

多発性硬化症の治療

太田 宏平

IRYO Vol. 62 No. 9 (505-510) 2008

要 旨

多発性硬化症：multiple sclerosis (MS) の治療は、再発時の急性期治療と再発予防を目的とした慢性期の治療に分けられる。前者には、ステロイドパルス療法が用いられ、後者にはインターフェロンベータ (IFN β) などの免疫調節療法が広く行われている。とくに免疫調節薬による発症早期からの治療が重要である。対症療法として神経痛や排尿障害などの神経症状に対する治療を行う。さらに再発回数が多い、既存治療無効、進行性など難治性の MS に対してはミトキサントロンなどの免疫抑制薬が選択されることもある。しかし、これらの治療でも効果不十分の場合も多く、現在、多くの薬剤の臨床試験が進行中である。数年先にはこれらのいくつかが治療薬として使用可能となり、MS 治療の進展が期待されている。

キーワード 多発性硬化症, ステロイドパルス療法, インターフェロンベータ, 免疫調節療法, 対症療法

はじめに

多発性硬化症：multiple sclerosis (MS) はステロイドパルス療法といくつかの免疫抑制薬やインターフェロンベータ (IFN β) などでその臨床経過を変化させることからわかるように、その病因として免疫学的機序が関与する疾患である。本疾患にはいくつかの病型があって、主として大脳に病変をみとめるものを通常型 (または古典型) MS：conventional MS (CMS) と呼び、視神経と脊髄に障害が局限するものをいわゆる視神経脊髄型 MS：optic spinal MS (OSMS) という。本邦をはじめアジア地域では OSMS の割合が高いとされていた。

一方、MS とは別に Devic 病と呼ばれていた視神

経脊髄炎：neuromyelitis optica (NMO) がある。その臨床的特徴は OSMS と類似点が多く、これまで幾度となく MS との異同が議論されてきた¹⁾⁻³⁾。時には重症な視神経炎や横断性脊髄炎をとめない NMO が強く疑われる患者も MS と区別されず治療が行われていた。しかし、近年、NMO では、NMO-IgG/抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の存在が高頻度にみとめられることが判明し⁴⁾⁵⁾、他方 MS ではこの抗体がみとめられず、NMO と MS は別の疾患であるとの考え方が支配的になりつつある⁶⁾⁷⁾。

本邦では2004年、日本神経治療学会、日本神経免疫学会合同で神経免疫疾患治療ガイドラインが作成された⁸⁾。その中で MS が取り上げられ、国内で使用可能な薬剤ごとのエビデンスを中心に解説が加えられている。しかし、前述したように NMO が一つ

東京理科大学 理学部, 東京女子医科大学 神経内科
別刷請求先: 太田宏平 東京理科大学 理学部 〒162-8601 東京都新宿区神楽坂1-3
(平成20年6月30日受付, 平成20年9月12日受理)

Treatment of Multiple Sclerosis
Kohei Ota

Key Words: multiple sclerosis, steroid pulse therapy, interferon beta, immunomodulating therapy, symptomatic therapy

の疾患単位として注目をあび、その治療の報告も年々増加している。この点をふまえ、昨年、免疫性神経疾患に関する調査研究班を中心に新たにMS治療ガイドライン作成作業が開始され、今年中には公表される予定である。

この項では、MSの治療について概説するが、薬剤の具体的な使用法や有効性については参考文献であげたガイドラインなど⁸⁾⁹⁾を一読することを勧める。

早期治療の重要性

MSはその再燃・寛解を示す臨床的特徴から未治療でも自然軽快を示す。また、病巣の蓄積の少ない発症早期では治療の必要性を患者も医師も実感できないことが多い。そのためMRIでは臨床症状を凌駕する多くの病巣を示すが、手足の麻痺やしびれなど神経症状として認識されず、進行してから専門医を受診する場合も少なくない。発症早期の再発程度と中長期の重症度は相関があり、また、軸索障害や脳萎縮の進行は発症当初からみられるとの報告もあり、以下に述べるIFN β など再発予防のための積極的な治療が勧められる。さらに視神経炎や脊髄炎など臨床的に一つの症状のみを呈するclinically isolating syndrome (CIS)であってもMRIにより脳病巣が確認される場合には、将来MSになる可能性が高い。IFN β を用いた臨床試験ではCISからMSへの進展阻止も証明され、CISの時期での治療開始も強調されている。

MSの治療

MSの治療には、再発時のステロイドパルス療法などの急性期治療と寛解期における再発予防を目的とした免疫調節療法がある。また、神経痛や排尿障害など神経症状に対する対症療法が併用される。再発頻度、障害の程度や神経症状の出現は患者により異なり、必ずしも標準的な治療のみで対応できるわけではなく、むしろ、一人ひとりの病気の特徴を把握し臨機応変に治療内容を変えることも必要である(図)。

A. 急性期治療

1. ステロイドパルス療法

再発時に大量のステロイドを短期間で投与するステロイドパルス療法はすでに20年以上の歴史があり、再発期間を有意に短縮するが、その後の再発予防や進行抑制などの長期効果については証明されていない。さらに投与量や投与回数には幅があり、実際には患者の経過や治療反応性などにより、それぞれ適切と思われる方法で治療が行われる。副作用は併用療法により対応可能である。

2. 血液浄化療法

血液浄化療法は全血漿を交換する単純血漿交換療法と主にグロブリン分画の除去を目的とした、二重膜濾過法や免疫吸着療法に大別される。ステロイドパルス療法が無効の場合や何らかの理由でステロイドパルス療法が実施できない場合にこの治療が考慮される。しかし、MSの再発や進行の抑制効果は明らかでない。

B. 再発予防、進行抑制(寛解期、慢性期)の治療

1. 経口ステロイド

寛解期のステロイド治療は急性期のステロイド治療と同様に再発の阻止効果は明らかでないため、寛解期はステロイドの休薬が原則である。しかし、再発多発例やステロイド依存例では少量のステロイド治療を試みる時もある。また、脊髄炎や視神経炎の反復する例でステロイド依存を強く実感させられる場合はNMOの可能性もあり抗AQP4抗体測定や画像診断を積極的に行い、診断を確定する。

2. IFN β

IFN β は抗ウイルス作用を有する生理活性物質として同定されたが、その後、抗腫瘍作用や免疫調節作用が知られている。MSでの作用機序として

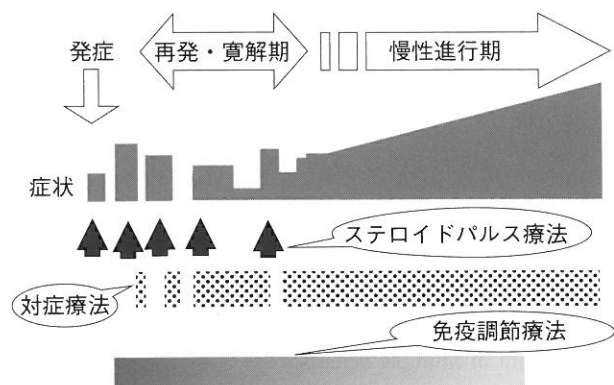


図 臨床経過と薬物治療

は、1)低下している免疫抑制機能の回復、2)IFN γ による抗原提示細胞上のMHC class II抗原の発現抑制、3)流血中リンパ球の組織移行阻止、などが指摘されている。副作用の頻度は高く、発熱、悪寒、筋痛、倦怠感、頭痛などの感冒様症状に加え、注射部位の発赤、硬結、疼痛、皮膚潰瘍などの皮膚症状はほとんどの患者で経験される。加えて肝機能障害、血球減少症、抑うつなどの報告がある。感冒様症状は治療開始後数カ月で軽快することもあり、また、非ステロイド抗炎症薬の併用で多くの場合、継続可能である。そのためIFN β の使用にあたっては注意深い観察ときめ細かい患者指導が必要である。また、IFN β に対する中和抗体により効果の減弱も指摘されINF β の無効例や効果減弱例で中和抗体が上昇する場合はその使用を見合わせる。MSでは以下に述べる2種類のIFN β 製剤が使用される。また、NMOでのIFN β の効果は明らかでない。むしろ悪化を示した報告もあり、IFN β の投与は慎重に検討されなければならない。

1) IFN β 1b

INF β 1bは天然型IFN β の17位のシステインをセリンに置き換えた組み換え蛋白で糖鎖を有していない。1993年、北米で再発寛解型MSに対するINF β 1bの有効性に関する臨床試験がはじめて実施された。その結果、2年の治療期間中、年間再発率はプラセボ群(1.3回/年)に対しIFN β 1b低容量群(1.2回/年)や高容量群(0.8回/年)では容量依存的に減少した。また、脳MRIでの病巣面積は治療開始3年後にはプラセボ群で15%の増加を示すが、高容量群で9.3%の減少をみとめ、さらにガドリニウム造影病巣数の著明な減少をINF β 1b投与群でみとめた。その後、本邦を含む複数の臨床試験で同様の結果が確認され、MSの再発予防の標準的治療の一つとなっている。

2) IFN β 1a

IFN β 1aもIFN β 1bと同様、組み換え蛋白であるが、アミノ酸配列は天然型IFN β と同じであり、かつ糖鎖を有している。製剤としては筋注製剤のアボネックス®と皮下注製剤のレビフ®の2剤があるが、本邦では前者が承認、使用されている。IFN β 1aの臨床試験の成績は1996年に報告されたが、再発寛解型MSに対し2年間の投与で再発率の減少(プラセボ群0.9回/年に対しIFN β 1a投与群0.6

回/年)やMRIでガドリニウム造影病巣数や病巣面積の減少をみとめた。また、IFN β 1aとIFN β 1b両剤の臨床効果を直接比較した限定的な臨床試験では投与量、投与回数の多いIFN β 1bが勝ると報告されたが、大規模な後ろ向きコホート研究では他剤に比べ明らかに高い有用性を示すIFN β 製剤はみとめられず、治療継続性でより優位に立つIFN β 1aの市場占有率は低い。

3. その他の免疫調節治療

1) glatiramer acetate

4個のアミノ酸(L-アラニン、L-グルタミン、L-リジン、L-チロシン)をランダムに組み合わせ合成したポリペプチドで、髄鞘のミエリン塩基性蛋白と交差反応性を有する。主に髄鞘障害性T細胞の機能を調節していると考えられている。1994年の有効性に関する臨床試験ではglatiramer acetate投与群(連日、皮下注)で症状進行の遅延と再発率の減少(プラセボ群1.7回/年に対しglatiramer acetate投与群1.4回/年)が有意にみとめられた。現在、欧米を中心に市販されMSの治療に用いられている(本邦では未承認)。

2) 免疫グロブリン静注療法

免疫グロブリン静注療法: intravenous immunoglobulins (IVIg)は比較的大量の免疫グロブリンを投与することにより免疫機構を修飾し自己免疫疾患や炎症性疾患において治療効果を示すと考えられている治療法である。1980年代初頭に特発性血小板減少性紫斑病においてIVIgの有効性が報告され、その後、他の自己免疫疾患や炎症性疾患でも投与が試みられている。神経疾患での臨床応用はギラン・バレー症候群などの免疫性ニューロパシーを対象に大規模な臨床試験が実施され有効性が確認された。その後、欧州を中心に行われた再発寛解型MSに対するIVIgの臨床試験で有効性が証明され、現在、本邦でも再発の多いMS患者を対象に臨床試験が進行中である。

3) natalizumab

T細胞膜上の接着因子である α 4 β 1インテグリンに対するモノクローナル抗体で、T細胞の血管外遊走を阻止することで効果を発現する。当初の臨床試験では再発性MSにおいて、IFN β を上回る年間再発率の低下(68%)と障害の持続的進行の減少が

みとめられ、2004年には米国で治療薬として承認された。しかし、まもなく重篤な感染症である進行性多巣性白質脳症：progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) の合併が報告され、その使用が停止された。その後の多数例での natalizumab 単独使用の臨床試験では PML の発症はみとめず、また、その強力な有効性から単独使用という条件で再承認され現在に至っている。現在、本邦では臨床試験の計画が考慮されている。

4. 免疫抑制薬

これまで MS で有効性が確認されている免疫抑制薬はアザチオプリン、シクロフォスファミド、ミトキサントロンなどがある。重症例や他の薬剤でコントロールが不十分な場合にこれらの免疫抑制薬による治療が選択される。とくに近年、難治性（再発回数が多い、既存治療無効、進行性）MS に対するミトキサントロンの有効性が注目を集めている。これら免疫抑制薬の効果は複数の臨床試験で明らかであるが、しかし、忍容性や長期の有害性（悪性腫瘍）の問題もあり、その投与は個々の患者ごとに十分に検討される必要がある。また、これらの治療は医療保険適応外使用であり、治療施設における倫理委員

会の承認など慎重な手続きを経て実施される事例が増加している。

C. 対症療法

MS では再発を繰り返すたびに障害部位に起因する神経症状や後遺症としてみられる症状も多彩になるが、たとえば痙縮、疼痛、発作性神経障害、疲労、排尿障害など種々の症状に対しては対症療法が併用される（表）。

リハビリテーション

視力障害と脊髄障害による運動麻痺が MS 患者の日常生活の質を損なう二大症状である。運動麻痺に対するリハビリテーションは短期的には有効との報告もあるが、長期効果は不明である⁹⁾。

MS 診療における看護のポイント

欧米では MS の有病率は本邦の10倍以上であり、多くの MS 患者が通院する MS クリニックや MS

表 多発性硬化症の症状に対する対応

	薬物療法	非薬物療法	備 考
痙 縮	バクロフェン チザニジン ダントロレン ベンゾジアゼピン	軽い運動 ストレッチ	
脱 力	ジアミノピリジン	リハビリテーション	
痛 み 発作性神経障害	抗てんかん薬 (カルバマゼピン, ガバペンチン, リボトリールなど) 抗うつ薬		
疲 労	アマンタジン 抗うつ薬	適度な運動 活動と休息	
排尿障害	抗コリン薬 (オキシブチン, トルテロジンなど) 三環系抗うつ薬 (イミプラミンなど)	アルコール, カフェインを避ける 飲水管理	尿閉などの尿道過活動に 対しては尿道抵抗を低下 させるために α アドレナ リン遮断薬 (ウラビジル など) や自己導尿
性機能障害	ホスホジエステラー ゼ阻害薬	カウンセリング	

センターがあり、そこではMSの診療に精通した看護師（MSナース）が活躍している。

本邦においてもIFNの自己注射が保険適応となり、導入のための教育、注射手技の習得指導、IFN治療中の症状や副作用の定期的観察、患者の種々の疑問や問題点の解消のための面接や助言など、あらゆる場面で看護師と連携をとり診療する機会が増している。個々の患者に対し、診察室では多くの時間を割くことのできない現状では、このようなチーム医療は患者にとっても非常に有益である。筆者が主にMS診療を行っている施設では、MSの勉強会などを通じ多くの看護職員に興味を持っていただき、外来でのIFN導入や日々のMS患者の診療で大きな役割を果たしていただいている。

MSは若年から成年の（女性）患者が多く、時には入院を必要とするような再発を繰り返すが、病気の再発や進行は就学や就職に大きな問題として患者にふりかかる。女性であれば出産や育児などもより大きな悩みとなりかねない。肉体的な障害はもちろんのこと将来の見通しなどを考えると患者の精神的なストレスは大きい。日頃からMS診療チームとして患者をサポートすることで、これらの不安の解消に努めなければならない。また、最近ではインターネットを通じ、多くの情報に患者自身が接することが可能となったが、逆に多すぎる知識に振り回されることもあり、より客観的で精度の高い情報を過度に不安にならないように患者に伝えることも重要である。

MSでは再発しても一刻を争うような緊急性は少ない。しかし、再発の多くは突然であり、急性期治療の重要性（たとえば神経炎など）は患者に熟知してもらおう。可能であれば再発時の受診方法や外来医師、看護師などへの連絡法も取り決めておけば、なお、よいであろう。重度の運動麻痺や尿路感染症などの合併症の治療が必要な場合、時には入院が勧められる。さらに急激な進行やステロイド治療への抵抗性がみられ他の免疫療法が適当と判断されるときには専門医のいる医療機関に依頼することも検討すべきであろう。障害がより高度となった場合、薬物療法を中心とした医療のみでは不十分であり、公的扶助を含めた支援体制の構築は有用である。

NMOの治療

NMOは最近になり疾患概念が整理されつつあるが、世界的にみればMSに比べ患者数は少ない。そのため治療に関する報告は限定的な臨床研究にとどまっており、NMO治療の最終レジメは今後の課題である。ここではこれまでNMOで推奨されている治療法について簡単に述べる。

1. 急性期治療

急性期治療としてはMSと同様にステロイドパルスが推奨されている。また、血液浄化療法の有用性も報告されている。とくにステロイド治療抵抗性や呼吸障害合併などの難治例、重症例には血液浄化療法は試みる価値はあり、より早期の実施が勧められている。

2. 再発予防

再発率が高く、より障害度の重いこの疾患では再発予防は重要である。前述したがCISでもNMO-IgG陽性の場合には再発率が高いことが指摘されており、早期からの治療が望まれる。経口ステロイドは実際によく用いられるが、通常は症状増悪時のステロイドパルス療法に引き続き、プレドニゾロンの服用が行われる。その投与期間や維持量についてはまだ、明らかではなく、確立した方法はない。視神経炎や脊髄炎の再発がステロイド減量中に、または中止後にみとめられ、ステロイドを離脱できない場合もよく経験される。Watanabeらによるステロイド治療の後ろ向き研究では、10mg/日が維持量の一つの目安として報告されている。さらに免疫抑制薬（アザチオプリン、ミトキサントロンなど）やrituximabの有効性の報告もある。また、少数例ではあるがミトキサントロンやミコフェノール酸モフェチルの有効性の報告もある。

3. 免疫調整薬

これまでNMOはMSと診断されIFN β や海外ではglatiramer acetateで治療が行われることも少なくなかった。これらの治療は有効であったとする報告もあるが、しかし、本邦においても、IFN β の使用により悪化例（再発頻度の増加、視神経、脊髄以外の脳病変の増加や巨大病変の出現）や無効例の報告が増加しており、NMOでのIFN β 治療は一層、

慎重でなければならない。

おわりに

IFN β の登場はこれまでのMSの治療を大きく変えた。しかし、IFN β は自己注射薬であり、身体的、心理的負担は大きい。また、IFN β の効果不十分の場合もままみられる。MSの有病率(約5-10/10万)は本邦ではそう高くないが、欧米ではその数が多い。また、これから社会を担う若年での発症ゆえにMS治療の必要性は高く、欧米を中心に数多くの臨床試験が進行中、ないしは計画されている。その中でも冬虫夏草の抽出成分をもとに本邦で合成された経口薬であるFY720 (fingolimod) が注目を集めている。FY720はリンパ球のスフィンゴシン受容体に作用し、リンパ球がリンパ節から末梢循環に出てくるところで阻害する。その結果、流血中リンパ球の減少を導きMS病巣での炎症を抑制すると考察されている。北米での第II相の臨床試験で50%以上の再発率の低下がみられ、さらに大規模な第III相試験の結果が待たれる。本邦でも現在臨床試験が進行中である。

その他、alemtuzumabやrituximabなどのモノクローナル抗体薬や高脂血症の薬であるスタチン製剤なども可能性のある薬剤として臨床試験が行われている。数年先にはこれらのいくつかが治療薬として使用可能となり、MS治療の進展が期待されている。

[文献]

1) O’Riordan JI, Gallagher HL, Thompson AJ et al. Clinical, CSF, and MRI findings in Devic’s neuromyelitis optica. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996 ; 60 : 382-7.

2) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O’Brien PC et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic’s syndrome). *Neurology* 1999 ; 53 : 1107-14.

3) 宮澤イザベル, 藤原一男, 糸山泰人. Neuromyelitis optica (Devic 病) と視神経脊髄型 MS. *脳神経* 2001 ; 53 : 901-10.

4) Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004 ; 364 : 2106-12.

5) Lennon VA, Kryzer TJ, Pittock SJ et al. IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473-7.

6) Jacob A, Matiello M, Wingerchuk DM et al. Neuromyelitis optica : Changing concepts. *J Neuroimmunol* 2007 ; 187 : 126-38.

7) Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF et al. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol* 2007 ; 6 : 805-15.

8) 斎田孝彦, 糸山泰人, 深澤俊行ほか. IV 多発性硬化症 (Multiple Sclerosis : MS) In : 日本神経治療学会・日本神経免疫学会合同神経免疫疾患治療ガイドライン委員会編. 神経免疫疾患治療ガイドライン. 東京 : 協和企画 ; 2004 : p123-51.

9) Nicholas R, Chataway J. 多発性硬化症. In : 葛西龍樹監訳. クリニカルエビデンス・コンサイス issue 16 日本語版. 東京 : 医学書院 ; 2007 : p880-7.

シリーズ掲載内容

- 第1回 多発性硬化症専門看護師をめざして
- 第2回 多発性硬化症患者の在宅支援の現状と問題点
- 第3回 メタボリックシンドロームの展望と看護
- 第4回 多発性硬化症の治療