

特集

多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害 (MS・NMOSD)

伊藤 瑞規*¹ 千田 麻友美*² 植田 晃広*³

内容紹介

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) と視神経脊髄炎スペクトラム障害 (neuromyelitis optica spectrum disorders : NMOSD) は、代表的な中枢性の炎症性脱髄疾患で、国の指定する指定難病であり、2023 年度末時点で両者を合わせて 24,105 名が登録されている¹⁾。近年、両疾患の病態解明が格段に進歩したことにより、再発予防薬の開発が進み、現在では再発をかなりの頻度で予防することが可能となってきた。本稿では、それぞれの疾患の診断、および治療法について述べる。

はじめに

MS と NMOSD は、臨床症状や病変部位の類似性から、互いに独立した疾患であるかについて、長年議論が繰り返されてきた。その後、2005 年に NMOSD に特異性の高い抗アクアポリン 4 (aquaporin 4 : AQP4) 抗体が発見され²⁾、MS と NMOSD はそれぞれ独立した疾患として定義された。近年、中枢神経系の炎症性脱髄疾患の 1 つとして、MOG 抗体関連疾患 (MOG antibody-

associated disease : MOGAD) も報告され³⁾、注目されているが、本稿では近年新たな治療薬が多く開発され、実用化されている MS と NMOSD に絞って述べる。

I. 多発性硬化症の診断

MS は 20~30 代に発症することが多く、2~3 倍程度女性に多く発症する。日本に比べ、欧米で有病率が高く、一般的に高緯度地域で有病率が高いため、日本でも北日本で有病率が高い。MS の臨床症状は、視力や視野障害、眼球運動障害、構音障害、筋力低下、感覚障害、膀胱直腸障害など多岐にわたり、うつや疲労感、認知機能障害などを認めることもある。MS の臨床病型として、約 90% は再発と寛解を繰り返す再発寛解型として発症し、再発寛解型の一部の症例で、再発寛解を繰り返しながらも、再発によらない神経障害が徐々に進行する二次性進行型へ進行する。また、約 10% は発病当初より明らかな寛解期を認めず持続的に進行を認める一次性進行型として発症するとされている。以下、主な病型である再発寛解型の診断について述べる。

再発寛解型の MS の診断は、「空間的」、「時間的」多発性を証明し、他疾患を除外することにある。診断基準として、2017 年に改訂された McDonald の診断基準 2017 を用いて行われるが⁴⁾、これは MS と他疾患を鑑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、MS を診断するために策定されたことを認

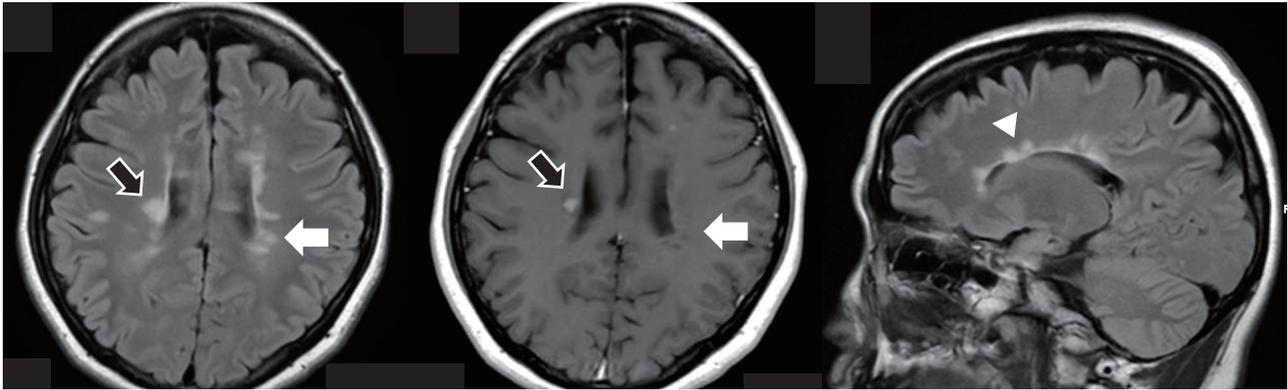
— Key words —

多発性硬化症、視神経脊髄炎スペクトラム障害、抗アクアポリン 4 抗体

*¹ Mizuki Ito : 藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科教授

*² Mayumi Senda : 藤田医科大学 ばんだね病院 脳神経内科講師

*³ Akihiro Ueda : 藤田医科大学 岡崎医療センター 脳神経内科准教授



A : FLAIR水平断

B : 造影T1強調像水平断

C : FLAIR矢状断

図1 多発性硬化症のMRI

側脳室周囲に ovoid lesion を思わせる病変が散在しているが、一部は造影され(黒矢印)、一部は造影されておらず(白矢印)、時間的多発性を証明できる。矢状断では脳梁内を脳室と垂直方向に火炎状に広がる病変などを認めている(白矢頭)。

識する必要がある。臨床的な時間的多発性の証明として発作回数が2回以上、臨床的な空間的多発性の証明として客観性のある病巣数が2つ以上ある場合は、臨床的に診断することが可能であるが、臨床的に診断できない場合、MRIを用いて証明することになる。脳室周囲、皮質もしくは皮質近傍、テント下、脊髄のうち、2つ以上の領域で1個以上のT2高信号病変を認める場合、空間的多発性を証明できる。造影される病変と造影されない病変が同時に存在する場合(図1A, B)、もしくはベースラインのMRIと比較して新たなT2高信号病変や造影病変を認めた場合、時間的多発性を証明できる。このようにMSの診断にはMRIが有用であり、その他、側脳室壁と垂直方向に長く広がる卵円系の深部白質病変である ovoid lesion (脳室周囲に散在する卵円形の病変)(図1A)、脳梁下部から脳梁内を脳室と垂直方向に火炎状に広がる病変などを認める(図1C)。また、空間的多発性の基準を満たして髄液のオリゴクローナルバンド陽性(髄液に電気泳動を行い、特定クローンが特異的に複数増加したもの)の場合、時間的多発性の証明を省くことができる。

II. 多発性硬化症の治療

MSの治療は、急性期治療、再発・進行予防、後遺症に対する対症療法に3つに分けられる。再発時の急性期治療には、ステロイドパルス療法と血漿浄化療法があるが、多くはステロイドパルス療法が用いられる。メチルプレドニゾン1000mg/日を3~5日間行うのが一般的である。

再発予防薬は近年多くの薬剤が使用できるようになり、インターフェロン β -1a (IFN β -1a)、インターフェロン β -1b (IFN β -1b)、グラチラマー酢酸塩(GA)、フィンゴリモド(FTY)、フマル酸ジメチル(DMF)、ナタリツマブ(NTZ)が使用されてきた。これまでの臨床試験の結果などから再発抑制効果は、NTZが最も強く、FTY、DMFが続く、次にIFN β -1a、IFN β -1b、GAの順と考えられている⁵⁾。また2021年より、完全ヒト型抗CD20モノクローナル抗体であるオファツムマブが使用できるようになり⁶⁾、新たな治療の選択肢が広がった。このように現在では多くの再発予防薬が使用できるようになり、治療目標として、再発、障害進行、MRI活動性、脳萎縮進行を認めない no evidence of disease activity (NEDA) 4をゴールとして目指すことが可能と

なったが、これらの再発予防薬が効果を認める時期は再発寛解期が主であるため、疾患の活動性を見極め、必要な時期に適切な薬剤を選択する必要がある。さらに再発寛解型のみならず、二次性進行型の再発、進行予防に対して、SIP₁受容体の機能的アンタゴニストでSIP₅受容体のアゴニストとして作用するシボニモドの有効性も示され⁷⁾、これまで治療法がなかった二次進行型にも治療の選択肢が加わった。一次性進行型に対しては、ocrelizumab (日本未承認)の有効性が示され⁸⁾、FDAの承認を得たが、現在のところ日本では未承認であり、使用できない状態である。

再発予防に用いる薬剤の副作用として、特に注意が必要なものとして、進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy : PML)がある。特にNTZを使用する際には注意が必要であり、NTZほどではないが、FTYやDMF使用時にもPMLの可能性を常に念頭に置く必要がある。

後遺症に対する対症療法として、痙縮に対して理学療法を基本として、バクロフェン、チザニジン、ガバペンチン、ジアゼパム、ダントロレンなどの内服が用いられる(一部保険未承認)。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なども検討される。痛みやしびれについては、ガバペンチンやプレガバリン、デュロキセチン、アミトリプチリンなどが用いられる(一部保険未承認)。疲労や倦怠感については、運動リハビリテーション療法が有用であることが報告されているが、薬物療法に関するエビデンスは確立していない。

Ⅲ. 視神経脊髄炎スペクトラム障害の診断

NMOSDの平均発症年齢は35~45歳前後で、約7~9割が女性である。MSと異なり、日本を含めた東アジアなど有色人種に多く、欧米白人に少ない。NMOSDの臨床症状は、重症の視神経炎と脊髄炎を特徴とする。視神経炎はしばしば両側性となり、初発時に失明する場合もある。脊髄炎は横断性であることが多く、下位頸髄から胸髄レベルに病変を認め、高度の運動障害や

感覚障害、排尿障害や便秘などの自律神経障害を認める。その他、AQP4(細胞膜中に存在する水チャネルの一つ)が高発現している第三脳室周囲や第四脳室周囲、中脳水道周囲、延髄背側の最後野などに病変を認め、難治性の吃逆や嘔吐、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などを認めることがある。

NMOSDの診断は、Wingerchukの診断基準を用いて行われる⁹⁾。主要症候として、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、のうち少なくとも1つを認め、抗AQP4抗体が陽性であり、他疾患が除外できれば、NMOSDと診断できる。抗AQP4抗体が陰性であっても、少なくとも2つ以上の主要症候を認め、その中で1つは視神経炎か脊髄炎、最後野症候群であり、これらに該当する病巣がMRIで確認されるなどの条件を満たせばNMOSDと診断することができる。抗AQP4抗体は、cell-based assay法(CBA法)での測定が推奨されており、CBA法の感度80~90%程度、特異度はほぼ100%であるが、現在、日本で保険収載されている抗AQP4抗体測定はELISA法で行われており、感度72%、特異度99%と報告されている¹⁰⁾。ELISA法での測定は、偽陰性が存在している可能性があるため、臨床的にNMOSDを強く疑う際にはCBA法での測定が必要となる。

NMOSDの診断にもMRIが有用であるが、MSで認めるような側脳室に対して垂直方向の病変などは稀であり、最後野や視床下部などに血管浮腫を伴う病変などを認め、NMOSDに特徴的な病変として、脊髄中心部に3椎体以上にわたる長い脊髄病変を認める(図2)。

Ⅳ. 視神経脊髄炎スペクトラム障害の治療

NMOSDの治療も、急性期治療、再発・進行予防、後遺症に対する対症療法の3つに分けられる。急



T2強調像矢状断

図2 視神経脊髄炎スペクトラム障害のMRI

脊髄内に3椎体以上にわたる長いT2高信号の脊髄病変を認めている(黒矢印)。

性期治療は、ステロイドパルス療法が第一選択であるが、ステロイドパルス療法無効例では、血液浄化療法が有用である。発症から5日過ぎると有効例の割合が大きく低下すると報告されていることから、重症例ではできるだけ早く血液浄化療法を検討する¹¹⁾。また、免疫グロブリン大量静注療法の有効性も報告されている¹²⁾。

NMOSDは、初発や一度の再発で高度の神経障害を後遺症として残してしまうため、その再発予防は極めて重要である。これまで再発予防薬として、経口副腎皮質ステロイド薬や経口免疫抑制剤(アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンなど)が用いられてきたが、近年、再発を強力に抑制することができる分子標的治療薬が開発された。補体C5を標的としたヒト化モノクローナル抗体製剤であるエクリズマブ¹³⁾とラブリズマブ¹⁴⁾は、前者が2週間に1回投与で、後者が8週間に1回投与である。ともに90%以上再発を予防するが、髄膜炎菌感染症に対して極めて脆弱となるため注意が必要で、投与前に

髄膜炎菌に対する予防接種が必須となる。IL-6受容体に対するヒト化IgG2抗体であるサトラリズマブは、4週間に1回投与で、80%近く再発を予防できる¹⁵⁾。IL-6は発熱やC反応蛋白(C-reactive protein: CRP)など急性期反応の誘因となるサイトカインであるため、感染時に発熱やCRP上昇などを認めなくなることに注意が必要である。脱フコシル化ヒト化抗CD19 IgG κモノクローナル抗体であるイネビリズマブは、6か月に1回投与で、70%を超える再発予防効果を認める¹⁶⁾。投与に際しインフュージョンリアクションに注意が必要である。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るリツキシマブは、6ヵ月毎に2週間間隔で2回投与し、再発予防効果が認められた¹⁷⁾。投与に際しインフュージョンリアクションに注意が必要である。いずれの分子標的薬も高い再発予防効果を持つが、副作用や投与間隔などが異なり、個々の患者の状況において適切な薬剤を選択する。

後遺症に対する対症療法としては、MSと同様の対応になることが多い。

おわりに

MSとNMOSDは、いずれも若年者で発症することが多く、再発を繰り返すことから、特にその再発予防が極めて重要である。先人たちの多大な努力により、再発予防効果の高い分子標的治療薬が、続々と開発され実際に使用できるようになったが、いまだに本疾患に悩む患者は多い。今後も更なる病態解明ならびに新たな治療法の開発が望まれる。

利益相反

本論文に関して筆者らに開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター：令和5年度末現在 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数・特定医療費(指定難病)受給者証所持者数、年齢階級・対象疾患別、2025年5月7日、<https://www.nanbyou.or.jp/wp-content/uploads/2025/02/koufu20241.pdf>

- 2) Lennon VA, et al. : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 2005 ; 202 : 473-477.
- 3) Marignier R, et al. : Myelin-oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease. *Lancet Neurol* 2021 ; 20 : 762-772.
- 4) Thompson AJ, et al. : Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol* 2018 ; 17 : 162-173.
- 5) Hauser SL, et al. : Treatment of multiple sclerosis: a review. *Am J Med* 2020 ; 133 : 1380-1390.e2.
- 6) Hauser SL, et al. : Ofatumumab versus teriflunomide in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2020 ; 383 : 546-557.
- 7) Kappos L, et al. : Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND): a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2018 ; 391 : 1263-1273.
- 8) Montalban X, et al. : Ocrelizumab versus placebo in primary progressive multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2017 ; 376 : 209-220.
- 9) Wingerchuk DM, et al. : International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015 ; 85 : 177-189.
- 10) 高橋利幸ら : M23 抗原を用いた AQP4 Ab ELISA 「コスミック」II キットの基礎的・臨床的検討. *医学と薬学* 2016 ; 73 : 1297-1300.
- 11) Bonnan M, 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.
- 12) Elson L, 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.
- 13) Pittock SJ, et al. : Eculizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 614-625.
- 14) Pittock SJ, et al. : Ravulizumab in aquaporin-4-positive neuromyelitis optica spectrum disorder. *Ann Neurol* 2023 ; 93 : 1053-1068.
- 15) Yamamura T, et al. : Trial of satralizumab in neuromyelitis optica spectrum disorder. *N Engl J Med* 2019 ; 381 : 2114-2124.
- 16) Cree BAC, 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.
- 17) Tahara M, 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.