

神経系指定難病の理解 ～よりよい支援を目指して～②



埼玉県マスコット
「コバトン」「さいたまっち」

埼玉県難病医療連絡協議会

はじめに

令和元年11月12日に、第15回埼玉県難病医療連絡協議会講演会として、埼玉県県民健康センター大ホールにおいて、「神経系指定難病の理解～よりよい支援を目指して～②」を開催いたしました。321名の医師、保健師、看護師、ケアマネージャー、相談員、介護職の方々に参加していただきました。昨年度の「パーキンソン病の最新情報～診断から治療まで～」、「プリオン病について」、「筋萎縮性側索硬化症」に引き続き、新しい情報にアップデートするために神経系難病そのものの話を取り上げました。

防衛医科大学校神経・抗加齢血管内科海田賢一先生に「重症筋無力症の診断と治療」、国立病院機構東埼玉病院神経内科鈴木幹也先生に「多系統萎縮症/脊髄小脳変性症の診療」、埼玉医科大学総合医療センター神経内科深浦彦彰先生に「多発性硬化症/視神経脊髄炎の診療-実臨床の現場より-」の講演をして頂きました。どの疾患も臨床の現場でも第一線に立っている先生方の話でしたので、とても興味深い内容であったと思います。一方、参加していただいた職種が幅広かったこともあり、演者の先生方には難しい講演であったかと思います。

事後アンケートの内容でも、興味深い内容でよく理解できたというものが多い反面、2回にわたって行って時間を取ったためもあってか、内容が少し難しかったという意見もかなりありました。ただ、理解の程度や仕方に差はあっても、それぞれの立場で、それぞれの職種で、必要な点に関して理解を示していただいている意見が多かったことは開催したものにとっては大きな喜びでした。いずれにしても、事後アンケートの自由記載はA4で15ページ、約23,000字に及び、参加された方たちが、この講演会に対してきちんと反応をして頂いたことは今後の継続へのエネルギーになったと思います。

このマニュアルが、当日の参加者の理解の補強となり、あらたな知識の発見につながれば幸いです。また、参加ができなかった、あるいは、参加しなかった関係者の方々の疾患への理解の助けになることも期待しています。

令和2年2月27日

埼玉県難病医療連絡協議会 会長

独立行政法人国立病院機構東埼玉病院 院長

正田良介

目 次

重症筋無力症の診断と治療.....	3
防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科 准教授 (現) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 教授 海田 賢一	
多系統萎縮症／脊髄小脳変性症の診療.....	19
国立病院機構東埼玉病院 神経内科 医長 鈴木 幹也	
多発性硬化症／視神経脊髄炎の診療－実臨床の現場より－	28
埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 准教授 深浦 彦彰	

重症筋無力症の診断と治療

防衛医科大学校 神経・抗加齢血管内科 准教授

(現) 埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 教授

海田 賢一

1. 重症筋無力症とはどんな病気？

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis ; MG) は、神経筋接合部 (末梢神経と筋肉のつなぎ目) において、筋肉側の受容体が自己抗体により障害され、神経と筋の間で伝達障害をきたす、自己免疫疾患です。平成27年1月1日施行の指定難病 (告示番号1～110) の一つとして、「難病の患者に対する医療等に関する法律 (難病法)」による医療費助成の対象となっている疾患です (病状の程度が一定程度以上の場合)。平成28年度医療受給者証保持者数は22,998人と報告されています。

重症筋無力症の症状は骨格筋の筋力低下が中心であり、運動の反復、持続によって出現し休息によって改善する易疲労性と、午後あるいは夕方に症状が悪化するという日内変動を特徴とします。発症時には7割以上の方に瞼が下がる眼瞼下垂という症状がみられます。物が二重にだぶって見える複視という症状も高頻度にみられ、その他にも重症度に応じて四肢の筋力低下や嚥下障害がみられます (表1)¹⁾。さて、このような筋力低下・運動麻痺はどここの障害で生じ

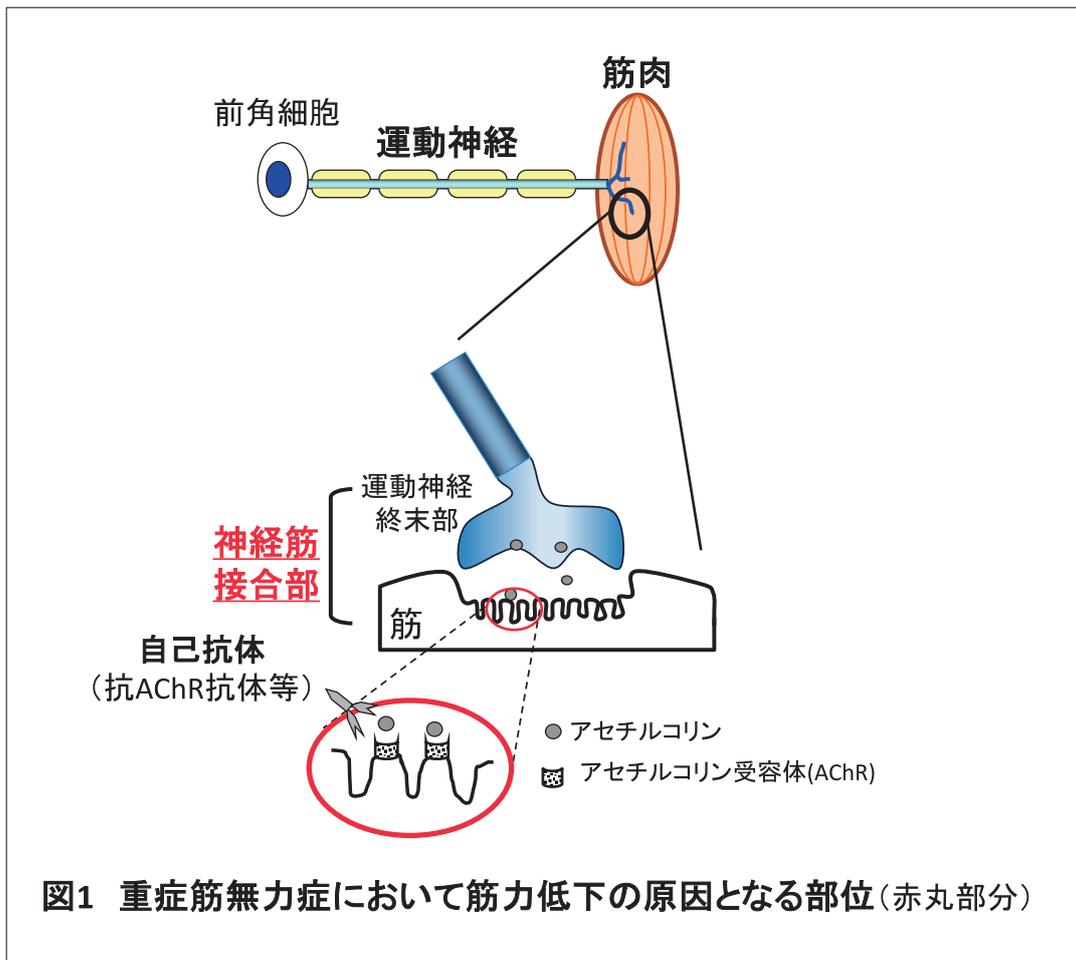
表1 重症筋無力症の初発症状

発症時の主な症状	頻度
眼瞼下垂	71.9%
複視	47.3%
四肢の筋力低下 (近位筋優位)	23.1%
球麻痺 (嚥下・構語障害)	14.9%
顔面筋	5.3%
呼吸困難	2.3%

その他に、咬筋障害、頸部筋力低下もみられることがある。

(Murai H, J Neurol Sci 2011;305:97-102)

るのでしょうか?ヒトでは、筋肉を動かすシステムは中枢神経で構成される中枢レベルと、末梢神経、神経筋接合部、および筋から成る末梢レベルに大別されます。この中で、重症筋無力症で見られる筋力低下は末梢レベルである神経筋接合部における信号伝達の異常によって生じます(図1)。この伝達異常は、神経筋接合部で筋側にあるアセチルコリン受容体(acetylcholine receptor; AChR)が自己抗体(抗AChR抗体)によって攻撃されて起こることがほとんどです。この抗体が関与する発症のメカニズムについては後述します。



近年の治療法の発達、改善によって重症筋無力症の患者さんが生命の危険にさらされることはほとんど無くなりました。それでもクリーゼ(crisis)と呼ばれる危険な状態が約1割の方に生じる可能性がありますので注意が必要です。これは、急速に生じた球麻痺、呼吸筋麻痺による呼吸不全の状態であり、人工呼吸器管理を要します。誘因として、感染(特に気道)、過労、手術、薬剤性などが知られています。重症筋無力症を発症してからの期間(罹病期間)が短いほど生じやすく、重症筋無力症発症後1年以内で7.7%、1~5年で3.8%、5年以上で2.9%の頻

度でクリーゼが生じることが知られています。手術後にクリーゼを生じる場合があることも知られており、球症状（構音障害、嚥下障害）を有すること、術前の呼吸機能が良くないことは危険因子であると考えられています。その他に重症筋無力症の23～32%に胸腺腫の合併がみられ、8～15%に甲状腺疾患、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなどの自己免疫疾患を伴うことが知られています^{1, 2)}。

患者さんの数ですが、我が国の2006年全国調査では15,100名で、有病率は10万人当たり11.8人でしたが、2018年の全国調査では29,210名となり、有病率は10万人当たり23.1人と増加傾向にあります¹⁾。これは高齢発症者の増加が関係していると考えられています。古いデータの比較となりますが、1987年の65歳以上の発症者の割合は7.3%ですが、2006年には16.8%に倍増しています¹⁾。男女比は1:1.7で女性にやや多く、発症年齢では女性が30～50歳台、男性は50～60歳台にピークがあります。一方、小児発症では5歳未満にピークがあることが知られています。

2. 重症筋無力症の病態・発症機序 ～病気が起こるメカニズム～

重症筋無力症が発症するメカニズムは少しずつ分かってきていますが、まだ不明な部分も少なくありません。一部では胸腺の異常が関与しており、男性の約30%、女性の20%に胸腺腫を合併します。抗AChR抗体陽性例の50%に胸腺過形成が、24%に胸腺腫がみられ、胸腺腫をもつ患者さんの30%が重症筋無力症を発症することが知られています。発症に関わる抗AChR抗体が産生される仕組みも、胸腺の過形成や胸腺腫に強く関係しています。重症筋無力症の80～85%に抗AChR抗体が陽性ですが、約5%に抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase ; MuSK) が陽性となります。略して「MuSK、マスク」抗体と呼ばれます。両抗体が同時に陽性となることはありません。抗AChR抗体陽性例の多くは胸腺異常と関連しますが、抗MuSK抗体陽性例では胸腺異常がありません。そのほか、約1%に抗低密度リポタンパク質受容体関連蛋白質4 (low density lipoprotein receptor-related protein 4 ; Lrp4) 抗体が陽性となりますが、他の神経疾患でもまれに陽性となることがあり、重症筋無力症における意義はよく分かっていません。

抗AChR抗体が神経筋接合部でアセチルコリン受容体に結合し筋力低下を生じるメカニズムとして3つの病的作用が考えられています。1つはAChRに結合してアセチルコリンが同受容体

に結合することを妨げる作用、2つめはAChRの分解を促進する作用、3つめは補体経路を活性化してAChRを破壊する作用です。抗AChR抗体はIgG抗体であり、そのサブクラスは補体を活性化させる力を持つIgG1またはIgG3ですが、抗MuSK抗体は補体を活性化できないIgG4サブクラスです。抗MuSK抗体は神経筋接合部の筋側にあるMuSKに結合してMuSKやLrp4の機能を障害し、結果としてAChRの機能を阻害することが推定されています。

3. 重症筋無力症の診断の実際

重症筋無力症の診断で最も重要な点は、症状の日内変動および易疲労性（筋肉の疲れやすさ）に気づくことです。最も多い初発症状は、物が二重に見えること（複視）、まぶたが下がってくる（眼瞼下垂）です。軽い眼瞼下垂では、まぶたが重い感じだけで、実際にはまぶたが下がっていないように見えますので注意が必要です。このような複視、眼瞼下垂が昼から午後、夕方にかけて目立ってくる（日内変動）、運転中や仕事に悪化しても（易疲労性）休息で改善する、といった訴えが繰り返してみられるようになれば重症筋無力症を疑います。眼の症状以外には、首が前に垂れてくる、食べ物を食べているうちに顎に力が入りづらくなったり飲み込みづらくなったりする、喋っているうちにろれつが回らなくなってくる、荷物の上げ下ろしをしているうちに手を挙げられなくなってくる、といった症状がみられることもあります。こ

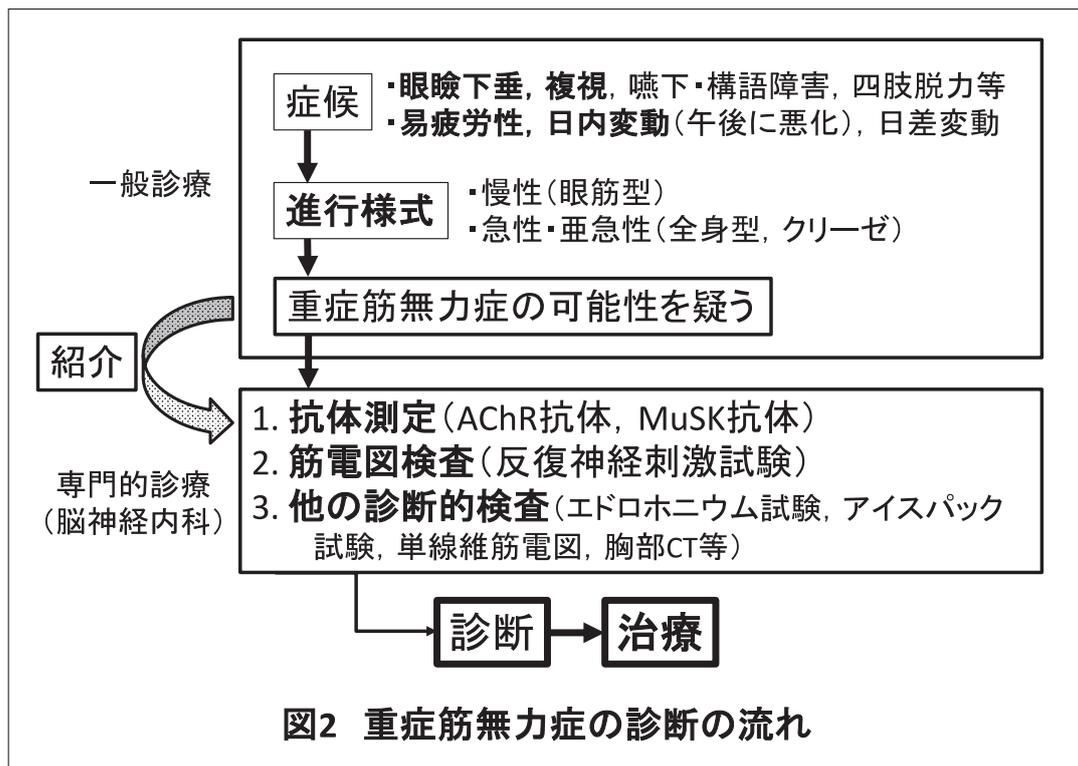
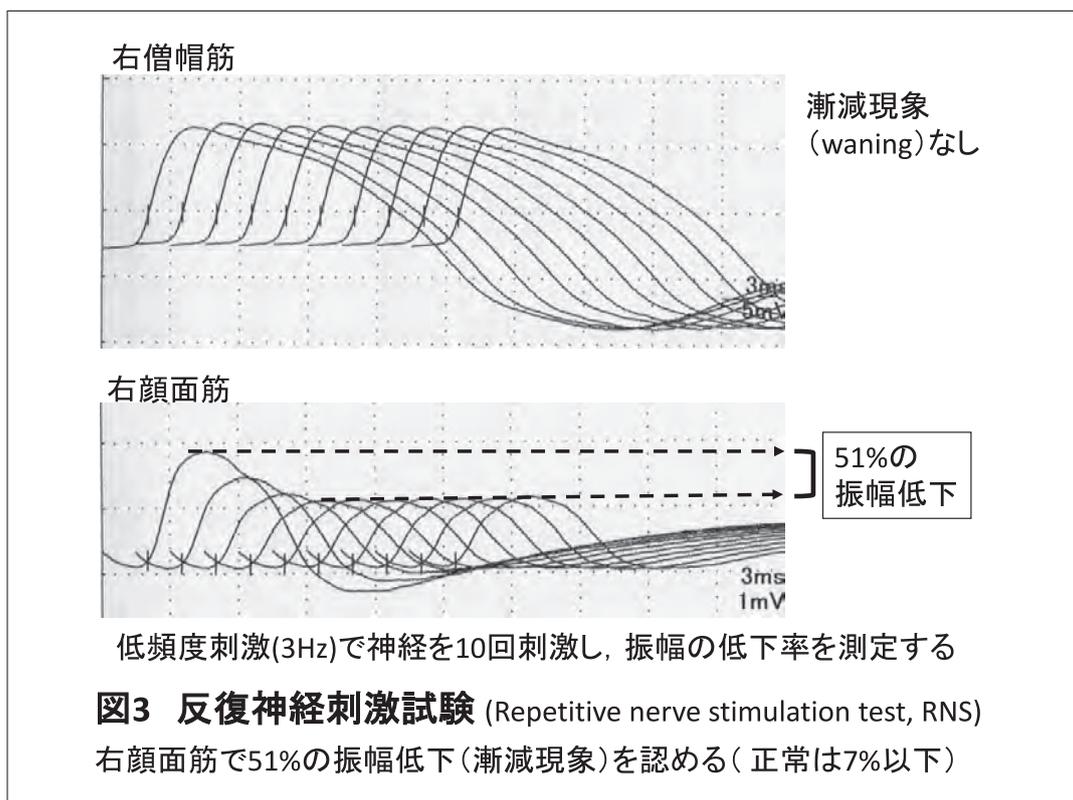


図2 重症筋無力症の診断の流れ

のような症状、経過を確認すれば次に専門医（脳神経内科医）に紹介し、さらに詳しい診察・検査を受けて診断を確定します（図2）。重症筋無力症の診断に必要な検査は、1）自己抗体の測定（抗AChR抗体、抗MuSK抗体）と、2）神経筋接合部の伝導異常を確認する検査（筋電図：反復神経刺激試験・単一線維筋電図、エドロホニウムテスト、アイスパック試験）です。反復神経刺激試験では、僧帽筋、三角筋、顔面筋、上肢の筋で漸減現象（waning）がみられます（図3）。



症状と経過から重症筋無力症が疑われる患者で、反復神経刺激試験が正常所見の場合は、単一線維筋電図（single fiber electromyography ; SFEMG）を行います。重症筋無力症におけるSFEMGの感度は全体で78%、眼筋型73%、全身型85%と報告されています³⁾。エドロホニウムテストでは、アセチルコリンを分解するアセチルコリンエステラーゼの働きを抑えるエドロホニウムの静脈内投与によって、結果的にアセチルコリンが増えて眼瞼下垂、筋力低下が改善します。胸腺異常の検出のため胸部CT検査あるいは胸部MRI検査を行うことも重要です。そのほか、重症筋無力症に合併しやすい甲状腺疾患、自己免疫異常の検索などを行います。指定難病として認定を受ける場合の診断基準を図4に示します。

重症筋無力症では約80%に抗AChR抗体が、約5%に抗MuSK抗体がみられますが、筋力

低下の日内変動、易疲労性は変わりません。しかし、抗MuSK抗体陽性例でよくみられる特徴があります。抗AChR抗体陽性例と比べて、眼筋型が少ない、球麻痺が多い、筋萎縮を伴うことがある、クリーゼが多いという特徴を有しています。また、エドロホニウムテストの効果が不明瞭で、途中で気分が悪くなり、完遂できないケースがまれではありません。また、胸腺腫の合併はありません。

<診断基準> A, Bを対象とする。

1. 症状
以下の自覚的症狀があり、易疲労性と日内変動を伴うこと。
1)眼瞼下垂, 2)眼球運動障害, 3)顔面筋筋力低下, 4)構音障害, 5)嚥下障害, 6)咀嚼障害, 7)頸筋筋力低下, 8)四肢・体幹筋力低下, 9)呼吸困難

2. 検査所見
以下の自己抗体のいずれかが陽性であること。
1)アセチルコリン受容体(AChR)抗体, 2)筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体

3. 生理学的所見
以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること。
1)低頻度反復刺激誘発筋電図
2)エドロホニウム試験(眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること)
3)単線維筋電図

4. 鑑別診断
眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害を来す疾患は全て鑑別の対象になる。
ランバート・イートン筋無力症候群、筋ジストロフィー(ベッカー型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、慢性進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、トロサ・ハント(Tolosa-Hunt)症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経パーチエット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性散在性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ポツリヌス症

5. 診断のカテゴリー
A: 1. 症状の1項目以上と2. 検査所見のいずれかを満たす場合
B: 1. 症状の1項目以上と3. 生理学的所見のいずれかを満たす場合で、4. 鑑別診断の疾患が鑑別できる(2. 検査所見を満たさないことが前提条件)

図4 臨床調査個人票(重症筋無力症)

(厚労省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・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)

4. 重症筋無力症の病型分類

重症筋無力症にはいくつかの分類があります。臨床症状による分類(眼筋型、全身型)、胸腺腫の有無や発症年齢による分類、重症度による分類があります。臨床症状による分類では、眼筋型が23～35%、全身型が70～80%とされていますが、発症当初は複視、眼瞼下垂などの眼症状のみでも全身型へ移行する例が少なくないことに注意が必要です。発症時眼筋型であった重症筋無力症患者の50～60%は発症2年以内に全身型に移行します。70歳以上の高齢者では全身型への移行はやや少なく、30%です。全身型への移行時期では、眼筋型から全身型へ移行した症例の85%は発症後2年以内と言われています⁴⁾。アメリカ合衆国ミネソタ州で行われた最近の後方視的調査によれば、眼筋発症の重症筋無力症患者のうち55%が、平均13ヶ月で

全身型に移行しています⁵⁾。また、抗AChR抗体陽性例の67%、陰性例の11%が全身型に移行しており、抗AChR抗体陽性例では特に注意深く経過をみていく必要があります⁵⁾。以上から、眼筋型か全身型かの判定には発症後2年間様子を見ればよいと考えられます。抗AChR抗体陽性の場合には特に注意して観察する必要があるでしょう。

重症度による分類では、MGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America、米国重症筋無力症財団) 重症度分類が用いられます (表2)。我が国ではMGFA II型が最も多く、人工呼

表2 Myasthenia Gravis Foundation of America(MGFA)重症度分類

分 類		頻度*
I	眼筋型 (眼輪筋の筋力低下も含む)	24%
II	a 軽度全身型(眼以外の筋の軽度筋力低下)	40%
	b 軽度全身型:球症状>四肢の脱力	
III	a 中等度全身型(眼以外の筋の中等度筋力低下)	22%
	b 中等度全身型:球症状>四肢の脱力	
IV	a 重度全身型(眼以外の筋の高度筋力低下)	6%
	b 重度全身型:球症状>四肢の脱力, 経管栄養	
V	気管内挿管	9%

*日本における頻度(2014年) (*Murai H, Clin Exp Neuroimmunol 2014;5:84-91)

吸器管理を要するV型は9%、眼筋型は24%です²⁾。胸腺腫の有無や発症年齢による分類では、胸腺腫を有する群 (胸腺腫関連重症筋無力症, thymoma-associated MG ; TAMG) と胸腺腫のない群に分類し、胸腺腫のない群を50歳未満の早期発症型 (Early-onset MG ; EOMG) と50歳以上の後期発症型 (Late-onset MG ; LOMG) に分類します。EOMGでは胸腺過形成を合併する機会が多いことから、多くの例は胸腺摘除術の適応となります。

最近、重症筋無力症の分類として、症状の分布と抗AChR抗体の有無で分類する方法が考案されています。最初に眼筋型と全身型に分け、全身型をさらに抗AChR抗体陽性群と抗AChR抗体陰性群に分けます。抗AChR抗体陽性群は早期発症MG (EOMG)、後期発症

MG (LOMG)、胸腺腫関連MG (TAMG) で構成されます。一方、抗AChR抗体陰性群は抗MuSK抗体関連MGと抗体陰性MG (抗AChR抗体、抗MuSK抗体とも陰性) で構成されます。このような分類により、重症筋無力症の病態を整理して理解することが容易になり、適切な治療方針の決定につながることを期待されています⁶⁾。この分類での「早期発症」は、一般に50歳以下と定義されますが、最近の我が国の研究では45歳前後以下が適当であることが示されています⁷⁾。

5. 重症筋無力症の評価法 (重症度、QOL)

重症筋無力症の重症度を評価することは治療方針の策定、予後の予測、日常生活活動度 (Activity of daily living ; ADL) の評価、生活の質 (Quality of life ; QOL) の改善において大変重要な作業です。ここでは代表的なものを紹介します。一つは臨床調査個人票にも掲載されているMG-ADLスケールです (図5)。簡便で、患者さん自身での採点も可能である (自己申告) ことが特徴です。しかしながら、複視、眼瞼下垂などの軽度の局所症状と、呼吸、嚥下、下肢筋力といった重症化につながる全身症状が同じ点数で評価されるなど、症状の重み付けが不十分であることが短所と言えます。一方、QMG (Quantitative MG Score for Disease Severity)

計 (点)	0点	1点	2点	3点
会話 (点)	正常	間欠的に不明瞭もしくは鼻声	常に不明瞭もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼 (点)	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下 (点)	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事の変更が必要	経管栄養
呼吸 (点)	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・嚥下使用の障害 (点)	なし	努力を要するが休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり障害 (点)	なし	軽度、ときどき腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視 (点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
眼瞼下垂 (点)	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある

合計(0~24点)

図5 MG-ADL スケール

臨床調査個人票「重症筋無力症」より抜粋。

(厚生省神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・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)

スコアは13項目、39点満点で評価され、客観的に重症度を正確に評価でき、疲れやすい筋（易疲労性を示す）の検出感度が高いことが特徴です（図6）。しかしながら、チェックに時間が

方法		状態				
グレード		0	1	2	3	
右、または左を見て2重に見えるまでの時間(秒)		61	11-60	1-10	常時	
上を見たときに脛が下がるまでの時間(秒)		61	11-60	1-10	常時	
顔面筋力		正常閉眼	抵抗を加えると開眼	抵抗を加えなければ閉眼できる	不完全	
100ccの水を飲んだ場合		正常	軽度の誤飲、咳払い	強い誤嚥、むせ、鼻への逆流	飲めない	
1~50まで数え、正しく発音できなくなるまで		50まで言える	30~49	10-29	9	
座った状態で右手を水平に上げ、維持できる時間(秒)		240	90-239	10-89	9	
座った状態で左手を水平に上げ、維持できる時間(秒)		240	90-239	10-89	9	
予測肺活量(%VC)		80以上	65-79	50-64	50未満	
握力(kg)	右手	男性	45以上	15-44	5-9	0-4
		女性	30以上	10-29	5-9	0-4
	左手	男性	35以上	15-34	5-14	0-4
		女性	25以上	10-24	5-9	0-4
仰向けに寝た状態で頭を45° 上げ、維持できる時間(秒)		120	30-119	1-29	0	
仰向けに寝た状態で足を45° 上げ、維持できる時間(秒)		右足	100	31-99	1-30	0
		左足	100	31-99	1-30	0

図6 QMGスコア (Quantitative MG Score)

表3 重症筋無力症 生活クオリティー質問表(MG-QOL)

MG-QOL 15 日本語版	
1	病状に不満である
2	物を見る際に支障が生じる
3	食べる際に支障が生じる
4	社会活動に制限が生じている
5	趣味や娯楽を以前ほど楽しめない
6	家庭での役割を十分に果たせない
7	症状のため行動に工夫が必要
8	仕事や立場に悪影響が生じた
9	話す際に支障が生じる
10	車の運転に支障が生じる
11	病気のため気持ちが落ち込む
12	歩行に支障が生じる
13	周囲と同じ早さで行動出来ない(公共の場所などで)
14	病気がつらくて精神的に押し潰されそうになる
15	身支度に支障が生じる

重症筋無力症の症状に関して、最近約1ヶ月の状況を回答する。評価:全くそうは思わない(0点), たまにそう思う(1), 少しそう思う(2), かなりそう思う(3), とても強くそう思う(4)

(増田ら、臨床神経 2012;52:1043-1046の図1を改変)

かかり、健常者でも0点にならないことがある、自覚的改善が点数に表れにくい、といった短所があります。外来よりも入院中で行いやすく、治療効果の判定によく利用される評価法です。そのほかにMG compositeという、MG-ADLスケールとQMGスコアの特徴を組み合わせた評価スケールも利用されつつあります⁸⁾。重症筋無力症の患者さんのQOLを評価する方法としてはMG-QOL15日本語版があり、治療効果の一つの指標として用いられています（表3）。

6. 重症筋無力症の治療

重症筋無力症の診療ガイドラインが2014年に刊行され、治療に関する基本方針は現在も受け継がれています⁹⁾。治療における基本的な考え方は、1) 成人発症重症筋無力症では完全寛解は得難く、治療は長期にわたる、2) 健康に関連したQOLやメンタルヘルスを良好に保つ、3) 最初の到達目標「経口プレドニゾロン5mg/日以下で日常生活に支障がないレベル」を早期に達成する、4) 全身型重症筋無力症では、早期から積極的に免疫療法を行い、免疫療法が治療の中心である、といった内容です。治療の到達目標として「日常生活に支障がないレベル」とは、具体的には「軽微な症状（Minimal Manifestations ; MM）：軽微な筋力低下は存在するが日常生活に支障なし。または、コリンエステラーゼ阻害薬内服で完全寛解」を指します（表4）。副

表4 治療効果判定	
治療効果の判定 (MGFA Postintervention Status)	
完全寛解 Complete Stable Remission (CSR)	1年以上MGの症状がなく、この間MGに対するいずれの治療も受けていない。神経筋専門医が注意深く診察してもすべての筋で筋力低下が認められない。ただし眼輪筋のみの筋力低下は問わない。
薬理的寛解 Pharmacologic Remission (PR)	コリンエステラーゼ阻害薬以外の治療によって、上記CSRと同じ状態になっているもの。
軽微な症状 : Minimal Manifestations (MM)	<ul style="list-style-type: none"> ・軽微な筋力低下は存在するが日常生活に支障なし ・コリンエステラーゼ阻害薬内服で完全寛解
改善: Improved (I)	臨床症状の改善、またはMGに対する治療薬の減量がみられる。QMGスコアが3点以上改善したもの。
不変: Unchanged (U)	臨床症状の改善、またはMGに対する治療薬の減量がみられない。QMGスコアの変化が3点以下のもの。
増悪: Worse (W)	臨床症状の増悪、またはMGに対する治療薬の増量がみられる。QMGスコアが3点以上増悪したもの。
再燃: Exacerbation (E)	CSR, PR, MMの基準を満たした者がこれらの基準を超えて増悪。
MG関連死 Died of MG (D of MG)	MGやMGの合併症による死亡、胸腺摘除後30日以内の死亡。
治療目標はMMかつ、プレドニゾロン(PSL) ≤ 5mg/日、である。	

腎皮質ステロイドホルモン剤、プレドニゾロン（PSL）の内用量が1日当たり5mg以下でMMを達成し、維持できれば最初の治療目標に到達したことになります。

さて、具体的な治療法について説明します。詳細は重症筋無力症診療ガイドライン2014を参照していただくとして、ここでは要点と最近のトピックを解説します。重症筋無力症は胸腺異常を合併することが多い疾患ですが、胸腺腫が見つければ基本的に胸腺摘除術を行います。また、早期発症型重症筋無力症（EOMG）で抗AChR抗体陽性例は胸腺過形成の合併率が高いことが知られており、胸腺摘除術の適応になる可能性が高くなります。45歳未満の非胸腺腫例における完全寛解率は胸腺摘除群が非摘除群より高いという報告もあります。後期発症型（LOMG）で抗AChR抗体陰性例では胸腺摘除術は第一選択にはならないと考えられています。最近、胸腺腫の合併がない重症筋無力症における胸腺摘除の有効性を検討する世界的な研究が行われました。胸腺腫が無く、抗AChR抗体陽性で、発症後5年以内の18歳～65歳の重症筋無力症患者を、PSL投与に胸腺摘除を加えた群（胸腺摘除群）と、PSL単独投与群に分けて3年間経過を観察したところ、胸腺摘除群においてQMGスコアの改善、経口PSL投与量の減量が認められました。観察期間を5年に延長して行っても同様の結果となり、40歳以上あるいは40歳未満の症例で解析しても同じ結果であったことが報告されました¹⁰。この結果は、胸腺腫が見つかっていなくても抗AChR抗体陽性全身型重症筋無力症では発症後3～5年以内において胸腺摘除術が有効であり、予後改善につながる可能性が高いことを示しています。臨床の現場では、患者さんごとに病状、背景が異なりますのでケース・バイ・ケースでその適応を検討することになります。

全身型重症筋無力症の治療方針の概要を図7に示します。眼筋型を除き、免疫療法を行います。多くの場合、PSLを長期に内服することになりますが、副作用は7.5～10mg/日以上で生じやすいため、可能であればこの量以下で維持することが望ましいと考えられます。その意味で治療目標である、「PSL 5mg/日で軽微な症状（MM）を維持する」ことを達成することは重要です。ちなみにPSLの副作用には易感染性、消化性潰瘍、精神症状、血栓（血液凝固異常）、糖尿病、高血圧、脂質異常症、骨粗鬆症、大腿骨頭壊死、白内障、緑内障等があります。免疫抑制薬はカルシニューリン阻害剤を使用しますが、合併症などで禁忌でない限り、PSLと併用で比較的初期から使用します。血漿浄化療法（plasmapheresis）には、単純血漿交換療法、

		軽症～中等症 (MGFA分類:II～III)	重症～クリーゼ (MGFA分類:IV, V)
胸腺摘除		・胸腺腫(+) ・早期発症MGの一部	(症状改善を優先)
免疫療法	経口	副腎皮質ステロイド(PSL) 免疫抑制薬 (CNI など)	血液浄化療法, IVIg を軸に, ステロイドパルス療法 + 経口免疫療法 (PSL + CNI)
	非経口	血液浄化療法 ステロイドパルス療法 免疫グロブリン静注 (IVIg)	
対症療法		抗コリンエステラーゼ薬 ナファゾリン点眼薬 眼瞼挙上術	(原則として使用しない)

PSL = プレドニゾロン, CNI = カルシニューリン抑制薬(タクロリムス, シクロスポリン)
(重症筋無力症MG診療ガイドライン2014)

図7 全身型重症筋無力症の治療方針

二重膜ろ過血漿交換療法、免疫吸着療法があり、効果は同等と考えられています。ただ、免疫吸着療法はIgG4サブクラスの抗体は吸着できないので、抗MuSK抗体陽性例の場合は単純血漿交換療法、二重膜ろ過血漿交換療法を選択することになります。経静脈的免疫グロブリン静注療法 (Intravenous immunoglobulin ; IVIg) は免疫グロブリンを大量に点滴静注する治療で、体重あたり0.4gの免疫グロブリンを毎日点滴し、5日間連続して行います (総量: 2 g/kg)。適応は中等症～重症の重症筋無力症で、急性増悪時にも推奨される治療です。重症期間の短縮、外科手術前の急速な病状改善を目的にして行われることもあります。治療効果は、短期的には血液浄化療法、ステロイドパルス療法と同等と言われています。副作用としては、頭痛のほかに発熱、悪寒、嘔気をみることがあります。まれですが無菌性髄膜炎を生じることがあります。重篤な副作用として血栓塞栓症があります。高齢、不動状態、静脈血栓症/肺塞栓症の既往、動脈硬化性因子(高血圧、糖尿病、高脂血症、喫煙、脳梗塞、虚血性心疾患等)を有すること、血液粘度が上昇する因子 (M蛋白血症、多血症、血小板増加症)を有すること、静脈カテーテルを留置中であること等がIVIgで血栓塞栓症を生じやすい因子と考えられています。対応としてはIVIgの投与速度を遅くし、十分に補液します。リスクの高い患者さんについての適応は担

当医の先生の判断となります。

最近施行可能となった治療に補体活性化阻害薬があります。これは、活性化補体C5に対して作成されたモノクローナル抗体、エクリズマブです。保険適用となるのは、全身型重症筋無力症で、1) IVIg、血液浄化療法による症状の管理が困難な場合、かつ2) 抗AChR抗体陽性の場合、に限られます。抗AChR抗体が筋細胞膜上のアセチルコリン受容体と結合した後、補体経路（特に古典的経路）を活性化して、アセチルコリン受容体および神経筋接合部の筋膜側を障害することから、その補体活性化をブロックすれば神経障害機序を中断でき、症状を軽減できるという作用を期待して使用されます。最初の4週間は週1回点滴投与ですが、第5週以降は2週間毎に投与します。非常に有効な薬剤ですが、長期投与によって髄膜炎菌性疾患にかかる可能性が高くなるため、治療前に髄膜炎菌ワクチンを接種することが原則とされています。

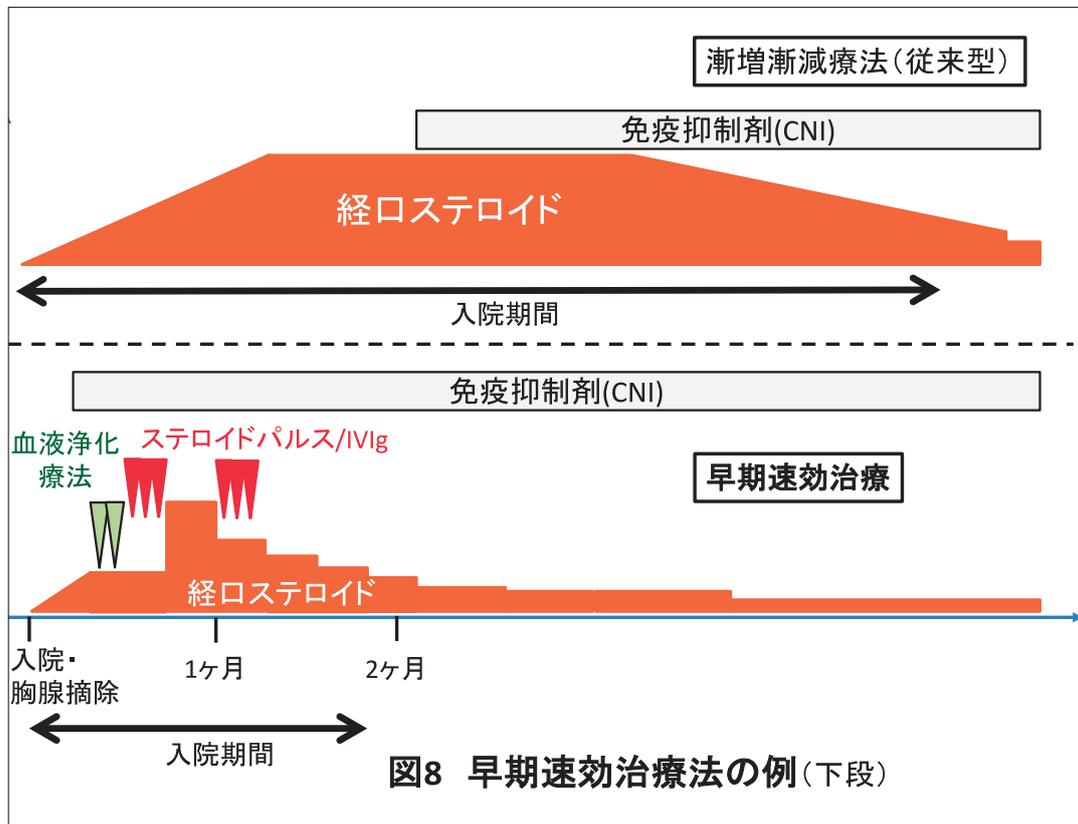
最近では減少していますが、免疫抑制剤であるアザチオプリン、シクロフォスファミドが用いられることがあります。主に、タクロリムス、シクロスポリンを使用できない症例が適応となります。Bリンパ球表面に発現する分子（CD20）を標的とした抗CD20モノクローナル抗体、リツキシマブは悪性リンパ腫等の治療に用いられていますが、B細胞を消滅させることにより抗体産生を抑制する作用が期待されています。特に抗MuSK抗体陽性重症筋無力症で有効性が高いとの報告がありますが、保険適用ではありません。そのほか、補体阻害薬、胎児性Fc受容体(FcRn)阻害薬など、現在開発中あるいは治験中の薬剤もいくつかあり、今後の治療の発展が期待されます。

眼筋型重症筋無力症では、全身型と異なり対症療法が中心となります。しかしながら、複視があり、日常生活に支障がある場合はステロイド投与を試みられることがあります。

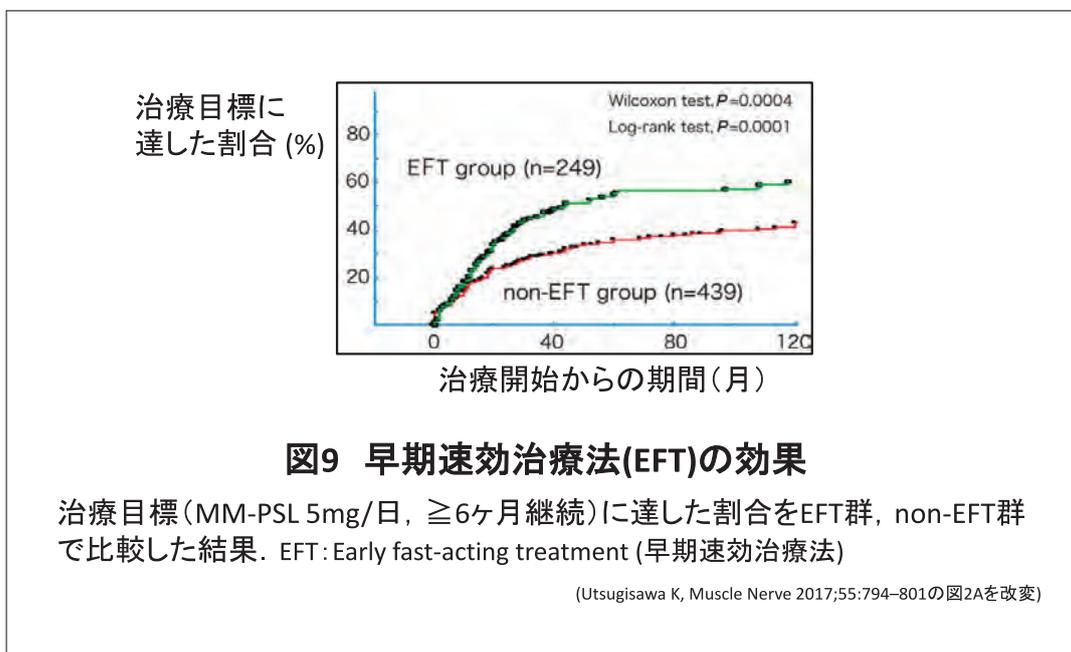
7. 早期強力治療による寛解導入について

以前の全身型重症筋無力症に対する治療は経口ステロイドを高用量（1mg/kg/日）まで漸増し、数ヶ月続けたのち漸減して数ヶ月～半年間の入院を余儀なくされることが少なくありませんでした。その結果、ステロイド治療前の時代に比べて生命予後は改善しましたが、ステロイドの副作用が重度となることが多く、ステロイドを中等量以下に減量できないうえに完全寛解率は必ずしも高くない（15%以下）ことが指摘されていました。長期入院のために社会復帰に支障

がでることもあり、結果としてQOLを大きく損なうことになっていました。そこで、免疫治療の内容と予後、QOLとの関連が見直されることになりました。その結果、早期に免疫異常を十分に抑えて早く寛解導入することが難治化させないことにつながるということが指摘され、早期速効治療（Early fast-acting treatment ; EFT）が試みられるようになってきています（図8）。これは、



治療初期に血漿浄化療法、ステロイドパルス（またはIVIg）を集中して導入して早期に病状の改善をはかり、中等量から少量の経口PSLを継続するものです。治療目標を「プレドニゾロン(PSL) ≤ 5mg/日で、日常生活に支障のない状態（軽微な症状、MM）を6ヶ月以上持続する」ことにして、早期速効治療（EFT）と従来の経口ステロイド治療を比較したところ、EFT群で治療目標を達成した例が有意に多いことが報告されています（図9）。QOLの改善、PSLの減量、PSLの長期使用に伴う合併症の減少を目的に、今後広く行われる可能性があります。



8. 日常生活における管理と対応について

重症筋無力症でも、合併症の予防、対応など治療に伴う管理が必要です。これには、定期的血液検査（肝機能、腎機能、耐糖能、感染、血算等）、眼科受診、骨塩定量、胸部レントゲン等が含まれます。高度医療機関で専門医にかかっていますと、一般検診、癌検診を忘れがちですが、定期的に継続することが重要です。また、患者さんに不安・抑うつ、睡眠障害がみられることがあり、経口PSL量、不十分な改善、発症早期であることが抑うつ関連因子として知られています。経口PSL量をなるべく少量に（ $\leq 7.5 \sim 10$ mg/日）維持し、過労、ストレス、不眠・睡眠時無呼吸、感染、月経、体温上昇等の増悪因子を避けることが奨められています。インフルエンザワクチン予防接種は可能です。治療中は免疫抑制状態であることから、予防接種が必要であるとの意見もあります。重症筋無力症における妊娠・出産に関してエビデンスのある報告はありませんが、早期破水のリスクを高める可能性があるとの報告があります。妊娠経過に重大な影響はないと考えられています。基本的に、中等量の経口PSL（約20mg/日）は妊娠、出産に影響なく、免疫抑制剤において、カルシニューリン阻害剤（タクロリムス、シクロスポリン）、アザチオプリンは2018年7月の公布で禁忌でなくなり、使用可能とされています。

9. まとめ

重症筋無力症は病態の解明、免疫治療の発展によって予後が一変し、一部に治療に難渋される方がいらっしゃるものの、多くの患者さんが少量の薬剤で日常生活を普通におくることができるようになった難病の一つです。「重症」という文字をはずしていい時期になったと感じます。ただ、日常生活に支障のない状態、寛解状態に達するためには、的確な診断と適切な治療が必要です。日内変動・易疲労性のある症状に気づき、専門医にて自己抗体検査および神経筋接合部異常を確認する検査を受け、重症筋無力症の分類と重症度の評価を的確に行われることが大切です。特に中等度以上の全身型重症筋無力症では、明確な治療目標（経口PSL \leq 5mg/日で軽微な症状(MM)を6ヶ月以上維持する)をもち、早期速効療法を導入することが予後の改善に重要となってくるでしょう。今後も有効な治療法が開発されることが予想されますが、適切な日常生活管理、生活指導もQOLを高める要素であることを忘れずに治療を続けていくことが大切です。

文献

1. Murai H et al, J Neurol Sci 2011;305:97-102.
2. Murai H et al, Clin Exp Neuroimmunol 2014;5:84-91.
3. Morren JA, et al. J Clin Neurophysiol. 2016;33:469-74.
4. Bever CT Jr, et al. Ann Neurol 1983;14:516-9.
5. Hendricks TM et al, Am J Ophthalmol 2019;205:99-105.
6. Gilhus NK, et al. Lancet Neurol 2015;14:1023–36.
7. Akaishi T, et al. PLOS ONE 2014; 9:e106757.
8. Burns TM, et al. Neurology. 2010 May 4;74:1434-40.
9. 「重症筋無力症診療ガイドライン」作成委員会編集. 重症筋無力症診療ガイドライン2014. 日本神経学会監修. 2014年3月1日発行, 南江堂, 東京.
10. Wolfe GI, et al. Lancet Neurol 2019;18:259–68.

多系統萎縮症／脊髄小脳変性症の診療

国立病院機構東埼玉病院 神経内科 医長
鈴木 幹也

1. 多系統萎縮症／脊髄小脳変性症について

多系統萎縮症／脊髄小脳変性症は神経変性疾患に分類される神経難病の一つで、指定難病の対象疾患です。それぞれの疾患によりますが、症状は徐々に進行します。現在のところ根本的な治療法はなく対症療法が主体となります。それぞれの疾患の診療について述べたいと思います。全体的な内容は、「脊髄小脳変性症／多系統萎縮症診療ガイドライン2018」¹⁾を参照にして記載しています。

2. 多系統萎縮症 (Multiple system atrophy : MSA)

1) MSAとは

MSAは、以前は小脳性運動失調で発症するオリブ橋小脳萎縮症 (OPCA)、パーキンソン症状で発症する線条体黒質変性症 (SND)、自律神経症状で発症するShy-Drager症候群 (SDS) と呼ばれていた疾患を包括する概念²⁾として定着しています。いずれの症状で発症しても、最終的にはいずれの症状も呈しえます。病理学的には、いずれの病型のMSA患者脳の乏突起膠細胞 (oligodendrocyte) 細胞質に嗜銀性封入体 (Glial cytoplasmic inclusion : GCI) が共通の所見としてみられます³⁾。GCIは不溶化した α シヌクレインが凝集したもので、MSAの発症機序に関わっていると推定されています (図1)。現在は、小脳性運動失調で発症するものをMSA-C、パーキンソン症状で発症するものをMSA-Pと呼んでいます。Shy-Drager症候群は、自律神経症状が前景になるpure autonomic failureなどとの異同が問題になっており、MSA-Aとは一般的には呼ばれません。

2) 症状

小脳性運動失調、パーキンソン症状、自律神経症状が主要な症状です。その他に錐体路徴候、嚥下障害、呼吸障害、認知機能障害など多彩な症状を呈します。

多系統萎縮症

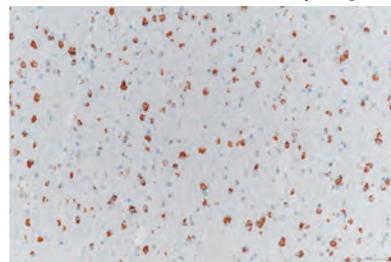
図1

OPCA、SND、SDSを包括する概念として、
多系統萎縮症（MSA）という概念が提唱 (Graham et al, 1969)

多系統萎縮症患者の脳
Oligodendrocyteの細胞質に**嗜銀性封入体**が発見
(**Glial cytoplasmic inclusion : GCI**) (Papp et al, 1989)

GCIは不溶化したαシヌクレイン
が凝集したものの神経細胞にも
αシヌクレインが蓄積している
→MSAの発症機序に
関わっていると推定

GCI (p-syn)



・小脳性運動失調

小脳性運動失調とは、明らかな筋力低下はないのに、運動の調節がうまく働かず、もの事が上手にできなくなることです。患者は歩くときにふらつく、階段を降りるのが大変、字が上手にかけない、食事をこぼす、呂律がまわらないなどの症状を訴えます。

・パーキンソニズム

パーキンソン病に似た、表情の乏しさ、動作緩慢がみられます。パーキンソン病で典型的な静止時振戦は欠きます。患者は歩きづらい、細かい動作がしづらいなどの症状を訴えます。

・自律神経症状

排尿障害、勃起障害、便秘、血圧調節障害（起立性低血圧、食事中・食後低血圧など）、発汗障害などがみられます。排尿障害は残尿が増えて頻尿になることが多いです。尿路感染症の原因にもなります。著しい血圧調節障害では、体位変換や食事などにより収縮期血圧が著明に低下し失神することがあります。その場合は仰臥位にさせることにより血圧が上昇し、意識が回復することが多いです。また、座位や立位では血圧が低下し仰臥位になると著しく血圧が上昇するような場合もあります。発汗障害があると体に熱がこもりやすくなり、感染徴候がないのに

体温が高くなることがあります。

・その他の症状

錐体路徴候、認知機能障害、嚥下障害、呼吸障害などがみられます。

3) 診断

MSAと鑑別するべきものとしては、パーキンソン病、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、脊髄小脳変性症などの神経変性疾患、パーキンソニズムを呈する他疾患（脳血管性パーキンソニズム、薬剤性パーキンソニズム、正常圧水頭症など）、純粹自律神経失調症など様々なものがあり、初期には鑑別困難な場合があります。

MSAの指定難病の診断基準では、自律神経症状があり、小脳性運動失調もしくはパーキンソニズムのいずれかがみられことが必要とされています（図2）。ただし、初期においては、いずれかの症状を欠く場合があります診断が難しいことがあります。

MSA 指定難病の認定基準

図2

<診断>

①Possible MSA：パーキンソニズム（筋強剛を伴う運動緩慢、振戦若しくは姿勢反射障害）又は小脳症候（歩行失調、小脳性構音障害、小脳性眼球運動障害、四肢運動失調）に自律神経症候（②の基準に満たない程度の起立性低血圧や排尿障害、睡眠時喘鳴、睡眠時無呼吸若しくは勃起不全）を伴い、かつ錐体路徴候が陽性であるか、若しくは画像検査所見（MRI若しくはPET・SPECT）で異常を認めるもの。

②Probable MSA：レボドパに反応性の乏しいパーキンソニズムもしくは小脳症候のいずれかに明瞭な自律神経障害を呈するもの（抑制困難な尿失禁、残尿などの排尿力低下、勃起障害、起立後3分以内において収縮期血圧が30mmHgもしくは拡張期血圧が15mmHg以上の下降、のうちの1つを認める）。

③Definite MSA：病理学的に確定診断されたもの。

<重症度分類>

何らかの介助を要するが歩行は介助なしに行える/
呼吸症状が睡眠の妨げになる、日常生活動作で息切れがある

補助診断として用いる画像診断は、頭部MRI、DaTスキャン、MIBG心筋シンチなどがあります。頭部MRIはパーキンソン病では通常は正常です。MSAでは、橋、小脳の萎縮、中小脳

脚の萎縮とT2/FLAIR高信号、橋底部の十字徴候、被殻の萎縮と背外側の線状高信号などの特徴的な所見があれば鑑別に有用です。ただし、病初期にはみられないことがあるので注意が必要です。DaTスキャンでは両側線条体の取り込み低下がみられますが、MSA-Cでは初期にははっきりしないことがあり、パーキンソニズムを呈する他の神経変性疾患でも低下しますので診断の際には注意が必要です。MIBG心筋シンチでは通常心筋への取り込みは正常です。パーキンソン病では取り込みが低下しますので鑑別には有用です。

4) 治療

コエンザイムQ10の治験が行われていますが、根本的に治癒したり進行を遅らせたりする治療は現時点ではありません。対症療法が主体となります。

・小脳性運動失調

内服薬であるタルチレリンを使用することが多いです。酒石酸プロチレリンを静脈内投与することもあります。運動症状には、リハビリテーションを行うことが廃用を防ぐ意味で重要です。家でできることを継続して行い、転倒による骨折などの外傷を防ぐようにします。

・パーキンソニズム

抗パーキンソン病薬（レボドパなど）を使用することがありますが、パーキンソン病ほど効果がありません。初期には有用なことがあっても次第に効かなくなります。小脳性運動失調と同様にリハビリテーションを考慮します。

・自律神経障害

排尿障害には、膀胱の収縮力を強めて尿を出しやすくする作用のあるコリンエステラーゼ阻害薬（ジスチグミン臭化物など）や α_1 ブロッカーを使用します。 α_1 ブロッカーは起立性低血圧を増悪させる可能性があるため注意が必要です。それでも残尿が多い場合は、間歇的自己導尿を考慮します。さらに病状が進行すると膀胱瘻や尿道留置カテーテルが必要になります。

便秘には、必要に応じて下剤などを用いて定期的な排便習慣を心掛けるようにします。

血圧調節障害には昇圧剤を用いる、塩分の多いものを摂取する、弾性ストッキングを使用するなどの方法があります。昇圧剤は、ドロキシドパ、塩酸ミドドリン、酢酸フルドロコルチゾンなどを用います。収縮期血圧が低下するだけであればよいのですが、仰臥位になると収縮期血圧

が著しく上昇してしまう患者に昇圧剤を使用する場合には、過度な血圧上昇に注意が必要です。

・嚥下障害

嚥下障害は、食物による窒息や誤嚥性肺炎の原因になります。生命にかかわる合併症ですので、適切な対応が必要です。初期には、食事形態を調整して誤嚥しづらい食事を検討する必要があります。必要に応じて、嚥下造影検査や嚥下内視鏡検査などで嚥下機能の評価を考慮します。一般的には、水分はむせやすいのでトロミをつける、一口量は少なめにして複数回嚥下をする、固体と液体の混合物は避ける、などの対応をします。それでも十分な食事や水分が摂取できなければ、口から食べる以外の方法を考慮します。現在では胃瘻が一般的だと思います。胃瘻を造る時期は難しいですが、かなり進行してからだと胃瘻造設時に合併症が問題になります。事前に本人とご家族でよく話をしておくことが大事です。胃瘻などで経管栄養を行っていて逆流が問題になる場合は、半固形栄養剤を用いたり、一回の注入量を減らしたりします。

・呼吸障害

呼吸障害はMSAにおいて、最も重要な合併症といっても過言ではありません。他の神経筋難病の呼吸障害と比較して、呼吸障害の機序が多彩ですのでどこに問題があるのか評価をする必要があります（図3）。特に声帯の完全麻痺をみとめる場合は予後が悪いと言われています⁴⁾。

神経筋難病の呼吸障害の主な原因

図3

- 1) **デュシェンヌ型筋ジストロフィー**
呼吸筋麻痺による換気障害、（嚥下障害）
- 2) **筋強直性ジストロフィー**
呼吸筋麻痺による換気障害や換気応答異常、
中枢性換気障害、嚥下障害
- 3) **筋萎縮性側索硬化症**
呼吸筋麻痺による換気障害、嚥下障害
- 4) **多系統萎縮症**
声帯麻痺や喉頭蓋など上気道の狭窄（→いびきとして認知）
中枢性換気障害、嚥下障害、（呼吸筋麻痺による換気障害）

今まで治療法としては持続陽圧呼吸療法(CPAP)、非侵襲性人工呼吸療法(NPPV)、気管切開、気管切開下人工呼吸療法(TPPV)などがあり、病態に応じて適切な治療法を行う必要があります⁵⁾。治療選択や療養の方針について主治医から情報提供を受け、あらかじめ本人と家族で相談をしておく必要があります。また呼吸障害が顕著な場合は、鎮静剤を使用すると呼吸障害が顕在化する場合がありますので、胃瘻造設時には注意が必要です。

5) 予後

患者によってばらつきがありますが、発症から介助歩行までが3年、発症から車椅子使用までが5年、発症から寝たきりまでが8年で、MSA-Pの方がMSA-Cと比べて進行が早いと報告⁶⁾されています。発症早期からの顕著な自律神経障害をみとめる場合は予後が悪いと報告⁷⁾されています。

3. 脊髄小脳変性症 (Spinocerebellar degeneration : SCD)

1) SCDとは

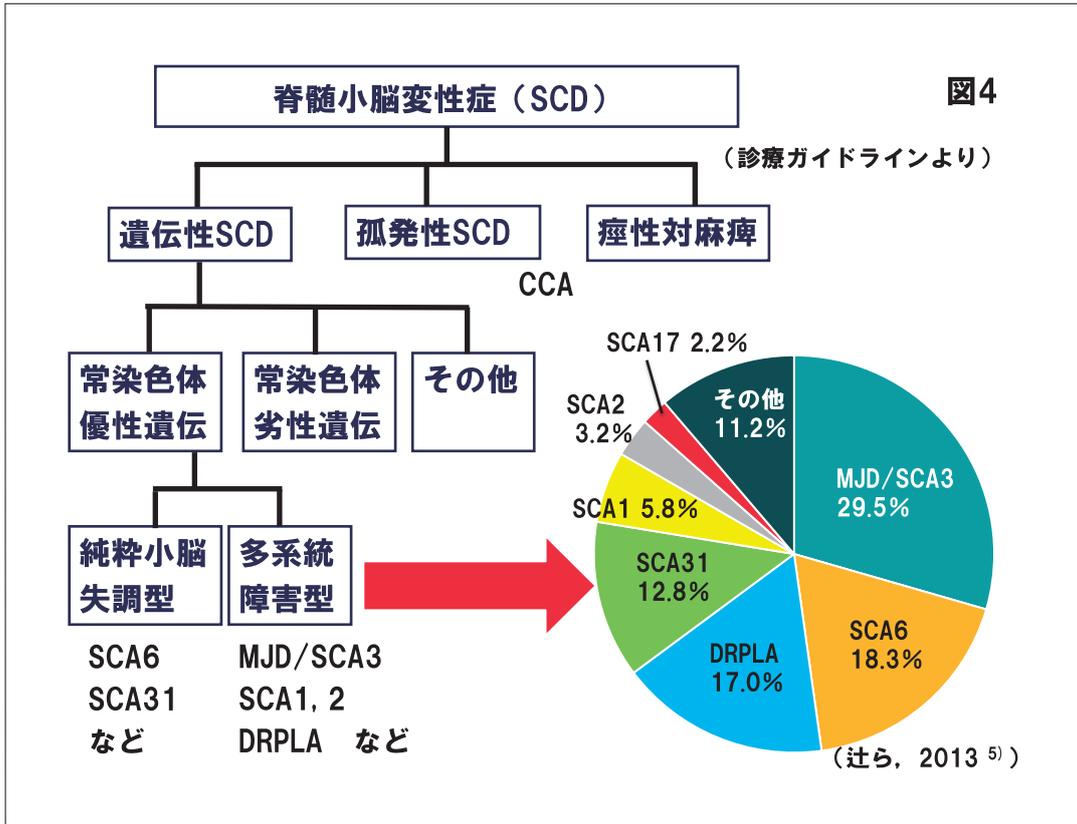
いろいろな病型と総称で単一の病気ではありません。病型によって症状や予後は異なります。それぞれの病型を診断する遺伝子検査は、現在のところ保険適応ではありません。特に小脳性運動失調が主徴の場合は、傍腫瘍性神経症候群、自己免疫性疾患、アルコール性小脳運動失調などの神経変性疾患ではない可能性があるため、SCDと診断する前に鑑別しなければいけません。

2) 病型

本邦において遺伝性SCDで多い病型はSCA3、SCA6です⁸⁾。遺伝性SCDは、基本的に小脳性運動失調が主体のもの(純粋小脳運動失調型)、多系統が障害されるもの(多系統障害型)にわけて説明します(図4)。

<純粋小脳運動失調型>

運動失調の進行により歩行などが困難になり、転倒による外傷に注意しなければいけません。生命に関係する合併症は多系統障害型と比較して起こしづらと言えます。頭部MRIで小脳に現局した萎縮がみられます。



・ Spinocerebellar ataxia 6 : SCA6

発症年齢は19～73歳で、初発症状は歩行障害や構音障害が多いです。発作性の運動失調の増悪がみられることがあります。

・ Spinocerebellar ataxia 31 : SCA31

発症年齢は50～70代でSCA6と比べるとやや高齢です。緩徐に進行する小脳性運動失調で、SCA6と比べると眼振が目立たないのが特徴とされます。

<多系統障害型>

嚥下障害などの生命に関係する合併症が問題になることがあります。SCA3、DRPLAでは、CAGの反復回数が下の世代に伝わる際にはさらに延長する傾向があり、回数が多くなるほど発症年齢が若くなるといわれています（表現促進現象）。

・ Spinocerebellar ataxia 3 : SCA3

マシャド・ジョセフ病とも呼ばれます。30～40代の発症が多く、発症年齢によって主要な症状が様々です。特徴的な症状としては、びっくり眼、物が二つに見える（複視）、筋肉のぴくつきがあります。進行すると嚥下障害が問題になります。頭部MRIで小脳・脳幹の萎縮がみられます。

・ 歯状核赤核淡蒼球ルイ体萎縮症（Dentatorubral-pallidolusian atrophy : DRPLA）

発症年齢は1～62歳と幅広いです。小脳性運動失調以外に、20歳以下の発症だとミオクロームス、てんかん、知能低下が、20歳以上の発症だと舞踏運動などの不随意運動、認知機能障害などがみられます。頭部MRIで小脳・脳幹の萎縮があり、進行すると白質のT2強調画像高信号がみられます。

3) 治療

根本的な治療法はなく、対症療法が主体となります。MSAと重なるところが多いので、MSAの頁を参照にして下さい。

4. さいごに

MSAは、進行するといろいろな合併症が問題になり、気づかないうちに症状が進行している場合もあります。患者や家族がどの程度理解しているのかを確認する必要があります。

SCDはいろいろな病型があり、問題になることも異なるので、目の前にいる患者がどの病型なのか可能な範囲で把握しておいた方がよいと考えます。

しばしば言われることですが、MSAやSCDのような神経難病は、医療機関（専門医療機関、地域の医療機関、訪問診療医）だけでなく訪問看護ステーション、福祉や行政などを含めた多職種でのかかわりが重要です。

＜文献＞

- 1) 「脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン」作成委員会編. 脊髄小脳変性症・多系統萎縮症診療ガイドライン2018. 東京：南江堂；2018
- 2) Graham JG, et al. Orthostatic hypotension and nicotine sensitivity in a case of multiple system atrophy. J Neurol Neurosurg Psychiatr 1969 ; 32 : 28-34
- 3) Papp MI, et al. Glial cytoplasmic inclusions in the CNS of patients with multiple system atrophy (striatonigral degeneration, olivopontocerebellar atrophy and Shy-Drager syndrome). J Neurol Sci 1989 ; 94 : 79-100
- 4) Lalich IJ, et al. Vocal fold motion impairment in multiple system atrophy. Laryngoscope. 2014 ; 124 : 730-735
- 5) Shimohata T, et al. Mechanisms and prevention of sudden death in multiple system atrophy. Parkinsonism and Relat Disord 2016 ; 30 : 1-6
- 6) Watanabe H, et al. Progression and prognosis in multiple system atrophy : an analysis of 230 Japanese patients. Brain 2002 ; 125 : 1070-1083
- 7) Figueroa JJ, et al. Multiple system atrophy : prognostic indicators of survival. Mov Disord 2014 ; 29 : 1151-1157
- 8) 辻 省治. 脊髄小脳変性症の診断のアルゴリズム. 西澤正豊編. アクチュアル脳・神経疾患の臨床. 小脳と運動失調. 東京：中山書店；2013

多発性硬化症 / 視神経脊髄炎の診療—実臨床の現場より—

埼玉医科大学総合医療センター 神経内科 准教授

深浦 彦彰

はじめに

世界で最初の多発性硬化症（multiple sclerosis : MS）患者と考えられているのはオランダの Saint Lidwine of Schiedam である。15歳の時にアイススケートをしている時に転倒して肋骨を骨折した。その後は回復せず、徐々に障害度が進行していき1433年に53歳の時に亡くなった。MSは、再発予防の治療薬（疾患修飾薬 : disease modifying drugs : DMD）を用いないと当時は還暦を迎えることも困難な病気であった¹⁾。

日本におけるMS診療の歴史

「欧米には多いが日本にはMS患者さんはいない。」1960年代まで日本の神経内科医の間では、そう信じられていた。北海道大学神経内科時代の恩師、田代邦雄先生が米国から北海道に戻られ、多発性硬化症患者の症例報告を日本神経学会で行った時、当時の日本神経内科の大御所たちの反応は極めて冷たい対応だったと北海道大学神経内科同門会で伝説として語り継がれている。その後、同様の症例を北海道以外の神経内科医が経験したり報告したりするようになったため日本でも1972年に初めてMSの診断基準が発表され、1973年に多発性硬化症が特定疾患（指定難病）に指定された（図1）。

2000年に日本で初めてのMSの疾患修飾薬（disease modifying drug : DMD）であるIFN β 1b（ベタフェロン®）が、2006年にIFN β 1a（アボネックス®）が発表された。当時は、MSの再発予防には少量のステロイド内服が行われていたが、この後徐々にIFNに切り替わっていくこととなった。しかし、患者さんの中にステロイドの内服を中止すると再発を繰り返す患者さんがいた。多くは若年の女性で、視神経炎や脊髄炎の病歴があった。当時は視神経脊髄型MS（optico spinal form MS : OSMS）と呼ばれていたが、その多くは視神経脊髄炎（Neuromyelitis

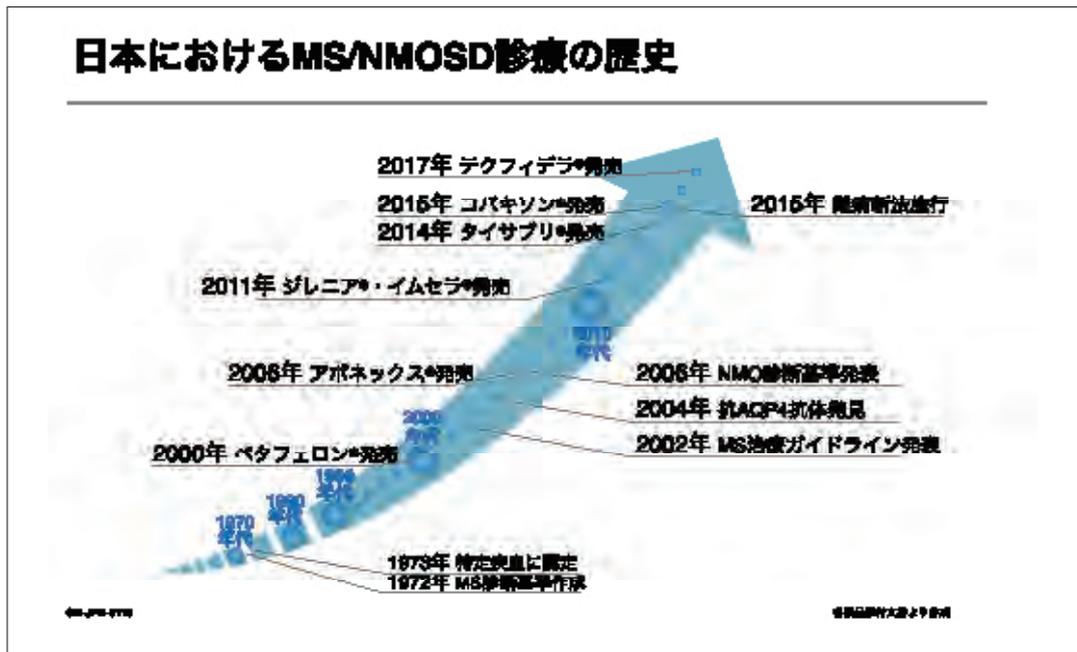


図1 日本におけるMS/NMOSDの診療の歴史

optica : NMOもしくは NMO spectrum disorder : NMOSD)であった事が、のちに判明することになる。

2002年にMS治療ガイドラインが発表され、2004年に抗AQP4抗体が発見され2006年に視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) 診断基準が発表された。この後から、視神経と脊髄に病巣が限られていて、脊髄に3椎体以上の長い脊髄病変を有し、抗AQP4抗体が陽性の患者さんはNMOSDと鑑別診断されていった。MSとNMOSDは、病理学的にも臨床神経学的にも異なる疾患であり、MSに用いるDMDをNMOSDに用いると悪化するケースが多く、用いるべきではないとされている。その後はMSのDMDが本邦でも次々と認可された。2011年フィンゴリモド (イムセラ®、ジレニア®)、2014年ナタリズマブ (タイサブリ®)、2015年グラチラマー酢酸塩 (コパキソン®)、2017年ジメチルフマレート (テクフィデラ®)。世界で初めてのMSへの経口薬であるフィンゴリモドは、欧米と本法の承認時期が極めて近かった。日本では導入に入院が必要であるが (北米地区では不要)、経口薬のため従来の注射薬の煩わしさがなく、我々の予想より早く、多くの患者さんに用いられていった。2020年7月時点で、本薬剤関連PMLの発症が日本に多いこと、それを懸念してフィンゴリモド中止後のリバウンドで再発が増えた患者が出現したことが、問題となっている。

タイサブリの日本への導入は欧米よりかなり遅れ、フィンゴリモドの後になった。そのため

なのか、高い再発抑制効果よりも副作用の進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）の方がクローズアップされ、抗JCV抗体が陽性の患者さんに用いると直ちにPMLが発症するという誤った認識が広がった。欧米に比べ日本ではこの薬剤の使用割合が少ない状況となり、本来であれば、より効果の高いDMDを発症早期に用いることで健康寿命を伸ばすことができた患者さんが、その機会を失ったという懸念を私は抱いている。コパキソンは欧米に20年遅れて日本で認可された。海の向こうではこの薬剤のジェネリックが承認発売される時期に、ようやく日本で正式に使用出来るようになったことは、悲しいドラッグラグの現実であろう。本薬剤は妊娠への影響が少ないのが特徴であり、今後も継続して用いられると思われる。最後に、北米地区や欧州では、経口薬、点滴治療薬など含めて日本で認可されている倍以上の合計14種類が認可されている。今後は治療薬剤の選択肢が広がるよう、我々も努力していきたい。

MSの急性期の治療

1) ステロイドパルス治療

急性増悪期の治療には、副腎皮質ステロイド（corticosteroid : CS）薬のパルス治療（intravenous methylprednisolone : IVMP）が用いられる。メチルプレドニゾロン500mg~1,000mgを3日間から6日間点滴静注する。治療ガイドラインでもエビデンスレベル1A+で推奨されており世界標準の治療方法である。この30年間、免疫性神経疾患（MS、NMOSD、急性散在性脳脊髄炎、急性横断性脊髄炎、特発性神経炎、バロー同心円硬化症、中枢末梢連合脱髄症など）の急性増悪期の治療として施行されてきており、今後30年間も、他に有効で副作用の少ない治療方法が開発されない限り、継続して施行されるであろう。多くのランダム化比較試験（randomized controlled trial : RCT）で神経症候の回復を促す効果が確認されている²⁾^{3), 4)}。MSの急性増悪期に対する効果については、投与経路、製剤の種類や投与量の違いによる影響は明らかにされていない。本邦では経静脈投与が一般的であり、IVMPは複数回行われることがある。後療法としてCS薬の経口療法が行われることがあったが、現在では、これはあまり一般的ではない。

CS薬の副作用には様々なものがあるが、急性増悪期に短期間で行われるIVMPは忍容性が

高い。主な副作用は、不眠、胃腸障害、胃・十二指腸潰瘍、高血糖、易感染性、便秘、多幸症、うつ状態、軽度の肝酵素上昇、洞性頻脈、異常味覚（金属味）、高血圧、動悸、潮紅、消化不良、ナトリウムおよび体液貯留、低カリウム血症などであり、難治性吃逆や、潜在記憶の一時的な低下、中毒性肝炎をきたすことも知られている。稀に、大腿骨頭壊死や骨幹骨壊死にも留意が必要である。

2) 血漿浄化療法

MSの急性増悪期に対して、IVMPの効果が不十分な症例や、合併症や副作用のためにステロイド治療ができない症例には、血漿浄化療法（plasma pheresis : PP）を行う。ガイドラインでIB+と推奨されている。しかし、長期的な予防効果はなく、慢性進行型MSに対してPPは行わない。PPは、再発寛解型多発性硬化症（relapsing-remitting multiple sclerosis : RRMS）の急性増悪期、ステロイド治療抵抗性の症例に対して保険適応がある。PPは、単純血漿交換療法（plasma exchange : PE）、二重膜濾過法（double filtration plasmapheresis : DFPP）、血漿吸着療法（immunoadsorption plasmapheresis : IAPP）があり、いずれも隔日2～3回/週、7回/月まで施行可能であり、一連の病態に対して3ヶ月間に限り保険適応が認められている。MS急性増悪期のPPに関しては、PEはRCTが行われ、その有効性が確認されている^{5),6)}。何回行うかに関して一定の意見はない。方法については、IAPPやDFPPは、RCTは行われていないがPEとほぼ同等の治療効果が報告されている⁷⁾。NMOの急性増悪期に対してもPPが有用である。最初からPPとIVMPを併用する場合もある。PPは、発症早期に開始したほうが遅れて開始するよりも回復が良いという報告があることから、なるべく発症早期から施行することが望ましい^{8),9)}。

血漿浄化療法にともなう副作用は、1) 体外循環に起因する副作用（血漿分離器装置など、あるいは操作する手技的な問題）、2) 補充液・置換液に起因する副作用、3) その他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、①低血圧、②低タンパク血症、③発熱・悪寒・戦慄、④溶血、⑤低カルシウム（Ca）血症、⑥血小板減少、⑦悪心・嘔吐、⑧蕁麻疹・アレルギーなどがある¹⁰⁾。急性増悪期のMSへの治療が長期予後への影響は示されていない。すなわちIVMPがMSの急性増悪期における神経症候の回復に寄与することは多くの臨床試験で確認されているが、その一方で、MSの再発率や症状改善に対する長期的な有効性は明らかにされていない。

MS再発予防薬（DMD）の過去・現在・未来

1990年代にIFN β が使用されるまでは、ステロイドの経口内服薬が再発予防に用いられていた。この頃は、再発も進行も十分に抑制されておらず、車椅子の患者さんがかなり多くいた印象がある。その後、様々なDMDが開発され、欧米では10種類以上のDMDが承認され使用されているが2019年12月時点で本邦で保険適応のあるDMDは、以下の6種類である。IFN β 1b（ベタフェロン®）、IFN β 1a（アボネックス®）、グラチラマー酢酸塩（コパキソン®）、フィンゴリモド（イムセラ®、ジレニア®）、ジメチルフマレート（テクフィデラ®）、ナタリズマブ（タイサブリ®）。最初の3薬剤は自己注射薬であり、長期の使用経験と副作用のマネージメントが確立されており日本のガイドラインではベースライン治療薬に位置づけられている¹¹⁾。

B cell depletion（B細胞除去療法）は、MSとMSの類縁疾患やNMOSDにも効果が報告されており、再発寛解型MS（relapsing remitting MS：RRMS）に加えて二次性進行型MS（secondary progressive MS：SPMS）にも一定の効果が期待されている。近い将来、日本でも認可の予定である。

現在、最も疾患活動性を抑制する効果の高いと考えられているのは、自家造血幹細胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation）であろう。元々は血液疾患において用いられてきた治療方法であるが、効果はかなり高く、治療後は5年間程度も再発抑制効果が持続して、EDSSも改善した症例をカナダのグループが報告している。費用もhigh efficacyのDMD 2年間分と試算されているが、問題点は安全性である。以前はmortalityが数%だったが、新しい報告では0.2%程度まで下がった。今後は、high efficacyのDMDを数種類用いても疾患活動性が抑制できない患者などに用いられるようになると予想される¹²⁾。

MSはなぜ発症するのか？

本当のところは、まだわかっていない。1970年代までは、①免疫が関与、②ウイルス感染症など様々な方向で研究が行われていた。IFNが再発予防に導入されたのも、当初は抗ウイルス作用を期待してであった。アルファ： α 、ベータ： β 、ガンマ： γ と3種類のIFNの臨床試験が行われた。IFN γ の投与では、再発回数が増加して病状も進行したが、 α と β は好成績が得られた。この両者はレセプターが共通のタイプI インターフェロンと呼ばれるが、その後IFN

β だけがMSのDMDとして認可された。3種類のIFNは、それぞれ薬剤として本邦でも様々な疾患に保険適応がある。

1) 再発寛解期の免疫病態

中枢神経系炎症性脱髄疾患の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis : EAE) の研究などから、急性期病巣形成にはCD4陽性ヘルパー T細胞 (helper T細胞 : Th細胞) のうち、髄鞘抗原に対して特異的に反応するインターフェロン γ (interferon- γ : IFN γ) 産生性のTh1細胞とインターロイキン17 (interleukin-17 : IL17) 産生性のTh17細胞が主役を成すと考えられており、末梢で活性化されたTh1/Th17細胞が中枢神経内へ浸潤して病巣を形成するモデルが広く受け入れられている。①末梢で活性化されたTh1/Th17細胞が血管内皮を通過して血管周囲腔へ侵入する、②そこで抗原提示細胞が提示する髄鞘抗原に反応するTh1/Th17細胞が再活性化される、③再活性化したTh1/Th17細胞はIL-17やIFN- γ を産生する他、matrix metalloproteinase-2/9などの作用により、グリア境界膜 (glia limitans) を破壊して中枢神経実質内へ侵入する、④実質内へ侵入したTh1/Th17細胞はミクログリアや樹状細胞 (dendritic cell : DC) などの抗原提示細胞によって抗原提示を受けてさらに活性化した結果、炎症性サイトカインやケモカインを産生しミクログリアやマクロファージなどの炎症細胞を動員して炎症性脱髄を形成する、と考えられている¹³⁾。

また、B細胞やCD8陽性T細胞、自然リンパ球 (NK細胞、NKT細胞、 $\gamma\delta$ T細胞、MAIT細胞など)、さらには好中球や好酸球などの顆粒球の関与も報告されている。一方で、髄鞘の障害は免疫細胞による直接的なものではなく、何らかの原因によるオリゴデンドロサイトの障害が一次的であるとの考え方もある。

1990年代以降はT細胞の研究がとて精力的に行われTh1、Th2、Th17や制御性T細胞とMSとの関連について多くの報告が行われた。21世紀になるとB細胞にスポットライトが当たり、B細胞除去療法の開発へ繋がっていった。疾患を引き起こす標的抗原の解明は、中枢神経の髄鞘を構成している主要なタンパクであるミエリンベーシックプロテイン (myelin basic protein : MBP)、プロテオリピッドプロテイン (proteolipid protein : PLP) やミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) を中心に行われてきた。MSの動物モデルである実験的自己免疫性能脊髄炎 (experimental autoimmune

encephalomyelitis : EAE) はこれらのタンパク質を分解したペプチドを認識する抗原特異的なT細胞によって引き起こされるが、用いる抗原や動物の種類によって、急性単相型、慢性再発型、慢性持続型などの異なる病態を呈する。ミエリンタンパクやペプチド抗原に特異的に反応するT細胞の移植によってもEAEは受動的に引き起こす事ができる。病気が進行するにつれて標的として認識される抗原のエピトープの多様性が広がっていく現象 : epitope spreadingが出現する。しかし、実際のMSにおける標的抗原については、まだ謎が多い。

2) 慢性進行期の免疫病態

頭部MRI検査で正常に見える白質 (normal appearing white matter : NAWM) にも剖検で確認される病理学的な変化や皮質に存在している脱髄病巣とそれらが進行していくことが、慢性進行期の病理的特徴の一つである。これらの病巣ではリンパ球の浸潤は乏しいが活性化ミクログリアが観察されることから、中枢神経内でのミクログリアの活性化が、慢性期の神経細胞や軸索の障害に重要であると考えられている。活性化ミクログリアは腫瘍壊死因子 (tumor necrosis factor : TNF) - α などの炎症性サイトカインのみならず、一酸化窒素や活性酸素を産生し酸化ストレスを惹起する。惹起された酸化ストレスは直接的に神経細胞を障害するほか、ミトコンドリア機能異常を引き起こす結果、軸索輸送の障害、ひいては神経細胞死を誘導すると考えられている。また、活性化ミクログリアから放出されるグルタミン酸による興奮毒性によっても、神経細胞や軸索の障害が引き起こされることが報告されている。そのほか、軟髄膜での異所性リンパ濾胞様構造から産生される炎症性サイトカインや自己抗体が、皮質の組織障害に関与することも報告されている^{14), 15), 16)}。

MSは再発を抑制しても、障害度のスケールである総合障害度 (expanded disability status scale : EDSS)が進行したり、脳萎縮が進んだり、高次脳機能傷害が生じてくる事がわかっている。MSはT細胞の免疫応答異常によって引き起こされ、B細胞の免疫応答異常が病態に強く関与していることは明らかであるが、そのほかにもMSの病態に影響を及ぼす因子の存在が以前から指摘されていた。ここ数年は、ミクログリアの活性化、ミトコンドリアの機能不全、酸化ストレスが注目されていて、軸索の変性はこれらの複合的な異常によってもたらされているのではないかと考えられている (図2)。

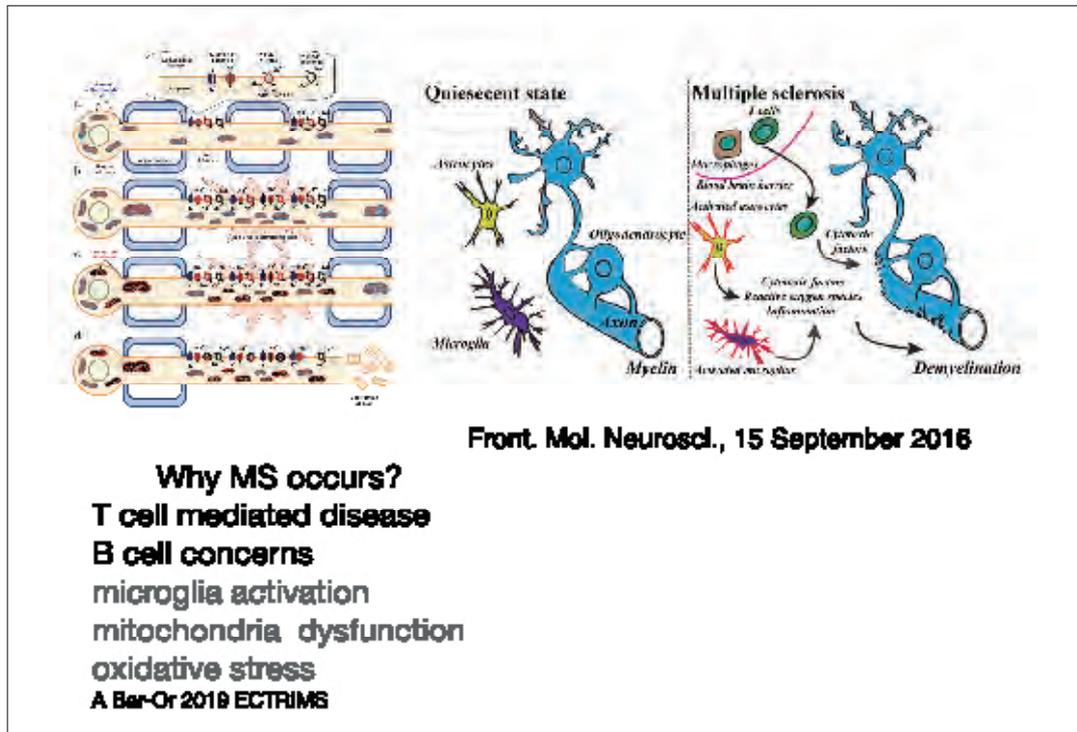


図2 MSの免疫病態

3) 病理学的特徴

その1 急性期のMS

脳や脊髄の白質における一次的脱髄が局所に生じ、炎症性変化を伴うものである。炎症は主にT細胞やマクロファージによって引き起こされて、血管周囲性に顕著な細胞浸潤が認められることが多い。病巣内で泡沫状マクロファージに髄鞘崩壊産物の貪食像が確認された場合、活動性脱髄と表現される。ミエリン関連糖タンパク (myelin-associated glycoprotein : MAG) やミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク (myelin oligodendrocyte glycoprotein : MOG) など minor myelin の貪食像が確認できるのは約2日、ミエリン塩基性タンパク (myelin basic protein : MBP) やプロテオリピッドプロテイン (proteolipid protein : PLP) など major myelin は約6～8日、Klüber-Barrera (KB) 染色では約10日と時期が異なる。Sudan染色陽性マクロファージは数ヶ月間存在する。完成された脱髄病巣ではさまざまな程度の軸索障害を合併し、一部に髄鞘再生が認められる。Lucchinettiらは、急性期脱髄を4型に分類し、1個体では1つの病理像しか示さないとしている。パターンIは、T細胞やマクロファージ浸潤が主体、パターンIIはパターンIに抗体や補体沈着を伴うもの、パターンIIIはオリゴデンドロサイトのアポトー

シスが主体、パターンIVはオリゴデンドロサイトの変性が主体のものとした。パターンI・IIは自己免疫、パターンIII・IVはオリゴデンドロサイトの変性が病態機序と考えられる。他方、病期によって出現する病理像は異なり1個体でも複数の病理像を示す可能性について指摘した報告もあるため結論は出ていない。急性期から炎症性皮質脱髄が出現していることも注目されている^{17), 18), 19), 20)}。

その2 慢性期のMS

慢性期病巣は境界明瞭で、髄鞘染色で髄鞘は完全に脱落しているが、一部で髄鞘再生も認める。軸索染色では境界不明瞭となる。髄鞘貪食マクロファージは認められない。病巣全体で細胞成分は減少しているが、血管周囲性にマクロファージが残存している。反応性アストロサイトは胞体の乏しい繊維性アストロサイトが主体となりグリオーシスを形成する。成熟オリゴデンドロサイトは認められないが、オリゴデンドロサイト前駆細胞の浸潤をみることがある¹⁸⁾。

その3 進行型のMS

一次性進行型MS (primary progressive MS : PPMS) はオリゴデンドロサイトの変性が主体で、顕著な炎症は認めないが長期にT細胞浸潤を認め、活動性の軸索障害は少ないとされる²¹⁾。

二次性進行型MS (secondary progressive MS : SPMS) では局所的な活動性脱髄病巣は比較的稀で、髄鞘貪食マクロファージや血管周囲性細胞浸潤が乏しい²²⁾。病巣辺縁には活動性ミクログリア、活動性補体の沈着、髄鞘破壊の進行が認められる。完成した古い病巣でも、進行性の脱髄が得られることが特徴とされる。進行型MSのnormal appearing white matter (NAWM) では活性化ミクログリアやT細胞を主とした炎症性細胞浸潤や軸索障害が認められるが、活動性脱髄の所見に乏しい²³⁾。さらに進行型MSでは広汎な皮質脱髄が認められる。皮質脱髄は主に大脳の軟膜下層で多く、髄膜に単核球の炎症性浸潤を伴うことがある²⁴⁾。

その4 まとめ

1980年代までの病理学的な検討では、中枢神経の白質に局限した髄鞘蛋白の脱落である脱髄が最初に出現して、軸索の変性は二次性のものと考えられていた。その後、白質以外の皮質

にも病巣が存在する事が確認された。活動性のある白質のプラークは主に急性期や再発寛解型のMSに認められ、皮質の脱髄は進行型のMSの特徴であるという報告や、白質のプラークと散在する皮質の病巣とは全く独立して出現するという報告もある。ある患者では白質の脱髄が著しいのにもかかわらず皮質の病巣は目立たないが、別の患者では白質の病巣は軽いのに皮質には広範囲にわたって脱髄が認められたなどと、剖検で得られたMSの脳病変の染色標本に基づいた詳細な病理学的検討が報告されたことにより、MSの病理学的な特徴は非常に複雑な状況となっている。

MSへの遺伝因子と環境因子の関与

MSは単一遺伝子によって引き起こされる疾患ではないが、発病に関係する遺伝子としてHLAのタイピングの違いについては古くから報告がある。

1) 性差

有病率の男性に対する女性の比率は2～3で、女性に多い²⁵⁾。この比率は、日本を含め世界的に増加傾向である。女性患者の罹患率の増加が、女性の比率が高くなっている原因と考えられている。本邦の第4回全国疫学調査の結果では、男性に対する女性の比率は2.9であったが、圧倒的に女性が多いNMO/NMOSDが含まれていた点に注意が必要である。通常型MS (conventional MS : CMS) に限っていえば、男性に対する女性の比率は2.4であった。

2) 好発年齢

平均年齢は30歳前後で、本邦の発症年齢のピークは20歳台である。全MS患者の3～10%は18歳未満に発症し、MSが小児に発症することは稀ではないが、5才未満の発症は稀である。また、60歳以降の発症も稀である²⁶⁾。

3) 有病率

MSの有病率は地域によって大きく異なり、推定有病率が最も高いのは北米の140人、次いで欧州の108人である。逆に最も低いのはサハラ砂漠以南のアフリカの2.1人で、次いで東アジアの2.2人である。本邦の第4回全国疫学調査の結果では、有病率は7.7人と推定された²⁷⁾。しかし、この調査にはNMO/NMOSDが含まれていたことを考慮しても、その後の特定疾患医療受給者証所持者数の推移や北海道十勝地区の疫学調査の結果などから、近年では10人程度まで

増加していると推定されている。MSの有病率は世界的に増加傾向で、とりわけ女性での増加が顕著である。MSでは高緯度地域ほど有病率が高くなると有病率と緯度との関係が一般的に知られている。本邦でも高緯度地域ほど有病率が高く、有病率に対する緯度との影響が示唆されている。しかし、北米や欧州のように従来から有病率が高かった地域では、近年では緯度による変化が小さくなっていることが示されている^{28), 29)}。

4) 病像

第4回全国疫学調査の結果から、視神経と脊髄の障害が軽症化していることが示されている。また、Barkhof基準を満たすMSらしい脳病巣を持つ病型より、持たない病型の方が多いたことが示されている³⁰⁾。前者ではHLA-DRB1*15:01と脳脊髄液オリゴクローナルIgGバンド(oligoclonal IgG bands : OB)陽性との、後者ではHLA-DRB1*04:05と脳脊髄液OB陰性との相関が報告されている³¹⁾。

5) 遺伝的要因

MSは遺伝性疾患ではないが、家族内発症例や双子の研究などから遺伝的要素も影響するとされている³²⁾。MS発症者の血縁者におけるMS発症相対危険度は、親・兄弟姉妹・子で2～5%、一卵性双生児で25～30%とされる。欧米を中心としてゲノムワイド関連解析(genome-wide association study : GWAS)などを用いた研究成果が多数報告されており、100以上のMS関連遺伝子が指摘されている。HLA-DRB1*15:01は強力な疾患感受性遺伝子として以前から指摘されており、このアレルは日本人でも指摘されている³¹⁾。

他のHLA領域の疾患感受性遺伝子としては、HLA-A*02:01、HLA-DRB1*13:03、HLA-DPB1*03:01などが欧米白人では指摘されているが、日本人MS患者では、HLA-DRB1*04:05とHLA-DPB1*03:01が指摘されている。一方、MSの疾患抵抗性遺伝子としては、HLA-A:02:01が欧米のGWASなどで挙げられている。HLA以外の遺伝子としては、IL7RAのrs6897932とIL2RAのrs12722489とrs2104286が疾患感受性遺伝子として報告されている。IL7RA(rs6897932)に関しては、日本人MSにおいても関与が指摘されている。最も強力な疾患感受性遺伝子であるHLA-DRB1*15:01でもオッズ比は3程度で、HLA-DRB1*13:03-DQB1*03:01では2.4、それ以外の遺伝子ではほとんどが1.5以下である。

6) 感染因子

MSは環境要因と遺伝要因の相互作用により発症する自己免疫疾患である³³⁾。近年のメタ解析の結果、MS発症の最も強い環境要因は、①EBVの持続感染を示唆するバイオマーカー・抗EBNA抗体陽性、②EBV感染による伝染性単核球症の既往、③喫煙歴があること、が明らかになっており、EBVは重要な感染因子と考えられている。またヒトヘルペスウイルス6型、水痘・帯状疱疹ウイルス (varicella zoster virus : VZV)、Chlamydia pneumoniae、Helicobacter pylori などがMSの発症に関連する可能性が指摘されている³⁴⁾。

7) 感染以外の環境因子

環境因子のMS発症への関与は重要である。大規模な疫学調査において、高緯度では有病率が高いこと、日光照射と血清ビタミンDの低下が緩徐していることが明らかにされている。さらに喫煙は、MSの発症と進行のリスク要因である。

a) 緯度

MSの有病率は緯度によって異なる。特に、欧州全域、北米、ニュージーランド、オーストラリアの最南端などの高緯度地域は、有病率が60人以上（対10万人）と高い。MSが高緯度地域に多い理由について、高緯度での日光（紫外線）照射が乏しいことによるビタミンD濃度低下が挙げられていたが、近年の報告では高緯度とビタミンD濃度は、各々独立した因子として考えられている。ところが、最近の北半球における疫学調査では、欧米の低緯度地域でもMSの罹患率が増加していたことから、緯度によるMSへの影響が減弱してきており、他の環境因子の影響が関与していると推定されている。本邦でも高緯度地域ほどMS有病率が高く緯度の影響が認められる。移民におけるMS有病率の研究では、思春期までを過ごした地域のMS有病率はその後のMSの有病率に影響することから、思春期までの環境因子の重要性が指摘されている³⁵⁾。

b) ビタミンD

高緯度地域では、日光（紫外線）照射時間が少ないことや血清ビタミンD濃度が低いことがMS発症のリスクに関係していると考えられている。ビタミンDは骨代謝だけではなく免疫学的な抗炎症作用や免疫調節機能に関与している。ビタミンDを少なくとも400IU/日内服していた女性群では、MSのリスクが40%低下したとの報告がある。血清25-ヒドロキシビタミンD

[25-hydroxyvitamin D : 25 (OH) D]濃度が高い群ではMS発症リスクが低下し、さらに25 (OH) Dの濃度が40ng/mL以上の場合、頭部MRIの造影病巣数やT2強調画像での新規病巣数が少なく、再発回数も少ない。日本人においてもMS患者は健常対照群と比較し血清ビタミンD濃度が低下しており、特にSPMSでは、健常対象者と比較して血清ビタミンDの有意な低下が認められる。しかし、ビタミンDの低下はMSの障害度進行に関与しないとの報告もある³⁶⁾。

c) 喫煙・その他

メタ解析において喫煙者はMS発症のリスクが高かった (OR=1.52、95%CI : 1.39~1.66)³⁷⁾。喫煙経験のあるRRMS患者は非喫煙RRMS患者と比べて有意にSPMSへ移行したという結果から、喫煙はMSを進行させる危険因子でもある可能性が示唆された。女性の喫煙経験者は非喫煙者よりもMSの発症リスクが1.2倍高く、特に25年以上の喫煙歴のある女性はMSの発症リスクが1.7倍であった。喫煙はMSの発症と進行のリスクであると考えられている。その他では、発症前の思春期におけるBMI \geq 30 kg/m²の肥満、塩分の過多、アルコール摂取、シフトする勤務時間がMSの危険因子として報告されており、噛みタバコとコーヒーがMSに罹患しにくくなる因子としての報告がある。

DMDは患者のライフスタイルをどう変えたか

DMDの出現により5つの点においてMS患者さんの生活は変化した。①再発回数が減少し再発に伴う入院も減少した。②脳MRIで病巣数が増えなくなったり拡大しなくなった。③障害度EDSSの進行が進まなくなったり、人によっては改善する人が出た。④脳萎縮の進行が抑制された。⑤高次脳機能障害の進行が抑えられた (図3)。この図は、EDSSが6.0 (0の異常なしから10の死亡まであり、4.0は歩行距離が500m、歩行に杖が必要な状態が6.0、移動が車椅子利用になると7.0などである) に至る年齢とMS診断年の関係を示している。DMDが登場したばかりの1980年頃は45歳で約20%の患者さんのEDSSが6.0になっていたが、2011年以降はその年齢が65歳に伸びている。この30数年間で歩行に杖が必要になるまでの期間が20年間、延びたことになる。

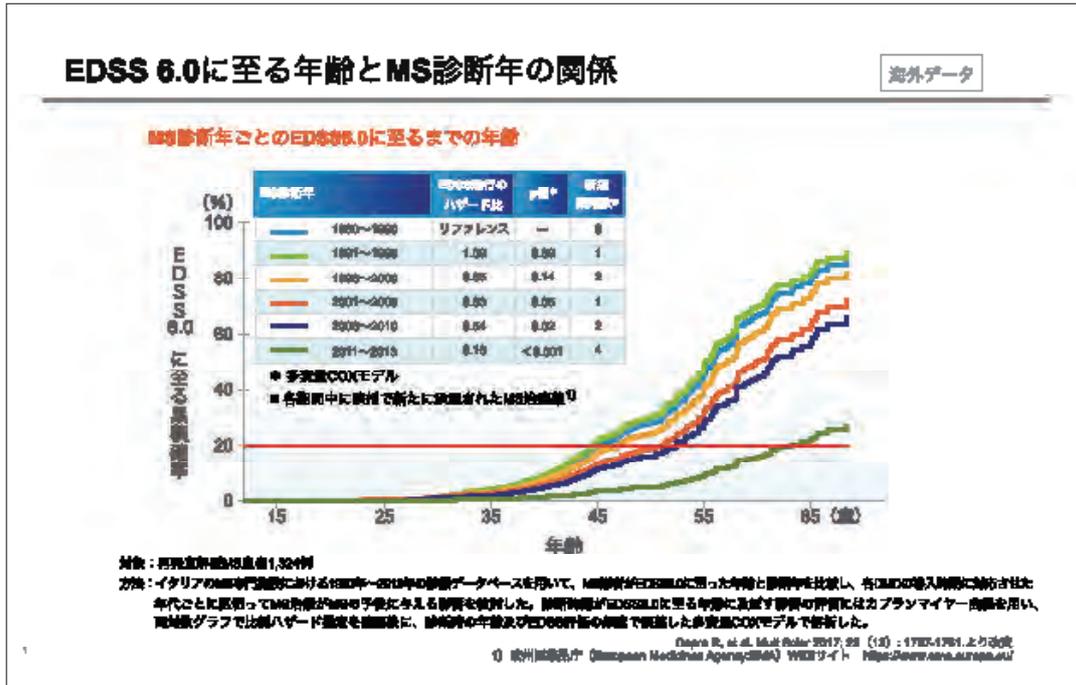


図3 EDSS 6.0 に到る年齢と MS 診断年の関係

No Evidence of Disease Activity : NEDA

MS治療の有効性に対する4つの主要評価項目として、①臨床再発、②身体障害進行、③MRI上疾患活動性、④脳萎縮が重要と考えられている。この4項目が長期間にわたって達成されていることを治療目標としてかけ、それが疾患活動性の抑制につながっていく (図4)。

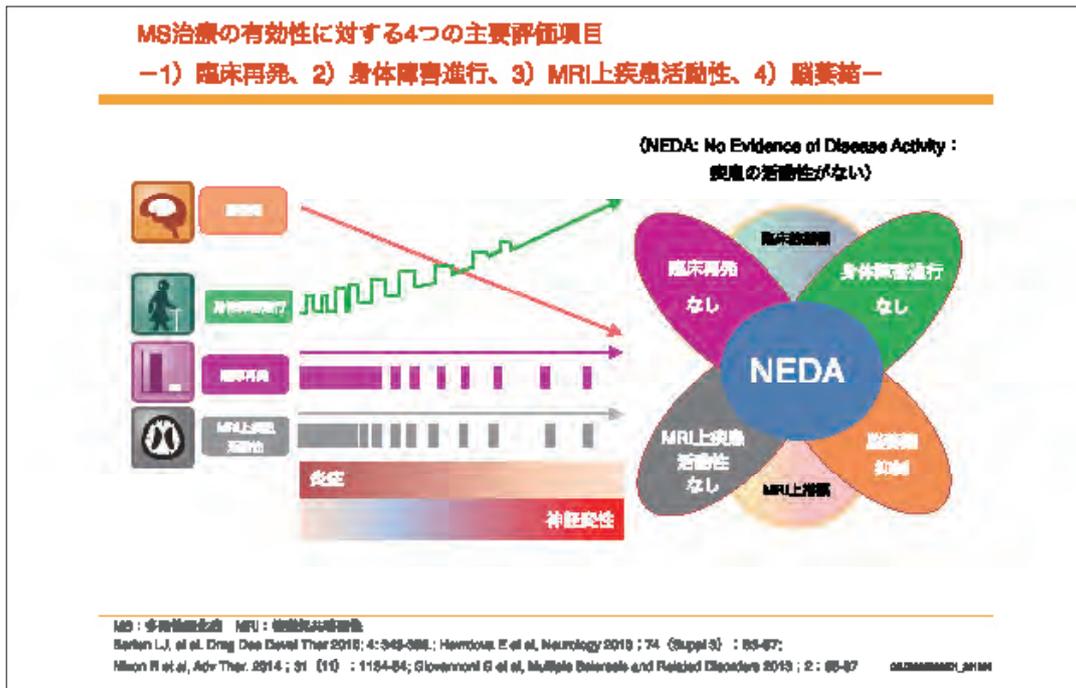


図4 MS 治療に有効性に対する4つの主要評価項目

脳萎縮：ある研究では一年間に、健常人でも $-0.27 \pm 0.15\%$ （平均 \pm SD）脳が萎縮するが、MS患者さんの脳は $-0.51 \pm 0.27\%$ （平均 \pm SD）の萎縮があると報告されている。この脳の萎縮をDMDは抑制することが報告されている。

対象：MS患者206例（再発寛解型87%、二次性進行型7%、一次性進行型6%）及び健常人35例で、MS患者のうち175例（85%）は試験期間中、病態修飾薬による治療を行っていた。

方法：最長12年間の追跡期間中、12ヵ月以上の間隔でMRI検査を実施し、得られたMS患者のT1強調画像及び健常人のT1強調画像を解析した。線形回帰分析により各症例の年当たりの脳容積変化率（PVBC/y）を算出し、追跡期間で重み付けをした平均値（図中黒線）を求めた（図5）。

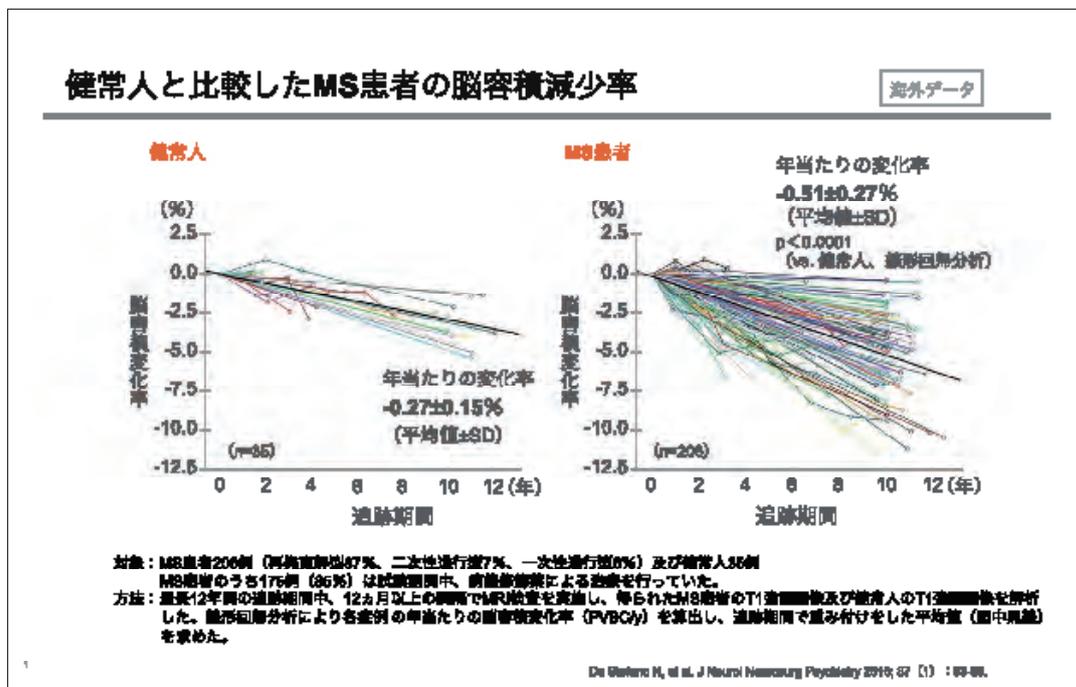


図5 健常人と比較したMS患者の脳容積減少率

neurofilament light chain : NfL

最近では、この4項目に加えて血清中のニューロフィラメント（neurofilament light chain : NfL）が注目されている。中枢神経の軸索が壊れると髄液中のNfLの濃度が上昇するので、MSを含む中枢神経疾患における神経軸索損傷のバイオマーカーとして用いる事が期待されている。従来は髄液中のNfLだけが測定されていたが、より鋭敏な測定方法が開発され血清中のNfLも

測定ができるようになった。髄液中のNFLと血清中のNFLでは、 1×10^2 程度も測定結果に違いがあるが（血清中NFLの値が低い）、この両者はよく相関することが報告されている。また、血清中のNFLとEDSSや頭部MRIのT2強調画像病巣数が相関することも報告されている。さらに、NFLは健常人、CIS/RRMS、PPMS/SPMSの順に増加することが示されていて、血清中のNFLとEDSSや脳MRI病巣数が相関することも報告されている。

高次脳機能障害または認知機能障害

MS患者さんは、CISの段階から高次脳機能障害が出現していることが報告されている。しかし、この高次脳機能障害はアルツハイマー病などのいわゆる認知症で出現する短期記憶障害や見当識障害などは異なるため、神経変性疾患に伴う認知症の検査で用いられる長谷川式簡易認知症スケールや、mini mental state : MMSなどでこれを検出することは、よほど症状が進行した段階をのぞいて困難である。外来や病棟で接するMS患者さんの多くは、身なりがきちんとしており、医師との受け答えも不都合がないため、この高次脳機能障害はなかなか気づかれにくい。Miglioreらの研究では、EDSSが2から2.5の比較的軽い障害度の患者さんでは半数に、EDSSが1.5以下の軽度の障害度の患者さんでは30%の患者さんに何らかの高次脳機能障害が確認できたと報告している³⁹⁾。

最近では、BICAMSという比較的短時間でMS患者さんの高次脳機能障害を検出する評価バッテリーが開発され、日本語版も登場している。そのうちの一つ、single digit modalities test : SDMTは記号と数字の組み合わせを選び出す検査で、視覚性の処理速度や作業記憶を検出する。このようなテストバッテリーで検出される高次脳機能障害の回復も、今後はDMDの治療目標となるであろう。

DMD処方優先順位

MSに特徴的なMRI画像を有するclinically isolated syndrome : CIS患者では、疾患修飾薬 (disease-modifying drug : DMD) を考慮しても良いと考えられている。また、再発寛解期においては早期にDMDを開始することが推奨されている。SMPSでは、特に再発や画像上の活動性がみられる患者においてはDMDを開始して良いとされている。いつ、DMDを開始すれば良

いか?については、発病後なるべく早く開始することが長期予後には大切と考えられている。治療薬の選択は、薬剤の有効性、アドヒアランス、忍容性、また個々の患者の年齢や生活背景、並存疾患、疾患活動性などの特性を考慮しながら、病態に応じて行うことが推奨されている。

DMDを新規に導入する場合、長期の安全性と有効性の観点からベースライン薬で開始することが基本である。そのうえで治療効果を判定し、無効もしくは不十分と判定された場合には、ベースライン薬の中で切り替える、もしくは、より高い治療効果が期待できる第二選択薬、第三選択薬に切り替える、いわゆる escalation therapy のいずれかを選択する。本邦で利用できるDMDでベースライン薬に分類されるのはインターフェロン β (interferon- β : IFN β) とグラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate : GA) がある。フィンゴリモドや抗JCウイルス (John Cunningham virus : JCV) 抗体陰性患者に対するナタリズマブは第二選択薬に、抗JCウイルス抗体陽性患者に対するナタリズマブは第三選択薬に分類される。一方、早期から疾患活動性の高い患者に escalation therapy を採用した場合、障害の進行が抑制ができないばかりか、有効な治療時期を逃してしまう危険がある。そのため、疾患活動性の高い患者に対しては、フィンゴリモドやナタリズマブのような第二選択薬や第三選択薬で治療を開始する induction therapy が選択される場合がある。(多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017を参考)³⁹⁾。

Induction therapy と Escalation therapy

Induction therapy と Escalation therapy とでは、果たしてどちらを選択すべきなのか? Escalation therapy とは、最初はベースライン治療薬から初めて、状況に応じてDMDを効果の高い薬剤にステップアップしていく治療方法である。Induction therapy は、治療開始時点から効果の高いDMDを用いる治療方法である。再発予防効果は高くはないがPMLなど重篤な副作用の報告が過去にはなく、欧米や日本での20年以上の臨床実績があるので、副作用のマネジメントが確立しているベースライン治療薬 (欧米では first line と呼ばれている) は、MS治療にさほど経験のない医師でも使いやすい。まずはこの薬剤の中からDMDを選択して治療を開始し、再発や障害度の進行が抑えられないと判断した時点で、より効果の高い薬剤へシフトするというコンセプトは万人に受け入れられやすい。一方、最初から効果の高いDMDを用いる場合には、PML発症の心配や、定期的な血液検査やMRI撮影によるPML病変の確認など副作用のマネ

ージメントがより厳格になるため、患者も医療者も共に手続きが複雑となる。この、両方の治療コンセプトは、果たしてどちらがMS患者さんにとって長期的なメリットがデメリットを上回るの
であろうか。

2019年の春に出た複数の論文によって、MS治療エキスパート達の中にはこの問題について
決着が着いたと感じている者もいた。一番最初に用いるDMDが、first line (GAとIFN β) の
群とsecond line (フィンゴリモド、ナタリズマブ、アレムツマブ) の群の二つの患者群で9年間
の長期経過観察を行ったデータをMS Base (欧米のMS患者データバンク) から抽出した。そ
の結果、SPMSへ移行した患者の割合は、最初からsecond line (フィンゴリモド、ナタリズマブ、
アレムツマブ) のDMDを用いた患者群の方が、first line (GAとIFN β) のDMDを用いた患者
群よりも有意に低かった⁴⁰⁾。

Harding Kらは、5年毎の病態をDMDの種類別に18年間にわたって観察している。強力
なDMDとしてalemtumabとnatalizumabが、中程度の効果のDMDとしてfingolimod、GA、
IFNが分類されている。最初から強力なDMDを用いた群の治療前の年間再発率は1.7、中等
度のDMDを用いた群の年間再発率は0.7であった。最初の疾患活動性は強力なDMDを用い
た患者群の方が高かったが、治療を継続していくと疾患活動性は低下していき年間再発率が
それぞれ0と0.16へ両群ともに低下した。しかし、EDSSが悪化していく患者の割合は、最初
の1年間は中程度効果のDMDを用いた患者群の方が低いのだが、5年経過する間にそれが逆
転していき、観察9年目には強力なDMDを用いた患者群の方がEDSSが悪化する患者の割合
は少なくなった。この論文は、アメリカの独立系医学雑誌のオンラインジャーナル AJMC で
も、「escalation therapyは、MSの長期予後の観点からはinduction therapy にはかなわない」
と取り上げられている。

Family planningまたは妊娠・出産

妊娠・授乳期の再発予防をどうするか？ MS・NMO診療ガイドラインでは、以下の二つのこ
とが推奨されている。①妊娠前の疾患活動性を安定させること、②疾患活動性の高い患者には
出産早期のDMDを再開することである。MSでは、出産後早期の再発リスクが高いため、この
時期の再発予防は重要だ。

- 第一選択薬は胎児への影響が最も少ないGA
- IFN β は妊娠判明後直ちに中止
- 妊娠投与中可能なDMDはGAとIFN β
- 非常に疾患活動性高い患者にナタリズマブ
 - 母体の有益性が危険性を上回る場合
- フィンゴリモドは2ヶ月の休薬が必要
 - 休薬期間中の再発が危惧されるため
 - IFN β またはナタリズマブへの変更が望ましい

妊娠中のDMDの胎盤通過に関しては、疾患活動性が高いMS患者が妊娠中に用いる可能性の高いナタリズマブは最初のtrimesterの時期は、胎盤を通過しないと言われているが、2期目、3期目では通過することが報告されている。妊娠が判明した時点でナタリズマブ投与を中止し、出産ののち初乳を与えてから、3ヶ月以内に再開することが望ましいのではないだろうか。しかし、授乳開始のためには乳房マッサージが必要だし、授乳を開始してから急に授乳を中断するのは、母親の体にとっては良くないことも確かである。状況をよく鑑みて、最初から授乳を諦めるというのも選択肢の一つかもしれない。

DMDがもたらすリスク

1) IFN β 1b、IFN β 1a、GAの3種類：ベースライン治療薬

IFN β 1b、IFN β 1a、GA3種類のDMDベースライン治療薬は、いずれも自己注射薬であり、注射部位の局所症状に対する処置が必要となる。皮膚の養生目的でヒルドイド（軟膏またはローション）などを注射部位に塗布することが有効である。まれに注射部位の壊死（IFN β 1b 2.3%、IFN β 1a 頻度不明）が現れる事があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置が必要である。IFN β はうつ病（IFN β 1b 4.5%、IFN β 1a 1.5%）が出現する事があるため、重度のうつ病又は自殺念慮の既往歴のある患者には投与してはいけない。また自殺企図（IFN β 1b 0.6%、IFN β 1a 0.1%）が現れる事があるので、患者に十分説明し、不眠、不安などが現れた場合には直ちに投与を中止など、適切な処置を行う。小

柴胡湯との併用は、間質性肺炎が現れる恐れがあり併用禁忌となっている。インフルエンザ様症状への対応は、NSAIDを投与30分前や投与後に内服する事で軽快することがある。

肝機能異常は、黄疸や著しいトランスアミナーゼの上昇を伴う肝障害が現れることがあるので、定期的な肝機能検査（AST、ALT、 γ GTP等）を行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

GAは注射直後反応（投与後数分以内に出現する血管拡張、胸痛、呼吸困難、動悸又は頻脈）が41.3%（外国臨床試験）出現する。多くは一過性であるが、投与のたびに重症化することもあり、中止も含め適切な処置が必要である。

2) フィンゴリモド

a) 投与時

フィンゴリモドは、生ワクチン、クラスIa抗不整脈薬、クラスIII抗不整脈薬との併用は禁忌である。投与開始時には心拍数低下、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、初回投与前及び初回投与6時間後に12誘導心電図を測定すること。休薬期間が2週間を超える場合には、投与再開時に心拍数及び房室伝導に対する影響が認められる恐れがあるため、初回投与時と同様の注意・観察が必要である。末梢血中リンパ球を減少させる作用を有することから、感染症（45%）のリスクが増大する恐れがある。投与開始前に血液検査（血球数算定等）を行うとともに、投与中には定期的に血液検査を行うこと。リンパ球数が $200/\text{mm}^3$ を下回った場合には、2週間を目処に再検査を実施し、連続して $200/\text{mm}^3$ 未満であった場合には、原則として投与を中断し、リンパ球数が回復するまで患者の状態を慎重に観察するとともに、適切な処置を行うこと。投与再開は、リンパ球数が $600/\text{mm}^3$ 以上まで回復することを目安とし、治療上の有益性と危険性を慎重に評価した上で判断すること。

水痘又は帯状疱疹に初感染すると重症化する恐れがあるため、投与開始前に水痘又は帯状疱疹の既往の確認が必要で、必要に応じてワクチン接種を考慮すること。

妊娠可能な婦人に対しては、妊娠していないことを確認すること、薬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、投与期間中及び最終投与後2ヶ月間は適切な避妊を徹

底するよう指導すること。無症候性も含めて、投与初期には黄斑浮腫があらわれることがあるため、投与開始3～4ヶ月後に眼底検査を含む眼科的検査を実施し、患者が視力障害を訴えた場合にも眼科的検査を実施すること。糖尿病の患者又はぶどう膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が発現するリスクが増大するため注意すること。

b) リバウンド

DMDを中止した後に、投与以前の疾患活動性よりも強い疾患活動性を示す病態（脳MRIや臨床症状に基づいて）をリバウンドと定義する。フィンゴリモドの中止後に5～10%の症例でリバウンドが認められると報告されている。中にはとても強い症状や脳MRI病巣の出現を認める症例があるため注意を要する。中止に際して、漸減するところの現象が抑えられるという報告もある。リバウンドを防ぐために、何らかの理由でフィンゴリモドを中止後にはナタリズマブや海外ではB cell除去療法が行われることがある。

c) 腫瘍

長期投与による悪性腫瘍のリスクは完全には否定出来ない。悪性リンパ腫を認められたとの報告があるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。

d) 進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy : PML）

PMLはJCV（John Cunningham氏から分離されたウイルス）感染者で免疫抑制状態で発症する中枢神経系の感染症である。日本人の約70%が陽性とのデータがある。頻度不明であるが投与中にPMLが発症したと報告されている。日本では5人の報告があり、日本人ではフィンゴリモド投与によってPMLの頻度が高くなるのではないかと心配する意見もある。3年間以上の内服期間と45歳以上の年齢がPML発症に関連する可能性があるのではないかと報告があった。

3) ナタリズマブ

a) 感染症と過敏症

感染症（11.9%）日和見感染症、ヘルペス感染を含む感染症があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。重篤な感染症が認められた場合には投与を休薬又は中止し、適切な処置を行なうこと。過敏症（3.6%）アナフィラキシー

などの重篤な事象を含め、低血圧、高血圧、胸部不快感、呼吸困難、発疹、蕁麻疹等の過敏症の症状があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合は直ちに投与を中止し、適切な処置を行なうこと。

b) 進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)

(0.4%以上) PMLがあらわれることがあるので、投与期間中及び投与終了後は患者の状態を十分に観察すること。片麻痺、四肢麻痺、認知機能障害、失語症、視覚障害、小脳症状（運動失調、眼振等）の症状があらわれた場合は、直ちに投与を中断し、MRIによる画像診断、脳脊髄液検査等によりPML発症の有無を確認するとともに血漿交換等の適切な処置を行なうこと。本剤投与中止後又は血漿交換による本剤除去後は免疫再構築炎症反応症候群 (immune reconstitution inflammatory syndrome : IRIS) の発症に十分注意すること。ナタリズマブ関連PMLの発症には、①抗JCV抗体の抗体陽性、②免疫抑制薬の使用歴、③ナタリズマブ使用期間がリスク因子として挙げられている。

★実際の症例

この症例は、発症後12年経過したが、フルタイムの仕事を継続できており、2人のお子さんにも恵まれ、EDSSも2.5を維持している40代の女性の患者さんである。発症後直ちにDMDを開始し、妊娠中以外は継続して4種類のDMDを、患者さんの環境に応じて使用している (図6)。患者さんとは治療方針についてshared decision makingに基づいて検討している (図7)。

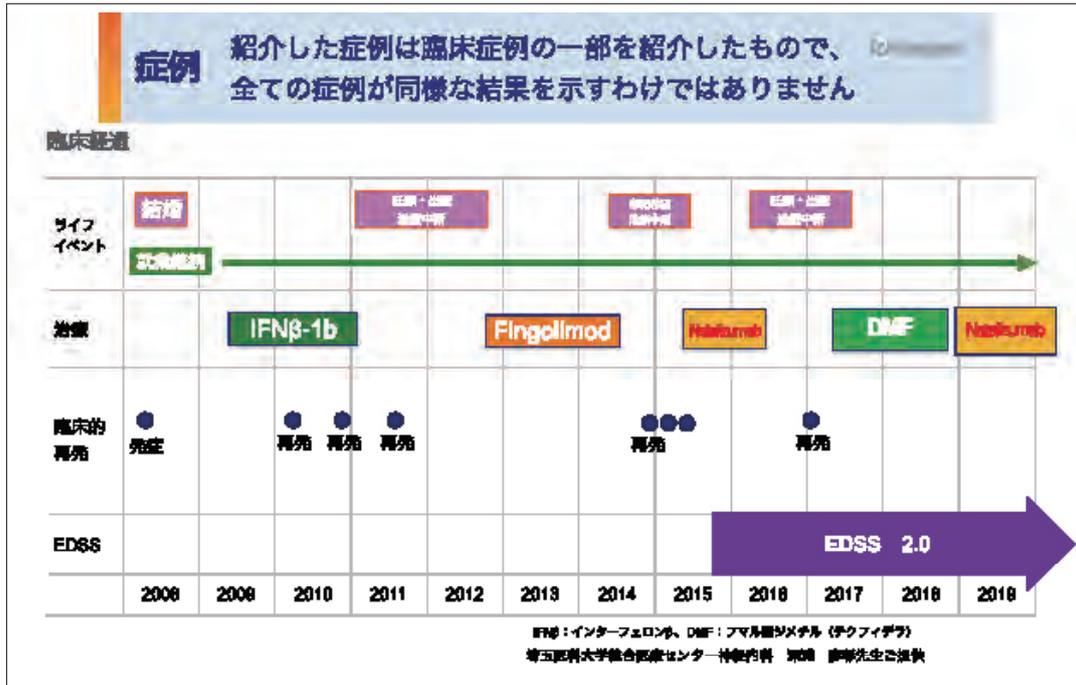


図6 DMD4 種類を用いた実際の症例

Shared Decision Making

- Shared Decision Making and Shared Responsibility
- 情報、目標、責任 の共有
- 互いに何を重要と考えているかを理解
- すべての治療選択肢に関する情報を
- 医学的に望ましいと思われる選択肢の情報
 - 患者個人の病歴と検査結果に基づき

Ratmann HL Agnes Karll Schwest Krankenpfege. 1965 : 22(3) : 1020103


 Saltama Medical University

図7 Shared decision making

MSと脳血管障害

脳血管障害は、その発症に多くのリスク因子が関与していることがわかっている。一過性脳虚血発作 (transient ischemic attack : TIA) の後や心房細動が判明すると、二次予防目的で抗血小板薬や抗凝固薬の投与が開始される。脳梗塞で急に発症する失語症や片麻痺などの重

篤な症状を予防することの大切さは、社会一般にもよく認知されており、研修医レベルでもしっかりと薬剤を使い分けている。しかし、MSが再発を繰り返して10年も経過すると車椅子を必要とするほど障害度が進行することや、CISなど病気の初期段階から高次脳機能障害が出現していることは、社会にあまり浸透しているとは言えない。また、研修医がMS患者に対して発症早期からDMDをきちんと導入したり、定期的に治療効果判定を行ったり患者の環境の変化に応じてDMDの切り替えを考慮したりはしていないのが現状であろう。MSも発症早期にきちんと診断をつけ、早期からDMDを開始し、再発を抑えたり、障害度が進行するのを抑制することが大切である。

現代の医療は、テクノロジーの進歩とともに予防医療にシフトしており、健康寿命をいかに伸ばすことが出来るかが重要とされている。このコンセプトを、神経系の難病に落とし込むと、進行予防、再発予防、治療の副作用予防や発病予防となる。MSにおいては、早期発見やDMDの早期治療開始がポイントになる。MSは未治療だと障害度が年単位で進行して一定の年数（一般的には10年から15年）が経過するとADLは車椅子利用にまで低下してしまうことをよく理解して、DMDを早期から開始して、時期によって使い分けて、持続的に治療継続することが非常に重要である。場合によってはMSへ移行する前の病態であるclinical isolated syndrome : CIS時点でDMDを開始することも考慮されるべきである。

終わりに

2019年11月12日、さいたま市浦和区にて開催された埼玉県難病医療連絡協議会講演会にて発表した講演スライド内容に加筆訂正してまとめたものである。明日の、埼玉県の神経難病患者さんの診療を支えているすべての人々と、神経難病の患者さんとそのサポーターの皆様のお役に立てることが出来れば幸甚である。

文献

- 1) Caroline Walker Bynum, Holy Feast and Holy Fast: The Religious Significance of Food to Medieval Women (Berkeley: University of California Press, 1987), 124.
- 2) Filippini G, et al. Corticosteroids or ACTH for acute exacerbations in multiple

- sclerosis. Cochran Database Cyst Rev. 2000 (4) : CD001331.
- 3) Miller DM, et al A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler.* 2000 ; 6(4) : 267-273.
 - 4) Kira-J-i, et al. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy for acute relapse in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica : A multi center retrospective analysis-1. Whole group analysis. *Clin Exp Neuroimmunol.* 2013 ; 4(3) : 305.
 - 5) Weiner HL, et al. Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology.* 1999 ; 39(9) : 1143-1149.
 - 6) Weinschenker BG, et al. A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol.* 1999 ; 46(6) : 878-886.
 - 7) Schmitt E, et al. Immunoabsorption with phenylalanine-immobilized polyvinyl alcohol versus plasma exchange-A controlled pilot study in multiple sclerosis. *Thromb Haemostas.* 1993 ; 72 : 239-242.
 - 8) Kleiter I, et al. Neuromyelitis optica : Evaluation of 871 attacks and 1,153 treatment courses. *Ann Neurol.* 2016 ; 79(2) : 205-216.
 - 9) Kim SH, et al. Clinical efficacy of plasmapheresis in patients with neuromyelitis optica spectrum disorder and effects on circulating anti-aquaporin-4 antibody levels. *J Clin Neurol.* 2013 ; 9(1) : 36-42.
 - 10) 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. 秀潤社. 2010. p.192-199.
 - 11) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修. 医学書院. 2017. p.193-264.
 - 12) Paolo A. Muraro et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for treatment of multiple sclerosis. *Nature Review Neurology.* 2017 ; 13 : 391-405.
 - 13) Sallusto F. et al. T-cell trafficking in the central nervous system. *Immune Rev.* 2012 ; 248(1) : 216-227.
 - 14) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修. 医学書院.

2017. p.26-27.
- 15) Nikic I, et al. A reversible form of axon damage in experimental autoimmune encephalomyelitis and multiple sclerosis. *Nat Med.* 2011 ; 17(4) : 495-499.
 - 16) Takeuchi H. et al. Neuritic beading induced by activated microglia is an easy feature of neuronal dysfunction toward neuronal death by inhibition of mitochondria and axonal transport. *J Biol Chem.* 2005 ; 280(11) : 10444-10454.
 - 17) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修. 医学書院. 2017. p.47.
 - 18) Lassmann H, et al. Immunopathology of multiple sclerosis : report on an international meeting held at the institute of neurology of the University of Vienna. *J Neuroimmunol.* 1998 ; 86(2) : 213-217.
 - 19) Lucchinetti C. Multiple sclerosis pathology during early and late disease phase : pathogenic and clinical relevance. In : Zhang J (ed). *Immune regulation and immunotherapy in autoimmune disease.* New York : Springer ; 2007. p.214-264.
 - 20) Trapp BD, et al. Axonal transection in the lesions of multiple sclerosis. *N Engl J Med.* 1998 ; 338(5) : 278-285.
 - 21) Bruck W, et al. The pathology of primary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2002 ; 8(2) : 93-97.
 - 22) Prunes JW, et al. Immunopathology of secondary-progressive multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2001 ; 50(5) : 646-657.
 - 23) Kutzelnigg A, et al. Cortical demyelination and diffuse white matter injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2005 ; 128(Pt 11) : 2705-2712.
 - 24) Magliozzi R, et al. A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2010 ; 68(4) : 477-493.
 - 25) MS international federation : *Atlas of MS* 2013.
 - 26) Banwell B, et al. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol.* 2007 ; 6(10) : 887-902.
 - 27) Osoegawa M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple

- sclerosis phenotypes in Japan : nationwide survey results over 30 years. *Must Scler.* 2009 ; 15(2) : 159-173.
- 28) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修. 医学書院. 2017. p.20-21.
- 29) House H, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci.* 2012 ; 323(1-2) : 117-122.
- 30) Ishizu T, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009 ; 280(1-2) : 22-28,31)
- 31) Yoshimura S, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One.* 2012 ; 7(11) : e48592.
- 32) Sawcer S, et al. Multiple sclerosis genetics. *Lancet Neurol.* 2014 ; 13(7) : 700-709.
- 33) Ramagopalan SV, et al. Multiple sclerosis : risk factors, prodromes, and potential causal pathways. *Lancet Neurol.* 2010 ; 9(7) : 727-739.
- 34) Ascherio A, et al. Environmental risk factors from multiple sclerosis. Part I : the role of infection. *Ann Neurol.* 2017 ; 61(4) : 288-299.
- 35) Lucas RM, et al. Sun exposure and vitamin D are independent risk factors for CNS demyelination. *Neurology.* 2011 ; 76(6) : 540-548.
- 36) Lowry EM, et al. Vitamin D status predicts new brain magnetic resonance imaging activity in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2012 ; 72(2) : 234-240.
- 37) Hernan MA, et al. Cigarette smoking and the progression of multiple sclerosis. *Brain.* 2005 ; 128 (Pt 6) : 1462-1465.
- 38) Migliore S, et al. Cognitive Impairment in relapsing-remitting multiple sclerosis patients with very mild clinical disability. *Behave Neurol.* 2017.
- 39) 多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017. 日本神経学会監修. 医学書院. 2017. p.163-164.
- 40) William J, et al. Association of initial disease-modifying therapy with later conversion to secondary progressive multiple sclerosis. *JAMA.* 2019 ; 321(2) : 119-216.

難病患者在宅療養支援ホットライン

筋萎縮性側索硬化症、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症などの難病患者さまの家族及び入院を受け入れている医療機関や、在宅療養を支える医療機関、訪問看護ステーション、居宅サービス事業所から、在宅療養に関する相談を FAX でお受けしております（FAX の様式は次頁に掲載）。

埼玉県難病医療連絡協議会事業

2020年3月

難病患者支援マニュアル 15

神経系指定難病の理解～よりよい支援を目指して～②

発行 独立行政法人国立病院機構東埼玉病院内
埼玉県難病医療連絡協議会事務局
〒349-0196
埼玉県蓮田市黒浜 4147
TEL/FAX 048-768-2305
<https://higashisaitama.hosp.go.jp/>

印刷 有限会社新星社
