

第 8 章 経過・予後

8.1 | 多発性硬化症

cq 8-1-1

多発性硬化症の再発や進行はどのように定義されているか？

回答

再発とは、中枢神経の急性炎症性脱髄病変に特徴的な自覚症状または他覚的な所見が現在または過去に 24 時間以上持続して認められる急性増悪を繰り返し、発熱または感染症を伴わないものである。進行は 1 年以上にわたって再発とは別に多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）に起因する緩徐に増悪する神経症状である。

背景・目的

MS の国際的な診断基準である McDonald 診断基準において、急性増悪（発症時および再発を含む）や一次性進行型 MS（primary progressive MS : PPMS）における進行が定義されている。また MS の治験に関する国際諮問委員会は再発を含めた疾患活動性や進行に関して提言している。

解説・エビデンス

McDonald 診断基準¹⁻³⁾ では、急性増悪（発症時および再発を含む）とは、中枢神経の急性炎症性脱髄病変に特徴的な自覚症状または他覚的な所見が現在または過去に 24 時間以上持続して認められ、発熱または感染症を伴わないものと定義されている。発熱や感染症では、体温上昇による一過性の症状増悪（ウートフ現象 : Uhthoff's phenomenon）が起こりうるが、これは再発ではないと考えられるからである。

患者の自覚症状は同時に神経学的検査を実施して急性増悪を証明することが望ましいが、MS に特徴的な症状や経過が認められる場合には客観的な神経学的所見による証明が得られていない過去の事象であっても、過去の脱髄性病変の合理的なエビデンスとすることができる。ただし、発作性症状（過去または現在）を再発と診断するには、24 時間以上持続する複数のエピソードでなければならない。

ある急性増悪の発症から 30 日以上経過してから現れた症状は、別の事象と考え再発とする。一方、30 日未満で出現した症状は前の急性増悪に含める。

なお MS の確定診断を下す前に、少なくとも 1 回の急性増悪について、過去の神経学的検査所見、以前に視覚障害があったと訴える患者では視覚誘発電位（visual evoked potential : VEP）

反応所見，あるいは過去の神経学的症状に関与する中枢神経領域の脱髄に一致する MRI 所見による裏付けが得られなければならない。

なお MS の治験に関する国際諮問委員会⁴⁾ は，MS の疾患活動性 (activity) には再発のみならず，臨床症候の有無にかかわらず MRI におけるガドリニウム (Gd) 造影病変や新規および明らかに増大する T2 病変を含めている。もし再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS) で一定期間再発や MRI での疾患活動性を示唆する病変がなければ，RRMS-not active と表現する。

進行 (progression) の定義は専門家の間でも意見が分かれるが，McDonald 診断基準¹⁻³⁾ では発症時から急性増悪がない PPMS の診断には，“1 年以上にわたって緩徐に増悪する神経症状”と MRI や髄液の所見が一定の基準を満たすことが必要とされている。一方，当初は RRMS であったが，その後に緩徐に神経症状が増悪するものを二次性進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS) と呼ぶ。SPMS に移行した後も急性増悪が起こる場合もある。

MS の治験に関する国際諮問委員会⁴⁾ は，進行は“一定期間内に再発 (急性増悪) とは別に MS に起因する障害の増悪”と定義している。ただし進行の経過は必ずしも一定ではなく，一定期間は比較的症状が安定している場合もある。そのため，毎年病歴や客観的指標を用いて過去 1 年間に病状の進行があったかどうかを評価することを推奨している。例えば，もし PPMS が過去 1 年間には進行がなければ，PPMS-not progressing と表現する。

なお，頻回の再発や不十分な回復により障害が重くなっていく経過は，progressing ではなく worsening と表現して区別することになっている。

文献

- 1) McDonald WI, Compston A, Edan G, et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis : guidelines from the international panel on the diagnosis of multiple sclerosis. Ann Neurol. 2001 ; 50(1) : 121-127.
- 2) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2005 Revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2005 ; 58(6) : 840-846.
- 3) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic Criteria for Multiple Sclerosis : 2010 Revisions to the "McDonald Criteria". Ann Neurol. 2011 ; 69(2) : 292-302.
- 4) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. Neurology. 2014 ; 83(3) : 278-286.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/classification" [MeSH] OR "Multiple Sclerosis/diagnosis" [MeSH] OR "Multiple Sclerosis/physiopathology" [MeSH] 20,589
 - #2 Search "Recurrence" [MeSH] OR "Disease Progression" [MeSH] OR "Disability Evaluation" [MeSH] 311,408
 - #3 Search definition* OR defining OR define* OR classification OR phenotyp* OR stratified OR pattern* OR quantify* OR terminology 2,936,995
 - #4 Search #1 and #2 and #3 1,045
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 936
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 多発性硬化症/TH 8,029
 - #2 病勢悪化/TH or 再発/TH or 身体障害度判定/TH or 重症度指標/TH 95,837
 - #3 病型/AL or 鑑別/TA or 分類/AL or 定義/AL or 基準/TA 267,454
 - #4 #1 and #2 and #3 55
 - #5 (#4) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 54
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

多発性硬化症は発症後どのように経過するか？

回答

自然経過から、多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）は再発寛解型 MS（relapsing-remitting MS：RRMS）、一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）に分類される。RRMS の約半数は 15～20 年の経過で二次性進行型 MS（secondary progressive MS：SPMS）へ移行する。発症後 10 年で Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）スコア 3.0（2.0 または 2.5 とするものもある）以下の MS を benign MS と称し、MS の 20%前後で見られる。

解説・エビデンス

1. 自然経過からみた病型分類

1996 年、全米多発性硬化症協会の諮問委員会から発表された定義¹⁾によると、MS は自然経過に基づいて再発寛解を繰り返す RRMS と、発病当初から慢性進行性の経過をたどる PPMS に大別される。欧米白人では RRMS が 80～90%、PPMS が 10～20%を占め、日本人では、PPMS は 5%前後とやや少ない。RRMS の約半数は発病後 15～20 年の経過で、再発がなくても次第に障害が進行するようになり、SPMS と冠される。PPMS では基本的に再発はないが、再発が重畳する場合や、発症時に 1 回だけ再発があり、その後は進行性の経過をたどる中間的な病型もある。2013 年の病型分類改訂版²⁾では、それぞれの病型に臨床的あるいは画像的に評価される活動性および進行の有無が付与されることとなり、最低年 1 回は臨床的・画像的評価が必要となる。

2. 標準的な MS の自然経過

MS になりやすい素因はヒトの免疫系が形成される思春期までに獲得されると考えられている³⁾。その後、平均して 30 歳頃に臨床的に明らかな初回発作を起こし、再発・寛解を繰り返す。初発時すでに潜在的な MRI 病巣を有することが多く、臨床的発症に先行して潜在的な病巣が生じていると考えられる。再発は中枢神経系のどこにでも生じ、病初期には回復しやすいが、次第に後遺症を残すようになる。再発頻度は発症後数年が最も高率で、経過が長くなるにつれて年間再発率は減少する。

しかし、発症後 15～20 年の経過で 32～58%が二次性進行期に移行する⁴⁾。二次性進行期への移行は後方視的に判断されることが多く、移行期に判断することは難しい²⁾。二次性進行期には、錐体路の遠位部や小脳が障害されやすく、痙性対麻痺や小脳性運動失調などをきたす。多数例の自然経過の観察から、二次性進行期は EDSS 3.0 レベルの段階からすでに始まっているとの報告もある⁵⁾。平均寿命は一般人と同程度か、10 年ほど短縮するといわれる⁶⁾。

また、MS の経過には大きく 2 つのステージに分かれるという報告もあり、EDSS スコアが 3.0 までの期間は患者ごとにさまざまであるが、3.0～6.0 までの経過（年数）はほぼ同じで

あったとしている。各ステージは各々炎症や変性過程を反映していると解釈されており、早期からの疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）による治療介入の必要性が示唆されている⁷⁾。

3. PPMS の自然経過

PPMS は RRMS と比して男性の割合が高く男女比はほぼ 1：1 で、発症年齢は 40 歳と RRMS より 10 歳遅い⁸⁾。皮質脊髄路の障害が顕著で、dying-back による軸索障害が病態に寄与しているといわれる⁸⁾。早期から脊髄萎縮をきたすことも特徴である。進行は RRMS より PPMS でより速いとされ、1,000 例を超える MS 患者の観察研究によれば、EDSS でスコア 4.0、6.0、7.0 に達する期間は、RRMS で 11.4 年、23.1 年、33.1 年で、PPMS では 0.0 年、7.1 年、13.4 年と PPMS で有意に短かった⁹⁾。一方、スコア 4.0 から 6.0 に達する期間には両者に有意差はなく、この期間の進行の速さは病型や再発の有無にかかわらず一定であるといえる。

4. Benign MS の自然経過

Benign MS の定義は一樣ではないが、発症 5～10 年後に EDSS 2.0 以下のものは、10～20 年後に障害を呈するリスクが低いといわれる¹⁰⁾。発症 10 年後に EDSS 3.0 以下を満たす benign MS 患者 200 例を 20 年目の EDSS で評価した報告¹¹⁾では、52.1%は benign のままであったが、21.3%は EDSS が 6.0 以上に進行し、23%は SPMS に移行している。20 年後も benign MS であることと有意に関連した因子は、10 年後の EDSS のみであった。また、1976～1986 年までに診断された 230 人の MS 患者を経過観察したノルウェーからの報告¹²⁾では、benign MS の割合が 1995 年時点では 37.6%、2003 年には 24.2%まで減少している。Benign course に関連していた因子として、RRMS の発症、女性、若年発症、低い年間再発率であった。最後に、“benign MS”に関してはあくまで後方視的に判断されたものであり、長期間安定した後でも再発や増悪をきたしうるため十分な注意を要する。また、EDSS の進行はなくとも認知機能低下などほかの症状が進行する場合もあるため、benign か否かは簡単に判断できるものではない。

文献

- 1) Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis : results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. Neurology. 1996 ; 46(4) : 907-911.
- 2) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis : the 2013 revisions. Neurology. 2014 ; 83(3) : 278-286.
- 3) Poser CM. The epidemiology of multiple sclerosis : a general overview. Ann Neurol. 1994 ; 36(Suppl 2) : S180-S193.
- 4) Tremlett H, Zhao Y, Rieckmann P, et al. New perspectives in the natural history of multiple sclerosis. Neurology. 2010 ; 74(24) : 2004-2015.
- 5) Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 9 : observations on the progressive phase of the disease. Brain. 2006 ; 129(Pt 3) : 584-594.
- 6) Brønnum-Hansen H, Stenager E, Hansen T, et al. Survival and mortality rates among Danes with MS. Int MS J. 2006 ; 13(2) : 66-71.
- 7) Leray E, Yaouanq J, Le Page E, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. Brain. 2010 ; 133(Pt 7) : 1900-1913.
- 8) Miller DH, Leary SM. Primary-progressive multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2007 ; 6(10) : 903-912.
- 9) Confavreux C, Vukusic S, Moreau T, et al. Relapses and progression of disability in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2000 ; 343(20) : 1430-1438.

- 10) Pittock SJ, Rodriguez M. Benign multiple sclerosis : a distinct clinical entity with therapeutic implications. Curr Top Microbiol Immunol. 2008 ; 318 : 1-17.
- 11) Sayao AL, Devonshire V, Tremlett H. Longitudinal follow-up of "benign" multiple sclerosis at 20 years. Neurology. 2007 ; 68 (7) : 496-500.
- 12) Glad SB, Nyland HI, Aarseth JH, et al. Long-term follow-up of benign multiple sclerosis in Hordaland County, Western Norway. Mult Scler. 2009 ; 15 (8) : 942-950.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis" [Goldberg, #457] 46,310
 - #2 Search "clinical course" OR "natural history" 93,785
 - #3 Search "Multiple Sclerosis/classification" [Goldberg, #457] OR "Multiple Sclerosis/physiopathology" [Goldberg, #457] OR "Multiple Sclerosis/epidemiology" [Goldberg, #457] OR "Disease Progression" [Goldberg, #457] 135,180
 - #4 Search #1 and #2 and #3 561
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 454
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

- #1 多発性硬化症/TH 8,029
- #2 臨床経過/AL or 自然史/AL or 病型/AL 29,173
- #3 #1 and #2 128
- #4 (#3) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 116

多発性硬化症の予後を予測する因子はあるか？

回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：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。しかし、自然経過からみた予後不良を示唆する因子として、一次性進行型（primary progressive MS：PPMS）での発症と二次性進行期の開始が挙げられる¹⁾。再発寛解型（relapsing-remitting MS：RRMS）と二次性進行型（secondary progressive MS：SPMS）に限れば、①進行期の開始、②高い再発頻度、③発症5年後の障害度の高さ、④2回目の再発までの期間の短さ、⑤多系統の神経機能障害、が予後不良因子として挙げられる。一方、PPMSでは、発症2年後および5年後の障害度の高さが予後不良因子として挙げられる。

解説・エビデンス

1. 自然経過からみた予後予測因子

自然経過からみた予後不良を示唆する因子として、PPMSでの発症と二次性進行期の開始が挙げられる¹⁾。一度進行期となれば予後不良であると考えられるが、実臨床において二次性進行期の開始は後方視的にしか判断することはできない。したがって、発症から二次性進行期に至るまでの期間が、長期予後を予測するうえで重要となる。Lyon MS databaseを用いた多変量解析の結果では、①発症年齢が高い、②男性、③2回目の再発までの期間が短い、ことが発症から二次性進行期開始までの期間が短いことに有意に関連していた²⁾。そのほか、一般的な予後不良因子としては、高い再発頻度、特に発症5年後までの再発頻度が高い、初発時の運動症候や小脳症候・括約筋障害、初発時の回復が不完全であることなどが知られている¹⁻³⁾。

一定の障害度（歩行障害はあっても、補助なしあるいは休まず500 mを超える歩行が可能な障害度、また、休まず少なくとも100 m歩行するには片側補助具が必要である障害度）に達する年齢はMSの病型によらず一定であると報告されている⁴⁾。また、PPMSとSPMSでは障害度の悪化開始年齢に差がないことや、初発症状からの回復程度は年齢に依存し高齢者ほど不完全であることなどから、MSの障害度は年齢に依存すると考えることもできる⁵⁾。

2. MRI所見と予後との関連

Clinically isolated syndrome（CIS）発症時の脳病巣数やBarkhof基準を満たす項目が多いほど、clinically definite MS（CDMS）への進展リスクやKurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）3.0に至るまでの障害度進行リスクが高いとされる^{6,7)}。また、脳萎縮、特に灰白質萎縮が強いほど、皮質病巣が多いほど障害度進行のリスクが高いことも報告されている^{8,9)}。そのほか、脊髄や視床、小脳の萎縮、通常のMRIでは正常にみえる白質（normal appearing white matter：NAWM）や灰白質（normal appearing gray matter：NAGM）での異常が、障害度の進行リスクと相関するとの報告がある⁸⁾。

3. 脳脊髄液所見と予後との関連

脳脊髄液オリゴクローナル IgG バンド (oligoclonal IgG bands : OB) 陽性 CIS 患者は陰性患者に比較して, CDMS への進展リスクや EDSS 3.0 に至るまでの障害度進行リスクが高いことが報告されている⁷⁾. 同様に, 脳脊髄液中の chitinase 3-like 1 (CHI3L1) 濃度が, CDMS への進展や将来の障害度を予測するバイオマーカーとなり得る可能性が指摘されている¹⁰⁾. そのほか, 神経軸索傷害を反映したニューロフィラメント軽鎖や 14-3-3 タンパク, tau タンパクなどの濃度が, 障害度進行を予測する脳脊髄液バイオマーカーの候補として報告されている⁸⁾.

4. 電気生理学的異常と予後との関連

各種誘発電位検査の異常の程度が将来の障害度と相関するとの報告のほか, 複数の誘発電位検査の結果をスコア化したものが将来の障害度予測に有用であるとの報告がある^{11,12)}.

5. その他

光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) で評価した網膜神経線維層の厚さや, 内網状層と網膜神経節細胞層を併せた厚さが, 脳萎縮や障害度と相関するとの報告のほか¹³⁾, 各層の菲薄化の進行が脳萎縮の進行と相関するとの報告がある¹⁴⁾.

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(12) : 672-682.
- 2) Vukusic S, Confavreux C. Prognostic factors for progression of disability in the secondary progressive phase of multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2003 ; 206(2) : 135-137.
- 3) Bergamaschi R. Prognosis of multiple sclerosis : clinical factors predicting the late evolution for an early treatment decision. *Expert Rev Neurother*. 2006 ; 6(3) : 357-364.
- 4) Confavreux C, Vukusic S. Age at disability milestones in multiple sclerosis. *Brain*. 2006 ; 129(Pt 3) : 595-605.
- 5) Kremenchutzky M, Rice GP, Baskerville J, et al. The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 9 : observations on the progressive phase of the disease. *Brain*. 2006 ; 129(Pt 3) : 584-594.
- 6) Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006 ; 67(6) : 968-972.
- 7) Tintore M, Rovira A, Rio J, et al. Defining high, medium and low impact prognostic factors for developing multiple sclerosis. *Brain*. 2015 ; 138(Pt 7) : 1863-1874.
- 8) Gajofatto A, Calabrese M, Benedetti MD, et al. Clinical, MRI, and CSF markers of disability progression in multiple sclerosis. *Dis Markers*. 2013 ; 35(6) : 687-699.
- 9) Popescu V, Agosta F, Hulst HE, et al. Brain atrophy and lesion load predict long term disability in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013 ; 84(10) : 1082-1091.
- 10) Canto E, Tintore M, Villar LM, et al. Chitinase 3-like 1 : prognostic biomarker in clinically isolated syndromes. *Brain*. 2015 ; 138(Pt 4) : 918-931.
- 11) Schlaeger R, D'Souza M, Schindler C, et al. Prediction of long-term disability in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 31-38.
- 12) Leocani L, Rovaris M, Boneschi FM, et al. Multimodal evoked potentials to assess the evolution of multiple sclerosis : a longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77(9) : 1030-1035.
- 13) Petzold A, de Boer JF, Schippling S, et al. Optical coherence tomography in multiple sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(9) : 921-932.
- 14) Saidha S, Al-Louzi O, Ratchford JN, et al. Optical coherence tomography reflects brain atrophy in multiple sclerosis : A four-year study. *Ann Neurol*. 2015 ; 78(5) : 801-813.

検索式・参考にした二次資料

検索式 : 検索期間

PubMed 検索 : 1990/01/01~2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" [Majr] 39,441

#2 Search prognosis OR "natural history" OR "clinical course" 1,366,296
 #3 Search predict* 1,108,910
 #4 Search #1 AND #2 AND #3 712
 #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 652
 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,895
 #2 (予後/TH or 予後/AL) or 自然経過/AL or 臨床経過/AL 618,181
 #3 (予測/TH or 予測/AL) 68,916
 #4 #1 and #2 and #3 16
 #5 (#4) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 16

多発性硬化症ではワクチンを受けてもよいか？

回答

ワクチン接種により多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の発症や再発を増やすエビデンスはない。

B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）ワクチンやインフルエンザワクチンは施行してもよい。

抗水痘・帯状疱疹ウイルス（varicella zoster virus：VZV）抗体陰性あるいは低値のMS患者はフィンゴリモド治療を開始する前にワクチン接種を行うべきである。

免疫抑制薬、フィンゴリモド、副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬投与中は生ワクチン接種を行わないほうがよい。

背景・目的

ワクチンは健康維持に有用であり、感染がMS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。しかし、ワクチン接種自体によるMS発症や再燃リスクを含めた安全性への懸念が存在する。

解説・エビデンス

2002年に米国のNational Academy of Sciences' Institute of Medicine（IOM）が1966年から2001年までの論文をもとに、各ワクチンの有益性と安全性について結論を与えている¹⁾。さらに、2011年にはFarezらによって1960年から2011年1月までの報告をもとにしたメタ解析の結果が示されている²⁾。フィンゴリモド使用下のVZVワクチン接種に引き続き、VZV脳炎の発症例が報告されている³⁾。免疫不全下の生ワクチン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。プレドニゾロン（prednisolone：PSL）服用量が10 mg以下の場合のリスクは有意ではない⁴⁾。

ワクチンによる発熱が機能的回復を抑制する可能性を考慮してワクチンは再発後4～6週は行わないほうがよいとされるが、明確なエビデンスはない¹⁾。

a. HBV ワクチン

B型肝炎ワクチン接種後10週以内に脱髄性炎症性病変発症の報告がある⁵⁾。しかし、2002年、2011年の上記両報告ではB型肝炎ウイルスワクチンはMSの再発および発症リスク増加に関与しないと考えられている^{1,2)}。

b. インフルエンザワクチン

季節的ウイルス感染とMS再発との関連が示唆されている。ワクチンによる感染予防はMS

患者にとって有用である⁶⁾。ワクチン接種群対照群各 10,000 例以上のメタ解析によってワクチン接種による MS への進展リスクは示されず、ワクチン接種群対照群各約 150 例のメタ解析として再発リスクとは認められなかった²⁾。インターフェロン β (interferon- β : IFN β) 製剤は抗体の陽転に影響を与えないが、グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate: GA) やナタリズマブ治療中には抗体陽転化率が低下するので、2 回接種を考慮すべきだとする意見もある⁷⁾。フィンゴリモドについても同様の報告がある⁸⁾。

c. VZV ワクチン

2002 年、2011 年の上記両報告では MS 再発リスクや発症を上昇させないことが示唆される^{1,2)}。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存在するため⁹⁾、フィンゴリモド開始前に VZV 抗体陰性者へのワクチン接種が推奨されている¹⁰⁾。

d. 子宮頸がんワクチン

スキャンディナヴィアのワクチン接種者 789,082 名を含む約 400 万人の女性を対象とした報告では、子宮頸がんワクチンは MS やほかの脱髄疾患を増加させないと結論した¹¹⁾。

e. 黄熱ワクチン

ワクチン接種 3 か月後の MRI で新規病変、造影増強病変が増加するとの報告がある¹²⁾。黄熱病リスク地域に赴く際のワクチン接種は、再発リスクと感染予防効果を慎重に考慮すべきである。

f. その他の病原体を対象としたワクチン

2002 年、2011 年のメタ解析^{1,2)} では、破傷風、ジフテリア、肺炎球菌、新三種混合ワクチン (measles-mumps-rubella: MMR) 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。また、CS 薬、フィンゴリモドおよび免疫抑制薬投与中は、ワクチン接種による感染発症のリスクがあり、生ワクチン接種を行わないほうがよい¹³⁾。

文献

- 1) Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB: Immunization Panel of the Multiple Sclerosis Council for Clinical Practice Guidelines. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. *Neurology*. 2002; 59(12): 1837-1843.
- 2) Farez MF, Correale J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2011; 258(7): 1197-1206.
- 3) Issa NP, Hentati A. VZV encephalitis that developed in an immunized patient during fingolimod therapy. *Neurology*. 2015; 84(1): 99-100.
- 4) Stuck AE, Minder CE, Frey FJ. Risk of infectious complications in patients taking glucocorticosteroids. *Rev Infect Dis*. 1989; 11(6): 954-963.
- 5) Tourban A, Gout O, Liblau R, et al. Encephalitis after hepatitis B vaccination: recurrent disseminated encephalitis or MS? *Neurology*. 1999; 53(2): 396-401.
- 6) Andersen O, Lygner PE, Bergström T, et al. Viral infections trigger multiple sclerosis relapses: a prospective seroepidemiological study. *J Neurol*. 1993; 240(7): 417-422.
- 7) Olberg HK, Cox RJ, Nostbakken JK, et al. Immunotherapies influence the influenza vaccination response in multiple sclerosis patients: an explorative study. *Mult Scler*. 2014; 20(8): 1074-1080.
- 8) Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84(9): 872-879.
- 9) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Eng J Med*. 2010; 362(5): 402-415.

- 10) Matsui M, Shimizu Y, Doi H, et al. Japanese guidelines for fingolimod in multiple sclerosis : putting into practice. Clin Exp Neuroimmunol. 2014 ; 5(1) : 34-48.
- 11) 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(1) : 54-61.
- 12) Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. Arch Neurol. 2011 ; 68(10) : 1267-1271.
- 13) Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, et al. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2012 ; 8(3) : 143-151.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" OR "Neuromyelitis Optica" 63,033

#2 Search "Vaccines" [Mesh] OR "Vaccination" [Mesh] 197,086

#3 Search #1 and #2 597

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 381

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,958

#2 ワクチン/TH or ワクチン/AL or vaccine/AL 41,142

#3 予防接種/TH or 予防接種/AL or ワクチン接種/AL or vaccination/AL 20,566

#4 #2 or #3 44,897

#5 #1 and #4 46

#6 (#5) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 38

8.2 | 視神経脊髄炎

cq 8-2

視神経脊髄炎は発症後どのように経過するか？

回答

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）/視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders：NMOSD）は再発を繰り返し、障害度は再発ごとに段階的に悪化する。未治療での平均年間再発率は1～1.5回/年で多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）よりも高頻度である。再発時の急性期治療に抵抗を示し、後遺症を遺すことが多い。再発時の重症度はMSと比較して重度であることが多く、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもある。MSと異なり慢性進行は稀であり、適切な治療により再発を防げば長期予後は悪くない。抗アクアポリン4（aquaporin-4：AQP4）抗体価が高い症例は重篤な再発をきたす傾向にあるが、抗体価は再発頻度とは相関しない。また、妊娠・出産は、NMOSDの再発リスクを増加させ、出産直後に再発頻度が上昇する。

解説・エビデンス

抗AQP4抗体陽性NMO/NMOSDの自然経過における再発頻度はMSに比べて有意に高く^{1,2)}、未治療の状態での年間再発率は平均1～1.5回/年で、罹病年数とともに再発頻度は徐々に低下する傾向にある³⁾。NMO/NMOSDでは慢性的な進行は稀で、再発ごとの後遺症によりKurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）が段階的に上昇するため、再発の予防が良好な長期予後につながる。また、再発時の重症度には個人差があり、治療による回復も患者間で異なるため、再発回数と重症度に明らかな相関はみられない^{4,5)}。抗AQP4抗体価はある程度再発時の重症度と相関するものの、再発頻度とは相関しない⁶⁾。妊娠・出産はNMO/NMOSDの再発リスクを増やす⁷⁾。特に産後3か月以内に有意に再発頻度が上昇するため、再発予防治療を継続して妊娠・出産に臨むことが勧められる^{7,8)}。

最終的に到達する障害度は患者ごとにさまざまであるが、概してNMO/NMOSDではMSよりも重い障害を呈しやすい。海外における横断的なEDSSスコア調査研究では、MS患者における観察期間のほうが長かったにもかかわらず、NMO/NMOSD患者の平均EDSSが5.2であったのに対し、MS患者の平均EDSSは3.6であった⁹⁾。初発年齢が若いほど視神経炎や脳病変で発症する頻度が高い傾向にある³⁾。抗AQP4抗体陽性NMO/NMOSDの30～50%で、少なくとも片眼を失明するか、高度視力低下のために日常生活に支障をきたしている^{3,10,11)}。両眼とも失明または高度の視力障害に至ることも少なくない¹²⁾。失明などの視力予後不良因子は明らかではないが、急性期のステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）の早期開始がその後の視力予後にある程度影響する¹³⁾。NMO/NMOSDで最終的に不可逆性の脊髄障害をきたす患者は全体の約35%であり、また全体の約25%の患者は最

最終的に車椅子が必要となる³⁾。脊髄症状による予後は発症年齢と関連し、高齢発症ほど予後不良である³⁾。日本人 NMO/NMOSD は欧米人と比較して脳病変の頻度が高く、軽症例が多いため、臨床経過や画像所見だけでは MS と区別できないこともある³⁾。

抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD はさまざまな病態が含まれており、臨床経過もさまざまである。抗 AQP4 抗体陰性の NMOSD のうち、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) 抗体陽性の症例は比較的予後がよいことが報告されており、急性期の IVMP の反応性がよく、再発頻度が低いことなども特徴として示されている^{14,15)}。

文献

- 1) Chan KH, Ramsden DB, Yu YL, et al. Neuromyelitis optica-IgG in idiopathic inflammatory demyelinating disorders amongst Hong Kong Chinese. *Eur J Neurol*. 2009 ; 16(3) : 310-316.
- 2) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain*. 2007 ; 130(Pt 5) : 1206-1223.
- 3) Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 ; 135(Pt 6) : 1834-1849.
- 4) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 5) Morrow MJ, Wingerchuk D. Neuromyelitis optica. *J Neuroophthalmol*. 2012 ; 32(2) : 154-166.
- 6) 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(Pt 5) : 1235-1243.
- 7) Frago YD, Adoni T, Bichuetti DB, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *J Neurol*. 2013 ; 260(10) : 2614-2619.
- 8) Bourre B, Marignier R, Zephir H, et al. Neuromyelitis optica and pregnancy. *Neurology*. 2012 ; 78(12) : 875-879.
- 9) Bichuetti DB, Oliveira EM, Souza NA, et al. Patients with neuromyelitis optica have a more severe disease than patients with relapsing-remitting multiple sclerosis, including higher risk of dying of a demyelinating disease. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013 ; 71(5) : 275-279.
- 10) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol*. 2007 ; 6(9) : 805-815.
- 11) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006 ; 77(9) : 1073-1075.
- 12) Fardet L, Genereau T, Mikaeloff Y, et al. Devic's neuromyelitis optica : study of nine cases. *Acta Neurol Scand*. 2003 ; 108(3) : 193-200.
- 13) Nakamura M, Nakazawa T, Doi H, et al. Early high-dose intravenous methylprednisolone is effective in preserving retinal nerve fiber layer thickness in patients with neuromyelitis optica. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 ; 248(12) : 1777-1785.
- 14) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 ; 82(6) : 474-481.
- 15) Kitley J, Waters P, Woodhall M, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 and myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibodies : a comparative study. *JAMA Neurol*. 2014 ; 71(3) : 276-283.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search neuromyelitis optica 2,184
 - #2 Search prognosis OR relapse OR "clinical course" [TIAB] OR "relapsing course" [TIAB] 1,579,992
 - #3 Search #1 AND #2 606
 - #4 Search #3 NOT Letter [ptyp] 582
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 448
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 1,637
- #2 (予後/TH or 予後/AL) or (再発/TH or 再発/AL) or 臨床経過/AL 732,954
- #3 #1 and #2 344
- #4 #3 and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 341
- #5 #4 and (PT=会議録除く) 218