

# 第10章 治療総論

## 10.1 | 治療によるアウトカム

### co 10-1-1

#### 中枢神経系炎症性脱髄疾患の治療によるアウトカムを評価する方法にはどのようなものがあるか？

##### 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の臨床症状の評価には Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）が適しており、急性期治療のアウトカム評価に有用である。疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）の治療効果確認のための疾患活動性の評価には再発頻度および核磁気共鳴画像（MRI）が適している。MSでは無症候性の脳病変が多いことや、慢性に進行する病態が存在することから、年間再発率のみでDMDの効果を評価することは勧められない。一方で、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）では年間再発率が再発予防治療のアウトカム評価に有用であり、治験では初回再発までの期間が評価されることが多い。

##### 解説・エビデンス

MSの総合障害度を評価する指標として汎用されるのは、EDSSである<sup>1)</sup>。歩行障害の程度を軸に、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、の8項目の機能別障害度スケール（Functional System Scale：FSS）を組み合わせて、総合スコアを0（無症状）～10（MSによる死亡）までの間で20段階のスコアリングを行う。NMO/NMOSDやその他の脱髄疾患の評価にもしばしば用いられる<sup>2-4)</sup>。MSの進行型においては、症状の進行を評価する尺度としてもよく用いられる<sup>5-7)</sup>。multiple sclerosis severity score（MSSS）は、罹病年数とEDSSスコアの2つの情報を表と照らし合わせ、病勢を0.01～9.99までの間でスコアリングする指標である<sup>8)</sup>。MSの横断研究をする場合に、さまざまな罹病年数の患者を同時に扱うための指標として用いられる。NMO/NMOSDでは罹病年数と障害度が必ずしも直線的な相関を示さず、MSSSを用いるのは不適當である。このほかに、Multiple Sclerosis Functional Composite（MSFC）もMSの進行の評価に適している。

脳のMRI検査はMSの疾患活動性評価に有用である<sup>9,10)</sup>。典型的なMSは未治療の場合、1か月～1年毎に新規の無症候性病変の出現があり<sup>11)</sup>、その多くが出現早期にガドリニウム（Gd）で周辺に強く造影される。造影効果は通常6か月以内に消失する。活動性が高いうちは3か月程度の間隔で、活動性が低ければ半年～1年程度の間隔で脳MRIを撮像し、T2強調画

像による新規病変あるいは病巣拡大の有無を評価することが勧められる<sup>12,13)</sup>。脳MRIによる脳萎縮の抑制効果も治療評価に有用と思われるが、日常臨床で用いることは少ない<sup>14)</sup>。診断時にGd造影効果の有無を評価することは有用であるが、治療アウトカムの評価には必ずしもGd造影を必要としない<sup>15)</sup>。

再発抑制を評価する指標として、1年あたりの再発回数や、最初の再発までの期間などがよく用いられる。初回再発までの期間 (time to first relapse : TFR)、年間再発率 (annualized relapse rate : ARR)、無再発生存期間 (relapse-free survival : RFS)、無増悪生存期間 (progression-free survival : PFS) などが指標として有用である。MSでは無症候性の病変が多いこと、再発頻度が少なくとも慢性に進行する病態であることから、再発頻度のみを治療アウトカムの評価に用いることは勧められない。一方、NMO/NMOSDでは主に再発エピソードごとに障害度が段階的に進行するため、これらの再発リスクを評価する指標は大変有用であり、また日常臨床においても適切な再発予防治療を検討するうえで重要である。

MSの治療アウトカムにおいて、1) 再発がなく、2) MRI病変の新規出現がなく、3) MSに関連した脳萎縮の進行が認められず、4) 症状の進行がない状態をNEDA4 (no evidence of disease activity-4) と呼び、疾患活動性を評価する概念として提唱されている<sup>16)</sup>。

## 文献

- 1) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS) . *Neurology*. 1983 ; 33(11) : 1444-1452.
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Rostasy K, Nagl A, Lutjen S, et al. Clinical outcome of children presenting with a severe manifestation of acute disseminated encephalomyelitis. *Neuropediatrics*. 2009 ; 40(5) : 211-217.
- 5) Andersson PB, Waubant E, Gee L, et al. Multiple sclerosis that is progressive from the time of onset : clinical characteristics and progression of disability. *Arch Neurol*. 1999 ; 56(9) : 1138-1142.
- 6) Ingle GT, Stevenson VL, Miller DH, et al. Primary progressive multiple sclerosis : a 5-year clinical and MR study. *Brain*. 2003 ; 126(Pt 11) : 2528-2536.
- 7) Koch M, Kingwell E, Rieckmann P, et al. The natural history of primary progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 ; 73(23) : 1996-2002.
- 8) Roxburgh RH, Seaman SR, Masterman T, et al. Multiple Sclerosis Severity Score : using disability and disease duration to rate disease severity. *Neurology*. 2005 ; 64(7) : 1144-1151.
- 9) Lee MA, Smith S, Palace J, et al. Defining multiple sclerosis disease activity using MRI T2-weighted difference imaging. *Brain*. 1998 ; 121(Pt 11) : 2095-2102.
- 10) Ge Y. Multiple sclerosis : the role of MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 ; 27(6) : 1165-1176.
- 11) Simon JH, Li D, Traboulsee A, et al. Standardized MR imaging protocol for multiple sclerosis : Consortium of MS Centers consensus guidelines. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2006 ; 27(2) : 455-461.
- 12) Brex PA, Miszkiel KA, O'Riordan JI, et al. Assessing the risk of early multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndromes : the role of a follow up MRI. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2001 ; 70(3) : 390-393.
- 13) Bakshi R, Minagar A, Jaisani Z, et al. Imaging of multiple sclerosis : role in neurotherapeutics. *NeuroRx*. 2005 ; 2(2) : 277-303.
- 14) Jacobsen C, Hagemeyer J, Myhr KM, et al. Brain atrophy and disability progression in multiple sclerosis patients : a 10-year follow-up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 ; 85(10) : 1109-1115.
- 15) 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.
- 16) De Stefano N, Stromillo ML, Giorgio A, et al. Establishing pathological cut-offs of brain atrophy rates in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(1) : 93-99.

## ■ 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 [MeSH] OR neuromyelitis optica [MeSH] OR "encephalomyelitis, acute disseminated" [MeSH] OR ("central nervous system" OR CNS) AND "demyelinating diseases" [MeSH] 52,816
  - #2 Search treatment [MeSH] OR therapy [SH] 7,042,022
  - #3 Search "Outcome Assessment (Health Care)" [Majr] OR outcome [TI] 127,149
  - #4 Search #1 and #2 and #3 244
  - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 223
- 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 脱髄疾患/TH or 多発性硬化症/TH or 視神経脊髄炎/TH or 脳脊髄炎-急性散在性/TH 21,545
- #2 治療評価/AL 891
- #3 治療成績/TH 223,404
- #4 #2 or #3 224,114
- #5 治療/TH 1,939,222
- #6 SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 移植, 食事療法, 精神療法, 放射線療法 2,821,806
- #7 #5 or #6 3,668,826
- #8 #1 and #4 and #7 372
- #9 (#8) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 354
- #10 (#9) and (PT=会議録除く) 240

## 患者・介護者による QOL を含めた評価をどのように行い、役立てるか？

### 推奨

健康関連 QOL 尺度を利用し、患者・介護者の主観的な健康状況を評価し、治療効果の評価や介護の質の向上に生かすことが推奨される **1C+**。

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者での生活の質（quality of life：QOL）の検討結果を利用し、QOL に影響する要因に関連した患者の現状を評価し、そこに介入・支援することで QOL の維持・向上に生かすことが推奨される **1C+**。

### 背景・目的

近年患者立脚アウトカムの必要性が認識され、健康関連 QOL が治療や介護の重要な評価対象と考えられるようになった<sup>1,2)</sup>。健康関連 QOL 尺度を利用して患者・介護者の主観的な健康状況を評価することで、主観的な治療効果の評価や介護の質の向上を期待できる<sup>3,4)</sup>。

就労状態や介護者の有無などの環境要因は MS 患者の QOL に影響し、就労支援などの社会支援は有用である<sup>2,5)</sup>。また、介護者の QOL を評価し維持・向上させることは患者自身の QOL 向上にも影響する<sup>6)</sup>。さらに、患者側の MS に関する情報取得や知識の程度、また医師や看護師とのコミュニケーションの状態が QOL に影響することが示唆されている<sup>5)</sup>。

### 解説・エビデンス

従来、MS 患者に関しての治療や介護の評価には、医学的な観点に基づく客観的指標が用いられてきた。症状、再発回数、臨床経過、機能障害の変化が治療効果の主たる評価指標として利用され、総合障害度の評価として Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）が汎用されてきた。また、MRI 所見も重要な指標とされている。しかし、近年患者の視点に立った患者立脚アウトカムの必要性が認識され、患者の身体機能、日常生活、精神的な状態、家庭生活/社会活動などへの影響を含めた主観的な指標、すなわち健康関連 QOL も治療や介護の重要な評価対象と考えられるようになった<sup>1-4)</sup>。これを評価する尺度が健康関連 QOL 尺度であり、QOL 評価を治療効果の判定に導入することで、EDSS や MRI 画像の変化では評価できない、主観的な治療効果を評価できる可能性がある。

MS の疾患特異的 QOL 尺度として日本語で使用できるものは限定され、信頼性・妥当性が検証されているのは Functional Assessment of Multiple Sclerosis（FAMS）と Multiple Sclerosis Quality of Life-54（MSQOL-54）の 2 つである。

FAMS は、7 項目、58 個の質問から構成されている<sup>7)</sup>。使用にあたっては関連資料を管理している the Functional Assessment of Chronic Illness Therapy（FACIT）（<http://www.facit.org/>）への

登録が必要である。

MSQOL-54は、14項目、54個の質問から構成されている<sup>8)</sup>。日本語版(MSQOL-54J)を利用する場合には日本語版を作成した国立精神・神経医療研究センター病院に問い合わせる必要がある<sup>9)</sup>。

また、2007年に日本人MS患者のQOL調査が全国規模で行われ、その結果を利用することで患者QOLを維持・向上させる可能性がある<sup>5,10)</sup>。EDSSは患者QOLに大きく影響し、疾患活動性を抑える対応がまず必要である。就労状態はMS患者のQOLに影響するため就労支援などの社会支援は有用と思われる。介護者の有無も患者のQOLに影響するが、このことは患者自身に限らず介護者のQOLを評価し、それを維持・向上させることが患者自身のQOL向上にもつながる可能性を示している。さらに、MSに関する知識や情報取得の程度、また医師や看護師とのコミュニケーションの状態がQOLに影響することが示唆され、この点に関する医療者側の理解と対応、支援が重要である<sup>5,11,12)</sup>。そのほかにも、経済的負担やインターフェロン療法を中心としたMS治療自体が患者QOLに影響することも国内外の先行論文で検討されており考慮すべきである<sup>13-15)</sup>。

## 文献

- 1) 杉江拓也. [保健医療分野におけるQOL研究の現状] 特定疾患とQOL. 保健医療科. 2004; 53(3): 191-197.
- 2) 菊地ひとみ. II. 多発性硬化症の治療とケア. QOLとケア・生活指導の進め方. 辻 省二, 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 288-291.
- 3) Hobart J, Lamping D, Fitzpatrick R, et al. The multiple sclerosis impact scale (MSIS-29) A new patient-based outcome measure. *Brain*. 2001; 124(Pt 5): 962-973.
- 4) Uitdehaag BM. Clinical outcome measures in multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2014; 122: 393-404.
- 5) Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Structural equation modeling of factors contributing to quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2013; 13: 10.
- 6) Opara J. Burden and quality of life in caregivers of persons with multiple sclerosis. *Neurol Neurochir Pol*. 2012; 46(5): 472-479.
- 7) Cella DF, Dineen K, Arnason B, et al. Validation of the functional assessment of multiple sclerosis quality life instrument. *Neurology*. 1996; 47(1): 129-139.
- 8) Vickrey BG, Hays RD, Harooni R, et al. A health-related quality of life measure for multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 1995; 4(3): 187-206.
- 9) 山本敏之, 尾方克久, 片岸美帆, 他. 日本語版 Multiple Sclerosis Quality of Life-54 の信頼性の検討. *臨神経*. 2004; 44(7): 417-421.
- 10) 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(1): 119-131.
- 11) Solari A. Effective communication at the point of multiple sclerosis diagnosis. *Mult Scler*. 2014; 20(4): 397-402.
- 12) Di Battista G, Bertolotto A, Gasperini C, et al. Multiple sclerosis state of the Art (AMART): A qualitative and quantitative analysis of therapy's adherence, hospital reliability's perception, and services provided quality. *Mult Scler Int*. 2014; ID 752318.
- 13) 松井 真, 小澤恭子, 西口悦子, 他. Interferon-β1b 治療早期における多発性硬化症患者の quality of life の検討. *神経治療*. 2003; 20(4): 459-463.
- 14) Wundes A. Contribution of intangible costs to the economic burden of multiple sclerosis. *J Med Econ*. 2010; 13(4): 626-632.
- 15) Simone IL, Ceccarelli A, Tortorella C, et al. Influence of interferon beta treatment on quality of life in multiple sclerosis patients. *Health Qual Life Outcomes*. 2006; 4: 96.

## 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 "Multiple Sclerosis" [MeSH] 45,636

#2 "Personal Autonomy" [Mesh] OR "Self Concept" [Mesh] OR "Disability Evaluation" [Mesh] OR "Activities of Daily Living" [Mesh] OR "Quality of Life" [Mesh] 277,591

- #3 "Patient Outcome Assessment" [Mesh] OR "Questionnaires" [MeSH] 324,304
- #4 Patient-reported OR Patient-based 15,115
- #5 "patient outcome assessment" OR "patient outcomes assessment" OR "patient outcome measurement" OR "patient outcomes measurement" 1,141
- #6 #3 or #4 or #5 336,202
- #7 #1 and #2 and #6 734
- #8 #1 and #2 and #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 677

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 多発性硬化症/TH 7,905
  - #2 個人の自律性/TH or 自己概念/TH or 身体障害度判定/TH or 生活の質/TH or 日常生活活動/TH 102,484
  - #3 患者アウトカム評価/TH or 質問紙法/TH 173,843
  - #4 患者立脚/AL or 自己申告/AL or 自己報告/AL 12,492
  - #5 #3 or #4 174,383
  - #6 #1 and #2 and #5 6
  - #7 (#6) and (DT=1990：2015) 6
- 重要な文献をハンドサーチで追加した.

## 10.2 | 再発予防(進行抑制)

### CO 10-2-1

## 多発性硬化症再発予防のための治療薬はいつ開始すべきか?

### 推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) に特徴的な MRI 画像を有する clinically isolated syndrome (CIS) 患者では、疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) を考慮してもよい **2D+**。

再発寛解期においては早期に DMD を開始することを推奨する **1B+**。

二次性進行型 MS (secondary progressive MS : SPMS) では、特に再発や画像上の活動性がみられる患者においては DMD を開始してもよい **2B+**。

### 解説・エビデンス

#### 1. CIS における治療の有効性

CIS における DMD の有効性に関しては、インターフェロン $\beta$  (interferon- $\beta$  : IFN $\beta$ )<sup>1)</sup>、グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA)<sup>2)</sup>、teriflunomide<sup>3)</sup>、cladribine<sup>4)</sup> の結果がレビューなし報告されており、いずれにおいてもこれら DMD が MS への進展を有意に抑制することが報告されている。これらの試験の追跡調査においても、実薬で開始された群でプラセボ群より MS に進展するリスクが長期にわたって低く維持されることが報告されている<sup>5-9)</sup>。しかし、障害度の進行に関しては IFN $\beta$ -1b における試験の3年目の報告<sup>5)</sup>において実薬群でプラセボ群より進行が抑制されていたものの、5年目以降はその差が確認されず<sup>6)</sup>、ほかの試験でも CIS の段階で治療を開始することによる障害進行抑制効果は確認されていない。ところで、これらの CIS の試験においては、複数個以上の脳 MRI 病変を有することがエントリー基準に入っているものが多く<sup>1)</sup>、現在使用されている McDonald 診断基準 (2010 年版) を用いると MS に診断される症例が含まれている可能性が高い。MS に特徴的な MRI 所見 (CQ6-1-3 参照) を有する CIS 症例においては、MS への進展を抑制する意味で DMD を使用するメリットはあるが、本邦においては、CIS に対して DMD の保険適用はない。

#### 2. 再発寛解期における早期治療の有効性

再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS : RRMS) における IFN $\beta$  の臨床試験の7~15年後の追跡調査において、実薬で開始された群がプラセボ群と比べ障害度の進行が抑制されていることが示されている<sup>10,11)</sup>。この差は IFN $\beta$ -1b における16年後の追跡調査では確認されなかったが<sup>12)</sup>、同薬剤の21年後の調査では実薬で開始された群の MS 関連による死亡率がプラセボ群

と比べて有意に低いことが報告されている<sup>13)</sup>。

### 3. 二次性進行期における DMD の有効性

SPMS における IFN $\beta$  の有効性に関しては試験ごとに異なる結果が出ている。ヨーロッパにおける臨床試験では IFN $\beta$ -1b が障害度の進行を抑制することが示されているが<sup>14)</sup>、その後報告された北米を含む臨床試験では IFN $\beta$  によるこの結果は追認されていない<sup>15-17)</sup>。ただし、試験開始前の 2 年間に再発を経験した患者群においては障害進行抑制効果がみられており<sup>15)</sup>、IFN $\beta$  は再発抑制効果、MRI の病巣増加抑制効果を示していることから、SPMS においても再発と関連した障害進行を抑制する可能性はある。また、Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) を主要評価項目とした試験においては IFN $\beta$ -1a が MSFC の増悪抑制効果を示しており<sup>16)</sup>、Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) では評価しきれない症状の進行を抑制する可能性はある。

#### 文献

- 1) Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ; 2 : CD005278.
- 2) 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(9700) : 1503-1511.
- 3) Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(10) : 977-986.
- 4) Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS) : a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(3) : 257-267.
- 5) Kappos L, Freedman MS, 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(9585) : 389-397.
- 6) Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS : 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2014 ; 85(11) : 1183-1189.
- 7) CHAMPIONS Study Group. IM interferon  $\beta$ -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology.* 2006 ; 66(5) : 678-684.
- 8) Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinical isolated syndrome and long-term outcomes. *Arch Neurol.* 2012 ; 69(2) : 183-190.
- 9) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler.* 2013 ; 19(8) : 1074-1083.
- 10) Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology.* 2006 ; 67(6) : 944-953.
- 11) Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a 15-year follow-up study. *Mult Scler.* 2010 ; 16(5) : 588-596.
- 12) Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010 ; 81(8) : 907-912.
- 13) Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS : a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology.* 2012 ; 78(17) : 1315-1322.
- 14) 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(9139) : 1491-1497.
- 15) Secondary progressive efficacy clinical trial of recombinant interferon-beta-1a in MS study group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS. *Neurology.* 2001 ; 56(11) : 1496-1504.
- 16) Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon  $\beta$ -1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology.* 2002 ; 59(5) : 679-687.
- 17) The North American study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology.* 2004 ; 63(10) : 1788-1795.

## ■ 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/drug therapy" [MeSH] 8,237
  - #2 Search recurrence OR relapse OR relapsing OR relapses OR progression OR deterioration 872,499
  - #3 Search chemoprevention OR "disease modifying" [TIAB] OR prophylaxis OR prevention OR prevent\* OR predict\* OR reduc\* 4,935,211
  - #4 Search delayed OR early OR strategy OR strategies OR "Time Factors" [MeSH] OR "clinically isolated syndrome" OR "radiologically isolated syndrome" OR (first [TIAB] AND suggestive [TIAB]) 2,854,253
  - #5 Search #1 and #2 and #3 and #4 630
  - #6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 559
- 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 "clinically isolated syndrome"/AL or "radiologically isolated syndrome"/AL 32
- #3 (再発/TH or 再発/AL) or 進展/AL or 進行/AL 365,079
- #4 予防/AL or 抑制/AL or 防止/AL or "disease modifying"/AL or 修飾/AL 648,673
- #5 時期/AL or 早期/AL or 遅延/AL 247,577
- #6 #2 or #5 247,604
- #7 #1 and #3 and #4 and #6 40
- #8 (#7) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 40

## 視神経脊髄炎再発予防のための治療薬はいつ開始すべきか？

### 推奨

抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) は、再発予防のための治療薬をできるだけ早く開始することを推奨する **1B+**。

抗 AQP4 抗体陰性の NMO でも、再発予防のための治療薬をできるだけ早く開始することを推奨する **1C+**。

### 背景・目的

NMO は、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) とは異なって進行性の経過をとることは稀であり、障害は個々の再発により生じる。傷害部位として頻度が高いのは視神経と脊髄であるが、視神経炎ではしばしば失明に至り、脊髄炎では完全対麻痺や高度の感覚障害、膀胱直腸障害をきたすことも多い。

### 解説・エビデンス

再発予防を行わない場合、NMO の年間再発率は 1~2 回以上と報告されており<sup>1-3)</sup>、再発頻度は MS よりも高い。Cabrera-Gómez は疫学調査において、NMO の診断から再発までの期間の中央値は 15 か月で、1 年以内、1 年以上がいずれも 44.8%であったと報告した<sup>4)</sup>。Kitley らの報告では、抗 AQP4 抗体陽性の日本人 NMO 患者 47 人 (平均罹病期間 115 か月) の初回再発までの中央値は 15 か月で平均年間再発率は 0.63 であった<sup>5)</sup>。Wingerchuk らは 48 人の NMO 患者の再発までの期間を調査し、1 年以内が 55%、3 年以内が 78%、5 年以内が 90%であったとしている<sup>6)</sup>。また、Weinshenker らは、脊髄長大病変を伴う脊髄炎の患者で NMO-IgG が陽性であった 9 人の患者のうち、4 人 (44%) が 1 年以内に再発したと報告した<sup>7)</sup>。

再発時の症状も MS に比べて重度であることが多く、しばしば高度の後遺症をきたす。そのため、NMO の再発を抑制することは、身体機能的にも生活の質 (quality of life : QOL) の面からも大変有益であると考えられる。とりわけ、抗 AQP4 抗体陽性の NMO は、抗体陰性の NMO に比べて再発が多く、より重症であることが示されている<sup>8)</sup>。抗 AQP4 抗体価は重症度とある程度相関しており、病勢を反映していると考えられるものの、抗体価の推移と再発の有無は必ずしも関連せず、現時点では NMO の再発を予測することは困難である<sup>9)</sup>。したがって、再発予防のための治療薬は、臨床症候、画像所見や抗 AQP4 抗体価などにかかわらず、診断が確定した時点で速やかに開始することが望ましい。抗 AQP4 抗体陰性の NMO の一部は病態の異なる疾患である可能性が示唆されている<sup>10)</sup>が、まだ詳細は不明であり、抗体測定 の時期や、測定法、測定感度の影響で偽陰性となっている可能性もあるため、現時点において

は、抗 AQP4 抗体陽性の患者に準じて再発予防のための治療薬を開始することが望ましい。

再発予防の治療によって、NMO の再発が有意に抑制され、障害の進行が抑制されることも多くの報告で示されている。Watanabe らは、NMO の 9 症例においてプレドニゾロン (prednisolone : PSL) 投与時と非投与時の年間再発率を比較し、PSL 非投与時の年間再発率の中央値が 1.48 (範囲 0.65~5.54) であったのに対し、PSL 投与時では 0.49 (範囲 0~1.31) と有意に少なかったと報告した<sup>11)</sup>。アザチオプリン (azathioprine : AZT) やリツキシマブの投与においても NMO の年間再発率は有意に低下し、Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) が安定ないし改善すると報告されており<sup>1-3)</sup>、再発予防治療を行う意義は大きい。

## 文献

- 1) Costanzi C, Matiello M, Lucchinetti CF, et al. Azathioprine : tolerability, efficacy, and predictors of benefit in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2011 ; 77 (7) : 659-666.
- 2) Bedi GS, Brown AD, Delgado SR, et al. Impact of rituximab on relapse rate and disability in neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2011 ; 17 (10) : 1225-1230.
- 3) Kim SH, Huh SY, Lee SJ, et al. A 5-year follow-up of rituximab treatment in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *JAMA Neurol*. 2013 ; 70 (9) : 1110-1117.
- 4) Cabrera-Gómez JA, Kurtzke JF, González-Quevedo A, et al. An epidemiological study of neuromyelitis optica in Cuba. *J Neurol*. 2009 ; 256 (1) : 35-44.
- 5) 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.
- 6) Wingerchuk D, Hogancamp W, O'Brien P, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999 ; 53 (5) : 1107-1114.
- 7) Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vuklisic S, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Annals of Neurology*. 2006 ; 59 (3) : 566-569.
- 8) Akman-Demir G, Tuzun E, Waters P, et al. Prognostic implications of aquaporin-4 antibody status in neuromyelitis optica patients. *J Neurol*. 2011 ; 258 (3) : 464-470.
- 9) Noval S, Oreja-Guevara C, Contreras I. Monitoring neuromyelitis optica activity. *Expert Rev Neurother*. 2013 ; 13 (9) : 989-999.
- 10) Sato DK, Lana-Peixoto MA, Fujihara K, et al. Clinical spectrum and treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders : evolution and current status. *Brain Pathol*. 2013 ; 23 (6) : 647-660.
- 11) Watanabe S, Misu T, Miyozawa I, et al. Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica : a retrospective analysis. *Mult Scler*. 2007 ; 13 (8) : 968-974.

## 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 2,207
  - #2 Search recurrence OR relapse OR relapses OR relapsing 442,828
  - #3 Search treatment OR therapy OR therapeutics OR chemoprevention OR prophylaxis OR prevention OR preventive OR prevent\* OR "secondary prevention" [MeSH] 9,077,855
  - #4 Search #1 and #2 and #3 376
  - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 274
- 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) 8,783
- #2 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 1,648
- #3 #1 or #2 8,813
- #4 "Aquaporin 4"/TH or アクアポリン 4/AL or Aquaporins/TH or aquaporins/AL or aqp4/AL 3,270
- #5 (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (二次予防/TH or 二次予防/AL) or (再発/TH or 再発/AL) or 予防/AL 1,492,023
- #6 SH = 治療の利用, 薬物療法 1,146,230
- #7 #5 or #6 1,674,238

- #8 (予防接種/TH or 予防接種/AL) 17,162
- #9 #7 not #8 1,657,076
- #10 #3 and #4 and #9 326
- #11 (#10) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 323

## 10.3 | Non-responder の定義と判定

### co 10-3-1

## 再発予防薬治療の non-responder とはどのような患者か？

### 回答

治療開始後も疾患活動性が持続し、再発や障害度の進行が認められる患者を non-responder と呼ぶことができる。しかし、治療開始後のどの時点で、どのような基準によって non-responder と判定するか一定の基準はない。

### 背景・目的

治療開始後も疾患活動性が持続し、再発や障害度の進行が認められる患者を non-responder と呼ぶことができる。そのため、再発や障害度進行を指標にインターフェロン $\beta$  (interferon- $\beta$  : IFN $\beta$ ) やグラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA) に対する non-responder を定義する方法が模索されてきた。しかし、治療開始後のどの時点で、どのような基準によって non-responder と判定するか、国際的な合意を得たものはない<sup>1)</sup>。また、フィンゴリモドやナタリズマブを対象として検証がなされた基準はほとんどない<sup>2)</sup>。日常診療ではむしろ、治療反応性が不十分な suboptimal responder をできるだけ早期に見出すことが重要である。そのために、少なくとも治療開始1年後に、再発頻度と障害度の進行、MRI 画像の変化によって治療反応性を評価することが重要である。

再発頻度と障害度進行に MRI 画像の変化を加えた3項目を指標に、non-responder を定義する、あるいは治療薬の変更を推奨するための基準が報告されている。その代表的なものが Canadian MS Working Group (CMSWG) による基準<sup>3,4)</sup> と Rio Score<sup>5)</sup> である。

### 解説・エビデンス

IFN $\beta$  治療に対する反応性を検討した研究からは、「治療開始後2年間に6か月持続する Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) 1.0 以上の障害度進行が認められる」場合を non-responder と定義することで、その後の障害度の進行リスクを最も感度よく予測できることが報告されている<sup>6)</sup>。

CMSWG による基準は、治療薬変更の必要性を各項目別に要注意 (notable)、懸念 (worrisome)、変更必要 (actionable) の3段階に分類するもので、2004年に初めて発表された<sup>3)</sup>。その後改訂された基準では、治療薬の変更を検討する際の懸念レベルを各項目別に「低」・「中」・「高」の3段階で評価し、いずれかの項目で懸念レベル「高」である場合、2つの項目

で「中」である場合、3つの項目すべてで「低」である場合には、治療薬の変更を検討することが必要であるとされている<sup>4,7)</sup>。

Rio Score は治療開始1年後の変化を、3つの項目それぞれでスコア化し（各項目で0もしくは1）、IFN $\beta$ 治療に対する反応性を総合スコアによって半定量的に評価するものである。スコアが2もしくは3である場合、その後の障害度進行のリスクが高いと判断される。その後、治療開始1年後のMRI画像の変化と再発頻度によって、治療開始2年目以降の障害度進行リスクが予測できることが明らかとなり<sup>8)</sup>、再発頻度とMRI画像の変化によって評価するmodified Rio Score が作成された<sup>9)</sup>。いずれのスコアも、治療開始2年目以降の障害度進行を予測するのに有用であることが実証されている<sup>1,7)</sup>。

そのほか、これまでに報告された suboptimal responder の定義についてその有用性を系統的に検討した結果から、治療開始2～5年間でEDSSが悪化するリスクを最も感度よく予測できたのは、「治療開始1年後に新規あるいは拡大T2病巣が1個以上ある」場合であったことが報告されている<sup>7)</sup>。また、認知機能障害を含む神経心理学的評価項目を組み入れた評価基準も提唱されている<sup>10)</sup>。

治療反応性を評価し、治療開始後の障害度進行を感度よく正確に予測するための基準は確立していない。治療開始後できるだけ早期に、長期の治療効果を正確に予測するためには、治療反応性を規定するバイオマーカーの開発が不可欠である。

## 文献

- 1) Sormani MP, De Stefano N. Defining and scoring response to IFN-beta in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2013 ; 9 (9) : 504-512.
- 2) Lattanzi S, Danni M, Cerqua R, et al. Prediction of disability progression in fingolimod-treated patients. *J Neurol Sci*. 2015 ; 358 (1-2) : 432-434.
- 3) Freedman MS, Patry DG, Grand'Maison F, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2004 ; 31 (2) : 157-168.
- 4) Freedman MS, Selchen D, Arnold DL, et al. Treatment optimization in MS : Canadian MS Working Group updated recommendations. *Can J Neurol Sci*. 2013 ; 40 (3) : 307-323.
- 5) Rio J, Castillo J, Rovira A, et al. Measures in the first year of therapy predict the response to interferon beta in MS. *Mult Scler*. 2009 ; 15 (7) : 848-853.
- 6) Rio J, Nos C, Tintore M, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006 ; 59 (2) : 344-352.
- 7) Rio J, Ruiz-Pena JL. Short-term suboptimal response criteria for predicting long-term non-response to first-line disease modifying therapies in multiple sclerosis : A systematic review and meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2016 ; 361 : 158-167.
- 8) Sormani MP, Li DK, Bruzzi P, et al. Combined MRI lesions and relapses as a surrogate for disability in multiple sclerosis. *Neurology*. 2011 ; 77 (18) : 1684-1690.
- 9) Sormani MP, Rio J, Tintore M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013 ; 19 (5) : 605-612.
- 10) Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment : the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord*. 2015 ; 8 (1) : 3-13.

## 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" [MeSH] 46,189

#2 Search nonrespond\* OR non-respond\* 21,830

#3 Search nonrespons\* OR non-respons\* 10,074

#4 Search #2 or #3 30,291

#5 Search #1 and #4 173

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 158

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 ノン/AL and レスポンダー/AL 90
- #3 nonrespond/AL or non-respond/AL 415
- #4 nonrespons/AL or non-respons/AL 33
- #5 無反応/AL 1,157
- #6 #2 or #3 or #4 or #5 1,680
- #7 #1 and #6 8
- #8 (#7) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 7

## Non-responderと判断した場合、どのように対処するか？

## 推奨

Non-responderと判断した場合、再発予防と進行抑制のために治療薬の変更を行うことを推奨する **1C+**

## 背景・目的

Non-responderやsuboptimal responderでは、疾患活動性が持続し障害度の進行が懸念される。治療薬を変更することで、再発予防と進行抑制の効果が得られることが海外から報告されている。

## 解説・エビデンス

インターフェロン $\beta$  (interferon- $\beta$ : IFN $\beta$ ) やグラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate: GA) で治療効果が不十分であったために治療薬の変更が行われた患者を、IFN $\beta$  からほかのIFN $\beta$ へ切り替えた群 ( $n=65$ )、IFN $\beta$  からGAに切り替えた群 ( $n=14$ )、GAからIFN $\beta$ へ切り替えた群 ( $n=11$ ) に分類して、切り替え前後の年間再発率を後方視的に解析した結果、いずれの切り替え群でも年間再発率が切り替え後に有意に低下したことが報告されている<sup>1)</sup>。しかし、IFN $\beta$  からGAへの切り替え群でのみ有意差を認めなかったとの報告もある<sup>2)</sup>。一方、筋注IFN $\beta$ -1aで18か月以上治療を継続するも、前年に1回以上の再発を認めた患者 ( $n=62$ ) を対象に、GAへの切り替えを行い36~42か月追跡した研究では、年間再発率が1.32から0.52へ有意に低下したことが報告されている<sup>3)</sup>。また、治療効果が不十分なために、低用量IFN $\beta$ から高用量IFN $\beta$  ( $n=31$ )へ、IFN $\beta$ からGA ( $n=31$ )に、GAからIFN $\beta$ へ切り替えが行われた患者 ( $n=12$ ) をそれぞれ3年間追跡した結果、切り替えによって年間再発率がそれぞれの群で57%、81%、63%低下したことが報告されている<sup>4)</sup>。また、再発のない患者の割合も切り替え前はそれぞれ55%、16%、27%であったものが、切り替え後は68%、68%、63%へそれぞれ増加したことが報告されている<sup>4)</sup>。しかし、低用量から高用量IFN $\beta$ への切り替えについては、明らかな効果を認めなかったとの報告もある<sup>5)</sup>。

IFN $\beta$ やGAで治療効果が不十分であった場合、これらの薬剤間で切り替えを行うより、フィンゴリモドやナタリズマブへの切り替えを行ったほうが治療効果の高いことが報告されている<sup>6-9)</sup>。IFN $\beta$ やGAの間で切り替えを行った群とナタリズマブへの切り替えを行った群をそれぞれ2年間追跡したところ、切り替え後1年間は両群で治療効果に有意差を認めなかったが、2年目には、①再発のない患者、②Kurtzke総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke: EDSS) の進行を認めない患者、③MRI上の活動性を認めない患者、④そのすべてを認めない疾患活動性のない患者の割合は、いずれもナタリズマブへの切り替え群で有意に高かったことが報告されている<sup>6)</sup>。また、傾向スコアを用いた解析から、再発のリスクは

58%, EDSS の進行リスクは 62%, MRI 上の活動性が出現するリスクは 44%, 疾患活動性のリスクは 49%, それぞれ有意に低下したことが報告されている。同様に、傾向スコアマッチング法により TOP [Tysabri® (natalizumab) Observational program] 登録群 (ナタリズマブへの切り替え群) と MSBase (Multiple Sclerosis dataBase) 登録群 (IFNβ と GA の間での切り替え群) を比較解析した結果, ナタリズマブへの切り替え群では, IFNβ もしくは GA による治療を継続した群に比較して初回再発リスクが 54% 有意に低下, 障害度進行リスクも 26% 有意に抑制されたことが報告されている<sup>7)</sup>。フィンゴリモドについても同様に、傾向スコアを用いた解析により、IFNβ からフィンゴリモドへ切り替えた患者では、IFNβ から GA に切り替えた患者に比較して、再発リスクが 59%, 年間再発率が 62%, それぞれ有意に低下したことが報告されている<sup>8)</sup>。MSBase を基に解析した結果でも、フィンゴリモドへの切り替え群は、IFNβ と GA の間で切り替えを行った群に比較して、初回再発のリスクが 26% 有意に低下, 障害度進行リスクも 47% 有意に低下したことが報告されている<sup>9)</sup>。

なお、上記の治療薬変更に関する検討は海外の MS 患者を対象としたものであり、多数例を対象とした日本人 MS 患者での検討はない。

## 文献

- 1) Rio J, Tintore M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol.* 2012; 19(6): 899-904.
- 2) Gajofatto A, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2009; 15(1): 50-58.
- 3) Caon C, Din M, Ching W, et al. Clinical course after change of immunomodulating therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2006; 13(5): 471-474.
- 4) Carra A, Onaha P, Luetic G, et al. Therapeutic outcome 3 years after switching of immunomodulatory therapies in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis in Argentina. *Eur J Neurol.* 2008; 15(4): 386-393.
- 5) Prosperini L, Borriello G, De Giglio L, et al. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon beta dose should be effective? *BMC Neurol.* 2011; 11: 26.
- 6) Prosperini L, Gianni C, Leonardi L, et al. Escalation to natalizumab or switching among immunomodulators in relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2012; 18(1): 64-71.
- 7) Spelman T, Kalincik T, Zhang A, et al. Comparative efficacy of switching to natalizumab in active multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol.* 2015; 2(4): 373-387.
- 8) Bergvall N, Makin C, Lahoz R, et al. Relapse rates in patients with multiple sclerosis switching from interferon to fingolimod or glatiramer acetate: a US claims database study. *PLoS One.* 2014; 9(2): e88472.
- 9) He A, Spelman T, Jokubaitis V, et al. Comparison of switch to fingolimod or interferon beta/glatiramer acetate in active multiple sclerosis. *JAMA Neurol.* 2015; 72(4): 405-413.

## 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/therapy" [MeSH] 14,329
  - #2 Search "Drug Resistance" [MeSH] OR "Treatment Failure" [Mesh] 276,177
  - #3 Search nonrespon\* OR non-respon\* 30,292
  - #4 Search #2 or #3 304,093
  - #5 Search #1 and #4 303
  - #6 Search #5 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans; English; Japanese 280
- 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 ノン/AL and レスポンダー/AL 90
- #3 nonrespond/AL or non-respond/AL 415
- #4 nonrespon/AL or non-respons/AL 33

- #5 無反応/AL 1,157
- #6 (薬物抵抗性/TH or 薬物抵抗性/AL) 75,496
- #7 治療の失敗/TH 1,826
- #8 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 78,883
- #9 #1 and #8 33
- #10 (#9) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 31