

第14章 対症療法

14.1 | 痙縮

cq 14-1

痙縮にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

痙縮には理学療法が基本である **1D+**。

強い痙縮には筋弛緩薬を用いた薬物療法 **1C+**、ボツリヌス注射によるブロック療法 **1C+**、さらには、バクロフェン髄注療法（intrathecal baclofen therapy：ITB） **1C+** を順次考慮する。

解説・エビデンス

痙縮は、上位運動ニューロン障害によって生じ、中枢神経系炎症性脱髄疾患でよくみられる症状である。歩行障害の原因となるだけでなく、疼痛や睡眠障害の原因にもなり生活の質（quality of life：QOL）に大きく影響を及ぼす。

痙縮の治療は理学療法が基本であるが、痙縮を起こしにくい姿勢、体位、動作を学ぶことも大切である¹⁾。理学療法は、痙縮筋や拮抗筋に対して、徒手や起立矯正台などの機器を用いた運動療法、寒冷・温熱・低周波電気・振動刺激などによる物理療法、そして装具療法などを行い痙縮の抑制を目指す²⁾。

症状が強い場合は筋弛緩作用のある薬物療法を試みる。チザニジン、エペリゾン、バクロフェン、ジアゼパム、ガバペンチン、ダントロレンナトリウムなどが使われる。これらの薬剤は眠気や筋力低下の副作用があることに留意する必要がある^{3,4)}。

薬物療法で十分な効果が得られない場合は、過緊張している筋に対してブロック療法を行う。以前はフェノールブロック療法が実施されていたが、近年は、ボツリヌス注射が主流である^{5,6)}。ただし、保険の関係上、注射間隔は3か月間以上空けなければならない、持続的な効果を得るための注射用量の調節は難しい。

重度の痙縮に対しては、ITBを検討する⁷⁾。バクロフェンはGABA-B受容体のアゴニストであり抗痙縮効果を有するが、血液脳関門を通過しにくく、経口投薬や血管内投与では髄液濃度の十分な上昇は望めない。よって、髄腔内への直接投与が効率的であるが、バクロフェンの作用時間は12時間程度であるため、継続的な投与が可能な持続注入ポンプを用いたITBが開発された。侵襲的な治療法であるため、事前にバクロフェンを髄腔内に試験的投与し、効果がみられた場合にのみポンプ埋め込み術を行う。ITBは、痙縮の度合いによりポンプの注入量変更が可能であり、たいていの痙縮に対して有効である⁸⁾。最近のデバイスはMRI検査も可能になっており、定期的なMRI検査が必要な多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者に対して

も有用である。これらの薬剤を用いた治療は、理学療法を併用したほうが治療効果が良好であり、理学療法を併用することが重要である。

文献

- 1) 大橋高志. [免疫性神経疾患—基礎・臨床研究の最新知見—] 免疫性中枢神経疾患 多発性硬化症(MS) 多発性硬化症の治療 対症療法. 日臨. 2015 ; 73(増刊 7) : 228-233.
- 2) Gold R, Oreja-Guevara C. Advances in the management of multiple sclerosis spasticity : multiple sclerosis spasticity guidelines. Expert Rev Neurother. 2013 ; 13(12 Suppl) : 55-59.
- 3) 宮本勝一. [多発性硬化症のパラダイムシフト—病態から治療まで] 治療 対症療法. Clin Neurosci. 2014 ; 32(11) : 1296-1298.
- 4) Solaro C, Lunardi GL, Capello E, et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. Neurology. 1998 ; 51(2) : 609-611.
- 5) Jost WH. Botulinum toxin in multiple sclerosis. J Neurol. 2006 ; 253(Suppl 1) : 116-120.
- 6) Kabus C, Hecht M, Japp G, et al. Botulinum toxin in patients with multiple sclerosis. J Neurol. 2006 ; 253(Suppl 1) : 126-128.
- 7) Vender JR, Hughes M, Hughes BD, et al. Intrathecal baclofen therapy and multiple sclerosis : outcomes and patient satisfaction. Neurosurg Focus. 2006 ; 21(2) : e6.
- 8) Stevenson VL. Intrathecal baclofen in multiple sclerosis. Eur Neurol. 2014 ; 72(Suppl 1) : 32-34.

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" 62,676

#2 Search "Spasm" [Mesh] OR "Muscle Spasticity" [Mesh] 15,085

#3 Search therapy OR treatment 8,677,458

#4 Search #1 and #2 and #3 615

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 359

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 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 8,915

#2 筋スパズム/TH or 筋痙縮/TH 5,749

#3 #1 and #2 32

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 29

重要な文献をハンドサーチで追加した。

14.2 | 痛み・しびれ感

cq 14-2

痛みやしびれ感にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）に関連した痛みやしびれ感に対し、抗うつ薬や抗てんかん薬を使用してもよい **2C+**。

背景・目的

MS の 29～86%¹⁾、NMO の 80%以上²⁾ の患者が何らかの痛みを感じている。痛みは日常生活や社会活動に大きな悪影響を与えるが、対応に関する比較対照試験はほとんどない³⁾。MS や NMO では多彩な痛みがみられ、個別に機序を判断することが基本となるが、特に脊髄障害に起因する感覚障害が高頻度にみられる。解熱鎮痛薬の効果は少なく、抗うつ薬や抗てんかん薬が使用されることが多い。単剤では効果が乏しく、複数の薬剤を併用することで効果が期待できることもある。

解説・エビデンス

1. 抗うつ薬

抗うつ薬は中枢神経系のセロトニンやノルアドレナリン再取り込みを阻害し、下行性疼痛抑制系を賦活することによって鎮痛効果を発揮する。鎮痛効果の発現は、通常の抗うつ作用が発現するより早く、うつ病の治療量より低用量で鎮痛効果が認められる。三環系抗うつ薬（tricyclic antidepressants：TCA）の使用頻度が高いが、ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の報告はない⁴⁾。最近では比較的副作用の少ない選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitor：SSRI）やセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬（serotonin noradrenaline reuptake inhibitor：SNRI）も用いられ、MS の痛みに対してデュロキセチンの有効性が RCT で示されている⁵⁾。

副作用として、TCA では眠気や抗コリン作用（口渇、尿閉、排尿障害、霧視など）、起立性低血圧、めまいなどがみられる。重篤な副作用として心毒性がある。SSRI では投与開始時に嘔気や食思不振がみられ、不安・焦燥感などの初期刺激症状、急激な中断や減量による離脱症候群に注意を要する。

2. 抗てんかん薬

抗てんかん薬はそれぞれ作用機序、代謝臓器、消失半減期が異なるため、個々の患者に応じた投与設計を行う必要がある。ガバペンチンやプレガバリンはカルシウムチャネル抑制作用とGABAトランスポーター活性化作用をもち、MSの神経障害性疼痛に有効である^{6,7)}。新規抗てんかん薬では、レベチラセタムが一部のMS患者の中枢性疼痛に有効であり⁸⁾、ラモトリギンは無効であった⁹⁾。三叉神経痛に対しては、カルバマゼピンが広く使用されているが、MS患者における有効性を確認した報告は少ない¹⁰⁾。そのほか、三叉神経痛へのガバペンチン^{11,12)}やトピラマート¹³⁾、ラモトリギン¹⁴⁾の効果も報告されている。有痛性強直性攣縮 (painful tonic spasm) に対しては、カルバマゼピンが用いられることが多い⁴⁾。

いずれの薬剤もふらつき、眠気などの副作用に注意しながら少量より開始し漸増する。カルバマゼピンはときに重篤な薬疹が出現することがある。ガバペンチンでは眠気、めまいなどがあり、腎機能により投与量の調節が必要である。

3. その他の薬剤

痙縮を伴う疼痛にはチザニジンやバクロフェン、ボツリヌス注射が有効なことがある。リドカインやメキシレチンはMSの疼痛に対して一時的に効果を示したが持続しなかった¹⁵⁾。オピオイド系鎮痛薬であるモルヒネやトラマドールは有効である可能性があるがエビデンスはない⁴⁾。一方、有痛性強直性攣縮やレルミット徴候は急性増悪期の症状として出現することもあり、これ以外の急性増悪を支持する神経所見やMRI所見があった場合にはIVMPなど急性増悪期の治療が必要となる。最近では、NMOに対する抗インターロイキン-6 (interleukin-6: IL-6) 受容体抗体であるトシリズマブが再発抑制のみならず神経障害性疼痛にも有効であったと報告されている¹⁶⁾。

4. 非薬物療法

難治性の三叉神経痛に対しては、三叉神経節ブロックと γ ナイフ放射線治療の有効性が示されている¹⁷⁾。難治性疼痛に対して脊髄刺激療法が検討されることもある。カウンセリングなどの心理療法、生活指導、環境整備など痛みに影響する因子を検討し、対処・指導することも重要である。

文献

- 1) O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis : systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008 ; 137(1) : 96-111.
- 2) Bradl M, Kanamori Y, Nakashima I, et al. Pain in neuromyelitis optica—prevalence, pathogenesis and therapy. *Nat Rev Neurol*. 2014 ; 10(9) : 529-536.
- 3) Truini A, Galeotti F, Cruccu G. Treating pain in multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2011 ; 12(15) : 2355-2368.
- 4) Solaro C, Messmer Uccelli M. Pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Drugs*. 2010 ; 70(10) : 1245-1254.
- 5) Vollmer TL, Robinson MJ, Risser RC, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of duloxetine for the treatment of pain in patients with multiple sclerosis. *Pain Pract*. 2014 ; 14(8) : 732-744.
- 6) Solaro C, Boehmker M, Tanganelli P. Pregabalin for treating paroxysmal painful symptoms in multiple sclerosis : a pilot study. *J Neurol*. 2009 ; 256(10) : 1773-1774.
- 7) Solaro C, Uccelli MM, Guglieri P, et al. Gabapentin is effective in treating nocturnal painful spasms in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2000 ; 6(3) : 192-193.
- 8) Rossi S, Mataluni G, Codeca C, et al. Effects of levetiracetam on chronic pain in multiple sclerosis : results of a randomized placebo-controlled study. *Eur J Neurol*. 2009 ; 16(3) : 360-366.

- 9) Breuer B, Pappagallo M, Knotkova H, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, two-period, crossover, pilot trial of lamotrigine in patients with central pain due to multiple sclerosis. Clin Ther. 2007 ; 29(9) : 2022-2030.
- 10) Espir ML, Millac P. Treatment of paroxysmal disorders in multiple sclerosis with carbamazepine (Tegretol). J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1970 ; 33(4) : 528-531.
- 11) Khan OA. Gabapentin relieves trigeminal neuralgia in multiple sclerosis patients. Neurology. 1998 ; 51(2) : 611-614.
- 12) Solaro C, Lunardi GL, Capello E, et al. An open-label trial of gabapentin treatment of paroxysmal symptoms in multiple sclerosis patients. Neurology. 1998 ; 51(2) : 609-611.
- 13) Zvartau-Hind M, Din MU, Gilani A, et al. Topiramate relieves refractory trigeminal neuralgia in patients with MS. Neurology. 2000 ; 55(10) : 1587-1588.
- 14) Leandri M, Lunardi G, Inglese M, et al. Lamotrigine in trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis. J Neurol. 2000 ; 247(7) : 556-558.
- 15) Sakurai M, Kanazawa I. Positive symptoms in multiple sclerosis : their treatment with sodium channel blockers, lidocaine and mexiletine. J Neurol Sci. 1999 ; 162(2) : 162-168.
- 16) 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.
- 17) Mathieu D, Effendi K, Blanchard J, et al. Comparative study of Gamma Knife surgery and percutaneous retrogasserian glycerol rhizotomy for trigeminal neuralgia in patients with multiple sclerosis. J Neurosurg. 2012 ; 117 Suppl : 175-180.

■ 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" 62,020

#2 Search "Pain/therapy" [MeSH] OR "Pain Management" [MeSH] OR "Somatosensory Disorders/therapy" [Mesh] OR "Sensation Disorders/therapy" [Mesh : NoExp] 153,939

#3 Search #1 and #2 464

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 340
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) 8,920

#2 (疼痛/TH) and (SH=治療, 薬物療法, リハビリテーション) 56,655

#3 (しびれ/TH) and (SH=治療, 薬物療法, リハビリテーション) 941

#4 (体性感覚異常/TH) and (SH=治療, 薬物療法, リハビリテーション) 1,244

#5 (@感覚障害/TH) and (SH=治療, 薬物療法, リハビリテーション) 606

#6 疼痛管理/TH 4,485

#7 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 60,682

#8 #1 and #7 87

#9 (#8) and (DT=1990 : 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト) 84

14.3 | 排尿・排便障害

cq 14-3

排尿や排便障害にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

過活動膀胱（over active bladder：OAB）に伴う蓄尿障害に抗コリン薬を用いることを推奨する **1C+**。また、骨盤底筋のトレーニングなどのリハビリテーション、膀胱訓練や定時排尿、肥満患者での体重減少を推奨する **1C+**。

弛緩性膀胱に伴う排出障害に排尿時用手圧迫や α 遮断薬などを用いるが、重症例では間歇的清濁自己導尿や留置カテーテル法を推奨する **1C+**。

夜間頻尿は OAB の治療に準じる。

便秘や便失禁などの排便障害に緩下薬や浣腸、摘便、食物繊維摂取や水分摂取、腹部マッサージなどで対応することを推奨する **1C+**。

背景・目的

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の排尿障害は、中枢障害や上位脊髄障害による OAB に伴う蓄尿障害（頻尿、尿意切迫、失禁）と、仙髄レベル障害による弛緩性膀胱に伴う排出障害（残尿、排尿困難、失禁など）、排尿筋・括約筋協調不全がある。排便障害は自律神経や随意的排便調整の障害に伴うと考えられる。ともに生活の質（quality of life：QOL）障害や感染の一因となり加療を要する。

解説・エビデンス

MS 患者の OAB に対する臨床研究がある抗コリン薬は、オキシブチニンとソリフェナシンである。

Gajewski らは OAB を伴う MS 患者 34 人をオキシブチニン（19 人）とプロパンテリン（15 人）で 6～8 週治療し、尿意切迫などの症状と膀胱内圧測定検査の結果を比較した。オキシブチニン治療患者の 67% で症状が改善し、最大膀胱容量はオキシブチニン治療患者で有意に増大したため、オキシブチニンは有効と結論した¹⁾。

van Rey らは OAB を伴う MS 患者 30 人をソリフェナシン 5 mg（8 週間）または前半 4 週間で 5 mg、後半 4 週間で 10 mg で治療した。治療前後で排尿回数や切迫感は改善し、1 回尿量も増加したため、有効と結論した²⁾。

抗コリン薬は便秘・口渇・認知機能低下などの副作用に注意が必要である³⁾。近年では

OAB に対する β_3 アドレナリン受容体作動薬（ミラベグロン）の有用性が示されている³⁾が、MS 患者での臨床研究はない。

ボツリヌス毒素の膀胱壁内注入も OAB に有効である³⁾。Hikita らは仙椎より上位の脊髓病変または MS に続発した日本人排尿筋過活動患者 11 人に排尿筋へボツリヌス毒素 A 型 300 単位を 40 回注射し、治療前と 8 週後に King 健康質問票による調査と膀胱内圧測定検査を施行した。質問票の点数は有意に改善、平均最大膀胱容量の有意な増加と尿失禁回数の改善を認めたが、治療後 7.15 ± 3.4 か月で効果は消失した⁴⁾。本邦では保険適用外である。

リハビリテーションについては総説を参照^{5,6)}していただきたい。膀胱訓練や定時排尿、肥満患者の体重減少が OAB の治療として有用である³⁾。

間歇的清潔自己導尿は自排尿後に 100 mL 以上の残尿を認める例で勧められる⁷⁾。Castel-Lacanal らは排尿障害を伴う MS 患者 23 人に間歇的清潔自己導尿を指導・実施し、排尿障害に対する質問紙法 (QUALIVEEN) と QOL に対する質問紙法 (SF-36) での変化を比較した。平均 9.3 か月後、SF-36 の点数が落ちず QUALIVEEN の点数は改善し、自己導尿は有効と結論した⁸⁾。

夜間頻尿に対して抗利尿ホルモンの投与が有効であるが、本邦では保険適用外である。Valiquette らは夜間頻尿を伴う MS 患者 17 人に入眠前のデスマプレシン投与を行い、二重盲検法で効果を検討した。夜間尿回数が 2.35 回から 1.09 回に減少し、最長睡眠時間が 3.74 時間から 5.77 時間に延長したため、有効と結論した⁹⁾。

排便障害に対しては緩下薬や整腸薬、浣腸や摘便、腹部マッサージや食事の工夫などが有効である^{10,11)}。

文献

- 1) Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol*. 1986; 135(5): 966-968.
- 2) van Rey F, Heesakkers J. Solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder: a prospective study. *Adv Urol*. 2011; 2011: 834753.
- 3) 日本排尿機能学会・過活動膀胱診療ガイドライン作成委員会編. 過活動膀胱診療ガイドライン第 2 版. リッチヒルメディカル. 2015.
- 4) Hikita K, Honda M, Kawamoto B, et al. Botulinum toxin type A injection for neurogenic detrusor overactivity: Clinical outcome in Japanese patients. *Int J Urol*. 2013; 20(1): 94-99.
- 5) 補永 薫, 正門由久. 多発性硬化症・パーキンソン病の排尿困難. 難病と在宅ケア. 2005; 10(10): 12-16.
- 6) Panicker JN, Fowler CJ. Lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*. 2015; 130: 371-381.
- 7) 柿崎秀宏, 井川靖彦, 後藤百万, 他. 慢性期脊髓損傷における排尿障害の診療ガイドライン. 日排尿機会誌. 2005; 16(2): 253-259.
- 8) Castel-Lacanal E, Game X, De Boissezon X, et al. Impact of intermittent catheterization on the quality of life of multiple sclerosis patients. *World J Urol*. 2013; 31(6): 1445-1450.
- 9) Valiquette G, Herbert J, Maede-D'Alisera P. Desmopressin in the management of nocturia in patients with multiple sclerosis. A double-blind, crossover trial. *Arch Neurol*. 1996; 53(12): 1270-1275.
- 10) Wiesel PH, Norton C, Glickman S, et al. Pathophysiology and management of bowel dysfunction in multiple sclerosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2001; 13(4): 441-448.
- 11) Coggrave M, Norton C, Cody JD. Management of faecal incontinence and constipation in adults with central neurological diseases. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 1: CD002115.

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] 46,086

#2 Search "Intestinal Diseases" [MeSH] OR "Urinary Bladder Diseases" [MeSH] OR "Urination Disorders" [MeSH] OR
"Urological Manifestations" [MeSH] OR "Constipation" [MeSH] 665,869
#3 Search treatment OR therapy 8,671,832
#4 Search #1 and #2 and #3 658
#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 : Humans : English : Japanese 385
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) 8,871
#2 (排尿障害/TH or 排尿障害/AL) 41,805
#3 (泌尿器症状/TH or 泌尿器症状/AL) 26,418
#4 (排便障害/TH or 排便障害/AL) 25,837
#5 直腸疾患/TH 60,279
#6 膀胱疾患/TH 45,865
#7 #2 or #3 or #4 or #5 or #6 165,553
#8 #1 and #7 129
#9 (#8) and (DT=1990：2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 115
重要な文献をハンドサーチで追加した。

14.4 | 性機能障害

cq 14-4

性機能障害にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

男性の勃起障害のある多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者には、phosphodiesterase-5 inhibitor であるシルデナフィル **1B+** 投与を推奨する。またバルデナフィル、タダラフィル投与も推奨する **1C+**。

女性に対しての確立した治療法はないが、膣分泌液の減少に対しては各種の潤滑剤やエストロゲンクリームを使用してもよい **2D+**。

女性の閉経期では、ホルモン治療およびカウンセリング、カップル治療を行ってもよい **2D+**。

背景・目的

性機能障害は、MS 男性の 50～90%、女性の 40～80%に認められる。男性では勃起不全が 50～75%と最多であり、MS 患者では加齢、Kurtzke 総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）の進行、病型とは独立して生活の質（quality of life：QOL）を低下させる因子である。

MS に伴う性機能障害は、第一に直接セックスに関係する局所の症状を反映して陰部知覚障害、リビドー低下、勃起不全、射精障害、不感症、膣分泌低下、オーガズム低下、消失をきたす。第二に、患者が身体機能障害に対して訴える易疲労性、固縮、脱力や失調、痙性、痛み、移動能力低下、さらに抗うつ薬や、抗痙縮薬、鎮痛薬など対症治療薬剤による副作用、脳機能低下、性器以外の部位の感覚低下、排尿排便障害などによる間接的な影響である。男女ともに性行為の最中に起こる尿便失禁は、特に大きな問題となる。第三には、難治であることや慢性疾患であることが精神心理学的、感情や教育社会文化に関連するすべてが負荷となり影響する。以上は、自己への陰性感情、気分障害、身体感覚障害、拒絶されることへの恐怖として性的自信喪失、コミュニケーション能力低下、性行為そのものからの逃避につながる。また糖尿病や高血圧などほかの病気の合併も影響する¹⁻⁴⁾。

解説・エビデンス

MS に対しての病態修飾療法は直接の影響はないために、薬剤効果に関してはその多くが勃起障害に対しての治療である⁵⁾。

シルデナフィルのランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) は 217 名の MS 男性患者 EDSS 2.0~6.0 に対して 104 名が実薬 (25~100 mg), 113 名がプラセボを 12 週間投与された。評価尺度としての International Index of Erectile Function Questionnaire (IIEFQ) により, 89%が勃起の改善を示したが, プラセボ投与群では 24% ($p<0.0001$) であった。同時に行われた質問票による QOL 改善も明らかであり, その副作用としては, 短期間で改善するため特に治療を必要としないような頭痛, 潮紅, 鼻閉, 消化不良が報告されている⁶⁾。

しかし, 18~50 歳の男性 MS 203 例を, 102 例のシルデナフィルの実薬および, 101 例のプラセボに分けた RCT では, 50~100 mg を性交の 45 分~2 時間前に内服したのち, 患者は自宅で最低 24 回の性交を試みてもらった。勃起が実薬 32.8%に対してプラセボ 17.6%であり ($p=0.04$), 挿入可能となったのは実薬 29.4%に対してプラセボ 18.8%と ($p=0.04$) ごく軽度の効果であった⁷⁾。また 19 名の女性 MS に対しての RCT が行われシルデナフィルによりわずかに膣分泌の改善を認めた⁸⁾。

異なるタイプの phosphodiesterase-5 inhibitor であるタダラフィル 10 mg を投与するオープンラベル試験は, EDSS 2.0~6.0 の男性 MS 患者 96 名で行われた。副作用で脱落した 2 人をのぞき 72 名が効果をみせた⁹⁾。そのほかの薬剤治療としては, 前頭葉の性関係の機能を上昇させると考えられる D1/D2 アゴニストである舌下アポモルヒネ投与がある。女性にはエストロゲンやメチルテストステロンによるリビドーの改善, 膣分泌の改善が期待されている¹⁰⁾。また, プレシナプス $\alpha 2$ 受容体アンタゴニストであるヨヒンビンが射精障害に期待されている。

アルプロスタジル (プロスタグランジン E_1), パパベリンの局所投与や vacuum device, 骨盤神経叢電気刺激による局所治療などには RCT はない。女性に対しては, その他バイブレーターや潤滑剤などがある^{3,4)}。閉経後女性では, ホルモン治療およびカウンセリング, カップル治療が有効なこともある^{11,12)}。性機能障害の診断および治療には, その有無について医師があえて話題にしないかぎり情報が得られないことを認識する。原因を明らかとするよりも, 本人だけでなくパートナーに対しても多職種連携で薬剤選択, 教育, カウンセリング, 認知行動療法を行っていくことが必要である¹⁾。

文献

- 1) Calabrò RS, De Luca R, Conti-Nibali V, et al. Sexual dysfunction in male patients with multiple sclerosis : a need for counseling! Int J Neurosci. 2014 ; 124(8) : 547-557.
- 2) Mattson D, Petrie M, Srivastava DK, et al. Multiple sclerosis. Sexual dysfunction and its response to medications. Arch Neurol. 1995 ; 52(9) : 862-868.
- 3) Fletcher SG, Castro-Borrero W, Remington G, et al. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis : a multidisciplinary approach to evaluation and management. Nat Clin Pract Urol. 2009 ; 6(2) : 96-107.
- 4) Lew-Starowicz M, Gianotten WL. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. Handb Clin Neurol. 2015 ; 130 : 357-370.
- 5) Xiao Y, Wang J, Luo H. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2012 ; 4 : CD009427.
- 6) Fowler CJ, Miller JR, Sharief MK, et al. A double blind, randomised study of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005 ; 76(5) : 700-705.
- 7) Safarinejad MR. Evaluation of the safety and efficacy of sildenafil citrate for erectile dysfunction in men with multiple sclerosis : a double-blind, placebo controlled, randomized study. J Urol. 2009 ; 181(1) : 252-258.
- 8) DasGupta R, Wiseman OJ, Kanabar G, et al. Efficacy of sildenafil in the treatment of female sexual dysfunction due to multiple sclerosis. J Urol. 2004 ; 171(3) : 1189-1193.
- 9) Lombardi G, Macchiarella A, Del Popolo G. Efficacy and safety of tadalafil for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. J Sex Med. 2010 ; 7(6) : 2192-2200.
- 10) DasGupta R, Fowler CJ. Bladder, bowel and sexual dysfunction in multiple sclerosis : management strategies. Drugs. 2003 ; 63(2) : 153-166.

- 11) Bove R, Chitnis T, Houtchens M. Menopause in multiple sclerosis : therapeutic considerations. J Neurol. 2014 ; 261 (7) : 1257-1268.
- 12) Ben-Zacharia AB. Therapeutics for multiple sclerosis symptoms. Mt Sinai J Med. 2011 ; 78 (2) : 176-191.

■ 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 65,672
- #2 Search sexual dysfunction 25,020
- #3 Search "Sexual Dysfunction, Physiological" [Mesh] OR "Sexual Dysfunctions, Psychological" [Mesh] 34,611
- #4 Search "Erectile Dysfunction" 19,675
- #5 Search #2 OR #3 OR #4 47,781
- #6 Search #1 AND #5 313
- #7 Search #6 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 201
- 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) 8,847
- #2 性機能障害/AL or 性機能障害-生理的/TH or 性機能不全-心理的/TH 9,201
- #3 (勃起障害/TH or 勃起障害/AL) 4,939
- #4 (勃起/TH or 勃起/AL) 6,601
- #5 #2 or #3 or #4 10,893
- #6 #1 and #5 9
- #7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 8

14.5 | 疲労・倦怠感

cq 14-5

疲労や倦怠感にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

疲労感・倦怠感の対処として、リハビリテーションを行うことを推奨する **1C+**。
アマンタジン、カルニチンは疲労感・倦怠感に対し投与してもよい **2C+**。

背景・目的

疲労・倦怠感が多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者で最も多くみられる症状で、日常生活に支障をきたし生活の質（quality of life：QOL）を損なう重要な症状の1つである。疲労・倦怠感の原因として、MSの中枢性神経機能障害やインターフェロン β （interferon- β ：IFN β ）、ステロイド薬、免疫抑制薬、抗痙縮薬などの治療薬の影響によるもの、睡眠障害、うつ、暑さ、湿度が誘因となるものが挙げられる。疲労・倦怠感の対処としてリハビリテーションが有効である。薬物治療はアマンタジン、カルニチンについてランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）が行われており、エビデンスレベルは低いが有効性が示されている。

解説・エビデンス

MSの疲労・倦怠感76～92%の患者で認められており、そのうち55～75%は日常生活に支障をきたしており¹⁾、日常生活での対処は、疲労感が強い作業は午前中に行う、軽い運動から徐々に始めて運動後は十分な休息をとる、体温上昇を防ぐことが挙げられる^{2,3)}。MSの疲労へのリハビリテーションの有効性は、multidisciplinary rehabilitation（整形外科医、老年科医、理学療法士、作業療法士、看護師、栄養士、社会福祉士など各専門職種の協力の下に行う集学的リハビリテーション）を12週施行したRCTでMS患者の疲労、社会的貢献度、うつが有意に改善したことが示された。運動療法の種類としては、水中運動、太極拳、cooling therapy、電気筋刺激があり、訓練法としては持久性訓練、筋力訓練が疲労に対して有意に改善し有効であった^{4,5)}。

疲労・倦怠感の薬物療法については下記の治療薬が挙げられるが³⁾、有効性についてエビデンスが確立しているものはない。

アマンタジンのMSの疲労に対する有効性の機序は、免疫学的作用⁵⁾またはアンフェタミン様の作用⁶⁾が示唆されているが明らかではない。アマンタジン（100 mg 1日2回投与）のMSに関連した疲労に対する有効性を示したRCTはあるが⁶⁻⁹⁾、うつ病の合併、薬物依存症、IFN β が投与されている患者も含まれており、観察期間も一定ではないため、システマティッ

クレビューでは、アマンタジンのMSに関連した疲労に対する有効性のエビデンスは不十分との結果であった¹⁰⁾。

カルニチンは細胞レベルでのミトコンドリアのエネルギー産生を活性化させる作用があり、これがMSの疲労に対し効果をきたすことが期待された。カルニチンのサプリメント投与によりMS患者のカルニチン血中濃度を非MS対照群の同程度まで達成させたところMS患者の63%で疲労感が軽減したという臨床研究¹¹⁾や、アマンタジン(100 mg 1日1回投与)を対照としたRCTにおいて、レボカルニチン(L-カルニチン)投与群(2 g/日)で70%、アマンタジン投与群43%でMS患者の疲労症状が改善した結果から¹²⁾カルニチンの疲労への有効性が示された。しかしながらこの比較対照臨床試験では、Fatigue Severity Scale(FSS)の改善度のカットオフ値である0.5に達していた患者は、カルニチン群29%、アマンタジン群21%で有意差はなかった。したがってカルニチンがアマンタジンと比較して有効であるという確証は得られなかった。カルニチンはMSの疲労に対し、有害事象の報告はなかったが、有効性を示すには不十分な結果であった¹³⁾。

ナルコレプシーの治療薬であるモダフィニルと注意欠如/多動症の治療薬であるペモリンはMSの疲労に対し(本邦では保険適用である)有効性を示した臨床研究もあるが¹⁴⁻¹⁶⁾、無効であった報告もある^{9,17,18)}。ペモリン、モダフィニルは、いずれも疲労への有効性を示すには症例数が少なく、有効性は確立していない。

文献

- 1) Krupp LB. Mechanism, measurement, and management of fatigue in multiple sclerosis. In: Thompson A, Polman C, Hohlfeld R, et al. (eds). Multiple sclerosis Clinical Challenges and Controversies. Martin Dunitz, 1997.
- 2) National Multiple Sclerosis Society: SYMPTOMS&DIAGNOSIS MS SYMPTOMS FATIGUE. <http://www.nationalmssociety.org/Symptoms-Diagnosis/MS-Symptoms/Fatigue> [2017年3月13日最終アクセス]
- 3) Yokoyama K, Hattori N. Management of multiple sclerosis in daily practice for general neurologist and healthcare professionals. Clin Exp Neurol. 2016; 7(1): 83-89.
- 4) Khan F, Amaty B, Galea M. Management of fatigue in persons with multiple sclerosis. Front Neurol. 2014; 5: 1-15.
- 5) Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2015; (9): CD009956.
- 6) The Canadian MS Research Group. A randomized controlled trial of amantadine in fatigue associated with multiple sclerosis. Can J Neurol Sci. 1987; 14(3): 273-278.
- 7) Rosenberg GA, Appenzeller O. Amantadine, fatigue and multiple sclerosis. Arch Neurol. 1988; 45(10): 1104-1106.
- 8) Cohen RA, Fisher M. Amantadine treatment of fatigue associated with multiple sclerosis. Arch Neurol. 1989; 46(6): 676-680.
- 9) Krupp LB, Coyle PK, Doscher C, et al. Fatigue therapy in multiple sclerosis: results of a double-blind, randomized, parallel trial of amantadine pemoline, and placebo. Neurology. 1995; 45(11): 1956-1961.
- 10) Pucci E, Branas TP, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; (1): CD002818.
- 11) Lebrun C, Alchaar H, Candito M, et al. Levocarnitine administration in multiple sclerosis patients with immunosuppressive therapy-induced fatigue. Mult Scler. 2006; 12(3): 321-324.
- 12) Tomassini V, Pozzilliz C, Onesti E, et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis. JNS. 2004; 218(1-2): 103-108.
- 13) Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, et al. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; (2): CD007280.
- 14) Weinshenker BG, Penman M, Bass B, et al. A double-blind, randomized, crossover trial of pemoline in fatigue associated with multiple sclerosis. Neurology. 1992; 42(8): 1468-1471.
- 15) Lange R, Volkmer M, Heesen C, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. J Neurol. 2009; 256(4): 645-650.
- 16) Moller F, Poettgen J, Broemel F, et al. HAGIL (Hamburg Vigil Study): a randomized placebo-controlled double-blind study with modafinil for treatment of fatigue in patients with multiple sclerosis. Mult Scler. 2011; 17(8): 1002-1009.
- 17) Stankoff B, Waubant E, Confavreux C, et al. Modafinil for fatigue in MS: a randomized placebo-controlled double-blind study. Neurology. 2005; 64(7): 1139-1143.

- 18) Sheng P, Hou L, Wang X, et al. Efficacy of Modafinil on fatigue and excessive daytime sleepiness associated with neurological disorders : A systematic review and meta-analysis. PLoS One. 2013 ; 8(12) : e81892.

■ 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 66,023

#2 Search "Fatigue" [Mesh] 21,370

#3 Search therapy OR therapeutics OR management 8,558,582

#4 Search #1 and #2 and #3 496

#5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 449

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) 8,879

#2 疲労/TH or 疲労/AL or 倦怠感/AL 34,328

#3 #1 and #2 69

#4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 66

重要な文献をハンドサーチで追加した。

14.6 | うつなどの精神症状

cq 14-6

うつやほかの精神症状にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）のうつ症状に対して

抗うつ薬を投与してもよい **2C+**

認知行動療法を行ってもよい **2B+**

運動療法を行ってもよい **2D+**

MSの感情失禁に対してアミトリプチリン（amitriptyline）、デキストロメトルファン（dextromethorphan）/キニジン（quinidine）（DM/Q）合剤を投与してもよい **2C+**

背景・目的

MSでは精神症状の合併が多く、その頻度はうつが23.7%、不安症が21.9%、アルコール使用障害が14.8%、双極性障害が5.8%、薬物依存が2.5%と報告されている¹⁾。なかでもうつはMSにおいて生活の質（quality of life：QOL）を低下させ、疲労との関連や、疾患修飾薬（disease-modifying drug：DMD）の継続性にも影響を及ぼすことが指摘されているが、一般臨床では見落とされていることが少なくない²⁾。また、人種や地域によって差はあるものの、MSにおける自殺による死亡のリスクは2倍程度高いとされている³⁾。加えて、MSでは約10%の患者に感情失禁がみられると報告されている。

解説・エビデンス

1. うつに対する治療

a. 薬物療法

現在までのところMSのうつに対してdesipramineとパロキセチンの2つの臨床試験の結果が報告されている^{2,4,5)}。Schifferらはdesipramineと精神療法を受けたグループと、プラセボと精神療法を受けたグループを比較し、desipramineの中等度の有効性を報告している⁶⁾。ただし、desipramineの抗コリン作用による忍容性の低さも指摘されている⁶⁾。Ehdeらはパロキセチンとプラセボを比較したところ、統計学的な有意性は確認できなかったものの、パロキセチンがプラセボよりうつの改善傾向が高いことを報告している⁷⁾。ほかにはデュロキセチン⁸⁾、fluoxetine⁹⁾、セルトラリン¹⁰⁾などの抗うつ薬の有効性がオープン試験で報告されている。desipramine、fluoxetineは日本国内では未承認薬である。

なお、MS に対する治療薬〔副腎皮質ステロイド（corticosteroid：CS）薬やインターフェロン（interferon）製剤〕によりうつなどの精神症状が出現することがあるため、治療薬を使用している場合にはその中止・変更も検討する。

b. 認知行動療法

MS のうつに対して認知行動療法が有効であることが複数のランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）で示されている^{2,5,11,12)}。対面式の治療に加えて電話やコンピューターを利用した治療の有効性も報告されている。

c. 運動療法

MS におけるうつに対して運動療法が有効である可能性が示されている^{2,13)}。しかし、これらの研究においては研究手法に関する問題点も指摘されており、今後のエビデンスの蓄積が必要である^{2,13)}。

2. 感情失禁に対する治療

MS における感情失禁に対してはアミトリプチリン¹⁴⁾、DM/Q 合剤¹⁵⁾の有効性が臨床試験で報告されている。脳血管障害後の感情失禁に対しては、これらに加えてほかの三環系抗うつ薬（tricyclic antidepressants：TCA）や選択的セロトニン再取り込み阻害薬（selective serotonin reuptake inhibitors：SSRI）の有効性が報告されており、MS においても有効である可能性がある。

文献

- 1) Marrie RA, Reingold S, Cohen J, et al. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis : a systematic review. *Mult Scler*. 2015 ; 21 (3) : 305-317.
- 2) Feinstein A, Magalhaes S, Richard J-F, et al. The link between multiple sclerosis and depression. *Nat Rev Neurol*. 2014 ; 10 (9) : 507-517.
- 3) Manouchehrinia A, Tanasescu R, Tench CR, et al. Mortality in multiple sclerosis : meta-analysis of standardised mortality ratios. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2016 ; 87 (3) : 324-331.
- 4) Koch MW, Glazeborg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 ; (2) : CD007295.
- 5) Minden SL, Feinstein A, Kalb RC, et al. Evidence-based guideline assessment and management of psychiatric disorders in individual with MS. *Neurology*. 2014 ; 82 (2) : 174-181.
- 6) Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. *Am J Psychiatry*. 1990 ; 147 (11) : 1493-1497.
- 7) Ehde DM, Kraft GH, Chwastiak L, et al. Efficacy of paroxetine in treating major depressive disorder in persons with multiple sclerosis. *Gen Hosp Psychiatry*. 2008 ; 30 (1) : 40-48.
- 8) Solaro C, Bergamaschi R, Rezzani C, et al. Duloxetine is effective in treating depression in multiple sclerosis patients : an open-label multicenter study. *Clin Neuropharmacol*. 2013 ; 36 (4) : 114-116.
- 9) Shafey H. The effect of fluoxetine in depression associated with multiple sclerosis. *Can J Psychiatry*. 1992 ; 37 (2) : 147-148.
- 10) Scott TF, Nussbaum P, McConnell H, et al. Measurement of treatment response to sertraline in depressed multiple sclerosis patients using the Carroll scale. *Neurol Res*. 1995 ; 17 (6) : 421-422.
- 11) Thomas PW, Thomas S, Hillier C, et al. Psychological interventions for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006 ; (1) : CD004431.
- 12) Hind D, Cotter J, Thake A, et al. Cognitive behavioural therapy for the treatment of depression in people with multiple sclerosis : a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*. 2014 ; 14 : 5.
- 13) Dalgas U, Stenager E, Sloth M, et al. The effect of exercise on depressive symptoms in multiple sclerosis based on a meta-analysis and critical review of the literature. *Eur J Neurol*. 2015 ; 22 (3) : 443-456.
- 14) Schiffer RB, Herndon RM, Rudick RA. Treatment of pathologic laughing and weeping with amitriptyline. *New Engl J Med*. 1985 ; 312 (23) : 1480-1482.

- 15) Panitch HS, Thisted RA, Smith RA, et al. Randomized, controlled trial of dextromethorphan/quinidine for pseudobulbar affect in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2006 ; 59(5) : 780-787.

■ 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] 45,842
 - #2 Search ("Comorbidity" [Mesh]) OR "complications" [Subheading] 1,822,880
 - #3 Search "Fatigue/therapy" [Mesh] OR "Neurologic Manifestations/therapy" [Mesh] OR "Behavioral Symptoms/therapy" [Mesh] OR "Emotions/therapy" [Mesh] OR "Depression/therapy" [MeSH] OR "Apathy/therapy" [MeSH] 292,691
 - #4 Search #1 and #2 and #3 1,007
 - #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 720
- 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) 8,867
- #2 抑うつ/TH or 行動症状/TH or アパシー/TH or 感情/TH or 神経症状/TH or 精神症状/TH or 疲労/TH 487,863
- #3 共存/AL or 併存/AL or 共存疾患/TH or 合併/AL or 合併症/TH 1,154,169
- #4 #1 and #2 and #3 572
- #5 (#4) and (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) 230
- #6 (#5) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 228

14.7 | 認知機能障害

cq 14-7

認知機能障害にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

認知機能障害進行抑制のため、疾患修飾薬（disease-modifying drug : DMD）〔インターフェロン β （interferon β : IFN β ）-1b 皮下注薬、IFN β -1a 筋注薬、ナタリズマブ〕の投与を推奨する **1C+**。

神経心理学的リハビリテーションを行ってもよい **2C+**。

多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）の認知機能障害にドネペジル、メマンチン、リバスチグミンなどの抗アルツハイマー病薬やイチョウ葉は使用しないほうがよい **2D-**。

背景・目的

MSにおいては認知機能障害を呈することは稀ではなく、しかも早期から認知機能障害を呈することも指摘されている。

解説・エビデンス

DMDによる認知機能障害への影響に関しては、IFN β -1a 筋注薬¹⁾、IFN β -1b 皮下注薬²⁾において、一部の認知機能の改善効果がプラセボに比べて認められるとの報告がある。さらに、IFN β -1b 皮下注薬に関しては、clinically isolated syndrome (CIS) に対する BENEFIT (Betaferon®/Betaseron® in Newly Emerging Multiple Sclerosis for Initial Treatment) study において、最初から実薬群を投与したほうが³⁾、プラセボから実薬に変更になった群よりも Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT) 3 で評価したデータが維持されていたとされる³⁾。ナタリズマブにおいては、AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis) 試験においてプラセボよりも PASAT3 の低下が抑制されていたと報告されている⁴⁾。グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA) に関しては、プラセボとの比較試験では実薬群と差がなかったと報告されており⁵⁾、さらに当初の二重盲検試験に参加した患者を 10 年フォローした認知症検査の試験では、当初に実薬を投与された群とプラセボ群では 10 年フォローしても認知機能に差はなかったと報告されている⁶⁾。フィンゴリモドに関しては、論文として公表されているプラセボを対象とした認知機能障害に対する試験はない。

MSにおける神経心理学的リハビリテーションに関しては、これまで報告されている臨床試験についてはいくつかの問題点が指摘されているものの⁷⁾、2014年に発表されたコクランレ

ビューでは、20 の試験を調査し、神経心理学的リハビリテーションが MS 認知機能を改善するという報告がある⁸⁾。

本邦において、MS における認知機能障害に対するランダム化比較試験 (randomized controlled trial : RCT) が組まれて評価されたものはない。欧米で行われた試験に関しては、コクランレビューで報告されているが⁹⁾、そのレビューでは7つの RCT が評価された。この中で検討された薬剤は、ドネペジル、メマンチン、リバスチグミン、イチョウ葉である。しかし、試験間の不均一性が高く、メタ解析は困難であった。ドネペジルの2つの試験だけは臨床的、方法論的に近いものがあり、評価できるが、MS の認知機能障害には効果が期待できない結果であった⁹⁾。

文献

- 1) Fischer JS, Priore RL, Jacobs LD, et al. Neuropsychological effects of interferon beta-1a in relapsing multiple sclerosis. Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. Ann Neurol. 2000 ; 48 (6) : 885-892.
- 2) Pliskin NH, Hamer DP, Goldstein DS, et al. Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. Neurology. 1996 ; 47 (6) : 1463-1468.
- 3) Penner IK, Stemper B, Calabrese P, et al. Effects of interferon beta-1b on cognitive performance in patients with a first event suggestive of multiple sclerosis. Mult Scler. 2012 ; 18 (10) : 1466-1471.
- 4) Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. J Neurol. 2012 ; 259 (5) : 898-905.
- 5) Weinstein A, Schwid SR, Schiffer RB, et al. Neuropsychologic status in multiple sclerosis after treatment with glatiramer. Arch Neurol. 1999 ; 56 (3) : 319-324.
- 6) Schwid SR, Goodman AD, Weinstein A, et al. Cognitive function in relapsing multiple sclerosis : minimal changes in a 10-year clinical trial. J Neurol Sci. 2007 ; 255 (1-2) : 57-63.
- 7) Amato MP, Langdon D, Montalban X, et al. Treatment of cognitive impairment in multiple sclerosis : position paper. J Neurol. 2013 ; 260 (6) : 1452-1468.
- 8) Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014 ; (2) : CD009131.
- 9) He D, Zhang Y, Dong S, et al. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013 ; (12) : CD008876.

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 66,023
 #2 Search "Cognition Disorders" [MeSH] 65,044
 #3 Search "therapy" [sh] OR "therapeutics" [MeSH] OR "rehabilitation" [sh] OR "rehabilitation" [MeSH] 7,090,886
 #4 Search #1 and #2 and #3 395
 #5 Search #4 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 327
 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) 8,879
 #2 (認知障害/TH or 認知障害/AL or 認知機能障害/AL) or (高次脳機能障害/TH or 高次脳機能障害/AL) 29,605
 #3 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, リハビリテーション 2,936,303
 #4 (治療/TH or 治療/AL) or (薬物療法/TH or 薬物療法/AL) or (リハビリテーション/TH or リハビリテーション/AL) 3,533,708
 #5 #3 or #4 4,173,088
 #6 #1 and #2 and #5 51
 #7 (#6) and (DT = 1990 : 2015 LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) 48

cq 14-8

複視にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）や視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）の発作で複視が出現した場合、ステロイドパルス療法（intravenous methylprednisolone：IVMP）を含めた急性期治療を行う。回復しない場合、非観血的治療（プリズム矯正や薬物治療など）や観血的治療（斜視手術）を行う場合がある **2D+**。MS や NMO の眼球運動障害のために起こる複視、動揺視、眼精疲労は、生活の質（quality of life：QOL）を著しく低下させることがあり、眼科医、視能訓練士などと連携し対応する。

解説・エビデンス

MS や NMO による眼球運動障害には、第Ⅲ（動眼）、Ⅳ（滑車）、Ⅵ（外転）脳神経の核・核下性（髄内根）障害と、内側縦束（medial longitudinal fasciculus：MLF）を含む核間性・核上性障害がある。主体は核間性・核上性障害である。特に両側性核間性眼球運動障害はその成因が MS や NMO によることが多いため、重要な徴候である^{1,2)}。眼球運動障害（眼位異常、頭位異常、眼振）が出現すると、視機能発達後の成人患者では自覚症状として複視、動揺視、眼精疲労、肩こりを感じる。視覚発達段階の小児患者では、抑制（2つに見える像のうち、一方の像を抑制する）、網膜対応異常（両眼の中心窩同士で物を見ないようにする）、斜視弱視（斜視眼の視力の発達障害を起こす）をはじめとした視覚適応が起こることがある。

MS や NMO の発作で眼球運動障害による複視が出現した場合、IVMP を含めた急性期治療を行う。回復しない場合、非観血的治療（プリズム矯正や薬物治療など）が有効な場合がある。数か月～数年後に斜視角が安定し、斜視角が大きいために QOL が著しく損なわれている場合、観血的治療（斜視手術）を行う場合がある³⁾。

非観血的治療にはプリズム矯正、薬物治療などがある。プリズム矯正⁴⁾は光学的に視線の方向をずらすことにより、斜視角を補正、複視を解消し、快適な両眼視を得ることを目標とする。斜視角が小さい場合、組み込みのプリズム眼鏡を使用する。斜視角が大きい場合、小さいプリズムをつなぎ合わせた Fresnel 膜プリズムを眼鏡レンズの形にくりぬき、レンズ後面に接着させて使用する。Fresnel 膜プリズムは表面が凸凹になっているため、プリズム度数が上がると視力が低下する。夜間のグレアが問題になることもある。一般にプリズム矯正は成人には麻痺眼への処方となるが、優位眼が麻痺眼である場合、健常な非優位眼へ処方する場合がある。薬物治療^{2,5)}は、下眼瞼向き眼振や核間性障害に対して 4-aminopyridine 内服^{6,7)}、振子様眼振（動揺視）に対してメマンチン内服⁸⁾やガバペンチン内服⁹⁾などの効果が示されているが、いずれも大規模研究ではなく、本邦での保険適用はない。

観血的治療には斜視手術がある¹⁰⁾。MS や NMO では IVMP などによる軽快を待ち、斜視角が安定した後に行うことが望ましい。

眼科医、視能訓練士などとの連携が必要である。

文献

- 1) Barnes D, McDonald WI. The ocular manifestations of multiple sclerosis. 2. Abnormalities of eye movements. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1992 ; 55(10) : 863-868.
- 2) Frohman EM, Frohman TC, Zee DS, et al. The neuro-ophthalmology of multiple sclerosis. Lancet Neurol. 2005 ; 4(2) : 111-121.
- 3) Lucchinetti CF, Hohlfeld R. Multiple sclerosis 3, 1st ed. Philadelphia : Saunders Elsevier. 2010.
- 4) 丸尾 敏編. 眼科プラクティス(29) これでいいのだ斜視診療. 文光堂. 2009.
- 5) Strupp M, Brandt T. Pharmacological advances in the treatment of neuro-otological and eye movement disorders. Curr Opin Neurol. 2006 ; 19(1) : 33-40.
- 6) Serra A, Skelly MM, Jacobs JB, et al. Improvement of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis with dalfampiridine. Neurology. 2014 ; 83(2) : 192-194.
- 7) Kalla R, Glasauer S, Buttner U, et al. 4-aminopyridine restores vertical and horizontal neural integrator function in downbeat nystagmus. Brain. 2007 ; 130 (Pt 9) : 2441-2451.
- 8) Starck M, Albrecht H, Pollmann W, et al. Drug therapy for acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis. J Neurol. 1997 ; 244(1) : 9-16.
- 9) Jain S, Proudlock F, Constantinescu CS, et al. Combined pharmacologic and surgical approach to acquired nystagmus due to multiple sclerosis. Am J Ophthalmol. 2002 ; 134(5) : 780-782.
- 10) Adams WE, Leavitt JA, Holmes JM. Strabismus surgery for internuclear ophthalmoplegia with exotropia in multiple sclerosis. J AAPOS. 2009 ; 13(1) : 13-15.

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" 46,293

#2 Search "Diplopia" [Mesh] OR "Ophthalmoplegia" [Mesh] OR "Strabismus" [Mesh] OR "double vision" 26,739

#3 Search #1 AND #2 213

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 71

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) 8,920

#2 (複視/TH or 複視/AL) or (斜視/TH or 斜視/AL) or (眼筋麻痺/TH or 眼筋麻痺/AL) 13,288

#3 #1 and #2 100

#4 #3 and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 89