

研修医のための教育講座

多発性硬化症と視神経脊髄炎

宮本 勝一

近畿大学医学部内科学教室 (神経内科部門)

はじめに

中枢神経に炎症性脱髄をくり返す難治性疾患として知られる多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS), および MS の亜型とも言える視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica: NMO) について, 最新の知見を用いて概説する. MS には特異的な診断マーカーがないため, 確定診断には他の疾患を完全に除外する必要があり, 専門的な知識と経験が要求される. 現在, MS を治癒させる治療薬はないが, インターフェロン・ベータ治療 (IFN β) を発症早期から導入することによって, 運動機能や認知機能の障害を抑えることが実証されているため, 早期診断が重要である.

多発性硬化症の疾患概念

多発性硬化症 (MS) は中枢神経 (脳・脊髄・視神経) の炎症性脱髄疾患であり, 時間的空間的に多発する病変が特徴である. 発症原因は不明であるが, 中枢神経に対する自己免疫応答が病態に強く関わっており, ウイルスや細菌感染, 体質, 環境, ストレスなどが病気の活動性に影響していると考えられている. 我が国の患者数は約12000人と推定され年々増加しているが, 世界的には欧米の白人に多く, 有病率は日本のおよそ10倍である. 発症年齢は20歳代から30歳代が多く, 女性が男性の約3倍多い¹.

症状は個人差があるが, 視力障害, 複視, 感覚障害, 運動麻痺, 平衡障害, 構音障害, 排尿障害などを認める. 一般的には1~2年に1回程度の再発が認められ, 再発症状はステロイドパルス治療や場合によっては自然経過である程度は回復し, 寛解とよばれる安定期に至る. この再発と寛解を繰り返すのがMSの特徴である².

我が国での病型は, 大脳病変が主体の conventional MS (C-MS) と, 視神経脊髄病変が主体の optico-spinal MS (OS-MS) に分類されている. 欧米ではC-MSが大半を占めるのに対し, 我が国ではOS-MSの割合が多く, OS-MS=アジア型MSと論じられてきたが, 後述する視神経脊髄炎 (NMO) と

の相違について議論になっている³.

視神経脊髄炎の疾患概念

視神経脊髄炎 (NMO) は Devic 病ともよばれ, 両側の視神経炎と横断性脊髄炎を数週間以内に連続して発症する疾患として1894年にフランスの神経内科医 Devic によって報告された. 日本では Devic 病は单相性で再発がない疾患であると解釈され, 再発するものは OS-MS として明確に区別されてきた.

その後, 2004年に米国メーヨークリニックのグループが NMO の血液中に特異的な自己抗体が存在することを発見し NMO-IgG と命名し, その翌年 NMO-IgG が認識する抗原が, 水チャンネル分子の一つであるアクアポリン4 (AQP4) であることが判明した⁴. 我が国では新潟大学, 東北大学, 九州大学などで抗 AQP4 抗体測定系が次々と確立され, 検証が行われたところ, 従来 OS-MS と診断されていた症例の大部分は NMO であることが判明した⁵. また, これまで IFN β が効かない患者群があり, その病態が不明であったが, この多くが NMO であることが明らかになった. 現在, MS と NMO は異なる病態であり, 治療法も区別すべきであるとの意見が大勢を占めるようになっていく⁶.

NMO の特徴

NMO の発症年齢は30-40歳代と MS より10歳ほど高く, ほとんどが女性である. また70歳代や80歳代の高齢発症例もみられる. 重症筋無力症, 橋本病, シューグレン症候群などを合併する例が多いため, これらの自己免疫疾患と共通した病態であると考えられている.

初発症状としては視力障害が多く, はじめに眼科を受診する場合も少なくない. 失明するような重症例もあるため, 早期の診断と治療開始が重要である. 脊髄炎は MRI で3椎体以上に及ぶ中心灰白質を侵す長い横断性脊髄炎を呈することが多く (図1), 感覚障害 (しびれ, 痛み, 感覚低下), 運動麻痺, 排尿障害などの症状で発症する. また前駆症状として吃

逆や吐気を認めることもある。当初、大脳病変は稀とされていたが、その後しばしば認められることが

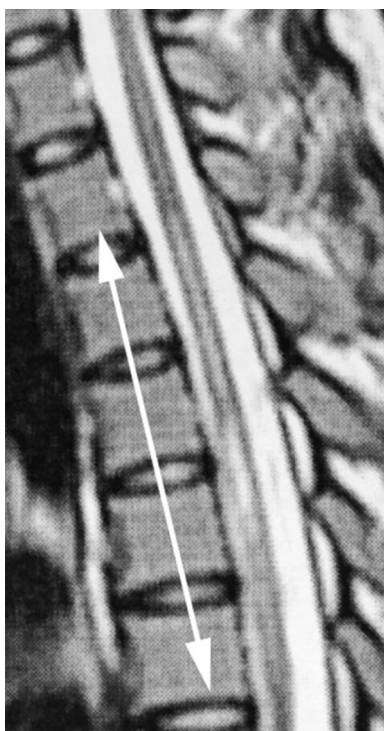


図1 視神経脊髄炎の脊髄MRI (図1)
長軸方向に3椎体以上の長大病変が特徴である。横断像では脊髄中心管に沿った病変である。

明らかに、脳病変で発症するNMOも珍しくなってきた。また、大脳病変の分布や形状がMSとは異なり、NMOに特異的な特徴を示すことも知られるようになってきた⁷⁾。

再発頻度はMSよりもやや多く、平均年に1~2回認められる。再発時はステロイドパルス治療が有効であるが、反応が悪い場合は血液浄化療法を追加する。再発予防には免疫抑制薬やステロイド薬の内服が有効である。また、難治例では免疫抑制薬をベースにした間欠的な血漿交換療法が再発予防に有効である場合もある⁸⁾。

NMOの大部分は血中抗AQP4抗体が陽性であり、MSとの鑑別診断に極めて重要である。測定感度を高めるために急性増悪期の治療前血清を用いてチェックする必要がある。NMOは病理学的に高度のアストロサイト傷害があり病態がMSとは異なることが明らかとなっている⁹⁾。

MSの診断

MSの治療はなるべく早期に開始したほうが長期予後が良いというエビデンスがあるため早期診断は重要である。しかし、我が国の厚生労働省の診断基準では、MRI画像所見だけではなく臨床症状を伴わないと再発とみなされないため、臨床症状が一度だけの場合、MRI画像上、何度も再発していても時間的・空間的多発を満たさないことになり、MSと診断

表1 McDonaldの診断基準(2005年)の概略

下記1)~4)のいずれかを満たす場合にMSと診断する

- 1) 2回以上の発作があって、病変を証明する客観的な証拠が2カ所以上ある場合
- 2) 2回以上の発作があって、病変を証明する客観的な証拠が1カ所しかない場合
空間的多発の証明* が必要
- 3) 1回の発作と病変を証明する客観的な証拠が2カ所以上ある場合
時間的多発の証明** が必要
- 4) 1回の発作と病変を証明する客観的な証拠が1カ所しかない場合 (clinically isolated syndrome)
空間的多発の証明* および時間的多発の証明** が必要

*空間的多発の証明 下記1または2の条件が必要

1. MRIにて空間的多発の証明 以下の4項目のうち3項目を満たす
 - ・1個以上の造影病変1個以上、あるいは9個以上のT2高信号病変
 - ・1個以上のテント下病変
 - ・1個以上の傍皮質下病変
 - ・3個以上の脳室周囲病変
2. MRIでMSに矛盾しない2個以上の病変があって、さらに髄液OCB陽性、またはIgG index上昇

**時間的多発の証明 下記1または2の条件が必要

1. MRIにて時間的多発の証明** 以下の項目のいずれかを満たす
 - ・最初の発病から3カ月以降に、最初の症状とは関連のない部位に造影病変を認めた場合
 - ・最初の発病から30日以降に、新たなT2病変を認めた場合
2. MRI画像が得られない場合、2回目の発作が必要

除外診断の必要性

MSを強く示唆する臨床所見や検査所見があってもMS以外の疾患では説明できないことが重要

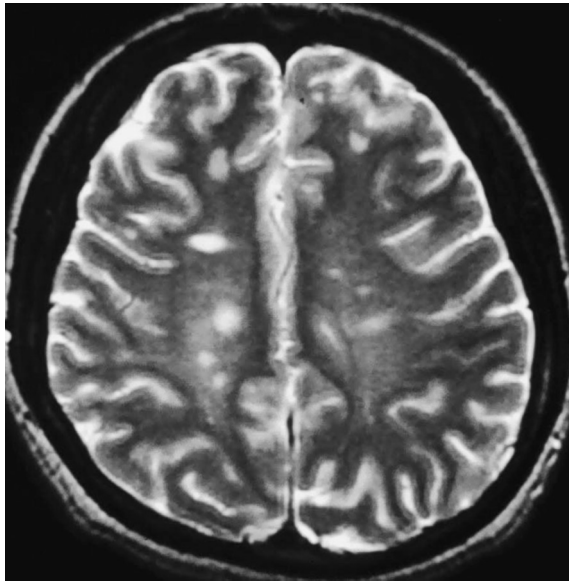


図2 多発性硬化症の典型的脳MRI

することはできない。そこで近年、MRI 画像所見の重要性も加味した McDonald 診断基準を用いる専門家が增多している(表1)。この診断基準は、臨床症状は無症候であっても一定の条件を満たす MRI 所見があれば MS と診断することが可能であるため、より早期での診断が可能である²。ほとんどの MS 病変は MRI にて描出することが可能であり、多くの急性期病変はガドリニウム造影効果を伴っており再発病変の検索にも有用である(図2)。逆に MRI で脳病変が全く認められない場合は診断の見直しが必要である。

診断には、中枢神経(脳・脊髄・視神経)において2か所以上の病変を見出す必要がある(空間的多発)。症状から推定したり、MRI で2か所以上の脱髄斑を認めたり、視覚誘発電位などを用いて2か所以上の障害を証明する。その上で、1か月以上の間隔をあけて病巣が生じている証拠が必要となる(時間的多発)。さらに重要なことは、MS には決定的な診断マーカーが存在しないので、MS 以外の病気の可能性が完全に否定されない限り確定診断はできない。神経ベーチェット病、神経スイート病、神経サルコイドーシス、全身性エリテマトーデス、橋本脳症などは鑑別疾患として除外診断しておく必要がある。また、悪性リンパ腫や神経膠腫などの腫瘍性疾患との鑑別に苦慮することもある。

髄液検査ではオリゴクローナルバンド(OCB)がMSの約8割で陽性になるため診断に有用である¹¹。しかし、他の中枢神経疾患でも陽性になるため注意が必要である。OCBは等電点電気泳動法による測定が必要であり、従来のアガロース電気泳動法は

感度が非常に低いため注意する。

NMO の診断

診断基準はまだ統一されていないが典型的な症例では、①視神経炎と脊髄炎があり、②MSに特徴的な脳症状がなく、③脊髄病変は3椎体以上の長い病変で、④高度の髄液細胞増加を認め、そして⑤血清抗AQP4抗体が陽性である(表2)。視神経炎または脊髄炎の一方しか認めない場合でも抗AQP4抗体陽性である場合、あるいは抗体陰性でも他のすべての条件を満たす場合は、NMO不全型としてNMOに準じた治療法を選択する¹²。

MSとの鑑別は時に困難であるが、表3のような特徴を頼りに診断してゆく。NMOは文字通り視神経と脊髄に病変の首座があるが、視神経炎は通常重篤であり、一回の再発で失明に至ることもある。また、しばしば両側性であり、これはNMOでは視神経よりも視交差や視索が傷害されやすいためである。脊髄炎は長軸方向に3椎体以上の長い病変、いわゆる長大病変が特徴である(図1)。大脳病変を認めることも稀ではなく、基底核領域や脳幹に多く見られ、脳内でも縦長の病変がみられる。造影MRI所見では雲状造影効果が特徴とされる。髄液検査ではMSで高頻度に認めるOCBはたいてい陰性である。以上のような特徴が少しでも該当する場合は、血液検査にて抗AQP4抗体を測定する。

MS の治療

根治できる治療法は現在のところ存在せず、厚生労働省の公費負担制度特定疾患に指定されている。再発予防はIFN β が主流となっており、発症早期の治療開始が病気の進行を抑えることが実証されている。無治療では発症後20年程度で脳萎縮が進行し、運動障害や認知機能障害が問題になるが、IFN β の早期治療開始によりその予後が改善する(図3)。以下に病型別に治療法を述べる。

表2 NMOの診断基準(2006年 Wingerchuk)

- | |
|--|
| 1)-3)の全てを満たす場合にNMOと診断する |
| 1) 視神経炎による症状がある |
| 2) 脊髄炎による症状がある |
| 3) 以下の3つのうち2つを満たす |
| a) 脊髄MRIにて3椎体分以上の病巣がある |
| b) 脳MRIがPaty診断基準を満たさない |
| Patyの診断基準 |
| ・T2強調画像で3mm以上の脳病巣が4つ以上 |
| ・T2強調画像で3mm以上の脳病巣が3つ以上で、そのうち1つ以上は傍側脳室にある |
| c) 抗アクアポリン4抗体陽性 |

表3 MSとNMOの特徴

	古典的多発性硬化症 (C-MS)	視神経脊髄炎 (NMO)
MS/NMO 全体からみた頻度	60%	30%
男女比	1 : 3	1 : 10
発症年齢	25歳前後にピーク 50歳以上はまれ	35歳前後にピーク 高齢発症あり
人種差	白人に多い	なし
視力障害の特徴	中心暗点	失明, 水平性半盲, 両側性障害
脊髄障害の特徴	片側の感覚障害・運動障害 レルミッテ徴候	横断性障害, 強いしびれ・痛み, 有痛性筋痙攣
大脳病変の特徴	眼振, 小脳失調～記憶障害, 核間性眼球運動障害	吃逆・嘔吐, 視床下部障害, 意識障害
主な合併症	なし	シェーグレン症候群, 橋本病
血清抗 AQP4 抗体	陰性	陽性
髄液オリゴクローナルバンド	約80%で陽性	たいてい陰性 (約10%で陽性)
造影 MRI 病変の特徴	オープンリング状造影効果	雲状造影効果
再発予防治療	IFN β	経口ステロイド薬

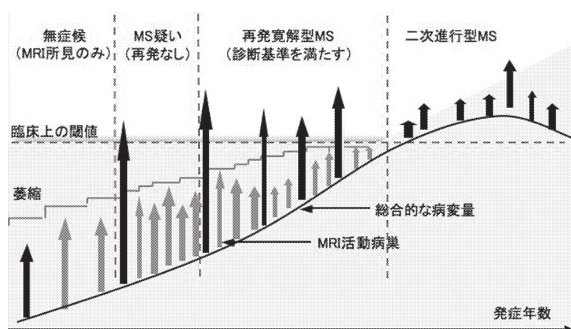


図3 多発性硬化症の臨床経過

A 再発寛解型 (relapsing-remitting) MS

急性増悪と寛解を繰り返す病型であり、急性増悪の後は軽快（寛解）するが、後遺症を残す場合もある。寛解期に症状の増悪はない。再発を繰り返すと重症度が増していく傾向がある。

1) 急性期治療

軽症の再発では自然経過で寛解することもあるが、通常はステロイドパルス療法（メチルプレドニゾロン1000 mg x 3-5日間点滴静注）により早期の機能回復を図る。ステロイドパルス療法を数クール施行しても無効の場合には血液浄化療法を試みる。後療法としてプレドニゾロンを1-2週間程度漸減投与することもある¹³。

2) 再発予防

再発予防や進行抑制効果のある薬剤を Disease Modifying Therapy (DMT) といい、免疫調整薬である IFN β （隔日皮下注の IFN β -1b と週一回筋注の IFN β -1a）が本邦で承認されている。軸索障害や

脳萎縮は発症早期から始まっているとされるため、IFN β 治療は早期に開始し継続することが長期的な予後改善のために重要である。海外の報告では、初回増悪 (clinically isolated syndrome: CIS) の時期から20年間追跡調査すると約6割は臨床的に確実な MS (Clinically Definite MS: CDMS) に至るが、CIS の時期から治療を開始すると CDMS への移行する割合を顕著に抑制できたという¹⁴。

3) 後遺症の軽減など

痙攣、しびれ、排尿障害など慢性期の種々の後遺症に対する対症療法が必要である。体温が上昇すると一過性に増悪することがしばしばあり（ウートフ徴候）、長時間の入浴、過度の運動、発熱、熱い食物摂取などは注意が必要である。また適切なりハビリテーションはいずれの時期でも重要であり適宜施行する。

病気に対する不安、気分の変動や抑うつなどはまれではなく、カウンセリング、精神療法、薬物療法などが必要な場合がある。家族や職場の理解を得ることも大切である。

B 慢性進行型 (chronic progressive) MS

二次進行型 MS は、再発寛解型としてある期間経過した後に徐々に病状が進行していく型であり、通常は半年から1年以上にわたり神経症状が持続的に増悪することを意味する。欧米からは、約8割の症例で二次進行型 MS への移行がみられるとの調査結果や、発症3年後あたりからみられ10年で約半数にみられるとの報告や、発症から平均19年で二次進行型 MS に移行する、などの報告がある。治療は

IFN β がある程度は有効である¹⁵。発症時から慢性進行する一次進行型 MS は本邦では稀である。現時点で有効な治療法はない。

C 新しい治療薬

現在わが国では、免疫グロブリン静注療法と経口薬 FTY720 の臨床試験が進行中である¹⁶。FTY720 はリンパ組織からのリンパ球の遊走を抑制するという新しい作用機序の免疫抑制薬であり、経口内服薬という点からも大変注目されている。また近日、glatiramer acetate [Copaxone[®]] (合成ペプチド) や natalizumab [Tysabri[®]] (接着因子 VLA4 に対する抗体) などの治験も本格的に開始される予定である¹⁷。

D 欧米での MS 治療指針

First line の治療薬は、IFN β と glatiramer acetate である。これらの治療が無効の場合には Second line の薬剤として、natalizumab や mitoxantrone (本邦では保険適応外) を用いるが、頻回の再発や急性増悪が続くような活動性の高い症例では初めから Second line の治療も行われる。Third line の治療としては First line と免疫抑制剤 (アザチオプリン、シクロホスファミドなど) の併用療法があり、さらにこれら無効の場合の Fourth line の治療として造血幹細胞移植療法¹⁸ が実施されている。欧米の治験では、rituximab (CD20 抗体) や alemtuzumab (CD52 抗体) などのモノクローナル抗体を用いた治療が注目されている¹⁹。

NMO の治療

急性期治療としては、ステロイドパルス療法を行うが、無効時には血漿交換療法を行う。パルス治療の後は経口プレドニゾロンの後療法を行うことが多く、漸減後に維持量 (少なくとも 15 mg/日) にて経過観察する。NMO の DMT は確立していないが、経口ステロイド (プレドニゾロン 5-15 mg/日) の長期投与が再発率を低下させ²⁰、アザチオプリンやシクロホスファミドなどの免疫抑制薬の併用も有効である。欧米では rituximab の高い再発予防効果が注目されている²¹。当院での標準的治療を表に示す (表 4)。

なお NMO に対する IFN β は、有効性がはっきりせず投与が中止される症例が多く、IFN β 投与後早期に広範な大脳病変が出現する症例もあるため²²、最近では NMO 不全型を含め抗 AQP4 抗体陽性症例に対して IFN β は投与されなくなっている。

表 4 当院における NMO 治療方針

急性期
1) メチルプレドニゾロン 1000 mg × 3 日間 (ステロイドパルス治療) <ul style="list-style-type: none"> ・ある程度症状の改善がみられる場合は再度パルス治療を試みる ・症状の改善がみられない場合は単純血漿交換 (週 2 回, 合計 4 回 ~ 7 回)
2) パルス治療後は後療法としてプレドニゾロン内服を 1 mg/kg で開始する <ul style="list-style-type: none"> ・3 日毎に 10 mg ずつ漸減し, 15 ~ 20 mg/日まで減量する
再発予防
1) プレドニゾロン内服は 10 ~ 15 mg/日を維持量とし約半年間継続する
2) 半年以上再発ない場合は, 月に 1 mg ずつ減量する
3) ステロイドの副作用が問題になる場合は, イムラン, シクロスポリン, タクロリムスなどを併用してプレドニゾロン内服量を減量する

今後の課題

これまで我が国では、C-MS と OS-MS を厳密に区別せず、双方合わせて MS として議論されてきた。しかし、OS-MS の大部分が MS とは病態が全く異なる NMO であったことが判明し、OS-MS を含めた従来のデータは再検証をすることが必要である。治療ガイドラインも MS としてひとまとめに論じられてきたが、MS と NMO では治療方針が異なることが明らかとなった今、双方を鑑別することは必須であり、少しでも診断に迷う場合は抗 AQP4 抗体を積極的に測定すべきである。また、MS と NMO はいずれも症状の軽い早期から長期にわたって継続的に治療することが重要であるが、わが国での治療の選択肢は限られるため、DMT 候補薬剤の治験を推進してゆく必要がある。

おわりに

MS は病初期には症状が軽微であり、MRI 画像が脳梗塞に類似しているため、そのまま放置されたり、抗血小板薬が投与されたりと、適切に診断治療されていないことが多い。脳梗塞と診断されているが明らかになりスクファクターがない症例、めまいや四肢の痺れを繰り返している若年症例などは、一度、MS を疑い専門医に紹介していただきたいと思う。本稿が研修医の皆さんの参考になれば幸いである。

文 献

1. 小副川学 (2008) 多発性硬化症の臨床疫学. 多発性硬化症の診断と治療 新興医学出版社: 11-18
2. Polman CH, Reingold SC, Edan G, Filippi M, Hartung HP, Kappos L, Lublin FD, Metz LM, McFarland HF, O'Connor PW, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Weinshenker BG, Wolinsky JS (2005) Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2005 revisions to the "McDonald Criteria". *Ann Neurol* 58: 840-846
3. 松岡 健, 吉良潤一 (2008) 多発性硬化症の病型診断. 多発性硬化症の診断と治療 新興医学出版社: 271-277
4. Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, Nakashima I, Weinshenker BG (2004) A serum autoantibody marker in neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364: 2106-2112
5. 宮本勝一 (2008) アクアポリンと NMO アクアポリン抗体の特異性. *Clinical Neuroscience* 26: 767-769
6. Takahashi T, Fujihara K, Nakashima I, Misu T, Miyazawa I, Nakamura M, Watanabe S, Shiga Y, Kanaoka C, Fujimori J, Sato S, Itoyama Y (2007) Anti-aquaporin-4 antibody is involved in the pathogenesis of neuromyelitis optica: a study on antibody titre. *Brain* 130: 1235-1243
7. Nakashima I, Fujihara K, Miyazawa I, Misu T, Narikawa K, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nishiyama S, Shiga Y, Sato S, Weinshenker BG, Itoyama Y (2006) Clinical and MRI features of Japanese patients with multiple sclerosis positive for NMO-IgG. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77: 1073-1075
8. Miyamoto K, Kusunoki S (2009) Intermittent plasmapheresis prevents recurrence in neuromyelitis optica. *Ther Apher Dial* 13: 505-508
9. Misu T, Fujihara K, Kakita A, Konno H, Nakamura M, Watanabe S, Takahashi T, Nakashima I, Takahashi H, Itoyama Y (2007) Loss of aquaporin-4 in lesions of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Brain* 130: 1224-1234
10. 宮本勝一, 楠 進 (2009) オリゴクローナルバンド・IgG インデックス・ミエリンベシク蛋白. 臨床検査データベース 2009-2010 医学書院: 674-675
11. Wingerchuk DM, Weinshenker BG (2008) Neuromyelitis optica. *Curr Treat Options Neurol* 10: 55-66
12. Sellebjerg F, Barnes D, Filippini G, Midgard R, Montalban X, Rieckmann P, Selmaj K, Visser LH, Sørensen PS (2005) EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses. *Eur J Neurol* : 939-946
13. Goodin D (2004) The Interferon Beta-1b 16-Year Long-term Follow-up Study: Clinical Modern Physician 24: 1903-1905
14. Ravoris M (2006) Secondary progressive multiple sclerosis: current knowledge and future challenge. *Lancet Neurol* 5: 343-354
15. 宮本勝一 (2009) 多発性硬化症の新規治療薬開発. 特集: 多発性硬化症—病態解明と治療戦略の最前線. カレントセラピー 27: 65-70
16. 宮本勝一 (2008) 多発性硬化症の新薬開発の現状: 世界の動向と日本. 多発性硬化症の診断と治療 新興医学出版社: 271-277
17. Boster A, Edan G, Frohman E, Javed A, Stuve O, Tselis A, Weiner H, Weinstock-Guttman B, Khan O (2008) Intense immunosuppression in patients with rapidly worsening multiple sclerosis: treatment guidelines for the clinician. *Lancet Neurol* 7: 173-183
18. Muraro P, Bielekova B (2007) Emerging therapies for multiple sclerosis. *Neurotherapeutics* 4: 676-692
19. Watanabe S, Misu T, Miyazawa I, Nakashima I, Shiga Y, Fujihara K, Itoyama Y (2007) Low-dose corticosteroids reduce relapses in neuromyelitis optica: a retrospective analysis. *Mult Sclr* 13: 968-974
20. Cree BA, Lamb S, Morgan K, Chen A, Waubant E, Genain C (2005) An open label study of the effects of rituximab in neuromyelitis optica. *Neurology* 64: 1270-1272
21. Shimizu Y, Yokoyama K, Misu T, Takahashi T, Fujihara K, Kikuchi S, Itoyama Y, Iwata M (2008) Development of extensive brain lesions following interferon beta therapy in relapsing neuromyelitis optica and longitudinally extensive myelitis. *J Neurol* 255: 305-307