

## 資料 1 | 合意形成用フォーマット

### 1. CQ# および標題

MS 再発予防のための治療薬はいつ開始すべきか？

### 2. 推奨草案または推奨付与に該当しない理由

- [1] MS に特徴的な MRI 画像を有する clinically isolated syndrome (CIS) 患者では、疾患修飾薬を考慮してもよい (2D+)。
- [2] 再発寛解期においては早期に疾患修飾薬を開始することを推奨する (1B+)。
- [3] 二次性進行型 MS では、特に再発がみられる患者においては疾患修飾薬を開始してもよい (2C+)。

### 3. 推奨に関連する価値観や好み・理由 (CQ 関連の各アウトカム別に、重要度を付与して記載)

#### [1] CIS における治療の有効性

CIS における疾患修飾薬の有効性に関しては、interferon (IFN) b<sup>1)</sup>, glatiramer acetate<sup>2)</sup>, teriflunomide<sup>3)</sup>, cladribine<sup>4)</sup> の結果がレビューないし報告されており、いずれにおいてもこれら疾患修飾薬が MS への進展を有意に抑制することが報告されている。これらの試験の追跡調査においても実薬で開始された群でプラセボ群より MS に進展するリスクが長期にわたって低く維持されることが報告されている<sup>5-9)</sup>。しかし、障害度の進行に関しては IFNβ-1b における試験の 3 年目の報告<sup>5)</sup> において実薬群でプラセボ群より進行が抑制されていたものの、5 年目以降はその差が確認されず<sup>6)</sup>、ほかの試験でも CIS の段階で治療を開始することによる障害進行抑制効果は確認されていない。ところで、これらの CIS の試験においては、複数個以上の脳 MRI 病変を有することがエントリー基準に入っているものが多く<sup>1)</sup>、現在使用されている McDonald 診断基準 2010 改訂版を用いると MS に診断される症例が含まれている可能性が高い。MS に特徴的な MRI 所見 (CQ6-1-3 参照) を有する CIS 症例においては、MS への進展を抑制する意味で疾患修飾薬を使用するメリットはあるが<sup>8)</sup>、本邦においては、CIS に対して疾患修飾薬の保険適応はない。

#### [2] 再発寛解期における早期治療の有効性

再発寛解型 MS における IFNβ の臨床試験の 7~15 年後の追跡調査において、実薬で開始された群がプラセボ群と比べ障害度の進行が抑制されていることが示されている<sup>10,11)</sup>。この差は IFNβ-1b における 16 年後の追跡調査では確認されなかったが<sup>12)</sup>、同薬剤の 21 年後の調査では実薬で開始された群の MS 関連による死亡率がプラセボ群と比べて有意に低いことが報告されている<sup>13)</sup>。

#### [3] 二次性進行期における疾患修飾薬の有効性

二次性進行型 MS における IFNβ の有効性に関しては試験ごとに異なる結果が出ている。ヨーロッパにおける臨床試験では IFNβ-1b が障害度の進行を抑制することが示されているが<sup>14)</sup>、その後に報告された北米を含む 4 つの臨床試験ではこの結果は追認されていない<sup>15-18)</sup>。ただし、1 つの試験においては試験開始前の 2 年間に再発を経験した患者群においては障害進行抑制効果がみられている<sup>15)</sup>。また、1 つの試験<sup>17)</sup> を除いて IFNβ は再発抑制効

果, MRI の病巣増加抑制効果を示しており, 二次性進行型 MS においても再発と関連した障害進行を抑制する可能性はある. また, expanded disability status scale (EDSS) ではなく multiple sclerosis functional composite (MSFC) を主要評価項目とした試験においては IFN $\beta$ -1a が MSFC の増悪抑制効果を示しており<sup>16)</sup>, EDSS では評価しきれない症状の進行を抑制する可能性はあるが, 欧米においても二次性進行型 MS に広く使用が認められている疾患修飾薬はない.

**4. CQ に対するエビデンスの総括 (重大なアウトカム全般に関する全体的なエビデンスの強さ)**

A (強)                       B (中)                       C (弱)                       D (非常に弱い)

**5. 推奨の強さを決定するための評価項目 (下記の項目について総合して判定する)**

推奨の強さの決定に影響する要因	判定	説明・理由
<b>アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い</b> ・全体的なエビデンスが強いほど推奨度は「強い」とされる可能性が高くなる. ・逆に全体的なエビデンスが弱いほど推奨度は「弱い」とされる可能性が高くなる.	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ・どちらともいえない	
<b>益と害のバランスが確実 (コストは含まず)</b> ・望ましい結果と望ましくない効果の差が大きければ大きいほど, 推奨度が強くなる可能性が高い. ・正味の益が小さければ小さいほど, 有害事象が大きいほど, 益の確実性が減じられ, 推奨度が「弱い」とされる可能性が高くなる.	<input checked="" type="checkbox"/> はい <input type="checkbox"/> いいえ・どちらともいえない	
<b>推奨の強さに考慮すべき要因</b> ・患者の価値観や好み, 負担の確実さ (あるいは相違) ・正味の利益がコストや資源に十分に見合ったものかどうかなど ・4, 5 の判断材料となった文献など (筆頭著者・雑誌名・巻・頁・年) を紹介		

**文献**

- 1) Clerico M, Faggiano F, Palace J, et al. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 ; (2) : CD005278.
- 2) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009 ; 374(9700) : 1503-1511.
- 3) Miller AE, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Oral teriflunomide for patients with a first clinical episode suggestive of multiple sclerosis (TOPIC) : a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(10) : 977-986.
- 4) Leist TP, Comi G, Cree BA, et al. Effect of oral cladribine on time to conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with a first demyelinating event (ORACLE MS) : a phase 3 randomised trial. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(3) : 257-267.
- 5) Kappos L, Freedman MS, Polman CH, et al. Effect of early versus delayed interferon beta-1b treatment on disability after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : a 3-year follow-up analysis of the BENEFIT study. *Lancet.* 2007 ; 370(9585) : 389-397.

- 6) Edan G, Kappos L, Montalbán X, et al. Long-term impact of interferon beta-1b in patients with CIS : 8-year follow-up of BENEFIT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 ; 85(8) : 851-858.
- 7) Kinkel RP, Kollman C, O'Connor P, et al : CHAMPIONS Study Group. IM interferon  $\beta$ -1a delays definite multiple sclerosis 5 years after a first demyelinating event. *Neurology*. 2006 ; 66(5) : 678-684.
- 8) Kinkel RP, Dontchev M, Kollman C, et al. Association between immediate initiation of intramuscular interferon beta-1a at the time of a clinical isolated syndrome and long-term outcomes. *Arch Neurol*. 2012 ; 69(2) : 183-190.
- 9) Comi G, Martinelli V, Rodegher M, et al. Effects of early treatment with glatiramer acetate in patients with clinically isolated syndrome. *Mult Scler*. 2012 ; 19(8) : 1074-1083.
- 10) Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology*. 2006 ; 67(6) : 944-953.
- 11) Bermel RA, Weinstock-Guttman B, Bourdette D, et al. Intramuscular interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis : a 15-year follow-up study. *Mult Scler*. 2010 ; 16(5) : 588-596.
- 12) Ebers GC, Traboulsee A, Li D, et al. Analysis of clinical outcomes according to original treatment groups 16 years after the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010 ; 81(8) : 907-912.
- 13) Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS A randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN $\beta$ -1b trial. *Neurology*. 2012 ; 78(17) : 1315-1322.
- 14) European study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive MS *Lancet*. 1998 ; 352(9139) : 1491-1497.
- 15) 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. *Neurology*. 2001 ; 56(11) : 1496-1504.
- 16) Cohen JA, Cutter GR, Fischer JS, et al. Benefit of interferon beta-1a on MSFC progression in secondary progressive MS. *Neurology*. 2002 ; 59(5) : 679-687.
- 17) Andersen O, Elovaara I, Färkkilä M, et al. Multicentre, randomized, double blind, placebo controlled, phase III study of weekly, low dose, subcutaneous interferon beta-1a in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004 ; 75(5) : 706-710.
- 18) Panitch H, Miller A, Paty D, et al : The North American study group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS : results from a 3-year controlled study. *Neurology*. 2004 ; 63(10) : 1788-1795.

## 資料 2 | McDonald 診断基準(2010 年版)

臨床像	診断に必要な追加事項
2 回以上の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣(1 回の増悪でも、病歴で増悪を示唆するものがあればよい)	なし*1
2 回以上の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣	MRI による「空間的多発性(DIS)」の証明(表 2-2) または ほかの病巣に由来する臨床的増悪
1 回の増悪と 2 個以上の臨床的他覚的病巣	MRI による「時間的多発性(DIT)」の証明(表 2-3) または 2 回目の臨床的増悪
1 回の増悪と 1 個の臨床的他覚的病巣 (clinically isolated syndrome : CIS)	MRI による「空間的多発性(DIS)」の証明(表 2-2) または ほかの病巣に由来する臨床的増悪 および MRI による「時間的多発性(DIT)」の証明(表 2-3) または 2 回目の臨床的増悪
MS を示唆する進行性の増悪 (一次性進行型)	1 年間の進行性の増悪、そして以下のうちの 2 つ ・特徴的な領域(脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄)の少なくとも 1 領域に 1 つ以上の T2 病変*2 ・脊髄に 2 つ以上の T2 病変*2 ・髄液所見陽性*3

\*1 多発性硬化症と診断するためには、他の疾患を完全に否定し、すべての所見が多発性硬化症に矛盾しないものでなければならない。

\*2 造影効果の有無は問わない。

\*3 髄液所見陽性とは、等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンドもしくは免疫グロブリン G(immunoglobulin G : IgG)インデックス高値をいう。

### 表 2-2 | 空間的多発性(dissemination in space : DIS)の証明

下記のいずれかを満たせば証明される。

- 異なる病巣による 2 つの臨床症状
- MRI において、特徴的な領域(脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄)の 2 領域以上に 1 つ以上の無症候性の T2 病変\*2

### 表 2-3 | 時間的多発性(dissemination in time : DIT)の証明

下記のいずれかを満たせば証明される。

- 1 か月以上の間隔をおいた 2 つの臨床症状
- ある時点の MRI と比較して、再検した MRI で新たな T2 病変の確認\*2
- ある時点の MRI で 2 つ以上の T2 病変があり、1 つ以上の造影病変と 1 つ以上の非造影病変

## 出典

Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011 ; 69 (2) : 292-302.

## 資料 3 | 多発性硬化症診断基準 2015 (厚生労働省)

### A) 再発寛解型 MS の診断

下記の a) あるいは b) を満たすこととする。ただし診断には、ほかの疾患の除外が重要である。特に小児の急性散在性脳脊髄炎 (acute disseminated encephalomyelitis : ADEM) が疑われる場合には下記 b) は適用しない。

- a) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられる臨床的発作が 2 回以上あり、かつ客観的臨床的証拠がある 2 個以上の病変を有する。ただし客観的臨床的証拠とは、医師の神経学的診察による確認、過去の視力障害の訴えのある患者における視覚誘発電位 (VEP) による確認、あるいは過去の神経症状を訴える患者における対応部位での MRI による脱髄所見の確認である。
- b) 中枢神経内の炎症性脱髄に起因すると考えられ、客観的臨床的証拠のある臨床的発作が少なくとも 1 回あり、さらに中枢神経病変の時間的空間的な多発が臨床症候、あるいは以下に定義される MRI 所見により証明される。

### MRI による空間的多発性 (dissemination in space : DIS) の証明

4 つの MS に典型的な中枢神経領域 (脳室周囲、皮質直下、テント下、脊髄) のうち少なくとも 2 つの領域に T2 病変が 1 個以上ある (造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する)。

### MRI による時間的多発性 (dissemination in time : DIT) の証明

無症候性のガドリニウム造影病変と無症候性の非造影病変が同時に存在する (いつの時点でもよい)。あるいは基準となる時点の MRI に比べてその後 (いつの時点でもよい) に新たに出現した症候性または無症候性の T2 病変および／あるいはガドリニウム造影病変がある。

### 発作 (再発, 増悪) の定義

発作 (再発, 増悪) とは、中枢神経の急性炎症性脱髄イベントに典型的な患者の症候 (現在の症候あるいは 1 回は病歴上の症候でもよい) であり、24 時間以上持続し、発熱や感染症がない時期にもみられることが必要である。突発性症候は、24 時間以上にわたって繰り返すものでなければならない。独立した再発と認定するには、1 か月以上の間隔があることが必要である。

### B) 一次性進行型 MS の診断

1 年間の病状の進行 (過去あるいは前向き) の観察で判断する) および以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす。a) と b) の MRI 所見は造影病変である必要はない。脳幹あるいは脊髄症候を呈する患者では、それらの症候の責任病巣は除外する。

- a) 脳に空間的多発の証拠がある (MS に特徴的な脳室周囲、皮質直下、あるいはテント下に 1 個以上の T2 病変がある)
- b) 脊髄に空間的多発の証拠がある (脊髄に 2 個以上の T2 病変がある)
- c) 髄液の異常所見 (等電点電気泳動法によるオリゴクローナルバンドおよび／あるいは IgG インデックスの上昇) ただし、ほかの疾患の厳格な鑑別が必要である。

## C) 二次性進行型 MS の診断

再発寛解型としてある期間経過した後に、明らかな再発がないにもかかわらず病状が徐々に進行する。

### ■ 出典

厚生労働省：多発性硬化症/視神経脊髄炎、診断基準等。

<http://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html> [2017年4月18日最終アクセス]

## 資料 4 | 小児多発性硬化症の疾患定義(2012 年版)

1. 炎症性脱髄が原因と推定され、脳症症状\*1を伴わない〔急性散在性脳脊髄炎(acute disseminated encephalomyelitis : ADEM)様でない〕、2回以上の臨床的な中枢神経系の事象、各事象の間は30日間よりも長く、中枢神経系の2か所以上の領域が障害される
2. 脳症症状のない1回の事象、2010年改訂 McDonald 診断基準の空間的多発性(dissemination in space : DIS)に合致するMRI所見を認め、フォローアップMRIで時間的多発性(dissemination in time : DIT)に合致する新しい病変(造影効果の有無は問わない)を有する
3. 1回のADEM診断基準\*2を満たす事象の後、発症から3か月以降に脳症症状を伴わない臨床事象を認め、新しいMRI病変が2010年改訂 McDonald 診断基準のDISを満たす
4. 最初の単回のADEM診断基準を満たさない急性事象、MRIが2010年改訂 McDonald 診断基準のDISとDITを満たす。ただし、12歳以上の小児のみに適用する

\*1 「脳症症状」は意識の変容(例：昏迷、嗜眠)または行動変化であり、発熱や全身性疾患、痙攣後症候では説明できないものを指す。

\*2 ADEM診断基準

以下の条件をすべて満たす。

- ・炎症性脱髄が原因と推定される、初めての多発性の臨床的な中枢神経系の事象
- ・発熱で説明できない脳症症状(意識または行動の変容)がある  
発症から3か月以上経って新たに出現する臨床的およびMRI所見がない
- ・急性期(3か月)の間に脳MRIの異常がある  
脳MRIでは典型的に
  - ・主に大脳白質を含む、びまん性で境界不鮮明な、大(>1~2 cm)病変がある
  - ・白質のT1低信号病変は稀である
  - ・深部灰白質病変(例：視床または基底核)は存在しうる

### 文献

- 1) Krupp LB, Banwell B, Tenenbaum S. Consensus definitions proposed for pediatric multiple sclerosis and related disorders. *Neurology*. 2007 ; 68(16 Suppl 2) : S7-12.
- 2) 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.
- 3) 鳥巢浩幸, 原 寿郎. [免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見] 免疫中枢神経疾患 多発性硬化症(MS) 多発性硬化症の治療 小児の多発性硬化症. *日臨*. 2015 ; 73(増刊7) : 241-246.

## 資料5 | 多発性硬化症診断に際しての“red flags”

重要度	Red flags	種類	鑑別疾患の例
重 度	骨病変	臨床	組織球増殖症, Erdheim Chester disease
	肺病変	臨床	サルコイドーシス, リンパ腫様肉芽腫症
	多発性脳神経(根)障害	臨床	サルコイドーシスや結核などの慢性髄膜炎, ライム病
	末梢神経障害	臨床	ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症, 副腎白質ジストロフィー, 異染色性白質ジストロフィー, ライム病
	腱黄色腫症	臨床	脳腱黄色腫症
	脳静脈洞血栓症	MRI	ベーチェット病, 血管炎, 慢性髄膜炎, 抗リン脂質抗体症候群
	心疾患	臨床	多発性脳梗塞, 心内膜炎や右左シャントを伴う脳膿瘍
	ミオパチー	臨床	ミトコンドリア脳筋症, Sjögren 症候群
	腎疾患	臨床	血管炎, ファブリ病, 全身性エリテマトーデス
	皮質梗塞	MRI	塞栓性脳梗塞, 血栓性血小板減少性紫斑病, 血管炎
	(微小)脳出血	MRI	アミロイドアンギオパチー, もやもや病, CADASIL, 血管炎
	髄膜の異常造影所見	MRI	慢性髄膜炎, サルコイドーシス, リンパ腫症, 中枢神経限局性血管炎
	錐体外路症状	臨床	ウィップル病, 多系統変性症, ウィルソン病
	リベド網状皮疹	臨床	抗リン脂質抗体症候群, 全身性エリテマトーデス, Sneddon 症候群
	網膜症	臨床	ミトコンドリア脳筋症, Susac 症候群などの血管炎(網膜梗塞), 神経細胞内セロイドリポフスチン症
	石灰化	MRI/CT	嚢虫症, トキソプラズマ症, ミトコンドリア脳筋症
	尿崩症	臨床	サルコイドーシス, 組織球増殖症, 視神経脊髄炎
	血清乳酸上昇	臨床	ミトコンドリア脳筋症
	側頭葉前部・前頭葉下部病変	MRI	CADASIL
	血液学的異常	臨床	血栓性血小板減少性紫斑病, ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症, ウィルソン病(溶血性貧血), 銅欠乏症
	ラクナ梗塞	MRI	高血圧性虚血性脳血管障害, CADASIL, Susac 症候群
	持続的造影病変や連続した拡大病変	MRI	リンパ腫, グリオーマ, 血管炎, サルコイドーシス
	粘膜潰瘍	臨床	ベーチェット病
	ミオリズミア	臨床	ウィップル病
	視床下部障害	臨床	サルコイドーシス, 視神経脊髄炎, 組織球増殖症
	再発性自然流産	臨床	抗リン脂質抗体症候群, 血栓性血小板減少性紫斑病, 過凝固を伴った転移性腫瘍
	同時多発造影病変	MRI	血管炎, リンパ腫, サルコイドーシス
	皮疹	臨床	全身性エリテマトーデス, T細胞リンパ腫, ライム病, ファブリ病
	歯状核の T2 強調画像の高信号変化	MRI	脳腱黄色腫症
	関節炎, 多発関節痛, 筋痛症	臨床	全身性エリテマトーデス, ライム病, 線維筋痛症
	筋萎縮	臨床	筋萎縮性側索硬化症, 脊髄空洞症, 多発根神経炎
	頭痛, 髄膜炎	臨床	静脈洞血栓症, 慢性髄膜炎, リンパ腫, グリオーマ, 血管炎, 全身性エリテマトーデス
	視床枕の T1 強調画像の高信号変化	MRI	ファブリ病, 肝性脳症, マンガン毒性

重要度	Red flags	種類	鑑別疾患の例
重 度	持続性単相性徴候	臨床	キアリ奇形, 脳腫瘍
	大きな浸潤性脳幹病変	MRI	ベーチェット病, 橋神経膠腫
	皮質から皮質下白質領域の病巣	MRI	塞栓性脳梗塞, 血管炎, 進行性多巣性白質脳症
中 等 度	水頭症	MRI	サルコイドーシスなどの慢性髄膜炎, リンパ腫などの脳腫瘍
	点状脳実質造影病変	MRI	サルコイドーシス, 血管炎
	乾燥症候群	臨床	Sjögren 症候群
	頭蓋頂の U 線維, 外包, 島の T2 強調画像高信号病変	MRI	CADASIL
	胃腸症状	臨床	ウィップル病, セリアック病, ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症や銅欠乏症
	脳幹萎縮	MRI	ベーチェット病, 成人発症アレクサンダー病
	MRS でのびまん性乳酸上昇	MRI	ミトコンドリア脳筋症
	著明な海馬・扁桃萎縮	MRI	高ホモシステイン血症
	難聴	臨床	Sussac 症候群, グリオーマ, 椎骨脳底動脈領域脳梗塞
	劇症型の経過	臨床	血栓性血小板減少性紫斑病, 血管内悪性リンパ腫症, 急性散在性脳脊髄炎
	対称性病変	MRI	白質ジストロフィー
	基底核, 視床, 視床下部の T2 強調画像高信号病変	MRI	ベーチェット病, ミトコンドリア脳筋症, Sussac 症候群, 急性散在性脳脊髄炎
	脊髄後索のびまん性異常信号	MRI	ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症, 銅欠乏症, 傍腫瘍性症候群
	血清アンギオテンシン変換酵素高値	臨床	サルコイドーシス, 組織球増多症
	家族歴	臨床	家族性痙性対麻痺, 白質ジストロフィー, ウィルソン病, ミトコンドリア脳筋症, CADASIL
	全身症状	臨床	サルコイドーシス, ウィップル病, 血管炎
	灰白質・白質境界病変	MRI	低酸素・虚血病変, 血管炎, 全身性エリテマトーデス
	側頭極の T2 強調画像高信号変化	MRI	CADASIL
	完全なリング状造影	MRI	脳膿瘍, 膠芽腫, 転移性腫瘍
	進行性運動失調のみ	臨床	多系統変性症, 遺伝性脊髄小脳変性症, 傍腫瘍性小脳変性症
	脳幹中心部病変	MRI	橋中心髄鞘崩壊症, 低酸素・虚血病変, 梗塞
	脳幹・小脳病変	MRI	ベーチェット病, 橋神経膠腫
	精神症状	臨床	Sussac 症候群, 全身性エリテマトーデス, ウィルソン病, GM2 ガングリオシドーシス
	脳梁中心部病変	MRI	Sussac 症候群
	てんかん	臨床	ウィップル病, 血管炎, 転移性腫瘍
	Virchow-Robin 腔の拡大	MRI	高ホモシステイン血症, 中枢神経限局性血管炎
	ぶどう膜炎	臨床	サルコイドーシス, リンパ腫, ベーチェット病
血管支配領域に一致しない皮質・皮質下病変	MRI	虚血性白質脳症, CADASIL, 血管炎	
錐体路徴候のみ	臨床	原発性側索硬化症, 遺伝性痙性対麻痺	
圧排効果や造影効果の乏しい大病変	MRI	進行性多巣性白質脳症	
緩徐進行性の経過	臨床	HTLV-1 関連脊髄症, 副腎白質ジストロフィー, 副腎脊髄ニューロパチー, 異染性白質ジストロフィー, ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症	

重要度	Red flags	種類	鑑別疾患の例
中等度	NAWM における潜在病変の欠如	MRI	ライム病, 中枢神経限局性血管炎, CADASIL
軽度	脳幹症候群	臨床	橋神経膠腫, 海綿状血管腫, 椎骨脳底動脈領域の虚血病変
	造影効果の欠如	MRI	進行性多巣性白質脳症, 虚血病変, 異染性白質ジストロフィー
	脊髄症のみ	臨床	キアリ奇形I型, 頸椎症などによる脊髄圧迫, ビタミン B <sub>12</sub> 欠乏症, 銅欠乏症, HTLV-1 関連脊髄症
	視神経病変の欠如	MRI	転移性腫瘍, 大脳神経膠腫症, トキシプラズマ症
	20 歳以前の発症	臨床	ミトコンドリア脳筋症, 白質ジストロフィー, フリードライヒ運動失調症
	脊髄病変の欠如	MRI	多発性脳梗塞, 血管炎, 進行性多巣性白質脳症
	T1 強調画像低信号病巣 (black holes) の欠如	MRI	虚血性白質脳症, 進行性多巣性白質脳症
	50 歳以降の発症	臨床	脳梗塞, アミロイドアンギオパチー, リンパ腫
白質の著明な非対称病変	MRI	膠芽腫, リンパ腫, 脳梗塞	

CADASIL : cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy.  
 NAWM : normal-appearing white matter.

## 文献

- 1) Miller DH, Weinschenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis : a consensus approach. *Mult Scler.* 2008 ; 14 (9) : 1157-1174.
- 2) Katz Sand IB, Lunblin FD. Diagnosis and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis Minn).* 2013 ; 19 (Multiple Sclerosis) : 922-943.
- 3) 富岳 亮, 松井 真. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 検査・診断法 多発性硬化症の臨床病型と診断基準, 鑑別診断. *日臨.* 2014 ; 72 (11) : 1957-1963.

## 資料 6 | NMO Spectrum Disorders (視神経脊髄炎スペクトラム) の国際診断基準 (2015)<sup>1)</sup>

### 成人例における NMOSD の診断基準

#### アクアポリン 4 抗体陽性 NMOSD

1. 少なくとも 1 つの主要臨床症候がある
2. アクアポリン 4 抗体陽性 (実施可能な最良の検査を用いる, 細胞を用いた抗体検査が強く推奨される)
3. 他疾患の除外

#### アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD あるいはアクアポリン 4 抗体検査結果不明の NMOSD

1. 1 回以上の臨床的増悪で少なくとも 2 つの主要臨床症候があり, 以下の条件をすべて満たす
  - a. 少なくとも 1 つの主要臨床症候は, 視神経炎, 3 椎体以上の長い横断性急性脊髄炎, あるいは最後野症候群
  - b. 空間的多発 (2 つ以上の異なる主要臨床症候)
  - c. 該当する病巣の MRI 所見が下記の条件も満たす
2. アクアポリン 4 抗体陰性 (実施可能な最良の検査を用いる) あるいはアクアポリン 4 抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外

#### 主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. ほかの原因では説明できない吃逆あるいは嘔気, 嘔吐を起こす最後野症候群のエピソード
4. 急性脳幹症候群
5. NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う症候性ナルコレプシーあるいは急性間脳症候群
6. NMOSD に典型的な脳 MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

#### アクアポリン 4 抗体陰性 NMOSD およびアクアポリン 4 抗体検査結果不明の NMOSD の MRI 追加要件

1. 急性視神経炎では, 脳 MRI が (a) 正常あるいは非特異的白質病変のみ, または (b) 視神経 MRI で T2 高信号病変あるいは T1 強調ガドリニウム造影病変が視神経の 1/2 以上に伸びている, または視交叉に病変があることが必要である
2. 急性脊髄炎は, これに関連する 3 椎体以上に連続性する髄内 MRI 病変 (長大な横断性脊髄炎の病変), または急性脊髄炎に合致する既往歴を有する患者において 3 椎体以上に連続する局所性の脊髄萎縮がみられることが必要である
3. 最後野症候群は, これに関連する背側延髄/最後野の病変がみられることが必要である
4. 急性脳幹症候群は, これに関連する脳室上衣周囲の病変がみられることが必要である

1つの所見のみで NMOSD と診断したりあるいは NMOSD を除外したりせずに，臨床症候と経過，MRI および検査所見などを総合的に判断して NMOSD の診断をすることが重要である。

## 文献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015 ; 85(2) : 177-189.



表 7-2 | 機能別障害度 (functional system : FS) の評価基準

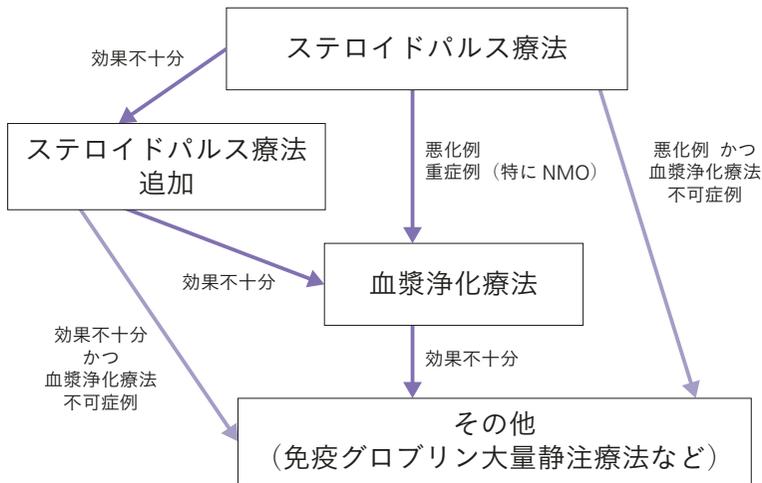
FS	錐体路機能	小脳機能	脳幹機能	感覚機能	膀胱直腸機能	視覚機能	精神機能	その他
0	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ 正常	◎ なし
1	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見あるが障害なし	① 異常所見のみ	① 1~2 肢 振動覚または描字覚の低下	① 軽度の遅延・切迫・尿閉	① 正常 暗点があり、 矯正視力 0.7 以上	① 情動の 変化のみ	① あり
2	② ごく軽い障害	② 軽度の失調	② 軽度の眼振 軽度の他の脳幹機能障害	② 1~2 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の振動覚の低下	② 中等度の遅延・切迫・尿閉 稀な尿失禁	② 悪いほうの眼に暗点あり、 矯正視力 0.7~0.3	② 軽度の 知能低下	
3	③ 軽度~中等度の対麻痺・片麻痺 高度の単麻痺	③ 中等度の脳幹または四肢の失調	③ 高度の眼振 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 3~4 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な尿失禁	③ 悪いほうの眼に大きな暗点 中等度の視野障害 矯正視力 0.3~0.2	③ 中等度の 知能低下	
4	④ 高度の対麻痺・片麻痺 中等度の四肢麻痺 完全な単麻痺	④ 高度の四肢全部の失調	④ 高度の構音障害 高度の他の脳幹機能障害	④ 1~2 肢 高度の触・痛覚の低下 固有覚の消失 (単独 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛覚の低下 3 肢以上 高度の固有覚の消失	④ ほとんど導尿を要するが、直腸機能は保たれている	④ 悪いほうの眼に高度視野障害 矯正視力 0.2~0.1 悪いほうの眼は [grade 3] で 良眼の視力 0.3 以下	④ 高度の 知能低下 (中等度の 慢性脳徴候)	
5	⑤ 完全な対麻痺・片麻痺 高度の四肢麻痺	⑤ 失調のため協調運動まったく不能	⑤ 嚥下または構音まったく不能	⑤ 1~2 肢 全感覚の消失 顎以下 中等度の触・痛覚の低下 ほとんどの固有覚の消失	⑤ 膀胱機能消失	⑤ 悪いほうの眼の矯正視力 0.1 以下	⑤ 高度の 認知症 高度の慢性 脳徴候	
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 顎以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪いほうの眼は [grade 5] で 良眼の視力 0.3 以下		
V	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明	不明
X								

視覚機能：耳側蒼白がある場合、grade とともにチェックする。

■ 出典

Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). Neurology. 1983 ; 33 (11) : 1444-1452.

## 資料 8 | 急性期中枢神経系脱髄疾患 治療アルゴリズム



## 資料 9 | 日本で使用可能な多発性硬化症治療薬

	インターフェロンβ-1b	インターフェロンβ-1a	グラチラマー酢酸塩
商品名	ベタフェロン®	アボネックス®	コパキソン®
日本での承認日	2000年9月	2006年7月	2015年9月
米国での承認日	1993年7月	1996年5月	1996年12月
欧州での承認日	1995年11月	1997年3月	2000年8月(英国)
主な作用機序	免疫調節作用	免疫調節作用	免疫調節作用
効能・効果	再発予防および進行抑制	再発予防	再発予防
投与経路	皮下注射	筋肉内注射	皮下注射
投与量・投与頻度	800国際単位・隔日	30μg・週1回	20mg・1日1回
注意すべき副作用	インフルエンザ様症状 注射部位反応(壊死・潰瘍を含む) 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	インフルエンザ様症状 注射部位紅斑 肝機能異常 白血球数・リンパ球数減少 抑うつ・自殺企図 間質性肺炎	注射部位反応 注射直後反応 過敏性反応
併用禁忌薬	小柴胡湯	小柴胡湯	添付文書上記載なし
妊産婦への投与	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 早産リスク 出生児の低体重・低身長	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 早産リスク 出生児の低体重・低身長	胎児への影響は低いと考えられるが、日本における妊婦・胎児への安全性は確立されていない 治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能
位置づけ	ベースライン薬	ベースライン薬	ベースライン薬

	フィンゴリモド	ナタリズマブ
商品名	イムセラ®・ジレニア®	タイサブリ®
日本での承認日	2011年9月	2014年3月
米国での承認日	2010年9月	2004年11月
欧州での承認日	2011年3月	2006年6月
主な作用機序	二次リンパ組織から末梢血中へのリンパ球の移出を抑制	リンパ球の血液脳関門の通過を抑制
効能・効果	再発予防および身体的障害の進行抑制	再発予防および身体的障害の進行抑制
投与経路	経口	点滴静注
投与量・投与頻度	0.5mg・1日1回	300mg・4週に1回
注意すべき副作用	初回投与時の徐脈性不整脈 感染症(帯状疱疹・進行性多巣性白質脳症・クリプトкокカス感染症など) 肝機能異常 黄斑浮腫	投与時反応 過敏症 進行性多巣性白質脳症
併用禁忌薬	生ワクチン クラスIa抗不整脈剤 クラスIII抗不整脈剤	ほかの多発性硬化症治療薬または免疫抑制薬との併用はしない
妊産婦への投与	妊娠または妊娠している可能性のある女性には投与しない 投与期間中および最終投与後2か月間は適切な避妊が必要 重篤な生殖毒性	治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合には投与可能 中止後の症状増悪 出生児の一過性血液学的異常
位置づけ	第二選択薬	抗JCV抗体陰性：第二選択薬 抗JCV抗体陽性：第三選択薬