

免疫グロブリン大量静注療法

CQ 1

免疫グロブリン大量静注療法は再発予防に有効か

推奨

2006年から日本で行われた再発寛解型の多発性硬化症（multiple sclerosis ; MS）に対する再発予防目的とした免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin ; IVIg）の第Ⅱ相試験では、主要評価項目、並びにほとんどの副次評価項目ではIVIg投与群での有意な効果が証明できなかった。逆に一部の副次評価項目ではIVIg投与群がプラセボ群より悪化しているとのデータが示された。以上の結果から再発予防目的としては使用すべきではない（**グレードC2**）。

解説・エビデンス

IVIgのMSにおける再発予防効果に関しては、小規模での臨床試験に関する報告や症例報告がなされていたが、2008年に欧米でのopen-labelでランダム化された第Ⅱ相試験〔Prevention of Relapse with Intravenous Immunoglobulin (PRIVIG) study〕の結果が報告された¹⁾。これは128人の再発寛解型MS患者を対象として200 mg/kgのIVIg（45人）、400 mg/kgのIVIg（42人）、プラセボ（41人）の3群に分けて4週ごとにIVIgないしプラセボの点滴を行い、主要評価項目を再発がなかった患者の割合、主な副次評価項目をMRIでの活動性評価として48週間経過を追った試験である。その結果、再発を認めなかった患者の割合は3群で有意な差を認めず、MRIでの評価でもIVIgの有意性を証明できなかった。結局この第Ⅱ相試験ではIVIgの効果は認められなかった（エビデンスレベルⅡ）。一方、2008年にEuropean Federation of Neurological Societies（EFNS）が発表したIVIg使用に関するガイドラインでは、MS治療における位置づけは以下の通りとなっている²⁾。IVIgは通常の免疫調節薬が副作用などで使えない場合や妊娠中などの再発予防目的のセカンドラインないしサードラインの治療法として検討する価値がある。二次進行型MSに対する治療としては勧められない。

日本では、1999年から再発寛解型MS 110例を対象にIVIg 200 mg/kg群とプラセボ群に分けた二重盲検試験が行われた。副次評価項目である脳MRIでのT2総病巣数面積変化率で有意な抑制効果が認められたものの、主要評価項目であった年間再発率では有効性は証明できず、2年間予定された試験は途中で中止になった³⁾。しかし、その試験のデータ

をさらに解析したところ、再発高頻度群では、IVIg 療法の再発予防効果が示唆されたため、再発頻度が高い群に絞った臨床試験が行われた。すなわち、2006 年から行われた第Ⅱ相試験である。これは過去 2 年間で毎年 1 回以上の再発があり、最近 1 年間は 2 回以上の再発があった 125 人の再発寛解型 MS 患者を対象に、プラセボ群 (41 人)、IVIg 200 mg/kg 群 (42 人)、IVIg 400 mg/kg 群 (42 人) の 3 群に分けて行われた⁴⁾。主要評価項目は年間再発率、副次評価項目として MRI での T2 病巣面積変化率、T2 新病巣数・拡大病巣数、ガドリニウム造影効果病巣数・面積、T1 black hole 面積、初回再発日数、Kurtzke 総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS)、再発時 Δ EDSS、9 hole peg test が設定された。その結果、副次評価項目では EDSS にて 200 mg/kg 群がプラセボより改善していたというデータもあったが、ほとんどの副次評価項目では IVIg 投与群での有意な効果が証明できず、逆に T2 病巣面積変化率、T2 新病巣数・拡大病巣数などでは IVIg 投与群がプラセボ群より悪化しているとのデータが示され、さらには主要評価項目でもプラセボとの比較で有効性が証明できず、この臨床試験は 2011 年に終了となった (エビデンスレベルⅡ)。なお、この試験では 3 椎体以上の脊髄長大病変を有する症例が 18.4% 含まれていた。

以上のことから、現時点では再発予防効果として IVIg の使用を推奨できるエビデンスは乏しく、少なくともファーストラインの治療法としては推奨されない。本ガイドラインでは、CQ 11-6 に妊娠・授乳中における IVIg の再発予防効果に関する記載があるが、日本での 2 回の臨床試験の結果を踏まえ、妊娠・授乳中でも再発予防を目的として IVIg を使用することは推奨されない。

文献

- 1) Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis : a dose-finding trial. *Neurology*. 2008 ; 71(4) : 265-271.
- 2) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases : EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008 ; 15(9) : 893-908.
- 3) 齋田孝彦. 多発性硬化症の静注グロブリンによる再発抑制治療の評価. (発表資料)
- 4) 化学及血清療法研究所, 帝人ファーマ(株). GGS-MS3 成績概要. 2011 年 3 月 30 日.

CQ 2

免疫グロブリン大量静注療法は急性増悪期の治療に有効か

推奨

急性増悪期の治療としては免疫グロブリン大量静注療法 (intravenous immunoglobulin ; IVIg) はステロイドパルス療法と同等の効果があるかもしれないが、視神経炎以外の場合に、ステロイドパルス療法に追加する治療法として有効といえるエビデンスはない。ステロイドパルス療法が実施できない (あるいは望ましくない) 場合のセカンドラインとしての位置づけであることは否定できない (グレード C1)。

解説・エビデンス

急性増悪期の多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) に対する IVIg の臨床試験においては、少数例での MS の視神経炎に対する open-label, 非ランダム化試験の結果も報告された¹⁾。この試験では、ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1,000 mg を 5 日間点滴) のあと、400 mg/kg/日を 5 日間 IVIg を投与された 23 人の患者が、その後、1 か月に 1 回同用量の IVIg を 5 か月間投与され、対照として、ステロイドパルス療法のみでの 24 人と比較された。その結果、ステロイドパルス療法のみでの群は、正常もしくは正常近くまで視力が回復した割合が 24 人中 3 人のみ (12.5%) だったのに対して、IVIg 投与群は 23 人中 18 人 (78%) が正常もしくは正常近くまで視力が回復した (エビデンスレベル III)。また、最近報告された少数例での検討では、12 人の MS 患者に 400 mg/kg/日の IVIg を 5 日間投与し、対照として 5 人の MS 患者に 1,000 mg/日のメチルプレドニゾロンを 3 日間投与した²⁾。その結果、ステロイドパルス治療群では認められなかった造影病変や異常信号域などの MRI 上の治療 3 週間後の改善が IVIg 投与群で認められたという一部有効性を示す結果はあるが、EDSS 上の改善効果などを含め全体として IVIg とステロイドパルス療法の治療効果に大きな差は認められなかった。以上より、IVIg とステロイドパルス療法は MS 急性増悪期においてほぼ同等の効果を有するのではないかと結論づけている (エビデンスレベル III)。一方、2008 年に European Federation of Neurological Societies (EFNS) が発表した IVIg 使用に関するガイドラインでは、MS 急性増悪期にメチルプレドニゾロンに加える治療法として効果は期待できないとされている³⁾。

以上のことから、現時点では、IVIg は急性増悪期の治療としてはステロイドパルス療法と同等の効果があるかもしれないが、視神経炎以外の場合に、ステロイドパルス療法に追加する治療法として有効といえるエビデンスはない。なお、妊娠・授乳中における急性増悪期の治療法としての IVIg は、エビデンスを得るほどのデータはないため、「多発性硬化症治療ガイドライン 2010」の推奨と同じである。すなわち、「妊娠・授乳中に投与可能であるが、急性期治療効果は明らかではない。いずれも妊婦のエビデンスと安全性は確立され

ていないため、リスクと利益を考え、十分にインフォームド・コンセントを得てから施行すべきである」。なお、IVIg は MS において保険適用は認められていない。

文献

- 1) Tselis A, Perumal J, Caon C, et al. Treatment of corticosteroid refractory optic neuritis in multiple sclerosis patients with intravenous immunoglobulin. *Eur J Neurol.* 2008 ; 15(11) : 1163-1167.
- 2) Elovaara I, Kuusisto H, Wu X, et al. Intravenous immunoglobulins are a therapeutic option in the treatment of multiple sclerosis relapse. *Clin Neuropharmacol.* 2011 ; 34(2) : 84-89.
- 3) Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases : EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol.* 2008 ; 15(9) : 893-908.

検索式・参考にした二次資料

PubMed 検索 : 2008/01/01~2011/12/31

Multiple Sclerosis AND (Intravenous Immunoglobulin or IVIg) = 94 件

医中誌検索 : 2008/01/01~2011/12/31

多発性硬化症 AND (免疫グロブリン療法 or Intravenous Immunoglobulin or IVIg) = 9 件