

## 視神経脊髄型多発性硬化症

### CQ 9

主に視神経と脊髄の症候しか示さない多発性硬化症の治療は、通常が多発性硬化症の治療とどう違うか

### 回答

#### 1. 視神経脊髄型多発性硬化症 (OSMS)

主として視神経炎と脊髄病変に起因すると推定される症候(痙性対麻痺やレベルのある感覚障害・神経因性膀胱など)を呈する多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)は、視神経脊髄型多発性硬化症(opticospinal MS; OSMS)に分類され、日本人では比較的多く認められる病型である<sup>1)</sup>。診察上、軽度の眼振などの脳幹部病変の存在を示唆する徴候を呈する患者が含まれる。OSMS という分類は、大脳や小脳・脳幹部の病変に由来する徴候を呈する通常型多発性硬化症(conventional MS; CMS)と対比して使用される。OSMS と CMS の相違を意識して MS の診療を行う意義は、欧米の MS 患者においてすでに病因との関連が確立されていた HLA-DR2 抗原との相関が、日本人 CMS 患者にも存在することが確認されたことにある<sup>2)</sup>。すなわち、中枢神経系に炎症性脱髄病変が形成されるという点では、同一の疾患単位に属すると考えられる OSMS と CMS であるが、免疫学的な背景は異なることを示唆している。なお、脊髄炎のみを呈する患者では、その後の病変部位の進展形式を予測することは困難であるため<sup>3)</sup>、OSMS との診断を下すことは適切ではない。

OSMS は CMS と比較すると、再発頻度が高く、髄液の炎症所見が強く、神経障害度は高い<sup>4)</sup>。CMS でも視神経炎や脊髄炎を生ずるが、OSMS では重症であるという点が重要である<sup>5)</sup>。このような相違を知っておくことは、再発時の急性期治療を考慮する際に重要である。さらに、OSMS では、1 回の再発ごとに神経学的障害を残し、ADL を低下させる可能性が高いため<sup>6)</sup>、再発予防手段をより強固にする必要がある。

#### 2. OSMS と NMO

OSMS 患者の治療に際しては、視神経脊髄炎(neuromyelitis optica; NMO)を常に念頭に置いて進める必要がある。NMO は、わが国ではむしろ Devic 病として知られており、「両側の急性の視神経炎と横断性脊髄炎が数週の間引き続いて起こる MS の一亜型」と定義され、再発性の経過は通常とらない<sup>7)</sup>。この点において、OSMS は NMO/Devic 病とは異なる疾患単位であると考えられてきたが、1999 年、Wingerchuk らが「NMO は、両側の視神経炎と脊髄炎が 2 年以内に相次いで起こり、ほかの中枢神経組織を侵さない疾患であ

る」と定義し、再発性の病態の存在を強調したことから<sup>8)</sup>、わが国においても OSMS と NMO の疾患概念に混乱が生じた。NMO に特異的で診断に有用とされている検査が、血清中の NMO-IgG もしくは抗アクアポリン 4(aquaporin-4; AQP4)抗体である<sup>9)</sup>。ところが、視神経炎と脊髄炎の既往に加え、MRI 画像における 3 椎体以上の長い脊髄病変と、MS として非典型的な大脳病変の両者があれば、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体の有無にかかわらず NMO と診断してよいとする改訂診断基準が 2006 年に提唱され<sup>10)</sup>、以来今日に至るまで、OSMS と NMO の異同についての活発な議論が続けられている<sup>11,12)</sup>。

3 椎体以上の長大な脊髄病変を long spinal cord lesion (LCL) または longitudinally extensive spinal cord lesion (LESCL) と呼ぶが(以下、LCL と表記)、LCL は抗 AQP4 抗体の存在とは別個の要因により形成されるとする報告と<sup>13)</sup>、OSMS における LCL 形成と抗 AQP4 抗体<sup>14)</sup>、あるいは NMO-IgG<sup>15)</sup>の存在は、密接に結びついているとする報告が混在する。

2009 年初頭の時点では、OSMS と NMO が同一の疾患であるのか<sup>11)</sup>、表現型の類似した異なる疾患単位に属するのか<sup>12,16)</sup>、あるいは両者とも MS の亜型として位置づけるべきなのか<sup>17)</sup>、結論が出ていない。したがって、高度の視力障害をきたす視神経炎と横断性脊髄炎の既往に加え、NMO-IgG/抗 AQP4 抗体が陽性である典型的 NMO 症例には、NMO で推奨されている治療法を優先し、OSMS の定義に矛盾しない患者には、MS で推奨される標準的治療を適用するという方針が現実的である。そのうえで、個々の症例の治療反応性や経過を確認しながら、変更すべき点が生ずれば速やかに軌道修正するという臨機応変の対応が必要である。

なお、OSMS のみを調査対象とした治療研究や治験は存在しないため、以下に記載する治療法のエビデンスレベルは特に指摘しない限り、レベル V または VI である。また、以下の内容は、*opticospinal*, *optic spinal*, *Devic*, OSMS, NMO および *therapy/therapeutics* をキーワードに文献検索システムで調査した結果に基づき、2009 年の時点で臨床家は OSMS をどう治療すべきか、という視点から概説したものである。

### 3. 急性期治療

#### 1) 副腎皮質ステロイド大量点滴静注療法(ステロイドパルス療法)(グレード B)

OSMS 急性増悪時の第一選択は、副腎皮質ステロイド(corticosteroid; CS)の大量点滴静注療法(いわゆるステロイドパルス療法)である。CMS と同様、1 クールの治療として、500~1,000 mg のメチルプレドニゾロン(methylprednisolone; MP)を 200~500 mL の輸液に混ぜ、1~3 時間かけて行う点滴静注を 3~5 日間施行する。経口 CS を後療法として処方する場合は短期間にとどめる。急性球後視神経炎での大規模調査の結果では、本治療法は病極期からの回復を早める効果があるものの、最終的な障害度の軽減という点では多くを期待できないことが判明している(エビデンスレベル II)<sup>18)</sup>。

OSMS では、1 クールのステロイドパルス療法では改善の得られない再発をしばしば経験する。このような場合、同治療を 1~2 クール追加することで、症状の軽快が得られる場合がある。さらに、髄液や MRI 画像所見で強い炎症が存在する証拠があれば、5 日間の点滴静注のほうが回復促進に役立つ可能性がある。

## 2) 血漿交換療法(血漿浄化療法)(グレードB)

急性発症から3か月以内であれば、単純血漿交換(1回2~3Lを1日おきに計7回)を施行すると、意識障害や四肢麻痺などの重篤な症状の改善が得られる場合がある(有効率42%)<sup>19)</sup>。視力の回復効果については記載がない<sup>19,20)</sup>。

単純血漿交換療法は、NMO症例での反応が最も良好であるが<sup>20)</sup>、ステロイドパルス療法で症状の改善が不十分なOSMS症例でも、本療法を試みる価値がある。血漿交換療法(plasma exchange; PE)は液性免疫の修飾作用が大きい<sup>21)</sup>が、OSMSでは、細胞性免疫のみならず液性免疫の関与が重要であることが知られているためである<sup>21)</sup>。発症後3~4週間以内に治療を開始すれば、中等度以上の改善が得られる可能性が高いことから<sup>20,22)</sup>、急性期症状の重症度に応じた臨機応変の対応が望まれる。なお、わが国で行われることが多い二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis; DFPP)や、カラムを使用した免疫吸着法による血漿浄化療法(plasmapheresis; PP)の有効性のエビデンスは確立していない。

## 4. 再発予防のための治療

日本人OSMSでは、発症後10年以内の障害度増大は、毎回の再発による残存症状の蓄積によるものであると報告されている<sup>6)</sup>。したがって、OSMSではCMSにも増して、十分な再発抑制を講ずることが重要である。OSMSの再発予防においても、原則としてCMSに準じた治療法を選択するが、いくつかの留意すべき点が存在する。

### 1) インターフェロンβ(グレードC1)

CMSの再発予防にインターフェロンβ(interferon-β; IFNβ)が有効であることは、多くの報告が支持している<sup>23,24)</sup>。OSMSについては、Saidaらが日本におけるIFNβ-1bの治験結果のサブ解析を行い、CMSと同様にOSMSでも、IFNβの薬量依存性の再発抑制効果が認められる傾向にあったことを報告した<sup>25)</sup>。一方、6人のOSMSと16人のCMS患者にIFNβ-1b療法を開始し48週間追跡調査した結果では、OSMS患者での再発頻度のほうが高かった(83% vs. 25%)<sup>26)</sup>。

わが国では、2000年11月17日にIFNβ-1b製剤(ベタフェロン<sup>®</sup>)の、2006年9月15日にIFNβ-1a製剤(アボネックス<sup>®</sup>)の保険適用が認められた(薬価基準収載された)が、同薬はOSMSとCMSの区別なく再発予防目的で使用されている。この間、OSMS患者にIFNβ療法を開始後早期に重篤な症状で再発し、後遺症を残した<sup>27)</sup>、あるいは大脳や小脳に大きな病変が出現した<sup>28)</sup>、などの症例報告が提出されている。このように、IFNβ療法開始後に予想外の反応を示した症例のなかには、抗AQP4抗体陽性の再発型NMOと確定診断できる患者が含まれている<sup>29)</sup>。実際、多数例のOSMS患者解析の結果でも、抗AQP4抗体陽性でNMO診断基準にも合致する症例では、IFNβの治療開始後も平均の再発率は同じか若干増加する傾向にあり、対照的に、抗体陰性のOSMS症例では、たとえLCLを伴っていても(この場合、改訂診断基準からはNMOとしてよい症例が含まれる)、同治療で再発は有意に低下することが明らかにされた<sup>13)</sup>。さらに、ほかの報告でも、IFNβ-1bは抗AQP4抗体陰性のOSMS患者の再発頻度を低下させている<sup>30)</sup>。

ところで、2004年の厚労省班会議による全国調査では、主治医の主観的印象を尋ねたアンケートを行い、IFNβの効果は、OSMSでLCLを伴う群で有効51.5%・増悪18.2%、

OSMSでLCLを伴わない群で有効68%・増悪8%，対照的に，CMSでLCLを伴う群で有効63.3%・増悪13.3%，CMSでLCLを伴わない群で有効72.2%・増悪3.7%と，OSMSではIFN $\beta$ 無効例が多い傾向にあることが判明した<sup>5)</sup>。さらに斎田らは，2007年の日本神経学会総会において，IFN $\beta$ -1bの治験の際に得られたデータをLCLの有無から後方視的に再解析を試み，特にOSMSでは，LCLのない患者では再発率が半減するのに比して，LCLを呈する患者では減少が10%に満たず，同薬の効果はLCLが存在すると低下する可能性を指摘した<sup>31)</sup>。

一方，上記のアンケート調査を別の視点からとらえると，OSMS患者の半数以上でIFN $\beta$ の効果があったと主治医が判断しているという事実がある。したがって，再発頻度の高いOSMS患者では，IFN $\beta$ は治療選択肢の1つとなる。しかし，これまで述べた知見を合わせ考えると，LCLを伴うOSMS患者では，IFN $\beta$ 無効症例が少なからず紛れ込んでいることになる。このような場合，治療開始前に抗AQP4抗体を測定することが望ましい(2009年現在，各研究機関での抗AQP4抗体の測定結果は，2~3週間で返却されている)。抗AQP4抗体陰性であれば，IFN $\beta$ 療法の導入を考慮してもよい。しかし，抗体陽性であれば，後述する免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin；IVIg)や経口ステロイド療法を第一選択としたほうが再発抑制の成功率は高いと推定される。

なお，LCLを伴わないOSMS患者でも，IFN $\beta$ 療法導入後は慎重な経過観察を行うべきである。10~15 mg程度の少量の副腎皮質ホルモン薬内服を併用しながら開始すると，元来不安定とされるIFN $\beta$ 導入初期の経過が安定するという意見がある。

## 2) IVIg(グレードC1)

IVIgは0.2~1.0 g/kg程度の免疫グロブリンを月1回点滴静注する方法で，1990年代の後半に盛んに治験が行われ，再発抑制効果があることが確認された<sup>32,33)</sup>。IVIgの作用機序として，抗idiotypic抗体を介した液性免疫の修飾と補体の中和<sup>34)</sup>，抑制性Fc受容体を介した炎症反応の抑制<sup>35)</sup>などが指摘されている。

液性免疫の関与が推定されるOSMSの再発予防手段として，IVIg療法は検討する価値がある。現在わが国では，OSMSを含む再発寛解型多発性硬化症(relapsing-remitting multiple sclerosis；RRMS)を対象としたIVIgの治験が進行中である。

## 3) その他

### ① 経口CS(グレードC1)

一般にMSでは，CSの内服を行っても，再発予防効果はないとされている<sup>36)</sup>。しかし，CMS・OSMSを問わず，15~30 mg程度のCS〔主としてプレドニゾロン(prednisolone；PSL)〕の内服継続が再発抑制に必要であると判断せざるをえない症例が実際に存在する<sup>37)</sup>。このような症例では，長期内服に伴う副作用を軽減する目的で，IFN $\beta$ 療法や免疫抑制薬の追加投与により，同薬を減量することを試みる場合がある。

一方，2004年の全国調査においては，Sjögren症候群を合併した症例を集積した結果，膠原病非合併例よりもOSMS患者の占める比率が高く(約30%)，IFN $\beta$ 単独では再発抑制が困難であることが判明した<sup>5)</sup>。このような患者群のなかには，少量から中等量の経口CSを継続すると安定した経過を維持できる症例が含まれると推定される。

## ② ミトキサントロン(グレード C1)

2007年, わが国において初めて, 9例というまとまった数の難治性MS患者にミトキサントロン療法を施行した結果が報告された<sup>38)</sup>. 効果は良好で, 治療前平均年4.4回の再発が, 治療開始後1年以内で平均2回に減少した. OSMS型の患者は1人のみであったが, 9例中7例でLCLを伴っていた. したがって, これまでに述べたいずれの治療にも反応せず, 再発頻度の高いOSMS症例では, 本薬使用を検討してみてもよい.

## 文献

- 1) Shibasaki H, McDonald WI, Kuroiwa Y. Racial modification of clinical picture of multiple sclerosis : Comparison between British and Japanese patients. *J Neurol Sci.* 1981 ; 49(2) : 253-271.
- 2) Kira J, Kanai T, Nishimura Y, et al. Western versus Asian type of multiple sclerosis : Immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol.* 1996 ; 40(4) : 569-574.
- 3) Chan KH, Tsang KL, Fong GCY, et al. Idiopathic inflammatory demyelinating disorders after acute transverse myelitis. *Eur J Neurol.* 2006 ; 13(8) : 862-868.
- 4) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol.* 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 5) 吉良潤一. 多発性硬化症 : 日本における最近の動向. *日医新報.* 2006 ; 4301 : 53-59.
- 6) Osoegawa M, Niino M, Tanaka M, et al. Comparison of the clinical courses of the opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis in Japan. *Intern Med.* 2005 ; 44(9) : 934-938.
- 7) Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology.* 1975 ; 25(9) : 845-851.
- 8) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 9) Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica : changing concepts. *J Neuroimmunol.* 2007 ; 187(1-2) : 126-138.
- 10) Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, et al. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology.* 2006 ; 66(10) : 1485-1489.
- 11) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti C, et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(9) : 805-815.
- 12) Matsuoka T, Matsushita T, Osoegawa M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis in Japanese according to magnetic resonance imaging findings. *J Neurol Sci.* 2008 ; 266(1-2) : 115-125.
- 13) Matsuoka T, Matsushita T, Kawano Y, et al. Heterogeneity of aquaporin-4 autoimmunity and spinal cord lesions in multiple sclerosis in Japanese. *Brain.* 2007 ; 130(Pt 5) : 1206-1223.
- 14) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler.* 2007 ; 13(7) : 850-855.
- 15) Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, et al. Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006 ; 77(9) : 1073-1075.
- 16) Weinshenker BG. Neuromyelitis optica is distinct from multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 ; 64(6) : 899-901.
- 17) Galetta SL, Bennett J. Neuromyelitis optica is a variant of multiple sclerosis. *Arch Neurol.* 2007 ; 64(6) : 901-903.
- 18) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. *N Engl J Med.* 1992 ; 326(9) : 581-588.
- 19) 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.
- 20) 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.
- 21) Ishizu T, Osoegawa M, Mei F-J, et al. Intrathecal activation of the IL-17/IL-8 axis in opticospinal multiple sclerosis. *Brain.* 2005 ; 128(Pt 5) : 988-1002.

- 22) Schilling S, Linker RA, König FB, et al. Plasma exchange therapy for steroid-unresponsive multiple sclerosis relapses : clinical experience with 16 patients. *Nervenarzt*. 2006 ; 77(4) : 430-438.
- 23) The IFN $\beta$  Multiple Sclerosis Study Group. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1993 ; 43(4) : 655-661.
- 24) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996 ; 39(3) : 285-294.
- 25) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients. A randomized, multicenter study. *Neurology*. 2005 ; 64(4) : 621-630.
- 26) Ochi H, Feng-Jun M, Osoegawa M, et al. Time-dependent cytokine deviation toward the Th2 side in Japanese multiple sclerosis patients with interferon beta-1b. *J Neurol Sci*. 2004 ; 222(1-2) : 65-73.
- 27) 高津成美. MSでのインターフェロンは慎重にすべきである. *Clin Neurosci*. 2007 ; 25(8) : 959.
- 28) 神崎真美, 四茂野はるみ, 小川 剛, 他. Interferon  $\beta$ -1b 導入後に視神経脊髄型から通常型への病型移行がみられた多発性硬化症. *臨神経*. 2007 ; 47(2/3) : 100-104.
- 29) Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, et al. Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol*. 2008 ; 255(2) : 305-307.
- 30) Kanzaki M, Mochizuki H, Ogawa G, et al. Clinical features of opticospinal multiple sclerosis with anti-aquaporin 4 antibody. *Eur Neurol*. 2008 ; 60(1) : 37-42.
- 31) 斎田孝彦, 田代邦雄, 糸山泰人. 多発性硬化症 interferon-beta1b(IFNB)試験再解析:長い脊髄病変を有す群は効果が低い(会). *臨神経*. 2007 ; 47(12) : 1051.
- 32) Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomized placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. *Lancet*. 1997 ; 349(9052) : 589-593.
- 33) Sorensen PS, Fazekas F, Lee M. Intravenous immunoglobulin G for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis : a meta-analysis. *Eur J Neurol*. 2002 ; 9(6) : 557-563.
- 34) Gold R, Stangel M, Dalakas MC. Drug insight : the use of intravenous immunoglobulin in neurology-therapeutic considerations and practical issues. *Nature Clin Pract Neurol*. 2007 ; 3(1) : 36-44.
- 35) Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor. *Science*. 2001 ; 291(5503) : 484-486.
- 36) Rudick RA, Cohen JA, Weinstock-Guttman B, et al. Management of multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 1997 ; 337(22) : 1604-1611.
- 37) 大石知瑞子, 作田 学. ステロイド療法. *日臨*. 2003 ; 61(8) : 1361-1366.
- 38) 小森美華, 田中正美, 村元恵美子, 他. 日本人多発性硬化症患者に対するミトキサントロン治療の検討. *臨神経*. 2007 ; 47(7) : 401-406.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

(OSMS or "opticospinal" or optic-spinal or neuromyelitis optica or NMO or "Devic" [tiab] or "Devic's" [tiab])AND("therapy" [sh] or "therapy" [tiab] or "therapeutics" [mesh] or "therapeutics" [tiab])AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 138 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

((多発性硬化症 and 視神経 and 脊髄)or(多発性硬化症 and 視神経脊髄型)OR(視神経脊髄炎 or Devic 病 or OSMS or neuromyelitis optica))AND(治療 or SH= 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)AND(IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30)AND(LA = 日本語, 英語 CK = ヒト)AND(PT = 会議録除く) = 92 件