては第2章 CQ4 及び第3章 Q&A の該当項目を参照することが大事である.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 4. MOGAD の再発予防治療

##### 【Q4】

MOGAD の再発予防はどうすべきか？

##### 【回答】

再発性 MOGAD に対する副腎皮質ステロイド維持療法，アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，リツキシマブ，IVIg やトシリズマブなどが有効とされている。急性期治療後の副腎皮質ステロイドの漸減に際しては3～6ヶ月で10mg 以上程度を維持し，ミコフェノール酸モフェチル，アザチオプリンとの併用から副腎皮質ステロイドの更なる漸減を検討する。活動性の高い症例には，リツキシマブ，IVIg やトシリズマブが有効な可能性がある。MOGAD は初発時以降に MOG 抗体が陰転化すると再発率が低下するため，副腎皮質ステロイド等の漸減から中止を検討する過程で MOG 抗体の測定が望ましい。

##### 【背景・目的】

MOGAD は2010年以降に国際的に認知された新しい疾患概念であり，MSとは異なる疾患として捉えられ，多くの場合は NMOSD と同様の治療が行われている。本ガイドラインにおいては，国際的に有効性が明らかとなっている研究成果を挙げ MOGAD の治療指針を検討する。

##### 【解説・エビデンス】

再発性 MOGAD に対する二重盲検試験で有効性が証明された薬剤はないが，観察研究として副腎皮質ステロイド，リツキシマブ，ミコフェノール酸モフェチル，IVIg での有効性が示されている。副腎皮質ステロイド維持療法は，ミコフェノール酸モフェチルとの併用で ARR が中央値 1.83 回/年から 0.16 回/年に減ったが，ステロイド使用中の再発の多くは維持量が 10 mg/日以下であるか，ステロイド中止 2 ヶ月以内の症例であった<sup>1)</sup>。ARR は，アザチオプリンを第一選択した群において 1.05 から 0.43 に低下，ミコフェノール酸モフェチルで 1.20 から 0.23，リツキシマブで 1.08 から 0.43 に有意に低下した<sup>2)</sup>。比較的大規模のリツキシマブのコホート研究では，リツキシマブを第一選択で使用すると再発率が 63% 減少するが，他のアザチオプリン等に抵抗性の症例では有効性が下がり 26% 減少に留まった<sup>3)</sup>。NMOSD で再発するのはリツキシマブによる B 細胞除去が不十分な症例であったのに対して，MOGAD では完全に B 細胞を除去しても再発する問題点が報告されている<sup>4)</sup>。また他の後ろ向きコホート研究では，上記の免疫抑制剤やリツキシマブでも再発が確認される中で，比較的 IVIg 療法による ARR の低下が顕著で有用であったとする報告がある<sup>5)</sup>。前向き観察研究で，ミコフェノール酸モフェチルの有効性が示された報告がある<sup>6)</sup>。また，14 例の MOGAD 患者にトシリズマブを使用した報告では，平均約 2 年の使用で治療前 ARR (中央値) は 1.75 (0.5～5) から 0 (0～0.9) に低下したことが報告された<sup>7)</sup>。システムティックレビューでは，副腎皮質ステロイドの早期中止 (特に中止 2 ヶ月以内) や低すぎる維持量 (10 mg/日以下) で再発することを示唆し，アザチオプリンは開始 6 ヶ月以内は有効性が低い可能性があり，ステロイド等との併用を挙げている。ミコフェノール酸モフェチルは，成人ないし MOG 抗体高力価陽性例での有用性が示唆され，一方で，IVIg 維持療法は小児での有用性を示唆している。トシリズマブは治療抵抗例での使用が推奨され，MS の DMD は推奨されない<sup>8)</sup>。多施設の後ろ向き研究 (14 施設，59 名) において成人 MOGAD における IVIG 維持療法の有効性が検証され，年間再発率は治療前 1.4 から 0 (中間値) に有意に減少した。観察期間中 88% が IVIg 維持療法を継続し，中止例は計 7 例 (うち無効 4 例，副作用 2 例) に留まり，有効性が示されている<sup>9)</sup>。

#### 文献

1) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 4. MOGAD の再発予防治療

- in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018;89:127-137.
- 2) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*. 2019;16:134.
  - 3) Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: An international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;44:102251.
  - 4) Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the Response to Rituximab between Myelin Oligodendrocyte Glycoprotein and Aquaporin-4 Antibody Diseases. *Ann Neurol*. 2020;87:256-266.
  - 5) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020;95:e1111-e1120.
  - 6) Li S, Ren H, Xu Y, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: A prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020;7:e705.
  - 7) Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 Receptor Blockade in Treatment-Refractory MOG-IgG-Associated Disease and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;9:e1100.
  - 8) Lu Q, Luo J, Hao H, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *J Neurol*. 2021;268:4537-4548.
  - 9) Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*. 2022;79:518-525.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖 /AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#2	治療/AL or 療法/AL or 疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or ステロイド/AL	5,289,000
#3	再発/TH or 再発/AL or 予防/AL or 維持/AL	882,489
#4	#1 and #2 and #3	132
#5	(#4) and (DT=1990:2021)	131

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,091
----	--	-------

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 4. MOGAD の再発予防治療

#2	treatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR disease modif*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR steroid*[tiab]	6,868,138
#3	relaps*[tiab] OR recurren*[tiab] OR maintenance*[tiab] OR prevent*[tiab] OR prophylaxi*[tiab]	2,575,732
#4	#1 and #2 and #3	279
#5	#4 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	274

重要な文献をハンドサーチで追加した。



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-01】

CIS 患者の経過観察はどうするか？

##### 【回答】

- McDonald 2017 診断基準を満たす CIS は MS と診断する。
- McDonald 2017 診断基準を満たさない CIS は定期的な MRI 撮像を実施し、少なくとも 5 年間経過観察する。
- 髄液 OB 陽性の CIS や認知機能障害のある CIS は、その後早期に McDonald 2017 診断基準を満たす可能性が高い。

##### 【背景・目的】

CIS とは clinically isolated syndrome の頭文字をとったもので、MS と診断されていない症例において発熱や感染症と関係なく中枢神経に MS の再発と同じような炎症性脱髄病変を急性もしくは亜急性に生じ、24 時間以上持続し、客観的な所見を伴うもの、と定義される<sup>1)</sup>。臨床的に CIS の状態であっても McDonald 2017 診断基準を満たすものは MS と診断され、早期治療開始を積極的に検討する必要がある。

##### 【解説・エビデンス】

2017 年に報告された McDonald 診断基準は、主に典型的な CIS に適用され、診断に必要な中枢神経の脱髄病変の時間的及び空間的な拡散を満たすために必要な条件を定義している<sup>1)</sup>。CIS の典型的な症状は、片側性視神経症状、局所性テント上症状、局所性脳幹・小脳症状、部分的脊髄症である<sup>1)</sup>。McDonald 診断基準を満たさない CIS の 60% は 1 年程度のフォローで基準を満たすが<sup>2)</sup>、少なくとも 5 年間の定期的な MRI 撮像を含むフォローが必要と思われる<sup>3)</sup>。髄液 OB が陽性であること<sup>1,4)</sup>、MS に特徴的な認知機能障害を有していること<sup>5,6)</sup>、DIS をすでに有していること<sup>2)</sup>などは早期に McDonald 診断基準を満たす予測因子となる。したがって、CIS 発症時に脳及び脊髄の造影 MRI での病変検索、髄液 OB の検索を行い、その時点で McDonald 診断基準を満たさない場合は脳の単純 MRI を 3 ヶ月毎に 1 年間程度、その後は年に 1～2 回の MRI で 5 年間程度フォローすることが勧められる。

##### 文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018;17:162-173.
- 2) Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, et al. Predictors of Conversion to Multiple Sclerosis in Patients with Clinical Isolated Syndrome Using the 2010 Revised McDonald Criteria. *ISRN Neurol.* 2012;2012:792192.
- 3) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018;90:777-788.
- 4) Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006;66:576-578.
- 5) Baysal Kıraç L, Ekmekçi Ö, Yüceyar N, et al. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol.* 2014;2014:637694.
- 6) Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

clinically isolated syndromes. Mult Scler. 2010;16:62-67.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,663
#2	multiple sclerosis:ti,ab,kw	10,928
#3	#1 or #2	10,928
#4	((clinically NEAR/3 isolated NEXT syndrome*) OR CIS):ti,ab,kw	6,680
#5	[mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,119
#6	("magnetic resonance" OR MRI):ti,ab,kw	38,565
#7	(diagnos* OR ((McDonald OR McDonald's OR "Mc Donald" OR MS) NEAR/2 criteria*)):ti,ab,kw	243,119
#8	#5 or #6 or #7	268,614
#9	#3 and #4 and #8	184
#10	pubmed:an	723,238
#11	#9 not #10	121
#12	#9 not #10 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	118

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,333
#2	clinically isolated syndrome*[tiab] OR CIS[tiab]	131,451
#3	diagnos*[tiab]	2,716,072
#4	"Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR magnetic resonance*[tiab] OR MRI[tiab]	714,347
#5	defini*[tiab] OR confirm*[tiab] OR course*[tiab] OR follow-up*[tiab] OR followup*[tiab] OR watchful waiting*[tiab]	3,265,844
#6	#4 or #5	3,825,019
#7	#3 and #6	800,983
#8	McDonald criteria*[tiab] OR McDonald's criteria*[tiab] OR Mc Donald criteria*[tiab] OR MS criteria*[tiab]	790
#9	#7 or #8	801,393
#10	#1 and #2 and #9	585
#11	#10 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	584

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2	"clinically isolated syndrome"/AL or CIS/AL	89,733
#3	(MRI/TH or MRI/AL)	287,170
#4	診断/AL or 基準/AL or McDonald/AL or 確定/AL or 経過/AL	3,071,217
#5	#3 or #4	3,099,443
#6	#1 and #2 and #5	49
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	49

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-02】

MS の予後不良因子は何か？

##### 【回答】

自然経過における予後不良因子としては、PPMS、SPMS など進行型 MS がある。予後不良因子の統計的要因として、高年齢・男性・血中ビタミン D 濃度低値・喫煙などが、臨床的要因として初発時の複数の症状・脳幹／小脳／脊髄での発症・初発からの回復が悪い・初発から 2 回目の再発までの期間が短い・MS 診断時の EDSS が高い・再発頻度が高い・発症 5 年後の障害度が高い・早期に認知機能障害、などが挙げられる。MRI 所見としては、T2 病巣が多い・T2 病巣の容積が大きい・造影病巣が存在する・テント下病巣や脊髄病巣がある・脳萎縮があるなどが、検査所見として、髄液 OB 陽性・髄液／血液でのニューロフィラメント軽鎖高値・光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）での retinal nerve fiber layer の菲薄化、などがある。

##### 【背景・目的】

MS の経過は多様であり、発症後の経過を予測することは困難であるが、予後不良因子を把握することは患者の治療選択に重要である。

##### 【解説・エビデンス】

MS の臨床症状・経過は多種多様であるが、予後を推察することは MS 患者の個別化医療、長期的な障害対策に重要である。予後不良因子は自然経過、臨床経過の推移における危険因子、人口統計学的及び環境的特徴、臨床的特徴、MRI 所見及びバイオマーカーでとらえる。

- ① 自然経過からみた予後不良因子：PPMS での発症、SPMS の開始など進行性 MS、さらに PPMS では、発症 2 年及び 5 年後の障害度が高い<sup>1)</sup>
- ② 臨床経過の推移における危険因子：CIS から CDMS に移行する危険因子としては若い発症年齢、発症時の EDSS が高い、髄液 OB 陽性、MRI での多発性の脳脊髄病巣が挙げられ、逆に、発症年齢が高い、DMD の使用などはその抑制因子とされる<sup>2)</sup>。RRMS から SPMS に移行する危険因子は、高い再発頻度、発症 5 年後の障害度が高い、2 回目の再発までの期間が短い、多系統の神経機能障害<sup>1)</sup>、高年齢、罹病期間が長い、EDSS が高い、障害進行が速い、最近の再発回数が多い、障害の改善が乏しい、などがあげられ、DMD が RRMS から SPMS への移行を遅らせる<sup>3)</sup>。
- ③ 人口統計学的及び環境的要因における予後不良因子：高年齢、男性、血中ビタミン D 濃度低値、喫煙、併存疾患
- ④ 臨床的要因における予後不良因子：PPMS、再発頻度が高い、初発から 2 回目の再発までの期間が短い、脳幹／小脳／脊髄での発症、初発からの回復が悪い、MS 診断時の EDSS が高い、初発時に複数の症状がある、早期の認知機能障害
- ⑤ MRI 所見としての予後不良因子：T2 病巣が多い、T2 病巣の容積が大きい、造影病巣が存在する、テント下病巣や脊髄病巣がある、脳全体の萎縮や灰白質の萎縮
- ⑥ バイオマーカーとしての予後不良因子：髄液 OB 陽性、髄液・血液での neurofilament light chain 高値、OCT での retinal nerve fiber layer が薄い、

などが指摘されている<sup>4)</sup>。

#### 文献

- 1) Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol. 2009;5:672-682.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- 2) Spelman T, Meyniel C, Rojas JI, et al. Quantifying risk of early relapse in patients with first demyelinating events: Prediction in clinical practice. *Mult Scler.* 2017;23:1346-1357.
- 3) Fambiatos A, Jokubaitis V, Horakova D, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: A longitudinal study. *Mult Scler.* 2020;26:79-90.
- 4) Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2019;15:287-300.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	(再発/TH or 再発/AL) or 進行/AL or 移行/AL	519,881
#3	予後因子/AL or (危険因子/TH or リスク因子/AL) or (バイオマーカー/TH or バイオマーカー/AL)	271,357
#4	#1 and #2 and #3	98
#5	(#4) and (DT=1990:2021)	98

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,838
#2	"Recurrence"[mh] OR "Disease Progression"[mh] OR recurrence*[tiab] OR relapse*[tiab] OR progression*[tiab] OR conversion*[tiab]	1,472,862
#3	"Risk Factors"[mh] OR "Biomarkers"[mh] OR "Prognosis"[mh:noexp] OR biomarker*[tiab] OR prognostic factor*[tiab] OR risk factor*[tiab]	2,553,364
#4	"Precision Medicine"[mh] OR personalized*[tiab] OR disease-modify*[tiab] OR treatment choice*[tiab] OR treatment selection*[tiab] OR therapeutic target*[tiab]	214,373
#5	#1 and #2 and #3 and #4	427
#6	#5 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	420

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2	("multiple sclerosis"):ti,ab,kw	10,775
#3	#1 or #2	10,775
#4	[mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"]	19,818
#5	(recurrence* OR relapse* OR progression* OR conversion*):ti,ab,kw	143,694
#6	#4 or #5	144,177
#7	[mh "Risk Factors"] OR [mh "Biomarkers"] OR [mh ^"Prognosis"]	54,570
#8	(biomarker* OR ((prognostic OR risk) NEAR/2 factor*)):ti,ab,kw	115,011
#9	#7 or #8	127,708
#10	[mh "Precision Medicine"]	485
#11	(personalized* OR (disease NEXT modify*) OR (treatment NEAR/2 (choice* OR selection*)) OR (therapeutic NEXT target*)):ti,ab,kw	17,301
#12	#10 or #11	17,588
#13	#3 and #6 and #9 and #12	42

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#14 pubmed:an	727,215
#15 #13 not #14	35
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	35

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-03】

身体障害の程度及び QOL はどのように評価するか？

##### 【回答】

MS・NMOSD・MOGAD 患者の身体障害度の評価に EDSS を用いる。MS 患者の身体障害度の評価に Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC), NMOSD の身体機能評価に Quantification of optic nerve and spinal cord impairment (QOSI) を用いてもよい。MS・NMOSD・MOGAD 患者の QOL の評価に 36-Item Short Form Health Survey (SF-36), MS の QOL 評価に Functional Assessment of MS (FAMS), MS Quality of Life Questionnaire-54 (MSQoL54) を用いることができる。MS・NMOSD・MOGAD 患者の痛み評価に簡易疼痛質問票 (Brief Pain Inventory : BPI) や numerical rating scale (NRS) を用いてもよい。

##### 【背景・目的】

日常診療及び臨床試験において、MS 患者の身体障害の程度、及び QOL を評価するために信頼度の高い評価尺度が必要である。

##### 【解説・エビデンス】

臨床診療及び多くの臨床試験において MS・NMOSD・MOGAD の身体障害度の評価に EDSS<sup>1)</sup> (表 1, 2) が最も用いられ、評価方法として信頼性、妥当性が高い障害尺度である<sup>2)</sup>。最近、多くの治験において EDSS は Neurostatus による基準を用いて評価されており、視力障害や膀胱直腸障害の Functional Systems score を EDSS に変換する際に調整が行われる<sup>3)</sup>。一方、EDSS は歩行能力に重点が置かれすぎている点や変化を検出する感度が高くなく、点数変化が直線的でないなどの欠点がある<sup>4)</sup>。MS には MSFC を用いることができる<sup>2,4)</sup>。MSFC は、移動能力 (T25FW), 上肢機能 (9HPT), 認知機能 (paced auditory serial addition test) の 3 つの下部評価項目の点数を標準化したもので有用であるが、学習効果が出るなどの欠点がある。NMOSD の身体機能評価に QOSI を用いてもよい。QOSI は視機能と運動、感覚、括約筋の機能評価を点数化できる尺度であり、治療の評価などには有用である<sup>5)</sup>。

MS・NMOSD・MOGAD の QOL の一般的評価尺度として SF-36<sup>6-8)</sup>, MS 特異的尺度として FAMS や MSQoL54 などがある<sup>6,9,10)</sup>。MS・NMOSD・MOGAD 患者の QOL に大きく影響する疼痛に関する評価は、簡易疼痛質問票 (Brief Pain Inventory : BPI) や NRS を用いることができる<sup>8,11-13)</sup>。

#### 文献

- 1) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983;33:1444-1452.
- 2) Inojosa H, Schriefer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: A review. *Autoimmun Rev*. 2020;19:102512.
- 3) Şen S. Neurostatus and EDSS calculation with cases. *Noro Psikiyatir Ars*. 2018;55:S80-S83.
- 4) Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014;14:58.
- 5) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of Neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999;53:1107-1114
- 6) Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R. et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020;30;10:e041249.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- 7) Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al., Neuromyelitis optica spectrum disorder Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e580.
- 8) Asseyer S, Henke E, Trebst C, et al., Pain, depression, and quality of life in adults with MOG-antibody-associated disease. *Eur J Neurol.* 2021;28:1645-1658.
- 9) Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res.* 2011;20:119-131.
- 10) Yamamoto T, Ogata K, Katagishi M, et al. Validation of the Japanese-translated version Multiple Sclerosis Quality of Life-54 instrument. *Rinsho Shinkeigaku.* 2004;44:417-421.
- 11) Gürkan MA, Gürkan FT. Measurement of Pain in Multiple Sclerosis. *Noro Psikiyatr Ars.* 2018;55(Suppl 1):S58-S62.
- 12) Asseyer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin.* 2018;4:2055217318796684.
- 13) Asseyer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol.* 2020;11:778.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	(身体障害度判定/TH or 身体障害度/AL) or (生活の質/TH or 生活の質/AL or QOL/AL)	93,739
#6	#4 and #5	120
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	120

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,845
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,548
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,095
#4	#1 or #2 or #3	93,356
#5	"Disability Evaluation"[mh] OR Clinical Outcome Measure*[tiab] OR Expanded Disability Status Scale*[tiab] OR EDSS[tiab] OR Multiple Sclerosis Functional	61,724



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

	Composite*[tiab] OR MSFC[tiab] OR Nottingham Adjustment Scale*[tiab] OR NAS-J[tiab]	
#6	psychometric propert*[tiab] OR psychometric characteristic*[tiab] OR validity[tiab] OR reliability[tiab] OR responsiv*[tiab]	569,655
#7	#4 and #5 and #6	580
#8	"Quality of Life"[mh] OR "health-related quality of life"[tiab] OR HRQOL[tiab]	235,435
#9	QOL assessment*[tiab] OR European QOL scale*[tiab] OR EQ-5D[tiab] OR employ*[tiab] OR income*[tiab]	794,900
#10	#4 and #8 and #9	308
#11	#7 or #10	881
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	869

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Disability Evaluation"]	3,818
#5	("Clinical Outcome Measure" OR "Expanded Disability Status Scale" OR EDSS OR "Multiple Sclerosis Functional Composite" OR MSFC OR "Nottingham Adjustment Scale" OR "NAS-J"):ti,ab,kw	3,172
#6	#4 or #5	6,773
#7	((psychometric NEAR/2 (propert* OR characteristic*)) OR validity OR reliability OR responsiv*):ti,ab,kw	32,224
#8	#3 and #6 and #7	101
#9	[mh "Quality of Life"]	26,204
#10	("health-related quality of life" OR HRQOL):ti,ab,kw	18,951
#11	#9 or #10	40,111
#12	((QOL NEAR/2 assessment*) OR "European QOL scale" OR "EQ-5D" OR employ* OR income*):ti,ab,kw	45,332
#13	#3 and #11 and #12	58
#14	#8 or #13	158
#15	pubmed:an	727,215
#16	#14 not #15	101
#17	#14 not #15 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	100

重要な文献をハンドサーチで追加した。



表2 <参考, 機能別障害度 (FS : Functional system) の評価基準>

FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 暗点があり, 矯正視力0.7以上	① 情動の変化のみ	①
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 中程度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 1~2肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 3~4肢 中等度の振動覚の低下 振動覚のみ低下	② 中等度の遅延・切迫・尿閉 希な尿失禁	② 悪い方の眼に暗点があり, 矯正視力0.7~0.3	② 軽度の知能低下	
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 1~2肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 3~4肢 完全な振動覚の低下 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	③ 悪い方の眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力0.3~0.2	③ 中等度の知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1~2肢 高度の触・痛・位置覚の低下 2肢以上 固有覚の消失 (単独 or 合併) 3肢以上 中等度の触・痛・位置覚の低下 高度の固有格の消失	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている。	④ 悪い方の眼に高度視野障害 矯正視力0.2~0.1 悪い方の眼は[grade 3]で 両眼の視力0.3以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳徴候)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動全く不能	⑤ 嚥下または構音全く不能	⑤ 1~2肢 全感覚消失 顎以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪い方の眼の矯正視力0.1以下 悪い方の眼は[grade 4]で 良眼の視力は0.3以下	⑤ 高度の認知症 高度の慢性脳徴候	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 顎以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪い方の眼は[grade 5]で 良眼の視力は0.3以下		
?	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明	? 不明
X	小脳機能：脱力（錐体路機能 [grade 3] 以上）により判定困難な場合, gradeとともにチェックする。					視覚機能：耳側蒼白がある場合, gradeとともにチェックする。		

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-04】

MRI はどのくらいの頻度で検査し、撮像方法はどうすべきか？

##### 【回答】

- 頭部 MRI は診断時、再発など疾患活動性を示す時、新規の DMD 開始前、開始後（3～6 ヶ月、12 ヶ月）、その後は1年毎に実施する。臨床的に再発が疑われる時や、安全性の懸念がある時にも検査する。また、薬剤関連 PML のハイリスク患者においては3～4 ヶ月毎の頻度で検査する。脊髄及び視神経 MRI は診断や予後判定に有用であるが、病状評価や DMD の効果判定のための定期検査は必須ではない。
- MRI 撮像法は、頭部は T2 強調画像、FLAIR 像、ガドリニウム（Gd）造影 T1 強調画像にて撮像する。脊髄は、T2 強調画像、プロトン密度強調像、STIR のうち2つ、及び Gd 造影 T1 強調画像にて撮像する。視神経は脂肪抑制 T2 強調画像、STIR（short tau inversion recovery）、Gd 造影脂肪抑制 T1 強調画像にて撮像する。

##### 【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD の疾患活動性や治療効果を判定するための確立された血液や髄液中のマーカーは存在しない。MRI はこれらの疾患の診断のみならず、再発や疾患活動性の評価、治療効果判定に有用である。各疾患における定期的な MRI の頻度、部位、方法について、国際的な学術連合が表明する MRI 撮像の推奨事項を中心に検討した。

##### 【解説・エビデンス】

MS を疑う症候を示した患者に対し、頭部、脊椎の単純及び造影 MRI を行う。MS の診断が確定した患者については、DMD を新規に開始する場合、または、DMD を変更する場合に、開始前（ベースライン）、開始3～6 ヶ月後（新規ベースライン）に頭部 MRI を行う。最初の1年間に MRI で新規の病巣が無く病状が安定している場合は、その後は年1回の頻度で頭部 MRI を行う。最初の診断で MS への移行リスクのある CIS や RIS と診断された場合は、6～12 ヶ月後に頭部 MRI を行うことが望ましい<sup>1,3)</sup>。なお、MS の診断確定後に DMD を開始しない場合は、個々の患者の疾患活動性に応じて、DMD を開始した場合、もしくは、CIS や RIS に準じて MRI を行う。

造影剤を使用した MRI は病巣の新旧の鑑別や疾患活動性の評価に有用である。しかし、頻回の造影剤使用は、脳内の造影剤蓄積の潜在的リスクがあるため<sup>3)</sup>、診断時、急性期治療前、新規の DMD 開始前の他、DMD 開始3～6 ヶ月後の MRI を撮像しなかった場合の1年後の撮像などに留めるべきである<sup>2,4)</sup>。

脊髄 MRI と視神経 MRI は診断や予後推定に有用であるが、病状評価や DMD の効果判定のための定期検査は多くの患者において必須ではない<sup>1,2)</sup>。

MRI 装置は 1.5T または 3T の磁場強度が望ましい。頭部の撮像法は、水平断 T2 強調画像、矢状断及び水平断 FLAIR 像、水平断 Gd 造影 T1 強調画像にて行う。なお、FLAIR 像については、矢状断 3D 多断面再構成法（multiplanar reconstruction：MPR）にて撮像し、水平断に再構成した画像と合わせて診断や活動性を評価すると感度が良いとされる<sup>2)</sup>。3D FLAIR 像の撮像が困難な施設では、スライス厚 1 mm、スライス間ギャップなしの条件で撮像した 2D FLAIR 像で代用する。

薬剤関連 PML のハイリスク患者の 3～4 ヶ月毎の検査では FLAIR、拡散強調画像のみの撮像でもよい<sup>2)</sup>。

大脳皮質や傍皮質病変の検出に Double inversion recovery（DIR）または Phase-sensitive inversion recovery（PSIR）を行ってもよい。脳萎縮の評価については、第3章 Q5-05 を参照されたい。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

脊髄の撮像法は、矢状断 T2 強調画像、プロトン密度強調像、STIR のうち 2 つ、矢状断 Gd 造影 T1 強調画像を行う。視神経の撮像法は水平断と冠状断の脂肪抑制 T2 強調画像または STIR (short tau inversion recovery), Gd 造影脂肪抑制 T1 強調画像にて実施する<sup>2)</sup>。

小児 MS は、診断後 2 年間の MRI における病巣の変化が長期の予後判定に重要である<sup>5)</sup>。撮像方法は成人とほぼ同じものが推奨されている<sup>6)</sup>。

妊娠期間中、出産後、授乳期間中の MRI 検査は第 3 章 Q7-03 を参照されたい。

NMOSD では、頭部、視神経、脊髄 MRI は鑑別診断や予後判定に有用である<sup>7)</sup>。しかし、検査頻度や撮像法に関して定められたものはなく、無症候性病変の出現や進行性の病型が稀であると考えられているため、MS に比べ定期的な MRI 検査の必要性は低いとされている。

MOGAD でも MRI 検査の頻度や撮像法について推奨されたものはないが、しばしば、無症候性病変が出現することがあり、モニタリングのために MS と同様の頻度で MRI 検査を実施することが望ましいとする考え方もある。

#### 文献

- 1) Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015;11:597-606.
- 2) Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021;20:653-670.
- 3) Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017;10:247-261.
- 4) Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: Special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. 2020;47:250-258.
- 5) De Meo E, Bonacchi R, Moiola L, et al. Early Predictors of 9-Year Disability in Pediatric Multiple Sclerosis. *Ann Neurol*. 2021;89:1011-1022.
- 6) Verhey LH, Narayanan S, Banwell B. Standardized magnetic resonance imaging acquisition and reporting in pediatric multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013;23:217-226.
- 7) Solomon JM, Paul F, Chien C, et al. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211014389.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#4	#1 or #2 or #3	13,654
#5	"Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR magnetic resonance imaging*[tiab]	586,271
#6	MRI acquisition protocol*[tiab] OR monitor*[tiab]	883,330
#7	"Disease Progression"[mh] OR "Treatment Outcome"[mh] OR treatment effect*[tiab] OR treatment efficac*[tiab] OR reatment select*[tiab] OR disease activit*[tiab] OR disease course*[tiab]	1,409,824
#8	#4 and #5 and #6 and #7	513
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	504

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,235
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,588
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,113
#4	#1 or #2 or #3	93,775
#5	MRI/TH or MRI/AL	289,049
#6	撮像/AL or 追跡/AL or モニタリング/AL or monitoring/AL	137,542
#7	#4 and #5 and #6	67
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	65

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,745
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,169
#4	[mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,202
#5	Magnetic Resonance Imaging:ti,ab,kw	25,401
#6	#4 or #5	25,780
#7	((MRI NEAR/2 acquisition NEAR/2 protocol*) OR monitor*):ti,ab,kw	103,357
#8	[mh "Disease Progression"] OR [mh "Treatment Outcome"]	151,094
#9	((treatment NEAR/2 (effect* OR efficac* OR select*)) OR (disease NEAR/2 (activit* OR course*))) :ti,ab,kw	95,220
#10	#8 or #9	229,945
#11	#3 and #6 and #7 and #10	116
#12	pubmed:an	730,173
#13	#11 not #12	52

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#14 #11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials

50

重要な文献をハンドサーチで追加した.

## 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

### 5. フォローアップの Q&A

#### 【Q5-05】

脳萎縮の評価はどのように行うか？

#### 【回答】

- MRI 画像を用いてマニュアルで脳梁インデックスや第三脳室幅を計測して脳萎縮の程度を推測する。
- MRI で取得した MPRAGE などの DICOM データを用いて専用のソフトウェアで脳容積、脳容積変化率などを測定する（保険適用外）。
- 血清あるいは髄液中のニューロフィラメント軽鎖を測定する（保険適用外）。

#### 【背景・目的】

MS は臨床症状の再発と寛解を繰り返すのが特徴であるが、病初期から脳萎縮が認められ、進行期には脳萎縮の程度と歩行障害や認知機能障害進行の程度に関連がみられる。すなわち、MS の予後因子として脳萎縮は非常に重要であり、病初期からでも脳容積の変化に注意する必要がある。

#### 【解説・エビデンス】

MRI による脳萎縮の評価が MS 患者の神経変性の程度をよく反映しており、疾患予後や重症度とよく相関する<sup>1)</sup>。MRI 画像を用いてマニュアルで計測する脳梁インデックスや第三脳室幅などは進行期の患者において脳容積とよく相関する<sup>2)</sup>。脳梁インデックスは T1 強調画像の矢状断正中画像を用い、脳梁の最大前後径を測れるように直線を引き、その中点から上方に垂線を引いて脳梁の前方、後方、中央で線が重なる部分の長さの合計値を最大前後径で除すことで求められる。第三脳室幅は、第三脳室が最もよく見える T1 強調軸位断で半球間裂に平行に長軸方向に線を引き、その中点における幅を測定する。これらの数値は全脳容積とある程度相関することが示されている<sup>2)</sup>。

MRI の DICOM データを用いた脳容積の測定には、解剖学的なアルゴリズムを用いた FreeSurfer、脳萎縮評価に特化したアルゴリズムを用いた SIENA、SIENAX などがあり、無償で使えるが日常診療に適用するのは難しい<sup>1,3)</sup>。これまでに、いくつかの企業が MRI 解析サービスを提案しており、自社製ソフトウェアを使用して萎縮の定量化を行っている。IcoBrain MS (Icometrix, 以前は MSmetrix) は、Nifty Seg に基づくソフトウェアを使用して脳容積を定量化し、ヤコビアンを実装するソフトウェアを使用して灰白質と白質の経時変化を定量化する。IcoBrain MS はリモート分析サービスとして提供されており、FDA の認可も受けている<sup>3)</sup>。日本においても医療機器として承認されており、診療に用いることが可能である。脳萎縮の進み具合は脳容積の年平均変化率で評価されることが多い。

脳萎縮の予測バイオマーカーとしてニューロフィラメント軽鎖の有用性が指摘されており、神経軸索変性をリアルタイムに捉えることが可能と期待されている<sup>4)</sup>。血清あるいは髄液中におけるニューロフィラメント軽鎖の濃度はその時点での中枢神経における神経変性の程度を反映していると考えられている<sup>4)</sup>。

#### 文献

- 1) Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. *Nat Rev Neurol*. 2020;16:171-182.
- 2) Cappelle S, Pareto D, Tintoré M, et al. A validation study of manual atrophy measures in patients with Multiple Sclerosis. *Neuroradiology*. 2020;62:955-964.
- 3) Storelli L, Rocca MA, Pagani E, et al. Measurement of Whole-Brain and Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis: Assessment with MR Imaging. *Radiology*. 2018;288:554-564.
- 4) Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Brain. 2018;141:2382-2391.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,663
#2	multiple sclerosis:ti,ab,kw	10,928
#3	#1 or #2	10,928
#4	((brain OR "spinal cord") NEAR/2 atroph*) OR "brain volume loss":ti,ab,kw	827
#5	[mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,119
#6	("magnetic resonance" OR MRI):ti,ab,kw	38,566
#7	(icobrain OR SIENA OR "voxel based morphometry" OR "neurofilament light"):ti,ab,kw	552
#8	#5 or #6 or #7	38,864
#9	(measure* OR follow-up* OR followup* OR prognos* OR (disease NEXT activit*)):ti,ab,kw	669,983
#10	#3 and #4 and #8 and #9	267
#11	pubmed:an	723,238
#12	#10 not #11	196
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	196

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,362
#2	brain atroph*[tiab] OR spinal cord atroph*[tiab] OR brain volume loss*[tiab]	6,385
#3	"Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR magnetic resonance*[tiab] OR MRI[tiab]	714,596
#4	icobrain*[tiab] OR SIENA*[tiab] OR voxel based morphometr*[tiab] OR neurofilament light*[tiab]	8,722
#5	#3 or #4	717,428
#6	measure*[tiab] OR follow-up*[tiab] OR followup*[tiab] OR prognos*[tiab] OR disease activit*[tiab]	4,956,558
#7	#1 and #2 and #5 and #6	701
#8	#7 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	699

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2	大脳萎縮/TH or 脳萎縮/AL or 脊椎萎縮/AL or 白質萎縮/AL	6,662
#3	ニューロフィラメントタンパク質/TH or icobrain/AL or SIENA/AL or "voxel based morphometry"/AL or "neurofilament light"/AL or VBM/AL	580
#4	(MRI/TH or MRI/AL)	287,170
#5	#3 or #4	287,551
#6	#1 and #2 and #5	46
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	45

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-06】

認知機能の評価はどのように行うか？

##### 【回答】

- MS においては SDMT を 1 年に 1 度行い、異常が見られた場合には必要に応じて Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for MS (BRB-N), Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS), うつ、不安、疲労の評価を含めた詳細な検査を行う。SDMT の代わりに Processing Speed Test (PST) を用いても良い。
- NMOSD においては BRB-N を用いても良い。
- MOGAD においては認知機能評価に関する十分な情報がなく、個々の患者の年齢や症状の状態に応じて検査方法を検討する。

##### 【背景・目的】

MS 患者では少なからぬ割合で認知機能障害が見られる。早期からの認知機能障害は MS の予後不良因子の一つであり、治療方針の決定に認知機能評価は重要である。加えて、MS において認知機能障害は QOL の低下や就労への影響が指摘されており、認知機能の評価することは生活指導に役立つ。NMOSD, MOGAD における認知機能障害の詳細は明らかではないが、認知機能の評価することで MS と同様に生活指導の役に立つと考えられる。

##### 【解説・エビデンス】

MS 患者の認知機能障害は複数の脳機能分野で見られ、また障害のパターンには個人差があるため、単一の検査で評価をしようとするが見落としが懸念される<sup>1)</sup>。そのため、Minimal Assessment of Cognitive Function in MS<sup>2)</sup> (MACFIMS: 日本語版無し), BRB-N<sup>3)</sup>, BICAMS<sup>4)</sup>などの複合検査が提案されている。しかし、診療における時間的制約や人的資源の問題で実臨床では必ずしもこれらの検査を実行できるわけではない。MS において最も頻度の高い認知機能障害は情報処理スピードの低下であり、SDMT の感度が高いことが指摘されている。米国 National MS Society による助言では 1 年に 1 度 SDMT によるスクリーニングを行い、異常が見られた場合にはより詳細な検査を行うことが勧められている<sup>5)</sup>。本助言では SDMT の代わりに PST を用いても良いとされている<sup>5)</sup>。PST は MS 患者専用開発されたタブレット端末を用いた認知機能評価法であり、本邦でも利用可能である<sup>6,7)</sup>。

NMOSD 患者の認知機能評価のために開発された、または検証された検査法はないが、BRB-N, MACFIMS などの MS で用いられる検査法を用いて異常を検出した報告が散見される<sup>8)</sup>。

MOGAD 患者の認知機能評価に関する研究報告は見られないため、MS, NMOSD で用いられている検査法を参考に評価を行うことになるが、MOGAD 患者は年齢層が幅広く、患者の年齢に応じた検査法を工夫する必要がある。

##### 【回答を臨床に用いる際の注意点】

認知機能評価に用いる検査の中には著作権が関与したものがあり、適切な対処が必要である。

#### 文献

- 1) Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991;41:685-691.
- 2) Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002;16:381-397.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- 3) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. BMC Neurol. 2014;14:3.
- 4) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017;3:2055217317748972.
- 5) Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. Mult Scler. 2018;24:1665-1680.
- 6) Rao SM, Losinski G, Mourany L, et al. Processing speed test: Validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. Mult Scler. 2017;23:1929-1937.
- 7) Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Association of the Processing Speed Test with depression and brain magnetic resonance imaging metrics in Japanese patients with multiple sclerosis. Clin Exp Neuroimmunol 2022 in press.
- 8) Czarnecka D, Oset M, Karlińska I, et al. Cognitive impairment in NMOSD - More questions than answers. Brain and Behavior 2020;10:e01842.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	評価/AL or 診断/AL or 検査/AL	3,752,455
#6	認知機能/AL or 認知障害/AL or 高次脳機能/AL or 神経心理学/AL	67,545
#7	#4 and #5 and #6	179
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	179

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,709
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,532
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,091
#4	#1 or #2 or #3	93,214
#5	"Cognition"[mh] OR cognitive function*[tiab]	223,062
#6	measur*[tiab] OR assessment*[tiab] OR screening*[tiab]	5,027,502

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#7	"Neuropsychological Tests"[mh:noexp] OR neuropsychological test*[tiab] OR neuropsychological examination*[tiab] OR cognitive test*[tiab] OR modalities test*[tiab] OR memory test*[tiab] OR learning test*[tiab]	117,397
#8	#4 and #5 and #6 and #7	624
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	623

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,726
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Cognition"]	10,850
#5	(cognitive NEAR/2 function*):ti,ab,kw	16,617
#6	#4 or #5	24,737
#7	(measur* OR assessment* OR screening*):ti,ab,kw	673,758
#8	((neuropsychological NEAR/2 (test* OR examination*)) OR ((cognitive OR modalities OR memory OR learning) NEAR/2 test*))):ti,ab,kw	15,672
#9	#3 and #6 and #7 and #8	150
#10	pubmed:an	727,215
#11	#9 not #10	94
#12	#9 not #10 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	93

重要な文献をハンドサーチで追加した。

**【Q5-07】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の眼科的検査はどう行うか？

**【回答】**

視力、対光反射、光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）を含む眼底検査、relative afferent pupillary defect（RAPD）、限界フリッカ値（critical flicker frequency：CFF）の測定や視野検査を施行する。OCTは網膜神経節細胞や網膜神経線維障害の評価のために必要である。視野検査で視神経疾患を疑う所見を認めた場合には、MRIをSTIR画像またはT2強調脂肪抑制画像の軸位、冠状断面で施行する。再発評価のためには造影MRIが望ましい。

**【背景・目的】**

日常診療及び臨床試験において、中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の視機能を正しく評価するために眼科的検査を適切に施行する必要がある。

**【解説・エビデンス】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患では、視神経炎を合併すると視力障害と視野障害がみられる。MSの視神経炎では通常、片眼性に視力とコントラストが低下するが、光覚弁以下になることは稀である<sup>1,2)</sup>。MOGADでは、視力は比較的良好であるが、NMOSDでは視力が高度に低下し重篤なものが多い<sup>3,4)</sup>。視野障害にはハンフリー視野検査やゴールドマン視野検査を行う。日本神経眼科学会の全国調査では、AQP4抗体陽性視神経炎（66例）では、視野の消失（26%）、中心暗点（46%）、耳側半盲（7%）、水平半盲（22%）、MOG抗体陽性視神経炎（54例）では、視野の消失（22%）、中心暗点（73%）、耳側半盲（0%）、水平半盲（2%）がみられる<sup>3)</sup>一方で、MSでは中心暗点が特徴的である<sup>5)</sup>。

対光反応は、視機能に対応して障害される。片側性では相対的瞳孔求心路障害（RAPD）が陽性であり、両側性でも視機能に左右差がある場合には陽性になる。検眼鏡を使用した眼底検査では、軽度から高度の視神経乳頭腫脹がみられるが、MOG抗体陽性視神経炎では76%に対して、AQP4抗体陽性視神経炎では34%であった<sup>3)</sup>。CFF値は、視神経の機能を鋭敏に表現する指標であり、視力障害の鑑別診断や機能障害の評価ができる<sup>6)</sup>。CFFの低下は、視神経炎の場合35Hz未満で、重症例では20Hz未満など顕著な低下を示すことが多い。視神経炎増悪期には、視力低下に先んじて低下し、視力回復に遅れて上昇し、治療効果判定に有用である<sup>7,8)</sup>。視野検査で主に中心暗点、他に水平半盲、両耳側半盲など、視神経疾患や視交叉以降の病変を疑う所見を認めた場合は、MRIを施行して視神経の脱髄性、炎症性変化を検索する。

MRI撮像の際には、STIR画像またはT2強調脂肪抑制画像の軸位、冠状断面で視神経の評価を、FLAIR画像の軸位、矢状断面で脱髄斑の検索、T1強調画像の冠状、矢状断面でトルコ鞍部腫瘍の検索を行う。再発例やその他視神経疾患の既往がある症例では、STIR画像または強調脂肪抑制画像での高信号が萎縮に伴うものか活動性炎症によるものか判別するために造影MRIも必要である。増強効果がなければ萎縮あれば活動性と判断できる<sup>9,10)</sup>。

米国における視神経炎の臨床研究（optic neuritis treatment trial：ONTT）では、視神経炎発症後15年後に脳MRIで異常がなくてもMSに至るのは25%、脳MRIに異常が認められた場合には72%であるため<sup>11)</sup>、眼科的検査を視神経炎発症後に定期的に行う必要がある。

視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP）では、P100の潜時延長や振幅の低下がみられる。NMOではMSに比べてP100の誘発困難例が多い<sup>12,13)</sup>。

色覚異常はみられるが、とくに特徴的なものはない<sup>1,2,14,15)</sup>。

OCTは視神経炎の診断には有用で、とくに視神経炎初発の症例に関しては必須であり、視神経線

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL), 黄斑厚, 神経節細胞層 (ganglion cell layer : GCL) などの網膜内層が正常人に比べて菲薄化していることを認める<sup>2,3,16-18</sup>。メタアナリシスでは, AQP4 抗体陽性視神経炎, MOG 抗体陽性視神経炎, MS 視神経炎において, 神経線維層厚は AQP4 抗体陽性視神経炎が最も菲薄化が強かった<sup>19</sup>。網膜内層には内顆粒層 (inner nuclear layer : INL) 内に微細嚢胞黄斑浮腫 (microcystic macular edema : MME) と INL の肥厚がみられことがあるが鑑別は難しい<sup>18,20-22</sup>。

European Academy of Neurology は, OCT の中枢神経炎症性疾患への応用における検査手法の標準化ガイドラインとして, 2016 年に Advised Protocol for OCT Study Terminology and Element recommendations (APOSTEL recommendations) を作成し, 2021 年に改訂版を策定した<sup>23</sup>。

#### 文献

- 1) Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*. 2015;138:11-27.
- 2) Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol* 2014;13:83-99.
- 3) Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, et al. Epidemiologic and Clinical Characteristics of Optic Neuritis in Japan. *Ophthalmology*. 2019;126:1385-1398.
- 4) Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011;82:1360-1364.
- 5) Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2010;10:45.
- 6) Gregori B, Papazachariadis O, Farruggia A, et al. A differential color flicker test for detecting acquired color vision impairment in multiple sclerosis and diabetic retinopathy. *J Neurol Sci*. 2011;300:130-134.
- 7) 中尾 雄三. 【多発性硬化症のパラダイムシフト-病態から治療まで】検査 神経眼科. *Clinical Neuroscience* 2014;32:1253-1255.
- 8) 中尾 雄三. 診断のコツとピットフォール MS/NMO の視神経炎の診断と治療. *MS Frontier* 2013;2:101-104.
- 9) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014;82:474-481.
- 10) Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015;84:1165-1173.
- 11) Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, et al. Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008;65:727-732.
- 12) Mizota A, Asami N, Takasoh M, et al. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol*. 2007;115:105-109.
- 13) Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, et al. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2013;19:173-178.
- 14) Anssari N, Vosoughi R, Mullen K, et al. Selective Colour Vision Deficits in Multiple Sclerosis at Different Temporal Stages. *Neuroophthalmology*. 2019;44:16-23.
- 15) Moura AL, Teixeira RA, Oiwa NN, et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci*. 2008;25:463-468.
- 16) Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. Neurology. 2021;97:68-79.

- 17) Tewarie P, Balk L, Costello F, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. PLoS One. 2012;7:e34823.
- 18) Oertel FC, Zimmermann H, Paul F, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. EPMA J. 2018;9:21-33.
- 19) Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG Related Optic Neuritis- Prevalence, Optical Coherence Tomography Findings, and Visual Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Front Neurol. 2020;11:540156.
- 20) Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. PLoS One. 2013;8:e71145.
- 21) Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. Ophthalmology. 2013;120:387-94.
- 22) Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, et al. Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. JAMA Neurol. 2013;70:629-33.
- 23) Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, et al. APOSTEL 2.0 Recommendations for Reporting Quantitative Optical Coherence Tomography Studies. Neurology. 2021;97:68-79.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	15,386
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,272
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	835
#4	#1 or #2 or #3	16,034
#5	(視力/TH or 視力/AL) or (視野/TH or 視野/AL) or (光干渉断層撮影/TH or 光干渉断層/AL) or (フリッカー融合/TH or 限界フリッカ値/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (視覚誘発電位/TH or 視覚誘発電位/AL) or (色覚検査/TH or 色覚検査/AL) or (蛍光眼底撮影/TH or 蛍光眼底/AL)	359,648
#6	(@視神経炎/TH or 視神経炎/AL)	3,814
#7	臨床的特徴/AL or 臨床特徴/AL or 視力予後/AL or 視力転帰/AL or 眼科検査/AL or 視覚検査/AL or 視機能/AL	29,176
#8	#6 and #7	222
#9	(@視神経炎/TH) and (SH=診断,画像診断)	1,155
#10	#8 or #9	1,284
#11	#4 and #5 and #10	216
#12	(#11) and (DT=1990:2021)	213



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[mh] OR "Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	10,3019
#2	Search "Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,561
#3	Search "anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein	1,098
#4	#1 or #2 or #3	104,330
#5	Search "Vision Tests"[mh] OR "Tomography, Optical Coherence"[mh] OR "Flicker Fusion"[mh] OR "Evoked Potentials, Visual"[mh] OR "Fluorescein	649,065
#6	Search vision test*[tiab] OR optical coherence tomograph*[tiab] OR critical flicker frequency*[tiab] OR visual evoked potential*[tiab] OR color	397,445
#7	Search #5 and #6	796,689
#8	Search "Optic Neuritis"[mh] OR optic neuritis*[tiab]	11,585
#9	visual outcome*[tiab] OR vision outcome*[tiab] OR vision-related outcome*[tiab] OR visual test*[tiab] OR visual function test*[tiab] OR clinical feature*[tiab] OR clinical characteristic*[tiab]	202,998
#10	#4 and #7 and #8 and #9	388
#11	#10 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	378

##### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,761
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,183
#4	[mh "Vision Tests"] OR [mh "Tomography, Optical Coherence"] OR [mh "Flicker Fusion"] OR [mh "Evoked Potentials, Visual"] OR [mh "Fluorescein Angiography"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"]	15,729
#5	((vision NEXT test*) OR "optical coherence tomography" OR "critical flicker frequency" OR ("visual evoked" NEXT potential*) OR ("color discrimination" NEXT test*) OR (visual NEXT (acuity* OR field*)) OR "fluorescein angiography" OR "magnetic resonance imaging" OR MRI):ti,ab,kw	54,993
#6	#4 or #5	56,218
#7	[mh "Optic Neuritis"]	179
#8	("optic neuritis"):ti,ab,kw	453
#9	#7 or #8	485
#10	((visual OR vision) NEAR/2 outcome*) OR (visual NEAR/2 test*) OR (clinical NEAR/2 (feature* OR characteristic*)):ti,ab,kw	23,730
#11	#3 and #6 and #9 and #10	60
#12	pubmed:an	730,173

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#13 #11 not #12

27

#14 #11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials

26

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-08】

中枢神経系炎症性脱髄疾患における感染症の管理はどうすべきか？

##### 【回答】

- 治療開始及び治療薬を変更する前に感染症のスクリーニングを行う。
- 必要に応じ治療薬開始、変更前にワクチン接種を考慮する。
- 治療開始後の感染管理は、薬剤や感染症毎に定められた方法がある場合にはそれに従い監視、治療を行う。

##### 【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD の治療に用いられる薬剤の多くは免疫系に作用するため、感染症のリスクを上昇させ得る。これら疾患の治療は長期に渡るため、長期的視点に立って感染管理を行う必要がある。

##### 【解説・エビデンス】

MS・NMOSD・MOGAD 患者は身体機能障害や合併症に応じて患者毎に感染リスクが異なる。また、治療薬の中には感染リスクを増加させるものが含まれており、そのリスクプロファイルは薬剤毎に異なる。これら疾患の治療は薬剤の効果と感染症を含めたリスクのバランスを考慮に入れて決定する必要があるため、治療開始前に個々の患者の感染リスク把握し、将来使用する可能性のある薬剤と関連した感染症のスクリーニング検査を行なうことが望ましい<sup>1,2)</sup>。また、治療開始後にリスクが変化する可能性があり、薬剤変更を考慮する際にも再度感染症の評価を行うことが望ましい<sup>1,2)</sup>。

一部の治療薬では投与開始前に特定の感染症のワクチン接種が推奨されている。また、治療薬の中にはワクチンの効果を減弱させる事が示唆されているものがあり、これらの薬剤開始前に必要なワクチンを接種することが望ましい<sup>1-4)</sup>。

各薬剤の添付文書、適正使用ガイドに従って感染管理を行うべきである。また、B 型肝炎<sup>5)</sup>や潜在性結核感染<sup>6)</sup>のように免疫抑制と感染管理に関連するガイドラインや指針が発表されている場合にはそれに従い監視、治療を行うべきである。

#### 文献

- 1) Moiola L, Barcella V, Benatti S, et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Mult Scler.* 2021;27:331-346.
- 2) Papeix C, Donze C, Lebrun-Frénay C et al. Infections and multiple sclerosis: Recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol.* 2021;177:980-994.
- 3) Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2019;93:584-594.
- 4) Nesbitt C, Rath L, Zhong M, et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: review and recommendations. *Med J Aust.* 2021;214:350-354.
- 5) 日本肝臓学会・肝炎診療ガイドライン作成委員会. B 型肝炎治療ガイドライン (第 3.4 版) 2021 年 5 月.
- 6) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針 *Kekkaku* 88:497-512, 2013.

#### 検索式・参考にした二次資料

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	(感染/TH or 感染/AL) or (JC ウイルス/TH or JC ウイルス/AL) or (SARS コロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID/AL)	858,860
#6	生物学的製剤/TH or 免疫抑制剤/TH or Steroids/TH or 生物学的製剤/AL or 免疫抑制/AL or ステロイド/AL or 疾患修飾/AL or DMD/AL or "disease modifying"/AL	651,744
#7	感染症予防/TH or 予防/AL or 管理/AL	1,182,118
#8	#4 and #5 and #6 and #7	46
#9	(#8) and (DT=1990:2021)	46

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,712
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,533
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,091
#4	#1 or #2 or #3	93,218
#5	"Infections"[mh] OR "jc virus"[mh] OR "covid 19"[mh] OR jc virus*[tiab] OR covid 19*[tiab] OR infection*[tiab]	3,434,700
#6	"Biological Products"[mh] OR "Steroids"[mh] OR "Immunosuppressive Agents"[mh] OR disease modif*[tiab] OR immunosuppress*[tiab] OR immunotherap*[tiab] OR steroid*[tiab]	1,886,901
#7	"Communicable Disease Control"[mh] OR "Infections/prevention and control"[mh] OR infection control*[tiab] OR prevent*[tiab]	2,090,153
#8	#4 and #5 and #6 and #7	415
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	381

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR	3,726
#2	NMO OR NMOSD OR ((( "myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin	11,125

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

	oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Infections"] OR [mh "jc virus"] OR [mh "covid 19"]	71,837
#5	("jc virus" OR "covid 19" OR infection*):ti,ab,kw	126,841
#6	#4 or #5	154,226
#7	[mh "Biological Products"] OR [mh "Steroids"] OR [mh "Immunosuppressive Agents"]	91,160
#8	((disease NEXT modif*) OR immunosuppress* OR immunotherap* OR steroid*):ti,ab,kw	58,896
#9	#7 or #8	135,788
#10	[mh "Communicable Disease Control"] OR [mh "Infections"/PC]	20,365
#11	((infection NEXT control*) OR prevent*):ti,ab,kw	241,990
#12	#10 or #11	243,682
#13	#3 and #6 and #9 and #12	65
#14	pubmed:an	727,215
#15	#13 not #14	35
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	27

重要な文献をハンドサーチで追加した。

【Q5-09】

中枢神経系炎症性脱髄疾患に対するプレドニンや免疫抑制剤による再発予防中の合併症に対する予防法はどうすべきか？

【回答】

- ステロイド治療に伴う予防可能な合併症として、ステロイド性骨粗鬆症、ニューモシスチス肺炎、帯状疱疹、肺結核が知られている。食事指導による肥満、糖尿病、高血圧や脂質異常症の予防、歯科医師との連携による顎骨壊死（骨粗鬆症治療薬に伴う合併症）の予防も大切である。
- 免疫抑制剤治療では、アザチオプリン開始前に、重篤な副作用回避のため、NUDT15 遺伝子多型の検査を行う。免疫抑制治療開始前に、B 型肝炎ウイルス感染の確認（既感染含む）を行うことは劇症肝炎の回避のため有用である。

【背景・目的】

中枢神経系炎症性脱髄疾患に対するプレドニンや免疫抑制剤による再発予防治療において、各種薬剤で生じる副作用で予防可能なものが知られている。我が国では臨床においてプレドニンが使われることが多く、使い慣れた薬剤と言える。多くの副作用が知られている一方で、これらは既知の副作用であるため、対処方法についてもよく検討されている。治療開始と同時に、合併症の予防も開始することで、原疾患の治療をスムーズに行うことができる。

【解説・エビデンス】

ステロイド治療、及びステロイド減量を目的とした免疫抑制剤は、脱髄疾患に限らず、多くの免疫性神経疾患に広く使用されている。ステロイド治療は、全身の細胞に作用することから、導入早期から出現するものから長期使用に伴うものまで多くの副作用《第1章：Ⅲ：1 参照》<sup>1)</sup>が知られている一方、多くが既知であることから、予防が可能である。

早期にみられる副作用として、胃潰瘍の予防のために制酸薬が使用されることが多かったが、ステロイド単剤では消化性潰瘍のリスク因子とはならない<sup>2)</sup>と、2020年の日本消化器病学会によるガイドライン<sup>3)</sup>で明記された。非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）を併用時にはリスクは知られているが、一次予防の保険適用を持つ薬剤はない。

長期使用時にみられる副作用では、ステロイド性骨粗鬆症<sup>4)</sup>が問題となりやすく、骨形成低下によって、骨密度の低下前にすでに骨折リスクが上がることが知られている。我が国のガイドライン<sup>5)</sup>では、危険因子がスコア化されており、経口ステロイドを3ヶ月以上内服中あるいは使用予定の場合、PSL換算で7.5mg以上<sup>6)</sup>であれば、治療の開始が推奨されている。ステロイド投与量がそれに満たない場合でも、既存骨折（なし0点、あり7点）、年齢（<50歳0点、50≦、<65歳2点、≧65歳4点）、ステロイド投与量（PSL換算〔mg/日〕：<5mg0点、5≦<7.5mg1点、≧7.5mg4点）、腰椎骨密度（%YAM：80≧0点、70≦、<80%2点、<70%4点）の4項目で、合計スコア3点以上であれば、薬物治療開始を検討する。予防では、ビスホスホネート製剤が第一選択薬で、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤やヒト副甲状腺ホルモンなどの治療薬も推奨されている。ビスホスホネート製剤やデノスマブによる骨粗鬆症治療では、抜歯に伴う顎骨壊死<sup>7)</sup>が知られているため、治療開始早期からの歯科医師との連携が望ましい。

予防治療が可能な感染症には、ニューモシスチス肺炎、帯状疱疹、肺結核があげられる。

ニューモシスチス肺炎の発症抑制に、ST合剤やアトバコンが承認されている。予防投与の開始は、PSL 20 mg/日以上、1ヶ月を超えて使用する場合が目安となる<sup>8)</sup>。1日1回1～2錠を連日または週3回投与する。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

帯状疱疹ウイルスは、ワクチンでの予防《第3章：Q5-11 参照》が重要である。造血幹細胞移植時以外の予防投与は認められていないが、性器ヘルペスの再発抑制として、バラシクロビルを1日1回500mg投与が認められている。1年間投与後、投与継続の必要性について検討する。

肺結核の予防に関しては、潜在性結核感染症 (latent tuberculosis infection : LTBI) の可能性を評価する必要がある。結核の既往歴、陈旧性肺結核に合致する画像検査における所見、IFN $\gamma$  遊離試験 (interferon gamma release assay : IGRA) やツベルクリン反応強陽性の場合、LTBI としての予防治療を検討する。感染症法に基づく届出を行い、イソニアジド 300mg を6ヶ月ないし9ヶ月の内服が勧められる<sup>9)</sup>。

日常生活での指導も副作用の予防には大切である。口腔カンジダの予防として、歯磨きの推奨など口腔ケアが大切であり、視診により口腔カンジダの疑いがあれば、白苔培養、カンジダ食道炎の診断のために内視鏡も検討する。また、ステロイド内服により食欲が亢進するため、過食によって体重が増加していないか注意し、肥満や高血圧があれば、食事指導も検討する。血液検査も適宜行い、早期から認められやすい脂質異常症がないか、糖尿病が発症していないかを確認する。

満月様顔貌、尋常性痤瘡、多毛症などの美容面での問題はステロイド量の減量により改善が得られるが、長期投与による皮膚の脆弱性に伴う皮下出血は改善しにくい。大腿骨頭壊死は、無症状で合併していることもあるため注意が必要である。合併例が全て手術適応ではないが、日常生活での負荷に注意が必要となる。白内障や緑内障の合併については、定期的に眼科受診を行う。ステロイド精神病やステロイドミオパチー、月経異常が生じることもある。

現疾患の再燃はもちろんであるが、副腎不全・ステロイド離脱症候群の恐れがあるため、薬剤を無断で中断しないよう指導しておくことは重要である。

免疫抑制剤の中では、アザチオプリンにおいて、一部の患者に肝障害や白血球減少、脱毛などの副作用が知られていたが、その遺伝的要因 (NUDT15 遺伝子多型で Cys/Cys 型)<sup>10)</sup>が明らかとなったため、治療に先立ち、遺伝子検査を行う。他の免疫抑制剤では、各々に特徴的な副作用《第1章：Ⅲ：11 参照》が知られている。予防可能なものはなく、定期的な検査での早期発見が求められる。

B型肝炎ウイルス感染者のマネジメントとして、B型肝炎ウイルス再活性化の注意喚起<sup>11)</sup>がなされており、免疫抑制治療に先立ち、HBs抗原と抗体に加えて、HBc抗体の測定が大切である。HBs抗原陽性またはHBV-PCRでウイルス陽性の場合、肝臓専門医と相談の上、治療の開始を検討する。C型肝炎ウイルス感染患者についても、同様にコンサルトしておく方がよい。

#### 文献

- 1) Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med.* 2005;353:1711-1723.
- 2) Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med.* 1994;236:619-632.
- 3) 日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2020. (5)その他の薬物. p. 155
- 4) Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med.* 2018;379:2547-2556.
- 5) 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン(2015年版). ステロイド性骨粗鬆症. ライフサイエンス出版. p.138-139
- 6) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002;13:777-787.
- 7) 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理:顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー2016. 日本口腔外科学会 顎骨壊死検討委員会

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- 8) Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for Pneumocystis pneumonia (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014:CD005590.
- 9) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. *結核* 2013;88:497-512.
- 10) Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J.* 2016;16:280-285.
- 11) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会 編. B 型肝炎治療ガイドライン (3.4 版) 2021 年 5 月.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(Glucocorticoids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	4,545
#2	(Tacrolimus/MTH) and (SH=毒性・副作用)	1,039
#3	(@Steroids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	2,368
#4	(Methotrexate/MTH) and (SH=毒性・副作用)	3,155
#5	(Cyclophosphamide/MTH) and (SH=毒性・副作用)	1,576
#6	(Azathioprine/MTH) and (SH=毒性・副作用)	287
#7	(Ciclosporin/MTH) and (SH=毒性・副作用)	833
#8	("Mycophenolate Mofetil"/MTH) and (SH=毒性・副作用)	133
#9	(@Glucocorticoids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	621
#10	#1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	13,260
#11	SH=化学的誘発	240,969
#12	SH=予防	353,986
#13	SH=薬物療法	1,254,076
#14	(骨粗鬆症/MTH or 骨粗鬆症/AL) or 有害/AL or 重症/AL	673,694
#15	#10 and #11 and #12 and #13 and #14	331
#16	(#15) and (CK=ヒト) and (DT=1990:2021)	329

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Glucocorticoids/adverse effects"[mh] OR "Tacrolimus/adverse effects"[mh] OR "Steroids/adverse effects"[mh:noexp] OR "Methotrexate/adverse effects"[mh] OR "Cyclophosphamide/adverse effects"[mh] OR "Azathioprine/adverse effects"[mh] OR "Cyclosporine/adverse effects"[mh] OR "Adrenal Cortex Hormones/adverse effects"[mh:noexp] OR "Mycophenolic Acid/adverse effects"[mh]	49,835
#2	"chemically induced"[sh]	615,267
#3	"prevention and control"[sh] OR "genetics"[sh]	4,957,421
#4	osteoporosis[tiab] OR adverse event*[tiab] OR severe event*[tiab]	262,447
#5	#1 and #2 and #3 and #4	703
#6	"drug therapy"[sh] AND "physiology"[sh:noexp]	156,558
#7	mechanism*[tiab] OR action*[tiab]	3,057,908
#8	#1 and #6 and #7	102
#9	#5 or #8	802



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#10	"Humans"[mh]	19,893,316
#11	#9 and #10	736
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	722
キー	16236742 30586507 26076924[uid]	3
文献		

キー文献はすべて含みます。

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(glucocorticoid* OR tacrolimus* OR steroid* OR methotrexate* OR cyclophosphamide* OR azathioprine* OR cyclosporine* OR corticosteroid* OR "mycophenolate mofetil"):kw	36,189
#2	((side NEXT effect*) AND induced):kw	7,429
#3	(prevention OR genetics):kw	158,028
#4	(osteoporosis* OR ((adverse OR severe) NEAR/2 event*)):ti,ab,kw	139,034
#5	#1 and #2 and #3 and #4	107
#6	pubmed:an	733,287
#7	#5 not #6	20
#8	#5 not #6 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	20
#9	#7 or #8	432,051
#10	#6 and #9	43,512
#11	((MS OR "multiple sclerosis") NEXT care NEXT unit*) OR Uhthoff* OR Lermite* OR "painful tonic spasm"):ti,ab,kw	6
#12	#10 or #11	43,517
#13	#3 and #12	471
#14	pubmed:an	733,287
#15	#13 not #14	391
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	160

重要な文献をハンドサーチで追加した。

**【Q5-10】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導はどうすべきか？

**【回答】**

- 喫煙習慣は、MS の予後不良因子であるため禁煙指導を行う。血中ビタミン D 濃度低下を避けるための日光浴や運動習慣は大切である。
- 再発の誘因となる感染症予防を促し、過労への配慮を行う。
- 脱髄性疾患に特徴的な発作性症状（ウートフ現象、レルミット徴候など）について患者に伝えておくことは安全な療養につながる。
- 効果的な生活指導を行うためには、患者を中心として多職種が関わっていく環境を作ることが大切である。

**【背景・目的】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者において、予後に影響を及ぼす因子や再発の誘因となり得るもので、患者の生活様式に関わるものは、普段の外来診療の中で生活指導を行うことが望ましい。MS 患者における喫煙は、予後増悪因子として知られており、禁煙指導は重要である。また再発防止の観点から、感染症への注意も促す。

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者に生じやすい特徴的な症状として、入浴や運動などによる体温の上昇に伴う一過性の増悪（ウートフ現象）があることを患者に周知することで、再発への不安を軽減できる。また、脱髄に伴う発作性症状を理解しておくこと、外来受診時には消失している症状を問診で聴取することができる。

患者毎に異なる多岐に渡る症状を理解し、個別の生活指導を行うことは、主治医だけは成し遂げられない。複数の他科医師へのコンサルトはもちろん、看護師、リハビリスタッフ、薬剤師など多職種が関わっていく環境を作ることが、患者の QOL を高めるために大切である。

**【解説・エビデンス】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導では、多岐にわたる症状に対応し、患者 QOL を向上させるためにも、多職種が関わること<sup>1)</sup>が望ましい。MS の発症に寄与する環境因子<sup>2)</sup>の一つである喫煙習慣は、予後にも悪影響を及ぼす<sup>3)</sup>ことが知られており、禁煙指導すべきである。血中ビタミン D 濃度低下も疾患活動性や予後との関係が示唆されている。我が国の青年期におけるビタミン D 低下<sup>4)</sup>が示唆されている現況からは、紫外線によるビタミン D 体内合成を促す日光浴は有用であり、年間を通して身体活動を維持することが大切と思われる<sup>5)</sup>。しかし、内服によるビタミン D 補充の有用性は未確立である<sup>6)</sup>。リハビリテーションなどの運動習慣<sup>7)</sup>《第3章：Q8-01 参照》や肥満改善<sup>8)</sup>のための食事指導も促すと良い。妊娠／出産／授乳に関しては、治療との関わりも大きく主治医との連携が大切である《第3章：Q2-02 参照》。

普段の生活では、再発の誘因となる感染症<sup>9)</sup>《第3章：Q5-08 参照》や疲労《第3章：Q6-05 参照》への配慮も大切である。疲労が生活に支障をきたしている患者に対しては、就業が継続できるよう産業医との連携も重要となる。患者の病状と就業内容を考慮した上で、主治医としての医学的判断を診断書に記載する。

中枢神経系炎症性脱髄性疾患に特徴的な症状については理解しておくことは重要である。NMOSD は二次的な脱髄を生じる疾患であるが、MS に特徴的なウートフ現象も同様に出現する<sup>10)</sup>。ウートフ現象は、体温の上昇に伴う一過性にみられる神経症状であり、過去の再発による症状（視力低下や筋力低下など）が多い。新たな症状も出現しうるため、再発による症状でないかの除外は大切である。体温上

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

昇を嫌がりシャワー浴のみとしている患者もいるが、旅行などいつもと違う環境下での入浴や飲酒などで、不慮の事故につながる可能性もあり、適切に患者指導しておく。レルミット徴候<sup>11)</sup>は、頸部の前屈によって背中に沿って下方へ伝わる電撃痛であり、患者は下を向く動作を避ける。脱髄性疾患では、頸髄の再発に関連することも多いため、治療介入の点からも大切である。発作性の症状<sup>12)</sup>は、外来受診時には消失しているため、問診での診断となることが多い。三叉神経痛や有痛性強直性痙攣、発作性構音障害と運動失調<sup>13)</sup>などの特徴は知っておくと良い。

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の症状は、多彩である。各症状への対症療法は有効であるが、それには以下に述べるように多くのスタッフの協力が欠かせない。

痙縮《第3章：Q6-01 参照》は日常生活に支障が生じやすい症状の一つであり、適度な痙縮は下肢の支持性を高める効果もあるため、患者の生活に合わせた治療目標とする。長期間の安静は可動域制限を生じるため、継続したストレッチが望ましい。歩行障害がある患者では通所／訪問リハビリテーション（理学療法や作業療法）などを利用して運動習慣《第3章：Q8-01 参照》を継続することが望ましい。進行例で、嚥下障害や構音障害がある場合は、言語聴覚士によるリハビリテーションを利用する。栄養士のサポートも受けながら、食形態の工夫なども必要となる。

慢性の痛み《第3章：Q6-02 参照》は、NMOSD 患者の QOL 低下の原因<sup>14)</sup> となりやすく、適切な治療や対処を要する<sup>15)</sup>。完治は難しいことが多いため、痛みを忘れて活動できる時間が増えるように、精神的なサポートも続ける。

性機能障害《第3章：Q6-04 参照》に関する問題は患者自身が主治医に伝えにくいことも多いが、適宜、泌尿器科や婦人科で相談可能な環境を提供する。排尿に問題がある場合、水分摂取を控えることで脱水傾向となることや、外出を避けることで人との関りも低下しやすい。切迫性尿失禁にはオムツの使用やナイトバルーンを利用するなど、日中の活動性保持や夜間の睡眠を確保する。重症例では、泌尿器科での自己導尿導入、看護師による手技の確認・指導が必要になる。排便障害は、下痢や軟便による便失禁が問題となる。内服での調整が難しい場合でも、訪問看護を利用することで、座薬や浣腸等を利用した便秘のコントロールは可能となることが多い。

認知機能低下がみられている場合は、内服が不十分となることもあり、訪問看護やヘルパー、薬剤師の介入により、薬カレンダー等による服薬管理も有用である。うつや精神症状により介入が難しい場合は、精神科コンサルトも必要である《第3章：Q6-06 参照》。

ロービジョンに該当する場合（矯正視力で、視力 0.05 以上、0.3 未満）は、眼科外来のみでなく、ロービジョンケア《第3章：Q6-08 参照》が可能な最寄りの専門施設の情報提供を行うことで、日常生活上の相談が出来るようにするとよい。

#### 文献

- 1) Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, et al. The Multiple Sclerosis Care Unit. *Mult Scler.* 2019;25:627-636.
- 2) Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:25-36.
- 3) Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology.* 2020;94:e1950-e1960.
- 4) Koyama S, Kubota T, Naganuma J, et al. Incidence rate of vitamin D deficiency and FGF23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2021;39:456-462.
- 5) Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, et al. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2021;357:577624.
- 6) Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2018;9:CD008422.
- 7) Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012732.
  - 8) Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2020;26:1237-1246.
  - 9) Steelman AJ. Infection as an Environmental Trigger of Multiple Sclerosis Disease Exacerbation. *Front Immunol*. 2015;6:520.
  - 10) Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur Neurol*. 2014;72:153-156.
  - 11) Teoli D, Rocha Cabrero F, et al. Lhermitte Sign. 2021 Jun 29. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 29630289.
  - 12) Freiha J, Riachi N, Chalah MA, et al. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature. *J Clin Med*. 2020;9:3100.
  - 13) Shah S, Klassen BT, Flanagan EP. Teaching Video NeuroImages: Paroxysmal Dysarthria-Ataxia in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2021;96:e2245-e2246.
  - 14) Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al, Fujihara K, Itoyama Y. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology*. 2011;77:652-658.
  - 15) Asseyer S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: A Systematic Literature Review of Pathophysiology, Symptoms, and Current Treatment Strategies. *Front Neurol*. 2020;11:778.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH	14,121
#2	多発性硬化症/AL or 急性散在性脳脊髄炎/AL or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL or 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	14,792
#3	#1 or #2	16,325
#4	(タバコ喫煙/TH or 喫煙/AL) or (食事/TH or 食事/AL) or ("感染予防管理"/TH or 感染予防/AL or "infection control"/AL) or (日光/TH or 日光/AL) or ("Vitamin D"/TH or "vitamin D"/AL) or (便秘/TH or 便秘/AL) or (排便/TH or 排便/AL) or (ライフスタイル/TH or ライフスタイル/AL)	360,596
#5	(患者教育/TH or 患者教育/AL) or (生活指導/TH or 生活指導/AL) or (患者の満足度/TH or 患者満足/AL) or "follow-up"/AL or 長期/AL or ("生活の質"/TH or "quality of life"/AL)	428,739
#6	#4 and #5	37,616
#7	ウートフ/AL or レルミット/AL or 有痛性強直性痙攣/AL	36
#8	#6 or #7	37,652
#9	#3 and #8	32
#10	(#9) and (DT=1990:2021)	22

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#1	"Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"[mh]	80,905
#2	multiple sclerosis*[tiab] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] OR anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab] OR acute disseminated encephalomyelitis*[tiab] OR ADEM[tiab]	87,440
#3	#1 or #2	105,415
#4	smoking*[tiab] OR diet[tiab] OR infection control*[tiab] OR sunlight*[tiab] OR vitamin D*[tiab] OR constipation*[tiab] OR bowel habit*[tiab]	728,066
#5	"Vitamin D"[mh] OR "Infection Control"[mh] OR "Smoking"[mh] OR "Diet"[mh] OR "Constipation"[mh] OR "Defecation"[mh] OR "Healthy Lifestyle"[mh]	603,657
#6	#4 or #5	1,026,276
#7	"Patient Education as Topic"[mh] OR patient satisfaction*[tiab] OR follow-up*[tiab] OR long term*[tiab] OR "quality of life"[tiab]	2,112,912
#8	#6 and #7	114,540
#9	MS Care Unit*[tiab] OR multiple sclerosis care unit*[tiab] OR Uhthoff*[tiab] OR Lermite*[tiab] OR painful tonic spasm*[tiab]	232
#10	#8 or #9	114,771
#11	#3 and #10	546
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	518

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"]	3,791
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR ADEM):ti,ab,kw	13,826
#3	#1 or #2	13,839
#4	[mh "Vitamin D"] OR [mh "Infection Control"] OR [mh "Smoking"] OR [mh "Diet"] OR [mh "Constipation"] OR [mh "Defecation"] OR [mh "Healthy Lifestyle"]	35,043
#5	(smoking* OR diet OR (infection NEXT control*) OR sunlight* OR "vitamin D" OR constipation* OR (bowel NEAR/2 habit*) OR lifestyle*):ti,ab,kw	138,631
#6	#4 or #5	144,745
#7	[mh "Patient Education as Topic"]	9,184
#8	((patient NEAR/2 (education OR satisfaction)) OR "follow-up" OR "long term" OR "quality of life"):ti,ab,kw	432,015
#9	#7 or #8	432,051

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#10	#6 and #9	43,512
#11	(((MS OR "multiple sclerosis") NEXT care NEXT unit*) OR Uhthoff* OR Lermite* OR "painful tonic spasm"):ti,ab,kw	6
#12	#10 or #11	43,517
#13	#3 and #12	471
#14	pubmed:an	733,287
#15	#13 not #14	391
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	160

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

##### 【Q5-11】

中枢神経系炎症性脱髄疾患においてワクチン接種はどうしたら良いか？

##### 【回答】

ワクチンは健康維持に有用であり、感染が MS や NMOSD, MOGAD の発症や再燃のリスクとなることから再発予防にも寄与する。一方で、ワクチン接種自体による疾患発症や再燃リスクを含めた安全性への懸念があり、ワクチン接種の有益性を患者とよく相談する必要がある。また、DMD 治療中の患者ではワクチン接種の有効性への懸念があり、治療薬ごとのワクチン接種時期に注意する必要がある。

##### 【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD が免疫性神経疾患であることから、ワクチン接種の際に疾患の発症や再発への懸念がある。また、種々の DMD がワクチン接種の効果に影響することが知られており、中枢神経系炎症性脱髄疾患患者へのワクチン接種の注意点について検討した。

##### 【解説・エビデンス】

ワクチンは健康維持に有用であり、感染が MS の発症や再燃のリスクとなることから、ワクチン接種は再発予防にも寄与する。ドイツにおける 2005 年から 2017 年までの外来医療費請求書の解析では、12,000 人を超える MS 患者の発症前 5 年間のワクチン接種歴が MS 発症のリスクにはならないと報告されている<sup>1)</sup>。また、2019 年に米国神経学会 (American Academy of Neurology) は 1990 年から 2018 年までの論文をもとに、ワクチン接種を含む病原体への免疫獲得と MS の関連についてシステムレビューを行いワクチン接種の基本的な有益性について結論づけている<sup>2)</sup>。注意点として米国疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の諮問委員会の提言をあげる。例えば、PSL 20mg/日以上免疫抑制下の生ワクチン接種は、ウイルスの活性化による重篤な障害を起こすリスクがあるとされ、生理的なステロイド量以上の PSL 服用はワクチンの効果を下げることがあるとされる。また、2 週間以上の全身ステロイド投与を受けた患者では、生ワクチン接種は 3 ヶ月待つことが推奨されている<sup>3)</sup>。

近年、MS に種々の DMD が用いられるようになり、フィンゴリモドや B 細胞除去療法などの薬剤投与中はワクチン接種による免疫獲得を低下させることが懸念されている<sup>4-9)</sup>。とはいえ、必要なワクチンを受けない理由にはならない。SARS-CoV2 に対するワクチン接種の際には、DMD 毎の接種時期に関する見解が日本神経学会より出されている<sup>10)</sup>。

ワクチン接種自体が NMOSD や MOGAD の発症や再発のきっかけになったとするいくつかの症例報告がある。しかし、感染症パンデミック下においては、感染性による疾患自体の重症化リスクを防ぐためにワクチン接種は推奨される<sup>11)</sup>。なお、NMOSD に対する B 細胞除去療法 (リツキシマブ) 投与下で、免疫抑制剤 (アザチオプリン) 投与群と比してワクチン接種の有効性の低下が報告されており留意すべきである<sup>12)</sup>。以下に、主に MS 患者を対象とした個々のワクチン接種について概説する。

#### a. 新型コロナワクチン

2019 年にパンデミックを引き起こした SARS-CoV2 に対するメッセンジャーRNA ワクチン接種について、MS 再発頻度に関する数百人規模のコホート研究が行われている。3 回目までのそれぞれのワクチン接種後 1~2 ヶ月の調査で MS 再発頻度の増加は認められなかった<sup>13,14)</sup>。また、3 回目の接種では、GA, DMF, ナタリズマブなどの DMD 投与中患者については、血液中の十分な抗ウイルス IgG 抗体価が得られたことも示された。一方で、フィンゴリモドや B 細胞除去療法では十分な抗体価が得られないという報告もある<sup>15)</sup>。ただ、新型コロナワクチンの効果に関しての証拠は不十分であり、今後の検討が

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

待たれる。

##### b. 季節性インフルエンザワクチン

季節性インフルエンザに対するワクチン接種の MS 患者に対する有効性についてのシステマティックレビューでは、ワクチン接種によって MS 患者では健常人と比して十分な免疫獲得が得られたとしている<sup>16)</sup>。H1N1 株に対するワクチンの効果について各種 DMD の影響を検討した研究では、IFN $\beta$ や GA による効果の減弱はなく、フィンゴリモドやナタリズマブで効果が減弱したために 2 回のワクチン接種を推奨するとしている<sup>17)</sup>。

##### c. 子宮頸がん予防ワクチン

子宮頸がんを引き起こすヒトパピローマウイルス (human papilloma virus : HPV) に対するワクチン接種が本邦でも勧奨されている。HPV ワクチンによる MS 及び NMOSD などの関連疾患の発症リスクについて、北欧のデンマークとスウェーデンにおけるワクチン接種を受けた 78 万人を含む、400 万人規模の女性を対象としたコホート研究が報告されている。この研究では、MS の発症リスクも関連疾患の発症リスクもワクチン接種後 2 年間で非接種の同期間と同等であったことから、HPV ワクチンは MS 及び関連疾患のリスクを増加させないと結論している<sup>18)</sup>。

##### d. 帯状疱疹ワクチン

水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV) による帯状疱疹は免疫抑制治療中の患者でしばしば認められる。VZV ワクチン接種はフィンゴリモドの治験中に播種性帯状疱疹による死亡例がでた<sup>19)</sup>ため、治療前に抗体価が十分でない場合は接種が推奨されている。ワクチンの安全性についてはあまり検討されていないが、ワクチン接種による MS 再発リスクは増加しないという報告がある<sup>20)</sup>。

##### e. 黄熱ワクチン

MS 再発との因果関係が懸念されているものとして、生ワクチンである黄熱 (Yellow fever) ワクチンがある。Farez らは、黄熱流行地域を訪問する際にワクチン接種を受けた 7 名の MS 患者で臨床的、画像的再発のリスクが増大したことを報告している<sup>21)</sup>。少数例の検討であり更なる検討が必要であるものの、黄熱流行地域へ渡航する際のワクチン接種は、感染予防効果と再発リスクを慎重に考慮すべきである。

##### f. その他のワクチン

医療従事者の多くが受ける B 型肝炎ウイルスワクチンをはじめ、破傷風、ジフテリア、三種混合ワクチン (麻疹・風疹・ムンプス) などのワクチンについては、MS 再発リスクや発症を上昇させないことが示されている<sup>22)</sup>。また、ステロイド薬や免疫抑制剤、フィンゴリモドや B 細胞除去療法投与中はワクチンによる感染のリスクから、生ワクチンの接種は避けた方がよい<sup>23)</sup>。

### 文献

- 1) Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, et al. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019;93:e908-e916.
- 2) Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: Vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019;93:584-594.



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

- 3) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP): Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence [online]. Available at: [cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm](https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm). Accessed Nov 24, 2021.
- 4) Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Frény C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol*. 2021;34:322-328.
- 5) Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015;84:872-9.
- 6) von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;5:e409.
- 7) Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014;341:22-27.
- 8) Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: The VELOCE study. *Neurology*. 2020;95:e1999-e2008.
- 9) Baker D, Roberts CAK, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2020;202:149-161.
- 10) COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解[online]. Available at: [https://www.neurology-jp.org/covid/pdf/20210413\\_01.pdf](https://www.neurology-jp.org/covid/pdf/20210413_01.pdf). 2021年4月10日.
- 11) Cai H, Zhou R, Jiang F, et al. Vaccination in neuromyelitis optica spectrum disorders: Friend or enemy? *Mult Scler Relat Disord*. 2022;58:103394.
- 12) Kim W, Kim SH, Huh SY, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol*. 2013;20:975-980.
- 13) Achiron A, Dolev M, Menascu S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021. *Mult Scler*. 2021;27:864-870.
- 14) Dreyer-Alster S, Menascu S, Mandel M, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: Safety and humoral efficacy of the third booster dose. *J Neurol Sci*. 2022;434:120155.
- 15) Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, et al. COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2022;91:89-100.
- 16) Nguyen J, Hardigan P, Kesselman MM, et al. Immunogenicity of the influenza vaccine in multiple sclerosis patients: A systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021;48:102698.
- 17) Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. *Eur J Neurol*. 2018;25:527-534.
- 18) Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA*. 2015;313:54-61.
- 19) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010;362:402-415.
- 20) Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002;59:1837-1843.
- 21) Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2011;68:1267-1271.
- 22) Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. *J Neurol*. 2017;264:1035-1050.
- 23) Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, et al. Vaccination against infection in patients with

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2012;8:143-151.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,252
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4	#1 or #2 or #3	13,590
#5	予防接種/TH or ワクチン/AL or 予防接種/AL	61,155
#6	#4 and #5	78
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	75

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,494
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR	5,511
#3	anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,082
#4	#1 or #2 or #3	92,981
#5	"Immunization Programs"[mh] OR "Immunization"[mh:noexp] OR "Vaccination"[mh]	146,508
#6	#4 and #5	594
#7	#6 AND (humans[Filter]) AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	351

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	3,726
#2		11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Vaccination"]	2,661
#5	vaccin*:ti,ab,kw	27,171
#6	#4 or #5	27,171
#7	#3 and #6	101
#8	pubmed:an	727,215
#9	#7 not #8	69

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials

67

重要な文献をハンドサーチで追加した.

**【Q5-12】**

中枢神経系炎症性脱髄疾患の神経生理検査はどのように行うか？

**【回答】**

- 視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP），聴覚誘発電位（auditory brainstem response：ABR），体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP），運動誘発電位（motor evoked potential：MEP）を施行する。
- 検査で異常を認める場合は臨床症状を呈していなくても病変が存在する可能性がある。

**【背景・目的】**

MS や NMOSD など、臨床症状を呈さず、MRI などの画像で異常が指摘できない現在の潜在性病変や過去の症状の増悪の検出目的として、各種の神経生理学的検査が施行される。

**【解説・エビデンス】**

視覚、聴覚、末梢神経電気刺激を行い、刺激部位から脳に至るまでの電氣的活動（誘発電位）を測定し波形の遅れ、低下、消失などで異常を判断する<sup>1,2)</sup>。

VEP は、白黒の格子縞パターンを 1 Hz で反転させて固視させ、後頭部に置いた電極から約 100 回刺激を加算平均記録するパターン VEP である。閃光刺激（フラッシュ）よりも波形の再現性がよいとされる。潜時約 100 ms の陽性波（P100）が記録される。視覚路の障害を検出する<sup>3)</sup>。McDonald の診断基準（2017 年版）では、過去に視覚障害を訴えていた場合、VEP で異常（P100 の潜時延長など）が確認されれば「症状の増悪」ととらえ、神経学的異常所見や中枢神経の画像検査（MRI、OCT）の異常と同様に位置付けられている<sup>4)</sup>。異常検出感度を増加させる目的で光刺激のポイントを複数箇所に増やした multifocal VEPs が脱髄や再髄鞘化のバイオマーカーの可能性があると報告がある<sup>5)</sup>。

ABR はクリック音刺激をトリガーとして誘発される脳波の変化を記録したものである。記録波形の I 波は聴神経、II 波は蝸牛神経核、III 波は上オリーブ核、IV 波は外側毛帯核、V 波は下丘が発生源と考えられている<sup>6)</sup>。

SEP は、上肢は正中神経を、下肢は後脛骨神経を電気刺激し、約 500 回の加算平均を記録する。記録電極は、上肢 SEP では刺激同側の Erb 点（N9）、第 7 頸椎棘突起（N13）、刺激対側の手の感覚野上の頭皮（N20）に置き、下肢 SEP では第 4 腰椎棘突起（N17）、第 12 胸椎棘突起（N20）、足の感覚野上の頭皮（P37）に置く。末梢神経大径有髄線維から脊髄後索、内側毛帯、視床、大脳感覚野までの伝導路の評価となる<sup>3)</sup>。N13-N20 の潜時差、および N20-P37 の潜時差は中枢感覚伝導時間（central sensory conduction time：CSCT）と呼ばれ、CSCT の遅延は脱髄評価に重要である。

MEP は上肢であれば第 7 頸椎上および頭皮上から対側上肢運動野に磁気刺激を与え、短母指外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。下肢では第 4 腰椎上および対側下肢運動野に磁気刺激を与え、母趾外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。それぞれの近位刺激と遠位刺激での立ち上がり潜時の差〔中枢運動伝導時間（central motor conduction time：CMCT）〕を評価する<sup>3)</sup>。

CSCT や CMCT の遅延は中枢神経系の脱髄評価に有用であるが、末梢神経障害や脊椎症の影響を考慮する必要がある。これらの神経生理学的検査は一般的には個別に行われるが<sup>7)</sup>、複数の生理検査を組み合わせると異常検出率が 86～98%に増加したという報告があり、多モダリティー誘発電位（multimodality evoked potential：MuEP）と呼ばれる<sup>8)</sup>。

**文献**

1) 誘発電位測定指針（1997 年改訂）（25）

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

[http://jscn.umin.ac.jp/files/guideline/EPrecording1997\\_draft.pdf](http://jscn.umin.ac.jp/files/guideline/EPrecording1997_draft.pdf).

- 2) 日本臨床神経生理学学会. 誘発電位測定マニュアル 2019. 診断と治療社. 東京. 2019.
- 3) 茶谷 裕, 飛松 省三. 多発性硬化症の神経生理学的検査. 日臨. 2015 ; 73 (増刊 7) : 167-172.
- 4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al., Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018;17:162-173.
- 5) Klistorner A, Graham SL. Role of Multifocal Visually Evoked Potential as a Biomarker of Demyelination, Spontaneous Remyelination, and Myelin Repair in Multiple Sclerosis. Front Neurosci. 2021;15:725187.
- 6) 稲水佐江子, 飛松省三. 多発性硬化症の電気生理学的診断. 日臨. 2014 ; 72 (11) : 1983-1988.
- 7) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review): Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000;54:1720-1725.
- 8) Andersson T, Sidén A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1991;31:109-117.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4	#1 or #2 or #3	13,654
#5	(視覚誘発電位/TH or 視覚誘発電位/AL) or (脳幹聴覚誘発電位/TH or 聴性脳幹反応/AL) or (体性感覚誘発電位/TH or 体性感覚誘発電位/AL) or (運動誘発電位/TH or 運動誘発電位/AL)	18,830
#6	#4 and #5	233
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	197

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,235
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR	5,588
#3	anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,113

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 5. フォローアップの Q&A

#4	#1 or #2 or #3	93,775
#5	"Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem"[mh] OR "Evoked Potentials, Visual"[mh] OR "Evoked Potentials, Motor"[mh] OR "Evoked Potentials, Somatosensory"[mh]	47,024
#6	auditory brainstem response*[tiab] OR visual evoked potential*[tiab] OR somatosensory evoked potential*[tiab] OR motor evoked potential*[tiab]	27,882
#7	#5 or #6	55,307
#8	"Neurologic Examination"[mh] OR test*[tiab] OR correlation*[tiab] OR relationship*[tiab]	5,573,06 5
#9	#4 and #7 and #8	822
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	615

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein- immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,169
#4	[mh "Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem"] OR [mh "Evoked Potentials, Visual"] OR [mh "Evoked Potentials, Motor"] OR [mh "Evoked Potentials, Somatosensory"]	1,439
#5	((auditory NEAR/2 brainstem NEAR/2 response*) OR ((visual OR somatosensory OR motor) NEAR/2 evoked NEXT potential*)) :ti,ab,kw	2,832
#6	#4 or #5	2,907
#7	[mh "Neurologic Examination"]	24,248
#8	(test* OR correlation* OR relationship*) :ti,ab,kw	495,282
#9	#7 or #8	511,630
#10	#3 and #6 and #9	56
#11	pubmed:an	730,173
#12	#10 not #11	23
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	23

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

##### 【Q6-01】

痙縮にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

##### 【回答】

MS や NMOSD, MOGAD の患者では痙縮への対処は理学療法が基本であるが、症状が強い場合は筋弛緩作用のある薬物療法、A 型ボツリヌス毒素療法やバクロフェン髄注療法を順に考慮する。

##### 【背景・目的】

日常診療において、MS・NMOSD・MOGAD 患者の痙縮が患者の ADL を妨げることを経験する。その対処療法について検討した。

##### 【解説・エビデンス】

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により運動速度依存性の伸張反射の亢進を呈し、腱反射の亢進を伴う運動障害である<sup>1)</sup>。MS や NMOSD, MOGAD の患者では、痙縮が歩行障害や疼痛の原因になり、QOL に影をおとす。時に感染症など全身の要因が痙縮へ悪影響している可能性があり、まずは、全身状態の評価が肝要である。

痙縮の治療は理学療法が基本であり、関節可動域と巧緻運動を改善し、傷害肢の運動パターンを可能な限り元へ戻すこと、痛みを軽減し、要介護度を下げ、拘縮などの合併症を回避することを目指す<sup>2)</sup>。北米の横断的な研究において、痙縮は MS 患者の多くが経験し、35%以上の患者が中等度、あるいは重度に日常生活を妨げると報告している<sup>3)</sup>。階段の昇降や歩行時、睡眠時に特に認められ、移動能力、排尿障害、疲労などと関連がある。理学療法についての定量的な評価研究は少ないが、Hugos らは質問紙法を用いて、MS 患者の痙性に対するストレッチ運動の有用性を報告している<sup>4)</sup>。また、運動療法に加えて経頭蓋磁気刺激を行うことで、その効果が高まるとする報告もある<sup>5)</sup>。

症状が強い場合は筋弛緩作用のある薬物療法を用いることがある。内服薬ではバクロフェン、チザニジン、ガバペンチン、ジアゼパム、ダントロレンを用いる。下肢の症状が強い場合は A 型ボツリヌス毒素療法やバクロフェン髄注療法も考慮する<sup>6)</sup>。バクロフェン髄注療法では体内金属デバイスを留置することから、MRI 画像撮影の際に注意（トンネル型 3.0T 以下の MRI を用いることや、イベントログによってポンプの停止と自動復帰を確認すること等）が必要である。これらの薬物療法は、理学療法を併用した方が良好な治療効果を得られることから、理学療法を併用することが重要である。なお、これらの薬剤やデバイスを用いた治療についてのシステムレビューでは、ボツリヌス毒素療法やバクロフェン髄注療法については、痙性を改善させる強い推奨が与えられているが、経口内服薬や経頭蓋磁気刺激についての推奨度は下がる<sup>7)</sup>。痙縮は運動障害の一部で、他の症状と切り分けることがしばしば難しいために、単独での評価が難しい。また、これまでの研究は十分な患者数では行われていないことから、多施設での研究デザインをよく吟味した臨床研究が必要である。

NMOSD では痙縮は半数以上の患者に認められるという報告もあり、脊髄障害による運動障害が高率に起こることを反映している。さらに、NMOSD の痙縮は治療抵抗性であることがしばしばで複数の療法を組み合わせる必要がある<sup>8)</sup>。

#### 文献

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会. 標準的神経治療：ボツリヌス治療, 神経治療学 2013;30: 471-494.
- 2) Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity: multiple sclerosis spasticity guidelines. Expert Rev Neurother. 2013;13(12 Suppl):55-59.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

- 3) Bethoux F, Marrie RA. A Cross-Sectional Study of the Impact of Spasticity on Daily Activities in Multiple Sclerosis. *Patient*. 2016;9:537-546.
- 4) Hugos CL, Cameron MH. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. *BMC Neurol*. 2020;20:368.
- 5) Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2011;258:1281-1287.
- 6) Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: Systematic review and consensus paper. *Mult Scler*. 2016;22:1386-1396.
- 7) Comi G, Solari A, Leocani L, et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2020;27:445-453.
- 8) Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. *J Neurol*. 2022;269:1786-1801.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,063
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,287
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	842
#4	#1 or #2 or #3	13,683
#5	(筋痙縮/TH or 痙縮/AL or 痙性/AL)	11,241
#6	SH=薬物療法	1254076
#7	(薬物/TH or 薬物/AL) or 薬理/AL or 抗痙/AL (理学療法/TH or 理学療法/AL or "physical therapy"/AL) or (Tizanidine/TH or チザニジン/AL) or (Eperisone/TH or エペリゾン/AL) or (Baclofen/TH or バクロフェン/AL) or (Diazepam/TH or ジアゼパム/AL) or (Gabapentin/TH or ガバペンチン/AL) or (Dantrolene/TH or ダントロレン/AL) or (ボツリヌス抗毒素/TH or ボツリヌス/AL or botulinum/AL)	2070921
#8	#4 and #5 and #9	241,133
#9	#6 or #7 or #8	2,286,940
#10	#4 and #5 and #9	59
#11	(#10) and (DT=1990:2021)	58

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,459
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte	5,610
#3	glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG	1,126



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

	disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	
#4	#1 or #2 or #3	94,016
#5	"Muscle Spasticity"[mh] OR spasticit*[tiab] OR spasm*[tiab]	45,453
#6	"Physical Therapy Modalities"[mh] OR "tizanidine"[nm] OR "Diazepam"[mh] OR "Dantrolene"[mh] OR "Baclofen"[mh] OR "Gabapentin"[mh] OR "Botulinum Toxins"[mh] OR "eperisone"[nm]	211,900
#7	physical therap*[tiab] OR restorative therap*[tiab] OR tizanidine*[tiab] OR eperisone*[tiab] OR baclofen*[tiab] OR diazepam*[tiab] OR gabapentin*[tiab] OR dantrolene*[tiab] OR botulinum*[tiab]	86,641
#8	#6 or #7	249,349
#9	#4 and #5 and #8	563
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	458

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,775
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,262
#3	#1 or #2	11,262
#4	[mh "Muscle Spasticity"]	967
#5	(spasticit* OR spasm*) :ti,ab,kw	7,898
#6	#4 or #5	7,898
#7	[mh "Physical Therapy Modalities"] OR [mh "Diazepam"] OR [mh "Dantrolene"] OR [mh "Baclofen"] OR [mh "Gabapentin"] OR [mh "Botulinum Toxins"]	33,008
#8	((((physical OR restorative) NEXT therap*) OR tizanidine* OR eperisone* OR baclofen* OR diazepam* OR gabapentin* OR dantrolene* OR botulinum*) :ti,ab,kw	23,788
#9	#7 or #8	46,958
#10	#3 and #6 and #9	155
#11	pubmed:an	733,287
#12	#10 not #11	69
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	61

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

##### 【Q6-02】

痛みやしびれ感にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

##### 【回答】

- MS に関連した痛みやしびれ感に対し、抗てんかん薬、抗うつ薬、筋弛緩薬を使用してもよい。
- NMOSD と MOGAD についても同様である。

##### 【背景・目的】

MS や NMOSD の患者の多くは痛みやしびれを感じている。急性期治療で改善する可能性があるが、慢性的な症状として残る場合も多く、様々な薬物治療に抵抗性を示すことが問題になっている。

##### 【解説・エビデンス】

MS 患者の多くは慢性疼痛やしびれを有する<sup>1)</sup>。MS に関連した痛みは神経障害性疼痛(持続性の四肢痛、三叉神経痛、レルミット徴候など)、混合性疼痛(有痛性強直性痙攣、痙縮に伴う疼痛など)、侵害受容性疼痛(頭痛など)に分類される<sup>2,3)</sup>。治療法には薬物療法、非薬物療法がある<sup>4)</sup>。

一般的な慢性疼痛には、抗てんかん薬のガバペンチンやプレガバリンが用いられる<sup>5)</sup>。抗うつ薬ではセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンが RCT にて有効性を示したほか<sup>6)</sup>、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンも用いられる<sup>5)</sup>。

三叉神経痛にはカルバマゼピンが第一選択で用いられる<sup>7)</sup>。

片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛の合併が一般人口に比して多く、各々の標準治療を行う<sup>2)</sup>。

痙縮に伴う痛みには、チザニジンやバクロフェンなどの筋弛緩薬やボツリヌス毒素の有効性が示されている<sup>5)</sup>。海外の一部では、痙縮や慢性疼痛にカンナビノイドが承認されている<sup>8)</sup>。オピオイドの有効性の評価は一定しない<sup>5,9)</sup>。

薬物療法は全般的にめまい、ふらつき、眠気、嘔気などの副作用に注意が必要である。

非薬物療法としては、深部脳刺激療法、脊髄刺激療法、経頭蓋磁気刺激療法、経皮的電気神経刺激療法、運動療法、認知療法などがあり<sup>10)</sup>、三叉神経痛には $\gamma$  ナイフ放射線治療などがある<sup>11)</sup>。RCT で有効性が示されたものも存在するが、少数例での検討などバイアスが存在する懸念がある。

NMOSD や MOGAD 患者の痛みを対象にした治療法の RCT は存在しない。NMOSD 及び MOGAD の痛みは MS より重度で治療抵抗性が多いことが報告されており<sup>12-14)</sup>、MS の治療法に準拠する。

#### 文献

- 1) Solaro C, Bricchetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology* 2004;63:919-921.
- 2) O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain* 2008;137:96-111.
- 3) Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol* 2013;260:351-367.
- 4) Aboud T, Schuster NM. Pain management in multiple sclerosis: a review of available treatment options. *Curr Treat Options Neurol* 2019;21:62.
- 5) Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother* 2020;21:2249-2263.
- 6) Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract* 2014;14:732-744.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

- 7) Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. J Headache Pain 2019;20:20.
- 8) González P, Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years" accumulated evidence from clinical trials. Expert Rev Neurother 2021;21:755-778.
- 9) Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, et al. Pharmacotherapeutic Options for Managing Pain in Multiple Sclerosis. CNS Drugs 2020;34:749-761.
- 10) Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis (Review). Cochrane Database Syst Rev 2018;12:CD012622.
- 11) Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. J Headache Pain 2019; 20: 20.
- 12) Asseyer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. Mult Scler J Exp Transl Clin 2018;4:2055217318796684.
- 13) Ayzenberg I, Richter D, Henke E, et al. Pain, Depression, and Quality of Life in Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Cross-Sectional Study of 166 AQP4 Antibody-Seropositive Patients. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2021;8:e985.
- 14) Asseyer S, Henke E, Trebst C, et al. Pain, depression, and quality of life in adults with MOG-antibody-associated disease. Eur J Neurol 2021;28:1645-1658.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,252
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4	#1 or #2 or #3	13,590
#5	(疼痛/TH or 疼痛/AL) or (しびれ/TH or しびれ/AL) or (体性感覚異常/TH or 感覚異常/AL) or (@感覚障害/TH or 感覚障害/AL)	271,378
#6	疼痛管理/TH or 治療/AL	3,552,796
#7	#4 and #5 and #6	350
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	345

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,629
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,522
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,085

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#4	#1 or #2 or #3	93,124
#5	"Pain"[mh:noexp] OR "Neuralgia"[mh] OR "Chronic Pain"[mh] OR "Sensation Disorders"[mh:noexp] OR "Somatosensory Disorders"[mh]	196,321
#6	chronic pain*[tiab] OR neuropathic pain*[tiab] OR somatosensory disorder*[tiab] OR sensory disorder*[tiab] OR neuralgia*[tiab]	75,950
#7	#5 or #6	233,362
#8	"Pain Management"[mh]	37,533
#9	therapy[tiab] OR management*[tiab] OR medication*[tiab]	3,353,853
#10	#8 or #9	3,373,265
#11	#4 and #7 and #10	614
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	585

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,726
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh ^"Pain"] OR [mh "Neuralgia"] OR [mh "Chronic Pain"] OR [mh ^"Sensation Disorders"] OR [mh "Somatosensory Disorders"] (((chronic OR neuropathic) NEAR/2 pain*) OR ((somatosensory OR sensory) NEAR/2 disorder*) OR neuralgia*):ti,ab,kw	17,306
#5	NEAR/2 disorder*) OR neuralgia*):ti,ab,kw	18,777
#6	#4 or #5	30,851
#7	[mh "Pain Management"]	4,072
#8	(therapy OR management* OR medication*):ti,ab,kw	820,338
#9	#7 or #8	820,338
#10	#3 and #6 and #9	178
#11	pubmed:an	727,215
#12	#10 not #11	84
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	81

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6. 対症療法の Q&A

【Q6-03】

排尿や排便障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

【回答】

MS の過活動膀胱 (over active bladder : OAB) に伴う蓄尿障害には、抗コリン薬あるいはβ3 アゴニストを用いる。定時排尿、骨盤底筋のトレーニングや、肥満患者での体重減少を適宜行う。難治例においては、ボツリヌス毒素の膀胱内注入、仙骨神経刺激療法 (Sacral Neuromodulation : SNM) も考慮してよい。弛緩性膀胱に伴う排出障害に、排尿時手圧迫やα遮断薬など用いるが、重症例では間歇的清潔自己導尿や留置カテーテル法を行う。便秘や便失禁などの排便障害に、緩下薬や浣腸、摘便、食物繊維摂取や水分摂取、腹部マッサージなどで対応する。難治例には、経肛門的洗腸療法や SNM も考慮してよい。NMOSD, MOGAD の排尿排便障害に関して RCT はないが、MS と同様に対処する。

【背景・目的】

MS の排尿障害は、中枢障害や上位脊髄障害による OAB に伴う蓄尿障害 (頻尿, 尿意切迫, 失禁) と、仙髄レベル障害による弛緩性膀胱に伴う排出障害 (残尿, 排尿困難, 失禁など), 排尿筋・括約筋協調不全がある。排便障害は自律神経や随意的排便調整の障害に伴うと考えられる。ともに QOL 低下や感染の一因となり加療を要する。

【解説・エビデンス】

MS の排尿障害 MS 患者の OAB に対する有効性が証明されている抗コリン薬は、オキシブチニンとソリフェナシンである<sup>1,2)</sup>。便秘、認知機能低下、口渇等の抗コリン作用による副作用があり、認知機能低下や便秘を来している症例に使用する際には注意が必要である。またβ3 アドレナリン受容体作動薬 (ミラベグロン) の有用性が示されている<sup>3,4)</sup>。ミラベグロンのほうが抗コリン作用による副作用が少ないとされる。Bruckeraらは OAB 症状を伴う MS にミラベグロン (35 人), あるいはソリフェナシン (26 人) 投与を行い、両方で OAB の自覚症状の改善を報告した。自覚症状の改善はソリフェナシンのほうが有意であったが、30%の症例で便秘が出現した。一方、ミラベグロン投与群では便秘は減少した。Fragkoulisらは、下部尿路機能障害を示す MS に対して、ミラベグロン (46 人) あるいは抗コリン薬 (45 人:ソリフェナシンまたはフェソテロジン) を投与して、双方で尿意切迫、排尿回数、一回尿量の改善をみている。

抗コリン薬で改善が不十分であった MS の OAB にボツリヌス毒素の膀胱内注入が有効という報告がある<sup>5)</sup>。行動療法、薬物療法で 12 週間の治療を行っても効果が得られない OAB と神経因性膀胱には保険適用になっている。また、SNM は、体内の埋め込み型刺激装置により仙骨神経に持続的電気刺激を与える方法であり、過活動性膀胱と便失禁に対して保険適応になっているが、MS 患者での有効性を示す報告がある<sup>6,7)</sup>。施行できる施設が限られているのと処置により MRI が撮影できなくなることに注意が必要である。保険適用が尿浸透圧あるいは尿比重の低下を伴う夜尿症となっていることに留意する必要があるが、夜間頻尿に関しては抗利尿ホルモンの投与の有効性が報告されており、患者満足度は 56~82%とされる<sup>8)</sup>。

便秘や便失禁などの排便障害に、緩下薬や浣腸、摘便、食物繊維摂取や水分摂取、腹部マッサージなどで対応することを推奨されるが、便失禁に対して経肛門的灌流法が保険適用になっており、MS の便秘について有効性が示されている<sup>9)</sup>。3ヶ月以上の保存的治療によっても十分な改善を得られない、脊髄障害を原因とする排便障害を有する患者 (直腸手術後の患者を除く) が適応となっている。

NMOSD, 脊髄炎を来した MOGAD 患者に関しても、MS と同様に高頻度に排尿排便障害が見られ、QOL を低下させている<sup>10-12)</sup>。RCT は行われていないが、MS と同様の薬物療法や膀胱内ボツリヌ

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

ス毒素注射, SNM, 間欠的自己カテーテル治療が行われている<sup>11)</sup>.

#### 文献

- 1) Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol.* 1986;135:966-968.
- 2) van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol.* 2011;2011:834753.
- 3) Brucker BM, Jericevic D, Rude T, et al. Mirabegron Versus Solifenacin in Multiple Sclerosis Patients With Overactive Bladder Symptoms: A Prospective Comparative Nonrandomized Study. *Urology.* 2020;145:94-99.
- 4) Glykas I, Fraggoulis C, Mitsikostas DD, et al. B3 agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis? -A randomized study. *World J Urol.* 2021;39:3049-3056.
- 5) Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A, et al. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology.* 2018;91:e657-e665.
- 6) Pericolini M, Miget G, Hentzen C, et al. Cortical, Spinal, Sacral, and Peripheral Neuromodulations as Therapeutic Approaches for the Treatment of Lower Urinary Tract Symptoms in Multiple Sclerosis Patients: A Review. *Neuromodulation. in press.*
- 7) Marinkovic SP, Gillen LM. Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *Int Urogynecol J.* 2010;21:223-228.
- 8) Phé V, Schneider MP, Peyronnet B, et al., Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: A systematic review: A report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn.* 2019;38:563-571.
- 9) Passananti V, Wilton A, Preziosi G, et al. Long-term efficacy and safety of transanal irrigation in multiple sclerosis. *Neurogastroenterol Motil.* 2016;28:1349-1355.
- 10) Mutch K, Zhao S, Hamid S, et al. Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2015;4:614-618.
- 11) de Carvalho FL, Gomes CM, Apostolos-Pereira SL, et al. Voiding dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurourol Urodyn.* 2016;35:39-43.
- 12) Li V, Malladi P, Simeoni S, et al. A clinico-neurophysiological study of urogenital dysfunction in MOG-antibody transverse myelitis. *Neurology.* 2020;95:e2924-e2934.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

#4	#1 or #2 or #3	13,654
#5	(泌尿器症状/TH or 泌尿器症状/AL) or (排尿障害/TH or 排尿障害/AL) or (排便障害/TH or 排便障害/AL) or 排出障害/AL or (便秘/TH or 便秘/AL) or (直腸疾患/TH or 直腸疾患/AL) or (膀胱疾患/TH or 膀胱疾患/AL) or (過活動膀胱/TH or 過活動膀胱/AL)	236,604
#6	(治療/TH or 治療/AL)	4,847,245
#7	#4 and #5 and #6	122
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	121

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,166
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,572
#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibody*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,108
#4	#1 or #2 or #3	93,693
#5	"Urological Manifestations"[mh] OR "Urinary Bladder Diseases"[mh] OR "Urination Disorders"[mh] OR "Constipation"[mh] OR "Rectal Diseases"[mh]	402,788
#6	urological manifestation*[tiab] OR bladder disease*[tiab] OR urination disorder*[tiab] OR bladder symptom*[tiab] OR overactive bladder*[tiab] OR constipation*[tiab] OR intestinal disease*[tiab] OR bowel symptom*[tiab]	44,639
#7	#5 or #6	425,680
#8	treatment*[tiab] OR therapy*[tiab] OR therapy[sh]	10,273,136
#9	#4 and #7 and #8	865
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	681

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,169
#4	[mh "Urological Manifestations"] OR [mh "Urinary Bladder Diseases"] OR [mh "Urination Disorders"] OR [mh "Constipation"] OR [mh "Rectal Diseases"]	20,548
#5	((urological NEXT manifestation*) OR (bladder NEAR/2 (disease* OR symptom* OR overactive)) OR constipation* OR (intestinal NEAR/2 disease*) OR (bowel NEAR/2 symptom*) OR (urination NEAR/2 disorder*)) :ti,ab,kw	18,488

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#6	#4 or #5	35,282
#7	(treatment* OR therapy*):ti,ab,kw	1,055,458
#8	#3 and #6 and #7	224
#9	pubmed:an	730,173
#10	#8 not #9	119
#11	#8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	113

重要な文献をハンドサーチで追加した。



6. 対症療法 Q&A

【Q6-04】

性機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

【回答】

性機能障害の診断及び治療には、その有無について医師があえて話題にしない限り情報が得られないことを認識する。男性の勃起障害のある MS 患者には phosphodiesterase-5 (PDE<sub>5</sub>) inhibitor であるシルデナフィル及びタダラフィルを用いてもよい。女性に対しての確立した治療法はないが、カウンセリングの有効性が示されている。膣分泌物の減少に対しては各種潤滑剤の使用を推奨する。女性ホルモン含有製剤の使用に関しては産婦人科に相談する。

【背景・目的】

性機能障害は MS 男性の 50～90%、女性の 40～80%に認められ、頻度の高い合併症である。男性では勃起障害が 50～75%と最多であり、QOL を低下させる要因であるが、患者側から口にしづらく、医療者から問診が必要な場合が多いことを留意する必要がある。

性機能障害の原因として、MS の病変に直接起因する射精機能障害、勃起不全、不感症、膣分泌量の低下に加え、運動機能低下、痛み、膀胱直腸障害、易疲労性、うつなどの MS の症状や慢性の難治性疾患であるという心理的な負荷との関連も指摘されており、複合的な要因が関与するためカウンセリングなどによる介入が試みられている<sup>1-3)</sup>。

【解説・エビデンス】

薬物療法としては男性の勃起障害に対してシルデナフィルとタダラフィルの有効性が示されている<sup>4-6)</sup>。104 名がシルデナフィル (25-100mg)、113 名がプラセボを 12 週間投与された RCT では、89%が勃起の改善を示したが、プラセボ投与群では 24%であった。QOL 改善も明らかであった。副作用としては、頭痛、潮紅、鼻閉、消化不良が出現したが短期間で改善した<sup>4)</sup>。タダラフィル 10mg を 96 名の男性 MS に投与したオープンラベル試験では、副作用で脱落した 2 人を除き 72 名に有効であった<sup>5)</sup>。また、10 例の無治療の患者群と 20 例のタダラフィル 5mg 治療群の比較では、タダラフィルは勃起の有意な改善だけではなく、残尿量の減少やテストステロン/エストラジオールの増加を示すことが報告されている<sup>6)</sup>。

MS の性機能障害には心理面も含めた複合的な要因が関連するため多職種連携によるカウンセリングなどの包括的なケアが望ましいとされるが<sup>1-3)</sup>、性機能障害を持つ女性 MS 患者に対する性的カウンセリングの RCT においては、Female Sexual Function Index が介入後 2～3 ヶ月で改善することが示されている<sup>3)</sup>。また、20 例の女性 MS 患者を含むコホートに対してクリトリス真空吸引装置とバイブレーターの RCT を行った検討では、クリトリス真空吸引装置を使用した患者で Female Sexual Function Inventory の総スコアが改善し、欲求、興奮、潤滑、オルガニズム、満足度が有意に改善したと報告されている<sup>7)</sup>。

NMOSD 及び脊髄障害をきたした MOGAD 患者においても高頻度に性機能障害が報告されている<sup>8-11)</sup>。NMOSD においては、初発症状として約 5%の患者が性機能障害を自覚するという報告がある<sup>8)</sup>。MOGAD 患者では 21%、脊髄炎症状で発症した男性患者では 44%が勃起障害を呈するとされている<sup>10)</sup>。Arizona Sexual Experience Scale questionnaire で評価した報告では全ての項目で障害が見られ男性では勃起障害、女性では膣分泌物増加障害が最も高頻度にみられ QOL 低下の原因となる。PDE<sub>5</sub>、アルプロスタジル海綿体注射、女性患者でのバイブレーター使用も報告されているが、RCT は行われていない<sup>11)</sup>。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

##### 文献

- 1) Polat Dunya C, Tulek Z, Uchiyama T, et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *NeuroUrol Urodyn.* 2020;39:83-95.
- 2) Domingo S, Kinzy T, Thompson N, et al. Factors Associated with Sexual Dysfunction in Individuals with Multiple Sclerosis: Implications for Assessment and Treatment. *Int J MS Care.* 2018;20:191-197.
- 3) Khakbazan Z, Daneshfar F, Behboodi-Moghadam Z, et al. The effectiveness of the Permission, Limited Information, Specific suggestions, Intensive Therapy (PLISSIT) model based sexual counseling on the sexual function of women with Multiple Sclerosis who are sexually active. *Mult Scler Relat Disord.* 2016;8:113-119.
- 4) Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76:700-705.
- 5) Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *J Sex Med.* 2010;7:2192-2200.
- 6) Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2017;40:275-279.
- 7) Alexander M, Bashir K, Alexander C, et al. Randomized Trial of Clitoral Vacuum Suction Versus Vibratory Stimulation in Neurogenic Female Orgasmic Dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018;99:299-305.
- 8) Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: Patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019;6:e580.
- 9) Zhang Y, Zhang Q, Shi Z, et al. Sexual dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol.* 2020;338:577093.
- 10) Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017;140:3128-3138.
- 11) Li V, Malladi P, Simeoni S, et al. A clinico-neurophysiological study of urogenital dysfunction in MOG-antibody transverse myelitis. *Neurology.* 2020 Nov 24;95:e2924-e2934.

##### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4	#1 or #2 or #3	13,654
#5	(性機能不全-心理的/TH or 性機能不全-生理的/TH or 性機能障害/AL) or (勃起障害/TH or 勃起障害/AL)	11,833
#6	#4 and #5	12

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#7 (#6) and (DT=1990:2021) 12

#### PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,166
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,572
#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,108
#4	#1 or #2 or #3	93,693
#5	"Sexual Dysfunction, Physiological"[mh] OR "Sexual Dysfunctions, Psychological"[mh]	36,088
#6	sexual dysfunction*[tiab] OR erectile dysfunction*[tiab]	27,570
#7	#5 or #6	46,493
#8	treatment*[tiab] OR therapy*[tiab] OR therapy[sh] OR "diagnostic imaging"[sh]	10,962,006
#9	#4 and #7 and #8	224
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	205

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,169
#4	[mh "Sexual Dysfunction, Physiological"] OR [mh "Sexual Dysfunctions, Psychological"]	2,637
#5	((sexual OR erectile) NEAR/2 dysfunction*) :ti,ab,kw	6,062
#6	#4 or #5	6,365
#7	(treatment* OR therapy*) :ti,ab,kw	1,055,458
#8	#3 and #6 and #7	43
#9	pubmed:an	730,173
#10	#8 not #9	29
#11	#8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	27

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6. 対症療法の Q&A

【Q6-05】

疲労や倦怠感にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

【回答】

MS の疲労や疲労感の原因と程度を明らかにした上で、疲労・倦怠感をマネージメントする。運動リハビリテーション療法は有効である。薬物治療（アマンタジン、モダフィニル、メチルフェニデート、カルニチン）の有効性に関するエビデンスは確立していない。

【背景・目的】

MS を持つ患者の 50～90%に疲労・倦怠感を認め、日常生活や就労・就学に大きな影響を及ぼすことが知られている。疲労・倦怠感の原因と程度を明らかにした上で、疲労・倦怠感をマネージメントする。運動リハビリテーション療法は有効である。薬物治療（アマンタジン、モダフィニル、メチルフェニデート、カルニチン）の有効性に関するエビデンスは確立していない。

【解説・エビデンス】

MS の疲労・倦怠感には 50-90%の患者で認められているにも関わらず、対応が難しい症状の一つである<sup>1,3)</sup>。発症早期から認められることが多く、患者の QOL や仕事・学業に大きな影響を及ぼす<sup>1,4)</sup>。

MS の疲労・倦怠感とは、「意欲低下と休息希望を伴う可逆性の運動機能もしくは認知機能低下」と定義されている<sup>5)</sup>。過重な精神・身体活動、気候変化、感染症併発などを契機に出現することが多く、日中の睡眠や休息により改善し、毎日起こり、午後に悪化することが多い<sup>5)</sup>。MS 患者に起こる疲労・倦怠感とは、原因により、①一次性疲労（MS により起こる皮質・皮質下結合の機能的・構造的破綻や、神経内分泌系の調節障害、過剰なサイトカイン分泌等を原因とする）と、②二次性疲労（甲状腺機能低下症やうつなどの併存症を原因とする）に分類される<sup>1)</sup>。疲労・倦怠感の評価は、①主観的評価（患者報告アウトカム〔patient-reported outcome : PRO〕）と、②他覚的評価（運動機能評価〔運動反応時間等〕及び認知機能評価〔認知情報処理速度等〕）で検討される<sup>1)</sup>。例えば、modified fatigue impact scale (MFIS) は運動性疲労と認知性疲労の両者を評価可能である。これらの分類に従い、原因と程度を明らかにすることで患者の持つ疲労・倦怠感にアプローチする<sup>1)</sup>。具体的には、①疲労・倦怠感があることを確認する、②病歴と身体診察を行い、疲労・倦怠感の程度を評価する、③過去 6 週間以内に新たに疲労・倦怠感が発症した場合、MS 再発の可能性を検討する、④二次性疲労の可能性を除外する（薬剤由来を含む）、⑤呼吸障害等の結果として起こる疲労・倦怠感を除外する、⑥一次性疲労であることを確定する、⑦疲労・倦怠感に関するマネージメントを開始する<sup>6)</sup>。

一般的注意事項として、体温上昇を防ぐこと<sup>1,6)</sup>、軽い運動から徐々に始めて、運動後は十分な休息をとること<sup>6)</sup>等について患者教育を行う。

運動リハビリテーション療法が MS の疲労・倦怠感の軽快に有効であることが、メタ解析 (36 トライアル, 対象 1,603 人) により明らかにされている<sup>7)</sup>。運動療法は有意に MS の疲労・倦怠感の軽快に効果があり、持久力トレーニング・混合トレーニング・ヨガをはじめとしたトレーニングでその効果が強く、運動療法は MS の再発リスクを増やさない<sup>7)</sup>。

マインドフルネスを含めた認知行動療法もまた、MS の疲労・倦怠感の軽快に有効である可能性が指摘されている<sup>8,9)</sup>。但し、少数例の報告にとどまっており、エビデンスが確立しているわけではない。

DMD の一部 (GA<sup>10)</sup>, ナタリズマブ<sup>11)</sup>等) は疲労を軽減する可能性が指摘されている。一方、DMD の一部 (IFN $\beta$ ) は疲労を増悪させる可能性がある<sup>6)</sup>。質の高い RCT がないたため、今後、エビデンスの確立が必要である。

DMD 以外の薬物治療に関しては、これまでアマンタジン (免疫学的作用とアンフェタミン様作用)

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

<sup>12)</sup>, モダフィニル (GABA 遊離抑制作用等による覚醒作用) <sup>13)</sup>, メチルフェニデート (線条体と前頭前野のドーパミンを増加させることによる覚醒作用) <sup>14)</sup>, カルニチン (ミトコンドリアのエネルギー産生を活性化させる作用) <sup>15)</sup>等の有効性を示唆する少数の検討があったが, 近年のシステマティックレビュー<sup>16,17)</sup>及び RCT<sup>18)</sup>ではその有効性を証明するに至っていない。

MS の疲労・倦怠感は様々な原因で起こり得るため, 個々の患者に適したアプローチを検討する。多職種連携協働は有効なアプローチになり得る <sup>1,6)</sup>。

#### 文献

- 1) Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017;13:662-675.
- 2) Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*. 1995;92:353-355.
- 3) Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988;45:435-437.
- 4) Young CA, Mills R, Rog D, et al. Quality of life in multiple sclerosis is dominated by fatigue, disability and self-efficacy. *J Neurol Sci*. 2021;426:117437.
- 5) Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011;17:604-612.
- 6) Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs* 2003;17:225-234.
- 7) Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015:CD009956.
- 8) van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med*. 2008;70:205-213.
- 9) Grossman P, Kappos L, Gensicke H, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010;75:1141-1149.
- 10) Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008;6:67.
- 11) Svenningsson A, Falk E, Celius EG, et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013;8:e58643.
- 12) Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine, pemoline, and placebo. *Neurology*. 1995;45:1956-1961.
- 13) Lange R, Volkmer M, Heesen C, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2009;256:645-650.
- 14) Bourdette D. Are drugs for multiple sclerosis fatigue just placebos? *Lancet Neurol*. 2021;20:20-21.
- 15) Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci*. 2004;218:103-108.
- 16) Pucci E, Branãs P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;2007:Cd002818.
- 17) Tejana AM, Wasdell M, Spiwak R, et al. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane*

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

Database Syst Rev. 2010:CD007280.

- 18) Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. *Lancet Neurol.* 2021;20:38-48.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	疲労/TH or 疲労/AL or 倦怠感/AL	47,742
#6	(Amantadine/TH or アマンタジン/AL) or (Modafinil/TH or モダフィニル/AL) or (Methylphenidate/TH or メチルフェニデート/AL)	5,590
#7	(身体運動/TH or 運動/AL) or (認知療法/TH or 認知行動療法/AL)	431,297
#8	#6 or #7	436,501
#9	#5 and #8	6,798
#10	(疲労/TH) and (SH=治療,薬物療法,リハビリテーション)	2,373
#11	#9 or #10	8,778
#12	#4 and #11	34
#13	(#12) and (DT=1990:2021)	34

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,782
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,542
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,310
#4	#1 or #2 or #3	93,510
#5	"Fatigue"[mh] OR Fatigue*[tiab]	116,840
#6	treatment selection*[tiab] OR exercise therap*[tiab] OR amantadine*[tiab] OR modafinil*[tiab] OR methylphenidate*[tiab]	22,664
#7	"Exercise Therapy"[mh] OR "Cognitive Behavioral Therapy"[mh] OR "Amantadine"[mh] OR "Modafinil"[mh] OR "Methylphenidate"[mh]	102,177
#8	#6 or #7	112,252
#9	#4 and #5 and #8	402

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#10	("Fatigue/drug therapy"[mh:noexp] OR "Fatigue/rehabilitation"[mh:noexp] OR "Fatigue/therapy"[mh:noexp])	3,857
#11	"Fatigue/etiology"[mh:noexp]	10,093
#12	#4 and #10 and #11	258
#13	#9 or #12	552
#14	#13 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	543

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Fatigue"]	3,972
#5	fatigue*:ti,ab,kw	36,486
#6	#4 or #5	36,486
#7	[mh "Exercise Therapy"] OR [mh "Cognitive Behavioral Therapy"] OR [mh "Amantadine"] OR [mh "Modafinil"] OR [mh "Methylphenidate"]	27,325
#8	((treatment NEAR/2 selection*) OR (exercise NEAR/2 therap*) OR amantadine* OR modafinil* OR methylphenidate*):ti,ab,kw	22,094
#9	#7 or #8	35,808
#10	#3 and #6 and #9	256
#11	[mh ^"Fatigue"/DT,RH,TH]	1,060
#12	[mh ^"Fatigue"/ET]	959
#13	#3 and #11 and #12	95
#14	#10 or #13	306
#15	pubmed:an	727,215
#16	#14 not #15	94
#17	#14 not #15 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	82

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6. 対症療法の Q&A

【Q6-06】

うつや他の精神症状にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

【回答】

MS に対する抗うつ治療は明確なエビデンスは得られておらず、golden standard となる治療法、対処のしかたは存在しない。ただし、有効である傾向を示す結果の報告は存在する。同時に治療によっては副作用がしばしば報告されており、そのことに留意しつつ、症状に応じて治療を試すことは許容される。症状の程度によっては精神科に相談・診療依頼を検討する。

【背景・目的】

MS 患者でうつ、不安などの精神症状を呈する患者は少なからずおり、そのマネジメントは自殺を予防したり、患者がより良い QOL を得られるようにしたり、MS 治療のアドヒアランスを保つ上で、極めて重要である。MS 患者におけるうつや他の精神症状に対する治療、療法での有効性及び安全性のエビデンスがあるか、あればどの程度のエビデンスかを検討する。

【解説・エビデンス】

MS のうつの薬物治療の有効性と忍容性を調査した 2011 年の Cochrane Review<sup>1)</sup> によると、組み入れ基準を満たした試験は二つで、一つは desipramine (本邦未承認の三環系抗うつ薬) の試験 (参加 28 人)<sup>2)</sup>、もう一つはパロキセチン (本邦で承認されている選択的セロトニン再取り込み阻害剤) に関する試験 (参加 42 人)<sup>3)</sup>であった。2 試験とも短期間 (5 及び 12 週) では抗うつ薬が有効である傾向の結果を示しているものの、脱落者のデータの存在を考えると明らかな有効性はないと判断され、さらに両治療とも有害事象と関連し、特にパロキセチンでは悪心、頭痛が有意に多く認められたとされている。薬物療法に関するプラセボ対照 RCT に関しては、CoQ10 のサプリメントが MS 患者の疲労とうつに与える影響を調べたもので、12 週の投与で、プラセボ群に比べ実薬群で有意なうつスケール (ベックうつ病テスト) スコアの改善が認められたと報告されている<sup>4)</sup>。そのほか、zinc sulphate<sup>5)</sup>、PR-fampridine<sup>6)</sup> の有効性が報告されているが、いずれも比較的少数サンプルだったり、短期間の評価であったりする上に本邦未承認薬である。

一方、近年、MS 患者のうつ治療 (抗うつ薬による薬物療法、認知行動療法、運動療法) に関し、メタアナリシスとシステムティック レビューが行われたが<sup>7)</sup>、そこでは別のメタアナリシスの結果<sup>8)</sup>も踏まえ、MS のうつに対する単一の至適治療はないとされ、組み合わせ療法の可能性を述べるにとどまっている。

なお、MS に対する IFNβ 製剤、副腎皮質ステロイド薬などの服用により「薬剤惹起性うつ病」を発症する可能性があることに留意するとされている<sup>9)</sup>が、MS における IFNβ 治療に関してはうつを引き起こしやすいわけではないという報告もあり<sup>10)</sup>、薬剤選択の上で同等以上の他剤があればそちらから用いるべきと考える。

その他、RCT により、認知行動療法<sup>11)</sup>、マインドフルネス行動療法<sup>12)</sup>、あるいはピラティスなどの運動療法<sup>13)</sup>など様々な療法の有効性が報告されているが、短期間の評価であったり、方法が標準化されていないといったことから、施行可能なら検討しても良い程度と考える。

文献

- 1) Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011;(2):CD007295.
- 2) Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

- sclerosis. Am J Psychiatry. 1990;147:1493-1497.
- 3) Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. Gen Hosp Psychiatry. 2008;30:40-48.
  - 4) Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: A double blind randomized clinical trial. Nutr Neurosci. 2016;19:138-143.
  - 5) Salari S, Khomand P, Arasteh M, et al. Zinc sulphate: A reasonable choice for depression management in patients with multiple sclerosis: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Pharmacol Rep. 2015;67:606-609.
  - 6) Broicher SD, Filli L, Geisseler O, et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. J Neurol. 2018;265:1016-1025.
  - 7) Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: Is one approach for its management enough? Mult Scler Relat Disord. 2021;51:102904.
  - 8) Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. Defining the Burden and Managing the Effects of Psychiatric Comorbidity in Chronic Immunoinflammatory Disease. Mult Scler Relat Disord. 2016;5:12-26.
  - 9) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別マニュアル 薬剤誘発性うつ病.  
[https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j05\\_0001.pdf](https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j05_0001.pdf) 2022年4月4日参照.
  - 10) Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. J Neurol. 2016;263:1418-1426.
  - 11) Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E, et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2015;2:217-223.
  - 12) Simpson R, Simpson S, Ramparsad N, et al. Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019;90:1051-1058.
  - 13) Fleming KM, Coote SB, Herring MP. Home-based Pilates for symptoms of anxiety, depression and fatigue among persons with multiple sclerosis: An 8-week randomized controlled trial. Mult Scler. 2021;27:2267-2279.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	(抑うつ/TH or うつ/AL) or (不安/TH or 不安/AL) or (精神症状/TH or 精神症状/AL)	200,520

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#6	(治療/TH or 治療/AL) or (抗うつ剤/TH or 抗うつ剤/AL) or (身体運動/TH or 運動/AL) or (精神療法/TH or 精神療法/AL)	5,102,019
#7	#4 and #5 and #6	135
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	134

#### PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,862
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,552
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,096
#4	#1 or #2 or #3	93,374
#5	"Depression"[mh] OR "Anxiety"[mh]	195,841
#6	depressi*[tiab] OR anxiet*[tiab] OR psychiatric symptom*[tiab]	549,604
#7	#5 or #6	591,907
#8	"Antidepressive Agents"[mh] OR "Paroxetine"[mh] OR "Desipramine"[mh] OR "Donepezil"[mh] OR "Psychotherapy"[mh] OR "Exercise Therapy"[mh] OR "Exercise"[mh] OR "Mind-Body Therapies"[mh]	529,252
#9	antidepressive*[tiab] OR paroxetine*[tiab] OR desipramine*[tiab] OR donepezil*[tiab] OR psychotherap*[tiab] OR exercise*[tiab] OR yoga[tiab]	393,768
#10	#8 or #9	744,136
#11	#4 and #7 and #10	593
#12	#11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	572

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG	3,726
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Depression"] OR [mh "Anxiety"]	18,846
#5	(depressi* OR anxiet* OR (psychiatric NEAR/2 symptom*))):ti,ab,kw	115,328
#6	#4 or #5	115,428
#7	[mh "Antidepressive Agents"] OR [mh "Paroxetine"] OR [mh "Desipramine"] OR [mh "Donepezil"] OR [mh "Psychotherapy"] OR [mh "Exercise Therapy"] OR [mh "Exercise"] OR [mh "Mind-Body Therapies"]	65,697

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#8	(antidepressive* OR paroxetine* OR desipramine* OR donepezil* OR psychotherap* OR exercise* OR yoga):ti,ab,kw	137,610
#9	#7 or #8	156,396
#10	#3 and #6 and #9	331
#11	pubmed:an	727,215
#12	#10 not #11	184
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	181

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6. 対症療法の Q&A

【Q6-07】

認知機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

【回答】

アルツハイマー病患者などに用いられる抗認知症薬の MS 患者への認知機能改善に対する有効性は、現在までのところ明らかではない。MS 患者に使用される一部の DMD は認知機能障害に対しても有効と考えられる。薬物療法以外に有酸素運動トレーニングや神経心理療法を行ってもよい。

【背景・目的】

日常診療及び臨床試験において、MS・NMOSD・MOGAD 患者の認知機能障害に対して効果的にアプローチする治療薬やリハビリテーション療法が必要である。

【解説・エビデンス】

NMOSD, MOGAD 患者の認知機能障害に対する報告は極めて少なく、特に治療方法で独立した大規模研究はまだない。したがって、MS 患者での知見が中心となり、NMOSD, MOGAD 患者の認知機能障害に対しても MS 患者へのアプローチと同様の方法がとられている。

MS 患者の認知機能障害に対して各種抗認知症薬の効果を検証したシステマティック レビューが、2013 年に Cochrane Library より公開された<sup>1)</sup>。2013 年 7 月までに発表された 1,270 の論文の中から選択基準を満たした 7 つの研究が解析された。RRMS, SPMS, PPMS 患者に対するドネペジル, ginkgo biloba (イチョウ葉), メマンチン, リバスタグミンの効果について検討されたが、試験間の不均一性が高くメタ解析による評価は困難とされた<sup>1)</sup>。ドネペジルに関する 2 試験だけが有効性の評価が行われたが、治療効果は期待できないとされた<sup>1)</sup>。ただし、どの薬剤も重篤な副作用は認めなかった<sup>1)</sup>。しかし、2020 年にドネペジルが作業記憶やうつ病スコアの改善に有効である可能性を示す二重盲検ランダム化試験の結果も報告されている<sup>2)</sup>。

DMD による MS 患者の認知機能障害に対するシステマティックレビューも行われている<sup>3)</sup>。IFN $\beta$  と GA は単一治療による効果、またフィンゴリモドとナタリズマブは escalation therapy における有効性を検討する研究が主体であったが、メタ解析で各 DMD の認知機能テスト結果改善が認められた<sup>3)</sup>。さらに、IFN $\beta$  は複数の試験で認知機能障害の改善を示唆されており<sup>4,5)</sup>、GA も Brief International cognitive Assessment for MS (BICAMS) を用いた試験において、IFN $\beta$  とともに認知機能改善に対する有用性が示されている<sup>6)</sup>。フィンゴリモドの認知機能改善に対する有用性も IFN $\beta$  を比較対象にした試験で示されている<sup>7)</sup>。ナタリズマブの認知機能改善に対する有用性も AFFIRM 研究と SENTINEL 研究の解析から示されている<sup>8)</sup>。RCT ではないが、DMF の認知機能改善に対する有用性を示した前向き研究も報告されている<sup>9)</sup>。SPMS 患者に対するシポニモドの EXPAND 試験の二次解析で、シポニモドが情報処理速度を改善させることが示されている<sup>10)</sup>。

薬物療法以外の方法も認知機能障害に対してアプローチされている。有酸素運動により Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) スコアの有意な改善を認めなかったが、SDMT の改善傾向を認めており、有酸素運動が MS 患者の情報処理速度の改善に寄与する可能性があることが示唆されている<sup>11)</sup>。また、他の慢性脳疾患も含めたシステマティックレビューの中で、運動療法は MS 患者の認知機能の客観的改善は認めないが気分やうつ症状を改善させることが示唆されている<sup>12)</sup>。

その他神経心理リハビリテーションの有用性も検討されている。神経心理リハビリテーションには、日記やカレンダーの使用、ノートを用いた記憶へアプローチ、コンピューターやゲームを用いたアプローチ、認知行動療法や最近では仮想現実 (Virtual Reality : VR) を用いた方法などが試されている

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

<sup>13-15)</sup> Cochrane Library は 2016 年に「MS 患者のための記憶リハビリテーション」の改訂版を、2014 年に「MS 患者のための神経心理リハビリテーション」の改訂版を公開した<sup>16,17)</sup>。2016 年の報告では、選択基準を満たした 15 の研究が解析された。コンピューターを用いた訓練など様々な訓練方法が行われているが、記憶リハビリテーション介入群で介入後早期及び長期にわたる記憶評価の客観的改善、介入後早期の QOL, ADL の改善が示された。一方、主観的な記憶の改善は認められなかった<sup>16)</sup>。2014 年の報告では、選択基準を満たした 20 の研究が解析された。神経心理リハビリテーションが MS 患者の認知症状を改善するという低レベルのエビデンスが示された。また、認知訓練が記憶保持期間と作業記憶を改善することも示された<sup>17)</sup>。認知訓練と神経心理リハビリテーションの組み合わせは、注意障害、言語性即時記憶、遅延記憶を改善した<sup>17)</sup>。一方、感情に対する効果は認めなかった<sup>17)</sup>。これらの研究は、主に RRMS 患者に対して行われているが、SPMS 患者に対するコンピューターベースの認知機能訓練の RCT も報告されている<sup>18)</sup>。コンピューターベースの認知機能訓練により SPMS 患者の口頭学習能、視空間認知能、情報処理速度の改善がみられ、倦怠感、うつ症状の重症度や QOL も改善した<sup>18)</sup>。

#### 文献

- 1) He D, Zhang Y, Dong S, et al. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(12):CD008876.
- 2) Shahpouri MM, Barekattain M, Tavakoli M, et al. Effect of Donepezil on Cognitive Impairment, Quality of Life, and Depression in Multiple Sclerosis Patients: A Randomized Clinical Trial. *Int J Prev Med.* 2020;11:69.
- 3) Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: A meta-analysis. *Neurology.* 2020;94:e2373-e2383.
- 4) Patti F, Morra VB, Amato MP, et al. Subcutaneous interferon  $\beta$ -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. *PLoS One.* 2013;8:e74111.
- 5) Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. *Eur Neurol.* 2002;47:11-14.
- 6) Cinar BP, Kösehasanoğulları G, Yigit P, et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. *Neurol Sci.* 2017;38:337-342.
- 7) Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blinded, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). *J Neurol.* 2017;264:2436-2449.
- 8) Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. *J Neurol.* 2012;259:898-905.
- 9) Amato MP, Goretti B, Brescia Morra V, et al. Effects of 2-year treatment with dimethyl fumarate on cognition and functional impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. *Neurol Sci.* 2020;41:3185-3193.
- 10) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and Cognition in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: EXPAND Secondary Analyses. *Neurology.* 2021;96:e376-e386.
- 11) Langeskov-Christensen M, Hvid LG, Jensen HB, et al. Efficacy of high-intensity aerobic exercise on cognitive performance in people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. *Mult Scler.* 2021;27:1585-1596.
- 12) Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, et al. Physical exercise improves quality of life, depressive

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

- symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Neurol.* 2021;268:1222-1246.
- 13) 新野正明, 宮崎雄生. 多発性硬化症の高次脳機能障害と認知リハビリテーション. *最新医学.* 2016; 71: 1176-1180.
- 14) Ghielen I, Rutten S, Boeschoten RE, et al. The effects of cognitive behavioral and mindfulness-based therapies on psychological distress in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's disease: Two meta-analyses. *J Psychosom Res.* 2019;122:43-51.
- 15) Leonardi S, Maggio MG, Russo M, et al. Cognitive recovery in people with relapsing/remitting multiple sclerosis: A randomized clinical trial on virtual reality-based neurorehabilitation. *Clin Neurol Neurosurg.* 2021;208:106828.
- 16) das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;(3):CD008754.
- 17) Rosti-Otajärvi EM, Hämläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(2):CD009131.
- 18) Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, et al. Do Secondary Progressive Multiple Sclerosis patients benefit from Computer- based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;39:101932.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	認知障害/TH or 記憶障害/TH	34665
#6	認知障害/AL or 記憶障害/AL or 高次脳機能障害/AL or 認知機能障害/AL or 注意障害/AL or 情報処理速度/AL or 遂行機能障害/AL	45,710
#7	#5 or #6	55,206
#8	リハビリテーション/TH or 精神療法/TH or リハビリテーション/AL or 精神療法/AL or 治療/AL	3,988,611
#9	SH=リハビリテーション,治療 (Interferon-Beta/TH or インターフェロン $\beta$ /AL or Interferon-beta/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸/AL or "Glatiramer Acetate"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) or (Fingolimod/TH or ファインゴリモド/AL or Fingolimod/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "Dimethyl fumarate"/AL) or (Siponimod/TH or シポニモド/AL or siponimod/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL)	1,229,127
#10		5,379

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

	(Donepezil/TH or ドネペジル/AL or donepezil/AL) or (Galantamine/TH or ガラ	
#11	ンタミン/AL or galantamine/AL) or (Memantine/TH or メマンチン/AL or memantine/AL) or (Rivastigmine/TH or リバスタグミン/AL or rivastigmine/AL)	5,469
#12	#8 or #9 or #10 or #11	3,990,189
#13	#4 and #7 and #12	120
#14	(#13) and (DT=1990:2021)	119

#### PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,712
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,533
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibody*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,308
#4	#1 or #2 or #3	93,435
#5	"Cognition Disorders"[mh] OR "Memory Disorders"[mh] cognitive dysfunction*[tiab] OR cognitive impairment*[tiab] OR memory	127,955
#6	disorder*[tiab] OR higher brain dysfunction*[tiab] OR spatial disorientation*[tiab] OR visual disorientation*[tiab]	89,680
#7	executive function*[tiab] OR processing speed*[tiab] OR processing capacit*[tiab]	37,940
#8	#5 or #6 or #7	198,606
#9	"Rehabilitation"[mh] OR "Psychotherapy"[mh] OR "therapy" [sh:noexp] OR rehabilitation[sh]	2,423,927
#10	rehabilitation*[tiab] OR psychotherap*[tiab] OR neurorehabilitation*[tiab]	234,008
#11	"Interferon-beta"[mh] OR "Glatiramer Acetate"[mh] OR "Natalizumab"[mh] OR "Fingolimod Hydrochloride"[mh] OR "Dimethyl Fumarate"[mh] OR "siponimod"[nm] OR "ofatumumab"[nm]	15,367
#12	interferon-beta*[tiab] OR glatiramer acetate*[tiab] OR fingolimod*[tiab] OR natalizumab*[tiab] OR dimethyl fumarate*[tiab] OR siponimod*[tiab] OR ofatumumab*[tiab]	14,065
#13	"Donepezil"[mh] OR "Galantamine"[mh] OR "Memantine"[mh] OR "Rivastigmine"[mh]	6,751
#14	donepezil*[tiab] OR galantamine*[tiab] OR memantine*[tiab] OR rivastigmine*[tiab]	8,955
#15	#9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	2,543,573
#16	#4 and #8 and #15	881
#17	#16 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	870

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
----	--	-------

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Cognition Disorders"] OR [mh "Memory Disorders"] ((cognitive NEXT (dysfunction* OR impairment*)) OR (memory NEXT disorder*))	6,506
#5	OR ("higher brain" NEXT dysfunction*) OR ((spatial OR visual) NEXT disorientation*)):ti,ab,kw	13,397
#6	((executive NEXT function*) OR (processing NEXT (speed* OR capacit*))) :ti,ab,kw	7,601
#7	#4 or #5 or #6	21,162
#8	[mh "Rehabilitation"] OR [mh "Psychotherapy"]	59,416
#9	(rehabilitation* OR psychotherap* OR neurorehabilitation*):ti,ab,kw OR therapy:kw	624,232
#10	[mh "Interferon-beta"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"]	1,174
#11	(interferon-beta OR "glatiramer acetate" OR fingolimod OR natalizumab OR "dimethyl fumarate" OR siponimod OR ofatumumab):ti,ab,kw	3,620
#12	[mh "Donepezil"] OR [mh "Galantamine"] OR [mh "Memantine"] OR [mh "Rivastigmine"]	1,396
#13	(donepezil OR galantamine OR memantine OR rivastigmine):ti,ab,kw	3,684
#14	#8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	636,118
#15	#3 and #7 and #14	399
#16	pubmed:an	727,215
#17	#15 not #16	230
#18	#15 not #16 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	224

重要な文献をハンドサーチで追加した。



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

##### 【Q6-08】

視覚異常にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

##### 【回答】

MS や NMOSD, MOGAD で出現した眼球運動障害による複視が回復しない場合には、非観血的治療（プリズム眼鏡や内服）や斜視手術を行う場合がある。また、視力障害、視野障害において回復が厳しい場合、ロービジョンケアを勧める。

##### 【背景・目的】

MS や NMOSD, MOGAD では、時に視覚障害が発生する。急性期治療に抵抗し、再発寛解期となっても視機能改善が難しい症例も存在する。再発寛解期において視力障害・視野障害・眼球運動障害が持続する場合も、患者の QOL を少しでも向上させる方法があることを理解すべきである。

##### 【解説・エビデンス】

MS 由来の核間麻痺における複視の対症療法では、ボトックス治療、プリズム眼鏡、遮蔽、斜視手術が有効だという報告<sup>1)</sup>がある。外眼筋へのボトックス治療は現在、本邦において斜視治療として保険適用がある。ただし、治療効果の持続期間が3ヶ月なので、複視・斜視が再発したらその都度、追加投与が必要となる。また、斜視に対するボトックス治療は認可制なので、施行可能医師について問い合わせが必要である。プリズム眼鏡は侵襲が少ないために良く選択される方法であり、水平方向もしくは上下方向の光学的矯正は比較的容易であるが、斜め方向の斜視では眼鏡矯正が難しい。片眼遮蔽は、動眼神経麻痺など大角度の斜視による複視において効果を発揮する。片眼遮蔽用レンズ（オクルーダーレンズ）は、通常、すりガラス状で透明性が低いことが難点であったが、最近のオクルーダーレンズ（OCLUA オクルア<sup>®</sup>）では、十分な遮蔽機能を保ちつつ、透明性を保つ加工を施していることで自然に見えるように設計されている。複視改善のために斜視手術を行うこともあるが、基本的に麻痺性の斜視に準ずる手術となり、複視が再発する可能性が高い。このため、MS や NMOSD, MOGAD に関連する斜視手術を行う時には、患者に再手術、追加手術の可能性について説明しておく必要がある。

外眼筋麻痺、さらには核間麻痺にファミプリジン内服<sup>2)</sup>、眼振にはガバペンチン内服<sup>3)</sup>やメマンチン内服<sup>4)</sup>が有効である可能性がある。また、MS に対する慢性的な視神経障害には、高濃度グレードのビオチン<sup>5)</sup>やクレマスチン<sup>6)</sup>、alemtuzumab<sup>7)</sup>も効果があるかもしれない。視力障害や視野障害が恒久的となり、普段の生活に支障がでているようなら、ロービジョンケアを勧め、患者の QOL の向上を図る<sup>8,9)</sup>。視神経萎縮に起因する視力障害に対するロービジョンケアは、拡大鏡を用いたり、羞明を軽減するために遮光眼鏡を勧めたり、拡大読書器の代わりとして iPad<sup>®</sup>などのデジタル機器を使用したりする<sup>8)</sup>。モニターの白黒反転画像を用いることも有用である。視野障害において、中心暗点が問題となる場合は読書の文字処理が難しくなり、特に視神経障害の場合に起こりやすい。一方、脳内病変からの視野狭窄、例えば半盲の場合は周辺視野からの情報が少なくなったり、両耳側半盲では感覚性複視を自覚したりするので、歩行などの日常生活での注意が必要となる<sup>9)</sup>。

#### 文献

- 1) Murthy R, Dawson E, Khan S, et al. Botulinum toxin in the management of internuclear ophthalmoplegia. J AAPOS 2007;11:456-459.
- 2) Kanhai KMS, Nij Bijvank JA, Wagenaar YL, et al. Treatment of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis with fampridine: A randomized double-blind, placebo-controlled cross-over trial. CNS Neurosci Ther. 2019;25:697703.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法 Q&A

- 3) Bandini F, Castello E, Mazzella L, et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: How valid is the GABAergic hypothesis? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2001;71:107-110.
- 4) Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W, et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. J Neurol. 2010;257:322-327.
- 5) Tourbah A, Gout O, Vighetto A, et al. MD1003 (High-Dose Pharmaceutical-Grade Biotin) for the Treatment of Chronic Visual Loss Related to Optic Neuritis in Multiple Sclerosis: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. CNS Drugs. 2018;32:661-672.
- 6) Moghaddasi M, Nabovvati M, Koushki A, et al. Randomized control trial of evaluation of Clemastine effects on visual evoked potential, nerve fiber layer ganglion cell layer complex in patients with optic neuritis. Clin Neurol Neurosurg. 2020;193:105741.
- 7) Graves J, Galetta SL, Palmer J, et al. Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2013;19:1302-1309.
- 8) 山本 修一 (編集), 加藤 聡 (編集), 新井 三樹 (編集). 新しいロービジョンケア. メジカルビュー社. 2018年10月18日. 東京.
- 9) 高橋広 (編集), ロービジョンケアの実際. 視覚障害者の QOL 向上のために. 第7章 代表的な疾患とその対応. 視神経萎縮. p.270-272. 第2版. 医学書院. 2006年5月1日. 東京

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(視神経炎/TH or 視神経炎/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	16,153
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL or 抗アクアポリン/AL	3,547
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	842
#4	#1 or #2 or #3	16,778
#5	視覚障害/MTH or 眼球運動障害/MTH or 斜視/AL or 眼振/AL or 複視/AL or 眼筋麻痺/AL or ステロイド抵抗/AL or ステロイド耐性/AL or ステロイド不応/AL	41,881
#6	眼科外科/TH or 治療/AL or 療法/AL or 手術/AL or 管理/AL or ("Botulinum Toxin Type A"/TH or ボトックス/AL) or プリズム眼鏡/AL or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL or IVIG/AL)	6,022,510
#7	#4 and #5 and #6	358
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	354

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "Optic Neuritis"[mh] OR "Multiple Sclerosis"[mh] OR optic neuritis*[tiab] OR multiple sclerosis*[tiab]	97,894
#2	Search "Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] OR anti-aquaporin 4*[tiab] OR anti-AQP4*[tiab] OR AQP4-IgG*[tiab]	5,735

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 6. 対症療法の Q&A

#3	Search anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,131
#4	Search #1 or #2 or #3	99,079
#5	Search "Vision Disorders"[mh] OR "Ocular Motility Disorders"[mh]	110,963
#6	Search strabismus*[tiab] OR nystagmus*[tiab] OR diplopia*[tiab] OR double vision*[tiab] OR ophthalmoplegia*[tiab] OR steroid-resistan*[tiab]	45,127
#7	Search #5 or #6	132,962
#8	Search "Ophthalmologic Surgical Procedures"[mh] OR "Rituximab"[mh] OR "Interferon-beta"[mh] OR "Botulinum Toxins, Type A"[mh] OR "Immunoglobulins, Intravenous"[mh]	167,295
#9	Search treatment*[tiab] OR therap*[tiab] OR management*[tiab] OR surgery*[tiab] OR rituximab*[tiab] OR interferon-beta*[tiab] OR steroid*[tiab] OR plasma exchang*[tiab] OR prism glass*[tiab] OR botox*[tiab] OR intravenous immunoglobulin*[tiab] OR IVIG[tiab]	8,303,787
#10	Search #8 or #9	8,361,785
#11	Search #4 and #7 and #10	748
#12	Search #11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	651

重要な文献をハンドサーチで追加した。

【Q7-01】

妊娠・出産・授乳は MS, NMOSD, MOGAD の症状や経過に影響するか？

【回答】

- MS の妊娠, 出産は, 妊孕性, 胎児の成長, 先天性異常, 分娩様式, 分娩時麻酔, 長期予後に影響しないが, 出産後早期の再発に影響する. MS の授乳は, 出産後再発抑制効果があり影響する.
- NMOSD の妊娠・出産は, 早産, 胎児の成長, 先天性異常, 分娩様式, 硬膜外麻酔, 授乳に影響しない. しかし, 出産後早期の再発に影響する. また, 流産, 妊娠高血圧症候群に影響する可能性がある. NMOSD では妊孕性低下が認められるが, 発症年齢が高いことが関連している可能性がある.
- MOGAD の妊娠・出産も, 出産後早期の再発に影響する. MOGAD の出産・妊娠・授乳が症状, 経過に及ぼす影響について, 明らかではない.

【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD は, いずれも発症年齢が妊娠可能な年齢に重なり, 特に MS と NMOSD は女性に多いため, 日常臨床において, 常に妊娠・出産のライフイベントを想定し, 治療を行う必要がある. 近年, DMD などの治療普及に伴い, 妊娠・出産に関連した再発は低下している. また, 疾患と妊娠・出産・授乳への影響について多くの臨床研究報告が行われている.

【解説・エビデンス】

MS の妊娠・出産は, 妊孕性, 早産, 流産, 胎児の成長, 先天性異常, 分娩様式, 硬膜外麻酔, 出産後の EDSS に影響を及ぼさない<sup>1,2)</sup>. MS の妊娠・出産に関連する ARR は, 妊娠中に低下し, 出産後早期 3 ヶ月に最も高くなるが<sup>3,4)</sup>, 出産後 6 ヶ月という報告もある<sup>5)</sup>. DMD 普及後の MS の妊娠・出産に関連する ARR は, 1998 年の the PRIMIS study<sup>6)</sup> と比較し, 妊娠前, 妊娠中, 出産後いずれも低下した<sup>3-5)</sup>. 授乳による MS への影響について, 出産後の再発抑制効果に関するメタ解析が発表され, その予防効果が認められた<sup>7)</sup>. なお, DMD と授乳については, 第3章 Q2-2-02 を参照されたい. MS の生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) と再発に関するメタ解析では, DMD の導入により ART 後早期の再発リスクが低下したことが示された<sup>8)</sup>. また, ART は, 臨床及び MRI で寛解期を 12 ヶ月維持したのちに始めるのが望ましい<sup>9)</sup>.

NMOSD は, 早産, 胎児の成長, 先天性異常, 分娩様式, 硬膜外麻酔, 授乳に影響を及ぼさないが, 出産後の再発に影響し, ARR は出産後 3 ヶ月に最も高くなり, 免疫抑制剤の中止もしくは低用量が関連していた<sup>10,11)</sup>, 本邦においても同様の結果であった<sup>12)</sup>. 自己抗体別の NMOSD 妊娠出産に関連する ARR (mean ± SD) を比較した報告では, AQP4 抗体陽性症例は妊娠前 0.7 ± 0.9, 妊娠中 0.1 ± 0.6 ~ 0.2 ± 0.9, 出産後 3 ヶ月 0.9 ± 1.98, 出産後 6 ヶ月 0.5 ± 1.35, それ以降は 0.4 ± 0.9 と低下し, MOG 抗体を有する症例では妊娠前 0.8 ± 1.2, 妊娠中は 0 となり安定するが, 出産後 3 ヶ月 0.6 ± 1.5, 出産後 6 ヶ月 0.2 ± 0.9, それ以降は 0.5 ± 1.1 であった. この結果から, 妊娠後早期の ARR は, AQP4 抗体陽性症例のほうが MOG 抗体を有する症例よりも高かった<sup>13)</sup>. また, 妊娠前, 妊娠中の免疫抑制剤の治療により出産後の ARR の低下が確認された<sup>13)</sup>. 一般妊産婦と比較して, NMOSD では流産, 妊娠高血圧症候群の発生が高いことが報告されたが<sup>14)</sup>, 最近のシステマティック レビューでは, 妊娠高血圧症候群は NMOSD の確立したリスクにはならなかった<sup>10)</sup>. NMOSD では妊孕性低下が認められたが, 対象患者の発症年齢が 40 歳であることが影響している可能性がある<sup>15)</sup>. 妊娠期, 出産後の再発が, 出産後の EDSS 悪化に影響する可能性がある<sup>16)</sup>. なお, ART への影響に関する十分なデータはまだない<sup>17)</sup>.

MOGAD の妊娠・出産の症状経過に関して十分なデータはないが, 経妊産婦の 30% に妊娠中また

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

は出産後に再発があったとの報告がある<sup>18)</sup>。上記で述べた Collongues らの報告による出産後の再発<sup>13)</sup>以外、妊娠・出産への影響は報告されていない。

#### 文献

- 1) Simone IL, Tortorella C, Ghirelli A. Influence of pregnancy in multiple sclerosis and impact of Disease-Modifying Therapies. *Front Neurol.* 2021;12:697974.
- 2) Canibano B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess.* 2020;9:20-36.
- 3) Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: Maternal risks. *Neurology.* 2018;90:e832-e839.
- 4) Anderson A, Krysko KM, Rutatangwa A, et al. Clinical and radiologic disease activity in pregnancy and postpartum in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2021;8:e959.
- 5) Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020;94:e1939-e1949.
- 6) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. Pregnancy in multiple sclerosis Group. *N Engl J Med.* 1998;339:285-291.
- 7) Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis Relapses: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2020;77:327-338.
- 8) Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler.* 2020;26:1410-1419.
- 9) Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler.* 2023;29:11-36.
- 10) D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorder – reciprocal effects and practical recommendations: A Systematic Review. *Front Neurol.* 2020;11:544434.
- 11) Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measured and personalized treatment strategies. *EPMA Journal.* 2018;9:249-256.
- 12) Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2016; 22:1413-1420.
- 13) Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. *Neurology.* 2021;96:e2006-e2015.
- 14) Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2016;86:79-87.
- 15) Bove R, Elson L, Alvarez E, et al. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study. *Neuroinflamm.* 2017;4:e339.
- 16) Wang L, Su M, Zhou Z, et al. Analysis of pregnancy-related attacks in neuromyelitis optica spectrum disorder: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open.* 2022;5:e2225438.
- 17) Vukusic S, Marignier R, Ciron J, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler.* 2023;29:37-51.
- 18) Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation.* 2016;13:280.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

##### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4	#1 or #2 or #3	13,618
#5	(妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕性/AL) or (生殖補助技術/TH or 生殖補助/AL or 不妊治療/AL) or (産科麻酔/TH or 産科麻酔/AL)	303,059
#6	(産褥/TH or 産後/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (胎児/TH or 胎児/AL) or (成長/TH or 発育/AL) or (予後/TH or 予後/AL) or (再発/TH or 再発/AL) or 長期/AL or (意思決定/TH or 意思決定/AL)	1,692,076
#7	#4 and #5 and #6	98
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	95

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,790
#2	Search "Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis* Search "anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,542
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat	1,093
#4	Search #1 and #2 and #3	93,300
#5	Search "Pregnancy"[mh:noexp] OR "Delivery, Obstetric"[mh] OR "Fertility"[mh] OR "Breast Feeding"[mh] OR "Anesthesia, Obstetrical"[mh] OR "Reproductive Techniques, Assisted"[mh:noexp] English; Japanese	989,357
#6	pregnancy*[tiab] OR breastfeeding*[tiab] OR fertility*[tiab] OR assisted reproductive technolog*[tiab] OR obstetric anesthesi*[tiab]	540,280
#7	Search #5 or #6	1,133,100
#8	Search "Pregnancy Outcome"[mh:noexp] OR "Pregnancy Complications"[mh:noexp] OR "Fetal Development"[mh] OR "Postpartum Period"[mh]	284,467
#9	Search "relapse*[tiab] OR long-term outcome*[tiab] OR neonatal outcome*[tiab] OR fetal development*[tiab] OR decision making*[tiab]	413,762
#10	Search #8 or #9	686,149
#11	Search #4 and #7 and #10	837
#12	Search #11 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	736

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

##### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica Search ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,726
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,125
#3	Search #1 or #2	11,125
#4	Search [mh ^"Pregnancy"] OR [mh "Delivery, Obstetric"] OR [mh "Fertility"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Anesthesia, Obstetrical"] OR [mh ^"Reproductive Techniques, Assisted"]	24,663
#5	Search pregnancy* OR breastfeeding* OR fertility* OR ("assisted reproductive" NEXT technolog*) OR (obstetric NEXT anesthesi*)):ti,ab,kw	66,945
#6	Search #4 or #5	67,921
#7	Search mh ^"Pregnancy Outcome"] OR [mh ^"Pregnancy Complications"] OR [mh "Fetal Development"] OR [mh "Postpartum Period"]	8,350
#8	Search relapse* OR (("long-term" OR neonatal) NEAR/2 outcome*) OR (fetal NEAR/2 development*) OR "decision making"):ti,ab,kw	152,927
#9	Search#7 or #8	159,983
#10	Search #3 and #6 and #9	136
#11	Search pubmed:an	727,215
#12	Search #10 not #11	120
#13	Search #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	119

重要な文献をハンドサーチで追加した。

**【Q7-02】**

**妊娠・授乳期間中に再発した場合、検査や治療はどうするか？**

**【回答】**

- MS・NMOSD・MOGAD で妊娠・授乳期間中に再発した場合の治療は胎児・乳児への影響を考え、胎児・乳児へのリスクが少ないものが選択され、ステロイドパルス療法、血漿浄化療法、視神経炎におけるIVIgが治療選択になる。
- 投与の有益性が危険性を上回ると考えられる場合、有益性と危険性について十分説明し、患者の承諾を得て施行する。
- MRIは器官形成期であるため、妊娠第1三半期以内の施行は可能であれば避けるほうが望ましい。妊娠中のガドリニウム造影は胎児へ移行するため投与すべきではない。授乳中のMRI造影剤による新生児、乳児への影響は報告されていない。

**【背景・目的】**

妊娠・授乳期間中に再発した場合の検査や治療は、胎児・乳児への影響を考慮し、胎児・乳児へのリスクが少ないものを選択する。いずれも投薬や検査の有益性が危険性を上回ると判断した場合に、患者に有益性と必要性、そして危険性について十分説明し、承諾を得た上で施行する。

**【解説・エビデンス】**

妊娠期第2～第3三半期の再発は、ステロイドパルス療法（メチルプレドニゾン1g/日 3～5日間）が可能であるが、妊娠第1三半期の投与は、口蓋裂、そして流産、先天異常のリスクが否定できないため、リスクベネフィットを考慮し、やむを得ない場合以外は投与を避ける<sup>1,2)</sup>。デキサメサゾン<sup>3)</sup>は胎盤を通過するので妊娠中は投与を避ける。PSLは重大な催奇形性リスクを示さないが、口蓋裂のリスクが3.4倍に増加することを説明する必要がある<sup>3)</sup>。授乳期の再発時にステロイドパルス療法を行った場合、投与後2時間は授乳をさけることが望ましいが、これ以降は授乳可能である<sup>4)</sup>。

PPは、妊娠期間中のコルチコステロイドに反応しない非常に重度の再発や、妊娠第1三半期の再発で、ステロイドパルス療法が行えない場合の代替として、施行する場合もある<sup>5)</sup>。

IVIgは、本邦において視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合）に保険適用がある。したがって、妊娠中、授乳中の視神経炎再発時にIVIgの投与は可能であるが、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。本剤投与中の授乳は可能で、乳児への有害事象の影響は報告されていない<sup>6)</sup>。

妊娠中のMRIについて、胎児期、幼年期への影響はなかったが、ガドリニウムを投与した胎児の追跡結果では、炎症性皮膚症状や、死産の頻度が高かった<sup>7)</sup>。妊娠中に再発が疑われる場合、単純MRI（1.5テスラ以下）の施行は可能であるが、第1三半期は胎児の器官形成期であり、先天異常や流産のリスクの時期と重なるため、可能なら施行を避けるほうが望ましい<sup>8)</sup>。妊娠期間のMRIは禁忌ではないが、治療上、必須である場合のみ考慮すべきである<sup>3,8-11)</sup>。欧米のMS患者に対するコンセンサスでは、ガドリニウム造影剤は胎児へ移行するため妊娠中は投与すべきではない、としている<sup>8)</sup>。なお、本邦の画像診断ガイドラインでは、「MRIのガドリニウム造影剤は死産、新生児死亡、出生後の炎症性皮膚症状の発生率を上昇させる可能性があり、治療方針決定に必要で、より安全な代替検査がなく、妊娠終了後まで待てないCT・MRIは造影も含め施行可能である。造影MRIについてはより慎重な適応決定を要する」としている<sup>12)</sup>。授乳中のガドリニウム造影剤投与は安全であると考えられているが、乳児へのガドリニウムの摂取を絶対に避けたい場合には、ガドリニウム造影剤投与後24時間は授乳をしない<sup>13)</sup>。



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

##### 文献

- 1) Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. J Neurol. 2013;260:1202-1214.
- 2) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. Pract Neurol. 2019;19:106-114.
- 3) Canibano B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. J Drug Assess. 2020;23;9:20-36.
- 4) Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018;24:1205-1211.
- 5) Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: a case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. J Clin Apher. 2017;32:191-195.
- 6) Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. J Neurol. 2004;251:1133-1137.
- 7) Ray JG, Lean RE, Parikh A, et al. Association Between MRI Exposure During Pregnancy and Fetal and Childhood Outcomes. JAMA. 2016;316:952-961.
- 8) Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2021;20:653-670.
- 9) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion no. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. Obstet Gynecol. 2017;130:e210-e216.
- 10) American College of Radiology. ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with ionizing radiation. 2018. Available at: <https://www.acr.org/Clinical-Resources/Radiology-Safety/Radiation-Safety>. Comprehensive review of considerations for imaging the pregnant patients.
- 11) 日本産科婦人科学会.日本産婦人科医会（編）；産婦人科診療ガイドライン-産科 2017. 日本産科婦人科学会事務局 2017
- 12) 日本医学放射線学会（編）；画像診断ガイドライン 2021 年版.金原出版株式会社 2021
- 13) Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. Eur Radiol. 2005;15:1234-1240.

##### 検索式・参考にした二次資料

###### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	80,696
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	100,678
#4	#1 or #2 or #3	602,674
#5	(妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL)	682,434
#6	(再発/TH or 再発/AL) or 急性期/AL or モニタ/AL	1,157,710

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

#7	(治療/TH or 治療/AL) or ("パルス療法(薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL) or (プラズマフェレーシス/TH or 血漿浄化/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (Gadolinium/TH or ガドリニウム/AL)	54
#8	#4 and #5 and #6 and #7	53
#9	(#8) and (DT=1990:2021)	53

#### PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,845
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic ' s disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,548
#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin	1,095
#4	#1 or #2 or #3	93,356
#5	"Pregnancy"[mh] OR "Breast Feeding"[mh] OR "Postpartum Period"[mh] OR pregnan*[tiab] OR breastfeeding*[tiab] OR lactation*[tiab] OR postpartum*[tiab]	1,135,998
#6	"Recurrence"[mh] OR relaps*[tiab] OR recurren*[tiab] OR acute phase*[tiab] OR monitoring*[tiab]	1,408,210
#7	immunoglobulin*[tiab] OR IVIG[tiab] OR plasmapheres*[tiab] OR plasma exchange*[tiab] OR methylprednisolone*[tiab] OR pulse therap*[tiab] OR treatment*[tiab]	5,446,644
#8	#4 and #5 and #6 and #7	359
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	352

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG	3,726
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Pregnancy"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Postpartum Period"]	24,923
#5	(pregnan* OR breastfeeding* OR lactation* OR postpartum*):ti,ab,kw	76,778
#6	#4 or #5	77,486
#7	[mh "Recurrence"]	12,479
#8	(relaps* OR recurren* OR "acute phase" OR monitoring*):ti,ab,kw	168,479
#9	#7 or #8	168,539
#10	[mh "Gadolinium"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Immunoglobulins, Intravenous"] OR [mh "Plasmapheresis"] OR [mh "Methylprednisolone"] OR [mh "Pulse Therapy, Drug"]	12,165

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

	(gadolinium* OR ("magnetic resonance" NEXT imag*) OR MRI OR "intravenous	
#11	immunoglobulin" OR IVIG OR plasmapheres* OR "plasma exchange" OR methylprednisolone* OR (pulse NEAR/2 therap*) OR treatment*):ti,ab,kw	837,263
#12	#10 or #11	837,500
#13	#3 and #6 and #9 and #12	167
#14	pubmed:an	727,215
#15	#13 not #14	156
#16	#13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	155

重要な文献をハンドサーチで追加した.

**【Q7-03】**

出産後（産褥期を含む）の MS, NMOSD, MOGAD の診療はどうすべきか？

**【回答】**

- MS・NMOSD・MOGAD いずれも、免疫抑制剤、生物学的製剤、DMD の出産後の選択、再開時期、母乳育児計画を検討する必要がある。また、産後早期の MRI は、疾患活動性のモニタリングに有用である。
- 産後は、育児による睡眠障害、膀胱機能障害、ホルモンの変化などにより周産期うつ病のリスクが高くなるので注意を要する。また、脱力感、痙縮などの運動機能に留意し、包括的に評価する。必要に応じて臨床心理療法士、公認心理師、精神科医、理学療法士、泌尿器科医との連携が望ましい。
- 睡眠障害、排尿障害、ホルモンの急激な変化は産後再発の誘因になるため、育児疲労軽減のためパートナー、家族、育児・介護休業法など社会支援を利用する。
- NMOSD では、母親からの AQP4 抗体移行により、新生児の AQP4 抗体が一過性に陽性になることがあるが、発達発育への影響はない。
- MOGAD の産後の診療に関するデータは、現在のところ報告はない。

**【背景・目的】**

出産後の再発リスクが懸念されるが、DMD などの治療の普及により、再発リスクは低下している。出産後・産褥期の DMD 再開時期、母乳育児の希望の有無など、患者個々の疾患活動性を考慮し判断する。出産後・産褥後のケアは、多種職と連携し、社会支援を活用した包括的ケアを行うことが望ましい。

**【解説・エビデンス】**

MS・NMOSD・MOGAD いずれも出産後再発リスクの増加が懸念される。MS では、出産後3ヶ月は臨時的、MRI 画像上、再発リスクの高い時期なので、妊娠前に再発があり産後の再発リスクが高い場合には、出産後早期の DMD 再導入が望ましい<sup>1)</sup>。DMD の再開時期は、母乳育児を希望しない場合、産後3日<sup>2)</sup>、1週間以内<sup>3)</sup>、2~4週以内<sup>1)</sup>、との報告があるが、最適な時期は定義されていない。

また、母乳育児について、疾患活動性が低い MS 患者の場合、できるだけ早く DMD を再開するため積極的に MRI を行い、活動性を評価する。出産後1ヶ月以内に MRI を施行し、疾患活動性が認められた場合には、母乳育児の継続もしくは中断を検討し、DMD を再開することが望ましい<sup>4)</sup>。生物学的製剤はタンパク質分子なので、乳児の胃腸管内で破壊される可能性が高く、乳児にほとんど吸収されない。従って、授乳継続は可能であると考えられるが、安全性を担保するためには、十分なデータの蓄積が必要である<sup>5)</sup>。疾患活動性が高く産後の再発リスクが高い場合、母乳育児と注射薬の DMD、または生物学的製剤を併用し産後の再発を予防することは、DMD の乳児へのリスクよりもベネフィットが上回る可能性がある<sup>6)</sup>。

出産後は臨床心理療法士、公認心理師、精神科医、理学療法士、泌尿器科医などの介入を含めた包括的なケアが望ましい。神経因性膀胱、切迫頻尿、失禁などは産後骨盤矯正、骨盤底筋トレーニングが有効である。また、尿路感染症にも注意し、抗生物質による予防治療を行うことが必要になることもある<sup>1)</sup>。MS 患者では、周産期うつ病の発症頻度が、父親、母親ともに一般対象と比較し高い。特に母親は、睡眠障害、排尿障害、出産後のホルモンの急激な変化による MS の再発などが関連しており、育児疲労の軽減のため、家族、育児休業法など社会支援を利用できるようにする<sup>7)</sup>。

NMOSD では、母親からの AQP4 抗体移行により新生児の AQP4 抗体が一過性に陽性になるが、

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

発達成長に影響はなく，抗体は数ヶ月で消失する．母乳育児をしない場合，妊娠中に中断していた治療を分娩後すぐに再開する．なお，重度の NMOSD 患者では，免疫抑制剤または生物学的製剤の継続または再開を検討する<sup>8)</sup>．

MOGAD の産後の診療に関するデータは現在のところ報告はない．

#### 文献

- 1) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of Women with Multiple Sclerosis Planning Pregnancy. *Curr Treat Options Neurol.* 2021;23:11.
- 2) Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol.* 2015;11:280-289.
- 3) Houtchens, MK, Kolb, CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol.* 2013;260:1202-1214.
- 4) Liguori NF, Alonso R, Pinheiro AA, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord.* 2020;43:102147.
- 5) Witzel SJ. Lactation and the use of biologic immunosuppressive medications. *Breastfeed Med.* 2014;9: 543-546.
- 6) Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology.* 2020;94:e1-e11.
- 7) Razaz N, Tremlett H, Marrie RA, et al. Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Mult Scler.* 2016;22:1830-1840.
- 8) Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol.* 2020; 16:154-170.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or	3,275
#3	MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4	#1 or #2 or #3	13,654
#5	(産褥/TH or 産後/AL or 産褥/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (周産期/TH or 周産期/AL) (再発/TH or 再発/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (性別分布/TH or 性差/AL) or	134,931
#6	(性腺ステロイドホルモン/TH or 性ホルモン/AL) or (うつ病-分娩後/TH or うつ病/AL) or 疾患活動/AL	652,413
#7	#4 and #5 and #6	28
#8	(#7) and (DT=1990:2021)	28

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,790
----	---	--------

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	313,830
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	2,232,581
#4	#1 or #2 or #3	93,911
#5	"Peripartum Period"[mh] OR "Postpartum Period"[mh] OR "Breast Feeding"[mh] OR peripartum*[tiab] OR peri-partum*[tiab] OR post-partum*[tiab] OR postpartum*[tiab] OR puerperal*[tiab] OR perinatal*[tiab] OR lactation*[tiab] OR breastfeeding*[tiab]	256,155
#6	"Depression"[mh] OR "Depressive Disorder"[mh] OR "Recurrence"[mh] OR "Disease Progression"[mh] OR "Magnetic Resonance Imaging"[mh] OR "Sex Characteristics"[mh] OR "Gonadal Steroid Hormones"[mh]	1,359,039
#7	relapse*[tiab] OR recurrence*[tiab] OR magnetic resonance imaging*[tiab] OR sex[tiab] OR depressi*[tiab] OR disease activit*[tiab]	1,747,083
#8	#6 or #7	2,580,333
#9	#4 and #5 and #8	336
#10	#9 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	326

#### Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,745
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,169
#3	#1 or #2	11,169
#4	[mh "Peripartum Period"] OR [mh "Postpartum Period"] OR [mh "Breast Feeding"] (peripartum* OR "peri-partum" OR "post-partum" OR postpartum* OR puerperal*	3,385
#5	OR perinatal* OR lactation* OR breastfeeding*):ti,ab,kw	23,041
#6	#4 or #5	23,582
#7	[mh "Depression"] OR [mh "Depressive Disorder"] OR [mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Sex Characteristics"] OR [mh "Gonadal Steroid Hormones"]	60,611
#8	(relapse* OR recurrence* OR "magnetic resonance imaging" OR sex OR depressi* OR (disease NEXT activit*)):ti,ab,kw	241,360
#9	#7 or #8	256,466
#10	#3 and #6 and #9	48
#11	pubmed:an	730,173
#12	#10 not #11	43
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	42

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

##### 【Q7-04】

性ホルモン製剤は、症状や経過に影響するか？

##### 【回答】

- 経口避妊薬は MS に影響はないが、症状の改善、一部 DMD との併用による MRI 活動性、障害進行、認知機能障害発症に対し効果が報告されている。ただし、障害があるために長時間の臥位、座位など下肢を動かさない患者への経口避妊薬投与は、深部静脈血栓のリスクがあるため避けたほうが良い。
- 生殖補助医療（assisted reproductive technology：ART）は MS に禁忌ではなく、ART は疾患活動性が安定している時期に施行し、妊娠が成立するまで MS の治療を継続することが望ましい。ART による再発リスクを軽減するために、妊娠判明時まで投与可能、または妊娠中も投与可能な DMD を継続することが望ましい。
- 性ホルモン製薬による NMOSD の発症年齢への影響が認められており、経口避妊薬を使用していた群は未使用群よりも NMOSD の発症年齢が若干若かった。
- 性ホルモン薬と MOGAD への影響は明らかではない。

##### 【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD の女性患者において、婦人科疾患の治療、不妊治療や避妊目的のため性ホルモン薬の投与が行われている。近年、体外受精をはじめとする進歩した不妊治療法である ART の医療技術の発展にともない、不妊治療や性ホルモンと疾患への影響について、臨床データが蓄積されつつある。

##### 【解説・エビデンス】

性ホルモン薬のうち経口避妊薬は、MS 患者に影響はないが、一部の研究報告では症状の改善、IFN $\beta$  との併用による MRI の活動性や障害進行抑制の効果が示された<sup>1)</sup>。複合ホルモン避妊薬（低用量経口避妊薬、ホルモンパッチ薬など）は、可動性が低下している患者への投与は深部静脈血栓症のリスクが高くなるため避けたほうが良い<sup>2)</sup>。なお、MS の DMD と性ホルモン薬との相互作用に関するエビデンスは、エストロゲンの再発抑制効果の有無を評価するため、GA 投与を併用したエストリオールまたはプラセボの無作為化第 2 相試験を行ったが、年間再発回数はエストリオール群 0.25、プラセボ群 0.37 で有意差はなかった<sup>3)</sup>。IFN $\beta$  とエストロゲンの併用による認知機能障害発症に関する無作為化比較試験において、高用量のエストロゲンと IFN $\beta$  の組み合わせで、対照群と比較し、24 ヶ月後の認知機能障害を発症するリスクは、有意に低かった ( $p=0.02$ )。しかし MS 生活の質アンケートの性的機能スケールは悪化したため、注意を要する<sup>4)</sup>。

生殖補助医療（assisted reproductive technology：ART）は MS に禁忌ではなく、ART は疾患活動性が安定している時期に施行し妊娠が成立するまで MS の治療を継続することが望ましい<sup>5)</sup>。ART に伴う再発が、ゴナドトロピン放出ホルモン（gonadotropin releasing hormone：GnRH）アゴニスト<sup>6)</sup>及び体外受精（*in vitro* fertilization：IVF）後の妊娠不成立<sup>7)</sup>との関連性が示唆された。しかし、これまでの ART に関連した MS 再発のコホート研究をまとめた報告では、ATR 施行後 3 ヶ月の再発リスクに GnRH アゴニストとアンタゴニストに差はなく、妊娠中も投与可能な DMD を継続することにより、ART 後の再発リスクが減少した可能性が示唆された<sup>8)</sup>。

性ホルモン製薬による NMOSD の発症年齢への影響が認められており、経口避妊薬使用群は 39.3 歳で、未使用群の 43.4 歳と比較し若干発症年齢が若かった ( $p<0.05$ )<sup>9)</sup>。なお性ホルモン薬の MOGAD への影響は明らかではない。



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

##### 文献

- 1) Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2018;156:9-22.
- 2) Peeters, PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost*. 2014;12:444-451.
- 3) Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016;15:35-46.
- 4) De Giglio L, Marinelli F, Barletta VT, et al. Effect on cognition of estroprogestins combined with interferon beta in multiple sclerosis: Analysis of secondary outcomes from a randomised controlled trial. *CNS Drugs*. 2017;31:161-168.
- 5) Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, et al. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: A systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2021;25:493-499.
- 6) Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012;72:682-694.
- 7) Hellwig K and Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013;149:219-224.
- 8) Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: Case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020;26:1410-1419.
- 9) Bove R, Elson L, Alvarez E, et al. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017;4:e339.

##### 検索式・参考にした二次資料

###### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL	838
#3	or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	
#4	#1 or #2 or #3	13,654
	(性腺ステロイドホルモン/TH or 性ホルモン/AL) or (避妊剤/TH or 避妊薬/AL)	114,172
	or (月経周期/TH or 月経周期/AL) or 不妊治療/AL or (生殖補助技術/TH or 生殖補助医療/AL) or (性腺刺激ホルモン放出ホルモン/TH or ゴナドトロピン放出ホルモン/AL or GnRH/AL) or (Estrogens/TH or エストロゲン/AL) or (Progesterone/TH or プロゲステロン/AL) or (Androgens/TH or アンドロゲン/AL) or (Testosterone/TH or テストステロン/AL)	
#5		
#6	#4 and #5	44
#7	(#6) and (DT=1990:2021)	43

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

#1	Search "Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	90,419
#2	Search "Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab] Search anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab]	5,605
#3	OR anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	1,124
#4	Search #1 or #2 or #3	93,974
#5	Search "Gonadal Steroid Hormones"[mh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone"[mh] OR "Androgen Antagonists"[mh] OR "Androgens"[mh] OR "Estrogens"[mh] OR "Testosterone"[mh] OR "Progesterone"[mh] OR "Contraceptive Agents"[mh] OR "Fertility Agents"[mh] OR "Reproductive Techniques, Assisted"[mh]	410,118
#6	Search sex hormone*[tiab] OR GnRH agonist*[tiab] OR GnRH antagonist*[tiab] OR estrogen*[tiab] OR progesterone*[tiab] OR androgen*[tiab] OR testosterone*[tiab] OR antiandrogen*[tiab] OR contraceptive*[tiab] OR menstrual cycle*[tiab] OR,fertility treatment*[tiab] OR assisted reproductive technolog*[tiab]	423,508
#7	Search #5 or #6	596,055
#8	Search #4 and #7	729
#9	Search #8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	681

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"] ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG)	3,775
#2	NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))):ti,ab,kw	11,262
#3	#1 or #2	11,262
#4	[mh "Gonadal Steroid Hormones"] OR [mh "Gonadotropin-Releasing Hormone"] OR [mh "Androgen Antagonists"] OR [mh "Androgens"] OR [mh "Estrogens"] OR [mh "Testosterone"] OR [mh "Progesterone"] OR [mh "Contraceptive Agents"] OR [mh "Fertility Agents"] OR [mh "Reproductive Techniques, Assisted"] ((sex NEAR/2 hormone*) OR (GnRH NEAR/2 (agonist* OR antagonist*)) OR	18,493
#5	estrogen* OR progesterone* OR androgen* OR testosterone* OR antiandrogen* OR contraceptive* OR "menstrual cycle" OR,(fertility NEXT treatment*) OR "assisted reproductive technology"):ti,ab,kw	42,301
#6	#4 or #5	46,726
#7	#3 and #6	95
#8	pubmed:an	733,287
#9	#7 not #8	76
#10	#7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	74

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 7. 妊娠・出産・性ホルモン

重要な文献をハンドサーチで追加した.

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

##### 【Q8-01】

リハビリテーションにはどのようなものがあり、どのように進めていくか？

##### 【回答】

MS・NMOSD・MOGAD 患者に対して心身機能・活動・社会参加・環境因子・個人因子を考慮した包括的なリハビリテーションが必要である。理学療法は、運動耐用能維持改善、筋力維持増強、バランス能力改善、歩容・歩行能力改善などを目的に中等度の強度までの運動訓練を行う。痙性に対してボツリヌス療法も検討される。水中運動療法を考慮してもよい。作業療法は就労支援も含めて行う。言語聴覚療法は、嚥下障害や構音訓練などに対して行ってよい。心理療法も箱庭療法を含め行ってよい。これらの訓練は集学的に行うことが勧められる。また、リハビリテーションには客観的な数字で評価できるものも多く、疾患進行の早期発見ツールとして有用である。

##### 【背景・目的】

MS・NMOSD・MOGAD 患者は、再発と寛解を繰り返しながら身体障害が進行することが多く、多彩な症状や機能障害を呈するため、個々の患者のもつ機能障害、時間的経過による症状の変動、活動制限、参加制約に対して、障害度や個人因子・環境因子に応じた包括的なリハビリテーションが重要である。リハビリテーション実施に際しては、個々の MS・NMOSD・MOGAD 患者に応じた運動強度の管理が必要である。

##### 【解説・エビデンス】

2019年に Cochrane Library より MS 患者に対するリハビリテーションの最新のシステマティックレビューが公開された<sup>1)</sup>。このレビューは、164 件の RCT と 4 件の対照臨床試験を含む 2017 年末までに Cochrane Library に公開された 15 件のレビューを対象としている。この中で理学療法は、筋力や運動能力を改善し特に倦怠感を改善することが入院・外来を問わず急性期から生活期において中等度のエビデンスとして示された。さらに、集学的なリハビリテーションプログラムの提供は、入院・外来診療において十分な情報を提供することは外来・長期の日常生活において有用であることが、中等度のエビデンスとして示された。痙縮の管理、全身振動療法、認知及び心理療法もエビデンスは低いものの有用性が示された。作業療法の有用性は十分なエビデンスが示されなかった。

運動療法に関しては、軽度から中等度の障害を持つ成人 MS 患者（具体的な EDSS スコアはあえて示されていない）には、週 2 回 30 分程度の中等度強度の有酸素運動と同じく週 2 回の筋力トレーニングが提唱されている<sup>2)</sup>。一方、より重度の障害を持つ MS 患者（EDSS $\geq$ 6.0）に対しても有酸素運動や筋力トレーニング、機能的電気刺激（Functional Electrical Stimulation：FES）、トレッドミルトレーニングなどは有用であることが報告されている<sup>3)</sup>。疲労感が強い場合や運動による鬱熱のため症状が悪化する場合などは、適宜休憩を挟みながら行うようにする。MS 患者に対して水中運動療法も行われており、手指の巧緻運動に対する効果についても報告されている<sup>4,5)</sup>。水中運動療法はウートフ症状の強い場合にも有用であるが、27°C以下の水温では痙性が強くなることも報告されており注意が必要である<sup>6)</sup>。運動失調に対しては、バランス訓練と共に腰椎などの体幹部の安定化が重要であることも指摘されている<sup>7)</sup>。ピラティスの有効性も報告されているが、通常理学療法プログラムと比べての有効性は示されていない<sup>8)</sup>。RRMS 患者だけでなく、SPMS 患者や PPMS 患者に対しても、入院と在宅訓練の組み合わせ（EDSS 3.0~6.5）、包括的なリハビリテーションの提供（EDSS 4.0~8.0）やバランス訓練（平均 EDSS 4.5）の有用性が示されている<sup>9)</sup>。痙性は MS 患者だけではなく NMO 患者でもよく見られるが、強い痙性に対して運動療法以外にボツリヌス療法の併用が有効であることがシステマティックレビューで示されている<sup>10)</sup>。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

作業療法に関しては、集学的リハビリテーションの中で職場や生活環境内での具体的な動作に関するトレーニング、職場環境に対する関与、電話などによる遠隔リハビリテーションを含む意欲改善、健康増進プログラムの開発などの有効性を示したシステマティックレビューがある<sup>11)</sup>。特に、仕事を維持できている MS 患者はそうでない患者に比べて、QOL や気分の安定が大幅に向上していることが示されており、職場環境に対する関与は重要である<sup>12)</sup>。

心理療法は、注意障害や記憶保持、作業記憶に有効であることが低いエビデンスであるが示されている<sup>1)</sup>。また認知行動療法はうつ症状の改善に有効であることも示されている<sup>1)</sup>。電話による心理療法は短期的なうつ症状、倦怠感、QOL の改善に有効であるが長期的には効果がないことが報告されている<sup>13)</sup>。認知機能障害に対してのリハビリテーション治療については別項に記載されている。

構音障害、嚥下障害に対しては、言語聴覚療法がおこなわれている。特に嚥下障害は MS 患者の 40% 程度にみられたとする報告があり、多くの症例では口腔期の障害が認められているが、EDSS 7.5 以上では咽頭期の障害が認められている<sup>14)</sup>。MS・NMOSD・MOGAD 患者の嚥下障害に対するリハビリテーションの大規模試験はまだない。反復唾液飲みテスト (Repetitive Salvia Swallowing Test : RSST)、改定水飲みテスト (Modified Water Swallowing Test : MWST)、フードテスト、嚥下造影検査 (Videofluorographic examination of swallowing : VF) や嚥下内視鏡検査 (Videoendoscopic examination of swallowing : VE) などで評価を行いながら、舌の可動域訓練、舌背挙上訓練などを行う<sup>14)</sup>。

リハビリテーションには、認知機能テストをはじめ、6 分間歩行テスト、10m 歩行テスト、Timed up and go テストなど客観的な数字で評価できるものも多い。MS 患者では、特に明らかな再発や MRI での増悪を認めないにもかかわらず症状が進行する例もあり、治療だけではなく疾患進行の早期発見ツールとしてのリハビリテーション評価は必要である。

#### 文献

- 1) Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;1:CD012732.
- 2) Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. *Arch Phys Med Rehabil.* 2013;94:1829-1836.e7.
- 3) Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: A systematic review and future research directions. *Mult Scler Relat Disord.* 2017; 16: 31-39.
- 4) Corvillo I, Varela E, Armijo F, et al. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2017; 53: 944-952.
- 5) Gulpinar B, Kara B, Idiman E. Effects of aquatic exercises on postural control and hand function in Multiple Sclerosis: Halliwick versus Aquatic Plyometric Exercises: a randomised trial. *J Musculoskeletal Neuronal Interact.* 2020;20:249-255.
- 6) White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. *Sports Med* 2004; 34: 1077-1100.
- 7) Salcı Y, Fil A, Armutlu K, et al. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. *Disabil Rehabil.* 2017;39:2626-2632.
- 8) Kalron A, Rosenblum U, Frid L, et al. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2017;31:319-328.
- 9) Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2015;85:1896-

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

1903.

- 10) Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, et al. Physiotherapy Rehabilitation for People With Progressive Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Arch Phys Med Rehabil. 2016;97:141-151.e3.
- 11) Yu CH, Mathiowetz V. Systematic review of occupational therapy-related interventions for people with multiple sclerosis: part 1. Activity and participation. Am J Occup Ther. 2014;68:27-32.
- 12) Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, et al. Employment and multiple sclerosis: A meta-analytic review of psychological correlates. J Health Psychol. 2019;24:38-51.
- 13) Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, et al. Online meditation training for people with multiple sclerosis: A randomized controlled trial. Rehabil Psychol. 2018;63:16-28.
- 14) 福岡達之, 道免和久. 【神経免疫疾患治療とリハビリテーション update】神経免疫疾患の言語聴覚療法—疾患別嚥下障害の特徴とリハビリテーション—. MB Med Reha. 2017; 213: 69-74

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- |    |  |     |
|----|--|-----|
| #1 | (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/MTH) and (SH=リハビリテーション) | 150 |
| #2 | (#1) and (DT=1990:2021)                  | 150 |

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

- |    |   |         |
|----|---|---------|
| #1 | "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/rehabilitation"[mh]<br>"Systematic Reviews as Topic"[mh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic"[mh] | 1,849   |
| #2 | OR "Practice Guidelines as Topic"[mh] OR "Systematic Review"[pt] OR "Randomized<br>Controlled Trial"[pt] OR "Practice Guideline"[pt]            | 968,680 |
| #3 | #1 and #2   | 441     |
| #4 | #3 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])   | 441     |

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

- |    |   |         |
|----|---|---------|
| #1 | ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR "myelin oligodendrocyte<br>glycoprotein"):kw             | 7,834   |
| #2 | (rehabilitation OR "physical therapy" OR "occupational therapy" OR "speech therapy"<br>OR psychotherapy):kw | 44,961  |
| #3 | ("Systematic Review" OR "Practice Guideline" OR "Randomized Controlled Trial"):kw                           | 447,020 |
| #4 | #1 and #2 and #3  | 417     |
| #5 | pubmed:an   | 723,238 |
| #6 | #4 not #5   | 220     |
| #7 | #4 not #5 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials  | 220     |

重要な文献をハンドサーチで追加した。

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

##### 【Q8-02】

機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？

##### 【回答】

- 歩行障害に対して、歩行補助杖（T字杖〔一本杖〕、多脚杖、トレッキングポール、ロフトランドクラッチなど）、歩行器、下肢装具（短下肢装具など）、車いす（電動車いすを含む）、振動インソールなどが使用される。バランス障害に対しては、バランスウェア（加重装具）などが使用されることがある。
- ウートフ徴候に対して冷却ベストを使用してもよい。
- 近年、生体センサーを利用した機能的電気刺激（Functional Electrical Stimulation：FES）と装具を組み合わせた Hybrid FES やソフトロボットグローブ、外骨格型ロボットの開発が進み使用されている。

##### 【背景・目的】

多彩な症状や機能障害、回復過程、年齢、性別、生活環境に応じて、下肢装具や歩行補助具、移動用具、上肢機能障害、感覚障害に対する自助具、視力障害に対する道具が検討されることが多い。個々の症状や障害度の進行、回復の時期に応じて、また年齢・性別・職業・活動量などからの必要性に応じて、負荷の軽減、疲労の予防、機能の補完、ADL や社会生活の拡大など、個々のニーズに沿った選択を行う。

##### 【解説・エビデンス】

歩行障害に対して、歩行の安定化、歩行時のエネルギー効率の改善などを目的に様々な種類の下肢装具が開発され使用され用いられている<sup>1)</sup>。安全性や機能の向上のため、障害の種類、程度、部位に応じて適切な装具の種類を選択し、指導していくことが重要である<sup>1)</sup>。杖の場合、麻痺がそれほど重症でない場合、4点杖より、トレッキングポールや一本杖の方が負の心理社会的影響が小さくなりパフォーマンスがよくなるという研究もある<sup>2)</sup>。下垂足の場合、軟性やプラスチック性の短下肢装具（ankle foot orthosis：AFO）を用いることが多いが、痙縮が非常に強い場合には金属支柱付き AFO なども用いる。また、下記に記載しているように FES と組み合わせた Hybrid FES の使用が今後増加すると思われる。

高齢の MS 患者は身体障害のため移動性が制限されている場合が多いが、バランスウェア（加重装具）を装着することで移動性が改善したという報告がある<sup>3)</sup>。さらに、脱髄性神経疾患の特徴であるウートフ現象による身体的疲労に対して、冷却ベストの着用することで総歩行距離・時間が延長したという報告もあり<sup>4)</sup>、夏期における使用や職場における冬季の暖房に対する対策として考慮してもよい。

近年、生体センサーによる歩行やバランスの解析が進み、バイオフィードバックによる制御が可能となってきている<sup>5-8)</sup>。下垂足による歩行困難に対して機能的電気刺激（FES）と装具を組み合わせた Hybrid FES を装着したり、外骨格型ロボットを装着することによる歩行改善が報告されている。FES は下垂足意外に麻痺性内反尖足や上肢では手指把握動作再建にも用いられる<sup>7)</sup>。また、感覚低下による感覚失調歩行の改善に対して、振動インソールを靴内に装着することで接地情報が伝えられ、バイオフィードバックによる自己制御が認められ、体幹部の揺れが改善し歩行しやすくなるという報告もある<sup>9)</sup>。

#### 文献

- 1) CQ 15-2 機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？ 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院. 2017; 289-290.
- 2) Cohen ET, Huser S, Barone K, et al. Trekking Poles to Aid Multiple Sclerosis Walking Impairment:

### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

- An Exploratory Comparison of the Effects of Assistive Devices on Psychosocial Impact and Walking. Int J MS Care. 2021;23:135-141.
- 3) Vincenzo JL, Gibson-Horn C, Gray M. Short-Term Effect of BalanceWear Therapy on Mobility in Older Adults With Mobility Limitations. J Geriatr Phys Ther. 2017;40:175-182.
- 4) Buoite Stella A, Pasquin F, Morrison SA, et al. Effects of a cooling vest with sham condition on walking capacity in heat-sensitive people with Multiple Sclerosis. Eur J Appl Physiol. 2020;120:2467-2476.
- 5) Berriozabalgoitia R, Bidaurrezaga-Letona I, Otxoa E, et al. Overground Robotic Program Preserves Gait in Individuals With Multiple Sclerosis and Moderate to Severe Impairments: A Randomized Controlled Trial. Arch Phys Med Rehabil. 2021;102:932-939.
- 6) Alnajjar F, Zaier R, Khalid S, et al. Trends and Technologies in Rehabilitation of Foot Drop: A Systematic Review. Expert Rev Med Devices. 2021;18:31-46.
- 7) Palmcrantz S, Plantin J, Borg J. Factors affecting the usability of an assistive soft robotic glove after stroke or multiple sclerosis. J Rehabil Med. 2020;52:jrm00027.
- 8) Miller Renfrew L, Lord AC, Warren J, et al. Evaluating the Effect of Functional Electrical Stimulation Used for Foot Drop on Aspects of Health-Related Quality of Life in People with Multiple Sclerosis: A Systematic Review. Int J MS Care. 2019;21:173-182.
- 9) Paton J, Hatton AL, Rome K, et al. Effects of foot and ankle devices on balance, gait and falls in adults with sensory perception loss: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2016;14:127-162.

#### 検索式・参考にした二次資料

##### 検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,246
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	813
#4	#1 or #2 or #3	13,567
#5	補助具/TH or 自助具/TH or ウェアラブル電子機器/TH or 光学装置/TH	86,322
#6	助具/AL or 装具/AL or ウェアラブル/AL or 光学/AL or 冷却ベスト/AL	56,578
#7	#5 or #6	119,987
#8	#4 and #7	42
#9	(#8) and (DT=1990:2021)	41

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis"[mh] OR multiple sclerosis*[tiab]	89,450
#2	"Neuromyelitis Optica"[mh] OR neuromyelitis optica*[tiab] OR Devic's disease*[tiab] OR Devic disease*[tiab] OR NMO[tiab] OR NMOSD[tiab]	5,501
#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat*[tiab] OR	1,294



### 第3章 MS/NMO 診療における Q & A

#### 1. 神経系脱髄疾患の急性増悪期の治療

	anti-MOG*[tiab] OR MOG antibod*[tiab] OR MOG associat*[tiab] OR MOG disease*[tiab] OR MOGAD*[tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat*[tiab] OR MOG-IgG associat*[tiab]	
#4	#1 or #2 or #3	93,146
#5	"Orthotic Devices"[mh] OR "Self-Help Devices"[mh] OR "Wearable Electronic Devices"[mh] OR "Optical Devices"[mh]	141,141
#6	orthotic device*[tiab] OR self-help device*[tiab] OR wearable device*[tiab] OR foot orthose*[tiab] OR optical device*[tiab] OR orthotic equipment*[tiab] OR assistive technolog*[tiab] OR assistive device*[tiab] OR cooling vest*[tiab]	14,104
#7	#5 or #6	150,114
#8	#4 and #7	383
#9	#8 AND (1990/1/1:2021/7/31[pdat])	345

#### Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,696
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) :ti,ab,kw	11,035
#3	#1 or #2	11,035
#4	[mh "Orthotic Devices"] OR [mh "Self-Help Devices"] OR [mh "Wearable Electronic Devices"] OR [mh "Optical Devices"]	7,048
#5	((((orthotic OR "self-help" OR wearable OR optic* OR assistive*) NEAR/3 (device* OR equipment*)) OR (foot NEXT orthose*) OR (assistive NEXT technolog*) OR (cooling NEXT vest*)):ti,ab,kw	2,873
#6	#4 or #5	8,836
#7	#3 and #6	77
#8	pubmed:an	723,238
#9	#7 not #8	38
#10	#7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	37

重要な文献をハンドサーチで追加した。

## 利益相反（COI）開示（公開時に開示）

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員・研究協力者・システマティック・レビュー委員・外部委員・評価委員に次の基準でCOIの自己申告を求めた。この分野を専門とする医療者は多くないため、パネル会議を含め、委員全員が欠かせない人材と考えた。よって、当CPG作成する上で必要不可欠な人材であり、事前に全員のCOIを開示することで、本人が判断と措置の公正性及び透明性の担保に努め、他の委員もその状況を認識して議論を行う了解の上で、CPG策定プロセスに参画させた。

- ① 顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ② 株保有・利益：1つの企業の1年間の利益が100万円以上のもの、あるいは当該株式の5%以上保有
- ③ 特許権使用料：1つの特許使用料が年間100万円以上
- ④ 講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑤ 原稿料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ⑥ 研究費：1つの臨床研究（治験、共同研究、受託研究など）に対して支払われた総額が年間100万円以上
- ⑦ 奨学寄付金：1つの企業・団体から、申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円以上
- ⑧ 寄付講座：実質的に用途を決定し得る寄付金で実際に割り当てられた年間100万円以上
- ⑨ 旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた報酬が年間5万円以上

### COI申告状況（申告年度2020～2022年度）（50音順）

氏名	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨

下記の委員については、申告するCOI事項なし  
作成委員

研究協力者

システマティック・レビュー委員

評価・調整委員