第 12 章 急性増悪期の治療(初発を含む)

12.1 | 副腎皮質ステロイト薬

cq 12-1-1

副腎皮質ステロイド薬は急性増悪期の治療に有効か?

推奨

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)の急性増悪期では副腎皮質ステロイド(corticosteroid:CS)薬による治療を行うことを推奨する IA+

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO), 急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis: ADEM), 急性横断性脊髄炎 (acute transverse myelitis: ATM), および特発性視神経炎 (idiopathic optic neuritis: ION) においては急性増悪期に CS 薬による治療を行うことを推奨する 1C+

バロー同心円硬化症(Baló concentric sclerosis:BCS)および中枢末梢連合脱髄症(combined central and peripheral demyelination:CCPD)においても急性増悪期に CS 薬による治療を行うことを推奨する 1D+ .

背景・目的

MS の急性増悪期には高用量の CS 薬、とりわけメチルプレドニゾロン(methylprednisolone:MP)の静注療法、いわゆるステロイドパルス療法(intravenous methylprednisolone:IVMP)が広く行われており、多くのランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)で神経症候の回復を促す効果が確認されている。

その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患では RCT は行われていないため、有効性が確認された 治療法はないが、IVMP が第一選択として行われている。

解説・エビデンス

Filippini らは、MP あるいは副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone:ACTH)の MS の急性増悪に対する効果について 6 つの RCT を解析し、実薬群のほうが有効であったと報告した¹⁾. また、Miller らは、1 日 500 mg 以上、5 日間の MP 投与で神経症候の回復を促進することができると報告した²⁾.

NMO では、RCT は行われていないが、本邦で MS および NMO 患者における多施設共同 の登録調査研究が行われ、IVMP の有効性が確認された $^{3.4}$).

ADEM についても RCT は行われていないが,小児 ADEM 患者に対する後ろ向きの検討 50 や,ADEM 患者に対する前向きに検討 60 で,高用量 CS 薬治療の有効性が示されている.

ATMでは、小児例に対する多施設での比較研究⁷⁾や、単独施設での比較研究⁸⁾で、IVMP 治療の有効性が報告されている。

ION に関しては、米国の視神経炎研究班(The Optic Neuritis Study Group)が RCT を行った $^{9)}$. IVMP 群は有意に視機能の回復を早めたが、その差は次第に減少して、6 か月後には軽度の視機能の改善がみられるのみとなった。さらに 5 年後には、各群での視機能に有意差はなくなった $^{10)}$.

BCSでは、多くの報告でCS薬が用いられているが、効果は限定的である11).

CCPD については、本邦で行われた全国調査の結果からは、IVMP あるいは経口 CS 薬によって治療された患者が最も多く、有効率はそれぞれ 83.3%、75.0%であった¹²⁾.

文献

- Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000 (4): CD001331.
- 2) 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.
- 3) Kira J-i, 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(3): 305.
- 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) Hynson JL, Kornberg AJ, Coleman LT, et al. Clinical and neuroradiologic features of acute disseminated encephalomyelitis in children. Neurology. 2001: 56(10): 1308–1312.
- 6) Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology. 2002: 59(8): 1224-1231.
- 7) Defresne P, Meyer L, Tardieu M, et al. Efficacy of high dose steroid therapy in children with severe acute transverse myelitis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001: 71(2): 272–274.
- 8) Kalita J, Misra UK. Is methyl prednisolone useful in acute transverse myelitis? Spinal Cord. 2001: 39(9): 471-476.
- 9) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, 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(9): 581–588.
- 10) 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.
- 11) Mowry EM, Woo JH, Ances BM. Balo's concentric sclerosis presenting as a stroke-like syndrome. Nat Clin Pract Neurol. 2007: 3(6): 349-354.
- 12) 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.

■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] OR "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/drug therapy" [Mesh] 9 548
- #2 Search "Adrenal Cortex Hormones" [Mesh] OR "Steroids" [Mesh] OR "Methylprednisolone" [Mesh] 779,842
- #3 Search acute OR exacerbat* OR deterioration OR attack OR attacks OR "Recurrence" [Mesh] 1,315,843
- #4 Search #1 AND #2 AND #3 690
- #5 Search #4 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans: English: Japanese 502 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 (脱髓性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH=薬物療法) 2,319
- #2 (多発性硬化症/TH) and (SH=薬物療法) 1,789
- #3 #1 or #2 2,319
- #4 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or Methylprednisolone/TH 208,298
- #5 急性/AL or 病勢悪化/TH or 增悪/AL or 悪化/AL or 発作/AL or 再発/TH 452,164
- #6 #3 and #4 and #5 561
- #7 #6 and (DT=1990: 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 556

cq 12-1-2

副腎皮質ステロイド薬は急性増悪期の治療にどのように使用するか?

推奨

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)の急性増悪期の治療には、副腎皮質ステロイド(corticosteroid:CS)薬〔特にメチルプレドニゾロン(methylprednisolone:MP)〕500 mg/日以上を 3~5 日間使用することを推奨する 1A+

その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期の治療においても、CS 薬 (特に MP) 500 mg/日以上を 3~5 日間使用することを推奨する 1C+

背景・目的

MS の急性増悪に対する CS 薬の効果については、投与経路、製剤の種類や投与量の違いによる影響は明らかにされていない。本邦では経静脈投与が一般的であり、ステロイドパルス療法(intravenous methylprednisolone:IVMP)は複数回行われることがある。後療法として CS 薬の経口投与が行われることもある。

その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患については、ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)は行われておらず、CS薬の使用法の違いによる臨床効果への影響は不明である。

解説・エビデンス

Filippini らは、MP あるいは副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone:ACTH)の MS の急性増悪に対する効果について、6 つの RCT をサブ解析し¹⁾、投与日数は5日間では 15 日間と同等かやや効果が高く、経静脈投与のほうが経口投与より効果に優れていたとしている。Miller らは、メタアナリシスによって1日 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 MS の急性増悪からの神経症候の回復を促進することができると結論した²⁾、また、MP 2,000 mg/日、5 日間の高用量群が MP 500 mg/日・5 日間の低用量群より有効であったという報告もある³⁾。本邦における MS および視神経脊髄炎(neuromyelitis optica:NMO)の多施設共同の登録調査研究⁴⁾ では、IVMP の 96%で 1,000 mg/日が投与されており、500 mg/日の IVMP は 1,000 mg/日の IVMP に比べて有効率が低かった。また、176 件の再発に対して行われた 1,000 mg/日の IVMP のうち、83 件(47%)で IVMP が 2 回以上、32 件(18%)で 3 回以上行われており、2 回目および 3 回目の IVMP も有効であった。また、金坂らは、1,000 mg/日・週5日1 回のみの投与と、1,000 mg/日・3 日間を 2~3 回の投与を比較し、臨床症状の改善度に有意差はなかったとしている⁵⁾。

MPの経口投与と経静脈投与での有効性については、メタ解析および複数のRCTで差がないことが報告されている⁶⁻⁸⁾. また、IVMPは夜間に行ったほうが、効果がよく副作用も少な

いという報告もある⁹⁾.

急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis:ADEM)については、Tenembaum らは、小児 ADEM 患者における IVMP の検討で、デキサメタゾンでの治療群に比べて MP 治療群で有意に回復がよかったとしている¹⁰⁾、また、Dale らは、多相性散在性脳脊髄炎(multiphasic disseminated encephalitis:MDEM)では ADEM に比べて CS 薬の平均投与期間が有意に短かったことを報告しており、後療法としての CS 薬の再発予防効果が示唆される¹¹⁾.

Menon らは、特発性視神経炎(idiopathic optic neuritis: ION)に対する静注デキサメタゾンと静注 MP の臨床効果を比較し、両者に相違は明らかではなかったと報告した¹²⁾.

中枢末梢連合脱髄症(combined central and peripheral demyelination:CCPD)については、本邦で行われた全国調査の結果からは、IVMP あるいは経口プレドニゾロン(prednisolone:PSL)によって治療された患者の有効率はそれぞれ 83.3%、75.0%であった¹³⁾.

文献

- Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2000 (4): CD001331.
- 2) 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.
- 3) Oliveri RL, Valentino P, Russo C, et al. Randomized trial comparing two different high doses of methylprednisolone in MS: a clinical and MRI study. Neurology. 1998: 50 (6): 1833–1836.
- 4) Kira J-i, 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(3): 305.
- 5) 金坂 俊, 森 雅, 桑原 聡, 他. 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法の比較検討. 神経治療. 2005; 22(2): 239-243.
- 6) 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.
- 7) Ramo-Tello C, Grau-Lopez L, Tintore M, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. Mult Scler. 2014: 20(6): 717–725.
- 8) 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(9997): 974–981.
- Glass-Marmor L, Paperna T, Ben-Yosef Y, et al. Chronotherapy using corticosteroids for multiple sclerosis relapses. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2007; 78(8): 886–888.
- 10) Tenembaum S, Chamoles N, Fejerman N. Acute disseminated encephalomyelitis: a long-term follow-up study of 84 pediatric patients. Neurology. 2002: 59(8): 1224–1231.
- 11) Dale RC, de Sousa C, Chong WK, et al. Acute disseminated encephalomyelitis, multiphasic disseminated encephalomyelitis and multiple sclerosis in children. Brain. 2000: 123 (Pt 12): 2407–2422.
- 12) Menon V, Mehrotra A, Saxena R, et al. Comparative evaluation of megadose methylprednisolone with dexamethasone for treatment of primary typical optic neuritis. Indian J Ophthalmol. 2007; 55(5): 355–359.
- 13) 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.

▶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] OR "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/drug therapy" [MeSH] 9,548
- #2 Search "Adrenal Cortex Hormones" [Mesh] OR "Steroids" [Mesh] OR "Methylprednisolone" [Mesh] 779,842
- #3 Search acute OR exacerbat* OR deterioration OR attack OR attacks OR "Recurrence" [Mesh] 1,315,843
- #4 Search #1 and #2 and #3 690
- #5 Search #4 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans: English: Japanese 502 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 (脱髓性自己免疫疾患-中枢神経系/TH) and (SH=薬物療法) 2,319
- #2 (多発性硬化症/TH) and (SH=薬物療法) 1,789
- #3 #1 or #2 2,319
- #4 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or Methylprednisolone/TH 208,298
- #5 急性/AL or 病勢悪化/TH or 增悪/AL or 悪化/AL or 発作/AL or 再発/TH 452,164
- #6 #3 and #4 and #5 561
- #7 #6 and (DT=1990: 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 556

ステロイドパルス療法にはどのような副作用があるか?

回答

副腎皮質ステロイド (corticosteroid:CS) 薬にはさまざまな副作用があるが、急性増悪期に短期間で行われるステロイドパルス療法 (intravenous methylprednisolone:IVMP) は忍容性が高い。 IVMP の主な副作用は、不眠、胃腸障害、胃・十二指腸潰瘍、高血糖、易感染性、便秘、多幸症、うつ状態、軽度の肝酵素上昇、洞性頻脈、異常味覚(金属味)、高血圧、動悸、潮紅、消化不良、ナトリウムおよび体液貯留、低カリウム血症などであり、難治性吃逆や潜在記憶の一時的な低下、中毒性肝炎をきたすことも知られている。稀ではあるが、大腿骨頭壊死や骨幹骨壊死にも留意が必要である。

解説・エビデンス

CS 薬の副作用は表 1 に示すように多岐にわたるため十分な注意が必要であるが、短期間で行われる IVMP は忍容性が高く、若年成人への投与は比較的安全であると考えられるため、多くの施設で外来での治療が行われている。

IVMPの主な副作用は、多幸症、うつ状態、胃腸障害、胃・十二指腸潰瘍、軽度の肝酵素上昇、異常味覚(金属味)、高血糖、高血圧、ナトリウムおよび体液貯留、低カリウム血症、易感染性などである¹⁾、脳静脈洞血栓症のリスクが高くなること²⁾ や、一時的に潜在記憶(意味記憶、手続き記憶)が低下すること³⁾が報告されており、難治性吃逆をきたすことも知られている⁴⁾.

Beck らの報告では、急性視神経炎に対して IVMP を行った 151 人のうち重篤な副作用を呈したのは、うつ病と急性膵炎の 2 人 (1.3%) のみあった $^{5)}$. Shaygannejad らは、64 人の多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)患者を前向きに調査し、大きな副作用として最も多かったのが洞性頻脈であり、小さな副作用としては、動悸、潮紅、消化不良、不眠、異常味覚が多かったとしている $^{6)}$. また、少数ではあるが、IVMP による中毒性肝炎も報告されている $^{7)}$. IVMP が骨代謝に及ぼす影響は短期的であり $^{8)}$,IVMP を繰り返し行っても骨量に影響を及ぼすことはないとされている $^{9)}$ が、大腿骨頭壊死 $^{10)}$ や骨幹骨壊死 $^{11)}$ には留意が必要である。

本邦における MS および視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) の多施設共同の登録調査 研究においては、IVMP による副作用は 345 人中 26 人 (7.5%), 32 件でみられており、比較 的多かったのは不眠 (11 人,3.2%)、次いで便秘 (3 人,0.9%) であった。その他、糖尿病、肝機能障害、肺炎、口腔カンジダ症などが少数 $(0.3\sim0.6\%)$ にみられたが、重篤な副作用の報告 はなかった 12 .

なお、短期間の IVMP では副腎皮質の機能は抑制されないため、後療法としての CS 薬の経口投与は基本的には必要はない。

表 1 | 副腎皮質ステロイドの主な副作用

治療中に起こるもの	不眠、多幸症、不安、精神病、異常味覚(金属味), 食欲増進および体重増加、発汗と顔面紅潮、頭痛、筋肉痛、短期記憶の障害、胃部不快感あるいは胃痛
副作用のリスクファクターのある患者で早期に起こるもの	消化性潰瘍,糖尿病,高血圧,座瘡,うつ状態
長期あるいは反復投与で起こるもの	骨粗鬆症, 骨壊死, 白内障, 脂肪肝, クッシング症候群, 易感染性, 創傷治癒遅延

(日本神経学会,日本神経免疫学会,日本神経治療学会監,「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症治療ガイドライン 2010. 医学書院. 2010. p. 26 より)

対対

- 1) Wingerchuk DM, Weinshenker BG. Neuromyelitis Optica. Curr Treat Options Neurol. 2005; 7(3): 173–182.
- Stolz E, Klotzsch C, Schlachetzki F, et al. High-dose corticosteroid treatment is associated with an increased risk of developing cerebral venous thrombosis. Eur Neurol. 2003; 49(4): 247-248.
- 3) Oliveri RL, Sibilia G, Valentino P, et al. Pulsed methylprednisolone induces a reversible impairment of memory in patients with relapsing–remitting multiple sclerosis. Acta Neurol Scand. 1998: 97(6): 366–369.
- 4) Iijima M, Uchigata M, Ohashi T, et al. Intractable hiccups induced by high-dose intravenous methylprednisolone in a patient with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2006: 13(2): 201–202.
- 5) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, 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(9): 581–588.
- 6) Shaygannejad V, Ashtari F, Alinaghian M, et al. Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses. Clin Neuropharmacol. 2013; 36(1): 1–3.
- 7) D'Agnolo HM, Drenth JP. High-dose methylprednisolone-induced hepatitis in a patient with multiple sclerosis: a case report and brief review of literature. Neth J Med. 2013: 71(4): 199-202.
- 8) Matsui M, Kawano H, Matsukura M, et al. Effects of high doses of corticosteroids on bone metabolism. Brain Dev. 2002: 24(3): 187–189.
- 9) Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2005: 12(7): 550–556.
- 10) Powell C, Chang C, Naguwa SM, et al. Steroid induced osteonecrosis: An analysis of steroid dosing risk. Autoimmun Rev. 2010: 9(11): 721-743.
- 11) Sinclair V, Shepard G. Symptomatic, steroid-induced, multifocal diaphyseal osteonecrosis in a patient with multiple sclerosis. Mult Scler. 2010 : 16(3) : 370-372.
- 12) Kira J-i, 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(3): 305–317.
- 13) 日本神経学会, 日本神経免疫学会, 日本神経治療学会監,「多発性硬化症治療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬 化症治療ガイドライン 2010. 医学書院. 2010.

■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] OR "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/drug therapy" [MeSH] OR "Demyelinating Diseases/drug therapy" [Mesh] 11,303
- #2 Search "Adrenal Cortex Hormones" [Mesh] OR "Steroids" [Mesh] OR "Methylprednisolone" [Mesh] 779,988
- #3 Search toxicity OR "adverse effects" [sh] OR "adverse effects" [tiab] OR "adverse effect" OR "side effects" OR "side effects" 2,079,395
- #4 Search #1 and #2 and #3 458
- #5 Search #4 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31: Humans: English: Japanese 300 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 (脱髓疾患/TH) and (SH=薬物療法) 4,116
- #2 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or Methylprednisolone/TH 208,768
- #3 副作用/AL or 副反応/AL or 毒性/AL 368,685
- #4 SH = 毒性·副作用, 化学的誘発, 有害作用 479,141
- #5 医薬品副作用と有害反応/TH 32,112

#6 #3 or #4 or #5 572,219

#7 #1 and #2 and #6 190

#8 (#7) and (DT=1990: 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 185

重要な文献をハンドサーチで追加した.

12.2 | 血漿浄化療法

cq 12-2-1

血漿浄化療法は急性増悪期の治療に有効か?

推奨

血漿浄化療法(plasmapheresis:PP)は、多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)や視神経脊髄炎(neuromyelitis optica:NMO)などの中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期に有効であり行うことを推奨する 1B+

背景・目的

PP の作用機序は、病因物質除去、体外免疫調節機能がある。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。

解説・エビデンス

PP には単純血漿交換療法(plasma exchange: PE),二重膜濾過法(double filtration plasmapheresis: DFPP),血漿吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis: IAPP)があるが,ランダム化比較試験(randomized controlled trial: RCT)で有効性が証明されているのは PE のみである。IAPPや DFPP も有効性を示した症例報告はあるが,RCT は行われていない。

Weiner らは 2 年間にわたる多施設二重盲検 RCT を行い、副腎皮質刺激ホルモン(adrenocorticotropic hormone:ACTH)、シクロホスファミド(cyclophosphamide:CPA)併用下に PE 群 39 例と sham PE 群 37 例を比較検討した. PE 施行後 4 週では sham 群に比べて有意な改善を認め、その後 2 年間では有意差はなかった. PE は MS 増悪期の病態鎮静化と寛解を促進するが、長期的な改善を証明できなかった¹). Weinshenker らはステロイドパルス療法(intravenous methylprednisolone:IVMP)が無効であった MS を含む中枢神経系脱髄疾患に PE を施行し、 PE 群 8/11 例、sham PE 群 1/11 例で有効性が認められた. また無効例に対して cross-over trial を施行した. PE 群では短期で 8/19 例で改善したことから、 PE は急性増悪期の治療として、 IVMP の効果が不十分な症例において積極的に用いるべき治療であると結論した²). さらに、 Keegan、 Weinshenker らは症例を追加し 59 例の中枢神経系脱髄疾患に対して PE を施行したところ、44%に有効性を認めたが、特に NMO と Marburg 型 MS において治療効果が高く、また、治療反応性は早期治療が効果に相関した³).

再発寛解型 MS (relapsing-remitting MS: RRMS) に対する IAPP の治療効果に関する RCT はないが、多くの有効性を示す症例報告がある⁴⁾. Schmitt らは IAPP と PE を比較し、IAPP は PE とほぼ同等の治療効果が得られ、IAPP には副作用が少ないことから MS 増悪期の治療と

して推奨している5).

NMO に対して PP はステロイド治療抵抗症例や重度の視神経炎や脊髄炎を認める症例で有用であり、早期から施行することが望ましい。Watanabe らによると、IVMP が無効であった 6 人(3 人が視神経炎、3 人が脊髄炎を認めた)のうち 3 人(視神経炎 1 人,脊髄炎 2 人)において PE が著明な治療効果を認めた。また、重度の視力障害を認めるステロイド不応性の視神経炎 10 人中 7 人で PE が有効であった。Keegan らは、Mayo Clinic で $1984 \sim 2000$ 年の間に PE を施行した中枢神経系の炎症性脱髄疾患患者 10 人について後ろ向きに調査し、NMO 10 人中 10 人で中等度以上の回復がみられた。NMO に対する IAPP や DFPP の有効性を示す報告は散見されるがエビデンスレベルは低い10 というに

文献

- 1) 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(9): 1143–1149.
- 2) Weinshenker 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(6): 878–886.
- 3) 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.
- 4) 長郷国彦, 渋谷統寿, 調 漸, 他. 免疫吸着カラムによる plasmapheresis が著効を示した多発性硬化症. 神経内科. 1985: 23(1): 77-79.
- 5) 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.
- 6) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgGpositive patients with neuromyelitis optica. Mult Scler. 2007: 13(1): 128–132.
- 7) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis, treatment of 10 patients. Neurology. 2004:63(6):1081–1083.
- 8) 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.
- 9) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子, 他. 視神経脊髄炎(NMO)における免疫吸着療法の検討. 東京女医大誌. 2008:78 (Suppl 1):94-98.
- 10) 久保幸子, 大橋高志, 清水優子, 他. 抗 AQP4 抗体陽性症例の臨床像. 神経免疫. 2008; 16(1): 66.
- 11) 井口貴子, 王子 聡, 伊崎祥子, 他. LSCL を有しステロイド治療抵抗性 MS に対する免疫吸着療法/抗 AQP4 抗体 と IgG サブクラス. 神経免疫、2008; 16(1):53.

■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" OR "neuromyelitis optica" 62,855
- #2 Search acute exacerbation OR acute OR exacerbat* OR deterioration 1,107,309
- #3 Search "Blood Component Removal" [MeSH] OR plasmapheresis [MeSH] OR "Plasma Exchange" [MeSH] 21,415
- #4 Search #1 and #2 and #3 116
- #5 Search #4 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31: Humans: English: Japanese 81 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 or 多発性硬化症/AL or 視神経脊髓炎/TH or 視神経脊髓炎/AL 8,935
- #2 急性/AL or 增悪/AL or 悪化/AL or 発作/AL 415,608
- #3 (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(プラスマフェレーシス/TH or プラスマフェレーシス/AL) 169,223
- #4 #1 and #2 and #3 85
- #5 (#4) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 83

重要な文献をハンドサーチで追加した.

cq 12-2-2

血漿浄化療法はどのような場合に使用するか?

推奨

多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)の急性増悪期に対して、ステロイドパルス療法(intravenous methylprednisolone:IVMP)の効果が不十分な症例や、合併症や副作用のためにステロイド治療が施行できない症例には、血漿浄化療法(plasmapheresis:PP)を行う 1B+ しかし、長期的な予防効果はなく、慢性進行型 MS に対して PP は行わない。

視神経脊髄炎(neuromyelitis optica:NMO)の急性増悪期に対しても,IVMP の治療効果が不十分な症例には PP を用いる 1B+ 難治性 NMO の再発予防に定期的 PP を考慮してもよい 2C+ .

解説・エビデンス

Weinshenker らは IVMP が無効であった MS を含む中枢神経系脱髄疾患に単純血漿交換療法(plasma exchange: PE)を施行し、PE 群 8/11 例、sham PE 群 1/11 例で有効であった.無効例に対して cross-over trial を施行したところ、PE 群では短期で 8/19 例に改善がみられたことから、PE は急性増悪期の治療として、IVMP の効果が不十分な症例において積極的に用いるべき治療であると結論した¹⁾.

再発寛解型 MS(relapsing-remitting MS:RRMS)に対する血漿吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis:IAPP)の治療効果に関するランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)はない.Schmitt らは IAPP と PE とを比較し,IAPP は PE とほぼ同等の治療効果が得られるものと報告し,IAPP は PE に比較し副作用が少ないことから MS 増悪期の治療として推奨している²⁾.IAPP や二重膜濾過法(double filtration plasmapheresis:DFPP)の症例報告ではその有効性を認めているが,いずれもエビデンスレベルは低い.慢性進行型 MS に対して PP は無効であると結論している³⁾.

NMO の急性増悪症状に対して PP が有用である.最初から PP と IVMP を併用する場合もある.重度の視力障害を呈したステロイド不応性の視神経炎に対して 7/10 例で PE が有益であった⁴)。Watanabe らは,IVMP が無効であった NMO 患者に PE を施行し,3/6 例で有効であった⁵)。Keegan らは,1984~2000 年の間に PE を施行した中枢神経系の炎症性脱髄疾患患者 59 人について後ろ向きに調査したところ,1 回あたり血漿量の 1.1~1.4 倍の PE を平均7回(2~20回)施行し,26/59 例で中等度以上の回復がみられた⁶)。NMO に対する IAPP や DFPP も有効であるとの報告も散見される^{7.8})。PP は,発症早期に開始したほうが遅れて開始するよりも回復がよいという報告があることから,なるべく発症早期から施行することが望ましい⁹)。また,定期的な PP が難治性 NMO の再発予防に有効であったという報告もあり¹⁰,難治性 NMO の再発予防に対して PP を考慮してもよい.ただし,PP を繰り返すことによりカテーテル血栓や感染症のリスクが増えることに留意する.

| 文献

- 1) Weinshenker 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(6): 878–886.
- 2) 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.
- 3) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative MS Study Group. Lancet. 1991: 337 (8739): 441–446.
- 4) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis: treatment of 10 patients. Neurology. 2004: 63(6): 1081–1083.
- 5) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgGpositive patients with neuromyelitis optica. Mult Scler. 2007: 13(1): 128–132.
- 6) KeeganM, Pineda AA, McClelland RL, et al. Plasma exchange for severe attacks of CNS demyelination: predictors of response. Neurology. 2002: 58(1):143–146.
- 7) 大橋高志, 太田宏平, 清水優子, 他. 視神経脊髄炎(NMO)における免疫吸着療法の検討. 東京女医大誌. 2008:78 (Suppl 1):94-98.
- 8) 井口貴子, 王子 聡, 伊崎祥子, 他. LSCL を有しステロイド治療抵抗性 MS に対する免疫吸着療法—抗 AQP4 抗体 と IgG サブクラス. 神経免疫. 2008: 16(1): 53
- 9) Llufriu S, Castillo J, Blanco Y, et al. Plasma exchange for acute attacks of CNS demyelination: Predictors of improvement at 6 months. Neurology. 2009: 73(12): 949–953.
- Miyamoto K, Kusunoki S. Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. Ther Apher Dial. 2009; 13(6): 505-508.

■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] 46,189
- #2 Search "Blood Component Removal" [MeSH] OR "Plasmapheresis" [MeSH] OR "Plasma Exchange" [MeSH] 21,411
- #3 Search #1 AND #2 336
- #4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans: English; Japanese 208 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 or 視神経脊髓炎/TH 7,992
- #2 (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 (プラスマフェレーシス/TH or プラスマフェレーシス/AL) 169,223
- #3 #1 and #2 401
- #4 (#3) and (DT=1990: 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 380 重要な文献をハンドサーチで追加した.

cq 12-2-3

血漿浄化療法はどのように実施するか?

回答

血漿浄化療法(plasmapheresis: PP)は、再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis: RRMS)の急性増悪期、ステロイド治療抵抗性の症例に対して保険適用がある。PPは、単純血漿交換療法(plasma exchange: PE)、二重膜濾過法(double filtration plasmapheresis: DFPP)、血漿吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis: IAPP)があり、いずれも隔日 2~3 回/週、7 回/月まで施行可能であり、一連の病態に対して 3 か月間に限りその適用が認められている。視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)をはじめとする、ほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患に対する PP も同様に行う。

解説・エビデンス

MS 急性増悪期の PP に関しては、PE はランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)が行われ、その有効性が確認されているが 1,2),何回行うかに関して一定の意見はない、方法については、IAPP や DFPP は、RCT は行われていないが PE とほぼ同等の治療効果が報告されている 3)。NMO をはじめとするほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患に対しては、方法の優劣を比較した大規模臨床研究はないが、各々の方法の有効性が報告されている 4,5)。PE ならびに IAPP の回数,血漿処理量,抗凝固薬などに関する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 6)。

1. PP の処理回数

患者の状態に応じて1か月間に7回まで施行可能(保険適用)であるが、通常は1週間に $2\sim3$ 回、隔日に施行し、状況により翌週に $2\sim3$ 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日以上の施行は避けるべきである。

2. 治療法別の血漿処理量

a. PE

主に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 40~50 mL/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 (fresh frozen plasma: FFP) が用いられるが、感染リスクを減らす目的から前者を選択することが望ましい.

b. 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.

c. IAPP

血漿分離器,吸着カラム〔MSではイムソーバTR-350、PH-350 (旭化成メディカル)〕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。IAPPでは置換液に血液製剤を使用しなくてよいのが利点である。アンジオテンシン変換酵素(angiotensin-converting-enzyme:ACE)阻害薬は血圧低下などの副作用を生じる危険性があるため使用しない。

3. PP の禁忌

PPの絶対的禁忌はないが、以下の状況は相対的禁忌となる.

- ①出血症状:脳出血. 肺出血. 消化管出血. 止血困難な部位の出血など
- ②循環不全状態:心不全 致死的な不整脈の合併など
- ③感染症:重篤な感染症など
- ④低体重:小児, 高齢者などで体重 20 kg 以下など

■文献

- 1) 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: 3(9): 1143–1149.
- 2) Weinshenker 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(6): 878–886.
- 3) 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.
- 4) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. Ann Neurol. 2016: 79(2): 206–216.
- 5) Kim SH, Kim W, Huh SY, et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optical spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. J Clin Neurol. 2013: 9(1): 36-42.
- 6) 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、秀潤社、2010、

■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] 46,189
- #2 Search "Blood Component Removal" [MeSH] OR "Plasmapheresis" [MeSH] OR "Plasma Exchange" [MeSH] 21,411
- #3 Search #1 AND #2 336
- #4 Search #3 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans: English; Japanese 208 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 or 視神経脊髄炎/TH 7,992
- #2 (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 (プラスマフェレーシス/TH or プラスマフェレーシス/AL) 169,223
- #3 #1 and #2 401
- #4 (#3) and (DT=1990: 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 380 重要な文献をハンドサーチで追加した.

co 12 - 2 - 4

血漿浄化療法にはどのような副作用があるか?

回答

血漿浄化療法(plasmapheresis: PP)に伴う副作用は,1)体外循環に起因する副作用(血漿分離器装置など,あるいは操作する手技的な問題),2)補充液・置換液に起因する副作用,3)その他に起因する副作用に分けられる¹⁾.頻度の高い副作用としては①低血圧,②低タンパク血症,③発熱・悪寒・戦慄,④溶血,⑤低カルシウム(Ca)血症,⑥血小板減少,⑦悪心・嘔吐,⑧蕁麻疹・アレルギーなどがある²⁾.

解説・エビデンス

1. 体外循環に起因する副作用

①ブラッドアクセス

穿刺部位によるが、穿刺部位の血腫、感染症、カテーテル血栓、気胸、凝固、接続部位の漏れなどがある

2 抗凝固薬

抗凝固薬の過剰使用により出血傾向、過少使用では回路や膜が凝固し、血漿分離効果の低下、クエン酸ブドウ糖(acid citrate dextrose:ACD)液の使用では低 Ca 血症、代謝性アルカローシスをきたすことがある。

③血漿分離膜・回路などの機材

血漿分離膜の素材によって補体が活性化し、インターロイキン-1 (interleukin-1: IL-1) を産生して発熱、血管拡張、血圧低下をきたすことがある。

4 有効循環血漿量の低下

体外循環回路に血液が引き込まれ回路内の生理食塩液が血管内に入ることで血中アルブミン 濃度が低下し、その結果、浸透圧が低下し、血管内の水分が血管外に移動することで血管内濃 縮が起こり、有効循環血漿量が低下する.

5その他

空気塞栓, 低体温, 溶血など.

2. 補充液・置換液に起因する副作用3)

10感染症

血液製剤はスクリーニング検査を通過したものであるが、B型肝炎ウイルス (hepatitis B virus: HBV), C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV), ヒト免疫不全ウイルス (human

immunodeficiency virus: HIV), ヒトT細胞白血病ウイルス (human T-cell leukemia virus: HTLV)-I などに感染する危険性は完全には否定できない.

2クエン酸反応

新鮮凍結血漿(fresh frozen plasma: FFP)中には抗凝固薬であるクエン酸リン酸ブドウ糖(citrate phosphate dextrose: CPD)液あるいは ACD 液が含まれるため,多量に投与すると血中 Ca イオンがキレートされ低 Ca 血症に陥ることがある。またクエン酸が代謝されて重炭酸となり代謝性アルカローシスを生ずることがある。クエン酸中毒では,初期に口・四肢末梢のしびれ、こわばり、悪心、嘔吐、さらに重症化すると痙攣、意識障害をも生じる。

3ショック・過敏症

稀にショック症状や呼吸困難,胸内苦悶,皮膚紅潮,血管浮腫,喘鳴などのアナフィラキシー反応を生じる.

4 濃度的不均衡

循環血漿量の増加・低下などのバランス破綻が生じた場合,置換液タンパク濃度と患者血漿タンパク濃度との差異が生じた場合では、膠質浸透圧の変動が顕著となり、循環血漿量の急激な増加・減少により血圧上昇、低下、肺水腫、心不全を生じることがある。

5その他

FFP のタンパク変性、輸血に関連した急性肺障害、輸血後紫斑病など、

3. PP による頻度の高い副作用

①低血圧,②低タンパク血症,③発熱・悪寒・戦慄,④溶血,⑤低 Ca 血症,⑥血小板減少,⑦悪心・嘔吐,⑧蕁麻疹・アレルギーなどがある²)。その他の副作用として,頭痛,貧血,気分不快,ほてり、などを認めるが、いずれも一時的で軽微なものが多い⁴)。

4. 治療法別の副作用

中枢神経系脱髄性疾患に対する PE の副作用では、ブラッドアクセスに伴うもの、悪心、低血圧、貧血、しびれなどがある⁵⁻⁷⁾. 一方、免疫吸着療法(immunoadsorption plasmapheresis:IAPP)では置換補充液を使用しないため PE に比較して副作用の出現は少ない。ただし、血漿処理量が一定量(1.5 L)を超えると補体 C5a 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⁸⁾.

|| 文献

- 1) 平山浩一, 小山哲夫. [血液浄化療法 方法論] 血漿交換療法 血漿交換療法に伴う副作用. 血液浄化療法上巻―基礎理論と最新臨床応用. 日臨. 2004;62(増刊5):319-322.
- 2) 塩川優一. 日本におけるプラスマフェレシス(この 10 年の歩み). 日本アフェレシス学会編. プラスマフェレシスマニュアル '93. 中外医学社. 1993. p. 1-12.
- 3) 山家敏彦, 樋口直仁. 置換液に用いられる血液製剤の種類と使用方法. 日アフェレシス会誌. 1995:14(3): 342-347.
- 4) 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. 秀潤社. 2010. p. 192-199.
- 5) Henze TH, Prange HW, Talartschik J, et al. Complications of plasma exchange in patients with neurological diseases. Klin

- Wochenschr. 1990; 68(23): 1183-1188.
- 6) The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. The Canadian Cooperative MS Study Group. Lancet. 1991: 337 (8739): 441–446.
- 7) Weinshenker 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(6): 878–886.
- 8) 文献 4). p. 130-133.

■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] 46,218
- #2 Search "Blood Component Removal" [MeSH] OR "Plasmapheresis" [MeSH] OR "Plasma Exchange" [MeSH] 21,415
- #3 Search complications OR "adverse effects" OR "side effects" 3,713,292
- #4 Search #1 and #2 and #3 110
- #5 Search #4 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31: Humans: English: Japanese 80 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 or 視神経脊髄炎/TH 7,992
- #2 (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 (プラスマフェレーシス/TH or プラスマフェレーシス/AL) 169,223
- #3 副作用/AL or 副反応/AL 331,908
- #4 SH=有害作用 204,733
- #5 #3 or #4 513,161
- #6 #1 and #2 and #5 45
- #7 #6 and (DT=1990: 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 44 重要な文献をハンドサーチで追加した.

12.3 | その他

cq 12-3

急性増悪期の治療薬は多発性硬化症および視神経脊髄炎の長期予後に影響するか?

回答

急性増悪期の治療薬の多発性硬化症(multiple sclerosis:MS)の長期予後への影響は示されていない。

急性増悪期の治療薬の視神経脊髄炎(neuromyelitis optica:NMO)の長期予後への影響は検 証されていない

背景・目的

ステロイドパルス療法(intravenous methylprednisolone:IVMP)が MS の急性増悪期における神経症候の回復に寄与することは多くの臨床試験で確認されているが、その一方で、MS の再発率や症状改善に対する長期的な有効性は明らかにされていない。

NMO に関しては、MS や特発性視神経炎(idiopathic optic neuritis:ION)に準じて IVMP による治療が第一選択として行われているが、急性増悪期の薬物療法についてのランダム化比較試験(randomized controlled trial:RCT)は行われていないため、IVMP の有効性は証明されていない.

解説・エビデンス

Sellebjerg らは、51 例の MS 患者に対して、高用量経口副腎皮質ステロイド(corticosteroid:CS)薬による RCT を行った。その結果、Kurtzke 総合障害度スケール(Expanded Disability Status Scale of Kurtzke:EDSS)で評価した重症度が 1 年後にも改善を示した患者は実薬群でやや多く(p=0.04)、改善の程度も実薬群でわずかに勝っていた(p=0.03)。この間に再発した患者の数には 2 群間で有意差はなかった。1 年後に症状が改善していないか悪化していた患者の数は、実薬群でわずかに少なかったが、この 1 年の間にほとんどの患者が再発しており、疾患修飾薬(disease—modifying drug:DMD)を開始された患者もいるため、評価は困難である 1

MS および NMO の急性増悪期の CS 薬治療の効果として再発までの期間を評価した報告はなく、1 年以上にわたって急性増悪期の CS 薬治療の効果を確認した報告もない.

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、偽薬群の 3 群に分けて RCT を行った。 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、6 か月後には IVMP 群で偽薬

群に比べて軽度の視機能の改善がみられるのみであった $^{2)}$. 2 年間に MS に移行する患者は偽薬群に比べて IVMP 群で有意に少なかったが $^{3)}$, 5 年後には、各群での視機能および MS への移行率(30%)に有意差はなくなり $^{4)}$, 15 年後においても IVMP の長期予後に対する効果は認められなかった $^{5)}$.

文献

- 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(2): 529-534.
- Beck RW, Cleary PA, Anderson MM, 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(9): 581–588.
- 3) Beck RW. The optic neuritis treatment trial: three-year follow-up results. Arch Ophthalmol. 1995: 113(2): 136-137.
- 4) 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.
- 5) The Optic Neuritis Study Group. Visual function 15 years after optic neuritis: a final follow-up report from the Optic Neuritis Treatment Trial. Ophthalmology. 2008: 115(6): 1079–1082.

■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] OR "Neuromyelitis Optica" [MeSH] 45,914
- #2 Search "drug therapy" [sh] OR "Drug Therapy" [MeSH] 2,343,443
- #3 Search "Adrenal Cortex Hormones" [Mesh] OR "Steroids" [Mesh] OR "Methylprednisolone" [Mesh] 779,988
- #4 Search acute OR exacerbat* OR deterioration OR attack OR attacks OR "Recurrence" [Mesh] 1,316,497
- #5 Search prognosis OR "long term" OR progression OR progressi* OR development OR develop* OR reduc* OR follow-up 7,509,389
- #6 Search #1 and #2 and #3 and #4 and #5 360
- #7 Search #6 Filters: Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31; Humans: English; Japanese 279 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 視神経脊髓炎/TH 7,920
- #2 副腎皮質ホルモン/TH or Steroids/TH or Methylprednisolone/TH 68,779
- #3 薬物療法/TH 54,525
- #4 SH=薬物療法 865,740
- #5 #3 or #4 885,868
- #6 予後/AL or 長期/AL or 進行/AL or 進展/AL or 病勢悪化/AL or 急性/AL or 增悪/AL 986,097
- #7 #1 and #2 and #5 and #6 171
- #8 (#7)and (DT=1990:2015 and LA= \exists 本語, 英語 and CK= ヒト) 166