

## 多発性硬化症治療法選択のプロセスと各論の参照

本項では、標準的な多発性硬化症(multiple sclerosis: MS)治療法の選択のプロセスを簡略化してまとめた(図1)。それぞれの段階で、各論のどの章を参照したらよいかを記載している。また表1に各論での臨床的・クエスチョンをまとめているので、該当する項目を参照する。なお治療法に関する参考文献は各論を参照する。

### 治療目的

MS治療の目的は、①急性増悪期を短縮させ後遺症を軽減させること、②再発寛解型MSの再発頻度を減らし再発の程度を軽減させること、③進行型MSの進行を防止すること、④後遺症に対する対症療法により障害を軽減させることである。これにより、患者が満足のいく社会生活を送ることが可能になるようにすることにある。

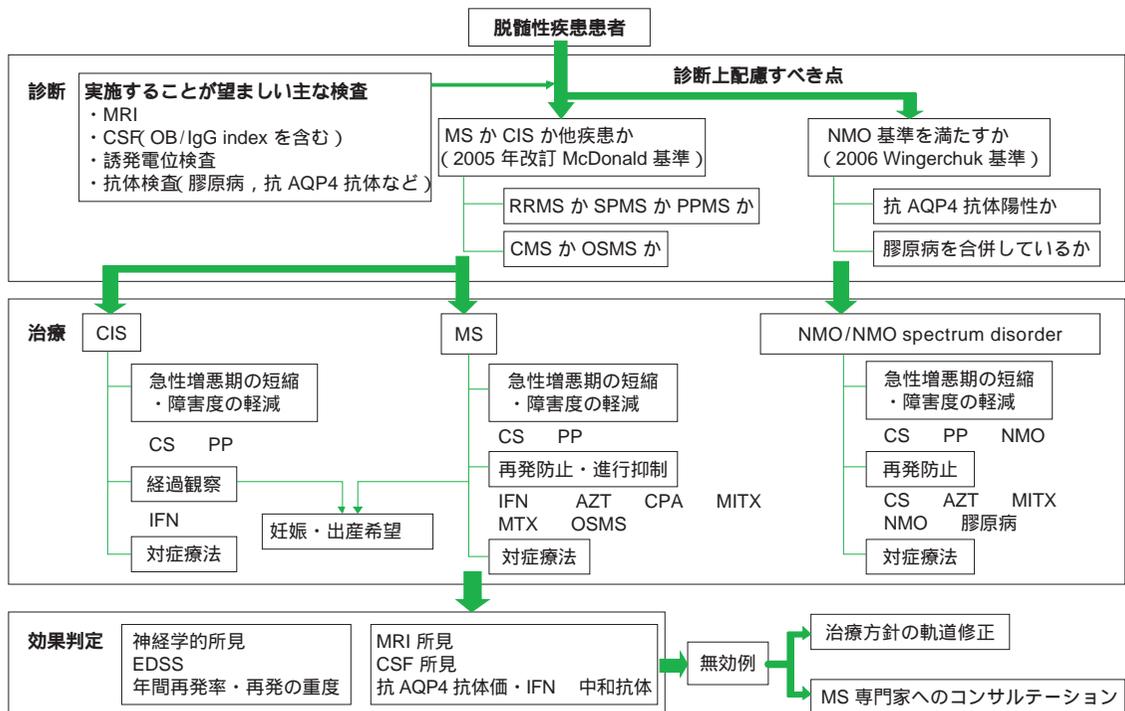


図1 MS診断から治療法選択に至るプロセス

略語は略語一覧(xiii頁)を参照。丸囲い数字は、各論の番号を示す。

表 1 MS 治療ガイドライン 2010 の各論の項目と臨床的・クエスチョン

No.	項目(略語)	臨床的・クエスチョン
1	副腎皮質ステロイド薬 (CS)	Q1: 急性増悪期の治療に有効か。 Q2: 急性増悪期の治療にどのように使用するか。 Q3: 再発予防や障害の進行防止に有効か。 Q4: どのような副作用があるか。
2	血液浄化療法 (PE)	Q1: 再発寛解型 MS の治療に有効か。 Q2: 慢性進行型 MS の障害進行防止に有効か。 Q3: どのような場合に使用するか。 Q4: どのように実施するか。 Q5: どのような副作用があるか。
3	インターフェロン $\beta$ (IFN $\beta$ )	Q1: 再発予防に有効か。 Q2: 障害の進行防止に有効か。 Q3: どのように使用するか。 Q4: どのような副作用があるか。
4	アザチオプリン (AZT)	Q1: MS の治療に有効か。 Q2: どのような場合に使用するか。 Q3: どのように使用するか。 Q4: どのような副作用があるか。
5	シクロホスファミド (CPA)	Q1: MS の治療に有効か。 Q2: どのように使用するか。 Q3: どのような副作用があるか。
6	ミトキサントロン (MITX)	Q1: 再発予防に有効か。 Q2: どのような場合に使用するか。 Q3: どのように使用するか。 Q4: どのような副作用があるか。
7	メトトレキサート (MTX)	Q1: MS 治療に有効か。 Q2: どのような副作用があるか。
8	視神経脊髄炎 (NMO) 患者・抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性患者	NMO 患者・抗 AQP4 抗体陽性患者の治療はどうしたらよいか。
9	視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS)	主に視神経と脊髄の症候しか示さない MS の治療は、通常の MS の治療とどう違うか。
10	膠原病合併	Q1: 膠原病・膠原病関連疾患を合併した MS に IFN $\beta$ は有効か。 Q2: 自己抗体のみ陽性の MS に IFN $\beta$ は有効か。 Q3: 膠原病・膠原病関連疾患を合併した MS に免疫抑制薬は有効か。
11	妊娠・出産	Q1: 妊娠・出産は MS に影響するか。 Q2: MS に罹患していても妊娠・出産はできるか。 Q3: 妊娠・出産に IFN $\beta$ は影響するか。妊娠中は IFN $\beta$ を使用できるか。妊娠目的で IFN $\beta$ の中断を希望する場合の注意点は何か。 Q4: IFN $\beta$ 使用中に妊娠した場合、どうすべきか。 Q5: 出産後、いつから IFN $\beta$ を再開するとよいか。 Q6: 妊娠、授乳中に再発した場合、治療はどうしたらよいか。 Q7: 免疫抑制薬は妊娠・出産にどのような影響があるか。 Q8: 妊娠・授乳時はどのような免疫抑制薬を使用すればよいか。

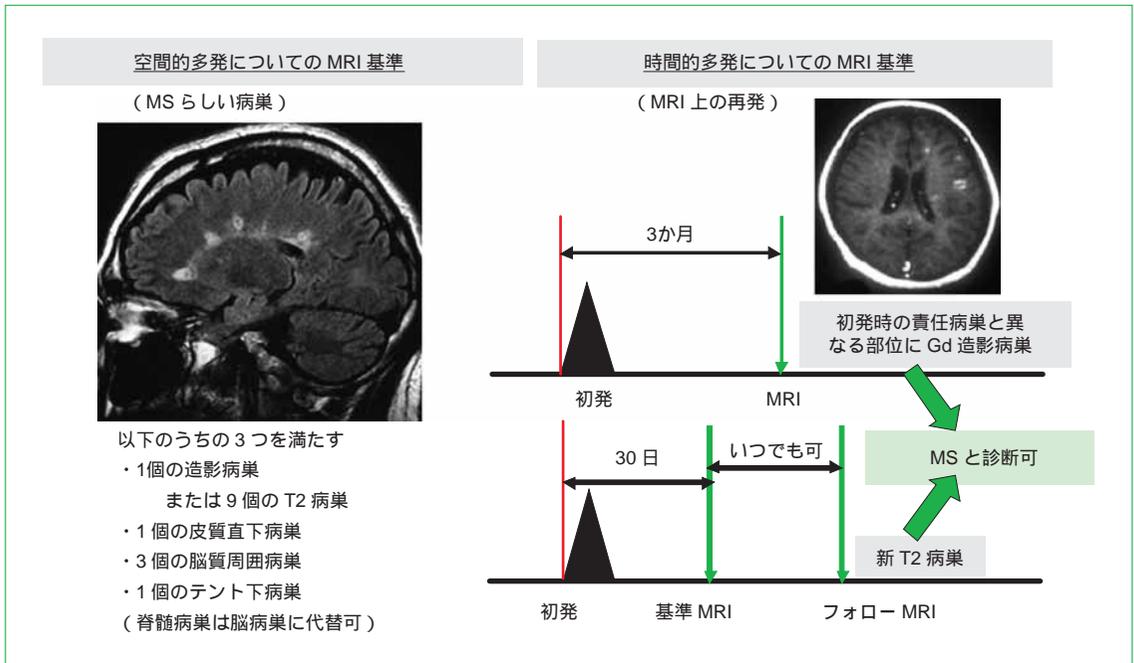


図2 改訂 McDonald 基準による MS の早期診断

### 診断から治療法選択に至るプロセス

単相性(初回発作)、あるいは再発性の脱髄性疾患患者の診断に際しては、MS か他疾患かを2005年の改訂 McDonald 基準<sup>1)</sup>などを参考にして判断する。中枢神経の主として白質の障害に基づく症候が時間的・空間的に多発しているか否かが重要である。補助的な検査としては、脳・脊髄 MRI 検査、髄液検査[オリゴクローナル(IgG)バンドや IgG index を含む]、各種誘発電位検査、末梢血の自己抗体検査などが有用である。単相性の場合、MS とは診断できず、clinically isolated syndrome (CIS) との診断になる。改訂 McDonald 基準によれば、臨床的に CIS であっても MRI 基準を満たす病巣があり、MRI 上の再発が証明されれば、MS と診断してよいとされている(図2)。わが国の厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班の MS 診断基準では、臨床的な再発をもって MS と診断することになっている<sup>2)</sup>。MS の病型に関しては、再発寛解型か二次性進行型か、一次性進行型かを判定する。一次性進行型は、発症時期から再発がなく徐々に障害が進行するものをいい、改訂 McDonald 診断基準によって診断することが多い(厚生労働省免疫性神経疾患調査研究班の基準も改訂 McDonald 基準と同じである)。

視神経と脊髄を選択的に侵す視神経脊髄炎(neuromyelitis optica ; NMO)が疑われる例では、抗アкваポリン4(aquaporin-4 ; AQP4)抗体を測定する。初回発作であっても、脊髄炎が MRI 上3椎体以上の長さ及び、視神経障害が高度である例、両側性視神経炎を呈している例、難治性吃逆を呈する例、ステロイドパルス療法に反応しにくい例、大脳病巣が広汎であったり縦長であったりする例、両側視床下部病巣や延髄の第4脳室に接する病巣を呈する例、髄液細胞数が50個/ $\mu$ L以上(好中球が5個/ $\mu$ L以上)の顕著な細胞増多を

示す例などでは、NMO spectrum disorder の可能性を考えて、抗 AQP4 抗体を測定することが望ましい。抗 AQP4 抗体が陰性で NMO 基準を満たす例、抗 AQP4 抗体が陰性の視神経脊髄型多発性硬化症 (opticospinal multiple sclerosis ; OSMS) 例にはオーバーラップがあり、NMO であるか MS であるかを鑑別することは困難であり、経過を慎重に観察する必要がある。また、MS と NMO が全く異なる疾患であるか、連続したものであるかについては、2009 年時点で両論がある。

治療的には、MS では急性増悪期の短縮・障害度の軽減については、副腎皮質ステロイド薬 (corticosteroid ; CS, 各論第 1 章 : 18 頁), 血漿浄化療法 (plasmapheresis : PP, 各論第 2 章 : 28 頁) の項を参照して治療法を選択する。再発防止・進行抑制に関しては、インターフェロン  $\beta$  (interferon- $\beta$  ; IFN $\beta$ , 各論第 3 章 : 44 頁) を第一に考え、治療抵抗例や使用が難しい例にはシクロホスファミド (各論第 5 章 : 68 頁), アザチオプリン (azathioprine ; AZT, 各論第 4 章 : 59 頁), メトトレキサート (methotrexate ; MTX, 各論第 7 章 : 87 頁), ミトキサントロン (mitoxantrone ; MITX, 各論第 6 章 : 78 頁) を参照して、第二選択肢を考慮する。MS 発症後早期は再発しても回復しやすく障害も軽いので、MS は進行性の病気との認識に患者が乏しいことがある。このため、発症後早期からの IFN $\beta$  などの病態修飾療法 (disease modifying therapy ; DMT) の導入をためらいがちである。炎症による中枢神経障害がある段階を超えると脳障害は不可逆的に進行すること、さらに発症後早期から脳萎縮が起こっていることが示されてきているので、患者・家族に発症早期の DMT 治療開始についての十分な説明を行うことが極めて重要である。OSMS 例に関しては、OSMS (各論第 9 章 : 104 頁), NMO (各論第 8 章 : 92 頁) を参照する。MS は若年女性の罹患が多いので、経過観察中に妊娠・出産の希望がある場合は、各論第 11 章 (126 頁) を参照して対応する。

CIS 例の急性期の治療は MS と同様に CS (各論第 1 章), PP (各論第 2 章) の項を参照して治療法を選択する。急性期を過ぎた後は、再発の有無を慎重に経過観察する。特に MRI 上の無症候性脳病巣を多数認める場合は、MRI を含む注意深い経過観察が望まれる。

NMO 基準<sup>3)</sup>を満たす例、抗 AQP4 抗体陽性の NMO spectrum disorder 例では、急性増悪期の治療が極めて重要であり、NMO (各論第 8 章), CS (各論第 1 章), PP (各論第 2 章) の項目を参照して治療法を選択する。ステロイドパルス療法が無効な場合は、血漿交換療法の施行が必要となることが多い。その再発防止には、CS (各論第 1 章), AZT (各論第 4 章), MITX (各論第 6 章), NMO (各論第 8 章) を参照して治療法を選択する。少量のステロイド薬の持続投与、免疫抑制薬の併用などが選択されることが多い。投与期間が長くなることが多いので、副作用の慎重なモニターが不可欠である。

NMO には膠原病を合併することが多い。MS 例も含めて膠原病合併時の治療法の選択に関しては、各論第 10 章 (110 頁) を参照して治療法を選択する。

## 治療効果判定と治療方針の再検討

神経学的所見に基づき臨床的に治療効果を判定する。障害度の評価には、Kurtzke の総合障害度スケール (Expanded Disability Status Scale of Kurtzke ; EDSS)<sup>4)</sup> が用いられるこ

とが多い。このスケールは主に歩行など運動機能を評価しており、認知機能などはあまり評価には反映されていない点が問題として残されている。長期的には年間再発率の変化、再発の重症度などが参考になる。年間再発率の変化がない場合、重度の再発を繰り返す場合などは、治療無反応である可能性がある。MRI上の新規T2病巣の数、造影病巣の数・出現頻度などは、MSの疾患活動性や治療への反応性を考えるうえで参考となる。また再発時の顕著な髄液細胞増多なども疾患活動性を考えるうえでの補助的な指標となる。臨床所見、検査所見を含めて総合的に治療反応性を評価する。IFN $\beta$ の無反応例では、中和抗体の測定が有用な場合がある。中和抗体出現例ではその効果がないとする報告が多い(各論第3章)。治療無反応例では、各論の記載を参考に治療方針の軌道修正を行うか、MS専門家へコンサルテーションすることが望ましい。

## 文献

- 1) Polman CH, Reingold SC, Edan G, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis : 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol*. 2005 ; 58(6) : 840-846.
- 2) 越智博文. 多発性硬化症の診断基準 : 国際基準とわが国の診断基準. 吉良潤一編. 多発性硬化症の診断と治療. 新興医学出版社. 2008. p. 73-80.
- 3) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology*. 2006 ; 66(10) : 1485-1489.
- 4) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis : an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983 ; 33(11) : 1444-1452.