

cq 11-1

急性期の中枢神経系脱髄疾患はどう治療するか？

推奨

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の急性期は、ステロイドパルス治療が第一選択である **1B+**。症状の改善が乏しいときは、さらに1～2クール追加する。それでも治療に奏効しない場合や、副作用で使用できない場合は、血漿浄化療法（plasmapheresis：PP）を試みる **1B+**。視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の急性期は、MSと同様にステロイドパルス治療（intravenous methylprednisolone：IVMP）が第一選択であるが **1C+**。症状改善が乏しい場合はPPを早めに開始する **1C+**。急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM）も、IVMPが第一選択である **1C+**。治療に奏効しない場合はNMOに準じて治療を行う。

解説・エビデンス

1. ステロイド大量パルス点滴療法

MSの急性期は、大量のメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）を静注するIVMPが行われており、多くの試験で有効性が示されている。Millerらのメタ解析では、500 mg以上のMPを経口または経静脈的に5日間投与すると、神経症候の回復が促進された¹⁾。そのほか、MS急性期に対するランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）は多数実施されており、ステロイド薬の大量経口または経静脈的治療は対象群に比べて重症度の改善に優れている^{2,3)}。本邦では、日本神経免疫学会MS治験等支援グループ小委員会による多施設共同調査研究が行われ、MSおよびNMO 345人、IVMP 457回のデータが集積され、1回目の治療によってKurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）は 0.8 ± 1.1 改善、神経症候は79.5%の患者で改善した⁴⁾。

NMOの急性期は、大規模臨床試験による有効性は確認されていないが、IVMPが第一選択として広く行われている^{5,6)}。

ADEMは、大規模臨床試験で有効性が確立した治療法はないが、細菌性髄膜炎やウイルス性脳炎などの感染症が否定されるまでは抗菌薬や抗ウイルス薬を使用し、ADEMと診断されたらIVMPを行う⁷⁾。改善しなければ追加し、それでも効果がないときは、PP、免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIg）などを行う⁸⁾。

2. 血漿浄化療法

MS急性期に対する単純血漿交換療法（plasma exchange：PE）の有効性はRCTで証明されている⁹⁾。Weinerらは、2年間の多施設二重盲検試験を行い、PE施行後4週では対照治療群に

比べ EDSS が有意に改善したことを認めた¹⁰⁾。Rodriguez らは、劇症型の中枢神経系炎症性脱髄疾患に対する PE が有効だった症例を報告した¹¹⁾。また同グループは別の試験で、IVMP が無効であった中枢神経系脱髄疾患に対して PE を施行し、約半数で中等度以上の改善が得られたと報告した¹²⁾。

NMO 急性期に対する PP の有効性については RCT によるエビデンスはないが、少数例での有効性を示す報告は多数ある。Watanabe らは NMO IgG 陽性で、ステロイドパルスに反応のなかった 6 例の NMO に PE を実施し、4 例で改善がみられたと報告した¹³⁾。Bonnar らは重症の急性脊髄炎に対して、IVMP のみで治療した 69 例と PE を追加した 27 例とを比較し、後者がより有効であることを示した¹⁴⁾。

3. その他

IVIg は、MS 急性期に対する明らかな有効性は証明されていないが、NMO 急性期に対しては有効性を示す報告が散見される¹⁵⁾。NMO 急性期治療のオプションとして有効である可能性がある。急性期中枢神経系脱髄疾患の治療には共通点が多く、治療アルゴリズムを示すことができる（巻末資料 8）。

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(4) : 267-273.
- 2) Filippini G, Brusaferri 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(10) : 1337-1348.
- 5) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. *Curr Treat Options Neurol.* 2005 ; 7(3) : 173-182.
- 6) 大橋高志. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 治療 急性増悪期の治療 ステロイドパルス療法. *日臨.* 2014 ; 72(11) : 1995-1998.
- 7) 宮本勝一. [神経系の慢性炎症] 慢性炎症による神経疾患 急性散在性脳脊髄炎(ADEM). 別冊 *Bio Clin.* 2014 ; 3(1) : 23-28.
- 8) Sonnevile R, Klein IF, Wolff M. Update on investigation and management of postinfectious encephalitis. *Curr Opin Neurol.* 2010 ; 23(3) : 300-304.
- 9) 松尾秀徳. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 治療 急性増悪期の治療 血漿交換療法. *日臨.* 2014 ; 72(増刊 7) : 1999-2002.
- 10) Weiner HL, Dau PC, Khatir 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(9) : 1143-1149.
- 11) Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology.* 1993 ; 43(6) : 1100-1104.
- 12) Keegan M, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination : Predictors of response. *Neurology.* 2002 ; 58(1) : 143-146.
- 13) Watanabe S, Mitsu T, Miyazawa I, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007 ; 13(1) : 128-132.
- 14) Bonnan M, Valentino R, Olindo S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2009 ; 15(4) : 487-492.
- 15) 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(4) : 501-504.

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 "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/therapy" [Majr] 12,257
#2 Search "acute" [tiab] OR "Acute Disease" [MeSH] 952,499
#3 Search #1 AND #2 986
#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 576
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 (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH=治療, 薬物療法, 外科の療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)
3,168
#2 急性/TA 261,323
#3 #1 and #2 590
#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 579
重要な文献をハンドサーチで追加した。

多発性硬化症の再発予防と進行抑制のための治療はどのように行うか？

推奨

治療薬の選択は、薬剤の有効性と安全性、アドヒアランス、忍容性、また個々の患者の年齢や生活背景、併存疾患、疾患活動性などの特性を考慮しながら、病態に応じて行うことを推奨する **1C+**。

解説・エビデンス

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の発症を予防ないしは疾患を根治せしめる治療法はない。そのため、再発を予防し MS の進行を抑制することが重要である。しかし、本邦で利用できる治療薬は、再発寛解型（relapsing remitting MS：RRMS）では有効性が確認されているが³、進行型での有効性は明確でない。再発や MRI 上の活動性病巣を認める二次性進行型（secondary progressive MS：SPMS）では有効性が期待できる場合があるが¹⁻³、一次性進行型（primary progressive MS：PPMS）や、再発や MRI 上の活動性病巣を認めない SPMS で有効性を証明できた治療薬はない⁴。したがって、治療薬の効果を最大限に引き出すためには、RRMS のできるだけ早期に治療を開始することが重要である⁵。また、治療の開始や治療薬の選択にあたっては、治療の必要性や各薬剤の特徴、特に有効性と安全性を十分に患者に説明したうえで、患者の理解と同意を得ることが必須である⁶。本邦で利用できる治療薬の特徴を巻末資料 9 に挙げた。

MS の病態には多様性が存在し、各治療薬の有効性は個々の患者で異なる。また、同一患者であっても疾患活動性は常に変化しうることに注意が必要である。そのため、治療薬の選択は、薬剤の有効性と安全性、アドヒアランス、忍容性、また個々の患者の年齢や生活背景、併存疾患、疾患活動性などを考慮して、個別に最適化することが重要である。治療薬の選択が難しい場合は、MS 専門家へ紹介する。

治療薬を新規に導入する場合、長期の安全性と有効性の観点からベースライン薬で開始することが基本である。そのうえで治療効果を判定し、無効もしくは不十分と判断された場合には、ベースライン薬の中で切り替える、もしくは、より高い治療効果が期待できる第二選択薬、第三選択薬に段階的に切り替える、いわゆる escalation therapy のいずれかを選択する。後者の場合、安全性にかかわるリスクも段階的に増大することに注意が必要である。本邦で利用できる治療薬のうち、ベースライン薬に分類されるものにはインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）とグラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）がある。フィンゴリモドや抗 JC ウイルス（John Cunningham virus：JCV）抗体陰性患者に対するナタリズマブは第二選択薬に、抗 JCV 抗体陽性患者に対するナタリズマブは第三選択薬に分類される。一方、早期から疾患活動性の高い患者に escalation therapy を採用した場合、障害の進行を抑制できないばかりか、

有効な治療時期を逸してしまう危険がある。そのため、疾患活動性の高い患者に対しては、フィンゴリモドやナタリズマブのような第二選択薬や第三選択薬で治療を開始する induction therapy が選択される場合がある。フィンゴリモドかナタリズマブかの選択に際しては、疾患活動性ととも進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）のリスクを適切に層別化することが重要である^{7,8)}。ナタリズマブ治療では、抗 JCV 抗体の有無（陽性の場合は抗 JCV 抗体価）、治療期間、免疫抑制薬による治療歴によって PML リスクの層別化が行われる。しかし、フィンゴリモド治療では、層別化のための危険因子が現時点では明らかではない。いずれの薬剤でも、中止後に疾患活動性が再燃することが報告されているが、特にナタリズマブでは急速に再燃することがあり注意が必要である⁹⁾。また、ナタリズマブは PML 発症のリスクなどから 6 年を超える長期投与例が限られている¹⁰⁾。ナタリズマブ中止後の薬剤選択については、IFN β や GA に比較して、フィンゴリモドが変更後の再発リスクを 64% 有意に抑制したとの報告がある¹¹⁾。

文献

- 1) Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Lancet*. 1998 ; 352(9139) : 1491-1497.
- 2) Molyneux PD, Barker GJ, Barkhof F, et al. Clinical-MRI correlations in a European trial of interferon beta-1b in secondary progressive MS. *Neurology*. 2001 ; 57(12) : 2191-2197.
- 3) Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-Beta-1a in MS (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS : Clinical results. *Neurology*. 2001 ; 56(11) : 1496-1504.
- 4) Kappos L, Weinshenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : a combined analysis of the two trials. *Neurology*. 2004 ; 63(10) : 1779-1787.
- 5) 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.
- 6) Clanet MC, Wolinsky JS, Ashton RJ, et al. Risk evaluation and monitoring in multiple sclerosis therapeutics. *Mult Scler*. 2014 ; 20(10) : 1306-1311.
- 7) Ingwersen J, Aktas O, Hartung HP. Advances in and Algorithms for the Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics*. 2016 ; 13(1) : 47-57.
- 8) McGuigan C, Craner M, Guadagno J, et al. Stratification and monitoring of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy risk : recommendations from an expert group. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87(2) : 117-125.
- 9) Rush CA, MacLean HJ, Freedman MS. Aggressive multiple sclerosis : proposed definition and treatment algorithm. *Nat Rev Neurol* 2015 ; 11(7) : 379-389.
- 10) 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(1) : 78-86.
- 11) Iaffaldano P, Lucisano G, Pozzilli C, et al. Fingolimod versus interferon beta/glatiramer acetate after natalizumab suspension in multiple sclerosis. *Brain*. 2015 ; 138(Pt 11) : 3275-3286.

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/therapy" [Mesh] 14,373

#2 Search "Recurrence" [Mesh] OR "Disease Progression" [Mesh] 271,607

#3 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention OR delay* OR reduc* OR slow* OR modify* 4,652,032

#4 Search schedule OR regimen OR management OR administration 3,759,687

#5 Search #1 AND #2 AND #3 AND #4 351

#6 Search #5 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; Japanese ; English 312

重要な文献を手動サーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH = 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) 2,495

#2 (再発/TH or 再発/AL) or 進行/AL or 悪化/AL 363,722

#3 予防/AL or 防止/AL or 抑制/AL or 修飾/AL or modifying/AL 651,134

#4 #1 and #2 and #3 214

#5 (#4) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 208

視神経脊髄炎の再発予防と進行抑制のための治療はどのように行うか？

推奨

視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の再発予防には、副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬や免疫抑制薬〔アザチオプリン（azathioprine：AZT）、ミコフェノール酸モフェチルなど〕を投与することが勧められる **1C+**。初期治療が無効の場合は、投与量の増加や他剤へ変更する。一方インターフェロンβ（interferon-β：IFNβ）、フィンゴリモドやナタリズマブはNMOの病状を悪化させるため投与すべきではない **1C-**。

解説・エビデンス

抗アクアポリン4（aquaporin-4：AQP4）抗体陽性NMOは、無治療では高率に再発するため、早期に免疫抑制療法を開始する必要がある。NMOにおける免疫抑制薬の有効性に関する報告は多数あるが、二重盲検プラセボ対照試験は行われておらず、ほとんどは小規模のオープン投与による後方視的な解析結果である¹⁻³⁾。現時点ではNMOに承認されている薬剤はない。

プレドニゾロン（prednisolone：PSL）（2.5～20 mg/日）の経口投与で再発が減少する（Watanabeらの報告では、年間再発率は投与前の1.48から投与後は0.49に低下した）²⁾。10 mg/日以上の内服が10 mg/日未満よりも有意に再発が少ない。骨粗鬆症、糖尿病、胃潰瘍、易感染性などに対処が必要である。

AZT（2～3 mg/kg/日）はプリンヌクレオチド合成阻害による代謝拮抗型免疫抑制薬で、NMOで再発抑制効果が示されており（Costanziらの報告では、>2 mg/kg/日の投与により年間再発率2.20から0.52に低下した）²⁾、世界中で広く用いられている。免疫抑制作用が発現するまでに数か月を要するため、当初はCS薬が併用されることが多く、またCS薬を減量して長期的に併用される症例も少なくない。平均赤血球容積が投与前に比較して5ポイント以上増加した症例でより有効性が期待される。副作用としては肝機能障害、骨髄抑制、発癌などに留意する。

ミコフェノール酸モフェチル（2,000 mg/日程度）は、TおよびBリンパ球の増殖を抑制する。再発予防効果や障害改善効果が示されており〔Jacobらの報告では、年間再発率は1.3から0.09へ、重症度Kurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）は6.0から5.5に改善した）²⁾、海外ではAZTとともによく使用されている。シクロホスファミド（cyclophosphamide：CPA）は、治療抵抗性全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）を合併したNMOで有効とする報告もあるが、一方再発予防に無効だったという報告もある。そのほか、ミトキサントロン（mitoxantrone：MITX）やメトトレキサート（methotrexate：MTX）、定期的な血漿交換療法（Plasma exchange：PE）⁴⁾や免疫グロブリン静注療法⁵⁾の再発抑制効果を示す報告もある。また最近本邦では、カルシニューリン阻害薬であり重症筋無

力症に承認されているシクロスポリン A (cyclosporine A : CyA)⁶⁾ やタクロリムス⁷⁾ の有効性も報告されている。

リツキシマブ (1g を day 1, 14 に静注し 6 か月毎に反復, あるいは 375 mg/m²/週を 4 週継続し, 6 か月毎に反復) は, 抗ヒト CD20 ヒト・マウスキメラ抗体であり B 細胞を破壊する。B 細胞性リンパ腫や関節リウマチなどに用いられ, NMO でも高い有効性 (Kim らの報告では, 年間再発率は 2.4 から 0.3 へ低下した) が報告されている²⁾。感染症に注意が必要である。本邦では医師主導治験が進行中である。

上記の薬剤による初期治療が無効の場合は, 投与量の増加や他剤へ変更する。

現在 NMO で進行中の国際治験として, SA237, エクリズマブ, MEDI-551 がある。SA237 はリサイクリング抗体技術を用いて創薬されたヒトインターロイキン-6 (interleukin-6 : IL-6) 受容体のモノクローナル抗体である。ヒト (IL6) 受容体のモノクローナル抗体としては, トシリズマブが関節リウマチで承認されているが, ステロイドやリツキシマブが無効だった NMO でも有効との報告がある。Araki らの報告では, トシリズマブ (8 mg/kg) を毎月点滴し年間再発率は 2.9 から 0.4 に低下した⁸⁾。エクリズマブは補体成分 C5 のヒト化モノクローナル抗体で, 補体の活性化を抑制する。MEDI-551 は CD19 に対するモノクローナル抗体である。

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) の疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) (IFN β , フィンゴリモドやナタリズマブ) は抗 AQP4 抗体陽性 NMO では無効あるいは再発の増加や重症の再発を招くため, NMO には投与すべきではない。

文献

- 1) Kimbrough DJ, Fujihara K, Jacob A, et al. Treatment of neuromyelitis optica : review and recommendations. *Mult Scler Relat Disord*. 2012 ; 1 (4) : 180-187.
- 2) Jacob A, McKeon A, Nakashima I, et al. Current concept of neuromyelitis optica (NMO) and NMO spectrum disorders. *J Neurol Nerusurg Psychiatry*. 2013 ; 84 (8) : 922-930.
- 3) 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.
- 4) Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial*. 2009 ; 13 (6) : 505-508.
- 5) Viswanathan S, Wong AHY, Quek AML, et al. Intravenous immunoglobulin may reduce relapse frequency in neuromyelitis optica. *J Neuroimmunol*. 2015 ; 282 : 92-96.
- 6) 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 (2) : 627-634.
- 7) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler*. 2015 ; 21 (5) : 669.
- 8) Araki M, Matsuoka T, Miyamoto K, et al. Efficacy of the anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab in neuromyelitis optica : a pilot study. *Neurology*. 2014 ; 82 (15) : 1302-1306.

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 "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 1,566

#2 Search "Recurrence" [Mesh] OR "Disease Progression" [Mesh] 271,958

#3 Search prevent* OR prevention OR preventive OR prophylaxis OR chemoprevention OR delay* OR reduc* OR slow* OR modify* 4,658,845

#4 Search #1 and #2 and #3 46

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 45

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) and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) 591

#2 (再発/TH or 再発/AL) or 進行/AL or 悪化/AL 363,722

#3 予防/AL or 防止/AL or 抑制/AL or 修飾/AL or modifying/AL 651,134

#4 #1 and #2 and #3 73

#5 (#4) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 73

重要な文献をハンドサーチで追加した。

多発性硬化症と視神経脊髄炎以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の再発予防のための治療はどのように行うか？

回答

バロー同心円硬化症（Baló concentric sclerosis：BCS），急性散在性脳脊髄炎（acute disseminated encephalomyelitis：ADEM），特発性視神経炎（idiopathic optic neuritis：ION），急性横断性脊髄炎（acute transverse myelitis：ATM）では基本的に再発予防は必要ないが，多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の初発症状の可能性もあるため，鑑別診断は十分に行う必要がある。

中枢末梢連合脱髄症（combined central and peripheral demyelination：CCPD）では再発予防治療の効果は検証されていないが，インターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）療法は症状を悪化させる可能性があり，注意が必要である。

背景・目的

MSとNMO以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患の多くは单相性の経過をとるが，再発を繰り返すこともある。このような場合，再発予防のための治療は確立しておらず，経口ステロイド薬や免疫抑制薬が用いられる。MSやNMOの初発症状である可能性もあるため，鑑別診断が重要である。

解説・エビデンス

Wallner-Blazekらは10例のBCS患者を調査し，1～8年の観察期間の間に再発したのは1例だけであったとした¹⁾。特に単一の病巣を呈する症例では再発が少ないとされている²⁾ため，再発予防は行わずに経過をみてもよいが，典型的なMS様の病変を呈する場合には，再発予防治療を考慮する必要がある。再発予防治療としては，IFN β ³⁾やナタリズマブ⁴⁾を使用した報告があるが，ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）は行われておらず，治療効果は検証されていない。脳幹部に同心円状病巣をきたしたNMOの症例も報告されており⁵⁾，治療薬の選択には注意が必要である。

ADEMは通常は单相性で再発は数%程度であるため，基本的には予防治療は行わないが，ADEMの2～10%は経過中にMSと診断されるため⁶⁾，鑑別診断が重要である。ADEMがNMOの初発症状である可能性もあるため，治療薬の選択には注意を要する。

IONも同様に单相性のことが多く，基本的には再発予防のための治療を行う必要はない。ただし，IONの30%はMSに移行することが報告されており⁷⁾，NMOの初発症状である可能性もあるため，十分な鑑別を行うことが重要である。

ATM も基本的には単相性であるが、Deiva らは小児の ATM の 14%が MS に、3%が NMO に移行したと報告しており⁸⁾、やはり鑑別診断は重要である。

CCPD に関しては、本邦で行われた全国調査では 52.6%が再発寛解型であった。IFN β 療法は 10 例で行われたが、1 例しか効果を認めておらず、3 例ではむしろ症状が増悪していた⁹⁾。海外でも、MS の経過中、IFN β 療法開始後に発症した症例が複数報告されている¹⁰⁾ ため注意が必要である。副腎皮質ステロイド (corticosteroid : CS) 薬や免疫抑制薬による再発予防効果は検証されていない。

文献

- 1) Wallner-Blazek M, Rovira A, Fillipp M, et al. Atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions : prognostic implications and relation to multiple sclerosis. J Neurol. 2013 ; 260 (8) : 2016-2022.
- 2) Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. Lancet Neurol. 2014 ; 13 (7) : 740-746.
- 3) Airas L, Kurki T, Erjanti H, et al. Successful pregnancy of a patient with Baló's concentric sclerosis. Mult Scler. 2005 ; 11 (3) : 346-348.
- 4) Berghoff M, Schlamann MU, Maderwald S, et al. 7 Tesla MRI demonstrates vascular pathology in Baló's concentric sclerosis. Mult Scler. 2013 ; 19 (1) : 120-122.
- 5) Graber JJ, Kister I, Geyer H, et al. Neuromyelitis optica and concentric rings of Baló in the brainstem. Arch Neurol. 2009 ; 66 (2) : 274-275.
- 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 (10) : 1261-1267.
- 7) The Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis : experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 1997 ; 115 (12) : 1545-1552.
- 8) Deiva K, Absoud M, Hemingway C, et al. Acute idiopathic transverse myelitis in children : early predictors of relapse and disability. Neurology. 2015 ; 84 (4) : 341-349.
- 9) Ogata H, Matsuse D, Yamasaki R, et al. A nationwide survey of combined central and peripheral demyelination in Japan. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2016 ; 87 (1) : 29-36.
- 10) Kamm C, Zettl UK. Autoimmune disorders affecting both the central and peripheral nervous system. Autoimmun Rev. 2012 ; 11 (3) : 196-202.

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 "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [Mesh : NoExp] OR "Diffuse Cerebral Sclerosis of Schilder" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Acute Disseminated" [Mesh] OR "Encephalomyelitis, Autoimmune, Experimental" [Mesh] OR "Leukoencephalitis, Acute Hemorrhagic" [Mesh] OR "Myelitis, Transverse" [Mesh : NoExp] OR "Optic Neuritis" [Mesh : NoExp] 18,847
- #2 Search "Recurrence" [Mesh] OR recurrence OR relapse OR relapsing OR relapses 444,405
- #3 Search chemoprevention OR "disease modifying therapy" OR "disease modifying drug" OR "secondary prevention" OR prophylaxis OR prevention OR Preventive OR prevent* 1,932,450
- #4 Search #1 and #2 and #3 322
- #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 100
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 脳脊髄炎-急性散在性/TH or @脊髄炎-横断/TH or 脳硬化症-びまん性/TH or 白質脳炎-急性出血性/TH or @脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or @視神経炎/TH 4,318
- #2 予防/AL or 防止/AL or 抑制/AL 629,039
- #3 (治療/TH or 治療/AL) 3,375,984
- #4 SH = 治療の利用, 治療, 薬物療法 1,756,336
- #5 #3 or #4 3,443,100
- #6 #1 and #2 and #5 250
- #7 予防接種/TH 16,152
- #8 #6 not #7 108
- #9 (#8) and (DT = 1990 : 2015 and LA = 日本語, 英語 and CK = ヒト) 87

小児多発性硬化症の治療はどのように行うか？

推奨

急性増悪期にはステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）が推奨される **1C+**。

疾患修飾療法として International Pediatrics Multiple Sclerosis Study Group（IPMSSG）はインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）とグラチラマー酢酸塩（glatiramer acetate：GA）を第一選択薬として推奨している **1C+**。

解説・エビデンス

1. 急性増悪期に対する治療

小児多発性硬化症（multiple sclerosis：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¹⁾。体重に応じてメチルプレドニゾロン（methylprednisolone：MP）（30 mg/kg/日、最大 1 g/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²⁾。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考慮される。経口プレドニゾロン（prednisolone：PSL）1 mg/kg/日を開始用量（最大 60 mg/日）とし、1～2 週間で漸減中止する²⁾。ステロイドが使用できない場合や抵抗性を示す場合には免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin：IVIg）（2 g/kg を 1～5 日間）や血漿交換療法（plasma exchange：PE）が考慮されるが³⁾、小児 MS ではエビデンスはない。

2. 疾患修飾療法

a. 第一選択薬（first-line therapy）

① IFN β 製剤

欧米では小児 MS に対して IFN β -1a, -1b 製剤が広く使用されている。観察研究により IFN β 製剤の安全性や忍容性が確認されている³⁾が、ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）による有効性の検証は示されていない。本邦の調査では、2009 年の段階で 33% の小児 MS に対して IFN β が使用され、63% に治療効果が認められた⁴⁾。導入に際しては、患児およ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。導入時から投与量を漸増していくほうが忍容性はよい^{3,5)}。IFN β を 1/4 量で 2～4 週間、次に 1/2 量で 2～4 週間、次に 3/4 量で 2～4 週間、最終的に全量あるいは忍容できる最大用量まで増量する⁵⁾。10 歳以下あるいは同程度の体重以下の小児では IFN β の用量調節が特に重要とされる⁶⁾。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、注射時あるいは注射後 4～6 時間後にアセトアミノフェン（15 mg/kg）あるいはイブプロフェン（10 mg/kg）を使用する⁶⁾。

② GA

欧米では、GA は IFN β と同様、first-line therapy として推奨されている³⁾。小児 MS では 3 つの少数例に対する GA の前向き研究 (20 mg/日、1 日 1 回皮下注射) により、有意な再発率の低下が示されている⁷⁻⁹⁾。GA 導入に際しては、小児 MS で漸増法や投与用量を検討した報告はなく、初回から 20 mg/日で開始されている³⁾。日本では 2015 年 9 月に MS に対して厚生労働省から製造販売承認を取得しており、今後は小児 MS でも経験症例の蓄積が期待される。

b. 有効性の判定について

個々の症例で first-line therapy の有効性を評価する際には、6 か月以上最大用量での治療を実施したうえで、①治療前と比較して再発率が増加または変化なし、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 か月以内に 2 回以上の明らかな臨床的再発を認める、のいずれかを満たす場合、「反応不良」と判断し、薬剤の変更や下記 second-line therapy への移行が提案されている³⁾。

c. 第二選択薬(second-line therapy)

小児 MS に対する second-line の疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) として、大規模臨床試験で有効性や安全性が示された薬剤はない。一方、小児 MS の first-line therapy が約 30%で無効であるため¹⁰⁾、成人 MS に使用される薬剤を適用外使用した報告も少なくない。

①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おらず、IPMSSG の推奨では second-line therapy に位置する³⁾。欧米でのオープンラベル試験では、小児 MS において再発率および MRI 上の活動性も抑制した^{11,12)}。最近では、55 例の小児 MS に対してナタリズマブを使用し、治療前後で年間再発率や MRI 新規病巣出現の有意な低下に加え、Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke : EDSS) の有意な低下 (2.7 ± 1.2 から 1.9 ± 1.2) も示されている¹³⁾。一方、JC ウイルス (John Cunningham virus : JCV) 感染による進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML) は、成人 MS と同様に最も憂慮すべき副作用である。2 つの集団研究から、小児は成人と比較して JCV 感染率が低いことが示唆されている^{14,15)}、本邦における小児 MS 患者における感染率の詳細はわかっていない。

②その他の薬剤

小児 MS に対するリツキシマブの有効性が報告されているが、少数例での検討に留まる^{16,17)}。ミトキサントロン (mitoxantrone : MITX) やシクロホスファミド (cyclophosphamide : CPA) 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ている^{18,19)}。フィンゴリモドは小児 MS でのまとまった報告はない。

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) : 675-682.
- 2) Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2015 ; 17(3) : 336.
- 3) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement : evaluation of new and existing therapeutics for pediatric

- multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012 ; 18(1) : 116-127.
- 4) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 小児多発性硬化症の臨床・疫学と治療. 日臨. 2014 ; 72(11) : 2061-2066.
 - 5) Krupp LB, Macallister WS. Treatment of Pediatric Multiple Sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005 ; 7(3) : 191-199.
 - 6) Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007 ; 68(16 Suppl 2) : S54-S65.
 - 7) Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferon-beta-1a : long-term results. *Neurol Sci*. 2007 ; 28(3) : 127-132.
 - 8) 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(3) : 193-199.
 - 9) Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003 ; 34(3) : 120-126.
 - 10) Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011 ; 68(4) : 437-444.
 - 11) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010 ; 75(10) : 912-917.
 - 12) Hupke P, Stark W, Zurcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008 ; 65(12) : 1655-1658.
 - 13) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis : results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013 ; 19(8) : 1106-1112.
 - 14) Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog*. 2009 ; 5(3) : e1000363.
 - 15) 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(1) : 115-123.
 - 16) Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol*. 2014 ; 51(1) : 114-118.
 - 17) Gorman MP, Tillema JM, Ciliax AM, et al. Daclizumab use in patients with pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2012 ; 69(1) : 78-81.
 - 18) 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(2) : 119-125.
 - 19) Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009 ; 72(24) : 2076-2082.

■ 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] 46,310

#2 Search therapy OR treatment 8,705,431

#3 Search pediatric [tiab] OR paediatric [tiab] OR children [tiab] OR child [tiab] 1,070,583

#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 309

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH=治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法) 2,495

#2 (小児/TH or 小児/AL) 805,483

#3 #1 and #2 192

#4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 186

重要な文献をハンドサーチで追加した。