

脳神経疾患克服に向けた研究推進の提言 2024

2024 年 11 月

日本神経学会
日本筋学会
日本小児神経学会
日本自律神経学会
日本神経化学会
日本神経科学学会
日本神経感染症学会
日本神経治療学会
日本神経病理学会
日本神経免疫学会
日本頭痛学会
日本てんかん学会
日本認知症学会
日本脳科学関連学会連合
日本脳卒中学会
日本パーキンソン病・運動障害疾患学会
日本末梢神経学会
日本臨床神経生理学会

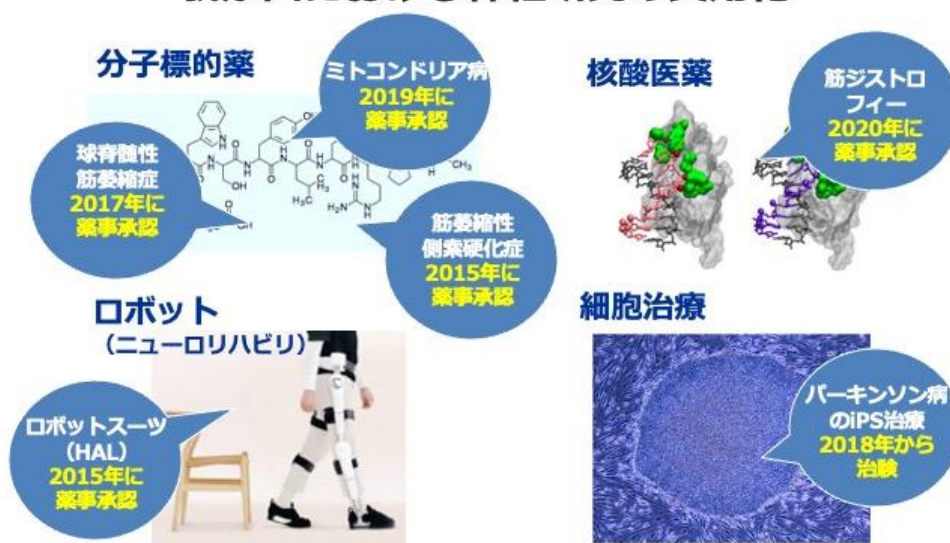
(1) 脳神経疾患克服に向けた研究推進の必要性

- 我が国は 2010 年超高齢社会を迎え、認知症・神経変性疾患・脳血管疾患などの脳神経疾患の有病率が増加し、最近 20 年間でほぼ倍増した。
- 脳神経疾患は難治性のものが多く、様々な神経系の機能障害により人間らしい生活が脅かされる。
- 認知症をはじめとして原因不明だった脳神経疾患の病態が解明されつつあり、分子病態を標的とした疾患修飾療法（DMT）の開発を推進し、研究成果を社会実装する必要性が高まっている。
- 治療法が存在する脳血管疾患や神経免疫疾患などについては、プレシジョン・メディシンによる治療の最適化に加え、機能再生のためのブレイン・マシン・インターフェース（BMI）や再生医療の開発が必要である。

(2) 我が国における脳神経疾患研究：最近の成果

- 最近 10 年間に、我が国の基礎研究と治験成績に基づいて数多くの脳神経疾患・筋疾患の DMT が世界に先駆けて薬事承認された：筋萎縮性側索硬化症（ALS）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、ミトコンドリア病（MELAS）、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）
- モルフォリノを用いた核酸治療が、筋ジストロフィーに対して実用化された。
- 我が国で開発されたロボットスーツ HAL が、医療機器として承認され、普及した。
- パーキンソン病への細胞移植治療など、iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究が進んでいる。
- パーキンソン病の血液バイオマーカーを、世界に先駆けて開発した。
- 多系統萎縮症などの難病に関するゲノム解析により、孤発疾患の遺伝的リスクを同定し、それを応用した治療法開発が進んでいる。

我が国における神経研究の実用化

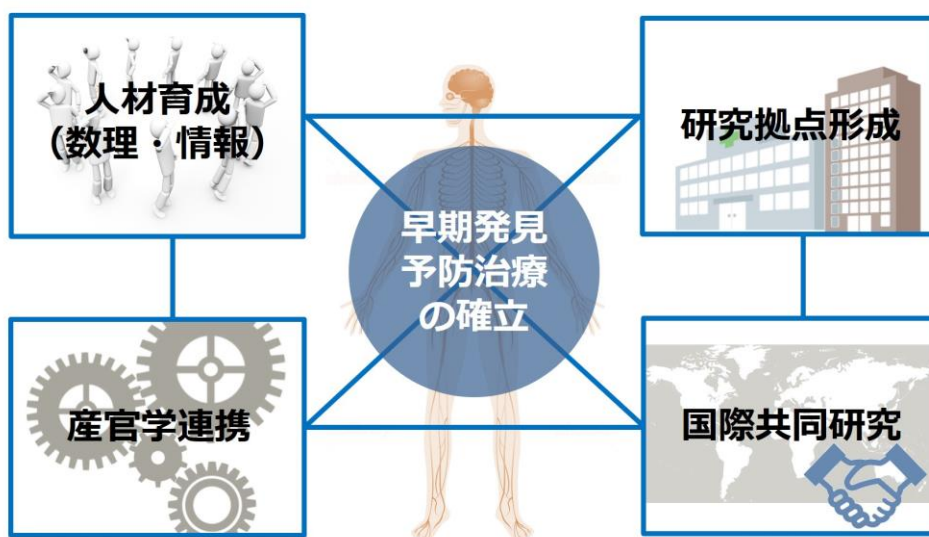


(3) 今後の研究推進に向けて

人生 100 年時代における脳神経疾患の早期発見・治療を確立するとともに、疾患を有する人と共存する社会を実現するために、下記の体制整備が必要である。

- バイオインフォマティクス解析技術を用いて、多階層オミックス情報や画像情報をはじめとする各種医療情報を解析する**数理学・計算科学人材の育成**
- トランスレーショナルリサーチや再生医療など、我が国の研究の強みを生かすための**レジストリ・バイオバンク整備および臨床研究推進体制の強化**
- 発症前・早期治療を実現する研究に必要な**遺伝カウンセリングなどの体制整備と人材育成**
- 遺伝子治療など先端技術の臨床応用に向けた**産官学連携体制の強化**
- 他の学術分野との共同研究や連携、人材交流などを通じたオープンニューロサイエンス実現のための**研究環境整備**
- プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー開発などを促進するための**多施設共同研究体制の整備と国際共同研究の推進**
- 国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入による、診療・教育の負担の増大による**研究力低下の阻止**
- 施策としての**疾患研究の拠点化推進**

脳神経疾患の研究推進に向けて



目次

1. はじめに	6
2. 総論	8
(1) 脳神経疾患とは	8
(2) 脳神経疾患克服研究の現状	9
(3) 脳神経疾患克服研究の意義・必要性	10
(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化	11
(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ	19
3. 各論Ⅰ（方法論別）	20
(1) 遺伝子・ゲノム医学	20
(2) 疫学研究・臨床研究	22
(3) トランスレーショナルリサーチ	22
(4) バイオリソース	23
(5) 動物モデル	24
(6) 核酸医薬・遺伝子治療	25
(7) iPS 細胞研究と細胞治療	26
(8) 人工知能（AI）・数理モデル	28
(9) 根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー	29
(10) バイオマーカー	30
(11) 神経病理	33
(12) 脳機能画像研究	34
(13) ニューロ・リハビリテーション（ニューロモデュレーション）	35
(14) ブレイン・マシン・インターフェース（BMI）	36
(15) 医療と介護・福祉	37
(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス	38
4. 各論Ⅱ（疾患群別）	39
(1) 脳血管障害	39
(2) 神経系腫瘍	42
(3) 神経外傷、スポーツ神経学	43
(4) 認知症、高次脳機能障害	45
(5) 発作性神経疾患（てんかん）	48
(6) 発作性神経疾患（頭痛）	50
(7) 神経変性疾患	52
(8) 神経感染症	56
(9) COVID-19	58
(10) 免疫介在性神経疾患	60
(11) 末梢神経疾患	62
(12) 筋疾患	64

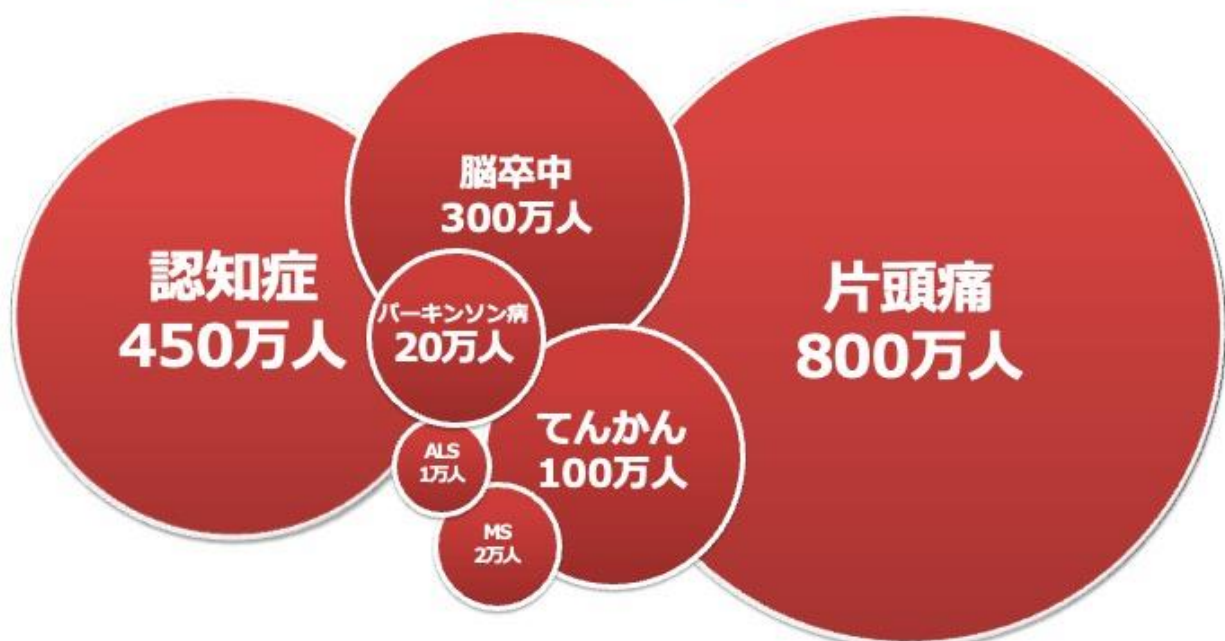
【略語一覧】

AAV	アデノ随伴ウイルス	Adeno-associated virus
ADL	日常生活活動度	Activities of daily living
AI	人工知能	Artificial Intelligence
ALS	筋萎縮性側索硬化症	Amyotrophic lateral sclerosis
ASO	アンチセンス核酸	Antisense oligonucleotides
ATE/CTE	急性／慢性外傷性脳症	Acute/chronic traumatic encephalopathy
BMI	ブレイン・マシン・インターフェース	Brain-machine Interface
CIDP	慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー	Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy
COVID-19	新型コロナウイルス感染症	Coronavirus disease 2019
DALY	健康寿命（障害調整生命年）	Disability-adjusted life years
DMT	疾患修飾療法	Disease-modifying therapy
ELSI	倫理的・法的・社会的課題	Ethical, Legal and Social Issues
fMRI	機能的 MRI	Functional magnetic resonance imaging
FXTAS	脆弱 X 関連振戦・失調症候群	Fragile X-associated tremor/ataxia syndrome
GBS	ギラン・バレー症候群	Guillain-Barré Syndrome
GWAS	ゲノムワイド関連解析	Genome-wide association study
IRUD	未診断疾患イニシアチブ	Initiative on Rare and Undiagnosed Diseases
NIID	神経核内封入体病	Neuronal intranuclear inclusion disease
NIRS	光トポグラフィ技術	Near-infrared spectroscopy
OPDM	眼咽頭遠位型ミオパチー	Oculopharyngeal muscular dystrophy
OPML	白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー	Oculopharyngeal myopathy with leukoencephalopathy
PET	ポジトロン断層法	Positron emission tomography
PPI	研究への患者・市民参画	Patient and Public Involvement
QOL	生活の質	Quality of life
SBMA	球脊髄性筋萎縮症	Spinal and bulbar muscular atrophy
SDGs	持続可能な開発目標	Sustainable development goals
SMA	脊髄性筋萎縮症	Spinal muscular atrophy
TTR	トランスサイレチン	Transthyretin

1. はじめに

脳神経内科は、脳と脊髄から成る中枢神経とそこから出て体中に張り巡らされた末梢神経、ならびに末梢神経にコントロールされる骨格筋、平滑筋などをコントロールする自律神経を侵す全ての疾患を対象としている。神経系は単純な臓器ではなくまさに系（システム）であり非常に広汎である。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれており、驚くほど多彩な症候（自覚症状と他覚的徴候）がみられる。例えば、ヒトの高次機能を構成する記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう認知症、急性の脳卒中から徐々に進行する血管性認知症まで広汎な病態を有する脳血管障害、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、大脳ニューロンの過剰な発射により反復性の発作を起こすてんかん、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進む筋萎縮性側索硬化症（ALS）、筋ジストロフィー、脳腫瘍などがすぐ挙げられる。すなわち、人々の人間らしい、ごく当たり前の生活をしようとする願いすら脅かすような疾患が多数存在している。さらに、よく知られているように神経組織は再生が難しく、これらの脳神経疾患や筋疾患は難治性で、いまだ本質的治療法のない疾患が非常に多い。このような現状から、人々が人としてごく普通の生活を送るために、これらの脳神経疾患・筋疾患の克服が極めて重要かつ喫緊の課題といえる。そのためには、脳神経疾患・筋疾患に関わる研究者や医師はもとより、政策立案者、行政担当者、患者を含む国民が、脳神経疾患・筋疾患の実態、そしてその克服のための道筋について共通した理解を得ていることが必要である。

脳神経内科は**社会のニーズ**に応える



注目すべきは、長寿社会を迎え、脳神経疾患の有病率が増加していることである。厚生労働省の患者調査によると、平成8年（1996年）は神経系の疾患の割合は推計外来患者数の1.6%、推計入院患者数の4.5%であったが、令和2年（2020年）には推計外来患者数の2.3%、推計入院患者数の10.4%に増加している。脳血管疾患を加えると令和2年の推計外来患者数の3.4%、推計入院患者数の20.6%を占める。さらに令和4年（2022年）国民生活基礎調査によると要介護者となる最多の原因は認知症であり、認知症、脳血管疾患とパーキンソン病を合わせると要介護者となる原因の46.9%を占める。さらに高齢化が進む我が国において、脳神経疾患が社会に与えるインパクトは甚大であり、正面から向き合う必要がある。

脳神経疾患の克服のためには、基礎・臨床神経学はもとより、生命科学、工学、環境学、統計数理学、情報学、心理学、言語学など幅広い分野のアカデミア・企業研究者が連携してイノベーションを実現する必要がある、その成果は疾患の治療や予防にとどまらず、福祉や経済の向上によるより良い社会の実現に直結する。日本神経学会では、国連サミットで採択された持続可能な開発目標（SDGs）や「国際社会の先駆けとなる健康長寿社会の実現」という我が国の国家目標を踏まえ、全ての脳神経疾患・筋疾患を俯瞰して、その克服への道筋を検討し、連携する他学会と共同でここに提言としてまとめた。この提言が、脳神経疾患・筋疾患の克服を実現するための今後の政策など、産官学の活動方針に活かされることを祈念する。

2. 総論

(1) 脳神経疾患とは

脳神経内科が対象とする器官が担う機能は人間らしさを保つ機能といっても過言ではない。また、脳死や脳移植の議論を持ち出すまでもなく、脳が人格そのものあるいはその背景となっていることもよく知られている。したがって、それらの疾病としての脳神経疾患、筋疾患には極めて多くの疾患が含まれている。脳神経疾患の代表は認知症であり、記憶力、判断力、遂行力、人格などが障害されてしまう。アルツハイマー病、血管性認知症、レヴィ小体型認知症、前頭側頭葉変性症など多くの疾患が含まれるが、厚生労働省による令和5年の報告によれば2030年には我が国で520万人の人が認知症に罹患していると推計されている。てんかん、片頭痛、神経痛などの発作性疾患も興奮性細胞から構成される脳・神経系に特徴的であり、薬物や外科的治療を行っても難治性の症例は少なくない。髄鞘が障害される多発性硬化症には急性期の免疫治療やDMTが一定の効果はあるものの、治癒させることはできない。神経変性疾患は、徐々に神経細胞死を来す一群で、前述のアルツハイマー病、動きが鈍くなってしまうパーキンソン病、ふらつき・喋りにくいなどの症状が進行する脊髄小脳変性症、呼吸筋も含め全身の筋力低下・筋萎縮が進むALS、末梢神経が徐々に萎縮するシャルコー・マリー・トゥース病などであり、多くが医療助成の対象となる指定難病である。その他、脳血管障害、脳腫瘍、脳外傷、奇形、炎症・感染症、代謝性神経障害、内科疾患に伴う神経障害、悪性腫瘍に伴う神経障害などが知られ、他臓器と違って大脳皮質から皮膚あるいは筋に至るまでの広汎な神経系のどこが、どのように障害されるかで、症候が異なり多彩である。例えば、脳血管障害でも急激に発症する脳卒中や、徐々に進行する血管性認知症や血管性うつ病などがある。

このような膨大な脳・神経・筋疾患を扱う診療科としては脳神経内科、精神科、脳神経外科、整形外科が挙げられる。脳神経外科と整形外科は、これらの疾患のうち、脳腫瘍、手術、血管内治療を要する脳卒中（くも膜下出血を含む）、脊椎病変、手根管症候群などを扱い、精神科ではいわゆる精神疾患、すなわち統合失調症、うつ病、双極性障害、自閉症スペクトラム障害、神経症（身体表現性障害）などを扱う。心療内科は、主に心理的背景をもつ身体症状を扱う。脳神経内科は、これらの疾患の診断に関わるとともに、認知症、脳血管障害、神経変性疾患、炎症性疾患、感染症、末梢神経疾患、筋疾患など広汎かつ膨大な脳・神経・筋疾患の診断治療を担っている。したがって、関連する他の診療科との連携・協力は極めて重要である。

このように、脳神経疾患は、その種類と患者数の膨大さ、また日常生活活動度（Activities of daily living : ADL）や生活の質（Quality of life : QOL）を障害する度合いの大きさが特徴である。しかし、神経組織の再生し難さにより、国内の患者数が200万人以上と思われるアルツハイマー病を含め、ほとんどの疾患で根本的な治療法がなく対症療法にとどまっている。また、わが国では行政的に希少疾患という意味を含めて原因不明で治療法のない疾患を「指定難病」に指定して医療助成の対象とする対策を講じているが、脳神経疾患は、この「指定難病」（欧米では単に「rare disease（希少疾患）」と表現されている）に多くの疾患が指定され、総数では膨大な患者がいる。

(2) 脳神経疾患克服研究の現状

神経・筋疾患のスペクトラムは極めて広く、国内の患者数約 450 万人の認知症や約 300 万人に上る脳血管障害をはじめ、超高齢社会を迎えた今、加齢とともに頻度の増加する脳神経疾患の患者数は軒並み急激に上昇しており、治療法や予防法開発の必要性がより一層高まっている。

主要疾患の治療・診断の進歩 (2014-2024)

脳梗塞	<ul style="list-style-type: none">・脳血管内治療の開発と普及・脳卒中センターの設立
認知症	<ul style="list-style-type: none">・根本的治療の開発と実装・発症前治療の開発
てんかん	<ul style="list-style-type: none">・新規機序の抗てんかん薬の登場・てんかん支援拠点病院の設立・整備
神経免疫疾患 (多発性硬化症など)	<ul style="list-style-type: none">・免疫調整治療(抗体医薬)の充実化・標準的治療のパラダイムシフト
パーキンソン病	<ul style="list-style-type: none">・デバイス治療の充実化・体液バイオマーカーの開発

脳神経疾患のうち、血管障害や炎症に対してはそれぞれ抗血栓・抗凝固療法および免疫抑制剤・免疫調節療法の開発により、多くの患者が救われるようになってきた。多くの治療薬が開発され治療法の選択肢が増える中で、どの患者にどの治療を行うべきかを明らかにすること（プレシジョン・メディシン: precision medicine）が必要となってきた。プレシジョン・メディシンの実現に向けたバイオマーカー研究などを促進するためには、多施設共同研究・国際共同研究を通じてデータ・サンプルを収集し解析することが極めて重要である。また、急性期を乗り切っても高度の後遺症が残る例も少なくなく、後遺症を軽減あるいは代償させるための、再生医療や、リハビリテーションの標準化、およびその効果に関する科学的検証が必要となっている。さらには、脳と外界とを人工的な回路などによって接続し、失われた機能を補綴する BMI 研究の成果をこうした研究に導入していくことも重要と考えられる。

一方、アルツハイマー病、ALS などの神経変性疾患は、家族性神経変性疾患の原因遺伝子が同定され、発症の分子機構の解析が目覚ましいスピードで展開している。さらに、基礎研究で明らかとなった分子病態を標的とした DMT が開発され、その一部は臨床試験において有効性が認められ保険診療で使用可能となっている。なかでも認知症の代表的疾患であるアルツハイマー型認知症に対する抗体医薬が実用化されたことは、研究・医療の両面で極めて大きなインパクトを有している。神経変性疾患の DMT 開発における我が国の貢献は極めて大きく、筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、球脊髄性筋萎縮症 (SBMA)、ミトコンドリア病 (MELAS)、デュシェンヌ型筋ジストロフィー、POEMS 症候群、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー (GNE ミオパチー) に対する DMT は我が国で行われた基礎・臨床研究の成果に基づいて世

界に先駆けて薬事承認されている。しかし、一方で、いまだに DMT のない多くの脳神経疾患が存在するのも事実である。今後、基礎・臨床両面からのイノベーションにより、両者を橋渡しするトランスレーショナルリサーチを成功させる必要がある。

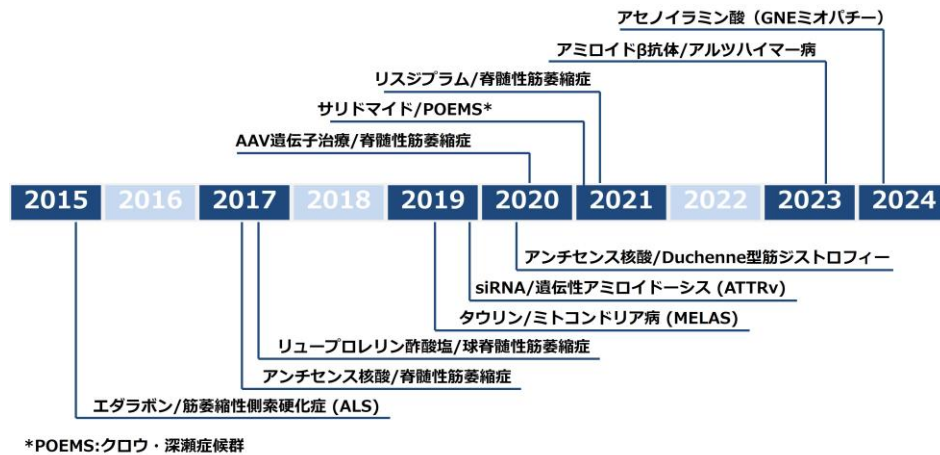
また、再生医療に関しては、iPS 細胞を軸とした病態研究・治療研究が、現在精力的に進められているが、正常な幹細胞を移植するという方法論だけでは、脳の複雑な神経機能を回復させることは困難ではないかと予想されている。近年、脳神経疾患では疾患の原因となる異常タンパクが神経細胞から分泌されて周囲の神経細胞を障害するというプリオン仮説が提唱されており、事実パーキンソン病などでは移植した神経細胞にも異常タンパクの蓄積が見られる。脳神経疾患に対する細胞治療を臨床応用していくためには、使用する細胞の種類や移植方法および併用する治療法など、今後検討すべき課題が多く残されている。

（３）脳神経疾患克服研究の意義・必要性

脳はヒトが人として生きる「こころ」の源であり、認知、行動、記憶、思考、情動、意志などの全ての高次脳機能を担っている。さらに、脳・脊髄・末梢神経・筋は、運動機能、感覚機能、自律神経機能など、人の持つあらゆる機能をコントロールしている。したがって、これらの神経系と骨格筋のどこがどのような疾患に冒されても、その機能障害は、ヒトが人らしく生きるために必要な認知機能、芸術を鑑賞する、喋るといった機能から、立ち、歩き、走るといった機能まで、また生物として極めて重要な、食べる、呼吸するといった機能までが冒されることとなり、ADL と QOL の大幅な低下に直結する。

脳の研究は、20 世紀の終わり頃から現在に至るまで、米国の「Decade of Brain」や我が国の「脳の世紀」など、様々な努力がなされ、多くの成果が上がっている。特に 2015 年頃から、これまで治療法が全く存在しなかった多くの脳神経疾患に対して治療法が開発・実用化され、「治らない病気」の壁が破られつつある。なかでも脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬は、無治療であれば 2 年以内に死亡ないし人工呼吸器装着が必要となる重症患者の運動機能と生命予後とを著明に改善し、さらには新生児スクリーニングに基づく予防的治療が実現しており、脳神経研究の歴史を塗り替える画期的開発となっている。

治らない疾患から「治せる疾患」に



しかし、前述の研究の現状に明らかなように、脳神経疾患には未だ根本的な治療や DMT が確立されていない疾病も多く残されている。その理由の一つは、神経細胞が、一旦障害されると、極めて再生し難いということが挙げられる。さらに、加齢性疾患が多いことから、認知症やパーキンソン病に代表されるように超高齢社会の進展に伴って、脳神経疾患の患者数が飛躍的に増加している。すなわち、現代社会は、感染症、胃腸疾患、循環器疾患など、多くの疾患を克服し、長寿社会を達成しつつあるが、一方で、豊かで実りある生活を脅かす多くの脳神経疾患に直面している。したがって、多くの脳神経疾患の研究を推進し、これを克服することは、現代社会を質の高い豊かなものとするためには必須である。

脳は推定で 1000 億個以上の神経細胞を包含する小宇宙にたとえられ、脳・神経科学が極めて裾野の広いビッグ・サイエンスであることを考えると、脳神経疾患の克服研究はまさにビッグ・メディシンであり、単なる診療レベルの向上に止まらず、周辺の様々な分野にも波及効果をもたらし、医療・薬品産業はもとより関連産業の発展にも繋がると期待される。このことは、米国のオバマ元大統領が、新しいニューロテクノロジーの創出を含む BRAIN Initiative プロジェクトを公表したことからも明らかである。海外にやや遅れたものの、我が国ではこれまで BMI の開発、マーモセットのモデル動物化、多くの脳神経疾患の原因遺伝子の同定、脳疾患発症における時間軸の解明やトランスレーションを目指した脳科学研究戦略推進プログラムなど、世界に誇る実績を挙げている。この我が国の伝統と特徴を活かしながら、脳神経疾患克服研究を強力に推進し、国際的協調を通じて飛躍的な発展を遂げることは十分可能と思われる。

(4) 脳神経疾患克服に向けた研究推進体制の強化

脳・神経・筋疾患の克服を実現するためには、①発症機構を分子レベルで解明する、②疾患の進行を抑制する分子標的を同定する、③同定された分子標的に対する候補薬剤・治療法を発見する。④候補薬剤・治療法の効果を臨床試験・治験で確認する、という段階を着実に推進することが必要である。また、①-④で目指す DMT と併せて、⑤リハビリテーション、再生医療を含めた神経症候改善や進行予防を目

的とする対症療法を開発する。さらに、アルツハイマー病やパーキンソン病では病的タンパク質の蓄積や神経細胞脱落が起こっていても神経症状を発現しない発症前の時期（前駆期）が長く、発症段階では既に神経細胞・神経機能喪失が進み治療効果が限定されることへの対策として、⑥時間軸を意識した発症前の病態と自然歴の解明・超早期診断方法の開発・先制治療あるいは予防戦略の開発を行って、生涯にわたる脳の健康をめざす。

この目的の達成の為に、リソースや解析設備などの研究基盤の整備と、それを推進する人材の育成が急務である。技術的革新に伴い得られるデータが巨大化しており、それらを扱う、脳神経疾患に精通した情報・数理学者、また臨床研究を推進できる生物統計学者、さらにそれらの研究基盤を支える支援スタッフの育成ならびに、そのような研究者が活躍できる経済的環境整備が急務である。また、2018年に施行された「医療分野の研究開発に資するための匿名加工医療情報に関する法律（次世代医療基盤法）」により、カルテ情報を含む医療情報を利活用した研究を円滑に行う環境が整備されつつあり、これを生かした脳神経疾患研究を今後推進していく必要がある。

以下に、特に整備すべき基盤を挙げる。各論Ⅱ（方法論）とは一部重複するが、画像研究、動物モデルなど方法論についての詳細はそちらを参照していただきたい。



A. 多階層オミックス解析拠点の確立

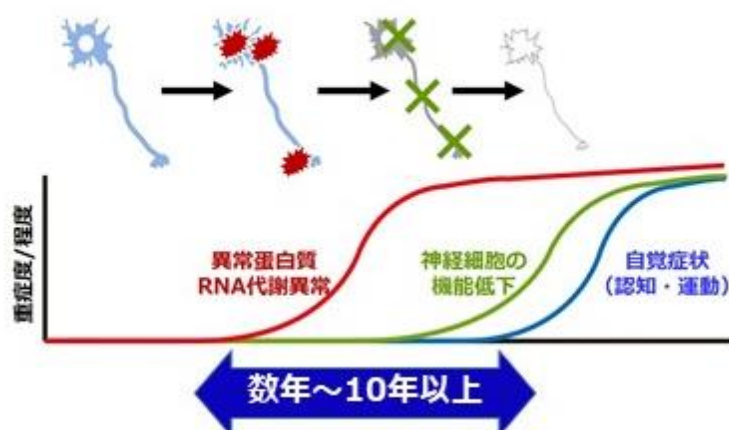
近年の分析技術の進歩にはめざましいものがあり、ゲノム、RNA、タンパク質、代謝物質など、膨大なデータを対象とするいわゆるオミックス解析技術が進んでおり、これら多階層オミックスを統合・連結したマルチオミックスやトランスオミックスの時代へと進んでいる。こうした解析技術は、脳神経疾患の発症機構の解明において今後ますます重要な役割を果たすと期待される。この解析は、大規模機器を必要とし、情報学、数理学、計算科学、物理学などを駆使することのできる研究者と病態生物学と数理科学の双方に精通してプロジェクトを率いることができるPIの人材養成が必要不可欠である。また、技術革新のスピードも速いため、拠点を整備し、これらをネットワーク化する必要がある。さらに、国際共同研究への対応も十分な議論を踏まえ推進する必要がある。これらのデータの解析にはAI、スーパ

ーコンピュータ、量子コンピュータなどの先進技術を用いたバイオインフォマティクス解析技術が不可欠である。現在は腫瘍や遺伝研究でゲノム解析を行うバイオインフォマティクスの活躍が目立つが、脳神経疾患分野でも、これを扱う人材の育成と導入が急務である。

B. 発症前・早期診断と先制治療の開発

脳神経疾患の病態解明は、1990年代の「Decade of Brain」に米国をはじめ国際的に研究が進み、多くの遺伝性疾患の原因が同定され、マウスモデルの開発やそれによる分子レベルでの病態解明へとつながった。特にアルツハイマー病を初めとする神経変性疾患については、異常タンパク質の蓄積やその下流で生じる神経細胞障害の病態が明らかとなり、それらに対する DMT のトランスレーショナルリサーチへと展開した。しかし、これまでに神経変性疾患の動物モデルを用いた基礎研究（前臨床試験）で病態を抑止することが示された薬剤の多くが、臨床試験では期待された効果を示さず、遺伝子変異による機能喪失に基づく変性病態に対する遺伝子治療などの補充療法以外に、治療法として確立されたものは現在のところ乏しい。すなわち、基礎研究の成果がそのまま臨床に還元されない状況にあり、治療法開発の過程における基礎と臨床の隔たり（死の谷）が大きな問題となってきた。そのもっとも重要な原因として、神経変性の病態が症状の発症よりもかなり以前から始まっていることが明らかとなっている。すなわち、認知症や運動機能障害といった神経症状が出現した時点ではすでに分子レベルでの病態が進んでおり、その後に DMT を開始しても症状を改善することはできないということである。このため、欧米では遺伝性神経変性疾患（アルツハイマー病やハンチントン病、脊髄小脳変性症など）の遺伝子保有者（発症前キャリア）を対象としたコホート研究が進められており、発症前・早期治療実現に向けた検討が進んでいる。すでに SMA では、未発症乳児にアンチセンス核酸を投与することにより著しい有効性が得られており、新生児スクリーニングに基づく発症前治療が進められている。一方で孤発例に対してはバイオマーカーによる早期診断技術の開発が進んでいる。最も進み、アミロイドβ抗体医薬品が承認されたアルツハイマー病では、病態指標分子であるアミロイドβやタウを PET（ポジトロン断層法）や血液で検出することが可能となっており、こうした技術はαシヌクレイノパチーやタウオパチーなどの他の脳神経疾患にも拡大・普及しつつある。こうした研究を支えるためには、ゲノムやバイオマーカー（画像、血液）に関する研究人材、設備リソースの拡充が必要である。

神経変性疾患に対する発症前アプローチの必要性



C. 患者レジストリの整備と大規模リソース収集拠点の確立

オミックス解析技術をヒトの疾患の研究に最大限に生かすためには、詳細な臨床情報に紐付けられた、生体試料、リソースが何よりも重要となる。臨床情報、血液、細胞（iPS 細胞を含む）、ゲノム、脳脊髄液などのバイオリソースの収集が必要である。世界で最も普及している MRI や核医学画像の標準化と、統合的解析に資するデータ取得体制の整備も重要である。また、疾患の進行を推し量るためには、経時的な追跡が重要である。患者数や観察期間などが限られる治験・臨床試験のみで得られるエビデンスは限定的となる可能性がある。また、ロボットリハビリや呼吸、栄養への介入など、ランダム化比較試験が困難な介入の検証も求められる。実臨床下（リアルワールド）での情報収集を、長期追跡が可能な大規模患者レジストリにより行う体制整備が強く求められる。我が国では筋ジストロフィーのレジストリ（Remudy）や ALS のレジストリ（JaCALS）などレジストリ研究が進んでおり、今後も CIN（clinical innovation network）とも連動して推進していくことが重要である。さらに、希少疾患であるため、リソース拠点を整備し、全国から一定の方法で収集する必要がある。提供施設のプロフィットを保証しつつ、リソースの分配の優先度、公平性を担保する仕組みを確立し、研究者が広く活用できるシステムを構築する必要がある。また、難病法の制定に伴い難病政策が実現したが、臨床調査個人票などの診療リソースのデータベース化が進んでいないことが、医療の充実や研究の進展の阻害要因となっている。レセプト情報など同様、National Database（NDB）としての利活用が望まれる。

D. 疾患研究拠点の整備

脳神経疾患は膨大であり、多くの脳神経疾患の研究を一つの研究室で行うことは困難である。また、わが国のアカデミアの課題としては、近年、国立大学の独立行政法人化、卒後臨床研修必修化、新専門医制度の導入など大きな変化があり、さらに 2024 年 4 月から「医師の働き方改革」も開始され、診療・教育の負担の増大による研究力の低下があげられる。実際、過去 10 年間、わが国からの医学研究の論文

発表が先進国の中で例外的に減少している。この状況下で研究力の復活のためには疾患毎の研究拠点を重点的に整備し、十分な人員を配置して、それらをネットワークで結び、各疾患研究で得られた成果を他の類似疾患の研究に積極的に活用し、多くの疾患が遅滞なく研究発展の恩恵を得られるようにすることが必要である。これらの研究拠点が、さらに最近進歩が著しい人間工学や情報学（機械学習）などの分野と連携を深めることで、世界的競争力の高い研究拠点が整備されることが考えられる。

日本神経学会では、すでに疾患領域毎にセクションを設け、近年、その整備を充実させ、学術研究や診療向上に寄与する体制を構築している。また、わが国には複数の類似疾患を扱う厚生労働省主体の班研究組織があり、各疾患について研究拠点を決め重点的に整備することで、従来の臨床研究班ならびに疾患基礎研究者などと協力して疾患研究拠点形成に向けた司令塔の役割を果たすことが可能である。さらに、神経変性疾患については、アルツハイマー病、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、ALSなどで疾患研究コホートが形成されつつあり、整備方針が決定されれば、疾患研究拠点の形成に向けた迅速な対応が可能である。

E. 治験・特定臨床研究推進体制の整備

発症機構が分子レベルで解明され、治療の標的分子が同定され、開発候補薬物（シーズ）が発見された後の研究もきわめて重要である。脳神経疾患には認知症、頭痛、脳卒中、てんかんなど頻度の高い疾患が多い一方で、希少疾患も多いが、最近では希少疾患の治療薬開発に対する優遇制度も整備され、企業の関心は高まってきている。これには希少疾患の病態がコモンな疾患と共通している場合がしばしばあり、希少疾患の治療法開発から、より広範な疾患の治療開発に応用可能なブレークスルーが得られる期待があるためである。このような背景から、アカデミアと企業の連携をさらに強化すべきである。しかし「死の谷」と言われるように、実用化に至らない創薬研究が多く存在する。よって、膨大な数のシーズを創薬開発につなぐ仕組みを構築する必要がある。臨床試験・治験などの臨床研究の推進については、わが国でも ARO（academic research organization）など治験の実施体制の強化が進められてきており、かなり改善している。脳神経疾患の中には、SBMA に対するリュープロレリン酢酸塩、ミトコンドリア病（MELAS）に対するタウリン、POEMS 症候群（クロウ・深瀬症候群）に対するサリドマイド、視神経脊髄炎スペクトラム障害に対するリツキシマブ、縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）に対するアセノイラミン酸など、医師主導治験により治療の実用化が実現したものが多く、脳神経疾患や認知症性疾患に特化した支援体制のさらなる充実が望まれる。また、2019 年 4 月から臨床研究法が施行され、法規制のもとに特定臨床研究として厳密に遂行することが求められている。アカデミア発の研究を臨床応用するためには、この基準に対応しうる体制を ARO とともに連携して整備していく必要がある。

F. 神経機能「再生」治療の実現

各種幹細胞、iPS細胞を活用した、細胞・組織移植再生治療は、様々な脳神経疾患の治療法としてきわめて重要である。これまでの研究で高い障壁であった、免疫原性・拒絶反応と胚性幹細胞に関わる倫

理的問題はiPS細胞の活用で克服が可能となり、移植治療は大きな発展が期待される。例えば、パーキンソン病では、すでにヒトにおいて胎児神経組織などの移植治療の経験があり、一定の成果が得られている。わが国でも軽・中等度症例を対象としてiPS細胞由来ドパミン前駆細胞移植の臨床試験が開始されており、将来の臨床応用が期待されている。また、栄養因子供給・抗炎症作用を有するグリア細胞移植などのアプローチも、選択肢の一つである。さらに、今後、特定の神経回路・ネットワークの再構築方法の確立が必要である。脊髄小脳変性症、ALS、脳梗塞など多くの脳神経疾患がその対象になる。一見不可能にみえる膨大なシナプスのきわめて精緻かつ複雑な再生も微小環境を活用すれば可能になるかもしれない。事実、試験管内での眼球、下垂体など自己組織化技術を用いた神経組織誘導などの成功は、その実現性が十分あることを示唆している。前述の脳神経疾患研究拠点として脳神経疾患の再生治療研究を行う拠点が整備され、iPS細胞研究拠点とネットワークを構成して研究が進められている。国際的にも競争の激しい分野であるからこそ、脳科学研究の伝統と実績のあるわが国で、この最も高度の技術を要する神経組織の再生治療研究を重点的に推進することは、再生医学研究においても世界のトップを維持しさらに前進することに大きく貢献すると思われる。

G. 新規モダリティ治療研究の推進

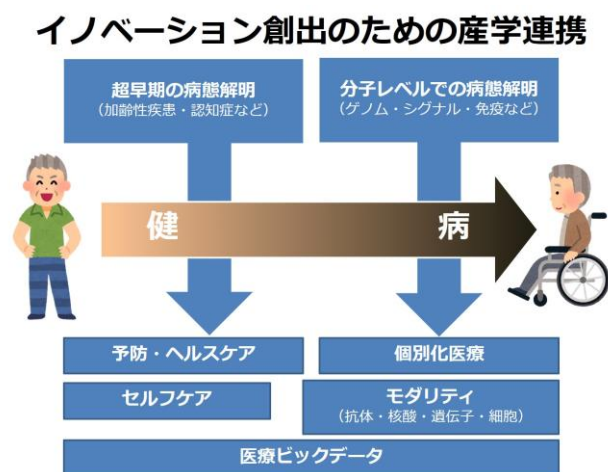
脳神経疾患には、多数の遺伝性疾患が含まれる。変異遺伝子が毒性を獲得する、または機能を喪失することが病態機序として想定される遺伝性疾患では、原因となる変異遺伝子の発現を選択的に介入することができれば、疾患発症の予防や進行を抑制できる可能性が高い。近年、遺伝子発現制御機構の解明が急速に進行し、これを利用したRNA制御治療（RNA-modulating Therapeutics）は、多くの脳神経疾患で新規の治療法になりうる。これには、アンチセンス核酸（ASO）、siRNA、アプタマーRNA、加えていくつかの新規の核酸医薬が開発されている。2023年4月に米国で、SOD1遺伝子変異による家族性ALSに対し、SOD1 mRNAを標的にして分解に導くASOであるトフェルセンが承認された。ハンチンチン産生を抑制するよう設計されたASOであるトミネルセンを用いたハンチントン病に対する治験も行われた。さらに核酸医薬のデリバリーにも大きな進歩がある。実際にSMAに対するASOは日米欧の規制当局で承認され、特に小児例では劇的な効果を挙げている。デュシェンヌ型筋ジストロフィーのモルフォリノや家族性アミロイドポリニューロパチーのsiRNAも実用され、臨床で使用されるようになった。特に後者は変性疾患の症状を改善させるという前例のない効果が臨床試験で実証されている。ALS、ハンチントン病、筋強直性ジストロフィー、脊髄小脳変性症などに対しても、ASOなどの核酸医薬を用いた治験が開始されている。また、アデノ随伴ウイルス（AAV）ベクターなどを用いた遺伝子治療の開発も急速に進んでいる。すでにSMA小児例に対するAAVを用いた遺伝子治療が米国および日本でも上市されている。なお、SMAでは不可逆的な運動ニューロンの喪失や疾患進行の抑制のため早期治療介入が重要とされており、発症例のみならず未発症例であっても遺伝子検査によりSMAと診断されれば発症前投与が可能である。わが国ではパーキンソン病のAromatic l-amino acid decarboxylase

（AADC）遺伝子を用いた臨床試験が開始され、ALSや遺伝性脊髄小脳変性症に対する遺伝子治療の臨

床応用が計画されている。また、より多数を占める孤発性・非遺伝性疾患についても、分子機構が明らかとなれば、それを制御する遺伝子治療の可能性がある。遺伝子治療研究は脳神経疾患克服のための重要な分野であり、国際的に競争が激化している核酸医薬産業との連携を含めて、研究拠点の重点整備が必要である。将来的には、CRISPR/Cas9 システムを用いた原因遺伝子変異の修復治療や、子宮内での遺伝子治療なども考えられ、究極の治療法の一つといえる。

H. イノベーション創造のための産官学連携

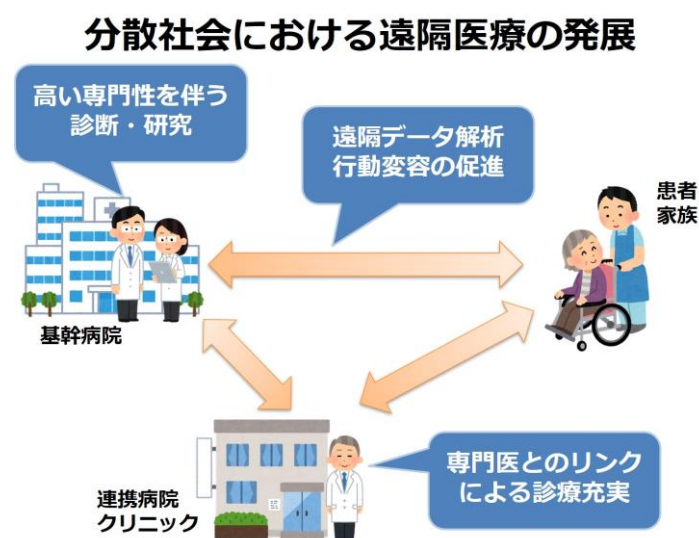
1980 年代までの創薬は糖尿病、高血圧、脂質異常症などの生活習慣病に対するブロックバスターの開発によりその最盛期を迎えたが、その後脳神経疾患に代表される希少・難治性疾患に対する治療法開発へとビジネスモデルが大きくシフトして現在に至っている。さらに、その動きは発症前の段階における予防的治療の開発へと展開しつつある。こうした動きは、電子カルテデータやスマートフォン・ウェアラブルデバイスなどを用いたビッグデータの解析ならびにそれに基づく行動選択への介入へとつながりつつある。アルツハイマー病において認知症発症の 20 年以上前から脳のアミロイド沈着が始まっていることが知られているように、脳神経内科領域はこうした「未病」に対する対策が極めて重要であり、そのためにはバイオマーカー開発や薬物的および非薬物的予防介入法の開発を、産学連携で進めていく必要がある。近年 AMED をはじめとする公的機関がマッチングファンドを積極的に導入しており、アカデミアにおいても産学共同研究の推進、起業（スタートアップ）の活性化、アントレプレナーシップ教育など、産学連携に対する取り組みが加速的に進んでおり、脳神経内科領域でもこうした取り組みを活性化させる必要がある。



I. ポストコロナ社会における脳神経疾患の診療と研究

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）のパンデミックを経験し、社会は大きく変わろうとしている。特に感染予防のために拡大する物理的距離をサイバー空間で埋めることにより、個人、集団、都市の機能分散による「分散社会」の到来が予測されている。こうした分散社会は、内閣府の Society 5.0 に

基づくスマートシティ構想あるいは第5次環境基本計画（環境省）の地域循環共生圏とも合致し、5Gの整備にともない、今後さらに加速すると思われる。分散社会は感染症対策のみならず、防災、過疎化対策、環境保全、新たな産業創成と既存産業の活性化、ひいては日本社会の国際競争力の向上の面で極めて重要であるが、情報・医療・教育・文化という側面では実現に向けた多くの課題が残されている。COVID-19対策の一環で一般化しつつある遠隔医療は、分散社会の実現推進のために欠くべからざる社会基盤であり、Society 5.0構想にもあるように医療情報とAIとの連結により、疾患の診断・治療あるいは医学研究を大きく変革する可能性が高い。一方、ソーシャルディスタンスが終わり、対面の診療や研究の重要性も再認識されている。今後メタバースやWeb3の普及によるIT環境の革新も予想され、脳神経疾患に対するバイオマーカー開発などの研究応用、診療連携システムの高度化に向けて、行政との連動によるスマートホスピタルによる対面医療の充実とともにスマート医療の社会実装が必要である。



J. 脳神経疾患の倫理的・法的・社会的課題（Ethical, Legal and Social Issues : ELSI）

他の疾患と同様、脳神経疾患についても医療倫理や研究倫理が重要であることは論を俟たないが、疾患特異的な課題があることを把握する必要がある。神経難病では、胃ろう、人工呼吸、苦痛緩和などを必要とする場合があり、アドバンス・ケア・プランニングの充実、終末期医療における shared decision making や認知症ケアにおける意思決定能力の低下への配慮など、疾患背景を踏まえて対応すべき事例が多く存在する。さらに、遺伝性疾患や認知症の先制治療に伴う発症前診断・リスク評価には遺伝カウンセリングを含む倫理的配慮が不可欠であり、着床前診断など生殖医療への対応も重要である。これらの課題には多職種連携と超学際的対応が必須であるとともに、研究への患者・市民参画（Patient and Public Involvement : PPI）の推進も重要である。

(5) 脳・神経・筋疾患克服へのロードマップ

2020－2030	2030－2040
孤発性・common disease の克服	認知・運動障害なき健康寿命 100 歳を達成
遺伝性神経難病の遺伝子治療開発	遺伝性神経難病の早期治療実用化
孤発性神経難病の遺伝子寄与の解明	孤発性神経難病の治療法実用化
認知症、運動異常症、ALS などの発症前・早期診断法の開発	認知症、運動異常症、ALS などの治療薬の実用化、先制医療の実用化
神経系悪性腫瘍の分子機構の解明	神経系悪性腫瘍の遺伝子治療・抗体治療
脳卒中の脳血管病変進展機序の解明	脳卒中の血管病変進展抑止候補薬の開発
白質脳症のバイオマーカー・自然歴の同定	白質脳症の発症機序の解明・治療法開発
片頭痛の発症機序の解明・治療法開発	片頭痛のプレシジョン・メディシンの確立
てんかんの発症機序・難治化の解明、抗てんかん原性薬の開発	てんかんのプレシジョン・メディシンの確立
多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断・予後予測バイオマーカー同定・早期治療法開発	多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害のテーラーメイド根本治療・先制医療の法開発
自己免疫性末梢神経障害の発症機序の解明	自己免疫性末梢神経障害の新規治療法開発
単純神経再生治療法の開発（回路再生なし）	神経回路再生技術の開発
主要脳神経疾患におけるニューロモデュレーションの確立	BMI 活用ニューロモデュレーションの開発
脳神経疾患における神経回路異常の解明	神経回路を標的とした脳神経疾患の新規治療法開発

3. 各論 I (方法論別)

(1) 遺伝子・ゲノム医学

A. 背景

脳神経疾患の克服を実現するためには、疾患の進行を防ぐ治療法の開発が必要で、そのためには、発症機構を解明し、それに対し効果的に介入する治療法の実現が何よりも望まれる。しかし、1980年代以前は、疫学的所見、臨床症候・経過、病理所見などを記述する研究が中心であり、その本態に迫ることはできていなかった。この壁を突き破ったのは遺伝性の神経変性疾患に対する分子遺伝学によるアプローチである。1983年にハンチントン病の遺伝子座が解明され、1993年にその病因遺伝子が解明された。この成功を契機として、ポジショナルクローニングにより多くの遺伝性脳神経疾患の病因遺伝子が解明され、その知見に基づき、*in vitro* 研究、細胞モデルを用いた研究、動物モデルの作出などにより、病態機序の解明が飛躍的に発展した。その成果により、SBMA や遠位型ミオパチーでは、病態機序に直接介入する治療法研究が発展し、医師主導治験が行われ、薬事承認に至っている。現在は、次世代シーケンサーと呼ばれる高スループット・シーケンサーによる解析が実用化され、従来の解析では困難であった小家系でも遺伝子変異が同定されてきている。

一方、孤発性の脳神経疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。2000年代になって、DNA マイクロアレイの技術が実用化され、DNA 多型、特に一塩基多型について、網羅的解析が可能となった。当初は、孤発性疾患の疾患感受性遺伝子は、よく見られる多型に関係すると考えられ、健常者集団で 5%以上の頻度で存在する一塩基多型をゲノムワイドに解析するゲノムワイド関連解析 (genome-wide association study, GWAS) が行われてきた。しかし、実際、GWAS により見いだされた疾患感受性遺伝子の影響度は小さく、病態機序全体の解明には至っていない。これより、影響度の大きい遺伝子変化 (variation) は、実は低頻度のものである (rare variant) と考えられるようになり、次世代シーケンサーによる解析に期待が高まっている。

B. ゲノム医学研究

前述のように、次世代シーケンサーが実用化されたことによって、遺伝性脳神経疾患、孤発性脳神経疾患の発症機構の解明が発展しつつあり、特に多因子疾患である孤発性脳神経疾患においては、それぞれの患者において発症ならびに疾患の進展に関わる分子病態機序は、従来考えられていたより多様であることが解ってきた。オバマ元大統領が 2015 年の年頭教書演説において Precision Medicine Initiative の重要性を述べたことに象徴されるように、個々の病態ごとの治療法の確立ならびに予防医療の提供が、目指すべきものであるという考えが台頭している。このような研究戦略と実用化は、がんとならんで神経難病を含む希少疾患において活発化している。今後、実際の臨床現場においても、ゲノム解析の果たすべき役割は大きくなり、診断や治療法の選択などの飛躍的な質の向上がもたらされることが期待されている。

B1. 遺伝性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

遺伝性疾患の病因遺伝子の解明のための研究パラダイムすなわちポジショナルクローニングは既に十分確立されており、多くの原因遺伝子が発見された。遺伝性脳神経疾患は、臨床症候はもちろん、各疾患に特徴的な封入体（タンパク質凝集体など）を含め神経病理学所見も孤発性脳神経疾患と共通している疾患が存在するため、遺伝性疾患の分子病態の解明は、孤発性疾患の分子病態の解明にも大きく貢献するものと期待されている。遺伝性疾患は、単一遺伝子の変異で病態機序全体が理解できることから、病態機序研究においては非常に有力であり、病態モデルの作出などを通して治療法開発も進展する。

しかし、家系が小さく、また症例が少なく、未だ病因遺伝子が見いだされていない遺伝性脳神経疾患は少なからず存在する。これらの疾患に対しても、次世代シーケンサーの実用化により全ゲノム配列の解析が可能になり、その結果、病因遺伝子の解明が可能となった。この成果として、これまで神経変性疾患でよく知られているタンパク質の異常凝集とは全く異なる病態機序として、非翻訳領域に存在する反復配列の異常伸長が発症原因になっている疾患が数多く見いだされている。我が国においても、希少疾患の調査、集積を行い、本研究を推進する必要がある。この研究を推進するためには、①次世代シーケンサー解析拠点の整備、②希少な遺伝性疾患家系の丹念なリソース集積と臨床情報の解析、③国際共同研究が重要となってくる。

B2. 孤発性脳神経疾患のゲノム医学研究の推進

また、多くの孤発性疾患は、複数の遺伝的要因と複数の環境要因とが関与して発症すると考えられている。この場合も臨床遺伝学的なエビデンスのある遺伝的要因の解明がまず目標となる。孤発性疾患の病因解明には、低頻度の *variation* に注目して解析することが特に有用であると考えられ、次世代シーケンサーによる解析は極めて有効である。この解析には、膨大な数の孤発性脳神経疾患症例および健常者集団の解析が必要となる。しかし、神経変性疾患においては、生活習慣病などで必要とされる解析規模と比較すると、1,000～10,000 名程度の解析で可能であり、相対的に少ないという利点がある。この理由としては、脳神経疾患の発生頻度が生活習慣病などに比較して少なく、また遺伝的要因の関与が強く示されていることがあげられる。このため、低頻度 *variation* に着目したゲノム配列解析を適用する疾患群としては、脳神経疾患は最適であると考えられる。パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2* の発見はそれを裏付けている。また、環境要因については、その影響を分子レベルで解析する事が必要であり、エピゲノムや体細胞変異を含めた遺伝子発現変化の解析も有用と思われる。これにも次世代シーケンサーによる解析が期待される。

しかし、次世代シーケンサーによる解析費用は依然として高額で、長期間に継続が可能な大型研究として位置づけ、次の点を推進する必要がある。①全国規模で大規模な症例・対照の臨床情報、ゲノムリソースの収集、②大規模ゲノム解析が可能な研究拠点の整備、③国際共同研究が必須となる。このような多額の公的研究資金を必要とする大規模研究に関しては、難病に関するゲノム医療の推進施策と連動して、収集されたリソース・ゲノム情報などを研究者コミュニティが広く活用できるようにし研究の

活性化を計るとともに、国民や社会の理解を得るようアウトリーチ活動も積極的に行うことが重要である。

（２）疫学研究・臨床研究

脳神経疾患の有病率や実態把握と共に、診断法の確立とバイオマーカー開発、発症や進行に関連する危険因子の解明や治療法の開発、さらに、予防・ケア・介護の展開に向けて、疫学研究・臨床研究は不可欠である。近年、脳神経疾患に限らず医学の広い分野で、UK Biobank に代表される大規模な公開データを用いた研究が世界的に主流となっている。脳神経疾患には、脳卒中、認知症、頭痛などのように頻度が高くて患者数の多い疾患も多く、一方、頻度は比較的低いが介護度の高い、いわゆる神経難病も少なくない。急性期から慢性期までの幅広い脳神経疾患について、それぞれの疾患の特性、症例収集の進め方やその診療状況などに配慮しながら、疫学研究・臨床研究を進めていくことが必要である。我が国においては、認知症、脳卒中などの比較的高頻度の脳神経疾患に関しては縦断的疫学データベースの構築が行われており、頻度の低い神経難病に関しては難治性疾患政策研究事業による班研究などが成果をあげている。しかし、欧米に比較して高精度の縦断的疫学研究が少ない。縦断的研究により、初めて脳神経疾患の進行や予後に関する危険因子の解明、予防・治療法の開発やその評価や効果の検証などの実施が期待され、遺伝子・画像やバイオリソース研究、さらに、神経病理学的研究などとも関連付けた研究が展開できるようになる。さらに、予防や治療法の開発に向けて発展しつつある基礎研究の臨床展開も行われ、介入試験などの臨床研究の一層の展開も求められている。新たに薬事承認された治療法の長期の有効性・安全性に関するリアルワールドデータの収集も極めて重要である。このためには、それを応用可能なレジストリの構築が必須である。自己抗体や遺伝子検査など、診断に有用な検査が保険収載されて臨床現場に広がっていく事も、幅広いデータ疫学調査の一助となると考える。

また、神経変性疾患では、臨床症状の発症前から生化学的・病理学的変化が進行していると考えられるようになっており、今後は発症早期および発症前も視野に入れた臨床研究を進めていく必要がある。事実、欧米ではハンチントン病や遺伝性アルツハイマー病、遺伝性脊髄小脳変性症などの保因者の大規模レジストリを用いたコホート研究が進んでおり、それに基づいて発症前の先制医療の臨床試験が行われている。我が国でもこのような研究を推進するための研究体制の維持と整備が急務であり、遺伝カウンセリング人材の充実と PPI の推進が必要である。また、コホートから得られるデータやサンプルのシェアリングもこれまで以上に進めていく必要がある。

（３）トランスレーショナルリサーチ

脳神経疾患の研究において解決されていない重要課題の一つは、神経変性疾患などにおける病態過程そのものを抑止しようとする治療法の開発である。従来の神経変性疾患の治療薬のほとんどは神経伝達物質などの補充を目的としたものであり、こうした治療法は神経症状の緩和には役立つものの、疾患の本質そのものには介入できないという欠点がある。近年様々な脳神経疾患の分子病態が明らかとなり、そ

れをターゲットとした治療薬の開発が急速に進められており、根本的治療として大きな期待を寄せられている。

しかし、現在のところ、動物モデルでは成功しても、治験で成功した事例は多くなく、また治療標的の同定から治療薬の合成、非臨床における安全性・有効性の解析から臨床試験へと、極めて長い時間がかかることもボトルネックとなっている。こうした困難を乗り越えるには、革新的な手法・概念を導入した研究が必要である。例えば、霊長類などよりヒトに近いモデル動物の開発や、患者由来iPS細胞を用いた病態解明と創薬、有効性評価の指標となるバイオマーカーの開発などが必要と考えられる。脳病理やコホートを活用した回路の分子基盤に迫るトランスレーショナルリサーチも重要である。また、短期試験によるバイオマーカー評価と長期試験による臨床指標評価とを組み合わせるなど、従来の悪性腫瘍や生活習慣病などに対する治験とは異なる脳神経疾患に特化した開発・承認のストラテジーを規制当局とも協議して確立していくことが重要である。このためにはわが国全体として規制科学（レギュラトリー・サイエンス）、トランスレーショナルリサーチの拡充を図る必要があり、その一環として脳神経疾患に関わるトランスレーショナルリサーチ研究拠点の整備を行う。

さらに、神経変性の時間的特性、すなわち神経症状の発症に20～30年以上先行して分子レベルでの変化が生じていることを踏まえ、発症前の先制医療を開発する必要がある。すなわち、遺伝性神経難病の未発症保因者や、パーキンソン病におけるREM期睡眠行動異常症のように神経変性疾患のリスク因子を有する者に対し、予防的に介入する治療法を開発・実用化する必要がある。すでにアルツハイマー病やパーキンソン病などの発症前～超早期のコホートが構築されており、これらを先制治療研究に生かしていく試みが始まりつつある。我が国では世界的にもトップレベルの健康診断制度があり、今後はそれを生かした発症前臨床研究を推進することが重要である。

（４）バイオリソース

脳神経疾患の克服には、臨床情報を加味した死後脳を含めたバイオリソースの系統的、統合的、大規模集積拠点の整備と統合ネットワークの構築は不可欠であり、臨床、基礎研究を推進する原動力となる。欧米では国家戦略としてバイオリソースの構築が推進され、英国では UK Brain Bank Network という統合データベースにより 15000 症例の脳組織が登録され、5000 症例がコマーシャルに利活用可能となっている。我が国においても、日本ブレインバンクネット（JBBN：Japan Brain Bank Net）が平成 28 年に日本医療研究開発機構の支援を受けて設立され、国内主要 8 ブレインバンクが連携して共同運用するネットワーク型ブレインバンクが構築されており、2024 年 3 月現在 2171 例の症例が登録されている。このようにリソースネットワークの整備が進んでいる領域がある一方で、多くの領域では依然として個別の脳神経内科学ならびに神経病理学教室の自助努力で、バイオリソースの蓄積が行われているのが実情である。これらのリソースは、臨床情報に信頼性がある、画像情報が充実している、病理情報が確実である、iPS 細胞樹立可能であるなどの国際的優位性を持つ。しかし、収集情報が各組織において統一化されておらず、情報が統合されていない。さらに個別研究の大きな問題点は、研究期間・資金の

終了や研究代表者の異動などの理由により個別研究で収集されたリソースが死蔵され利活用が滞ることである。今後、統一された基準で収集され継続的に利活用可能なバイオリソースネットワークの確立が急務である。これは、今後の疫学研究、病態研究、介入研究の成否に直結する。収集する情報、検体、収集方法、診断方法、保存方法などを共通化し、データベースを構築し、利用者の窓口を一本化し、公平で幅広いリソース活用を推進することが必要であり、これにより貴重なバイオリソースを効率的に活用することが可能となる。学会と公的機関の連携によりオールジャパン体制の構築を計り、既存組織を組織化あるいは新たな組織を構築するなど強力なサポートのもとに発展させる必要がある。さらに近年、剖検取得率の低下という深刻な問題もある。前述の JBBN では剖検の生前登録システムを運用している。神経難病の克服のためには、このようなアプローチが必須であることを啓発し、事前登録を含め、それを維持する仕組みの確立が急務である。これらは短期的な成果の出るものではないため、従来型の研究資金とは別に恒久的な研究資金を獲得できる仕組みを確立し行うべきである。バイオリソースは企業における研究開発にとっても必要不可欠であり、今後産学連携の推進による持続可能なバイオバンクシステムを構築していく必要がある。

（５）動物モデル

従来の、線虫、ショウジョウバエ、魚類、齧歯類などを用いたモデルは、各々のモデル動物の利点を生かし、今後も推進する必要がある。例えば、全ライフステージを通じた精神・神経疾患のメカニズムを解明するには、比較的寿命の短い動物モデルが適している。

一方、ヒトの脳神経疾患の治療に応用可能な動物モデルの開発が切望されている。しかし、齧歯類を初めとする今までのモデルは、ヒトの治療への応用に関し、様々な問題の存在が露わになっている。まず精神活動・高次脳機能のみならず、運動系まで、齧歯類とヒトでは大きく異なる。さらに、血管系、免疫系、遺伝子やその制御系まで、その違いは枚挙に暇がない。これらの差異は、治療を考える上で、大きな障害となっている。よって、現在の疾患モデルを用いるにあたっては、これらの相異を念頭に、そのモデルの限界を理解し、目的を絞り解析する必要がある。

これらのモデルで得られた成果と、実際のヒトの治療研究の間にあるミッシング・リンクを繋げるためには、霊長類を用いた研究が重要である。日本ではコモン・マーモセットを用いた遺伝子改変モデルによる病態・治療研究が推進され、世界に先駆けて脊髄小脳失調症 3 型の遺伝子改変マーモットセットの樹立に成功した。しかし、霊長類モデルでは、倫理面での規制が厳しい欧米を尻目に、近年、中国が、量的・質的に、その存在感を増している。わが国でも、霊長類の疾患モデルのセンター化の可能性を含み、量・質ともに、危機感をもって整備する必要がある。

また、近年、脳神経系疾患への、環境要因の寄与に注目が集められている。これら環境要因には、腸内細菌叢、日内変動、睡眠、運動などがある。これら環境要因の影響を明らかにするには、まず動物にて、環境要因をコントロールする方法の確立、設備、施設の整備が必要である。

モデル動物の遺伝子改変技術では、遺伝子導入技術、部位空間特異的な遺伝子改変・発現技術、

CRISPR/Cas9 システムを用いたゲノム編集技術、二光子顕微鏡と Ca イメージングによる神経回路解析、DREADD やオプトジェネティクスによる選択的回路活性化方法など、目覚ましい進歩がある。また神経変性疾患領域では、異常タンパク質の伝播仮説に基づくモデル形成が進み、わが国も重要な発信をしている。今後これらの技術を標準化し、利用するため、モデル動物開発・維持・供給研究拠点の整備が必要である。さらに、研究成果産物の、より開かれたバンク化を推進し、広く研究者コミュニティが利用できる体制整備が重要である。

モデル動物の解析方法としては、マルチオミックス網羅的解析が主流となり、データ量が爆発的に増大している。また、機能的 MRI (fMRI) やポジトロン断層法 (positron emission tomography : PET) といった画像解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術などの新技術による解析も目立っている。これらの解析には数理モデル、AI の導入が必要であり、応用数学者の疾患病態研究領域への参入、人材育成を推進する必要がある。さらに、齧歯類、霊長類などの行動・心理学的評価法の確立、その人材育成も必要である。



(6) 核酸医薬・遺伝子治療

神経筋疾患の病態における RNA 制御機構の解明に伴い、RNA 制御治療薬としての核酸医薬は、多くの神経筋疾患に対する革新的な治療法として開発が急速に進んでいる。神経変性疾患に対する最初の

DMT が、2017 年に脊髄性筋萎縮症（SMA）を対象としたアンチセンス核酸（ヌシネルセン）によって達成されたことは脳神経内科に大きなブレイクスルーをもたらした。また、ATTRv アミロイドーシスを対象とした siRNA 薬として、2019 年にパティシランが、2022 年にブトリシランが承認された。さらに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーを対象としたスプライシング制御型アンチセンス核酸（ビルトラルセン）が 2020 年に承認され、日本発の初めての核酸医薬となった。2020 年には、アデノ随伴ウイルスベクターによる遺伝子治療薬オナセムノゲンアベパルボベク（ゾルゲンスマ®）が、遺伝子診断を受けた未発症例を含め SMA に対して承認された。2023 年には、SOD1 遺伝子変異を有する筋萎縮性側索硬化症に対して、アンチセンス核酸（トフェルセン）が米国 FDA に承認された（日本では未承認）。

mRNA ワクチンは、COVID-19 に対する開発が急速に進み、全世界の感染拡大阻止に大きく貢献した。また、アンチセンス核酸、siRNA、mRNA 医薬以外にもマイクロ RNA 関連医薬、アプタマー、デコイ、ベイト、CpG オリゴ、など核酸医薬の新規のモダリティも次々に開発されており、その標的分子制御の様式や応用性は幅広く、神経変性疾患、筋疾患、ウイルス感染症、神経免疫疾患、虚血性疾患、腫瘍性疾患など多様な神経筋疾患を対象とした研究開発が進行している。

核酸医薬は、分子設計から開発品の選定まで他のモダリティと比較して、速やかに進めることが可能であり、COVID-19 に対する mRNA ワクチンが短期間で開発されたことから証明された。最近注目を浴びた事例として、神経細胞内セロイドリポフスチン症の 6 歳の少女に対して、カスタムメイドのスプライシング制御核酸（milasen）が開発され、2018 年に FDA に承認されたことが挙げられる。究極のカスタムメイド治療薬（N-of-1 治療）である点に加え、遺伝子変異の同定から薬事承認までの期間が約 1 年といった迅速な点も特筆すべき点である。遺伝性の中枢神経疾患の約 10%がこのようなカスタムメイド治療の対象となり得るとされており、日本の未診断疾患イニシアチブ（IRUD）を含めた疾患レジストリと連携した神経遺伝性疾患のゲノム医学研究からカスタムメイド治療には、核酸医薬は適していると言える。また、核酸医薬による脳神経疾患治療には、中枢神経系への移行性が重要となるが、血液脳関門を通過する核酸医薬の開発など、薬剤送達技術も着実に進歩している。

核酸医薬の開発に際しては、新規の人工核酸や化学修飾の開発が、その医薬品としての性能に大きく影響するが、日本の核酸医薬の基礎的な化学技術は世界でトップレベルにあり、2019 年以降の AMED の創薬基盤として最重点分野に挙げられている。今後、日本が核酸医薬の開発で世界のリーダーになるために、医学、薬学、工学、化学などの分野横断的な基礎研究体制の充実、レギュラトリーサイエンスを含めた産官学での創薬基盤の社会的な整備が求められている。また、核酸医薬のヌシネルセンの薬価は 949 万円（3 回/年）、遺伝子治療薬のオナセムノゲンアベパルボベクは 1 億 6707 万円（1 回のみ）と極めて高額であることから、医療経済に与える影響に係る議論も引き続き重要である。

（7）iPS 細胞研究と細胞治療

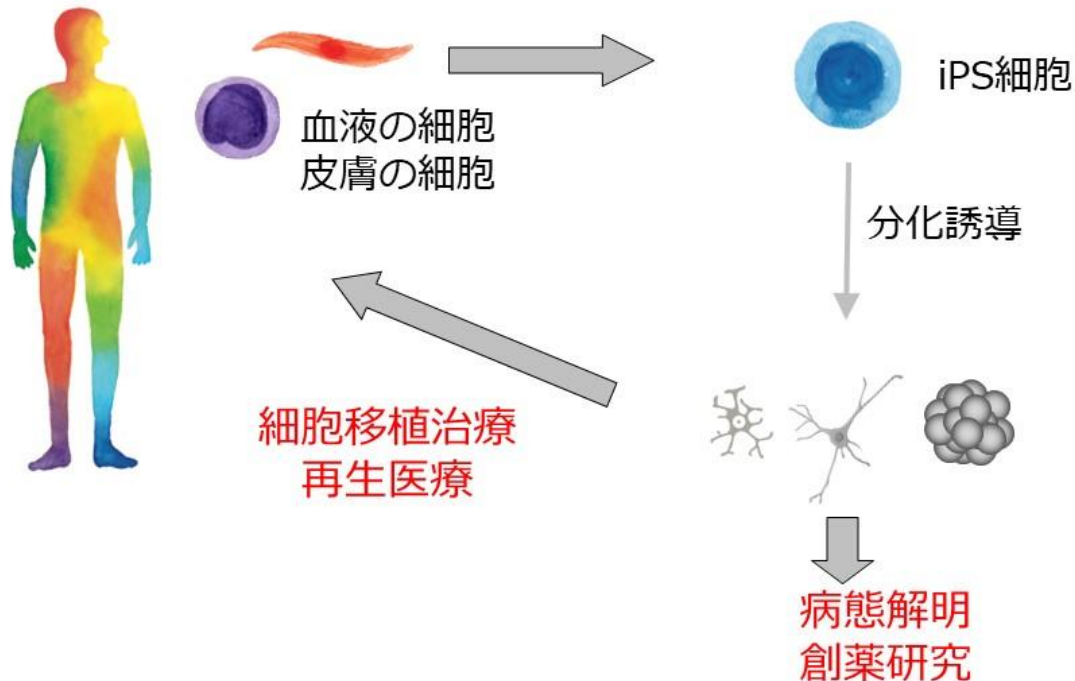
2007 年に、ヒト iPS 細胞とその作製技術が誕生した。iPS 細胞を用いた医療への応用は 2 つの方向性がある。iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究と細胞移植治療・再生医療である。脳神経内科領域におけ

る iPS 細胞を用いた病態解明・創薬研究は、2008 年のハーバード大学からの遺伝性 ALS 患者 iPS 細胞の作製を皮切りに、神経変性疾患を中心として進められてきた。患者 iPS 細胞から病態を再現するモデルを構築、そのモデルを用いた治療薬候補の評価やスクリーニングが実施されるようになった。特に、iPS 細胞モデルを用いて、既存薬を別の疾患の薬に転用する drug repurposing を行うための研究開発が進められている。脳神経内科領域においては、わが国でも、現在、この方法で同定された治療薬候補の臨床試験が、ALS について 2 件、家族性アルツハイマー病について 1 件、実施され、それぞれの試験結果に基づき、次相の試験が準備中である。新たに、前頭側頭葉変性症について 1 件の試験が準備されている。

さらに、iPS 細胞モデルは、これまでの低分子化合物に加えて、核酸医薬、遺伝子治療ベクターなどの新たな治療モダリティの評価に利用されている。iPS 細胞から作製した 3D オルガノイド技術が進展し、動物への移植により周辺の脳組織とのネットワーク形成が報告され、また、大脳と線条体、あるいは大脳と脊髄など、複数の部位のオルガノイドを融合させたアセンブロイドによるヒト神経機能・ネットワーク解析の基盤が構築されている。これらの基盤技術により、ヒト病態解明・創薬研究の新たな展開が期待されている。

iPS 細胞を用いた細胞移植治療・再生医療は、2014 年、世界に先駆けてわが国において、滲出性加齢黄斑変性症患者に対して、iPS 細胞から分化誘導した網膜色素上皮の移植手術から始まった。現時点で、腫瘍化などは報告されていない。脳神経内科領域においては、2018 年に、パーキンソン病患者に対して、iPS 細胞から分化誘導したドパミン神経前駆細胞の移植手術が実施された。2021 年は予定されていた合計 7 名の患者さんへの細胞移植が完了、2023 年末、細胞移植後の検査・観察が終了、2024 年に結果が公表される予定である。2021 年には、亜急性期脊髄損傷患者に対して、iPS 細胞由来神経前駆細胞の移植手術が実施された。iPS 細胞など、幹細胞を用いた医療は、新たなルールが必要とされ、2014 年に、わが国では、「再生医療等の安全性の確保等に関する法律」、「医薬品医療機器等法」という法律が施行され、治験を行う際の特認認定再生医療等委員会での審査の義務化、条件および期限付承認の設定などが行われている。これらの法律的な仕組みの中で、わが国においては、現在、神経・筋疾患や脳血管障害などの領域でも、iPS 細胞を用いた細胞移植治療の開発が進められている。

iPS細胞の医療への応用



©京都大学iPS細胞研究所

(8) 人工知能(AI)・数理モデル

AI は 1956 年に提唱された。AI の概念が包含する領域、意味、内容は非常に多様であるが、大きく分けて 1) 人間のような意識や思考を持つ AI を研究する流れと、2) 特定の目的に特化した AI (画像認識、音声認識、囲碁、将棋など) を研究する流れがある。前者は、ロボット工学の進歩とあいまって身体的負担の大きい神経変性疾患の介護や日常生活の支援に大きな役割を果たす可能性がある。後者については、2000 年代に入り、コンピューターや GPU (画像処理に特化した計算処理を行う演算処理・プロセッサ) の著しい性能向上、ディープラーニング、特に畳み込みニューラルネットワークの発展が相まって、AI を用いた画像認識技術は特に革新的な進歩をとげた。近年、FDA も複数の技術を認可し、脳神経疾患領域では、CT を用いた急性期脳卒中の診療において世界的に重要な成果が上がっている。

ディープラーニングは、データそのもので学習されるため、それまでの AI のように人がデータから特徴的な表現を抽出する膨大な手間がなく、画像のように符号化された大量のデータを取り扱うことができる領域との相性が良く、更なる発展が期待される。しかしながら、データ数の少ない希少疾患への対応や、ディープラーニングを組み立てる層の数、フィルターの数や深さに最適解はなく、例外的なデー

タに対する処理機能にも限界がある。また一般的には二次元のデータが対象となっているなど、脳神経疾患全般で応用されるには解決すべき問題が多い。

脳神経疾患領域では、ゲノム・オミックス情報、モバイルヘルス生命情報、電子カルテの普及による膨大なリアルワールド情報、脳 MRI、脳磁図、脳波など多様なモダリティを用いた脳内神経回路情報など多次元に渡る情報、高感度タンパク質 PET や神経伝達物質に関連する空間的信息など、ビッグデータ解析を必要とする研究や医療が急速に広がっている。この 2 年の間でも、脳梗塞の再発予測や超早期 MRI 診断最速化、てんかんの診断や病型分類、認知症の早期診断や発症予測、パーキンソン病における AI を用いたモニタリングシステムに基づくリハビリテーションの最適化や自宅における運動状態の評価など、枚挙に暇がない。

今後、実臨床の現場において、モバイルヘルス情報としての自然言語、自宅における動きに関するセンサー情報、スマートウォッチを用いた心拍数や行動状態、**eye tracking** などのデータを包括的に含有する必要性や、血液、尿、皮膚などのバイオサンプル解析結果から得られる情報、環境や社会状況に関するデータを含有する必要性が高まることは容易に想定される。また、それらを取り入れることが出来る次世代の電子カルテシステムの構築を含めたスマートホスピタル構想の取り組みを加速させることは、脳神経内科領域に因らず、喫緊の課題である。

一方、それぞれの次元、次元と次元の間には、既存の概念にフィットしない非線形で複雑なネットワークや、時系列データが含まれているため、各次元が不適切な仮定に基づく統計手法で検討されると誤った結論となる危険性がある。このため、対象となる現象、データ生成のルール、変数間の関係性などを適切に模擬できるような数理モデルを構築する必要がある。さらに、**common disease** の手法を **rare disease** の多い脳神経疾患に当てはめるには、パラメータ数に対してサンプル数が少ない問題（新 NP 問題）をより適切に解決する方略を開発していく必要がある。

また、生成系 AI の普及には目覚ましいものがあるが、特に言語モデルや画像生成 AI の利用に関しては、いくつかの問題点がある。特にデータの質と量に依存する精度、多様な臨床像を呈する神経変性疾患に対する診断や治療計画の複雑さへの対応、医療倫理への適合性、患者のプライバシー保護、そして最終的な臨床決定への AI の統合に関する医師の関与などである。これらの課題は、AI 技術のさらなる発展と共に、適切なガイドラインと規制策の導入により克服される必要がある。

いまだ未解明な課題の多い脳神経疾患領域において、それを解決する糸口となる新しい知見や、精緻医療の実現へ向けた核心は、多次元なビッグデータが織りなす複雑なネットワークの中に存在する可能性がある。本領域に精通した専門家の参入により、数理モデル構築に基づいた AI 研究が定着・発展することは、極めて重要である。

（9）根本治療時代の遺伝カウンセリング・ゲノムリテラシー

神経筋疾患領域では、難病の医療提供体制整備の一環として遺伝学的検査の保険収載が順次進められており、さらには AMED の IRUD 事業による未診断症例の遺伝学的解析でも神経筋疾患がかなりを占め

るなど、ゲノム研究の医療への実装化が進んでいる。また、これまで症状改善薬すらなかった希少遺伝性疾患においてむしろ DMT の開発に成功し承認されていることから、これら疾患の早期発見・診断とそれによる早期治療開始が求められる時代となってきた。また、不可逆な病変が少なく有効性がより高いと思われる、未発症者や遺伝的リスク保有者を対象として、いわゆる先制治療を目指した開発研究、一部では臨床治験が行われている。このような現状を背景に、ゲノム医療の実用化、質の高い臨床遺伝医療の提供を行うための体制を検討する研究に積極的に取り組まねばならない。

遺伝性神経筋疾患の多くは成人期発症であるため、診断時にはすでに子の世代が存在することが多く、血縁者の発症前診断や保因者診断が大きな問題である。これらのアットリスクの血縁者には、認定遺伝カウンセラーや臨床遺伝専門医が中心に対応してきたが、ゲノム医療の発展と共に発端者の遺伝学的検査に直接携わる脳神経内科医やその他医療職、さらには検査を受ける患者及びその家族のゲノムリテラシー向上のため、臨床遺伝領域の専門家と協力しながら学会として主体的に取り組む必要がある。また、これまでのモデルは、「根治療法のない神経難病」に対する、心理・社会的側面を重視した慎重な遺伝カウンセリングであった。今後、治療開発研究の一部として行うものや、DMT が確立した疾患の発症前診断や保因者診断など、治療法開発時代を見据えた遺伝カウンセリングの方法とその体制整備が必要である。重篤な遺伝性疾患を対象とした着床前遺伝学的検査についても、関係学会・関連職種とはもちろんのこと、心理・倫理・法律の専門家、開発企業、規制当局・保健行政、さらには患者当事者や市民を交え検討を重ね、慎重かつ適切に対応することが求められている。

多因子遺伝病とされる孤発性脳神経疾患についても、ゲノム研究の進捗により単一遺伝子疾患と同様に新たな展開を迎えている。アルツハイマー病における *APOE*、パーキンソン病における *glucocerebrosidase*、多系統萎縮症における *coenzyme Q2*、進行性核上性麻痺における *filamin-A* などのバリエーションが疾患の遺伝的要因として明らかにされてきている。これらの成果はハイリスク集団への予防的介入など Precision Medicine 推進につながることで期待される一方で、種々のゲノム検査ビジネスにも利用される危険性もある。アルツハイマー病など頻度の比較的高い疾患では対象者は多く、その影響も大きい。患者・社会のゲノムリテラシー向上、一般の医療機関の医療職のゲノム情報理解と伝達能力の涵養、検査の体制とその質の保証、商用利用の規制など、産官学連携体制をいかに整備するかも重要な課題である。わが国においてゲノム医療を進展させるために 2023 年 6 月 16 日に「良質かつ適切なゲノム医療を国民が安心して受けられるようにするための施策の総合的かつ計画的な推進に関する法律（ゲノム医療法）」が公布、施行されたが、日本神経学会においても遺伝医療に関する課題対策委員会を組織し、脳神経内科領域におけるゲノム医療の実用化を図っている。

（10）バイオマーカー

脳神経疾患の高精度診断および根本治療法の確立は喫緊の課題であるが、実現するためには疾患をバイオリジカルに理解することが重要である。そのためには診断と病理を正確に反映するバイオマーカーの開発が必須である。本提言では最新のバイオマーカー研究の進捗状況について述べる。脳神経疾患の

頻度は高く、一般診療で良く遭遇し、的確な診断及び治療が求められる。そのような状況で、いまだ、脳神経疾患は基本的には神経学的所見の評価に基づいて診断され、脳神経内科専門医以外では診断が困難になる事態がしばしば生じる。また、治療の評価についてもアウトカムの多くは運動機能や認知機能など臨床症状の改善を指標としている。しかし背景病理の重症度とこれらの症状との対応は個々の症例で異なり、また脳神経疾患は症状が多彩で経過にも個人差があることなどから、症状のみでの評価では不十分である。さらに、この多様性は個別化医療の必要性に繋がり、そのためには患者層別化が必要であるが適切な指標は無い。上記の問題点から、客観的に症状を診断し経過観察が行えるようなバイオリジカル診断システムを構築する必要がある。そのためには、疾患の診断及び進行の状況を正確に反映するバイオマーカーの開発が重要である。PMDA より提唱されているバイオマーカーの定義とは「通常の生物学的過程、病理学的過程、もしくは治療的介入に対する薬理学的応答の指標として、客観的に測定され評価される特性」としている。[<https://www.pmda.go.jp/files/000155839.pdf>, Clin Pharmacol Ther. 2001;69:89-95]

バイオマーカーの用途として、診断、予後予測、薬力学評価、サロゲートマーカー、モニタリングマーカー、患者層別化、安全性や毒性評価などが挙げられる。これらのバイオマーカーには臨床所見、遺伝子、血液/尿/脳脊髄液より得られる代謝産物・蛋白・抗体・ペプチド、MRI、PET、SPECT といった神経画像などが含まれる。また最近では、表情や会話パターンを AI が解析して認知機能を推定するようなデジタルバイオマーカーも新しい領域として活発な研究が行われている。

現在までに開発された脳神経内科領域におけるバイオマーカーは、診断および治療のパラダイムシフトを引き起こしてきた。例えば、脳血管障害における拡散強調 MRI 画像は急性期脳梗塞の診断を革新的に向上させた。神経免疫疾患においては抗アクアポリン 4 抗体やミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白 (MOG) 抗体の発見は多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、MOG 抗体関連疾患を鑑別することを可能とし、新たな層別化診断によって治療方針が異なることを明らかにした。また、自己免疫脳炎に関する各種自己抗体の発見は多くの診断困難な脳炎を一連の疾患群として同定することを可能とした。神経変性疾患領域については、APOE 蛋白によるアルツハイマー病を始めとした認知症の予後予測、ダットスキャンの開発によるパーキンソン症候群の診断向上への寄与、アミロイド PET、タウ PET の開発における認知症疾患の診断、脳脊髄液タウ蛋白や脳脊髄液 β アミロイド蛋白の定量による認知症疾患の鑑別、髄液、唾液腺、皮膚、血液における α シヌクレイン seed amplification assay (SAA) によるパーキンソン病及び関連疾患の鑑別、血液ニューロフィラメント L の測定による神経変性の把握などが可能となっている。現在、アルツハイマー病では、 β アミロイドの検出を「A マーカー」、タウの検出を「T マーカー」、神経変性や神経障害を「N マーカー」として、これらのバイオマーカーにより A/T/N 分類を定め、バイオリジカルに疾患ステージングを行う国際的な診断・層別化の枠組みが、研究領域では標準的なものになっている。また、ハンチントン病では CAG リピートの数と臨床症状の相関を示し、疾患の進行をステージングしている。パーキンソン病に於いても SAA による α シヌクレインシードの検出、ダットスキャンや神経メラニン画像によるドパミン神経変性の検出、リスク遺伝子の検出を軸にバイオリジ

カルな診断と疾患ステージングが提案されている。しかしながら、脳神経領域の診療向上に寄与する優れたバイオマーカーの多くは診断に関連したものであり、病態の進展予測、治療効果の判定など正確なバイオリジカルステージングを定めることに資するバイオマーカーは未だに不十分である。例えば、脳卒中の発症前予測が簡便に出来るバイオマーカーや、神経免疫疾患の進行を予測するマーカーの開発などが必要である。さらに、神経変性疾患のマネージメントにおいても、診断、治療、重症度、疾患モニタリングバイオマーカーの開発が課題である。今後、統計学およびAIの発展により、ビッグデータを層別化し次元削減などを行うことで、マルチモーダルなデータを一元化し数理モデルを作成し、診断、治療選択、予後予測について数値化されたバイオマーカーが開発されれば、未来型のテーラーメイド医療を実現できる可能性がある。

また、高齢化社会を迎えて、マスクリーニングに応用できる簡便かつ非侵襲的なバイオマーカーの開発もニーズが高い。しかし、脳神経疾患領域においては、これまでは画像・脳脊髄液バイオマーカーが主体であり、神経画像はコストが高く、超高齢社会における医療費の高騰に関係し、脳脊髄液は侵襲が大きく、専門医による施行が必要であり汎用性が低い。一般的な診療へ利用可能にする場合、血液や尿などから得られる簡便な体液マーカーの充実が必要である。

今後、これらの問題点を解決できる神経領域のバイオマーカーの開発について強化をしていく必要がある。中でも、他の動物種にも translatable なバイオマーカーの開発およびバイオマーカーによる層別化治療の開発は急務である。



（１１）神経病理

神経病理は脳神経内科、精神科、脳神経外科疾患の正常からの逸脱を評価する。精神科領域の神経病理は脳神経内科では臨床神経症候学がそれにあたる。それに加え、体液バイオマーカー、神経放射線画像、末梢神経・筋、皮膚生検、剖検診断が含まれる。疾患発症の最初から最後まで患者・介護者に寄り添い、QOL を高める努力を行い、死亡時剖検診断で最後の貢献をし、フォローする過程で得られたリソースと、剖検で得られた脳・脊髄・末梢神経・筋・全身臓器リソースにより、疾患の根治療法の開発を目指すことが目的である。日本病理学会との協力の元、全身剖検診断を基盤にしたブレインバンクリソース構築は、国際的に類をみない。欧米においてブレインバンクは死後脳のためのリソース構築であり、主に理学博士が診断でなく所見として記載する点で質が問題となる。しかしパテント獲得のための戦略物資として、国家レベルでの研究費援助とネットワーク構築により、数の点でわが国を凌駕しており、量より質の戦いを余儀なくされている点、改善が必要である。

わが国の神経病理診断は、日本神経学会が日本神経病理学会の協力の下、オールジャパンで取り組んできた、プリオン病サーベイランスが基盤を形成している。臨床診断として、神経症候学、放射線画像、体液バイオマーカー（RT-QuIC を含む）、ゲノム解析が、剖検診断として、免疫組織化学、凍結脳を用いた免疫化学、マウスへの伝播実験が基本となる。アルツハイマー病を含む神経変性疾患は、プリオン病をプロトタイプとする仮説が支持を得ており、神経病理学会ブレインバンク委員会の指導はプリオン病サーベイランス委員会に準じている。

劇的に進歩している画像と臨床の経時変化、最終病理を組み合わせる手法は動的神経病理と呼ばれる。神経放射線学会、神経科学会の協力の下、形態・機能画像、fMRI などとの関連を追及することで、診断のみならず病因追求にも貢献が期待されアルツハイマー病疾患修飾薬の開発と実践で用いられているアミロイド PET は、献脳同意登録者の生前画像と剖検所見の対比による実証研究により実用化されたものである。

蛋白・ゲノム解析と形態病理を結びつける手法は分子病理と総括される。これらは神経化学会、遺伝子治療学会、神経学会、神経病理学会が緊密に協力することで推進している。大規模ゲノムデータベースとの連携では、バイオバンクジャパン参加者を生前献脳同意登録にリクルートし、包括的ゲノム研究を行う試みが最近スタートし、発展が期待される。

ブレインバンク生前献脳同意登録を推進することで、希少疾患を含む難治性脳神経疾患の剖検例の確保と、診断確定によるバイオリソース・ブレインバンクリソースの品質管理が可能となる。疾患の自然歴調査にも貢献しうる。早期診断手法の開発治験、神経治療の薬開発治験へのリクルートと、最終診断による実証研究が出来る点で、極めて重要な位置を占める。自分の世代では無理でも次世代に希望を託す命のバトンを運ぶ運動は、患者・医師・研究者の希望である。また診断の確定した多数のブレインバンク登録例を用いた統計研究は統計神経病理と呼ばれるが、Braak の Alzheimer 型神経原線維変化の進展ステージ分類のように、疾患の全体像を把握し、治療戦略を組み立てる上で大きな役割を果たしている。わが国のブレインバンクでも同様の国際貢献努力を継続している。

小児期発症発達障害・神経筋疾患に関して、米国では小児神経専門医脳神経内科医が密接に協力するかたちで対応しているが、わが国においてはこの部分の構築が未熟である。神経病理はこの全ての経過をみる責任を持つ点で、橋渡しを行うことが使命である。わが国では国立病院機構を中心に努力を継続しており、体制の強化が求められる。

ブレインバンクを維持し継承する次世代若手育成のため、日本神経病理学会は認定医制度を 2020 年度に発足させ、日本病理学会の協力を得て、全国に神経病理教育拠点を構築し、認定医登録を推進している。これは未来への希望であり、維持・発展をしていく必要がある。

(12) 脳機能画像研究

人の脳をシステムとして理解し、どこがどのような関連を持って異常を呈しているかを明らかにするために、ヒトの脳のより詳細な地図を作製しようとするプロジェクトが推進されている。その一環として、解剖学的、機能的な神経回路網を同定する研究「コネクトーム（神経回路の地図）研究」が行われており、疾患の診断や病態把握への応用が検討されているほか、従来とは異なる脳領域の役割も報告されている。さらに、わが国で提唱された「デコードドニューロフィードバック」法をはじめとし、ネットワーク情報に基づいて脳の状態を望ましい方向に導く技術の医療応用も提唱されている。

通常使われている 3 テスラをしのぐ超高磁場の MRI 機による、組織学的な脳構造や線維連絡の解析ならびに ^{13}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{23}Na などの脳内安定同位元素の画像化も期待されている。現在、日本では 7 テスラ機が数台稼働しているのみで 9.4 テスラ機は稼働しておらず、日本の神経画像研究を世界最先端の水準にするためには、9.4 テスラ機の導入ないしは独自開発がもとめられる。

脳をシステムとして研究するために基盤となるコネクトーム研究は、海外に比して遅れている。この原因の一つに、従来の画像解析とは桁の異なる大容量で顕著な多様性を有するというデータを処理するために重要な情報工学者や MR 物理士など人材が少なく、また医学教育でも十分に引き上げられていないことがあげられる。わが国でも精力的な人材の育成と脳画像研究拠点の整備、ならびにこれらを支える大型予算確保が必要である。また、コネクトーム解析で用いるビッグデータは、AI 技術との相性が良いと期待されるが、AI や数理に精通した神経研究者や脳神経内科医の育成も急務である。

PET は多様な脳内環境変容を定量的に可視化する画像技術である。神経変性疾患においては、病態評価に基づく発症前を含めた超早期診断、客観的な病期評価、予後予測における有用性が示されているほか、疾患修飾薬開発など創薬過程において不可欠な基盤的技術となっている。我が国でもタウに引き続き、シヌクレインを可視化する技術開発が進んでおり、当該分野においては国際的にもトップレベルの高い競争力を持つ研究推進がなされている。さらに神経変性疾患の脳内エピゲノム変化を評価するために、ヒストン脱アセチル化酵素（HDAC）を標的とするリガンドや、脳内環境の恒常性を評価するために、オートファジー-リソソーム系を標的としたリガンドの技術開発も萌芽しつつある。また高い空間分解能を有しながら、開発コストと被ばく線量の低減が可能な脳撮像に特化したわが国初の PET 装置も開発され、販売も開始されている。今後、わが国において脳神経疾患克服を目指した研究の推進に資する

脳画像研究を実現するためには、①中枢領域における PET の保険適応拡大、②臨床施設に現存する PET の脳研究への活用、③サイクロトロンや高解像度の PET を備え、多様な PET リガンド開発ならびに解析の技術を有する脳画像研究拠点の老朽化対策を含む緊急整備、④高性能な国産 PET リガンドならびに装置の普及促進などが求められる。

最後に今後わが国への導入ないしは技術開発を検討すべき画像技術としては、①精緻な PET 画像が得られ脳代謝と脳形態の同時撮像も可能な超高磁場 MRI と PET を組み合わせた PET-MRI、②撮像場所を選ばず、集中治療室などにおける持続的な脳機能モニターを可能とする光画像法や音響画像法、③海外で利用可能となった撮像法、製剤、解析技術などをタイムラグなく導入できる仕組みの構築などがあげられる。分子病態研究と先駆的脳画像技術を用いたシステム神経学研究を統合し、世界に伍する脳神経疾患研究を精力的に推進していくことが期待される。

(13) ニューロ・リハビリテーション (ニューロモデュレーション)

我が国が世界に類を見ない少子化および急激な高齢化を迎えて、健康寿命（障害調整生命年：DALY: Disability-Adjusted Life Years）を延ばし、医療費・介護費用の軽減を図りながら、高齢者の雇用による労働力を確保することは、最優先の課題となりつつある。近年急増している介護保険利用者の最大の原因は脳卒中と認知症である。脳卒中は、昨年死因の第3位から4位になったが、平成16年（2004年）には169万人であった患者数が現在推計約300万人と急増している。脳卒中は、発症すれば社会復帰できる患者は約3分の1に限られ、社会や家族の負担になるばかりか、本人の尊厳の喪失などQOLに与える影響は極めて大きい。

このような状態にリハビリテーションが極めて有用である。また近年では、神経変性疾患の治療にも有効であるというエビデンスが揃いつつある。この点から、脳病態・脳神経回路の深い理解に立脚した様々な神経科学的知見・工夫を加味したニューロ・リハビリテーションを行うことで、効果を増強することが可能となってきた。例えば、脳神経内科主導でおこなったボツリヌス毒素による脳卒中後の下肢痙縮に対する臨床試験で、世界で初めて、その安全性・有効性を証明し、世界に先駆けて、本薬剤の下肢痙縮に対する認可を得た。これは、米国から見学者が来るなどの「逆ドラッグラグ」が生じている。また、特殊なリハビリテーションと併用することにより、寝たきりの脳卒中後遺症患者を歩行可能にすることにも成功している。反復経頭蓋磁気刺激（rTMS）療法は脳卒中をはじめとする脳神経疾患に対する有効性が示されている。脊髄小脳変性症のような有効な薬物治療の乏しい神経難病においても、我が国が主導して集中リハビリテーションの効果を立証し、診療ガイドラインにも掲載されている。さらに、我が国の先端医療技術開発特区で開発され、極めて安全性・有効性の高い新世代ボツリヌス毒素製剤（A2NTX）などの先進バイオテクノロジーを用いた治療薬の開発、我が国の得意とする HAL®（Hybrid-Assisted Limbs）などのパワードスーツ（ロボットスーツ）をリハビリテーションに応用する技術開発などが進んでいる。医療用 HAL®については2023年10月に HTLV-1 関連脊髄症及び遺伝性痙性対麻痺の2疾患の適応追加が承認され、実臨床でも幅広く活用されるようになっている。この先行して

いる利点を生かし、神経細胞の可塑性・脳神経回路の再構成といった最先端の脳神経科学を臨床に応用して、①様々な脳神経疾患における標準的ニューロ・リハビリテーションの構築、②ニューロ・リハビリテーションと新しい技術との統合的活用法の開発、をめざす。それにより我が国での DALY を延ばしながら新しい医療産業の創出をも計る。

(14) ブレイン・マシン・インターフェース (BMI)

神経筋疾患によって喪失した感覚・運動機能をはじめとする様々な身体機能を人工回路にて補綴・再建・増進する技術である BMI は、脳と様々な情報通信機器との直接的な結合を可能にすることにより、ALS や筋ジストロフィーなどを含めた様々な脳神経疾患における機能障害を飛躍的に改善させることができる画期的な技術である。

BMI には、人工内耳や人工網膜などの感覚機能の補綴を行う感覚型 BMI のほか、脳活動から脳内の意図を解読し、周辺機器への情報伝達をバイパスすることによって運動・コミュニケーション能力の補綴を行う運動制御型 BMI があり、重症 ALS 患者を対象とした臨床研究では脳内埋込型電極を用いたロボットハンドの操作なども可能となっている。運動制御型 BMI 技術の実用化にむけて解決すべき技術的ハードルとしては、①安全で長期的に安定した脳情報測定方法の確立、と②高精度で安定した脳情報解読技術の確立、の2点があげられる。①の脳情報測定方法に関しては、脳内電極や硬膜下/硬膜外電極などの侵襲的ではあるが、精度の高い測定方法（侵襲型 BMI）と、脳波、fMRI、NIRS（光トポグラフィ技術）などを用いた精度は低い非侵襲的な測定方法（非侵襲型 BMI）があり、それぞれの疾患や病態に応じたニーズの違いによって最適化された手法が選択される状況が望まれる。近年、侵襲型 BMI として、米国 Synchron 社が開発した血管ステント型 “Stentrode” の臨床試験が4名の患者で実施され成功を収めたと報告されている（Mitchell et al, JAMA Neurol 80:270-278 (2023)）。さらに米国 Neuralink 社が開発した埋め込み型チップ “N1” も臨床試験を開始したと報道されている（2024年1月30日付、Elon Musk 氏の X より）。他方、②の脳情報解読技術の確立に関しては、脊髄損傷や筋ジストロフィーなどの脳実質の機能が保たれる疾患と、脳卒中や神経変性疾患などのように病理学的な変化が脳におよぶ疾患とで各々最適化されたアルゴリズムの確立が望ましい。最近では、この脳情報解読技術を用いて脳内の機能異常を視覚・聴覚などの感覚刺激として提示し、被験者が随意的に脳内の機能異常を矯正するニューロフィードバックと呼ばれるアプローチについても検討が進められており、NIRS などの非侵襲的脳機能画像を用いた手法による脳卒中後片麻痺後の機能回復促進効果などが明らかになっており、より安全で安価な補完的治療法としての臨床応用が期待されている。

BMI 研究は、医療工学分野における今後の成長分野のひとつとして注目されており、世界的にも開発競争が激化している。今後わが国において BMI 研究を推進させ、できるだけ早く臨床応用へとつなげていくために、実際に患者に接している脳神経内科をはじめとする臨床医と、基礎研究に携わる神経科学研究者、さらには医療工学分野や AI に関する技術者を含めた横断的な協力体制を構築し、オールジャパン体制で研究推進を進める必要がある。

(15) 医療と介護・福祉

本提言は、脳神経疾患克服のための研究推進に関わるものであり、発症機序の解明に基づく病態修飾治療の開発、遺伝子治療や再生医療を含む根本的治療法の開発、MR ガイド下集束超音波療法など新規対症療法の開発、BMI やロボティクスを含む革新的ニューロ・リハビリテーションの開発などが中心となっている。ただ、それらが達成されるまでにはある程度の時間が掛かると予想され、その間、難治性の脳神経疾患に苦しむ患者を放置することはできない。またそれらが達成されたとしても、医療と介護・福祉の充実が患者の QOL 向上には不可欠である。

脳神経疾患はいわゆる「寝たきり」の最大の原因でもあり、進行性あるいは完治しない疾患を抱えながら、患者とその家族が住み慣れた地域での生活を可能な限り維持していくことができるように、現在利用可能な医療を十分かつ継続的に提供し、介護・福祉との連携による包括的な支援を実現することは極めて重要である。

そのためにまず必要なことは、膨大な種類と患者数の脳神経疾患を担当する診療科としては、約 9,500 名という脳神経内科医数、約 6,000 名という専門医数は絶対的に不足しており、脳神経内科医の充足である。特に、脳神経内科の独立した講座のない医科大学あるいは医学部がまだ 13 カ所存在しており、その地域では脳神経内科の卒前・卒後教育や診療を十分に行うことは困難である。このような、脳神経内科講座がまだ整備されていない大学での同講座の設立が特に必要で、脳神経内科専門医の少ない地域の解消に繋がると期待される。

また、多彩な脳神経疾患についてそれらの適切な診療を全ての患者に供給できるよう、脳神経疾患に関する医療供給体制などについて改善を進める。上述の新規治療の導入で変化する医療連携を速やかに構築することは重要な課題である。さらに、介護・福祉分野との地域性をも考慮した相互の連携についても研究を進めることが、目の前の患者の ADL と QOL の向上には必須である。具体的には、前述の疾患研究拠点を中心とした疫学研究・臨床研究拠点のネットワークを活用すべきであり、その充実が必要である。

加えて新型コロナウイルスパンデミック後の脳神経疾患に対する新しい医療体制の構築に関する研究が必要である。慢性疾患が多い脳神経内科領域では、医療資源不足を補う良質な遠隔診療の導入が求められている。またリハビリテーションを要する患者の診療、嚥下障害を呈する患者の診療、感染予防措置の取れない認知症患者の診療も課題が多い。さらに状況の長期化に伴う患者、家族、医療者の精神的ストレスへの対処も喫緊の課題と言える。新型コロナウイルス感染者の神経後遺症 (brain fog などの long COVID) に対する医療体制の構築も必要である。ポストコロナの医療と介護・福祉のあり方についての研究は極めて重要である。

最後に我が国は度重なる水害や地震などの災害に見舞われていることから、難病を含む脳神経疾患患者の災害支援に関する研究がきわめて重要である。災害発生時における難病患者支援に加え、平時からどのように準備し、支援体制を構築するかは喫緊の課題と言える。

(16) 脳神経内科研究におけるバイオインフォマティクス

生命現象はゲノム、エピゲノム、トランスクリプトーム、プロテオーム、メタボローム、そして疾患を含むフェノームというレイヤーにより構成される。多レイヤーを“システム”として理解するには手法的限界があった。近年、次世代シーケンサーや質量分析機の登場により、それぞれのレイヤーを網羅的に解析することが可能になり、それと同時に生命現象をシステムとして捉えるバイオインフォマティクス的方法論が確立しようとしている。レイヤーをまたぐ様々なオミクスデータを用いた研究をマルチオミクス解析と呼び、数多くの生命現象、疾患解明に貢献してきた。たとえば、ゲノム情報のみから行われてきた GWAS は近年、エピゲノム情報、トランスクリプトーム情報との統合により大きく解釈性が向上している。さらに、近年開発されたシングルセル解析では複雑なヒト疾患や神経現象を 1 細胞レベルの精度で観察することが可能となっている。これらの技術革新により、脳神経疾患の時空間オミクスなどを通じて病気の進行を予測するシミュレーションを開発することが可能になると考えられる。

近年、学術雑誌や研究資金配分機関により、研究データの共有・公開（オープンデータポリシー）が求められている。そのため、公共オミクスデータベースから多くの公開データを取得して研究に活用できるようになった。オミクス情報が増加するに伴って脳神経内科学領域でも情報解析の実施を行うバイオインフォマティクスの重要性が年々高まっている。オミクス情報解析を取り扱うバイオインフォマティクスには生物学、遺伝学に加え、統計学、計算科学、情報工学の幅広い知識と高度な専門性が要求される。脳神経内科学領域でバイオインフォマティクスを扱える人材は極めて不足している状況であり、人材育成が急がれる。また、複雑な疾患理解や個別化医療の実現のためには、学会主導でブレインバンクをはじめとするバイオリソースを全国規模で収集し、データ化、蓄積し、ライフサイエンスの集合知として機能させる枠組み作りとその維持のための資金確保が必要である。

4. 各論Ⅱ（疾患群別）

（1）脳血管障害

トピックス

- 脳梗塞急性期では、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、tPA静注療法と機械的血栓回収療法の併用や単独治療の選別など、有効性を最大化し危険性を回避する治療戦略確立のための臨床研究が進められている。
- 急性期抗血小板療法や、脳卒中再発予防として新たな抗凝固療法の開発など、最適な薬剤選択、慢性炎症などを標的とした再発予防治療などがさらに進められるべきである。
- 磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニューロ・リハビリテーションの研究が進められている。
- 脳梗塞急性期から亜急性期にかけての細胞治療療法の開発が進んでいる。
- 腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中の関係について、疫学、診断法、治療介入戦略などの検討が進められている。

脳血管障害（脳卒中）とは脳血管異常に起因する脳障害である。脳動脈閉塞による「脳梗塞」脳内細動脈の破綻による「脳出血」脳動脈瘤破裂などによる「くも膜下出血」に大別される。本疾患は、わが国の死亡原因の第4位（悪性新生物、心疾患、老衰に次ぐ）要介護性疾患の第2位（寝たきり原因の約3割）を占める。総患者数は約280万人と推定されており、高齢化に伴いさらなる患者数増加が予測されている。超高齢化が急速に進行するわが国において、本疾患の効果的な治療と予防の実現は、喫緊の課題である。

脳血管障害は、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、心房細動などの心疾患、喫煙、メタボリックシンドローム、睡眠時無呼吸、慢性腎臓病など多くの危険因子が判明しているが、その関与は個人差が大きく、危険因子間の相互作用も不明な点が多い。最近では、口腔内細菌と脳出血との関連も指摘されている。従来、脳卒中は多因子疾患で遺伝子の関連は薄いとされてきたが、ゲノム解析手法の著しい進歩とともに、HTRA1遺伝子変異と重度の脳小血管病、RNF213遺伝子多型と頭蓋内血管狭窄など、脳卒中発症に関連する遺伝子の特定と治療戦略の探索が進められている。また従来原因不明とされた脳梗塞の大部分は塞栓性梗塞であると考えられ、Embolic Stroke of Undetermined Sources (ESUS)の概念が提唱された。近年、このESUSの概念に関して見解が分かれているが、ESUSの塞栓源である卵円孔開存に対する経皮的卵円孔開存術や心房細動検出の植え込み型心電計が普及している。また、心房細動に対する経皮的左心耳閉鎖術など、新たな医療機器を用いた塞栓源治療が実施可能となってきた。

危険因子の早期発見と治療介入が脳血管障害予防に有効とされるが、一般市民を対象とする生活習慣改善アプローチ」には限界がある。例えば、糖尿病発症後に治療しても脳血管障害発症の予防効果は不十分である。心房細動、脳動脈高度狭窄、一過性脳虚血発作、未破裂脳動脈瘤などは、危険度の特に高い「高リスク群」であるが、適切な治療介入法には課題が多く、一つ一つ丁寧な臨床研究を推進することが必要である。脳卒中危険因子の中では最大のものが高血圧であるが、わが国で実施された脳卒中再発予防のための厳格血圧管理の有用性を検証する RESPECT 研究の結果が発表され、脳卒中再発予防には血圧を 130/80 mmHg 未満に管理する事の有用性が証明された。今後脂質管理をはじめとする他の危険因子管理についても我が国独自のエビデンスを集積していくことが重要と考えられる。非心原性脳梗塞再発予防の抗血小板薬はアスピリン、クロピドグレル、シロスタゾールが従来から使用されてきた。2021年12月、日本人に多いとされるCYP2C19遺伝子多型の影響を受けにくいとされるプラスグレルがアテローム血栓性脳梗塞、ラクナ梗塞での使用が承認された。今後、更なる再発予防策の臨床開発が必要である。

急性期治療に関しては、発症後 24時間以内の主幹動脈閉塞の脳梗塞急性期症例に対する局所血栓回収療法（脳血管内治療）の有用性に関するエビデンスが確立され、急性期治療の大きな変革期にある。急性期治療における脳血管内治療の重要性が高まることは疑いようがなく、脳神経内科医の中から脳血管内治療に習熟した医師が育成され、その有用性適応拡大などに積極的に貢献することが期待される。また、発症後 4.5時間以内の脳梗塞に対してはアルテプラゼを用いた血栓溶解療法が行われるが、その恩恵をうけるのは全体の 5%に過ぎず、その効果は限定的である。有効性、安全性の高い新規血栓溶解薬の開発も重要である。海外で開発中のテネクテプラゼはアルテプラゼを上回る血栓溶解効果が報告され、欧米では正式に薬事承認された国も出てきている。わが国でもテネクテプラゼの導入のための臨床研究が実施中であるが、ドラッグラグを最小化する対策が必要である。また、脳画像診断などを用いた治療対象の選択方法、内科的治療と外科的治療の組み合わせや順序の最適化など、有効性を最大化し危険性を最小化する治療戦略確立のための臨床研究が国内外で進められている。脳卒中診療体制の充実のため脳卒中・循環器病対策基本法が2018年12月に国会で成立し、2023年3月には第2期循環器病対策推進基本計画が閣議決定された。各都道府県で一次脳卒中センターが認定され、また局所血栓回収療法が可能な施設は一次脳卒中センターコア施設に指定され、救急診療体制の充実が急ピッチで進んでいるが、その中で脳神経内科は脳神経外科とともに主要な役割を担ってきている。虚血脳を保護する脳保護薬の開発は国際的にも停滞しているが、神経血管ユニット保護、脳側副血行促進の観点から新規薬剤、新規治療法の開発を進めるべきである。脳出血に対する急性期降圧療法、外科的治療法の効果、くも膜下出血に対する外科的治療法などについては、脳神経外科との共同研究にてエビデンスを明らかにしていく必要がある。さらに、AI(人工知能)を活用した画像診断補助や再発リスクの評価補助、最適治療法選択補助など、脳卒中診療全般における更なる精緻化、最適化の検討が進められるべきである。

脳血管障害に対する早期リハビリテーションは有効であり、急性期リハビリテーションの均てん化と標準化が進められている。また磁気刺激、ボトックス注射併用、ロボット支援リハビリテーション、BMI（ブレイン・マシン・インターフェース）、アプリを用いた遠隔リハビリなど、最新の技術を駆使したニュー

ロ・リハビリテーションの研究が進められている。

神経再生医療は、脳血管障害では血管、グリア、神経細胞が一塊となって損傷を受けるため容易ではないが、現在、脳梗塞患者を対象とした骨髄系細胞移植治療が国内外で注目されている。今後、iPS 細胞を含む再生医療研究の飛躍的進歩が期待されることから、急性期治療やリハビリテーション医療などとの組み合わせを工夫することにより、新しい治療・予防ストラテジーの開発を推進する。

近年、ヒトの脳の細かい血管系（脳小血管）の特殊性が注目されており、その機能障害は、ヒトの脳機能維持や、血管性認知症、血管性パーキンソンニズム、脳卒中後てんかんや、アルツハイマー病などの変性疾患の分子病態とも密接に関係すると考えられている。この為、米国脳卒中学会や アメリカ国立衛生研究所（NIH）では脳小血管研究に大きな関心が集められ、研究の推進が提言されている。脳の機能的血管である小血管の異常である、アミロイドアンギオパチーや、脳小血管の変性疾患ともいえる脳小血管病について、その診断、予防方法を解明していく必要があるが、遺伝性脳小血管病である皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性遺伝性脳小血管病（CADASIL）に対して、アドレノメデュリンや塩酸ロメリジンを用いた臨床研究が進行中である。

以前から、がん関連塞栓症による脳卒中の存在は知られていたが、近年、腫瘍循環器学の一環として、がんと脳卒中に関するレジストリ登録等の研究が進んでいる。日本人の死亡原因の第1位が悪性新生物（がん）、第4位が脳血管疾患であり、両者の合併例も多い。しかし、両者の合併例には、治療介入戦略をはじめとして多くの課題やアンメットニーズがあるため、脳卒中診療とがん診療に関わる多職種による幅広い取り組みと職種間の相互連携が必要である。

(2) 神経系腫瘍

トピックス

- 神経膠腫を中心とした悪性脳腫瘍に対する多角的な治療法の開発が進みつつある。
- 光感受性物質を用いた日本発の光線力学的療法や、交流電場腫瘍治療システムが開発されている。
- NovoTTF などの新規医療機器も保険収載された。
- その他の腫瘍では多くの分子標的治療薬の開発が進められている。

神経系腫瘍の診断と治療は、我が国ではこれまで主として脳神経外科と整形外科が担当している。しかし、運動麻痺や感覚障害などの神経症状を呈したときにまず訪れるのは脳神経内科であり、そこで診断され外科的治療が必要になった場合に外科に紹介されるのが一般的であり、効率的である。

また、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の診断は、コンピュータ技術と医工学の発展と共に画像検査が急速な技術的進歩を遂げ、海外では脳神経内科医の関与が年々増大してきていて、既に英国や米国では脳神経内科が脳神経外科や患者団体と協力して「脳腫瘍診療ガイドライン」を作成するなど積極的な活動を展開している（英国 NICE: National Institute of Clinical Excellence、米国 NCCN: National Comprehensive Cancer Network）。

さらに、脳・脊髄・末梢神経腫瘍の治療も、全てが手術で治るわけではなく放射線治療や化学療法などの内科的治療も大きな比重を占める。また、2016 年の WHO 脳腫瘍分類は、脳腫瘍にも分子分類が取り入れられ、コンピュータ誘導性サイバーナイフ技術や抗体療法に加え、近年ワクチン療法や癌免疫療法などの新しい内科的治療法が次々と開発されていることと関連し、脳腫瘍にもプレシジョン・メディシンの時代が来たといって過言ではない。今や「内科的に脳腫瘍を治療する」時代に突入しているともいえる。我が国の将来を見据えたとき、不治の病とされてきた神経系腫瘍の治療成績向上のためには、海外と同様に脳神経内科を含むいわゆる「メスによらない」脳・脊髄・末梢神経腫瘍治療の研究の発展が必須である。診療面においても、海外では神経系を専門とする腫瘍内科医（neuro-oncologist）が専ら脳腫瘍の化学療法を行っており、今後我が国でも脳腫瘍を専門とする脳神経内科医を育成していく必要がある。具体的には患者ごとのがんゲノム解析結果をもとにして治療薬を選択する precision medicine、免疫療法に伴う新しい合併症の管理、術後の緩和ケアなど、研究、診療の両面での関与が求められる。

(3) 神経外傷、スポーツ神経学

トピックス

- 急性／慢性外傷性脳症（acute/chronic traumatic encephalopathy: ATE/CTE）の研究が進んでいる。
- 今後、それらの病態を明らかにするために PET などを用いた長期的な調査が必要である。

我が国では、急速な高齢化ならびに地域スポーツの普及に伴って、転倒・外傷による脳・脊髄障害が増加してきている。また、交通外傷は依然として頭部外傷の重要な原因である。このようなスポーツや交通事故が関連した脳・脊髄外傷の診断と治療は、これまで主として整形外科や脳神経外科で行われていた。しかし、急性期の骨折や血腫は別として、脳・脊髄自体の障害については必ずしも外科的治療で改善するものばかりではない。また競技を退いて以降に病態が進行し、頭痛、注意障害、記銘力障害、気分障害、行動障害、運動障害（パーキンソニズム、失調、運動麻痺など）、認知症などの臨床症状を呈することもある。米国では退役軍人で同症状の発症率が高いことも知られている。その病態としては頭部外傷の反復に起因する進行性の神経変性で、病理組織学的変化としてはタウオパチーが主体と考えられている。欧米では ATE/CTE として脳神経内科においても発症機序の研究から実際の診療や予防活動まで行われている。最近では PET によるイメージングも進歩しているためタウなどの蓄積の長期的な観察が可能になっている。わが国でも、このような内科的なアプローチを必要とする急性／慢性外傷性脳・脊髄症の病態解明と治療法の開発については脳神経内科の積極的な貢献が必要といえる。

さらにスポーツ神経学について言えば、ANA Sports Neurology Section Strategic Plan にもあるように、スポーツに関連した神経学的損傷についての研究と治療を行うばかりでなく、脳神経疾患を持つ患者のスポーツ参加への安全性を知ることや、神経損傷の神経心理的な後遺症と ADL に及ぼす影響を理解すること、運動のもたらす神経学的な効用を理解することなどは、脳神経内科の大きな役割である。実際にスポーツ神経学で扱う疾患も多岐にわたり、緊急の対応を要する脳震盪、脳挫傷、脳出血、動脈解離ばかりでなく、脳神経内科が扱うべき外傷後片頭痛、ダイビングに伴う脳塞栓症、高山病、熱射病、横紋筋融解症、イップスなど幅広い。このうちイップスは以前には精神的な要因のみ強調されていたが最近では職業性ジストニアとして認識されておりその病態の解明、治療法の開発が望まれている。

また学生スポーツにおける死亡事故も調査されているが、柔道の頻度が高く、柔道の死亡事故は中学・高校の低学年・初心者が多いことがわかった。脳震盪を生じうるラグビー、アメリカンフットボール、柔道などでは競技におけるガイドラインも作成されている。死亡をはじめとする重大事故に対する防止策の構築に神経学会も関連団体とともに関与していくべきである。

日本神経学会スポーツ神経内科セクションでは、現在スポーツに関連した神経学的損傷のうち、慢性期の神経障害（高次機能障害、認知症、運動障害など）を対象として、診断、病態生理、治療について

検討するとともに、脳神経疾患を持つ患者（てんかん、多発性硬化症、片頭痛、ポリオなど）のスポーツ参加の向上や安全性について検討し、できればそれに関するガイドラインを作成する活動を展開しつつある。

(4) 認知症、高次脳機能障害

トピックス

- バイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的診断基準が提唱された。
- アルツハイマー病の一部の疾患修飾薬がわが国でも承認された。
- トライアル・レディ・コホートの構築が進んでいる。
- 今後、認知症疾患の臨床研究体制の整備が不可欠である。

社会の高齢化に伴い認知症の人の数は急増し、2024年には国内で443万人(65歳以上の高齢者の12.3%)と報告された。さらに、認知症の前段階である軽度認知障害を有する人の数も認知症のそれに匹敵する。すなわち、計800万人もの認知症性疾患を有する患者が存在し、高齢者の約3割は認知症ないし軽度認知障害を有すると推計される。原因の過半数はアルツハイマー病であるが、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症など多数の疾患が含まれる。認知症研究を推進し克服することは、高齢化で世界最先端を走るわが国の使命である。

2000年代後半から行われてきたアルツハイマー病バイオマーカーの確立を目指したADNI研究などの多施設共同研究の結実として、2012年にNIA-AAによりアルツハイマー病の診断基準が改訂され、バイオマーカーを用いた前臨床期AD(プレクリニカルAD)の診断が可能となり、さらに2018年にはバイオマーカーを用いたアルツハイマー病の生物学的な診断基準(いわゆるAT(N)システム)が提唱された。特に研究においては、分子病態の異同や重複を明確にするため、アミロイドβ、タウ、神経変性の3種のバイオマーカーの利用が欠かせなくなった。このようなバイオマーカーを含む臨床研究は、わが国でもJ-ADNIなどが行われてきたが、欧米と比して総じて規模は小さく、件数も極めて少ない。また、アルツハイマー病以外の認知症疾患に対する取り組みは遅れている。理由として、こうした臨床研究は神経心理検査や脳画像を含め評価項目が多く、それに伴い、評価を行う医師や臨床心理士、コーディネーターなど人的リソースの確保や画像診断部門との密な連携が求められること、かかる費用が大きいことが挙げられる。そのため、いかに強固な研究体制を構築できるかが最大の課題である。また、バイオマーカーとして脳の変性病態をより良く反映する脳脊髄液の有用性はいまだ高い状況ではあるが、侵襲の少ない血漿バイオマーカーの妥当性の検証が進められている。

アルツハイマー病は神経変性疾患の中で最も治療薬開発が盛んであるが、現在に至るまで疾患修飾薬の治験は失敗続きであった。その中で、昨今、複数の抗アミロイドβ抗体薬が第2/3相試験で、一部は部分的にだが有望な結果を出している。2021年アデュカヌマブが最近米食品医薬品局(FDA)で認可されたが、効能実証の不確実、アミロイド関連画像異常(Amyloid-Related Imaging Abnormalities; ARIA)などの懸念事項によりわが国での承認は見送られた。しかし、抗プロトフィブリル抗体薬であるレカネマブが昨年FDA、そしてわが国で承認され、臨床現場での使用が可能になった。この流れに即応できるような、安全性確保と患者登録、並びに診療連携システムの準備が必要である。薬剤の有効性を最大化す

るため、投与時期を早期化する工夫も行われており、2010 年代前半から行われている A4 study や DIANTU に引き続き、いくつかの超早期大規模薬剤介入試験が進行中である。また、生活習慣介入による認知機能低下抑制効果を示した FINGER 研究に倣い、わが国を含め、世界で予防的生活習慣介入研究が進行中である。

このような介入研究の対象の多くはプレクリニカルアルツハイマー病や健常者であり、有症状者とは異なった被験者募集戦略が必要である。そこで、ウェブ経由で効率的に治験や臨床研究に適格である可能性の高い被験者を選択し、プールするトライアル・レディ・コホート (Trial Ready Cohort; TRC) の構築が進んでいる。TRC は、認知症の疫学動態調査、特別な機器を用いない日常生活における早期診断法の開発にも役割を果たすと考えられる。

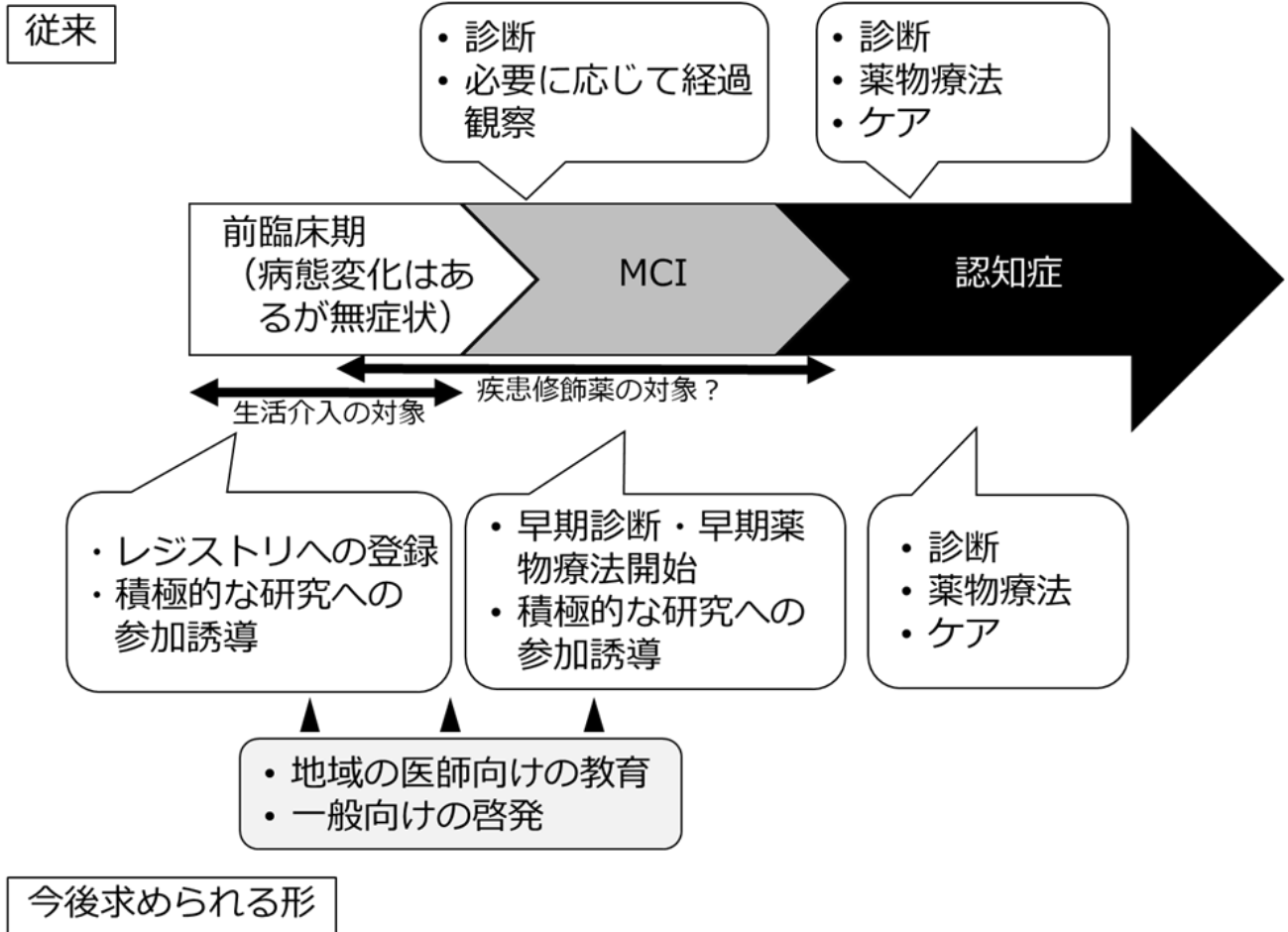
アルツハイマー病は、一部の遺伝性病型を除き原因・発症機構は未だ十分には解明されておらず、研究に使用されてきた実験モデルは、必ずしもヒトにおける病態を正確に再現しているとはいえない。認知症患者由来の臨床情報、画像、脳脊髄液、血液、遺伝子、脳組織、iPS 細胞などの多面的なリソースを統合的に収集し、データやリソースを外部研究者にもシェア可能な枠組みを作って、研究を推進する必要がある。また、認知症疫学・臨床研究拠点と共に病態解明のための疾患研究拠点の整備も必要で、これらの認知症研究拠点ネットワークを構築し、病因・分子病態解明及び治療・予防法開発のための研究を強力に推進する必要がある。

特筆すべきことは、認知症、中でもアルツハイマー病は加齢依存性変性疾患であり生理的加齢変化との共通点も多いことから、その制御すなわち認知症の克服は老化そのものの制御にも連なるものであり、そのインパクトは生物学的にも社会的にもきわめて大きい。

さらに、認知症でもよく見られる高次脳機能障害としての様々な症候、例えば失語、失行、失認、計算障害、見当識障害、判断力障害、遂行力障害、常同行動などの行動異常、幻覚、妄想、うつ状態、無気力、衝動制御障害、睡眠障害などは、様々な精神疾患の症候と共通点が多い。そのため、これらの症候の責任病巣、責任回路・ネットワーク、発現機序を器質的病巣が明確でバイオマーカーが確立している脳神経疾患において解明することは、精神疾患の病態解明にも大きく貢献すると思われる。これには画像研究が特に重要となる。

これらの治療研究に加えて、無症状期から進行期まで認知症を社会で支えるシステムの構築、ケアの体制の確立、そして、それに携わる医療者の育成は、脳神経内科の重要な使命と考える。

認知症に対する研究・治療のパラダイムシフト



(5) 発作性神経疾患（てんかん）

トピックス

- 素因性てんかんではイオンチャネル以外の遺伝子変異が明らかになった。
- 三者間シナプスやネットワーク病態のてんかん原性への関与が明らかになった。
- 抗てんかん原性薬や医工連携による診断技術・デバイスの開発が望まれる。
- ネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療の開発が望まれる。
- てんかん診療拠点病院の全国展開による大規模臨床研究体制の構築と包括的診療体制の整備が必要である。

てんかんは 100 万人単位で発症する頻度の高い脳神経疾患である。超高齢社会の到来で発症率・有病率とも小児・青年と高齢者に 2 峰性の分布となった。生命予後は悪くはないものの誰にでも起こりうる疾患であり、QOL の高い健康・長寿大国を目指すために、我が国としてしっかり取り組むべき疾患であり、正しい予防・治療法を開発し広める事が不可欠と言える。

てんかんは、国民の約 100 人に一人と高頻度に発症する疾患で、完全寛解は未だ困難ではあるが、抗てんかん発作薬の進歩により発作をコントロールすることはかなりできるようになってきた。超高齢社会が進むにつれ、小児・若年発症の患者に加え、脳卒中、認知症や腫瘍などに関連した高齢発症てんかんの増加がさらに見込まれる。治療面では、新規抗てんかん発作薬の登場で合理的多剤併用が可能となり副作用は少なくなってきたものの、未だに約 3 割は薬剤抵抗性（難治）である。抗発作薬はあるが抗てんかん「原性」薬がない現状を反映している。内科治療に加えて、てんかん焦点摘出術やデバイスによる緩和治療まで治療の選択肢は広いが、適切な治療選択を行わないと難治化し、また社会的影響の大きい疾患である。このような現状を踏まえ、脳神経内科医は成人てんかんの内科治療の担い手としてますます貢献が期待される。同時に、行政・関連診療科・他職種と協働して、てんかん支援拠点病院（現在 29 都道府県に限定）や包括的てんかん専門医療施設の整備を全国で展開し、大規模臨床研究体制の構築と患者の就労支援や社会参加を推進することが重要な課題である。世界的にみても、WHO が 2022 年 5 月からの 10 年間にわたる「領域横断的なてんかんと神経疾患の世界行動指針、Intersectoral global action plan on epilepsy and other neurological disorders (IGAP)」を承認し、てんかんにおいては患者の 90% がてんかんは治療可能な脳の病気であることを理解し、80% が適切な抗発作薬を享受することができ、70% が良好に発作が抑制されていることを目指す、という目標が掲げられている。

てんかん病態に関しては、素因性てんかんではイオンチャネルに加えシナプス間隙の分泌タンパクの遺伝子変異やイントロン領域の繰り返し配列の異常延長が明らかとなった。結節性硬化症で注目された mTOR 経路の遺伝性変異（生殖系・体細胞変異）が限局性皮質異形成でも生じることが明らかとなり（mTORopathies）、mTOR 阻害剤などによる precision medicine の可能性から注目される。臨床神経生理・

病理・数理の融合研究から、てんかん発作（急性症候性発作、慢性てんかん）では、ニューロンだけでなく、アストロサイトの積極的関与が明らかとなってきた。マクロレベルでは、脳波・機能的 MRI 同時計測や頭蓋内電極を用いた機能的結合（皮質律動）や因果的結合（皮質皮質間誘発電位）解析から、てんかんのネットワーク病態が明らかとなってきた。てんかん原性の解明には、このような神経回路やネットワークに注目し、エフェクトサイズの大きな遺伝子変異の iPS 細胞、脳オルガノイドや動物モデルの樹立に加え、様々な原因に共通する難治化（てんかん原性の悪化）プロセスの解明が望まれる。高齢発症てんかんは、疫学研究から脳血管障害やアルツハイマー病など変性性認知症と密な連関があることが明らかとなってきた。病態解明に向けて、シナプス過興奮、異常タンパク蓄積、神経血管ユニット障害の関連に焦点を当てた基礎・臨床研究の推進が望まれる。

治療面では、てんかん原性を抑制する根本治療薬（抗てんかん原性薬）の研究が望まれる。また、医工連携から、神経救急の現場や在宅で簡易に使用できる超小型脳波計の開発、脳波診断における AI の活用、発作予知のウェアラブルデバイスの開発、ビッグデータからの個別化治療の推進が期待される。現在、デバイス治療として迷走神経刺激療法（vagus nerve stimulation: VNS）に加え視床前核の脳深部刺激療法（deep brain stimulation : DBS）が保険収載されている。北米では頭蓋内電極でてんかん焦点から発作発射を検知し高頻度電気刺激で介入する応答性神経刺激療法（responsive neurostimulation : RNS）が上市されている。これらの刺激療法は長期の刺激介入により発作抑制率の増加が報告されるが、その機序は未だ明らかでない。頭蓋内電極からの微小な電気刺激による刺激誘発脳電位（皮質皮質間誘発電位）を用いた因果的結合解析からはてんかんネットワーク病態の関与が推定される。ニューロモデュレーション効果の包括的理解には、分子・神経回路・ネットワークレベルでの学際的研究が望まれる。てんかんネットワーク病態の理解からテーラーメイドのニューロモデュレーション治療が可能となれば、薬剤抵抗性てんかん患者の第3の治療として大いに期待される。

てんかん診療医の育成

若年から高齢発症まで、
成人てんかん診療の担い手
である脳神経内科医の育成



てんかん診療 体制の構築

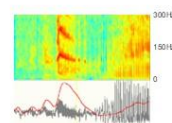


てんかん支援拠点病院の整備による
医療・福祉ネットワークの構築

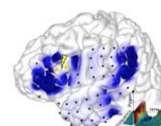
学際的てんかん研究の推進

多階層・学際的な研究開発による
病態解明、診断向上、根本治療薬の開発

AMPA受容体の機能解析
とPET画像研究への展開



広帯域脳波の数理解析や高周
波活動によるてんかん焦点の
バイオマーカー探索



機能的ネットワーク解析に
よる病態解明と脳活動制御
法の開発

最先端のデバイス治療の推進

埋込型の発作感応型脳刺激装置や
深部脳刺激によるニューロモデ
レーションの研究開発



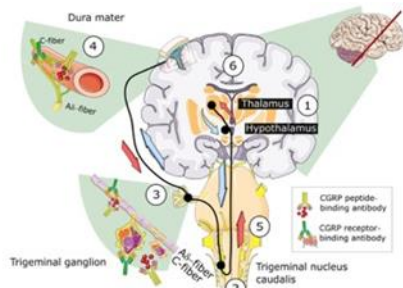
てんかんの 包括的診療・教育・研究の 推進

(6) 発作性神経疾患（頭痛）

トピックス

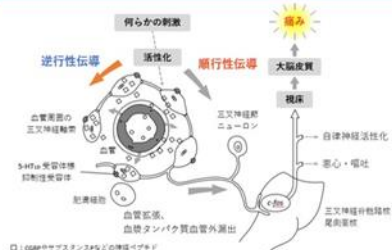
- 抗 CGRP 抗体薬、抗 CGRP 受容体抗体による片頭痛治療がわが国でも承認され成果をあげている。
- 頭痛の診療ガイドライン 2021 が作成公開された。
- 脳機能画像、分子生物学的手法を用いた片頭痛の病態に対する脳科学研究がすすめられており成果をあげている。
- 片頭痛の病態に CGRP や PACAP38 が関与していることが明らかにされ、治療薬開発のターゲットとなっている。

頭痛は、ありふれた症状で大部分の人が経験する。一次性頭痛は頭痛そのものが問題である疾患で片頭痛、緊張型頭痛、群発頭痛を含む三叉神経自律神経性頭痛などに分類されており、未解決の問題が多く残されている。片頭痛は高頻度かつ日常生活の支障が非常に大きい脳神経疾患である。片頭痛の急性期治療は、トリプタンの登場により進展したが対症療法に留まっており、急性期治療薬の使用過多による慢性化が解決すべき課題となっている。トリプタンは血管収縮作用があり虚血性心疾患や脳血管障害のある片頭痛患者には使用できなかったが、安全性の高いラスミジタンが開発され使用可能となっている。三叉神経血管系の神経原性炎症に重要な役割を果たすカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) をターゲットとした薬剤の開発が進められ、抗 CGRP 抗体薬（ガルカネズマブ、フレマネズマブ）、抗 CGRP 受容体抗体薬（エレヌマブ）が片頭痛の予防薬として使用可能となり、片頭痛治療が大きく進展した。さらに低分子の CGRP 拮抗薬（ゲパント）が開発されている。多くの頭痛患者がこれらの新規治療にアクセスでき、その恩恵に浴せる環境を整備する必要がある。研究面では、頭痛の動物モデルの開発、原因遺伝子や関連遺伝子の探索がなされ、原因の一部としてイオンチャネルや神経伝達物質との関連が見いだされている。さらに脳機能画像による痛みの機序に関する研究が進行している。これらを推進し、正確かつ早期の診断を可能とし、より効果的な個別化治療・予防法を開発する必要がある。頭痛性疾患の診断には国際頭痛分類第3版の日本語版が作成されている。また、わが国における頭痛医療の均てん化と標準的治療の普及を推進するために「頭痛の診療ガイドライン 2021」が作成され公開されている。

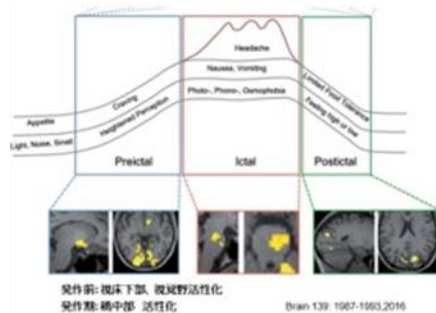
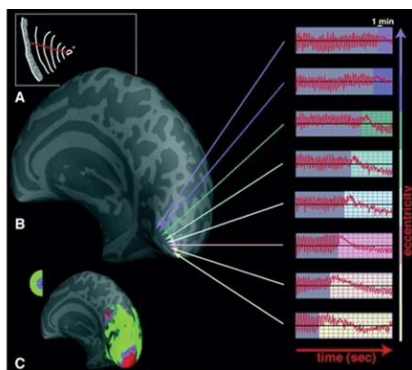


Neurol Clin neurosci 2020;8:120-127

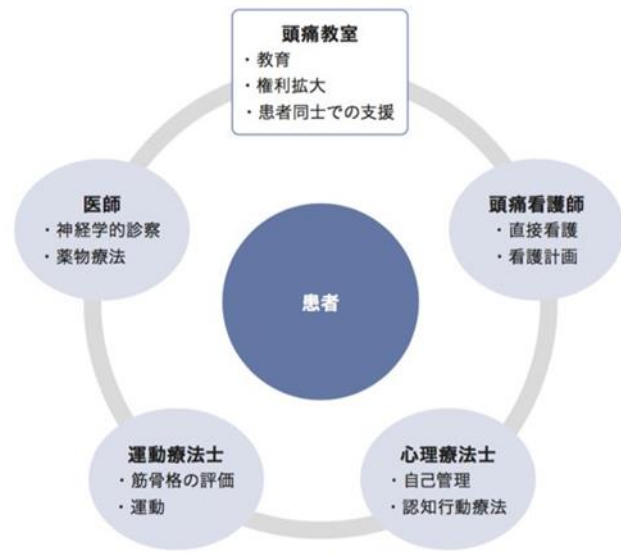
片頭痛の三叉神経血管説



Moskowitz, MA.: Trends Pharmacol Sci. 1992;



Schott, G. D. Brain 2007



すべての職種は頭痛教室にかかわる

集学的プログラム（頭痛の診療ガイドライン2021、p65）

CGRP関連抗体薬

	ガルカネズマブ	エレヌマブ	フレマネズマブ
標的	CGRP	CGRP受容体	CGRP
抗体の種類	ヒト化抗体	ヒト抗体	ヒト化抗体
投与方法	皮下注	皮下注	皮下注
投与頻度	1ヶ月	4週間	4 or 12週間
初回投与量	240mg	70mg	225 or 675mg
2回目以降	120mg	70mg	225 or 675mg

(7) 神経変性疾患

トピックス

- 遺伝性神経筋疾患への核酸医薬・遺伝子治療薬が承認された。
- エクソームシーケンシングの実装により、多くの遺伝性疾患の診断が可能となった。
- タウの PET リガンドが開発された。
- 変性疾患の原因タンパク質について、その構造、物理特性が解明された。
- 変性疾患において、プリオン仮説の実証が進んだ。
- 今後、超早期診断と予後予測を見据えた、レジストリ整備と研究が必要である。
- 今後、核酸個別化治療を見据えた制度整備が必要である。

神経変性疾患領域は、根本治療の幕開けの時代にある。まず、脊髄性筋萎縮症（SMA）に対する核酸医薬、遺伝子治療が実現した。これは、遺伝性の神経変性疾患に対し、人類が初めてその予後を目に見える形で変えた事例である。またデュシェンヌ型筋ジストロフィー症、遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）に対しても核酸医薬が実現した。重要なことは、遺伝性の神経変性疾患に対し、核酸医薬や、遺伝子治療による根本治療原理が確立した事である。この戦略は、理論上、全ての遺伝性神経変性疾患に応用可能である。実際、家族性筋萎縮性側索硬化症、ハンチントン病への核酸医薬の治験も開始され、病原タンパク質の減少が報告されている。また、各家系の変異をターゲットとした個別化された核酸医薬の治験も開始され、究極の個別化医療が実現しようとしている。

この流れの中、希少疾患の治験方法、核酸医薬の治験方法について、いままでの治験とは別の視点で整備される必要がある。また、治療の時代であるからこそ、未発症者の遺伝子診断、治療介入開始時期について、ELSI を洗い出し、社会制度を整備する必要がある。さらに、遺伝性神経変性疾患への究極の治療方法として、体細胞レベルでの遺伝子編集治療も視野に入ってきている。この治療方法に対しても、倫理的、制度的な問題点の洗い出しと、社会制度の整備を進める必要がある。同時に、これらの治療に関する知財獲得を積極的に推進する。来たるべき核酸医薬、遺伝子治療の時代に、我が国が国際的なイニシアチブをとるべく、官民が連携し取り組むことが望まれる。

一方、大多数を占める非遺伝性の孤発性神経変性疾患は、その蓄積するタンパク質が同定され、病態の理解が進んだ。まず、蓄積タンパク質には、液-液相分離という物理特性があることが判明した。液-液相分離という現象は、アミロイド凝集体を作るようなタンパク質や RNA などが分子的相互作用を持って高濃度に集合する現象のことで、多くの神経変性疾患にみられるタンパク質凝集体ができるきっかけになる可能性が示された。また従来蓄積タンパク質が同じでも、異なる病型を取ることが謎とされてきたが、クライオ電顕により、同じタンパク質でも、病原性をもつ状態の高次構造が、疾患毎に異なることが判明した。また、患者の脳内から抽出した凝集体をマウスの脳に打ち込むと、内在性の同一のタンパク質を巻き込んだ凝集の伝播が引き起こされること、さらにはその凝集体の構造は元の患者脳内の

凝集体と類似する構造であることが示された。これらの知見は、神経変性疾患の、いわゆるプリオン仮説を強く示唆する。構造変化や、その伝播に影響を与える要因の検討から、全く新しい治療方法の開発が試みられている。この分野では、生物物理、先端顕微鏡学など、他の領域の科学者の積極的な参入が革新をもたらしている。我が国でも、大型放射光施設 SPring-8 による α -シヌクレイン構造の解明など、他分野の知の積極的な融合が成果を上げている。しかし、未だ十分ではなく、今後、応用物理学者、応用数学者などの、神経病態学分野への積極的な参入を可能とする研究の場の整備と、それを担う人材の育成が望まれる。

また、基礎的な研究から、これらのタンパク質の量の動的平衡状態の乱れが、異常な相転換を誘導することが判明しつつある。この仮説から、これらのタンパク質に対する、抗体療法が提案され、アルツハイマー病に対し、抗アミロイド β 抗体医薬であるレカネマブが、我が国で初めての疾患修飾薬として承認された。同様に、タウ、 α -シヌクレインに対する抗体療法の治験も開始されている。また、タンパク質の安定化作用を持つアルギニンの脊髄小脳失調症に対する治験も国内で行われた。多系統萎縮症に対しては、関連遺伝子解析から候補となったコエンザイム Q10 の治験が行われ、有効性が実証された。一方、我が国では、孤発性神経変性疾患患者由来の多数の iPS が作成され、これらを用いた薬剤スクリーニングにより、候補薬剤が示され、治験が進められている。この様に、現在、様々な治験が、孤発性神経変性疾患に対し進められる時代となった。

治験の時代に入り、神経変性疾患の早期の診断と、正確な予後予測の重要性が改めて認識されている。脳神経疾患では、現在の医療手技で検出できる“いわゆる発症時”では、治療介入には遅いと考えられる。この時期には、すでに多くの神経が失われ、異常タンパク質も広範囲に広がっている。治験を成功させるためには、より早期の介入が必要である。その為には、発症前、もしくは超早期の診断技術の開発が急務である。この目的で、各蓄積タンパク質に対する特異的なリガンドを用いた PET は、期待できる手法である。この分野では、我が国がリガンドの開発で先行している。また、血液や脳脊髄液を用いて、神経細胞死を反映するバイオマーカー、病的タンパク質を増幅し検出する方法の開発が進められている。我が国では、質量分析法を用い、血清からアルツハイマー病の早期診断を可能とする技術が開発された。さらに、パーキンソン病に対して、血清中の α シヌクレインのシードを検出する技術が開発された。今後、超早期、もしくは発症前の非侵襲的な診断技術、そして、その進行を鋭敏に捉える技術の開発が、精力的に推進されるべきである。疾患進行予測や診断に関しては、AI・数理モデルを積極的に導入し、病態機序の数理モデルをふまえた上での、実用性の高い、疾患進行モデルの作成が望まれる。これにより治験がより効率的に進められることが期待される。

神経変性疾患研究には、疾患レジストリが重要である。我が国では、難病法などにより、これらの疾患の患者さんの、医療アクセスが担保されており、大変優れている。しかし、そのレジストリの作成は、残念なことに、不十分である。我が国ではプリオン病や筋ジストロフィー症、ALS、成人 SMA のレジストリが軌道に乗っている。これらを手本とし、今後、日本人に於ける、神経変性疾患のレジストリの整備が望まれる。一方、発症前の先制医療をめざし、我が国でもパーキンソン病やレヴィ小体病の前駆期

コホート研究が行われており、さらなる拡充が望まれる。さらに、生体試料、剖検組織の、バンク化の推進とデータの集約化が必要である。特に、神経病理の研究の場が少なくなりつつあり、早急な対処が必要である。ヒト神経組織を用いた研究の重要性は、全く失われていない。死後組織の集積は、わが国に優位性があり、量・質共に国際的に牽引してきた分野である。事実、我が国の良質な脳病理検体を用いたクライオ電顕から、疾患タイプ特異的な凝集体構造の違いが見出されている。しかし、近年、この分野での人材育成が困難となっている。この優位性を失わない為に、研究の場の整備と、人材の育成が急務である。

ゲノム解析研究によって、ほぼすべての遺伝性神経変性疾患の遺伝子が単離され、孤発性神経変性疾患の関連遺伝子群も単離された。これらの遺伝子から、各々の疾患の、病態分子ネットワークが明確となった。現在、明らかとなったネットワークの各分子をターゲットとした治療方法の開発が試みられている。また、これらの遺伝情報は、早期診断や病態予測にも寄与すると考えられ、がんゲノム解析の様な情報の集約化が必須である。

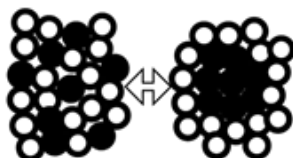
一方、神経変性疾患の病態研究は、グリア細胞、脳小血管、排泄系など、神経以外の組織の寄与が明らかとなった。米国では、神経変性疾患への脳小血管の寄与、免疫系の寄与について、過去 10 年、強く推進を図り、この分野の世界的な研究を牽引している。しかし、我が国では、脳循環系、免疫系の研究者と、変性疾患の研究者との交流が少なく、これらの分野横断型の研究のより一層の拡充が必要である。これらの解析には、一分子解析、マルチオミックス解析、シングルセル解析、二光子励起レーザー顕微鏡、透明化技術、先端画像解析技術などが必須であり、免疫学、循環学、組織学などの知識を総合する必要がある。また生化学解析で得られるデータ量は爆発的に増加しており、データ駆動型の解析には数学的解析が必須である。このように、より多分野の知識が必要とされ、さらに、モデル動物研究と、ヒト研究を融合していく必要がある。今後の病態研究は、より広い視野でこれらの研究を鳥瞰、統合していく必要がある。現在の AMED を中心とした疾患研究支援は非常に狭い成果主導型であり、このような融合型の研究領域の育成にはそぐわない。このような融合領域の形成と育成の為に、探索的であり、かつ融合型の研究支援制度が強く望まれる。

一方、失われた神経機能・神経細胞に対するリハビリテーションや再生医療による治療も重要である。リハビリテーションとしては、我が国で開発されたサイバニクスによる随意運動障害治療の、さらなる普及・研究が期待される。また再生医療に関しては、パーキンソン病に対し、iPS 細胞を用いた細胞移植・再生治療の治験が開始され、その成果が期待される。また MR ガイド下集束超音波療法による回路操作を用いた、運動障害の改善治療方法の研究も進んでいる。

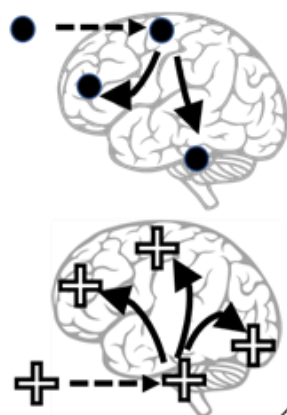
神経変性疾患への治療の扉が開く

基礎病態研究

液-液相分離

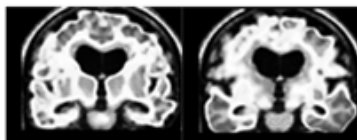


プリオン仮説の実証



診断技術

タウPET



Alzheimer病の血液診断



エクソームシーケンス



治療革新

核酸医薬・遺伝子治療薬



DMD : Duchenne muscular dystrophy

治療の時代に必要とされること

- ・ 超早期精緻診断
- ・ レジストリーの整備
- ・ 個別化治療を見据えた制度整備

(8) 神経感染症

トピックス

- マルチプレックス PCR である髄膜炎・脳炎パネルが承認され神経感染症の臨床診断に実用化されている。
- ワクチン定期接種化によりインフルエンザ菌髄膜炎症例はほぼなくなったが、肺炎球菌においてはワクチンでカバーされていない血清型感染症が増加しているため、新規ワクチンの導入が準備されている。
- 自己免疫性脳炎に関わる種々の神経細胞表面抗原と臨床スペクトラムが解明されつつあり、国内でも自己免疫性脳炎を対象にした臨床試験が進められている。

髄膜炎・脳炎は、重症化すると恒久的な脳損傷による重篤な後遺症、さらには致死性転帰も招くことがあるため、迅速な診断と早期に的確な治療を開始することが必要な Neurological Emergency の疾患として位置づけられている。髄膜炎・脳炎に対する抗菌薬や抗ウイルス薬の治療が進歩したが、原因は細菌、ウイルス、結核、真菌など感染症のほか自己免疫機序によるものなど多岐にわたるうえ、臨床現場では速やかに原因病原体を同定することが困難な時も少なくなく、必ずしも満足すべき治療成績は得られていない。以上を踏まえて髄膜炎・脳炎の診療では、年齢や基礎疾患などから原因微生物を考え、推定される原因微生物をカバーする初期治療 (Empiric Therapy) をできるだけ早期に開始することが最優先であり、原因微生物の同定後に確定的治療 (Definitive Therapy) につなげる必要がある。これまで一部の病原体に対する PCR 法が臨床診断に用いられてきたが、2022 年に保険収載された FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルは約 1 時間でウイルス、細菌、真菌を含む計 14 種の病原体を検出できるマルチプレックス PCR であり臨床的有用性が高く実用化されている。ただし、結核菌を含めて FilmArray 髄膜炎・脳炎パネルに含まれていない病原体もあるため、従来法との相補的な診断は必要である。また、メタゲノム次世代シーケンシング技術など新たな診断技術の開発にも取り組みを続ける必要がある。

Haemophilus influenzae type b (Hib) ワクチンと 13 価結合型 *S. pneumoniae* ワクチン (PCV13) の定期接種化により Hib 髄膜炎の症例はほぼ消失した。一方、肺炎球菌では PCV13 でカバーできない血清型による感染症が増加し罹患率の減少は約 60%にとどまっている。PCV13 非含有血清型の中には相対的に侵襲性が比較的高く、重篤な臨床転帰との関連を指摘されている血清型も報告されているため、より幅広い血清型の肺炎球菌に有効な新規ワクチン開発が試みられている。その中で 2022 年に PCV15 が国内薬事承認され高齢者または肺炎球菌に罹患するリスクが高いと考えられる成人を対象として任意接種が可能となり、2024 年 4 月からは小児の定期接種に導入されている。また 2024 年 3 月には PCV20 が国内で製造販売承認され使用に向けて準備されており、海外では多価結合型ワクチンの開発も進められている。抗補体モノクローナル抗体製剤の使用は、髄膜炎菌感染症の発生リスクを 1,000~2,000 倍増加させると

され、治療患者には事前の髄膜炎菌ワクチン接種が求められるが、完全予防は難しい。そのため、患者と医療者に対する疾患啓発、早期受診と迅速治療の重要性など髄膜炎菌感染症リスク管理を周知する必要がある。今後も神経疾患、中でも神経免疫疾患に対する分子標的薬の使用が増加することが見込まれるため、感染症リスク対策に一層取り組む必要があると考えられる。

急性脳炎の原因は約 40%が感染性脳炎であり、単純ヘルペスウイルスは全体の約 20%を占めることから、抗ウイルス薬による早期治療の重要性がすでに認識されている。しかし、原因不明例は約半数に上り、最近では原因不明とされてきた脳炎患者の中から、N-methyl-d-aspartate 型グルタミン酸 (NMDA) 受容体を含む脳神経細胞表面の受容体や膜蛋白に対する抗体群（神経細胞表面抗体群）が関与する自己免疫性脳炎があることが判明している。自己免疫性脳炎は急性脳炎の 20～30%を占める実態も明らかになり、急性脳炎における重要な鑑別疾患となっている。神経細胞膜表面蛋白を標的とする自己抗体群が神経細胞障害を引き起こすメカニズムとして、これらの抗体群が細胞表面標的蛋白の発現を可逆的に低下させることが見いだされており、免疫療法の遅れが重症化や転帰不良につながる。そのため、第 1 選択治療として副腎皮質ステロイドや免疫グロブリン療法を開始し、第 1 選択治療の効果が不十分な場合は、第 2 選択治療としてシクロホスファミドやリツキシマブの免疫抑制薬を使用することが海外の報告をもとに推奨されている。しかし、これらの薬剤はいずれもわが国では保険未承認であり、特に日本の臨床現場でリツキシマブを使用することは難しい状況である。国内では 2024 年 3 月時点で、自己免疫性脳炎に対する免疫グロブリン療法、NMDAR 抗体陽性または LGI1 抗体陽性の自己免疫性脳炎を対象にしたサトラリズマブの臨床試験が進行している。

神経感染症の治療は、単に病原体に対する治療のみでは不十分であり、感染に伴って生じる宿主免疫応答などの生体防御機構に対する治療も必要があることが明らかになってきている。また、単純ヘルペス脳炎などウイルス感染症を契機に神経細胞表面抗体が産生され、自己免疫性脳炎として脳炎が再発することがあることも判明している。今後は、神経感染症と自己免疫性脳炎を統合的に捉えた早期診断法の開発と診療アルゴリズムの構築が求められる。また、治療成績をさらに向上させるためには、病原体に対する新規薬剤の開発に加え、感染と免疫系のクロストークの解明と発症病態に基づいた新たな治療戦略の策定が必要である。

(9) COVID-19

トピックス

- オミクロン株派生型による感染であっても、脳炎・脳症や脳卒中などの神経筋合併症を認め、予後が不良となる。
- 長期間症状が持続する患者（いわゆる long COVID）やワクチン後の副反応においても、神経筋領域の症候や疾患が多い。
- long COVID、ワクチン後副反応に対する病態解明と、診療体制ならびに治療法の確立は総力を上げて取り組むべき課題である。

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）では、急性期において頭痛やめまい、筋痛、嗅覚・味覚障害などの神経筋症状をしばしば認める。また脳炎・脳症から脳卒中、運動異常症、末梢神経障害、筋炎に至るまで、きわめて多彩な神経筋合併症をきたしうる。これらの合併症のうち、脳炎・脳症や脳卒中等を認める場合、生命予後は不良となる。オミクロン株派生型による感染であっても、免疫力の低下した高齢者や何らかの併存疾患を有する患者、ワクチン未接種者などでは生じうる。これらの合併症の病態機序としては、SARS-CoV-2 ウイルスの脳や血管への直接感染、血液脳関門の破綻、血栓形成、サイトカイン血症や自己抗体による間接的な神経障害などが関与する可能性が示唆されている。患者の予後を改善するためには、個々の合併症の病態を解明すること、ならびにその病態にあった治療法を確立する臨床試験の推進が我が国でも求められる。

また感染後、長期間症状が持続する患者が存在する。COVID-19 では発症から 4 週までを急性期、4 週から 12 週までを亜急性期、それ以降を慢性期と呼ぶが、このうち亜急性期と慢性期の症状を合わせて long COVID、もしくは急性期後 COVID-19 症候群と呼ぶ。また世界保健機関（WHO）は post COVID-19 condition という名称を提唱している。具体的な症候としては関節痛、咳、呼吸苦、動悸、胸痛、脱毛に加え、brain fog、物忘れ、慢性疲労、頭痛、しびれ・疼痛、嗅覚・味覚障害、筋痛などの神経筋症状を呈する。brain fog は「脳の中に霧がかかったような」状態になる認知機能障害の一種で、記憶障害、知的明晰さの欠如、集中力不足、精神的な疲労などが生じる。慢性疲労は持続性で、日常生活や就業が困難になることもあり、筋痛性脳脊髄炎/慢性疲労症候群との類似性も指摘されている。感染者数の増加に伴いこれらの後遺症を呈する患者は増加の一途をたどり、社会的な損失も大きいものと推測される。特に COVID-19 の罹患が将来の認知症発症の危険因子となることを示す複数の報告がなされている。推進すべき研究としては、まずこれらの患者に対する診療体制とケアモデルを確立することが挙げられる。かかりつけ医と脳神経内科専門医の役割や連携方法を構築することは喫緊の課題と言える。具体的には適切な問診と検査、そして検査異常を認めた場合と認めない場合の対処法や連携を確立する必要がある。また薬物療法を開発するためには病態機序の解明が不可欠である。これまで long COVID の病態機序として、組織内に残存するウイルス抗原・RNA により引き起こされる慢性炎症、急性ウイルス感染後に誘

発される自己免疫、細菌叢またはウイルス叢の **dysbiosis**、未修復組織傷害などが指摘されているが、今後の一層の解明が求められる。そのうえで、病態機序に基づく治療の有効性を検証するための臨床試験を推進する必要がある。加えて **long COVID** の発症を予測する危険因子や、診断や重症度、治療効果を判定するためのバイオマーカーを同定する必要がある。これらを行うためには、海外における研究が示したように、**Electronic Health Record (EHR)** を用いた大規模な患者登録システムが必要であり、我が国でも速やかな導入・整備が求められる。

ワクチン後の副反応に対する研究も必要である。ワクチンは **long COVID** の発生を抑制することが明らかにされたが、一方で副反応もきたす。具体的には心筋炎、心膜炎、ギラン・バレー症候群、脳静脈洞血栓症、若年女子に多い機能性運動障害などがある。神経領域の副反応が多く、病態や治療法の開発を進める必要がある。**Long COVID** と同様に診療体制を確立すること、病態を解明し、治療法や予防法につなげることが求められる。

(10) 免疫介在性神経疾患

トピックス

- 免疫学的な病態（自己抗体など）に基づく診断学が実践されるようになった。
- 長期予後を見据えた病態修飾もできるようになった。
- 特定のリンパ球や補体・サイトカインなどを標的とした分子標的薬剤の開発が進められている。
- 治療リスクを最小化する方法論の確立や、我が国における疾患レジストリの充実とリバース・トランスレーショナルリサーチの促進が必要である。
- モノクローナル抗体などのバイオ医薬品が治療に利用可能となった。
- 大型血管炎の診断に FDG-PET が保険適用となった。
- 研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

多発性硬化症（MS）、重症筋無力症（MG）などの免疫機序を介した神経難病（神経免疫疾患）は、我が国の生活の欧米化などに伴い、急速に増加してきている。神経免疫疾患の診断マーカーとしては、従来からよく知られている MG のアセチルコリン受容体抗体や MuSK 抗体に加えて、ギラン・バレー症候群のガングリオンド抗体、視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）のアクアポリン 4 抗体、免疫介在性脳炎などの NMDA 受容体抗体や LGI1/Caspr2 抗体、封入体筋炎の cN1A 抗体、壊死性ミオパチーの SRP 抗体や HMGCR 抗体、自己免疫性自律神経節障害の gAChR 抗体など、続々と新しい自己抗体が発見され、その分子病態の解明が進むとともに、従来、免疫機序が想定されていなかった脳神経疾患においても、関連する自己抗体が発見されるなど、免疫介在性の脳神経疾患の範囲は拡大しつつある。あるいは MOG 抗体関連疾患のように、自己抗体を基点とした診断名の再編を試みる動きもある。さらに、がん領域における PD-1 抗体に代表される免疫チェックポイント阻害薬の台頭により、治療合併症として生じる免疫介在性の脳神経疾患も増加している。

これら神経免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤などの従来の選択肢に加えて、近年、分子標的薬の開発が進み、新たな選択肢が急速に増加している。たとえば MS では $\alpha 4$ インテグリンを標的とするナタリズマブや CD20 を標的とするオファツムマブ、MG や NMOSD では補体 C5 を標的とするエクリズマブ・ラブリズマブが上市され、さらに MG には補体 C5 を標的とするジルコプラン、胎児性 Fc 受容体（FcRn）を標的とするエフガルチギモドやロザノリキシズマブ、NMOSD には IL-6 受容体を標的とするサトラリズマブや CD19 を標的とするイネビリズマブも上市され、CD20 を標的とするリツキシマブの効能にも NMOSD の再発予防が追加された。さらに新たな分子標的薬の臨床開発も進められている。新しい治療薬の確立により、より強力な、あるいは新たな病態修飾効果が得られる一方で、進行性多巣性白質脳症や侵襲性髄膜炎菌感染症などの治療薬特異的な合併症も生じており、治療に伴うリスクマネジメントが求められるようになっている。

神経免疫疾患は、総じてライフスタイルの変化の影響を大きく受けるので、引き続き全国的な疫学的動向を、臨床疫学調査によって絶えず監視していくことが不可欠である。同時に疾病自然史、各治療薬の長期的な病態修飾効果の実態把握やリスク管理のため、従来から実施されている定期的な全国臨床疫学調査に加えて、喫緊に疾患レジストリを構築する必要がある。我が国固有の疾患データを基に、診断、治療反応性、予後予測などのバイオマーカーやアルゴリズムを見出し、個別化医療の実装へ繋げることが重要である。これには、臨床情報と連動した、従来の自己抗体や HLA などの免疫学的分子の系統的な探索、GWAS やエピゲノム解析などの遺伝学的な網羅的解析に加え、一細胞オミクス・空間オミクス解析を展開することにより、基礎的病態研究にとどまらず、創薬などへ臨床応用できる可能性がある。さらに、これら包括的な疾患レジストリを用いて、アジアや欧米の研究機関との共同研究により人種による異同等を解明することが望まれる。特に中枢神経系疾患においては、加えて MRI や PET などの構造ないし機能に関する画像データを同時に対比させていくことが重要である。すでに慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）および NMOSD については疾患レジストリ登録がそれぞれ開始された。これまで同様に基礎研究に根ざしたトランスレーショナルリサーチを推し進めつつ、臨床医学より得られたデータに基づくリバーズ・トランスレーショナルリサーチを促進し、これらの有機的な連携を通じて、診断・治療の最適化と、unmet medical needs の抽出とそれに対する革新的治療の開発を可能にすることが重要である。

全身的な免疫・炎症病態は同時に神経系を侵すことがある。これらの疾患は近年の分子標的薬の発達により特異的な治療方法が開発される可能性があり、より精力的な疾患の集積が重要である。中枢神経を主として標的とする疾患には、ベーチェット病、全身性エリテマトーデス、橋本脳症、スーイット病、末梢神経を標的とする疾患にはシェーグレン症候群、筋を標的とする疾患には多発筋炎・皮膚筋炎がある。サルコイドーシスは、中枢神経、末梢神経、筋のいずれも標的とし得る。血管を侵し、神経障害を来す疾患は、大血管を主座とする高安動脈炎、巨細胞動脈炎、中血管を主座とする結節性多発動脈炎、小血管を主座とする ANCA 関連血管炎（顕微鏡的多発血管炎、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、多発血管炎性肉芽腫症）などがある。その他、血栓により中枢神経症状を来す抗リン脂質抗体症候群や、リウマチ性多発筋痛症、RS3PE（Remitting Seronegative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema）症候群などがある。近年この分野では好酸球性多発血管炎性肉芽腫症に対する抗 IL-5 抗体などモノクローナル抗体を含むバイオ医薬品の開発が急速に進んでおり、治療の選択肢が広がった。一方診断においても 2018 年から高安動脈炎、巨細胞動脈炎に対する FDG-PET 検査が保険適用となった。今後適切な診断・治療により良好な転帰が期待できる症例が増えると予想される。

これらは、全身疾患であるため、多くの臓器別の専門家が参画しているが、脳神経内科医の関与は十分ではない。しかし、神経病変は、ADL と QOL に最も大きく影響を与える。また、脳・神経系の免疫システムは全身のそれとは異なる。これらの点から、臨床面、基礎面で、より多くの脳神経内科医の参加と貢献が必要である。症例、リソースの集積を念頭に置いた、研究拠点整備と、他学会との連携を推進する環境を整える必要がある。

(11) 末梢神経疾患

トピックス

- 遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドニューロパチー）の予後が siRNA 治療薬により改善しつつある。
- 慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー（CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（MMN）、ギラン・バレー症候群（GBS）の国内ガイドラインが改訂された。
- CIDP、ギラン・バレー症候群における生物学的製剤の開発が進んでいる。
- CIDP のレジストリが構築され登録が進められている。

末梢神経は中枢神経系（脳・脊髄）と末梢効果器（筋肉、感覚受容器など）を結ぶ伝導路である。末梢神経の障害（ニューロパチー）は筋萎縮・筋力低下、感覚障害（しびれ感、痛み、無感覚）、自律神経障害（たちくらみ、発汗障害、陰萎など）などの症候としてあらわれる。いずれも患者の ADL と QOL を大きく損ない、また、咽頭・喉頭筋や呼吸筋の麻痺は嚥下障害や呼吸障害をきたし致命的となりうる重要な疾患群である。しかし、患者の治療という観点からは、まだ不十分な現況にあると言わざるを得ない。この原因は、①原因疾患が **common disease** から希少疾患まで極めて多岐にわたるため、治療の大前提となる正確な診断のためには、現状で大きく不足している脳神経内科専門医による診察・検査が必須であること、②疾患特異的な治療法が確立した疾患がまだ少数にとどまっていること、③重篤な疾患の多くは希少疾患であり、病態解明及び医薬品開発が困難であることの3点に集約することができる。

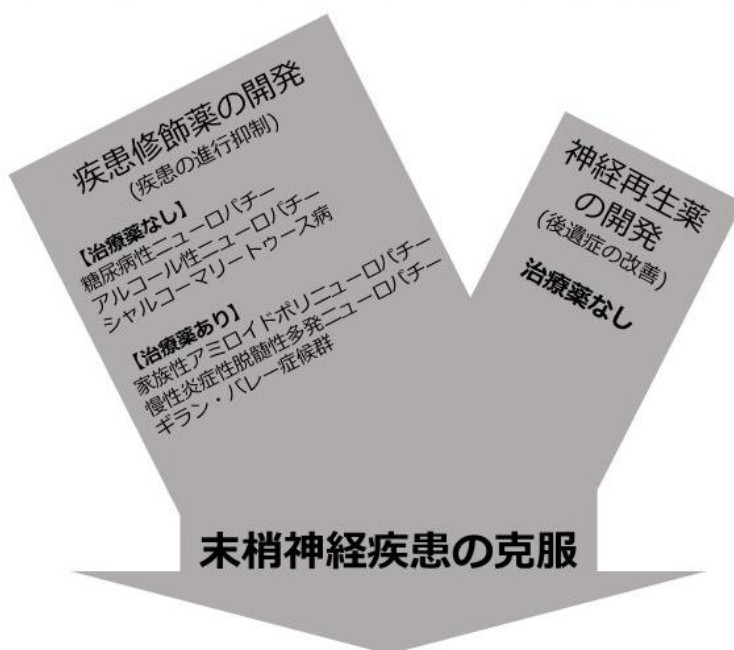
末梢神経障害は脳神経内科外来の初診患者の約 10%強を占め、わが国での患者数は約 1,000 万人と推定される重要な疾患群である。なかでも患者数の多い **common disease** は糖尿病性ニューロパチー（国内推定患者数 430 万人）とアルコール性ニューロパチー（同 220 万人）の2つである。高血糖、大量飲酒などの直接的原因の排除が第一義的な治療法であるが、多くの患者はこの目標が十分に達成できず、ニューロパチーの進行によって足壊疽、足切断などを余儀なくされている。特に有病者数の多い、糖尿病性ニューロパチーについては、疾患修飾薬の開発が急務である。

その他の主要な末梢神経疾患として、シャルコー・マリー・トゥース病、遺伝性 ATTRv アミロイドーシスなどの遺伝性末梢神経疾患、ギラン・バレー症候群（GBS）や CIDP などの炎症性末梢神経疾患などがある。遺伝性末梢神経疾患に対しては、次世代シーケンサーを駆使して、診断できる遺伝子変異のさらなる拡充を図るとともに、分子病態の解明に基づいた疾患修飾薬の開発が必要である。遺伝性 ATTR アミロイドーシス（家族性アミロイドポリニューロパチー）については、主要な原因となっているトランスサイレチン（TTR）の4量体の解離及び変性を抑制することでアミロイド形成を阻害するタフアミジスメグルミン、変異 TTR mRNA を抑制する siRNA 治療薬が実用化され、予後が大きく改善しつつある。現在、次世代の siRNA やアンチセンス核酸などの核酸医薬やゲノム編集による治験が進行しており、今後の更なる発展が期待される。炎症性末梢神経疾患においては、CIDP、GBS に対する分子標的治療薬

の開発が進められつつある。CIDP に関しては、今後の病態解明、医薬品開発、エビデンス創出を促進するため、オールジャパン体制の症例レジストリが設立され、症例登録が進められている。また、CIDP・MMN のガイドライン、GBS のガイドラインの改定が、日本神経学会主導で行われた。

上記の診断や疾患修飾薬開発の取り組みに加え、進行した神経障害による後遺症の改善には、末梢神経再生を促す治療薬の創薬が必要である。神経栄養因子の創薬や、血液神経関門を越えて同因子を末梢神経実質内へ運搬する技術の開発、末梢神経幹内への神経幹細胞移植による神経再生技術の確立などが必要である。疾患修飾薬による原疾患の進行の抑制と神経再生の促進の両輪の実現により、末梢神経疾患は克服を目指すことが可能となる。

末梢神経疾患の治療の現状と今後の方向性



(12) 筋疾患

トピックス

- わが国で見いだされた疾患である眼咽頭遠位型ミオパチーの原因が、3塩基リピート伸長変異であることが明らかとなった。本研究では、同一モチーフのリピート伸長変異が臨床像の類似した疾患を引き起こすという新規の概念を明らかとし、また既存の疾患概念を大きく変えることとなった。
- 今後さらに神経筋疾患におけるリピート伸長変異の同定が進むと考えられ、ロングリードシーケンスを含めた研究体制の整備が必要である。
- 遠位型ミオパチー治療のためのアセノイラミン酸が、厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。
- デュシェンヌ型筋ジストロフィーの治療が、エクソン53スキップを誘導する核酸医薬品、ビルトラルセンにより可能となった。加えて、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ治療薬の開発が日本と欧米を中心に行われている。
- 米国では、デュシェンヌ型筋ジストロフィー向けにアデノ随伴ウイルスベクターを使用した遺伝子治療薬 Elevidys が認可された。
- さらに、筋ジストロフィー治療を目指すゲノム編集薬を含む遺伝子治療の研究開発が進展している。
- ビルトラルセンの市販後の安全性および有効性の評価継続に加え、新規遺伝子治療の開発に向けた治験実施体制の整備が必要である。

筋疾患の患者数は末梢神経疾患と比較して少ないが、疾病が多岐にわたる上に特異的な治療法が確立している疾患はほとんどなく、克服研究への期待が最も高い分野の一つである。縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー（GNE ミオパチー）では、シアル酸の一種であるアセノイラミン酸による新規治療法の開発がアカデミア主導で進められ、2024年2月に厚生労働省の審査部会を通過し、2024年3月に承認された。小児最多のデュシェンヌ型筋ジストロフィー（DMD）では、ステロイド治療が保健適用されていることに加えて、わが国ではスプライシングを調整してエクソン53スキップを誘導する、ビルトラルセンが国産初の核酸医薬品として条件付き早期承認された。ただし、ビルトラルセンによる治療対象はDMDの8%に限定されるため、わが国では治療対象の拡大のため、エクソン44、50、51などを対象としたエクソン・スキップ薬の開発が進められている。日本人に特有の福山型先天性筋ジストロフィーでは、ステロイド治療と核酸医薬品の臨床試験が実施されている。成人に多い筋強直性ジストロフィー・タイプ1では、エリスロマイシンの有用性を検証する医師主導治験が成功裏に終了したことに加え、ギャップ

マー型アンチセンス核酸医薬に加えて、筋組織への移行性を付加した siRNA 医薬の開発が進んでいる。また、多発筋炎、皮膚筋炎に代表される炎症性筋疾患では、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が標準的治療として広く施行されているが、多くの患者は後遺症としての筋力低下を残し、日常生活に制限を余儀なくされている。遺伝性疾患が多いが、病因に基づいた新規治療法開発に加えて、変性・炎症によって失われた筋組織の補填としての筋芽細胞の移植や iPS 細胞を用いた骨格筋再生技術確立が求められる。また、抗炎症効果を企図した間葉系幹細胞の移植などの技術推進も重要である。これは、高齢者にみられるサルコペニアに対する治療としても重要であり、高齢期の豊かな生活の確保のために強力に推進することが必要である。

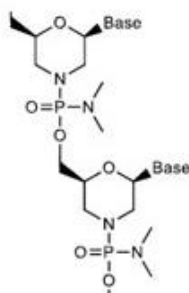
デュシェンヌ型筋ジストロフィーがビルトラルセンで治療できるようになった

ビルトラルセン (NS-065/NCNP-01, VILTEPSO®) の製造販売承認
 国産初の核酸医薬品、国産初の筋ジストロフィー治療薬
 エクソン・スキップ (薬理) 作用を有し筋ジストロフィーの進行を抑制し得る
 審査報告書で、本剤の運動機能に対する有効性について、一定の評価を得た

デュシェンヌ型
筋ジストロフィー患児



出典：埜中征哉
臨床のための筋病理 第4版



ビルトラルセン

- ・モルフォリノ化合物
- ・エクソン53スキップを誘導
- ・80 mg/kgの用量で1回/週
経静脈点滴投与

UMIN: 000010964
 ClinicalTrials.gov: NCT02081625
 Science Translational Medicine,
 2018

ビルトラルセンは以下の対象品目

- 2019年8月 希少疾病用医薬品の指定制度
- 2019年11月 条件付き早期承認制度
- 2020年2月 米FDAが新薬承認申請を承認

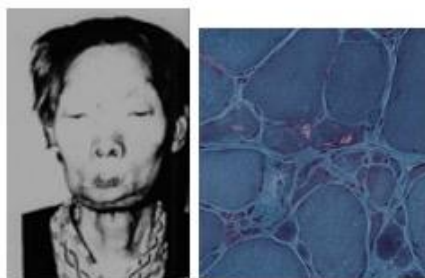
1977年にわが国で里吉らにより疾患概念が確立された、眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM) について、その原因が *LRP12* の 5'非翻訳領域に存在する CGG リピート伸長変異であることが明らかとなった。CGC リピート伸長が関連する疾患としては、脆弱 X 関連振戦・失調症候群 (FXTAS)、神経核内封入体病 (NIID)、白質脳症を伴う眼咽頭型ミオパチー (OPML)、眼咽頭遠位型ミオパチーなどが知られている。従来別個の疾患と考えられていたこれらの疾患が、詳細な臨床的な分析によりその臨床像にオーバーラップが存在することに気づかれたことから、それぞれ別の遺伝子上に CGG という同一モチーフのリピート伸長変異が起きることが原因であると発見された。このことから、リピートモチーフと表現型の間に強い関連があるというリピートモチーフ・表現型関連という新規の概念を提唱すると共に、これらの疾患に共通する病態機構の存在が考えられるという意味で疾患概念を大きく変えるものであった。その後も次々に、CGG もしくは CCG リピート伸長変異が同定されており、これらのリピート伸長変異

による毒性獲得の機序が想定されている。

本研究は、非翻訳領域のリピート伸長変異が近年多くの疾患で見いだされ、時には孤発例の発症原因をも説明できることが明らかとなってきたことを背景に、臨床の教室において人材育成、リソースの蓄積から最先端のゲノム研究を行える体制までを整えてきたことが重要であることを示している。

このようなリピート伸長変異は、遺伝性の神経筋疾患のみならず、孤発性神経筋疾患ならびに神経筋疾患以外の頻度の高い疾患（common disease）にも関係している可能性が考えられる。ロングリードシーケンサーの積極的な活用により、リピート伸長変異と疾患との関連がさらに明らかにされると予想される。また、リピート伸長変異による疾患は核酸医薬などによる治療の良い標的になると考えられ、効果的な治療法開発に直結すると期待される。

眼咽頭遠位型ミオパチー (OPDM)



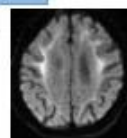
Satoyoshi & Kinoshita 縁取り空胞
Arch Neurol 1977

- 1977年に本邦で疾患概念が確立
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 眼瞼下垂、眼球運動制限、顔面・咽頭・四肢遠位優位の筋力低下
- 筋生検で、筋原性変化に加えて縁取り空胞を呈することが特徴的
- *LRP12*, *LOC642361/NUTM2B-AS1*, *GIPC1*, *RILPL1*, *ABCD3*のCGG/CCGリピート伸長による

神経核内封入体病 (NIID)

- 核内に封入体が生じる疾患として定義
- 多くが常染色体優性遺伝もしくは孤発例
- 成人発症
- 本邦で、皮膚生検でも核内封入体が認められることが明らかとなり診断が一気に進んだ
- *NOTCH2NLC*のCGG/GGCリピート伸長変異が原因であることが明らかとなった

特徴的なMRI所見
(拡散強調像)



皮膚生検で認められた核内封入体



リピートモチーフ・表現型関連

CGG/CCGリピート伸長が引き起こす
新規疾患スペクトラム



- CGG/CCGリピート伸長変異により白質脳症、末梢神経障害から眼咽頭型ミオパチーが生じることが明らかとなった
- 元々別個と考えられていたこれらの疾患が一つの疾患スペクトラムであることが明らかとなった

提言初版作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

阿部 康二、宇川 義一、梶 龍児、亀井 聡、神田 隆、吉良 潤一、楠 進、
鈴木 則宏、祖父江 元、高橋 良輔、辻 省次、中島 健二、西澤 正豊、服部 信孝、
福山 秀直、水澤 英洋、峰松 一夫、村山 繁雄、望月 秀樹、山田 正仁

提言 2024 作成メンバー

(50 音順)

(日本神経学会会員)

<将来構想委員会>

青木 正志、磯部 紀子、井上 治久、岩坪 威、上野 祐司、宇川 義一、
大山 彦光、岡澤 均、小野 賢二郎、小野寺 理、勝野 雅央、河内 泉、
桑原 宏哉、下畑 享良、高橋 祐二、高橋 良輔、辻野 彰、戸田 達史、
永井 義隆、中原 仁、波田野 琢、松本 理器、三澤 園子、水澤 英洋、
村山 繁雄、望月 秀樹、八木田 佳樹、山中 宏二、山本 晴子、横田 隆徳、
渡辺 宏久

<協力者>

青木 吉嗣、石浦 浩之、和泉 唯信、小池 春樹、島田 斉、竹島 多賀夫、
徳田 隆彦、中嶋 秀人、矢部一郎、日本神経学会てんかんセクション

多発性硬化症・ 視神経脊髄炎 スペクトラム障害 診療ガイドライン

2023

監修 日本神経学会

編集 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害
診療ガイドライン」作成委員会



多発性硬化症・ 視神経脊髄炎 スペクトラム障害 診療ガイドライン **2023**

監修 日本神経学会

編集 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害
診療ガイドライン」作成委員会



多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害

診療ガイドライン 2023

発行 2023年9月1日 第1版第1刷©

監修 日本神経学会

編集 「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害
診療ガイドライン」作成委員会

発行者 株式会社 医学書院

代表取締役 金原 俊

〒113-8719 東京都文京区本郷 1-28-23

電話 03-3817-5600(社内案内)

印刷・製本 三美印刷

本書の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・貸与権・公衆送信権(送信可能化権を含む)は株式会社医学書院が保有します。

ISBN978-4-260-05353-2

本書を無断で複製する行為(複写、スキャン、デジタルデータ化など)は、「私的使用のための複製」など著作権法上の限られた例外を除き禁じられています。大学、病院、診療所、企業などにおいて、業務上使用する目的(診療、研究活動を含む)で上記の行為を行うことは、その使用範囲が内部的であっても、私的使用には該当せず、違法です。また私的使用に該当する場合であっても、代行業者等の第三者に依頼して上記の行為を行うことは違法となります。

JCOPY (出版者著作権管理機構 委託出版物)

本書の無断複製は著作権法上での例外を除き禁じられています。複製される場合は、そのつど事前に、出版者著作権管理機構(電話 03-5244-5088, FAX 03-5244-5089, info@jcopy.or.jp)の許諾を得てください。

執筆者一覧

監修

日本神経学会

協力

日本神経免疫学会

日本神経治療学会

厚生労働科学研究「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班

編集

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会

委員長

新野 正明 国立病院機構 北海道医療センター 臨床研究部 部長

副委員長

磯部 紀子 九州大学大学院 医学研究院 神経内科学 教授

委員（50 音順）

荒木 学	河北医療財団 河北総合病院 脳神経内科 部長
大橋 高志	鎌ヶ谷総合病院 脳神経内科 部長
岡本 智子	国立精神・神経医療研究センター病院 脳神経内科 副部長
荻野 美恵子	国際医療福祉大学 医学部 医学教育統括センター 教授/市川病院神経難病センター センター長
奥野 龍禎	大阪大学 医学系研究科 神経内科学 准教授
越智 博文	愛媛大学大学院 難病・高齢医療学講座 教授
河内 泉	新潟大学大学院医歯学総合研究科医学教育センター 脳神経内科 准教授
清水 優子	東京女子医科大学 医療安全科・脳神経内科兼務 教授
高橋 和也	国立病院機構 医王病院 統括診療部長
竹内 英之	国際医療福祉大学 医学部 脳神経内科 教授
田原 将行	国立病院機構 宇多野病院 臨床研究部 免疫研究室長
千原 典夫	神戸大学大学院 医学研究科 脳神経内科学 特命講師
中島 一郎	東北医科薬科大学医学部 脳神経内科学 教授

深浦 彦彰	埼玉医科大学総合医療センター 脳神経内科 客員教授/北海道大学大学院連携講座 客員准教授/ 医療法人北祐会 北海道脳神経内科病院 顧問
三須 建郎	東北大学病院 脳神経内科 講師
宮本 勝一	和歌山県立医科大学 脳神経内科 准教授
森 雅裕	千葉大学大学院 医学研究院 脳神経内科学 准教授

幹事（事務局）

宮崎 雄生	国立病院機構 北海道医療センター 脳神経内科 医長
-------	---------------------------

システマティックレビュー委員

木下 允	大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学 特任講師
高井 良樹	東北大学病院 脳神経内科 助教
藤井 ちひろ	関西医科大学総合医療センター 脳神経内科 講師
渡邊 充	九州大学病院 脳神経内科 助教（医学部講師併任）

外部委員（診療ガイドライン作成方法専門家）

小嶋 雅代	名古屋市立大学医薬学総合研究院（医学） 特任教授
中山 健夫	京都大学大学院医学研究科 社会健康医学系専攻健康情報学分野 教授

研究協力者（50 音順）

岸 崇之	東京女子医科大学 小児科 講師・茨城県小児地域医療学寄附研究部門兼務
毛塚 剛司	東京医科大学臨床医学系眼科学分野 兼任教授
酒井 康成	九州大学大学院 医学研究院 成長発達医学分野 准教授
中村 誠	神戸大学大学院医学研究科外科系講座 眼科学分野 教授
横内 裕敬	帝京大学ちば総合医療センター 眼科 教授

評価・調整委員（50 音順）

吉良 潤一	高邦会福岡中央病院 脳神経センター長/ 国際医療福祉大学大学院医学研究科 トランスレーショナルニューロサイエンスリサーチセンター長/ 国際医療福祉大学 福岡薬学部 教授
野村 恭一	東松山市立市民病院 病院長
深澤 俊行	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院 理事長
藤原 一男	福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 教授
松井 真	芳珠記念病院 顧問 脳神経内科
山村 隆	国立精神・神経医療研究センター神経研究所 特任研究部長

協力（文献検索）

鈴木 孝明	公立大学法人奈良県立医科大学附属図書館
-------	---------------------

神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって

日本神経学会では、2001年に柳澤信夫理事長の提唱に基づき、理事会で主要な神経疾患について治療ガイドラインを作成することが決定され、2002年に「慢性頭痛」「パーキンソン病」「てんかん」「筋萎縮性側索硬化症」「痴呆性疾患」「脳血管障害」の6疾患についての「治療ガイドライン2002」を発行しました。

その後、日本神経学会では「治療ガイドライン2002」の発行から時間が経過し、新しい知見も著しく増加したため、2008年の理事会で改訂を行うことを決定し、さらにそれ以降も関連学会と協力してガイドラインごとに作成委員会を設置して順次改訂や新規作成に取り組んできました。現在では18のガイドラインを書籍やウェブサイトで公表しています。ガイドラインは、当初「治療ガイドライン」として作成されていましたが、2010～2011年に改訂版として公表した「てんかん」「認知症疾患」「多発性硬化症」「パーキンソン病」のガイドラインからは、検査・診断を含めた「診療ガイドライン」として作成されるようになりました。

多発性硬化症や視神経脊髄炎に関するガイドラインとしては、これまで、『多発性硬化症治療ガイドライン2010』、次いで『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017』が作成・公表されてきました。2017年版の大きな改訂点は、治療のみならず診断も含めた点、タイトルが示すとおり「視神経脊髄炎」が多発性硬化症とは別疾患として取り上げられた点などがありました。2017年版の公開から5年以上が経過し、多発性硬化症も視神経脊髄炎スペクトラム障害もその診療環境は大きく変わりつつあります。さらに、MOG抗体関連疾患という概念も確立されました。そこで、日本神経学会監修のもと、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、厚生労働科学研究「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」班の協力をいただきガイドライン作成委員会を組織して作業を進め、『多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023』として公表するに至った次第です。

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会の委員、システマティックレビュー委員、外部委員、研究協力者、評価・調整委員には、毎年日本神経学会代表理事に利益相反自己申告書を提出し、日本神経学会利益相反委員会が審査し、重大な利益相反が生じないようマネジメントを行うとともに、その申告状況については本書巻末資料で公表しています。

本ガイドラインの改訂・作成は従来同様、根拠に基づく医療（evidence-based medicine：EBM）の考え方に従い、日本医療機能評価機構による『Minds診療ガイドライン作成マニュアル2020 ver. 3.0』に準拠して行われました。

診療ガイドラインは、臨床医が適切かつ妥当な診療を行うための臨床的判断を支援する目的で、現時点の医学的知見に基づいて作成されたものです。個々の患者の診療はすべての臨床データをもとに、主治医によって個別の決定がなされるべきものであり、診療ガイドラインは医師の裁量を拘束するものではありません。診療ガイドラインはすべての患者に適用される性質のものではなく、

患者の状態を正確に把握した上で、それぞれの治療の現場で参考となるように作成されたものです。

多発性硬化症および視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療は日進月歩で発展しており、今後も本ガイドラインの定期的な改訂が必要となります。本ガイドラインを各関係学会員の皆様に活用していただき、さらには学会員の皆様からのフィードバックをいただくことにより、診療ガイドラインの内容は今後よりよいものになっていきます。本ガイドラインが、皆様の日常診療の一助になることを期待しますとともに、次なる改訂に向けて、ご意見とご評価をお待ちしております。

2023 年 7 月

日本神経学会

代表理事 西山和利

前代表理事 戸田達史

ガイドライン統括委員会 委員長 小野寺理

前ガイドライン統括委員会 委員長 青木正志

『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017』公開後、多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）や視神経脊髄炎スペクトラム障害（neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD）の診療環境は大きく変化している。具体的には、MS における診断基準の改訂（McDonald, 2017）、それをもとにした本邦厚生労働省の診断基準の改訂、新たな疾患修飾薬（disease-modifying drug : DMD）であるフマル酸ジメチル、シボニモド、オフアツムマブの上市、NMOSD では、〔アクアポリン 4（aquaporin-4 : AQP4）抗体陽性〕視神経炎に対する急性期治療として免疫グロブリン大量静注療法（intravenous immunoglobulin : IVIg）の認可、再発予防の生物学的製剤として、エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ、リツキシマブの認可、さらに疾患として MOG 抗体関連疾患（MOG antibody-associated disease : MOGAD）の概念の確立と診断基準の公開などである。一方、本邦においてこれらの疾患の有病率は必ずしも高くなく、1 人の医師や 1 つの医療機関で診療する患者数はそれほど多くない。そのため、MS や NMOSD を専門としない医師や医療スタッフがこれらの患者に関わることも多く、診療において十分な経験を積めず、判断に迷うことも多々あるのではないかと想像する。このような状況でどのような診療を行えばよいのか、この疑問に答えるべく MS、NMOSD を専門とする医師が集結してこれまでのエビデンスに基づいて検討し、日本神経学会監修のもと、『多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023』を作成した。

今回の改訂にあたっては、脳神経内科医のみではなく、MS や NMOSD に詳しい眼科や小児科の専門医に協力者として加わってもらい、さらには、患者の方々にも参画をお願いした。『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0』では、患者もパネル会議に参加し投票することが推奨されているが、今回初めての参画となることもあり、作成過程におけるディスカッションなどへの参画を依頼した。議論に参画したのは、本ガイドライン作成委員の推挙を受けた、葛城孝哉氏、鈴木美江子氏、田中 萌氏、中田郷子氏、野田誠子氏、樋口太郎氏、林 耀君氏（五十音順）の 7 名である。この場を借りて、改めてお礼申し上げる。

ところで、作成委員会では、本ガイドラインの記載にあたって、保険適用の有無や薬剤の添付文書記載は考慮せずにあくまでこれまでの報告などを踏まえて判断することを確認し、保険適用がない場合には、該当箇所においてその旨記載するようにした。

本ガイドラインで扱う疾患の治療選択肢は、新薬の登場によりますます複雑になっている。中には、実臨床で参考になるエビデンスと呼べるほどのデータが少ないものもあり、どのように使用するか臨床現場では判断に迷う場合がある。そのため、本ガイドライン作成開始時点までに得られている情報を収集・整理し、それらのデータをもとに、作成委員会としての意見をまとめた。

本ガイドラインの推奨や回答は強制されるものではなく、診療行為の選択肢を示す 1 つの参考資料であることに十分注意する必要がある。患者 1 人 1 人の異なる状況を勘案し、それぞれの患者やその家族の状況・価値観・希望なども加味して、患者と医療者が協働して柔軟に対応すべきこ

とは、本ガイドラインを活用する上で重要な点である。

本ガイドラインは概ね 5 年ごとに改訂が予定されている。次回改訂までには多くの新たなデータが報告されるはずである。診療にあたる医師，および医療スタッフには常に新しい情報を収集しながら，本ガイドラインを活用されることを期待する。

2023 年 7 月

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会

委員長 新野 正明

『多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023』の概要

1. 作成の背景

日本神経学会・日本神経免疫学会・日本神経治療学会監修により『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』（吉良潤一委員長）が発表された後、治療のみならず診断を含めた診療の道しるべとして『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017』（松井 真委員長）が発行された。その後、フマル酸ジメチルが上市され、2017 追補版が公開された。それから、MS や NMOSD の新たな薬剤の認可、McDonald 診断基準 2017 の公開、MOGAD の疾患概念の確立など、この分野の診療環境に大きな変化が起こっている。そのため、これまでの知見を整理し、この分野の診療向上を目指して、本ガイドラインを作成した。

2. 目的・対象と基本理念

MS, NMOSD, MOGAD の分野では診療環境の変化がめざましく、専門医でも日々の診療に悩むことがある。そのため、今回の改訂では、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver. 3.0』に則って作成可能な重要臨床課題を検討・作成した。本ガイドラインは、MS, NMOSD, MOGAD の患者、およびそれらの疾患が疑われる患者の診断・治療を考える上で、作成時点で利用可能なエビデンスに基づく情報や推奨を提供することを目指した。一方、MS, NMOSD, MOGAD においては、症状や障害の多様性も認められ、さらには、各患者の治療に対する考え方も異なる。そのため、現場の医師と患者が、患者の現状に対して最適な判断ができるような情報を提供するように努めて作成された。本ガイドラインの利用対象者として、主に MS, NMOSD, MOGAD 患者の診療に従事する脳神経内科専門医を想定したが、一般脳神経内科医、小児科医、眼科医、総合診療医、家庭医などの非専門医や看護師、薬剤師、リハビリテーションスタッフ、検査技師、ソーシャルワーカーなどの幅広い医療従事者のニーズに応えることができるよう配慮した。

3. 作成委員会の構成と利害関係者の参加

作成委員会は 19 名の委員で構成されその 19 名が主となって作成、議論にあたったが、特に専門的な知識を必要とする小児科および眼科の分野に関しては、研究協力者として 5 名の方々に加わってもらい、原案の作成や議論をお願いした。また、第Ⅱ章および第Ⅲ章の作成過程では、MS, NMOSD, MOGAD の患者にも議論に加わってもらい、意見を募った。なお、第Ⅱ章においては、独立したシステムティックレビューチームに作業を依頼した。

4. 作成の手順

本ガイドライン作成作業は 2020 年 8 月の委員会会議から開始したが、新型コロナウイルス感

感染症の蔓延により、対面での会議はまったく開くことができず、すべて Web 会議となった。そのため、1 回の会議は短時間（2～3 時間程度）にとどめ、頻回に行うこととし、以下の計 13 回行った。その他、ビジネスチャットツールやメールを用いて、軽微な文面の修正や意見交換を行った。

第 1 回会議	2020 年 8 月 27 日
第 2 回会議	2020 年 12 月 7 日
第 3 回会議	2021 年 2 月 19 日
第 4 回会議	2021 年 4 月 19 日
第 5 回会議	2021 年 5 月 31 日
第 6 回会議	2021 年 7 月 19 日
第 7 回会議	2021 年 11 月 22 日
第 8 回会議	2022 年 1 月 7 日
第 9 回会議	2022 年 2 月 4 日
第 10 回会議	2022 年 4 月 4 日
第 11 回会議	2022 年 8 月 8 日
第 12 回会議	2022 年 8 月 22 日
第 13 回会議	2022 年 8 月 29 日

第 1 回会議では、外部委員の小嶋雅代氏にガイドライン作成の基本事項に関する講演を依頼し、第 2 回以降に本格的な議論を開始した。本ガイドラインの構成の検討から始まり、臨床現場での重要な課題を作成委員会委員から挙げてもらった後、MS、NMOSD、MOGAD のエキスパートでも意見が分かれるであろうと考えられる課題を第Ⅱ章の clinical question (CQ)、エキスパートの間ではある程度一定のコンセンサスが得られるであろう課題を第Ⅲ章の Q&A とする方針とした。第Ⅱ章の作成過程は、後述する [→p.112]。第Ⅰ章および第Ⅲ章は、作成委員会委員および研究協力者がそれぞれ分担して原案を作成し、会議で議論して完成させた。

第Ⅱ章の CQ・推奨および第Ⅲ章の Q&A の検討・作成にあたっては、エビデンスの現状を偏りなく精査するため、3 つのデータベース（医中誌 Web、PubMed、The Cochrane Library）に 1990 年 1 月 1 日～2021 年 7 月 31 日に掲載された論文を対象とすることにし、文献検索を日本医学図書館協会に依頼した。2021 年 8 月以降も、2022 年 12 月までに得られた他の重要文献、参考となる二次資料は、作成委員会委員および研究協力者のハンドサーチにより追加した。

5. 構成

本ガイドラインは以下の 3 章で構成されている。

第Ⅰ章では各疾患の概要、診断基準の概説、中枢神経系炎症性脱髄疾患と小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断のアルゴリズムを章の前半に提示した。章の後半には、各治療薬の概説、使用方法や注意点を記載した。さらに、「4. 医療経済学的側面および社会資源の活用」は診療において大切な事項であり、日々の診療で活用できる情報を提供している。

前述したように第Ⅱ章では、MS や NMOSD を専門とするエキスパートの中でも対応が分かれ

と思われる重要臨床課題を選定し CQ として取り上げ、推奨などを決定した。

第Ⅲ章では、それ以外の診療上大切と思われる、MS や NMOSD を専門とする医師の間ではある程度一定のコンセンサスが得られる事項などを Q&A として取り上げ、文献検索を行い、回答を作成した。

上記の構成から、特に第Ⅱ章の項目は実臨床でも判断に迷う大事な項目を取り上げているため、本ガイドラインの前半に掲載している。本ガイドラインは、診療の現場において必要な箇所をその都度参考にしてもらうことを想定しているが、MS・NMOSD・MOGAD 診療の全体を知りたい場合には、第Ⅰ章、第Ⅲ章、第Ⅱ章の順に読むと流れがつかみやすいのではないと思われる。

第Ⅱ章および第Ⅲ章の関連する CQ および Q&A をもとに、再発寛解型 MS と AQP4 抗体陽性 NMOSD における治療アルゴリズムおよびその解説を、それぞれ第Ⅲ章「2. MS の再発予防・進行抑制治療の Q&A」「3. NMOSD の再発予防治療の Q&A」の後に記載した。

なお、本ガイドラインにおける薬剤名の記載に関しては、本邦未承認の薬剤（MS や NMOSD に限らず本邦において未承認の薬剤）は欧文、承認されている薬剤は日本語とし、また、略語は、p.XVIII に本ガイドラインで用いる略語一覧を掲載し、それ以外の略語においては、各項目で初出の際にフルスペルを記載した。

6. 外部評価

日本神経学会ガイドライン統括委員会での評価を受けた後、日本神経免疫学会、日本神経治療学会、厚生労働科学研究「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証」班からも意見を募り、一部改訂を行った。その後、パブリックコメントを受け付け、得られた意見をもとに修正を加えて最終稿とした。

7. 利益相反 (conflict of interest : COI)

本ガイドライン作成委員会委員、システマティックレビュー委員、研究協力者、評価・調整委員は日本神経学会利益相反委員会に利益相反自己申告書を提出し、個別の COI 申告状況を掲載した（巻末資料参照 [➡p.289]）。日本神経学会は「医学系研究の利益相反 (COI) に関する共通指針」に基づき COI を管理している。第Ⅰ章ないし第Ⅲ章の項目作成にあたっては、COI を有する委員には外れてもらった。ただ、この分野を専門とする医療者は多くないため、それらの章の項目についての議論やパネル会議には、COI を有していても次の条件のもとに Clinical Practice Guideline (CPG) 策定プロセスに参画させた。

- CPG を策定する上で必要不可欠な人材である。
- 事前に全員の COI を開示することで、当人が判断と措置の公正性および透明性の担保に努める。
- 他の委員も上記の状況を認識して議論を行う。

本ガイドラインは全面的に日本神経学会の資金により作成した。他のいかなる組織や団体、企業などからは資金提供を受けていない。日本神経学会からは、事務局による会議開催関連経費の実費支給、およびオンライン会議実施のためのビデオプラットフォーム提供を受けた。会議はすべてオンラインで行ったため、本ガイドライン作成委員会委員および研究協力者には、会議参加にあたって、交通費を含め一切の費用・謝金は支給されていない。

8. 利用時の注意

MS は欧米に患者が多いため、臨床試験を含む多くのデータが欧米からのものに偏っていることが多い。このため、日本人での効果に関しては十分なデータがないものもあり、その評価が難しいことも多い。

推奨・回答には本邦で使用可能な薬剤のみを記載することとした（その疾患に未承認でも本邦で使用可能な薬剤、検査に関しては、必要に応じて推奨・回答に記載した）。本邦では使用できないが海外では使用できる重要な薬剤については、解説において触れ、今後本邦での使用が検討できるようになることを期待している。

本ガイドラインでは、「疾患活動性」は特に断りがない場合は、「再発」「MRI 活動性」「障害進行/増悪」「脳萎縮進行/増悪」などの項目で評価するものとし、そのうちどれが重要であるか明記する必要がある場合は、具体的な項目名を記載することとした。

9. 著作権

本ガイドラインの著作権は日本神経学会に属し、許可なく転載することを禁じる。

10. 今後の改訂予定

本ガイドラインは日本神経学会主導のもと、約 5 年後を目処に再び改訂を予定している。その間に新たに重要な知見が得られた場合、必要に応じて追補版の作成、もしくは改訂時期の見直しについて作成委員会で協議する予定である。

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会

目次

執筆者一覧	III
神経疾患診療ガイドラインの発行にあたって	V
序	VII
『多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン 2023』の概要	IX
略語一覧	XVIII

第 I 章

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における基本情報

1. 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要	2
A 本ガイドラインが扱う疾患	2
B 多発性硬化症 (MS)	4
C 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)	7
D MOG 抗体関連疾患 (MOGAD)	11
E 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)	13
F バロー同心円硬化症 (BCS)	16
2. 診断基準の概説と 中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム	19
A MS の診断基準	19
B 小児 MS の診断基準	23
C NMOSD の診断基準	26
D MOGAD の診断基準	29
E ADEM の診断基準	33
F 中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム	34
G 小児中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム	39
3. 各治療概要	43
A 副腎皮質ステロイド薬	43

B	血漿浄化療法	48
C	IVIg	52
D	IFN β	56
E	グラチラマー酢酸塩 (GA)	60
F	フィンゴリモド	63
G	フマル酸ジメチル (DMF)	66
H	ナタリズマブ	71
I	オフアツムマブ	76
J	シボニモド	79
K	免疫抑制薬	82
L	エクリズマブ	86
M	サトラリズマブ	90
N	イネビリズマブ	93
O	リツキシマブ	96
資料	日本で使用可能な MS に対する DMD	99
資料	日本で使用可能な NMOSD に対する生物学的製剤	101

4. 医療経済学的側面および社会資源の活用 102

A	検査・治療などの保険適用	102
B	利用可能な福祉制度や社会資源	105
C	療養・就労両立支援	108

第 II 章

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における CQ と推奨

	CQ および推奨の作成過程	112
CQ1	RRMS 患者の診断早期にナタリズマブないし オフアツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？	114
CQ2	高齢 MS 患者において、DMD を中止することは推奨されるか？	116
CQ3	SPMS 患者に、オフアツムマブとシボニモドの いずれが推奨されるか？	118
CQ4	AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を 生物学的製剤で開始することは推奨されるか？	120
CQ5	MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか？	122

資料	各 CQ のシステマティックレビューレポート	124
	CQ1	124
	CQ2	129
	CQ3	133
	CQ4	138
	CQ5	143

第Ⅲ章

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における Q&A

1. 中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期の治療の Q&A	150
Q1-1 MS, NMOSD, MOGAD, ADEM の急性増悪期 (初発を含む) はどう治療するか?	150
Q1-2 急性増悪期の治療は MS および NMOSD の長期予後に影響するか?	153
2. MS の再発予防・進行抑制治療の Q&A	156
2-1. 再発予防・進行抑制治療開始	156
Q2-1-1 MS 患者はいつ DMD を開始すべきか?	156
Q2-1-2 MS の DMD はどのように開始すべきか?	158
Q2-1-3 SPMS の治療はどのように行うべきか?	161
Q2-1-4 PPMS の治療はどのように行うべきか?	164
2-2. 妊娠可能年齢の女性およびその男性パートナーの治療	167
Q2-2-1 妊娠可能年齢の女性患者の再発予防はどのように行うべきか?	167
Q2-2-2 妊娠・授乳期間中の再発予防はどのように行うか?	170
Q2-2-3 妊娠可能年齢の女性パートナーがいる男性 MS 患者の治療で 気を付けるべき点はあるか?	177
2-3. JCV 抗体陽性の患者の治療	179
Q2-3 JCV 抗体陽性患者の治療はどのように行うべきか?	179
2-4. 膠原病・膠原病関連疾患合併 MS の治療	181
Q2-4 自己免疫疾患(神経系の自己免疫疾患を除く)を合併した MS は どのように治療を行うか?	181
2-5. 小児 MS の治療	185
Q2-5 小児 MS 患者の治療はどのように行うべきか?	185

2-6. 再発予防治療の切り替え	189
Q2-6-1 どのような場合に、DMD の切り替えを検討すべきか？	189
Q2-6-2 どのように DMD の切り替えをすべきか？	192
資料 CQ および Q&A をもとにした RRMS の治療アルゴリズム	194
 3. NMOSD の再発予防治療の Q&A	196
Q3 NMOSD の再発予防はどうすべきか？	196
資料 CQ および Q&A をもとにした AQP4 抗体陽性 NMOSD の 治療アルゴリズム	199
 4. 再発性 MOGAD の治療の Q&A	201
Q4 再発性 MOGAD の治療はどのように行うべきか？	201
 5. フォローアップの Q&A	204
Q5-1 CIS の患者のフォローアップはどのように行うか？	204
Q5-2 MS の予後不良因子は何か？	206
Q5-3 身体障害の程度および QOL はどのように評価するか？	209
Q5-4 MRI はどのくらいの頻度で実施し、撮像法はどうすべきか？	214
Q5-5 脳萎縮の評価はどのように行うか？	217
Q5-6 認知機能の評価はどのように行うか？	219
Q5-7 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の眼科的検査はどのように行うか？	222
Q5-8 中枢神経系炎症性脱髄疾患における感染症の管理は どのように行うべきか？	226
Q5-9 中枢神経系炎症性脱髄疾患に対するプレドニゾロンや免疫抑制薬による 再発予防中の合併症をどのように予防すべきか？	229
Q5-10 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導はどのように行うべきか？	233
Q5-11 中枢神経系炎症性脱髄疾患において ワクチン接種はどうしたらよいか？	237
Q5-12 中枢神経系炎症性脱髄疾患の神経生理学的検査はどのように行うか？	241
 6. 対症療法の Q&A	244
Q6-1 痙縮にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	244
Q6-2 痛みやしびれにはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	247
Q6-3 排尿障害や排便障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	250

Q6-4	性機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	253
Q6-5	疲労や倦怠感にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	256
Q6-6	うつや他の精神症状にはどのような治療法や 対処のしかたがあるか？	260
Q6-7	認知機能障害にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	263
Q6-8	視覚異常にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？	267
7.	妊娠・出産，性ホルモンの Q&A	270
Q7-1	妊娠・出産，授乳は MS，NMOSD， MOGAD の症状や経過に影響するか？	270
Q7-2	妊娠・授乳期間中に再発した場合，検査や治療はどうするか？	274
Q7-3	出産後（産褥期を含む）の MS，NMOSD， MOGAD の診療はどのように行うべきか？	277
Q7-4	性ホルモン製剤は，症状や経過に影響するか？	280
8.	リハビリテーションの Q&A	283
Q8-1	リハビリテーションにはどのようなものがあり， どのように進めていくか？	283
Q8-2	機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？	286

巻末資料

利益相反（COI）開示	289
索引	293

略語一覧

略語	英語	日本語
9HPT	9-hole peg test	
95%CI	95% confidence interval	95% 信頼区間
ADEM	acute disseminated encephalomyelitis	急性散在性脳脊髄炎
ADL	activities of daily living	日常生活動作
AQP4	aquaporin-4	アクアポリン 4
ARR	annualized relapse rate	年間再発率
BCS	Baló concentric sclerosis	パロー同心円硬化症
CBA	cell-based assay	
CIS	clinically isolated syndrome	
CDMS	clinically definite MS	
DIS	dissemination in space	空間的多発性
DIT	dissemination in time	時間的多発性
DMD	disease-modifying drug	疾患修飾薬
DMF	dimethyl fumarate	フマル酸ジメチル
EB (ウイルス)	Epstein-Barr (virus)	エプスタイン・バー (ウイルス)
EDSS	Expanded Disability Status Scale of Kurtzke	Kurtzke 総合障害度スケール
ELISA	enzyme-linked immunosorbent assay	
FDA	U.S. Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
FLAIR	fluid-attenuated inversion recovery	
GA	glatiramer acetate	グラチラマー酢酸塩
HIV	human immunodeficiency virus	ヒト免疫不全ウイルス
HTLV	human T-cell leukemia virus	ヒト T 細胞白血病ウイルス
IFN	interferon	インターフェロン
IL	interleukin	インターロイキン

略語	英語	日本語
IVIg	intravenous immunoglobulin	免疫グロブリン大量静注療法
IVMP	intravenous methylprednisolone	メチルプレドニゾロン静注療法
JCV	JC virus	JC ウイルス
MBP	myelin basic protein	ミエリン塩基性蛋白
MOG	myelin oligodendrocyte glycoprotein	ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白
MOGAD	MOG antibody-associated disease	MOG 抗体関連疾患
MP	methylprednisolone	メチルプレドニゾロン
MS	multiple sclerosis	多発性硬化症
NMO	neuromyelitis optica	視神経脊髄炎
NMOSD	NMO spectrum disorders	視神経脊髄炎スペクトラム障害
OB	oligoclonal IgG bands	オリゴクローナル IgG バンド
PML	progressive multifocal leukoencephalopathy	進行性多巣性白質脳症
PPMS	primary progressive MS	一次性進行型多発性硬化症
PSL	prednisolone	プレドニゾロン
QOL	quality of life	生活の質
RCT	randomized controlled trial	ランダム化比較試験
RIS	radiologically isolated syndrome	
RRMS	relapsing remitting MS	再発寛解型多発性硬化症
S1P	sphingosine-1-phosphate	スフィンゴシン-1-リン酸
SARS-CoV-2	severe acute respiratory syndrome corona-virus 2	SARS コロナウイルス 2
SDMT	symbol digit modalities test	符号数字モダリティー検査
SPMS	secondary progressive MS	二次性進行型多発性硬化症
T25FW	timed 25-foot walk test	25 フィート歩行時間検査

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療に おける基本情報

1. 中枢神経系炎症性脱髄疾患概要

A. 本ガイドラインが扱う疾患

本ガイドラインの流れは、『多発性硬化症治療ガイドライン 2010』が始まりである。その後『多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017』（以下、2017 ガイドラインと表記）に引き継がれ、その改訂版として本ガイドラインが作成された。従来 MS を主な対象とし、それと関連する中枢神経系炎症性脱髄疾患に関しても記載されてきた。2004 年の NMO-IgG, すなわち AQP4 抗体の発見以来, NMOSD の疾患独立性が確立し, 以前「視神経脊髄型 MS」とされていた症例の多くが, 現在, NMOSD に分類されるようになった。そのため, 2017 ガイドラインは, タイトルに MS と NMOSD が併記され, 両疾患を中心に中枢神経系炎症性脱髄疾患を対象としてまとめられた。NMOSD を病理所見などから「脱髄疾患」に分類することには異論もあると思われるが, 上記のような NMOSD が疾患として確立された際の流れがあり, また, 現時点では, 明確な分類基準が示されていないため, 本ガイドラインでは中枢神経系炎症性脱髄疾患に含めることとした。このような経緯から, 本ガイドラインは, 代表的中枢神経系炎症性脱髄疾患である MS, および NMOSD, さらに最近, 疾患概念・診断基準が提唱された MOGAD を中心に作成された。そのほかの中枢神経系炎症性脱髄疾患については, 作成委員会で審議した結果, ADEM や BCS について記載することを決定した。ところで, 2017 ガイドライン総論で扱っていた「急性横断性脊髄炎」や「特発性視神経炎」は, いずれも疾患概念として確立されておらず, 明確な診断基準もなく, 複数の病態を含有する症候群であると考えられるため, 画一的に診療ガイドラインを示すことが困難と考えた。今後, 新たな知見により特異的な病態を有する疾患として細分されていく可能性や, ほかの疾患概念に包括される病態が含まれていることが明らかになる可能性もあるため, 現時点では両者を本ガイドラインの対象疾患とすることの意義は乏しいと判断した。また, 「中枢末梢連合脱髄症」に関しては, 末梢神経も含む概念であり, 本ガイドラインでは対象が広くなりすぎるため, 扱わないという結論に至った。

このように, もともと主に MS のみを扱っていた本ガイドラインであるが, 10 年強の間に刊行された 3 代のガイドラインの歴史をみてもわかるように, 疾患概念そのものが大きく変遷してきている。さらに, AQP4 抗体陰性 NMOSD は病因の異なるさまざまな疾患を含んでいる可能性もあり, 実際, NMOSD に対する生物学的製剤の臨床試験のデータをみても, NMOSD という概念は将来修正される余地を残している。MOGAD に関しても, ようやく国際的診断基準が提唱された段階であり, まだ治療法は確立されていない。ADEM の多くで MOG 抗体が陽性になることから, ADEM の診断基準自体も今後, 見直されることになるであろう。いずれにしても, この領域の疾患概念や治療に関しては, 常に最新の情報を得て診療にあたる必要があり, 本ガイドラインを参考にする際にはその点に注意していただきたい。

なお, MS, NMOSD, MOGAD 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患は, 十分な数の患者を対象

にした研究が少なく，特に治療についてのエビデンスは極めて乏しい。そのため，本ガイドラインで「MS」「NMOSD」「MOGAD」などの病名が示されている場合には，これら特定の疾患を対象として記載されたものであり，「中枢神経系炎症性脱髄疾患」とあれば，上記 3 疾患以外の疾患も対象にした内容であることに留意されたい。

B. 多発性硬化症（MS）

概要

MS は、主要な中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられている。MS の診断においては特異的マーカーがないため、他疾患との十分な鑑別が求められるが、ある程度 MS に特徴的な検査所見もあり、それらを認識しておくことが大切である。欧米と比較して日本人での有病率は低いが、日本でも有病率は年々上昇してきている。根本的治療法は現在のところないが、DMD を中心に薬剤の開発が進められており、2023 年 1 月現在、日本では 8 種類の DMD が認可されている。

疫学

世界で約 280 万人の患者が存在し、20～40 歳代の若年成人で発症し（平均発症年齢 32 歳）、男女比は 1：2 と女性に多い¹⁾。MS の有病率は高緯度地域で高く、特に、北欧、北米では 200 人/10 万人を超える一方、アジア、アフリカ、西太平洋諸国と低緯度地域で低い。しかし、どの地域においても年々 MS の有病率は上昇している¹⁾。日本においても経時的な全国調査により有病率の増加が確認されており、2003 年時点で conventional MS として 5.2 人/10 万人であったが²⁾、2017 年を対象とする調査では、14.3 人/10 万人まで増加している³⁾。また、日本国内においても高緯度地域ほど MS 患者が多い³⁾。

臨床像

MS では、脳、視神経、脊髄と中枢神経系に広く病変が認められることから、視力障害、運動・感覚障害、歩行障害などさまざまな症状が出現する。ウートフ現象、有痛性強直性攣縮、レルミット徴候などは比較的特徴的な症状であるが、疾患特異性はない。MS の病型として、RRMS、SPMS、PPMS に加え、CIS も加わり、それぞれの病型に活動性と進行性の有無が加味されるようになった⁴⁾。

検査所見

MRI は MS の診断において最も重要な検査で、白質を中心に多巣性の病変を認める。頭部 MRI では、病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、皮質や視床・大脳基底核などの灰白質にも出現する。MS に比較的特徴的な MRI 所見として、ovoid lesion, Dawson's finger, open-ring enhancement があり、最近では central vein sign や慢性活動性病変における paramagnetic rim も注目されている⁵⁾。脊髄 MRI では 1 椎体以下の病変が多く、2 椎体を超えることは少ない。また、横断像では、側索ならびに後索領域に病変を認めることが多く、全面積の半分以上のことが多い。脳脊髄液検査では、OB や IgG インデックスの上昇を認めることが多い。

病因

MSは、遺伝的要因と環境的要因が関与する多因子疾患である。疫学的研究から家族内発症率が遺伝的一致率により異なることが明らかとなり⁶⁾、遺伝的要因の関連が指摘されるようになった。最も強い疾患感受性遺伝子として *HLA-DRB1*15:01* アレルが知られており、日本においては *HLA-DRB1*04:05* もリスク関連アレルの1つである⁷⁾。また、一塩基多型によるゲノムワイド関連解析も国際的に実施され、これまでに200以上のMS関連遺伝子領域が存在することが指摘されている⁸⁾。環境的要因に関しては、喫煙、EBウイルス感染、ビタミンD不足、肥満などさまざまな要因が同定されている⁹⁾。日本人MSにおいては、喫煙のほか、EBウイルス感染、白米摂取量の低下、腸内細菌叢の変化などが報告されているが¹⁰⁻¹²⁾、肥満の関与についてはこれまでのところ明らかではない。

病理

MSの免疫病態の特徴は炎症性脱髄であり、中枢神経の髄鞘蛋白あるいはオリゴデンドロサイトを標的とした自己免疫的な機序が有力と考えられているが、免疫応答の引き金となる自己抗原は同定されていない。病理的特徴としては、炎症性脱髄、リンパ球浸潤やマクロファージによる髄鞘貪食を認め、早期より軸索障害が生じるほか、グリオーシスや髄鞘再生像などが観察される。脱髄の病理像には細胞性免疫が主体のもの、液性免疫が主体のもの、オリゴデンドロサイトの変性による脱髄が先行して観察されるものなどがあり、MSにおける病態の多様性が示唆されている。初期は主としてT細胞やB細胞など獲得免疫系による急性炎症が病態形成の中心と考えられるが¹³⁾、酸化ストレス応答などによるミクログリアの活性化は早期から始まっており、軸索障害を呈して脳萎縮の原因となる。慢性進行期には、ミトコンドリア障害や鉄沈着によるミクログリアなどの自然免疫系の活性化によって、より不可逆的な慢性進行性脱髄が生じる¹⁴⁾。加えて、軟髄膜の形質細胞やCD8陽性細胞などの中枢神経系に内在するリンパ濾胞様構造からの液性因子などを介した持続的な自然免疫系の活性化が病態の中心となると考えられ、それらを標的とする治療が注目されている¹⁵⁾。

文献

- 1) The Multiple Sclerosis International Federation. Atlas of MS. 3rd Edition (September 2020).
- 2) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler*. 2009; 15: 159-173.
- 3) 吉良潤一, 磯部紀子, 新野正明, 他. 第5回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査結果第2報. 令和2年度 厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患政策研究事業) 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証 分担研究報告書. 2021. pp.29-31.
- 4) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83: 278-286.
- 5) Maggi P, Sati P, Nair G, et al. Paramagnetic rim lesions are specific to multiple sclerosis: An international multicenter 3T MRI study. *Ann Neurol*. 2020; 88: 1034-1042.
- 6) Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2002; 359: 1221-1231.

- 7) Isobe N, Oksenberg JR. Genetic studies of multiple sclerosis and neuromyelitis optica: Current status in European, African American and Asian populations. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2014; 5: 61-68.
- 8) International Multiple Sclerosis Genetics Consortium. Multiple sclerosis genomic map implicates peripheral immune cells and microglia in susceptibility. *Science*. 2019; 365: eaav7188.
- 9) Zarghami A, Li Y, Claflin SB, et al. Role of environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*. 2021; 21: 1389-1408.
- 10) Sakoda A, Matsushita T, Nakamura Y, et al. Environmental risk factors for multiple sclerosis in Japanese people. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 38: 101872.
- 11) Tatewaki D, Suda W, Sato W, et al. Alterations of the gut ecological and functional microenvironment in different stages of multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020; 117: 22402-22412.
- 12) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2012; 7: e48592.
- 13) Dendrou CA, Fugger L, Friese MA. Immunopathology of multiple sclerosis. *Nat Rev Immunol*. 2015; 15: 545-558.
- 14) Lassmann H, van Horssen J, Mahad D. Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*. 2012; 8: 647-656.
- 15) Lassmann H. Pathogenic mechanisms associated with different clinical courses of multiple sclerosis. *Front Immunol*. 2019; 9: 3116.

C. 視神経脊髄炎スペクトラム障害 (NMOSD)

概要

NMO は、視神経炎と脊髄炎を中核とする中枢神経系の自己免疫疾患である。従来はその診断に、視神経炎と脊髄炎を認め、それ以外の臨床症候がないことを必須としていた¹⁾。しかし、NMO-IgG (AQP4 抗体) の発見により、抗体陽性例における臨床像の多様性が明らかになったことから、現在では、AQP4 抗体が病態に関与する疾患を包括して NMOSD と呼称する。したがって、AQP4 抗体が陽性であれば、視神経炎や脊髄炎、最後野症候群などの中核症候があり、ほかの疾患が除外できれば NMOSD と診断される²⁾。なお、抗体陰性例であっても一定の条件を満たせば NMOSD と診断できるが、MOG に対する抗体が血中あるいは脳脊髄液中に検出される例があるなど、病態の異なる多様な疾患が含まれる可能性がある。

疫学

世界の各地域における有病率は、成人で 0.34~10 人/10 万人程度、小児で 0.06~0.22 人/10 万人程度である³⁾。MS のように人種や地域による大きな差はないが、東アジア (3~5 人/10 万人程度) やアフロ・カリブ (4~10 人/10 万人程度) など有色人種に多く、欧米白人 (~1 人/10 万人) で少ない³⁻⁵⁾。発症は小児から高齢者まで幅広くみられるが 30 歳代後半~50 歳代に多く、60 歳以上での発症も 20~30% に認められる³⁻⁵⁾。平均発症年齢は地域によって若干の差を認めるものの概ね 35~45 歳である。患者の 70~90%、抗体陽性例の約 90% は女性である³⁻⁵⁾。本邦で実施された 2011 年対象の NMO 全国臨床疫学調査では、有病率は 3.42 人/10 万人、平均発症年齢は 42.2 歳、86.5% が女性であった⁶⁾。2017 年対象の第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査では、NMOSD の有病率は 5.4 人/10 万人、発症年齢中央値 (四分位) は 44 (33~55) 歳、86.7% が女性であった⁷⁾。

臨床像

重症の視神経炎と脊髄炎を特徴とするほか、AQP4 が高発現する第三脳室周囲、第四脳室周囲、中脳水道周囲、延髄背側 (最後野) などに病変が好発するため、特徴的な症候を呈する。視神経炎では中心暗点、盲点中心暗点をきたすことが多いが、水平半盲、垂直半盲、全視野欠損などさまざまなパターンを呈することがある。また、急性期には失明に至ることがある。脊髄炎は横断性であることが多く、重症の運動麻痺、感覚障害、膀胱直腸障害を呈することが多い。回復期には有痛性強直性攣縮や疼痛などの難治性感覚障害を認めやすい。延髄最後野病変による難治性の吃逆・嘔吐や、視床下部病変による尿崩症や抗利尿ホルモン分泌不適合症候群、症候性ナルコレプシーを認めることがある。シェーグレン症候群や慢性甲状腺炎、全身性エリテマトーデス、重症筋無力症などのほかの自己免疫疾患を合併することが多い。

検査所見

典型的な症候，経過を呈する患者の約 80% で血清 AQP4 抗体が陽性となる⁸⁾。また，約 20% に自己免疫疾患の合併を認め，さまざまな自己抗体が検出されることが多い⁶⁾。特に，シェーグレン症候群，慢性甲状腺炎，全身性エリテマトーデス，関節リウマチ，重症筋無力症などが多い。急性期の脳脊髄液検査では細胞数増多 ($>50/\mu\text{L}$) をしばしば認め，多形核白血球，特に好中球の増加がみられる。グリア線維性酸性蛋白 (glial fibrillary acidic protein : GFAP) は MS と比較して著明に上昇することが多い。一方，OB の陽性率は 10~20% と低く，IgG インデックスが上昇することも少ない。

視神経 MRI では，視神経全長の 50% を超えるような長大な T_2 高信号病変，あるいは T_1 ガドリニウム造影病変が特徴的で，しばしば視交叉病変を認める。頭部 MRI では， T_2 /FLAIR 高信号病変を第三脳室周囲，第四脳室周囲，中脳水道周囲，延髄背側（最後野）に認めることが多い。脳梁にも病変を認めることがあるが，浮腫状で不均一な内部信号を示し，marble pattern や arch bridge pattern と呼ばれる形状を呈する。また，広範な浮腫性的大脑白質病変を認めることもあり，長径が 3 cm を超える腫瘤様病変を呈することも稀ではない。脊髄 MRI では，脊髄中央部を中心に 3 椎体以上連続する髄内 T_2 高信号病変が特徴的である。慢性期には脊髄萎縮を伴う。

病因（遺伝的要因・環境的要因を含む）

in vitro および *in vivo* での検証により，AQP4 抗体は直接的な病原性を有することが明らかにされている。つまり，AQP4 抗体は補体依存性に，あるいは好酸球や好中球などを介して抗体依存性にアストロサイト傷害を引き起こす^{9,10)}。また，AQP4 抗体は血中の形質芽細胞から産生されることが報告されているが，NMOSD においては IL-6 の産生増加が認められ，形質芽細胞の生存や AQP4 抗体の産生を増強する¹¹⁾。このような背景から，B 細胞や補体，IL-6 シグナルを標的とした分子標的薬の開発が行われた。

NMOSD の約 3% に家族内発症が認められることから，その発症には遺伝的要因が関与していると考えられている¹²⁾。HLA 遺伝子 (HLA) との関連をメタ解析した結果から，西洋人では *HLA-DRB1*03:01* が，アジア人では *HLA-DPB1*05:01* が NMOSD の発症に関連する主な HLA であると報告されている¹³⁾。一方，AQP4 抗体陽性 NMOSD を対象としたゲノムワイド関連解析の結果からは，補体蛋白 C4 遺伝子 (C4) のコピー数多型が発症に関連し，*HLA-DRB1*03:01* との関連は連鎖不均衡の結果である可能性が指摘されている¹⁴⁾。C4 と HLA との独立性については，今後さらなる解析が必要である。非 HLA においても AQP4 遺伝子 (AQP4) のほか，*CYP27B1*，*CYP7A1*，*CD226*，*CD58*，*CD6*，*FCRL3*，*GPC5*，*MIF-173*，*ATG5*，*PD-1.3*，*IL2RA*，*IL-7RA*，*IL17A* において，NMOSD の発症と関連がある多型が報告されている^{15,16)}。しかし，その多くが限られたコホート研究における解析であり，より大規模な検証が必要である。

NMOSD では 15~35% に先行感染を認め，一部では感染症が発症の契機になっていると考えられる^{16,17)}。また，AQP4 抗体陽性 NMOSD では，*Helicobacter pylori* や *Chlamydia pneumoniae* に対する IgG 抗体陽性率が健常者に比較して有意に高いことが報告されている¹⁸⁾。さらに，

NMO 患者の T 細胞は AQP4p61-80 に強く反応して Th17 偏倚を示すとともに、AQP4p61-80 内の T 細胞エピトープ (p63-76) が *Clostridium perfringens* の adenosine triphosphate-binding cassette (ABC) transporter permease p204-217 と高い相同性を有し、腸内細菌に由来する蛋白と交叉反応を示すことが報告されている¹⁹⁾。これらのことから、molecular mimicry を介した免疫応答などが NMOSD の発症や病態に関わっていることが考えられる。先行感染病原体としてはウイルスを中心に多くの報告があるが、水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV) やムンプスウイルス、HIV、EB ウイルスの報告が多い。最近では、SARS-CoV-2 感染後に発症した AQP4 抗体陽性例の報告がある²⁰⁾。一方で、感染症を契機に NMOSD を発症する前から、無症候性に血清中の AQP4 抗体が陽性であった報告もある²¹⁾。したがって、NMOSD 発症における感染病原体の関与としては、単に molecular mimicry だけではなく、非特異的な super antigen や bystander activation も関与している可能性がある。

病理

一般的に、急性期病巣では硝子様に肥厚した血管壁が目立ち、壊死性変化が強く、嚢胞化をきたすことがある²²⁾。血管周囲には単核球や顆粒球、マクロファージなどの炎症細胞浸潤を認め、免疫グロブリンや活性化補体 (C9neo) の沈着がみられる。また、血管周囲優位性に AQP4 の発現が広範囲に低下し、アストロサイトの骨格蛋白である GFAP の発現も低下、足突起崩壊を示す clasmatodendrosis がみられる^{22, 23)}。一方で、髄鞘構成蛋白である MBP の発現は保たれる傾向にある。急性期から慢性期にかけての時期は、傷害されるアストロサイトの形態変化を指標に、アストロサイト融解期、前駆細胞発現期、原形質細胞発現期、神経膠症期の 4 期に分類される²⁴⁾。

文献

- 1) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107-1114.
- 2) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85: 177-189.
- 3) Papp V, Magyari M, Aktas O, et al. Worldwide incidence and prevalence of neuromyelitis optica: a systematic review. *Neurology*. 2021; 96: 59-77.
- 4) Hor JY, Asgari N, Nakashima I, et al. Epidemiology of neuromyelitis optica spectrum disorder and its prevalence and incidence worldwide. *Front Neurol*. 2020; 11: 501.
- 5) Pandit L, Asgari N, Apiwattanakul M, et al. Demographic and clinical features of neuromyelitis optica: a review. *Mult Scler*. 2015; 21: 845-853.
- 6) Miyamoto K, Fujihara K, Kira JI, et al. Nationwide epidemiological study of neuromyelitis optica in Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89: 667-668.
- 7) 渡邊充, 磯部紀子, 新野正明, 他. 第 5 回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討 (学会発表). 第 34 回日本神経免疫学会学術集会 (2022).
- 8) Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, et al. Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of NMO: a study on antibody titre. *Brain*. 2007; 130: 1235-1243.
- 9) Ratelade J, Asavapanumas N, Ritchie AM, et al. Involvement of antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity in inflammatory demyelination in a mouse model of neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013; 126: 699-709.
- 10) Ratelade J, Zhang H, Saadoun S, et al. Neuromyelitis optica IgG and natural killer cells produce NMO lesions in mice without myelin loss. *Acta Neuropathol*. 2012; 123: 861-872.
- 11) Chihara N, Aranami T, Sato W, et al. Interleukin 6 signaling promotes anti-aquaporin 4 autoantibody

- production from plasmablasts in neuromyelitis optica. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011; 108: 3701-3706.
- 12) Matiello M, Kim HJ, Kim W, et al. Familial neuromyelitis optica. *Neurology*. 2010; 75: 310-315.
 - 13) Alvarenga MP, do Carmo LF, Vasconcelos CCF, et al. Neuromyelitis optica is an HLA associated disease different from multiple sclerosis: a systematic review with meta-analysis. *Sci Rep*. 2021; 11: 152.
 - 14) Estrada K, Whelan CW, Zhao F, et al. A whole-genome sequence study identifies genetic risk factors for neuromyelitis optica. *Nat Commun*. 2018; 9: 1929.
 - 15) Ghafouri-Fard S, Azimi T, Taheri M. A comprehensive review on the role of genetic factors in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Front Immunol*. 2021; 12: 737673.
 - 16) Zhong X, Zhou Y, Lu T, et al. Infections in neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Clin Neurosci*. 2018; 47: 14-19.
 - 17) Sellner J, Hemmer B, Mühlau M. The clinical spectrum and immunobiology of parainfectious neuromyelitis optica (Devic) syndromes. *J Autoimmun*. 2010; 34: 371-379.
 - 18) Yoshimura S, Isobe N, Matsushita T, et al. Distinct genetic and infectious profiles in Japanese neuromyelitis optica patients according to anti-aquaporin 4 antibody status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013; 84: 29-34.
 - 19) Varrin-Doyer M, Spencer CM, Schulze-Topphoff U, et al. Aquaporin 4-specific T cells in neuromyelitis optica exhibit a Th17 bias and recognize Clostridium ABC transporter. *Ann Neurol*. 2012; 72: 53-64.
 - 20) Ghosh R, De K, Roy D, et al. A case of area postrema variant of neuromyelitis optica spectrum disorder following SARS-CoV-2 infection. *J Neuroimmunol*. 2020; 350: 577439.
 - 21) Jentzer A, Carra-Dallière C, Lozano C, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder following COVID-19 infection with increase in pre-existing anti-aquaporin-4 antibodies. *J Neurol*. 2022; 269: 2850-2853.
 - 22) Misu T, Fujihara K, Kakita A, et al. Loss of aquaporin 4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain*. 2007; 130: 1224-1234.
 - 23) Misu T, Höftberger R, Fujihara K, et al. Presence of six different lesion types suggests diverse mechanisms of tissue injury in neuromyelitis optica. *Acta Neuropathol*. 2013; 125: 815-827.
 - 24) Takai Y, Misu T, Suzuki H, et al. Staging of astrocytopathy and complement activation in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Brain*. 2021; 144: 2401-2415.

D. MOG 抗体関連疾患 (MOGAD)

概要

MOGAD は、中枢神経系の炎症性脱髄疾患の 1 つである。髄鞘構成蛋白の 1 つ MOG に対する自己抗体 (MOG 抗体) を有し、視神経炎、脊髄炎、NMO、ADEM、脳幹脳炎、大脳皮質脳炎など多彩な症状を呈する疾患群を含んだ概念である。自己免疫的な機序が病態に関与していると考えられている¹⁾。

疫学

MOG 抗体は以前から小児の ADEM を引き起こす可能性のある病原性自己抗体として注目されていたが²⁾、近年の抗体測定系の確立によって成人患者にも認められることがわかり、MOGAD という一括りの疾患概念として捉えられるようになってきている。本邦における MOGAD の疫学調査が行われ、2022 年度の「神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班」班会議では推計患者数が 1.34 人/10 万人と報告されている³⁾。欧米のこれまでの報告では成人中枢神経系炎症性脱髄疾患の 1.2~6.5% とされており、小児ではその頻度はより高く、40% とするものもある。男女比はほぼ同等で、成人では若干女性が多い。発症年齢は小児と 30 歳前後の 2 峰性であるとされる⁴⁾。

臨床像

一部の MOGAD 患者は再発せずに単相性疾患となる。AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者と比して急性期治療への反応性が良好で、視神経炎や横断性脊髄炎の発作からもとの ADL レベルへ回復することもよく経験する。視神経炎は経過の中で 80% に認められるとされ、両側の視神経が同時に障害されることも 40% 程度と高頻度にみられる。脊髄炎は経過の中で 50% に認められるが、必ずしも NMOSD のように縦方向の長大な病変を呈するとは限らない。小児では ADEM で発症する患者が多く、40% にけいれん*を伴う⁴⁾。そのほか、脳幹脳炎や大脳皮質脳炎の病型をとることもあるが頻度は低い。70% の小児例が単相性の経過をとる一方で⁵⁾、成人例では再発の経過をとることがしばしばある。先述の国内の疫学調査においても、再発は約半数に認められ、再発のうち約半数は 7 カ月以内に生じた³⁾。後方視的研究では脊髄炎発症の場合は単相性の経過である傾向があり、小児では MOG 抗体の陰性化が単相性の経過を有意に予測する因子とする報告もあるが、成人例では MOG 抗体の陰性化が単相性の経過と必ずしも相関しない^{6, 7)}。

*中枢神経由来の痙攣で意識消失や音、光、においなどの異常感覚を伴うこともある。

検査所見

MOG 抗体はその測定技術の発達により、CBA 法を用いることで感度および特異度が増加した。患者血清を用いた MOG 抗体の測定を行うことが一般的であるが、MOG 抗体が脳脊髄液のみで陽性になることもある。脳脊髄液中のリンパ球増多は軽度で、OB が認められるのは 10% に満たない。視神経病変は MRI 上、前方の障害が強いが、視交叉まで病変が及ぶこともある。光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) による乳頭周囲の網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL) の菲薄化がみられることがある。MRI 上の大脳病変や脊髄病変は経過とともに改善することが多い。特徴的な脊髄病変として灰白質に局限し、矢状断では線状の、水平断では H 型 (H sign) の所見を呈することがある。

病因

MOGAD ではほかの自己免疫疾患との合併や腫瘍との関連は指摘されていない。ほかの自己抗体が関連する疾患と同様の遺伝的要因が予測されるが、特定の HLA ハプロタイプと疾患の関連性については報告されていない。また、環境的要因として ADEM には感染症やワクチン接種が先行することが知られているものの、MOGAD との関連は不明である。

病理

MOGAD 病変の病理像は、髄鞘 MOG 蛋白の脱落と血管周囲の MOG 蛋白を貪食したマクロファージおよび CD4 陽性 T 細胞の浸潤を特徴とする。NMOSD で認められるアストロサイト傷害や、MS の一部や NMOSD で認められる血管周囲の免疫グロブリンと活性化補体の沈着は認められない⁸⁾。

文献

- 1) Reindl M, Waters P. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in neurological disease. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 89-102.
- 2) Pröbstel AK, Rudolf G, Dornmair K, et al. Anti-MOG antibodies are present in a subgroup of patients with a neuromyelitis optica phenotype. *J Neuroinflammation*. 2015; 12: 46.
- 3) 中島一郎, 中村正史, 藤盛寿一他. MOG 抗体関連疾患を対象とした全国疫学調査 (二次調査報告). 神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証研究班 (編集責任者: 桑原聡). 厚生労働省難治性疾患政策研究班 (神経免疫班) AMED 難治性疾患実用化研究班 令和 4 年度 合同班会議 抄録集. 2023.
- 4) Marignier R, Hacohen Y, Cobo-Calvo A, et al. Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol*. 2021; 20: 762-772.
- 5) Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 82-93.
- 6) Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al. Clinical features and risk of relapse in children and adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Ann Neurol*. 2021; 89: 30-41.
- 7) Huda S, Whittam D, Jackson R, et al. Predictors of relapse in MOG antibody associated disease: a cohort study. *BMJ Open*. 2021; 11: e055392.
- 8) Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 2020; 143: 1431-1446.

E. 急性散在性脳脊髄炎 (ADEM)

概要

ADEM は代表的な中枢神経系の炎症性脱髄疾患の 1 つであり、病態機序は不明である。主に小児の脳、脊髄、視神経に同時多発的な脱髄性病変を認める。稀に再発し、さまざまな症状が出現することもあり、MS との鑑別が問題となる。小児例を中心に多くの症例で先行する感染症やワクチン接種が認められ、それらを契機とした自己免疫反応が病態に関わっていると考えられている。

疫学

日本では人口 0.4~1.0 人/10 万人の割合で発症すると考えられている。2004~2007 年に実施された全国疫学調査では、本邦の ADEM 罹患率は 0.8 人/10 万人と推定された¹⁾。男女差はなく、大半が 10 歳以下の小児で、平均発症年齢は 6~7 歳とする報告もある²⁾。ワクチンによる ADEM 発症頻度は、10 万~100 万接種に 1 回程度である³⁾。

臨床像

ADEM では複数の病変が同時多発的に生じ、髄膜刺激症候（頭痛、嘔気、嘔吐、発熱など）、意識障害、痙攣などの脳炎様症状や、行動異常、片麻痺や失語などをきたしやすい⁴⁾。約 1 割の症例で発症から 3 カ月以上経って再発あるいはほかの中枢神経症候を伴って再発することがあり、いずれの場合も多相性 ADEM と呼ばれる〔初発イベントから 3 カ月以上経過して新たな症状や MRI 所見を呈するものを狭義の多相性 ADEM (multiphasic ADEM: MDEM)、初発イベントと同じ症状が出現した場合を recurrent ADEM と呼ぶ場合がある〕⁵⁾。

検査所見

脳 MRI では大脳白質を中心として両側に非対称性に T₂ 強調画像で高信号が多発する。病変は深部白質や皮質下白質だけでなく、しばしば皮質や視床・大脳基底核などの灰白質にも出現する⁵⁾。びまん性の辺縁不明瞭な大きめの白質病変が多発することが多いが、mass effect や T₁ 低信号を呈することは少ない。脊髄病変はしばしば横断性脊髄炎の像を呈する⁶⁾。病初期のガドリニウム造影 MRI では、複数の病変で同時に増強効果を認めることが多い。

急性期には全身の炎症反応〔末梢血白血球増多や C 反応性蛋白 (C-reactive protein : CRP) 上昇〕を認めることが多い⁷⁾。脳脊髄液所見では単核球優位の細胞数増多、蛋白上昇がみられ、脳脊髄液圧の軽度上昇や脳脊髄液中 MBP 濃度の上昇を伴うこともある。OB は通常陰性である⁷⁾。

多相性を含めた ADEM の一部や特に小児 ADEM では半数以上に MOG 抗体が検出される（特に狭義の MDEM ではほぼ全例が MOG 抗体陽性となる）^{8,9)}。

病因

原因により、感染後 ADEM、ワクチン接種後 ADEM、特発性 ADEM などと分類される。小児発症の ADEM の多くは感染後 ADEM もしくはワクチン接種後 ADEM で、特発性 ADEM の頻度は低い¹⁰⁾。一方で、成人例では特発性 ADEM が占める割合が高い¹¹⁾。感染後 ADEM はインフルエンザウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus: VZV)、EB ウイルス、アデノウイルス、単純ヘルペスウイルス、サイトメガロウイルス、SARS-CoV-2 などのウイルスが原因として報告されている^{12, 13)}。またマイコプラズマやカンピロバクター、溶連菌などの病原微生物も ADEM をきたしうる¹⁰⁾。ワクチン接種後 ADEM は、インフルエンザウイルスワクチン、ヒトパピローマウイルス (human papillomavirus: HPV) ワクチンの 2 つで多く、三種混合 DPT ワクチン、MMR ワクチン、肝炎ウイルスワクチン、日本脳炎ウイルスワクチン、SARS-CoV-2 ワクチンなどの報告もある^{14, 15)}。近年、ADEM 症例の一部、特に小児 ADEM で MOG 抗体がみられることから ADEM の病態への MOG 抗体の関与が考慮されており¹⁶⁾、MOG 抗体陽性の場合 MOGAD として分類されるようになってきている。

病理

ADEM の病理学的特徴は、小静脈周囲性脱髄 (perivenous demyelination) であり、これらの脱髄病変では補体の沈着をほとんど認めない¹⁷⁾。また MOG 抗体陽性例では MOG の選択的脱落を認める¹⁷⁾。脱髄病巣内や血管周囲は T 細胞主体のリンパ球浸潤とマクロファージの浸潤を認める。MS と異なり各病変の時間的経過の相違はほとんどない。T 細胞浸潤は CD4 優位である¹⁷⁾。

文献

- 1) 山口結, 吉良龍太郎, 原寿郎. 我が国における小児急性散在性脳脊髄炎, 多発性硬化症の現状. 脳と発達. 2010; 42: 227-229.
- 2) Kuni BJ, Banwell BL, Till C. Cognitive and behavioral outcomes in individuals with a history of acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). Dev Neuropsychol. 2012; 37: 682-696.
- 3) Huynh W, Cordato DJ, Kehdi E, et al. Post-vaccination encephalomyelitis: literature review and illustrative case. J Clin Neurosci. 2008; 15: 1315-1322.
- 4) de Seze J, Debouverie M, Zephir H, et al. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. Arch Neurol. 2007; 64: 1426-1432.
- 5) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013; 19: 1261-1267.
- 6) Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. Role of MRI in the differentiation of ADEM from MS in children. Neurology. 2009; 72: 968-973.
- 7) Elhassanien AF, Aziz HA. Acute demyelinating encephalomyelitis: clinical characteristics and outcome. J Pediatr Neurosci. 2013; 8: 26-30.
- 8) Hennes EM, Baumann M, Schanda K, et al. Prognostic relevance of MOG antibodies in children with an acquired demyelinating syndrome. Neurology. 2017; 89: 900-908.
- 9) Santoro JD, Chitnis T. Diagnostic considerations in acute disseminated encephalomyelitis and the interface with MOG antibody. Neuropediatrics. 2019; 50: 273-279.
- 10) Murthy SN, Faden HS, Cohen ME, et al. Acute disseminated encephalomyelitis in children. Pediatrics. 2002; 110: e21.
- 11) Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40

- adult patients. *Neurology*. 2001; 56: 1313-1318.
- 12) Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008; 47: 303-327.
 - 13) Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings. *Brain*. 2020; 143: 3104-3120.
 - 14) Pellegrino P, Carnovale C, Perrone V, et al. Acute disseminated encephalomyelitis onset: evaluation based on vaccine adverse events reporting systems. *PLoS One*. 2013; 8: e77766.
 - 15) Garg RK, Paliwal VK. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination. *Neurol Sci*. 2022; 43: 3-40.
 - 16) Esposito S, Di Pietro GM, Madini B, et al. A spectrum of inflammation and demyelination in acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) of children. *Autoimmun Rev*. 2015; 14: 923-929.
 - 17) Takai Y, Misu T, Kaneko K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: an immunopathological study. *Brain*. 2020; 143: 1431-1446.

F. バロー同心円硬化症（BCS）

概要

BCS は、稀な中枢神経系の炎症性脱髄疾患である。疾患名は「encephalitis periaxialis concentrica」として報告した Baló にちなんで命名された¹⁾。脱髄部と髄鞘残存部が同心円状または層状に分布する病理像が特徴である。当初は致死的で、主に死後の病理解剖により診断されていたが、MRI の発展により早期診断が可能となり、単相性の病型のみならず、再発寛解型や進行型の病型が報告されている。治療は副腎皮質ステロイド薬の有効性が報告されているが、DMD による MS の維持療法の有用性は確立していない。Tumefactive demyelination (TD) など比較的大きな病巣を有する疾患の鑑別が重要であるほか、MS の経過中に類似の病巣が出現する場合があることから、MS の一亜型、または MS との異同に関する議論がある。

疫学

稀な疾患であり有病率は不明である。好発年齢は 30 歳代（平均 34 歳、3～62 歳）で、MS と同様に女性の比率が高い（男性の約 2 倍）。地域性は、中国南部漢族や台湾、フィリピンからの報告が多い²⁾。

臨床像

MS と同様に、白質病変の部位、数、大きさによりさまざまな症状が出現する、主なものとしては、筋力低下、感覚障害、複視、運動失調、頭痛、片麻痺、失語、行動異常、認知機能障害、尿失禁、痙攣などがある。重症例では無動、無言、除皮質硬直、除脳硬直など重篤な大脳障害をきたす^{2, 3)}。フィリピンの 17 例の解析では、約半数に微熱、全身倦怠感、頭痛の前駆症状を認めた²⁾。急性に発症し、脳卒中様症状を呈することもあるが、稀に無症候性のことや自然寛解することもある⁴⁾。早期診断と適切な治療介入により、以前より予後不良例は減少しているが、劇症型 BCS は致死的となりうる。最近の 40 例のコホート研究では、4 例（10%）の患者が初回発作により死亡している⁵⁾。

鑑別が必要になる疾患としては、脳腫瘍（多形性神経膠芽腫、中枢神経原発悪性リンパ腫、転移性腫瘍）、脳膿瘍、脳梗塞、脳結核腫、サルコイドーシスなどが挙がる。また、類似の偽腫瘍性病巣を呈する自己免疫疾患の鑑別診断に TD、NMOSD、MOGAD が挙がる。そのほか、S1P 受容体調節薬（フィンゴリモド）中止後に TD や BCS に類似した神経症状や MRI 所見を呈することがある⁴⁾。

検査所見

MRI では異なる信号強度を呈するリング状の病巣が同心円または層状構造を形成し、直径 1 cm 程度のサイズから 3 cm 前後の病巣に拡大していく⁵⁾。病巣は主にテント上白質に出現し、

MS の特徴とされる皮質下の U 線維の病変は認めない。同心円状の異常信号は脱髄部と髄鞘残存部を反映していると考えられている^{2, 6)}。MRI の診断基準は定まっていないが、同心円状のバンド 2 つ以上と定義する報告がある⁷⁾。T₁ 強調画像では等信号と低信号のバンドが同心円状に広がる。T₂ 強調画像では、高信号を呈する中心部を薄い高信号領域が取り囲む。一般的に周囲の浮腫は少ない。拡散強調画像では、病巣の周囲（最外層、前縁）が高信号を示す場合があり、細胞性浮腫や虚血を示唆する所見とされる。ガドリニウム造影 T₁ 強調画像も特徴的な同心円状に造影増強効果を示すことがある^{7, 8)}。Magnetic resonance spectroscopy (MRS) では N-acetylaspartate (NAA) の低下、コリン、乳酸、脂質のピークの低下がみられる。これは細胞膜のターンオーバーの増加、細胞からの脂質の放出、炎症、グリオーシスを反映していると考えられる。Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET) の集積は増加しないが、高悪性度脳腫瘍や急性期脱髄病巣と異なり、しばしば低代謝性を示すことがある⁴⁾。

脳脊髄液検査では単核球優位の細胞数増多や蛋白上昇を認めることがあるが、その頻度は高くない⁹⁾。OB は陰性のことが多く、陽性の場合 MS への移行リスクとする意見がある²⁾。

脳生検による病理組織学的検査の必要性は MRI による早期診断やステロイド治療の反応性により減少している。所見の詳細は「病理」の項に記述する。

病因

特発性の炎症性脱髄疾患の一型に位置づけられる。病理学的には MS の免疫組織学的パターンⅢを特徴とする。遺伝学的には、東アジアの中国南部漢族、台湾、フィリピンで最も有病率が高いことから、BCS に対する集団ベースの遺伝子感受性が示唆される²⁾。発症の季節的偏向はなく、感染症との明らかな関連も認めない。フィリピンでは 1990 年代に BCS の患者報告が急減し、同時期の MS の発症率には変化がなかったため、西洋化など環境的要因の影響による減少と推測する意見はあるが²⁾、詳細な解析は行われていない。

病理

クリューヴァー・バレラ染色など白質の脱落病変の検出に有用な染色法で、相対的に髄鞘が残存する部位と髄鞘が脱落する部位（軸索は相対的に残存）が交互に層を成し、病巣が白質に限局する特徴がある²⁾。免疫組織学的所見としては MS のパターンⅢ、すなわち、虚血や低酸素障害に類似したオリゴデンドロサイトのアポトーシス様変化と脱落を主とする所見（distal oligodendrocytopathy）を認める^{2, 6, 10)}。病変は何らかの原因で細静脈周囲に発生し、マクロファージ、活性化ミクログリア、アストロサイトの産生するサイトカイン、活性酸素、神経化学伝達物質により脱髄が進行する^{11, 12)}。同心円状の病巣形成には、最外層の髄鞘残存部位に存在するオリゴデンドロサイトが hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) や heat-shock protein 70 (HSP70) など虚血に対する適応機構に関連した蛋白を発現し組織保護的に作用する機序（低酸素血症プレコンディショニング理論）^{4, 11)} のほかに、アストロサイト-オリゴデンドロサイトの細胞間相互作用が寄与する可能性も指摘されている¹³⁾。

文献

- 1) Balo J. Encephalitis periaxialis concentrica. Arch Neurol Psychiatry. 1928; 19: 242-264.
- 2) Hardy TA, Miller DH. Baló's concentric sclerosis. Lancet Neurol. 2014; 13: 740-746.
- 3) Harandi AA, Esfandani A, Pakdaman H, et al. Baló's concentric sclerosis: an update and comprehensive literature review. Rev Neurosci. 2018; 29: 873-882.
- 4) Xie JS, Jeeva-Patel T, Margolin E. Baló's concentric sclerosis-A rare entity within the spectrum of demyelinating diseases. J Neurol Sci. 2021; 428: 117570.
- 5) Jolliffe EA, Guo Y, Hardy TA, et al. Clinical and radiologic features, pathology, and treatment of Baló's concentric sclerosis. Neurology. 2021; 97: e414-e422.
- 6) Hardy TA, Tobin WO, Lucchinetti CF. Exploring the overlap between multiple sclerosis, tumefactive demyelination and Baló's concentric sclerosis. Mult Scler. 2016; 22: 986-992.
- 7) Seewann A, Enzinger C, Filippi M, et al. MRI characteristics of atypical idiopathic inflammatory demyelinating lesions of the brain: a review of reported findings. J Neurol. 2008; 255: 1-10.
- 8) Lucchinetti C, Brück W, Parisi J, et al. Heterogeneity of multiple sclerosis lesions: implications for the pathogenesis of demyelination. Ann Neurol. 2000; 47: 707-717.
- 9) Jarius S, Würthwein C, Behrens JR, et al. Baló's concentric sclerosis is immunologically distinct from multiple sclerosis: results from retrospective analysis of almost 150 lumbar punctures. J Neuroinflammation 2018; 15: 22.
- 10) Hardy TA, Corboy JR, Weinshenker BG. Baló's concentric sclerosis evolving from apparent tumefactive demyelination. Neurology. 2017; 88: 2150-2152.
- 11) Stadelmann C, Ludwin S, Tabira T, et al. Tissue preconditioning may explain concentric lesions in Baló's type of multiple sclerosis. Brain. 2005; 128: 979-987.
- 12) Takai Y, Misu T, Nishiyama S, et al. Hypoxia-like tissue injury and glial response contribute to Baló concentric lesion development. Neurology. 2016; 87: 2000-2005.
- 13) Masaki K, Suzuki SO, Matsushita T, et al. Extensive loss of connexins in Baló's disease: evidence for an auto-antibody-independent astrocytopathy via impaired astrocyte-oligodendrocyte/myelin interaction. Acta Neuropathol. 2012; 123: 887-900.

2. 診断基準の概説と中枢神経系炎症性脱髄疾患診断アルゴリズム

A. MS の診断基準

McDonald 診断基準

MS の診断は炎症性脱髄病変による臨床症候の DIS と DIT の確認と他疾患の除外によってなされる。2001 年に提唱された McDonald 診断基準はこの DIS と DIT を MRI 所見で代用可能とするものであり、2005 年、2010 年、2017 年に改訂され、本項執筆時点で最新の McDonald 診断基準 2017 は、日本を含む 14 カ国の 30 人のエキスパートから構成された International Panel によって策定された¹⁾ (表 1, 2)。厚生労働省の診断基準は McDonald 診断基準 2017 に沿って策定されたが、日本では脳脊髄液 OB が陽性となる他の炎症性疾患の割合が多いであろうことが考慮され、脳脊髄液 OB が陽性の場合でも MRI による DIT の確認が必要である (表 3)。

表 1 McDonald 診断基準 2017 : RRMS の診断基準

臨床発作回数	臨床的に客観性のある病巣数	診断に必要な追加データ
2 回以上	2 つ以上	なし
2 回以上	1 つ (解剖学的に合致する領域に他の病巣をもつ過去の明らかな病歴を伴う)	なし
2 回以上	1 つ	他の領域における臨床的な再発もしくは MRI による DIS の証明
1 回	2 つ以上	臨床的な再発もしくは MRI による DIT の証明 あるいは 脳脊髄液 OB 陽性
1 回	1 つ	他の領域における臨床的な再発もしくは MRI による DIS の証明 および 臨床的な再発もしくは MRI による DIT, あるいは脳脊髄液 OB 陽性

(Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17: 162-173 より改変して転載)

表 2 McDonald 診断基準 2017 : CIS における MRI による DIS, DIT の基準

DIS
<ul style="list-style-type: none"> 中枢神経における 4 領域（脳室周囲、皮質もしくは皮質近傍、テント下、脊髄）のうちの 2 つ以上の領域で 1 個以上の T₂ 高信号病変を認める。
DIT
<ul style="list-style-type: none"> ガドリニウムで造影される病変と造影されない病変が同時に存在する。 ベースラインの MRI と比較して、時期を問わず新しい T₂ 高信号病変あるいはガドリニウム造影病変をフォローアップの MRI で認める。
<p>(Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17: 162-173 より改変して転載)</p>

表 3 厚生労働省診断基準（2021 年 10 月改訂）

A) RRMS の診断
<p>下記の a) あるいは b) を満たすこととする。</p> <p>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。</p> <p>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。</p> <p>MRI による空間的多発の証明： 4 つの MS に典型的な中枢神経領域（脳室周囲、皮質もしくは皮質直下、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。症候性の病変も含める）。</p> <p>MRI による時間的多発の証明： 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 病変及び/あるいはガドリニウム造影病変がある。</p> <p>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 カ月以上の間隔があることが必要である。</p> <p>ただし、診断には、他の疾患の除外が重要である。特に、小児の ADEM が疑われる場合には、上記 b) は適用しない。</p>
B) PPMS の診断
<p>1 年間の病状の進行（過去あるいは前向きを観察で判断する）及び以下の 3 つの基準のうち 2 つ以上を満たす。a) と b) の MRI 所見は症候性病変である必要はない。</p> <p>a) 脳に空間的多発の証拠がある（MS に特徴的な脳室周囲、皮質もしくは皮質直下あるいはテント下に 1 個以上の T₂ 病変がある）。</p> <p>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）。</p> <p>c) 等電点電気泳動法による OB 陽性</p> <p>ただし、他の疾患の厳格な鑑別が必要である。</p>
C) SPMS の診断
<p>再発寛解型としてある期間経過した後、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。</p> <p>(https://www.nanbyou.or.jp/entry/3807/より転載)</p>

診断基準を用いる際の注意点

McDonald 診断基準 2017 は MS を他の疾患と区別するために策定されたものではなく、他の診断の可能性が低いと判断された後に、典型的な CIS 患者において MS を識別するために策定されたことを認識する必要がある¹⁾。なお、CIS には視神経、脊髄、脳幹小脳および大脳病変によるものがあるが、大脳病変の CIS は稀である。また、診断を正確に行うためには、病歴、検査結果、画像所見、および臨床経過とそれらの解釈を MS の専門的知識を有する臨床医と共有することが原則である¹⁾。MS の診断にはさまざまな炎症性疾患の鑑別が必要であるが、従来 MS の亜型として診断されていた NMOSD や MOGAD は特に重要であり、非典型例においては AQP4 抗体と MOG 抗体を測定し陰性であることを確認する必要がある。

SPMS の診断

SPMS の診断基準は臨床試験によって異なり、明確な定義も存在しない。原則として RRMS の診断を過去に受けており、かつ再発によらない障害進行が一定期間続くことが診断に必要となる。ナタリズマブの SPMS に対する ASCEND 試験²⁾では、EDSS 4.0 以上で少なくとも 2 年間、MS の再発とは独立した、または、それによって説明されない障害の進行を伴う RRMS が選択基準となり、シポニモドの SPMS に対する EXPAND 試験³⁾では、EDSS 3.0 以上で 2 年前からの再発によらない EDSS の悪化があることが選択基準に盛り込まれた。

再発活動性と無関係な症状進行 (progression independent of relapse activity : PIRA)

MS の慢性進行を定義するのは困難であるが、その病態を臨床的に捉えるための概念として PIRA が提唱されている。PIRA は RRMS に対する ocrelizumab の 2 つの臨床試験 (OPERA I と II) に参加した典型的 RRMS で解析され、再発と無関係に EDSS, T25FW, 9HPT のいずれかの数値が悪化したものを PIRA とした⁴⁾。悪化の定義としては、EDSS はベースラインが 5.5 以下の場合は 1.0 以上の増加、ベースラインが 5.5 より大きい場合は 0.5 以上の増加、T25FW と 9HPT はそれぞれ 20% 以上の増加とされた。その後、バイオマーカーを含むさまざまな評価法で PIRA を同定する試みがなされている。

疾患活動性が認められない状態 (no evidence of disease activity : NEDA)

MS の活動性の指標の 1 つで、NEDA-4 がよく用いられる。NEDA-4 は再発、障害進行 (3 か月以上持続する EDSS の悪化)、MRI 活動性 (新規 T₂ 病変の出現もしくは病変拡大)、脳萎縮の進行 (年間 0.4% 以上の脳容積の変化) のいずれもが認められない状態を指す⁵⁾。DMD による炎症抑制と神経保護効果の両方を測るのに有用とされ、治療ゴールとして達成した患者の割合が評価されることがある。

PPMS の診断

PPMS は日本においては比較的稀であるが、欧米では MS の 10～15% を占めるとされる。McDonald 診断基準 2017 では、発症時から再発がないにもかかわらず障害進行が 1 年間以上認められ、①脳室周囲、皮質もしくは皮質近傍、テント下のうち少なくとも 1 領域で T₂ 高信号病変が認められる、②脊髄に 2 カ所以上の T₂ 高信号病変が認められる、③脳脊髄液 OB 陽性、のうち 2 つを満たすことが診断に必要である¹⁾。PPMS に対する ocrelizumab の ORATORIO 試験⁶⁾ では McDonald 診断基準 2005 が適用されており、さらに EDSS 3.0 以上で錐体路症状の Functional Score (FS) が 2.0 以上、IgG インデックスの上昇があるか、脳脊髄液 OB 陽性の症例に限定された。

文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-173.
- 2) Kapoor R, Ho PR, Campbell N, et al. Effect of natalizumab on disease progression in secondary progressive multiple sclerosis (ASCEND) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial with an open-label extension. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 405-415.
- 3) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) : a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391: 1263-1273.
- 4) Kappos L, Wolinsky JS, Giovannoni G, et al. Contribution of relapse-independent progression vs relapse-associated worsening to overall confirmed disability accumulation in typical relapsing multiple sclerosis in a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 1132-1140.
- 5) Kappos L, De Stefano N, Freedman MS, et al. Inclusion of brain volume loss in a revised measure of 'no evidence of disease activity' (NEDA-4) in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2016; 22: 1297-1305.
- 6) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 209-220.

B. 小児 MS の診断基準

概要

小児の炎症性脱髄疾患の疾患概念を明確にする目的で、2007年に International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) により小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の暫定的な疾患定義が提唱され、2013年に改訂された¹⁾。小児 MS は成人 MS と同様、中枢神経における DIS および DIT である炎症性脱髄病変と定義されている^{2,3)}。

成人 MS で広く用いられる McDonald 診断基準²⁾ の 2017 年版⁴⁾ (第 I 章 2-A 参照 [→p.19]) は、小児、特に 11 歳以上の MS 患者で適用可能であり、診断に用いられる⁴⁾。11 歳未満の患者では、MS の頻度が低く本基準を用いると診断の感度が低くなることが知られており、低年齢においては十分注意が必要である。

診断基準を用いるにあたっての注意 (red flags)

小児 MS の診断においては鑑別診断が重要であり、特に ADEM および MOGAD とは治療戦略が異なるため、これらの疾患をできるだけ早期に鑑別することが重要である。初回の脱髄イベントで、脳症症状を伴わないものは CIS、脳症症状を伴うものは ADEM に分類される (第 I 章 2-G 参照 [→p.39])。CIS と診断されたうち 39% が、ADEM と診断されたうち 8.5% が最終的に小児 MS と診断された⁵⁾。女性、脳幹病変、片側の病変、Callen's MRI criteria を満たすことは、小児 MS への進展リスクとなる⁶⁾。

臨床症候および脳 MRI のみでは小児 MS の診断が確定できない場合、特に DMD の長期継続投与が検討されている場合に追加検査を行う。脊髄 MRI は病変を示唆する巣症状を認める場合に推奨される。脳脊髄液検査での細胞数、蛋白、MBP は、診断の参考になる。脳脊髄液 OB 陽性や IgG インデックス上昇も、重要な情報となる。ただし、発症早期に脳脊髄液 OB が陰性であっても MS への進展を否定はできない。

小児 MS の診断に際して、AQP4 抗体は NMOSD の鑑別に有用である。

MOG 抗体は MOGAD の鑑別に重要であり、測定が望ましい。典型的な ADEM は単相性であるが、再発や新規 MRI 病変を認め、MS の診断につながることもあるため、少なくとも 3~5 年間の継続的なフォローアップが必要である⁷⁾。ほかに鑑別すべき疾患として、AQP4 抗体陰性 NMOSD を含む自己免疫性脳炎、中枢神経感染症、血管障害、先天代謝異常症などが挙げられる。

そのほか、小児 MS の診断に際して考慮すべき点として IPMSSG では以下を挙げている¹⁾。

- ①発達遅滞とそれに続く進行性の神経障害の存在：PPMS は小児では非常に稀であり、MS の経過として非典型的である。
- ②ADEM 様事象に続く視神経炎、かつ MRI は初回異常が消失して新たな病変は認めない場合：現行の診断基準は満たさないが、脱髄疾患のリスクが高いと考えられ、注意深い観察が必要である。

- ③ 1 回の ADEM 様事象 + MRI で DIS を満たす病変が存在する場合：現行の診断基準を満たさないが、注意深い観察が必要である。
- ④ 12 歳以下の若年小児 MS では、ADEM 様の初回発作や大きく不明瞭な病変の存在、進行が速い、といった特徴的な臨床症候をもつが、一方で発症年齢にかかわらず、ほとんどの小児 MS は RRMS の経過をたどる。発症年齢によらず、安全性に考慮しながらすべての小児 MS 患者に DMD を検討するように勧める。

病型

小児 MS（18 歳未満）は MS 罹患者全体の 1.7～5.6% とされ、平均発症年齢は 13 歳、小児 MS の 10～20% が 10 歳以前に発症する^{3,4,8)}。男女比 1：2～3 で女兒に発症しやすい。ほぼ全例が RRMS で、1～3% が PPMS である。初回、CIS として発症し、感覚、視覚、運動の障害、および脳幹症候がみられることが多い。小児 MS では 30% が認知機能障害の後遺症を呈する。成人と比較すると進行は緩徐で SPMS への移行までの期間は成人より 10 年以上長くかかり、成人発症 MS と比較して若年のほうが機能障害が残るとされる⁹⁾。

本邦での全国疫学調査（2007～2009 年）では、発症時に視力低下 52%、けいれん 29%、運動麻痺 26%、感覚障害 16%、全経過では視力低下 72%、運動麻痺 55%、けいれん 45% がみられた。諸外国の小児 MS および成人 MS に比べ、日本人小児 MS は視力低下とけいれんを示す割合が高く、横断性脊髄炎を合併する割合が低い³⁾。なお、最近 10 年間の臨床上的変化として、小児 acquired demyelinating syndrome (ADS) が疑われる際、初診時および経過中に MOG 抗体を測定する機会が増えたことが挙げられる（第 I 章 2-D [➡p.29], F [➡p.34], G [➡p.39] 参照)¹⁰⁻¹²⁾。また、小児 MS の初発症候および臨床経過の差異に関して、時代背景のみならず諸外国との人種差を反映する可能性が示唆される。

再発・進行の定義

再発とは 24 時間以上持続する神経症状の増悪で、再発の間には少なくとも 1 カ月以上の安定期が存在する。進行とは再発とは別の、1 年以上にわたり持続的で緩徐に進行する神経症候である。症候の寛解や再発がないにもかかわらず、発症時より慢性進行型の経過をとるものを PPMS、再発寛解期に続いて慢性進行型の経過をとるものを SPMS と分類する。今後、小児 MS とその類縁疾患を対象とする国内臨床情報を更新し、長期間の追跡データを蓄積することが重要である¹⁰⁻¹²⁾。

文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013; 19: 1261-1267.
- 2) Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol.* 2011; 69: 292-302.
- 3) Yamaguchi Y, Torisu H, Kira R, et al. A nationwide survey of pediatric acquired demyelinating syn-

- dromes in Japan. *Neurology*. 2016; 87: 2006-2015.
- 4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-173.
 - 5) Peche SS, Alshekhlee A, Kelly J, et al. A long-term follow-up study using IPMSSG criteria in children with CNS demyelination. *Pediatr Neurol*. 2013; 49: 329-334.
 - 6) Callen DJ, Shroff MM, Branson HM, et al. MRI in the diagnosis of pediatric multiple sclerosis. *Neurology*. 2009; 72: 961-967.
 - 7) Lopez-Chiriboga AS, Majed M, Fryer J, et al. Association of MOG-IgG serostatus with relapse after acute disseminated encephalomyelitis and proposed diagnostic criteria for MOG-IgG-associated disorders. *JAMA Neurol*. 2018; 75: 1355-1363.
 - 8) Alroughani R, Boyko A. Pediatric multiple sclerosis: a review. *BMC Neurol*. 2018; 18: 27.
 - 9) McKay KA, Manouchehrinia A, Berrigan L, et al. Long-term cognitive outcomes in patients with pediatric-onset vs adult-onset multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 1028-1034.
 - 10) Gaudio CM, Mar S, Casper TC, et al. MOG and AQP4 antibodies among children with multiple sclerosis and controls. *Ann Neurol*. 2023; 93: 271-284.
 - 11) Banwell B, Bennett JL, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. *Lancet Neurol*. 2023; 22: 268-282.
 - 12) Wendel EM, Thonke HS, Bertolini A, et al. Temporal dynamics of MOG antibodies in children with acquired demyelinating syndrome. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 9: e200035.

C. NMOSD の診断基準

概要

これまで 2015 年の Wingerchuk らによる International Panel の NMOSD 国際診断基準が広く用いられてきた (表 1, 2)¹⁾。本診断基準では、視神経炎および脊髄炎に加えて、延髄の最後野病変、脳幹病変、視床下部・間脳病変、特徴的な大脳病変などが存在する症例で AQP4 抗体が陽性であれば NMOSD と確定診断できる。日本においても、この診断基準に沿って 2021 年に厚生労働省の診断基準が策定されている (表 3)。

AQP4 抗体の測定は、ELISA 法および CBA 法ともに主要検査機関を通じて依頼可能である。しかし、保険適用があるのは ELISA 法のみであり、国際診断基準および厚生労働省診断基準で推奨されている CBA 法には保険適用がない。ELISA 法は CBA 法と比較して感度が 10~20% 低く、特異度も若干低い²⁾。そのため、ELISA 法による偽陰性や偽陽性に注意を要する³⁾。また、抗体価は治療により低下するため、急性期治療前の検査が勧められる。

表 1 NMOSD 国際診断基準 (2015)

AQP4 抗体陽性 NMOSD

1. 少なくとも 1 つの主要臨床症候がある。
2. 実施可能な最良の検査を用いた AQP4 抗体の検査結果が陽性 (CBA 法が強く推奨される)。
3. 他疾患の除外 (表 2 の red flags を参照)。

AQP4 抗体陰性 NMOSD あるいは AQP4 抗体測定結果不明の 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 椎体以上の長大な横断性急性脊髄炎、あるいは最後野症候群である。
 - b. DIS (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. AQP4 抗体陰性 (実施可能な最良の検査を用いる) あるいは AQP4 抗体検査が未実施
3. 他疾患の除外 (表 2 の red flags を参照)

主要臨床症候

1. 視神経炎
2. 急性脊髄炎
3. 他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発作
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 に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

AQP4 抗体陰性 NMOSD および AQP4 抗体検査結果不明の NMOSD の MRI 追加必要条件

1. 急性視神経炎では、脳 MRI が (a) 正常であるか非特異的白質病変のみ、または (b) 視神経 MRI の T₂ 強調画像での高信号病変あるいは T₁ 強調ガドリニウム造影病変が、視神経長の 1/2 以上であるか、または視交叉に存在することが必要である。
2. 急性脊髄炎は、これに関連する 3 椎体以上連続の髄内 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、これに関連する延髄背側/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、これに関連する脳幹の上衣周囲に病変がみられることが必要である。

(Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85: 177-189 より改変して転載)

表 2 red flags (NMOSD として非典型的な所見)

臨床症候/検査所見での red flags
1. 臨床症候および検査所見 <ul style="list-style-type: none"> 臨床経過を通じて進行性（発作に無関係な神経学的増悪は MS を考慮） 発症から極期に至るまでの非典型的な時間経過（4 時間以内なら脊髄の虚血/梗塞を考慮。4 週間以上ならサルコイドーシスや腫瘍を考慮） 部分的な横断性脊髄炎、特に MRI 所見での長大な脊髄病変を伴わない場合（MS を考慮） 脳脊髄液 OB 陽性（NMOSD では 20% 未満なのに対して MS では 80% 以上）
2. NMOSD に類似した神経疾患の付随症状 <ul style="list-style-type: none"> サルコイドーシス（例えば、縦隔リンパ節腫大、発熱、盗汗、血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）や血清 IL-2 受容体（IL-2R）の上昇、など） 腫瘍、悪性リンパ腫、傍腫瘍症候群（例えば、collapsin response mediator protein-5（CRMP-5）抗体関連視神経炎あるいは脊髄炎、Ma 抗体関連間脳症候群、など） 慢性感染症（例えば、HIV、梅毒、など）
画像所見での red flags
1. 脳 <ul style="list-style-type: none"> a. MS を示唆する T₂ 強調画像所見（MS 典型的） <ul style="list-style-type: none"> 側脳室表面に対して垂直方向の病変（Dawson's finger） 下側頭回の側脳室近傍の病変 皮質下 U 線維を含む皮質下白質病変 皮質病変 b. MS や NMOSD 以外の疾患を示唆する画像的特徴 <ul style="list-style-type: none"> 3 カ月以上持続するガドリニウム造影病変
2. 脊髄 <p>NMOSD より MS を示唆する画像的特徴</p> <ul style="list-style-type: none"> T₂ 強調画像矢状断での 3 椎体未満の脊髄連続病変 T₂ 強調画像水平断での脊髄周辺部優位の脊髄病変（病変の 70% 以上が脊髄周辺部に存在する） T₂ 強調画像でのびまん性で不明瞭な信号変化（長期経過例あるいは進行型 MS で時々見受けられる）

(Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. Neurology. 2015; 85: 177-189 より改変して転載)

NMOSD の診断には他疾患の除外が必須であり、国際診断基準で示されている red flags (NMOSD として非典型的な所見) (表 2)¹⁾ を参考に、臨床症候、臨床経過、検査所見、画像所見などから総合的に NMOSD の診断を行うことが重要である。また、MOGAD との鑑別も重要であり、次項で詳述する。

表 3 NMOSD 診断基準 2021（厚生労働省）

A) 抗 AQP4 抗体陽性 NMOSD の診断基準

- a. 主要臨床症候（①～⑥）が 1 つ以上みられる
- b. 抗 AQP4 抗体の検査結果が陽性
- c. 他の疾患を除外できる

主要臨床症候

- ①視神経炎（ON）
- ②急性脊髄炎
- ③最後野症候群（APS）：他で説明のつかないしゃっくり又は嘔気及び嘔吐の発作
- ④急性脳幹症候群
- ⑤症候性ナルコレプシー，又は NMOSD に典型的な間脳の MRI 病変を伴う急性間脳症候群
- ⑥NMOSD に典型的な脳の MRI 病変を伴う症候性大脳症候群

B) 抗 AQP4 抗体陰性・未測定 NMOSD の診断基準

- a. 主要臨床症候（①～⑥）が 2 つ以上みられる
 - （ア）主要臨床症候の 1 つ以上は ON，縦長横断性脊髄炎（LETM）を伴う急性脊髄炎，又は APS であること
 - （イ）空間的多発性が証明されること（主要臨床症候が 2 種類以上あること）
 - （ウ）MRI 追加必要条件（*）を適宜満たすこと
- b. 実施可能な最良の手法を用いた抗 AQP4 抗体検査結果が陰性であるか，抗 AQP4 抗体検査を実施不可能
- c. 他の疾患を除外できる

* 抗 AQP4 抗体陰性・未測定 NMOSD の MRI 追加必要条件

1. 急性 ON：（a）脳 MRI の所見が正常であるか非特異的白質病変のみを認める，又は（b）視神経 MRI の T₂ 強調画像で高信号となるか，T₁ 強調ガドリニウム造影画像で造影される病変が，視神経長の 1/2 を超えるか視交叉に及び
2. 急性脊髄炎：3 椎体以上連続の髄内病変（LETM）又は 3 椎体以上連続の脊髄萎縮の MRI 所見
3. APS：延髄背側/最後野の病変を伴う
4. 急性脳幹症候群：脳幹の上衣周囲に病変を認める

文献

- 1) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuro-myelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85: 177-189.
- 2) Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology*. 2012; 78: 665-671.
- 3) Sato DK, Nakashima I, Takahashi T, et al. Aquaporin-4 antibody-positive cases beyond current diagnostic criteria for NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2013; 80: 2210-2216.

D. MOGAD の診断基準

International MOGAD Panel より 2023 年に MOGAD の診断基準が提唱された (表 1)¹⁾。MOGAD の診断は表 1 の A：脱髄の中核的臨床事象，B：MOG 抗体検査陽性，C：他疾患の除外，をすべて満たすことが必須条件である。それぞれの詳細を下記する。

A. 中核的臨床事象 (i)

MOGAD の中核的な臨床的特徴を示し数時間～数日で増悪する。

1. 視神経炎

片側性ないし両側性の視力低下で眼球運動時の眼痛や色覚低下，視野異常をしばしば伴う。視神経炎は MRI によって視神経や視交叉のガドリニウム造影病変として確認され，他の圧迫性，浸潤性ないし血管性の疾患を除外する必要がある。

2. 脊髄炎

脊髄病変による運動・感覚・自律神経障害を呈し，脊髄 MRI で造影されうる T₂ 高信号病変（特に 3 椎体以上に及ぶ病変）を認め，圧迫性や血管異常による病変を除外する。病変はしばしば脊髄中心性の分布を呈し円錐部にも起こりやすい。

3. ADEM

多巣性病変による急性脳症による意識障害や髄膜刺激症候を呈し，さまざまな神経症状が大腦皮質や白質に散在する多発性病変によって生じる。

4. 単巣性ないし多巣性病変による脳症状

脳 MRI にて特徴的な中小脳脚やテント上の病変，皮質ないし皮質直下や深部灰白質などに T₂ 高信号病変が確認される。脳室周囲病変も起こりうるが，MS と比べると稀である。

5. 脳幹・小脳性病変

急性の脳幹ないし小脳病変が T₂ 高信号病変として描出され，造影もされうる。

6. 大脳皮質性脳炎

痙攣発作を伴い，皮質の T₂/FLAIR 高信号病変でしばしば髄膜の造影効果を伴い，痙攣発作および脳刺激性症状（脳症，昏迷，頭痛，局在関連症状，痙攣発作）を呈する。

B. MOG 抗体検査 (ii)

MOG 抗体検査は MOGAD 診断の前提となる検査で，CBA 法（特に生細胞を用いた Live CBA 法）が

表 1 MOGAD の診断基準（下記の項目 A～C を満たす必要がある）

A 脱髄の中核的臨床事象 (i)	1. 視神経炎		
	2. 脊髄炎		
	3. ADEM		
	4. 単発性ないし多発性病変による脳症状		
	5. 脳幹ないし小脳による脳症状		
	6. 痙攣発作をしばしば伴う大脳皮質性脳炎		
B MOG 抗体検査 陽性 (ii)	血清 (CBA 法)	高力価陽性	• 支持的臨床画像の特徴は不要
		低力価陽性	• 血清 AQP4 抗体陰性 かつ • 支持的臨床画像の特徴 1 つ以上
		陽性（定性）	
		陰性（脳脊髄液陽性）	
支持的臨床画像の特徴 (iii)	視神経炎	両側同時に発症する視神経炎	
		長大な視神経炎（視神経全長の半分以上を占める）	
		視神経周囲鞘の造影効果	
		視神経乳頭浮腫	
	脊髄炎	長大な脊髄病変	
		中心性の脊髄病変（H 字徴候）	
		脊髄円錐部病変	
	脳・脳幹 症候群	多発性の境界不明瞭な T ₂ 高信号病変（テント上・テント下白質）	
		深部灰白質病変	
		境界不明瞭な T ₂ 高信号病変（橋、中小脳脚、延髄）	
		皮質病変（髄膜造影効果を局所性・高度に認める場合あり）	
C MS など考える他疾患の除外 (iv)			

(Banwell B, Bennett J, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023; 22: 268-282 より改変して転載)

推奨されている。血清検査はすべての MOGAD を疑う症例に推奨される。血清・脳脊髄液の同時検査は推奨されていないが、臨床的に MOGAD が示唆される症例では有用かもしれない。

1. 高力価陽性

標準的な Live CBA 法において、それぞれの定量検査におけるカットオフ値を上回る明確な陽性結果である場合を指し、多くの場合は市販キット（固定 CBA 法）では 100 倍希釈以上での陽性に相当する。高力価陽性であれば支持的臨床画像の特徴の条件は不要である。

2. 低力価陽性

標準的な Live CBA 法において、それぞれの定量検査における低力価の陽性結果である場合を指し、多くの場合は市販キット（固定 CBA 法）では 10～100 倍希釈での陽性に相当する。低力価陽性では偽陽性に注意がより必要である。

3. 脳脊髄液のみ陽性

標準的な手法を用いた脳脊髄液 MOG 抗体検査における陽性とする。脳脊髄液 MOG 抗体検査の有用性はまだ確立しておらず、血液混入による偽陽性にも注意が必要である。

支持的臨床画像的特徴 (iii)

MOG 抗体が低力価陽性、定性陽性あるいは脳脊髄液陽性の場合、AQP4 抗体陰性、および以下の支持的臨床画像的特徴を有することが診断上必要である。

- **視神経炎の特徴** 両側同時発症、長大な視神経炎、視神経周囲鞘の造影効果、乳頭浮腫
- **脊髄炎の特徴** 長大な脊髄炎、脊髄中心性（H 字徴候）、脊髄円錐部
- **脳・脳幹症候群の特徴**（多発性の）境界不明瞭な T₂ 高信号病変、深部灰白質病変、皮質病変

C. 他疾患の除外 (iv)

臨床医の専門的知識によるこれ以上説明しえない他疾患の除外診断を求めている¹⁾。例えば、視神経炎の患者で、MRI にて McDonald 診断基準 2017 を満たす脳病変を有する場合、脳脊髄液 OB 陽性かつ低力価 MOG 抗体陽性例は、MS と診断するのがより妥当であろう²⁾。一方で、両側視神経炎の患者で、視神経腫脹や長大な視神経病変で、典型的な OB を認めず、脳 MRI 病変は McDonald 診断基準の DIS を満たすが境界不明瞭な特徴を有する場合、MOG 抗体が高力価陽性であれば、MS の McDonald 診断基準を満たすとしても、MOGAD と診断するのがより妥当であろう。多くの MS 患者では MOG 抗体は陰性であり MS 診断基準を満たさないが、一部の患者では MS や MOGAD 双方の診断基準を満たしうするために専門的知識と注意深いフォローアップを必要とすることに留意し判断の難しい症例は専門家に相談すべきである。

その他の注意事項

1. MOG 抗体検査方法

- MOG 抗体の検査において、Live CBA 法を用いた検査は、臨床上最も特異性に優れた方法であり、MOG 全長を発現させた細胞を用い、二次抗体としても IgG Fc あるいは IgG1 特異的抗体を使用し、十分な専門的知識のもとに手法を確立することが求められている。
- この診断基準では定量検査で高力価と低力価を設定し、特に低力価で偽陽性を少なくするために支持的臨床画像的特徴を有することを条件として付加している。
- Live CBA 法と固定 CBA 法のどちらを用いるかは特に推奨はしておらず、臨床医の判断に基づいて行う。
- 本邦では、従来法より特異度の優れた Live CBA 法（IgG1 法）（16 倍希釈）がコスミック社より提供されて検査が行われているため、陽性例の多くは本診断基準（定性）とは異なり高力価陽性に相当する。しかし、本診断基準に謳われているように、臨床的特徴などから偽陽性や偽陰性には常に注意が必要である。

2. どのような患者で検査すべきか

- 原則的に臨床的特徴に基づいた検査前陽性確率の高い患者において検討されるべきで、慢性期には陰転化しうるために急性期の検体を用いることが推奨される。
- MOG 抗体は、すべての中枢神経系炎症性疾患で検査することを特に推奨されていない。本診断基準では非典型的な患者において測定を推奨すべきとは考えておらず、特に低力価では偽陽性が生じる可能性がある。
- 小児（特に 11 歳以下）の視神経炎や ADEM では、各機関における MOG 抗体の陽性頻度は 50% 近くに及ぶことが知られている。検査前陽性確率の高い群でのスクリーニングは有用と考えられ、小児におけるスクリーニングは推奨される。
- 成人の視神経炎における MOG 抗体の陽性率は 5% に満たず、MOG 抗体による臨床予後予測においては有用性が高いとは言えず、全スクリーニングは推奨されていない。
- 成人の重度視神経乳頭浮腫を伴う視神経炎では、MOG 抗体の陽性頻度はより高く約 40% とも報告され、特徴的な視神経炎における陽性率は高いので、MOG 抗体検査が推奨される。両側視神経炎、視神経周囲炎や長大な視神経炎を伴う例では、MOG 抗体検査を躊躇すべきではない。
- MS における MOG 抗体の陽性率は 0.3～2.5% とされている。MS ではより偽陽性率が高いと考えられ、スクリーニングは推奨されていない。

3. MOGAD としての red flags

- 非再発型の神経所見の増悪
- 数分～数時間の突然発症かつ非回復の経過
- パルス療法などの免疫治療に対する不反応性
- MS 様の脳室周囲の DIS を有する画像的特徴、特に OB 陽性
- 半年以上造影が持続する病変など

文献

- 1) Banwell B, Bennett J, Marignier R, et al. Diagnosis of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease: International MOGAD Panel proposed criteria. Lancet Neurol. 2023; 22: 268-282.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17: 162-173.

E. ADEM の診断基準

小児 ADEM の診断基準は 2007 年に International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) によって提案され、2012 年に改訂されている¹⁾。成人 ADEM の診断基準は確立されていない。

小児 ADEM の診断基準 (2012 年 IPMSSG)¹⁾

以下のすべてを満たすものを小児 ADEM と診断する。

- ◆炎症性脱髄が原因と考えられる、初めての多巣性の臨床的な中枢神経系の事象。
- ◆発熱により説明できない脳症。
- ◆発症 3 カ月以降に新たに出現する臨床的所見、あるいは MRI 所見がない。
- ◆急性期（発症から 3 カ月）に脳 MRI に異常がある。
- ◆典型的な脳 MRI 所見
 - ・主に大脳白質に存在するびまん性、境界不鮮明で大きな (>1~2 cm) 病変。
 - ・白質の T₁ 低信号病変は稀である。
 - ・大脳深部灰白質病変（視床や大脳基底核など）も存在しうる。

診断基準を用いるにあたっての注意¹⁾

ADEM は多様な病態を含み、単一の疾患ではなく症候群と考えられる。脳症とは発熱、身体的疾患、痙攣後状態では説明できない意識の変容または行動異常を指す。ADEM は典型的には単相性の経過をとるが、その症状や画像所見は発症から 3 カ月間の変動や増悪の可能性がある。ただし、ステロイドの使用有無を問わず発症から 3 カ月を超えて新しい症状が出現した場合には 2 回目の事象と定義する。3 カ月の間隔を空けて ADEM の基準を満たす事象を 2 回発症し、3 回目以降の事象がないものを多相性 ADEM (multiphasic ADEM : MDEM) と定義する。この際、2 回目の事象は新しい症候でもよいし、1 回目の症候、MRI 所見の再出現でも構わない。初回を含めて合計 3 回以上の ADEM 事象をきたした場合は MDEM とは定義しない。この場合はむしろ慢性の疾患を示唆しており、最終的に MS や NMOSD の診断となることが多い。

文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International pediatric multiple sclerosis study group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. Mult Scler. 2013; 19: 1261-1267.

F. 中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム

アルゴリズム（図1）を用いるにあたっての注意

- ①中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断を進めるにあたっては、はじめに他の中枢神経系疾患（表1）を除外する必要がある。
- ②その判断材料として、Miller らが提唱した臨床的・画像的 red flags（別表 [→p.36]）に該当する項目がないかどうかを十分に検討する¹⁾。
- ③MS の診断基準 [→p.19] は、他の中枢神経系疾患を十分に鑑別したうえで、MS（CISを含む）として典型的な臨床経過、症状、検査所見 [→p.4] を呈する患者に限って用いる。とりわけ、NMOSD および MOGAD を鑑別することは重要であり、AQP4 抗体および MOG 抗体が陰性であることは確認しておくことが望ましい^{1,2)}。
- ④AQP4 抗体の測定においては、ELISA 法は CBA 法と比較して感度・特異度が低く、偽陰性や偽陽性に注意が必要である³⁾。したがって、ELISA 法による AQP4 抗体の結果が臨床・画像所見と合致しない場合には CBA 法によって AQP4 抗体を再測定することが望ましい。AQP4 抗体が陰性であっても、一定の条件を満たせば NMOSD と診断できるが、病態の異なる多様な疾患が含まれる可能性がある⁴⁾。
- ⑤MOGAD では、血清 MOG 抗体が陰性でも脳脊髄液 MOG 抗体が陽性になる場合がある⁵⁾。そのため、血清 MOG 抗体が陰性の場合でも、臨床・画像所見から MOGAD が疑われる場合には、脳脊髄液 MOG 抗体を測定することが望ましい。
- ⑥ADEM に関しては、2012 年に International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) によって提案された診断基準が用いられているため⁶⁾、他の中枢神経系炎症性脱髄疾患と重複の診断になることがありうる。MOG 抗体陽性であっても診断基準を満たせば ADEM と診断することができるが、近年では MOG 抗体陽性例は、ADEM から除外される傾向にある。
- ⑦BCS には診断基準はなく、主に画像所見によって診断されるため、他の中枢神経系炎症性脱髄疾患と重複の診断になることがありうる。MS の一亜型、または MS との異同に関する議論もある。
- ⑧いずれの診断にも至らなかった場合には、定期的に MRI を撮像するなどして、注意深く経過を観察することが重要である。また、いずれかの確定診断に至り、再発予防治療を開始した場合でも、経過中に再発ないしは病巣の増加・拡大などがみられた場合には、必要に応じて検査を繰り返す、診断を見直す必要がある。

表 1 中枢神経系脱髄疾患と鑑別が必要な疾患

• 腫瘍	• 梅毒
• 脳血管障害	• 頸椎症性脊髄症
• 脊髄空洞症	• 脊髄小脳変性症
• HTLV-1 関連脊髄症	• 膠原病
• シェーグレン症候群	• 神経ベーチェット病
• 神経サルコイドーシス	• ミトコンドリア脳筋症
• PML	など

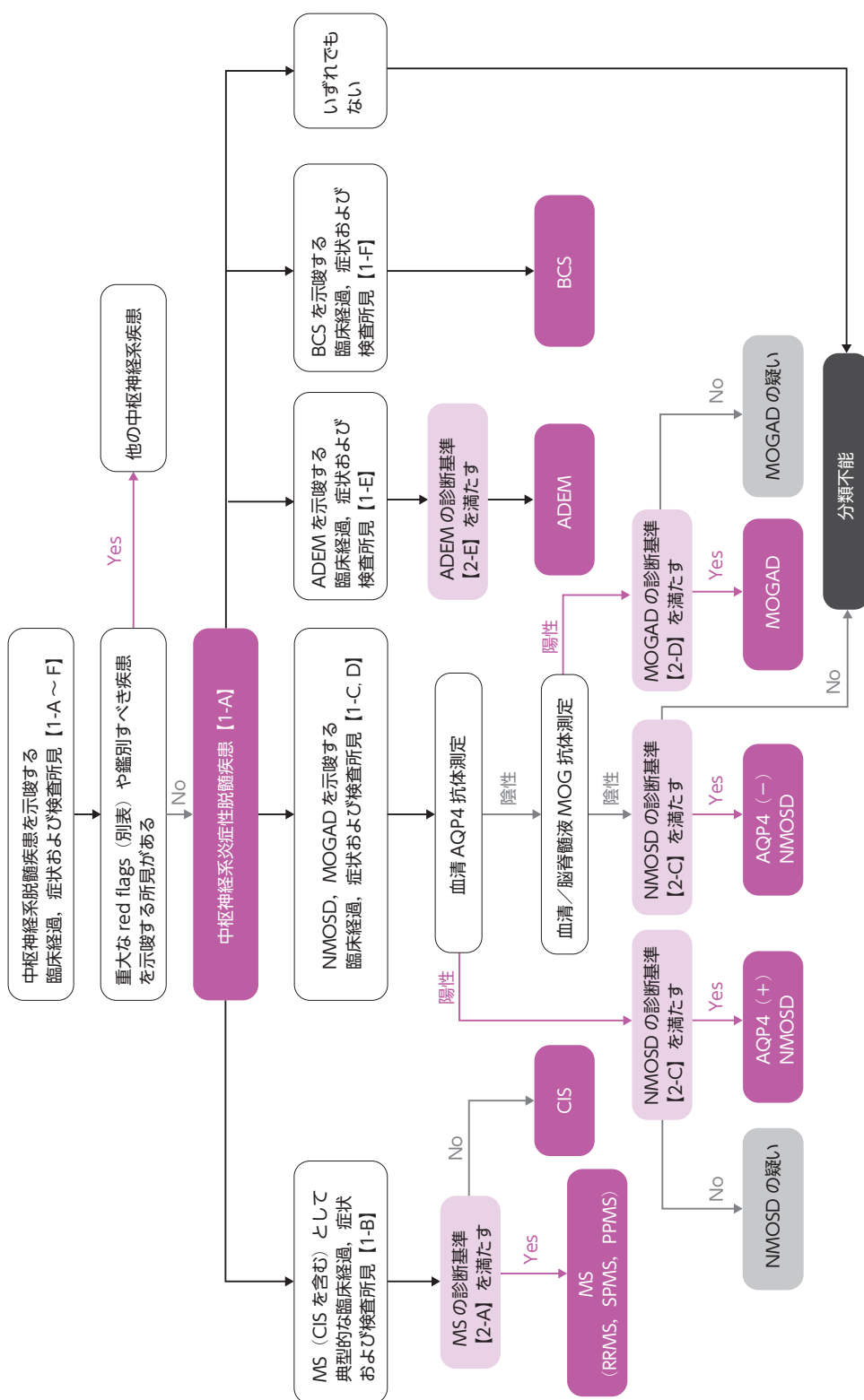


図 1 中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム
【 】内は本章で記載した項目を表す

文献

- 1) Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler.* 2008; 14: 1157-1174.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 162-173.
- 3) Waters PJ, McKeon A, Leite MI, et al. Serologic diagnosis of NMO: a multicenter comparison of aquaporin-4-IgG assays. *Neurology.* 2012; 78: 665-671.
- 4) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology.* 2015; 85: 177-189.
- 5) Akaishi T, Takahashi T, Misu T, et al. Difference in the source of anti-AQP4-IgG and anti-MOG-IgG antibodies in CSF in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology.* 2021; 97: e1-e12.
- 6) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler.* 2013; 19: 1261-1267.

別表 red flags（重要度の高い順）

重大（中枢神経系炎症性脱髄疾患以外の疾患である可能性が高い）

骨病変	臨床	組織球増殖症，エルドハイム・チェスター病
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 ₁₂ 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，心内膜炎または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（例：MELAS），シェーグレン症候群
腎疾患	臨床	血管炎，ファブリー病，全身性エリテマトーデス
皮質梗塞	MRI	塞栓症，血栓性血小板減少性紫斑病，血管炎
（微小）出血	MRI	アミロイドアンギオパチー，もやもや病，cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL)，血管炎
髄膜の造影効果	MRI	慢性髄膜炎，サルコイドーシス，リンパ腫症，中枢神経血管炎
錐体外路症状	臨床	ウィップル病，多系統萎縮症，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），神経セロイドリポフスチン症
CT での石灰化	MRI	囊虫症，トキシプラズマ症，ミトコンドリア異常症
尿崩症	臨床	サルコイドーシス，組織球増殖症 *NMOSD でもみられる
血清乳酸値の上昇	臨床	ミトコンドリア病
側頭葉前部・前頭葉下部の選択的病変	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 ₁₂ 欠乏症，ウィルソン病（溶血性貧血），銅欠乏症
ラクナ梗塞	MRI	高血圧性虚血性疾患，CADASIL，Susac 症候群

持続的造影病変および持続的拡大病変	MRI	リンパ腫，神経膠腫，血管炎，サルコイドーシス
粘膜潰瘍	臨床	ベーチェット病
ミオリズム	臨床	ウィップル病
視床下部障害	臨床	サルコイドーシス，組織球増殖症 *NMOSD でもみられる
再発性自然流産または血栓症	臨床	抗リン脂質抗体症候群，血栓性血小板減少性紫斑病，凝固亢進状態を伴う転移性腫瘍
全病巣での同時造影効果	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，ファブリー病
歯状核の T ₂ 高信号	MRI	脳髄黄色腫症
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（ALS），脊髄空洞症，多発神経根症
頭痛，髄膜炎	臨床	静脈洞血栓症，慢性髄膜炎，リンパ腫，神経膠腫，血管炎，全身性エリテマトーデス
視床枕の T ₁ 高信号	MRI	ファブリー病，肝性脳症，マンガン中毒
持続性単側性徴候	臨床	構造的病変（例：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・皮質下接合部優位の病変	MRI	塞栓性脳梗塞，血管炎，PML

中等度（重大と軽度の中間）

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
点状の脳実質造影	MRI	サルコイドーシス，血管炎
乾燥症候群	臨床	シェーグレン症候群
頭頂部，外包，島の U 線維の T ₂ 高信号	MRI	CADASIL
胃腸症状	臨床	ウィップル病，ビタミン B ₁₂ 欠乏症や銅欠乏症をきたすセリアック病などの吸収障害
脳幹部の局所的萎縮	MRI	ベーチェット病，成人発症アレキサンダー病
MRS でのびまん性乳酸上昇	MRI	ミトコンドリア病
著明な海馬・扁桃体萎縮	MRI	高ホモシステイン血症
難聴	臨床	Susac 症候群，神経膠腫，椎骨脳底動脈系脳梗塞
劇症型の経過	臨床	血栓性血小板減少性紫斑病，血管内リンパ腫 *ADEM でもみられる
対称性病変	MRI	白質ジストロフィー
大脳基底核，視床，視床下部の T ₂ 高信号	MRI	ベーチェット病，ミトコンドリア脳筋症，Susac 症候群 *ADEM でもみられる
脊髄後索のびまん性異常信号	MRI	ビタミン B ₁₂ 欠乏症，銅欠乏症，傍腫瘍性症候群
血清 ACE 高値	臨床	サルコイドーシス，組織球増殖症
顕著な家族歴	臨床	遺伝性痙攣性対麻痺，白質ジストロフィー，ウィルソン病，ミトコンドリア異常症，CADASIL（家族歴から示唆される遺伝のパターンによって異なる）
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/白質境界横断的病変	MRI	低酸素・虚血状態、血管炎、全身性エリテマトーデス
側頭極の T ₂ 高信号	MRI	CADASIL
完全なリング状造影	MRI	脳膿瘍、神経膠芽腫、転移性腫瘍
進行性運動失調のみ	臨床	多系統萎縮症、遺伝性脊髄小脳失調症、傍腫瘍性小脳症候群
脳幹中心病変	MRI	橋中心髄鞘崩壊症、低酸素・虚血状態、脳梗塞
脳幹・小脳優位の病変	MRI	ベーチェット病、橋神経膠腫
精神神経症候群	臨床	Susac 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（周辺は温存）	MRI	Susac 症候群
痙攣発作	臨床	ウィップル病、血管炎、転移性腫瘍
ウィルヒョー・ロバン腔の拡大	MRI	高ホモシステイン血症、原発性中枢神経血管炎
ぶどう膜炎	臨床	フォークト-小柳-原田病、梅毒、サルコイドーシス、リンパ腫、ベーチェット病
血管領域横断性の皮質/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（ALS の亜型）、遺伝性痙性対麻痺
圧排効果・造影効果がないかざしい大病変	MRI	PML
発症時から緩徐進行性の経過	臨床	HTLV-1 関連脊髄症、副腎脊髄ニューロパチー、副腎白質ジストロフィー、異染性白質ジストロフィー、ビタミン B ₁₂ 欠乏症
NAWM における「潜在性」変化の欠如	MRI	ライム病、孤発性脊髄炎、CADASIL

軽度（中枢神経系炎症性脱髄疾患以外の疾患である可能性を考慮し、十分に検討する必要がある）

脳幹症候群	臨床	橋神経膠腫、海綿状血管腫、椎骨脳底動脈系の虚血
造影効果の欠如	MRI	PML、虚血性病変、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 ₁₂ または銅欠乏症、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、トキソプラズマ症
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、PML
突然発症	臨床	脳梗塞、脳出血、脳静脈洞血栓症
大病変	MRI	神経膠芽腫、リンパ腫、PML
T ₁ 低信号病巣（black hole）の欠如	MRI	虚血性変性性白質脳症、PML
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
白質病変の著明な非対称性	MRI	神経膠芽腫、リンパ腫、脳梗塞

色字は転載にあたり追加した。

ACE：アンジオテンシン I 転換酵素、NAWM：normal appearing white matter
(Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, et al. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. Mult Scler. 2008; 14: 1157-1174 より改変して転載)

G. 小児中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム

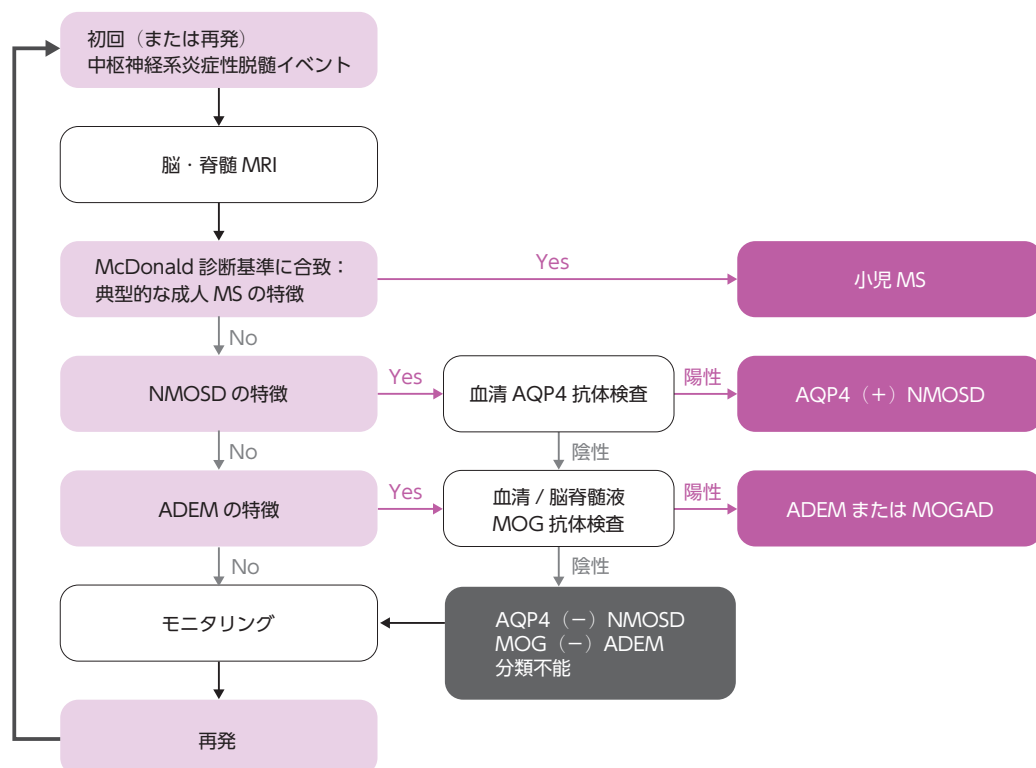


図 1 小児中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム

初回脱髄イベント時に MRI を行い、典型的な MS が示唆される場合、成人の McDonald 診断基準を適用する（第 I 章 2-A 参照 [→p.19]）。MS として典型的とは言えず、NMOSD の特徴を有する場合、AQP4 抗体検査を実施する。AQP4 抗体が陰性か、あるいは NMOSD と異なり、ADEM を示唆する MRI 所見であれば MOG 抗体の有無を確認する（第 I 章 1-E [→p.13]，2-F [→p.34] 参照）。いずれの抗体も陰性であれば、AQP4 抗体陰性 NMOSD，MOG 抗体陰性 ADEM または分類不能と診断する。

小児期の各中枢神経系炎症性脱髄疾患の定義は、International Pediatric MS Study Group (IPMSSG) によって 2013 年に改定された¹⁾。小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の診断基準は、成人中枢神経系炎症性脱髄疾患における各臨床病型に対する診断基準と大きく異なる点はないが、11 歳未満の小児に McDonald 診断基準²⁾を適用すると、小児 MS の陽性適中率が低下することが知られている^{3,4)}。このため、年齢に対応する神経学的所見および神経画像の特徴を判別できる評価者が初発イベントを的確に診断し、臨床経過を追跡する必要がある。CIS は IPMSSG による診断基準に従う¹⁾。

すなわち、

- 単相性または多相性の炎症性脱髄が想定される、中枢神経系イベント
- 中枢神経系の脱髄イベントの既往を欠くこと（過去に視神経炎、横断性脊髄炎、および大脳半球または脳幹関連症候がないこと）
- 発熱では説明のできない脳症症状を示さないこと（意識変容、行動変化を伴わないこと）

- McDonald 診断基準で規定される MS の MRI 所見を満たさないこと

のすべての条件を満たす場合である。このため CIS と診断した場合、上記アルゴリズムにおけるモニタリングを継続することが重要である。

本項では、小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の中で MS（第 I 章 1-B 参照 [➡p.4]）と MS 以外の臨床像との鑑別点を述べ、診断アルゴリズムを示す。

MS

小児 MS の初発イベントは、脳幹・小脳・大脳半球に関連する CIS 症状で特徴づけられる。大多数の MS では、初発時に T₂ 高信号 MRI 病変および脳脊髄液 OB 陽性および EB ウイルス抗体陽性（既感染パターン）を示す^{2,3)}。

NMOSD

小児期（18 歳未満）に発症する AQP4 抗体陽性 NMO は、全 NMOSD 患者の中で 3～5% を占め、平均発症年齢は 12 歳、女兒に優位である^{5,6)}。診断基準は成人 NMOSD と同様、Wingerchuk らの基準に従う^{5,6)}。小児 NMOSD の中で、17～80% が AQP4 抗体陽性であり、AQP4 抗体陽性は再発のリスクとなる¹³⁾。AQP4 抗体陰性 NMOSD の 7～20% は MOG 抗体陽性を示し、10～40% は AQP4・MOG 抗体ともに陰性である⁷⁻⁹⁾。AQP4・MOG 抗体の両者が検出された中枢神経系炎症性脱髄疾患は報告されていない。

神経画像（MRI）上の特徴は、3 椎体以上の脊髄長大病変、視神経の長軸方向に 1/2 以上を占める病変のほか、第三・第四脳室周囲、脳幹部（最後野）に局在する T₂ 高信号病変が挙げられる。小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の中で、AQP4 抗体陽性 NMOSD の神経学的予後は不良であり、発症時から小児 MS とは異なる管理を要する。甲状腺疾患、1 型糖尿病、全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群などの自己免疫疾患を合併することが知られ、各疾患に対応する自己抗体がしばしば検出される¹⁰⁾。

MOGAD

良好な治療反応を示す小児中枢神経系炎症性脱髄疾患患児の中で、炎症性脱髄イベントを繰り返す症例の存在が注目されるようになった。この中で一定の割合の患児が初回脱髄イベント時に血清 MOG 抗体陽性を示すことが明らかにされた^{11,12)}。このような中枢神経系炎症性脱髄疾患の一群は、ADEM、および ADEM 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患とは異なる臨床経過および画像所見を示すため、MOGAD と総称される^{7,13,14)}。小児 acquired demyelinating syndrome (ADS) のうち 18～48% が本カテゴリーに該当する¹⁵⁾。小児 MOGAD の多く（74～83%）は単相性の ADEM、視神経炎または脊髄炎症状を示すが、MOG 抗体の陽性状態が続き、多相性 ADEM、NMOSD のように長期化する MOGAD が混在する^{13,14,16)}。MOGAD の中で、初発イベント ADEM の軽快後に複数回の脱髄イベントを繰り返す患者は、臨床経過に従って多相性 ADEM

(MDEM), ADEM 視神経炎のように区別される。

小児 MOGAD の 50% が初発時に 11 歳未満であり、好発年齢は MS および NMOSD よりも低年齢である。小児 MOGAD 98 人の調査では、最も頻度の高い初発症状として視神経炎 (41%) が挙げられ、続いて ADEM (37%) であった¹³⁾。一方、11 歳未満の低年齢群では、ADEM (53%) が視神経炎 (27%) よりも優位であった。まとめると、ADEM 様脳炎・脳症症状を示す 11 歳未満の ADS、孤発性視神経炎、横断性脊髄炎または脳幹症状を示す成人に、血清 MOG 抗体が検出されやすい¹⁷⁾。

画像をはじめとする検査では、発症時の年齢と初発時の臨床症状によって異なる特徴を示す¹⁷⁾。ADEM 症状を発症した 11 歳未満の MOGAD では、辺縁不明瞭な粗大病変が皮質・白質に進展し、経過とともに消退する。脳炎症状をきたした MOGAD では、皮質病変が特徴的である。視神経病変が検出される場合、多くは長軸方向に進展し、しばしば乳頭浮腫を伴う。脊髄病変が通常、造影効果を示さないことは、NMOSD との鑑別点になりうる。脳脊髄液検査では、70% に単核球優位の細胞数増多がみられ、脳脊髄液 OB の検出率は 10~20% である。

診断アルゴリズム

上記の小児中枢神経系炎症性脱髄疾患の各病型の特徴を考慮し、診断アルゴリズムを示す (図 1)³⁾。初回イベント時に必要な検査は脳・脊髄 MRI であり、病歴と MRI 所見から小児 MS が疑われる際、McDonald 診断基準を適用する²⁾。MRI 所見が定型的な MS とは言えず、NMOSD が疑われる場合は、AQP4 抗体検査を検討する。AQP4 抗体が陰性か、あるいは MRI 所見が定型的 MS と NMOSD と異なり、ADEM に類似する場合、MOG 抗体検査が勧められる。例えば、辺縁不明瞭な小脳脚病変や白質ジストロフィーとの鑑別を要する病変がこれにあたる。初回または再発イベント時に ADEM 症状を示す場合、MOG 抗体の有無は重要な評価項目である。MOG 抗体が脳脊髄液のみで陽性を示す小児を MOGAD と定義できるかは、今後の検討事項である。これらの結果に基づき、抗体陰性・再発型中枢神経系炎症性脱髄疾患と診断される場合、感染性脳炎、神経代謝疾患などを鑑別診断に挙げながら、さらに評価・観察を継続する。

文献

- 1) Krupp LB, Tardieu M, Amato MP, et al. International Pediatric Multiple Sclerosis Study Group criteria for pediatric multiple sclerosis and immune-mediated central nervous system demyelinating disorders: revisions to the 2007 definitions. *Mult Scler*. 2013; 19: 1261-1267.
- 2) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-173.
- 3) Hacohen Y, Mankad K, Chong WK, et al. Diagnostic algorithm for relapsing acquired demyelinating syndromes in children. *Neurology*. 2017; 89: 269-278.
- 4) Sadaka Y, Verhey LH, Shroff MM, et al. 2010 McDonald criteria for diagnosing pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2012; 72: 211-223.
- 5) Tenenbaum S, Chitnis T, Nakashima I, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders in children and adolescents. *Neurology*. 2016; 87 (9 Suppl 2) : S59-66.
- 6) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology*. 2015; 85: 177-189.
- 7) Armangue T, Olivé-Cirera G, Martínez-Hernández E, et al. Associations of paediatric demyelinating

- and encephalitic syndromes with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies: a multicentre observational study. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 234-246.
- 8) Parrotta E, Kister I. The expanding clinical spectrum of myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody associated disease in children and adults. *Front Neurol.* 2020; 11: 960.
 - 9) Rostásy K, Mader S, Hennes EM, et al. Persisting myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies in aquaporin-4 antibody negative pediatric neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013; 19: 1052-1059.
 - 10) McKeon A, Lennon VA, Lotze T, et al. CNS aquaporin-4 autoimmunity in children. *Neurology.* 2008; 71: 93-100.
 - 11) Baumann M, Sahin K, Lechner C, et al. Clinical and neuroradiological differences of paediatric acute disseminating encephalomyelitis with and without antibodies to the myelin oligodendrocyte glycoprotein. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015; 86: 265-272.
 - 12) Pröbstel AK, Dornmair K, Bittner R, et al. Antibodies to MOG are transient in childhood acute disseminated encephalomyelitis. *Neurology.* 2011; 77: 580-588.
 - 13) Cobo-Calvo A, Ruiz A, Rollot F, et al. Clinical features and risk of relapse in children and adults with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Ann Neurol.* 2021; 89: 30-41.
 - 14) Fadda G, Armangue T, Hacohen Y, et al. Paediatric multiple sclerosis and antibody-associated demyelination: clinical, imaging, and biological considerations for diagnosis and care. *Lancet Neurol.* 2021; 20: 136-149.
 - 15) Waters P, Fadda G, Woodhall M, et al. Serial anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody analyses and outcomes in children with demyelinating syndromes. *JAMA Neurol.* 2020; 77: 82-93.
 - 16) Azumagawa K, Nakashima I, Kaneko K, et al. A nation-wide survey of Japanese pediatric MOG antibody-associated diseases. *Brain Dev.* 2021; 43: 705-713.
 - 17) Hegen H, Reindl M. Recent developments in MOG-IgG associated neurological disorders. *Ther Adv Neurol Disord.* 2020; 13: 1756286420945135.

3. 各治療概要

A. 副腎皮質ステロイド薬

有効性

中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期には高用量の副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド）、とりわけ IVMP、いわゆるステロイドパルス療法が第一選択として行われる。しかし、一部の疾患を除くと、有効性を検証した RCT は行われていない。また、コハク酸アレルギーにより IVMP が実施できない場合、リン酸エステル型のデキサメタゾンやベタメタゾンが代わりに用いられることがあるがエビデンスは不十分である。

1. MS

Filippini らは、MS の急性増悪に対する MP あるいは副腎皮質刺激ホルモン（adrenocorticotrophic hormone : ACTH）の有効性を検証した 6 つの RCT を解析した結果、MP あるいは ACTH は神経症候の回復を促す効果があったと報告した¹⁾。また、Miller らもメタ解析の結果、1 日 500 mg 以上の MP を 5 日間投与することで神経症候の回復が促進されたと報告している²⁾。さらに、本邦における多施設共同登録調査の結果でも、急性増悪に対する IVMP の有効性が確認されている^{3,4)}。一方で、ステロイドの再発予防効果については、Brusaferri と Candelise が 5 つの RCT をメタ解析した結果、PSL 換算で 1 mg/kg/日以下での有効性は認められなかったと報告した⁵⁾。また、定期的な MP 投与を長期間継続することで障害進行が抑制されたとの RCT⁶⁾ はあるが、既存の DMD との治療効果を比較した報告はない。

2. NMOSD

NMOSD を対象とした RCT は実施されていないが、複数の観察研究の結果から、急性増悪に対する IVMP と、再発予防に対する経口ステロイドの有効性が報告されている。本邦における多施設共同登録調査の結果では、急性増悪に対する IVMP の有効性が初回コースでのみ確認されたが、MS と比較すると神経症候の回復は乏しかった³⁾。

3. MOGAD

MOGAD でも同様に RCT は実施されていないが、複数の観察研究の結果から、急性増悪に対する IVMP と経口ステロイドによる後療法の有効性が報告されている。また、MOGAD 治療の専門家を対象とした国際的調査でも、急性増悪期には全員が高用量のステロイド、とりわけ IVMP を選択し、約 80% が初発時から経口ステロイドによる再発予防治療を 3 カ月以上実施すると回答している⁷⁾。一方で、少量の経口 PSL（5～10 mg/日）による長期の再発予防効果は明らかではな

かったとの報告もある⁸⁾。

4. ADEM

ADEM についても RCT は実施されていないが、複数の観察研究の結果から、急性増悪に対する高用量ステロイド、とりわけ IVMP の有効性が報告されている。

5. BCS

BCS でも多くの報告でステロイド投与が実施されているが、その効果は限定的であった。

副作用・安全性

ステロイドによる治療では多様な副作用が現れる可能性がある。しかし、急性増悪期に短期間で行われる IVMP は一般的に忍容性が高く、若年成人に対する投与は比較的安全とされる。しかし、障害度の高い患者では訴える副作用が多かったとの報告もある⁹⁾。

1. IVMP

IVMP の主な副作用には、顔面潮紅、嘔気・胃痛、味覚変化（金属味）、食欲の変化、睡眠障害、動揺・興奮、不機嫌・怒りの感情、うつ状態、多幸感、行動変化、脱力、筋痙攣、皮膚変化・創傷治癒の遅延、動悸、痤瘡、高血糖、高血圧、ナトリウムおよび体液貯留、低カリウム血症、肝酵素上昇などがある^{9, 10)}。また、脳静脈洞血栓症のリスクが高くなることや、一過性の潜在記憶の低下や難治性吃逆をきたすことも知られている。Jongen らは、急性増悪に対して IVMP を受けた MS 患者 59 例を対象に、1 週間以内の副作用を自己評価質問票によって評価し、味覚変化（61%）、顔面潮紅（61%）、嘔気・胃痛（53%）、睡眠障害（44%）が主な副作用であったと報告した⁹⁾。また、全副作用のうち 37.9% が日常生活に何らかの影響を及ぼし、睡眠障害（29%）と脱力（27%）が原因として多かった。Shaygannejad らも同様に、急性増悪に対して IVMP を受けた MS 患者 64 例を前方視的に調査し、90.6% に小さな副作用を、18.75% に大きな副作用を認めたことを報告した¹¹⁾。大きな副作用として最も多かったのが洞性頻脈で、小さな副作用としては動悸、顔面潮紅、消化不良、不眠、味覚変化が多かった。MP の経口投与と静脈内投与の有効性を検証した RCT でも、IVMP を受けた患者の 97% に何らかの副作用を認め、金属味（81%）、頭痛（64%）、不眠（64%）、顔面潮紅（59%）、胃痛（45%）が多かった¹⁰⁾。一方で、MS と NMO を対象とした本邦における多施設共同登録調査においては、9.3% に副作用を認め、不眠（3.2%）と便秘（0.9%）が多かった⁴⁾。調査方法の違いなどから副作用の頻度を直接比較することはできないが、不眠、顔面潮紅、消化器症状、味覚変化（金属味）は比較的認められやすい副作用である。

2. ステロイド長期投与

ステロイドの長期投与では、骨代謝や糖代謝、脂質代謝などに及ぼす影響を考慮して、定期的な骨密度検査や血液モニタリングを行うなど副作用の発現リスクを適宜評価する。ステロイド性骨粗鬆症では、骨強度の低下により骨密度が高くても骨折を起こしやすい。また、経口ステロイド開始

後 3～6 カ月で椎体骨折リスクがピークとなることが報告されている¹²⁾。そのため、経口ステロイドを 3 カ月以上使用中あるいは使用予定の場合、既存骨折の有無、年齢、ステロイドの投与量、腰椎骨密度によって骨折危険因子を定期的にスコアで評価、それに基づいて薬物療法を検討するなど適切なリスク管理を行う¹³⁾。ステロイドは感染免疫に抑制的に作用し、易感染性を促進する。特に、CD4 陽性 T 細胞が減少し、細胞内寄生菌や真菌、ウイルスによる日和見感染症を発症しやすくなる。また、PSL 換算で 5 mg/日の少量投与であっても、投与期間が長くなるほど重症感染症のリスクが増加する。そのため、ステロイド投与開始後は常に感染症の発症に注意し、適切な診断・治療を怠らないことが重要である。また、ST 合剤によるニューモシスチス肺炎の予防や抗結核薬による潜在性結核感染症の治療を、リスクに応じて検討する。B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) 再活性化の予防についても、ステロイド投与前に HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定することでキャリアおよび既往感染者をスクリーニングし、必要に応じて HBV DNA 量のモニタリングや肝臓専門医へ紹介を行う¹⁴⁾。そのほか、高血圧や動脈硬化など心血管系への影響に注意するとともに、白内障や眼圧の上昇といった眼症状については適宜眼科医へ紹介を行う。

どのように使用するか？

1. MS

MS の急性増悪に対しては、1 日 500 mg 以上の MP を 5 日間投与することで神経症候の回復が促進されることが、複数の RCT をメタ解析あるいは系統的にレビューした結果から明らかにされている^{1, 2)}。また、RCT やメタ解析などによって、MP の経口投与と静脈内投与とではその有効性に差がないことも明らかにされている^{10, 15)}。本邦では、MP を 1 日 1 g、3 日間連続静脈内投与する方法が一般的で、これを 1 クールとして必要に応じて計 2、3 クール行われることがある。本邦における MS および NMO を対象とした多施設共同登録調査の結果でも、IVMP の 96% で 1 日 1 g 投与が選択され、1 日 500 mg 投与と比較して有効性も高かった⁴⁾。また、投与回数については、MS の急性増悪に対する 1 日 1 g 投与では、初回のみならず 3 クール目までの IVMP に有効性が認められた³⁾。投与期間について金坂らは、MP を 1 日 1 g、週 5 日、1 クール行う方法と、1 日 1 g、3 日間投与しその後 4 日間は投与せず、これを 1 クールとして連続して 2、3 クール行う方法とでは、臨床症候の改善度に差がなかったことを報告している¹⁶⁾。

その他の中枢神経系炎症性脱髄疾患については、急性増悪に対するステロイドの治療効果を検証した RCT は実施されておらず、ステロイドの使用方法の違いによる臨床効果への影響は明らかではない。しかし、通常は MS の急性増悪期の治療に準じて IVMP が実施される。なお、本邦における多施設共同登録調査の結果、初回の IVMP の有効性は NMO に比較して MS で高く、NMO では 2 クール目以降の有効性は明らかではなかった³⁾。

2. NMOSD

複数の観察研究の結果から、NMOSD の再発予防に対する経口ステロイドの有効性が報告されている。しかし、明確な使用方法が確立されているわけではなく、その使用量を必要最小限にとどめることが重要である。急性増悪期治療終了後に経口ステロイドによる再発予防を行う場合、PSL

0.3～0.5 mg/kg/日で開始し、数カ月～半年後より緩徐に漸減し始め、免疫抑制薬を併用するなどして可能な限り PSL の投与量を減らす方法が提案されている¹⁷⁾。

3. MOGAD

MOGAD でも経口ステロイドによる再発予防効果が報告されているが、①経口 PSL 10 mg/日未満、②ステロイド中止後 2 カ月間、③3 カ月未満での急速なステロイドの減量・中止では再発頻度が高いことも指摘されている¹⁸⁾。そのため、PSL 1 mg/kg/日を 3 カ月間継続し、その後の 3 カ月で漸減・中止する方法¹⁸⁾や、10 mg/日程度の少量 PSL を 6 カ月間継続し、MOG 抗体の陰性化が確認されれば中止する方法¹⁹⁾が提案されている。なお、投与期間が長期に及ぶ場合、特に 6 カ月を超えて投与する場合には、経口ステロイドの投与量を減量するために免疫抑制薬などが併用される¹⁹⁾。

4. ADEM

ADEM の急性増悪期には IVMP に引き続いて経口ステロイドによる後療法が実施される。後療法での漸減・中止期間は、3 週以内では再発リスクが高くなるため、4～6 週が提案されている²⁰⁾。

文献

- 1) Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000; 4: CD001331.
- 2) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*. 2000; 6: 267-273.
- 3) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*. 2016; 22: 1337-1348.
- 4) Kira J, Yamasaki R, Yoshimura S, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica: A multicenter retrospective analysis-1. Whole group analysis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2013; 4: 305-317.
- 5) Brusaferri F, Candelise L. Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*. 2000; 247: 435-442.
- 6) Goodkin DE, Kinkel RP, Weinstock-Guttman B, et al. A phase II study of i.v. methylprednisolone in secondary-progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 1998; 51: 239-245.
- 7) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020; 267: 3565-3577.
- 8) Akaishi T, Misu T, Fujihara K, et al. Relapse activity in the chronic phase of anti-myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *J Neurol*. 2022; 269: 3136-3146.
- 9) Jongen PJ, Stavarakaki I, Voet B, et al. Patient-reported adverse effects of high-dose intravenous methylprednisolone treatment: a prospective web-based multi-center study in multiple sclerosis patients with a relapse. *J Neurol*. 2016; 263: 1641-1651.
- 10) Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP) : a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*. 2015; 386: 974-981.
- 11) Shaygannejad V, Ashtari F, Alinaghian M, et al. Short-term safety of pulse steroid therapy in multiple sclerosis relapses. *Clin Neuropharmacol*. 2013; 36: 1-3.
- 12) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 777-787.
- 13) 日本骨代謝学会 ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン改訂委員会編. ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドライン 2014 年改訂版. 大阪：大阪大学出版会；2014.
- 14) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）. 東京：日本肝臓学会；

- 2022.
- 15) Liu S, Liu X, Chen S, et al. Oral versus intravenous methylprednisolone for the treatment of multiple sclerosis relapses: A meta-analysis of randomized controlled trials. PLoS One. 2017; 12: e0188644.
- 16) 金坂俊秀, 森雅裕, 桑原聡, 他. 多発性硬化症急性増悪期における副腎皮質ステロイド大量投与法の比較検討. 神経治療. 2005; 22: 239-243.
- 17) Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. Mult Scler Relat Disord. 2021; 49: 102750.
- 18) Ramanathan S, Mohammad S, Tantsis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2018; 89: 127-137.
- 19) Juryńczyk M, Jacob A, Fujihara K, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody-associated disease: practical considerations. Pract Neurol. 2019; 19: 187-195.
- 20) Pohl D, Alper G, Van Haren K, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: Updates on an inflammatory CNS syndrome. Neurology. 2016; 87 (Suppl 2) : S38-S45.

B. 血漿浄化療法

有効性

1. MS

MSの急性増悪期に対して、血漿浄化療法（plasmapheresis：PP）は有効である。自己抗体、各種サイトカイン、補体・免疫複合体、血清サイトカインなどを除去することで生体内の免疫バランスを改善させると考えられている¹⁾。PPには単純血漿交換療法（plasma exchange：PE）、二重濾過血漿分離交換療法（double filtration plasmapheresis：DFPP）、血漿免疫吸着療法（immunoadsorption plasmapheresis：IAPP）があり、いずれも有効性が示されているが、RCTで有効性が証明されているのはPEのみである。

Weinerらは、RRMSの急性増悪期にPE群39例とsham-PE群37例のRCTを行った。治療4週目でPE群はsham-PE群に比べて有意な改善を認めたが、その後の2年間では有意差はなく長期的な改善は証明できなかった²⁾。Weinshenkerらは、IVMPによるステロイドパルス療法が無効の中枢神経系炎症性脱髄疾患にPEを施行したところ、PE群8/11例、sham-PE群1/11例で有効性を認めた³⁾。Brochetらは、ステロイド抵抗性のRRMS 38人をランダム化し、PE群14人とsham-PE群17人を比較したところ、完全回復はsham-PE群で17.6%であったのに対して、PE群では57.1%であった⁴⁾。

RRMSに対するIAPPのRCTはないが、PEと同等の有効性を示す多くの報告があり、PEの副作用が懸念される症例に対してはIAPPを検討する^{5,6)}。慢性進行型MSに対しては、PPは無効であるとの報告がある一方で⁷⁾、PEが有効であるという報告もある⁸⁾。RRMSに対するPPの長期的な予防効果はないとされるが²⁾、IVMP抵抗性の再発例ではPEは長期的な神経障害を減少させるという報告もある⁹⁾。

2. NMOSD

NMOSDの急性増悪期に対してもPPは有効である。RCTは施行されていないが、複数の試験を解析したレビューが数多く報告されている。Kleiterらの185例を解析した報告では難治例でのPPの有効性が示され、特に孤発性脊髄炎にはIVMPよりもPPの治療効果が優れていた¹⁰⁾。Kosiyakulらのレビューでは、241人のNMOSD患者を対象とした11件の研究で、PPによってEDSSの有意な改善が示された¹¹⁾。Yuらの528人のNMOSD患者を含む24研究のメタ解析では、PEはIVMP不応例の75%に有効であった¹²⁾。SirithoらのNMOSD患者433人を解析したレビューでは、IVMP単独治療よりもPPを追加した治療のほうが、6～12カ月後のEDSSで評価された障害度が低くなる傾向があった¹³⁾。

IAPPは、NMOSDに対しても有効性が示されている。複数の試験でPEとIAPPは同等に有意な治療効果が示されており^{14,15)}、PEの副作用が懸念される症例に対してはIAPPを検討する。

早期治療については、メタ解析ではPPを発症後7日までに開始した群よりも発症8～23日に開始した群のほうがEDSSの改善度が高かったとの報告もあるが¹⁶⁾、急性増悪がみられたら可及的速やかにPPを行うべきであり、特に重度の視神経炎症例に対しては発症早期のPP導入が望ま

れる¹⁷⁾。また、維持療法として定期的な PP が再発予防に有効であったという報告があり¹⁸⁾、他の再発予防治療の選択肢がない場合には検討してもよい。

3. MOGAD

MOGAD の急性増悪期にも PP は有効である。本邦の小児患者全国調査では MOG 抗体陽性 54 人が報告され、IVMP や IVIg と並んで、PP が有効であった¹⁹⁾。海外からも小児例の報告が多く、Klein らのレビューでは急性増悪期治療の 33% で PP が施行されており²⁰⁾、PP は副腎皮質ステロイド薬の効果不十分例の二次治療として用いられている。Whittam らは、22 カ国の成人専門および小児専門の脳神経内科医 52 人から治療状況を収集し、そのうち 71.2% (37 人) の医師が急性増悪期治療を副腎皮質ステロイド薬で開始し、効果が不完全な場合には PP を施行すると報告した²¹⁾。これら以外は少数例の報告にとどまるが、PP の有用性が示されている。以上より、MOGAD に対する PP については、治療効果を示すエビデンスレベルは低い、急性増悪期治療で IVMP の効果が不十分な場合には施行を検討すべきである。

副作用・安全性

PP に伴う副作用は、体外循環に起因する副作用と、補充液・置換液に起因する副作用に分けられる。頻度の高い副作用としては、低血圧、低蛋白血症、発熱・悪寒、溶血、低カルシウム血症、血小板減少、嘔気・嘔吐、蕁麻疹・アレルギー症状などがある²²⁾。IAPP では補充液・置換液を使用しないため PE よりも副作用の頻度は低い、血漿処理量が一定量 (1.5 L) を超えると補体離脱やブラジキニン産生が増加し、血圧低下や嘔気の原因となる。

どのように使用するか？

PP は RRMS の急性増悪期、副腎皮質ステロイド薬治療抵抗性の症例に対して保険適用がある。PE、DFPP、IAPP のいずれも 7 回/月まで施行可能であり、一連の病態に対して 3 カ月間に限りその適用が認められている²³⁾。NMOSD や MOGAD に対しても同様に行う。PP を何回行うかに関して一定の見解はない。以下に日本アフェリシス学会が推奨する具体的な治療法を記載する。

1. 処理回数

患者の状態に応じて 1 週間に 2, 3 回、隔日に施行し、状況により翌週に 2, 3 回さらに施行する。IAPP の連日施行は血中フィブリノゲンを著明に低下させるため、連日 3 日以上は施行は避けるべきである。

2. 治療法別の血漿処理量

a. PE

膜型血漿分離器を用いることが多い。1 回の血漿処理量は約 40~50 mL/kg である。置換液は乳酸加リンゲルで希釈した 5% ヒトアルブミン製剤、または新鮮凍結血漿を用いる。

b. DFPP

一次膜に血漿分離器，二次膜に血漿分画器を設置する。1回の血漿処理量は血清 IgG の約 70% 除去を目標とする。通常，置換液としてヒトアルブミン製剤を使用する。

c. IAPP

血漿分離器，吸着カラム〔イムソーバ TR-350，PH-350（旭化成クラレメディカル）〕を使用する。1回の血漿処理量は，1,500 mL 前後を目標とする。通常，置換液に血液製剤は不要である。

文献

- 1) Kimura K, Lin Y, Yamaguchi H, et al. Th1-CD11c⁺ B cell axis associated with response to plasma-pheresis in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021; 90: 595-611.
- 2) Weiner HL, Dau PC, Khatir BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*. 1989; 39: 1143-1149.
- 3) 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: 878-886.
- 4) Brochet B, Deloire M, Germain C, et al. Double-blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. *J Clin Apher*. 2020; 35: 281-289.
- 5) Faissner S, Nikolayczik J, Chan A, et al. Plasmapheresis and immunoabsorption in patients with steroid refractory multiple sclerosis relapses. *J Neurol*. 2016; 263: 1092-1098.
- 6) Schmitt E, von Appen K, Behm E, et al. Immunoabsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl alcohol versus plasma exchange. A controlled pilot study in multiple sclerosis. *Ther Plasmapheresis*. 1993; 12: 239-242.
- 7) The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group. The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1991; 337: 441-446.
- 8) Khatir BO, Tarima S, McQuillen MP, et al. Plasma exchange in secondary progressive multiple sclerosis: twenty-five year follow-up study. *J Mult Scler*. 2014; 1: 1.
- 9) Marrodon M, Crema S, Rubstein A, et al. Therapeutic plasma exchange in MS refractory relapses: long-term outcome. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 55: 103168.
- 10) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Neuromyelitis optica: evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol*. 2016; 79: 206-216.
- 11) Kosiyakul P, Songwisit S, Ungprasert P, et al. Effect of plasma exchange in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020; 7: 2094-2102.
- 12) Yu HH, Qin C, Zhang SQ, et al. Efficacy of plasma exchange in acute attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and meta-analysis. *J Neuroimmunol*. 2020; 350: 577449.
- 13) Siritho S, Nopsopon T, Pongpirul K. Therapeutic plasma exchange vs conventional treatment with intravenous high dose steroid for neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD) : a systematic review and meta-analysis. *J Neurol*. 2021; 268: 4549-4562.
- 14) Boedecker SC, Luessi F, Engel S, et al. Immunoabsorption and plasma exchange-efficient treatment options for neurological autoimmune diseases. *J Clin Apher*. 2022; 37: 70-81.
- 15) Kleiter I, Gahlen A, Borisow N, et al. Apheresis therapies for NMOSD attacks: a retrospective study of 207 therapeutic interventions. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2018; 5: e504.
- 16) Ruprecht K, Klinker E, Dintelmann T, et al. Plasma exchange for severe optic neuritis : treatment of 10 patients. *Neurology*. 2004; 63: 1081-1083.
- 17) Huang X, Wu J, Xiao Y, et al. Timing of plasma exchange for neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 48: 102709.
- 18) Viswanathan S, Schee JP, Omar MA, et al. Sequential intermittent therapeutic plasma exchange: a possible induction and maintenance therapy in the management of adult patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ther Apher Dial*. 2021; 25: 513-532.
- 19) Azumagawa K, Nakashima I, Kaneko K, et al. A nation-wide survey of Japanese pediatric MOG antibody-associated diseases. *Brain Dev*. 2021; 43: 705-713.

- 20) Klein da Costa B, Banwell BL, Sato DK, et al. Treatment of MOG-IgG associated disease in paediatric patients: a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 56: 103216.
- 21) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020; 267: 3565-3577.
- 22) 体外循環法の基礎. 日本アフェレシス学会編. アフェレシスマニュアル 改訂第3版 (クリニカルエンジニアリング別冊). 東京: 学研メディカル秀潤社; 2010. pp.192-199.
- 23) 神経疾患領域 多発性硬化症, 視神経脊髄炎関連疾患. 日本アフェレシス学会 診療ガイドライン 2021. 日本アフェレシス学会誌. 2021; 40: 204-207.

c. IVIg

免疫グロブリン製剤（すべてのIgGサブクラスを含むヒト血液由来IgG分画製剤）を大量静注するIVIgは、視神経炎の急性期（副腎皮質ステロイド薬が効果不十分な場合）に有効である。その作用機序は、①免疫グロブリン可変領域F(ab')₂を介した作用（Fas-FasLに代表される細胞間相互作用の遮断効果、抗イディオタイプ抗体によるサイトカイン、活性化補体、自己抗体に対する中和効果など）、②免疫グロブリン定常領域Fc受容体を介した作用〔Fcγ受容体への結合による免疫複合体との競合、活性型や抑制型Fcγ受容体を介した自然免疫細胞やB細胞の機能修飾、胎児性Fc受容体（neonatal Fc receptor：FcRn）の飽和を介した自己抗体のリサイクル阻害および半減期短縮作用など〕と考えられているが、詳細はいまだに明らかにされていない¹⁾。

有効性

IVIgの治療目的は、①発作に対する急性期治療、②寛解期における再発抑止および障害進行抑止に向けた治療に分類することができる²⁾。

1. 急性期治療

IVIgの急性期治療に関する代表的な二重盲検RCTの結果から^{3,4)}、IVIgの急性期における有効性は、視神経炎症例全般ではなく³⁾、ステロイド抵抗性難治性視神経炎症例やAQP4抗体陽性視神経炎症例を対象とした場合に鮮明となる⁴⁾。本邦で行われた臨床試験⁴⁾の結果を受け、2019年12月、副腎皮質ステロイド薬が効果不十分な場合の急性期視神経炎に対する効能・効果が追加承認された。IVIgは、慢性期の視力改善効果は乏しく⁵⁾、発症から早期の症例に有効である可能性が高い⁴⁾。

a. 二重盲検プラセボ対照RCT³⁾

IVIg, プラセボ対照, 急性期視神経炎 68 例（うち、MS は 15 例）。主要評価項目（6 カ月時点のコントラスト感度の差）を満足せず（ $p=0.97$ ）。

b. 第Ⅲ相二重盲検並行群間比較対照試験^{4,6)}

IVIg, IVMP 対照, 難治性視神経炎 32 例。この 32 例は、IVMP を行ったにもかかわらず、最良矯正小数視力 0.1 未満かつ logMAR 値 0.3 以上の改善がなかった（うち、AQP4 抗体陽性 23 例）。主要評価項目を投与開始前に対する 2 週間後の logMAR 値変化量とし、副次評価項目を投与開始 2 週間後に logMAR 値が投与前から 0.3 以上改善した被験者数とした。主要評価項目を満足しなかったが、副次評価項目は IVIg 群（75.0%）が IVMP 群（31.3%）よりも多いという結果となり、さらにサブグループ解析からは AQP4 抗体陽性例に限れば、logMAR 値は IVIg 群が IVMP 群よりも改善する傾向があることがわかった。これらのことから、難治性視神経炎、特に AQP4 抗体陽性例における急性期の IVIg の有効性が認められた。特に、発症からの期間が短く、AQP4 抗体陽性かつ MRI 検査で視神経内に増強効果を示す場合、IVIg が有効である可能性がある。

2. 寛解期再発抑止および障害進行抑止に向けた治療

MS に関する海外の臨床試験⁷⁻¹²⁾ を包括した Cochrane Review¹³⁾ では、①RRMS (4 試験, 367 症例) で再発率の低下 (重み付け平均差 -0.73 , 95%CI $-0.78 \sim -0.66$) と初回再発までの期間延長および無再発患者の増加 (オッズ比 0.63 , 95%CI $0.42 \sim 0.94$) を認めたものの、進行抑止と MRI による新規 T₂ 病変数および造影病変数抑止に一定の効果は認められないこと、②SPMS (2 試験, 515 症例) で持続する障害進行抑止効果は認められないこと (オッズ比 0.96 , 95%CI $0.68 \sim 1.37$) が示されている。2008 年に発表された欧州神経学会 (European Federation of Neurological Societies : EFNS) による「神経疾患の治療における IVIg 使用に関するガイドライン」¹⁴⁾ では、IVIg を通常の DMD が副作用などの理由で使用できない場合や、妊娠中などの再発予防目的の第二選択や第三選択の治療法として検討する余地はあると位置づけている。以上から、MS に対する IVIg の効果については強固なエビデンスはなく、優先的な IVIg の使用は推奨されない¹⁾。

NMOSD では、再発抑止に有効である可能性を示唆する観察研究が報告されている¹⁵⁻¹⁷⁾。IVIg と IVMP の併用は、IVMP 単独よりも EDSS の改善と次の再発までの期間延長の効果が高い可能性があること^{15, 16)}、アザチオプリンへの IVIg の追加は再発抑止効果が高い可能性があること¹⁸⁾ が報告されている。今後、RCT での証明が必要である。

MOGAD の再発抑止を目的とした IVIg の有効性に関しては現時点で後方視的観察研究^{19, 20)} に限られる。

副作用・安全性

IVIg の副作用は少ないと考えられている (10% 以下)¹⁾。投与中あるいは投与直後から出現するもの (頭痛、発熱、筋痛、血圧変動、頻脈など)、投与後やや遅れて出現するもの (肝障害、白血球減少、無菌性髄膜炎、急性腎不全、血管障害、皮膚症状など) がある。最も多いものは、軽度～中等度の頭痛 (16.6%) であり、発熱 (6.6%)、高血圧 (4.6%)、寒気 (3.3%)、嘔気 (3.2%) が続く¹⁾。IVIg では重大な副作用は稀であるが、ショック、アナフィラキシー、肝機能障害、黄疸、無菌性髄膜炎、急性腎尿細管壊死、血小板減少、肺水腫、血栓塞栓症、心不全がある。

現時点で感染症伝播の報告はないが、ヒト血液を原材料としているため感染症伝播のリスクを完全には排除しきれないことを患者に説明し、理解を得る必要がある。

どのように使用するか？

IVIg は、急性期視神経炎において、ステロイドパルス療法実施後、①ステロイドパルス療法が無効もしくは効果不十分な難治性視神経炎、②合併症などにより 2 回目のステロイドパルス療法や血漿浄化療法が困難な視神経炎に対して行われる⁶⁾。スルホ化人免疫グロブリン製剤 400 mg (8 mL)/kg を 1 日量として 5 日間点滴静注する⁶⁾。原則として AQP4 抗体陽性例に対して使用する。AQP4 抗体陰性例においても自己免疫病態が疑われ、他の治療で改善が認められない、または他の治療が困難な場合にのみ投与を検討する。早期診断、早期治療介入により、視機能予後を改善する可能性が指摘されている⁴⁾。投与後 4 週間は再投与を行わない (4 週間以内に再投与した場合の有

表 1 IVIg を慎重に投与する必要のある患者

患者の併存症	起こる可能性のある有害事象
IgA 欠損症	過敏反応 (IgA 抗体保有者で)
腎障害	腎機能悪化
脳・心臓血管障害 (既往歴含む)	血栓塞栓症 (脳梗塞, 心筋梗塞など)*
血栓塞栓症の高リスク	血栓塞栓症*
溶血性・失血性貧血	ヒトパルボウイルス B19 感染
免疫不全	ヒトパルボウイルス B19 感染
心機能低下	心不全の発症または悪化

* 血液粘度の上昇などにより

効性および安全性は検討されていない)。

慎重に投与する必要のある患者を表 1 にまとめた⁶⁾。

妊娠・授乳期間中の IVIg に関しては、Q7-2 を参照 [→p.274]。

文献

- 1) Lünemann JD, Nimmerjahn F, Dalakas MC. Intravenous immunoglobulin in neurology--mode of action and clinical efficacy. Nat Rev Neurol. 2015; 11: 80-89.
- 2) Wingerchuk DM. Neuromyelitis optica: potential roles for intravenous immunoglobulin. J Clin Immunol. 2013; 33 (Suppl 1): S33-S37.
- 3) Roed HG, Langkilde A, Sellebjerg F, et al. A double-blind, randomized trial of IV immunoglobulin treatment in acute optic neuritis. Neurology. 2005; 64: 804-810.
- 4) Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III study. Jpn J Ophthalmol. 2021; 65: 122-132.
- 5) Noseworthy JH, O'Brien PC, Petterson TM, et al. A randomized trial of intravenous immunoglobulin in inflammatory demyelinating optic neuritis. Neurology. 2001; 56: 1514-1522.
- 6) 石川均, 藤原一男監. 献血ベニコロン-I 適正使用ガイド. 視神経炎の急性期 (ステロイド剤が効果不十分な場合). 東京: 帝人ファーマ (株), 帝人ヘルスケア (株); 2022 年 8 月.
https://medical.teijin-pharma.co.jp/content/dam/teijin-medical-web/sites/documents/product/iyaku/ve_vek/vek_RMP_doc.pdf
- 7) Pöhlau D, Przuntek H, Sailer M, et al. Intravenous immunoglobulin in primary and secondary chronic progressive multiple sclerosis: a randomized placebo controlled multicentre study. Mult Scler. 2007; 13: 1107-1117.
- 8) Lewańska M, Siger-Zajdel M, Selmaj K. No difference in efficacy of two different doses of intravenous immunoglobulins in MS: clinical and MRI assessment. Eur J Neurol. 2002; 9: 565-572.
- 9) Hommes OR, Sørensen PS, Fazekas F, et al. Intravenous immunoglobulin in secondary progressive multiple sclerosis: randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2004; 364: 1149-1156.
- 10) Fazekas F, Lublin FD, Li D, et al. Intravenous immunoglobulin in relapsing-remitting multiple sclerosis: a dose-finding trial. Neurology. 2008; 71: 265-271.
- 11) Fazekas F, Deisenhammer F, Strasser-Fuchs S, et al. Randomised placebo-controlled trial of monthly intravenous immunoglobulin therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Austrian Immunoglobulin in Multiple Sclerosis Study Group. Lancet. 1997; 349: 589-593.
- 12) Achiron A, Gabbay U, Gilad R, et al. Intravenous immunoglobulin treatment in multiple sclerosis. Effect on relapses. Neurology. 1998; 50: 398-402.
- 13) Gray O, McDonnell GV, Forbes RB. Intravenous immunoglobulins for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2003; 4: CD002936.
- 14) 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

- lin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008; 15: 893-908.
- 15) Li X, Tian DC, Fan M, et al. Intravenous immunoglobulin for acute attacks in neuromyelitis optica spectrum disorders (NMOSD). *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 44: 102325.
 - 16) Lin J, Xue B, Zhu R, et al. Intravenous immunoglobulin as the rescue treatment in NMOSD patients. *Neurol Sci*. 2021; 42: 3857-3863.
 - 17) Magraner MJ, Coret F, Casanova B. The effect of intravenous immunoglobulin on neuromyelitis optica. *Neurologia (Engl Ed)*. 2013; 28: 65-72.
 - 18) Lim YM, Kim H, Lee EJ, et al. Beneficial effects of intravenous immunoglobulin as an add-on therapy to azathioprine for NMO-IgG-seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 42: 102109.
 - 19) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020; 95: e111-e120.
 - 20) Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*. 2022; 79: 518-525.

D. IFN β

IFN β は、I型IFNに分類され、生体内では主にリンパ球、マクロファージや血管内皮細胞などから産生され、免疫調節に関与している。IFN β はJAK/STAT経路を活性化して、抗ウイルス作用、免疫調節作用や抗細胞増殖作用を発揮させることが知られており、樹状細胞を減少させてT細胞免疫応答を抑え、調節性T細胞を増加させてIL-17産生を減少させる。さらに抑制性サイトカインであるIL-4やIL-10を優位にし、T細胞免疫をTh1型優位からTh2型優位にする作用などが知られ、血管透過性に関わるサイトカインやケモカインなどに影響を与えることで、中枢神経内に遊走するリンパ球の活動性が抑えられると考えられている¹⁾。本邦ではIFN β -1b（ベタフェロン[®]）およびIFN β -1a（アボネックス[®]）が使用されている。

◆ IFN β -1b（ベタフェロン[®] 皮下注用 960 万国際単位）

本邦でMSに対して初めて承認された治療薬で、2000年11月に発売された遺伝子組換え型IFN製剤である。効能はMSの再発予防および進行抑制である。

有効性

1. RRMS に対する IFN β の国際臨床試験と長期的予後の検証

RRMS ($n=372$) を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、IFN β -1b を 160 万国際単位 (1.6 million international unit : 1.6 MIU)、8.0 MIU、またはプラセボを最大 2 年隔日投与したところ、ARR はプラセボ群で 1.27 回/年に対して 1.6 MIU 群で 1.17/年、8.0 MIU 群で 0.84 回/年と有意に低下し、初回再発までの期間は、プラセボ群で中央値 153 日に対して 8.0 MIU 群で 295 日と有意に延長した。8.0 MIU 群ではプラセボ群と比して中等症・重症の再発が半減し、無再発例も有意に多かった。また MRI 上の病巣面積はプラセボ群で増加したのに対して、8.0 MIU 群で有意に減少した²⁾。

約 21 年後に 372 人中 366 人 (98.4%) の長期観察が行われ、81 人の死亡が確認された。当初から IFN β -1b 群に割り付けられた患者では、すべての死因でプラセボ群より死亡率が低く、プラセボ群と比較してハザード比 0.532 で有意に死亡率が低く、8.0 MIU 群はプラセボ群比で 46.8%、1.6 MIU 群比で 46% の死亡リスクの軽減効果があると見積もられた³⁾。早期開始の必要性のみならず治療選択が生命予後に直結することが具体的に示された。

2. SPMS に対する進行予防

EDSS 3.0~6.5 の SPMS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験において、8.0 MIU ($n=360$) またはプラセボ ($n=358$) を最大 3 年間皮下投与し、障害進行を評価した。EDSS の悪化する患者の割合は IFN β -1b 群で 38.9% でプラセボ群 49.7% より有意に低く、IFN β -1b 群はプラセボ群と比較して、試験開始 10 カ月以降の非進行患者の割合が有意に高く、車椅子生活に至るまでの期間が有意に延長し、MRI 上の病巣面積がプラセボ群で増加したのに対して減少を認め、

新規活動病変数はプラセボ群比で有意に減少した⁴⁾。

3. RRMS に対する第Ⅱ相国内臨床試験

日本人 RRMS 患者を対象とした二重盲検群間比較試験において、IFNβ-1b を 1.6 MIU ($n=93$) または 8.0 MIU ($n=95$)、2 年間隔日投与したところ、ARR は 1.6 MIU 群で 1.069 回/年であったのに対して 8.0 MIU 群では 0.763 回/年と有意に再発が減り、初回再発までの期間は、1.6 MIU 群の中央値 360 日に対して 8.0 MIU 群で 426 日と延長し、MRI 上の病巣面積は有意に減少することが確かめられた⁵⁾。

4. CIS に対する早期導入試験 (BENEFIT)

MS の初発と考えられる CIS 患者を対象とした IFNβ-1b の早期導入二重盲検 RCT が行われた。初発で臨床的に無症候性の病変を最低 2 個有する CIS 患者に対して、2 日ごとに IFNβ-1b 250 μg (8.0 MIU) ($n=292$) またはプラセボ ($n=176$) が、最大 2 年ないし MS の診断が確定 (CDMS) する再発があるまで投与され、以後は継続試験としてすべての患者に IFNβ-1b が投与され、IFNβ-1b の早期導入群と遅延導入群に割り付けられた。3 年の観察で、早期導入により CDMS になるリスクが遅延導入群に比して有意に減少し (41% 減)、障害度の進行が有意に減少した (40% 減)。CIS の段階からの導入が有効であることが示唆された⁶⁾。なお、当時は現在と MS 診断基準が異なるため、この試験で CIS とされていたものの一部は現在は MS にあたると考えられる。

副作用・安全性

国際的な臨床試験において、注射部位反応 (69%)、発熱 (58%) などがみられたが、概して安全であった²⁾。第Ⅱ相国内臨床試験では、8.0 MIU 群で発熱 (76%)、注射部位発赤 (45%)、頭痛 (35%)、倦怠感 (29%)、注射部位疼痛 (23%)、注射部位硬結 (20%)、関節痛 (17%) などがみられた⁵⁾。また重篤な副作用として、うつ病 (7%) や自殺企図 (0.5%)、間質性肺炎や肝機能障害などの悪化が起こりうるほか、2.5% 程度に注射部位壊死が報告されている。

どのように使用するか？

成人には 8.0 MIU を 1 日おきに皮下注射する薬剤で、自己注射補助器具であるベタコネクト™ を用いることができる。導入時には十分に背景疾患の有無を確認し、経験を有する医療従事者により薬剤の調剤から自己注射まで十分な指導のもとに開始する。発熱などが生じやすく 1/4 量などから 1 週間ごとに漸増する方法やアセトアミノフェンなどの内服を適宜検討し、治療後には副作用などを十分観察する。注射部位を腹部や大腿部の 4~6 力所に分散させ同じ部位に集中させないように心がける。本剤は特定生物由来製品に該当することから、施設ごとに使用した患者について記録する必要がある。重篤な副作用の出現時や妊娠が判明した場合には中止する。妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する。

◆ IFNβ-1a（アボネックス[®] 筋注用シリンジ 30 μg, 筋注 30 μg ペン）

2006 年 7 月に本邦の 2 番目の MS 治療薬として承認された筋肉注射製剤であり、2014 年 6 月よりペン型製剤も追加販売されている。効能は MS の再発予防であり、進行型 MS の進行抑制効果は立証されていない。

有効性

1. 第Ⅲ相国際臨床試験①：RRMS に対する初めての臨床試験

海外で RRMS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検 RCT が実施された。IFNβ-1a 30 μg ($n=158$) またはプラセボ ($n=143$) を週 1 回筋肉注射したところ、ARR は IFNβ-1a 群で 0.61 回/年とプラセボ群 0.9 回/年に比較して有意に低く、MRI におけるガドリニウム造影病変数はプラセボ群では、開始前の平均 2.32 個から 2 年後には平均 1.65 個であったのに対し、IFNβ-1a 群では開始前の平均 3.17 個から 2 年後には平均 0.8 個へと有意に減少した。また身体機能障害の持続的進行を認めた患者の割合は、プラセボ群 34.9%、IFNβ-1a 群 21.9% であった⁷⁾。

2. 第Ⅲ相国際臨床試験②：CIS に対する有効性（CHAMPS）

海外で、CIS に対してプラセボ対照二重盲検 RCT が行われた。CIS 患者に IFNβ-1a 30 μg (193 例) またはプラセボ (190 例) が投与された。臨床的に確実な MS への移行リスクはプラセボ比で 0.56 と有意に低く、3 年間では IFNβ-1a 群で 35%、プラセボ群で 50% であった。投与後 18 カ月の頭部 MRI の評価でも、T₂ 脳病変による新規ないし拡大病変数は、プラセボ群平均 5.0 個に対して IFNβ-1a 群 2.1 個と有意に低下、T₁ ガドリニウム造影病変数も、プラセボ群平均 1.4 個に対して IFNβ-1a 群 0.4 個と有意に低下していた⁸⁾。なお、当時の MS 診断基準は現在のものと異なるため、CIS の一部は現在の基準では MS にあたると考えられる。

3. RRMS に対する第Ⅱ相国内非盲検非対照試験

日本人 RRMS 患者 (25 例) を対象として、非盲検非対照試験が実施された。IFNβ-1a 30 μg を週 1 回 24 週間筋肉注射し、投与前 12 週, 8 週, 4 週, 0 週および投与後 12 週, 16 週, 20 週, 24 週における頭部 MRI 検査を実施し、ガドリニウム造影病変数を比較した。解析対象となった 23 例において、治療前平均 5.9 個から治療後 2.8 個に有意に活動性病変が減少し、IFNβ-1a 投与により血清中ネオプテリンの誘導が確認された⁹⁾。

副作用

国内試験において、全例に副作用が確認され、主なものはインフルエンザ様症状 (80%)、発熱 (44%)、頭痛 (28%) であった⁹⁾。IFNβ-1b 同様にうつ病悪化、間質性肺炎が警告されている。自己免疫性肝炎などの肝機能障害を有する患者、重度うつ病、IFN や生物学的製剤に対する過敏症などの既往がある患者では禁忌となっている。

どのように使用するのか？

薬剤の保存に関しては、添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。通常成人では 30 μg を週 1 回筋肉内に自己注射する。導入にあたっては十分に背景疾患の有無を確認し、経験を有する医療従事者により薬剤の調剤から自己注射まで十分な指導のもとに開始し、主に大腿部などの皮下脂肪の少ない部位で確実に筋肉内に注射する。導入初期は特に発熱が生じやすいため、シリンジタイプでは半量などから漸増することやあらかじめアセトアミノフェンなどの内服をしてから注射することもある。治療後には副作用などを十分観察する。妊婦または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する。本剤は特定生物由来製品には該当しない。

◆ 治療効果の判定と IFN 治療抵抗性の判断

IFN β -1a, IFN β -1b の使用中には臨床症候や定期的な MRI 検査などで活動性を評価し、治療効果がないかあるいは増悪する場合には他剤への変更を検討する。その際、他疾患の可能性（特に NMOSD, MOGAD, 膠原病など）を確認する。血清 IFN 中和抗体や血清 Sema4A が高値の場合は治療抵抗性となりうることが示唆される。

文献

- 1) Abdolvahab MH, Mofrad MRK, Schellekens H. Chapter 8. Interferon beta: from molecular level to therapeutic effects. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2016; 326: 343-372.
- 2) The IFN β 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: 655-661.
- 3) Goodin DS, Reder AT, Ebers GC, et al. Survival in MS: a randomized cohort study 21 years after the start of the pivotal IFN β -1b trial. *Neurology*. 2012; 78: 1315-1322.
- 4) Kappos L, Polman C, Pozzilli C, et al; European Study Group on Interferon β -1b in Secondary Progressive MS. Placebo-controlled multicenter randomized trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998; 352: 1491-1497.
- 5) Saida T, Tashiro K, Itoyama Y, et al. Interferon beta-1b is effective in Japanese RRMS patients. *Neurology*. 2005; 64: 621-630.
- 6) Kappos L, Freedman M, 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: 389-397.
- 7) Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 1996; 39: 285-294.
- 8) Jacobs LD, Beck RW, Simon JH, et al; CHAMPS Study Group. Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2000; 343: 898-904.
- 9) Saida T, Itoyama Y, Tashiro K, et al. Intramuscular interferon beta-1a is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a pre-treatment versus treatment comparison study of gadolinium-enhanced MRI brain lesions. *Mult Scler*. 2012; 18: 1782-1790.

E. グラチラマー酢酸塩（GA）

グルタミン酸、リシン、アラニン、チロシンから構成される合成ランダムポリペプチドで、髄鞘の主要構成成分である MBP の分子模倣物質として免疫調節作用を発揮すると考えられているが作用機序の詳細は不明である。

有効性

1. RRMS

本邦で承認を受けている 20 mg 連日投与に関して、国内の臨床試験結果では少数例だったこともあり統計学的に有意な有効性を示すことはできなかったが¹⁾、海外において 540 人が解析対象となった Cochrane Review によると、プラセボ群に比べ平均 ARR の低下が確認されている（2 年間で 0.51 減少、35 カ月で 0.64 減少）²⁾。その中で核となるピボタル試験では 251 人が対象となり、2 年間で平均 ARR が 29% 低下し、無再発患者の割合が増加し、無再発期間が延長する傾向となった。251 人が対象となった 35 カ月の延長試験でも平均 ARR が 32% 低下し、無再発患者の割合が増加した。239 人を対象とした 9 カ月間の画像所見の調査では、造影 T₁ 病変数が 33% 減少、新規 T₂ 病変数が 30% 減少し T₂ 高信号病変の容積も減少した³⁾。長期試験へ移行し解析対象となった 135 人についてプラセボ群に比べ造影病変のリスクが 2.5 倍低下した。IFNβ-1b と比較した BEYOND 試験で、ARR の低下効果に有意差がないことが確認されている。一方、再発予防効果に比べ長期障害軽減効果については明らかではない⁴⁾。ピボタル延長試験では EDSS が改善した患者の割合が増加し（GA 群 27.2%、プラセボ群 12.0%）、EDSS が悪化した患者の割合が減少した（GA 群 18.4%、プラセボ群 31.2%）が、Cochrane Review は障害度進行への抑制効果における有意差はないと結論づけている²⁾。しかし、イベント件数の少なさ、試験期間の短さや少数例の解析では反応性のよい“super-responder”が残るという選択バイアスなどを考慮する必要がある。BEYOND 試験では EDSS 進行度についても IFNβ-1b と有意差がないことが確認されている⁵⁾。

2. CIS

481 人の CIS を対象としたプラセボ対照 RCT（PreCISe 試験）では CDMS への移行リスクが 45% 軽減、25% の患者が CDMS に移行するまでの期間がプラセボ群 336 日から GA 群 722 日に延長し、画像上も新規病変数、総病変数がそれぞれ GA 群で 58%、52% に減少した⁶⁾。さらに早期投与では後期投与に比べ 41% の CDMS 移行抑制効果と 28% の脳萎縮抑制効果が得られた。

3. 進行型 MS

943 人の PPMS を対象とした 3 年間のプラセボ対照二重盲検 RCT（PROMiSe 試験）で、画像上の活動性は抑えられたが、再発への効果は不確定であった。この試験を中核とした Cochrane Review では障害度進行への抑制効果もないと結論されている²⁾。

副作用・安全性

臨床試験により副作用頻度のばらつきがあるが、注射直後反応と注射部位反応が主体であり、血液検査（血算、肝機能、腎機能）異常は一般的に伴わず、感染、および悪性腫瘍合併との関連はほぼないと解釈されている⁷⁾。製薬会社の報告では、GA 20 mg 連日皮下注射において、16%の注射直後反応が確認されている⁸⁾。30秒～30分で消失し治療不要と考えられているが、アナフィラキシーとの鑑別を要する場合もある⁴⁾。注射部位反応は、発赤と疼痛が最多で、各々40%程度で観察されている。注射部位の変更などで対処可能な症状が多いが、投与中止となりうる脂肪変性や皮膚潰瘍が生じることがある。また注射部位反応が副腎皮質ステロイド薬との併用時に増加するとの報告がある¹⁾。脂肪変性の出現頻度は2%と低いが、GA治療中のRRMSの45%で少なくとも1カ所に注射部位での脂肪組織萎縮がみられたという報告もあり注意を要する⁸⁾。脂肪組織萎縮は治療開始数カ月後に発現することが報告されており、注射部位の範囲をできるだけ広く選択し、部位を変えるなどの処置が重要である⁸⁾。そのほか、血管拡張、一過性胸痛も特徴的な副作用であるが、多くの場合、フォローアップしているうちに消退する^{7,8)}。長期投与試験（投与期間6年、8年、15年）でも同様の傾向が確認されており、副作用に関しては忍容性が高いDMDと考えられている。過敏性反応は、初回投与時だけでなく、導入後数カ月にも起こりうる⁹⁾。自己免疫疾患（重症筋無力症、自己免疫性甲状腺炎、自己免疫性肝炎）、薬剤誘発性肝細胞壊死や重症皮膚疾患（皮膚血管炎、Nicolau症候群、皮膚原発リンパ腫）合併の報告もあり、投与中は注意深い観察が必要である。本邦では注射後に発熱を認める例も報告されている¹⁾。

どのように使用するか？

薬剤の保存に関しては、添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。自己注射の導入にあたっては、投与手技の理解と習得、副作用と対処法への理解、投与記録の実施、定期的な受診が必要である。投与には専用のオートインジェクターが用いられ、用量は20 mgで一定である。針の長さは個人の皮膚厚や体型によって4～10 mmに調節できる。注射部位反応を軽減する対策として、同一部位への投与間隔を空けること、注射液を室温に戻してから注射することが有効であり、添付文書にも記載されている。一般的には針の刺入時の痛みに対しては氷冷、注射後の疼痛に関しては注射部位を温めることが有効とされている。添付文書上、妊婦または妊娠している可能性がある女性には治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与可能となっているが、海外からは妊娠中の使用が児の転帰に有意な影響を与えないという複数の報告がある（Q2-2-2 参照 [→ p.170]）。同様に授乳婦に投与する場合も、母乳中への移行性が不明のため治療上および母乳栄養の有益性を考慮し授乳の継続または中止を検討することと記載されているが、皮下注射後急速に分解され血漿中では検出できないこと、さらに母乳に到達しても乳児の胃腸管で分解されると思われることから海外では授乳中の使用も可能となっており、投与による児の発達への影響は報告されていない¹⁰⁾。

文献

- 1) コパキソン®皮下注 20 mg シリンジ 医薬品インタビューフォーム（第6版）．東京：武田薬品工業（株）；2022年9月．
- 2) La Mantia L, Munari LM, Lovati R. Glatiramer acetate for multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 12: CD004678.
- 3) Comi G, Filippi M, Wolinsky JS; European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging--measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2001; 49: 290-297.
- 4) O'Connor P, Filippi M, Arnason B, et al. 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis: a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurol*. 2009; 8: 889-897.
- 5) Boster A, Bartoszek MP, O'Connell C, et al. Efficacy, safety, and cost-effectiveness of glatiramer acetate in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2011; 4: 319-332.
- 6) 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: 1503-1511.
- 7) Scott LJ. Glatiramer acetate: a review of its use in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis and in delaying the onset of clinically definite multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2013; 27: 971-988.
- 8) Highlights of prescribing information. COPAXONE® [Internet]. Parsippany, NJ: Teva Neuroscience, Inc.; 2023 Feb. (revised) [2022年1月3日最終アクセス]
<https://www.copaxonehcp.com/globalassets/copaxone/prescribing-information.pdf>
- 9) Baumgartner A, Stich O, Rauer S. Anaphylactic reaction after injection of glatiramer acetate (Copaxone®) in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol*. 2011; 66: 368-370.
- 10) Glatiramer. Drug and Lactation Database (LactMed®) [Internet]. Bethesda, MD: National Institute of Child Health and Human Development; 2023 Jul. 15 (last revision). [2023年7月25日最終アクセス]
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK501167/>

F. フィンゴリモド

リンパ球はリンパ節などの二次リンパ組織から、その表面に発現する S1P 受容体が、体循環中より高い濃度で存在する S1P に誘われる形で移出する。フィンゴリモドは S1P 受容体の機能的アンタゴニストであり、S1P 受容体に結合し、S1P 受容体の内在化・分解を引き起こす。その結果、リンパ球が二次リンパ組織から体循環へ移出できなくなり、中枢神経系へ移行するリンパ球が減少し、脳や脊髄における炎症や脱髄が抑制されると考えられている。

有効性

RRMS を対象とした、第Ⅲ相国際多施設共同二重盲検 RCT が、プラセボを対照に 2 つ (FREEDOMS¹⁾, FREEDOMS II²⁾ 試験)、週 1 回の IFN β -1a 30 μ g を対照に 1 つ行われた (TRANSFORMS 試験³⁾)。それぞれの参加 MS 患者数は 1,272 例, 1,083 例, 1,292 例で、試験期間は 24 カ月, 24 カ月, 12 カ月であった。主要評価項目である ARR は、フィンゴリモド 0.5 mg 群でプラセボ群に比し、FREEDOMS 試験で 55% (プラセボ群 0.40, フィンゴリモド 0.5 mg 群 0.18), FREEDOMS II 試験で 48% (プラセボ群 0.40, フィンゴリモド 0.5 mg 群 0.21) 低下し、有意に低い値であった (いずれも $p < 0.001$)。TRANSFORMS 試験でも IFN β -1a 群に比し、ARR が 52% 低下した (IFN β -1a 群 0.33, フィンゴリモド 0.5 mg 群 0.16, $p < 0.001$)。副次評価項目に関しては、FREEDOMS, FREEDOMS II 試験ともプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5 mg 群で有意に、24 カ月間再発をきたさなかった患者の割合が高かった。24 カ月間のうち「確認された 3 カ月間/6 カ月間の障害進行」をきたさない患者の割合は、FREEDOMS 試験ではプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5 mg 群で有意に高かったが、FREEDOMS II 試験では有意差を認めなかった。FREEDOMS, FREEDOMS II 試験ともプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5 mg 群で有意に、24 カ月間の EDSS の低下がより大きかった。また、3 試験のいずれでもプラセボ群に比しフィンゴリモド 0.5 mg 群では、脳 MRI 上の T₂ 強調画像新規拡大病変数およびガドリニウム造影病変数を減少させ、T₂ 強調画像新規拡大病変数を認めない患者の割合、およびガドリニウム造影病変を認めない患者の割合を増大させた。さらに、特筆すべき点として、24 カ月間での脳萎縮の進行を有意に遅らせる結果を示した (FREEDOMS 試験: プラセボ群平均 -1.31%, フィンゴリモド 0.5 mg 群平均 -0.84%, FREEDOMS II 試験: プラセボ群平均 -1.279%, フィンゴリモド 0.5 mg 群平均 -0.858%)。

国内においても MS 患者 171 例、試験期間 6 カ月と小規模、短期間ながら、第Ⅱ相臨床試験がプラセボを対照に行われ、3 カ月目と 6 カ月目の造影病変を認めない患者の割合がプラセボ群 40% に比し、0.5 mg フィンゴリモド群で 70% と有意に多い結果であった⁴⁾。小児 MS に関しては海外で第Ⅲ相臨床試験が行われ、IFN β -1a に比べフィンゴリモドでは 82% の ARR の低下を認めた⁵⁾。一方、PPMS を対象にプラセボを対照に海外で行われた第Ⅲ相臨床試験では有効性が認められなかった⁶⁾。

副作用・安全性

臨床上問題となりやすい副作用には、感染症、房室ブロックなどの徐脈性不整脈、黄斑浮腫（ただし FREEDOMS と TRANSFORMS の統合データで 0.5%、添付文書でも 0.6% とされており、頻度は高くはない）などがある。感染症に関しては 2023 年 2 月までに PML の報告が国内で 9 例あり、使用成績調査にて投与症例数が把握できている 2020 年 8 月の時点でフィンゴリモド使用約 1,000 人に 1 人の割合で発症していることが問題になっている。さらに、特に播種性帯状疱疹、ヘルペス脳炎、クリプトコッカス性髄膜炎では死亡例の報告がある。そのほか、EB ウイルス感染に関連した悪性リンパ腫、リンパ増殖性疾患でも死亡例が報告されている。可逆性後白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES）も頻度不明ながら生じる。また、リンパ球減少、白血球減少は高頻度に出現する。また、5% 以上に生じる副作用として、肝機能障害、下痢、頭痛が、添付文書に挙げられている。

どのように使用するか？

効能・効果は MS の再発予防および身体的障害の進行抑制である。

使用にあたり留意すべき注意点がある。詳細は添付文書、適正使用ガイドを参考にされたい。概略は以下のとおりである。

- ①本剤投与開始前に水痘または帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、必要に応じてワクチン接種を考慮する。AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者にフィンゴリモドを投与すると重篤な再発をきたす可能性があることが知られているので、投与前に NMOSD が否定できていることを確認する。
- ②本剤投与開始前に血球数算定を含む血液検査を行うとともに、投与中には定期的に（適正使用ガイドでは「投与開始 15 日後、1、2、3、6 カ月後、それ以降は 3 カ月ごと等」との記載あり）血液検査を行う。リンパ球数が $200/\mu\text{L}$ を下回った場合には、2 週後を目処に再検査し、連続して $200/\mu\text{L}$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が $600/\mu\text{L}$ 以上まで回復したことを目安とし再開を判断する。
- ③初回投与後少なくとも 6 時間はバイタルサインの観察を行い、初回投与前および初回投与 6 時間後に 12 誘導心電図を測定する。また、初回投与後 24 時間は心拍数および血圧の測定に加え、連続的に心電図をモニターすることが望ましい。徐脈性不整脈に関連する徴候または症状が現れた場合には、適切な処置を行う（「2020 年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン」⁷⁾ を参考にする。適宜、循環器内科医にコンサルトする）。
- ④2 週間を超える休薬をした場合は、投与再開時に、初回投与時と同様、①の注意、観察を行う。
- ⑤患者が視覚障害を訴えた場合、また投与開始 3～4 カ月後に、黄斑浮腫の有無を確認すべく眼底検査を含む眼科的検査を実施する。特に糖尿病の患者またはぶどう膜炎の既往歴のある患者でリスクが高いことに留意する。
- ⑥催奇形性があると考えられており、妊婦または妊娠している可能性のある女性には、投与しな

い。患者に対して本剤が胎児に悪影響を及ぼす可能性があることを十分に説明し、本剤投与期間中および最終投与後 2 カ月間は適切な避妊を徹底するよう指導する。また、本剤投与中に妊娠が確認された場合には直ちに投与を中止する。授乳もしないように指導する。

⑦MRIでの定期的なフォローアップがPMLを無症候性の時点で発見するため必要である（Q5-4 参照 [p.214]）。

⑧フィンゴリモド使用中は生ワクチン（乾燥弱毒生麻しんワクチン、乾燥弱毒生風しんワクチン、経口生ポリオワクチン、乾燥BCGなど）は禁忌である。クラスⅠa抗不整脈薬〔キニジン、プロカインアミドなど〕またはクラスⅢ抗不整脈薬〔アミオダロン、ソタロールなど〕とは併用しない。

⑨不活化ワクチンや抗腫瘍薬、免疫抑制薬を本剤と併用する場合、フィンゴリモドの免疫抑制作用を勘案すること。COVID-19のmRNAワクチンに関しても、SARS-CoV-2スパイク抗体の上昇が他のDMDに比べて低いことが知られている。

⑩中止後にいわゆるリバウンド（確立した定義はないが、フィンゴリモド投与前より中止後に疾患活動性が増すこと、あるいは予期せぬ重度の再発）が起こりうることに留意する必要がある。これは中止後1カ月以降、特に3カ月くらいで多く、5～52%と幅広い報告があるが、連続症例では10%前後で生じるとされている⁸⁾。

⑪リンパ球数が中止基準に達するのを回避するために、休薬日を設けることが実臨床で行われているが、これに関して、通常の連日療法から隔日療法に変更すると疾患活動性が高まってしまうという報告⁹⁾がある一方、隔日療法を含む休薬日を設ける間欠休薬療法でも有効性は比較的に保たれ、選択肢になりうるとする報告^{10, 11)}がある。

文献

- 1) Kappos L, Radue EW, O'Connor P, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 387-401.
- 2) Calabresi PA, Radue EW, Goodin D, et al. Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 545-556.
- 3) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 402-415.
- 4) Saida T, Kikuchi S, Itoyama Y, et al. A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18: 1269-1277.
- 5) Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of fingolimod versus interferon Beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2018; 379: 1017-1027.
- 6) Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1075-1084.
- 7) 日本循環器学会/日本不整脈心電学会合同ガイドライン. 2020年改訂版不整脈薬物治療ガイドライン [Internet]. 2020. https://www.j-circ.or.jp/cms/wp-content/uploads/2020/01/JCS2020_Ono.pdf
- 8) Goncuoglu C, Tuncer A, Bayraktar-Ekincioglu A, et al. Factors associated with fingolimod rebound: A single center real-life experience. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 56: 103278.
- 9) Zecca C, Merlini A, Disanto G, et al. Half-dose fingolimod for treating relapsing-remitting multiple sclerosis: observational study. *Mult Scler*. 2018; 24: 167-174.
- 10) Longbrake EE, Kantor D, Pawate S, et al. Effectiveness of alternative dose fingolimod for multiple sclerosis. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8: 102-107.
- 11) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Intermittent drug holidays in fingolimod therapy for multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24: 236-237.

G. フマル酸ジメチル（DMF）

DMF の作用機序は、酸化、炎症および生体異物ストレスを軽減する重要な細胞防御機構である nuclear factor (erythroid-derived 2)-related factor 2 (Nrf2) 転写経路の活性化を介した機序により薬理作用を示すと考えられている。また、DMF は、主に免疫細胞に作用して中枢神経における炎症反応を抑制し、酸化的に引き起こされる細胞障害に対して中枢神経系細胞の保護作用を促進し、MS の病態修飾に効果を示す^{1,2)}。DMF と、その主要な活性代謝物であるフマル酸モノメチルは、炎症性刺激に対する免疫細胞の活性化と、炎症性サイトカイン産生の抑制を示した³⁾。

有効性

RRMS の再発予防に対する DMF の有効性が、DEFINE 試験⁴⁾、CONFIRM 試験⁵⁾、本邦を含むアジア太平洋および東欧諸国で実施された APEX 試験⁶⁾、ENDORSE 試験⁷⁾ において確認された。また、ENDORSE 試験⁷⁾ の延長試験最終報告⁸⁾ において、RRMS 患者の長期安全性と有効性が認められた。

PPMS、SPMS に対する進行抑制のエビデンスはない。MS 以外の中枢神経系炎症性脱髄疾患における障害の進行防止効果は検証されていない。

1. DEFINE 試験⁴⁾

RRMS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検 RCT である。患者を、プラセボ群 ($n=408$)、DMF 240 mg/回を 1 日 2 回 (480 mg/日) 投与する群 ($n=410$)、1 日 3 回 (720 g/日) 投与する群 ($n=416$) に割り付け、それぞれ 2 年間投与した。主要評価項目である 2 年時点での再発患者の割合は、DMF 480 mg/日群ではプラセボ群と比較して 49%、DMF 720 mg/日群は 50% 減少した ($p<0.0001$)。また、EDSS を用いて評価した「3 カ月間持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2 年時点でプラセボ群と比較し、DMF 480 mg/日群で 38% 減少した ($p=0.005$)。

2. CONFIRM 試験⁵⁾

RRMS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検 RCT である。患者をプラセボ群 ($n=363$) または DMF 240 mg/回を 1 日 2 回 (480 mg/日) 投与する群 ($n=359$)、または 1 日 3 回 (720 g/日) 投与する群 ($n=345$)、もしくは GA を 1 日 1 回投与する群 ($n=350$) に割り付け、それぞれ 2 年間投与した。2 年時点での ARR は、プラセボ群 0.40 と比較して DMF 480 g/日群 0.22、DMF 720 g/日群 0.20 であり、それぞれ 44%、51% 低下した ($p<0.0001$)。GA 群の ARR は 0.29 で、29% 低下した ($p=0.01$)。EDSS を用いて評価した「3 カ月間持続する身体機能障害の進行が認められた患者の割合」は、2 年時点でプラセボ群と比較し、DMF 480 mg/日群で 21% 減少したが、統計学的な有意差は認めなかった ($p=0.25$)。

3. APEX 試験⁶⁾

日本を含む第Ⅲ相国際共同臨床試験で、アジア太平洋および東欧諸国の 54 施設において、RRMS 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検 RCT である。患者をプラセボ群 ($n=113$) または DMF 240 mg/回を 1 日 2 回投与する群 ($n=111$) とに割り付け、それぞれ 24 週投与した。頭部 MRI 上の新規ガドリニウム造影病変数の平均値±標準偏差は、プラセボ群 4.3 ± 8.20 , DMF 群 1.1 ± 5.46 で 12~24 週で 84% ($p<0.0001$) 減少し、プラセボ群と比較し、DMF 群で統計学的に有意な減少が認められた。

4. ENDORSE 試験⁷⁾

DMF の長期の有効性と安全性を検証するため DEFINE 試験と CONFIRM 試験を完了した RRMS 患者のうち、1,736 人を登録して行われた 5 年間延長試験である。DEFINE/CONFIRM 試験で DMF 240 mg/回を 1 日 2 回 (480 mg/日) 投与 ($n=501$)、または 1 日 3 回 (720 mg/日) 投与した患者 ($n=502$) にはこの投与を継続した (継続投与群)。また、最初にプラセボまたは GA にランダム化して割り付けし、その後 DMF 240 mg/回を 1 日 2 回 (480 mg/日) 投与 (それぞれ $n=249$, $n=118$)、または 1 日 3 回 (720 mg/日) 投与 (それぞれ $n=248$, $n=118$) に再ランダム化した (プラセボ/DMF 群)。これら両群に対し、投与開始 5 年後 (先行試験 2 年, ENDORSE 試験 3 年) の解析を行った。その結果、DMF 480 mg/日継続投与群における 5 年の ARR は、0.163 であった。5 年時点で 1 回以上再発した患者の割合の Kaplan-Meier 推定値はプラセボ/DMF 480 mg/日投与群で 51.5% であったのに対して、DMF 480 mg/日継続投与群では 40.1% であった。1~5 年目の ARR はそれぞれ 0.202, 0.163, 0.139, 0.143, 0.138 であり、一貫した効果が示された。

5. ENDORSE 試験⁷⁾ の延長試験最終報告⁸⁾

第Ⅲ相の DEFINE 試験および CONFIRM 試験における RRMS 患者 1,736 例〔ランダム化された患者はまず DMF 240 mg/回を 1 日 2 回 (480 mg/日) またはプラセボ (0~2 年) を投与され、次に DMF を 8 年間 (3~10 年) 投与された (DMF → DMF 群, プラセボ → DMF 群)〕のデータが解析され、DMF → DMF 群 ($n=501$) の ARR は 0.143 と低値、プラセボ → DMF 群 ($n=249$) の ARR は DMF 開始後に減少し、0~2 年は 0.330、全期間では ARR 0.151 と低値を維持した。10 年間にわたり、DMF → DMF 群の 72% とプラセボ → DMF 群の 73% は、障害悪化が 24 週認められなかった。

副作用・安全性

投与初期に多い副作用は、かゆみや灼熱感を伴うこともある顔や体の潮紅と、その他の皮膚症状 (掻痒, 赤み, 灼熱感), 消化器症状 (下痢, 腹痛, 嘔気) があり、海外での大規模臨床試験において、10% 以上の高頻度に出現した副作用は顔面潮紅と消化器症状である^{2,9)}。顔面潮紅の発現率が最も高くなるのは、投与開始から 1 カ月以内であり、その後、徐々に低下する¹⁰⁾。特に、投与初期 1 週間の発現が多く、約 1 時間で消失する。消化器症状は上部消化管症状が多く、嘔気、嘔吐、下痢、上腹部痛、消化不良などがあるが、その発現率は投与開始から 1 カ月間で最も高くなり、

徐々に低下する。

重篤な副作用として、リンパ球減少 (2.2%)、白血球減少 (0.9%)、頻度は不明であるが、PML、感染症、急性腎不全、肝機能障害、アナフィラキシーがある。PMLは全世界で 2022 年 12 月 31 日までに 12 例の報告があり (うち 2 例死亡)、その多くでは 6 カ月以上継続するリンパ球数の減少が報告されており、PML の発生頻度は 0.8999 人/10 万人年である¹¹⁾。

どのように使用するか？

効能・効果は MS の再発予防および身体的障害の進行抑制で、進行型 MS に関する有効性、安全性は確立されていない。

1. 投与開始前

a. 全血球数 (リンパ球を含む) の測定

投与開始前のリンパ球数は 1,000/ μ L 以上あるのが望ましい。

b. 腎機能検査ならびに肝機能検査

投与中の急性腎不全、肝機能障害に適切に対応するため、投与前の検査値を把握しておく。重度の腎障害、重度の肝障害のある患者に対しては添付文書で慎重投与となっている。

c. ベースラインの基準となる MRI の撮影 (初回投与前 3 カ月以内)

DMF の効果が明らかになるまで 10 週以上かかることがあり、投与初期の活動性の評価には MRI を用いる。

2. 投与開始時

通常、成人には DMF として 1 回 120 mg、1 日 2 回 (朝・夕食後) から投与を開始し、1 週間後に 1 回 240 mg 1 日 2 回に増量する。1 回 120 mg、1 日 2 回投与における有効性は認められていない。本剤の主な副作用である顔面潮紅、消化器症状などが認められた場合には、患者の状態を慎重に観察しながら 1 カ月程度の期間、1 回 120 mg、1 日 2 回投与に減量することができる。1 回 120 mg、1 日 1 回夕食直後から開始し、120 mg ずつ 1 週ごとに増量することで副作用が軽減されることも報告されている¹²⁾。なお、1 回 240 mg、1 日 2 回投与への再増量に対して忍容性が認められない場合は、本剤の投与を中止する⁹⁾。

顔面潮紅は、食事と一緒に内服することや、本剤の内服 30 分前にアスピリン 325 mg を内服すること¹³⁾、抗アレルギー薬 (ジフェンヒドラミン、ロラタジン) を併用することにより軽減できる可能性がある¹⁴⁾。

消化器症状は空腹時に本剤を内服すると生じやすいため、食事と一緒に内服することが勧められ、特に高脂肪、高蛋白の食事直後に服用すると副作用が軽減されることが報告されている¹⁵⁾。また、対症療法 (プロトンポンプ阻害薬、消化管運動機能改善薬、止痢薬) で軽減できる可能性がある⁹⁾。

3. 投与中

①全血球数 (リンパ球を含む) の測定 (少なくとも 3 カ月に 1 回)

- ②腎機能検査および肝機能検査（定期的に）
- ③PMLの発症リスクが高まる可能性があるため、リンパ球数をモニタリングし、以下の対応を行う。
 - a. 6カ月以上継続して、500/ μ L未満：投与中止を考慮する。
 - b. 6カ月以上継続して、500/ μ L以上800/ μ L未満：治療上の有益性とリスクを慎重に考慮して、投与継続の可否を判断する。
- ④疾患活動性の評価を目的に、投与中は定期的（少なくとも6カ月～1年ごと）にMRIを撮像することが望ましい。また、PMLの早期発見を目的として、リスクのある患者（リンパ球数が800/ μ L未満、50歳以上）では少なくとも3～6カ月ごとのMRI撮像が勧められる。
- ⑤日和見感染症（重篤なサイトメガロウイルス感染、ヘルペスウイルス感染など）を含む感染症に注意する。

4. 妊娠・授乳

妊娠または妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合のみ投与する⁹⁾。本剤の半減期は短いことから、妊娠判明後は速やかに中止する¹⁶⁾。海外および本邦において、妊娠中曝露による先天異常、自然流産の発生頻度の増加は報告されていない^{17, 18)}。

ヒト乳汁中への移行は不明であり、授乳婦へは、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する⁹⁾。なお、産後にDMFを再開し、授乳育児を行ったRRMS患者（ $n=2$ ）のDMFの一次代謝産物フマル酸モノメチルの母乳移行を調べたところ、相対乳児用量（relative infant dose：RID）は0.019%および0.007%で、乳児の曝露量は非常に少なく、有害事象もなかったとの報告がある¹⁹⁾。

文献

- 1) Linker RA, Lee DH, Ryan S, et al. Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*. 2011; 134: 678-692.
- 2) 藤原一男監. テクフィデラ®カプセル 120 mg/240 mg 適正使用ガイド. 東京：パイオジェン・ジャパン（株）；2022年3月.
<https://tec.ms-supportnavi.com/content/dam/commercial-jp/neurology/mssupportnavi/tecfigidera/pdf/product/tec-proper-use-guide.pdf>
- 3) Peng H, Guerau-de-Arellano M, Mehta VB, et al. Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κ B (NF- κ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J Biol Chem*. 2012; 287: 28017-28026.
- 4) Gold R, Kappos L, Arnold DL, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1098-1107.
- 5) Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1087-1097.
- 6) Saida T, Yamamura T, Kondo T, et al. A randomized placebo-controlled trial of delayed-release dimethyl fumarate in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis from East Asia and other countries. *BMC Neurol*. 2019; 19: 5.
- 7) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*. 2017; 23: 253-265.
- 8) Gold R, Arnold DL, Bar-Or A, et al. Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: final ENDORSE study results. *Mult Scler*. 2022; 28: 801-816.

- 9) テクフィデラ® カプセル 120 mg/240 mg 添付文書（第2版）. 東京：バイオジェン・ジャパン（株）；2021年11月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190024M1028_1_03/
- 10) Phillips JT, Selmaj K, Gold R, et al. Clinical significance of gastrointestinal and flushing events in patients with multiple sclerosis treated with delayed-release dimethyl fumarate. *Int J MS Care*. 2015; 17: 236-243.
- 11) テクフィデラ® 安全性情報. 東京：バイオジェン・ジャパン（株）. [2023年7月25日最終アクセス]
<https://biogenlinc.jp/products/tecfidera/safety/>
- 12) Theodore Phillips J, Erwin AA, Agrella S, et al. Consensus management of gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: a Delphi Study. *Neurol Ther*. 2015; 4: 137-146.
- 13) O’Gorman J, Russell HK, Li J, et al. Effect of aspirin pretreatment or slow dose titration on flushing and gastrointestinal events in healthy volunteers receiving delayed-release dimethyl fumarate. *Clin Ther*. 2015; 37: 1402-1419.
- 14) Dubey D, Kieseier BC, Hartung HP, et al. Dimethyl fumarate in relapsing-remitting multiple sclerosis: rationale, mechanisms of action, pharmacokinetics, efficacy and safety. *Expert Rev Neurother*. 2015; 15: 339-346.
- 15) Phillips JT, Hutchinson M, Fox R, et al. Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*. 2014; 3: 513-519.
- 16) Krysko KM, Graves JS, Dobson R, et al. Sex effects across the lifespan in women with multiple sclerosis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13: 1756286420936166.
- 17) 深澤俊行, 大橋高志, 中島一郎, 他. フマル酸ジメチル（テクフィデラ®）の多発性硬化症患者に対する安全性と有効性：国内使用成績調査中間報告. *診療と新薬*. 2021; 58: 298-316.
- 18) Hellwig K, Rog D, McGuigan C, et al. Interim analysis of pregnancy outcomes after exposure to dimethyl fumarate in a prospective international registry. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2022; 9: e1114.
- 19) Ciplea AI, Datta P, Rewers-Felkins K, et al. Dimethyl fumarate transfer into human milk. *Ther Adv Neurol Disord*. 2020; 13: 1756286420968414.

H. ナタリズマブ

白血球の中枢神経内浸潤は MS の重要な病態機序である。白血球（特に、T 細胞、B 細胞、単球、好酸球、好中球、ナチュラルキラー細胞など）の細胞表面に発現する接着因子 very late antigen-4 (VLA-4) は、血管内皮細胞の表面に発現する接着因子 vascular cell adhesion molecule 1 (VCAM-1) と特異的に結合することで、血液脳関門を越えた中枢神経内への白血球の浸潤を可能とする¹⁾。

ナタリズマブは、VLA-4 のサブユニットである $\alpha 4$ インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG4) であり、 $\alpha 4$ インテグリンと結合することで VCAM-1 との結合を阻害し、白血球の中枢神経内浸潤の抑制を介して、MS の中枢神経内の病巣形成を阻止する¹⁾。また、VLA-4 は細胞外基質フィブロネクチンやオステオポンチンとも結合することから、ナタリズマブは白血球と細胞外基質との結合阻害を介して、病巣で進行している炎症反応を抑制する可能性もある^{2,3)}。

有効性

第Ⅲ相臨床試験である AFFIRM 試験⁴⁾ では、4 週ごとにナタリズマブ 300 mg ($n=627$) もしくはプラセボ ($n=315$) が投与され、主要評価項目である 1 年後の ARR (ナタリズマブ群 0.26 vs. プラセボ群 0.81, 以下同) と 2 年後の EDSS の進行の累積確率 (17% vs. 29%) において、ナタリズマブ群での有意な有効性を認めた ($p<0.001$)。2 年間での MRI での新規病変の出現は、ナタリズマブ群ではプラセボ投与群に比して、 T_2 強調画像では 83% 減少し (1.9 vs. 11.0), T_1 強調ガドリニウム造影画像では 92% 減少した (0.1 vs. 1.2)。SENTINEL 試験⁵⁾ では、IFN β -1a 投与下に、4 週ごとにナタリズマブ 300 mg ($n=589$) もしくはプラセボ ($n=582$) が投与され、主要評価項目である 1 年後の ARR (0.38 vs. 0.82) と 2 年後の EDSS の進行の累積確率 (23% vs. 29%) において、ナタリズマブ群での有意な有効性を認めた ($p<0.001$)。2 年間での MRI での新規病変の出現は、ナタリズマブ群ではプラセボ群に比して、 T_2 強調画像では 83% 減少し (0.9 vs. 5.4), T_1 強調ガドリニウム造影画像では 89% 減少した (0.1 vs. 0.9)。

日本の臨床試験としては、RRMS 第Ⅱ相パート A [EDSS 6.0 以下の MS 患者 12 名へのオープンラベルでの 4 週ごとのナタリズマブ 300 mg 投与による薬物動態/薬力学 (PK/PD) 試験] と第Ⅱ相パート B [EDSS 5.5 以下の MS 患者への 4 週ごとのナタリズマブ 300 mg 投与 ($n=47$) もしくはプラセボ投与 ($n=47$) によるプラセボ対照二重盲検 RCT] が行われ⁶⁾、後者での主要評価項目である 24 週での MRI での新規病変の出現 (T_2 強調画像病変と T_1 強調ガドリニウム造影病変との累積) は、ナタリズマブ群ではプラセボ群に比して、83% 減少した (0.06 vs. 0.35)。24 週後の ARR (0.53 vs. 1.73) と無再発例の割合 (79% vs. 38%) においても、ナタリズマブ群での有意な有効性を認めた ($p<0.001$)。

後述する PML のリスク回避のため、4 週ごとの標準療法 (standard interval dosing : SID) から平均 6 週ごとへ投与間隔を延長した extended interval dosing (EID) が使用されるようになっていくが、2 つの投与方法の有効性を検討したリアルワールドのデータでは、SID に対して EID の 24 週時点での新規ないし拡大 T_2 病変出現 (オッズ比 1.07, $p=0.355$)、年間 T_2 病変体積変化率 (1.56%, $p=0.566$)、年間脳萎縮率 (-0.11%, $p=0.096$) のいずれでも統計学的な有意差は認めなかった⁷⁾。

また、第Ⅲb 相臨床試験である NOVA 試験⁸⁾ では、4 週ごとのナタリズマブ 300 mg 治療下で最低 1 年間再発のみられなかった RRMS 患者を 4 週ごとのナタリズマブ 300 mg 群 ($n=248$) と 6 週ごとのナタリズマブ 300 mg 群 ($n=251$) ヘランダムに割り付けた非盲検試験が行われた。その結果、4 週ごとの群と 6 週ごとの群の比較において新規ないし拡大 T₂ 病変の 72 週時点での平均はそれぞれ primary estimand では 0.05, 0.20 で有意差がなかったが ($p=0.076$)、secondary estimand では 0.06, 0.31 ($p=0.044$) と有意差を認めた⁸⁾。ただ、4 週ごとの群の疾患活動性が予想以下であったこと、6 週ごとの群には新規ないしは拡大 T₂ 病変数が 25 個以上という極端な 2 例が含まれていたことから、統計学的な解釈は限定的であると考察されている⁸⁾。さらに、4 週ごとの 300 mg 点滴静注と、4 週ごとの 300 mg 皮下注射を比較したところ、臨床、画像、PK/PD、安全性の観点から、有効性は同等であったとする RCT の報告もある⁹⁾。

副作用・安全性

臨床問題となりやすい副作用には、注射直後反応と後反応に伴う副作用があり、治療継続中に生じる重篤な副作用としては感染症、特にヘルペスウイルス感染症と PML が挙げられる。

注射部位反応として皮膚の発赤、腫脹があり、注射直後反応および後反応として頭痛、浮動性めまい、嘔気、悪寒、全身倦怠感、蕁麻疹などがあり (0.5%)、アナフィラキシーやショックは 0.2% で認められた^{10, 11)}。1, 2 回のナタリズマブ投与で治療を中止した後に、しばらくしてナタリズマブ治療を再開した場合には、注射による副作用が問題となりやすく (24%)、また、ナタリズマブに対する中和抗体も生じやすく (40%)、さらに、その後の治療中止後のリバウンドが起こりやすくなる¹¹⁾。また、約半数の患者では、ナタリズマブ投与後 3~4 週から疲労感や痛みなどが生じ、ナタリズマブ投与によって速やかに解消するウェアリングオフ現象 (wearing-off symptoms) が認められ、白血球表面の $\alpha 4$ インテグリンにおけるナタリズマブの占拠率の低下との関連が示唆されている¹²⁾。

感染症は 1.4~4% で認められ、上気道感染症、尿路感染症などが主である。重篤な感染症として、ヘルペス髄膜炎、ヘルペス脳炎、带状疱疹、急性網膜壊死といったヘルペスウイルス感染症があり、死亡例も報告されている。特に注意すべき感染症として、日本人の約 7 割で中枢神経系に慢性感染している JCV の再活性化による PML および小脳顆粒細胞障害 (granule cell neuronopathy : GCN) が挙げられる。PML については、2022 年 7 月までに国内約 1,700 名の使用下で 5 例の報告がある。一方、NOVA 試験において、6 週ごとの群で 1 例の無症候性 PML が EID で報告されているが⁸⁾、後方視的な大規模な研究で EID による PML 発症リスク抑制が報告されている¹³⁾。医源性 PML の原因としてはナタリズマブが最多であり、週単位で進行する皮質症状、行動異常、精神症状、視野障害、運動麻痺、痙攣など臨床症候は多岐にわたる。GCN では運動失調、眼振といった小脳症状を呈する。PML の診断および治療については、「PML 診療ガイドライン 2020」に詳述されているが¹⁴⁾、単純血漿交換療法によるナタリズマブ除去療法とステロイド予防投与はかえって免疫再構築症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) による脳炎の悪化と予後不良をきたしうることから、速やかなナタリズマブ中止と IRIS に応じたステロイド投与にとどめるべきとの指摘もある¹⁵⁾。

どのように使用するか？

1. ナタリズマブの適応

ナタリズマブは、MS の再発予防および身体的障害の進行抑制を目的に用い、他の DMD で十分な効果が得られない場合、忍容性に問題があると考えられる場合、もしくは、疾患活動性が高い場合にのみ、他の MS 治療薬や免疫抑制薬との併用をせずに単剤で使用する。

2. 治療開始前の準備

ナタリズマブの投与にあたっては、その安全性および有効性についての十分な知識と MS の治療経験を持つ医師の下で投与することが求められており、事前に医療機関の登録を行い、医師向けの e-learning を履修する必要がある。投与前に PML の発症リスクを把握するため、患者の JCV 抗体を必ず測定する〔検査については、バイオジェン・ジャパン（株）から検査キット提供可能〕。抗体陰性の場合でも 2% は偽陰性とされる。JCV 抗体の有無および抗体価（インデックス値）、ナタリズマブ投与期間、過去の免疫抑制薬使用歴をもとに層別化した PML の推定発現率が報告されている（図 1）¹⁶⁾。また、4 週ごとの SID よりも平均 6 週ごとの EID が PML 発症リスクを抑制することが示されており¹³⁾、特に PML 発症リスクが高いと判断される場合には、有効性に注意しながら、EID での治療導入が望ましいと考えられる（Q2-3 参照【➡p.179】）。

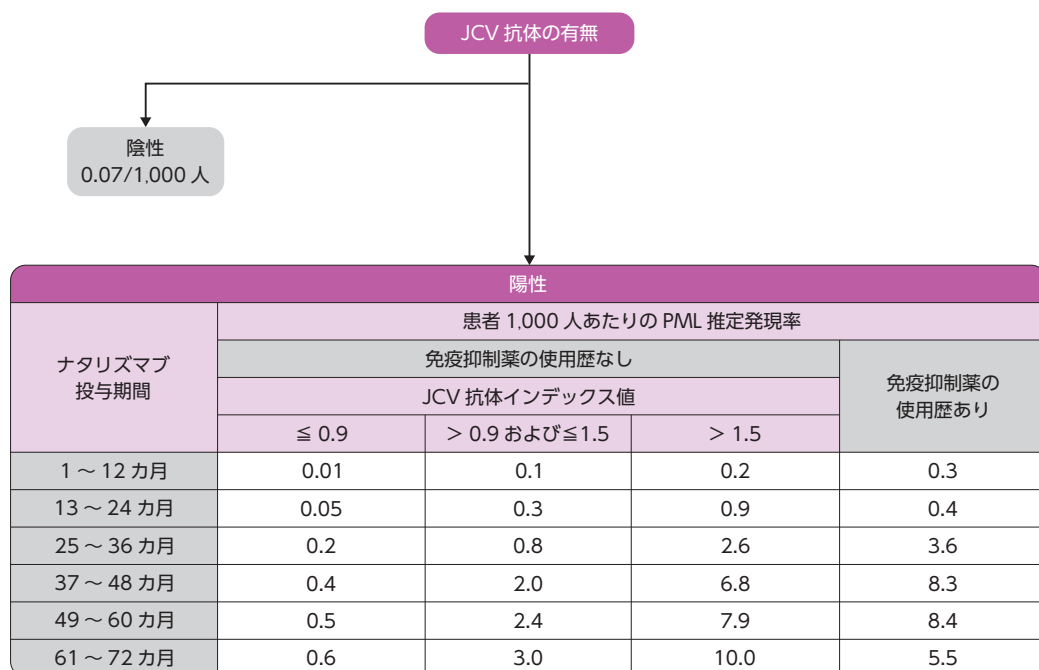


図 1 ナタリズマブ治療中の PML 推定発現率

(Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. Lancet Neurol. 2017; 16: 925-933 より作成)

妊娠や授乳期間中のナタリズマブ治療の是非については、**Q2-2-2** を参照されたい [→p.170]。

ナタリズマブ治療の是非、および SID もしくは EID の選択について、担当医師は患者および家族に治療上の有益性とリスクについて十分説明し、同意を得る。患者は全例登録制である。

3. ナタリズマブの投与

ナタリズマブは 2～8℃で冷蔵保存し、希釈後直ちに使用する。希釈後すぐに使用できない場合には 2～8℃で冷蔵保存し、8 時間以内に使用する。1 回 300 mg を約 1 時間かけて点滴静注し、投与開始 2 時間は過敏症に注意する。過敏症が出現した場合は、速やかに投与を中止し、以後ナタリズマブ投与は行わない。

4. ナタリズマブの投与中のフォローアップ

図 2 に示した患者モニタリングのアルゴリズムに従って、ナタリズマブ投与中、および中止後数カ月までは、PML 早期発見のため、定期的に MRI 撮像と JCV 抗体の再検を行う。PML の発症リスクは、JCV 抗体インデックス値が 0.9 以下で低く、1.5 よりも大きくかつ 2 年以上のナタリズマブ投与継続で高い (図 1)。使用開始 2 年後に、治療継続の有益性とリスクを患者および家族に十分説明し、再同意を得る。

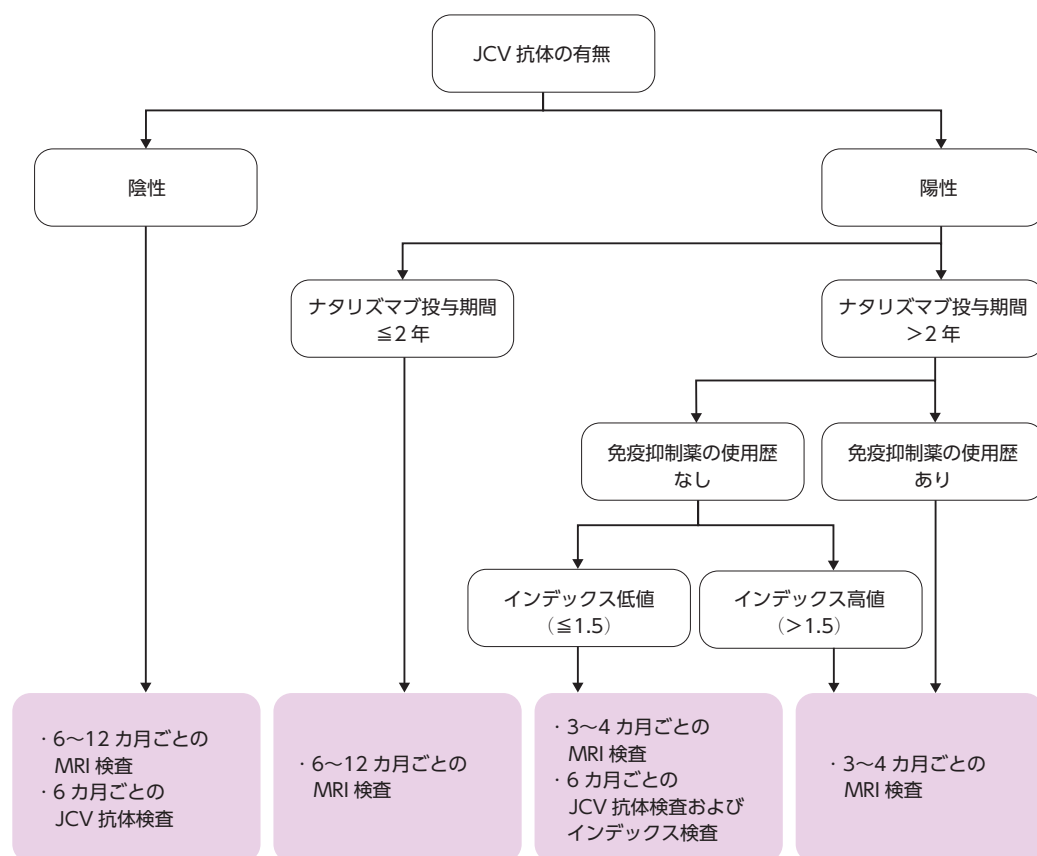


図 2 ナタリズマブ投与中の患者モニタリングのアルゴリズム

PMLをはじめとする重篤な感染症を併発した場合は、速やかにナタリズマブ治療を中止し、感染症の治療に努める。

治療経過中に過敏症が出現した場合や、ナタリズマブの有効性が減弱した場合は、ナタリズマブに対する中和抗体が出現している可能性があるため、ナタリズマブ抗体を測定する〔検査については、バイオジェン・ジャパン（株）から検査キット提供可能〕。

文献

- 1) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature*. 1992; 356: 63-66.
- 2) Lobb RR, Hemler ME. The pathophysiologic role of alpha 4 integrins *in vivo*. *J Clin Invest*. 1994; 94: 1722-1728.
- 3) Bayless KJ, Meininger GA, Scholtz JM, et al. Osteopontin is a ligand for the alpha4beta1 integrin. *J Cell Sci*. 1998; 111: 1165-1174.
- 4) Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 899-910.
- 5) Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 911-923.
- 6) Saïda T, Kira JI, Kishida S, et al. Efficacy, safety, and pharmacokinetics of natalizumab in Japanese multiple sclerosis patients: A double-blind, randomized controlled trial and open-label pharmacokinetic study. *Mult Scler Relat Disord*. 2017; 11: 25-31.
- 7) Ryerson LZ, Naismith RT, Krupp LB, et al. No difference in radiologic outcomes for natalizumab patients treated with extended interval dosing compared with standard interval dosing: real-world evidence from MS PATHS. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 58: 103480.
- 8) Foley JF, Defer G, Ryerson LZ, et al. Comparison of switching to 6-week dosing of natalizumab versus continuing with 4-week dosing in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (NOVA) : a randomised, controlled, open-label, phase 3b trial. *Lancet Neurol*. 2022; 21: 608-619.
- 9) Trojano M, Ramió-Torrentà L, Grimaldi LM, et al. A randomized study of natalizumab dosing regimens for relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021; 27: 2240-2253.
- 10) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational programme results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014; 85: 1190-1197.
- 11) O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology*. 2014; 83: 78-86.
- 12) Bringeland GH, Blaser N, Myhr KM, et al. Wearing-off at the end of natalizumab dosing intervals is associated with low receptor occupancy. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7: e678.
- 13) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology*. 2019; 93: e1452-e1462.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）・プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班. 進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy: PML）診療ガイドライン 2020. 2020.
- 15) Scarpazza C, Prosperini L, De Rossi N, et al. To do or not to do? plasma exchange and timing of steroid administration in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol*. 2017; 82: 697-705.
- 16) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol*. 2017; 16: 925-933.

I. オファツムマブ

MSにおいてはEBウイルス感染歴が高率であることや脳脊髄液OBの存在、経過に伴う中枢神経異所性リンパ濾胞様構造の増加などB細胞の関与が示唆されてきた。CD20抗体であるリツキシマブおよびocrelizumabが高い有効性を示したことから、病態におけるB細胞の重要性が明らかになってきた。オファツムマブは本邦でMSに対して保険適用のある完全ヒト型のCD20モノクローナル抗体であり、高い親和性でCD20に特異的に結合して、補体依存性細胞傷害（complement-dependent cytotoxicity：CDC）および抗体依存性細胞傷害（antibody-dependent cellular cytotoxicity：ADCC）を誘発し、B細胞を除去する。

有効性

本剤は従来再発または難治性の慢性リンパ性白血病に対する治療薬として承認されていたが、第Ⅱb相プラセボ対照二重盲検RCTであるMIRROR試験によりMSにおける用量探索がなされた¹⁾。この試験においては、232人の患者を、オファツムマブ3mg、30mg、60mgをそれぞれ12週ごとに投与する群、オファツムマブ60mgを4週ごとに投与する群、プラセボを投与する群にランダムに割り付け、主要評価項目を12週目の新規ガドリニウム造影病変の累積数とした。再発および安全性/忍容性を評価し、CD19⁺末梢血B細胞数を測定した。新規病変の累積数は、すべてのオファツムマブ群でプラセボ群に対して65%減少した。オファツムマブの累積投与量が30mg/12週以上のすべての群で、プラセボ群に対して90%以上の病変の減少が推定された。用量依存的なCD19⁺B細胞の枯渇が認められたが、治療効果を確実に得るためには、完全な枯渇は必要ではなかった。

再発を伴うMS患者を対象とした第Ⅲ相国際多施設共同二重盲検RCTが2つある（ASCLEPIOSⅠ試験、ASCLEPIOSⅡ試験）²⁾。ASCLEPIOSⅠ試験、ASCLEPIOSⅡ試験では参加MS患者数はそれぞれ927人（うちオファツムマブ投与は465人）、955人（うちオファツムマブ投与は481人）で投与期間は最長30カ月、追跡期間は最短9カ月であった²⁾。

ASCLEPIOSⅠ試験、ASCLEPIOSⅡ試験において、オファツムマブ20mgを月1回投与した群では対照のteriflunomide 14mg/日群に比しARRがそれぞれ50%（teriflunomide群0.22、オファツムマブ群0.11）、60%（teriflunomide群0.25、オファツムマブ群0.10）低下した。また、両試験の統合解析において、オファツムマブ群ではteriflunomide群に比し有意に身体障害の進行抑制も得られている²⁾。

また、日本人患者32人（うちオファツムマブ投与は21人）を含むMS患者参加人数64人（うちオファツムマブ投与は43人）で試験期間24週の第Ⅱ相国際多施設共同二重盲検RCTがプラセボを対照に行われ（APOLITOS試験）、オファツムマブ20mgを月1回投与した群ではプラセボ群に比し投与24週目でのガドリニウム造影T₁病変数が93.6%減少した。また、年間T₂病変数および再発率も減少している³⁾。

小児を対象とした臨床試験は実施されていない。

副作用・安全性

臨床問題となりやすい副作用には、注射に伴う反応、感染症などがある。「注射に伴う全身反応」(発熱、頭痛、筋肉痛、悪寒、疲労など)は最も多くみられた有害事象であるが、97%が軽度～中等度で、初回投与時に最も多くみられ、2回目以降の投与時には軽減された。注射に関連する重篤な有害事象(全身反応)はASCLEPIOS I試験では0.4%報告され、ASCLEPIOS II試験では報告されていない²⁾。感染症については、ASCLEPIOS I試験、ASCLEPIOS II試験において、それぞれ49.2%、53.8%にみられ上気道感染症が多く、また重篤な感染症はそれぞれ2.6%、2.5%報告されている²⁾。添付文書上では重大な副作用として感染症は15.0%とされている。PMLは2021年12月時点でMS患者での報告はされていないが、慢性リンパ性白血病患者に対し高用量を点滴静注したケースで報告されている。

どのように使用するか？

適応はRRMSまたは疾患活動性を有するSPMSの再発予防および身体的障害の進行抑制である。

まず初回、1週後、2週後、4週後に、投与4週後以降は維持期として4週ごとに、ペン型デバイスを用いてオファツムマブ20 mgを皮下投与する。注意点の概略は以下のとおりである。

- ①開始前にB型肝炎ウイルス(hepatitis B virus: HBV)感染の有無を確認する。活動性B型肝炎患者では、肝炎の治療を優先し、本剤の治療期間中および治療終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。HBs抗原が陰性でも、HBs抗体あるいはHBc抗体が陽性である場合にはワクチン接種歴が明らかである場合を除き、HBV DNA定量を1～3カ月ごとに行う。
- ②感染症発現のリスクを避けるため生ワクチンまたは弱毒生ワクチンは本剤投与開始の少なくとも4週間前までに接種し、治療開始後についてはB細胞数が回復するまでは生ワクチンまたは弱毒生ワクチンを接種しないことが望ましい。
- ③開始後は不活性化ワクチンの効果が減弱する可能性があり、不活化ワクチンは本剤投与開始の少なくとも2週間前までに接種する。開始後であっても不活化ワクチンは必要に応じて接種する。mRNAワクチンに関するエビデンスは2022年1月現在では十分に集積されていないが、SARS-CoV-2に関しては不活化ワクチンと同様の対応がなされている⁴⁾。ASCLEPIOS I、IIなどの臨床試験に参加したMS患者のSARS-CoV-2感染状況の報告では、ワクチン接種を2回行った476症例においてSARS-CoV-2感染が7人確認され、全例回復している⁵⁾。
- ④注射に伴う全身反応を軽減するため、オファツムマブ初回投与時は必要に応じて副腎皮質ステロイド薬などの前投与を検討する(第Ⅲ相国際臨床試験では前投与としてアセトアミノフェン、抗ヒスタミン薬の経口投与のほか、MP 100 mgの静脈内投与も推奨されていた)。
- ⑤使用前に室温に戻し、注射部位は腹部、大腿部または上腕部とし、投与ごとに注射部位を変え、皮膚が敏感な部位、皮膚に異常のある部位(傷、発赤、硬結など)には注射しない。

- ⑥添付文書上サルを用いた試験においてオフアツムマブは胎盤を通過し、胎児・乳児で末梢血 B 細胞数の枯渇および脾臓重量の減少、乳児で液性免疫応答の低下が認められており、本剤最終投与後 6 カ月までは妊娠を避けるというという記載がされている。妊娠、授乳における本剤使用の是非については **Q2-2-2** を参照されたい [➡p.170]。
- ⑦オフアツムマブにおいては ASCLEPIOS I 試験, ASCLEPIOS II 試験において投与 96 週目で IgM 濃度がベースラインに比べ 38.8% 減少していることが報告されている。IgG については 2.2% の増加であったが、状況に応じて免疫グロブリンの推移の長期的なモニタリングも検討する必要がある。

文献

- 1) Bar-Or A, Grove RA, Austin DJ, et al. Subcutaneous ofatumumab in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: the MIRROR study. *Neurology*. 2018; 90: e1805-e1814.
- 2) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2020; 383: 546-557.
- 3) Kira JI, Nakahara J, Sazonov DV, et al. Effect of ofatumumab versus placebo in relapsing multiple sclerosis patients from Japan and Russia: Phase 2 APOLITOS study. *Mult Scler*. 2022; 28: 1229-1238.
- 4) Timing MS Medications with COVID-19 Vaccines [Internet]. New York, NY: National Multiple Sclerosis Society. [2022 年 5 月 4 日最終アクセス]
<https://www.nationalmssociety.org/coronavirus-covid-19-information/multiple-sclerosis-and-coronavirus/covid-19-vaccine-guidance/Timing-MS-Medications-with-COVID-19-Vaccines/>
- 5) Cross AH, Delgado S, Habek M, et al. COVID-19 outcomes and vaccination in people with relapsing multiple sclerosis treated with ofatumumab. *Neurol Ther*. 2022; 11: 741-758.

J. シボニモド

シボニモドは $S1P_1$ と $S1P_5$ に選択的に作用し、 $S1P_1$ 受容体の機能的アンタゴニスト、 $S1P_5$ のアゴニストとして作用する。リンパ球が二次リンパ組織から $S1P$ 受容体を介して体循環へ移出されるのを阻止し、中枢神経系へ移行するリンパ球が減少することで脳・脊髄における炎症や脱髄が抑制される。また、血液脳関門を容易に通過することから、アストロサイト $S1P_1$ シグナリングやオリゴデンドロサイトに存在する $S1P_5$ に作用して、アストログリオーシスおよび軸索障害、脱髄の抑制、髄鞘の再生促進など中枢神経に対する保護作用を有する¹⁾。シボニモドの T_{max} （最高血中濃度到達時間）は 3～4.5 時間、 $t_{1/2}$ （消失半減期）は約 30 時間であり、いずれもフィンゴリモドより短い²⁾。

有効性

シボニモドは SPMS に有効性が認められ承認されている薬剤である。第Ⅲ相国際共同プラセボ対照試験（EXPAND 試験）³⁾ では、SPMS の基準として、「再発とは無関係に 6 カ月以上持続する障害進行性の増悪（スクリーニング時 EDSS 6.0 未満の患者では EDSS 1 以上の進行、EDSS 6.0 以上の患者では EDSS 0.5 以上の進行）がみられる MS」と定義し臨床試験が行われた。シボニモド 2 mg 投与群ではプラセボ群と比較して 3 カ月および 6 カ月持続する身体障害の進行リスクがそれぞれ 21%、26% と有意に低下し、ARR も有意に低下した。また、シボニモド群はプラセボ群に比し、脳 MRI で T_2 病変容積のベースラインからの変化量、ガドリニウム造影病変数、新規または拡大 T_2 病変数、脳容積減少の有意な抑制を認めた。両群間において T25FW で評価した下肢機能に対する効果に有意差は認められなかったが、シボニモド群では SDMT で評価された認知機能の有意な改善効果がみられ、SDMT スコアが低下するリスクが有意に減少するだけでなく、増加する可能性が示唆されている⁴⁾。

副作用・安全性^{3, 5, 6)}

- ①感染症：带状疱疹、クリプトコッカス性髄膜炎などの感染症が現れることがある。上気道炎、尿路感染症などに注意が必要である。
- ②黄斑浮腫：1.3% にみられる。本剤の投与開始後 3～4 カ月以内にみられることが多いが、6 カ月以降でも起こりうる。
- ③徐脈性不整脈：徐脈（5.5%）、第 1 度および第 2 度房室ブロック（1.6%）、QT 延長（0.2%）。
- ④そのほか、悪性リンパ腫、末梢動脈閉塞性疾患、頭痛、浮動性めまい、痙攣発作、振戦、高血圧、嘔気、下痢などがみられることがある。
- ⑤臨床検査としてリンパ球減少は出現頻度が高く、肝機能検査値上昇、肺機能検査値低下がみられることがある。
- ⑥シボニモドによると思われる PML が 2 例（2023 年 3 月現在）⁵⁾、および他の $S1P$ 受容体調節薬で可逆性後白質脳症症候群（posterior reversible encephalopathy syndrome : PRES）が報告されて

いるため、患者の状態を十分に観察することが必要である。

どのように使用するか？

適応は SPMS であり、再発予防および身体的障害の進行抑制のために使用する。使用前に必ず添付文書、適正使用ガイドを参考にし、必要事項をチェックする⁶⁾。注意点の概略は以下のとおりである。

- ①代謝に影響するため本剤投与前に必ず CYP2C9 遺伝子型を確認する。CYP2C9 *3/*3 を保有している患者には投与禁忌である。CYP2C9 *1/*3 または *2/*3 を保有する患者には、維持用量を 1 日 1 回 1 mg とすることが望ましい。
- ②重篤な感染症や投与開始前 6 カ月以内に心筋梗塞、不安定狭心症、重度の心不全を発症した患者、重度の房室ブロック、洞不全症候群のある患者、著明な QT 延長のある患者、妊婦、クラス I a またはクラス III 抗不整脈薬やベプリジルを投与中の患者は本剤の投与禁忌である。
- ③心拍数減少作用のある薬剤、QT 延長作用のある薬剤、抗腫瘍薬、免疫抑制薬、CYP2C9、CYP3A4 に関する薬剤との併用には注意が必要である。
- ④本剤投与中、生ワクチンを接種してはいけない。特に、本剤投与中に水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) に初感染すると重症化するおそれがあるため、水痘または帯状疱疹の既往や予防接種の有無を確認し、これらの抗体が陰性の場合には、シボニモド投与前に VZV ワクチンの接種を考慮する。不活化ワクチンは、シボニモド投与中はワクチン接種の効果が減弱するおそれがある。シボニモド服用でより重度の COVID-19 症状を呈するリスクは報告されていない。シボニモドを開始する 2~4 週前に SARS-CoV-2 に対するワクチン接種を 2 回受けることが望ましく、既に服用している場合は、服用を継続してワクチン接種を受けてよい⁷⁾。
- ⑤初回投与時に、一過性の心拍数減少、房室伝導の遅延がみられることがあるため、維持用量まで漸増投与を行う。CYP2C9 *1/*1、*1/*2、*2/*2 を保有する患者のシボニモド服用量は、1 日 0.25 mg から開始し、2 日目に 0.25 mg、3 日目に 0.5 mg、4 日目に 0.75 mg、5 日目に 1.25 mg、6 日目に 2 mg まで漸増し (1 日 1 回朝)、7 日目以降は維持用量である 2 mg (1 日 1 回) とする。リンパ球減少など患者の状態により適宜減量する必要がある。また、漸増期間中に本剤を休薬した場合や、維持用量投与時に 4 日間以上連続して本剤を休薬した場合は投与再開時に心拍数低下、房室伝導の遅延が生じることがあるため、初回投与時同様 1 日 0.25 mg からモニタリング下で再開し漸増する。
- ⑥漸増期間中は心拍数減少、房室伝導の遅延が生じることがあるため循環動態に注意する。初回投与日の投与前および投与後 6 時間は継続して、バイタルサインおよび心電図を測定する。薬剤漸増期間中は徐脈が起こりやすいため、症状の変化に留意し脈拍数測定を実施する。
- ⑦黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため、糖尿病、ぶどう膜炎、網膜の疾患の既往歴のある患者は投与前に眼科的検査を実施し、その後も定期的に検査を行う。
- ⑧投与前に血液検査 (血球数算定、肝機能など) を実施する。
- ⑨妊娠可能な女性に対しては、妊娠中の本剤投与は禁忌であり、本剤投与中は授乳しないことが

望ましいなど本剤の妊娠への影響について十分説明する。必要な場合は投与前に妊娠検査を実施して妊娠していないことを確認する。

- ⑩他の MS 治療薬からシボニモドへの切り替えは、前薬が IFN β 、GA の場合は前薬の投与中止直後からシボニモドを開始する。その他の薬剤の場合は、薬剤の $t_{1/2}$ や作用機序を考慮しシボニモドを開始する。
- ⑪他の S1P 受容体調節薬で、投与中止後に重度の疾患増悪が報告されており、本剤においても注意する。
- ⑫シボニモド投与前のリンパ球数が低値の場合には、投与後のリンパ球数のモニタリングを十分に行う。本剤投与中には定期的に血液検査を行いリンパ球数が $200/\mu\text{L}$ を連続して 2 回下回った場合には、個々の患者の状況に応じて維持用量を半量などに減量する。半量に減量した後も、連続して 2 回 $200/\mu\text{L}$ 未満であった場合、治療上の有益性とリスクを慎重に評価したうえで休薬や薬剤変更を検討する。投与再開および減量後の再増量のタイミングは、リンパ球数が $600/\mu\text{L}$ 以上まで回復することを目安とする。

文献

- 1) McGinley MP, Cohen JA. Sphingosine 1-phosphate receptor modulators in multiple sclerosis and other conditions. *Lancet*. 2021; 398: 1184-1194.
- 2) Chun J, Giovannoni G, Hunter SF. Sphingosine 1-phosphate receptor modulator therapy for multiple sclerosis: differential downstream receptor signalling and clinical profile effects. *Drugs*. 2021; 81: 207-231.
- 3) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) : a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2018; 391: 1263-1273.
- 4) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. *Neurology*. 2021; 19; 96: e376-e386.
- 5) Progressive multifocal leukoencephalopathy. Siponimod (multiple sclerosis). Global website with up-to-date safety information for healthcare professionals [Internet]. Basel: Novartis; 2023 January (latest update). [2023 年 3 月 15 日最終アクセス]
<https://www.siponimodinfo.com/en/key-safety-topics/pml/>
- 6) 藤原一男監. メーゼント錠[®]適正使用ガイド. ノバルティス ファーマ (株). 2022 年 1 月.
<https://www.info.pmda.go.jp/go/rmp/material/a6a7937d-71ed-4690-938b-1afede8ef8ba/>
- 7) MS, COVID-19 and vaccines - updated global advice [Internet]. London: Multiple Sclerosis International Federation; 2022 May 24 (last update). [2022 年 4 月 19 日最終アクセス]
<https://www.msif.org/news/2020/02/10/the-coronavirus-and-ms-what-you-need-to-know/>

K. 免疫抑制薬

有効性

MS に対する免疫抑制薬の再発予防効果は一部で報告されているが、いずれにも保険適用はない。

5 つの RCT を対象とした Casetta らによる Cochrane Review によれば、MS に対するアザチオプリン単剤投与群はプラセボ群と比して再発率は投与 1 年後、2 年後、3 年後のいずれでも有意に低かった¹⁾。RRMS 患者 27 症例に対してミトキサントロン 8 mg/m² を毎月 1 回、1 年間投与し、2 年間観察した研究では、MS 再発率が 1 年目、2 年目ともにミトキサントロン群で有意に低下した²⁾。IFN β に治療抵抗性の RRMS 59 症例に対してシクロホスファミド 800 mg/m² の高用量静脈内投与を MP 1 g へのアドオン療法として 1 カ月に 1 回、6 カ月間投与した後、IFN β のみに戻し 18 カ月間フォローアップした研究では、3 カ月、6 カ月、12 カ月の頭部 MRI のガドリニウム造影病変数はシクロホスファミド群で有意に少なく、再発抑制効果を示した³⁾。

NMOSD の再発予防として代謝拮抗薬のアザチオプリンがよく用いられる。平均 10 mg/日の PSL とアザチオプリン 75～100 mg/日を併用した研究では有意な再発率の低下を認めた⁴⁾。別の代謝拮抗薬としてミコフェノール酸モフェチル 750～3,500 mg/日と PSL の併用で ARR 中央値が低下したという報告がある⁵⁾。ミコフェノール酸モフェチルは国外ではアザチオプリンと同様によく用いられるが、本邦での報告は少ない。葉酸代謝拮抗薬のメトトレキサートもアザチオプリンの代替薬として用いられることがある⁶⁾。カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスあるいはシクロスポリンの有効性も報告されている⁷⁻⁹⁾ (Q3 参照 [→p.196])。

MOGAD の再発予防の維持療法として、NMOSD と同様に免疫抑制薬を用いる場合がある。海外での 125 例の再発型の MOGAD を対象とした後方視的検討では、アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルを用いた群が用いていない群よりも年間再発回数が平均 1.05～1.20 回から 0.23～0.42 回へと下がり、EDSS の悪化がなかったことが報告されている¹⁰⁾。本邦を含む、国際的に MOGAD 治療を検討した研究では、初発時には 60% の患者で、再発型の MOGAD では 92.3% の患者で、維持療法として副腎皮質ステロイド薬投与を回避ないし減量するためにアザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルを含む免疫抑制薬が導入されていることが明らかにされた¹¹⁾。

副作用・安全性

免疫抑制薬全般の副作用として、消化器症状（食欲不振、嘔気、嘔吐）、骨髄抑制（汎血球減少、貧血、血小板減少）、感染症、肝機能障害、悪性腫瘍がある。胎児の催奇形性リスクのため免疫抑制薬は妊婦もしくは妊娠している可能性のある女性、授乳婦に禁忌とされてきたが、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンについては、厚生労働省からの通知として治療上の有益性がリスクを上回る場合には投与可能となっている¹²⁾。潜在的な B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus : HBV）再活性化に注意し、生ワクチンは避けるべきである。

以下に各薬剤の注意すべき副作用について述べる。

- ①**アザチオプリン** NMOSD に対して本邦でも用いられることが多いが、一部の患者に肝障害や白血球減少、脱毛などの副作用が知られる。その遺伝的要因（*NUDT15* 遺伝子多型）が明らかとなっており¹³⁾、NMOSD に対してアザチオプリンを処方する前に *NUDT15* 遺伝子多型を測定すべきである¹⁴⁾。また累積投与量が 600 g を超えると悪性腫瘍合併のリスクが高くなることにも注意が必要である。
- ②**シクロホスファミド** 出血性膀胱炎が問題になることがあり、特に大量点滴投与の場合は十分な水分負荷が必要である。女性では無月経、男性では無精子症を用量依存性に生じうるため、生殖可能年齢の患者では使用に注意が必要である¹⁵⁾。
- ③**ミトキサントロン** 不整脈、左心室駆出率の低下、うっ血性心不全が出現するため、心疾患のある患者への投与は避け、30 分以上かけて緩徐に投与する。また、投与開始後は定期的な心機能の評価が必要である。治療開始後平均 22 カ月または総投与量が 60 mg/m² 以上では 0.8% 前後に白血病が発生することが報告されている¹⁶⁾。
- ④**メトトレキサート** 口内炎や下痢、肝障害、血球減少などを避けるために葉酸製剤の併用が必要である。また、間質性肺炎や肺線維症を急性にきたすことがあり注意が必要である。
- ⑤**ミコフェノール酸モフェチル** 皮膚癌のリスクを避けるため、帽子などの衣類や日焼け止め効果の高いサンスクリーンの使用により、日光、特に紫外線の照射を避ける必要がある。
- ⑥**タクロリムス** PML をきたすことがあり注意が必要である。また脾臓でのインスリン産生抑制をきたし高血糖を生じる可能性があるため耐糖能異常患者への投与は慎重に行う必要がある。

どのように使用するか？

免疫抑制薬を投与する際には、HBV 再活性化のリスクを評価するために HBV 感染のスクリーニングを行う必要がある。HBV キャリアおよび既往感染者をスクリーニングするために HBs 抗原の有無をチェックし、陽性であれば肝臓専門医に相談する。HBs 抗原が陰性であっても、HBs 抗体や HBc 抗体が陽性であれば HBV DNA 定量検査を行う。2.1 log copies/mL (20 IU/mL) 以上であればエンテカビルなどの核酸アナログ投与が必要となり、HBV DNA が基準値未満であっても、免疫抑制薬投与中は 1～3 カ月ごとに AST/ALT、HBV DNA 定量を測定し、HBV 再活性化のモニタリングを行うことが望ましい。日本肝臓学会の「B 型肝炎治療ガイドライン（第 4 版）」でも上述の免疫抑制薬や副腎皮質ステロイド薬が HBV 再活性化について「注意喚起のある薬剤」として指定されている。

MS に対する免疫抑制薬の有効性については上述のとおりだが、実際には通常の DMD が効果を示さない場合に考慮される。特にシクロホスファミドやミトキサントロンは副作用の発現に十分注意する必要がある。

- ①シクロホスファミドは 1～2 カ月に 1 回 700～800 mg/m² の点滴静注を行う方法がある¹⁵⁾。出血性膀胱炎はシクロホスファミド代謝産物のアクロレインが原因と考えられているため、尿中でアクロレインと結合する 2-mercaptoethane sulfonate Na（メスナ）を併用する¹⁷⁾。成

人にはメスナとして、シクロホスファミド 1 日量の 40% 相当量を 1 回量とし、1 日 3 回（シクロホスファミド投与時、4 時間後、8 時間後）、30 分かけて点滴静注する。悪性腫瘍発生予防の観点から、累積投与量は 80～100 g 以下にとどめる。生殖可能年齢の患者の場合は、事前に卵子・精子保存を行うかどうか検討しておくのがよい。

- ②ミトキサントロンは投与前にあらかじめ制吐薬（セロトニン拮抗薬）を投与しておき、10 mg/m² を 30 分以上かけて点滴投与する。3 カ月連続して月に 1 度行い、以後は 3 カ月ごとにを行う方法がある。2 年以上の長期投与は行わない。

一方で NMOSD についてはアザチオプリンの有効性から保険適用はないものの、診療報酬の審査上認められる状況になっている。

- ①アザチオプリン投与を開始する前に必ず *NUDT15* の遺伝子型を確認する。少量から投与を開始し、血球減少や肝機能障害の副作用の有無をみながら 25 mg ずつ増量し、2～3 mg/kg/日 で維持する。平均赤血球容積（mean corpuscular volume : MCV）が増加するため、治療効果として用いることができる¹⁾。*NUDT15* の遺伝子型はコドン 139 の遺伝子型が Arg/Cys 遺伝子多型を有する患者では、本剤投与後に白血球減少や脱毛の発現の可能性がある高くなることがわかっているため投与を避ける。なお、日本人で *NUDT15* Arg/Cys 遺伝子多型をホモ接合体（Cys/Cys）で有する頻度は 1% 程度、ヘテロ接合体（Arg/Cys, Cys/His）で有する頻度は 20% 程度と報告されている¹³⁾。ただし、Arg/Arg 遺伝子多型の場合でも副作用が出ることはあり、投与量は少量から漸増するとよい。

- ②その他の免疫抑制薬についてもミコフェノール酸モフェチルやタクロリムスをはじめその有効性の高さから使用されていることがある。ミコフェノール酸モフェチルは 1,000～3,000 mg/日を経口投与する。タクロリムスは血中トラフ値 5～10 ng/mL で維持、シクロスポリンは血中トラフ値 100～150 ng/mL で維持する。ミトキサントロンは一般に週に 6 mg の経口投与を行い、週あたり 16 mg を超えない用量で維持する。その 24～48 時間後に葉酸製剤 5 mg を投与する。

MOGAD の再発予防としての免疫抑制薬の効果は国内での十分な検討がまだない現状があるが、副腎皮質ステロイド薬による維持療法を回避ないし減量する目的で検討してもよい。

文献

- 1) Casetta I, Iuliano G, Filippini G. Azathioprine for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 4: CD003982.
- 2) Millefiorini E, Gasperini C, Pozzilli C, et al. Randomized placebo-controlled trial of mitoxantrone in relapsing-remitting multiple sclerosis: 24-month clinical and MRI outcome. J Neurol. 1997; 244: 153-159.
- 3) Smith DR, Weinstock-Guttman B, Cohen JA, et al. A randomized blinded trial of combination therapy with cyclophosphamide in patients with active multiple sclerosis on interferon beta. Mult Scler. 2005; 11: 573-582.
- 4) Mandler RN, Ahmed W, Dencoff JE. Devic's neuromyelitis optica: a prospective study of seven patients treated with prednisone and azathioprine. Neurology. 1998; 51: 1219-1220.
- 5) Jacob A, Matiello M, Weinshenker BG, et al. Treatment of neuromyelitis optica with mycophenolate mofetil: retrospective analysis of 24 patients. Arch Neurol. 2009; 66: 1128-1133.
- 6) Kitley J, Elson L, George J, et al. Methotrexate is an alternative to azathioprine in neuromyelitis optica spectrum disorders with aquaporin-4 antibodies. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2013; 84:

- 918-921.
- 7) Kojima M, Oji S, Tanaka S, et al. Tacrolimus is effective for neuromyelitis optica spectrum disorders with or without anti-AQP4 antibody. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 39: 101907.
- 8) Wang L, Tan H, Huang W, et al. Low-dose tacrolimus in treating neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 48: 102707.
- 9) Kageyama T, Komori M, Miyamoto K, et al. Combination of cyclosporine A with corticosteroids is effective for the treatment of neuromyelitis optica. *J Neurol*. 2013; 260: 627-634.
- 10) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollet F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*. 2019; 16: 134.
- 11) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol*. 2020; 267: 3565-3577.
- 12) 厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長. 「使用上の注意」の改訂について. 薬生安発 0710 第 1 号. 平成 30 (2018) 年 7 月 10 日付
- 13) Kakuta Y, Kawai Y, Okamoto D, et al. NUDT15 codon 139 is the best pharmacogenetic marker for predicting thiopurine-induced severe adverse events in Japanese patients with inflammatory bowel disease: a multicenter study. *J Gastroenterol*. 2018; 53: 1065-1078.
- 14) 厚生労働省保険局医薬課長・歯科医療管理官. 医薬品の適応外使用に係る保険診療上の取扱について. 保医発 0222 第 1 号. 令和 3 年 2 月 22 日付
- 15) Awad A, Stüve O. Cyclophosphamide in multiple sclerosis: scientific rationale, history and novel treatment paradigms. *Ther Adv Neurol Disord*. 2009; 2: 50-61.
- 16) Marriott JJ, Miyasaki JM, Gronseth G, et al. Evidence report: The efficacy and safety of mitoxantrone (Novantrone) in the treatment of multiple sclerosis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010; 74: 1463-1470.
- 17) Portaccio E, Zipoli V, Siracusa G, et al. Safety and tolerability of cyclophosphamide 'pulses' in multiple sclerosis: a prospective study in a clinical cohort. *Mult Scler*. 2003; 9: 446-450.

L. エクリズマブ

エクリズマブは、補体 C5 を標的とする遺伝子組換えヒトモノクローナル抗体で、C5 に対して特異的に結合し、C5 から C5a および C5b への開裂を阻害して終末補体複合体 C5b-9 産生を抑制する。

有効性

第Ⅲ相国際共同臨床試験である ECU-NMO-301 試験（PREVENT 試験）では、AQP4 抗体陽性の NMOSD 患者 143 例（うち日本人 14 例）：エクリズマブ群 96 例、プラセボ群 47 例が対象となり、初回の試験期間中の再発までの期間が比較検討された¹⁾。エクリズマブ 900 mg またはプラセボを週 1 回、4 週間投与し、その 1 週間後からエクリズマブ 1,200 mg またはプラセボを 2 週に 1 回点滴投与した。この試験は time-to-event 型試験のため、患者ごとに投与期間は異なる。主要評価項目である試験中の初回再発はエクリズマブ群で 3 例（3%）、プラセボ群で 20 例（43%）に認められ、プラセボ群に対するエクリズマブ群のハザード比は 0.06（95%CI 0.02～0.20）であり、初回再発までの期間に両群間で統計学的に有意差が認められた（ $p < 0.0001$ ）。試験期間中の再発の総数はエクリズマブ群 3 件、およびプラセボ群 21 件で、副次評価項目である調整 ARR はそれぞれ 0.02（95%CI 0.01～0.05）および 0.35（95%CI 0.20～0.62）であった。

副作用・安全性

ECU-NMO-301 試験（PREVENT 試験）における副作用は、エクリズマブ群の 61 例（63.5%）およびプラセボ群の 34 例（72.3%）に認められた²⁾。主な副作用は、上気道感染 11 例（11.5%）、嘔気 10 例（10.4%）、頭痛 8 例（8.3%）、浮動性めまい 7 例（7.3%）であった。ECU-NMO-302 試験（PREVENT 継続試験）に移行した 39 例中 27 例（69.2%）に副作用が認められ、主な副作用は鼻咽頭炎、尿路感染症で、それぞれ 5 例（12.8%）であった²⁾。

エクリズマブ投与にあたっては、髄膜炎菌感染症に特に注意する。エクリズマブは C5b-9 産生を抑制するが、C5b-9 はナイセリア属細菌（髄膜炎菌、淋菌など）に対する免疫機能に関与している。そのため、特に髄膜炎菌に対しては生体が極めて脆弱となり髄膜炎や敗血症を発症する可能性がある。2021 年 10 月 1 日時点で、エクリズマブに曝露する人数は発作性夜間ヘモグロビン尿症、非典型溶血性尿毒症症候群、重症筋無力症などに対するものを含めて世界で約 70,678.8 人であり、髄膜炎菌感染症の発生件数は 181 例で 237 件と報告されている³⁾。国内では髄膜炎菌感染症による死亡が 2 例報告されており、発熱（39℃以上）の症状出現から 24 時間以内に死亡した症例も確認されている³⁾。

C5b-9 はまた、ナイセリア属細菌以外に莢膜形成菌への感染防御にも関与しているため、エクリズマブ投与中にインフルエンザ菌、肺炎球菌などに感染した場合にも重症化しやすくなると考えられている。

エクリズマブの投与は点滴静注に伴う反応や、アレルギー反応または過敏反応（アナフィラキシーを

含む)の原因となる免疫原性を引き起こすおそれがある。そのため、少なくとも投与後1時間は患者を慎重に観察し、もし、副作用が発現した場合には、医師の判断で投与速度を遅くするか中止する。ただ、投与速度を遅くした場合は、投与終了までに2時間を超えないようにする。

どのように使用するか？

1. 投与前

AQP4抗体が陽性であることを確認し、AQP4抗体陽性NMOSD成人患者に使用する。世界中で使用されているエクリズマブは顕著な効果を示すが、日本人(アジア)固有の薬剤不応性が認められており、それにはC5遺伝子C.2654G>A多型が関与している。この多型はC5活性自体には異常をきたさないがエクリズマブの結合に影響する変異であり、日本人健常者における本多型の保有率は3.5%である^{4,5)}。エクリズマブ投与前または投与後のC5遺伝子多型検査、もしくは投与後のCH50測定^{6,7)}などで、エクリズマブへの不応性の確認が必要である。C5遺伝子多型検査はアレクシオンファーマ(合)が対応窓口である(2022年12月現在、特定使用成績調査の契約の有無にかかわらず検査が可能)。患者または家族(または介護者)に対し、髄膜炎菌感染症および他の重篤な感染症のリスクについて説明を行い、投与時には「**患者安全性カード**」を提供し患者に常に携帯してもらう。提供した情報を、患者が確実に理解していることを確認し、治療期間中も定期的に説明を実施する。

投薬予約スケジュールを立て、患者の同意を得る。「患者様 同意説明文書」を十分に説明し、本文書に従って内容を確認した後に本文書に署名をもらう。

エクリズマブの初回投与の少なくとも2週間前までに髄膜炎菌ワクチンを接種する⁸⁾。本邦では、髄膜炎菌ワクチンは、血清群A, C, WおよびYに対するワクチン(メナクトラ®筋注)が承認されていたが、その後継品として、メンクアッドフィ®筋注が2022年9月に承認され、2022年11月より保険適用が認められている。これに加えて、輸入ワクチン(本邦未承認)としてはBexsero®, Trumenba®, Menveo®, Nimenrix®(Bexsero®, Trumenba®は10~25歳が対象で髄膜炎血清型B群に効果を認める)がある^{9,10)}。髄膜炎菌ワクチンは7歳未満で初回接種を終えた場合は最終接種の3年後、7歳以上で終えた場合は5年ごとを目安に追加接種することがガイドラインで推奨されている^{11,12)}。一方、ワクチン接種、または再接種により補体が活性化され、NMOSDを含む補体介在性疾患の症状が悪化する可能性も指摘されているため、慎重に経過をみる必要がある⁸⁾。

2. 投与開始時

エクリズマブを1回900mgから投与開始する。初回投与後、週1回の間隔で初回投与を含め合計4回点滴静注する。その1週間後(初回投与から4週間後)から1回1,200mgを2週間に1回間隔で点滴静注する。エクリズマブ開始後の他の免疫抑制薬の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性は否定できず、感染症に厳重な注意が必要であり、経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。

3. 投与継続中

エクリズマブ継続中は、髄膜炎菌感染症を疑う臨床症候の確認、早期診断および適切な抗菌薬の投与などの早期治療開始の必要性が示唆されており、適切な抗菌薬の投与開始が遅れないようにすることが重要である。また、髄膜炎菌感染症の発症または増悪が認められた場合、速やかに感染症専門医の助言を受けることが望ましく、必要に応じてICU（intensive care unit）を有する他医療機関との連携を考慮すべきである。

高齢者は一般に生理機能（腎機能、肝機能、免疫機能など）が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与する。授乳の継続、または中止に関しては、治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮して検討する。NMOSD 妊産婦のデータはないが、発作性夜間ヘモグロビン尿症のガイドラインでは、エクリズマブの導入により以前に比べて安全に妊娠・出産が可能な状況になっており、妊娠前よりエクリズマブを使用の場合は投与継続可能となっている¹³⁾。

PREVENT 試験ではARRやEDSSの悪化なく一部の症例では単剤での投与が可能であったこと¹⁴⁾、副腎皮質ステロイド薬併用による易感染性など副作用の懸念があることから、併用薬は可能な限り減量することが望ましい。エクリズマブを臨床試験（PREVENT 試験）からオープンラベルの延長投与まで継続的に用いた症例報告では、高い再発予防効果が長期間（228週間）にわたって示されている¹⁴⁾。

文献

- 1) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Eng J Med*. 2019; 381: 614-625.
- 2) ソリリス®点滴静注 300 mg 添付文書（第4版）. 東京：アレクシオンファーマ（同）；2022年9月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399424A1023_1_18/
- 3) ソリリス®点滴静注 300 mg の安全性情報—髄膜炎菌感染症—. 東京：アレクシオンファーマ（同）；2022年7月.
https://soliris.jp/-/media/soliris_jp/document-slide/sol.pdf
- 4) Nishimura J, Yamamoto M, Hayashi S, et al. Genetic variants in C5 and poor response to eculizumab. *N Engl J Med*. 2014; 370: 632-639.
- 5) 西村純一. Eculizumab の有効性を規定する遺伝子多型. *血栓止血誌*. 2015; 26: 45-48.
- 6) 伊藤秀一. 補体を標的にした腎疾患の新規治療薬とその開発. *日腎会誌*. 2019; 61: 499-506.
- 7) Peffault de Latour R, Fremeaux-Bacchi V, Porcher R, et al. Assessing complement blockade in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria receiving eculizumab. *Blood*. 2015; 125: 775-783.
- 8) ソリリス®点滴静注 300 mg 適正使用ガイド. 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）. 東京：アレクシオンファーマ（同）；2023年3月.
https://soliris.jp/-/media/soliris_jp/document-slide/nmosd_guide.pdf
- 9) 髄膜炎菌ワクチン. In: 日本環境感染学会：医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. 環境感染誌. 2020; 35 (Suppl II) : S17-S19.
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf
- 10) 破傷風トキソイド. In: 日本環境感染学会：医療関係者のためのワクチンガイドライン 第3版. 環境感染誌. 2020; 35 (Suppl II) : S20-S22.
http://www.kankyokansen.org/uploads/uploads/files/jsipc/vaccine-guideline_03-5.pdf
- 11) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). General best practice guideline for immunization. altered immunocompetence [Internet]. 2023. pp123-148 [2023年7月28日最終アクセス]
<https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.html>
- 12) こどもとおとなのワクチンサイト. ワクチンと病気について. 髄膜炎菌ワクチン [Internet]. 東京：日本プライマリ・ケア連合学会 感染症委員会 ワクチンチーム；2021年3月14日. [2022年3月最終アクセス]
https://www.vaccine4all.jp/topics_1-detail.php?tid=34
- 13) PNH 妊娠の参照ガイド（付記）改訂版作成のためのワーキンググループ. PNH 妊娠の参照ガイド（付記）令和

1年改訂版. [Internet] 2020年2月. [2022年8月4日最終アクセス]
<http://zoketsushogaihan.umin.jp/file/2020/08.pdf>

- 14) Wingerchuk DM, Fujihara K, Palace J, et al. Long-term safety and efficacy of eculizumab in aquaporin-4 IgG-positive NMOSD. *Ann Neurol*. 2021; 89: 1088-1098.

M. サトラリズマブ

サトラリズマブはヒト IL-6 受容体に対するヒト化 IgG2 抗体であり、膜結合型および可溶性 IL-6 受容体に結合する。サトラリズマブは IL-6 受容体と結合し複合体を形成することで IL-6 の受容体への結合を阻害し、細胞内へのシグナル伝達を阻害する。

有効性

第Ⅲ相国際共同臨床試験として、免疫抑制薬のベースライン治療とサトラリズマブの併用療法を行った SA-307JG 試験 (SAkuraSky 試験)¹⁾ とサトラリズマブ単剤による SA-309JG 試験 (SAkuraStar 試験)²⁾ が行われた。

SAkuraSky 試験は 2006 年の NMO 診断基準、および 2007 年の AQP4 抗体陽性 NMOSD 診断基準を満たした患者 83 例が対象となった。患者背景の特徴として、AQP4 抗体陰性患者が含まれていたこと (AQP4 抗体陽性 66.3%, 陰性 33.7%), 12~17 歳の青少年期の患者が含まれていたことが挙げられる。試験はサトラリズマブ群 41 例、プラセボ群 42 例に割り付けられ、投与方法は各群ともサトラリズマブ 120 mg またはプラセボを 0, 2, 4 週後に皮下投与し、以後は 4 週ごとに投与した。主要評価項目はプロトコールに規定された初回再発までの期間で、再発をきたした患者および二重盲検期間を完了した患者は、サトラリズマブの非盲検継続投与期間に移行可能であった。二重盲検期間の再発はサトラリズマブ群 8 例 (19.5%), プラセボ群 18 例 (42.9%) で、サトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.38 (95%CI 0.16~0.88), 62% のリスク減少率であった。また、全体集団における ARR はサトラリズマブ群 0.11 に対しプラセボ群は 0.32 であった (群間比 0.34, 95%CI 0.15~0.77)。AQP4 抗体陽性集団のサブグループ解析では、サトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.21, 79% のリスク減少率を認めた。

一方、SAkuraStar 試験は NMOSD 患者 95 例が対象となり、AQP4 抗体陰性患者が 32.6% 含まれた。主要評価項目は初回再発までの期間で、全体集団におけるサトラリズマブ群のプラセボ群に対する初回再発までの期間のハザード比は 0.45 (95%CI 0.23~0.89), 55% のリスク減少率であった。また、AQP4 抗体陽性集団のサブグループ解析では同ハザード比 0.26, 74% の再発リスク減少率であった。両試験では副次的評価項目として、痛み [Visual Analog Scale (VAS) スコア], 疲労 [Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT) 疲労スコア], 身体障害 (EDSS), および視力 (Snellen 視力表, Low-contrast Sloan Letters Chart) のスコア変化量などが評価されたが、いずれも有意差のある結果は示されなかった。

副作用・安全性

SAkuraSky 試験および SAkuraStar 試験の二重盲検期間中の因果関係を否定できない有害事象は、併用試験の SAkuraSky 試験で、サトラリズマブ群で 17 例 (41.5%), プラセボ群で 20 例 (47.6%) だった。サトラリズマブ群の主な副作用は白血球減少症 5 例 (12.2%), 注射に伴う反応 5

例（12.2%）、リンパ球減少症 3 例（7.3%）であった。同群の重篤な副作用は肺炎 1 例で、死亡例は認めなかった。一方、単剤試験の SAKuraStar 試験では、二重盲検期間中の因果関係を否定できない有害事象はサトラリズマブ群 22 例（34.9%）、プラセボ群 11 例（34.4%）であった。サトラリズマブ群の主な副作用は注射に伴う反応 6 例（9.5%）、下痢 4 例（6.3%）であった。同群の重篤な副作用は肺炎 1 例、敗血症 1 例が報告された。

どのように使用するか？

AQP4 抗体陽性の NMOSD の再発予防に使用する^{3,4)}。第Ⅲ相臨床試験で AQP4 抗体陰性の NMOSD 患者における有効性は示されていない。成人および小児にサトラリズマブ 1 回 120 mg を初回、2 週後、4 週後に皮下注射し、以降は 4 週間隔で皮下注射する。小児患者では、臨床試験に組み入れられた患者の体重を考慮し投与の可否を検討する。妊婦または妊娠している可能性がある女性については、治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する（動物実験ではサトラリズマブが胎盤関門を通過することが示されている）。授乳中の女性への投与についても、サトラリズマブは乳汁中に移行する可能性があるため、治療上の有益性と母乳栄養の有益性を検討して判断する。

投与禁忌は重篤な感染症を合併している患者、活動性結核の患者、サトラリズマブの成分に対し過敏症の既往歴がある患者である。

1. 投与開始前

以上の適応を満たし、禁忌項目のいずれにも該当しない場合、投与前のスクリーニング検査を行う。血液検査などで重篤な感染症、肝障害、血球減少を除外するほか、日和見感染を誘発するおそれのあるリンパ球数減少が遷延している場合も投与しない。結核については、胸部 X 線、IFN γ 遊離試験またはツベルクリン反応にて肺結核の有無と活動性の評価を行う。結核の既往がある場合は、専門医と相談の上、慎重に投与する。B 型肝炎のスクリーニング検査で HBs 抗原が陽性の場合は肝臓専門医に相談し適切に対応する、HBs 抗体や HBc 抗体が陽性の場合、B 型肝炎ウイルス（hepatitis B virus : HBV）DNA 定量検査を行い、20 IU/mL 以上の場合は肝臓専門医に相談し適切に対応する（核酸アナログ投与についてなど）。これらの検査の陽性患者にサトラリズマブを投与する場合は、最新の「B 型肝炎治療ガイドライン」を参考に、肝機能や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行う。

2. 投与開始後

投与開始後は、白血球減少や血小板減少、肝機能障害が出現する可能性がある。第Ⅲ相臨床試験では 0~4 週までは 2 週ごと、以降は 4 週ごとに血液検査が実施されたため、同様の測定を推奨する。サトラリズマブの IL-6 阻害作用による免疫機能の低下に伴い感染症を併発する可能性がある。IL-6 は発熱や C 反応性蛋白（C-reactive protein : CRP）、血清アミロイド A 増加など急性期反応の誘引となるサイトカインであるため、サトラリズマブ投与により血液検査の急性期反応が抑制されるほか、発熱や痛みなどの自覚症状が抑制される可能性があることに留意する。関節リウマチ患

者に対し同じ作用機序を有する IL-6 阻害薬トシリズマブを投与した際の重篤な感染症は、重篤化する前の 7 日以内に発熱、咳嗽、疼痛などの前駆症状を認めることが多い⁵⁾。したがって、サトラリズマブ投与中の患者には、感染症の症状が出現した際には各種の迅速検査が可能な医療施設を速やかに受診するように説明しておく。感染症を併発している患者や易感染性の状態の患者にはサトラリズマブを休薬または中止する。また、リンパ球数減少が遷延する場合（500/μL が目安）も同様に対応する。そのほか、サトラリズマブ投与期間中の生ワクチンの接種は行わない。

サトラリズマブ開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に嚴重な注意が必要である。経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。SAkuraSky 試験では ARR や EDSS の悪化なく副腎皮質ステロイド薬の減量が可能であったこと⁶⁾、副腎皮質ステロイド薬併用による易感染性など副作用の懸念があることから、併用薬は可能な限り減量することが望ましい。

文献

- 1) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med*. 2019; 381: 2114-2124.
- 2) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 402-412.
- 3) エンスプリング[®] 皮下注 120 mg シリンジ添付文書（第 4 版）. 東京：中外製薬（株）；2022 年 1 月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399428G1024_1_03/
- 4) エンスプリング[®] 皮下注 120 mg シリンジ適正使用ガイド. 東京：中外製薬（株）；2023 年 3 月.
https://chugai-pharm.jp/content/dam/chugai/product/ens/sc_a/guide/doc/ens_guide.pdf.
- 5) Atsumi T, Ando Y, Matsuda S, et al. Prodromal signs and symptoms of serious infections with tocilizumab treatment for rheumatoid arthritis: Text mining of the Japanese postmarketing adverse event-reporting database. *Mod Rheumatol*. 2018; 28: 435-443.
- 6) Yamamura T, Araki M, Fujihara K, et al. Exploring steroid tapering in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with satralizumab in SAkuraSky: a case series. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 61: 103772.

N. イネビリズマブ

イネビリズマブは脱フコシル化ヒト化 CD19 IgG1k モノクローナル抗体で、pro-B 細胞から一部の形質芽細胞、形質細胞まで幅広い分化段階にある B 系列細胞を除去する。

有効性

国際共同第Ⅱ/Ⅲ相試験である N-MOmentum 試験では、NMOSD 患者においてイネビリズマブ投与における再発までの期間をプラセボと比較した¹⁾。試験は 197 日間の予定で 1 日目と 15 日目にイネビリズマブ 300 mg またはプラセボを点滴投与したが、併用薬は定められた 1~21 日目までの副腎皮質ステロイド薬投与以外は認められていなかった。試験は 230 例の患者にランダム割り付けが行われた時点で有効性が確認されたために、予定期間終了前に新規の割り付けを中止しオープンラベル継続投与試験に移行した。結果として主要評価項目である再発までの期間はイネビリズマブ群でプラセボに比して有意な延長が示された (ハザード比 0.272, 95%CI 0.150~0.496)。副次評価項目ではイネビリズマブ群で EDSS 増悪患者数, 活動性 MRI 病変数, NMOSD 関連入院数の有意な低下が確認された。本試験では対象者の 92% が AQP4 抗体陽性であり, この群においては有意な再発抑制効果 (ハザード比 0.227, 95%CI 0.121~0.423) が確認されている。一方で, AQP4 抗体陰性群は 17 例と少なく, プラセボに割り付けられた 4 例において再発がみられなかったこともあり, 再発抑制効果は示されていない。その他のサブグループ解析においてイネビリズマブは再発部位 (視神経炎, 脊髄炎), 罹病期間, 過去 6 カ月の再発数, 発症からの再発数, ベースラインの EDSS, 人種 (アジア人含む), 体重, リツキシマブを含めた過去の免疫抑制療法の有無によらず有意な再発抑制効果を示した¹⁻³⁾。計画された事後解析において, イネビリズマブは EDSS の増悪リスクを有意に抑制した⁴⁾。

継続投与試験においては 201 例の AQP4 抗体陽性例が 26 週ごとにイネビリズマブ 300 mg の投与を受け, その中で 4 年以上投与された 75 例の経過が報告されている⁵⁾。この報告ではイネビリズマブ開始後に 18 回の再発が確認された (ARR 0.052, 95%CI 0.029~0.092)。このうち 12 回 (67%) の再発はイネビリズマブ開始 1 年以内に発症しており, 重症と判定された再発 5 回のうち 4 回もイネビリズマブ開始 1 年以内に発症していた。イネビリズマブ開始 1 年以降は 92% の症例で再発を認めなかった。EDSS は 4 年の間安定していた。

副作用・安全性

重大な副作用としてインフュージョンリアクション (12.0%), 感染症 (12.4%), PML (頻度不明) が添付文書に記載されている。そのほか, 主な副作用として, 頭痛, 貧血, リンパ球数減少, 好中球減少症, 咳嗽, 嘔気, 下痢, 脱毛症, 関節痛, 末梢性浮腫が記載されている (1% 以上 5% 未満)。

N-MOmentum 試験のランダム化期間において, 有害事象の発現率はイネビリズマブ群 72%, プラセボ群 73% で, 重篤な有害事象の発現率はそれぞれ 5%, 9% であった¹⁾。その内訳は, インフュージョンリアクション, 感染症を含めてほとんどの有害事象においてイネビリズマブ群, プ

ラセボ群で同等であり、両群とも悪性腫瘍の報告はない。オープンラベル延長期間で3例の死亡例が確認されており、1例目はNMOSD再発による呼吸不全、2例目は原因が特定されていない脳病変、3例目はCOVID-19による死亡と考えられている⁶⁾。この2例目はPMLの可能性が否定しきれていない。

4年以上イネビリズマブ投与を行った継続投与試験では、有害事象の発生は93%、重篤な有害事象の発生は9%であったが、投与中止に至った例はなかった⁵⁾。最も頻度が高かった注目すべき有害事象は感染症（79%）とインフュージョンリアクション（14.7%）であった。生命を脅かすGrade 4の感染症は肺炎と尿路感染症が1%にみられたが、PMLはみられなかった。Grade 3以上の重篤な注射関連反応はなかった。血中免疫グロブリン濃度は経時的に低下したが、76%の例ではIgG濃度は正常域を維持していた。血中IgG濃度と感染症のリスクに相関はみられなかった。

どのように使用するか？⁷⁾

AQP4抗体陽性NMOSD成人患者に使用する。投与前に本剤に対する過敏症、妊娠、B型肝炎を含む感染症の有無を評価する。生ワクチン、弱毒生ワクチンの接種が必要な場合は本剤投与開始の4週間前までに接種を完了させる。本剤投与後に不活化ワクチンを接種した場合、ワクチンの効果を減弱させる可能性があるため、必要なワクチンは本剤開始前に接種することが望ましい。妊婦や妊娠している可能性のある女性には投与しないことが望ましい。授乳婦に関しては治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。

本剤は1回300 mgを初回、2週間後に点滴静注し、その後初回投与から6カ月後に、以後6カ月に1回の間隔で点滴静注する。インフュージョンリアクションのリスクを低減するために本剤投与30分～1時間前に抗ヒスタミン薬（ジフェンヒドラミン25～50 mg）および解熱鎮痛薬（アセトアミノフェン500～650 mg）を経口投与し、本剤投与30分前に副腎皮質ステロイド薬（MP 80～125 mg）を静脈内投与することが添付文書に記載されている。本剤投与中は感染症、B型肝炎再活性化、PMLの発現に注意する。妊娠可能な女性においては本剤投与中、および投与終了6カ月間は適切な避妊を行うよう指導する。本剤投与中の生ワクチン、弱毒生ワクチン接種の安全性は確立されておらず、B細胞数が回復するまで接種は控える。

本剤開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に厳重な注意が必要である。経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。ただし、本剤による効果発現には2～4週間の期間が必要でありN-MOMentum試験では上述のごとく初回投与後3週間は副腎皮質ステロイド薬が併用されていたこと¹⁾、および継続投与試験では投与開始1年間はその後と比べて比較的再発が多かったこと⁵⁾に留意が必要である。

文献

- 1) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOmentum) : a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394: 1352-1363.
- 2) Cree BA, Bennett JL, Kim HJ, et al. Sensitivity analysis of the primary endpoint from the N-MOmentum study of inebilizumab in NMOSD. *Mult Scler*. 2021; 27: 2052-2061.
- 3) Flanagan EP, Levy M, Katz E, et al. Inebilizumab for treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder in patients with prior rituximab use from the N-MOmentum study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 57: 103352.
- 4) Marignier R, Bennett JL, Kim HJ, et al. Disability outcomes in the N-MOmentum trial of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e978.
- 5) Rensel M, Zabeti A, Mealy MA, et al. Long-term efficacy and safety of inebilizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder: analysis of aquaporin-4-immunoglobulin G-seropositive participants taking inebilizumab for ≥ 4 years in the N-MOmentum trial. *Mult Scler*. 2022; 28: 925-932.
- 6) Cree BAC, Bennett JL, Weinshenker BG, et al. Safety and efficacy of inebilizumab in NMOSD over a mean treatment duration of 3.2 years: end of study data from the N-MOmentum trial [abstract no. P037]. *Mult Scler*. 2021; 27 (Suppl 2) : 158-160.
- 7) 藤原一男監. ユプリズナ® 点滴静注 100 mg 適正使用ガイド. 大阪: 田辺三菱製薬(株); 2022年12月. https://medical.mt-pharma.co.jp/di/file/etc/upl_308DA.pdf

o. リツキシマブ

リツキシマブは、CD20 に対するマウス-ヒトキメラ型モノクローナル抗体であり、CD20 陽性の B 細胞性非ホジキンリンパ腫の治療薬（リツキサン[®]）として 2001 年 9 月から臨床現場で使用されてきた薬剤である。

有効性

リツキシマブは、腫瘍化した B 細胞のみでなく、免疫細胞としての B 細胞を除去する作用をもつため、B 細胞枯渇療法として、さまざまな免疫疾患へ応用されるようになった。NMO に対する有効性も 2005 年に報告され¹⁾、以降は off-label drug（適応外使用薬）として一部の国で使用される中、リツキシマブの承認申請を目的とした医師主導臨床試験（RIN-1 試験）が本邦で開始され、その有効性と安全性が報告された²⁾。

RIN-1 試験には、副腎皮質ステロイド薬（以下、ステロイド）治療中の AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者 38 人が参加し、初回再発までの時間が主要評価項目として設定された。ステロイド（PSL 換算で 5~30 mg/日内服）は、月 10% 程度を目安にテーパリングを行い、半年ごとに投与された。試験期間 72 週の間に、プラセボ群で 7 件の再発がみられたのに対し、リツキシマブ群での再発はなく、有意差〔生存分析によるログランク検定：群間差 36.8%（95%CI 12.3~65.5, $p=0.0058$ ）〕が認められた。再発のない患者割合は、72 週時点でプラセボ群 63.2%、実薬群で 100% と良好であった。副次評価項目では、神経学的な評価が EDSS と Quantification of Optic Nerve and Spinal Cord Impairment（QOSI）を用いて行われ、ベースラインから最終観察時点までの変化量は実薬群とプラセボ群で、EDSS が各々 -0.32（95%CI -0.62~-0.01）と -0.26（95%CI -0.77~-0.25）、QOSI が各々 -1.16（95%CI -2.31~-0.01）と 0.63（95%CI -0.62~1.88）であり、QOSI による神経学的評価で有意差〔群間差 -1.79（95%CI -3.43~-0.15, $p=0.0331$ ）〕が確認された。リツキシマブに関するシステマティックレビューによる 732 人の解析では、ARR の低下〔-1.57（95%CI -1.78~-1.35）〕と EDSS の低下〔-0.57（95%CI -0.69~-0.44）〕が報告されている³⁾。

RIN-2 試験は、RIN-1 試験後のオープンラベル継続試験であり、RIN-1 試験参加者のうち 33 人（うちプラセボ群 16 人）が参加した⁴⁾。リツキシマブの継続治療は、リンパ球サブセット検査による B 細胞モニタリングを行い、B 細胞枯渇状態が消失した場合に、リツキシマブの追加投与（1 g、隔週）が行われた。投与回数は 3 クール（中央値）、投与間隔は 9.5 カ月（中央値）であり、平均観察期間 1.74 年であった。2 例の再発が生じ、RIN-1 試験（プラセボ群）の ARR は 0.321 回/年から、0.035 回/年へ低下しており、良好な長期有効性を示した。リツキシマブの反復投与方法として、リンパ球サブセット検査を行わずに、半年ごとに 1 g（1 回）のみを定期的に投与する方法の推奨もある⁵⁾。

リツキシマブと他剤との直接比較試験が、オープンラベル試験であるものの RCT として行われている。アザチオプリンとの比較で、主要評価項目としての ARR は、リツキシマブ群では 1.30（標準偏差 0.68）から 0.21（標準偏差 0.42）、アザチオプリン群では 1.00（標準偏差 0.38）から 0.51（標

準偏差 0.55) と有意に低下し、その変化量はリツキシマブで有意に大きかった⁶⁾。EDSS の変化量も各々、リツキシマブ群 0.98 (標準偏差 1.14)、アザチオプリン群 0.44 (標準偏差 0.54) であり、リツキシマブ群のほうが有意に低下していた。

副作用・安全性

臨床上問題となりやすい副作用は、点滴時に生じるインフュージョンリアクションである。悪寒や発熱、痒痒感、咳、血管浮腫、喉の違和感や眼の充血などのアレルギー症状、重篤な場合には血圧低下などのアナフィラキシーが出現する。注入速度を最初に上げた後、30～60 分の間に多く発現する。特に、初回の点滴時はその頻度が高いため、患者の近くで注意深く観察することが望ましい。インフュージョンリアクション発現時には予定された点滴速度の増加はせずに、速度を維持、または半減して患者の観察を続ける。場合によっては一時中断し、軽快後に再開することが必要になるものの、予定量の投与は概ね可能である。

投与予定前に、HBs 抗原、HBs 抗体、HBc 抗体を測定することで B 型肝炎ウイルス (hepatitis B virus : HBV) キャリアおよび既往感染者をスクリーニングし、必要に応じて HBV DNA 量のモニタリングや肝臓専門医への紹介を行う⁷⁾。投与後は、生ワクチンは B 細胞障害作用により発病する可能性があり、不活化ワクチンはその効果が減弱する。そのため、必要なワクチン接種は、リツキシマブ導入 4 週間前には済ませておくことが望ましい。

リツキシマブの長期使用では、低 γ グロブリン血症が合併することが知られているため⁸⁾、定期的な血液検査が望ましい。リツキシマブ治療に伴う PML の発症リスクが知られているが、NMOSD 患者における PML の報告はない⁹⁾。

どのように使用するか？

「視神経脊髄炎スペクトラム障害リツキサン[®]点滴静注適正使用ガイド」を参照することが望まれるが、NMOSD 患者に対する投与の概略は以下のとおりである。

①**対象** AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者。

②**導入時期** 急性期治療後、通常はステロイド内服・テーパリングが行われるが、RIN-1 試験に準じると、ステロイド内服量が 30 mg/日以下となり、病状が安定した時点で、導入を検討するとよい。リツキシマブ開始後の他の免疫抑制療法の漸減や中止時期に関する定まった方法や見解はないが、それらの併用により過度の免疫抑制作用が引き起こされる可能性があり、感染症に厳重な注意が必要である。経口ステロイドを併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。基本的に、リツキシマブによる治療は単剤治療が望ましい⁵⁾。ただ、リツキシマブ点滴開始後 1～2 カ月は疾患活動性が不安定になるため、ステロイドは減量せずに固定する。その後のステロイドテーパリングは、比較的早い減量が可能である (RIN-2 試験⁴⁾ では、PSL 10 mg/日までの内服であれば週 5 mg の減量を行い、それ以下では週 2.5 mg ずつ減量・中止が行われたが、ステロイド離脱症候群に注意する)。

③**導入前** B 型肝炎の有無を確認するため、HBs 抗原/抗体、HBc 抗体の測定を行う。

- ④**前投薬** 点滴の30分前に内服（解熱鎮痛薬，および抗ヒスタミン薬）を行う。
- ⑤**点滴調製** 生理食塩液または5%ブドウ糖注射液にてリツキシマブ最終濃度を1~4 mg/mLに希釈調製し使用する。初回投与（導入療法）は，リツキサン®375 mg/m²を週1回，4回反復。2クール目以降（維持療法）は，1 g投与（隔週で合計2回投与）を行う。
- ⑥**点滴速度とインフュージョンリアクション対策** 初回は，50 mg/時から開始し，30分ごとに50 mg/時ずつ増量し，最大400 mg/時まで増量可能。初回投与時に問題がなければ，2回目以降は100 mg/時から開始し，30分ごとに100 mg/時ずつ増量し，最大400 mg/時まで増量可能である。
- ⑦**投与間隔** 6カ月ごと。
- ⑧**有効性評価** 再発の有無を観察する。
- ⑨**安全性評価** 感染症，および長期使用時には免疫グロブリン値（IgG，IgA，IgM）の低下がないか確認することが望ましい。
- ⑩**再発時の対応** 通常の急性期治療を行う。
- 再発が生じた場合，リツキシマブの薬効，すなわちB細胞枯渇作用が得られているかの確認をすることが望ましく，末梢血リンパ球サブセット検査（B細胞マーカーCD19，CD20）で評価を行う。B細胞の枯渇状態での再発であれば，他剤への切り替えを検討する必要がある。

文献

- 1) Cree BAC, Lamb S, Morgan K, et al. An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2005; 64: 1270-1272.
- 2) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study) : a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 298-306.
- 3) Wang Y, Chang H, Zhang X, et al. Efficacy of rituximab in the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: an update systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 50: 102843.
- 4) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Compassionate open-label use of rituximab following a randomized clinical trial against neuromyelitis optica (RIN-2 study) : B cell monitoring-based administration. *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 60: 103730.
- 5) Ciron J, Audoin B, Bourre B, et al. Recommendations for the use of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders. *Rev Neurol (Paris)*. 2018; 174: 255-264.
- 6) Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad V, et al: Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. *J Neurol*. 2017; 264: 2003-2009.
- 7) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン（第4版）. 東京：日本肝臓学会；2022.
- 8) Avouac A, Maarouf A, Stellmann JP, et al. Rituximab-induced hypogammaglobulinemia and infections in AQP4 and MOG antibody-associated diseases. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e977.
- 9) Wang H, Zhou J, Li Y, et al. Adverse events of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 17562864211056710.

資料 日本で使用可能な MS に対する DMD

	IFN β -1b	IFN β -1a	GA	フィンゴリモド
販売名	ベタフェロン皮下注 用 960 万国際単位	アボネックス筋注用 シリンジ 30 μ g アボネックス筋注 30 μ g ペン	コパキソン皮下注 20 mg シリンジ	イムセラカプセル 0.5 mg ジレニアカプセル 0.5 mg
日本での承認年月	2000 年 9 月	2006 年 7 月 ペンは 2013 年 12 月	2015 年 9 月	2011 年 9 月
米国での承認年月	1993 年 7 月	1996 年 5 月	1996 年 12 月	2010 年 9 月
欧州での承認年月	1995 年 11 月	1997 年 3 月	2000 年 8 月 (英国)	2011 年 3 月
主な作用機序	免疫調節作用	免疫調節作用	免疫調節作用	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
効能・効果	再発予防および進行 抑制	再発予防	再発予防	再発予防および身体的 障害の進行抑制
投与経路	皮下注射	筋肉注射	皮下注射	経口
注意すべき副作用	インフルエンザ様症 状 注射部位反応 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	初回投与時の徐脈性不 整脈 感染症 (帯状疱疹, PML, ク リプトкокカス感染症 など) 肝機能異常 黄斑浮腫
併用禁忌薬	小柴胡湯	小柴胡湯	添付文書上記載なし	生ワクチン クラス Ia 抗不整脈薬 クラス III 抗不整脈薬
維持期投与量・頻度	800 万国際単位・隔 日	30 μ g・週 1 回	20 mg・1 日 1 回	0.5 mg・1 日 1 回
薬価*	8,418 円/瓶 (960 万単位)	31,487 円/筒 (30 μ g) (シリンジ) 33,179 円/キット (30 μ g) (ペン)	5,603 円/筒 (20 mg)	8,166.9 円/カプセル (0.5 mg) (イムセラ) 8,299.6 円/カプセル (0.5 mg) (ジレニア)
維持期での年間薬剤 費**	1,532,076 円	1,637,324 円 (シリンジ) 1,725,308 円 (ペン)	2,045,095 円	2,980,918.5 円 (イムセラ) 3,029,354 円 (ジレニア)

* 2023 年 3 月 31 日現在, ** 1 年: 365 日, 52 週, 12 カ月で計算

(次頁へ続く)

妊娠・授乳期間中の投与に関しては, **Q2-2-2** を参照 [**p.170**]

(続き)

	DMF	ナタリズマブ	オフアツムマブ	シボニモド
商品名	テクフィデラカプセル 120 mg テクフィデラカプセル 240 mg	タイサブリ点滴静注 300 mg	ケシンプタ皮下注 20 mg ペン	メーゼント錠 0.25 mg メーゼント錠 2 mg
日本での承認年月	2016 年 12 月	2014 年 3 月	2021 年 3 月	2020 年 6 月
米国での承認年月	2013 年 3 月	2004 年 11 月	2020 年 8 月	2019 年 3 月
欧州での承認年月	2014 年 1 月	2006 年 6 月	2021 年 3 月	2020 年 1 月
主な作用機序	抗炎症作用 抗酸化作用	白血球の血液脳関門の通過を抑制	B 細胞除去	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
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	再発予防および身体的障害の進行抑制 (RRMS, 疾患活動性を有する SPMS)	SPMS の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	皮下注射	経口
注意すべき副作用	潮紅・皮膚症状 (痒疹, 赤み, 灼熱感など) 消化器症状 (下痢, 腹痛, 悪心など) 肝機能障害 白血球数・リンパ球数減少 感染症 (PML を含む) 急性腎不全 アナフィラキシー	投与時反応 過敏症 PML	感染症 注射に伴う全身反応 注射部位反応 血中 IgM 減少 (PML に関しては不明)	初回投与時の徐脈性不整脈 感染症 (帯状疱疹, クリプトコッカス感染症など, PML に関しては不明) 肝機能異常 黄斑浮腫
併用禁忌薬	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	生ワクチン クラス I a 抗不整脈薬 クラス III 抗不整脈薬 ペプリジル
維持期投与量・頻度	240 mg・1 日 2 回	300 mg・4 週に 1 回	20 mg・4 週に 1 回	2 mg・1 日 1 回
薬価*	2,061.7 円/カプセル (120 mg) 4,132 円/カプセル (240 mg)	230,345 円/瓶 (300 mg)	230,860 円/キット (20 mg)	1,083.5 円/錠 (0.25 mg) 8,668 円/錠 (2 mg)
維持期での年間薬剤費**	3,016,360 円 (240 mg カプセル使用)	2,994,485 円	3,001,180 円	3,163,820 円 (2 mg 錠使用)

* 2023 年 3 月 31 日現在, ** 1 年: 365 日, 52 週, 12 カ月で計算
妊娠・授乳期間中の投与に関しては, **Q2-2-2** を参照 [➡p.170]

資料 日本で使用可能な NMOSD に対する生物学的製剤

	エクリズマブ	サトラリズマブ	イネビリズマブ	リツキシマブ
販売名	ソリリス点滴静注 300 mg	エンスプリング皮下 注 120 mg シリンジ	ユプリズナ点滴静注 100 mg	リツキサン点滴静注 100 mg リツキサン点滴静注 500 mg
日本での承認年月	2019 年 11 月	2020 年 6 月	2021 年 3 月	2022 年 6 月
米国での承認年月	2019 年 6 月	2020 年 8 月	2020 年 6 月	—
欧州での承認年月	2019 年 8 月	2021 年 6 月	2022 年 4 月	—
主な作用機序	終末補体障害	IL-6 受容体障害	CD19 発現細胞除去	CD20 発現細胞除去
効能・効果	再発予防	再発予防	再発予防	再発予防
投与経路	点滴静注	皮下注射	点滴静注	点滴静注
注意すべき副作用	髄膜炎菌感染症 そのほかの感染症 インフュージョンリア クション	感染症 アナフィラキシー 白血球減少 肝機能障害	インフュージョンリア クション 感染症（PML に関し ては不明）	インフュージョンリア クション 感染症（PML のリス クあり） 肝機能異常 免疫グロブリン低下
併用禁忌薬	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし	添付文書上記載なし
維持期投与量・頻度	1,200 mg・2 週に 1 回	120 mg・4 週に 1 回	300 mg・6 カ月に 1 回	1,000 mg/body を 2 週間間隔で 2 回・6 カ 月ごと
薬価*	619,834 円/瓶 (300 mg)	1,532,660 円/筒 (120 mg)	3,495,304 円/瓶 (100 mg)	24,221 円/瓶 (100 mg) 118,714 円/瓶 (500 mg)
維持期での年間薬剤 費**	64,462,736 円	19,924,580 円	20,971,824 円	949,712 円 (500 mg 瓶使用)

*2023 年 3 月 31 日現在，**1 年：365 日，52 週，12 カ月で計算

4. 医療経済学的側面および社会資源の活用

A. 検査・治療などの保険適用¹⁾

1. 検査の保険適用

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療において、医学的根拠に基づき、鑑別診断を含めた目的で実施される血液検査、脳脊髄液検査は疑い病名を記載のうえであれば保険適用となる。また、汎用される以下の検査（表1）は保険適用である。なお、場合によって検査が必要となる AQP4 抗体 CBA 法および MOG 抗体の測定は保険適用外である（2023 年 3 月現在）。

2. 急性増悪時の治療の保険適用

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療における急性増悪時のステロイドパルス療法はコハク酸 MP が「MS の急性増悪」、デキサメタゾン、PSL、ベタメタゾンが「MS（視束脊髄炎を含む）」に対して保険適用になっている。コハク酸 MP ナトリウム（主な製品名ソル・メドロール[®]）は「脳炎・脳症」および「脊髄炎」「視神経炎」「パルス療法としての使用」「ADEM」に対しても社会保険診療報酬支払

表 1 中枢神経系炎症性脱髄疾患において保険適用のある主な検査

検査内容（医科点数表区分）	保険上の注意
血液検査、脳脊髄液検査、MRI 検査（E202）、中心フリッカー試験（D282）、光干渉断層計（OCT）検査、眼底検査、量的視野検査（D260）、脳誘発電位検査（D236）〔聴性脳幹誘発電位（BAEP）、視覚誘発電位（VEP）、体性感覚誘発電位（SEP）〕	鑑別する疑い病名を記載し、フォローアップ時は「再発疑い病名」を記載する。
運動誘発電位（MEP）	診断時のみ保険適用となる
AQP4 抗体（D014）ELISA 法	NMOSD の診断目的 * 診断確定後の測定は原則認められない。
脳脊髄液 IgG インデックス/OB/MBP（D004）	MS の診断目的 * 診断確定後の複数回測定は原則認められない。
薬物代謝酵素 CYP2C9 遺伝子多型（D006-7）	SPMS 患者に対するシポニモドの投与の可否の判定、または投与量の判定を目的とする。患者 1 人につき 1 回に限り算定し、本検査が必要と判断した医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが必要。
神経学的検査（D239-3）	施設基準を満たすとして届け出た医師（もっぱら神経疾患の診療を担当した経験を 10 年以上有する者に限る）が、既定に準じた神経学的チャートを用いて神経学的診察、記録、説明を行った場合に算定できる。医学的根拠がある場合には複数回の算定も認められる。

基金より保険上査定しないという通知が出ており、厚生労働省からも同様の通知が出ていることから、前記診断の状況であれば保険診療で使用できる。医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

また、血漿交換療法（J039）は MS に対しては保険適用であり、「実施回数は、一連につき月 7 回を限度として 3 月間に限って算定する」となっている。血漿交換療法は NMOSD の急性増悪にも使用されるが NMOSD に対しては保険適用外である。IVIg は一製剤で「視神経炎の急性期（ステロイド剤が効果不十分な場合で、原則として AQP4 抗体陽性患者）」に対して保険適用があるが、それ以外の病態のときには診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

3. DMD の保険適用

再発または進行を予防する観点の DMD としては MS では IFN β -1b, IFN β -1a, GA, フィンゴリモド, DMF, ナタリズマブ, オファツムマブ, シポニモドが, NMOSD ではエクリズマブ, サトラズマブ, イネビリズマブ, リツキシマブが保険適用となっている。なお, MOGAD に対して保険適用になっている薬剤はない（2023 年 1 月現在）。また, PSL は「視神経炎」「脊髄炎」「MS」に保険適用があるが, 多くの免疫抑制薬は MS, NMOSD 両者において保険適用外である。ただし, アザチオプリンの「NMO」, シクロホスファミドの「MS」における使用は社会保険診療報酬支払基金より保険上査定しないという通知が出ており, 厚生労働省からも同様の通知が出ていることから保険診療で使用できる。医学的根拠を診療報酬明細書の摘要欄に記載することが望ましい。

4. リハビリテーションの保険適用

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療におけるリハビリテーションは「基本的動作能力の回復等を通して、実用的な日常生活における諸活動の自立を図るために」行うものであり、中枢神経系炎症性脱髄疾患のリハビリテーションは脳血管疾患等リハビリテーション料（H001）として算定する。対象疾患の三として「（前略）多発性硬化症、（中略）その他の神経疾患の患者」と記載されており、中枢神経系炎症性脱髄疾患全般が対象となりうる。また、期間に関しては「発症、手術若しくは急性増悪又は最初に診断された日から 180 日を超えてリハビリテーションを行った場合は、1 月 13 単位に限り、算定できるものとする」となっており、維持期・生活期リハビリテーションについては介護保険サービスに移行することが基本となっている。ただし、対象となる疾患のうち「治療上有効であると医学的に判断される場合」については「標準的算定日数を超えた場合であっても、標準的算定日数内の期間と同様に算定できる」とされている。その場合は、診療録および診療報酬明細書に根拠を記載する必要がある。

5. DMD や再発予防薬の医療費

MS, NMOSD における医療費については、ほとんどの患者では難病医療費助成制度などを利用することにより自己負担は低額に抑えられている。詳細は後述するが（本章 4-B-1 参照 [➡p.105]）、難病医療費助成制度の助成を「軽症高額」として受ける場合、その認定基準を満たすまでの期間における高額医療費については、高額療養費制度は使えるものの、難病医療費助成制度の助成は受け

られないため、注意が必要である。

しかし、医療経済全体に与える影響からは、高額薬剤の使用については適切に行うことが求められている。このような場合の考え方として費用対効果を算出し、薬価に見合った効果があるのかを検討する方法があるが、現在の日本の費用対効果分析の対象から難病は原則除外されている。また、新薬に関しては副作用を含め長期予後の情報が得られないため、実際には短期的な効果に基づいた分析しかできない。今後、疾患特異的 QOL 評価の在り方や、介護費用、本人・家族の逸失利益なども勘案した費用対効果算出の研究が求められる。

*第Ⅰ章「3. 各治療概要」の資料として MS の DMD および NMOSD の生物学的製剤（再発予防薬）の年間薬剤費を示した〔➡p.99～101〕。

6. その他

保険適用外使用についての査定の状況は地域によっても異なるため、留意されたい。

文献

- 1) 診療報酬の審査。審査情報提供事例 [Internet]. 東京：社会保険診療報酬支払基金. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
<https://www.ssk.or.jp/shinryohoshu/teikyojirei/index.html>

B. 利用可能な福祉制度や社会資源

利用できる可能性のある制度として「難病の患者に対する医療等に関する法律」（平成二十六年法律第五十号，以下難病法），「障害者の日常生活及び社会生活を総合的に支援するための法律（平成十七年法律第百二十三号，以下障害者総合支援法）」，小児の場合は「児童福祉法」（平成二十六年法律第四十七号）による小児慢性特定疾病対策事業，65 歳以上の場合は介護保険制度がある。そのほか傷病手当金，障害年金，高額療養費制度，医療費控除などがある。

1. 難病法

2015 年 1 月 1 日施行，2022 年 4 月時点で医療費助成対象疾病は 338 疾病。MS，NMOSD は国の指定難病（指定難病 13）であり，認定されると世帯（同じ保険に加入している人）の所得に応じて医療費が助成される¹⁾。医療費助成を受けるためには，指定難病として定められている診断基準を満たし，かつ①病状が重症〔総合障害度（EDSS）4.5 以上または視覚の重症度分類Ⅱ度以上〕の場合（一般），ないし②軽症ではあるが高額な治療を受けている場合（軽症高額：医療費総額が 33,330 円を超える月が支給認定申請月以前 12 月以内に 3 回以上ある場合）といった要件を満たす必要がある。さらに，高額治療を長期にわたり受けている場合（高額かつ長期：指定難病についての特定医療の月ごとの医療費総額が 5 万円を超える月が，申請月以前 12 月で既に 6 回以上ある場合）に，月額の医療費の自己負担がさらに軽減される制度もある²⁾。診断書（臨床調査個人票）と必要書類を併せて，都道府県・指定都市の窓口に提出し医療費助成を申請すると，審査のうえ，医療受給者証が交付される。医療受給者証は原則 1 年ごとの更新申請が必要となる。なお，指定難病の医療費助成の給付を受けることができるのは，原則として指定医療機関で行われた医療に限られる。

新規に診断書を作成できるのは難病指定医のみだが，更新書類は協力難病指定医でも作成できる。

2. 障害者総合支援法

2013 年 4 月より，難病などが障害者総合支援法の対象となり，2021 年 11 月からは 366 疾病が対象となっている。障害者手帳を取得していなくても MS，NMOSD は対象である。肢体不自由などの障害がある場合には，身体障害者手帳の申請を行い，等級に応じたサービス（障害福祉サービス，相談支援，補装具および地域生活支援事業など）を受けることができる³⁾。その際には，主治医による医師意見書が必要となり，障害程度区分認定調査を受け，障害支援区分が認定される。また，自治体によっては身体障害者手帳保持者に対して，保険診療における医療費の自己負担額の一部を助成する制度を実施している。対象者となる障害の種類や程度，助成額などは実施する自治体により異なる。また，対象者に所得制限が設けられている場合もある。

3. 小児慢性特定疾病対策事業

2015 年 1 月 1 日施行，2022 年 4 月時点で 16 疾患群 788 疾病（包括的病名を除く）が対象となっている。小児慢性特定疾病に対する情報は，小児慢性特定疾病情報センターポータルウェブサイト⁴⁾ やその中の「多発性硬化症」のウェブページ⁵⁾ で得ることができる。成人と同様に医療費

助成制度があり、さらに自立支援事業、日常生活用具給付事業もある。本事業において該当する病名は「11 神経・筋疾患群」に分類されている「多発性硬化症」である。

4. 介護保険制度

他の一部の難病と異なり、MS、NMOSD は介護保険の 2 号該当（40 歳以上であれば被保険者として認める）には指定されていないため、65 歳以上でないと介護保険は適用とならない。必要な場合は介護保険を申請し、要介護認定を受け、ケアマネージャーに相談し、ケアプランを作成する。

5. 傷病手当金

病気やけがのために会社を休み、事業主から十分な報酬が受けられない場合に、生活を保障するために支給開始日から通算して 1 年 6 カ月まで支給される。

6. 障害年金

初診日に国民年金または厚生年金に加入しており保険料を納めていた場合、病気やけがで障害がある状態になったときは、生活を保障するために障害年金が支給される。原則として初診日から 1 年 6 カ月を経過した時点で、一定程度以上の障害状態にあることが要件となる。障害年金の等級は障害者手帳の等級とは異なる。また、障害者手帳がなくても申請できるが、老年年金を受け取っている場合には申請できない。

7. 高額療養費制度

医療費の自己負担額が高額となった場合に、所得区分により自己負担限度額（70 歳未満と 70 歳以上で異なる）が定められている。同一世帯で 1 年間に 3 回以上高額療養費の支給を受けている場合は多数該当として 4 回目からの自己負担限度額が変わる。

8. 医療費控除

本人や家族の分を含め 1 年間に支払った医療費が一定額（10 万円または総所得金額などが 200 万円未満の場合は総所得金額などの 5%）を超えたときに、納めた税金の一部が戻ってくる制度である。

文献

- 1) 難病情報センター. 多発性硬化症/視神経脊髄炎（指定難病 13）[Internet]. 東京：厚生労働省. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/3807/>
- 2) 難病情報センター. 指定難病患者への医療費助成制度のご案内 [Internet]. 東京：厚生労働省. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/5460#keisho/>
- 3) 障害者総合支援法の対象疾病（難病等）[Internet]. 東京：厚生労働省. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/hukushi_kaigo/shougaihashukushi/hani/index.html
- 4) 小児慢性特定疾病情報センター [Internet]. 東京：小児慢性特定疾病情報センター. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
<https://www.shouman.jp/>

- 5) 小児慢性特定疾病情報センター. 多発性硬化症 [Internet]. 東京：小児慢性特定疾病情報センター；2014 年 10 月 1 日更新. [2022 年 12 月 12 日最終アクセス]
https://www.shouman.jp/disease/details/11_39_098/

C. 療養・就労両立支援

1. 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の療養支援

後遺症により何らかの介護が必要になった場合、介護保険や障害者総合支援法の制度により各種サービスを受けることができる（本章 4-B 参照 [➡p.105～106]）。65 歳以上の場合、介護保険が適用となり、自己負担額は所得に応じて 1～3 割である（負担軽減制度あり）。65 歳未満の場合は障害者総合支援法により、自立支援給付として、ホームヘルプや訪問入浴などの介護給付や、生活の自立や就労に向けた訓練を行う訓練等給付などを受けることができる。市区町村により認定された障害支援区分で利用できるサービスが決まり、自己負担額は 1 割である（所得に応じて負担上限月額の設定あり）。

訪問看護は、介護保険と医療保険で利用することができる。MS は厚生労働省告示第 63 号（特掲診療料施設基準等）別表 7 の疾病に該当しているため、医療保険の利用となり、週 4 回以上の訪問や複数の訪問看護ステーションからの訪問、1 日に複数回の訪問も可能である。

2. 中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の就労継続

一般に、障害を抱えながら新たな就職先を確保するには困難を伴うこともあるので、患者自身が就労継続を望んでいる場合は、以下に述べる援助などを利用してできるだけ継続できるようにする。

難病に限らず一般的な疾病と仕事の両立支援サービスとして、各都道府県労働局を中心に「地域両立支援推進チーム」が設置され、患者に寄り添って、主治医および会社・産業医と連絡を取り合う役割を担う両立支援コーディネーターが養成されている。詳細は、厚生労働省ウェブサイト「治療と仕事の両立について」（<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115267.html>）を参照されたい。

重度の身体障害がなくとも、本疾患の特徴である易疲労性や排尿障害などにより就労に支障が出ることもある。稀少な疾患のため認知度が低く、外見から障害のあることが見えにくいために周囲の理解を得にくく、加えて再発が起りうるという精神的な負担は当事者以外には想像しにくい。なかなか理解されにくい難病の特性を踏まえたうえで、難病の就労支援について留意すべき点をコンパクトにわかりやすく説明した小冊子がいくつか作成されており、インターネット上でも閲覧ができる¹⁻⁹⁾。それらに MS も取り上げられており、主治医や当事者が産業保健職や人事担当者に説明するときに役立つ。

難病は障害として認定されており、障害者手帳を持っていなくても、障害者施策のさまざまなサービスを利用することができる。特に、障害者に対して事業主が提供しなければならない義務である合理的配慮は、難病患者に対しても行わなければならないことになっている。〔障害者雇用促進法改正法（平成二十五年法律第四十六号）〕

3. 就労についての相談先

医療機関、または難病診療連携拠点病院などの相談支援センター（医療ソーシャルワーカーや看護職などが相談員を担当）、都道府県で指定されている難病相談支援センターが、難病患者の就労相談の最初の窓口になる。そこから図 1 に示すようなさまざまな就労支援の機関に適宜紹介してもらう。難

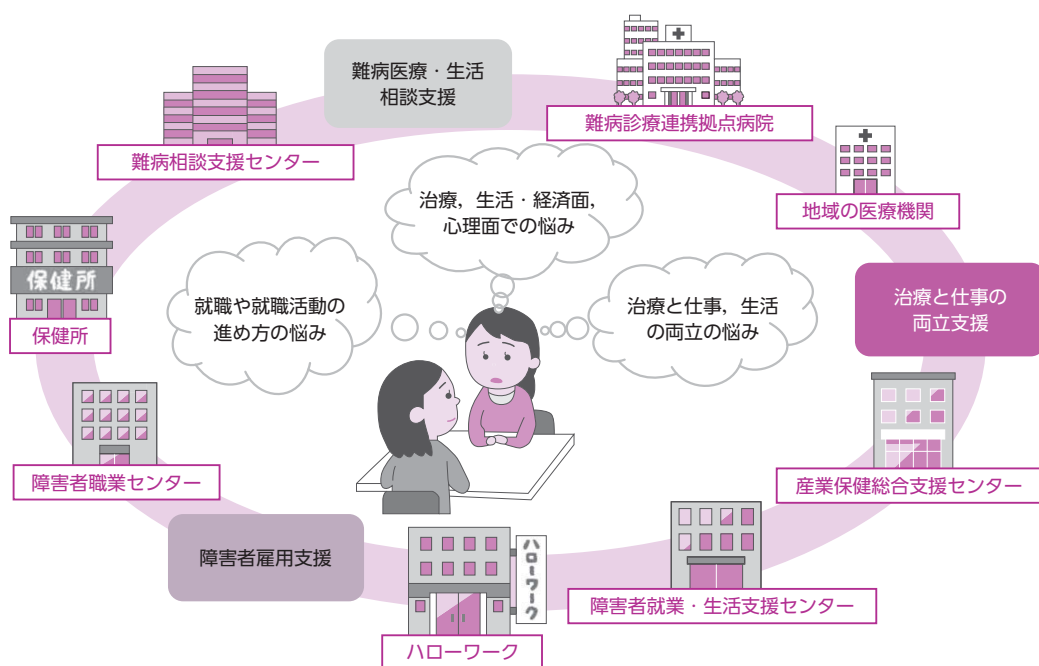


図1 さまざまな就労支援機関

〔始まっています！ 難病のある人の就労支援，治療と仕事の両立支援〔Internet〕。千葉：障害者職業総合センター；2021

https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002lrx-att/kyouzai69_2.pdf より転載〕

病の就労支援には，ジョブコーチ支援や雇用主への助成金など利用できるサービスが多くあるが，国の制度のほかに都道府県でも独自の制度を設けているところもあり，それぞれへの確認が必要である。

文献

- 1) 代表的な疾患別の症状。多発性硬化症。産業保健職・人事担当者向け 難病に罹患した従業員の就労支援ハンドブック〔Internet〕。平成26年度厚生労働科学研究費補助金（政策科学総合研究事業）（H26-政策-若手-013）職域における中途障害者の実態調査とそれに基づく関係者間の望ましい連携のあり方に関する研究（研究代表者：江口尚）；2016年2月。p.6。〔2022年12月12日最終アクセス〕
<https://www.med.kitasato-u.ac.jp/publichealth/docs/handbook.pdf>
- 2) 始まっています！ 難病のある人の就労支援，治療と仕事の両立支援〔Internet〕。千葉：障害者職業総合センター；2021年3月。〔2022年12月12日最終アクセス〕
https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002lrx-att/kyouzai69_2.pdf
- 3) 難病のある人の就労支援活用ガイド〔Internet〕。千葉：障害者職業総合センター；2021。〔2022年12月12日最終アクセス〕
<https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002iv0-att/kyouzai68.pdf>
- 4) 難病のある人の職業リハビリテーション ハンドブック Q&A〔Internet〕。千葉：障害者職業総合センター；2021。pp.6, 8〔2022年12月12日最終アクセス〕
<https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/h3iskd0000002m48-att/kyouzai70.pdf>
- 5) ③多発性硬化症/視神経脊髄炎。難病のある人の雇用管理マニュアル〔Internet〕。千葉：障害者職業総合センター；2018。p.60〔2022年12月12日最終アクセス〕
<https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/p8ocur0000000x70-att/kyouzai56.pdf>
- 6) 健康管理と職業生活の両立ワークブック 難病編〔Internet〕。平成29年度厚生労働行政推進調査事業費補助金

- 〔難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）〕「難病患者の地域支援体制に関する研究」班（研究代表者：西澤正豊）；2018. pp.50, 67, 79, 80, 90 [2022年12月12日最終アクセス]
https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/upload_files/fromkenkyuhan20180301.pdf
- 7) 事業場における治療と仕事の両立支援のためのガイドライン [Internet]. 東京：厚生労働省；2022. [2022年4月最終アクセス]
<https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000115267.html>
- 8) 企業・医療機関連携マニュアル [Internet]. 東京：厚生労働省；2021. [2022年12月12日最終アクセス]
<https://www.mhlw.go.jp/content/11200000/000780069.pdf>
- 9) 難病のある人の就労支援のために [Internet]. 千葉：障害者職業総合センター；2016. pp.8-13, 16, 17, 28, 31, 39, 41 [2022年12月12日最終アクセス]
<https://www.nivr.jeed.go.jp/research/kyouzai/p8ocur0000000y9w-att/kyouzai36.pdf>

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療に おける CQ と推奨

CQ および推奨の作成過程

CQ の選択

第Ⅱ章 CQ の課題の検討には、『Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2020 ver.3.0』（日本医療機能評価機構）を参考に、Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation（GRADE）アプローチを採用した。まずは、臨床現場で重要と思われる課題を委員から挙げてもらった後、MS、NMOSD、MOGAD の専門家でも意見が分かれると考えられる課題で、以下の①②の条件を満たすものを CQ とした。それ以外の臨床課題、つまり、「専門家の意見がある程度一致しているもの」や「重要な臨床課題であるが、CQ にできないもの」を第Ⅲ章の Q&A で扱うこととした。

- ①複数の選択肢が存在し、益と害のバランスが不明瞭であるため方向性が定まっていない臨床上の課題（専門家の間でも意見が分かれるであろうと考えられる課題）である。
- ②その選択の違いが患者の重要なアウトカムに多大な影響を及ぼす可能性がある。

委員から挙げられた臨床課題を議論し、候補を絞り、投票の結果、第Ⅱ章では MS 3、NMOSD 1、MOGAD 1 の計 5 つの重要臨床課題を取り上げることとなった。これらの課題では、CQ の構成要素「PICO（P：Patients, Problem, Population, I：Intervention, C：Comparisons, Controls, Comparators, O：Outcomes）」を抽出し、抽出した O の相対的重要性を評価し、最後に抽出した構成要素を用いて CQ を表現した。

アウトカムの採用

アウトカムの採用にあたっては、以下のスケールに従って投票した。

アウトカムとしての重要性の等級スケール

1～3 点	重要でない	4～6 点	重要だが重大でない	7～9 点	重大である
-------	-------	-------	-----------	-------	-------

中央値が 4 以上のアウトカムを採用することとしたが、上限を設け、各 CQ あたり、最大 7 個までとした（中央値が 4 以上のアウトカムが 7 個以上の場合は、中央値が高い順に上から 7 個採用し、カットオフ近辺で中央値が同じ値の場合には、平均値の高いほうから採用とした）。結果、すべての CQ で、アウトカムは 7 個以内の採用となった。投票結果の詳細は、本章「資料」の「各 CQ のシステマティックレビューレポート」[➡p.124～147] にまとめて記載する。

推奨文、推奨度の決定

アウトカム確定後、システムティックレビュー委員によりシステムティックレビューが行われ、その後、レポートがまとめられた（本章資料「各 CQ のシステムティックレビューレポート」[[p.124](#)] 参照）。それらをもとに、委員長を中心とする数名の委員で推奨文案を作成した後、パネル会議を行った。この過程でも、研究協力者や患者の方々に議論への参加を依頼し、挙げてもらったコメントをもとに適宜修正しながら、投票を行い推奨文および推奨度を決定した。

それぞれの CQ に対する「推奨の強さ」「エビデンスの確実性」は、以下の記載を採用した。

推奨の強さ：

- 1 強い：「実施する」または「実施しない」ことを推奨する。
 - 2 弱い：「実施する」または「実施しない」ことを提案する。
- 推奨が「弱い」場合には、「条件付きでの推奨」となり、その場合の条件は「注記」に記載した。

エビデンスの確実性：

A 強い、B 中、C 弱、D 非常に弱い

なお、推奨文の投票にあたっては、以下の同意度で行った。

1～3 点	不適切/非同意	4～6 点	不確定	7～9 点	適切/同意
-------	---------	-------	-----	-------	-------

中央値が 7～9 点であれば「採用」，「中央値－平均絶対偏差」が 6 点を超えていれば「厳格な同意」，6 点以下であれば「見解不一致あり（不確定）」ということと決定したが、いずれも中央値は 8 以上，中央値－平均絶対偏差は 7 以上であった（各 CQ の項目を参照）。

以上のアウトカムや推奨文，その推奨の強さなどの議論・決定においては，修正 Delphi 法を用い，いずれも，委員長を除く 19 人の委員の投票で決定した。

CQ1 RRMS 患者の診断早期にナタリズマブないし オフアツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？

●推奨

診断早期に再発頻度や MRI 活動性が高い、さらには EDSS が高い、脳萎縮が強いなどの RRMS 患者においては、ナタリズマブないしオフアツムマブで治療を開始することを推奨する（条件付き）。**推奨の強さ：2 弱い、エビデンスの確実性：C 弱い**

●注記

予後不良因子、PML の発症リスク、患者の生活背景や価値観などを十分勘案する。

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
9	0.79	8.21	8.21	5	9

背景

現在、本邦では 8 種類の DMD が上市されており、特に診断早期の RRMS にどのように DMD を導入するかは重要な課題である。短期的に再発を抑制することはもちろん、長期的な進行や後遺症をいかに軽減するかは、若年成人で発症する MS の治療目標としては重要である。一方で、副作用にも注意を払う必要があり、再発抑制効果の強い DMD を早期から導入するかどうかは議論のあるところである。

解説

ナタリズマブやオフアツムマブでは、MS の再発予防および身体障害の進行抑制に対して高い有効性が期待でき、SPMS への移行も低減させられる可能性がある。ナタリズマブにおける PML の発症リスクは、extended interval dosing (EID) により低減が期待できるが、まだデータとしては十分とはいえない。オフアツムマブは比較的新しい薬剤で副作用や死亡に関するデータが十分とはいえず、他の B 細胞をターゲットとする治療薬から類推するに、感染症のリスク上昇や PML 発症の可能性は否定できない。益と害のバランスに関して十分なデータがあるとはいえないが、再発頻度や MRI 上の活動性が高い、さらには EDSS が高い、脳萎縮が強い場合には、予後不良因子、PML の発症リスク、患者の利便性・価値観などを十分勘案した上で、ナタリズマブやオフアツムマブを選択することになると思われる。

CQ に対するエビデンス総体の総括（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（強い）	B（中）	C（弱い）	D（非常に弱い）
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。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）			
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い			
・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。			
はい		いいえ	
説明：いずれのアウトカムに関するエビデンスも「弱い」、ないし「非常に弱い」という結果である。			
益と害のバランスが確実（コストは含まず）			
・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きいほど、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。			
はい		いいえ	
パネル会議での検討			
a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？			
システマティックレビューレポートを踏まえ、high efficacy drug としてのナタリズマブ、オファツムマブは、再発予防および身体障害の進行抑制に関する有用性は期待できるものの、検討したアウトカムの多くでエビデンスに乏しく、その確実性としては C 弱い となった。			
b) 益と害のバランスはどうか？			
High efficacy drug としてのナタリズマブ、オファツムマブは、MS の再発予防および身体障害の進行抑制という点では利益が期待できるが、副作用に注意が必要である。			
c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？			
より強い効果を期待する、あるいは必要とする患者がいる。効果、副作用が同じであれば、病院において 4 週ごとに 1 時間以上かかる点滴であるナタリズマブと、4 週ごとの皮下注射で在宅での自己注射が可能なオファツムマブでは患者にとっての利便性は違うと感じる。ただ、ナタリズマブでは、最近 EID を用いることも多いため、それとオファツムマブとの比較を考える必要がある。			
d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？			
本邦では、MS に対する DMD の年間コストにそれほど大きな違いはないが（第 I 章「資料 日本で使用可能な MS に対する DMD」参照 [→p.99]）、ナタリズマブを EID で用いた場合には薬剤費としては若干低くなる。ただし、ほとんどの患者は特定医療費の助成を受けており、患者負担としては、それほどの違いはないものと思われる。			
e) 推奨のグレーディング			
ナタリズマブやオファツムマブは有効性の高い薬剤で、MS の再発予防および身体障害の進行抑制に対しては強い効果が期待でき、SPMS への移行も低減させられる可能性がある。一方で、ナタリズマブにおける PML 発症のリスクは、EID により低減が期待できるが、まだデータとして十分とはいえない。オファツムマブは比較的新しい薬剤で副作用や死亡に関するデータが十分とはいえず、推奨の強さとしては 2 弱い が妥当ではないかと結論した。			

CQ2 高齢 MS 患者において、 DMD を中止することは推奨されるか？

●推奨

IFN β -1a, IFN β -1b, GA は、継続使用による精神的・肉体的・経済的負担が大きく、長期的に活動性を有さず状態が安定している高齢 MS 患者においては、漸減・中止を推奨する（条件付き）。**推奨の強さ：2 弱い、エビデンスの確実性：D 非常に弱い**

●注記

DMD を漸減・中止する場合、それによる疾患活動性上昇および身体障害進行のリスクを医療者、患者ともに理解する必要がある。IFN β -1a, IFN β -1b, GA 以外の DMD に関してはデータが乏しく推奨できるほどのものはない。

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.74	4	9

背景

高齢 MS 患者では、一般に疾患活動性が低下するとされている。DMD を中止することで、精神的・肉体的・経済的負担が軽減することが予想されるが、中止することで MS の再発や病状が進行する可能性もあり、高齢 MS 患者に対して DMD を継続すべきか中止すべきかは、意見が分かれるところである。

解説

これまでのデータからは DMD を継続することで、高齢 MS 患者の死亡率低下や身体障害の悪化を抑制する可能性が示唆される一方で、DMD による副作用に関しては十分なデータがなく、不明な点が多い。DMD 中止に関するエビデンスのほとんどは IFN β や GA に関するものであり、また、これらの薬剤で再発や脳 MRI 病変がコントロールされている状態であれば、MS の疾患活動性はそれほど高くないと考えられる。一般に、高齢になれば MS の疾患活動性は低下していくことが考えられ、継続使用による精神的・肉体的・経済的負担が大きい高齢者の場合は、DMD を中止することによるリスクの認識を共有した上で、漸減・中止を検討してもよいと思われる。一方、フィンゴリモドやナタリズマブは中止によるリバウンドが懸念される上、それについて検討したデータもほとんどないため、漸減・中止の推奨は難しいと判断した。

CQ に対するエビデンス総体の総括（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（強い）	B（中）	C（弱い）	D（非常に弱い）
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。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）			

アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い

- 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。

はい	いいえ
----	-----

説明：いずれのアウトカムに関するエビデンスも「非常に弱い」という結果である。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きいほど、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。

はい	いいえ
----	-----

パネル会議での検討

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューレポートを踏まえ、これまでの報告をみても高齢者の年齢の定義、それまで継続使用している DMD の種類などにばらつきがあり、しかも、経口 DMD や high efficacy DMD に関する報告が少なく、エビデンスに乏しいため、その確実性としては **D 非常に弱い** となった。

b) 益と害のバランスはどうか？

DMD を中止することによる精神的・肉体的・経済的負担の軽減はあるが、中止による MS の再発やリバウンドの問題がある。特に、フィンゴリモドやナタリズマブなどの high efficacy DMD では中止によるリバウンドは懸念されるため、これらの薬剤に関しては注意が必要である。

c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

精神的負担や経済的負担あるいは通院に伴う肉体的負担から DMD を中止したい場合もあると思われるが、よく担当医と相談することが必要だと思われる。中止する場合でも、その後の再発のリスクも考え、定期的に受診したほうがよいとの意見がある。生活状況や就労などについても十分考慮すべきである。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

中止により経済的負担は減るが、再発した場合にはその費用が必要になる。

e) 推奨のグレーディング

IFNβ-1a, IFNβ-1b, GA に関しては、継続使用による精神的・肉体的・経済的負担が大きく、長期的に疾患活動性を有さず状態が安定している高齢 MS 患者では、漸減・中止の検討をしてよいが、データも少なく、推奨の強さとしては **2 弱い** が妥当ではないかと結論した。それ以外の薬剤に関しては、推奨できるほどのデータはない。一方、フィンゴリモドやナタリズマブなどの high efficacy DMD の場合、漸減、他剤への変更、中止によりリバウンドを引き起こすリスクがあり、注意を要する。

CQ3 SPMS 患者に、オファツムマブとシポニモドのいずれが推奨されるか？

●推奨

1. SPMS 患者に対してはオファツムマブ **エビデンスの確実性：B 中**，シポニモド **エビデンスの確実性：A 強い**，いずれも推奨する。**推奨の強さ：1 強い**
2. 再発や MRI での活動性を認める SPMS にはオファツムマブを推奨する（条件付き）。**推奨の強さ：2 弱い、エビデンスの確実性：D 非常に弱い**

●注記

オファツムマブ、シポニモドいずれも SPMS に治療効果が期待できるが、エビデンスの確実性としてはシポニモドのほうが強い。エビデンスには乏しいが、再発や MRI での活動性を認める場合、海外で使用されている他の CD20 抗体の効果から、オファツムマブがより期待できるのではないかと推測される。

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.84	6	9

背景

シポニモドが SPMS に対して保険適用となり、オファツムマブも疾患活動性のある SPMS に対して保険適用となった。SPMS の見極め、どの DMD を使用するかは臨床の現場では悩ましい課題である。

解説

オファツムマブ、シポニモドでは、いずれも SPMS の再発予防・進行抑制が期待されるが、オファツムマブとシポニモドを直接比較した試験は存在しないため、どちらがより推奨されるかの判断は難しい。ただ、エビデンスはないものの、他の B 細胞治療薬の効果から類推するに、疾患活動性が高い SPMS に対しては、オファツムマブのほうが有効性が高いのではないかと考えられ、パネル会議での議論では、疾患活動性の高い患者においてはオファツムマブをより推奨するかに関する回答を加えるべきとの意見が多かった。一方、害に関しては、リスクに関する十分なデータはなく、比較は難しいと判断した。

CQ に対するエビデンス総体の総括（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（強い）	B（中）	C（弱い）	D（非常に弱い）
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。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）			
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い			
・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。			
はい	いいえ		
説明：オフアツムマブは SPMS を含む RCT で効果を示し、シボニモドは SPMS のみをターゲットとした RCT で主要評価項目を達成している。一方で、どのような SPMS において、オフアツムマブとシボニモドを使い分けるべきかのエビデンスは乏しい。			
益と害のバランスが確実（コストは含まず）			
・望ましい効果と望ましくない効果の差が大きいほど、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。			
はい	いいえ		
パネル会議での検討			
a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？			
システマティックレビューレポートを踏まえ、オフアツムマブは SPMS を含む RCT で効果を示し、シボニモドは SPMS のみをターゲットとした RCT で主要評価項目を達成しているというデータから、オフアツムマブは B 中 、シボニモドは A 強い と判断した。再発や MRI での活動性を認める場合にオフアツムマブのほうがより効果が期待できるのではないかとということに対しては、エビデンスの確実性は D 非常に弱い と判断した。			
b) 益と害のバランスはどうか？			
どちらの薬剤も SPMS に対しての利益は期待できるが、それぞれ副作用が異なることもあり、益と害のバランスの評価は難しい。ただ、シボニモドと作用機序が近いフィンゴリモドで PML の報告が本邦で複数あり、その点は注意が必要だと考えられた。			
c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？			
患者の状態に合わせて薬剤の選択を第一に考えてほしいという意見のほか、同じ効果が期待できる場合には、オフアツムマブとシボニモドでは投与方法などが異なるため、患者の好みも勘案してほしいとの意見があった。			
d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？			
オフアツムマブとシボニモドでは、年間薬剤費にそれほど大きな差はなく、また、ほとんどの患者は特定医療費の助成を受けており、患者負担としては、それほど違いはないものと思われる。			
e) 推奨のグレーディング			
オフアツムマブとシボニモドでは、いずれも SPMS の再発予防・進行抑制が期待され、どちらも推奨の強さは 1 強い が妥当となった。一方、どちらが推奨されるかに関しては、データは乏しいものの、他の B 細胞治療薬の効果から類推するに、疾患活動性が高い SPMS に対しては、オフアツムマブのほうがより効果が期待できるのではないかととなり、推奨の強さとしては 2 弱い が妥当ではないかと結論した。ただし、疾患活動性の高低に関しては、統一した見解はないため、それまでの再発や MRI 所見から個別に判断する必要がある。			

AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を 生物学的製剤で開始することは推奨されるか？

● 推奨

AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者における再発予防として、生物学的製剤で開始することを推奨する（条件付き）。**推奨の強さ：2 弱い、エビデンスの確実性：C 弱い**。

ただし、使用する患者については十分な検討を行う。

● 注記

- ・初発が生活に支障をきたす症状である場合、急性期治療への反応性が乏しい場合、経口免疫抑制薬の使用が躊躇される場合などにおいて、生物学的製剤の開始を検討する。
- ・感染症に注意し、その対策が十分とれる体制・施設で行う。併存疾患にも十分注意する。
- ・エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブは非常に高額であり、国民医療費増大の観点からコストベネフィットについても考慮する。

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.68	7.32	8.05	7	9

背景

AQP4 抗体陽性 NMOSD は再発リスクが高く、1 回の再発でも重度の後遺症を呈することが多い。そのため、再発予防治療を慎重に行う必要がある。最近、複数の生物学的製剤が認可され、経口副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬に加え、新しい選択肢が増えたものの、生物学的製剤では長期使用による影響に関するデータが十分とはいえず、また、薬価が高額である。この状況で、再発予防薬をどのように使用していくかは重要な臨床課題である。

解説

NMOSD の再発予防としては生物学的製剤のみを対象とした RCT があり、生物学製剤では再発抑制に望ましい効果が十分期待できることから、委員全員の総意として推奨することには同意が得られたが、使用する患者の条件に関してはさまざまな意見があった。特に NMOSD を専門としない医師・医療機関では慎重にその開始を検討する旨の文言を付記すべきという意見が多かった。そのため、推奨文の最後に「ただし、使用する患者については十分な検討を行う」という一文を加えることにした。さらに、注記として生物学的製剤使用にあたり初発が生活に支障をきたす症状であ

る場合、急性期治療への反応性が乏しい場合、経口免疫抑制薬の使用が躊躇される場合などでは薬剤費が経口免疫抑制薬と比べかなり高額になることにも十分留意する必要があることを記載することとなった。また、望ましくない効果（副作用）など、長期的な影響に関しては、まだ十分な情報があるとはいえず、今後のデータの蓄積が必要である。

CQ に対するエビデンス総体の総括（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（強い）	B（中）	C（弱い）	D（非常に弱い）
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。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）			
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い <ul style="list-style-type: none"> 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。 			
はい		いいえ	

説明：生物学的製剤は4種類すべてでRCTが行われており、その有効性は確認できるが、治療開始時に使用したほうがよいのかのエビデンスがないため、「弱い」と判断した。

益と害のバランスが確実（コストは含まず）

- 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きいほど、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。

はい	いいえ
----	-----

パネル会議での検討

a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？

システマティックレビューレポートを踏まえると、生物学的製剤の有効性を支持するデータはあるが、最初使用するべきかのエビデンスが乏しい。経口免疫抑制薬と生物学的製剤の単剤での head to head でのデータが乏しい。以上から、エビデンスの確実性は **C 弱い** と判断した。

b) 益と害のバランスはどうか？

生物学的製剤の使用による NMOSD 患者への利益は大きいと思われるが、継続使用による影響は未知のものも多く、害に関しては評価が難しい。ただ、感染症に対する注意は必要である。感染症リスクに関しては、生物学的製剤を単剤で使用することで減らせるであろう。

c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？

効果に関してしっかりしたエビデンスがあることは患者も十分認識したほうがよい。初発症状が重度であった場合、再発したら、という恐怖は常にあるため、確実に効果が望める薬剤を求める声が多い。点滴のための入院や通院を負担に感じることもあるため、十分にその薬剤のメリット、デメリットを患者に伝えてほしい。

d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？

エクリズマブ（維持期間薬剤費 6446 万円）、サトラリズマブ（維持期間薬剤費 1992 万円）、イネビリズマブ（維持期間薬剤費 2097 万円）など生物学的製剤は高額なのに対して、アザチオプリン（100 mg/日の場合）は 7 万 4000 円/年程度であることから、これらの生物学的製剤の使用が増えれば国民医療費の増大を招くため、ベネフィットとコストを考慮する必要がある。ただ、生物学的製剤を使用する場合は特定医療費の助成を受けることがほとんどであるため、患者負担はそれほど大きくないと思われる。なお、リツキシマブは、維持期間薬剤費 95 万円程度である（第1章「資料 日本で使用可能な NMOSD に対する生物学製剤」参照 [→p.101]）

e) 推奨のグレーディング

いずれの生物学的製剤でも再発抑制効果は期待でき、一般に NMOSD の再発は重篤であることが多いため、生物学的製剤で開始することは推奨できる。ただ、感染に対する注意が必要であるため、それに対する体制も準備しておくこと、長期的な副作用に関して不明な薬剤もあること、さらに特にエクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブは非常に高価な薬剤であることなどから、使用する患者については十分な検討を行うことを推奨し、推奨の強さは **2 弱い** とした。

CQ5 MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか？

●推奨

MOGAD 患者において、再発予防治療を推奨する（条件付き）。

推奨の強さ：2 弱い、エビデンスの確実性：D 非常に弱い

●注記

約半数では再発しないとされているため、再発しない場合には、経過を注意深く観察し、漸減・中止を検討する。

同意度

中央値	平均絶対偏差	中央値－平均絶対偏差	平均値	最小	最大
8	0.89	7.11	7.42	4	9

背景

MOGAD は一般的に急性期治療に反応しやすいとされるものの、再発をきたすこともある。再発予防に関しては、コンセンサスが得られておらず、臨床現場では判断に迷うことも多い。

解説

MOGAD は全例で再発するわけではなく、どのようなケースが再発をきたすかは不明である。再発予防薬の効果も十分に検討されているとは言えず、どのような薬剤を用いるかも含めて推奨度は弱い。また、対象が小児か成人かによっても異なる可能性があり、今後のデータの蓄積が必要である。薬剤によっても益と害のバランスが異なる、基本的には再発予防治療を行うが、経過をみながら、再発しない場合には、漸減・中止を検討する。

CQ に対するエビデンス総体の総括（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（強い）	B（中）	C（弱い）	D（非常に弱い）
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。明らかに当てはまる場合は「はい」とし、それ以外は、どちらともいえないを含め「いいえ」とする。）			
アウトカム全般に関する全体的なエビデンスが強い			
・ 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。			
はい		いいえ	
説明：MOGAD における RCT はなく、ほとんどが観察研究であることからエビデンスとしては「非常に弱い」とした。			
益と害のバランスが確実（コストは含まず）			
・ 望ましい効果と望ましくない効果の差が大きいほど、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。			
はい		いいえ	
パネル会議での検討			
a) アウトカム全般に関するエビデンスの確実性はどうか？			
システマティックレビューレポートを踏まえ、どういう患者を対象にするかが難しく、一般化は難しいと考えた。ただ、報告としては、再発している患者に対しての研究が多いので、再発予防治療を行っている患者のデータにバイアスが傾くのではないかと考えられた。そのため、エビデンスの確実性は D 非常に弱い とした。			
b) 益と害のバランスはどうか？			
再発予防薬を導入することで、再発を抑制できる可能性がある。一方、半数程度は再発しないとされることから、再発予防薬が必要でない患者に投与している可能性が否定できない。再発する患者にとっては再発が抑制される益があるが、そうでない患者には害のみになってしまう可能性がある。			
c) 患者の価値観や意向・希望はどうか？			
MOGAD に関してはデータも少なく、確実にいえることがあまりないことは理解できる。ただ、再発を繰り返す場合には、再発予防薬を検討してほしい。再発予防治療を好まない患者もいるかもしれないが、それで再発が減り、入院しなくて済むのであれば、検討してほしい。副腎皮質ステロイド薬は、美容的な問題などもあり、特に女性では、できれば避けたい。			
d) 正味の利益とコストや資源のバランスはどうか？			
副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、IVIg（特に前 2 者）であれば、薬剤費は高額ではないと考えられる。			
e) 推奨のグレーディング			
約半数で再発することから、再発予防薬を導入することは推奨されるが、再発しない場合には早めに減量、中止を検討し、漫然と長期にわたり継続することは避ける。そこで、MOGAD に対する再発予防薬導入を推奨することとし、推奨の強さは 2 弱い とした。			

資料 各 CQ のシステマティックレビュー レポート

CQ1 RRMS 患者の診断早期にナタリズマブないし オフアツムマブで治療を開始するのは推奨されるか？

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)							
性別	指定なし						
年齢	小児・成人						
疾患・病態	診断早期の RRMS (treatment naïve)						
I (Intervention)/C (Comparisons, Controls, Comparators)							
ナタリズマブないしオフアツムマブ							
O (Outcomes) のリスト							
アウトカム投票結果							
Outcome の内容	益か害か	中央値	重要性	平均 絶対偏差	平均値	min	max
O1 身体障害	益	9	重大	0.32	8.68	7	9
O2 再発	益	9	重大	0.68	8.32	6	9
O3 認知機能障害	益	9	重大	0.68	8.32	5	9
O4 全死亡		8	重大	0.84	8.00	4	9
O5 SPMS への移行	益	8	重大	0.94	7.79	5	9
O6 PML	害	8	重大	0.95	7.58	4	9
O7 QOL (忍容性を含む)		7	重大	1.11	6.95	4	9

システマティックレビューレポートのまとめ

CQ1 に関する文献を網羅的に検索した結果、ナタリズマブとベースライン薬 (IFN β /GA) の直接比較を行った研究は観察研究の 1 編のみであった¹⁾。そのため、ナタリズマブを含む high-efficacy treatment 群 (heDMD) とベースライン薬を含む moderate-efficacy treatment 群 (meDMD) の比較解析を行った 4 編²⁻⁵⁾、およびマルコフモデルを用い QOL 解析を行った 4 編⁶⁻⁹⁾ を加えた。さらに今回のシステマティックレビューの対象期間外ではあるが、オフアツムマブと teriflunomide の RCT のうち、各薬剤で治療を開始した患者に限ってサブ解析を行った文献¹⁰⁾ が 1

編報告されたために併せて評価を行った。アウトカムごとの採用文献は次の表のとおりである。

研究	O1 身体障害	O2 再発	O3 認知機能障害	O4 全死亡	O5 二次進行型への移行	O6 PML	O7 QOL
観察研究							
Spelman 2016 ¹⁾	○	○					
Harding 2019 ²⁾	○	○		○		○	○
Buron 2020 ³⁾	○	○					
Hänninen 2022 ⁴⁾	○	○		○		○	○
Brown 2019 ⁵⁾					○		
マルコフモデル研究							
Thompson 2008 ⁶⁾							○
Campbell 2013 ⁷⁾							○
Bargiela 2017 ⁸⁾							○
Zimmermann 2018 ⁹⁾							○
RCT のサブ解析（システマティックレビュー対象期間外）							
Gärtner 2022 ¹⁰⁾	○	○		○			○

O1 身体障害

身体障害に関する文献は、ナタリズマブとベースライン薬を直接比較した観察研究 1 編¹⁾ と、ナタリズマブを含む heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 3 編²⁻⁴⁾、そしてオフアツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析研究 1 編¹⁰⁾ であった。

ナタリズマブ 234 人とベースライン薬 300 人の直接比較では、背景因子を調整した上で 3 カ月継続した EDSS 悪化（3m-confirmed disability progression : 3m-CDP）をアウトカムとして評価し、12 カ月の時点で両群間に有意差を認めず（ハザード比 0.74, 95%CI 0.37~2.68）、全治療期間においても同様であった（ハザード比 0.97, 95%CI 0.64~1.47）¹⁾。

heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 3 編中 1 編では、背景因子を揃えた heDMD 群 194 人と meDMD 群 194 人において、EDSS の悪化が 6 カ月継続（6m-CDP）した症例の割合が、2 年および 4 年時点でいずれも heDMD 群のほうが有意に低かった³⁾。背景因子を揃えた heDMD 群および meDMD 群各々 66 人の比較でも、3 年および 5 年時点で heDMD 群の 6m-CDP の割合が有意に低かった⁴⁾。5 年間追跡しえた heDMD 群 41 例と meDMD 群 138 例の比較では、EDSS の上昇幅が heDMD 群で有意に低く抑えられており（ $p < 0.01$ ）、また、6m-CDP が確認されるまでの期間が、heDMD 群のほうで長かった²⁾。これら heDMD の効果をみた 3 編の 6m-CDP のリスクについてメタ解析を行ったところ、heDMD による有意な身体障害進行抑制効果がみられた（ハザード比 0.634, 95%CI 0.505~0.796）。ただし、ファンネルプロットの結果から出版バイアスが疑われた。

オフアツムマブに関しては、teriflunomide を対照薬とした RCT のうち、各薬剤で治療を開始した患者に限ったサブ解析（オフアツムマブ 314 人、teriflunomide 301 人）¹⁰⁾ が報告された。それによると 6m-confirmed disability worsening (CDW) のリスクはオフアツムマブ群のほうが低いという結果であった（ハザード比 0.54, 95%CI 0.30~0.98, $p=0.044$ ；3m-CDW はハザード比 0.62, 95%CI 0.37~1.03, $p=0.065$ と有意差なし）。また 6 カ月継続した再発活動性と無関係な症状進行（6m-progression independent of relapse activity：PIRA）のリスクもオフアツムマブ群のほうが低かった（ハザード比 0.44, 95%CI 0.20~1.00, $p=0.049$ ；3m-PIRA はハザード比 0.55, 95%CI 0.27~1.11, $p=0.096$ と有意差なし）。

以上から、治療歴のない診断早期 RRMS 患者に対し heDMD で治療を開始することが、身体障害の進行抑制に有用と示唆されるものの、オフアツムマブに関してはアウトカムにより結果の一貫性が乏しいこと、ナタリズマブ単剤治療群での解析結果では優位性が示されなかったことから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

02 再発

再発に関する文献は、O1 同様、ナタリズマブとベースライン薬の直接比較を行った観察研究 1 編¹⁾ と、ナタリズマブを含む heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 3 編²⁻⁴⁾、そしてオフアツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析研究 1 編¹⁰⁾ であった。

ナタリズマブ群とベースライン薬群の比較では、再発を認めた割合がナタリズマブ群 20.7%、プラセボ群 61.2%、再発までの期間のハザード比 0.36 (95%CI 0.38~0.47) と、ナタリズマブの有効性を示している¹⁾。

一方で、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った文献では、2 編でフォローアップ期間中の初回再発をアウトカムとして評価したところ、いずれも heDMD 群でのリスク低下が報告されており^{3,4)}、メタ解析を行っても heDMD 群の優位性が示された（ハザード比 0.592, 95%CI 0.426~0.823）。また、残り 1 編でも、ARR（中央値）が heDMD 群で 0、meDMD 群で 0.16 と heDMD 群の再発に対する有効性が示されている²⁾。しかしながら、いずれの文献もナタリズマブ単剤での評価ではないため非直接性が非常に深刻であり、非常に深刻なバイアスリスクも有すると判断した。

オフアツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析では、オフアツムマブが teriflunomide と比較し ARR を 50% 低下させた〔0.09 vs. 0.18, 率比 0.50 (95%CI 0.33~0.74)〕¹⁰⁾。

以上より、治療歴のない診断早期 RRMS 患者に対しナタリズマブを含む heDMD で治療を開始することが、再発抑制に有用であることが示唆され、一貫性に問題ないものの、バイアスリスク、非直接性を考慮し、エビデンスの確実性は **C 弱い** と判断した。

03 認知機能障害

認知機能障害をアウトカムとして評価した文献はなくエビデンスは評価できない。

O4 全死亡

本アウトカムに関する文献は、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 2 編^{2,4)} と、オファツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析研究 1 編¹⁰⁾ のみであった。前者 2 編はともに、heDMD 群の死亡例が 0 例であったが、2 編を合わせてもナタリズマブ症例は 150 例程度であり、後者 1 編もオファツムマブ群 (314 人) の死亡例が 0 例であったが、観察期間中央値が 1.7 年と短く、症例数が少ないことから不精確性が深刻であると判断した。さらに、バイアスリスク、非直接性も考慮しエビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O5 SPMS への移行

本アウトカムに関する文献は、ナタリズマブを含む heDMD 群とベースライン薬群との比較を行った 1 編⁵⁾ のみであった。この文献では、heDMD 群は、ベースライン薬群と比較して SPMS への移行リスクが低下したことを示している (ハザード比 0.66, 95%CI 0.44~0.99, $p=0.046$)。しかしながらナタリズマブを含む各治療薬の症例数の実数が不明で、非直接性が非常に深刻であり、バイアスリスクも深刻であることから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O6 PML

本アウトカムに関する文献は、heDMD 群と meDMD 群の比較を行った 2 編^{2,4)} のみであった。両文献合わせて PML の報告は meDMD 群の 1 例のみであり、観察期間が短期間であることから不精確性が深刻と判断した。さらにナタリズマブ自体によるアウトカムデータでもなく非常に深刻な非直接性があることから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O7 QOL (忍容性を含む)

直接 QOL を評価した文献は存在せず、忍容性に関連する有害事象の報告がある heDMD 群と meDMD 群の比較を行った観察研究 2 編^{2,4)}、オファツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析研究 1 編¹⁰⁾ と、マルコフモデルを用いて質調整生存年 (quality adjusted life years : QALYs) を予想した研究 4 編⁶⁻⁹⁾ を評価対象とした。

1 編では、ナタリズマブ使用者における重大な有害事象報告はなかった²⁾。他の 1 編では、heDMD 群では 8.4% に、meDMD 群では 14.2% に有害事象がみられた⁴⁾。このことからナタリズマブを含む heDMD 治療による忍容性に大きな問題はないと考えられるが、ナタリズマブ自体によるアウトカムデータでもなく非常に深刻な非直接性があった。オファツムマブと teriflunomide を比較した RCT のサブ解析では、有害事象、重大な有害事象いずれもオファツムマブ群と teriflunomide 群に明らかな差はなかった (有害事象 84.7% vs. 86.0%, 重大な有害事象 7.0% vs. 5.3%) が、治療中止に至った有害事象はオファツムマブ群で高い傾向がみられた (6.1% vs. 2.3%)¹⁰⁾。ただしいずれも対象症例数が少なく、観察期間が短く、不精確性が深刻であることから、エビデンスの

確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 QALYs を評価した 4 編⁶⁻⁹⁾ はいずれも、無治療患者にナタリズマブで治療を開始することにより、ベースライン薬で治療を開始するか無治療のままとするより良好な QALYs が期待される結果であった。ただし約 30 歳の患者を想定したモデル解析であること、文献ごとに PML の発症リスクの見積もりが異なることに留意する必要がある。

文献

- 1) Spelman T, Kalincik T, Jokubaitis V, et al. Comparative efficacy of first-line natalizumab vs IFN- β or glatiramer acetate in relapsing MS. *Neurol Clin Pract*. 2016; 6: 102-115.
- 2) Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 536-541.
- 3) Buron MD, Chalmer TA, Sellebjerg F, et al. Initial high-efficacy disease-modifying therapy in multiple sclerosis: a nationwide cohort study. *Neurology*. 2020; 95: e1041-e1051.
- 4) Hänninen K, Viitala M, Atula S, et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol*. 2022; 269: 913-922.
- 5) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019; 321: 175-187.
- 6) Thompson JP, Noyes K, Dorsey ER, et al. Quantitative risk-benefit analysis of natalizumab. *Neurology*. 2008; 71: 357-364.
- 7) Campbell JD, McQueen RB, Miravalle A, et al. Comparative effectiveness of early natalizumab treatment in JC virus-negative relapsing-remitting multiple sclerosis. *Am J Manag Care*. 2013; 19: 278-285.
- 8) Bargiela D, Bianchi MT, Westover MB, et al. Selection of first-line therapy in multiple sclerosis using risk-benefit decision analysis. *Neurology*. 2017; 88: 677-684.
- 9) Zimmermann M, Brouwer E, Tice JA, et al. Disease-modifying therapies for relapsing-remitting and primary progressive multiple sclerosis: a cost-utility analysis. *CNS Drugs*. 2018; 32: 1145-1157.
- 10) Gärtner J, Hauser SL, Bar-Or A, et al. Efficacy and safety of ofatumumab in recently diagnosed, treatment-naïve patients with multiple sclerosis: results from ASCLEPIOS I and II. *Mult Scler*. 2022; 28: 1562-1575.

CQ2 高齢 MS 患者において、DMD を中止することは推奨されるか？

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)							
性別	指定なし						
年齢	高齢者						
疾患・病態	MS						
I (Intervention)/C (Comparisons, Controls, Comparators)							
DMD 継続 vs. DMD 中止							
O (Outcomes) のリスト							
アウトカム投票結果							
Outcome の内容	益か害か	中央値	重要性	平均 絶対偏差	平均値	min	max
O1 全死亡		9	重大	0.89	8.11	4	9
O2 身体障害	害	8	重大	0.68	8.16	7	9
O3 認知機能障害	害	8	重大	0.79	7.84	5	9
O4 再発	害	8	重大	0.89	7.74	4	9
O5 QOL		7	重大	1.11	6.95	4	9
O6 PML	害	7	重大	1.21	6.95	4	9
O7 その他の感染症	害	7	重大	1.37	6.16	4	9

システマティックレビューレポートのまとめ

CQ2 の P (高齢 MS 患者) および I/C (DMD 継続 vs. DMD 中止) に関する文献を網羅的に検索した結果、DMD 継続群と中止群を比較した観察研究が 3 編あった¹⁻³⁾。さらに DMD 中止群のみの後方視的解析研究が 1 編あり⁴⁾、再発リスクの比較がなされていたため、本システマティックレビューレポートへの組み入れを行った。またマルコフモデルを用いた DMD 継続群と中止群の比較検討論文も 1 編であり⁵⁾、参考として追加した。アウトカムごとの採用文献は次頁の表のとおりである。

O1 全死亡

全死亡に関する文献は、60 歳以上的高齢 MS 患者について DMD 継続と中止を後方視的に検討した 1 編のみであった¹⁾。DMD 継続群では 422 人中 9 人、DMD 中止群では 178 人中 11 人の死亡が確認され、各々 2.1%、6.2% と DMD 継続群で有意差 ($p=0.023$) をもって死亡率の低下が認められた。この結果から DMD 継続による高齢 MS 患者の死亡率低下が示唆されるものの、

研究	O1 全死亡	O2 身体障害	O3 認知機能障害	O4 再発	O5 QOL	O6 PML	O7 その他の感染症
観察研究							
Hua 2019a ¹⁾	○						
Kaminsky 2020 ²⁾		○		○			
Hua 2019b ³⁾					○		
McFaul 2021 ⁴⁾				○			
マルコフモデル研究							
Schwehr 2020 ⁵⁾		○		○	○		

中止群は平均年齢 68.1 歳、継続群は 65.9 歳と中止群が有意差をもって年齢が高く、罹病期間も中止群 21.3 年、継続群 18.1 年と中止群で有意差をもって長かった。よって、深刻な背景因子の差があり選択バイアスリスクが高いと判断し、一貫性を判断するのに十分な文献数もないことから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O2 身体障害

身体障害に関する文献は、観察研究 1 編²⁾ と、マルコフモデルを使用した報告 1 編があった⁵⁾。観察研究では²⁾、50 歳以上で 3 年以上再発のない MS 患者を対象としており、7 年間のフォローアップで DMD 中止群では 132 人中 60 人 (45.5%) に、DMD 継続群では 366 人中 165 人 (45.1%) に EDSS の上昇を認めたが、有意差は認められなかった。一方で、EDSS が 6 に到達する割合については、DMD 中止群では 84 人中 24 人 (28.6%)、DMD 継続群では 341 人中 41 人 (12%) であり、補正ハザード比 3.29 (95%CI 2.22~4.86) と中止群で有意差をもって上昇を認めた。一方で、DMD 中止群に DMD 再開者も含まれる点での非直接性や、中止群と継続群の患者背景に差がある点、交絡の調整が不十分である点など深刻なバイアスリスクを有すると判断され、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 マルコフモデルを使用した報告⁵⁾ では、5 年以上再発がなく、EDSS 6 以下の MS 患者を対象として、55 歳と 70 歳を起点として 10 年間のフォローアップをした際のモデル解析を行い、EDSS 6 到達率が DMD 継続群では低下すると推定された。55 歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN β 、ナタリズマブ投与により EDSS 6 到達率が各々 -0.4%、-0.7%、-1.6% と推定し、70 歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN β 、ナタリズマブ投与により EDSS 6 到達率が各々 -0.0%、-0.0%、-0.5% と推定している。

O4 再発

再発に関する文献は、観察研究 1 編²⁾ と、マルコフモデルを使用した報告 1 編⁵⁾、さらに DMD 中止群のみを対象とした観察研究 1 編⁴⁾ があった。観察研究²⁾ では、50 歳以上で 3 年以上再発のない MS 患者を対象としており、DMD 継続群 366 人中 165 人 (45.1%)、DMD 中止群 132 人

中 44 人 (33.3%) で再発を認めたが、統計学的な有意差は認められなかった (補正ハザード比 0.92, 95%CI 0.72~1.16, $p=0.47$)。本文献は DMD 中止群に DMD 再開者も含まれる点での非直接性や、中止群と継続群の患者背景に差がある点、交絡の調整が不十分である点など深刻なバイアスリスクを有すると判断され、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 マルコフモデルを使用した報告⁵⁾では、5 年以上再発がなく、EDSS 6 以下の MS 患者を対象として、55 歳と 70 歳を起点として 10 年間のフォローアップをした際のモデル解析を行い、55 歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN β 、ナタリズマブ投与による再発率を各々-3.5%、-1.1%、-5.8%と推定し、70 歳開始モデルではフィンゴリモド、IFN β 、ナタリズマブ投与による再発率を各々-2.3%、-1.0%、-3.3%と推定している。また、50 歳以上の疾患活動性低下 (burn-out MS) が予想された患者を対象に DMD 中止後の変化をシングルアームで後方視的に解析した文献では⁴⁾、136 名中 8 名が中止後に臨床的もしくは画像的再発を認め、128 名は再発変化を認めなかった。本文献では、1 年間以上再発や進行がない患者を burn-out MS として定義しており、上記再発群は平均年齢 53.6 歳であったのに対して再発を認めなかった群は 61.0 歳と有意差 ($p=0.0274$) をもって年齢による再発リスクの差を示した。

O5 QOL

QOL に関する文献は、後方視的に Euro-QOL-5 Dimensions (EQ-5D), Patient Health Questionnaire (PHQ-9), Performance Status (PS) を回帰モデルで比較した 1 編³⁾と、マルコフモデルを使用し質調整生存年 (quality adjusted life years: QALYs) を推定した 1 編⁵⁾のみであった。

60 歳以上の高齢者を対象とした文献³⁾では、後方視的に DMD 継続群と中止群で EQ-5D, PHQ-9, PS の時間経過に伴う変化を回帰モデルにて比較したが、いずれの項目においても有意差を認めなかった。本文献では中止群の中止前と継続群の背景因子で EQ-5D に差があり、バイアスリスクは深刻と判断した。また、フォローアップ中央値も 5.3 年と比較的短期間であることから不精確性が深刻と考えられ、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 マルコフモデルを使用した報告⁵⁾では、55 歳と 70 歳を起点とした 2 つのモデルについて DMD 中止 10 年後の QALYs を算出し、55 歳起点モデルでは、薬剤により 0.007~0.017 の幅をもって DMD 継続群で QALYs の増加、70 歳起点モデルでは 0.002~0.006 の幅をもって DMD 継続群で QALYs の増加が推定された。

O3 認知機能障害

O6 PML

O7 その他の感染症

以上については、アウトカムに関するデータが存在しなかったため、評価は困難であった。

文献

- 1) Hua LH, Fan TH, Conway D, et al. Discontinuation of disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler*. 2019; 25: 699-708.
- 2) Kaminsky AL, Omorou AY, Soudant M, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments for multiple sclerosis in patients aged over 50 with disease inactivity. *J Neurol*. 2020; 267: 3518-3527.
- 3) Hua LH, Harris H, Conway D, et al. Changes in patient-reported outcomes between continuers and discontinuers of disease modifying therapy in patients with multiple sclerosis over age 60. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 30: 252-256.
- 4) McFaul D, Hakopian NN, Smith JB, et al. Defining benign/burnt-out MS and discontinuing disease-modifying therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e960.
- 5) Schwehr NA, Kuntz KM, Enns EA, et al. Informing medication discontinuation decisions among older adults with relapsing-onset multiple sclerosis. *Drugs Aging*. 2020; 37: 225-235.

CQ3 SPMS 患者に、オファツムマブとシポニモドのいずれが推奨されるか？

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)							
性別	指定なし						
年齢	成人						
疾患・病態	SPMS						
I (Intervention)/C (Comparisons, Controls, Comparators)							
オファツムマブ vs. シボニモド							
O (Outcomes) のリスト							
アウトカム投票結果							
Outcome の内容	益か害か	中央値	重要性	平均 絶対偏差	平均値	min	max
O1 身体障害	益	9	重大	0.37	8.63	7	9
O2 認知機能障害	益	9	重大	0.63	8.37	5	9
O3 全死亡		8	重大	0.79	8.05	4	9
O4 再発	益	8	重大	0.89	7.63	4	9
O5 PML	害	8	重大	0.89	7.63	4	9
O6 QOL（忍容性を含む）		7	重大	1.00	7.05	4	9
O7 その他の感染症	害	7	重大	1.11	6.53	4	9

システマティックレビューレポートのまとめ

CQ3 に関する文献を網羅的に検索した結果、SPMS 患者に対してオファツムマブとシポニモドを直接比較した文献はなく、シポニモドとプラセボを直接比較した RCT が 2 編^{1,2)}、SPMS を含む再発型 MS に対しオファツムマブと teriflunomide を比較した RCT が 1 編³⁾ あった。その他、SPMS 患者に対するシポニモドと他の DMD の効果を非直接的に matching-adjusted indirect comparison (MAIC) の手法を用いて解析したシステマティックレビュー論文を 1 編⁴⁾、オファツムマブと異なる B 細胞除去薬であるリツキシマブおよびそのバイオシミラーや ocrelizumab の導入前後を比較した観察研究 3 編⁵⁻⁷⁾ を参考文献として追加した。さらに今回のシステマティックレビューの対象期間外ではあるが、シポニモドとオファツムマブの比較を試みたシステマティックレビュー論文⁸⁾ が 1 編報告されたために併せて評価を行った。アウトカムごとの採用文献は次頁の表のとおりである。

研究	O1 身体障害	O2 認知機能障害	O3 全死亡	O4 再発	O5 PML	O6 QOL	O7 その他の感染症
RCT							
Kappos 2018 ¹⁾	○		○	○		○	○
Benedict 2021 ²⁾		○					
Hauser 2020 ³⁾	○		○	○		○	○
システマティックレビュー論文 (Samjoo 2021⁸⁾ はシステマティックレビュー対象期間外)							
Samjoo 2020 ⁴⁾	○			○			
Samjoo 2021 ⁸⁾							
観察研究							
Naser Moghadasi 2019 ⁵⁾	○			○		○	○
Airas 2020 ⁶⁾	○			○		○	○
Epstein 2021 ⁷⁾	○					○	○

O1 身体障害

シポニモド関連およびオフアツムマブ関連の RCT を 1 編ずつ^{1,3)} 評価した。前者¹⁾ では、約 3 年間の観察期間中に EDSS で評価した 3 カ月および 6 カ月持続した身体障害進行〔3 month/6 month-confirmed disability progression (3m/6m-CDP)〕のリスクがシポニモド群で有意に低かった (3m-CDP : ハザード比 0.79, 95%CI 0.65~0.95 ; 6m-CDP : ハザード比 0.74, 95%CI 0.60~0.92)。一方、T25FW で評価した 3m-CDP については両群間に差はみられなかった。後者³⁾ においても、EDSS で評価した〔3 month/6 month-confirmed disability worsening (3m/6m-CDW)〕リスクはいずれもオフアツムマブ群で teriflunomide 群より有意に低かった (3m-CDW : ハザード比 0.66, 95%CI 0.50~0.86 ; 6m-CDW : HR 0.68, 95%CI 0.50~0.92)。また 3 カ月持続した障害改善は、両群間で有意差がなかった。

エビデンスの確実性は、シポニモドの SPMS への有用性については **C 弱い** , オファツムマブについては SPMS を含む再発型 MS の RCT データであり、SPMS のみでの評価されておらず、非直接性が非常に深刻であり、**D 非常に弱い** と判断した。

参考 システマティックレビュー論文⁴⁾ で、シポニモドと IFN β -1b, IFN β -1a, ナタリズマブの間接比較がなされ、3m-CDP については IFN β -1a に対して、6m-CDP については、IFN β -1b, IFN β -1a に対してシポニモドの優位性が示されている。

B 細胞除去薬の観察研究 3 編⁵⁻⁷⁾ のうち、2 編^{5,6)} で治療開始前後の EDSS に有意な変化はなく、1 編⁷⁾ では 12 週持続した身体障害進行を呈した患者の割合に治療前後での有意差はなかった。

O2 認知機能障害

シポニモドに関する RCT 1 編²⁾ において、SDMT を用いた評価では、シポニモド群でプラセボ

群より認知機能悪化のリスクが低く（ハザード比 0.79, 95%CI 0.65~0.96）、改善する患者が増加する（ハザード比 1.28, 95%CI 1.05~1.55）結果であった。一方、他の評価指標では有意な差はみられなかった。バイアスリスク、非一貫性を踏まえ、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。一方、オフアツムマブに関して該当アウトカムを評価した文献はなかった。

O3 全死亡

シポニモドおよびオフアツムマブ関連の RCT を 1 編ずつ^{1,3)} 評価した。シポニモドでは 1,099 人中 4 人が¹⁾、オフアツムマブでは 946 人中 0 人が死亡し³⁾、対照薬と比し有意な死亡増加はない一方で、観察期間が限られているため不精確性は深刻であり、オフアツムマブについては非直接性も非常に深刻であることから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O4 再発

シポニモド関連、オフアツムマブ関連の RCT 各 1 編^{1,3)} に加え、システマティックレビュー論文 1 編⁴⁾、B 細胞除去薬の症例集積研究 2 編^{5,6)} を評価した。前者¹⁾ では、治療開始後の初回再発までのリスクや ARR で、シポニモドの有効性が示された（初回再発ハザード比 0.54, 95%CI 0.41~0.70；ARR 0.07 vs. 0.16, 率比 0.45, 95%CI 0.34~0.59）。後者³⁾ においては、ASCLEPIOS I/II の 2 試験を併せたメタ解析でオフアツムマブの有効性を示している（ARR の平均差 -0.128, 95%CI -0.167~-0.089）。エビデンスの確実性は、シポニモドについては **C 弱い**，オフアツムマブは SPMS を対象としていない非直接性を加味し **D 非常に弱い** と判断した。

参考 システマティックレビュー論文⁴⁾ では、シポニモドと IFN β -1b, IFN β -1a, ナタリズマブとの ARR の間接比較を行い、いずれの薬剤とも有意な差はみられなかった。

オフアツムマブ以外の B 細胞除去薬を対象とした症例集積研究 2 編^{5,6)} のうち 1 編では SPMS 患者全体で治療前より治療後に ARR が低下し⁶⁾、残りの 1 編では、疾患活動性を有する SPMS 患者群でのみ治療後に ARR が低下した⁵⁾。

O5 PML

シポニモドとオフアツムマブに関する RCT 2 編^{1,3)} の有害事象報告中には PML の記載はなく、エビデンスは評価できなかった。

O6 QOL（忍容性を含む）

RCT 1 編¹⁾ で、シポニモド群の歩行機能 QOL がプラセボ群に比べて優位な傾向がみられたが有意差はなく、他の QOL 評価もなかった。一方、RCT 2 編^{1,3)} で忍容性につながる有害事象評価を行った。シポニモドはプラセボ群に比し、有害事象全体では 7.2%（95%CI 3.46~10.97）増加する結果であったが、治療中止につながる有害事象および重篤な有害事象はプラセボ群と有意な差は

みられなかった¹⁾。オフアツムマブについては、有害事象、治療中止につながる有害事象、重篤な有害事象いずれも teriflunomide 群と有意差はなかった³⁾。以上より、両薬剤とも明らかな忍容性の低下は示されず、非一貫性には問題ないと判断した。観察期間が不十分である可能性があり、不精確性は深刻であると判断した。以上より、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 B 細胞除去薬の症例集積研究 3 編⁵⁻⁷⁾ では、1 編⁵⁾ でリツキシマブのバイオシミラーを導入した SPMS を含む MS 患者 100 人のうち 70 人に何らかの投与時有害事象（疼痛、疲労、皮膚症状、咽頭刺激症状など）があったと報告されている。1 編⁶⁾ でリツキシマブを投与した SPMS 患者 25 人を平均 1.9 年観察し、41.7% で投与時反応がみられ、1 人が好中球減少のため投与中止となっている。残りの 1 編⁷⁾ では、SPMS 患者 56 人中 13 人（23.2%）で ocrelizumab 投与中止に至っている。

07 その他の感染症

シポニモド関連、オフアツムマブ関連の RCT 各 1 編^{1,3)} に加え、B 細胞除去薬の症例集積研究 3 編⁵⁻⁷⁾ を評価した。シポニモドの RCT¹⁾ では、シポニモド群で 1,099 人中 539 人（49.0%）に感染症の有害事象報告があったが、プラセボ群と有意差はみられなかった。一方で、水痘-帯状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus : VZV）の再活性化はシポニモド群の 2% にみられ、プラセボ群より高かった。オフアツムマブの RCT³⁾ では、ASCLEPIOS I / II いずれの試験においても感染症および重篤な感染症の発症率に対照群と有意差はなかった。いずれの薬剤も対照薬と比し有意な感染症の増加はないという点で非一貫性に問題はないと判断したが、対照薬が異なることに留意する必要がある。観察期間が短い不精確性も踏まえ、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

参考 症例集積研究 3 編⁵⁻⁷⁾ のうちの 1 編⁵⁾ では、リツキシマブのバイオシミラーを導入した SPMS を含む MS 患者 100 人のうち 3 人に、投与 1 カ月で感染症の報告があった。リツキシマブを使用した SPMS 患者 25 人を平均 1.9 年観察した文献⁶⁾ では、10 人（40%）で感染症の報告がなされ、半数が尿路感染症であった。残りの 1 編⁷⁾ では詳細は不明だが、ocrelizumab 開始前後の SPMS 患者における感染症の発生頻度に有意差はなかったと報告している。

最後に、SPMS 患者におけるオフアツムマブとシポニモドの治療効果の比較を試みたシステムティックレビュー論文⁸⁾ を追加で参照したが、本文献に採用された 2 つの RCT^{1,3)} の患者背景が大きく異なることから、治療薬間の比較は不可能との結論に至っている。

文献

- 1) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) : a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391: 1263-1273.
- 2) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. Neurology. 2021; 96: e376-e386.
- 3) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2020; 383: 546-557.

- 4) Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Matching-adjusted indirect treatment comparison of siponimod and other disease modifying treatments in secondary progressive multiple sclerosis. *Curr Med Res Opin.* 2020; 36: 1157-1166.
- 5) Naser Moghadasi A, Darki A, Masoumi P, et al. Evaluating the efficacy and safety of ZytuxTM (Rituximab, AryoGen pharmed) in Iranian multiple sclerosis patients: an observational study. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 36: 101419.
- 6) Airas L, Nylund M, Mannonen I, et al. Rituximab in the treatment of multiple sclerosis in the Hospital District of Southwest Finland. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 40: 101980.
- 7) Epstein S, Fong KT, De Jager PL, et al. Evaluation of ocrelizumab in older progressive multiple sclerosis patients. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 55: 103171.
- 8) Samjoo IA, Worthington E, Haltner A, et al. Indirect comparisons of siponimod with fingolimod and ofatumumab in multiple sclerosis: assessing the feasibility of propensity score matching analyses. *Curr Med Res Opin.* 2021; 37: 1933-1944.

CQ4 AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の再発予防を生物学的製剤で開始することは推奨されるか？

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)							
性別	指定なし						
年齢	小児・成人						
疾患・病態	AQP4 抗体陽性 NMOSD						
その他	なし						
I (Intervention)/C (Comparisons, Controls, Comparators)							
I 生物学的製剤（エクリズマブ/サトラリズマブ/イネビリズマブ/リツキシマブ）							
C 経口副腎皮質ステロイド薬（PSL）、経口免疫抑制薬（アザチオプリン/タクロリムス/ミコフェノール酸モフェチル/シクロスポリン/メトトレキサート/シクロホスファミド）							
O (Outcomes) のリスト							
アウトカム投票結果							
Outcome の内容	益か害か	中央値	重要性	平均絶対偏差	平均値	min	max
O1 再発	益	9	重大	0.42	8.58	5	9
O2 視力障害	益	9	重大	0.47	8.53	7	9
O3 視力障害以外の身体障害	益	9	重大	0.47	8.53	7	9
O4 全死亡		8	重大	0.84	8.00	4	9
O5 その他の感染症（PML を含む）	害	7	重大	1.05	7.11	4	9
O6 QOL（忍容性を含む）		7	重大	1.16	6.79	4	9
O7 髄膜炎菌感染症	害	7	重大	1.53	6.74	2	9

システマティックレビューレポートのまとめ

CQ4 に対するシステマティックレビューの結果、NMOSD 患者に対する生物学的製剤の効果を、対照群と比較検討した RCT が 7 編¹⁻⁷⁾、およびこれらのデータをもとにしたメタ解析論文が 2 編同定された⁸⁻⁹⁾。しかし、CQ4 では既存の免疫抑制薬に対する優位性の検証が必要となるため、上記 RCT のうち 2 編⁶⁻⁷⁾については、対照群における免疫抑制薬治療が行われていないことから除外とし、メタ解析論文 2 編も参考にとどめた。また、AQP4 抗体陰性例が含まれる文献については、可能な限り AQP4 抗体陽性例のデータをもとに各アウトカムデータを解析した。

解析対象とした RCT 5 編¹⁻⁵⁾については、既存の免疫抑制薬治療に対し抵抗性である症例が多数含まれ、治療開始の是非を問う CQ に対する回答が得られなかったため、生物学的製剤と既存の免疫抑制薬を第一選択で用いた場合の治療効果を比較したコホート研究 2 編も併せて解析対象とした¹⁰⁻¹¹⁾。

アウトカムごとの採用文献は次頁の表のとおりである。

研究	O1 再発	O2 視力障害	O3 視力以外の身体障害	O4 全死亡	O5 その他の感染症	O6 QOL	O7 髄膜炎菌感染症
RCT							
Nikoo 2017 ¹⁾	○		○	○	○	○	○
Yamamura 2019 ²⁾	○	○	○	○	○	○	○
Pittock 2019 ³⁾	○		○	○	○	○	○
Zhang 2020 ⁴⁾	○	○	○	○	○	○	○
Tahara 2020 ⁵⁾	○		○	○	○	○	○
Cree 2019 ⁶⁾							
Traboulosee 2020 ⁷⁾							
システマティックレビュー論文							
Xue 2020 ⁸⁾							
Kong 2021 ⁹⁾							
症例集積研究							
Jeong 2016 ¹⁰⁾	○					○	
Poupart 2020 ¹¹⁾	○			○	○	○	

O1 再発

再発に関しては、解析対象とした RCT 5 編¹⁻⁵⁾ すべてに記載があり、これらの文献に含まれる生物学的製剤は、エクリズマブ、サトラリズマブ、リツキシマブ、トシリズマブの 4 剤であった。いずれの報告においても、観察期間中の再発率が生物学的製剤治療群で有意に低く、また、生存曲線による解析を行った 4 編²⁻⁵⁾ においては、初回再発までの期間が生物学的製剤で有意に長いことが確認された。AQP4 抗体陽性例のデータを用いたメタ解析では、上記 5 編における生物学的製剤治療群の再発リスク比は 0.234 (95%CI 0.104~0.530)、生存曲線を用いた解析結果が比較可能な 3 編³⁻⁵⁾ におけるハザード比は 0.140 (95%CI 0.064~0.307) と、いずれも生物学的製剤治療群で再発抑制効果が高いことが確認された。

一方、第一選択での治療効果を、リツキシマブ、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルの 3 剤で比較検討したコホート研究 2 編^{10, 11)} においては、リツキシマブ群を対照とした場合、アザチオプリン群においてハザード比が 1.82 (95%CI 1.1~3.1)¹⁰⁾、ミコフェノール酸モフェチル群においてハザード比が 2.91 (95%CI 1.10~7.70)¹¹⁾ と有意に高いことが示されたが、前者はミコフェノール酸モフェチル群に対して、後者はアザチオプリン群に対して明確な有意性は示されなかった。これらの結果は、生物学的製剤で治療を開始した場合に、再発率を軽減する可能性を示唆するものの、対照群の症例数が少ない、背景因子が揃っていないなどバイアスリスクが非常に深刻であることから、生物学的製剤で開始すべきかという CQ に対して明確な回答は得られなかった。

以上から、生物学的製剤は既存の免疫抑制薬に対し再発予防効果が高いという観点では確からしく、生物学的製剤で治療を開始する有用性は、再発予防の観点から有用であると判断されるが、現時点では解析データの非直接性が深刻であることから、エビデンスの確実性は **B 中** と判断した。

02 視力障害

RCT 2 編^{2,4)}において副次的な解析結果が示されているが、統計学的な検討が乏しく、データのばらつきが大きいいため、本アウトカムについての評価は困難であった。

03 視力障害以外の身体障害

解析対象とした RCT 5 編¹⁻⁵⁾において、治療介入前後の EDSS 変化が解析されている。そのうち 1 編において、生物学的製剤（リツキシマブ）がアザチオプリンに比して、有意な障害進行抑制効果（平均差 -0.540 、95%CI $-0.968 \sim -0.112$ ）を示したと報告されているが、非盲検試験であることからバイアスリスクが高く¹⁾、それ以外の 4 編では有意差を見出せていない。上記 5 文献全体のメタアナリシスでは、平均差 -0.221 （95%CI $-0.391 \sim -0.051$ ）であり、身体障害の抑制効果が確認された。しかしながら、多くの文献において EDSS 変化の評価は AQP4 抗体陰性例の混在したデータであることから、非常に深刻な非直接性が存在すると考えられた。

EDSS 以外の指標としては、12 週時点における confirmed disability progression (CDP) についてトシリズマブ群で 5/59 (8%) に対し、アザチオプリン群で 15/59 (25%) であり、ハザード比 0.288 (95%CI 0.105 $\sim$ 0.795) と生物学的製剤治療群で有意に障害進行例が少なかったこと⁴⁾、Quantification of Optic Nerve and Spinal Cord Impairment (QOSI) スコアにおいて、リツキシマブ群における改善が対照群に比して良好であったこと〔リツキシマブ群 vs. 対照群： -1.16 (95%CI $-2.31 \sim -0.01$) vs. 0.63 (95%CI $-0.62 \sim 1.88$)、 $p=0.033$] などが報告されている⁵⁾。

以上から、身体障害の進行抑制については、生物学的製剤による治療が、既存の免疫抑制薬に比して一定の効果が期待されるものの、現時点では観察期間が十分ではなく、その差が軽微であること、結果の非一貫性が認められることから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

04 全死亡

死亡に関するデータは、解析対象の RCT 5 編¹⁻⁵⁾における総数として、生物学的製剤治療群で 2 例、既存の免疫抑制薬治療群で 1 例死亡例が存在した。これらのメタ解析では、リスク比 1.109 (95%CI 0.241 $\sim$ 5.096) と有意差を認めなかった。観察期間が短く、アウトカム数が少ないことから、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

05 その他の感染症（PML を含む）

感染症全般のデータとしては、解析対象 RCT 5 編¹⁻⁵⁾において、重症感染症数に関する記載があり、またそのうち 2 編において感染症総数についての記載が認められた^{2,4)}。いずれの指標においても、すべての文献において、生物学的製剤治療群と既存の免疫抑制薬治療群に有意差は認められず、重症感染症に関するメタ解析においても、リスク比 0.593 (95%CI 0.302 $\sim$ 1.165) と有意差を認めなかった。しかし、解析対象の文献のうち、3 編^{2,3,5)}については、既存の免疫抑制薬に対

し生物学的製剤を追加した場合の治療効果を検討した介入研究であり、単独での生物学的製剤由来するデータではないことに注意する必要がある。以上から、本アウトカムに関しては、非常に深刻な非直接性が存在すると考えられ、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

06 QOL (忍容性を含む)

QOL に関する文献は、Euro-QOL-5 Dimensions (EQ-5D) による評価が 2 編^{2,3)}、36-Item Short Form Health Survey (SF-36) による評価が 1 編²⁾ 存在した。サトラリズマブと対照群の比較では、EQ-5D および SF-36 の身体的/精神的コンポーネントいずれにおいても、対照群で改善の程度が強かったが、その差は微細であった²⁾。エクリズマブと対照群の比較においては、EQ-5D/visual analog scale (VAS) のいずれでも、エクリズマブ群でやや改善の傾向を示した。ただし、変化は微細であり有意差は認められなかった³⁾。

忍容性に関しては、有害事象をもとに評価を行った。解析対象となった RCT 5 編¹⁻⁵⁾ では、有害事象/深刻な有害事象出現数のいずれにおいても、群間での有意差は認めず、そのメタ解析においても同様であった〔有害事象：リスク比 0.999 (95%CI 0.947~1.054)、深刻な有害事象：リスク比 0.876 (95%CI 0.577~1.331)〕。

以上から、生物学的製剤治療と既存の免疫抑制薬治療では、現時点で QOL および忍容性に大きな差異は存在しないと考えられるが、前治療歴や併用薬の存在、AQP4 抗体陰性例を含むなど非直接性が深刻であり、またデータに非一貫性が存在することから、エビデンスの確実性は **C 弱い** と判断した。

07 髄膜炎菌感染症

髄膜炎菌感染症については、生物学的製剤を用いた RCT 5 編¹⁻⁵⁾ いずれの文献においても、生物学的製剤治療群および対照群の両者において発症報告を認めず、アウトカムの評価は困難であった。

文献

- 1) Nikoo Z, Badihian S, Shaygannejad S, et al. Comparison of the efficacy of azathioprine and rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomized clinical trial. J Neurol. 2017; 264: 2003-2009.
- 2) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of Satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med. 2019; 381: 2114-2124.
- 3) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. N Engl J Med. 2019; 381: 614-625.
- 4) Zhang C, Zhang M, Qiu W, et al. Safety and efficacy of tocilizumab versus azathioprine in highly relapsing neuromyelitis optica spectrum disorder (TANGO) : an open-label, multicentre, randomised, phase 2 trial. Lancet Neurol. 2020; 19: 391-401.
- 5) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Neurol. 2020; 19: 298-306.
- 6) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spec-

- trum disorder (N-MOMentum) : a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 2019; 394: 1352-1363.
- 7) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2020; 19: 402-412.
 - 8) Xue T, Yang Y, Lu Q, et al. Efficacy and safety of monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: evidence from randomized controlled trials. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 43: 102166.
 - 9) Kong F, Wang J, Zheng H, et al. Monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol*. 2021; 12: 652759.
 - 10) Jeong IH, Park B, Kim SH, et al. Comparative analysis of treatment outcomes in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder using multifaceted endpoints. *Mult Scler*. 2016; 22: 329-339.
 - 11) Poupart J, Giovannelli J, Deschamps R, et al. Evaluation of efficacy and tolerability of first-line therapies in NMOSD. *Neurology*. 2020; 94: e1645-e1656.

CQ5 MOGAD 患者に、再発予防治療は推奨されるか?

CQ の構成要素

P (Patients, Problem, Population)							
性別	指定なし						
年齢	小児・成人						
疾患・病態	MOGAD						
I (Intervention)/C (Comparisons, Controls, Comparators)							
再発予防治療開始 vs. 再発予防治療開始せず							
(開始の場合)・副腎皮質ステロイド薬　・免疫抑制薬　・IVIg							
O (Outcomes) のリスト							
アウトカム投票結果							
Outcome の内容	益か害か	中央値	重要性	平均 絶対偏差	平均値	min	max
O1 再発	益	9	重大	0.68	8.32	5	9
O2 身体障害悪化	益	9	重大	1.00	8.00	4	9
O3 感染症	害	6	重要	1.37	6.32	2	9
O4 QOL（忍容性を含む）		6	重要	1.32	6.26	2	9
O5 悪性腫瘍	害	6	重要	1.16	6.00	2	8
O6 骨折	害	6	重要	1.53	5.95	2	9
O7 糖尿病	害	6	重要	1.32	5.84	2	8

システマティックレビューレポートのまとめ

CQ5 で問われた再発予防治療の推奨の是非に関しては、再発予防治療の有無による比較検討を行った後方視的観察研究 3 編¹⁻³⁾ に加え、発症から初回再発までに再発予防治療を開始した早期治療群と無治療を含む非早期治療群を比較した後方視的観察研究 1 編⁴⁾、発症後 3~6 カ月以内に副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬による治療を終了した群と長期治療継続群とを比較した後方視的観察研究 2 編^{5,6)} の、計 6 編を観察研究として解析対象とした。

また、再発予防治療の具体的な薬剤選択肢については、各薬剤を直接比較した研究は検索しえなかったことから、ミコフェノール酸モフェチルと副腎皮質ステロイド薬との併用群を副腎皮質ステロイド薬単剤治療群と比較した前方視的観察研究 1 編⁷⁾ に加え、治療前後を比較した後方視的観察研究について、副腎皮質ステロイド薬 3 編^{1,8,9)}、アザチオプリン 6 編^{1,2,8-11)}、ミコフェノール酸モフェチル 7 編^{1,2,6,8,9,11,12)}、IVIg 3 編^{1,8,11)}、リツキシマブ 11 編^{1,2,6,8-11,13-16)} があり、重複を除くこれら計 13 編を参考文献とした。

研究	O1 再発	O2 身体 障害悪化	O3 感染症	O4 QOL (忍容性を含む)	O5 悪性 腫瘍	O6 骨折	O7 糖尿病
観察研究							
Jarius 2016 ¹⁰⁾	○						
Jurynczyk 2017 ⁵⁾	○						
Hacohen 2018 ¹⁾	○						
Ramanathan 2018 ⁸⁾	○						
Cobo-Calvo 2019 ²⁾	○						
Mao 2019 ¹³⁾	○						
Zhou 2019 ⁹⁾	○						
Albassam 2020 ¹⁴⁾	○	○		○			
Chen 2020 ¹¹⁾	○						
Durozard 2020 ¹⁵⁾	○	○	○	○			
Li 2020 ⁷⁾	○						
Whittam 2020 ¹⁶⁾	○	○	○				
Li 2021 ⁶⁾	○						
Liu 2021 ⁴⁾	○						
Xie 2022 ³⁾	○						
Wang 2021 ¹²⁾	○		○	○			

O1 再発

本アウトカムは文献ごとに対象や解析手法が異なり、データの統合は困難であったため、文献ごとの評価を行った。

成人 MOGAD 患者（本邦 44 症例，ドイツ 24 症例）を対象とし，初発後からの早期再発予防治療開始の有用性を検討した研究⁴⁾においては，初発後再発予防治療開始群では，無治療を含む非早期再発予防治療群と比較して，初回再発までの期間が有意に延長することが示されている（ハザード比 2.62, 95%CI 1.13~6.11, $p=0.025$ ）。ただし，本研究においては，特に本邦の症例において再発率が低く〔再発症例数：日本 16/44 (36.4%) vs. ドイツ 18/24 (75.0%), $p=0.002$ 〕，初発後の治療介入症例数が多い〔日本 23/44 (52.3%) vs. ドイツ 6/24 (25.0%), $p=0.031$ 〕ことから，人種差・地域差によるバイアスを否定できない。一方で，成人 MOGAD 患者の再発例を対象とした研究²⁾においては，無治療群 ($n=59$) に対し，免疫抑制薬治療群 ($n=40$ ；アザチオプリン，ミコフェノール酸モフェチル，リツキシマブ) で再発率が有意に抑制されていた〔無再発率：治療介入群 52.1% vs. 無治療群 19.4%，ハザード比 0.58 (95%CI 0.21~0.77), $p=0.006$ 〕。また，小児および成人の MOGAD 患者において，初発後から副腎皮質ステロイド薬を含む免疫治療を 3~6 カ月以内に中止した群に対し，治療を継続した群で再発率が低かったことが報告されている^{5,6)}。

一方で，小児・成人の MOG 抗体陽性視神経炎患者を対象とした研究³⁾では，治療介入群においてむしろ再発率が高かったこと〔ARR, 中央値 (四分位範囲)：治療群 0.85 (0.56~1.18) vs. 無治

療群 0.50 (0.35~0.87), $p=0.0007$), また, 小児 MOGAD の再発例を対象とした研究¹⁾ では治療群で総再発数が多かったこと〔中央値 (範囲): 治療群 3.0 (1.0~17.0) vs. 無治療群 1.0 (1.0~7.0), $p=0.009$ 〕が報告されている。いずれの文献も治療介入前から発症後全期間の再発を用いて ARR や総再発数の解析が行われており, 前者の研究³⁾ では, 治療介入前と比較して介入後に再発率が有意に低下したが〔ARR, 中央値 (四分位範囲): 介入前 1.75 (0.66~3.35) vs. 介入後 0.00 (0.00~0.58)〕, ベースラインでは明らかに治療介入群の再発率が高く〔pre-ARR, 中央値 (四分位範囲): 治療群 1.75 (0.49~3.69) vs. 無治療群 0.50 (0.35~0.87), $p<0.0001$ 〕, また後者の研究¹⁾ では治療介入群の中に MS 患者の DMD による治療が含まれているなど, 「治療介入群において再発率が高い」と報告したこれら 2 編に関しては, 治療介入群のデータに非常に深刻な複数のバイアスが存在する懸念がある。一方で, これら 2 編の解析結果は, MOGAD では無治療でも再発頻度の低い症例が一定数存在する可能性を示唆するデータとして, 参考にすべきと考えられる。

以上 6 編¹⁻⁶⁾ から, MOGAD に対する再発予防治療は, 再発例では有用である可能性が高いと判断される一方, 無治療でも再発頻度の低い症例の存在が示唆された。MOGAD 全例に初発後から再発予防治療を開始すべきか否かについては, 今回の 6 編からは統合可能なデータがなく, 深刻な非直接性やバイアスリスクを含むため, エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。MOGAD では, 発症年齢, 初発時の臨床表現型, MOG 抗体持続陽性の有無などから総合的に再発予防治療の必要性を判断すべきと考えられるが, 今回の 6 編から治療介入すべき具体的な症例像については明らかにされなかった。

なお, 治療介入を開始する際にどのような薬剤を選択すべきかについては, 直接比較評価した研究が存在しないことから現時点では評価が困難である。

参考 治療薬のうち, ミコフェノール酸モフェチルに関しては, 小児・成人の MOGAD 患者を対象に, 副腎皮質ステロイド薬単剤治療群 ($n=25$) とミコフェノール酸モフェチルと副腎皮質ステロイド薬の併用治療群 ($n=56$) との前方視的観察研究⁷⁾ が存在し, ミコフェノール酸モフェチル併用群のほうがより再発リスクを低減する〔adjusted cox regression model を用いた解析においてハザード比 0.08 (95%CI 0.02~0.28), $p<0.001$, adjusted sensitivity analysis においてハザード比 0.10 (95%CI 0.03~0.33), $p<0.001$ 〕と報告されている。

副腎皮質ステロイド薬 3 編^{1, 8, 9)}, アザチオプリン 5 編^{1, 2, 8, 9, 11)}, ミコフェノール酸モフェチル 7 編^{1, 2, 6, 8, 9, 11, 12)}, IVIg 3 編^{1, 8, 11)}, リツキシマブ 10 編^{1, 2, 6, 8, 9, 11, 13-16)} の後方視的観察研究においては, 治療前後の再発に関して解析がなされていたが, 副腎皮質ステロイド薬 3 編中 1 編⁸⁾ では他の併用薬や単純血漿交換療法 (plasma exchange: PE) などの治療が用いられており, アザチオプリン 5 編中 1 編⁸⁾ では併用療法の有無が不明, 別の 1 編¹¹⁾ には副腎皮質ステロイド薬併用症例が含まれていた。また, ミコフェノール酸モフェチル 7 編中 3 編^{8, 11, 12)}, IVIg 3 編中 2 編^{8, 11)}, リツキシマブ 10 編中 6 編^{1, 8, 10, 11, 13, 16)} では, 副腎皮質ステロイド薬などの併用療法を行っている症例が含まれており, いずれも介入には深刻な非直接性が存在した。

いずれの研究においても各治療薬における治療開始後の再発リスクや ARR については, 治療前と比較して改善を認めていたが, 総じて非直接性やバイアスリスクは深刻であ

り、エビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

O2 身体障害悪化

身体障害悪化をアウトカムとして、治療開始の有無による比較や、治療薬を相互に直接比較評価した観察研究は存在せず、この点に関するエビデンスは評価できなかった。

参考 アザチオプリン 2 編^{1, 2)}、ミコフェノール酸モフェチル 2 編^{1, 2)}、IVIg 1 編¹⁾、リツキシマブ 5 編^{1, 2, 14-16)} の後方視的観察研究の中で治療前後の障害度が比較されていた。治療後の障害度 (EDSS) は、アザチオプリン 1 編¹⁾ で平均 0.1 悪化を、別の 1 編²⁾ では平均 0.18 改善を示し、ミコフェノール酸モフェチル 1 編¹⁾ では平均 0.2 悪化、別の 1 編²⁾ では平均 0.08 改善を示した。IVIg 1 編¹⁾ では 1.0 の改善を示していた。リツキシマブ 5 編中 2 編^{1, 16)} では副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬などの併用療法が行われている症例が含まれていたが、1 編¹⁾ では 0.8 悪化を、残る 4 編^{2, 14-16)} では改善を示していた。いずれも総じてバイアスリスクや不精確性が深刻であり、結果の非一貫性も認められるため、全体としてエビデンスの確実性は **D 非常に弱い** と判断した。

残りのアウトカムのうち、「O3 感染症」「O4 QOL (忍容性を含めて)」については、治療開始の有無による比較や、治療薬を相互に直接比較評価した観察研究は存在せず、この点に関するエビデンスは評価できなかった。「O5 悪性腫瘍」「O6 骨折」「O7 糖尿病」については、いずれの文献中にも、アウトカムに関するデータが存在しなかったため、評価は困難であった。

文献

- 1) Hachohen Y, Wong YY, Lechner C, et al. Disease course and treatment responses in children with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol.* 2018; 75: 478-487.
- 2) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation.* 2019; 16: 134.
- 3) Xie L, Zhou H, Song H, et al. Comparative analysis of immunosuppressive therapies for myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated optic neuritis: a cohort study. *Br J Ophthalmol.* 2022; 106: 1587-1595.
- 4) Liu J, Mori M, Zimmermann H, et al. Anti-MOG antibody-associated disorders: differences in clinical profiles and prognosis in Japan and Germany. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021; 92: 377-383.
- 5) Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017; 140: 3128-3138.
- 6) Li Z, Sun H, Fan X, et al. Clinical and prognostic analysis of autoantibody-associated CNS demyelinating disorders in children in southwest China. *Front Neurol.* 2021; 12: 642664.
- 7) Li S, Ren H, Xu Y, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: a prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e705.
- 8) Ramanathan S, Mohammad S, Tantis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89: 127-137.
- 9) Zhou J, Lu X, Zhang Y, et al. Follow-up study on Chinese children with relapsing MOG-IgG-associated central nervous system demyelination. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 28: 4-10.
- 10) Jarius S, Rupprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of

- 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 280.
- 11) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020; 95: e111-e120.
 - 12) Wang M, Zeng P, Du C, et al. Differential efficacy of mycophenolate mofetil in adults with relapsing myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 53: 103035.
 - 13) Mao L, Yang L, Kessi M, et al. Myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibody diseases in children in central south China: clinical features, treatments, influencing factors, and outcomes. *Front Neurol*. 2019; 10: 868.
 - 14) Albassam F, Longoni G, Yea C, et al. Rituximab in children with myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody and relapsing neuroinflammatory disease. *Dev Med Child Neurol*. 2020; 62: 390-395.
 - 15) Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases. *Ann Neurol*. 2020; 87: 256-266.
 - 16) Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 44: 102251.

中枢神経系炎症性脱髄疾患診療に おける Q&A

1. 中枢神経系炎症性脱髄疾患の急性増悪期の治療の Q&A

Q1-1 MS, NMOSD, MOGAD, ADEM の急性増悪期（初発を含む）はどう治療するか？

● 回答

- いずれの疾患もステロイドパルス治療が第一選択である。症状の改善が乏しい場合は、各疾患により対応が異なり、次のとおりである。
- MS ではステロイドパルス治療を 1～2 コール追加し、それでも奏効しない場合は血漿浄化療法（plasmapheresis : PP）を試みる。
- NMOSD では、早めに PP や IVIg を行う。重症例に対してはできるだけ早く PP を検討する。
- MOGAD や ADEM では、NMOSD に準じて治療を行う。

背景・目的

後遺症を残さないために、できるだけ早く適切な治療を行うことが重要である。

解説・エビデンス

MS では、Miller らのメタ解析で IVMP が神経症候の回復を促進させることが報告され¹⁾、ほかにも多数の RCT で重症度の改善効果が示されている^{2, 3)}。本邦でも MS および NMOSD に対する IVMP の多施設共同調査研究が行われ、EDSS は 0.8 ± 1.1 改善し、神経症候は 79.5% の患者で改善した⁴⁾。PP は、Weiner らが単純血漿交換療法（plasma exchange : PE）の有効性を RCT で証明し⁵⁾、Rodriguez らは IVMP 無効例の半数で PE が有効であったと報告している⁶⁾。

NMOSD, MOGAD, ADEM では、大規模臨床試験は実施されていないが、IVMP が第一選択として行われている^{4, 7-9)}。NMOSD では、Watanabe らが IVMP 無効例で PE が有効であったと報告し¹⁰⁾、Bonnar らは重症急性脊髄炎に対する IVMP は単独よりも PE を追加するほうがより有効であることを示した¹¹⁾。また、発症から 5 日を過ぎると有効例の割合が大きく低下することから、重症例に対しては最初から PE を行うべきだと述べている¹²⁾。IVIg の有効性も示されて

おり¹³⁾、Mimura らは IVMP 抵抗性の急性視神経炎に対する IVIg の有効性を報告している¹⁴⁾。
MOGAD と ADEM の IVMP 無効例も、NMOSD に準じて治療を行う^{8,9)}。

文献

- 1) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Béthoux F, et al. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000; 6: 267-273.
- 2) Filippini G, Brusaferri F, Sibley WA, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; 4: CD001331.
- 3) Burton JM, O'Connor PW, Hohol M, et al. Oral versus intravenous steroids for treatment of relapses in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012; 12: CD006921.
- 4) Yamasaki R, Matsushita T, Fukazawa T, et al. Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2016; 22: 1337-1348.
- 5) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology.* 1989; 39: 1143-1149.
- 6) Rodriguez M, Karnes WE, Bartleson JD, et al. Plasmapheresis in acute episodes of fulminant CNS inflammatory demyelination. *Neurology.* 1993; 43: 1100-1104.
- 7) Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32: 385-394.
- 8) Whittam DH, Karthikeyan V, Gibbons E, et al. Treatment of MOG antibody associated disorders: results of an international survey. *J Neurol.* 2020; 267: 3565-3577.
- 9) Otallah S. Acute disseminated encephalomyelitis in children and adults: a focused review emphasizing new developments. *Mult Scler.* 2021; 27: 1153-1160.
- 10) Watanabe S, Nakashima I, Misu T, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2007; 13: 128-132.
- 11) Bonnan M, Valentino R, Olindo S, et al. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler.* 2009; 15: 487-492.
- 12) Bonnan M, Valentino R, Debeugny S, et al. Short delay to initiate plasma exchange is the strongest predictor of outcome in severe attacks of NMO spectrum disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2018; 89: 346-351.
- 13) Elson L, Panicker J, Mutch K, et al. Role of intravenous immunoglobulin in the treatment of acute relapses of neuromyelitis optica: experience in 10 patients. *Mult Scler.* 2014; 20: 501-504.
- 14) Mimura O, Ishikawa H, Kezuka T, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized controlled, phase III study. *Jpn J Ophthalmol.* 2021; 65: 122-132.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) or (脳脊髄炎-急性散在性/TH or 急性散在性脳脊髄炎/AL)	15,669
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,272
#3	抗 myelin/AL or 抗 ミ エ リ ン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関 連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	835
#4	#1 or #2 or #3	16,310
#5	急性疾患/TH or 急性/AL or 増悪/AL or 発作/AL or (@ 視神経炎/TH or 視神経炎/AL)	482,831
#6	("パルス療法 (薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) or (血液浄化法/TH or 血液浄化/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL) or (Methylprednisolone/TH or メチルプレドニゾン/AL) or IVIG/AL or IVMP/AL or (Steroids/TH or ステロイド/AL) or (副腎皮質ホルモン/TH or 副腎皮質ホルモン/AL)	790,470
#7	(再発/TH or 再発/AL) or 治療反応/AL	253,589

#8 #4 and #5 and #6 and #7	336
#9 (#8) and (DT=1990: 2021)	334

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [mh] OR "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab] OR acute disseminated encephalomyelitis* [tiab]	103,545
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,563
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,100
#4 #1 and #2 and #3	104,816
#5 "Optic Neuritis" [mh: noexp] OR optic neuritis* [tiab] OR "Acute Disease" [mh] OR acute phase* [tiab] OR acute onset* [tiab] OR acute stage* [tiab] OR acute optic* [tiab] OR acute relapse* [tiab] OR attack* [tiab] OR exacerbat* [tiab] OR neurological symptom* [tiab]	542,935
#6 "Methylprednisolone" [mh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" [mh] OR "Plasmapheresis" [mh] OR "Plasma Exchange" [mh] OR "Steroids" [mh] OR "Adrenal Cortex Hormones" [mh] OR methylprednisolone* [tiab] OR IVMP [tiab] OR intravenous immunoglobulin* [tiab] OR IVIG [tiab] OR plasma exchange* [tiab] OR plasma apheresis* [tiab] OR steroid* [tiab] OR adrenal cortex hormone* [tiab]	1,124,437
#7 "Recurrence" [mh] OR recurren* [tiab] OR relapse* [tiab] OR treatment response* [tiab] OR follow-up* [tiab]	1,727,466
#8 #4 and #5 and #6 and #7	827
#9 #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	791

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,761
#2 ("multiple sclerosis" OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*)) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,184
#3 #1 or #2	11,197
#4 [mh ^"Optic Neuritis"] OR [mh "Acute Disease"]	9,791
#5 ((acute NEAR/2 (phase* OR onset* OR stage* OR optic* OR relapse*)) OR attack* OR exacerbat* OR (neurological NEAR/2 symptom*) OR "optic neuritis") : ti, ab, kw	42,425
#6 #4 or #5	50,758
#7 [mh "Methylprednisolone"] OR [mh "Immunoglobulins, Intravenous"] OR [mh "Plasmapheresis"] OR [mh "Plasma Exchange"] OR [mh "Steroids"] OR [mh "Adrenal Cortex Hormones"]	64,141
#8 (methylprednisolone* OR IVMP OR "intravenous immunoglobulin" OR IVIG OR (plasma NEXT (exchange* OR apheresis*)) OR steroid* OR "adrenal cortex hormone") : ti, ab, kw	38,814
#9 #7 or #8	92,095
#10 [mh "Recurrence"]	12,517
#11 (recurren* OR relapse* OR (treatment NEAR/2 response*) OR "follow-up") : ti, ab, kw	343,123
#12 #10 or #11	343,171
#13 #3 and #6 and #9 and #12	172
#14 pubmed: an	730,173
#15 #13 not #14	90
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	84

重要な文献をハンドサーチで追加した。

急性増悪期の治療は MS および NMOSD の長期予後に影響するか？

● 回答

MS や NMOSD の急性増悪期治療として IVMP や高用量経口副腎皮質ステロイド薬投与、単純血漿交換療法（plasma exchange：PE）などが行われ 1 年程度の短期間では有効性が報告されているが、それらの長期予後への影響はまだ示されていない。

背景・目的

MS や NMOSD の急性増悪期治療が長期予後へ与える影響の検討を行った。

解説・エビデンス

Sellebjerg らは、51 例の MS 患者に対して、高用量経口副腎皮質ステロイド薬による RCT を行った。その結果、EDSS で評価した重症度が 1 年後でも改善を示した患者が多く（ $p=0.04$ ）、改善の程度も実薬群でわずかに勝っていた（ $p=0.03$ ）ものの、再発回数には差がなく、DMD が開始された患者もあり、正確な評価は困難であった¹⁾。視神経炎については、米国の視神経炎研究班（Optic Neuritis Study Group）が急性視神経炎を IVMP 群、経口副腎皮質ステロイド薬群、プラセボ群の 3 群に分けて RCT を行った。IVMP 群はプラセボ群に対して有意に視機能の回復が早まったが、その差は年数が経つにつれ次第に減少した²⁾。5 年後には、両者の視機能の回復と MS への移行率は有意差がなくなった³⁾。また、RRMS 再発に対する PE の効果を証明した RCT においても、効果は 1 年後までは継続しなかった⁴⁾。近年でも、38 人の急性期副腎皮質ステロイド薬治療不応性の中等度～重度の MS 再発に対して、PE と偽の処置を比較した RCT では、6 カ月目までの PE 群の EDSS 改善が報告されており、視神経炎においてその効果が強かったとしているものの、長期予後への効果は不明である⁵⁾。AQP4 抗体陽性 NMOSD 患者の、急性増悪期における IVMP に PE を追加する効果を後方視的に観察した研究では、1 年後までに PE を追加した群が 3 割多くもとの EDSS レベルに戻ったと報告している⁶⁾。別の研究では、同様の検討を小規模の患者群を対象に RCT で評価し、PE を追加した群が 6 カ月目までに有意な EDSS 改善を示したことが報告されているものの⁷⁾、前方視的な長期予後の検討が待たれる。

文献

- 1) Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology*. 1998; 51: 529-534.

- 2) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, et al. A randomized, controlled trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. N Engl J Med. 1992; 326: 581-588.
- 3) The Optic Neuritis Study Group. Visual function 5 years after optic neuritis: experience of the Optic Neuritis Treatment Trial. Arch Ophthalmol. 1997; 115: 1545-1552.
- 4) Weiner HL, Dau PC, Khatri BO, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. Neurology. 1989; 39: 1143-1149.
- 5) Brochet B, Deloire M, Germain C, et al. Double-blind, randomized controlled trial of therapeutic plasma exchanges vs sham exchanges in moderate-to-severe relapses of multiple sclerosis. J Clin Apher. 2020; 35: 281-289.
- 6) Abboud H, Petrak A, Mealy M, et al. Treatment of acute relapses in neuromyelitis optica: steroids alone versus steroids plus plasma exchange. Mult Scler. 2016; 22: 185-192.
- 7) Songthammawat T, Srisupa-Olan T, Siritho S, et al. A pilot study comparing treatments for severe attacks of neuromyelitis optica spectrum disorders: intravenous methylprednisolone (IVMP) with add-on plasma exchange (PLEX) versus simultaneous IVMP and PLEX. Mult Scler Relat Disord. 2020; 38: 101506.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビッ病/AL or NMOSD/AL	3,252
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4 #1 or #2 or #3	13,590
#5 予防接種/TH or ワクチン/AL or 予防接種/AL	61,155
#6 #4 and #5	78
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	75

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,494
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,511
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,082
#4 #1 or #2 or #3	92,981
#5 "Immunization Programs" [mh] OR "Immunization" [mh: noexp] OR "Vaccination" [mh]	146,508
#6 #4 and #5	594
#7 #6 AND (humans [Filter]) AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	351

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Vaccination"]	2,661
#5 vaccin*: ti,ab,kw	27,171
#6 #4 or #5	27,171
#7 #3 and #6	101
#8 pubmed: an	727,215

#9 #7 not #8
#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials

69
67

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q
&
A

Q
1
2

2. MS の再発予防・進行抑制治療の Q&A

2-1. 再発予防・進行抑制治療開始

Q2-1-1 MS 患者はいつ DMD を開始すべきか？

● 回答

- MS の診断後、速やかに DMD を開始する。
- CIS への DMD を考慮してもよい。

背景・目的

MS 治療の根幹は、早期の治療介入による再発抑制と進行抑制である。

解説・エビデンス

システマティックレビュー^{1,2)} およびビッグデータ解析³⁾ からは、DMD の種類にかかわらず、MS 診断後の治療開始時期が早期であればあるほど再発回数および身体障害進行が抑制されることが示された。システマティックレビュー²⁾ では、CIS への DMD 導入がその後の MS への進展を抑制することが示され、さらに、IFN β 導入後 11 年の経過観察⁴⁾ により、CIS への IFN β 導入が身体障害進行抑制に寄与することが確認された。ただし、これらの論文における CIS の診断は McDonald 診断基準 2010 に基づいており、現行の McDonald 診断基準 2017 では、MS と診断される例が多く含まれる点に注意を要する。また、本邦においては CIS に対しての DMD の保険適用はない（2023 年 7 月現在）。

文献

- 1) Filippini G, Del Giovane C, Clerico M, et al. Treatment with disease-modifying drugs for people with a first clinical attack suggestive of multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2017; 4: CD012200.
- 2) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Comprehensive systematic review summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2018; 90: 789-800.
- 3) Iaffaldano P, Lucisano G, Butzkueven H, et al. Early treatment delays long-term disability accrual in RRMS: results from the BMSD network. Mult Scler 2021; 27: 1543-1555.

- 4) Kappos L, Edan G, Freedman MS, et al. The 11-year long-term follow-up study from the randomized BENEFIT CIS trial. *Neurology*. 2016; 87: 978-987.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL or "clinically-isolated syndrome"/AL	11,025
#2 疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL	3,452
#3 時間因子/TH or 治療までの期間/TH or タイミング/TH	25,541
#4 開始/AL or 導入/AL or タイミング/AL or timing/AL or 早期/AL	568,429
#5 #3 or #4	587,728
#6 #1 and #2 and #5	46
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	46

PubMed 検索：11990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab] OR clinically-isolated syndrome* [tiab]	89,777
#2 disease-modif* [tiab]	21,970
#3 "Time-to-Treatment" [mh] OR "Time Factors" [mh]	1,221,754
#4 timing* [tiab] OR starting* [tiab] OR early treatment* [tiab] OR delayed treatment* [tiab] OR treatment start* [tiab] OR treatment induction* [tiab]	357,874
#5 #3 or #4	1,539,821
#6 #1 and #2 and #5	417
#7 #6 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	410

The Cochrane Library 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis" OR "clinically-isolated syndrome") : ti, ab, kw	10,802
#3 #1 or #2	10,802
#4 (disease NEXT modif*) : ti, ab, kw	4,118
#5 [mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"]	66,436
#6 (timing* OR starting* OR ((early OR delayed) NEAR/2 treatment*) OR (treatment NEAR/2 (start* OR induction*))) : ti, ab, kw	54,853
#7 #5 or #6	117,902
#8 #3 and #4 and #7	91
#9 pubmed: an	727,215
#10 #8 not #9	65
#11 #8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	63

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q2-1-2 MS の DMD はどのように開始すべきか？

●回答

個々の患者で再発頻度、MRI 活動性、診断時の EDSS や脳萎縮を含む予後不良因子、患者の生活背景や価値観などに配慮して、DMD を選択する。予後不良と考えられる患者では、有効性の高い DMD から開始することが望ましい。予後が良好と考えられる場合には、より安全性の高い DMD から開始することを考慮してもよい。具体的な予後不良因子については Q5-2 [→p.206] を参照されたい。

背景・目的

近年の DMD の開発によって、MS の治療選択肢は大幅に増えたが、DMD の選択の指針となるエビデンスは乏しい。疾患修飾療法を開始する際に、どの DMD を選択するべきかを明らかにする。

解説・エビデンス

MS 患者は、発症早期から、認知機能、精神的健康、QOL や労働能力に著しい影響を受ける。疾患の進行とともに身体障害が蓄積し、患者本人や家族にとって大きな負担となるのみならず、経済的な損失をもたらす。そのため、MS の治療目標は、発症初期から脳や脊髄の組織を保護し、生涯にわたって脳の健康を最大限に維持することである¹⁾。2000 年以降の有効性の高い DMD の登場や治療戦略の変化に伴って、MS の臨床経過が明らかに好転していることが確認されている²⁾。

DMD を新規に導入するにあたって、従来は、長期の安全性の観点から IFN β 、GA を含むベースライン薬から開始し、その上で治療効果を判定して、無効もしくは効果不十分と判断された場合に、より高い治療効果を期待できる第二、第三選択薬に切り替える、いわゆる escalation therapy が基本と考えられていた。フィンゴリモドやナタリズマブなどの有効性の高い DMD から開始する early intensive therapy は、疾患活動性が高い一部の患者に用いられる治療であった。しかし、従来の escalation therapy と比較して、early intensive therapy のほうが、身体障害の進行を有意に抑制できることがリアルワールドエビデンスで示され^{3, 4)}、MS の治療の考え方は大きく変化してきた。

29 カ国 105 施設の MS 患者からリアルワールドデータを収集した MSBase を含む 3 つの情報源から収集した 44,217 人の臨床データを用いて行われた国際的な観察コホート研究で、最初にフィンゴリモド、アテムツマブ、ナタリズマブを投与された患者 ($n=235$) は、最初に IFN β または GA を投与された患者 ($n=380$) と比較して、SPMS に移行するリスクが有意に低いことが示された⁵⁾。さらに、フィンランドの MS レジストリによる RRMS 患者の調査では、有効性の高い DMD (ナタリズマブ、アテムツマブ、ocrelizumab またはリツキシマブ) で治療を開始した群では、中程度の有効性の DMD (IFN β 、GA、teriflunomide または DMF) で治療を開始して疾患活動性に基づいてよ

り治療効果の高い薬に切り替えた群と比較して、5年後に身体障害の進行と再発のリスクが大幅に減少することが示された⁶⁾。

このように、従来の escalation therapy では、DMD の効果を最大限に発揮できる機会を逃してしまう可能性があるため、予後不良と考えられる患者では、有効性の高い DMD から開始することが望ましい。一方で、有効性の高い DMD では PML などの致死的な副作用をきたす可能性があるため、予後が良好と考えられる患者では、より安全性の高い DMD から開始することを考慮してもよい。DMD の選択は、再発頻度、重症度、回復の程度、MRI 上の病変の数や部位および活動性の造影病変の存在などの疾患活動性、身体障害の程度、脳萎縮、DMD の有効性と安全性、投与経路、アドヒアランス、忍容性などを考慮して、個々の患者で決定する必要がある。また個々の患者の年齢や生活背景、併存疾患や価値観などを患者と医師の間で共有したうえで、治療の必要性や各 DMD の特徴、特に有効性と安全性を十分に患者に説明し、患者の理解と同意を得て慎重に DMD を選択しなければならない^{1, 7-10)}。

回答を臨床に用いる際の注意点

DMD の選択の指針となるバイオマーカーがなく、エビデンスが乏しいこと、個々の患者における DMD の治療効果を正確に予測できないこと、副作用のリスクおよび許容度が患者ごとに異なることなどが意思決定を複雑にしている。初期の DMD をより合理的に選択するためには、RCT や観察研究によるエビデンスの蓄積が必要である。現在、early intensive therapy と escalation therapy の有用性を検証するための RCT として、脳体積の減少に及ぼす影響を評価することを目的とした DELIVER-MS 試験¹¹⁾、および中期的な身体障害リスクに与える影響を評価することを主要目的の 1 つとした TREAT-MS 試験が進行中である¹²⁾。

文献

- 1) Giovannoni G, Butzkueven H, Dhib-Jalbut S, et al. Brain health: time matters in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2016; 9 (Suppl 1) : S5-S48.
- 2) Capra R, Cordioli C, Rasia S, et al. Assessing long-term prognosis improvement as a consequence of treatment pattern changes in MS. *Mult Scler*. 2017; 23: 1757-1761.
- 3) Harding K, Williams O, Willis M, et al. Clinical outcomes of escalation vs early intensive disease-modifying therapy in patients with multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2019; 76: 536-541.
- 4) Iaffaldano P, Lucisano G, Caputo F, et al. Long-term disability trajectories in relapsing multiple sclerosis patients treated with early intensive or escalation treatment strategies. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 17562864211019574.
- 5) Brown JW, Coles A, Horakova D, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA*. 2019; 321: 175-187.
- 6) Hänninen K, Viitala M, Atula S, et al. Initial treatment strategy and clinical outcomes in Finnish MS patients: a propensity-matched study. *J Neurol*. 2022; 269: 913-922.
- 7) Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*. 2019; 15: 287-300.
- 8) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90: 777-788.
- 9) Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al.ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treat-

- ment of people with multiple sclerosis. Mult Scler. 2018; 24: 96-120.
- 10) Wiendl H, Gold R, Berger T, et al. Multiple Sclerosis Therapy Consensus Group (MSTCG) : position statement on disease-modifying therapies for multiple sclerosis (white paper). Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 17562864211039648.
 - 11) Ontaneda D, Tallantyre EC, Raza PC, et al. Determining the effectiveness of early intensive versus escalation approaches for the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis: The DELIVER-MS study protocol. Contemp Clin Trials. 2020; 95: 106009.
 - 12) Simpson A, Mowry EM, Newsome SD. Early aggressive treatment approaches for multiple sclerosis. Curr Treat Options Neurol. 2021; 23: 19.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	11,024
#2 疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or 免疫療法/AL	80,696
#3 時間因子/TH or 治療までの期間/TH or タイミング/TH or オーダーメイド医療/TH or 投薬計画/TH	100,678
#4 escalation/AL or induction/AL or intensive/AL or 開始/AL or 導入/AL or タイミング/AL or timing/AL or 早期/AL or 個別/AL	602,674
#5 #3 or #4	682,434
#6 (予後/TH or 予後/AL) or 進行/AL or 移行/AL	1,157,710
#7 #1 and #2 and #5 and #6	54
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	53

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,790
#2 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	313,830
#3 escalation* [tiab] OR induction* [tiab] OR early intensive* [tiab] OR personalized* [tiab] OR initial treatment* [tiab] OR recommendation* [tiab] OR treatment decision* [tiab] OR timing* [tiab] OR "Time-to-Treatment" [mh] OR "Time Factors" [mh] OR "Precision Medicine" [mh]	2,232,581
#4 "Prognosis" [mh: noexp] OR "Disease Progression" [mh: noexp] OR prognos* [tiab] OR progressi* [tiab] OR convers* [tiab] OR treatment efficacy* [tiab] OR treatment response* [tiab]	2,213,869
#5 #1 and #2 and #3 and #4	720
#6 #5 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	696

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis") : ti,ab,kw	10,775
#3 #1 or #2	10,775
#4 [mh "Immunologic Factors"]	8,503
#5 ((disease NEXT modif*) OR immunosuppress*) : ti, ab, kw	18,964
#6 #4 or #5	22,130
#7 [mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"] OR [mh "Precision Medicine"]	66,870
#8 (escalation* OR induction* OR (early NEAR/2 intensive*) OR personalized* OR (initial NEAR/2 treatment*) OR recommendation* OR (treatment NEAR/2 decision*) OR timing*) : ti, ab, kw	108,360
#9 #7 or #8	169,399
#10 [mh ^"Prognosis"] OR [mh ^"Disease Progression"]	20,450
#11 (prognos* OR progressi* OR convers* OR (treatment NEAR/2 (efficacy* OR response*))) : ti, ab, kw	169,991
#12 #10 or #11	169,991
#13 #3 and #6 and #9 and #12	108
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	34
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	30

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q2-1-3 SPMS の治療はどのように行うべきか？

● 回答

- ・再発や画像上で活動性を認める SPMS に対しては早期から DMD を導入する。
- ・わが国で SPMS を適応症とする DMD にはオファツムマブとシボニモドがある。

背景・目的

SPMS に有効性が確認された DMD は数が少ないうえ、RRMS と比較すると障害進行抑制効果も小さいことが多い。特に、再発や画像上の活動性が明らかでない SPMS での治療効果はより限定的である。

解説・エビデンス

MSBase に登録された SPMS 1,621 例を解析した結果、二次性進行期の障害進行は二次性進行期における再発の有無と関係し、二次性進行期に再発のあった患者では DMD 治療を継続することで障害の進行リスクが低下した一方で、再発のなかった患者では DMD 治療による障害進行リスクの低下は明らかでなかったことが報告されている¹⁾。さらに、抗炎症作用を主な作用機序とする既存の DMD では、SPMS の再発予防効果は期待できても、再発によらない障害の進行抑制は期待できないことも指摘されている^{2,3)}。現在、本邦において SPMS を適応症として承認された DMD にはオファツムマブとシボニモドがあるが、いずれも主な作用機序は抗炎症作用である。したがって、これらの薬剤の治療効果を最大限に引き出すためには、再発や画像上で活動性を認める早期から使用を開始すべきである。

本邦では未承認の teriflunomide を対照薬として、オファツムマブの再発型 MS に対する安全性と有効性を検証した 2 つの第Ⅲ相臨床試験（ASCLEPIOS I/Ⅱ）には、疾患活動性を有する SPMS が合わせて全体の約 5%（全参加者 1,882 例中 108 例が SPMS）組み入れられた⁵⁾。2 つの臨床試験を併合してサブグループ解析した結果、teriflunomide 群と比較してオファツムマブ群では、疾患活動性を有する SPMS 患者の ARR が低く（ $p=0.212$ ）、EDSS で評価した 6 カ月持続する身体機能障害増悪の発現リスクが低かった（ $p=0.228$ ）⁶⁾。しかし、いずれも統計学的に有意差はなく、解析対象例も少なく有効性を示すエビデンスとしては十分でない。

SPMS を対象としたシボニモドの第Ⅲ相国際共同プラセボ対照試験（EXPAND 試験）⁴⁾ では、シボニモド投与によって EDSS で評価した 3 カ月および 6 カ月持続する身体機能障害の進行リスクが 21% と 26%、それぞれ有意に低下した。また、脳容積減少の有意な抑制効果や SDMT で評価した認知機能の改善効果も確認された。しかし、T25FW で評価した下肢機能に対する効果は確認されなかった。若年者、罹病期間が短い、EDSS で評価した障害度が低い、再発や画像上の活動性を認める患者で治療効果が高かったことも示されている。一方で、EXPAND 試験では対象患者の半

数以上が EDSS $\geq$ 6.0 であったにもかかわらず、半数の患者が車椅子生活（EDSS $\geq$ 7.0）になるまでの期間が約 4 年延長する効果も確認された。

文献

- 1) Lizak N, Malpas CB, Sharmin S, et al. Association of sustained immunotherapy with disability outcomes in patients with active secondary progressive multiple sclerosis. JAMA Neurol. 2020; 77: 1398-1407.
- 2) Lorscheider J, Jokubaitis VG, Spelman T, et al. Anti-inflammatory disease-modifying treatment and short-term disability progression in SPMS. Neurology. 2017; 89: 1050-1059.
- 3) Roos I, Leray E, Casey R, et al. Effects of high- and low-efficacy therapy in secondary progressive multiple sclerosis. Neurology. 2021; 97: e869-e880.
- 4) Kappos L, Bar-Or A, Cree BAC, et al. Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) : a double-blind, randomised, phase 3 study. Lancet. 2018; 391: 1263-1273.
- 5) Hauser SL, Bar-Or A, Cohen JA, et al. Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. N Engl J Med. 2020; 383: 546-557.
- 6) European public assessment report (EPAR) Kesimpta [Internet]. Amsterdam: European Medicines Agency; 2021 Jan 28. [2023 年 2 月 15 日最終アクセス]
https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/kesimpta-epar-public-assessment-report_en.pdf

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- | | |
|---|---------|
| #1 (多発性硬化症・慢性進行性/TH or 二次性進行型多発性硬化症/AL or 二次進行型多発性硬化症/AL or SPMS/AL or "secondary progressive multiple sclerosis"/AL) | 109 |
| #2 免疫学的因子/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL | 452,001 |
| #3 (Natalizumab/TH or natalizumab/AL) or (Alemtuzumab/TH or alemtuzumab/AL) or (Mitoxantrone/TH or mitoxantrone/AL) or (Ocrelizumab/TH or ocrelizumab/AL) or (Rituximab/TH or rituximab/AL) or (Cladribine/TH or cladribine/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL) or ("Interferon-Beta"/TH or "interferon beta"/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "glatiramer acetate"/AL) or (Teriflunomide/TH or teriflunomide/AL) | 18,395 |
| #4 #2 or #3 | 452,621 |
| #5 #1 and #4 | 44 |
| #6 (#5) and (DT=1990: 2021) | 44 |

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

- | | |
|---|-----------|
| #1 "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive" [mh] OR "secondary progressive multiple sclerosis" [tiab] OR SPMS [tiab] | 3,957 |
| #2 natalizumab* [tiab] OR alemtuzumab* [tiab] OR mitoxantrone* [tiab] OR ocrelizumab* [tiab] OR rituximab* [tiab] OR cladribine* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR interferon beta* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab] OR teriflunomide* [tiab] | 44,279 |
| #3 "Interferon-beta" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Cladribine" [mh] OR "Mitoxantrone" [mh] OR "Alemtuzumab" [mh] OR "Natalizumab" [mh] OR "Rituximab" [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh] OR "ocrelizumab" [nm] OR "teriflunomide" [nm] | 38,367 |
| #4 "Immunologic Factors" [mh] OR disease-modify* [tiab] | 195,339 |
| #5 #2 or #3 or #4 | 237,801 |
| #6 "Recurrence" [mh] OR "Disease Progression" [mh] OR "Time-to-Treatment" [mh] OR "Time Factors" [mh] | 1,563,397 |
| #7 relapse* [tiab] OR recurrent* [tiab] OR disability progressi* [tiab] OR timing* [tiab] OR disease activit* [tiab] | 937,472 |
| #8 #6 or #7 | 2,304,365 |

#9 #1 and #5 and #8	491
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	484
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis, Chronic Progressive"]	279
#2 ("secondary progressive multiple sclerosis" OR SPMS) : ti, ab, kw	645
#3 #1 or #2	815
#4 [mh "Immunologic Factors"] OR [mh "Interferon-beta"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Cladribine"] OR [mh "Mitoxantrone"] OR [mh "Alemtuzumab"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Rituximab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"]	10,910
#5 ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR alemtuzumab* OR mitoxantrone* OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "interferon beta" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*) : ti, ab, kw	14,153
#6 #4 or #5	21,797
#7 [mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Time-to-Treatment"] OR [mh "Time Factors"]	82,748
#8 (relapse* OR recurren* OR (disability NEAR/2 progressi*) OR timing* OR (disease NEAR/2 activit*)) : ti, ab, kw	124,773
#9 #7 or #8	189,934
#10 #3 and #6 and #9	208
#11 pubmed: an	730,173
#12 #10 not #11	114
#13 #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	106

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q2-1-4 PPMS の治療はどのように行うべきか？

● 回答

本邦では PPMS 患者に対して有効性を示す DMD は承認されていない。歩行障害、痙縮、痛み・しびれ、排尿・排便障害などに対して、対症療法やリハビリテーションを行う。

背景・目的

PPMS には有効な治療がない状況が長く続いたが、近年、ocrelizumab の有効性が証明され、欧米を中心に使用されている。一方、本邦では PPMS に特化して上市された DMD はない。

解説・エビデンス

PPMS は、発症時から再発がないにもかかわらず障害進行が 1 年間以上認められ、①脳室周囲、皮質もしくは皮質近傍、テント下のうち少なくとも 1 領域で T₂ 高信号病変が認められる、②脊髄に 2 カ所以上の T₂ 高信号病変が認められる、③脳脊髄液 OB が陽性、のうち 2 つ以上を満たすことで診断される (McDonald 診断基準 2017)¹⁾。PPMS では、炎症病態に加え、軸索変性、ミクログリア活性化、ミトコンドリア障害、酸化副生成物、グルタミン酸興奮毒性などの病態が複雑に絡み合っていると想定されているが²⁾、その詳細はいまだ明らかにされておらず、有効な治療がない状況が長く続いた³⁾。近年、ocrelizumab の有効性が証明され、2017 年以降順次、PPMS に対してエビデンスを有する DMD として FDA と欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA) に承認されている。さらに今後も新たな DMD の開発が期待されている。これまでの代表的な RCT は以下のとおりである^{2,4,5)}。

① ORATORIO 試験⁶⁾

- ocrelizumab およびプラセボ対照 (合計 732 人)
- 試験対象患者基準概要：年齢 18～55 歳、EDSS 3.0～6.5、脳脊髄液 OB 陽性条件要
- 造影病変を有する対象者：プラセボ群 24.7%、ocrelizumab 群 27.5%
- 主要評価項目である 12 週および 24 週持続する障害進行 (confirmed disability progression : CDP) リスクを有意に抑制した [ハザード比 0.76 (95%CI 0.59～0.98, $p=0.04$)]。

② PROMiSe 試験⁷⁾

- GA、プラセボ対照、943 人
- 試験対象患者基準概要：年齢 30～65 歳、EDSS 3.0～6.5、脳脊髄液 OB 陽性条件不要
- 造影病変を有する対象者：14.1%
- 主要評価項目 (time to sustained one-step disability progression) を満足せず [ハザード比 0.87 (95%CI 0.71～1.71, $p=0.18$)]。

③ OLYMPUS 試験⁸⁾

- ・リツキシマブ、プラセボ対照、439 人
- ・試験対象患者基準概要：年齢 18～65 歳，EDSS 2.0～6.5，脳脊髄液 OB 陽性条件要
- ・造影病変を有する対象者：24.5%
- ・主要評価項目（time to sustained disability progression）を満足せず〔ハザード比 0.77（95%CI 0.55～1.09， $p=0.14$ ）〕。

④ INFORMS 試験⁹⁾

- ・フィンゴリモド、プラセボ対照、970 人
- ・試験対象患者基準概要：年齢 25～65 歳，EDSS 3.5～6.0，MRI 条件を満たせば脳脊髄液 OB 陽性条件不要
- ・造影病変を有する対象者：13%
- ・主要評価項目（CDP，T25FW，9HPT いずれかの 20% 改善）を満足せず〔ハザード比 0.95（95%CI 0.80～1.12， $p=0.54$ ）〕。

これらのエビデンスを基盤に，欧州多発性硬化症会議（European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis：ECTRIMS）/欧州神経学会（European Academy of Neurology：EAN）ガイドライン⁴⁾では推奨 8「PPMS 患者に ocrelizumab 治療を検討する（弱い推奨）」，米国神経学会（American Academy of Neurology：AAN）診療ガイドライン⁵⁾では推奨 17「有益性を上回るリスクがなければ，PPMS 患者に ocrelizumab を提供すべきである（レベル B 推奨）」を提案している。

一方，本邦では PPMS に特化して上市された DMD はない。フィンゴリモド⁹⁾，GA⁷⁾，IFN β ¹⁰⁾は，PPMS に対する RCT（システマティックレビューを含む）で主要評価項目（障害進行抑止）を満たさないが，疾患活動性（MRI 上）の抑止効果を示している⁵⁾。高い疾患活動性を伴う PPMS¹¹⁾の一部では，有益性を上回るリスクがなく，患者の希望があれば，DMD の使用が検討されることがある。

歩行障害，痙縮，痛み・しびれ，排尿・排便障害，疲労，うつ，認知機能障害などに対して，対症療法やリハビリテーションを行う。

文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 162-173.
- 2) Ontaneda D. Progressive multiple sclerosis. *Continuum (Minneapolis)*. 2019; 25: 736-752.
- 3) Thompson AJ, Carroll W, Ciccarelli O, et al. Charting a global research strategy for progressive MS—An international progressive MS Alliance proposal. *Mult Scler*. 2022; 28: 16-28.
- 4) Montalban X, Gold R, Thompson AJ, et al. ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24: 96-120.
- 5) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90: 777-788.
- 6) Montalban X, Hauser SL, Kappos L, et al. Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2017; 376: 209-220.
- 7) Wolinsky JS, Narayana PA, O'Connor P, et al. Glatiramer acetate in primary progressive multiple sclerosis: results of a multinational, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Neurol*.

- 2007; 61: 14-24.
- 8) Hawker K, O'Connor P, Freedman MS, et al. Rituximab in patients with primary progressive multiple sclerosis: results of a randomized double-blind placebo-controlled multicenter trial. *Ann Neurol*. 2009; 66: 460-471.
 - 9) Lublin F, Miller DH, Freedman MS, et al. Oral fingolimod in primary progressive multiple sclerosis (INFORMS) : a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 1075-1084.
 - 10) Rojas JI, Romano M, Ciapponi A, et al. Interferon beta for primary progressive multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010; 1: CD006643.
 - 11) Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*. 2014; 83: 278-286.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- | | |
|---|-----------|
| #1 (一次/AL and 進行/AL and 多発性硬化症/AL) or "primary progressive multiple sclerosis"/AL or PPMS/AL | 50 |
| #2 治療/AL or 療法/AL or (Ocrelizumab/TH or オクレリズマブ/AL or ocrelizumab/AL) or ("B cell depletion"/AL or B 細胞枯渇/AL) or ("Interferon-Beta"/TH or インターフェロンβ/AL or "interferon beta"/AL) | 5,256,707 |
| #3 #1 or #2 | 24 |
| #4 (#3) and (DT=1990: 2021) | 24 |

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

- | | |
|--|-----------|
| #1 Search "primary progressive multiple sclerosis* [tiab] OR PPMS*" [tiab] | 1,459 |
| #2 Search "treatment* [tiab] OR therap* [tiab] OR ocrelizumab* [tiab] OR B cell depletion* [tiab] OR interferon beta* [tiab] " | 6,644,368 |
| #3 Search #1 and #2 | 513 |
| #4 Search #3 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat]) | 502 |

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

- | | |
|--|-----------|
| #1 ("primary progressive multiple sclerosis" OR PPMS) : ti, ab, kw | 290 |
| #2 (treatment* OR therap* OR ocrelizumab* OR "B cell depletion" OR "interferon beta") : ti, ab, kw | 1,085,564 |
| #3 #1 or #2 | 252 |
| #4 pubmed: an | 727,215 |
| #5 #3 not #4 | 205 |
| #6 #3 not #4 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials | 202 |

重要な文献をハンドサーチで追加した。

2-2. 妊娠可能年齢の女性およびその男性パートナーの治療

Q2-2-1 妊娠可能年齢の女性患者の再発予防はどのように行うべきか？

●回答

妊娠可能年齢の女性患者に対しては、再発を防ぐために DMD による治療を積極的に行い、妊娠前に MS の疾患活動性を十分に低下させておくべきである。同時に、妊娠の検討に伴う休薬期間中の再発増加や、DMD の使用による児への影響などを考慮し、長期的な視野に立った治療戦略を立てる必要がある。また、予定外妊娠の可能性を考慮し、妊娠中の使用を避けるべき薬剤の導入については慎重に判断する。

背景・目的

MS は妊娠可能年齢の女性に多くみられることから、妊娠、出産の可能性を踏まえた治療戦略を構築する必要がある。

解説・エビデンス

オーストラリア西部でのコホート研究¹⁾では、妊娠成立から 1 年以上前に診断され、妊娠経過を 2 年以上フォローアップされた女性 RRMS 患者 239 人の 387 回の妊娠経過について解析を行った。妊娠中の再発や身体障害進行には、「妊娠前の再発」「妊娠時の高い EDSS」「妊娠前にナタリズマブやフィンゴリモドといった治療効果の高い DMD を使用していること」「それらの中断後の休薬期間が長いこと」が寄与していた。出産後の再発や身体障害進行には、「妊娠前や妊娠中の再発」「妊娠前に治療効果の高い DMD を使用していること」が関連していた。スペインの後方視的多施設共同研究において²⁾、2008～2016 年に妊娠を検討するために DMD を中断した患者 27 人において、21 人が DMD 中断から平均 7 カ月で妊娠し、6 人は平均 10 カ月で妊娠の検討をやめ DMD を再開した。妊娠した 21 人のうち 6 人が妊娠前に再発を経験し、妊娠の検討をやめた 6 人は全員 DMD 中断中に再発を経験した。全 27 人において、DMD 中断 1 年前あるいは 3 年前と比べ、DMD 中断中の再発率は有意に上昇していた。これらのことから、妊娠前に MS の疾患活動性を十分に低下させておくことの重要性、ならびに DMD の中断について注意深く検討する必要性が示された。また、Association of British Neurologists³⁾は、修正 Delphi 法に基づくガイドラインの提唱を行っており、その中で、妊娠前に、妊娠に関するカウンセリングを行うことを推奨している。具体的には、DMD 導入時や妊娠を検討する場合に患者と医師が話し合う機会を持ち、妊娠中の安全性を視野に入れた薬剤選択を行うことを勧めている。DMD のうち、妊娠中の使用が禁忌である薬剤に、フィンゴリモド、シボニモドがある⁴⁻⁶⁾。フィンゴリモドは最終使

用から2カ月間、シボニモドは最終使用から10日間は避妊が必要である。予定外妊娠の可能性を考慮し、これら薬剤を妊娠可能年齢の女性へ使用する際には慎重な判断を要する。

文献

- 1) Bsteh G, Algrang L, Hegen H, et al. Pregnancy and multiple sclerosis in the DMT era: A cohort study in Western Austria. *Mult Scler*. 2020; 26: 69-78.
- 2) Villaverde-González R, Candelieri-Merlicco A, Alonso-Frías MA, et al. Discontinuation of disease-modifying treatments in multiple sclerosis to plan a pregnancy: a retrospective registry study. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 46: 102518.
- 3) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019; 19: 106-114.
- 4) イムセラ® カプセル 0.5 mg 添付文書 (第2版). 大阪: 田辺三菱製薬 (株); 2021年12月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999029M1029_1_17/
- 5) ジレニア® カプセル 0.5 mg 添付文書 (第2版). 東京: ノバルティスファーマ (株); 2021年12月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999029M1037_1_19/
- 6) メーゼント® 錠 0.25 mg/2 mg 添付文書 (第4版). 東京: ノバルティスファーマ (株); 2022年1月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999051F1024_1_03/

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

医中誌検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕/AL)	267,515
#3 (疾患修飾/AL or "disease modify"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or natalizumab/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "dimethyl fumarate"/AL) or (Fingolimod/TH or フィンゴリモド/AL or fingolimod/AL) or (Siponimod/TH or シボニモド/AL or siponimod/AL) or (Interferon-Beta/TH or インターフェロンβ/AL or "interferon-beta"/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL) or (B細胞/TH or B細胞/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸塩/AL or "glatiramer acetate"/AL)	56,177
#4 #1 and #2 and #3	49
#5 (#4) and (DT=1990: 2021)	49

PubMed 検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,910
#2 "Pregnancy" [mh] OR "Fertility" [mh] OR "Reproductive Behavior" [mh]	971,075
#3 pregnan* [tiab] OR reproductive* [tiab] OR childbearing* [tiab] OR fertilit* [tiab]	780,865
#4 #2 or #3	1,271,860
#5 "Natalizumab" [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh] OR "B-Lymphocytes" [mh] OR "Dimethyl Fumarate" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Interferon-beta" [mh] OR "siponimod" [nm] OR "ofatumumab" [nm]	115,440
#6 disease modify* [tiab] OR natalizumab* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR siponimod* [tiab] OR interferon beta* [tiab] OR ofatumumab* [tiab] OR B cell* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab]	202,439
#7 #5 or #6	249,126
#8 "Recurrence" [mh] OR relapse* [tiab] OR recurren* [tiab] OR prevent* [tiab] OR recommendation* [tiab]	2,550,604
#9 #1 and #4 and #7 and #8	204
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	202

Cochrane 検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,775

#3 #1 or #2	10,775
#4 [mh "Pregnancy"] OR [mh "Fertility"] OR [mh "Reproductive Behavior"]	23,386
#5 (pregnan* OR reproductive* OR childbearing* OR fertilit*) : ti, ab, kw	77,967
#6 #4 or #5	78,314
#7 [mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "B-Lymphocytes"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Interferon-beta"]	1,681
#8 ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR "dimethyl fumarate" OR fingolimod* OR si- ponimod* OR "interferon beta" OR ofatumumab* OR "B cell" OR "glatiramer ace- tate") : ti, ab, kw	12,317
#9 #7 or #8	12,604
#10 [mh "Recurrence"]	12,479
#11 (relapse* OR recurren* OR prevent* OR recommendation*) : ti, ab, kw	335,642
#12 #10 or #11	335,699
#13 #3 and #6 and #9 and #12	69
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	66
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	66

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q2-2-2 妊娠・授乳期間中の再発予防はどのように行うか？

●回答

患者の再発や病態進行を最大限に抑制しつつ、児への安全性を保つ必要がある。疾患活動性が下がる妊娠中には DMD が中断されることが多いが、特に疾患活動性の高い症例においては、場合により妊娠中も DMD を使用する。出産後は疾患活動性が増加するため、特に疾患活動性の高い症例においては、産後なるべく早期に DMD を再開することが推奨される。ただし、DMD によっては妊娠中や授乳中の使用は避けるべきであり、個々の薬剤情報を確認する必要がある。

背景・目的

妊娠・授乳期間中には MS の疾患活動性が変化することが知られている。患者の再発や病態進行を抑えつつ、児の安全を守るため、これまでの研究成果によるエビデンスを活かし、有益性とリスクのバランスを取りつつ、個々の患者の状況に応じた対応が必要である。

解説・エビデンス

一般に、妊娠中には再発は減少し、出産後は再発が増加する（Q7-1 参照 [→p.270]）。国際的な多施設研究である MSBase からの報告¹⁾では、2005～2016 年に登録された 15～45 歳の女性 MS 患者 9,098 人のうち、1,178 人 1,521 回の妊娠データにおいて、妊娠成立時に 42% の女性が DMD を使用中であり、妊娠中、中央値 30 日間 DMD が継続されていた。IFN β や GA については、妊娠中に使用しても児の転帰に有意な影響はないことが複数報告されている²⁻⁵⁾。

別の MSBase からの報告⁶⁾によると、女性 MS 患者 1,619 人 1,998 回の妊娠データにおいて、妊娠前にフィンゴリモドやナタリズマブを使用していた中止した患者では妊娠中に再発率は上がり、ナタリズマブを妊娠中も継続した症例では妊娠中の再発は抑制された。妊娠中のナタリズマブの継続例についても報告されており、妊娠 12 週までナタリズマブを継続したところ、自然流産率が上昇したものの、一般人口での発生率と有意な差はなかった⁷⁾。その一方、妊娠後期までナタリズマブを使用した場合、胎盤を通過したナタリズマブにより児に貧血や血小板減少が生じることが報告されており、妊娠 34 週までには投与をやめ⁸⁾、胎内で曝露した新生児に対しては、血液データをモニタリングすることが望ましい。

出産後については、母乳による再発予防効果が報告されている（Q7-1 参照 [→p.270]）。一方で、前述の論文²⁾では、ナタリズマブや IFN β 、GA による治療を再導入することにより出産後の再発を抑制できることが報告されている。

国内で保険収載されている DMD のうち、IFN β はこれまで国内では妊婦への投与は禁忌とされていたが、2022 年に禁忌解除となり、有益性投与に変更された^{9, 10)}。GA は、海外では上記報告

があるものの、国内では、添付文書上、妊娠中には有益性投与、有益性授乳¹¹⁾となっている。フィンゴリモド^{12, 13)}、シポニモド¹⁴⁾は妊娠中の使用は禁忌であり、最終使用からフィンゴリモドは2カ月間、シポニモドは10日間の避妊が必要である。授乳中においては、フィンゴリモド、シポニモドの使用を避ける⁸⁾。DMFは、国内では妊娠中には有益性投与、授乳は有益性を考慮して判断することとなっている¹⁵⁾。オファツムマブは最終使用から6カ月間は避妊を指導することとなっているが、妊娠中には有益性投与、授乳も有益性を考慮しての判断とされる¹⁶⁾。ナタリズマブは国内添付文書上、妊娠中には有益性投与、授乳は最終使用から12週間は避けることが指示されている¹⁷⁾が、母乳への移行量は少なく¹⁸⁾、生物学的に問題ないとする見解も示されている⁸⁾。FDA、欧州医薬品庁 (European Medicines Agency : EMA)、国内における妊娠・授乳期間中の各DMDの使用についての注意事項と、Drugs and Lactation Database (LactMed)における授乳についての情報を別表 [➡p.174~176] にまとめた。

文献

- 1) Nguyen AL, Havrdova EK, Horakova D, et al. Incidence of pregnancy and disease-modifying therapy exposure trends in women with multiple sclerosis: a contemporary cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 28: 235-243.
- 2) Korjagina M, Hakkarainen KM, Burkill S, et al. Prevalence of adverse pregnancy outcomes after exposure to interferon beta prior to or during pregnancy in women with MS: stratification by maternal and newborn characteristics in a register-based cohort study in Finland and Sweden. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 48: 102694.
- 3) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of women with multiple sclerosis planning pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23: 11.
- 4) Hellwig K, Geissbuehler Y, Sabido M, et al. Pregnancy outcomes in interferon-beta-exposed patients with multiple sclerosis: results from the European Interferon-beta Pregnancy Registry. *J Neurol*. 2020; 267: 1715-1723.
- 5) Sandberg-Wollheim M, Neudorfer O, et al. Pregnancy outcomes from the branded glatiramer acetate pregnancy database. *Int J MS Care*. 2018; 20: 9-14.
- 6) Yeh WZ, Widyastuti PA, Van der Walt A, et al. Natalizumab, fingolimod and dimethyl fumarate use and pregnancy-related relapse and disability in women with multiple sclerosis. *Neurology*. 2021; 96: e2989-e3002.
- 7) Portaccio E, Annovazzi P, Ghezzi A, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: I: fetal risks. *Neurology*. 2018; 90: e823-e831.
- 8) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019; 19: 106-114.
- 9) ベタフェロン® 皮下注用 960 万国単位添付文書 (第2版). 大阪: パイエル薬品 (株); 2022 年 4 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399416D1033_1_15/
- 10) アボネックス® 筋注用シリンジ 30 μg/アボネックス® 筋注 30 μg ペン添付文書 (第2版). 東京: バイオジェン・ジャパン (株); 2022 年 4 月.
筋注用シリンジ 30 μg : https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399422G1027_2_05/
筋注 30 μg ペン : https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399422G2023_2_07/
- 11) コパキソン® 皮下注 20 mg シリンジ添付文書 (第1版). 大阪: 武田薬品工業 (株); 2022 年 8 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999440G1024_1_07/
- 12) イムセラ® カプセル 0.5 mg 添付文書 (第2版). 大阪: 田辺三菱製薬 (株); 2021 年 12 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999029M1029_1_17/
- 13) ジレニア® カプセル 0.5 mg 添付文書 (第2版). 東京: ノバルティスファーマ (株); 2021 年 12 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999029M1037_1_19/
- 14) メーゼント® 錠 0.25 mg/2 mg 添付文書 (第4版). 東京: ノバルティスファーマ (株); 2022 年 1 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999051F1024_1_03/
- 15) テクフィデラ® カプセル 120 mg/240 mg 添付文書 (第2版). 東京: バイオジェン・ジャパン (株); 2021 年 11 月. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190024M1028_1_03/

- 16) ケシンブタ® 皮下注 20 mg ペン添付文書 (第 4 版). 東京: ノバルティスファーマ (株); 2022 年 10 月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190405G1024_1_03/
- 17) タイサブリ® 点滴静注 300 mg 添付文書 (第 1 版). 東京: バイオジェン・ジャパン (株); 2021 年 6 月.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/1190402A1028_1_05/
- 18) Ciplea AI, Langer-Gould A, de Vries A, et al. Monoclonal antibody treatment during pregnancy and/or lactation in women with MS or neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e723.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL or 産褥/AL)	286,763
#3 (疾患修飾/AL or "disease modify"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or natalizumab/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "dimethyl fumarate"/AL) or (Fingolimod/TH or フィンゴリモド/AL or fingolimod/AL) or (Siponimod/TH or シポニモド/AL or siponimod/AL) or (Interferon-Beta/TH or インターフェロン β/AL or "interferon-beta"/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL) or (B 細胞/TH or B 細胞/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸塩/AL or "glatiramer acetate"/AL)	56,177
#4 #1 and #2 and #3	49
#5 (#4) and (DT=1990: 2021)	49

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 Multiple Sclerosis [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,922
#2 Pregnancy [mh] OR "Breast Feeding" [mh] OR "Lactation" [mh] OR "Postpartum Period" [mh]	986,045
#3 pregnan* [tiab] OR breastfeeding* [tiab] OR lactation* [tiab] OR postpartum* [tiab]	639,652
#4 #2 or #3	1,136,682
#5 Natalizumab [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh] OR "B-Lymphocytes" [mh] OR "Dimethyl Fumarate" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Interferon-beta" [mh] OR "siponimod" [nm] OR "ofatumumab" [nm]	115,464
#6 disease modify* [tiab] OR natalizumab* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR siponimod* [tiab] OR interferon beta* [tiab] OR ofatumumab* [tiab] OR B cell* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab] OR nonbreastfeeding* [tiab]	202,779
#7 #5 or #6	249,475
#8 Recurrence [mh] OR relaps* [tiab] OR recurren* [tiab] OR prevent* [tiab]	2,332,558
#9 Pregnancy Outcome [mh] OR fetal development* [tiab] pregnancy outcome* [tiab] OR spontaneous abortion* [tiab]	24,975
#10 #8 or #9	2,352,662
#11 #1 and #4 and #7 and #10	273
#12 #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	271

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,775
#3 #1 or #2	10,775
#4 [mh "Pregnancy"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Lactation"] OR [mh "Postpartum Period"]	24,923
#5 (pregnan* OR breastfeeding* OR lactation* OR postpartum*) : ti, ab, kw	76,777
#6 #4 or #5	77,485
#7 [mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "B-Lymphocytes"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Interferon-beta"]	1,681
#8 ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR "dimethyl fumarate" OR fingolimod* OR siponimod* OR "interferon beta" OR ofatumumab* OR "B cell" OR "glatiramer acetate" OR nonbreastfeeding*) : ti, ab, kw	12,402
#9 #7 or #8	12,689
#10 [mh "Recurrence"] OR [mh "Pregnancy Outcome"]	16,225
#11 (relapse* OR recurren* OR prevent* OR recommendation* OR "fetal development" OR (pregnancy	

NEAR/2 outcome*) OR (spontaneous NEAR/2 abortion*) : ti, ab, kw	343,343
#12 #10 or #11	343,545
#13 #3 and #6 and #9 and #12	56
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	51
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	51

重要な文献をハンドサーチで追加した。

別表 国内外におけるMSに対するDMDの妊娠・授乳中の使用についての添付文書などの情報

DMD	FDA		EMA		LactMed	妊娠	授乳
	妊娠	授乳	妊娠	授乳			
IFNβ-1b (ベタフェロン®)	前方視的観察研究も含め現時点で利用可能なデータは、妊娠中の使用による薬物関連の大奇形のリスクを示唆していない。	母乳への移行や、母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータはない。授乳による児の発達・健康面での利点と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	これまでのビグデータにおいて、妊娠前や妊娠初期の使用による先天性大奇形のリスクは増大しない、とされる。ただ、妊娠中期・後期における曝露のデータは限られる。臨床的に必要であれば妊娠中の使用も考慮される。	母乳移行のデータは限られるが、母乳への影響は限定的と考えられ、授乳中の使用による児への悪影響はないと予想されるため、授乳中の使用も許容される。	特別な注意は不要。 (5011168)	有益性投与	授乳 有益性授乳
IFNβ-1a (アボネックス®)	妊娠初期の使用による児の大奇形発生リスクは見出されていない。妊娠中の使用による低出生体重児や流産へのリスクについては一貫した見解に至っていない。	母乳中へ低濃度で移行する報告もわずかにあるが、母乳産生への影響を示すデータはない。授乳による児の発達・健康面での利点と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	これまでのビグデータにおいて、妊娠前や妊娠初期の使用による先天性大奇形のリスクは増大しない、とされる。ただ、妊娠中期・後期における曝露のデータは限られる。臨床的に必要であれば妊娠中の使用も考慮される。	母乳移行のデータは限られるが、母乳への影響は限定的と考えられ、授乳中の使用による児への悪影響はないと予想されるため、授乳中の使用も許容される。	特別な注意は不要。 (5011168)	有益性投与	有益性授乳
GA (コパキソン®)	本剤の使用による先天性大奇形や流産のリスクを支持するヒトにおけるデータはない。動物におけるデータにも胎仔や出生仔の発達への有害事象を示唆するものはない。	母乳への移行や、母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータはない。授乳による児の発達・健康面での有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	動物では生殖における毒性は示されていない。妊娠において胎児や新生児への毒性を示すデータはない。予防措置として、母体への有益性が胎児へのリスクを上回ると判断されなければ、妊娠中の使用は避けられることが望ましい。	物理化学的特徴や縫口では低吸収であることから新生児や乳児への母乳による曝露は無視できるものと示唆される。本剤は授乳中に使用できる。	一般的に安全と考えられる。 (5011167)	有益性投与	有益性授乳
フィンゴリモド (イムセラ®, ジレニア®)	動物実験の結果から、妊娠への投与は児への害が予想される。妊娠を検討中の女性では、妊娠を計画する2カ月前に投与をやめるべきであり、最終使用から2カ月間は適切な避妊を行うべきである。	母乳への移行や、母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータはないが、動物では母乳移行が示されていることからヒトでも同様の状況が示唆される。授乳による児の発達・健康面での有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	市販後臨床データなどにより、本剤の妊娠中の使用は、一般人口に比べ、心疾患、腎疾患、筋骨格異常などの先天性の大奇形が2倍増える」と報告されている。妊娠中の使用は禁忌であり、妊娠を検討する2カ月前には中止するべきである。内服期間中に妊娠した場合、直ちに内服を中止しなければならない。薬剤による胎児への害について医学的助言をし、超音波検査を施行すべきである。	動物においては母乳に移行する。本剤の使用により、授乳がされた児への重大な副作用の可能性はあるため、授乳するべきでない。	授乳中の使用は避けるべき。 (501729)	禁忌（最終投与後2カ月間は避妊）	授乳しないことが望ましい

(次頁に続く)

(続き)

DMD	FDA		EMA		LactMed	国内添付文書情報	
	妊娠	授乳	妊娠	授乳	授乳 (link*)	妊娠	授乳
DMF (テクフィデラ®)	妊婦の使用による児の発達への影響についてのデータはない。動物実験では、ヒト臨床と同等の用量での使用により、妊娠中や授乳中の仔の生存や成長、性成熟、神経行動機能への副作用が確認されている。	母乳への移行についてのデータはなく、授乳された乳児や母乳産生への影響は不明である。授乳による児の発達・健康面での、有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	妊婦への使用についてのデータは限られるが、動物実験では生殖面での有害性が指摘されていない。本剤は妊娠と適切な避妊を行っていない妊婦可能な年齢の女性には推奨されない。妊娠中の使用は明らかに必要で想定される有益性が想定される児へのリスクより高い場合にのみ使用すべきである。	本剤や代謝産物が母乳に移行するかどうかは不明である。新生児や乳児へのリスクは否定できない。授乳を中止するか本剤を中止するか決めなければならぬ。児への授乳の有益性と治療の有益性について考慮されるべきである。	授乳による児への影響はないと考えられるものの、成長・発達をモニタリングすることの一部で推奨されている。 (500735)	有益性投与	有益性授乳
ナタリズマブ (タイザブリ®)	妊娠の使用による大奇形や流産、母体に対する害のリスクについての十分なデータはない。市販後調査において、貧血に関連した新生児の血小板減少症が報告されている。子宮内で本剤に曝露した新生児においては、血算を確認するべきである。	本剤は母乳に移行する。この曝露による乳児や母乳産生への影響についてのデータはない。授乳による児の発達・健康面での、有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	これまでのデータ上、本剤の使用による妊娠のアウトカムへの影響を示唆するものはない。市販後調査において、本剤に母体内で曝露した乳児で血小板減少症が生じた報告が複数あり、胎内では本剤に曝露された新生児においては血小板数をモニターすることが推奨される。本薬剤の妊娠中の使用は、明らかに必要な場合にのみとするべきであり、使用中の患者が妊娠した場合には、本剤の中止について考慮されるべきである。	本剤は母乳に移行する。新生児や乳児への本剤の影響は不明である。本剤の使用中は授乳を避けるべきである。	分子量も多く乳児の消化管内で分解されるため吸収はわずかと考えられる。多くの専門ガイドラインは授乳を避けることを推奨しておらず、授乳中は気を付けて使用するべき。 (501613)	有益性投与	最終使用後12週間は授乳中止

(次頁に続く)

(続き)

DMD	FDA			EMA		LactMed	国内添付文書情報	
	妊娠	授乳	妊娠	授乳	授乳 (link*)	妊娠	授乳	
オフアツムマブ (ケシンブタ®)	妊婦の使用による児の発達への影響についてのデータはないが、動物実験では、本剤は胎盤を通り、胎仔のB細胞を除去する。本剤以外のCD20抗体製剤の使用により、出生した児で一過性のB細胞除去やリンパ球減少が生じた報告があるが、本剤に子宮内で曝露した児におけるB細胞レベルの変化や持続的間、ワクチンの安全性や効果については不明である。子宮内で本剤に曝露した児においては、B細胞数が回復するまで生ワクチンの使用を避けるべきである。妊娠可能年齢の女性に本剤を使用する場合には最終使用から6カ月間は適切な避妊を行うべきである。	母乳への移行や、母乳を与えられた児や母乳産生への影響についてのデータはない。ヒトIgGは母乳に移行するが、児が吸収してB細胞除去が起こることについては不明である。授乳による児の発達・健康面での有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	妊婦での本剤の使用についてはデータの限られる。児に想定されるリスクよりも母体へ本剤を投与する有益性が上回らない限りは、妊娠中は本剤の使用を避けるべきである。	母乳への移行については不明である。出産後最初の数日間は母乳中にIgGが移行するため、この期間に授乳された児への影響は否定できない。臨床的に必要であれば授乳してもよい。妊娠後期数カ月まで投薬を受けていた場合には、出産後すぐに授乳を行ってよい。	分子量も多く母乳の消化管内で分解されるため吸収はわずかと考えられ、授乳中は気を付けて使用するべき。 (500586)	有益性投与 (最終使用後6カ月間は避妊)	有益性授乳	
シボニモド (メーゼント®)	妊婦への使用による児の発達への影響についての十分なデータはないが、動物実験でのデータや作用機序からは児に害が生じる可能性がある。本剤を開始する前に、妊娠可能年齢の女性においては児への重大なリスクの可能性、ならびに、本剤使用中の効果的な避妊の必要性について伝えるべきである。本剤の児への影響を避けるため、最終使用からおよそ10日間は適切な避妊を行うべきである。	母乳への移行や、母乳を与えられた児や母乳産生への影響を示すデータはない。ラットのデータでは、母乳への移行が指摘されている。授乳による児の発達・健康面での有益性と母体の投薬の必要性、投薬下あるいは母体の原疾患による有害事象の可能性などを考慮し、授乳を検討。	妊娠中の使用は禁忌であり、妊娠を検討する場合、妊娠する少なくとも10日前までに使用を中止するべきである。使用中に妊娠した場合には、速やかに内服を中断し、胎児への害について医学的助言を受け、超音波検査を受けるべきである。	本剤や代謝産物が母乳に移行するかどうかは不明であるが、ラットでは移行する。授乳中の使用は避けるべきである。	授乳中の使用は避けるべき。 (543165)	禁忌(授与中止後少なくとも10日間は避妊)	授乳しないことが望ましい	

有益性投与：治療上の有益性がリスクを上回ると判断される場合にのみ投与する

有益性授乳：治療上の有益性および母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続または中止を検討する。

EMA：欧州医薬品庁, LactMed：Drugs and Lactation Database (NIH)

* LactMed の URL (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK90000/>) の●●●●●●●●●●に入る6桁の番号のみ記載。

妊娠可能年齢の女性パートナーがいる男性 MS 患者の治療で気を付けるべき点はあるか？

● 回答

- 本邦で認可されている DMD を使用している男性が女性パートナーの妊娠や胎児に影響を与えるという薬剤の添付文書の記載はなく、催奇形性に関する報告もほとんどない。
- 抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬により性機能障害（射精遅延、勃起障害など）が出現することがある。

背景・目的

DMD を男性が使用した場合の臨床データはないが、注意が必要な薬剤が一部存在する。

解説・エビデンス

IFN β -1b, IFN β -1a, フィンゴリモド, ナタリズマブ, オファツムマブ, シポニモドは乳汁中に分泌されることが確認されているので、精液中にも同様に分泌されることが推察される。ただ、これらの DMD を男性が使用した場合に女性パートナーの妊娠や胎児に影響を与えるかどうかについて、臨床データや催奇形性に関する報告はほとんどない。

痛みやしびれに用いる抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬により性欲低下、性機能障害（射精遅延、勃起障害など）が出現することがある。

アザチオプリンは、細菌を用いた復帰突然変異試験およびマウス、ラットを用いた小核試験において、遺伝毒性が報告されている。妊娠可能年齢のパートナーがいる男性に投与する場合には、リスクを説明することが必要である。

女性パートナーが妊娠を希望する場合、teriflunomide を内服している男性は直ちに内服を中止し、薬剤の血中濃度が十分に低下するまで適切な避妊方法をとる必要がある^{1,2)}。

文献

- 1) Highlights of prescribing information. Aubagio® [Internet]. Silver Spring, MD: U.S. Food and Drug Administration; 2019 Jul (revised). [2022 年 6 月 3 日最終アクセス]
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2019/202992s006lbl.pdf
- 2) O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2011; 365: 1293-1303.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	22
#2 生殖器疾患-男性/TH	11,043
#3 男性不妊/AL or 男性性機能障害/AL or 男性性機能不全/AL or 薬剤誘発性不妊/AL or 薬剤誘発性胎児障害/AL	139,177
#4 #2 or #3	2,744
#5 #1 and #4	139,662
#6 (#5) and (DT=1990: 2021)	22

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,819
#3 #1 or #2	10,819
#4 [mh "Sexual Dysfunction, Physiological"] OR [mh "Infertility, Male"]	3,095
#5 ((male NEAR/2 (infertilit* OR "sexual dysfunction")) OR (drug NEXT (induced OR caused) NEAR/2 (infertilit* OR "adverse pregnancy outcome")) : ti, ab, kw	1,636
#6 #4 or #5	4,090
#7 #3 and #6	14
#8 pubmed: an	730,173
#9 #7 not #8	3
#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	1

重要な文献をハンドサーチで追加した。

2-3. JCV 抗体陽性の患者の治療

Q2-3 JCV 抗体陽性患者の治療はどのように行うべきか？

● 回答

JCV 感染を確認することは PML の発症リスクを評価するうえでは有用であり、JCV 抗体が陽性なら体内に潜伏感染していることを意味する。ナタリズマブは免疫抑制薬使用歴がなく JCV 抗体価が 0.9 以下なら PML の発症リスクは低い、JCV 抗体価が 0.9 以上だと経過とともにリスクは増加する。標準的な 4 週ごとの投与ではなく 5~7 週ごとの投与に延長する（extended interval dosing : EID）ことで PML の発症リスクが低下する。本邦ではナタリズマブおよびフィンゴリモドでの PML の発症が問題となっており、両薬剤投与中に JCV 抗体価は上昇するとされる。PML の発症リスクが高いと判断される場合には、ナタリズマブを選択する場合は EID 投与が望ましく、また両薬剤以外の治療薬の選択も考慮して十分な説明のもとに治療方針を検討することが望ましい。

背景・目的

MS 患者の診療においては、特に PML の発症に留意した診療が望まれ、JCV 抗体を確認する意義について検討した。

解説・エビデンス

現在、日本においてはナタリズマブやフィンゴリモド使用中の PML の発症が報告されているほか、海外では DMF でも PML の発症が報告されているが、ナタリズマブ以外の薬剤での JCV 抗体の意義は十分な検討はされていない。JCV 抗体価陰性なら発症リスクは 0.07 人/1,000 人であるが、ナタリズマブ投与 2 年では JCV 抗体価 0.9 以下で 0.06 人/1,000 人、0.9~1.5 で 0.3 人/1,000 人、1.5 以上で 1.1 人/1,000 人と高く、ナタリズマブ投与 6 年では JCV 抗体価 0.9 以下で 1.1 人/1,000 人、0.9~1.5 で 5.5 人/1,000 人、1.5 以上で 18.2 人/1,000 人と高くなるため¹⁾、JCV 抗体陽性例では 2 年以内の使用が安全とされる。ナタリズマブは 4 週ごとより延長して投与する（EID : 定義 10 回/年以下、実際に 5~7 週ごと投与）ことで PML の発症リスクが抑えられる²⁾（第 I 章 3-H 参照 [➡p.71]）。日本人では約 7 割で JCV 抗体は陽性で、フィンゴリモド治療中に JCV 抗体価が上昇する³⁾。ナタリズマブ治療前に JCV 抗体陰性であった患者は、18 カ月の治療後には 87% が JCV 抗体陰性であり、96% で JCV 抗体価は 0.9 以下であった。一方で JCV 抗体陽性群において、免疫抑制薬治療歴のない PML 発症群における PML 発症前の JCV 抗体価（中央値 2.4）は、PML 未発症例（中央値 1.4）より有意に高く⁴⁾、PML 発症例の JCV 抗体価は全例 0.9 以上で 84% の症例で 1.5 以上であり、PML 未発症例より有意に高い⁴⁾。ナタリズマブ休止で JCV 抗体

価は維持されるが、ナタリズマブからフィンゴリモドに変更すると JCV 抗体価は上昇する⁵⁾。ナタリズマブでは、標準的投与法は疾患活動性が高いなど有益性が PML の発症リスクを上回る場合に検討し、PML の発症リスクが高い場合は EID を選択するのが望ましい。

文献

- 1) Ho PR, Koendgen H, Campbell N, et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in patients with multiple sclerosis: a retrospective analysis of data from four clinical studies. *Lancet Neurol.* 2017; 16: 925-933.
- 2) Ryerson LZ, Foley J, Chang I, et al. Risk of natalizumab-associated PML in patients with MS is reduced with extended interval dosing. *Neurology.* 2019; 93: e1452-e1462.
- 3) Aoyama S, Mori M, Uzawa A, et al. Serum anti-JCV antibody indexes in Japanese patients with multiple sclerosis: elevations along with fingolimod treatment duration. *J Neurol.* 2018; 265: 1145-1150.
- 4) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol.* 2014; 76: 802-812.
- 5) Sgarlata E, Chisari CG, D'Amico E, et al. Changes in anti-JCV antibody status in a large population of multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *CNS Drugs.* 2020; 34: 535-543.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL	11,024
#2 白質脳症-進行性多巣性/TH or 進行性多巣性白質脳症/AL or PML/AL	2,193
#3 JC ウイルス/TH or JC ウイルス/AL or JCV 抗体/AL	614
#4 疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or 免疫療法/AL	80,696
#5 (Natalizumab/TH or natalizumab/AL or ナタリズマブ/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL or フィンゴリモド/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or "dimethyl fumarate"/AL or フマル酸ジメチル/AL)	1,624
#6 #1 and #2 and #3 and #4	27
#7 (#6) and (DT=1990: 2015 and LA=日本語, 英語 and CK=ヒト)	73
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	27

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	64,574
#2 "Leukoencephalopathy, Progressive Multifocal" [mh] OR progressive multifocal leukoencephalopath* [tiab] OR PML [tiab]	28,168
#3 "Immunologic Factors" [mh: noexp] OR "Immunosuppressive Agents" [mh: noexp] OR "Dimethyl Fumarate" [mh] OR "Natalizumab" [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh]	251,616
#4 disease modify* [tiab] OR natalizumab* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR immunosuppress* [tiab]	429
#5 #3 or #4	265,355
#6 "Antibodies, Viral" [mh] OR "JC Virus" [mh] OR anti-JC virus antibod* [tiab] OR anti-JCV antibod* [tiab]	114,018
#7 #1 and #2 and #5 and #6	285
#8 #7 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	284

重要な文献をハンドサーチで追加した。

2-4. 膠原病・膠原病関連疾患合併 MS の治療

Q2-4 自己免疫疾患（神経系の自己免疫疾患を除く）を合併した MS はどのように治療を行うか？

●回答

- 本邦で利用できる IFN β 、GA、フィンゴリモド、ナタリズマブに関して、自己免疫疾患への忌避性/有効性を示す明確なエビデンスはない。ただし、IFN β は I 型 IFN が過剰に発現していると考えられている各種膠原病と自己免疫性甲状腺疾患では使用を勧めない。同様に自己免疫性肝炎合併例では IFN β 、GA、ナタリズマブの使用を勧めない。
- クローン病に対するナタリズマブなど一部の MS の DMD では膠原病自体に有効性が示唆されており参考にする余地はありうる。
- 合併している自己免疫疾患については専門医への相談・診療依頼をできるだけ検討する。

背景・目的

MS では各種自己免疫疾患を合併する場合がある。日常診療および臨床試験において、MS の DMD を選択するにあたり、その自己免疫疾患合併を考慮すべきかどうか迷う場合も多い。このため自己免疫疾患合併が DMD 選択に影響を与えるエビデンスがあるか、特に DMD が自己免疫疾患を悪化させる可能性があるかを中心に検討する。

解説・エビデンス

本邦で利用できる IFN β 、GA、フィンゴリモド、ナタリズマブに関し自己免疫疾患への忌避性/有効性を示す明確なエビデンスはない。ただし全身性エリテマトーデス、シェーグレン症候群、全身性強皮症、皮膚筋炎・多発筋炎、乾癬では I 型 IFN が過剰に発現していると考えられており¹⁾、また、そのほか関連を疑わせる複数の症例報告のある関節リウマチ²⁾、自己免疫性溶血性貧血³⁾、1 型糖尿病⁴⁾、自己免疫性甲状腺疾患⁵⁾ では IFN β 以外の薬から検討し、どうしても使用せざるをえない場合は慎重に経過を追跡する。一方、自己免疫性肝炎を合併している場合は、使用后発生が複数例報告されている IFN β 、GA、ナタリズマブの使用はなるべく避け、どうしても使用せざるをえない場合は慎重に経過を追跡する必要がある⁶⁾。関節リウマチに対する TNF α 阻害薬は一般的に脱髄疾患に禁忌とされており、関節リウマチの治療を担当している医師にそのことを伝える⁷⁾。そのほか、MS に対するフィンゴリモド治療中に生じた自己免疫性溶血性貧血⁸⁾ と、ナタリズマブ治療中に生じた好酸球性筋膜炎⁹⁾ に関して複数例報告がある。一方、ナタリズマブは二重盲検

RCT でクローン病への有効性が示され、FDA でクローン病治療薬として認可されている¹⁰⁾。さらに、全身性エリテマトーデスや尋常性天疱瘡に対するオファツムマブなど、MS の DMD で各種膠原病自体に対し有効性が期待できる結果が得られているものに関しては^{11, 12)}、感染症などの副作用のリスクを踏まえつつ、これらの膠原病を合併した症例の MS 治療として選択する状況もありうる。

文献

- 1) 新野正明, 宮崎雄生. インターフェロンと自己免疫疾患. Brain Nerve. 2013; 65: 1381-1383.
- 2) Hojjati SM, Heidari B, Babaei M. Development of rheumatoid arthritis during treatment of multiple sclerosis with interferon beta 1-a. coincidence of two conditions or a complication of treatment: a case report. J Adv Res. 2016; 7: 611-613.
- 3) Saeedi M, Foroughipour M, Sasannezhad P, et al. Interferon-beta-1b induced autoimmune hemolytic anemia in a patient with MS: a case report. Iran Red Crescent Med J. 2011; 13: 210-212.
- 4) Uonaga T, Yoshida K, Harada T, et al. Case of type 1 diabetes mellitus following interferon β -1a treatment for multiple sclerosis. Intern Med. 2012; 51: 1875-1877.
- 5) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. Clin Exp Med. 2004; 3: 199-210.
- 6) Biolato M, Bianco A, Lucchini M, et al. The disease-modifying therapies of relapsing-remitting multiple sclerosis and liver injury: a narrative review. CNS Drugs. 2021; 35: 861-880.
- 7) 関節リウマチ (RA) に対する TNF 阻害薬使用の手引き [Internet]. 東京: 日本リウマチ学会; 2023 年 3 月 22 日改訂. [2023 年 7 月 28 日最終アクセス]
https://www.ryumachi-jp.com/pdf/guideline_tnf_230323.pdf
- 8) Mukharesh L, Rothstein TL. Fingolimod-induced immune thrombocytopenic purpura (ITP). Clin Neurol Neurosurg. 2020; 197: 106081.
- 9) Maione V, Miccio L, Sala R, et al. Eosinophilic fasciitis induced by natalizumab in a patient affected by multiple sclerosis. Indian J Dermatol Venereol Leprol. 2021; 87: 146.
- 10) Ford AC, Sandborn WJ, Khan KJ, et al. Efficacy of biological therapies in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol. 2011; 106: 644-659.
- 11) Kaegi C, Wuest B, Crowley C, et al. Systematic review of safety and efficacy of second- and third-generation CD20-targeting biologics in treating immune-mediated disorders. Front Immunol. 2022; 12: 788830.
- 12) Brummer T, Ruck T, Meuth SG, et al. Treatment approaches to patients with multiple sclerosis and coexisting autoimmune disorders. Ther Adv Neurol Disord. 2021; 14: 17562864211035542.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

- #1 (Addison 病/TH or Addison 病/AL) or (Graves 病/TH or Graves 病/AL) or (エリテマトーデス-全身性/TH or 全身性エリテマトーデス/AL) or (下垂体炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性下垂体炎/AL) or (眼炎-交感性/TH or 交感性眼炎/AL) or (肝炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性肝炎/AL) or (関節炎-若年性/TH or 若年性関節炎/AL) or (関節リウマチ/TH or 関節リウマチ/AL) or (血管炎-抗好中球細胞質抗体関連/TH or 抗好中球細胞質抗体関連血管炎/AL) or (抗糸球体基底膜抗体症/TH or 抗糸球体基底膜抗体症/AL) or (甲状腺炎-自己免疫性/TH or 自己免疫性甲状腺炎/AL) or (抗リン脂質抗体症候群/TH or 抗リン脂質抗体症候群/AL) or (糸球体腎炎-IgA/TH or IgA 糸球体腎炎/AL) or (糸球体腎炎-膜性/TH or 膜性糸球体腎炎/AL) or (自己免疫性リンパ球増殖症候群/TH or 自己免疫性リンパ球増殖症候群/AL) or (紫斑病-特発性血小板減少性/TH or 特発性血小板減少性紫斑病/AL) or (線状 IgA 水疱性皮膚症/TH or 線状 IgA 水疱性皮膚症/AL) or (多発性内分泌症-自己免疫性/TH or 自己免疫性多発性内分泌症/AL) or (天疱瘡/TH or 天疱瘡/AL) or (糖尿病-1 型/TH or 1 型糖尿病/AL) or (糖尿病-成人潜在性自己免疫性/TH or 成人潜在性自己免疫性糖尿病/AL) or (皮膚炎-疱疹状/TH or 疱疹状皮膚炎/AL) or (貧血-溶血性-自己免疫性/TH or 自己免疫性溶血性貧血/AL) or (未分化結合組織病/TH or 未分化結合組織病/AL) or (類天疱瘡-水疱性/TH or 水疱性類天疱瘡/AL)
- #2 ("Interferon-Beta"/TH or "Interferon-beta"/AL) or (Natalizumab/TH or Natalizumab/AL) or ("Sphingosine

241.620

1 Phosphate Receptor Modulators"/TH or Fingolimod/AL) or (Fumarates/TH or Fumarates/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "Glatiramer Acetate"/AL) or (Ofatumumab/TH or Ofatumumab/AL)	5,946
#3 #1 and #2	168
#4 (#3) and (DT=1990: 2021)	168

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Addison Disease" [mh] OR "Anemia, Hemolytic, Autoimmune" [mh] OR "Anti-Globalmerular Basement Membrane Disease" [mh] OR "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis" [mh] OR "Antiphospholipid Syndrome" [mh] OR "Arthritis, Juvenile" [mh] OR "Arthritis, Rheumatoid" [mh] OR "Autoimmune Hypophysitis" [mh] OR "Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome" [mh] OR "Autoimmune Pancreatitis" [mh] OR "Birdshot Chorioretinopathy" [mh] OR "Dermatitis Herpetiformis" [mh] OR "Diabetes Mellitus, Type 1" [mh] OR "Glomerulonephritis, IGA" [mh] OR "Glomerulonephritis, Membranous" [mh] OR "Graves Disease" [mh] OR "Hepatitis, Autoimmune" [mh] OR "Immunoglobulin G4-Related Disease" [mh] OR "Latent Autoimmune Diabetes in Adults" [mh] OR "Linear IgA Bullous Dermatitis" [mh] OR "Lupus Erythematosus, Systemic" [mh] OR "Ophthalmia, Sympathetic" [mh] OR "Pemphigoid, Bullous" [mh] OR "Pemphigus" [mh] OR "Polyendocrinopathies, Autoimmune" [mh] OR "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic" [mh] OR "Thyroiditis, Autoimmune" [mh] OR "Undifferentiated Connective Tissue Diseases" [mh]	352,446
#2 autoimmune dysfunction* [tiab] OR addison disease* [tiab] OR autoimmune hemolytic anemia* [tiab] OR anti-glomerular basement membrane disease* [tiab] OR anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis* [tiab] OR antiphospholipid syndrome* [tiab] OR juvenile arthritis* [tiab] OR rheumatoid arthritis* [tiab] OR autoimmune hypophysitis* [tiab] OR autoimmune lymphoproliferative syndrome* [tiab] OR autoimmune pancreatitis* [tiab] OR birdshot chorioretinopathy* [tiab] OR dermatitis herpetiformis* [tiab] OR type 1 diabetes mellitus* [tiab] OR IGA glomerulonephritis* [tiab] OR membranous glomerulonephritis* [tiab] OR Graves disease* [tiab] OR autoimmune hepatitis* [tiab] OR immunoglobulin G4-related disease* [tiab] OR "latent autoimmune diabetes in adults" [tiab] OR linear IgA bullous dermatitis* [tiab] OR systemic lupus erythematosus* [tiab] OR sympathetic ophthalmia* [tiab] OR bullous pemphigoid* [tiab] OR pemphigus* [tiab] OR autoimmune polyendocrinopath* [tiab] OR idiopathic thrombocytopenic purpura* [tiab] OR autoimmune thyroiditis* [tiab] OR undifferentiated connective tissue disease* [tiab]	229,267
#3 #1 or #2	418,513
#4 "Interferon-beta" [mh] OR "Natalizumab" [mh] OR "Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators" [mh] OR "Fumarates" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Ofatumumab" [nm]	17,634
#5 interferon-beta* [tiab] OR natalizumab* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR siponimod* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab] OR ofatumumab* [tiab]	14,151
#6 #4 or #5	24,105
#7 #3 and #6	484
#8 #7 and (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	477

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Addison Disease"] OR [mh "Anemia, Hemolytic, Autoimmune"] OR [mh "Anti-Globalmerular Basement Membrane Disease"] OR [mh "Anti-Neutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis"] OR [mh "Antiphospholipid Syndrome"] OR [mh "Arthritis, Juvenile"] OR [mh "Arthritis, Rheumatoid"] OR [mh "Autoimmune Hypophysitis"] OR [mh "Autoimmune Lymphoproliferative Syndrome"] OR [mh "Autoimmune Pancreatitis"] OR [mh "Birdshot Chorioretinopathy"] OR [mh "Dermatitis Herpetiformis"] OR [mh "Diabetes Mellitus, Type 1"] OR [mh "Glomerulonephritis, IGA"] OR [mh "Glomerulonephritis, Membranous"] OR [mh "Graves Disease"] OR [mh "Hepatitis, Autoimmune"] OR [mh "Immunoglobulin G4-Related Disease"] OR [mh "Latent Autoimmune Diabetes in Adults"] OR [mh "Linear IgA Bullous Dermatitis"] OR [mh "Lupus Erythematosus, Systemic"] OR [mh "Ophthalmia, Sympathetic"] OR [mh "Pemphigoid, Bullous"] OR [mh "Pemphigus"] OR [mh "Polyendocrinopathies, Autoimmune"] OR [mh "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"] OR [mh "Thyroiditis, Autoimmune"] OR [mh "Undifferentiated Connective Tissue Diseases"]	15,167
--	--------

#2 ("autoimmune dysfunction" OR "addison disease" OR "autoimmune hemolytic anemia" OR "anti-glomerular basement membrane disease" OR "anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis" OR "anti-phospholipid syndrome" OR "juvenile arthritis" OR "rheumatoid arthritis" OR "autoimmune hypophysitis" OR "autoimmune lymphoproliferative syndrome" OR "autoimmune pancreatitis" OR "birdshot chorioretinopathy" OR "dermatitis herpetiformis" OR "type 1 diabetes mellitus" OR "IGA glomerulonephritis" OR "membranous glomerulonephritis" OR "Graves disease" OR "autoimmune hepatitis" OR "immunoglobulin G4-related disease" OR "latent autoimmune diabetes in adults" OR "linear IgA bullous dermatosis" OR "systemic lupus erythematosus" OR "sympathetic ophthalmia" OR "bullous pemphigoid" OR pemphigus* OR "autoimmune polyendocrinopathy" OR "idiopathic thrombocytopenic purpura" OR "autoimmune thyroiditis" OR "undifferentiated connective tissue disease") : ti, ab, kw		22,727
#3 #1 or #2		29,926
#4 [mh "Interferon-beta"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Sphingosine 1 Phosphate Receptor Modulators"] OR [mh "Fumarates"] OR [mh "Glatiramer Acetate"]		1,289
#5 ("interferon-beta" OR natalizumab* OR fingolimod* OR siponimod* OR "dimethyl fumarate" OR "glatiramer acetate" OR ofatumumab*) : ti, ab, kw		3,629
#6 #4 or #5		3,862
#7 #3 and #6		58
#8 pubmed: an		730,173
#9 #7 not #8		39
#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials		37

重要な文献をハンドサーチで追加した。

2-5. 小児 MS の治療

Q2-5 小児 MS 患者の治療はどのように行うべきか？

● 回答

- 急性増悪期には IVMP を使用する。
- DMD として、IFN β と GA の有効性、安全性が確認されている。他に DMF の有効性が示されており、患者の年齢、疾患活動性や重症度などに応じて選択する。フィンゴリモド、ナタリズマブの使用は長期の安全性、忍容性を考慮して慎重に検討する。

背景・目的

小児 MS 患者に対する治療選択に関して、成人と比較して急性増悪期、DMD ともエビデンスは多くない。有効性と安全性から、どの DMD を選択するべきかを検討した。

解説・エビデンス

1. 急性増悪期に対する治療

18 歳未満の小児 MS 患者を対象とした急性増悪期の治療に関する臨床試験は施行されていないが、成人と同様に IVMP が施行されている¹⁾。体重に応じて MP (30 mg/kg/日, 最大 1 g/日) の点滴静注を 3～5 日間投与する。睡眠への影響を軽減するため 1 日 1 回投与が勧められる²⁾。後療法は効果が確立されておらず、IVMP に反応がある場合には患者ごとに考慮する。後療法を行う場合、経口 PSL 1 mg/kg/日を開始用量 (最大 60 mg/日) とし、1～2 週間で漸減中止する²⁾。3～17 歳の小児 MS 患者 15 例を含む 26 例の小児急性中枢神経系炎症性脱髄疾患に単純血漿交換療法 (plasma exchange : PE) で EDSS が改善した報告があり³⁾、副腎皮質ステロイド薬が使用できない場合、抵抗性を示す場合や重症例では治療オプションとして検討する。他に、IVIg (2 g/kg を 1～5 日間に分けて投与) が考慮されるが、小児 MS 患者ではエビデンスはない。

2. DMD

a. DMD の選択

小児 MS 患者の再発予防には DMD が使用される。DMD の選択は、これまでに IFN β 、GA が安全性や忍容性が確認されており、初期治療に使用できる。反応不良時に、より治療効果の高い他の DMD に段階的に切り替える escalation therapy が基本となる⁴⁾。一方、IFN β または GA は、約 30% の小児 MS 患者で無効であるとされる⁴⁾。米国および英国の調査では、初期治療に 2004 年以降に発売された DMD である (フィンゴリモド、DMF、ナタリズマブなど) を使用した場合、IFN β ないし GA のみを使用した群に比べて、疾患活動性コントロール

が良好であった^{5, 6)}。また、米国では、42%の患者で経過中に2004年以降発売のDMDのいずれかが使用され、短期的な安全性は成人と同様であった⁷⁾。12歳以上の小児MS患者では、DMFやhigh efficacy DMDの有効性が期待される。ただし、フィンゴリモド、DMF、ナタリズマブ、オフアツムマブ、シポニモドは、いずれも小児MS患者における長期の有効性や安全性は示されていない。年齢、再発頻度、疾患活動性、重症度に基づき、各DMDの選択を慎重に判断する必要がある。

b. 有効性の判定

個々の症例でDMDの有効性を評価する際には、6カ月以上最大用量での治療を実施した上で、①治療前と比較して再発率が増加または変化なし、②治療前と比較してMRIで新たなT₂拡大病変やT₂造影病変が出現、③12カ月以内に2回以上の明らかな再発を認める、のいずれかを満たす場合「反応不良」と判断し、薬剤の変更や追加が提案されている⁸⁾。

c. 各DMD

①IFNβ

小児MSに対してIFNβ-1a、IFNβ-1bが広く使用され、安全性と忍容性が確認されている^{8, 9)}。導入に際しては、患児および保護者に注射手技、薬剤の管理や廃棄、主な副作用についての知識と対処法などを十分に指導する。導入においては、低用量から開始し漸増する^{8, 9)}。IFNβ 1/4量、1/2量、3/4量を各2～4週ずつ投与し、最大用量まで増量する⁹⁾。特に10歳以下の小児では用量調整が重要である¹⁰⁾。皮膚トラブル予防のために注射部位のローテーションを行う。インフルエンザ様症状を軽減させるために、注射時または注射後にアセトアミノフェン（15 mg/kg/回）、あるいはイブプロフェン（10 mg/kg/回）を使用する¹⁰⁾。

②GA

GAはIFNβと同様、初期治療に用いるDMDとして推奨されている⁸⁾。16歳未満の小児MSでは、GA 20 mg/日、1日1回皮下注射により再発率が低下する¹¹⁻¹³⁾。小児MSでGAの漸増法や用量を検討した報告はなく、20 mg/日で開始される⁸⁾。本邦では2015年9月に国内承認を得ている。

③フィンゴリモド

小児MSに対するRCTでは、フィンゴリモドを0.5 mg/日（体重40 kg以下の患者では0.25 mg/日）で2年間経口投与する群と、IFNβ-1aを30 μg/週で筋肉注射する群とが追跡され、再発率およびMRI病変の変化率においてフィンゴリモドの有効性が示された²⁵⁾。年間脳萎縮率も有意に低下させた²⁶⁾。本剤は、2018年にFDAで小児RRMSの適応が追加承認されたが、重篤な有害事象の発生率は高い²⁵⁾。長期の安全性や忍容性は今後の検討課題である。

④DMF

18歳未満の小児MSを対象とした多施設研究で、MRI新規病変発症率が低下した¹⁴⁾。これと異なる後方視的研究でも、再発率の低下とEDSSの安定または改善が報告された¹⁵⁾。副作用は軽微であり、重篤な有害事象は発生しなかった^{14, 15)}。これらの結果から、短期の有効性や安全性は成人と同程度であり、小児MSの治療オプションとして考慮される。現在、本剤の有効性と安全性を評価するため、小児MSを対象にIFNβ-1aおよびpeg IFNβ-1a製剤と比較した、第Ⅲ相多施設共同RCTが進行中である。

⑤ナタリズマブ

ナタリズマブは、18歳未満の小児MSに対する有効性や安全性は確立されていないが、初期に用いたDMDが無効の場合に検討される⁸⁾。欧米での研究では、小児MSにおいて再発率およびMRI上の疾患活動性を抑制した^{16, 17)}。同様に、EDSSを改善させた¹⁸⁻²²⁾。PMLは、成人MSと同様に最も憂慮すべき合併症である。一般に、小児は成人と比較してJCV感染率が低い^{21, 23, 24)}、本邦小児MS患者における感染率の詳細はまだ不明である。

⑥他の薬剤

小児MSに対するリツキシマブの有効性は少数例での検討にとどまる²⁷⁾。ミトキサントロンやシクロホスファミドは小児MSの重症例で有効であったとする報告があるが、副作用のため使用は限られる^{28, 29)}。オフアツムマブ、シポニモドは小児MSでのまとまった報告はない。

文献

- 1) Waldman AT, Gorman MP, Rensel MR, et al. Management of pediatric central nervous system demyelinating disorders: consensus of United States neurologists. *J Child Neurol*. 2011; 26: 675-682.
- 2) Narula S, Hopkins SE, Banwell B. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2015; 17: 336.
- 3) Manguinao M, Krysko KM, Maddike S, et al. A retrospective cohort study of plasma exchange in central nervous system demyelinating events in children. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 35: 50-54.
- 4) Yeh EA, Waubant E, Krupp LB, et al. Multiple sclerosis therapies in pediatric patients with refractory multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2011; 68: 437-444.
- 5) Krysko KM, Graves JS, Rensel M, et al. Real-world effectiveness of initial disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2020; 88: 42-55.
- 6) Abdel-Mannan OA, Manchoon C, Rossor T, et al. Use of disease-modifying therapies in pediatric relapsing-remitting multiple sclerosis in the united kingdom. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e1008.
- 7) Krysko KM, Graves J, Rensel M, et al. Use of newer disease-modifying therapies in pediatric multiple sclerosis in the US. *Neurology*. 2018; 91: e1778-e1787.
- 8) Chitnis T, Tenenbaum S, Banwell B, et al. Consensus statement: evaluation of new and existing therapeutics for pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2012; 18: 116-127.
- 9) Krupp LB, Macallister WS. Treatment of pediatric multiple sclerosis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005; 7: 191-199.
- 10) Pohl D, Waubant E, Banwell B, et al. Treatment of pediatric multiple sclerosis and variants. *Neurology*. 2007; 68 (16 Suppl 2) : S54-65.
- 11) Ghezzi A, Amato MP, Capobianco M, et al. Treatment of early-onset multiple sclerosis with intramuscular interferonbeta-1a: long-term results. *Neurol Sci*. 2007; 28: 127-132.
- 12) Ghezzi A, Amato MP, Annovazzi P, et al. Long-term results of immunomodulatory treatment in children and adolescents with multiple sclerosis: the Italian experience. *Neurol Sci*. 2009; 30: 193-199.
- 13) Kornek B, Bernert G, Balassy C, et al. Glatiramer acetate treatment in patients with childhood and juvenile onset multiple sclerosis. *Neuropediatrics*. 2003; 34: 120-126.
- 14) Alroughani R, Das R, Penner N, et al. Safety and efficacy of delayed-release dimethyl fumarate in pediatric patients with relapsing multiple sclerosis (FOCUS). *Pediatr Neurol*. 2018; 83: 19-24.
- 15) Makhani N, Schreiner T. Oral Dimethyl fumarate in children with multiple sclerosis: a dual-center study. *Pediatr Neurol*. 2016; 57: 101-104.
- 16) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Safety and efficacy of natalizumab in children with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; 75: 912-917.
- 17) Huppke P, Stark W, Zürcher C, et al. Natalizumab use in pediatric multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 2008; 65: 1655-1658.
- 18) Ghezzi A, Pozzilli C, Grimaldi LM, et al. Natalizumab in pediatric multiple sclerosis: results of a cohort of 55 cases. *Mult Scler*. 2013; 19: 1106-1112.
- 19) Margoni M, Rinaldi F, Riccardi A, et al. No evidence of disease activity including cognition (NEDA-3

- plus) in naive pediatric multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *J Neurol.* 2020; 267: 100-105.
- 20) Huppke P, Huppke B, Ellenberger D, et al. Therapy of highly active pediatric multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2019; 25: 72-80.
 - 21) Palavra F, Figueiroa S, Correia AS, et al. TyPed study: natalizumab for the treatment of pediatric-onset multiple sclerosis in Portugal. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 51: 102865.
 - 22) Alroughani R, Ahmed SF, Behbehani R, et al. The use of natalizumab in pediatric patients with active relapsing multiple sclerosis: a prospective study. *Pediatr Neurol.* 2017; 70: 56-60.
 - 23) Kean JM, Rao S, Wang M, et al. Seroepidemiology of human polyomaviruses. *PLoS Pathog.* 2009; 5: e1000363.
 - 24) Knowles WA, Pipkin P, Andrews N, et al. Population-based study of antibody to the human polyomaviruses BKV and JCV and the simian polyomavirus SV40. *J Med Virol.* 2003; 71: 115-123.
 - 25) Chitnis T, Arnold DL, Banwell B, et al. Trial of Fingolimod versus interferon beta-1a in pediatric multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 2018; 379: 1017-1027.
 - 26) Arnold DL, Banwell B, Bar-Or A, et al. Effect of fingolimod on MRI outcomes in patients with paediatric-onset multiple sclerosis: results from the phase 3 PARADIG MS study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2020; 91: 483-492.
 - 27) Beres SJ, Graves J, Waubant E. Rituximab use in pediatric central demyelinating disease. *Pediatr Neurol.* 2014; 51: 114-118.
 - 28) Etemadifar M, Afzali P, Abtahi SH, et al. Safety and efficacy of mitoxantrone in pediatric patients with aggressive multiple sclerosis. *Eur J Paediatr Neurol.* 2014; 18: 119-125.
 - 29) Makhani N, Gorman MP, Branson HM, et al. Cyclophosphamide therapy in pediatric multiple sclerosis. *Neurology.* 2009; 72: 2076-2082.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH) and (SH=診断, 画像診断, X線診断, 放射性核種診断, 超音波診断, 治療, 薬物療法, 外科的療法, 食事療法, 精神療法, 放射線療法)	5,003
#2 (小児/TH or 小児/AL)	1,071,232
#3 #1 and #2	355
#4 (#3) and (DT=1990: 2021)	332

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh]	63,008
#2 pediatric* [tiab] OR paediatric* [tiab] OR child [tiab] OR children [tiab]	1,551,854
#3 therapy [tiab] OR treatment* [tiab] OR diagnosis [tiab] OR demyelination* [tiab]	7,026,787
#4 #1 and #2 and #3	680
#5 #4 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	649

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis") : ti, kw	9,999
#3 #1 or #2	9,999
#4 (pediatric* OR paediatric* OR child OR children) : ti, ab, kw	164,038
#5 (therapy OR treatment* OR diagnosis OR demyelination*) : ti, ab, kw	1,093,004
#6 #3 and #4 and #5	140
#7 pubmed: an	727,215
#8 #6 not #7	105
#9 #6 not #7 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	104

重要な文献をハンドサーチで追加した。

2-6. 再発予防治療の切り替え

Q2-6-1 どのような場合に、DMD の切り替えを検討すべきか？

● 回答

- DMD の治療効果が不十分な場合、副作用により継続できない場合、治療継続による副作用が懸念される場合には、DMD の切り替えを検討する。治療効果が不十分とは、DMD 開始後も再発や障害度の進行が認められる場合や、MRI で新規病変や拡大病変が認められる場合である。ただし、導入初期は効果がまだ現れていない可能性がある。障害度は身体機能のみならず、脳萎縮や認知機能も含めた指標が提唱されている。
- DMD には、薬剤ごとに注意すべき副作用がある。
- 治療継続による感染症（特に PML）の発症リスクや胎児への影響が懸念される場合も切り替えを検討する。

背景・目的

本邦では複数の DMD が使用可能であるため、現治療薬の有益性とリスクを考慮し、どのような場合に切り替えるべきかを検討した。

解説・エビデンス

治療効果が不十分とは、DMD 開始後も再発や障害度の進行が認められる場合や、MRI で新規病変や拡大病変が認められる場合で、non-responder と呼ばれる。しかし、DMD 開始後のどの時点で、どのような指標によって non-responder と判定するのか一定の基準はない。ナタリズマブは治療効果の発現に 1 カ月程度、他の DMD では数カ月を要することに留意し、適切な時期で判断する。IFN β では、再発頻度、障害度進行、MRIなどを指標に non-responder を定義する Canadian MS Working Group の基準¹⁾や、Rio Score²⁾が報告されている。他の DMD で確立された基準はないが、再発なし、身体障害進行なし、MRI で新規 T₂ 病変なし、かつ、ガドリニウム造影病変なしの状態を no evidence of disease activity (NEDA) (第 I 章 2-A 参照 [→p.21]) と呼び、治療が奏効している指標として提唱されている³⁾。近年は、さらに脳萎縮や認知機能障害の進行抑制も含めた評価が提唱されており⁴⁾、認知機能障害は Minimal Assessment of Cognitive Function in MS (MACFIMS)、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N)、Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) などの専用バッテリーが用いられている⁵⁾。

DMD には、薬剤ごとに注意すべき副作用がある。治療継続による副作用が懸念される状況として、感染症では PML の発症リスク⁶⁾が挙げられる。特にナタリズマブ使用中の JCV 抗体陽性例

では 2 年経過時点で継続の是非を検討する。挙児希望がある場合は、胎児への影響を考慮して DMD を選択する⁷⁾。

文献

- 1) Freedman MS, Devonshire V, Duquette P, et al. Treatment optimization in multiple sclerosis: canadian MS working group recommendations. Can J Neurol Sci. 2020; 47: 437-455.
- 2) Sormani MP, Rio J, Tintorè M, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. Mult Scler. 2013; 19: 605-612.
- 3) Havrdova E, Galetta S, Hutchinson M, et al. Effect of natalizumab on clinical and radiological disease activity in multiple sclerosis: a retrospective analysis of the natalizumab safety and efficacy in relapsing-remitting multiple sclerosis (AFFIRM) study. Lancet Neurol. 2009; 8: 254-260.
- 4) Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? Mult Scler Relat Disord. 2015; 4: 329-333.
- 5) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the brief international cognitive assessment for multiple sclerosis in Japan. Mult Scler J Exp Transl Clin. 2017; 3: 2055217317748972.
- 6) Kappos L, Bates D, Edan G, et al. Natalizumab treatment for multiple sclerosis: updated recommendations for patient selection and monitoring. Lancet Neurol. 2011; 10: 745-758.
- 7) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of women with multiple sclerosis planning pregnancy. Curr Treat Options Neurol. 2021; 23: 11.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,036
#2 免疫学的因子/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL or インターフェロン/AL	471,485
#3 切り替え/AL or 切替/AL or 変更/AL or switch/AL or non-respond/AL or 治療反応/AL	64,300
#4 #1 or #2 or #3	56
#5 (#4) and (DT=1990: 2021)	56

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,080
#2 "Immunologic Factors" [mh] OR disease-modify* [tiab] OR interferon-beta* [tiab]	200,854
#3 treatment respons* [tiab] OR treatment optimiz* [tiab] OR switch* [tiab] OR treatment chang* [tiab]	224,488
#4 "Magnetic Resonance Imaging" [mh] OR "Disease Progression" [mh] OR "Drug Resistance" [mh] OR "Treatment Failure" [mh] OR disability progressi* [tiab] OR magnetic resonance imaging* [tiab] OR non-respond* [tiab]	1,159,648
#5 #1 and #2 and #3 and #4	333
#6 #5 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdet])	330

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,819
#3 #1 or #2	10,819
#4 [mh "Immunologic Factors"]	8,525
#5 ((disease NEXT modify*) OR "interferon-beta") : ti, ab, kw	5,723
#6 #4 or #5	13,807
#7 ((treat* NEAR/2 (respons* OR optimiz* OR chang*)) OR switch*) : ti, ab, kw	53,946
#8 [mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Drug Resistance"] OR [mh "Treatment Failure"]	28,050
#9 ((disability NEAR/2 progressi*) OR "magnetic resonance imaging" OR non-respond*) : ti, ab, kw	32,008
#10 #8 or #9	51,877

#11 #3 and #6 and #7 and #10	149
#12 pubmed: an	730,173
#13 #11 not #12	82
#14 #11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	78

重要な文献をハンドサーチで追加した。

● 回答

- 切り替え理由、患者背景、薬剤の作用機序、有効性や安全性プロファイルなどを総合的に考慮して、個々の患者に最適と思われる新たな DMD を選択する。
- DMD 中止後は疾患活動性が再燃するリスクがある。そのため、できるだけ速やかに新たな DMD を開始することが基本である。
- 治療全般の流れは本章資料「CQ および Q&A をもとにした RRMS の治療アルゴリズム」を参照する [→p.194]。

背景・目的

本邦では現在 8 剤の DMD が使用可能であり、薬剤選択の幅が広がっている。その結果、DMD の切り替えを考慮する機会も増えている。しかし、いつ、どの DMD へ、どのように切り替えるか明確な指針はない。

解説・エビデンス

副作用やアドヒアランス低下を理由に切り替えを行う場合、個々の患者背景を考慮して、忍容性が高くアドヒアランスの維持・向上が期待できる DMD を選択することが基本である^{1,2)}。PML 発症リスクや挙児希望を理由に切り替えを行う場合、PML の発症リスクや胎児への影響を考慮して DMD を選択する^{1,3)}。効果不十分を理由に切り替えを行う場合、作用機序が異なる有効性の高い DMD への切り替えを考慮する¹⁾。ウォッシュアウト期間を設ける場合には、疾患活動性、臨床検査値異常の有無やその程度、新旧 DMD の組み合わせなどを考慮して、その期間ができるだけ最短となるよう個別に検討する⁴⁾。ウォッシュアウト期間がない、もしくは短い場合には、薬理効果の重複や相互作用により感染症をはじめとする副作用の発現リスクが懸念される。一方で、ウォッシュアウト期間が長いと疾患活動性の再燃リスクが上昇することが懸念される。

文献

- 1) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018; 90: 777-788.
- 2) Grand'Maison F, Yeung M, Morrow SA, et al. Sequencing of disease-modifying therapies for relapsing-remitting multiple sclerosis: a theoretical approach to optimizing treatment. *Curr Med Res Opin*. 2018; 34: 1419-1430.
- 3) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of women with multiple sclerosis planning pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23: 11.

- 4) Bigaut K, Cohen M, Durand-Dubief F, et al. How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). Mult Scler Relat Disord. 2021; 53: 103076.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 免疫抑制剤/TH or 疾患修飾/AL or "disease modify"/AL	163,943
#3 (Natalizumab/TH or natalizumab/AL) or (Alemtuzumab/TH or alemtuzumab/AL) or (Mitoxantrone/TH or mitoxantrone/AL) or (Ocrelizumab/TH or ocrelizumab/AL) or (Rituximab/TH or rituximab/AL) or (Cladribine/TH or cladribine/AL) or (Fingolimod/TH or fingolimod/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or "dimethyl fumarate"/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or "glatiramer acetate"/AL) or (Teriflunomide/TH or teriflunomide/AL)	15,340
#4 #2 or #3	170,619
#5 切り替え/AL or 切替/AL or 変更/AL or switch/AL or (休薬/TH or 休薬/AL) or washout/AL	71,042
#6 #1 and #4 and #5	30
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	30

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

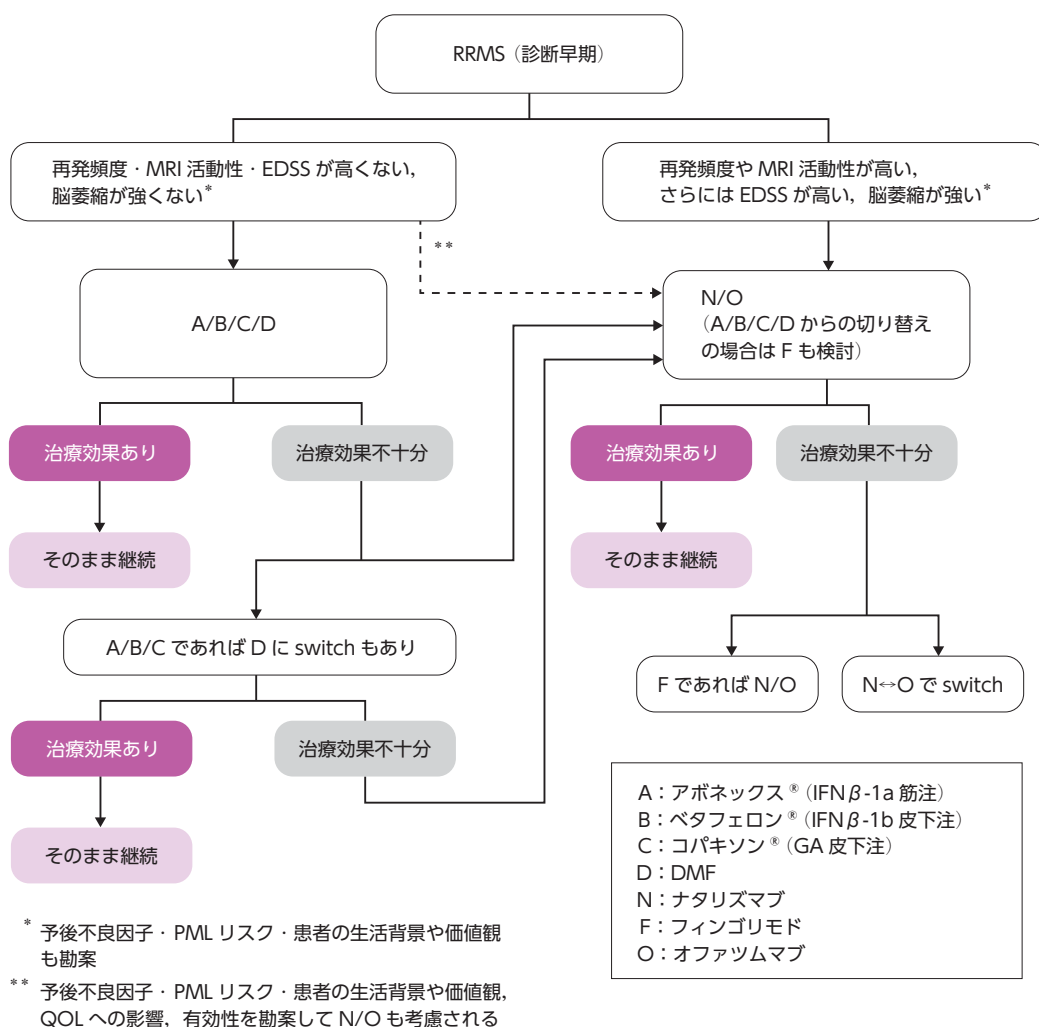
#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,166
#2 "Immunosuppressive Agents" [mh] OR disease-modify* [tiab]	122,194
#3 "Dimethyl Fumarate" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Cladribine" [mh] OR "Mitoxantrone" [mh] OR "Alemtuzumab" [mh] OR "Natalizumab" [mh] OR "Rituximab" [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh] OR "ocrelizumab" [nm] OR "teriflunomide" [nm]	29,943
#4 natalizumab* [tiab] OR alemtuzumab* [tiab] OR mitoxantrone* [tiab] OR ocrelizumab* [tiab] OR rituximab* [tiab] OR cladribine* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab] OR teriflunomide* [tiab]	38,329
#5 #2 or #3 or #4	159,660
#6 switch* [tiab] OR treatment chang* [tiab] OR washout* [tiab]	218,874
#7 #1 and #5 and #6	608
#8 #7 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	596

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,711
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,819
#3 #1 or #2	10,819
#4 [mh "Immunosuppressive Agents"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Cladribine"] OR [mh "Mitoxantrone"] OR [mh "Alemtuzumab"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Rituximab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"]	7,543
#5 ((disease NEXT modify*) OR natalizumab* OR alemtuzumab* OR mitoxantrone* OR ocrelizumab* OR rituximab* OR cladribine* OR fingolimod* OR "dimethyl fumarate" OR "glatiramer acetate" OR teriflunomide*) : ti, ab, kw	13,040
#6 #4 or #5	17,930
#7 (switch* OR (treatment NEXT chang*) OR washout*) : ti, ab, kw	40,861
#8 #3 and #6 and #7	355
#9 pubmed: an	730,173
#10 #8 not #9	299
#11 #8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	295

重要な文献をハンドサーチで追加した。

資料 CQ および Q&A をもとにした RRMS の治療アルゴリズム



治療アルゴリズムについて

第Ⅱ章の CQ および第Ⅲ章の Q&A をもとに、RRMS に対する DMD についてアルゴリズムを掲示する。

RRMS の DMD

診断早期の RRMS においては、個々の患者で再発頻度、MRI 活動性、診断時の EDSS や脳萎縮を含む予後不良因子（**Q5-2** 参照 [→p.206]）、PML の発症リスク、生活背景や価値観などを考慮して、DMD を選択する（**CQ1** [→p.114]、**Q2-1-2** [→p.158] 参照）。再発頻度や MRI 活動性が高い、さらには EDSS が高い、脳萎縮が強い場合には、ナタリズマブやオファツムマブを選択し、それ以外の場合には、重篤な副作用が出る確率の低い IFN β 、GA、DMF から開始することを考えてもよい。しかし、これらの薬剤による QOL 低下（IFN β による精神症候、発熱、IFN β や GA による皮膚反応、DMF による皮膚・消化器症候など）や有効性の問題も無視できないことから、有益性とリスクのバランスについて合意を得たうえで、オファツムマブやナタリズマブで開始する選択も考慮される。なお、NMOSD を含む他疾患の場合、MS における DMD を使用することで病態が悪化する可能性がある。そのため、MS の診断は慎重に行い、特に、AQP4 抗体測定に関しては必要に応じて CBA 法でも検討する（第 I 章 2-F 参照 [→p.34]）。

IFN β 、GA、DMF で治療効果が不十分な場合には（**Q2-6-1** 参照 [→p.189]）、IFN β や GA であれば、DMF への変更か、フィンゴリモドやナタリズマブ、オファツムマブへの変更を速やかに検討する（**Q2-6-2** 参照 [→p.192]）。有効性の高い DMD は MS の再発抑制および身体障害の進行抑制に対して高い有効性が期待でき、SPMS への移行も低減できる可能性があり、治療効果が不十分と判断した場合に、漫然と現治療薬を継続することは避けるべきである。

フィンゴリモドやナタリズマブ、オファツムマブのいずれかで治療効果が不十分と判断した場合には（**Q2-6-1** 参照 [→p.189]）、フィンゴリモドであればナタリズマブかオファツムマブに、ナタリズマブかオファツムマブであれば、それぞれ他方への変更を検討する。ただし、PML の発症リスクや患者の生活背景や価値観も勘案する。

3. NMOSD の再発予防治療の Q&A

Q3 NMOSD の再発予防はどうすべきか？

●回答

NMOSD の急性期治療終了後に速やかに再発予防治療を開始し、次に再発を起こさないようにする。再発予防治療には、経口免疫抑制薬（アザチオプリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなど）、生物学的製剤（エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブ、リツキシマブ）を用いる。経口副腎皮質ステロイド薬を併用する場合は、必要最小限にとどめ、漫然と中用量以上を継続することは避ける。なお、AQP4 抗体陰性例では、上記の生物学的製剤は使用しない。

背景・目的

NMOSD の再発予防の根幹は二度と再発させないことであり、その治療選択には、安全性、有効性、費用対効果を含めた視点が重要である。

解説・エビデンス

AQP4 抗体陽性 NMOSD に対して、システマティックレビューでは、リツキシマブは経口免疫抑制薬（アザチオプリンやミコフェノール酸モフェチルなど）と比して安全性・有効性のエビデンスが多く^{1,2)}、日本では医師主導臨床試験で有効性が示されている³⁾。エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブも、日本を含む国際共同二重盲検試験において高い安全性・有効性が示されている^{1,2,4,5-7)}。抗体製剤は高価であり、その使用上の注意点としては、第1章「3. 各治療概要」の該当項、CQ4 [→p.120] および「資料 CQ および Q&A をもとにした AQP4 抗体陽性 NMOSD の治療アルゴリズム」[→p.199] も参照されたい。

経口副腎皮質ステロイド薬は安価であり、経験的に有効性が広く知られているが、質の高いエビデンスに乏しい。経口副腎皮質ステロイド薬単剤治療での無再発率は10年間で46.5%と比較的低く⁸⁾、副腎皮質ステロイド薬使用に伴う有害事象およびその予防のために、必ずしも費用対効果は高くない¹⁾。また、主に経口副腎皮質ステロイド薬単剤治療を受けたコホート研究での検討で、再発後1年以内は再発が群発する傾向（再発クラスター期）があり、かつ、再発間欠期が長くなるほど再発率が低下することが認められ、再発後1年以内は強力な再発予防治療を行う必要性が示されている⁹⁾。経口免疫抑制薬〔アザチオプリン（2～3 mg/kg/日）、タクロリムス（血中トラフ値5～10

ng/mLで維持), シクロスポリン (150 mg/日), ミコフェノール酸モフェチル (1,000~3,000 mg/日) など) の安全性・有効性は, 生物学的製剤に劣るが^{1, 2, 10-12)}, 費用対効果に優れている¹⁾。経口免疫抑制薬の安定した効果発現には数カ月を要するため, 迅速に効果が発現する経口副腎皮質ステロイド薬を併用する。併用する経口副腎皮質ステロイド薬は少量~中用量 (0.3~0.5 mg/kg/日) で開始する。経口副腎皮質ステロイド薬使用に伴う有害事象の回避のために, 治療開始後数カ月~半年を目途に漸減を開始する¹³⁾。経口副腎皮質ステロイド薬単剤の場合は, 緩徐な漸減 (1~2 カ月ごとに 1 mg/日減程度で, 漸減開始 1 年後で 15 mg/日, 漸減開始 2 年後で 10 mg/日以下を目安に漸減) が比較的安全とされるが⁸⁾, 併用の場合は, より積極的な漸減 (漸減開始 1 年後で 10 mg/日以下まで漸減) が可能とされ, そこからさらなる漸減~中止を目指しうる。既に経口免疫抑制薬や経口副腎皮質ステロイド薬の使用で再発なく安定している場合には, 即時の治療変更は不要であるが, 副作用や症状再燃に注意し, その懸念がある場合には適宜治療方針を再考する。

AQP4 抗体陰性 NMOSD では, サトラリズマブ, イネビリズマブの臨床試験において有意な治療効果は認められず⁵⁻⁷⁾, エクリズマブ, リツキシマブの臨床試験では治療についての検討がなされていない^{3, 4)}。

文献

- 1) Velasco M, Zarco LA, Agudelo-Arrieta M, et al. Effectiveness of treatments in neuromyelitis optica to modify the course of disease in adult patients. Systematic review of literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 50: 102869.
- 2) Kong F, Wang J, Zheng H, et al. Monoclonal antibody therapy in neuromyelitis optica spectrum disorders: a meta-analysis of randomized control trials. *Front Pharmacol.* 2021; 12: 652759.
- 3) Tahara M, Oeda T, Okada K, et al. Safety and efficacy of rituximab in neuromyelitis optica spectrum disorders (RIN-1 study) : a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 298-306.
- 4) Pittock SJ, Berthele A, Fujihara K, et al. Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019; 381: 614-625.
- 5) Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum) : a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019; 394: 1352-1363.
- 6) Yamamura T, Kleiter I, Fujihara K, et al. Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med.* 2019; 381: 2114-2124.
- 7) Traboulsee A, Greenberg BM, Bennett JL, et al. Safety and efficacy of satralizumab monotherapy in neuromyelitis optica spectrum disorder: a randomised, double-blind, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2020; 19: 402-412.
- 8) Takai Y, Kuroda H, Misu T, et al. Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 49: 102750.
- 9) Akaishi T, Nakashima I, Takahashi T, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders with unevenly clustered attack occurrence. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2020; 7: e640.
- 10) Huang W, Wang L, Zhang B, et al. Effectiveness and tolerability of immunosuppressants and monoclonal antibodies in preventive treatment of neuromyelitis optica spectrum disorders: a systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord.* 2019; 35: 246-252.
- 11) Kojima M, Oji S, Tanaka S, et al. Tacrolimus is effective for neuromyelitis optica spectrum disorders with or without anti-AQP4 antibody. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 39: 101907.
- 12) Wang L, Tan H, Huang W et al. Low-dose tacrolimus in treating neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord.* 2021; 48: 102707.
- 13) Fujihara K. Neuromyelitis optica spectrum disorders: still evolving and broadening. *Curr Opin Neurol.* 2019; 32: 385-394.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	視神経脊髄炎スペクトラム/AL or "Neuromyelitis optica spectrum disorder"/AL or "Neuromyelitis optica spectrum disorders"/AL or NMOSD/AL	433
#2	(再発/TH or 再発/AL) or 予防/AL or (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕性/AL)	1,049,550
#3	#1 and #2	69
#4	(#3) and (DT=1990: 2021)	69

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

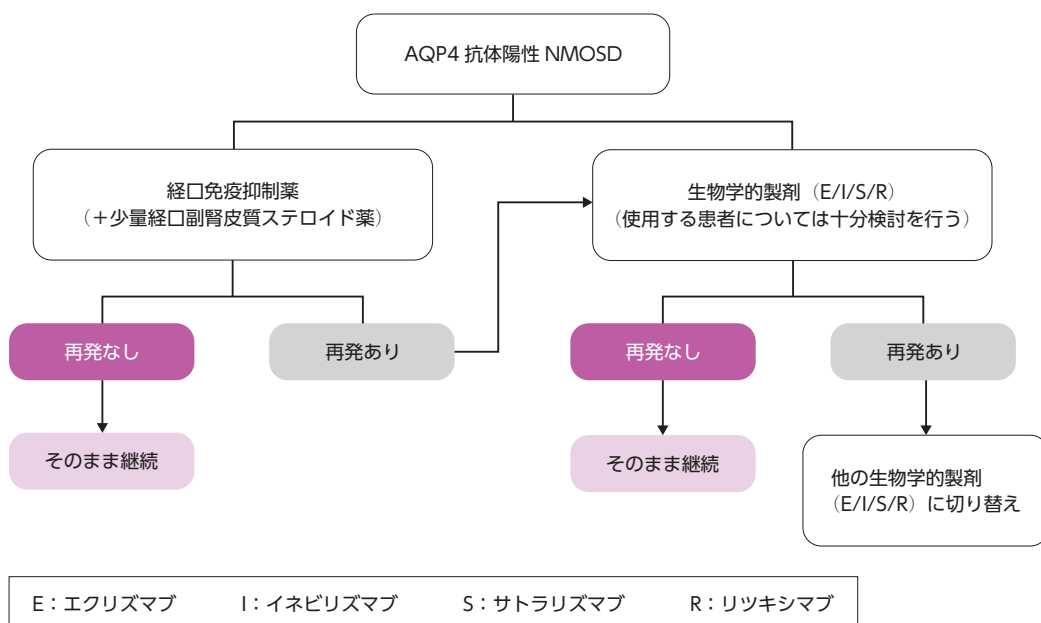
#1	Neuromyelitis optica spectrum disorder* [tiab] OR NMOSD [tiab]	2,208
#2	treatment* [tiab] OR disease-modif* [tiab] OR therap* [tiab]	6,644,468
#3	"Recurrence" [mh] OR "Pregnancy" [mh] OR "Lactation" [mh] OR "Fertility" [mh]	1,169,271
#4	relaps* [tiab] OR recurren* [tiab] OR prevent* [tiab] OR pregnan* [tiab] OR lactation* [tiab] OR fertilit* [tiab]	2,842,393
#5	#3 or #4	3,380,222
#6	#1 and #2 and #5	550
#7	#6 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	537

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	("neuromyelitis optica spectrum disorder*" OR "neuromyelitis optica spectrum disorders*" OR NMOSD) : ti, ab, kw	177
#2	(treatment* OR (disease NEXT modif*) OR therap*) : ti, ab, kw	1,085,508
#3	[mh "Recurrence"] OR [mh "Pregnancy"] OR [mh "Lactation"] OR [mh "Fertility"]	35,858
#4	(relaps* OR recurren* OR prevent* OR pregnan* OR lactation* OR fertilit*) : ti,ab,kw	376,353
#5	#3 or #4	376,645
#6	#1 and #2 and #5	117
#7	pubmed: an	727,215
#8	#6 not #7	101
#9	#6 not #7 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	101

重要な文献をハンドサーチで追加した。

資料 CQ および Q&A をもとにした AQP4 抗体陽性 NMOSD の 治療アルゴリズム



治療アルゴリズムについて

第Ⅱ章の CQ および第Ⅲ章の Q&A をもとに、NMOSD に対する再発予防薬についてアルゴリズムを作成した。

解説

AQP4 抗体陽性 NMOSD は急性期治療終了後に速やかに再発予防治療を開始し、再発を起こさないようにする (Q3 参照 [→p.196])。AQP4 抗体陽性 NMOSD に関しては経口免疫抑制薬 (経口免疫抑制薬の安定した効果発現には数カ月を要するため、その間、迅速に効果が発現する経口副腎皮質ステロイド薬を併用する)、もしくは生物学的製剤で開始するが、生物学的製剤を使用する患者については十分に検討を行う (CQ4 参照 [→p.120])。経口免疫抑制薬 (に加えて少量の経口副腎皮質ステロイド薬を使用する場合あり) で再発が抑制できなければ生物学的製剤へ、生物学的製剤で再発が抑制できなければ、別の生物学的製剤への変更を行う。

なお、個々の患者の状況は異なるため、すべてにおいてこのアルゴリズムに従う必要はなく、それぞれの患者に対し適切な時期に適切な薬剤選択を患者、家族、他の医療スタッフと相談して決めていくことが重要である。詳細に関しては、**CQ4** [→p.120] および **Q3** [→p.196] を含め十分確認し、また、妊産婦においては **本章 Q&A** の該当項目を参照されたい。

4. 再発性 MOGAD の治療の Q&A

Q4 再発性 MOGAD の治療はどのように行うべきか？

●回答

再発性 MOGAD に対しては副腎皮質ステロイド薬維持療法、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブ、IVIg やトシリズマブなどが有効とされている。急性期治療後の副腎皮質ステロイド薬の漸減に際しては 3～6 カ月で 10 mg/日以上程度を維持し、ミコフェノール酸モフェチル、アザチオプリンとの併用から副腎皮質ステロイド薬のさらなる漸減を検討する。疾患活動性の高い症例には、リツキシマブ、IVIg やトシリズマブが有効な可能性がある。MOGAD は初発時以降に MOG 抗体が陰転化すると再発率が低下するため、副腎皮質ステロイド薬などの漸減～中止を検討する過程で MOG 抗体の測定を行うことが望ましい。

背景・目的

MOGAD は 2010 年以降に国際的に認知された新しい疾患概念であり、MS とは異なる疾患として捉えられ、多くの場合は NMOSD と同様の治療が行われている。本ガイドラインにおいて、国際的に有効性が明らかとなっている研究成果を挙げ、MOGAD の治療指針を検討する。

解説・エビデンス

再発性 MOGAD に対する二重盲検試験で有効性が証明された薬剤はないが、観察研究として副腎皮質ステロイド薬、リツキシマブ、ミコフェノール酸モフェチル、IVIg での有効性が示されている。副腎皮質ステロイド薬維持療法は、ミコフェノール酸モフェチルとの併用で ARR が中央値 1.83 回/年から 0.16 回/年に減ったが、副腎皮質ステロイド薬使用中の再発の多くは維持量が 10 mg/日以下であるか、副腎皮質ステロイド薬中止 2 カ月以内の症例であった¹⁾。ARR は、アザチオプリンを第一選択とした群において 1.05 から 0.43 に低下、ミコフェノール酸モフェチルで 1.20 から 0.23、リツキシマブで 1.08 から 0.43 に有意に低下した²⁾。比較的大規模のリツキシマブのコホート研究では、リツキシマブを第一選択で使用すると再発率が 63% 減少するが、他のアザチオプリンなどに抵抗性の症例では有効性が下がり 26% 減少にとどまった³⁾。NMOSD で再発するのはリツキシマブによる B 細胞除去が不十分な症例であったのに対して、MOGAD では完全に B 細胞を除去しても再発する問題点が報告されている⁴⁾。また他の後方視的コホート研究で

は、上記の免疫抑制薬やリツキシマブでも再発が確認される中で、IVIg による ARR の低下が比較的顕著で有効であったとする報告がある⁵⁾。前方視的観察研究で、ミコフェノール酸モフェチルの有効性が示された報告がある⁶⁾。また、14 例の MOGAD 患者にトシリズマブを使用した報告では、平均約 2 年の使用で治療前 ARR (中央値) は 1.75 (0.5~5) から 0 (0~0.9) に低下したことが報告された⁷⁾。システマティックレビューでは、副腎皮質ステロイド薬の早期中止 (特に中止 2 カ月以内) や低すぎる維持量 (10 mg/日以下) で再発することが示唆され、アザチオプリンは開始 6 カ月以内は有効性が低い可能性があり、副腎皮質ステロイド薬などとの併用を推奨している。ミコフェノール酸モフェチルは、成人ないし MOG 抗体高力価陽性例での有効性が示唆され、一方で、IVIg による維持療法は小児での有効性が示唆されている。トシリズマブは治療抵抗例での使用が推奨され、MS の DMD は推奨されない⁸⁾。多施設での後方視的研究 (14 施設, 59 人) において成人 MOGAD における IVIg による維持療法の有効性が検証され、ARR は治療前 1.4 から 0 (中間値) に有意に減少した。観察期間中 88% が IVIg による維持療法を継続し、中止例は計 7 例 (うち無効 4 例, 副作用 2 例) にとどまり、有効性が示されている⁹⁾。

文献

- 1) Ramanathan S, Mohammad S, Tantis E, et al. Clinical course, therapeutic responses and outcomes in relapsing MOG antibody-associated demyelination. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2018; 89: 127-137.
- 2) Cobo-Calvo A, Sepúlveda M, Rollot F, et al. Evaluation of treatment response in adults with relapsing MOG-Ab-associated disease. *J Neuroinflammation*. 2019; 16: 134.
- 3) Whittam DH, Cobo-Calvo A, Lopez-Chiriboga AS, et al. Treatment of MOG-IgG-associated disorder with rituximab: an international study of 121 patients. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 44: 102251.
- 4) Durozard P, Rico A, Boutiere C, et al. Comparison of the response to rituximab between myelin oligodendrocyte glycoprotein and aquaporin-4 antibody diseases. *Ann Neurol*. 2020; 87: 256-266.
- 5) Chen JJ, Flanagan EP, Bhatti MT, et al. Steroid-sparing maintenance immunotherapy for MOG-IgG associated disorder. *Neurology*. 2020; 95: e111-e120.
- 6) Li S, Ren H, Xu Y, et al. Long-term efficacy of mycophenolate mofetil in myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disorders: a prospective study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2020; 7: e705.
- 7) Ringelstein M, Ayzenberg I, Lindenblatt G, et al. Interleukin-6 receptor blockade in treatment-refractory MOG-IgG-associated disease and neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 9: e1100.
- 8) Lu Q, Luo J, Hao H, et al. Efficacy and safety of long-term immunotherapy in adult patients with MOG antibody disease: a systematic analysis. *J Neurol*. 2021; 268: 4537-4548.
- 9) Chen JJ, Huda S, Hacohen Y, et al. Association of maintenance intravenous immunoglobulin with prevention of relapse in adult myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *JAMA Neurol*. 2022; 79: 518-525.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01~2021/07/31

- | | |
|---|-----------|
| #1 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL | 830 |
| #2 治療/AL or 療法/AL or 疾患修飾/AL or DMT/AL or DMD/AL or disease-modify/AL or 免疫抑制/AL or ステロイド/AL | 5,289,000 |
| #3 再発/TH or 再発/AL or 予防/AL or 維持/AL | 882,489 |

#4 #1 and #2 and #3	132
#5 (#4) and (DT=1990: 2021)	131

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,091
#2 treatment* [tiab] OR therap* [tiab] OR disease modif* [tiab] OR immunosuppress* [tiab] OR immunotherap* [tiab] OR steroid* [tiab]	6,868,138
#3 relaps* [tiab] OR recurren* [tiab] OR maintenance* [tiab] OR prevent* [tiab] OR prophylaxi* [tiab]	2,575,732
#4 #1 and #2 and #3	279
#5 #4 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	274

重要な文献をハンドサーチで追加した。

5. フォローアップの Q&A

Q5-1 CIS 患者のフォローアップはどのように行うか？

●回答

- McDonald 診断基準 2017 を満たす CIS は MS と診断する。
- McDonald 診断基準 2017 を満たさない CIS は定期的な MRI 撮像を実施し、少なくとも 5 年フォローアップする。
- 脳脊髄液 OB 陽性の CIS や認知機能障害のある CIS は、その後早期に McDonald 診断基準 2017 を満たす可能性が高い。

背景・目的

CIS とは clinically isolated syndrome の頭文字をとったもので、MS と診断されていない症例において発熱や感染症と関係なく中枢神経に MS の再発と同じような炎症性脱髄病変を急性もしくは亜急性に生じ、24 時間以上持続し、客観的な所見を伴うもの、と定義される¹⁾。臨床的に CIS の状態であっても McDonald 診断基準 2017 を満たすものは MS と診断され、早期治療開始を積極的に検討する必要がある。

解説・エビデンス

2017 年に報告された McDonald 診断基準は、主に典型的な CIS に適用され、診断に必要な中枢神経の炎症性脱髄病変の時間的および空間的な拡散を満たすために必要な条件を定義している¹⁾。CIS の典型的な症状は、片側性視神経症状、局所性テント上症状、局所性脳幹・小脳症状、部分的脊髄症である¹⁾。McDonald 診断基準を満たさない CIS の 60% は 1 年程度のフォローアップで基準を満たすようになるが²⁾、少なくとも 5 年の定期的な MRI 撮像を含むフォローアップが必要と思われる³⁾。脳脊髄液 OB が陽性であること^{1, 4)}、MS に特徴的な認知機能障害を有していること^{5, 6)}、DIS を既に有していること²⁾などは早期に McDonald 診断基準を満たす予測因子となる。したがって、CIS 発症時に脳および脊髄の造影 MRI での病変検索、脳脊髄液 OB の検索を行い、その時点で McDonald 診断基準を満たさない場合は脳の単純 MRI を 3 カ月ごとに 1 年程度、その後は年に 1~2 回の MRI で 5 年程度フォローアップすることが勧められる。

文献

- 1) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17: 162-173.
- 2) Alroughani R, Al Hashel J, Lamdhade S, et al. Predictors of conversion to multiple sclerosis in patients with clinical isolated syndrome using the 2010 revised McDonald criteria. *ISRN Neurol.* 2012; 2012: 792192.
- 3) Rae-Grant A, Day GS, Marrie RA, et al. Practice guideline recommendations summary: disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2018; 90: 777-788.
- 4) Masjuan J, Alvarez-Cermeño JC, García-Barragán N, et al. Clinically isolated syndromes: a new oligoclonal band test accurately predicts conversion to MS. *Neurology.* 2006; 66: 576-578.
- 5) Baysal Kırac L, Ekmekçi Ö, Yüceyar N, et al. Assessment of early cognitive impairment in patients with clinically isolated syndromes and multiple sclerosis. *Behav Neurol.* 2014; 2014: 637694.
- 6) Zipoli V, Goretti B, Hakiki B, et al. Cognitive impairment predicts conversion to multiple sclerosis in clinically isolated syndromes. *Mult Scler.* 2010; 16: 62-67.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"]	3,663
#2	multiple sclerosis: ti, ab, kw	10,928
#3	#1 or #2	10,928
#4	((clinically NEAR/3 isolated NEXT syndrome*) OR CIS) : ti, ab, kw	6,680
#5	[mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,119
#6	("magnetic resonance" OR MRI) : ti, ab, kw	38,565
#7	(diagnos* OR ((McDonald OR McDonald's OR "Mc Donald" OR MS) NEAR/2 criteria*)) : ti, ab, kw	243,119
#8	#5 or #6 or #7	268,614
#9	#3 and #4 and #8	184
#10	pubmed: an	723,238
#11	#9 not #10	121
#12	#9 not #10 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	118

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	"Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,333
#2	clinically isolated syndrome* [tiab] OR CIS [tiab]	131,451
#3	diagnos* [tiab]	2,716,072
#4	"Magnetic Resonance Imaging" [mh] OR magnetic resonance* [tiab] OR MRI [tiab]	714,347
#5	defini* [tiab] OR confirm* [tiab] OR course* [tiab] OR follow-up* [tiab] OR follow-up* [tiab] OR watchful waiting* [tiab]	3,265,844
#6	#4 or #5	3,825,019
#7	#3 and #6	800,983
#8	McDonald criteria* [tiab] OR McDonald's criteria* [tiab] OR Mc Donald criteria* [tiab] OR MS criteria* [tiab]	790
#9	#7 or #8	801,393
#10	#1 and #2 and #9	585
#11	#10 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	584

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	(多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2	"clinically isolated syndrome"/AL or CIS/AL	89,733
#3	(MRI/TH or MRI/AL)	287,170
#4	診断/AL or 基準/AL or McDonald/AL or 確定/AL or 経過/AL	3,071,217
#5	#3 or #4	3,099,443
#6	#1 and #2 and #5	49
#7	(#6) and (DT=1990: 2021)	49

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q5-2 MS の予後不良因子は何か？

●回答

- 自然経過における予後不良因子としては、PPMS、SPMS などの進行型 MS がある。
- 人口統計学および環境的要因として、高年齢、男性、血中ビタミン D 濃度低値、喫煙などがある。
- 臨床的要因として、初発時に複数の症状がある、脳幹・小脳・脊髄での発症、初発からの回復が悪い、初発から 2 回目の再発までの期間が短い、MS 診断時の EDSS が高い、再発頻度が高い、発症 5 年後の障害度が高い、早期に認知機能障害を認める、などが挙げられる。
- MRI 所見としては、T₂ 病変が多い、T₂ 病変の容積が大きい、造影病変が存在する、テント下病変や脊髄病変がある、脳萎縮があるなどが挙げられる。
- バイオマーカーとしては、脳脊髄液 OB 陽性、脳脊髄液・血液でのニューロフィラメント軽鎖高値、光干渉断層計 (optical coherence tomography : OCT) での網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL) の菲薄化などがある。

背景・目的

MS の経過は多様であり、発症後の経過を予測することは困難であるが、予後不良因子を把握することは患者の治療選択に重要である。

解説・エビデンス

MS の臨床症候・経過は多種多様であるが、予後を推察することは MS 患者の個別化医療、長期的な障害対策に重要である。予後不良因子は自然経過、臨床経過の推移における危険因子、人口統計学および環境的特徴、臨床的特徴、MRI 所見およびバイオマーカーで捉える¹⁾。以下にそれぞれ解説する。

- ①**自然経過からみた予後不良因子** PPMS での発症、SPMS への移行など進行型 MS、さらに PPMS では、発症 2 年後および 5 年後の障害度が高い²⁾
- ②**人口統計学および環境的要因における予後不良因子** 高年齢、男性、血中ビタミン D 濃度低値、喫煙、併存疾患
- ③**臨床経過の推移における予後不良因子** CIS から CDMS に移行する危険因子としては発症年齢が低い、発症時の EDSS が高い、脳脊髄液 OB 陽性、MRI での多発性の脳脊髄病変が挙げられ、逆に、発症年齢が高い、DMD の使用などはその抑制因子とされる³⁾。RRMS から SPMS に移行する危険因子は、高い再発頻度、発症 5 年後の障害度が高い、2 回目の再発までの期間が短い、多系統の神経機能障害²⁾、高年齢、罹病期間が長い、EDSS が高い、障害進

行が速い，最近の再発回数が多い，障害の改善が乏しい，などがあげられ，DMD が RRMS から SPMS への移行を遅らせる⁴⁾。

- ④**臨床的要因における予後不良因子** PPMS，初発時に複数の症状がある，脳幹・小脳・脊髄での発症，初発からの回復が悪い，初発から 2 回目の再発までの期間が短い，MS 診断時の EDSS が高い，再発頻度が高い，早期の認知機能障害
- ⑤**MRI 所見としての予後不良因子** T₂ 病変が多い，T₂ 病変の容積が大きい，造影病変が存在する，テント下病変や脊髄病変がある，脳全体の萎縮や灰白質の萎縮
- ⑥**バイオマーカーとしての予後不良因子** 脳脊髄液 OB 陽性，脳脊髄液・血液でのニューロフィラメント軽鎖高値，OCT での RNFL が薄い。

文献

- 1) Rotstein D, Montalban X. Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2019; 15: 287-300.
- 2) Degenhardt A, Ramagopalan SV, Scalfari A, et al. Clinical prognostic factors in multiple sclerosis: a natural history review. Nat Rev Neurol. 2009; 5: 672-682.
- 3) Spelman T, Meyniel C, Rojas JL, et al. Quantifying risk of early relapse in patients with first demyelinating events: prediction in clinical practice. Mult Scler. 2017; 23: 1346-1357.
- 4) Fambias A, Jokubaitis V, Horakova D, et al. Risk of secondary progressive multiple sclerosis: a longitudinal study. Mult Scler. 2020; 26: 79-90.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 (再発/TH or 再発/AL) or 進行/AL or 移行/AL	519,881
#3 予後因子/AL or (危険因子/TH or リスク因子/AL) or (バイオマーカー/TH or バイオマーカー/AL)	271,357
#4 #1 and #2 and #3	98
#5 (#4) and (DT=1990: 2021)	98

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,838
#2 "Recurrence" [mh] OR "Disease Progression" [mh] OR recurrence* [tiab] OR relapse* [tiab] OR progression* [tiab] OR conversion* [tiab]	1,472,862
#3 "Risk Factors" [mh] OR "Biomarkers" [mh] OR "Prognosis" [mh: noexp] OR biomarker* [tiab] OR prognostic factor* [tiab] OR risk factor* [tiab]	2,553,364
#4 "Precision Medicine" [mh] OR personalized* [tiab] OR disease-modify* [tiab] OR treatment choice* [tiab] OR treatment selection* [tiab] OR therapeutic target* [tiab]	214,373
#5 #1 and #2 and #3 and #4	427
#6 #5 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	420

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,692
#2 ("multiple sclerosis") : ti, ab, kw	10,775
#3 #1 or #2	10,775
#4 [mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"]	19,818
#5 (recurrence* OR relapse* OR progression* OR conversion*) : ti, ab, kw	143,694
#6 #4 or #5	144,177
#7 [mh "Risk Factors"] OR [mh "Biomarkers"] OR [mh ^"Prognosis"]	54,570

#8 (biomarker* OR ((prognostic OR risk) NEAR/2 factor*)) : ti, ab, kw	115,011
#9 #7 or #8	127,708
#10 [mh "Precision Medicine"]	485
#11 (personalized* OR (disease NEXT modify*) OR (treatment NEAR/2 (choice* OR selection*)) OR (therapeutic NEXT target*)) : ti, ab, kw	17,301
#12 #10 or #11	17,588
#13 #3 and #6 and #9 and #12	42
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	35
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	35

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q5-3 身体障害の程度および QOL はどのように評価するか？

● 回答

- MS, NMOSD, MOGAD の身体障害度の評価に EDSS を用いる。MS の身体障害度の評価に MS Functional Composite (MSFC), NMOSD の身体機能評価に Quantification of Optic Nerve and Spinal Cord Impairment (QOSI) を用いてもよい。
- MS, NMOSD, MOGAD の QOL の評価に Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36), MS の QOL 評価に Functional Assessment of MS (FAMS), MS Quality of Life Questionnaire-54 (MSQOL-54) を用いることができる。
- MS, NMOSD, MOGAD の疼痛評価に簡易疼痛質問票 (Brief Pain Inventory : BPI) や Numerical Rating Scale (NRS) を用いてもよい。

背景・目的

日常診療および臨床試験において、MS の身体障害の程度、および QOL を評価するために信頼度の高い評価尺度が必要である。

解説・エビデンス

臨床診療および多くの臨床試験において MS, NMOSD, MOGAD の身体障害度の評価に EDSS¹⁾ (表 1, 2) が最も用いられ、評価方法として信頼性、妥当性が高い障害尺度である²⁾。最近、多くの臨床試験において EDSS は Neurostatus による基準を用いて評価されており、視力障害や膀胱直腸障害の機能別障害度 (Functional Systems : FS) グレードを EDSS に変換する際に調整が行われる³⁾。一方、EDSS は歩行能力に重点が置かれすぎている点や変化を検出する感度が高くない、点数変化が直線的でないなどの欠点がある⁴⁾。MS には MSFC を用いることができる^{2, 4)}。MSFC は、移動能力 (T25FW), 上肢機能 (9HPT), 認知機能 (paced auditory serial addition test) の 3 つの下部評価項目の点数を標準化したもので有用であるが、学習効果が出るなどの欠点がある。NMOSD の身体機能評価に QOSI を用いてもよい。QOSI は視機能と運動、感覚、括約筋の機能評価を点数化できる尺度であり、治療の評価などには有用である⁵⁾。

MS, NMOSD, MOGAD の QOL の一般的評価尺度として SF-36⁶⁻⁸⁾, MS に特異的な評価尺度として FAMS や MSQOL-54 などがある^{6, 9, 10)}。MS, NMOSD, MOGAD の QOL に大きく影響する疼痛の評価には、BPI や NRS を用いることができる^{8, 11-13)}。

表 1 総合障害度 (EDSS)

EDSS	0.0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10
------	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	-----	----

歩行可能（補助具なし歩行）										補助具歩行			車椅子生活			ベッド生活			死亡 （MSのため）																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
神経学的所見																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
正常	ごく軽い徴候	軽度障害	中等度障害			比較的高度障害			高度障害			車椅子への乗降			1日の大半 ベッド外、ベッド内 補助が必要など きあり			身の回りのこと ある程度 できる			意思伝達・飲食 できる できない																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																
			歩行可能域（約）																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			補助具なし：休まず																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			補助具必要																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			補助具必要																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																		
			> 500 m	500 m	300 m	200 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	20 m	20 m	100 m	100 m	

表 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 暗点があり、矯正視力 0.7 以上	① 軽度の知的能力低下	①
2	② ごく軽い障害	② 軽度の運動失調	② 軽度の脳振盪 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があり、矯正視力 0.7～0.3	② 軽度の知能低下	②
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運動失調	③ 高度の脳振盪 高度の外眼筋麻痺 中等度の他の脳幹機能障害	③ 1～2 肢 中等度の触・痛・位置覚の低下 完全な振動覚の低下 3～4 肢 軽度の触・痛・位置覚の低下 中等度の固有覚の低下	③ 頻繁な失禁	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	③
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 高度の四肢全部の運動失調	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・位置覚の低下 固有覚の消失 (単独 or 合併) 2 肢以上 中等度の触・痛・位置覚の低下 3 肢以上 高度の固有格の消失	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 [グレード 3] で良眼の視力は 0.3 以下	④ 高度の知能低下 (中等度の慢性脳徴候)	④
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 全感覚消失 頸以下 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は 0.1 以下 悪いほうの眼は [グレード 4] で良眼の視力は 0.3 以下	⑤ 高度の認知症 高度の慢性脳徴候	⑤
6	⑥ 完全な四肢麻痺			⑥ 頸以下 全感覚消失	⑥ 膀胱・直腸機能消失	⑥ 悪いほうの眼は [グレード 5] で良眼の視力は 0.3 以下		
?	?	?	?	?	?	?	?	?
X		小脳機能：脱力	錐体路機能 [グレード 3] 以上	視覚機能：耳側盲がある場合、グレードとともにチェックする。				

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

文献

- 1) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology*. 1983; 33: 1444-1452.
- 2) Inojosa H, Schrieffer D, Ziemssen T. Clinical outcome measures in multiple sclerosis: a review. *Autoimmun Rev*. 2020; 19: 102512.
- 3) Şen S. Neurostatus and EDSS calculation with cases. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018; 55 (Suppl 1) : S80-S83.
- 4) Meyer-Moock S, Feng YS, Maeurer M, et al. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014; 14: 58.
- 5) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology*. 1999; 53: 1107-1114.
- 6) Gil-González I, Martín-Rodríguez A, Conrad R, et al. Quality of life in adults with multiple sclerosis: a systematic review. *BMJ Open*. 2020; 30; 10: e041249.
- 7) Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2019; 6: e580.
- 8) Asseger S, Henke E, Trebst C, et al. Pain, depression, and quality of life in adults with MOG-antibody-associated disease. *Eur J Neurol*. 2021; 28: 1645-1658.
- 9) Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res*. 2011; 20: 119-131.
- 10) 山本敏之, 尾方克久, 片岸美帆, 他. 日本語版 Multiple Sclerosis Quality of Life-54 の信頼性の検討. *臨床神経*. 2004; 44: 417-421.
- 11) Gürkan MA, Gürkan FT. Measurement of pain in multiple sclerosis. *Noro Psikiyatr Ars*. 2018; 55 (Suppl 1) : S58-S62.
- 12) Asseger S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 4: 2055217318796684.
- 13) Asseger S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies. *Front Neurol*. 2020; 11: 778.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 (身体障害度判定/TH or 身体障害度/AL) or (生活の質/TH or 生活の質/AL or QOL/AL)	93,739
#6 #4 and #5	120
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	120

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,845
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,548
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,095
#4 #1 or #2 or #3	93,356
#5 "Disability Evaluation" [mh] OR Clinical Outcome Measure* [tiab] OR Expanded Disability Status Scale* [tiab] OR EDSS [tiab] OR Multiple Sclerosis Functional Composite* [tiab] OR MSFC [tiab] OR Nottingham Adjustment Scale* [tiab] OR NAS-J [tiab]	61,724
#6 psychometric propert* [tiab] OR psychometric characteristic* [tiab] OR validity [tiab] OR reliability [tiab] OR responsiv* [tiab]	569,655
#7 #4 and #5 and #6	580

#8	"Quality of Life" [mh] OR "health-related quality of life" [tiab] OR HRQOL [tiab]	235,435
#9	QOL assessment* [tiab] OR European QOL scale* [tiab] OR EQ-5D [tiab] OR employ* [tiab] OR income* [tiab]	794,900
#10	#4 and #8 and #9	308
#11	#7 or #10	881
#12	#11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	869
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31		
#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh "Disability Evaluation"]	3,818
#5	("Clinical Outcome Measure" OR "Expanded Disability Status Scale" OR EDSS OR "Multiple Sclerosis Functional Composite" OR MSFC OR "Nottingham Adjustment Scale" OR "NAS-J") : ti, ab, kw	3,172
#6	#4 or #5	6,773
#7	((psychometric NEAR/2 (proport* OR characteristic*)) OR validity OR reliability OR responsiv*) : ti, ab, kw	32,224
#8	#3 and #6 and #7	101
#9	[mh "Quality of Life"]	26,204
#10	("health-related quality of life" OR HRQOL) : ti, ab, kw	18,951
#11	#9 or #10	40,111
#12	((QOL NEAR/2 assessment*) OR "European QOL scale" OR "EQ-5D" OR employ* OR income*) : ti,ab,kw	45,332
#13	#3 and #11 and #12	58
#14	#8 or #13	158
#15	pubmed: an	727,215
#16	#14 not #15	101
#17	#14 not #15 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	100

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q5-4 MRI はどのくらいの頻度で実施し、撮像法はどうすべきか？

● 回答

- 頭部 MRI は、診断時、再発など疾患活動性を示すとき、新規の DMD 開始前、開始後（3～6 カ月、12 カ月）に実施し、その後は 1 年ごとに実施する。臨床的に再発が疑われるときや安全性の懸念があるときにも撮影する。また、薬剤関連 PML のハイリスク患者においては 3～4 カ月ごとの頻度で行う。脊髄および視神経 MRI は診断や予後判定に有用であるが、病状評価や DMD の効果判定のための定期検査は必須ではない。
- MRI 撮像法は部位により異なり、次のとおりである。頭部は T₂ 強調画像、FLAIR 画像、ガドリニウム造影 T₁ 強調画像で撮像する。脊髄は T₂ 強調画像、プロトン密度強調画像、STIR（short tau inversion recovery）のうち 2 つ、およびガドリニウム造影 T₁ 強調画像で撮像する。視神経は脂肪抑制 T₂ 強調画像、STIR、ガドリニウム造影脂肪抑制 T₁ 強調画像で撮像する。

背景・目的

MS、NMOSD、MOGAD の疾患活動性や治療効果の判定に用いることができる血液や脳脊髄液中のマーカーは確立されていない。MRI はこれらの疾患の診断のみならず、再発や疾患活動性の評価、治療効果判定に有用である。各疾患における MRI の定期的な撮影の頻度、部位、方法について、国際的な学術団体が表明する推奨事項を中心に検討した。

解説・エビデンス

MS を疑う症候を示した患者に対し、頭部、脊椎の単純および造影 MRI を行う。MS の診断が確定した患者については、DMD を新規に開始する場合、または、DMD を切り替える場合に、開始前（ベースライン）、開始 3～6 カ月後（新規ベースライン）に頭部 MRI を行う。最初の 1 年間に MRI で新規の病変がなく病状が安定している場合は、その後は年 1 回の頻度で頭部 MRI を行う。最初の診断で MS への移行リスクのある CIS や RIS と診断された場合は、6～12 カ月後に頭部 MRI を行うことが望ましい¹⁻³⁾。なお、MS の診断確定後に DMD を開始しない場合は、個々の患者の疾患活動性に応じて、DMD を開始した場合、もしくは、CIS や RIS に準じて MRI を行う。

造影剤を使用した MRI は病変の新旧の鑑別や疾患活動性の評価に有用である。しかし、頻回の造影剤使用には、脳内に造影剤が蓄積する潜在的リスクがあるため³⁾、診断時、急性期治療前、新規の DMD 開始前のほか、DMD 開始 3～6 カ月後の MRI を撮像しなかった場合の 1 年後の撮像などにとどめるべきである^{2,4)}。

脊髄 MRI と視神経 MRI は診断や予後推定に有用であるが、病状評価や DMD の効果判定のた

めの定期検査は多くの患者において必須ではない^{1,2)}。

MRI 装置は 1.5 T または 3 T の磁場強度が望ましい。頭部の撮像には、水平断 T₂ 強調画像、矢状断および水平断 FLAIR 画像、水平断ガドリニウム造影 T₁ 強調画像にて行う。なお、FLAIR 画像については、矢状断 3D 多断面再構成法 (multiplanar reconstruction : MPR) で撮像し、水平断に再構成した画像と併せて診断や疾患活動性を評価すると感度がよいとされる²⁾。3D FLAIR 画像の撮像が困難な施設では、スライス厚 1 mm、スライス間ギャップなしの条件で撮像した 2D FLAIR 画像で代用する。

薬剤関連 PML のハイリスク患者の 3~4 カ月ごとの検査では FLAIR 画像、拡散強調画像のみの撮像でもよい²⁾。

大脳皮質や傍皮質病変の検出に double inversion recovery (DIR) または phase-sensitive inversion recovery (PSIR) を行ってもよい。脳萎縮の評価については、**Q5-5** [→p.217] を参照されたい。

脊髄の撮像には、矢状断 T₂ 強調画像、プロトン密度強調画像、STIR のうち 2 つ、および矢状断ガドリニウム造影 T₁ 強調画像を用いる。視神経の撮像には、水平断と冠状断の脂肪抑制 T₂ 強調画像または STIR、ガドリニウム造影脂肪抑制 T₁ 強調画像を用いる²⁾。

小児 MS は、診断後 2 年間の MRI における病変の変化が長期の予後判定に重要である⁵⁾。撮像法は成人とほぼ同じものが推奨されている⁶⁾。

妊娠期間中、出産後、授乳期間中の MRI については **Q7-2, 3** [→p.274, 277] を参照されたい。

NMOSD では、頭部、視神経、脊髄の MRI は鑑別診断や予後判定に有用である⁷⁾。しかし、検査頻度や撮像法に関して定められたものはなく、無症候性病変の出現や進行性の病型が稀であると考えられているため、MS に比べ定期的な MRI の必要性は低いとされている。

MOGAD でも MRI の頻度や撮像法について推奨されたものはないが、しばしば、無症候性病変が出現することがあり、モニタリングのために MS と同様の頻度で MRI を実施することが望ましいとする考え方もある。

文献

- 1) Wattjes MP, Rovira À, Miller D, et al. Evidence-based guidelines: MAGNIMS consensus guidelines on the use of MRI in multiple sclerosis--establishing disease prognosis and monitoring patients. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11: 597-606.
- 2) Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20: 653-670.
- 3) Kaunzner UW, Gauthier SA. MRI in the assessment and monitoring of multiple sclerosis: an update on best practice. *Ther Adv Neurol Disord*. 2017; 10: 247-261.
- 4) Brisset JC, Kremer S, Hannoun S, et al. New OFSEP recommendations for MRI assessment of multiple sclerosis patients: special consideration for gadolinium deposition and frequent acquisitions. *J Neuroradiol*. 2020; 47: 250-258.
- 5) De Meo E, Bonacchi R, Moiola L, et al. Early predictors of 9-year disability in pediatric multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2021; 89: 1011-1022.
- 6) Verhey LH, Narayanan S, Banwell B. Standardized magnetic resonance imaging acquisition and reporting in pediatric multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. 2013; 23: 217-226.
- 7) Solomon JM, Paul F, Chien C, et al. A window into the future? MRI for evaluation of neuromyelitis optica spectrum disorder throughout the disease course. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021; 14: 17562864211014389.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 "Magnetic Resonance Imaging" [mh] OR magnetic resonance imaging* [tiab]	586,271
#6 MRI acquisition protocol* [tiab] OR monitor* [tiab]	883,330
#7 "Disease Progression" [mh] OR "Treatment Outcome" [mh] OR treatment effect* [tiab] OR treatment efficac* [tiab] OR treatment select* [tiab] OR disease activit* [tiab] OR disease course* [tiab]	1,409,824
#8 #4 and #5 and #6 and #7	513
#9 #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	504

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,235
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,588
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,113
#4 #1 or #2 or #3	93,775
#5 MRI/TH or MRI/AL	289,049
#6 撮像/AL or 追跡/AL or モニタリング/AL or monitoring/AL	137,542
#7 #4 and #5 and #6	67
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	65

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,169
#4 [mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,202
#5 Magnetic Resonance Imaging: ti, ab, kw	25,401
#6 #4 or #5	25,780
#7 ((MRI NEAR/2 acquisition NEAR/2 protocol*) OR monitor*) : ti, ab, kw	103,357
#8 [mh "Disease Progression"] OR [mh "Treatment Outcome"]	151,094
#9 ((treatment NEAR/2 (effect* OR efficac* OR select*)) OR (disease NEAR/2 (activit* OR course*))) : ti, ab, kw	95,220
#10 #8 or #9	229,945
#11 #3 and #6 and #7 and #10	116
#12 pubmed: an	730,173
#13 #11 not #12	52
#14 #11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	50

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q5-5 脳萎縮の評価はどのように行うか？

● 回答

- MRI を用いて徒手的に脳梁インデックスや第三脳室幅を計測して脳萎縮の程度を推測する。
- MRI で取得した magnetization-prepared rapid gradient echo (MPRAGE) などの Digital Imaging and Communications in Medicine (DICOM) データを用いて専用のソフトウェアで脳容積、脳容積変化率などを測定する（保険適用外）。
- 血清あるいは脳脊髄液中のニューロフィラメント軽鎖を測定する（保険適用外）。

背景・目的

MS は臨床症候の再発と寛解を繰り返すのが特徴で、病初期から脳萎縮が認められ、進行期には脳萎縮の程度と歩行障害や認知機能障害進行の程度に関連がみられる。すなわち、MS の予後因子として脳萎縮は非常に重要であり、病初期から脳容積の変化に注意する必要がある。

解説・エビデンス

MRI による脳萎縮の評価は MS 患者の神経変性の程度をよく反映しており、疾患予後や重症度とよく相関する¹⁾。MRI を用いて徒手的に計測する脳梁インデックスや第三脳室幅などは進行期の患者において全脳容積とよく相関する²⁾。脳梁インデックスは T₁ 強調画像の矢状断正中画像を用い、脳梁の最大前後径を測れるように直線を引き、その中点から上方に垂線を引いて脳梁の前方、後方、中央で線が重なる部分の長さの合計値を最大前後径で除すことで求められる。第三脳室幅は、第三脳室が最もよくみえる T₁ 強調水平断で半球間裂に平行に長軸方向に線を引き、その中点における幅を測定する。これらの数値は全脳容積とある程度相関することが示されている²⁾。

MRI の DICOM データを用いた脳容積の測定には、解剖学的なアルゴリズムを用いた FreeSurfer、脳萎縮評価に特化したアルゴリズムを用いた SIENA、SIENAX などがあり、無償で使えるが日常診療に適用するのは難しい^{1, 3)}。これまでに、いくつかの企業が MRI 解析サービスを提案しており、自社製ソフトウェアを使用して脳萎縮の定量化を行っている。icobrain MS (icomatrix 社、以前の名称は MSmetrix) は、Nifty Seg に基づくソフトウェアを使用して脳容積を定量化し、ヤコビアンを実装するソフトウェアを使用して灰白質と白質の経時変化を定量化する。icobrain MS はリモート分析サービスとして提供されており、FDA の認可も受けている³⁾。日本においても医療機器として承認されており、診療に用いることが可能である。脳萎縮の進み具合は脳容積の年平均変化率で評価されることが多い。

脳萎縮の予測バイオマーカーとしてニューロフィラメント軽鎖の有用性が指摘されており、神経軸索変性をリアルタイムに捉えることが可能と期待されている⁴⁾。血清あるいは脳脊髄液中におけ

るニューロフィラメント軽鎖の濃度はその時点での中枢神経における神経変性の程度を反映していると考えられている⁴⁾。

文献

- 1) Sastre-Garriga J, Pareto D, Battaglini M, et al. MAGNIMS consensus recommendations on the use of brain and spinal cord atrophy measures in clinical practice. Nat Rev Neurol. 2020; 16: 171-182.
- 2) Cappelle S, Pareto D, Tintoré M, et al. A validation study of manual atrophy measures in patients with multiple sclerosis. Neuroradiology. 2020; 62: 955-964.
- 3) Storelli L, Rocca MA, Pagani E, et al. Measurement of whole-brain and gray matter atrophy in multiple sclerosis: assessment with MR imaging. Radiology. 2018; 288: 554-564.
- 4) Barro C, Benkert P, Disanto G, et al. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis. Brain. 2018; 141: 2382-2391.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"]	3,663
#2 multiple sclerosis: ti, ab, kw	10,928
#3 #1 or #2	10,928
#4 (((brain OR "spinal cord") NEAR/2 atroph*) OR "brain volume loss") : ti, ab, kw	827
#5 [mh "Magnetic Resonance Imaging"]	8,119
#6 ("magnetic resonance" OR MRI) : ti, ab, kw	38,566
#7 (icobrain OR SIENA OR "voxel based morphometry" OR "neurofilament light") : ti, ab, kw	552
#8 #5 or #6 or #7	38,864
#9 (measure* OR follow-up* OR followup* OR prognos* OR (disease NEXT activit*)) : ti, ab, kw	669,983
#10 #3 and #4 and #8 and #9	267
#11 pubmed: an	723,238
#12 #10 not #11	196
#13 #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	196

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,362
#2 brain atroph* [tiab] OR spinal cord atroph* [tiab] OR brain volume loss* [tiab]	6,385
#3 "Magnetic Resonance Imaging" [mh] OR magnetic resonance* [tiab] OR MRI [tiab]	714,596
#4 icobrain* [tiab] OR SIENA* [tiab] OR voxel based morphometr* [tiab] OR neurofila- ment light* [tiab]	8,722
#5 #3 or #4	717,428
#6 measure* [tiab] OR follow-up* [tiab] OR followup* [tiab] OR prognos* [tiab] OR dis- ease activit* [tiab]	4,956,558
#7 #1 and #2 and #5 and #6	701
#8 #7 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	699

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2 大脳萎縮/TH or 脳萎縮/AL or 脊椎萎縮/AL or 白質萎縮/AL	6,662
#3 ニューロフィラメントタンパク質/TH or icobrain/AL or SIENA/AL or "voxel based mor- phometry"/AL or "neurofilament light"/AL or VBM/AL	580
#4 (MRI/TH or MRI/AL)	287,170
#5 #3 or #4	287,551
#6 #1 and #2 and #5	46
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	45

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q5-6 認知機能の評価はどのように行うか？

● 回答

- MS においては SDMT を 1 年に 1 度行い、異常がみられた場合には必要に応じて Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for MS (BRB-N)、Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS)、うつ、不安、疲労の評価を含めた詳細な検査を行う。SDMT の代わりに Processing Speed Test (PST) を用いてもよい。
- NMOSD においては BRB-N を用いてもよい。
- MOGAD においては認知機能評価に関する十分な情報がなく、個々の患者の年齢や症候の状態に応じて検査方法を検討する。

背景・目的

MS 患者では少なからぬ割合で認知機能障害がみられる。早期からの認知機能障害は MS の予後不良因子の 1 つであり、治療方針の決定に認知機能評価は重要である。加えて、MS において認知機能障害は QOL の低下や就労への影響が指摘されており、認知機能进行评估することは生活指導に役立つ。

NMOSD、MOGAD における認知機能障害の詳細は明らかではないが、認知機能进行评估することで MS と同様に生活指導の役に立つと考えられる。

解説・エビデンス

MS の認知機能障害は複数の脳機能分野でみられ、また障害のパターンには個人差があるため、単一の検査で評価をしようとするが見落としが懸念される¹⁾。そのため、Minimal Assessment of Cognitive Function in MS²⁾ (MACFIMS: 日本語版なし)、BRB-N³⁾、BICAMS⁴⁾ などの複合検査が提案されている。しかし、診療における時間的制約や人的資源の問題で実臨床では必ずしもこれらの検査を実行できるわけではない。MS において最も頻度の高い認知機能障害は情報処理スピードの低下であり、SDMT の感度が高いことが指摘されている。米国 National MS Society による助言では 1 年に 1 回 SDMT によるスクリーニングを行い、異常がみられた場合にはより詳細な検査を行うことが勧められている⁵⁾。本助言では SDMT の代わりに PST を用いてもよいとされている⁵⁾。PST は MS 患者専用に開発されたタブレット端末を用いた認知機能評価法であり、本邦でも利用可能である^{6, 7)}。

NMOSD の認知機能評価のために開発された、または検証された検査法はないが、BRB-N、MACFIMS などの MS で用いられる検査法を用いて異常を検出した報告が散見される⁸⁾。

MOGAD の認知機能評価に関する研究報告はみられないため、MS、NMOSD で用いられてい

る検査法を参考に評価を行うことになるが、MOGAD 患者は年齢層が幅広く、患者の年齢に応じた検査法を工夫する必要がある。

回答を臨床に用いる際の注意点

認知機能評価に用いる検査の中には著作権で保護されているものがあり、権利を侵害しないよう適切に使用する。

文献

- 1) Rao SM, Leo GJ, Bernardin L, et al. Cognitive dysfunction in multiple sclerosis. I. Frequency, patterns, and prediction. *Neurology*. 1991; 41: 685-691.
- 2) Benedict RH, Fischer JS, Archibald CJ, et al. Minimal neuropsychological assessment of MS patients: a consensus approach. *Clin Neuropsychol*. 2002; 16: 381-397.
- 3) Niino M, Mifune N, Kohriyama T, et al. Apathy/depression, but not subjective fatigue, is related with cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014; 14: 3.
- 4) Niino M, Fukazawa T, Kira JI, et al. Validation of the Brief International Cognitive Assessment for Multiple Sclerosis in Japan. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2017; 3: 2055217317748972.
- 5) Kalb R, Beier M, Benedict RH, et al. Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*. 2018; 24: 1665-1680.
- 6) Rao SM, Losinski G, Mourany L, et al. Processing speed test: validation of a self-administered, iPad®-based tool for screening cognitive dysfunction in a clinic setting. *Mult Scler*. 2017; 23: 1929-1937.
- 7) Miyazaki Y, Niino M, Takahashi E, et al. Association of the Processing Speed Test with depression and brain magnetic resonance imaging metrics in Japanese patients with multiple sclerosis. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2022; 13: 226-233.
- 8) Czarnecka D, Oset M, Karlińska I, et al. Cognitive impairment in NMOSD-more questions than answers. *Brain Behav*. 2020; 10: e01842.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 評価/AL or 診断/AL or 検査/AL	3,752,455
#6 認知機能/AL or 認知障害/AL or 高次脳機能/AL or 神経心理学/AL	67,545
#7 #4 and #5 and #6	179
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	179

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,709
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,532
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G	

associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,091
#4 #1 or #2 or #3	93,214
#5 "Cognition" [mh] OR cognitive function* [tiab]	223,062
#6 measur* [tiab] OR assessment* [tiab] OR screening* [tiab]	5,027,502
#7 "Neuropsychological Tests" [mh: noexp] OR neuropsychological test* [tiab] OR neuropsychological examination* [tiab] OR cognitive test* [tiab] OR modalities test* [tiab] OR memory test* [tiab] OR learning test* [tiab]	117,397
#8 #4 and #5 and #6 and #7	624
#9 #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	623
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Cognition"]	10,850
#5 (cognitive NEAR/2 function*) : ti, ab, kw	16,617
#6 #4 or #5	24,737
#7 (measur* OR assessment* OR screening*) : ti, ab, kw	673,758
#8 ((neuropsychological NEAR/2 (test* OR examination*)) OR ((cognitive OR modalities OR memory OR learning) NEAR/2 test*)) : ti, ab, kw	15,672
#9 #3 and #6 and #7 and #8	150
#10 pubmed: an	727,215
#11 #9 not #10	94
#12 #9 not #10 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	93

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の 眼科的検査はどのように行うか？

● 回答

視力、対光反射、光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）を含む眼底検査、相対的瞳孔求心路障害（relative afferent pupillary defect：RAPD）、限界フリッカ値（critical flicker frequency：CFF）の測定や視野検査を施行する。OCTは網膜神経節細胞や網膜神経線維の障害の評価のために必要である。視野検査で視神経疾患を疑う所見を認めた場合には、MRIをSTIR（short tau inversion recovery）または脂肪抑制T₂強調画像の水平断、冠状断で施行する。再発評価のためには造影MRIが望ましい。

背景・目的

日常診療および臨床試験において、中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の視機能を正しく評価するために眼科的検査を適切に施行する必要がある。

解説・エビデンス

中枢神経系炎症性脱髄疾患では、視神経炎を合併すると視力障害と視野障害がみられる。MSの視神経炎では通常、片眼性に視力とコントラストが低下するが、光覚弁以下になることは稀である^{1,2)}。MOGADでは、視力は比較的良好であるが、NMOSDでは視力が高度に低下し重篤なものが多い^{3,4)}。視野障害にはハンフリー視野検査やゴールドマン視野検査を行う。日本神経眼科学会の全国調査では、AQP4抗体陽性視神経炎（66例）では、視野の消失（26%）、中心暗点（46%）、耳側半盲（7%）、水平半盲（22%）、MOG抗体陽性視神経炎（54例）では、視野の消失（22%）、中心暗点（73%）、耳側半盲（0%）、水平半盲（2%）がみられる³⁾一方で、MSでは中心暗点が特徴的である⁵⁾。

対光反応は、視機能に対応して障害される。片側性ではRAPDが陽性であり、両側性でも視機能に左右差がある場合には陽性になる。検眼鏡を使用した眼底検査では、軽度～高度の視神経乳頭腫脹がみられるが、MOG抗体陽性視神経炎では76%に対して、AQP4抗体陽性視神経炎では34%であった³⁾。CFFは、視神経の機能を鋭敏に表現する指標であり、視力障害の鑑別診断や機能障害の評価ができる⁶⁾。CFFの低下は、視神経炎の場合35 Hz未満で、重症例では20 Hz未満など顕著な低下を示すことが多い。視神経炎増悪期には、視力低下に先んじてCFFが低下し、視力回復に遅れて上昇するため、治療効果判定に有用である^{7,8)}。視野検査で主に中心暗点、他に水平半盲、両耳側半盲など、視神経疾患や視交叉以降の病変を疑う所見を認めた場合は、MRIを施行して視神経の脱髄性、炎症性変化を検索する。

MRI撮像の際には、STIRまたは脂肪抑制T₂強調画像の水平断、冠状断で視神経の評価を、

FLAIR 画像の水平断、矢状断で脱髄斑の検索、T₁ 強調画像の冠状断、矢状断でトルコ鞍部腫瘍の検索を行う。再発例やその他の視神経疾患の既往がある症例では、STIR または脂肪抑制強調 T₂ 画像での高信号が萎縮に伴うものか活動性炎症によるものかを判別するために造影 MRI も施行する必要がある。増強効果がなければ萎縮、あれば活動性と判断できる^{9,10)}。

米国における視神経炎の臨床研究 (Optic Neuritis Treatment Trial : ONTT) では、視神経炎発症後 15 年に脳 MRI に異常がなくても MS に至るのは 25%、脳 MRI に異常を認めた場合には 72% が MS に移行するため¹¹⁾、視神経炎を発症した場合眼科的検査を定期的に行う必要がある。

視覚誘発電位 (visual evoked potential : VEP) では、P100 の潜時延長や振幅の低下がみられる。NMO では MS に比べて P100 の誘発が困難な例が多い^{12,13)}。

色覚異常はみられるが、特に特徴的なものはない^{1,2,14,15)}。

OCT は視神経炎の診断には有用で、特に視神経炎初発の症例に関しては必須であり、網膜神経線維層 (retinal nerve fiber layer : RNFL)、黄斑厚、神経節細胞層 (ganglion cell layer : GCL) などの網膜内層が健常者に比べて菲薄化していることを認める^{2,3,16-18)}。メタ解析では、AQP4 抗体陽性視神経炎、MOG 抗体陽性視神経炎、MS-視神経炎において、RNFL の厚さは AQP4 抗体陽性視神経炎が最も菲薄化が強かった¹⁹⁾。網膜内層には内顆粒層 (inner nuclear layer : INL) 内に微細嚢胞黄斑浮腫 (microcystic macular edema : MME) と INL の肥厚がみられることがあるが鑑別は難しい^{18,20-22)}。欧州神経学会 (European Academy of Neurology : EAN) は、OCT の中枢神経系炎症性脱髄疾患への応用における検査手法の標準化ガイドラインとして、2016 年に Advised Protocol for OCT Study Terminology and Elements recommendations (APOSTEL recommendations) を作成し、2021 年に改訂版を策定した¹⁶⁾。

文献

- 1) Balcer LJ, Miller DH, Reingold SC, et al. Vision and vision-related outcome measures in multiple sclerosis. *Brain*. 2015; 138: 11-27.
- 2) Toosy AT, Mason DF, Miller DH. Optic neuritis. *Lancet Neurol*. 2014; 13: 83-99.
- 3) Ishikawa H, Kezuka T, Shikishima K, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of optic neuritis in Japan. *Ophthalmology*. 2019; 126: 1385-1398.
- 4) Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort: comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011; 82: 1360-1364.
- 5) Nakajima H, Hosokawa T, Sugino M, et al. Visual field defects of optic neuritis in neuromyelitis optica compared with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2010; 10: 45.
- 6) Gregori B, Papazachariadis O, Farruggia A, et al. A differential color flicker test for detecting acquired color vision impairment in multiple sclerosis and diabetic retinopathy. *J Neurol Sci*. 2011; 300: 130-134.
- 7) 中尾雄三. 検査 神経眼科. *Clinical Neuroscience*. 2014; 32: 1253-1255.
- 8) 中尾雄三. 診断のコツとピットフォール MS/NMO の視神経炎の診断と治療. *MS Frontier*. 2013; 2: 101-104.
- 9) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014; 82: 474-481.
- 10) Kim HJ, Paul F, Lana-Peixoto MA, et al. MRI characteristics of neuromyelitis optica spectrum disorder: an international update. *Neurology*. 2015; 84: 1165-1173.
- 11) Brodsky M, Nazarian S, Orengo-Nania S, et al; Optic Neuritis Study Group. Multiple sclerosis risk after optic neuritis: final optic neuritis treatment trial follow-up. *Arch Neurol*. 2008; 65: 727-732.
- 12) Mizota A, Asaumi N, Takasoh M, et al. Pattern visual evoked potentials in Japanese patients with multiple sclerosis without history of visual pathway involvement. *Doc Ophthalmol*. 2007; 115: 105-

- 13) Neto SP, Alvarenga RM, Vasconcelos CC, et al. Evaluation of pattern-reversal visual evoked potential in patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler.* 2013; 19: 173-178.
- 14) Anssari N, Vosoughi R, Mullen K, et al. Selective colour vision deficits in multiple sclerosis at different temporal stages. *Neuroophthalmology.* 2019; 44: 16-23.
- 15) Moura AL, Teixeira RA, Oiwa NN, et al. Chromatic discrimination losses in multiple sclerosis patients with and without optic neuritis using the Cambridge Colour Test. *Vis Neurosci.* 2008; 25: 463-468.
- 16) Aytulun A, Cruz-Herranz A, Aktas O, et al. APOSTEL 2.0 recommendations for reporting quantitative optical coherence tomography studies. *Neurology.* 2021; 97: 68-79.
- 17) Tewarie P, Balk L, Costello F, et al. The OSCAR-IB consensus criteria for retinal OCT quality assessment. *PLoS One.* 2012; 7: e34823.
- 18) Oertel FC, Zimmermann H, Paul F, et al. Optical coherence tomography in neuromyelitis optica spectrum disorders: potential advantages for individualized monitoring of progression and therapy. *EPMA J.* 2018; 9: 21-33.
- 19) Filippatou AG, Mukharesh L, Saidha S, et al. AQP4-IgG and MOG-IgG related optic neuritis-prevalence, optical coherence tomography findings, and visual outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2020; 11: 540156.
- 20) Kaufhold F, Zimmermann H, Schneider E, et al. Optic neuritis is associated with inner nuclear layer thickening and microcystic macular edema independently of multiple sclerosis. *PLoS One.* 2013; 8: e71145.
- 21) Fernandes DB, Raza AS, Nogueira RG, et al. Evaluation of inner retinal layers in patients with multiple sclerosis or neuromyelitis optica using optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 2013; 120: 387-394.
- 22) Gelfand JM, Cree BA, Nolan R, et al. Microcystic inner nuclear layer abnormalities and neuromyelitis optica. *JAMA Neurol.* 2013; 70: 629-633.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	15,386
#2	視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビツク病/AL or NMOSD/AL	3,272
#3	抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	835
#4	#1 or #2 or #3	16,034
#5	(視力/TH or 視力/AL) or (視野/TH or 視野/AL) or (光干渉断層撮影/TH or 光干渉断層/AL) or (フリッカー融合/TH or 限界フリッカー値/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (視覚誘発電位/TH or 視覚誘発電位/AL) or (色覚検査/TH or 色覚検査/AL) or (蛍光眼底撮影/TH or 蛍光眼底/AL)	359,648
#6	(@ 視神経炎/TH or 視神経炎/AL)	3,814
#7	臨床の特徴/AL or 臨床特徴/AL or 視力予後/AL or 視力転帰/AL or 眼科検査/AL or 視覚検査/AL or 視機能/AL	29,176
#8	#6 and #7	222
#9	(@ 視神経炎/TH) and (SH=診断, 画像診断)	1,155
#10	#8 or #9	1,284
#11	#4 and #5 and #10	216
#12	(#11) and (DT=1990: 2021)	213

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	Search "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [mh] OR "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	10,3019
#2	Search "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,561
#3	Search "anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein*" [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein	1,098
#4	#1 or #2 or #3	104,330
#5	Search "Vision Tests" [mh] OR "Tomography, Optical Coherence" [mh] OR "Flicker Fusion" [mh] OR "Evoked Potentials, Visual" [mh] OR "Fluorescein	649,065
#6	Search vision test* [tiab] OR optical coherence tomograph* [tiab] OR critical flicker	

frequency* [tiab] OR visual evoked potential* [tiab] OR color	397,445
#7 Search #5 and #6	796,689
#8 Search "Optic Neuritis" [mh] OR optic neuritis* [tiab]	11,585
#9 visual outcome* [tiab] OR vision outcome* [tiab] OR vision-related outcome* [tiab] OR visual test* [tiab] OR visual function test* [tiab] OR clinical feature* [tiab] OR clinical characteristic* [tiab]	202,998
#10 #4 and #7 and #8 and #9	388
#11 #10 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	378
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"] OR [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,761
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG- IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,183
#4 [mh "Vision Tests"] OR [mh "Tomography, Optical Coherence"] OR [mh "Flicker Fu- sion"] OR [mh "Evoked Potentials, Visual"] OR [mh "Fluorescein Angiography"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"]	15,729
#5 ((vision NEXT test*) OR "optical coherence tomography" OR "critical flicker frequency" OR ("visual evoked" NEXT potential*) OR ("color discrimination" NEXT test*) OR (visual NEXT (acuity* OR field*)) OR "fluorescein angiography" OR "magnetic resonance imaging" OR MRI) : ti, ab, kw	54,993
#6 #4 or #5	56,218
#7 [mh "Optic Neuritis"]	179
#8 ("optic neuritis") : ti, ab, kw	453
#9 #7 or #8	485
#10 ((visual OR vision) NEAR/2 outcome*) OR (visual NEAR/2 test*) OR (clinical NEAR/2 (feature* OR characteristic*)) : ti, ab, kw	23,730
#11 #3 and #6 and #9 and #10	60
#12 pubmed: an	730,173
#13 #11 not #12	27
#14 #11 not #12 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	26

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患における 感染症の管理はどのように行うべきか？

● 回答

- ・ 治療薬開始前および治療薬を変更する前に感染症のスクリーニングを行う。
- ・ 必要に応じ治療薬開始前，変更前にワクチン接種を考慮する。
- ・ 治療薬開始後の感染管理は，薬剤や感染症ごとに定められた方法がある場合にはそれに従い監視，治療を行う。

背景・目的

MS，NMOSD，MOGAD の治療に用いられる薬剤の多くは免疫系に作用するため，感染症のリスクを上昇させうる。これら疾患の治療は長期にわたるため，長期的視点に立って感染管理を行う必要がある。

解説・エビデンス

MS，NMOSD，MOGAD では身体機能障害や合併症に応じて患者ごとに感染リスクが異なる。また，治療薬の中には感染リスクを増加させるものが含まれており，そのリスクプロファイルは薬剤ごとに異なる。これら疾患の治療は薬剤の効果と感染症を含めたリスクのバランスを考慮に入れて決定する必要があるため，治療薬開始前に個々の患者の感染リスクを把握し，将来使用する可能性のある薬剤と関連した感染症のスクリーニング検査を行うことが望ましい^{1,2)}。また，治療薬開始後にリスクが変化する可能性があり，薬剤変更を考慮する際にも再度感染症の評価を行うことが望ましい^{1,2)}。

一部の治療薬では投与開始前に特定の感染症のワクチン接種が推奨されている。また，治療薬の中にはワクチンの効果を減弱させることが示唆されているものがあり，これらの治療薬を開始する前に必要なワクチンを接種することが望ましい¹⁻⁴⁾。

各薬剤の添付文書，適正使用ガイドに従って感染管理を行うべきである。また，B型肝炎⁵⁾や潜在性結核感染症⁶⁾のように免疫抑制と感染管理に関連するガイドラインや指針が発表されている場合にはそれに従い監視，治療を行うべきである。

文献

- 1) Moiola L, Barcella V, Benatti S, et al. The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: a Delphi consensus statement. *Mult Scler*. 2021; 27: 331-346.
- 2) Papeix C, Donze C, Lebrun-Fréney C et al. Infections and multiple sclerosis: recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Rev Neurol (Paris)*. 2021; 177: 980-994.
- 3) Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemina-

- tion, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2019; 93: 584-594.
- 4) Nesbitt C, Rath L, Zhong M. et al. Vaccinations in patients with multiple sclerosis: review and recommendations. Med J Aust. 2021; 214: 350-354.
- 5) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B型肝炎治療ガイドライン (第4版). 東京: 日本肝臓学会; 2022.
- 6) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 (感染/TH or 感染/AL) or (JC ウイルス/TH or JC ウイルス/AL) or (SARS コロナウイルス-2/TH or COVID-19/TH or COVID/AL)	858,860
#6 生物学的製剤/TH or 免疫抑制剤/TH or Steroids/TH or 生物学的製剤/AL or 免疫抑制/AL or ステロイド/AL or 疾患修飾/AL or DMD/AL or "disease modifying"/AL	651,744
#7 感染症予防/TH or 予防/AL or 管理/AL	1,182,118
#8 #4 and #5 and #6 and #7	46
#9 (#8) and (DT=1990: 2021)	46

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,712
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,533
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,091
#4 #1 or #2 or #3	93,218
#5 "Infections" [mh] OR "jc virus" [mh] OR "covid 19" [mh] OR jc virus* [tiab] OR covid 19* [tiab] OR infection* [tiab]	3,434,700
#6 "Biological Products" [mh] OR "Steroids" [mh] OR "Immunosuppressive Agents" [mh] OR disease modif* [tiab] OR immunosuppress* [tiab] OR immunotherap* [tiab] OR steroid* [tiab]	1,886,901
#7 "Communicable Disease Control" [mh] OR "Infections/prevention and control" [mh] OR infection control* [tiab] OR prevent* [tiab]	2,090,153
#8 #4 and #5 and #6 and #7	415
#9 #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	381

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, .kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Infections"] OR [mh "jc virus"] OR [mh "covid 19"]	71,837
#5 ("jc virus" OR "covid 19" OR infection*) : ti, ab, .kw	126,841
#6 #4 or #5	154,226
#7 [mh "Biological Products"] OR [mh "Steroids"] OR [mh "Immunosuppressive Agents"]	91,160
#8 ((disease NEXT modif*) OR immunosuppress* OR immunotherap* OR steroid*) : ti, ab,	

kw	58,896
#9 #7 or #8	135,788
#10 [mh "Communicable Disease Control"] OR [mh "Infections"/PC]	20,365
#11 ((infection NEXT control*) OR prevent*) : ti, ab, kw	241,990
#12 #10 or #11	243,682
#13 #3 and #6 and #9 and #12	65
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	35
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	27

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患に対する プレドニゾンや免疫抑制薬による 再発予防中の合併症をどのように予防すべきか？

● 回答

- 副腎皮質ステロイド薬治療に伴う予防可能な合併症として、ステロイド性骨粗鬆症、ニューモシスチス肺炎、带状疱疹、肺結核が知られている。食事指導による肥満、糖尿病、高血圧や脂質異常症の予防、歯科医師との連携による顎骨壊死（骨粗鬆症治療薬に伴う合併症）の予防も大切である。
- 免疫抑制薬治療では、アザチオプリン開始前に、重篤な副作用回避のため、*NUDT15* 遺伝子多型の検査を行う。免疫抑制薬治療開始前に、B型肝炎ウイルス（hepatitis B virus：HBV）感染の確認（既感染含む）を行うことは劇症肝炎の回避のため有用である。

背景・目的

中枢神経系炎症性脱髄疾患に対する PSL や免疫抑制薬による再発予防治療において、各種薬剤で生じる副作用で予防可能なものが知られている。本邦では臨床において PSL が使われることが多く、使い慣れた薬剤といえる。多くの副作用が知られている一方で、これらは既知の副作用であるため、対処方法についてもよく検討されている。治療開始と同時に、合併症の予防も開始することで、原疾患の治療をスムーズに行うことができる。

解説・エビデンス

副腎皮質ステロイド薬、および副腎皮質ステロイド薬減量を目的とした免疫抑制薬は、脱髄疾患に限らず、多くの免疫性神経疾患に広く使用されている。副腎皮質ステロイド薬は、全身の細胞に作用することから、導入早期に出現するものから長期使用に伴うものまで多くの副作用（第1章3-A 参照 [➡p.44]）¹⁾ が知られているものの、多くが既知であることから、予防が可能である。

早期にみられる副作用として、胃潰瘍の予防のために制酸薬が使用されることが多かったが、副腎皮質ステロイド薬単剤では消化性潰瘍の危険因子とはならない²⁾ と、2020年の日本消化器病学会によるガイドライン³⁾ で明記された。非ステロイド性抗炎症薬（non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）の併用時には消化性潰瘍のリスクは知られているが、一次予防に保険適用のある薬剤はない。

長期使用時にみられる副作用では、ステロイド性骨粗鬆症⁴⁾ が問題となりやすく、骨形成低下によって、骨密度の低下前に既に骨折リスクが上がる事が知られている。本邦のガイドライン⁵⁾ では、危険因子がスコア化されており、経口副腎皮質ステロイド薬を3カ月以上内服中あるいは

使用予定の場合、PSL 換算で 7.5 mg/日以上⁶⁾であれば、治療の開始が推奨されている。副腎皮質ステロイド薬投与量がそれに満たない場合でも、既存骨折（なし 0 点、あり 7 点）、年齢（50 歳未満：0 点、50 歳以上 65 歳未満：2 点、65 歳以上：4 点）、副腎皮質ステロイド薬投与量〔PSL 換算（mg/日）：5 mg/日未満：0 点、5 mg/日以上 7.5 mg/日未満：1 点、7.5 mg/日以上：4 点〕、腰椎骨密度（%YAM：80% 以上：0 点、70% 以上、80% 未満：2 点、70% 未満：4 点）の 4 項目で、合計スコア 3 点以上であれば、薬物治療開始を検討する。予防では、ビスホスホネート製剤が第一選択で、活性型ビタミン D₃ 製剤やヒト副甲状腺ホルモンなどの治療薬も推奨されている。ビスホスホネート製剤やデノスマブによる骨粗鬆症治療では、抜歯に伴う顎骨壊死⁷⁾が知られているため、治療開始早期からの歯科医師との連携が望ましい。

予防治療が可能な感染症には、ニューモシスチス肺炎、带状疱疹、肺結核が挙げられる。

ニューモシスチス肺炎の発症抑制に、ST 合剤やアトバコンが承認されている。予防投与の開始は、PSL 20 mg/日以上、1 カ月を超えて使用する場合が目安となる⁸⁾。具体的な処方例としてはバクタ[®] 配合錠の場合、1 日 1 回 1～2 錠を連日または週 3 回投与する。

水痘-带状疱疹ウイルス（varicella-zoster virus：VZV）は、ワクチンでの予防（Q5-11 参照 [➡ p.237]）が重要である。造血幹細胞移植時以外の予防投与は認められていないが、性器ヘルペスの再発抑制として、バラシクロビルを 1 日 1 回 500 mg 投与が認められている。1 年間投与後、投与継続の必要性について検討する。

肺結核の予防に関しては、潜在性結核感染症の可能性を評価する必要がある。結核の既往歴、陳旧性肺結核に合致する画像検査における所見、IFN γ 遊離試験（interferon-gamma release assay：IGRA）やツベルクリン反応強陽性の場合、潜在性結核感染症としての予防治療を検討する。感染症法に基づく届出を行い、イソニアジド 300 mg の 6 カ月ないし 9 カ月の内服が勧められる⁹⁾。

日常生活での指導も副作用の予防には大切である。口腔カンジダの予防には、歯磨きの推奨など口腔ケアが大切であり、視診により口腔カンジダの疑いがあれば白苔培養を行い、カンジダ食道炎の診断のために内視鏡も検討する。また、副腎皮質ステロイド薬内服により食欲が亢進するため、過食によって体重が増加していないか注意し、肥満や高血圧があれば、食事指導を検討する。血液検査も適宜行い、早期から認められやすい脂質異常症がないか、糖尿病が発症していないかを確認する。

満月様顔貌、尋常性痤瘡、多毛症などの美容面での問題は副腎皮質ステロイド薬の減量により改善が得られるが、長期投与による皮膚の脆弱性に伴う皮下出血は改善しにくい。大腿骨頭壊死は、無症状で合併していることもあるため注意が必要である。合併例がすべて手術適応ではないが、日常生活での負荷に注意が必要となる。白内障や緑内障の合併については、定期的に眼科受診を行う。ステロイド精神病やステロイドミオパチー、月経異常が生じることもある。

原疾患の再発はもちろんであるが、副腎不全・ステロイド離脱症候群のおそれがあるため、薬剤を無断で中断しないよう指導しておくことは重要である。

免疫抑制薬の中では、アザチオプリンにおいて、一部の患者に肝障害や白血球減少、脱毛などの副作用が知られていたが、その遺伝的要因（NUDT15 遺伝子多型で Cys/Cys 型）¹⁰⁾ が明らかとなったため、治療に先立ち、遺伝子検査を行う。他の免疫抑制薬では、各々に特徴的な副作用（第 1 章 3-K 参照 [➡ p.82]）が知られている。予防可能なものはなく、定期的な検査での早期発見が求められる。

HBV 感染者のマネジメントとして、HBV 再活性化の注意喚起¹¹⁾ がなされており、免疫抑制薬治療に先立ち、HBs 抗原と抗体に加えて、HBc 抗体の測定が大切である。HBs 抗原陽性または HBV-PCR (polymerase chain reaction) でウイルス陽性の場合、肝臓専門医と相談のうえ、治療の開始を検討する。C 型肝炎ウイルス感染患者についても、同様にコンサルトしておくほうがよい。

文献

- 1) Rhen T, Cidlowski JA. Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs. *N Engl J Med*. 2005; 353: 1711-1723.
- 2) Conn HO, Poynard T. Corticosteroids and peptic ulcer: meta-analysis of adverse events during steroid therapy. *J Intern Med*. 1994; 236: 619-632.
- 3) BQ5-18 糖質ステロイド投与は消化性潰瘍発生 (再発) のリスク因子か? 日本消化器病学会編. 消化性潰瘍診療ガイドライン 2020. 東京: 南江堂; 2020. p.155.
- 4) Buckley L, Humphrey MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2018; 379: 2547-2556.
- 5) ステロイド性骨粗鬆症. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会編. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版. 東京: ライフサイエンス出版; 2015. pp.138-139.
- 6) van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002; 13: 777-787.
- 7) 日本口腔外科学会 顎骨壊死検討委員会. 骨吸収抑制薬関連顎骨壊死の病態と管理: 顎骨壊死検討委員会ポジションペーパー 2016.
- 8) Stern A, Green H, Paul M, et al. Prophylaxis for *Pneumocystis pneumonia* (PCP) in non-HIV immunocompromised patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; 10: CD005590.
- 9) 日本結核病学会予防委員会・治療委員会. 潜在性結核感染症治療指針. 結核. 2013; 88: 497-512.
- 10) Kakuta Y, Naito T, Onodera M, et al. NUDT15 R139C causes thiopurine-induced early severe hair loss and leukopenia in Japanese patients with IBD. *Pharmacogenomics J*. 2016; 16: 280-285.
- 11) 日本肝臓学会肝炎診療ガイドライン作成委員会編. B 型肝炎治療ガイドライン (第 4 版). 東京: 日本肝臓学会; 2022.

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

医中誌検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 (Glucocorticoids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	4,545
#2 (Tacrolimus/MTH) and (SH=毒性・副作用)	1,039
#3 (@Steroids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	2,368
#4 (Methotrexate/MTH) and (SH=毒性・副作用)	3,155
#5 (Cyclophosphamide/MTH) and (SH=毒性・副作用)	1,576
#6 (Azathioprine/MTH) and (SH=毒性・副作用)	287
#7 (Ciclosporin/MTH) and (SH=毒性・副作用)	833
#8 ("Mycophenolate Mofetil"/MTH) and (SH=毒性・副作用)	133
#9 (@Glucocorticoids/MTH) and (SH=毒性・副作用)	621
#10 #1 or #2 or #3 or #4 or #5 or #6 or #7 or #8 or #9	13,260
#11 SH=化学的誘発	240,969
#12 SH=予防	353,986
#13 SH=薬物療法	1,254,076
#14 (骨粗鬆症/MTH or 骨粗鬆症/AL) or 有害/AL or 重症/AL	673,694
#15 #10 and #11 and #12 and #13 and #14	331
#16 (#15) and (CK=ヒト) and (DT=1990: 2021)	329

PubMed 検索: 1990/01/01~2021/07/31

- #1 "Glucocorticoids/adverse effects" [mh] OR "Tacrolimus/adverse effects" [mh] OR "Steroids/adverse effects" [mh: noexp] OR "Methotrexate/adverse effects" [mh] OR

"Cyclophosphamide/adverse effects" [mh] OR "Azathioprine/adverse effects" [mh] OR "Cyclosporine/adverse effects" [mh] OR "Adrenal Cortex Hormones/adverse ef- fects" [mh: noexp] OR "Mycophenolic Acid/adverse effects" [mh]	49,835
#2 "chemically induced" [sh]	615,267
#3 "prevention and control" [sh] OR "genetics" [sh]	4,957,421
#4 osteoporosis [tiab] OR adverse event* [tiab] OR severe event* [tiab]	262,447
#5 #1 and #2 and #3 and #4	703
#6 "drug therapy" [sh] AND "physiology" [sh: noexp]	156,558
#7 mechanism* [tiab] OR action* [tiab]	3,057,908
#8 #1 and #6 and #7	102
#9 #5 or #8	802
#10 "Humans" [mh]	19,893,316
#11 #9 and #10	736
#12 #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	722
キー文献 16236742 30586507 26076924 [uid]	3
キー文献はすべて含みます。	

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 (glucocorticoid* OR tacrolimus* OR steroid* OR methotrexate* OR cyclophosphamide* OR azathioprine* OR cyclosporine* OR corticosteroid* OR "mycophenolate mofetil") : kw	36,189
#2 ((side NEXT effect*) AND induced) : kw	7,429
#3 (prevention OR genetics) : kw	158,028
#4 (osteoporosis* OR ((adverse OR severe) NEAR/2 event*)) : ti, ab, kw	139,034
#5 #1 and #2 and #3 and #4	107
#6 pubmed: an	733,287
#7 #5 not #6	20
#8 #5 not #6 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	20
#9 #7 or #8	432,051
#10 #6 and #9	43,512
#11 (((MS OR "multiple sclerosis") NEXT care NEXT unit*) OR Uhthoff* OR Lhermitte* OR "pain- ful tonic spasm") : ti, ab, kw	6
#12 #10 or #11	43,517
#13 #3 and #12	471
#14 pubmed: an	733,287
#15 #13 not #14	391
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	160

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導はどのように行うべきか？

●回答

- ・喫煙習慣は、MSの予後不良因子であるため禁煙指導を行う。血中ビタミンD濃度低下を避けるための日光浴や運動習慣は大切である。
- ・再発の誘因となる感染症予防を促し、過労への配慮を行う。
- ・脱髄疾患に特徴的な発作性症状（ウートフ現象、レルミット徴候など）について患者に伝えておくことは安全な療養につながる。
- ・効果的な生活指導を行うためには、患者を中心として多職種が関わっていく環境をつくるのが大切である。

背景・目的

中枢神経系炎症性脱髄疾患において、予後に影響を及ぼす因子や再発の誘因となりうるもので、患者の生活様式に関わるものは、普段の外来診療の中で生活指導を行うことが望ましい。MS患者における喫煙は、予後不良因子として知られており、禁煙指導は重要である。また再発防止の観点から、感染症への注意も促す。

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者に生じやすい特徴的な症状として、入浴や運動などによる体温の上昇に伴う一過性の増悪（ウートフ現象）があることを患者に周知することで、再発への不安を軽減できる。また、脱髄に伴う発作性症状を理解しておくこと、外来受診時には消失している症状を問診で聴取することができる。

患者ごとに異なる多岐にわたる症状を理解し、個別の生活指導を行うことは、主治医だけでは成し遂げられない。複数の他科医師へのコンサルトはもちろん、看護師、リハビリテーションスタッフ、薬剤師など多職種が関わっていく環境をつくるのが、患者のQOLを高めるために大切である。

解説・エビデンス

中枢神経系炎症性脱髄疾患患者の生活指導では、多岐にわたる症状に対応し、患者QOLを向上させるためにも、多職種が関わること¹⁾が望ましい。MSの発症に寄与する環境因子²⁾の1つである喫煙習慣は、予後にも悪影響を及ぼす³⁾ことが知られており、禁煙指導をすべきである。血中ビタミンD濃度低下も疾患活動性や予後との関係が示唆されている。本邦において青年期のビタミンD低下⁴⁾が示唆されている現況からは、紫外線によるビタミンD体内合成を促す日光浴は有用であり、年間を通して身体活動を維持することが大切と思われる⁵⁾。しかし、内服によるビタミンD補充の有用性は未確立である⁶⁾。リハビリテーションなどの運動習慣⁷⁾（Q8-1 参照 [→

p.283])や肥満改善⁸⁾のための食事指導も促すとよい。妊娠・出産・授乳に関しては、治療との関わりも大きく主治医との連携が大切である (Q2-2 参照 [→p.167~178])。

普段の生活では、再発の誘因となる感染症⁹⁾ (Q5-8 参照 [→p.226])や疲労 (Q6-5 参照 [→p.256])への配慮も大切である。疲労により生活に支障をきたしている患者に対しては、就業が継続できるよう産業医との連携も重要となる。患者の病状と就業内容を考慮したうえで、主治医としての医学的判断を診断書に記載する。

中枢神経系炎症性脱髄疾患に特徴的な症状については患者自身が理解しておくことは重要である。NMOSDは二次的な脱髄を生じる疾患であるが、MSに特徴的なウートフ現象も同様に出現する¹⁰⁾。ウートフ現象は、体温の上昇に伴う一過性の神経症状であり、過去の再発時に出現した症状(視力低下や筋力低下など)が再びみられることが多い。新たな症状も出現しうするため、再発による症状でないかの除外は大切である。体温上昇を嫌がりシャワー浴のみとしている患者もいるが、旅行などいつもと違う環境下での入浴や飲酒などで、不慮の事故につながる可能性もあり、適切に患者に指導しておく。レルミット徴候¹¹⁾は、頸部の前屈によって背中に沿って下方へ伝わる電撃痛であり、患者は下を向く動作を避ける。脱髄疾患では、頸髄病変での再発に関連することも多いため、治療介入の点からも大切である。発作性の症状¹²⁾は、外来受診時には消失しているため、問診での診断となることが多い。三叉神経痛や有痛性強直性攣縮、発作性構音障害、運動失調¹³⁾などの特徴は知っておくとよい。

中枢神経系炎症性脱髄疾患の症状は、多彩である。各症状への対症療法は有効であるが、それには以下に述べるように多くのスタッフの協力が欠かせない。

痙縮 (Q6-1 参照 [→p.244])は日常生活に支障が生じやすい症状の1つであり、適度な痙縮は下肢の支持性を高める効果もあるため、患者の生活に合わせた治療目標を設定する。長期間の安静は可動域制限を生じるため、ストレッチ運動を継続することが望ましい。歩行障害がある患者では通所、訪問リハビリテーション(理学療法や作業療法)などを利用して運動習慣 (Q8-1 参照 [→p.283])を継続することが望ましい。進行例で、嚥下障害や構音障害がある場合は、言語聴覚士によるリハビリテーションを利用する。栄養士のサポートを受けながら、食形態の工夫なども必要となる。

慢性の痛み (Q6-2 参照 [→p.247])は、NMOSD患者のQOL低下の原因¹⁴⁾となりやすく、適切な治療や対処を要する¹⁵⁾。完治は難しいことが多いため、痛みを忘れて活動できる時間が増えるように、精神的なサポートも続ける。

性機能障害 (Q6-4 参照 [→p.253])に関する問題は患者自身が主治医に伝えにくいことも多いため、適宜、泌尿器科や婦人科で相談可能な環境を提供する。排尿に問題がある場合、水分摂取を控えることで脱水傾向となったり、外出を避けることで人との関わりが低下したりしやすい。切迫性尿失禁にはオムツの使用やナイトパルーンを利用するなど、日中の活動性保持や夜間の睡眠を確保する。重症例では、泌尿器科での自己導尿導入、看護師による手技の確認・指導が必要になる。排便障害は、下痢や軟便による便失禁が問題となる。内服での調整が難しい場合でも、訪問看護を利用することで、坐薬や浣腸などを利用した便秘のコントロールは可能となることが多い。

認知機能低下がみられている場合は、内服が不十分となることもあり、訪問看護師やヘルパー、薬剤師が介入を行って、薬カレンダーなどによる服薬管理も有用である。うつや精神症状により入が難しい場合は、精神科へのコンサルトも必要である (Q6-6 参照 [→p.260])。

ロービジョンに該当する場合（矯正視力で、視力 0.05 以上 0.3 未満）は、眼科外来のみでなく、ロービジョンケア（Q6-8 参照 [p.267]）が可能な最寄りの専門施設についての情報提供を行うことで、日常生活上の相談ができるようにするとよい。

文献

- 1) Soelberg Sorensen P, Giovannoni G, et al. The multiple sclerosis care unit. *Mult Scler.* 2019; 25: 627-636.
- 2) Olsson T, Barcellos LF, Alfredsson L. Interactions between genetic, lifestyle and environmental risk factors for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol.* 2017; 13: 25-36.
- 3) Cortese M, Munger KL, Martínez-Lapiscina EH, et al. Vitamin D, smoking, EBV, and long-term cognitive performance in MS: 11-year follow-up of BENEFIT. *Neurology.* 2020; 94: e1950-e1960.
- 4) Koyama S, Kubota T, Naganuma J, et al. Incidence rate of vitamin D deficiency and FGF23 levels in 12- to 13-year-old adolescents in Japan. *J Bone Miner Metab.* 2021; 39: 456-462.
- 5) Niino M, Fukazawa T, Miyazaki Y, et al. Seasonal fluctuations in serum levels of vitamin D in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol.* 2021; 357: 577624.
- 6) Jagannath VA, Filippini G, Di Pietrantonj C, et al. Vitamin D for the management of multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018; 9: CD008422.
- 7) Amatyia B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 1: CD012732.
- 8) Stampanoni Bassi M, Iezzi E, Buttari F, et al. Obesity worsens central inflammation and disability in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2020; 26: 1237-1246.
- 9) Steelman AJ. Infection as an environmental trigger of multiple sclerosis disease exacerbation. *Front Immunol.* 2015; 6: 520.
- 10) Park K, Tanaka K, Tanaka M. Uhthoff's phenomenon in multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Eur Neurol.* 2014; 72: 153-156.
- 11) Teoli D, Rocha Cabrero F, Smith T, et al. Lhermitte Sign. 2023 Jun 22. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL) : StatPearls Publishing; 2023 Jan. PMID: 29630289.
- 12) Freiha J, Riachi N, Chalah MA, et al. Paroxysmal symptoms in multiple sclerosis-a review of the literature. *J Clin Med.* 2020; 9: 3100.
- 13) Shah S, Klassen BT, Flanagan EP. Teaching Video NeurolImages: Paroxysmal dysarthria-ataxia in multiple sclerosis. *Neurology.* 2021; 96: e2245-e2246.
- 14) Kanamori Y, Nakashima I, Takai Y, et al. Pain in neuromyelitis optica and its effect on quality of life: a cross-sectional study. *Neurology.* 2011; 77: 652-658.
- 15) Asseger S, Cooper G, Paul F. Pain in NMOSD and MOGAD: a systematic literature review of pathophysiology, symptoms, and current treatment strategies. *Front Neurol.* 2020; 11: 778.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1	脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/TH	14,121
#2	多発性硬化症/AL or 急性散在性脳脊髄炎/AL or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL or 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	14,792
#3	#1 or #2	16,325
#4	(タバコ喫煙/TH or 喫煙/AL) or (食事/TH or 食事/AL) or ("感染予防管理"/TH or 感染予防/AL or "infection control"/AL) or (日光/TH or 日光/AL) or ("Vitamin D"/TH or "vitamin D"/AL) or (便秘/TH or 便秘/AL) or (排便/TH or 排便/AL) or (ライフスタイル/TH or ライフスタイル/AL)	360,596
#5	(患者教育/TH or 患者教育/AL) or (生活指導/TH or 生活指導/AL) or (患者の満足度/TH or 患者満足/AL) or "follow-up"/AL or 長期/AL or ("生活の質"/TH or "quality of life"/AL)	428,739
#6	#4 and #5	37,616
#7	ウートフ/AL or レルミット/AL or 有痛性強直性痙攣/AL	36

#8 #6 or #7	37,652
#9 #3 and #8	32
#10 (#9) and (DT=1990: 2021)	22

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS" [mh]	80,905
#2 multiple sclerosis* [tiab] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab] OR anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab] OR acute disseminated encephalomyelitis* [tiab] OR ADEM [tiab]	87,440
#3 #1 or #2	105,415
#4 smoking* [tiab] OR diet [tiab] OR infection control* [tiab] OR sunlight* [tiab] OR vitamin D* [tiab] OR constipation* [tiab] OR bowel habit* [tiab]	728,066
#5 "Vitamin D" [mh] OR "Infection Control" [mh] OR "Smoking" [mh] OR "Diet" [mh] OR "Constipation" [mh] OR "Defecation" [mh] OR "Healthy Lifestyle" [mh]	603,657
#6 #4 or #5	1,026,276
#7 "Patient Education as Topic" [mh] OR patient satisfaction* [tiab] OR follow-up* [tiab] OR long term* [tiab] OR "quality of life" [tiab]	2,112,912
#8 #6 and #7	114,540
#9 MS Care Unit* [tiab] OR multiple sclerosis care unit* [tiab] OR Uhthoff* [tiab] OR Lermite* [tiab] OR painful tonic spasm* [tiab]	232
#10 #8 or #9	114,771
#11 #3 and #10	546
#12 #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	518

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS"]	3,791
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) OR "acute disseminated encephalomyelitis" OR ADEM) : ti, ab, kw	13,826
#3 #1 or #2	13,839
#4 [mh "Vitamin D"] OR [mh "Infection Control"] OR [mh "Smoking"] OR [mh "Diet"] OR [mh "Constipation"] OR [mh "Defecation"] OR [mh "Healthy Lifestyle"]	35,043
#5 (smoking* OR diet OR (infection NEXT control*) OR sunlight* OR "vitamin D" OR constipation* OR (bowel NEAR/2 habit*) OR lifestyle*) : ti, ab, kw	138,631
#6 #4 or #5	144,745
#7 [mh "Patient Education as Topic"]	9,184
#8 ((patient NEAR/2 (education OR satisfaction)) OR "follow-up" OR "long term" OR "quality of life") : ti, ab, kw	432,015
#9 #7 or #8	432,051
#10 #6 and #9	43,512
#11 (((MS OR "multiple sclerosis") NEXT care NEXT unit*) OR Uhthoff* OR Lermite* OR "painful tonic spasm") : ti, ab, kw	6
#12 #10 or #11	43,517
#13 #3 and #12	471
#14 pubmed: an	733,287
#15 #13 not #14	391
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	160

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患において ワクチン接種はどうしたらよいか？

●回答

- ワクチンは健康維持に有用であり、感染が MS や NMOSD, MOGAD の発症や再発のリスクとなることから再発予防にも寄与する。一方で、ワクチン接種自体による疾患発症や再発リスクを含めた安全性への懸念があり、ワクチン接種の有益性を患者とよく相談する必要がある。また、DMD 治療中の患者ではワクチン接種の有効性への懸念があり、治療薬ごとのワクチン接種時期に注意する必要がある。

背景・目的

MS, NMOSD, MOGAD が免疫性神経疾患であることから、ワクチン接種の際に疾患の発症や再発への懸念がある。また、種々の DMD がワクチン接種の効果に影響することが知られており、中枢神経系炎症性脱髄疾患患者へのワクチン接種の注意点について検討した。

解説・エビデンス

ワクチンは健康維持に有用であり、感染が MS の発症や再発のリスクとなることから、ワクチン接種は再発予防にも寄与する。ドイツにおける 2005～2017 年の外来医療費請求書の解析では、12,000 人を超える MS 患者の発症前 5 年間のワクチン接種歴が MS 発症のリスクにはならないと報告されている¹⁾。また、2019 年に米国神経学会 (American Academy of Neurology : AAN) は 1990～2018 年の論文をもとに、ワクチン接種を含む病原体への免疫獲得と MS の関連についてシステマティックレビューを行い、ワクチン接種の基本的な有益性について結論づけている²⁾。注意点として米国疾病対策予防センター (Centers for Disease Control and Prevention : CDC) の諮問委員会の提言を挙げる。例えば、PSL 20 mg/日以上免疫抑制下の生ワクチン接種は、ウイルスの活性化による重篤な障害を引き起こすリスクがあるとされ、生理的な副腎皮質ステロイド量以上の PSL 服用はワクチンの効果を下げる可能性があるとする。また、2 週間以上の全身副腎皮質ステロイド薬投与を受けた患者では、生ワクチン接種は最終投与後 3 カ月待つことが推奨されている³⁾。

近年、MS に種々の DMD が用いられるようになり、フィンゴリモドや B 細胞除去療法などの薬剤投与中はワクチン接種による免疫獲得が低下することが懸念されている⁴⁻⁹⁾。とはいえ、必要なワクチンを受けない理由にはならない。SARS-CoV-2 に対するワクチン接種の際には、DMD ごとの接種時期に関する見解が日本神経学会より出されている¹⁰⁾。

ワクチン接種自体が NMOSD や MOGAD の発症や再発のきっかけになったとするいくつかの症例報告がある。しかし、感染症パンデミック下においては、感染症による疾患自体の重症化リスクを防ぐためにワクチン接種は推奨される¹¹⁾。なお、NMOSD に対する B 細胞除去療法 (リツキシ

マブ) 投与下で、免疫抑制薬 (アザチオプリン) 投与群と比してワクチン接種の有効性の低下が報告されており留意すべきである¹²⁾。以下に、主に MS 患者を対象とした個々のワクチン接種について概説する。

1. SARS-CoV-2 ワクチン

2019 年にパンデミックを引き起こした SARS-CoV-2 に対するメッセンジャー RNA ワクチン接種について、MS 再発頻度に関する数百人規模のコホート研究が行われている。3 回目までのそれぞれのワクチン接種後 1~2 カ月の調査で MS 再発頻度の上昇は認められなかった^{13, 14)}。また、3 回目の接種では、GA, DMF, ナタリズマブなどの DMD 投与中の患者については、血液中の十分なウイルス IgG 抗体価が得られたことも示された。一方で、フィンゴリモド投与中や B 細胞除去療法中の患者では十分な抗体価が得られないという報告もある¹⁵⁾。ただ、SARS-CoV-2 ワクチンの効果に関してのエビデンスは不十分であり、今後の検討がまたれる。

2. 季節性インフルエンザワクチン

季節性インフルエンザに対するワクチン接種の MS 患者に対する有効性についてのシステムティックレビューでは、ワクチン接種によって MS 患者では健常者と同等の免疫獲得が得られたとしている¹⁶⁾。H1N1 株に対するワクチンの効果について各種 DMD の影響を検討した研究では、IFN β や GA による効果の減弱はなく、フィンゴリモドやナタリズマブでは効果が減弱したために 2 回のワクチン接種を推奨するとしている¹⁷⁾。

3. 子宮頸癌ワクチン (HPV ワクチン)

子宮頸癌を引き起こすヒトパピローマウイルス (human papillomavirus : HPV) に対するワクチン接種が本邦でも勧奨されている。HPV ワクチンによる MS および NMOSD などの関連疾患の発症リスクについて、デンマークとスウェーデンにおけるワクチン接種を受けた 78 万人を含む、400 万人規模の女性を対象としたコホート研究が報告されている。この研究では、MS の発症リスクも関連疾患の発症リスクもワクチン接種後 2 年間で非接種の同期間と同等であったことから、HPV ワクチンは MS および関連疾患の発症リスクを増加させないと結論している¹⁸⁾。

4. 帯状疱疹ワクチン (VZV ワクチン)

水痘-帯状疱疹ウイルス (varicella-zoster virus : VZV) による帯状疱疹は免疫抑制薬治療中の患者でしばしば認められる。VZV ワクチン接種はフィンゴリモドの臨床試験中に播種性帯状疱疹による死亡例が出た¹⁹⁾ ため、治療前に抗体価が十分でない場合は接種が推奨されている。ワクチンの安全性についてはあまり検討されていないが、ワクチン接種により MS 再発リスクは増加しないという報告がある²⁰⁾。

5. 黄熱ワクチン

MS の再発との因果関係が懸念されているものとして、生ワクチンである黄熱 (yellow fever) ワクチンがある。Farez らは、黄熱流行地域を訪問する際にワクチン接種を受けた 7 例の MS 患者

で再発および画像的増悪のリスクが増大したことを報告している²¹⁾。少数例の検討でありさらなる検討が必要であるものの、黄熱流行地域へ渡航する際のワクチン接種は、感染予防効果と再発リスクを慎重に考慮すべきである。

6. その他のワクチン

医療従事者の多くが受ける B 型肝炎ウイルスワクチンをはじめ、破傷風、ジフテリア、麻疹、風疹、ムンプス混合ワクチンなどのワクチンについては、MS の再発や発症のリスクを上昇させないことが示されている²²⁾。また、副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬、フィンゴリモド投与中や B 細胞除去療法中はワクチンによる感染のリスクから、生ワクチンの接種は避けたほうがよい²³⁾。

文献

- 1) Hapfelmeier A, Gasperi C, Donnachie E, et al. A large case-control study on vaccination as risk factor for multiple sclerosis. *Neurology*. 2019; 93: e908-e916.
- 2) Farez MF, Correale J, Armstrong MJ, et al. Practice guideline update summary: vaccine-preventable infections and immunization in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2019; 93: 584-594.
- 3) Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) : Use of vaccines and immune globulins in persons with altered immunocompetence [Internet]. Atlanta, GA : Centers for Disease Control and Prevention; 1993 Apr. [2021 年 11 月 24 日最終アクセス]
<https://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00023141.htm>. Accessed Nov 24, 2021.
- 4) Otero-Romero S, Ascherio A, Lebrun-Fréney C. Vaccinations in multiple sclerosis patients receiving disease-modifying drugs. *Curr Opin Neurol*. 2021; 34: 322-328.
- 5) Kappos L, Mehling M, Arroyo R, et al. Randomized trial of vaccination in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84: 872-879.
- 6) von Hehn C, Howard J, Liu S, et al. Immune response to vaccines is maintained in patients treated with dimethyl fumarate. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 5: e409.
- 7) Kaufman M, Pardo G, Rossman H, et al. Natalizumab treatment shows no clinically meaningful effects on immunization responses in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2014; 341: 22-27.
- 8) Bar-Or A, Calkwood JC, Chognot C, et al. Effect of ocrelizumab on vaccine responses in patients with multiple sclerosis: the VELOCE study. *Neurology*. 2020; 95: e1999-e2008.
- 9) Baker D, Roberts CA, Pryce G, et al. COVID-19 vaccine-readiness for anti-CD20-depleting therapy in autoimmune diseases. *Clin Exp Immunol*. 2020; 202: 149-161.
- 10) COVID-19 ワクチンに関する日本神経学会の見解 [Internet]. 東京 : 日本神経学会 ; 2021 年 4 月 10 日. [2023 年 7 月 24 日最終アクセス]
https://www.neurology-jp.org/covid/pdf/20210413_01.pdf
- 11) Cai H, Zhou R, Jiang F, et al. Vaccination in neuromyelitis optica spectrum disorders: friend or enemy? *Mult Scler Relat Disord*. 2022; 58: 103394.
- 12) Kim W, Kim SH, Huh SY, et al. Reduced antibody formation after influenza vaccination in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder treated with rituximab. *Eur J Neurol*. 2013; 20: 975-980.
- 13) Achiron A, Dolev M, Menascu S, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: what we have learnt by February 2021. *Mult Scler*. 2021; 27: 864-870.
- 14) Dreyer-Alster S, Menascu S, Mandel M, et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: safety and humoral efficacy of the third booster dose. *J Neurol Sci*. 2022; 434: 120155.
- 15) Tallantyre EC, Vickaryous N, Anderson V, et al. COVID-19 vaccine response in people with multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2022; 91: 89-100.
- 16) Nguyen J, Hardigan P, Kesselman MM, et al. Immunogenicity of the influenza vaccine in multiple sclerosis patients: a systematic review and meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord*. 2021; 48: 102698.
- 17) Olberg HK, Eide GE, Cox RJ, et al. Antibody response to seasonal influenza vaccination in patients

- with multiple sclerosis receiving immunomodulatory therapy. Eur J Neurol. 2018; 25: 527-534.
- 18) Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, et al. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. JAMA. 2015; 313: 54-61.
 - 19) Cohen JA, Barkhof F, Comi G, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. N Engl J Med. 2010; 362: 402-415.
 - 20) Rutschmann OT, McCrory DC, Matchar DB. Immunization and MS: a summary of published evidence and recommendations. Neurology. 2002; 59: 1837-1843.
 - 21) Farez MF, Correale J. Yellow fever vaccination and increased relapse rate in travelers with multiple sclerosis. Arch Neurol 2011; 68: 1267-1271.
 - 22) Mailand MT, Frederiksen JL. Vaccines and multiple sclerosis: a systematic review. J Neurol. 2017; 264: 1035-1050.
 - 23) Loebermann M, Winkelmann A, Hartung HP, et al. Vaccination against infection in patients with multiple sclerosis. Nat Rev Neurol. 2012; 8: 143-151.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビッ病/AL or NMOSD/AL	3,252
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4 #1 or #2 or #3	13,590
#5 予防接種/TH or ワクチン/AL or 予防接種/AL	61,155
#6 #4 and #5	78
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	75

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,494
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,511
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,082
#4 #1 or #2 or #3	92,981
#5 "Immunization Programs" [mh] OR "Immunization" [mh: noexp] OR "Vaccination" [mh]	146,508
#6 #4 and #5	594
#7 #6 AND (humans [Filter]) AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	351

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Vaccination"]	2,661
#5 vaccin*: ti, ab, kw	27,171
#6 #4 or #5	27,171
#7 #3 and #6	101
#8 pubmed: an	727,215
#9 #7 not #8	69
#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	67

重要な文献をハンドサーチで追加した。

中枢神経系炎症性脱髄疾患の神経生理学的検査はどのように行うか？

● 回答

- 視覚誘発電位（visual evoked potential：VEP）、聴覚脳幹反応（auditory brainstem response：ABR）、体性感覚誘発電位（somatosensory evoked potential：SEP）、運動誘発電位（motor evoked potential：MEP）を施行する。
- 検査で異常を認める場合は臨床症候を呈していなくても病変が存在する可能性がある。

背景・目的

MS や NMOSD など、臨床症候を呈さず、MRI などの画像で異常が指摘できない現在の潜在的病変や過去の症状の増悪の検出目的として、各種の神経生理学的検査が施行される。

解説・エビデンス

視覚、聴覚、末梢神経電気刺激を行い、刺激部位から脳に至るまでの電氣的活動（誘発電位）を測定し、波形の遅れ、低下、消失などで異常を判断する^{1,2)}。

VEP は、白黒の格子縞パターンを 1 Hz で反転させて固視させ、後頭部に置いた電極から約 100 回の刺激を加算平均して記録するパターン VEP を行う。閃光刺激（フラッシュ）よりも波形の再現性がよいとされる。潜時約 100 ms の陽性波（P100）が記録される。視覚路の障害を検出する³⁾。McDonald 診断基準 2017 では、過去に視覚障害を訴えていた場合、VEP で異常（P100 の潜時延長など）が確認されれば「症状の増悪」と捉え、神経学的異常所見や中枢神経の画像検査〔MRI、光干渉断層計（optical coherence tomography：OCT）〕の異常と同様に位置づけられている⁴⁾。異常検出感度を増加させる目的で光刺激のポイントを複数力所に増やした multifocal VEPs が脱髄や再髄鞘化のバイオマーカーの可能性があると報告がある⁵⁾。

ABR はクリック音刺激をトリガーとして誘発される脳波の変化を記録したものである。記録波形のⅠ波は聴神経、Ⅱ波は蝸牛神経核、Ⅲ波は上オリーブ核、Ⅳ波は外側毛帯核、Ⅴ波は下丘が発生源と考えられている⁶⁾。

SEP は、上肢は正中神経を、下肢は後脛骨神経を電気刺激し、約 500 回の加算平均を記録する。記録電極は、上肢 SEP では刺激同側の Erb 点（N9）、第 7 頸椎棘突起（N13）、刺激対側の手の感覚野上の頭皮（N20）に置き、下肢 SEP では第 4 腰椎棘突起（N17）、第 12 胸椎棘突起（N20）、足の感覚野上の頭皮（P37）に置く。末梢神経大径有髄線維から脊髄後索、内側毛帯、視床、大脳感覚野までの伝導路の評価となる³⁾。N13-N20 の潜時差、および N20-P37 の潜時差は中枢感覚伝導時間（central sensory conduction time：CSCT）と呼ばれ、CSCT の遅延は脱髄評価に重要である。

MEPは上肢であれば第7頸椎上および頭皮上から対側上肢運動野に磁気刺激を与え、短母指外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。下肢では第4腰椎上および対側下肢運動野に磁気刺激を与え、母趾外転筋上の表面電極で複合筋活動電位を記録する。それぞれの近位刺激と遠位刺激での立ち上がり潜時の差〔中枢運動伝導時間（central motor conduction time：CMCT）〕を評価する³⁾。

CSCTやCMCTの遅延は中枢神経系の脱髄評価に有用であるが、末梢神経障害や脊椎症の影響を考慮する必要がある。これらの神経生理学的検査は一般的には個別に行われるが⁷⁾、複数の生理学的検査を組み合わせると異常検出率が86～98%に増加したという報告があり、これは多モダリティ誘発電位（multimodality evoked potential：MuEP）と呼ばれる⁸⁾。

文献

- 1) 日本脳波 筋電図学会誘発電位の正常値に関する小委員会. 誘発電位測定指針（1997年改訂）. 脳波と筋電図. 1998; 26: 185-200.
- 2) 日本臨床神経生理学会編. 誘発電位測定マニュアル 2019. 東京：診断と治療社；2019.
- 3) 茶谷裕，飛松省三. 多発性硬化症の神経生理学的検査. 日臨. 2015；73（増刊7）：167-172.
- 4) Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. Lancet Neurol. 2018; 17: 162-173.
- 5) Klistorner A, Graham SL. Role of multifocal visually evoked potential as a biomarker of demyelination, spontaneous remyelination, and myelin repair in multiple sclerosis. Front Neurosci. 2021; 15: 725187.
- 6) 稲水佐江子，飛松省三. 多発性硬化症の電気生理学的診断. 日臨. 2014; 72: 1983-1988.
- 7) Gronseth GS, Ashman EJ. Practice parameter: the usefulness of evoked potentials in identifying clinically silent lesions in patients with suspected multiple sclerosis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2000; 54: 1720-1725.
- 8) Andersson T, Sidén A. Multimodality evoked potentials and neurological phenomenology in patients with multiple sclerosis and potentially related conditions. Electromyogr Clin Neurophysiol. 1991; 31: 109-117.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビツク病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 (視覚誘発電位/TH or 視覚誘発電位/AL) or (脳幹聴覚誘発電位/TH or 聴性脳幹反応/AL) or (体性感覚誘発電位/TH or 体性感覚誘発電位/AL) or (運動誘発電位/TH or 運動誘発電位/AL)	18,830
#6 #4 and #5	233
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	197

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,235
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,588
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease*	

[tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,113
#4 #1 or #2 or #3	93,775
#5 "Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem" [mh] OR "Evoked Potentials, Visual" [mh] OR "Evoked Potentials, Motor" [mh] OR "Evoked Potentials, Somatosensory" [mh]	47,024
#6 auditory brainstem response* [tiab] OR visual evoked potential* [tiab] OR somatosensory evoked potential* [tiab] OR motor evoked potential* [tiab]	27,882
#7 #5 or #6	55,307
#8 "Neurologic Examination" [mh] OR test* [tiab] OR correlation* [tiab] OR relationship* [tiab]	5,573,065
#9 #4 and #7 and #8	822
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	615
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,169
#4 [mh "Evoked Potentials, Auditory, Brain Stem"] OR [mh "Evoked Potentials, Visual"] OR [mh "Evoked Potentials, Motor"] OR [mh "Evoked Potentials, Somatosensory"]	1,439
#5 ((auditory NEAR/2 brainstem NEAR/2 response*) OR ((visual OR somatosensory OR motor) NEAR/2 evoked NEXT potential*)) : ti, ab, kw	2,832
#6 #4 or #5	2,907
#7 [mh "Neurologic Examination"]	24,248
#8 (test* OR correlation* OR relationship*) : ti, ab, kw	495,282
#9 #7 or #8	511,630
#10 #3 and #6 and #9	56
#11 pubmed: an	730,173
#12 #10 not #11	23
#13 #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	23

重要な文献をハンドサーチで追加した。

6. 対症療法の Q&A

Q6-1 痙縮にはどのような治療法や対処のしかたがあるか？

●回答

MS, NMOSD, MOGAD 患者では痙縮への対処は理学療法を基本とし、症状が強い場合は筋弛緩作用のある薬物の内服、A 型ボツリヌス毒素筋注、バクロフェン髄注を順に考慮する。

背景・目的

日常診療において、痙縮が MS, NMOSD, MOGAD 患者の ADL を妨げることを経験する。その対処のしかたについて検討した。

解説・エビデンス

痙縮とは上位運動ニューロンの障害により運動速度依存性の伸張反射の亢進を呈し、腱反射の亢進を伴う運動障害である¹⁾。MS, NMOSD, MOGAD の患者では、痙縮が歩行障害や疼痛の原因になり、QOL に影を落とす。時に感染症などの全身の要因が痙縮へ悪影響を及ぼしている場合があり、まずは、全身状態の評価が肝要である。

痙縮の治療は理学療法が基本であり、関節可動域と巧緻運動を改善し、障害肢の運動パターンを可能な限り元へ戻すこと、痛みを軽減し、要介護度を下げ、拘縮などの合併症を回避することを目指す²⁾。北米の横断的な研究では、痙縮は MS 患者の多くが経験し、中等度、あるいは重度に日常生活が妨げられていると回答した患者は、全体の 35% 以上に上ると報告されている³⁾。階段の昇降時や歩行時、睡眠時に特に認められ、移動能力、排尿障害、疲労などと関連がある。理学療法についての定量的な評価研究は少ないが、Hugos らは質問紙法を用いて、MS の痙性に対するストレッチ運動の有用性を報告している⁴⁾。また、運動療法に加えて経頭蓋磁気刺激療法を行うことで、その効果が高まるとする報告もある⁵⁾。

症状が強い場合は筋弛緩作用のある薬物を用いることがある。内服薬ではバクロフェン、チザニジン、ガバペンチン、ジアゼパム、ダントロレンを用いる。下肢の症状が強い場合は A 型ボツリヌス毒素筋注やバクロフェン髄注も考慮する⁶⁾。バクロフェン髄注では体内に金属デバイスを留置することから、MRI 撮影の際に注意（トンネル型 3.0 T 以下の MRI を用いることや、イベントログによってポンプの停止と自動復帰を確認することなど）が必要である。これらの薬物療法は、理学療法を併用したほう

が良好な治療効果を得られることから、理学療法を併用することが重要である。なお、これらの薬剤やデバイスを用いた治療についてのシステマティックレビューでは、A型ボツリヌス毒素筋注やバクロフェン髄注については、痙性を改善させる強い推奨が与えられているが、経口薬や経頭蓋磁気刺激療法についての推奨度は下がる⁷⁾。痙縮は運動障害の一部で、しばしば他の症状と切り分けづらく、単独での評価が難しい。また、これまでの研究は十分な患者数では行われていないことから、研究デザインをよく吟味した多施設での臨床研究が必要である。

NMOSDでは痙縮が半数以上の患者に認められるという報告もあり、脊髄障害による運動障害が高率に起こることを反映している。さらに、NMOSDの痙縮はしばしば治療抵抗性であるため複数の治療法を組み合わせる必要がある⁸⁾。

文献

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会編. 標準的神経治療：ボツリヌス治療. 神経治療. 2013; 30: 471-494.
- 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) Bethoux F, Marrie RA. A Cross-sectional study of the impact of spasticity on daily activities in multiple sclerosis. Patient. 2016; 9: 537-546.
- 4) Hugos CL, Cameron MH. MS Spasticity: Take Control (STC) for ambulatory adults: protocol for a randomized controlled trial. BMC Neurol. 2020; 20: 368.
- 5) Mori F, Ljoka C, Magni E, et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. J Neurol. 2011; 258: 1281-1287.
- 6) Otero-Romero S, Sastre-Garriga J, Comi G, et al. Pharmacological management of spasticity in multiple sclerosis: systematic review and consensus paper. Mult Scler. 2016; 22: 1386-1396.
- 7) Comi G, Solari A, Leocani L, et al. Italian consensus on treatment of spasticity in multiple sclerosis. Eur J Neurol. 2020; 27: 445-453.
- 8) Abboud H, Salazar-Camelo A, George N, et al. Symptomatic and restorative therapies in neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neurol. 2022; 269: 1786-1801.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,063
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,287
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	842
#4 #1 or #2 or #3	13,683
#5 (筋痙縮/TH or 痙縮/AL or 痙性/AL)	11,241
#6 SH＝薬物療法	1254076
#7 (薬物/TH or 薬物/AL) or 薬理/AL or 抗痙/AL	2070921
#8 (理学療法/TH or 理学療法/AL or "physical therapy"/AL) or (Tizanidine/TH or チザニジン/AL) or (Eperisone/TH or エペリゾン/AL) or (Baclofen/TH or バクロフェン/AL) or (Diazepam/TH or ジアゼパム/AL) or (Gabapentin/TH or ガバペンチン/AL) or (Dantrolene/TH or ダントロレン/AL) or (ボツリヌス抗毒素/TH or ボツリヌス/AL or botulinum/AL)	241,133
#9 #6 or #7 or #8	2,286,940
#10 #4 and #5 and #9	59
#11 (#10) and (DT=1990: 2021)	58

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,459
--	--------

#2	"Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,610
#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,126
#4	#1 or #2 or #3	94,016
#5	"Muscle Spasticity" [mh] OR spasticit* [tiab] OR spasm* [tiab]	45,453
#6	"Physical Therapy Modalities" [mh] OR "tizanidine" [nm] OR "Diazepam" [mh] OR "Dantrolene" [mh] OR "Baclofen" [mh] OR "Gabapentin" [mh] OR "Botulinum Toxins" [mh] OR "eperisone" [nm]	211,900
#7	physical therap* [tiab] OR restorative therap* [tiab] OR tizanidine* [tiab] OR eperisone* [tiab] OR baclofen* [tiab] OR diazepam* [tiab] OR gabapentin* [tiab] OR dantrolene* [tiab] OR botulinum* [tiab]	86,641
#8	#6 or #7	249,349
#9	#4 and #5 and #8	563
#10	#9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	458

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,775
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,262
#3	#1 or #2	11,262
#4	[mh "Muscle Spasticity"]	967
#5	(spasticit* OR spasm*) : ti, ab, kw	7,898
#6	#4 or #5	7,898
#7	[mh "Physical Therapy Modalities"] OR [mh "Diazepam"] OR [mh "Dantrolene"] OR [mh "Baclofen"] OR [mh "Gabapentin"] OR [mh "Botulinum Toxins"]	33,008
#8	((("physical OR restorative) NEXT therap*) OR tizanidine* OR eperisone* OR baclofen* OR diazepam* OR gabapentin* OR dantrolene* OR botulinum*) : ti, ab, kw	23,788
#9	#7 or #8	46,958
#10	#3 and #6 and #9	155
#11	pubmed: an	733,287
#12	#10 not #11	69
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	61

重要な文献をハンドサーチで追加した。

痛みやしびれには どのような治療法や対処のしかたがあるか？

●回答

- MSに関連した痛みやしびれに対し、抗てんかん薬、抗うつ薬、筋弛緩薬を使用してもよい。
- NMOSDとMOGADについても同様である。

背景・目的

MSやNMOSDの患者の多くは痛みやしびれを感じている。急性期治療で改善する場合があるが、慢性的な症状として残る場合も多く、さまざまな薬物療法に抵抗性を示すことが問題になっている。

解説・エビデンス

MS患者の多くは慢性疼痛やしびれを有する¹⁾。MSに関連した痛みは神経障害性疼痛（持続性の四肢痛、三叉神経痛、レルミット徴候など）、混合性疼痛（有痛性強直性攣縮、痙縮に伴う疼痛など）、侵害受容性疼痛（頭痛など）に分類される^{2,3)}。治療法には薬物療法、非薬物療法がある⁴⁾。

一般的な慢性疼痛には、ガバペンチンやプレガバリンが用いられる⁵⁾。抗うつ薬ではセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬のデュロキセチンがRCTで有効性を示したほか⁶⁾、三環系抗うつ薬のアミトリプチリンも用いられる⁵⁾。

三叉神経痛にはカルバマゼピンが第一選択で用いられる⁷⁾。

片頭痛や緊張型頭痛などの一次性頭痛の合併が一般人口に比して多く、各々の標準治療を行う²⁾。痙縮に伴う痛みには、チザニジンやバクロフェンなどの筋弛緩作用のある薬物やボツリヌス毒素の有効性が示されている⁵⁾。海外の一部では、痙縮や慢性疼痛にカンナビノイドが承認されている⁸⁾。オピオイドの有効性は評価が一定しない^{5,9)}。

薬物療法は全般的にめまい、ふらつき、眠気、嘔気などの副作用に注意が必要である。

非薬物療法としては、深部脳刺激療法、脊髄刺激療法、経頭蓋磁気刺激療法、経皮的電気神経刺激療法、運動療法、認知療法などがあり¹⁰⁾、三叉神経痛にはγナイフ放射線治療がある¹¹⁾。RCTで有効性が示されたものも存在するが、少数例での検討といったバイアスが存在する懸念がある。

NMOSDやMOGADの痛みを対象にした治療法のRCTは存在せず、MSの治療法に準拠する。NMOSDおよびMOGADの痛みはMSより重度で治療抵抗性であることが多いと報告されている¹²⁻¹⁴⁾。

文献

- 1) Solaro C, Brichetto G, Amato MP, et al. The prevalence of pain in multiple sclerosis: a multicenter cross-sectional study. *Neurology*. 2004; 63: 919-921.
- 2) O'Connor AB, Schwid SR, Herrmann DN, et al. Pain associated with multiple sclerosis: systematic review and proposed classification. *Pain*. 2008; 137: 96-111.
- 3) Truini A, Barbanti P, Pozzilli C, et al. A mechanism-based classification of pain in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2013; 260: 351-367.
- 4) Aboud T, Schuster NM. Pain management in multiple sclerosis: a review of available treatment options. *Curr Treat Options Neurol*. 2019; 21: 62.
- 5) Chisari CG, Sgarlata E, Arena S, et al. An update on the pharmacological management of pain in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21: 2249-2263.
- 6) 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: 732-744.
- 7) Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019; 20: 20.
- 8) González JMP, Silván C. Safety and tolerability of nabiximols oromucosal spray: a review of more than 15 years' accumulated evidence from clinical trials. *Expert Rev Neurother*. 2021; 21: 755-778.
- 9) Di Stefano G, De Stefano G, Di Lionardo A, et al. Pharmacotherapeutic options for managing pain in multiple sclerosis. *CNS Drugs*. 2020; 34: 749-761.
- 10) Amatya B, Young J, Khan F. Non-pharmacological interventions for chronic pain in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018; 12: CD012622.
- 11) Di Stefano G, Maarbjerg S, Truini A. Trigeminal neuralgia secondary to multiple sclerosis: from the clinical picture to the treatment options. *J Headache Pain*. 2019; 20: 20.
- 12) Assemer S, Schmidt F, Chien C, et al. Pain in AQP4-IgG-positive and MOG-IgG-positive neuromyelitis optica spectrum disorders. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2018; 4: 2055217318796684.
- 13) Ayzenberg I, Richter D, Henke E, et al. Pain, depression, and quality of life in neuromyelitis optica spectrum disorder: a cross-sectional study of 166 AQP4 antibody-seropositive patients. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e985.
- 14) Assemer S, Henke E, Trebst C, et al. Pain, depression, and quality of life in adults with MOG-antibody-associated disease. *Eur J Neurol*. 2021; 28: 1645-1658.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,018
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビツク病/AL or NMOSD/AL	3,252
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	817
#4 #1 or #2 or #3	13,590
#5 (疼痛/TH or 疼痛/AL) or (しびれ/TH or しびれ/AL) or (体性感覚異常/TH or 感覚異常/AL) or (感覚障害/TH or 感覚障害/AL)	271,378
#6 疼痛管理/TH or 治療/AL	3,552,796
#7 #4 and #5 and #6	350
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	345

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,629
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,522
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,085
#4 #1 or #2 or #3	93,124

#5	"Pain" [mh: noexp] OR "Neuralgia" [mh] OR "Chronic Pain" [mh] OR "Sensation Disorders" [mh: noexp] OR "Somatosensory Disorders" [mh]	196,321
#6	chronic pain* [tiab] OR neuropathic pain* [tiab] OR somatosensory disorder* [tiab] OR sensory disorder* [tiab] OR neuralgia* [tiab]	75,950
#7	#5 or #6	233,362
#8	"Pain Management" [mh]	37,533
#9	therapy [tiab] OR management* [tiab] OR medication* [tiab]	3,353,853
#10	#8 or #9	3,373,265
#11	#4 and #7 and #10	614
#12	#11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	585
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31		
#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,125
#3	#1 or #2	11,125
#4	[mh ^"Pain"] OR [mh "Neuralgia"] OR [mh "Chronic Pain"] OR [mh ^"Sensation Disorders"] OR [mh "Somatosensory Disorders"]	17,306
#5	((("chronic OR neuropathic) NEAR/2 pain*) OR ((somatosensory OR sensory) NEAR/2 disorder*) OR neuralgia*) : ti, ab, kw	18,777
#6	#4 or #5	30,851
#7	[mh "Pain Management"]	4,072
#8	(therapy OR management* OR medication*) : ti, ab, kw	820,338
#9	#7 or #8	820,338
#10	#3 and #6 and #9	178
#11	pubmed: an	727,215
#12	#10 not #11	84
#13	#10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	81

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q6-3

排尿障害や排便障害には どのような治療法や対処のしかたがあるか？

● 回答

- MS の過活動膀胱（over active bladder : OAB）に伴う蓄尿障害には、抗コリン薬あるいは β_3 受容体作動薬を用いる。定時排尿、骨盤底筋のトレーニングや、肥満患者での体重減少を適宜行う。難治例においては、A 型ボツリヌス毒素の膀胱内注入、仙骨神経刺激療法（sacral neuromodulation : SNM）も考慮してよい。
- 弛緩性膀胱に伴う排出障害に、排尿時手圧迫や α_1 遮断薬などを用いるが、重症例では清潔間欠的自己導尿や留置カテーテル法を行う。
- 便秘には、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。便失禁の難治例には、経肛門的洗腸療法や SNM も考慮してよい。
- NMOSD, MOGAD の排尿・排便障害に関して RCT はないが、MS に準拠して対処する。

背景・目的

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 QOL 低下や感染の一因となり、加療を要する。

解説・エビデンス

MS の OAB に対する有効性が証明されている抗コリン薬は、オキシブチニンとソリフェナシンである^{1,2)}。便秘、認知機能低下、口渇などの抗コリン作用による副作用があり、認知機能低下や便秘をきたしている症例に使用する際には注意が必要である。また β_3 受容体作動薬（ミラベグロン）の有効性が示されている^{3,4)}。ミラベグロンのほうが抗コリン作用による副作用が少ないとされる。Brucker らは OAB を伴う MS にミラベグロン（35 人）、あるいはソリフェナシン（26 人）投与を行い、両方で OAB の自覚症状の改善を報告した。自覚症状の改善はソリフェナシンのほうが有意であったが、30% の症例で便秘が出現した。一方、ミラベグロン投与群では便秘は減少した。Glykas らは、下部尿路機能障害を示す MS に対して、ミラベグロン（46 人）あるいは抗コリン薬（45 人：ソリフェナシンまたはフェソテロジン）を投与して、両方で尿意切迫、排尿回数、1 回尿量の改善をみている⁴⁾。

抗コリン薬で改善が不十分であった MS の OAB にボツリヌス毒素の膀胱内注入が有効という報告がある⁵⁾。行動療法、薬物療法で 12 週間の治療を行っても効果が得られない OAB と神経因性

膀胱には、ボツリヌス毒素の膀胱内注入が保険適用になっている。また、SNM は、体内の植込み型刺激装置により仙骨神経に持続的電気刺激を与える方法であり、OAB と便失禁に対して保険適用になっているが、MS 患者での有効性を示す報告がある^{6, 7)}。施行できる施設が限られているのと処置により MRI が撮影できなくなることに注意が必要である。保険適用が尿浸透圧あるいは尿比重の低下を伴う夜尿症となっていることに留意する必要があるが、夜間頻尿に関しては抗利尿ホルモンの投与の有効性が報告されており、患者満足度は 56～82% とされる⁸⁾。

便秘には、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が推奨される。便失禁に対して経肛門的洗腸療法が保険適用になっており、MS の便秘について有効性が示されている⁹⁾。3 カ月以上の保存的治療によっても十分な改善を得られない、脊髄障害を原因とする排便障害を有する患者（直腸手術後の患者を除く）が適応となっている。

NMOSD、脊髄炎をきたした MOGAD でも、MS と同様に高頻度に排尿・排便障害がみられ、QOL を低下させている¹⁰⁻¹²⁾。RCT は行われていないが、MS と同様の薬物療法や A 型ボツリヌス毒素の膀胱内注射、SNM、清潔間欠的自己導尿や留置カテーテル法が行われている¹¹⁾。

文献

- 1) Gajewski JB, Awad SA. Oxybutynin versus propantheline in patients with multiple sclerosis and detrusor hyperreflexia. *J Urol*. 1986; 135: 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) Brucker BM, Jericevic D, Rude T, et al. Mirabegron versus solifenacin in multiple sclerosis patients with overactive bladder symptoms: a prospective comparative nonrandomized study. *Urology*. 2020; 145: 94-99.
- 4) Glykas I, Fragkouli C, Mitsikostas DD, et al. B₃ agonists or anticholinergics in the treatment of the lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis? —a randomized study. *World J Urol*. 2021; 39: 3049-3056.
- 5) Tullman M, Chartier-Kastler E, Kohan A, et al. Low-dose onabotulinumtoxinA improves urinary symptoms in noncatheterizing patients with MS. *Neurology*. 2018; 91: e657-e665.
- 6) Pericolini M, Miget G, Hentzen C, et al. Cortical, spinal, sacral, and peripheral neuromodulations as therapeutic approaches for the treatment of lower urinary tract symptoms in multiple sclerosis patients: a review. *Neuromodulation*. 2022; 25: 1065-1075.
- 7) Marinkovic SP, Gillen LM. Sacral neuromodulation for multiple sclerosis patients with urinary retention and clean intermittent catheterization. *Int Urogynecol J*. 2010; 21: 223-228.
- 8) Phé V, Schneider MP, Peyronnet B, et al. Desmopressin for treating nocturia in patients with multiple sclerosis: a systematic review: a report from the Neuro-Urology Promotion Committee of the International Continence Society (ICS). *Neurourol Urodyn*. 2019; 38: 563-571.
- 9) Passananti V, Wilton A, Preziosi G, et al. Long-term efficacy and safety of transanal irrigation in multiple sclerosis. *Neurogastroenterol Motil*. 2016; 28: 1349-1355.
- 10) Mutch K, Zhao S, Hamid S, et al. Bladder and bowel dysfunction affect quality of life. A cross sectional study of 60 patients with aquaporin-4 antibody positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4: 614-618.
- 11) de Carvalho FL, Gomes CM, Apostolos-Pereira SL, et al. Voiding dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurourol Urodyn*. 2016; 35: 39-43.
- 12) Li V, Malladi P, Simeoni S, et al. A clinico-neurophysiological study of urogenital dysfunction in MOG-antibody transverse myelitis. *Neurology*. 2020; 95: e2924-e2934.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 (泌尿器症状/TH or 泌尿器症状/AL) or (排尿障害/TH or 排尿障害/AL) or (排便障害/TH or 排便障害/AL) or 排出障害/AL or (便秘/TH or 便秘/AL) or (直腸疾患/TH or 直腸疾患/AL) or (膀胱疾患/TH or 膀胱疾患/AL) or (過活動膀胱/TH or 過活動膀胱/AL)	236,604
#6 (治療/TH or 治療/AL)	4,847,245
#7 #4 and #5 and #6	122
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	121

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,166
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,572
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,108
#4 #1 or #2 or #3	93,693
#5 "Urological Manifestations" [mh] OR "Urinary Bladder Diseases" [mh] OR "Urination Disorders" [mh] OR "Constipation" [mh] OR "Rectal Diseases" [mh]	402,788
#6 urological manifestation* [tiab] OR bladder disease* [tiab] OR urination disorder* [tiab] OR bladder symptom* [tiab] OR overactive bladder* [tiab] OR constipation* [tiab] OR intestinal disease* [tiab] OR bowel symptom* [tiab]	44,639
#7 #5 or #6	425,680
#8 treatment* [tiab] OR therapy* [tiab] OR therapy [sh]	10,273,136
#9 #4 and #7 and #8	865
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	681

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,169
#4 [mh "Urological Manifestations"] OR [mh "Urinary Bladder Diseases"] OR [mh "Urination Disorders"] OR [mh "Constipation"] OR [mh "Rectal Diseases"]	20,548
#5 ((urological NEXT manifestation*) OR (bladder NEAR/2 (disease* OR symptom* OR overactive)) OR constipation* OR (intestinal NEAR/2 disease*) OR (bowel NEAR/2 symptom*) OR (urination NEAR/2 disorder*)) : ti, ab, kw	18,488
#6 #4 or #5	35,282
#7 (treatment* OR therapy*) : ti, ab, kw	1,055,458
#8 #3 and #6 and #7	224
#9 pubmed: an	730,173
#10 #8 not #9	119
#11 #8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	113

重要な文献をハンドサーチで追加した。

性機能障害には どのような治療法や対処のしかたがあるか？

●回答

- 性機能障害については、その有無に関して医師があえて話題にしない限り情報が得られないことを認識する。
- 勃起障害のある男性 MS 患者にはホスホジエステラーゼ 5 (phosphodiesterase-5 : PDE₅) 阻害薬であるシルデナフィルおよびタダラフィルを用いてもよい。
- 女性に対しての確立した治療法はないが、カウンセリングの有効性が示されている。腔分泌液の減少に対しては各種潤滑剤の使用を推奨する。女性ホルモン含有製剤の使用に関しては産婦人科に相談する。

背景・目的

性機能障害は男性 MS 患者の 50～90%，女性 MS 患者の 40～80% に認められ、頻度の高い合併症である。男性では勃起障害が 50～75% と最多であり、QOL を低下させる要因であるが、患者側から口にしづらく、医療者からの問診が必要な場合が多いことに留意する必要がある。

性機能障害の原因として、MS の病変に直接起因する射精機能障害、勃起障害、不感症、腔分泌液の減少に加え、運動機能低下、痛み、膀胱直腸障害、易疲労性、うつなどの MS の症状や、慢性的な難治性疾患であるという心理的な負荷との関連も指摘されており、複合的な要因が関与するためカウンセリングなどによる介入が試みられている¹⁻³⁾。

解説・エビデンス

薬物療法としては男性の勃起障害に対してシルデナフィルとタダラフィルの有効性が示されている⁴⁻⁶⁾。104 人がシルデナフィル (25～100 mg)、113 人がプラセボを 12 週投与された RCT では、89% が勃起の改善を示したが、プラセボ群では 24% であった。実薬群の QOL 改善も明らかであった。副作用としては、頭痛、潮紅、鼻閉、消化不良が出現したが短期間で改善した⁴⁾。タダラフィル 10 mg を 96 人の男性 MS 患者に投与したオープンラベル試験では、副作用で脱落した 2 人を除き 72 人に有効であった⁵⁾。また、10 例の無治療の患者群と 20 例のタダラフィル 5 mg 治療群の比較では、タダラフィルは勃起の有意な改善だけではなく、残尿量の減少やテストステロン/エストラジオール比の増加を示すことが報告されている⁶⁾。

MS の性機能障害には心理面も含めた複合的な要因が関連するため多職種連携によるカウンセリングなどの包括的なケアが望ましいとされるが¹⁻³⁾、性機能障害を持つ女性 MS 患者に対する性的カウンセリングの RCT においては、Female Sexual Function Index (FSFI) が介入後 2～3 カ月で改善することが示されている³⁾。また、20 例の女性 MS 患者を含むコホート研究に対してクリ

トリス真空吸引装置とバイブレーターの RCT を行った検討では、クリトリス真空吸引装置を使用した患者で FSFI の総スコアが改善し、欲求、興奮、潤滑、オーガズム、満足度が有意に改善したと報告されている⁷⁾。

NMOSD および脊髄障害をきたした MOGAD 患者においても性機能障害が高頻度に報告されている⁸⁻¹¹⁾。NMOSD においては、初発症状として約 5% の患者が性機能障害を自覚するという報告がある⁸⁾。MOGAD 患者では 21%、脊髄炎症状で発症した男性患者では 44% が勃起障害を呈するとされている¹⁰⁾。Arizona Sexual Experience Scale Questionnaire で評価した報告ではすべての項目で障害がみられ男性では勃起障害、女性では膣分泌液減少が最も高頻度であり QOL 低下の原因となる。PDE₅ 阻害薬投与、アルプロスタジル海綿体注射、女性患者でのバイブレーター使用も報告されているが、RCT は行われていない¹¹⁾。

文献

- 1) Polat Dünya C, Tulek Z, Uchiyama T, et al. Systematic review of the prevalence, symptomatology and management options of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *Neurourol Urodyn.* 2020; 39: 83-95.
- 2) Domingo S, Kinzy T, Thompson N, et al. Factors associated with sexual dysfunction in individuals with multiple sclerosis: implications for assessment and treatment. *Int J MS Care.* 2018; 20: 191-197.
- 3) Khakbaban Z, Daneshfar F, Behboodi-Moghadam Z, et al. The effectiveness of the Permission, Limited Information, Specific suggestions, Intensive Therapy (PLISSIT) model based sexual counseling on the sexual function of women with multiple sclerosis who are sexually active. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 8: 113-119.
- 4) 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: 700-705.
- 5) 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: 2192-2200.
- 6) Francomano D, Ilacqua A, Cortese A, et al. Effects of daily tadalafil on lower urinary tract symptoms in young men with multiple sclerosis and erectile dysfunction: a pilot study. *J Endocrinol Invest.* 2017; 40: 275-279.
- 7) Alexander M, Bashir K, Alexander C, et al. Randomized trial of clitoral vacuum suction versus vibratory stimulation in neurogenic female orgasmic dysfunction. *Arch Phys Med Rehabil.* 2018; 99: 299-305.
- 8) Beekman J, Keisler A, Pedraza O, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorder: patient experience and quality of life. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2019; 6: e580.
- 9) Zhang Y, Zhang Q, Shi Z, et al. Sexual dysfunction in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder. *J Neuroimmunol.* 2020; 338: 577093.
- 10) Jurynczyk M, Messina S, Woodhall MR, et al. Clinical presentation and prognosis in MOG-antibody disease: a UK study. *Brain.* 2017; 140: 3128-3138.
- 11) Li V, Malladi P, Simeoni S, et al. A clinico-neurophysiological study of urogenital dysfunction in MOG-antibody transverse myelitis. *Neurology.* 2020; 95: e2924-e2934.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838

#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 (性機能不全-心理的/TH or 性機能不全-生理的/TH or 性機能障害/AL) or (勃起障害/TH or 勃起障害/AL)	11,833
#6 #4 and #5	12
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	12
PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,166
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,572
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,108
#4 #1 or #2 or #3	93,693
#5 "Sexual Dysfunction, Physiological" [mh] OR "Sexual Dysfunctions, Psychological" [mh]	36,088
#6 sexual dysfunction* [tiab] OR erectile dysfunction* [tiab]	27,570
#7 #5 or #6	46,493
#8 treatment* [tiab] OR therapy* [tiab] OR therapy [sh] OR "diagnostic imaging" [sh]	10,962,006
#9 #4 and #7 and #8	224
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdet])	205
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,169
#4 [mh "Sexual Dysfunction, Physiological"] OR [mh "Sexual Dysfunctions, Psychological"]	2,637
#5 ((sexual OR erectile) NEAR/2 dysfunction*) : ti, ab, kw	6,062
#6 #4 or #5	6,365
#7 (treatment* OR therapy*) : ti, ab, kw	1,055,458
#8 #3 and #6 and #7	43
#9 pubmed: an	730,173
#10 #8 not #9	29
#11 #8 not #9 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	27

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q6-5**疲労や倦怠感には****どのような治療法や対処のしかたがあるか？****● 回答**

MS の疲労や倦怠感の原因と程度を明らかにした上で、疲労・倦怠感をマネジメントする。運動リハビリテーション療法は有効である。薬物療法（アマンタジン、モダフィニル、メチルフェニデート、カルニチン）の有効性に関するエビデンスは確立されていない。

背景・目的

MS 患者の 50～90% に疲労・倦怠感を認め、日常生活や仕事・学業に大きな影響を及ぼすことが知られている。疲労・倦怠感軽減のためどのような治療法や対処のしかたがあるのかを検討する。

解説・エビデンス

MS の疲労・倦怠感は 50～90% の患者で認められているにもかかわらず、対応が難しい症状の 1 つである¹⁻³⁾。発症早期から認められることが多く、患者の QOL や仕事・学業に大きな影響を及ぼす^{1,4)}。

MS の疲労・倦怠感は、「意欲低下と休息希望を伴う可逆性の運動機能もしくは認知機能の低下」と定義されている⁵⁾。過重な精神・身体活動、気候変化、感染症併発などを契機に出現することが多く、日中の睡眠や休息により改善し、毎日起こり、午後に悪化することが多い⁵⁾。MS 患者に起こる疲労・倦怠感は、原因により、一次性疲労（MS により起こる皮質・皮質下結合の機能的・構造的破綻や、神経内分泌系の調節障害、過剰なサイトカイン分泌などを原因とする）と、二次性疲労（甲状腺機能低下症やうつなどの併存症を原因とする）に分類される¹⁾。疲労・倦怠感の評価は、①自覚的評価〔患者報告アウトカム（patient-reported outcome：PRO）〕と、②他覚的評価〔運動機能評価（運動反応時間など）および認知機能評価（認知情報処理速度など）〕で検討される¹⁾。例えば、Modified Fatigue Impact Scale（MFIS）は運動性疲労と認知性疲労の両者を評価可能である。これらの分類に従い、原因と程度を明らかにすることで患者の抱える疲労・倦怠感にアプローチする¹⁾。具体的には、①疲労・倦怠感があることを確認する、②病歴聴取と身体診察を行い、疲労・倦怠感の程度を評価する、③過去 6 週以内に新たに疲労・倦怠感が発症した場合、MS 再発の可能性を検討する、④二次性疲労の可能性を除外する（薬剤由来を含む）、⑤呼吸障害などの結果として起こる疲労・倦怠感を除外する、⑥一次性疲労であることを確定する、⑦疲労・倦怠感に関するマネジメントを開始する⁶⁾。

一般的注意事項として、体温上昇を防ぐこと^{1,6)}、軽い運動から徐々に始めて、運動後は十分な休息をとること⁶⁾ などについて患者教育を行う。

運動リハビリテーション療法が MS の疲労・倦怠感の軽快に有効であることが、メタ解析（36

試験、対象 1,603 人) により明らかにされている⁷⁾。運動療法は有意に MS の疲労・倦怠感の軽快に効果があり、持久カトレーニング、混合トレーニング、ヨガをはじめとしたトレーニングでその効果が強く、運動リハビリテーション療法により MS の再発リスクは増加しない⁷⁾。

マインドフルネスを含めた認知行動療法もまた、MS の疲労・倦怠感の軽快に有効である可能性が指摘されている^{8,9)}。ただし、少数例の報告にとどまっており、エビデンスが確立されているわけではない。

DMD の一部 (GA¹⁰⁾、ナタリズマブ¹¹⁾ など) は疲労を軽快する可能性が指摘されている。一方、DMD の一部 (IFN β) は疲労を増悪させる可能性がある⁶⁾。質の高い RCT がないため、今後、エビデンスの確立が必要である。

DMD 以外の薬物療法に関しては、これまでアマンタジン (免疫学的作用とアンフェタミン様作用)¹²⁾、モダフィニル (GABA 遊離抑制作用などによる覚醒作用)¹³⁾、メチルフェニデート (線条体と前頭前野のドーパミンを増加させることによる覚醒作用)¹⁴⁾、カルニチン (ミトコンドリアのエネルギー産生を活性化させる作用)¹⁵⁾ などの有効性を示唆する少数の検討があったが、近年のシステマティックレビュー^{16,17)} および RCT¹⁸⁾ ではその有効性を証明するに至っていない。

MS の疲労・倦怠感はさまざまな原因で起こりうるため、個々の患者に適したアプローチを検討する。多職種連携・協働は有効なアプローチになりうる^{1,6)}。

文献

- 1) Penner IK, Paul F. Fatigue as a symptom or comorbidity of neurological diseases. *Nat Rev Neurol*. 2017; 13: 662-675.
- 2) Colosimo C, Millefiorini E, Grasso MG, et al. Fatigue in MS is associated with specific clinical features. *Acta Neurol Scand*. 1995; 92: 353-355.
- 3) Krupp LB, Alvarez LA, LaRocca NG, et al. Fatigue in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1988; 45: 435-437.
- 4) Young CA, Mills R, Rog D, et al. Quality of life in multiple sclerosis is dominated by fatigue, disability and self-efficacy. *J Neurol Sci*. 2021; 426: 117437.
- 5) Mills RJ, Young CA. The relationship between fatigue and other clinical features of multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2011; 17: 604-612.
- 6) Krupp LB. Fatigue in multiple sclerosis: definition, pathophysiology and treatment. *CNS Drugs*. 2003; 17: 225-234.
- 7) Heine M, van de Port I, Rietberg MB, et al. Exercise therapy for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 9: CD009956.
- 8) van Kessel K, Moss-Morris R, Willoughby E, et al. A randomized controlled trial of cognitive behavior therapy for multiple sclerosis fatigue. *Psychosom Med*. 2008; 70: 205-213.
- 9) Grossman P, Kappos L, Gensicke H, et al. MS quality of life, depression, and fatigue improve after mindfulness training: a randomized trial. *Neurology*. 2010; 75: 1141-1149.
- 10) Ziemssen T, Hoffman J, Apfel R, et al. Effects of glatiramer acetate on fatigue and days of absence from work in first-time treated relapsing-remitting multiple sclerosis. *Health Qual Life Outcomes*. 2008; 6: 67.
- 11) Svenningsson A, Falk E, Celius EG, et al. Natalizumab treatment reduces fatigue in multiple sclerosis. Results from the TYNERGY trial; a study in the real life setting. *PLoS One*. 2013; 8: e58643.
- 12) 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: 1956-1961.
- 13) Lange R, Volkmer M, Heesen C, et al. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol*. 2009; 256: 645-650.
- 14) Bourdette D. Are drugs for multiple sclerosis fatigue just placebos? *Lancet Neurol*. 2021; 20: 20-21.
- 15) Tomassini V, Pozzilli C, Onesti E, et al. Comparison of the effects of acetyl L-carnitine and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: results of a pilot, randomised, double-blind, crossover trial. *J Neurol Sci*. 2004; 218: 103-108.

- 16) Pucci E, Branãs P, D'Amico R, et al. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2007; 1: CD002818.
- 17) Tejani AM, Wasdell M, Spiwak R, et al. Carnitine for fatigue in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2010; 2: CD007280.
- 18) Nourbakhsh B, Revirajan N, Morris B, et al. Safety and efficacy of amantadine, modafinil, and methylphenidate for fatigue in multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, crossover, double-blind trial. Lancet Neurol. 2021; 20: 38-48.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 疲労/TH or 疲労/AL or 倦怠感/AL	47,742
#6 (Amantadine/TH or アマンタジン/AL) or (Modafinil/TH or モダフィニル/AL) or (Methylphenidate/TH or メチルフェニデート/AL)	5,590
#7 (身体運動/TH or 運動/AL) or (認知療法/TH or 認知行動療法/AL)	431,297
#8 #6 or #7	436,501
#9 #5 and #8	6,798
#10 (疲労/TH) and (SH=治療, 薬物療法, リハビリテーション)	2,373
#11 #9 or #10	8,778
#12 #4 and #11	34
#13 (#12) and (DT=1990: 2021)	34

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,782
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,542
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,310
#4 #1 or #2 or #3	93,510
#5 "Fatigue" [mh] OR Fatigue* [tiab]	116,840
#6 treatment selection* [tiab] OR exercise therap* [tiab] OR amantadine* [tiab] OR modafinil* [tiab] OR methylphenidate* [tiab]	22,664
#7 "Exercise Therapy" [mh] OR "Cognitive Behavioral Therapy" [mh] OR "Amantadine" [mh] OR "Modafinil" [mh] OR "Methylphenidate" [mh]	102,177
#8 #6 or #7	112,252
#9 #4 and #5 and #8	402
#10 ("Fatigue/drug therapy" [mh: noexp] OR "Fatigue/rehabilitation" [mh: noexp] OR "Fatigue/therapy" [mh: noexp])	3,857
#11 "Fatigue/etiology" [mh: noexp]	10,093
#12 #4 and #10 and #11	258
#13 #9 or #12	552
#14 #13 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	543

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))): ti, ab, kw	11,125

#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Fatigue"]	3,972
#5 fatigue*: ti,ab,kw	36,486
#6 #4 or #5	36,486
#7 [mh "Exercise Therapy"] OR [mh "Cognitive Behavioral Therapy"] OR [mh "Amantadine"] OR [mh "Modafinil"] OR [mh "Methylphenidate"]	27,325
#8 ((treatment NEAR/2 selection*) OR (exercise NEAR/2 therap*) OR amantadine* OR modafinil* OR methylphenidate*) : ti, ab, kw	22,094
#9 #7 or #8	35,808
#10 #3 and #6 and #9	256
#11 [mh ^"Fatigue"/DT,RH,TH]	1,060
#12 [mh ^"Fatigue"/ET]	959
#13 #3 and #11 and #12	95
#14 #10 or #13	306
#15 pubmed: an	727,215
#16 #14 not #15	94
#17 #14 not #15 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	82

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q6-6 うつや他の精神症状には どのような治療法や対処のしかたがあるか？

● 回答

MS に対するうつ治療には明確なエビデンスは得られているものではなく、ゴールドスタンダードとなる治療法、対処のしかたは存在しない。ただし、有効である傾向を示す結果の報告は存在する。同時に治療法によっては副作用がしばしば報告されており、そのことに留意しつつ、症状に応じて治療を試すことは許容される。症状の程度によっては精神科へのコンサルトを検討する。

背景・目的

MS でうつ、不安などの精神症状を呈する患者は少なからずおり、そのマネジメントは自殺を予防したり、患者がよりよい QOL を得られるようにしたり、MS 治療のアドヒアランスを保ったりする上で、極めて重要である。MS におけるうつや他の精神症状に対する治療法や対処のしかたに有効性および安全性のエビデンスのあるものがあるか、あればどの程度の確実性かを検討する。

解説・エビデンス

MS のうつの薬物療法の有効性と忍容性を調査した 2011 年の Cochrane Review¹⁾ によると、組み入れ基準を満たした試験は 2 つで、1 つは desipramine（本邦未承認の三環系抗うつ薬）の試験（参加 28 人）²⁾、もう 1 つはパロキセチン（本邦で承認されている選択的セロトニン再取り込み阻害薬）に関する試験（参加 42 人）³⁾ であった。2 試験とも短期間（5 週および 12 週）では抗うつ薬が有効である傾向を示しているものの、脱落者のデータの存在を考えると明らかな有効性はないと判断され、さらに両治療とも有害事象と関連し、特にパロキセチンでは嘔気、頭痛が有意に多く認められたとされている。薬物療法に対するプラセボ対照 RCT に関しては、コエンザイム Q10 のサプリメントが MS 患者の疲労とうつに与える影響を調べた試験で、12 週の投与で、プラセボ群に比べ実薬群で有意なうつ病スケール（ベックうつ病テスト）スコアの改善が認められたと報告されている⁴⁾。そのほか、硫酸亜鉛⁵⁾、PR-fampridine⁶⁾ の有効性が報告されているが、いずれも比較的少数サンプルだったり、短期間の評価であったりする上に本邦未承認薬である。

一方、近年、MS のうつ治療（抗うつ薬による薬物療法、認知行動療法、運動療法）に関し、メタ解析とシステマティックレビューが行われたが⁷⁾、そこでは別のメタ解析の結果⁸⁾ も踏まえ、MS のうつに対する単一の至適治療はないとされ、組み合わせ療法の可能性を述べるにとどまっている。

なお、MS に対する IFN β 、副腎皮質ステロイド薬などの服用により「薬剤惹起性うつ病」を発症する場合があるとされている⁹⁾ が、MS に対する IFN β 投与がうつを引き起こしやすいわけではないという報告もある¹⁰⁾。うつ症状のある MS 患者に対する DMD としては、他剤が選択可能な

ら IFN β 以外から検討する。

そのほか、RCT により、認知行動療法¹¹⁾、マインドフルネス行動療法¹²⁾、あるいはピラティスなどの運動療法¹³⁾ などさまざまな療法の有効性が報告されているが、短期間の評価であったり、方法が標準化されていなかったりするため、施行可能なら検討してもよい程度と考える。

文献

- 1) Koch MW, Glazenborg A, Uyttenboogaart M, et al. Pharmacologic treatment of depression in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2011; 2: CD007295.
- 2) Schiffer RB, Wineman NM. Antidepressant pharmacotherapy of depression associated with multiple sclerosis. Am J Psychiatry. 1990; 147: 1493-1497.
- 3) 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: 40-48.
- 4) Sanoobar M, Dehghan P, Khalili M, et al. Coenzyme Q10 as a treatment for fatigue and depression in multiple sclerosis patients: a double blind randomized clinical trial. Nutr Neurosci. 2016; 19: 138-143.
- 5) Salari S, Khomand P, Arasteh M, et al. Zinc sulphate: a reasonable choice for depression management in patients with multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Pharmacol Rep. 2015; 67: 606-609.
- 6) Broicher SD, Filli L, Geisseler O, et al. Positive effects of fampridine on cognition, fatigue and depression in patients with multiple sclerosis over 2 years. J Neurol. 2018; 265: 1016-1025.
- 7) Jones CD, Motl R, Sandroff BM. Depression in multiple sclerosis: is one approach for its management enough? Mult Scler Relat Disord. 2021; 51: 102904.
- 8) Fiest KM, Walker JR, Bernstein CN, et al. Systematic review and meta-analysis of interventions for depression and anxiety in persons with multiple sclerosis. Mult Scler Relat Disord. 2016; 5: 12-26.
- 9) 薬剤惹起性うつ病。重篤副作用疾患別マニュアル [Internet]. 東京：厚生労働省；2008 年 6 月。[2022 年 4 月 4 日最終アクセス]
https://www.mhlw.go.jp/topics/2006/11/dl/tp1122-1j05_0001.pdf
- 10) Schippling S, O'Connor P, Knappertz V, et al. Incidence and course of depression in multiple sclerosis in the multinational BEYOND trial. J Neurol. 2016; 263: 1418-1426.
- 11) Fischer A, Schröder J, Vettorazzi E, et al. An online programme to reduce depression in patients with multiple sclerosis: a randomised controlled trial. Lancet Psychiatry. 2015; 2: 217-223.
- 12) Simpson R, Simpson S, Ramparsad N, et al. Mindfulness-based interventions for mental well-being among people with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2019; 90: 1051-1058.
- 13) Fleming KM, Coote SB, Herring MP. Home-based Pilates for symptoms of anxiety, depression and fatigue among persons with multiple sclerosis: an 8-week randomized controlled trial. Mult Scler. 2021; 27: 2267-2279.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 (抑うつ/TH or うつ/AL) or (不安/TH or 不安/AL) or (精神症状/TH or 精神症状/AL)	200,520
#6 (治療/TH or 治療/AL) or (抗うつ剤/TH or 抗うつ剤/AL) or (身体運動/TH or 運動/AL) or (精神療法/TH or 精神療法/AL)	5,102,019
#7 #4 and #5 and #6	135
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	134

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,862
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,552
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,096
#4 #1 or #2 or #3	93,374
#5 "Depression" [mh] OR "Anxiety" [mh]	195,841
#6 depressi* [tiab] OR anxiet* [tiab] OR psychiatric symptom* [tiab]	549,604
#7 #5 or #6	591,907
#8 "Antidepressive Agents" [mh] OR "Paroxetine" [mh] OR "Desipramine" [mh] OR "Donepezil" [mh] OR "Psychotherapy" [mh] OR "Exercise Therapy" [mh] OR "Exercise" [mh] OR "Mind-Body Therapies" [mh]	529,252
#9 antidepressive* [tiab] OR paroxetine* [tiab] OR desipramine* [tiab] OR donepezil* [tiab] OR psychotherap* [tiab] OR exercise* [tiab] OR yoga [tiab]	393,768
#10 #8 or #9	744,136
#11 #4 and #7 and #10	593
#12 #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	572
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Depression"] OR [mh "Anxiety"]	18,846
#5 (depressi* OR anxiet* OR (psychiatric NEAR/2 symptom*)) : ti, ab, kw	115,328
#6 #4 or #5	115,428
#7 [mh "Antidepressive Agents"] OR [mh "Paroxetine"] OR [mh "Desipramine"] OR [mh "Donepezil"] OR [mh "Psychotherapy"] OR [mh "Exercise Therapy"] OR [mh "Exercise"] OR [mh "Mind-Body Therapies"]	65,697
#8 (antidepressive* OR paroxetine* OR desipramine* OR donepezil* OR psychotherap* OR exercise* OR yoga) : ti, ab, kw	137,610
#9 #7 or #8	156,396
#10 #3 and #6 and #9	331
#11 pubmed: an	727,215
#12 #10 not #11	184
#13 #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	181

重要な文献をハンドサーチで追加した。

認知機能障害には どのような治療法や対処のしかたがあるか？

●回答

- アルツハイマー病などに用いられる抗認知症薬の、MS の認知機能障害に対する有効性は、現在までのところ明らかではない。MS 患者に使用される DMD の一部は認知機能障害に対しても有効と考えられる。
- 薬物療法以外に有酸素運動トレーニングや神経心理リハビリテーションを行ってもよい。

背景・目的

認知機能障害は重要な症状の 1 つであり、日常診療において、MS、NMOSD、MOGAD 患者の認知機能障害に対して効果的にアプローチする治療薬やリハビリテーション療法が必要である。

解説・エビデンス

NMOSD、MOGAD 患者の認知機能障害に関する報告は極めて少なく、特に治療法を対象とした独立した大規模研究はまだない。したがって、MS 患者での知見が中心となり、NMOSD、MOGAD 患者の認知機能障害に対しても MS 患者へのアプローチと同様の方法がとられている。

MS 患者の認知機能障害に対して各種抗認知症薬の効果を検証したシステマティックレビューが、2013 年に Cochrane Library より公開された¹⁾。2013 年 7 月までに発表された 1,270 の論文の中から選択基準を満たした 7 つの研究が解析された。RRMS、SPMS、PPMS 患者に対するドネペジル、*Ginkgo biloba* (イチョウ葉)、メマンチン、リバスチグミンの効果について検討されたが、試験間の不均一性が高くメタ解析による評価は困難とされた¹⁾。ドネペジルに関する 2 試験だけに有効性の評価が行われたが、治療効果は期待できないとされた¹⁾。ただし、どの薬剤も重篤な副作用は認めなかった¹⁾。しかし、2020 年にドネペジルが作業記憶やうつ病スケールのスコア改善に有効である可能性を示す二重盲検 RCT の結果も報告されている²⁾。

MS 患者の認知機能障害に対する DMD のシステマティックレビューも行われている³⁾。IFN β と GA は単一治療による効果、またフィンゴリモドとナタリズマブは escalation therapy における有効性を検討する研究が主体であったが、メタ解析で各 DMD による認知機能テストの結果改善が認められた³⁾。さらに、IFN β は複数の試験で認知機能障害を改善することが示唆されており^{4,5)}、GA も Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) を用いた試験において、IFN β とともに認知機能改善に対する有効性が示されている⁶⁾。フィンゴリモドの認知機能改善に対する有効性も IFN β を比較対照にした試験で示されている⁷⁾。ナタリズマブの認知機能改善に対する有効性も AFFIRM 研究と SENTINEL 研究の解析から示されている⁸⁾。RCT ではないが、DMF の認知機能改善に対する有効性を示した前方視的研究も報告されている⁹⁾。SPMS 患者

に対するシボニモドの EXPAND 試験の二次解析で、シボニモドが情報処理速度を改善させることが示されている¹⁰⁾。

認知機能障害に対するアプローチは薬物療法以外の方法も検討されている。有酸素運動により Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests (BRB-N) スコアの有意な改善を認めなかったが、SDMT の改善傾向を認めており、有酸素運動が MS 患者の情報処理速度の改善に寄与する可能性があることが示唆されている¹¹⁾。また、他の慢性中枢神経疾患も含めたシステムティックレビューの中で、運動療法は MS 患者の認知機能の客観的改善は認められないが気分やうつ症状を改善させることが示唆されている¹²⁾。

そのほか神経心理リハビリテーションの有用性も検討されている。神経心理リハビリテーションには、日記やカレンダーの使用、ノートを用いた記憶へのアプローチ、コンピュータやゲームを用いたアプローチ、認知行動療法や最近では仮想現実 (virtual reality : VR) を用いた方法などが試されている¹³⁻¹⁵⁾。Cochrane Library は 2016 年に「MS 患者のための記憶リハビリテーション」の改訂版を、2014 年に「MS 患者のための神経心理リハビリテーション」の改訂版を公開した^{16, 17)}。2016 年の報告では、選択基準を満たした 15 の研究が解析された。コンピュータを用いた訓練などさまざまな訓練方法が行われているが、記憶リハビリテーション介入群で介入後早期および長期にわたる記憶評価の客観的改善、介入後早期の QOL, ADL の改善が示された。一方、主観的な記憶の改善は認められなかった¹⁶⁾。2014 年の報告では、選択基準を満たした 20 の研究が解析された。神経心理リハビリテーションが MS 患者の認知機能を改善するという低レベルのエビデンスが示された。また、認知機能訓練が記憶保持期間と作業記憶を改善することも示された¹⁷⁾。認知機能訓練と神経心理リハビリテーションの組み合わせは、注意障害、言語性即時記憶、遅延記憶を改善した¹⁷⁾。一方、感情に対する効果は認めなかった¹⁷⁾。これらの研究は、主に RRMS に対して行われているが、SPMS に対するコンピュータベースの認知機能訓練の RCT も報告されている¹⁸⁾。コンピュータベースの認知機能訓練により SPMS の口頭学習能、視空間認知能、情報処理速度の改善がみられ、倦怠感、うつ症状の重症度や QOL も改善した¹⁸⁾。

文献

- 1) He D, Zhang Y, Dong S, et al. Pharmacological treatment for memory disorder in multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 12: CD008876.
- 2) Shahpour MM, Barekattain M, Tavakoli M, et al. Effect of donepezil on cognitive impairment, quality of life, and depression in multiple sclerosis patients: a randomized clinical trial. Int J Prev Med. 2020; 11: 69.
- 3) Landmeyer NC, Bürkner PC, Wiendl H, et al. Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis: a meta-analysis. Neurology. 2020; 94: e2373-e2383.
- 4) Patti F, Morra VB, Amato MP, et al. Subcutaneous interferon β -1a may protect against cognitive impairment in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: 5-year follow-up of the COGIMUS study. PLoS One. 2013; 8: e74111.
- 5) Barak Y, Achiron A. Effect of interferon-beta-1b on cognitive functions in multiple sclerosis. Eur Neurol. 2002; 47: 11-14.
- 6) Cinar BP, Kösehasanoğulları G, Yigit P, et al. Cognitive dysfunction in patients with multiple sclerosis treated with first-line disease-modifying therapy: a multi-center, controlled study using the BICAMS battery. Neurol Sci. 2017; 38: 337-342.
- 7) Comi G, Patti F, Rocca MA, et al. Efficacy of fingolimod and interferon beta-1b on cognitive, MRI, and clinical outcomes in relapsing-remitting multiple sclerosis: an 18-month, open-label, rater-blind-

- ed, randomised, multicentre study (the GOLDEN study). J Neurol. 2017; 264: 2436-2449.
- 8) Weinstock-Guttman B, Galetta SL, Giovannoni G, et al. Additional efficacy endpoints from pivotal natalizumab trials in relapsing-remitting MS. J Neurol. 2012; 259: 898-905.
 - 9) Amato MP, Goretti B, Brescia Morra V, et al. Effects of 2-year treatment with dimethyl fumarate on cognition and functional impairment in patients with relapsing remitting multiple sclerosis. Neurol Sci. 2020; 41: 3185-3193.
 - 10) Benedict RHB, Tomic D, Cree BA, et al. Siponimod and cognition in secondary progressive multiple sclerosis: EXPAND secondary analyses. Neurology. 2021; 96: e376-e386.
 - 11) Langeskov-Christensen M, Hvid LG, Jensen HB, et al. Efficacy of high-intensity aerobic exercise on cognitive performance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler. 2021; 27: 1585-1596.
 - 12) Dauwan M, Begemann MJH, Slot MIE, et al. Physical exercise improves quality of life, depressive symptoms, and cognition across chronic brain disorders: a transdiagnostic systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. J Neurol. 2021; 268: 1222-1246.
 - 13) 新野正明, 宮崎雄生. 多発性硬化症の高次脳機能障害と認知リハビリテーション. 最新医学. 2016; 71: 1176-1180.
 - 14) Ghielen I, Rutten S, Boeschoten RE, et al. The effects of cognitive behavioral and mindfulness-based therapies on psychological distress in patients with multiple sclerosis, Parkinson's disease and Huntington's disease: two meta-analyses. J Psychosom Res. 2019; 122: 43-51.
 - 15) Leonardi S, Maggio MG, Russo M, et al. Cognitive recovery in people with relapsing/remitting multiple sclerosis: a randomized clinical trial on virtual reality-based neurorehabilitation. Clin Neurol Neurosurg. 2021; 208: 106828.
 - 16) das Nair R, Martin KJ, Lincoln NB. Memory rehabilitation for people with multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2016; 3: CD008754.
 - 17) Rosti-Otajärvi EM, Hämäläinen PI. Neuropsychological rehabilitation for multiple sclerosis. Cochrane Database Syst Rev. 2014; 2: CD009131.
 - 18) Messinis L, Kosmidis MH, Nasios G, et al. Do secondary progressive multiple sclerosis patients benefit from computer-based cognitive neurorehabilitation? A randomized sham controlled trial. Mult Scler Relat Disord. 2020; 39: 101932.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 認知障害/TH or 記憶障害/TH	34,665
#6 認知障害/AL or 記憶障害/AL or 高次脳機能障害/AL or 認知機能障害/AL or 注意障害/AL or 情報処理速度/AL or 遂行機能障害/AL	45,710
#7 #5 or #6	55,206
#8 リハビリテーション/TH or 精神療法/TH or リハビリテーション/AL or 精神療法/AL or 治療/AL	3,988,611
#9 SH=リハビリテーション, 治療	1,229,127
#10 (Interferon-Beta/TH or インターフェロンβ/AL or Interferon-beta/AL) or ("Glatiramer Acetate"/TH or グラチラマー酢酸/AL or "Glatiramer Acetate"/AL) or (Natalizumab/TH or ナタリズマブ/AL or Natalizumab/AL) or (Fingolimod/TH or フィンゴリモド/AL or Fingolimod/AL) or ("Dimethyl Fumarate"/TH or フマル酸ジメチル/AL or "Dimethyl fumarate"/AL) or (Siponimod/TH or シポニモド/AL or siponimod/AL) or (Ofatumumab/TH or オファツムマブ/AL or ofatumumab/AL)	5,379
#11 (Donepezil/TH or ドネペジル/AL or donepezil/AL) or (Galantamine/TH or ガランタミン/AL or galantamine/AL) or (Memantine/TH or メマンチン/AL or memantine/AL) or (Rivastigmine/TH or リバスタグミン/AL or rivastigmine/AL)	5,469
#12 #8 or #9 or #10 or #11	3,990,189
#13 #4 and #7 and #12	120
#14 (#13) and (DT=1990: 2021)	119

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,712
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,533
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,308
#4 #1 or #2 or #3	93,435
#5 "Cognition Disorders" [mh] OR "Memory Disorders" [mh]	127,955
#6 cognitive dysfunction* [tiab] OR cognitive impairment* [tiab] OR memory disorder* [tiab] OR higher brain dysfunction* [tiab] OR spatial disorientation* [tiab] OR visual disorientation* [tiab]	89,680
#7 executive function* [tiab] OR processing speed* [tiab] OR processing capacit* [tiab]	37,940
#8 #5 or #6 or #7	198,606
#9 "Rehabilitation" [mh] OR "Psychotherapy" [mh] OR "therapy" [sh: noexp] OR rehabilitation [sh]	2,423,927
#10 rehabilitation* [tiab] OR psychotherap* [tiab] OR neurorehabilitation* [tiab]	234,008
#11 "Interferon-beta" [mh] OR "Glatiramer Acetate" [mh] OR "Natalizumab" [mh] OR "Fingolimod Hydrochloride" [mh] OR "Dimethyl Fumarate" [mh] OR "siponimod" [nm] OR "ofatumumab" [nm]	15,367
#12 interferon-beta* [tiab] OR glatiramer acetate* [tiab] OR fingolimod* [tiab] OR natalizumab* [tiab] OR dimethyl fumarate* [tiab] OR siponimod* [tiab] OR ofatumumab* [tiab]	14,065
#13 "Donepezil" [mh] OR "Galantamine" [mh] OR "Memantine" [mh] OR "Rivastigmine" [mh]	6,751
#14 donepezil* [tiab] OR galantamine* [tiab] OR memantine* [tiab] OR rivastigmine* [tiab]	8,955
#15 #9 or #10 or #11 or #12 or #13 or #14	2,543,573
#16 #4 and #8 and #15	881
#17 #16 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdal])	870

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Cognition Disorders"] OR [mh "Memory Disorders"]	6,506
#5 ((cognitive NEXT (dysfunction* OR impairment*)) OR (memory NEXT disorder*) OR ("higher brain" NEXT dysfunction*) OR ((spatial OR visual) NEXT disorientation*)) : ti, ab, kw	13,397
#6 ((executive NEXT function*) OR (processing NEXT (speed* OR capacit*))) : ti, ab, kw	7,601
#7 #4 or #5 or #6	21,162
#8 [mh "Rehabilitation"] OR [mh "Psychotherapy"]	59,416
#9 (rehabilitation* OR psychotherap* OR neurorehabilitation*) : ti, ab, kw OR therapy: kw	624,232
#10 [mh "Interferon-beta"] OR [mh "Glatiramer Acetate"] OR [mh "Natalizumab"] OR [mh "Fingolimod Hydrochloride"] OR [mh "Dimethyl Fumarate"]	1,174
#11 (interferon-beta OR "glatiramer acetate" OR fingolimod OR natalizumab OR "dimethyl fumarate" OR siponimod OR ofatumumab) : ti, ab, kw	3,620
#12 [mh "Donepezil"] OR [mh "Galantamine"] OR [mh "Memantine"] OR [mh "Rivastigmine"]	1,396
#13 (donepezil OR galantamine OR memantine OR rivastigmine) : ti, ab, kw	3,684
#14 #8 or #9 or #10 or #11 or #12 or #13	636,118
#15 #3 and #7 and #14	399
#16 pubmed: an	727,215
#17 #15 not #16	230
#18 #15 not #16 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	224

重要な文献をハンドサーチを追加した。

● 回答

MS, NMOSD, MOGAD で出現した眼球運動障害による複視が回復しない場合には、非観血的治療（プリズム眼鏡や内服）や斜視手術を行うことがある。また、視力障害、視野障害において回復が厳しい場合、ロービジョンケアを勧める。

背景・目的

MS, NMOSD, MOGAD では、時に視覚異常が発生する。急性期治療に抵抗し、再発寛解期となっても視機能改善の難しい症例が存在する。再発寛解期において視力障害、視野障害、眼球運動障害が持続する場合に、患者の QOL を少しでも向上させる方法があることを理解すべきである。

解説・エビデンス

MS 由来の核間麻痺における複視の対症療法では、A 型ボツリヌス筋注、プリズム眼鏡、片眼遮蔽、斜視手術が有効だという報告¹⁾がある。外眼筋への A 型ボツリヌス筋注は現在、本邦において斜視治療として保険適用がある。ただし、治療効果の持続期間が 3 カ月なので、複視・斜視が再発したらその都度、追加投与が必要となる。また、斜視に対する A 型ボツリヌス筋注を行うには施注資格が必要なので、施注可能医師に依頼する必要がある。プリズム眼鏡は侵襲が少ないためによく選択される方法であり、水平方向もしくは垂直方向の光学的矯正は比較的容易であるが、斜め方向の斜視では眼鏡矯正が難しい。片眼遮蔽は、動眼神経麻痺など大角度の斜視による複視において効果を発揮する。片眼遮蔽用レンズ（オクルーダーレンズ）は、通常、すりガラス状で透明性が低く、見た目の悪さが難点であったが、最近のオクルーダーレンズ〔OCLUA（オクシア）[®]〕では、十分な遮蔽機能を保ちつつ、透明性を保つ加工を施していることで自然にみえるように設計されている。複視改善のために斜視手術を行うこともあるが、基本的に麻痺性の斜視に準ずる手術となり、複視が再発する可能性が高い。このため、MS, NMOSD, MOGAD に関連する斜視手術を行うときには、患者に再手術、追加手術の可能性について説明しておく必要がある。

外眼筋麻痺、さらには核間麻痺に fampridine 内服²⁾、眼振にはガバペンチン内服³⁾やメマンチン内服⁴⁾が有効である可能性がある。また、MS における慢性的な視神経障害には、高濃度のビオチン（MD1003）⁵⁾やクレマスチン⁶⁾、アレムツズマブ⁷⁾も効果があるかもしれない。視力障害や視野障害が恒久的となり、普段の生活に支障が出ているようなら、ロービジョンケアを勧め、患者の QOL の向上を図る^{8,9)}。視神経萎縮に起因する視力障害に対するロービジョンケアとしては、拡大鏡を用いたり、羞明を軽減するために遮光眼鏡を用いたり、拡大読書器の代わりにタブレット型コンピュータなどのデジタル機器を利用したりする⁸⁾。モニターの白黒反転画像を用いることも有用である。視野障害において、中心暗点が問題となる場合は文字を読むことが難しくなり、特に視

神経障害の場合に起こりやすい。一方、脳内病変からの視野狭窄、例えば半盲の場合は周辺視野からの情報が少なくなったり、両耳側半盲では感覚性複視を自覚したりするので、歩行などの日常生活での注意が必要となる⁹⁾。

文献

- 1) Murthy R, Dawson E, Khan S, et al. Botulinum toxin in the management of internuclear ophthalmoplegia. J AAPOS. 2007; 11: 456-459.
- 2) Kanhai KMS, Nij Bijvank JA, Wagenaar YL, et al. Treatment of internuclear ophthalmoparesis in multiple sclerosis with fampridine: a randomized double-blind, placebo-controlled cross-over trial. CNS Neurosci Ther. 2019; 25: 697-703.
- 3) Bandini F, Castello E, Mazzella L, et al. Gabapentin but not vigabatrin is effective in the treatment of acquired nystagmus in multiple sclerosis: how valid is the GABAergic hypothesis? J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2001; 71: 107-110.
- 4) Starck M, Albrecht H, Pöhlmann W, et al. Acquired pendular nystagmus in multiple sclerosis: an examiner-blind cross-over treatment study of memantine and gabapentin. J Neurol. 2010; 257: 322-327.
- 5) Tourbah A, Gout O, Vighetto A, et al. MD1003 (high-dose pharmaceutical-grade biotin) for the treatment of chronic visual loss related to optic neuritis in multiple sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. CNS Drugs. 2018; 32: 661-672.
- 6) Moghaddasi M, Nabovvati M, Koushki A, et al. Randomized control trial of evaluation of Clemastine effects on visual evoked potential, nerve fiber layer ganglion cell layer complex in patients with optic neuritis. Clin Neurol Neurosurg. 2020; 193: 105741.
- 7) Graves J, Galetta SL, Palmer J, et al. Alemtuzumab improves contrast sensitivity in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler. 2013; 19: 1302-1309.
- 8) 山本修一, 加藤聡, 新井三樹編. 新しいロービジョンケア. 東京: メジカルビュー社; 2018.
- 9) 高橋広. 視神経萎縮. 高橋広編. ロービジョンケアの実践 視覚障害者の QOL 向上のために 第2版. 東京: 医学書院; 2006. pp.270-272.

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

医中誌検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 (視神経炎/TH or 視神経炎/AL) or (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	16,153
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL or 抗アクアポリン/AL	3,547
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	842
#4 #1 or #2 or #3	16,778
#5 視覚障害/MTH or 眼球運動障害/MTH or 斜視/AL or 眼振/AL or 複視/AL or 眼筋麻痺/AL or ステロイド抵抗/AL or ステロイド耐性/AL or ステロイド不応/AL	41,881
#6 眼科外科/TH or 治療/AL or 療法/AL or 手術/AL or 管理/AL or ("Botulinum Toxin Type A"/TH or ボトックス/AL) or プリズム眼鏡/AL or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL or IVIG/AL)	6,022,510
#7 #4 and #5 and #6	358
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	354

PubMed 検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 Search "Optic Neuritis" [mh] OR "Multiple Sclerosis" [mh] OR optic neuritis* [tiab] OR multiple sclerosis* [tiab]	97,894
#2 Search "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab] OR anti-aquaporin 4* [tiab] OR anti-AQP4* [tiab] OR AQP4-IgG* [tiab]	5,735
#3 Search anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab]	

OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,131
#4 Search #1 or #2 or #3	99,079
#5 Search "Vision Disorders" [mh] OR "Ocular Motility Disorders" [mh]	110,963
#6 Search strabismus* [tiab] OR nystagmus* [tiab] OR diplopia* [tiab] OR double vision* [tiab] OR ophthalmoplegia* [tiab] OR steroid-resistan* [tiab]	45,127
#7 Search #5 or #6	132,962
#8 Search "Ophthalmologic Surgical Procedures" [mh] OR "Rituximab" [mh] OR "Interferon-beta" [mh] OR "Botulinum Toxins, Type A" [mh] OR "Immunoglobulins, Intravenous" [mh]	167,295
#9 Search treatment* [tiab] OR therap* [tiab] OR management* [tiab] OR surgery* [tiab] OR rituximab* [tiab] OR interferon-beta* [tiab] OR steroid* [tiab] OR plasma exchang* [tiab] OR prism glass* [tiab] OR botox* [tiab] OR intravenous immunoglobulin* [tiab] OR IVIG [tiab]	8,303,787
#10 Search #8 or #9	8,361,785
#11 Search #4 and #7 and #10	748
#12 Search #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	651

重要な文献をハンドサーチで追加した。

7. 妊娠・出産，性ホルモンの Q&A

Q7-1 妊娠・出産，授乳は MS，NMOSD，MOGAD の症状や経過に影響するか？

● 回答

- MS の妊娠・出産は，妊孕性，胎児の成長，先天異常，分娩様式，硬膜外麻酔，長期予後に影響しないが，出産後早期の再発に影響する。MS の授乳は，出産後再発抑制効果があり影響する。
- NMOSD の妊娠，出産は，早産，胎児の成長，先天異常，分娩様式，硬膜外麻酔，授乳に影響しない。しかし，出産後早期の再発に影響する。また，流産，妊娠高血圧症候群に影響する可能性がある。NMOSD では妊孕性低下が認められるが，発症年齢が高いことが関連している可能性がある。
- MOGAD の妊娠・出産も，出産後早期の再発に影響する。MOGAD の妊娠・出産，授乳が症状，経過に及ぼす影響については明らかではない。

背景・目的

MS，NMOSD，MOGAD は，いずれも発症年齢が妊娠可能な年齢に重なり，特に MS と NMOSD は女性に多いため，日常臨床において，常に妊娠・出産のライフイベントを想定し，治療を行う必要がある。近年，DMD などの治療薬の進歩に伴い，妊娠・出産に関連した再発は低下している。また，疾患と妊娠・出産，授乳への影響について多くの臨床研究報告が行われている。

解説・エビデンス

MS の妊娠・出産は，妊孕性，早産，流産，胎児の成長，先天異常，分娩様式，硬膜外麻酔，出産後の EDSS に影響を及ぼさない^{1,2)}。MS の妊娠・出産に関連する ARR は，妊娠中に低下し，出産後 3 カ月に最も高くなるが^{3,4)}，出産後 6 カ月に最も高かったという報告もある⁵⁾。DMD 普及後の MS の妊娠・出産に関連する ARR は，1998 年の PRIMIS 研究⁶⁾と比較し，妊娠前，妊娠中，出産後いずれも低下した³⁻⁵⁾。授乳による MS への影響について，出産後の再発抑制効果に関するメタ解析が発表され，その予防効果が認められた⁷⁾。なお，DMD と授乳については，**Q2-2-2** を参照されたい [→p.170]。MS の生殖補助医療 (assisted reproductive technology : ART) と再発に関するメタ解析では，DMD の導入により ART 後早期の再発リスクが低下したことが示された⁸⁾。

また、ARTは、臨床およびMRIで寛解期を12カ月維持したのちに始めるのが望ましい⁹⁾。

NMOSDは、早産、胎児の成長、先天異常、分娩様式、硬膜外麻酔、授乳に影響を及ぼさないが、出産後の再発に影響し、ARRは出産後3カ月に最も高くなり、免疫抑制薬の中止もしくは低用量に関連していた^{10, 11)}、本邦においても同様の結果であった¹²⁾。自己抗体別のNMOSD妊娠・出産に関連するARR(平均±SD)を比較した報告では、AQP4抗体陽性症例は妊娠前 0.7 ± 0.9 、妊娠中 $0.1 \pm 0.6 \sim 0.2 \pm 0.9$ 、出産後3カ月 0.9 ± 1.98 、出産後6カ月 0.5 ± 1.35 、それ以降は 0.4 ± 0.9 と低下し、MOG抗体陽性症例では妊娠前 0.8 ± 1.2 、妊娠中は0となり安定するが、出産後3カ月 0.6 ± 1.5 、出産後6カ月 0.2 ± 0.9 、それ以降は 0.5 ± 1.1 であった。この結果から、出産後早期のARRは、AQP4抗体陽性症例のほうがMOG抗体陽性症例よりも高かった¹³⁾。また、妊娠前、妊娠中の免疫抑制薬の治療により出産後のARRの低下が確認された¹³⁾。一般妊産婦と比較して、NMOSDでは流産、妊娠高血圧症候群の発生が高いことが報告されたが¹⁴⁾、最近のシステマティックレビューでは、妊娠高血圧症候群はNMOSDのリスクとして確立されなかった¹⁰⁾。NMOSDでは妊孕性低下が認められたが、対象患者の発症年齢が40歳であることが影響している可能性がある¹⁵⁾。妊娠期、出産後の再発が、出産後のEDSS悪化に影響する可能性がある¹⁶⁾。なお、ARTへの影響に関する十分なデータはまだない¹⁷⁾。

MOGADの妊娠・出産に伴う症状や経過に関して十分なデータはないが、妊産婦の30%に妊娠中または出産後に再発があったとの報告がある¹⁸⁾。前述のCollonguesらの報告による出産後の再発¹³⁾以外、妊娠・出産への影響は報告されていない。

文献

- 1) Simone IL, Tortorella C, Ghirelli A. Influence of pregnancy in multiple sclerosis and impact of disease-modifying therapies. *Front Neurol*. 2021; 12: 697974.
- 2) Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020; 9: 20-36.
- 3) Portaccio E, Moiola L, Martinelli V, et al. Pregnancy decision-making in women with multiple sclerosis treated with natalizumab: II: maternal risks. *Neurology*. 2018; 90: e832-e839.
- 4) Anderson A, Krysko KM, Rutatangwa A, et al. Clinical and radiologic disease activity in pregnancy and postpartum in MS. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021; 8: e959.
- 5) Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020; 94: e1939-e1949.
- 6) Confavreux C, Hutchinson M, Hours MM, et al. Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in multiple sclerosis group*. *N Engl J Med*. 1998; 339: 285-291.
- 7) Krysko KM, Rutatangwa A, Graves J, et al. Association between breastfeeding and postpartum multiple sclerosis relapses: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2020; 77: 327-338.
- 8) Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020; 26: 1410-1419.
- 9) Vukusic S, Carra-Dalliere C, Ciron J, et al. Pregnancy and multiple sclerosis: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler*. 2023; 29: 11-36.
- 10) D'Souza R, Wuebbolt D, Andrejevic K, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorder-reciprocal effects and practical recommendations: a systematic review. *Front Neurol*. 2020; 11: 544434.
- 11) Borisow N, Hellwig K, Paul F. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: relapse-preventive measured and personalized treatment strategies. *EPMA Journal*. 2018; 9: 249-256.
- 12) Shimizu Y, Fujihara K, Ohashi T, et al. Pregnancy-related relapse risk factors in women with anti-AQP4 antibody positivity and neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler*. 2016; 22: 1413-1420.

- 13) Collongues N, Alves Do Rego C, Bourre B, et al. Pregnancy in patients with AQP4-Ab, MOG-Ab, or double-negative neuromyelitis optica disorder. *Neurology*. 2021; 96: e2006-e2015.
- 14) Nour MM, Nakashima I, Coutinho E, et al. Pregnancy outcomes in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Neurology*. 2016; 86: 79-87.
- 15) Bove R, Elson L, Alvarez E, et al. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4: e339.
- 16) Wang L, Su M, Zhou Z, et al. Analysis of pregnancy-related attacks in neuromyelitis optica spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022; 5: e2225438.
- 17) Vukusic S, Marignier R, Ciron J, et al. Pregnancy and neuromyelitis optica spectrum disorders: 2022 recommendations from the French Multiple Sclerosis Society. *Mult Scler*. 2023; 29: 37-51.
- 18) Jarius S, Ruprecht K, Kleiter I, et al. MOG-IgG in NMO and related disorders: a multicenter study of 50 patients. Part 2: Epidemiology, clinical presentation, radiological and laboratory features, treatment responses, and long-term outcome. *J Neuroinflammation*. 2016; 13: 280.

■ 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,263
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	830
#4 #1 or #2 or #3	13,618
#5 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (出産/TH or 出産/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (生殖能力/TH or 妊孕性/AL) or (生殖補助技術/TH or 生殖補助/AL or 不妊治療/AL) or (産科麻酔/TH or 産科麻酔/AL)	303,059
#6 (産褥/TH or 産後/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL) or (新生児/TH or 新生児/AL) or (胎児/TH or 胎児/AL) or (成長/TH or 発育/AL) or (予後/TH or 予後/AL) or (再発/TH or 再発/AL) or 長期/AL or (意思決定/TH or 意思決定/AL)	1,692,076
#7 #4 and #5 and #6	98
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	95

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,790
#2 Search "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis*	5,542
#3 Search "anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein" [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat	1,093
#4 Search #1 and #2 and #3	93,300
#5 Search "Pregnancy" [mh: noexp] OR "Delivery, Obstetric" [mh] OR "Fertility" [mh] OR "Breast Feeding" [mh] OR "Anesthesia, Obstetrical" [mh] OR "Reproductive Techniques, Assisted" [mh: noexp] English; Japanese	989,357
#6 pregnancy* [tiab] OR breastfeeding* [tiab] OR fertility* [tiab] OR assisted reproductive technolog* [tiab] OR obstetric anesthesi* [tiab]	540,280
#7 Search #5 or #6	1,133,100
#8 Search "Pregnancy Outcome" [mh: noexp] OR "Pregnancy Complications" [mh: noexp] OR "Fetal Development" [mh] OR "Postpartum Period" [mh]	284,467
#9 Search "relapse" [tiab] OR long-term outcome* [tiab] OR neonatal outcome* [tiab] OR fetal development* [tiab] OR decision making* [tiab]	413,762
#10 Search #8 or #9	686,149
#11 Search #4 and #7 and #10	837
#12 Search #11 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	736

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 Search "mh "Multiple Sclerosis" OR [mh "Neuromyelitis Optica	3,726
#2 Search ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR	

NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,125
#3 Search #1 or #2	11,125
#4 Search [mh ^"Pregnancy"] OR [mh "Delivery, Obstetric"] OR [mh "Fertility"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Anesthesia, Obstetrical"] OR [mh ^"Reproductive Techniques, Assisted"]	24,663
#5 Search pregnancy* OR breastfeeding* OR fertility* OR ("assisted reproductive" NEXT technolog*) OR (obstetric NEXT anesthesi*) : ti, ab, kw	66,945
#6 Search #4 or #5	67,921
#7 Search [mh ^"Pregnancy Outcome"] OR [mh ^"Pregnancy Complications"] OR [mh "Fetal Development"] OR [mh "Postpartum Period"]	8,350
#8 Search relapse* OR ((("long-term" OR neonatal) NEAR/2 outcome*) OR (fetal NEAR/2 development*) OR "decision making") : ti, ab, kw	152,927
#9 Search #7 or #8	159,983
#10 Search #3 and #6 and #9	136
#11 Search pubmed: an	727,215
#12 Search #10 not #11	120
#13 Search #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	119

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q7-2 妊娠・授乳期間中に再発した場合、検査や治療はどうか？

● 回答

- MS, NMOSD, MOGAD で妊娠・授乳期間中に再発した場合の治療は胎児・乳児への影響を考え、胎児・乳児へのリスクが少ないものが選択され、ステロイドパルス療法、血漿浄化療法、視神経炎における IVIg が治療選択になる。
- 投与の有益性がリスクを上回ると考えられる場合、有益性とリスクについて十分説明し、患者の承諾を得て施行する。
- 妊娠第 1 三半期は胎児の器官形成期であるため、MRI の施行は可能であれば避けるほうが望ましい。妊娠中のガドリニウム造影はガドリニウムが胎児へ移行するため施行すべきではない。授乳中の MRI 造影剤による新生児、乳児への影響は報告されていない。

背景・目的

妊娠・授乳期間中に再発した場合の検査や治療は、胎児・乳児への影響を考慮し、胎児・乳児へのリスクが少ないものを選択する。いずれも投薬や検査の有益性がリスクを上回ると判断した場合に、患者に有益性と必要性、そしてリスクについて十分説明し、承諾を得た上で施行する。

解説・エビデンス

妊娠第 2～第 3 三半期の再発は、副腎皮質ステロイド薬パルス療法（MP 1 g/日を 3～5 日間）が可能であるが、妊娠第 1 三半期の投与は、口蓋裂、流産、先天異常のリスクが否定できないため、有益性とリスクを考慮し、やむをえない場合以外は投与を避ける^{1, 2)}。デキサメタゾン³⁾は胎盤を通過するので妊娠中は投与を避ける。PSL は重大な催奇形性リスクを示さないが、口蓋裂のリスクが 3.4 倍に増加することを説明する必要がある³⁾。授乳期の再発時に副腎皮質ステロイド薬パルス療法を行った場合、投与後 2 時間は授乳を避けることが望ましいが、これ以降は授乳可能である⁴⁾。

単純血漿交換療法（plasma exchange : PE）は、妊娠中の副腎皮質ステロイド薬に反応しない非常に重度の再発や、妊娠第 1 三半期の再発で、副腎皮質ステロイド薬パルス療法が行えない場合の代替として、施行する場合もある⁵⁾。

IVIg は、本邦において視神経炎の急性期（副腎皮質ステロイド薬が効果不十分な場合）に保険適用がある。したがって、妊娠中、授乳中の視神経炎再発時に IVIg の施行は可能であるが、妊娠中の投与に関する安全性は確立されていない。IVIg 施行中の授乳は可能で、乳児への有害事象は報告されていない⁶⁾。

妊娠中の MRI について、胎児期、幼年期への影響はなかったが、ガドリニウムを投与した胎児の追跡結果では、炎症性皮膚症状や死産の頻度が高かった⁷⁾。妊娠中に再発が疑われる場合、単純 MRI (1.5 T 以下) の施行は可能であるが、妊娠第 1 三半期は胎児の器官形成期であり、先天異常や流産のリスクの時期と重なるため、可能なら施行を避けるほうが望ましい⁸⁾。妊娠中の MRI は禁忌ではないが、治療上、必須である場合のみ考慮すべきである^{3, 8-11)}。欧米の MS 患者に対するコンセンサスでは、ガドリニウム造影剤は胎児へ移行するため妊娠中は投与すべきではない、としている⁸⁾。なお、本邦の『画像診断ガイドライン』では、MRI のガドリニウム造影剤は「死産、新生児死亡、出生後のリウマチ様皮診・炎症性皮膚症状の発生率を上昇」させる可能性があり、「治療方針決定に必要で、より安全な代替検査がなく、妊娠終了後まで待てない場合は」CT・MRI は造影も含め施行可能である。造影 MRI については「より慎重な適応決定を要する」としている¹²⁾。授乳中のガドリニウム造影剤投与は安全であると考えられているが、乳児のガドリニウム曝露を絶対に避けたい場合には、ガドリニウム造影剤投与後 24 時間は授乳を避ける¹³⁾。

文献

- 1) Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013; 260: 1202-1214.
- 2) Dobson R, Dassan P, Roberts M, et al. UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Pract Neurol*. 2019; 19: 106-114.
- 3) Canibaño B, Deleu D, Mesraoua B, et al. Pregnancy-related issues in women with multiple sclerosis: an evidence-based review with practical recommendations. *J Drug Assess*. 2020; 23; 9: 20-36.
- 4) Boz C, Terzi M, Zengin Karahan S, et al. Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2018; 24: 1205-1211.
- 5) Cox JL, Koepsell SA, Shunkwiler SM. Therapeutic plasma exchange and pregnancy: a case report and guidelines for performing plasma exchange in a pregnant patient. *J Clin Apher*. 2017; 32: 191-195.
- 6) Achiron A, Kishner I, Dolev M, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004; 251: 1133-1137.
- 7) Ray JG, Vermeulen MJ, Bharatha A, et al. Association between MRI exposure during pregnancy and fetal and childhood outcomes. *JAMA*. 2016; 316: 952-961.
- 8) Wattjes MP, Ciccarelli O, Reich DS, et al. 2021 MAGNIMS-CMSC-NAIMS consensus recommendations on the use of MRI in patients with multiple sclerosis. *Lancet Neurol*. 2021; 20: 653-670.
- 9) Committee on Obstetric Practice. Committee opinion No. 723: guidelines for diagnostic imaging during pregnancy and lactation. *Obstet Gynecol*. 2017; 130: e210-e216.
- 10) ACR-SPR practice parameter for imaging pregnant or potentially pregnant adolescents and women with Ionizing radiation [Internet]. Reston, VA: American College of Radiology; 2018 (revised). [2023 年 7 月 25 日最終アクセス]
<https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Practice-Parameters/Pregnant-Pts.pdf>
- 11) 日本産科婦人科学会, 日本産婦人科医会編. 産婦人科診療ガイドライン—産科編 2017. 東京: 日本産科婦人科学会事務局; 2017.
- 12) 日本医学放射線学会編. 画像診断ガイドライン 2021 年版. 東京: 金原出版; 2021.
- 13) Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. The use of iodinated and gadolinium contrast media during pregnancy and lactation. *Eur Radiol*. 2005; 15: 1234-1240.

検索式・参考にした二次資料

検索式: 検索期間

医中誌検索: 1990/01/01~2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,024
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	80,696
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	100,678
#4 #1 or #2 or #3	602,674
#5 (妊娠/TH or 妊娠/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (産褥/TH or 産褥/AL)	682,434
#6 (再発/TH or 再発/AL) or 急性期/AL or モニタ/AL	1,157,710
#7 (治療/TH or 治療/AL) or ("パルス療法 (薬物療法)"/TH or パルス療法/AL) or (Immunoglobulins/TH or 免疫グロブリン/AL) or (プラズマフェレーシス/TH or 血漿浄化/AL) or (血漿交換/TH or 血漿交換/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (Gadolinium/TH or ガドリニウム/AL)	54
#8 #4 and #5 and #6 and #7	53
#9 (#8) and (DT=1990: 2021)	53

PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,845
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,548
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin	1,095
#4 #1 or #2 or #3	93,356
#5 "Pregnancy" [mh] OR "Breast Feeding" [mh] OR "Postpartum Period" [mh] OR pregnan* [tiab] OR breastfeeding* [tiab] OR lactation* [tiab] OR postpartum* [tiab]	1,135,998
#6 "Recurrence" [mh] OR relaps* [tiab] OR recurren* [tiab] OR acute phase* [tiab] OR monitoring* [tiab]	1,408,210
#7 immunoglobulin* [tiab] OR IVIG [tiab] OR plasmapheres* [tiab] OR plasma exchange* [tiab] OR methylprednisolone* [tiab] OR pulse therap* [tiab] OR treatment* [tiab]	5,446,644
#8 #4 and #5 and #6 and #7	359
#9 #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	352

Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31

#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,726
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,125
#3 #1 or #2	11,125
#4 [mh "Pregnancy"] OR [mh "Breast Feeding"] OR [mh "Postpartum Period"]	24,923
#5 (pregnan* OR breastfeeding* OR lactation* OR postpartum*) : ti, ab, kw	76,778
#6 #4 or #5	77,486
#7 [mh "Recurrence"]	12,479
#8 (relaps* OR recurren* OR "acute phase" OR monitoring*) : ti, ab, kw	168,479
#9 #7 or #8	168,539
#10 [mh "Gadolinium"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Immunoglobulins, Intravenous"] OR [mh "Plasmapheresis"] OR [mh "Methylprednisolone"] OR [mh "Pulse Therapy, Drug"]	12,165
#11 (gadolinium* OR ("magnetic resonance" NEXT imag*) OR MRI OR "intravenous immunoglobulin" OR IVIG OR plasmapheres* OR "plasma exchange" OR methylprednisolone* OR (pulse NEAR/2 therap*) OR treatment*) : ti, ab, kw	837,263
#12 #10 or #11	837,500
#13 #3 and #6 and #9 and #12	167
#14 pubmed: an	727,215
#15 #13 not #14	156
#16 #13 not #14 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	155

重要な文献をハンドサーチで追加した。

出産後（産褥期を含む）の MS、NMOSD、MOGAD の診療はどのように行すべきか？

●回答

- MS、NMOSD、MOGAD いずれにおいても、免疫抑制薬、生物学的製剤、DMD の出産後の選択、再開時期、母乳育児計画を検討する必要がある。また、出産後早期の MRI は、疾患活動性のモニタリングに有用である。
- 出産後は、育児による睡眠障害、排尿障害、ホルモンの変化などにより周産期うつ病のリスクが高くなるので注意を要する。また、脱力感、痙縮などの運動機能障害に留意し、包括的に評価する。必要に応じて臨床心理士、公認心理師、精神科医、理学療法士、泌尿器科医との連携が望ましい。
- 睡眠障害、排尿障害、ホルモンの急激な変化は出産後の再発の誘因になることから、育児疲労軽減のためにパートナー、家族の支援や、育児・介護休業法など社会的支援を利用する。
- NMOSD では、母親からの AQP4 抗体移行により、新生児の AQP4 抗体が一過性に陽性になることがあるが、発達・発育への影響はない。
- MOGAD の産後の診療に関するデータは、現在のところ報告されていない。

背景・目的

出産後の再発リスクが懸念されるが、DMD などの治療薬の進歩により、再発リスクは低下している。出産後～産褥期の DMD 再開時期、母乳育児の希望の有無など、患者個々の疾患活動性を考慮しながら判断する。出産後～産褥期のケアは、多職種と連携し、社会的支援を活用した包括的ケアを行うことが望ましい。

解説・エビデンス

MS、NMOSD、MOGAD いずれも出産後の再発リスクの増加が懸念される。MS では、出産後 3 カ月は臨床的および MRI 上、再発リスクの高い時期なので、妊娠前に再発があり出産後の再発リスクが高い場合には、出産後早期の DMD 再導入が望ましい¹⁾。母乳育児を希望しない場合、DMD の再開時期は、出産後 3 日²⁾、1 週間以内³⁾、2～4 週以内¹⁾、との報告があるが、最適な時期は定義されていない。

また、母乳育児について、疾患活動性が高い MS 患者の場合、できるだけ早く DMD を再開するため積極的に MRI を行い、疾患活動性を評価する。出産後 1 カ月以内に MRI を施行し、疾患活動性が認められた場合には、母乳育児の継続もしくは中断を検討し、DMD を再開することが望ましい⁴⁾。生物学的製剤の成分は蛋白分子なので、乳児の胃腸管内で破壊される可能性が高く、ほ

とんど吸収されない。したがって、授乳継続は可能であると考えられるが、安全性を担保するためには、十分なデータの蓄積が必要である⁵⁾。疾患活動性が高く出産後の再発リスクが高い場合、母乳育児と注射薬の DMD、または生物学的製剤を併用して出産後の再発を予防することは、乳児の DMD 曝露によるリスクよりも母親の有益性が上回る可能性がある⁶⁾。

出産後は臨床心理士、公認心理師、精神科医、理学療法士、泌尿器科医などの介入を含めた包括的なケアが望ましい。神経因性膀胱、尿意切迫感、頻尿、失禁などには産後骨盤矯正、骨盤底筋トレーニングが有効である。また、尿路感染症にも注意し、抗菌薬による予防治療を行うことが必要になることもある¹⁾。MS 患者では、周産期うつ病の発症頻度が、父親、母親ともに一般対照と比較し高い。特に母親では、睡眠障害、排尿障害、出産後のホルモンの急激な変化による MS の再発などが関連しており、育児疲労の軽減のため、家族の支援や育児・介護休業法などの社会的支援を利用できるようにする⁷⁾。

NMOSD では、母親からの AQP4 抗体移行により新生児の AQP4 抗体が一過性に陽性になるが、発達・発育に影響はなく、抗体は数カ月で消失する。母乳育児を行わない場合は、妊娠中に中断していた治療を分娩後すぐに再開する。なお、重度の NMOSD では、免疫抑制薬または生物学的製剤の継続または再開を検討する⁸⁾。

MOGAD 患者の産後の診療に関するデータは現在のところ報告がない。

文献

- 1) Krysko KM, Bove R, Dobson R, et al. Treatment of women with multiple sclerosis planning pregnancy. *Curr Treat Options Neurol*. 2021; 23: 11.
- 2) Vukusic S, Marignier R. Multiple sclerosis and pregnancy in the 'treatment era'. *Nat Rev Neurol*. 2015; 11: 280-289.
- 3) Houtchens MK, Kolb CM. Multiple sclerosis and pregnancy: therapeutic considerations. *J Neurol*. 2013; 260: 1202-1214.
- 4) Liguori NF, Alonso R, Pinheiro AA, et al. Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in Argentina. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 43: 102147.
- 5) Witzel SJ. Lactation and the use of biologic immunosuppressive medications. *Breastfeed Med*. 2014; 9: 543-546.
- 6) Langer-Gould A, Smith JB, Albers KB, et al. Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*. 2020; 94: e1939-e1949.
- 7) Razaz N, Tremlett H, Marrie RA, et al. Peripartum depression in parents with multiple sclerosis and psychiatric disorders in children. *Mult Scler*. 2016; 22: 1830-1840.
- 8) Mao-Draayer Y, Thiel S, Mills EA, et al. Neuromyelitis optica spectrum disorders and pregnancy: therapeutic considerations. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16: 154-170.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 (産褥/TH or 産後/AL or 産褥/AL) or (授乳/TH or 授乳/AL) or (周産期/TH or 周産期/AL)	134,931
#6 (再発/TH or 再発/AL) or (MRI/TH or MRI/AL) or (性別分布/TH or 性差/AL) or (性腺ステロイドホルモン/TH or	

性ホルモン/AL) or (うつ病-分娩後/TH or うつ/AL) or 疾患活動/AL	652,413
#7 #4 and #5 and #6	28
#8 (#7) and (DT=1990: 2021)	28
PubMed 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,790
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	313,830
#3 anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibody* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	2,232,581
#4 #1 or #2 or #3	93,911
#5 "Peripartum Period" [mh] OR "Postpartum Period" [mh] OR "Breast Feeding" [mh] OR peripartum* [tiab] OR peri-partum* [tiab] OR post-partum* [tiab] OR postpartum* [tiab] OR puerperal* [tiab] OR perinatal* [tiab] OR lactation* [tiab] OR breastfeeding* [tiab]	256,155
#6 "Depression" [mh] OR "Depressive Disorder" [mh] OR "Recurrence" [mh] OR "Disease Progression" [mh] OR "Magnetic Resonance Imaging" [mh] OR "Sex Characteristics" [mh] OR "Gonadal Steroid Hormones" [mh]	1,359,039
#7 relapse* [tiab] OR recurrence* [tiab] OR magnetic resonance imaging* [tiab] OR sex [tiab] OR depressi* [tiab] OR disease activit* [tiab]	1,747,083
#8 #6 or #7	2,580,333
#9 #4 and #5 and #8	336
#10 #9 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat])	326
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,745
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR ((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,169
#3 #1 or #2	11,169
#4 [mh "Peripartum Period"] OR [mh "Postpartum Period"] OR [mh "Breast Feeding"]	3,385
#5 (peripartum* OR "peri-partum" OR "post-partum" OR postpartum* OR puerperal* OR perinatal* OR lactation* OR breastfeeding*) : ti, ab, kw	23,041
#6 #4 or #5	23,582
#7 [mh "Depression"] OR [mh "Depressive Disorder"] OR [mh "Recurrence"] OR [mh "Disease Progression"] OR [mh "Magnetic Resonance Imaging"] OR [mh "Sex Characteristics"] OR [mh "Gonadal Steroid Hormones"]	60,611
#8 (relapse* OR recurrence* OR "magnetic resonance imaging" OR sex OR depressi* OR (disease NEXT activit*)) : ti, ab, kw	241,360
#9 #7 or #8	256,466
#10 #3 and #6 and #9	48
#11 pubmed: an	730,173
#12 #10 not #11	43
#13 #10 not #11 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	42

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q7-4 性ホルモン製剤は、症状や経過に影響するか？

●回答

- ・経口避妊薬は MS に影響を及ぼさないが、症状の改善、一部の DMD との併用による MRI 活動性、障害進行、認知機能障害発症の抑制に対し効果が報告されている。ただし、障害があるために長時間の臥位、坐位などで下肢を動かさない患者への経口避妊薬投与は、深部静脈血栓症のリスクがあることから避けたほうがよい。
- ・生殖補助医療（assisted reproductive technology : ART）は MS に禁忌ではない ART は疾患活動性が安定している時期に施行し、妊娠が成立するまで MS の治療を継続することが望ましい。ART による再発リスクを軽減するために、妊娠判明時まで投与可能または妊娠中も投与可能な DMD を継続することが望ましい。
- ・性ホルモン製剤による NMOSD の発症年齢への影響が認められており、経口避妊薬を使用していた群は未使用群よりも NMOSD の発症年齢が若干低かった。
- ・性ホルモン製剤の MOGAD への影響は明らかではない。

背景・目的

MS、NMOSD、MOGAD の女性患者において、婦人科疾患の治療あるいは不妊治療や避妊目的のため、性ホルモン製剤の投与が行われている。近年、体外受精（*in vitro fertilization* : IVF）をはじめとする先進的な不妊治療法である ART の技術発展に伴い、不妊治療や性ホルモン製剤の疾患への影響について、臨床データが蓄積されつつある。

解説・エビデンス

性ホルモン製剤のうち経口避妊薬は、MS 患者に影響を及ぼさないが、一部の研究報告では症状の改善、IFN β との併用による MRI 上の疾患活動性や障害進行抑制の効果が示された¹⁾。複合ホルモン避妊薬（低用量経口避妊薬、ホルモンパッチ剤など）は、可動性が低下している患者への投与は深部静脈血栓症のリスクが高くなるため避けたほうがよい²⁾。なお、MS の DMD と性ホルモン製剤との相互作用に関するエビデンスとしては、エストロゲンの再発抑制効果の有無を評価するために行われた、GA を併用したエストリオールとプラセボの第Ⅱ相プラセボ対照 RCT では、ARR はエストリオール群 0.25、プラセボ群 0.37 で有意差はなかった³⁾。IFN β とエストロゲンの併用による認知機能障害発症に関する RCT において、高用量のエストロゲンと IFN β の組み合わせで対照群と比較し、24 カ月後の認知機能障害を発症するリスクは、有意に低かった（ $p=0.02$ ）。しかし MSQOL-54 による性機能障害のスケールは悪化したため、注意を要する⁴⁾。

ART は MS に禁忌ではなく、疾患活動性が安定している時期に施行し、妊娠が成立するまで MS の治療を継続することが望ましい⁵⁾。ART に伴う再発が、ゴナドトロピン放出ホルモン（go-

nadotropin-releasing hormone : GnRH) アゴニスト⁶⁾ および IVF 後の妊娠不成立⁷⁾ と関連していることが示唆された。しかし、これまでの ART に関連した MS 再発のコホート研究をまとめた報告では、ATR 施行後 3 カ月の再発リスクは GnRH アゴニストとアンタゴニストの間に差はなく、妊娠中も投与可能な DMD を継続することにより、ART 後の再発リスクが減少した可能性が示唆された⁸⁾。

性ホルモン製剤による NMOSD の発症年齢への影響が認められており、経口避妊薬使用群の平均発症年齢は 39.3 歳で、未使用群の 43.4 歳と比較し若干低かった ($p < 0.05$)⁹⁾。なお性ホルモン製剤の MOGAD への影響は明らかではない。

文献

- 1) Ysraelit MC, Correale J. Impact of sex hormones on immune function and multiple sclerosis development. *Immunology*. 2019; 156: 9-22.
- 2) Peeters, PJ, Bazelier MT, Uitdehaag BM, et al. The risk of venous thromboembolism in patients with multiple sclerosis: the Clinical Practice Research Datalink. *J Thromb Haemost*. 2014; 12: 444-451.
- 3) Voskuhl RR, Wang H, Wu TC, et al. Estriol combined with glatiramer acetate for women with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol*. 2016; 15: 35-46.
- 4) De Giglio L, Marinelli F, Barletta VT, et al. Effect on cognition of estroprogestins combined with interferon beta in multiple sclerosis: analysis of secondary outcomes from a randomised controlled trial. *CNS Drugs*. 2017; 31: 161-168.
- 5) Lamaita R, Melo C, Laranjeira C, et al. Multiple sclerosis in pregnancy and its role in female fertility: a systematic review. *JBRA Assist Reprod*. 2021; 25: 493-499.
- 6) Correale J, Farez MF, Ysraelit MC. Increase in multiple sclerosis activity after assisted reproduction technology. *Ann Neurol*. 2012; 72: 682-694.
- 7) Hellwig K, Correale J. Artificial reproductive techniques in multiple sclerosis. *Clin Immunol*. 2013; 149: 219-224.
- 8) Bove R, Rankin K, Lin C, et al. Effect of assisted reproductive technology on multiple sclerosis relapses: case series and meta-analysis. *Mult Scler*. 2020; 26: 1410-1419.
- 9) Bove R, Elson L, Alvarez E, et al. Female hormonal exposures and neuromyelitis optica symptom onset in a multicenter study. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2017; 4: e339.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,043
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,275
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	838
#4 #1 or #2 or #3	13,654
#5 (性腺ステロイドホルモン/TH or 性ホルモン/AL) or (避妊剤/TH or 避妊薬/AL) or (月経周期/TH or 月経周期/AL) or 不妊治療/AL or (生殖補助技術/TH or 生殖補助医療/AL) or (性腺刺激ホルモン放出ホルモン/TH or ゴナドトロピン放出ホルモン/AL or GnRH/AL) or (Estrogens/TH or エストロゲン/AL) or (Progesterone/TH or プロゲステロン/AL) or (Androgens/TH or アンドロゲン/AL) or (Testosterone/TH or テストステロン/AL)	114,172
#6 #4 and #5	44
#7 (#6) and (DT=1990: 2021)	43

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 Search"Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	90,419
#2 Search"Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's dis-	

ease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,605
#3 Search anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,124
#4 Search #1 or #2 or #3	93,974
#5 Search "Gonadal Steroid Hormones" [mh] OR "Gonadotropin-Releasing Hormone" [mh] OR "Androgen Antagonists" [mh] OR "Androgens" [mh] OR "Estrogens" [mh] OR "Testosterone" [mh] OR "Progesterone" [mh] OR "Contraceptive Agents" [mh] OR "Fertility Agents" [mh] OR "Reproductive Techniques, Assisted" [mh]	410,118
#6 Search sex hormone* [tiab] OR GnRH agonist* [tiab] OR GnRH antagonist* [tiab] OR estrogen* [tiab] OR progesterone* [tiab] OR androgen* [tiab] OR testosterone* [tiab] OR antiandrogen* [tiab] OR contraceptive* [tiab] OR menstrual cycle* [tiab] OR fertility treatment* [tiab] OR assisted reproductive technolog* [tiab]	423,508
#7 Search #5 or #6	596,055
#8 Search #4 and #7	729
#9 Search #8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	681
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31	
#1 [mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,775
#2 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*)) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*)) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*)) : ti, ab, kw	11,262
#3 #1 or #2	11,262
#4 [mh "Gonadal Steroid Hormones"] OR [mh "Gonadotropin-Releasing Hormone"] OR [mh "Androgen Antagonists"] OR [mh "Androgens"] OR [mh "Estrogens"] OR [mh "Testosterone"] OR [mh "Progesterone"] OR [mh "Contraceptive Agents"] OR [mh "Fertility Agents"] OR [mh "Reproductive Techniques, Assisted"]	18,493
#5 ((sex NEAR/2 hormone*) OR (GnRH NEAR/2 (agonist* OR antagonist*)) OR estrogen* OR progesterone* OR androgen* OR testosterone* OR antiandrogen* OR contraceptive* OR "menstrual cycle" OR (fertility NEXT treatment*) OR "assisted reproductive technology") : ti, ab, kw	42,301
#6 #4 or #5	46,726
#7 #3 and #6	95
#8 pubmed: an	733,287
#9 #7 not #8	76
#10 #7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	74

重要な文献をハンドサーチで追加した。

8. リハビリテーションの Q&A

Q8-1 リハビリテーションにはどのようなものがあり、どのように進めていくか？

● 回答

- MS, NMOSD, MOGAD 患者に対しては心身機能、活動性、社会参加、環境因子、個人因子を考慮した包括的なリハビリテーションが必要である。
- 理学療法は、運動耐容能維持・改善、筋力維持・増強、バランス能力改善、歩容・歩行能力改善などを目的に中等度の強度までの運動訓練を行う。痙性に対しては A 型ボツリヌス毒素筋注も検討される。水中運動療法を考慮してもよい。作業療法は就労支援も含めて行う。言語聴覚療法は、嚥下障害や構音障害などに対して行ってもよい。心理療法を行ってもよい。これらの訓練は集学的に行うことが勧められる。
- リハビリテーションには客観的な数字で評価できるものも多く、疾患進行の早期発見ツールとして有用である。

背景・目的

MS, NMOSD, MOGAD は、再発と寛解を繰り返しながら身体障害が進行することが多く、多彩な症状や機能障害を呈するため、個々の患者のもつ機能障害、時間的経過による症状の変動、活動制限、参加制約に対して、障害度や個人因子、環境因子に応じた包括的なリハビリテーションが重要である。リハビリテーション実施に際しては、個々の患者に応じた運動強度の管理が必要である。

解説・エビデンス

2019 年に Cochrane Library より MS 患者に対するリハビリテーションの最新のシステムティックレビューが公開された¹⁾。このレビューは、164 件の RCT と 4 件の対照臨床試験を含む 2017 年末までに Cochrane Library に公開された 15 件のレビューを対象としている。この中で理学療法は、筋力や運動能力を改善し特に倦怠感を改善することが入院、外来を問わず急性期～生活期において中等度のエビデンスとして示された。さらに、集学的なリハビリテーションプログラムに関しては、入院・外来診療において十分な情報を提供することは外来および長期の日常生活において有用であることが、中等度のエビデンスとして示された。痙縮の管理、全身振動療法、認知および心理療法もエビデンスは低いものの有効性が示された。作業療法の有効性は十分なエビデン

スが示されなかった。

運動療法に関しては、軽度～中等度の障害を持つ成人 MS 患者（具体的な EDSS スコアはあえて示されていない）には、週 2 回 30 分程度の中程度の強度の有酸素運動と、同じく週 2 回の筋力トレーニングが提唱されている²⁾。一方、より重度の障害を持つ MS 患者（EDSS $\geq$ 6.0）に対しても有酸素運動や筋力トレーニング、機能的電気刺激（functional electrical stimulation : FES）、トレッドミルトレーニングなどは有用であることが報告されている³⁾。疲労感が強い場合や運動によるうつ熱のため症状が悪化する場合などは、適宜休憩を挟みながら行うようにする。MS 患者に対して水中運動療法も行われており、手指の巧緻運動に対する効果についても報告されている^{4, 5)}。水中運動療法はウートフ現象の強い場合にも有用であるが、27℃以下の水温では痙性が強くなることも報告されており注意が必要である⁶⁾。運動失調に対しては、バランス訓練とともに腰椎などの体幹部の安定化が重要であることも指摘されている⁷⁾。ピラティスの有効性も報告されているが、通常の理学療法プログラムと比べての有効性は示されていない⁸⁾。RRMS 患者だけでなく、SPMS 患者や PPMS 患者に対しても、入院と在宅訓練の組み合わせ（EDSS 3.0～6.5）、包括的リハビリテーションの提供（EDSS 4.0～8.0）やバランス訓練（平均 EDSS 4.5）の有効性が示されている⁹⁾。痙性は MS 患者だけではなく NMOSD 患者でもよくみられるが、強い痙性に対して運動療法以外に A 型ボツリヌス毒素筋注の併用が有効であることがシステムティックレビューで示されている¹⁰⁾。

作業療法に関しては、集学的リハビリテーションプログラムとして職場や生活環境内での具体的な動作に関するトレーニング、職場環境に対する関与、電話などによる遠隔リハビリテーションを含む意欲改善、健康増進プログラムの開発などの有効性を示したシステムティックレビューがある¹¹⁾。特に、就労を維持できている MS 患者はそうでない患者に比べて、QOL や気分の安定が大幅に向上していることが示されており、職場環境に対する関与は重要である¹²⁾。

嚥下障害、構音障害に対しては、言語聴覚療法が行われている。特に嚥下障害は MS 患者の 40% 程度にみられたとする報告があり、多くの症例では摂食嚥下 5 期のうち口腔期の障害が認められているが、EDSS 7.5 以上では咽頭期の障害が認められている¹⁴⁾。MS、NMOSD、MOGAD 患者の嚥下障害に対するリハビリテーションの大規模試験はまだない。反復唾液嚥下テスト（Repetitive Saliva Swallowing Test : RSST）、改訂水飲みテスト（Modified Water Swallowing Test : MWST）、フードテスト、嚥下造影検査（videofluoroscopic examination of swallowing : VF）や嚥下内視鏡検査（videoendoscopic examination of swallowing : VE）などで評価を行いながら、舌の可動域訓練、舌背挙上訓練などを行う¹⁴⁾。

心理療法の、注意障害や記憶保持、作業記憶に有効であることが低いエビデンスであるが示されている¹⁾。また認知行動療法はうつ症状の改善に有効であることも示されている¹⁾。電話による心理療法の短期的なうつ症状、倦怠感、QOL の改善に有効であるが長期的には効果がないことが報告されている¹³⁾。認知機能障害に対しての神経心理リハビリテーションについては別項に記載されている（Q6-7 参照 [➡p.263]）。

リハビリテーションには、認知機能テストをはじめ、6 分間歩行テスト、10 m 歩行テスト、Timed Up and Go Test など客観的な数字で評価できるものも多い。MS 患者では、特に明らかな再発や MRI での増悪を認めないにもかかわらず症状が進行する例があり、治療だけではなく疾患進行の早期発見ツールとしてもリハビリテーションによる評価は必要である。

文献

- 1) Amatya B, Khan F, Galea M. Rehabilitation for people with multiple sclerosis: an overview of Cochrane Reviews. Cochrane Database Syst Rev. 2019; 1: CD012732.
- 2) Latimer-Cheung AE, Martin Ginis KA, Hicks AL, et al. Development of evidence-informed physical activity guidelines for adults with multiple sclerosis. Arch Phys Med Rehabil. 2013; 94: 1829-1836.e7.
- 3) Edwards T, Pilutti LA. The effect of exercise training in adults with multiple sclerosis with severe mobility disability: a systematic review and future research directions. Mult Scler Relat Disord. 2017; 16: 31-39.
- 4) Corvillo I, Varela E, Armijo F, et al. Efficacy of aquatic therapy for multiple sclerosis: a systematic review. Eur J Phys Rehabil Med. 2017; 53: 944-952.
- 5) Gurpinar B, Kara B, Idiman E. Effects of aquatic exercises on postural control and hand function in multiple sclerosis: Halliwick versus aquatic plyometric exercises: a randomised trial. J Musculoskel-et Neuronal Interact. 2020; 20: 249-255.
- 6) White LJ, Dressendorfer RH. Exercise and multiple sclerosis. Sports Med. 2004; 34: 1077-1100.
- 7) Salcı Y, Fil A, Armutlu K, et al. Effects of different exercise modalities on ataxia in multiple sclerosis patients: a randomized controlled study. Disabil Rehabil. 2017; 39: 2626-2632.
- 8) Kalron A, Rosenblum U, Frid L, et al. Pilates exercise training vs. physical therapy for improving walking and balance in people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Clin Rehabil. 2017; 31: 319-328.
- 9) Haselkorn JK, Hughes C, Rae-Grant A, et al. Summary of comprehensive systematic review: rehabilitation in multiple sclerosis: report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 2015; 85: 1896-1903.
- 10) Campbell E, Coulter EH, Mattison PG, et al. Physiotherapy rehabilitation for people with progressive multiple sclerosis: a systematic review. Arch Phys Med Rehabil. 2016; 97: 141-151.e3.
- 11) Yu CH, Mathiowetz V. Systematic review of occupational therapy-related interventions for people with multiple sclerosis: Part 1. Activity and participation. Am J Occup Ther. 2014; 68: 27-32.
- 12) Dorstyn DS, Roberts RM, Murphy G, et al. Employment and multiple sclerosis: a meta-analytic review of psychological correlates. J Health Psychol. 2019; 24: 38-51.
- 13) Cavalera C, Rovaris M, Mendozzi L, et al. Online meditation training for people with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. Mult Scler. 2019; 25: 610-617.
- 14) 福岡達之, 道免和久. 神経免疫疾患の言語聴覚療法一疾患別の嚥下障害の特徴とリハビリテーション-. MB Med Reha. 2017; 213: 69-74.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (脱髄性自己免疫疾患-中枢神経系/MTH) and (SH=リハビリテーション) 150
#2 (#1) and (DT=1990: 2021) 150

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Demyelinating Autoimmune Diseases, CNS/rehabilitation" [mh] 1,849
#2 "Systematic Reviews as Topic" [mh] OR "Randomized Controlled Trials as Topic" [mh]
OR "Practice Guidelines as Topic" [mh] OR "Systematic Review" [pt] OR "Random-
ized Controlled Trial" [pt] OR "Practice Guideline" [pt] 968,680
#3 #1 and #2 441
#4 #3 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdat]) 441

Cochrane 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 ("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR "myelin oligodendrocyte glycoprotein") : kw 7,834
#2 (rehabilitation OR "physical therapy" OR "occupational therapy" OR "speech therapy" OR psychotherapy) :
kw 44,961
#3 ("Systematic Review" OR "Practice Guideline" OR "Randomized Controlled Trial") : kw 447,020
#4 #1 and #2 and #3 417
#5 pubmed: an 723,238
#6 #4 not #5 220
#7 #4 not #5 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials 220

重要な文献をハンドサーチで追加した。

Q8-2 機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？

● 回答

- 歩行障害に対して、歩行補助杖〔T字杖（一本杖）、多脚杖、トレッキングポール、ロフトストランドクラッチなど〕、歩行器、下肢装具〔短下肢装具（ankle foot orthosis : AFO）など〕、車椅子（電動車椅子を含む）、振動インソールなどが使用される。バランス障害に対しては、バランスウェア（荷重装具）などが使用されることがある。
- ウートフ現象に対して冷却ベストを使用してもよい。
- 近年、生体センサーを利用した機能的電気刺激（functional electrical stimulation : FES）と装具を組み合わせた hybrid FES やソフトロボットグローブ、外骨格型ロボットの開発が進み、使用されている。

背景・目的

多彩な症状や機能障害、回復過程、年齢、性別、生活環境に応じて、下肢装具や歩行補助具、移動用具、上肢の機能障害、感覚障害に対する自助具、視力障害に対する道具が検討されることが多い。患者の症状や障害度の進行、回復の時期に応じて、また年齢、性別、職業、活動量などからの必要性に応じて、負荷の軽減、疲労の予防、機能の補完、ADL や社会生活の拡大など、個々のニーズに沿った選択を行う。

解説・エビデンス

歩行障害に対して、歩行の安定化、歩行時のエネルギー効率の改善などを目的にさまざまな種類の下肢装具が開発され使用されている¹⁾。安全性や身体機能の向上のため、障害の種類、程度、部位に応じて適切な装具の種類を選択し、指導していくことが重要である¹⁾。杖の場合、麻痺がそれほど重症でなければ、4点杖より、トレッキングポールや一本杖のほうが負の心理社会的影響が小さくなりパフォーマンスがよくなるという研究結果もある²⁾。下垂足の場合、軟性やプラスチック性のAFOを用いることが多いが、痙縮が非常に強い場合には金属支柱付きAFOなども用いる。また、後述のようにFESと組み合わせたhybrid FESの使用が今後増加すると思われる。

高齢のMS患者は身体障害のため移動性が制限されている場合が多いが、バランスウェア（荷重装具）を装着することで移動性が改善したという報告がある³⁾。さらに、脱髄性神経疾患の特徴であるウートフ現象による身体的疲労に対して、冷却ベストを着用することで総歩行距離・時間が延長したという報告もあり⁴⁾、夏季における使用や職場における冬季の暖房に対する対策として考慮してもよい。

近年、生体センサーによる歩行やバランスの解析が進み、バイオフィードバックによる制御が可

能となってきた⁵⁻⁸⁾。下垂足による歩行困難に対して FES と装具を組み合わせた hybrid FES を装着したり、外骨格型ロボットを装着したりすることによる歩行改善が報告されている。FES は下垂足以外に麻痺性内反尖足や上肢では手指把握動作再建にも用いられる⁷⁾。また、感覚低下による感覚失調性歩行の改善に対して、振動インソールを靴内に装着することで接地情報が伝えられて、バイオフィードバックによる自己制御が認められ、体幹部の揺れが改善し歩行しやすくなるという報告もある⁹⁾。

文献

- 1) CQ15-2 機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？ 日本神経学会監,「多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン」作成委員会編. 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院. 2017. pp.289-290.
- 2) Cohen ET, Huser S, Barone K, et al. Trekking poles to aid multiple sclerosis walking impairment: an exploratory comparison of the effects of assistive devices on psychosocial impact and walking. Int J MS Care. 2021; 23: 135-141.
- 3) Vincenzo JL, Gibson-Horn C, Gray M. Short-term effect of balancewear therapy on mobility in older adults with mobility limitations. J Geriatr Phys Ther. 2017; 40: 175-182.
- 4) Buoite Stella A, Pasquin F, Morrison SA, et al. Effects of a cooling vest with sham condition on walking capacity in heat-sensitive people with multiple sclerosis. Eur J Appl Physiol. 2020; 120: 2467-2476.
- 5) Berriozabalgaitia R, Bidaurreazaga-Letona I, Otxoa E, et al. Overground robotic program preserves gait in individuals with multiple sclerosis and moderate to severe impairments: a randomized controlled trial. Arch Phys Med Rehabil. 2021; 102: 932-939.
- 6) Alnajjar F, Zaier R, Khalid S, et al. Trends and technologies in rehabilitation of foot drop: a systematic review. Expert Rev Med Devices. 2021; 18: 31-46.
- 7) Palmcrantz S, Plantin J, Borg J. Factors affecting the usability of an assistive soft robotic glove after stroke or multiple sclerosis. J Rehabil Med. 2020; 52: jrm00027.
- 8) Miller Renfrew L, Lord AC, Warren J, et al. Evaluating the effect of functional electrical stimulation used for foot drop on aspects of health-related quality of life in people with multiple sclerosis: a systematic review. Int J MS Care. 2019; 21: 173-182.
- 9) Paton J, Hatton AL, Rome K, et al. Effects of foot and ankle devices on balance, gait and falls in adults with sensory perception loss: a systematic review. JBI Database System Rev Implement Rep. 2016; 14: 127-162.

検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

医中誌検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL)	11,003
#2 視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL or Devic 病/AL or デビック病/AL or NMOSD/AL	3,246
#3 抗 myelin/AL or 抗ミエリン/AL or 抗 MOG/AL or MOG 抗/AL or MOG 関連/AL or MOGAD/AL or ミエリンオリゴデンドロサイト糖/AL or "myelin oligodendrocyte glycoprotein"/AL	813
#4 #1 or #2 or #3	13,567
#5 補助具/TH or 自助具/TH or ウェアラブル電子機器/TH or 光学装置/TH	86,322
#6 助具/AL or 装具/AL or ウェアラブル/AL or 光学/AL or 冷却ベスト/AL	56,578
#7 #5 or #6	119,987
#8 #4 and #7	42
#9 (#8) and (DT=1990: 2021)	41

PubMed 検索：1990/01/01～2021/07/31

#1 "Multiple Sclerosis" [mh] OR multiple sclerosis* [tiab]	89,450
#2 "Neuromyelitis Optica" [mh] OR neuromyelitis optica* [tiab] OR Devic's disease* [tiab] OR Devic disease* [tiab] OR NMO [tiab] OR NMOSD [tiab]	5,501

#3	anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein antibod* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein associat* [tiab] OR anti-MOG* [tiab] OR MOG antibod* [tiab] OR MOG associat* [tiab] OR MOG disease* [tiab] OR MOGAD* [tiab] OR myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G associat* [tiab] OR MOG-IgG associat* [tiab]	1,294
#4	#1 or #2 or #3	93,146
#5	"Orthotic Devices" [mh] OR "Self-Help Devices" [mh] OR "Wearable Electronic Devices" [mh] OR "Optical Devices" [mh]	141,141
#6	orthotic device* [tiab] OR self-help device* [tiab] OR wearable device* [tiab] OR foot orthose* [tiab] OR optical device* [tiab] OR orthotic equipment* [tiab] OR assistive technolog* [tiab] OR assistive device* [tiab] OR cooling vest* [tiab]	14,104
#7	#5 or #6	150,114
#8	#4 and #7	383
#9	#8 AND (1990/1/1: 2021/7/31 [pdatt])	345
Cochrane 検索 : 1990/01/01~2021/07/31		
#1	[mh "Multiple Sclerosis"] OR [mh "Neuromyelitis Optica"]	3,696
#2	("multiple sclerosis" OR "neuromyelitis optica" OR (Devic* NEXT disease*) OR NMO OR NMOSD OR (((("myelin oligodendrocyte glycoprotein" OR MOG) NEAR/2 (anti* OR associat* OR disease*)) OR MOGAD OR ("myelin oligodendrocyte glycoprotein-immunoglobulin G" NEXT associat*) OR ("MOG-IgG" NEXT associat*))) : ti, ab, kw	11,035
#3	#1 or #2	11,035
#4	[mh "Orthotic Devices"] OR [mh "Self-Help Devices"] OR [mh "Wearable Electronic Devices"] OR [mh "Optical Devices"]	7,048
#5	((orthotic OR "self-help" OR wearable OR optic* OR assistive*) NEAR/3 (device* OR equipment*)) OR (foot NEXT orthose*) OR (assistive NEXT technolog*) OR (cooling NEXT vest*) : ti, ab, kw	2,873
#6	#4 or #5	8,836
#7	#3 and #6	77
#8	pubmed: an	723,238
#9	#7 not #8	38
#10	#7 not #8 with Publication Year from 1990 to 2021, in Trials	37

重要な文献をハンドサーチで追加した。

巻末資料 利益相反（COI）開示

「多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン」作成委員会委員/システムティックレビュー委員，研究協力者，評価・調整委員に次の基準で利益相反（conflict of interest : COI）の自己申告を求めた。

- ❶ 顧問料：1つの企業・団体からの報酬額が年間100万円以上
- ❷ 株保有・利益：1つの企業からの1年間の利益が100万円以上のもの，あるいは当該株式の5%以上保有
- ❸ 特許権使用料：1つの特許権使用料が年間100万円以上
- ❹ 講演料：1つの企業・団体からの講演料が年間合計50万円以上
- ❺ 原稿料：1つの企業・団体からの原稿料が年間合計50万円以上
- ❻ 研究費：1つの臨床研究（治験，共同研究，受託研究など）に対して支払われた総額が年間100万円以上
- ❼ 奨学寄付金：1つの企業・団体から，所属する講座・分野または研究室に支払われた総額が年間100万円以上
- ❽ 寄付講座：申告者が実質的に使途を決定し得る寄付金で，実際に割り当てられた総額が年間100万円以上
- ❾ 旅行・贈答品等：1つの企業・団体から受けた総額が年間5万円以上

COI 申告状況

- 対象期間：2019～2021 年，申告年：2020～2022 年
- 委員長，副委員長以下，作成委員会委員，研究協力者，評価・調整委員の順（それぞれ 50 音順）

氏名	① 顧問料 ② 株保有・利益 ③ 特許権使用料 ④ 講演料 ⑤ 原稿料 ⑥ 研究費 ⑦ 奨学寄付金 ⑧ 寄付講座
新野正明	④ バイオジェン・ジャパン(株)，ノバルティス ファーマ(株)， 田辺三菱製薬(株)，中外製薬(株)
磯部紀子	④ エーザイ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)，ノバルティス ファーマ(株)， アレクシオンファーマ(同)，中外製薬(株) ⑥ 住友ファーマ(株)，アレクシオンファーマ(同) ⑦ エーザイ(株) ⑧ 日本血液製剤機構，おそえがわ脳神経内科
荒木 学	④ 中外製薬(株)
大橋高志	④ バイオジェン・ジャパン(株) ⑤ バイオジェン・ジャパン(株)
岡本智子	④ 中外製薬(株) ⑥ バイオジェン・ジャパン(株)，中外製薬(株)，(株)新日本科学， アルジェニクスジャパン(株)，サノフィ(株)
奥野龍禎	④ ノバルティス ファーマ(株)，中外製薬(株)，田辺三菱製薬(株)， アレクシオンファーマ(同) ⑥ 田辺三菱製薬(株)，バイオジェン・ジャパン(株)
越智博文	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)， 田辺三菱製薬(株)，中外製薬(株)，アレクシオンファーマ(同)
河内 泉	④ バイオジェン・ジャパン(株)，ノバルティス ファーマ(株)， アレクシオンファーマ(同)，中外製薬(株) ⑥ 日本漢方医学教育振興財団，ブリストル・マイヤーズ スクイブ(株)
清水優子	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)， アレクシオンファーマ(同)，中外製薬(株)
中島一郎	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)， アレクシオンファーマ(同)，田辺三菱製薬(株)，中外製薬(株) ⑥ (株)LSI メディエンス
深浦彦彰	④ 中外製薬(株)，バイオジェン・ジャパン(株)，ノバルティス ファーマ(株)， アレクシオンファーマ(同)，田辺三菱製薬(株)
三須建郎	④ ビエラバイオ ⑥ (株)コスミックコーポレーション，(株)医学生物学研究所
宮崎雄生	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)
宮本勝一	④ 中外製薬(株)，バイオジェン・ジャパン(株) ⑦ エーザイ(株)，大塚製薬(株)，協和キリン(株)，大日本住友製薬(株)
森 雅裕	④ バイオジェン・ジャパン(株)

氏名	① 顧問料 ② 株保有・利益 ③ 特許権使用料 ④ 講演料 ⑤ 原稿料 ⑥ 研究費 ⑦ 奨学寄付金 ⑧ 寄付講座
岸 崇之	⑧ 茨城県，常陸大宮市
毛塚剛司	④ 中外製薬(株)
酒井康成	④ バイオジェン・ジャパン(株) ⑦ アステラス製薬(株)，中外製薬(株)
中村 誠	④ 参天製薬(株)，千寿製薬(株)，興和(株)，AMO(株)， ノバルティス ファーマ(株)，中外製薬(株) ⑥ 中外製薬(株) ⑦ 参天製薬(株)，千寿製薬(株)，日本アルコン(株)，大塚製薬(株)
吉良潤一	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株)，アルジェニクスジャパン(株)， (株)日本臨牀社 ⑥ 住友ファーマ(株)，大塚製薬(株) ⑦ エーザイ(株)，ノバルティス ファーマ(株)，ファイザー(株)，アステラス製薬(株)， 共和建設工業(株) ⑧ 日本血液製剤機構，おそえがわ脳神経内科
深澤俊行	④ ノバルティス ファーマ(株)，バイオジェン・ジャパン(株) ⑥ バイオジェン・ジャパン(株)
藤原一男	④ 中外製薬(株)，バイオジェン・ジャパン(株)，ノバルティス ファーマ(株)， アレクシオンファーマ(同)，ユーシービージャパン(株)，田辺三菱製薬(株) ⑤ 中外製薬(株) ⑧ 一般財団法人脳神経疾患研究所
山村 隆	③ EA ファーマ (株) ④ ノバルティス ファーマ (株)，中外製薬 (株)，バイオジェン・ジャパン (株) ⑥ 中外製薬 (株)，(株)カイオム・バイオサイエンス，ノバルティス ファーマ (株)， サノフィ (株)，ユーシービージャパン (株)

下記の委員については申告事項なし。

作成委員会会員：荻野美恵子，高橋和也，竹内英之，田原将行，千原典夫

システマティックレビュー委員：木下 允，高井良樹，藤井ちひろ，渡邊 充

研究協力者：横内裕敬

評価・調整委員：野村恭一，松井 真

索引

太字は主要説明項目の頁を示す。

数字・欧文

ギリシャ文字

β_3 受容体作動薬 250

数字

2-mercaptoethane sulfonate Na 83

6 分間歩行テスト 284

10 m 歩行テスト 284

A

A 型ボツリヌス毒素筋注 244

A 型ボツリヌス毒素注射 251

——, 複視に対する 267

ADCC 76

ADDEM 13

—— の疫学 13

—— の急性増悪期治療 150

—— の検査所見 13

—— の診断基準 33

—— の病因 14

—— の病理 14

—— の臨床像 13

AFFIRM 研究 263

antibody-dependent cellular cytotoxicity 76

APEX 試験 67

APOLITOS 試験 76

AQP4 抗体 8

—— の測定, NMOSD の 26

AQP4 抗体陰性 NMOSD の再発予防 197

AQP4 抗体陽性 NMOSD の再発予防 120, 199

「AQP4 抗体陽性 NMOSD」の治療アルゴリズム 199 図

ASCEND 試験 21

ASCLEPIOS I / II 試験 76, 161

assisted reproductive

technology (ART) 270, 280

auditory brainstem response (ABR) 241

B

B 型肝炎ウイルス → HBV をみよ

Baló 16

BCS 16

—— の疫学 16

—— の検査所見 16

—— の病因 17

—— の病理 17

—— の臨床像 16

Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) 189, 219

Brief Pain Inventory (BPI) 209

Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests for MS (BRB-N) 189, 219

bystander activation 9

C

CDC 76

central motor conduction time (CMCT) 242

central sensory conduction time (CSCT) 241

central vein sign 4

CIS 21, 204

—— の典型的な症状 204

—— のフォローアップ 204

—— への DMD 導入 156

clasmotodendrosis 9

complement-dependent cytotoxicity 76

CONFIRM 試験 66

CQ の選択 112

CQ1 のアウトカム

——, PML 127

——, SPMS への移行 127

——, 再発 126

——, 身体障害 125

——, 全死亡 127

——, 認知機能障害 126

CQ1 のシステムティックレビュー レポート 124

CQ2 のアウトカム

——, PML 131

——, QOL 131

——, 再発 130

——, 身体障害 130

——, 全死亡 130

——, その他の感染症 131

——, 認知機能障害 131

CQ2 のシステムティックレビュー レポート 129

CQ3 のアウトカム

——, PML 135

——, QOL 135

——, 再発 135

——, 身体障害 134

——, 全死亡 135

——, その他の感染症 136

——, 認知機能障害 134

CQ3 のシステムティックレビュー レポート 133

- CQ4 のアウトカム
 ——, QOL 141
 ——, 再発 139
 ——, 視力障害 140
 ——, 視力障害以外の身体障害) 140
 ——, 髄膜炎菌感染症 141
 ——, 全死亡 140
 ——, その他の感染症(PMLを含めて) 140
- CQ4 のシステマティックレビュー
 レポート 138
- CQ5 のアウトカム
 ——, 再発 144
 ——, 身体障害悪化 146
- CQ5 のシステマティックレビュー
 レポート 143
- critical flicker frequency (CFF) 222
- CYP2C9 遺伝子型 80
- Cys/Cys 型 230
- D**
- Dawson's finger 4
- DEFINE 試験 66
- DELIVER-MS 試験 159
- desipramine 260
- distal oligodendrocytopathy 17
- DMD
 —— の医療費 103
 —— の切り替えタイミング 189
 —— の切り替え方法 192
 —— の中止, 高齢 MS 患者の 116
 —— の保険適用 99
- DMF 100
 ——, 小児 MS 患者への 186
 ——, 妊娠中の使用 171
 —— の作用機序 66
 —— の使用法 68
 —— の使用法, 妊娠・授乳時 69
 —— の副作用・安全性 67
- の有効性 66
- double filtration
 plasmapheresis (DFPP) 48
- double inversion recovery (DIR) 215
- E**
- early intensive therapy 158
- ECU-NMO-301 試験 86
- EDSS 209, 210 表
- EFNS による「神経疾患の治療における IVIg 使用に関するガイドライン」 53
- encephalitis periaxialis
 concentrica 16
- ENDORSE 試験 67
 —— の延長試験最終報告 67
- escalation therapy 158
- EXPAND 試験 21, 90, 161, 264
- F**
- FREEDOMS 試験 63
- FREEDOMS II 試験 63
- FreeSurfer 217
- Functional Assessment of MS (FAMS) 209
- functional electrical stimulation (FES) 284, 286
- G**
- GA 99
 ——, 小児 MS 患者への 186
 ——, 妊娠中の使用 170
 —— の作用機序 60
 —— の使用法 61
 —— の副作用・安全性 61
- GA の有効性 60
 ——, CIS に対する 60
 ——, RRMS に対する 60
 ——, 進行型 MS に対する 60
- ganglion cell layer (GCL) の菲薄化 223
- GCN 72
- Ginkgo biloba* 263
- gonadotropin releasing hormone (GnRH) アゴニスト 280
- granule cell neuronopathy 72
- H**
- H 字徴候 12
- HBV 感染のスクリーニング 83
- HBV 再活性化 45, 231
- HLA-DRB1*03:01* 8
- HLA-DRB1*04:05* アレル 5
- HLA-DPB1*05:01* 8
- HLA-DRB1*15:01* アレル 5
- human papillomavirus (HPV) 238
- hybrid FES 286
- I**
- IAPP の有効性
 ——, NMOSD に対する 48
 ——, RRMS に対する 48
- icobrain MS 217
- IFN β
 ——, 自己免疫疾患に禁忌 181
 ——, 小児 MS 患者への 186
 ——, 妊婦への禁忌解除 170
 —— の作用機序 56
 —— の治療効果判定 59
- IFN β 治療抵抗性の判断 59
- IFN β -1a 58, 99 表
 —— の実施法 59
 —— の副作用 58
 —— の有効性 58
- IFN β -1b 56, 99 表
 —— の使用法 57
 —— の副作用・安全性 57
 —— の有効性 56
- IFN γ 遊離試験 230

immune reconstitution
inflammatory syndrome (IRIS) 72

in vitro fertilization (IVF) 280

INFORMS 試験 165

interferon-gamma release
assay (IGRA) 230

International Pediatric MS
Study Group (IPMSSG) による
小児中枢神経系脱髄疾患の暫定的
な疾患定義 23

IVIg
——, 再発性 MOGAD の治療 201
—— の寛解期再発抑止効果 52
—— の急性期治療 52
—— の作用機序 52
—— の実施法 53
—— の障害進行抑止効果 52
—— の治療目的 52
—— の副作用・安全性 53
—— の有効性 52
IVMP
——, 急性増悪期に対する 150
——, 小児 MS 患者への 185
—— の主な副作用 44

J

JCV 抗体と PML 発症リスク 179
JCV 抗体陽性 MS の治療方法 179

M

McDonald 診断基準 2017 19
—— : CIS における MRI による
DIS・DIT の基準 20 表
—— : RRMS の診断基準 19 表
MD の診断基準 19
microcystic macular edema
(MME) 223
Minimal Assessment of
Cognitive Function in MS
(MACFIMS) 189, 219

MIRROR 試験 76
Modified Fatigue Impact Scale
(MFIS) 256

Modified Water Swallowing
Test (MWST) 284

MOG 抗体 11
—— の陰転化 201

MOG 抗体検査 29

MOGAD 11
—— に対する再発予防 122
—— の疫学 11
—— の急性増悪期治療 150
—— の検査所見 11
—— の視覚異常への治療 267
—— の認知機能障害 263
—— の病因 12
—— の病理 12
—— の臨床像 11

MOGAD の診断基準 29, 30 表
——, 支持的臨床画像的特徴 31
——, その他の注意事項 31
——, 他疾患の除外 31
——, 脱髄の中核的臨床事象 29

molecular mimicry 9
motor evoked potential (MEP) 241

MRI
—— の撮影頻度 214
—— の撮像方法 214

MS 4
—— の MRI 所見としての予後不
良因子 207
—— のうつづ薬物療法 260
—— の疫学 4
—— の過活動膀胱 250
—— の急性増悪期治療 150
—— の検査所見 4
—— の抗うつ治療 260
—— の視覚異常への治療 267
—— の自然経過からみた予後不良
因子 206

—— の人口統計学および環境的
要因における予後不良因子 206
—— のための記憶リハビリテー
ション 264
—— のための神経心理リハビリ
テーション 264
—— の長期予後 153
—— の治療目標 158
—— の認知機能障害 263
—— の認知機能障害への DMD
の効果 263
—— のバイオマーカーとしての予
後不良因子 207
—— の排尿障害 250
—— の病因 5
—— の病理 5
—— の予後不良因子 206
—— の臨床経過の推移における予
後不良因子 206
—— の臨床像 4
—— の臨床的要因における予後不
良因子 207
—— への DMD, 開始時期 156
—— への DMD, 開始方法 158

MS の診断基準
——, McDonald 診断基準 2017 19
——, 厚生労働省の 19, 20 表
—— を用いる際の注意点 21

MS 由来の核間麻痺における複視の
対症療法 267

MS Functional Composite
(MSFC) 209
MS Quality of Life
Questionnaire-54 (MSQOL-54) 209

MSBase 170

multimodality evoked potential
(MuEP) 242

multiphasic ADEM (MDEM) 13, 33

multiplanar reconstruction
(MPR) 215

N

N-MOMentum 試験 93
NEDA 21, 189
NMOSD 7
—— に対する IAPP の有効性 48
—— の red flags (NMOSD として
非典型的な所見) 27 表
—— の疫学 7
—— の急性増悪期治療 150
—— の痙縮 245
—— の検査所見 8
—— の再発予防 196
—— の視覚異常への治療 267
—— の診断基準 26
—— の長期予後 153
—— の認知機能障害 263
—— の発症と関連がある遺伝子多
型 8
—— の病因 8
—— の病理 9
—— の臨床像 7
NMOSD 国際診断基準 26, 26 表
NMOSD 診断基準, 厚生労働省の
21, 189
no evidence of disease activity
21, 189
non-responder 189
NOVA 試験 72
Nrf2 66
nuclear factor (erythroid-derived
2)-related factor 2 66
NUDT15 遺伝子多型 83, 230
Numerical Rating Scale (NRS)
209

O

OCLEA® 267
ocrelizumab, PPMS に対する効
果 164

OLYMPUS 試験 165
open-ring enhancement 4
OPERA I/II 試験 21
optical coherence tomography
(OCT) 206, 223
ORATORIO 試験 22, 164
ovoid lesion 4

P

paramagnetic rim 4
PDE₅ 阻害薬 253
PE 150
perivenous demyelination 14
phase-sensitive inversion
recovery (PSIR) 215
phosphodiesterase-5 阻害薬 253
PIRA 21
PML
——, イネビリズマブ 93
——, シボニモド 79
——, ナタリズマブ 72
PP
—— の実施方法 49
—— の副作用 49
—— の有効性 48
PPMS
—— の診断 22
—— の治療方法 164

PRES
——, S1P 受容体調節薬 79
——, フィンゴリモド 64
PREVENT 試験 86
PR-fampridine 260
PRIMS 研究 270
Processing Speed Test (PST)
219
progression independent of
relapse activity 21
PROMiSe 試験 164

Q

QOL の評価方法 209

Quantification of Optic Nerve
and Spinal Cord Impairment
(QOSI) 209

R

recurrent ADEM 13
relative afferent pupillary
defect (RAPD) 222
Repetitive Salvia Swallowing
Test (RSST) 284
RIN-1/2 試験 96
RNFL の菲薄化 12, 206, 223
RRMS
—— に対する IAPP の有効性 48
—— に対する IVIg の有効性 52
—— の DMD 導入, 診断早期
114
—— の治療アルゴリズム 194

S

S1P 受容体 63
S1P₁ 79
SA-307JG 試験 90
SA-309JG 試験 90
sacral neuromodulation 250
SAkuraSky 試験 90
SAkuraStar 試験 90
SARS-CoV-2 ワクチン接種の注意
点 238
SDMT 219
SENTINEL 研究 263
Short-Form 36-Item Health
Survey (SF-36) 209
SIENA 217
SIENAX 217
SNM 250
somatosensory evoked
potential (SEP) 241
SPMS
—— に対する オファツムマブ の効
果 118

—— に対するシボニモドの効果	Timed Up and Go Test	284	videofluoroscopic examination	
118	TRANSFORMS 試験	63	of swallowing (VF)	284
—— の診断	TREAT-MS 試験	159	visual evoked potential (VEP)	
—— の治療方法	tumefactive demyelination	16	223, 241	
super antigen	9			
T	V		W	
T 字杖 (一本杖)	videoendoscopic examination		wearing-off symptoms	72
286	of swallowing (VE)	284		
teriflunomide, 妊娠希望				
177				

和文

あ

アウトカム
—— としての重要性の等級スケール 112 表
—— の採用 112
アクロレイン 83
アザチオプリン
——, NMOSD の再発予防 196
——, 遺伝毒性 177
—— の副作用 83, 230
アボネックス® 58

い

医原性 PML 72
痛み 247
—— に対する薬物療法 247
—— の治療法・対処法 247
一次性疲労 256
イチヨウ葉 263
イネビリズマブ 101
——, NMOSD の再発予防 196
—— の作用機序 93
—— の使用法 94
—— の副作用・安全性 93
—— の有効性 93
医療費控除 106
インフュージョンリアクション 93, 97

う

ウートフ現象 4
—— の周知 234
ウェアリングオフ現象 72
ウォッシュアウト期間 192
うつ 260
運動習慣 233
運動誘発電位 241
運動リハビリテーション療法 256
運動療法 284

え

エクリズマブ 101
——, NMOSD の再発予防 196
—— の作用機序 86
—— の使用法 87
—— の副作用・安全性 86
—— の有効性 86
嚥下造影検査 284
嚥下内視鏡検査 284

お

欧州神経学会 → EFNS をみよ
黄熱ワクチン接種の注意点 238
黄斑厚の菲薄化 223
オキシブチニン 250
オクルア® 267
オクルーダーレンズ 267
オフアツマブ 100
——, SPMS に対する効果 118, 161
—— での治療開始 114
—— の作用機序 76
—— の使用法 77
—— の副作用・安全性 77
—— の有効性 76

か

外眼筋への A 型ボツリヌス筋注 267
外骨格型口ボット 286
介護保険 106
改訂水飲みテスト 284
可逆性後白質脳症症候群 → PRES をみよ
下肢装具（短下肢装具など） 286
簡易疼痛質問票 209
眼科的検査の方法 222
患者安全性カード 87
感染後 ADEM 14
感染症の管理方法 226
眼底検査 222

き

季節性インフルエンザワクチン接種の注意点 238
機能的電気刺激 284, 286
機能別障害度 (functional system : FS) の評価基準 211 表
急性横断性脊髄炎 2
急性増悪期治療の長期予後への影響 153
急性増悪時の治療の保険適用 102
禁煙指導 233
筋力トレーニング 284

く

クリトリス真空吸引装置 253
クリプトコッカス性髄膜炎 64
車椅子 286

け

経口避妊薬 280
—— の影響 280
経口副腎皮質ステロイド薬, NMOSD の再発予防 196
経肛門的洗腸療法 250
痙縮 244
—— に対する A 型ボツリヌス毒素注射 244
—— に対するバクロフェン髄注 244
—— に対する理学療法 244
—— の管理 283
—— の治療法・対処法 244

軽症高額 103, 105
月経異常 230
血漿浄化療法 → PP をみよ
血漿免疫吸着療法 → IAPP をみよ
限界フリッカ値 222
言語聴覚療法 284
検査の保険適用 102

こ

高額療養費制度 106

口腔カンジダ 230
抗体依存性細胞傷害 76
抗認知症薬 263
高齢 MS 患者 116
コエンザイム Q10 260
ゴールドマン視野検査 222
国内外における MS に対する DMD
の妊娠・授乳中の使用についての
添付文書などの情報 174 表
ゴナドトロピン放出ホルモンアゴニ
スト 280

さ

再発 NMOSD の再発予防 196
再発活動性と無関係な症状進行
21
再発性 MOGAD の治療 201
再発予防中の合併症に対する予防法
229
再発予防, 妊娠可能年齢の女性 MS
患者 167
再発予防薬の医療費 103
作業療法 283
サトラリズマブ 101
——, NMOSD の再発予防 196
—— の作用機序 90
—— の使用法 91
—— の副作用・安全性 90
—— の有効性 90

し

視覚誘発電位 223, 241
弛緩性膀胱に伴う排出障害 250
子宮頸癌予防ワクチン接種の注意点
238
シクロスポリン, NMOSD の再発
予防 197
シクロホスファミドの副作用 83
自己注射補助器具 57
自己免疫疾患(神経系の自己免疫疾患を
除く)を合併した MS の治療方法
181

矢状断 3D 多断面再構成法 215
視神経脊髄型 MS 2
視神経乳頭腫脹 222
疾患活動性が認められない状態
→ NEDA をみよ
しびれ 247
—— の治療法・対処法 247
シボニモド 100
——, SPMS に対する効果
118, 161
——, 妊娠中の使用が禁忌
167, 171
—— の禁忌 80
—— の作用機序 79
—— の使用法 80
—— の副作用・安全性 79
—— の有効性 79
社会資源 105
斜視手術 267
視野障害 222
射精遅延 177
就労継続 108
就労支援機関, さまざまな 109 図
就労についての相談先 108
出産後
—— の再発リスク 277
—— の診療 277
出産による症状・経過への影響
270
授乳による症状・経過への影響
270
障害者雇用促進法改正法 108
障害者総合支援法 105
障害者手帳 105
障害年金 106
小静脈周囲性脱髄 14
小児 ADEM の診断基準(2012 年
IPMSSG) 33
—— を用いるにあたっての注意
33
小児 MOGAD の臨床像 40

小児 MS
——, DMD の選択 185
——, DMD の有効性判定 186
——, 急性増悪期の治療 185
—— の再発・進行の定義 24
—— の診断基準 23
—— の診断基準を用いるにあつ
ての注意 23
—— の病型 24
—— の臨床像 40
小児 NMOSD の臨床像 40
小児中枢神経系炎症性脱髄疾患診断
のアルゴリズム 39, 39 図
小児慢性特定疾病対策事業 105
小脳顆粒細胞障害 72
傷病手当金 106
食事指導 234
シルデナフィル 253
神経心理リハビリテーション, MS
の認知機能障害 264
神経生理検査の方法 241
神経節細胞層の菲薄化 223
尋常性痤瘡 230
身体障害の評価方法 209
振動インソール 286
心理療法 284

す

推奨文, 推奨度の決定 113
推奨文の投票に用いた同意度 113
水中運動療法 284
ステロイド性骨粗鬆症 44, 229
ステロイド精神病 230
ステロイドミオパチー 230
ステロイド離脱症候群 230

せ

生活指導 233
性機能障害 177, 253
生殖補助医療 270, 280
精神症状 260
生物学的製剤 120

性ホルモン製剤 280
性欲低下 177
仙骨神経刺激療法 250
潜在性結核感染症 230
全身振動療法 283
選択的セロトニン再取り込み阻害薬

260

そ

装具 286
相対的瞳孔求心路障害 222
ソフトロボットグローブ 286
ソリフェナシン 250

た

体外受精 280
対光反応 222
第三脳室幅 217
带状疱疹 230
带状疱疹ワクチン接種の注意点

238

体性感覚誘発電位 241
多脚杖 286
タクロリムス
——, NMOSD の再発予防 196
—— の副作用 83
多相性 ADEM 13, 33
タダラフィル 253
多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017 2
多発性硬化症治療ガイドライン 2010 2
多毛症 230
多モダリティー誘発電位 242
単純血漿交換療法 48

ち

地域両立支援推進チーム 108
蓄尿障害 250
中枢運動伝導時間 242
中枢感覚伝導時間 241

中枢神経系炎症性脱髄疾患
—— と鑑別が必要な疾患 36 表
—— において保険適用のある主な検査 102 表
—— の red flags 36 表
中枢神経系炎症性脱髄疾患診断のアルゴリズム 35 図
—— を用いるにあたっての注意

34

聴覚脳幹反応 241

て・と

低用量経口避妊薬 280
特発性 ADEM 14
特発性視神経炎 2
ドネペジル 263
トレッドミルトレーニング 284

な

ナタリズマブ 100
——, JCV 抗体価 179
——, 小児 MS 患者への 187
——, 妊娠中の MS 再発抑制 170
—— での治療開始 114
—— の作用機序 71
—— の適応 73
—— の投与 74
—— の副作用・安全性 72
—— の有効性 71
ナタリズマブ治療開始前の準備 73
ナタリズマブ治療中の PML 推定発現率 73 図
ナタリズマブ投与中の患者モニタリングのアルゴリズム 74 図
ナタリズマブ投与中のフォローアップ 74

難病

—— の患者に対する医療等に関する法律 105
—— の就労支援 109
難病相談支援センター 108

に

二次性疲労 256
二重濾過血漿分離交換療法 48
日光浴 233
日本で使用可能な MS に対する DMD 99 表
日本で使用可能な NMOSD に対する生物学的製剤 101 表
ニューモシスチス肺炎 230
ニューロフィラメント軽鎖 217
妊娠可能年齢の女性のパートナーがいる MS 患者の治療の注意点

177

妊娠可能年齢の女性 MS 患者の再発予防 167
妊娠高血圧症候群のリスク, NMOSD の 271
妊娠・授乳期間中
—— の MS の再発予防 170
—— の再発における検査・治療

274

妊娠中
—— の MRI 275
—— のガドリニウム投与 275
—— の使用が禁忌の DMD 167
妊娠による症状・経過への影響

270

認知機能障害 263
認知機能の評価法 219
認知行動療法 284
妊孕性, NMOSD の 271

の

脳萎縮
—— の評価法 217
—— の予測バイオマーカー 217
脳梁インデックス 217

は

肺結核 230
排便障害 250
白内障 230

バクロフェン髄注 244
播種性帯状疱疹 64
バランスウェア 286
バランス訓練 284
パロキセチン 260
反復唾液嚥下テスト 284
ハンフリー視野検査 222

ひ

光干渉断層計 206, **222**
微細嚢胞黄斑浮腫 223
ビタミンD濃度低下 233
ヒトパピローマウイルス 238
肥満改善 234
ピラティス 284
疲労・倦怠感 256
—— に対するDMD 257
—— の治療法・対処法 256

ふ

フィンゴリモド 99
——, JCV 抗体価 179
——, 小児MS患者への 186
——, 妊娠中の使用が禁忌
167, **171**
—— の作用機序 63
—— の使用法 64
—— の副作用・安全性 64
—— の有効性 63
フードテスト 284
複合ホルモン避妊薬 280
福祉制度 105
副腎皮質ステロイド薬
——, 再発性MOGADの治療 201
—— 治療に伴う予防可能な合併症
229
—— の使い方 46
—— の副作用・安全性 44
—— の有効性 43
副腎皮質ステロイド薬パルス療法
150
——, 妊娠中の再発時 274

副腎不全 230
プリズム眼鏡 267
へ
ベタコネクト™ 57
ベタフェロン® 皮下注用 960 万国
際単位 56
ヘルペス脳炎 64
片眼遮蔽 267

ほ

保険適用, 検査・治療などの 102
歩行器 286
歩行補助杖 286
補助具 286
ホスホジエステラーゼ5阻害薬
253
補体依存性細胞傷害 76
勃起障害 177, **253**
ホルモンパッチ剤 280

ま

満月様顔貌 230
み・む
ミコフェノール酸モフェチル
——, NMOSDの再発予防 197
——, 再発性MOGADの治療 201
—— の副作用 83
ミトキサントロンの副作用 83
ミラベグロン 250
無症候性PML 72

め・も

メスナ 83
メトトレキサートの副作用 83
メマンチン 263
免疫再構築症候群 72
免疫抑制薬
—— の使用法 83
—— の副作用・安全性 82

—— の有効性, MOGADの再発
予防 82
—— の有効性, MSに対する 82
—— の有効性, NMOSDの再発
予防 82
網膜神経線維層 → RNFLをみよ

や・ゆ

薬剤惹起性うつ病 260
有酸素運動 284
有痛性強直性攣縮 4

り

理学療法 244, **283**
リツキシマブ 101
——, NMOSDの再発予防 196
——, 再発性MOGADの治療 201
—— の作用機序 96
—— の使用法 97
—— の副作用・安全性 97
—— の有効性 96
リバスチグミン 263
リハビリテーション
—— の種類 283
—— の方法 283
—— の保険適用 99
硫酸亜鉛 260
療養 108
緑内障 230

れ

冷却ベスト 286
レルミット徴候 4, 234

ろ

ロービジョンケア 267
ロフストランドクラッチ 286

わ

ワクチン接種後ADEM 14
ワクチン接種の注意点 237