

# 多発性硬化症の治療ガイドラインまとめ

## 1. はじめに

近年の欧米を中心とした多発性硬化症(Multiple Sclerosis, MS)治療法開発のエネルギーな進行は目を見張るものがある。日本でも開発が進展しつつあるが、現時点において日本人患者でのエビデンスは少なく、臨床的有効性が証明されているのはインターフェロン(IFN)β1bのみである。本治療ガイドラインは、2002年6月の時点で日本において保険診療に利用可能で、かつ疾患活動の抑制を目的とする免疫療法に関する内外のrandomized controlled trial(RCT)のエビデンスを中心に収集・解析し、実用的なガイドラインとしてまとめたものである。現時点で利用可能でない再発進行抑制治療薬といわゆる対症療法、リハビリテーション療法はここでは取り上げていない。

### 1) 病型分類

治療研究では一般に進行モードによる病型分類が使われる。(1)急速あるいは緩徐に神経症候が出現し、再発と再発の間では寛解がみられたり、後遺症をのこしたりするが病状の持続進行はない再発寛解型(Relapsing Remitting)、(2)再発寛解型で始まった後に、6または12ヶ月以上にわたり持続的進行を示す二次性進行型(Secondary Progressive)、(3)初期から長期にわたり持続進行し、時に一過性の軽度改善や急性増悪が重なることもありうる一次性進行型(Primary Progressive)などがある。これらの診断基準はMRIを含めた新しい基準が提案されていて国際的に利用されつつあるが、日本人での検証が今後必要である<sup>1,2,3)</sup>。

また病変分布による分類では、脳にも病巣のある古典(普通)型と、視神経と脊髄内に病変が限局し我が国に比較的多い視神経脊髄型とがあるが、診断基準の詳細は一致していない<sup>4,5,6)</sup>。

### 2) 治療効果評価方法

MSは慢性に疾患活動性が持続する疾患であり、長期の予後の改善が治療の目的である。従って、短期の治療直後での改善のデータのみで長期の疾患活動に与える影響を評価していない治療法は有効かつ有用であるとはいえない。

MSの活動病巣は、殊に脳白質において潜在性で臨床神経学的に検出されないことが大半である。非常に複雑な高次脳機能の簡便かつ客観的な測定法が開発されていないことも臨床評価を感度の鈍いものとしている。臨床再発の数や重症度の変動は病巣局在に左右される側面が大きいと、生物学的意味での疾患活動性との乖離が大きいことが普通である。

MS患者個々の臨床経過は変動性が非常に高いため、個人レベルでの異なった期間での臨

床治療効果指標比較では低い信頼性でしか判定し得ない。MS の治療に入るのは最近の再発や重症度の進行を契機とすることが通常であるが、治療開始後に多くの治験でのプラセボ群で顕著な再発頻度の低下が観察されている。自然経過による再発頻度低下の程度も治験により、患者群の選択により変動がある。対照群を置かない、治療開始前後での再発頻度の比較による判定結果の報告が多いが、信頼性が低く、予備的調査に過ぎないと言える。

### 3) 治療効果評価指標

再発頻度、再発時最高重症度や再発期間が用いられる場合、1 日以上持続する神経症状の増悪があれば再発と定義することが多い。1 ヶ月以内に生じた一連の神経症状の悪化は 1 回の再発とし、1 ヶ月以内に 2 回の再発は算定しないことが多い。

障害度判定に 0(正常) から 10(死亡)まで 1.0 ずつに区分する Kurtzke の Disability Status Scale (DSS) と 0.5 ずつに区分する Expanded DSS (EDSS)<sup>7)</sup> が主に用いられるが、歩行機能を主に反映し、認知、感情など高次機能はあまり反映されない。補助的に 8 項目の Functional System 別の重症度[0(正常)から 6(高度障害)まで]とその項目数が集計される。他のスケールとして、Neurologic Rating Scale(各神経症候を点数化し総合点で評価)、Functional Independence Measure (リハビリテーションの結果の障害度を判定)、Barthel Index(日常生活活動の指標)など多数存在する。

MRI による定期的な評価は客観性が高く、潜在活動性も含めた定量評価が可能であるため今日では不可欠と言える。T2 強調高信号病巣総面積は全病巣を反映するが特異性は低い。新病巣、拡大病巣を活動性病巣として評価する。T1 強調低信号病巣面積や脳・脊髄萎縮は軸索障害など機能障害との関連がより高い。マグネタイゼーション・トランスファー画像は脱髄病巣を感度よく描出し、造影病巣数・面積は活動性病巣による血液脳(脊髄)関門の破綻の程度を反映する。

### 4) 疾患活動性の判定

治療開始や終了を考慮する場合に、中期的な予後を予測することが求められる。今後の疾患活動性の推移を予測できる簡便な単一の指標は開発されていない。この為に過去 1~2 年間とその時点の疾患活動性の評価が必要である。

上記の治療効果指標に記した各種指標をできるだけ多く用いる。再発回数とその時間的分布、重症度の進行・改善に加え各種 MRI 指標の変動、特に MRI 活動病巣や造影病巣の数、面積を総合的に評価する。潜在性(無症候性)病巣も臨床症状を伴う病巣と同様に評価するべきである。

脳脊髄液細胞数の増加も活動性の指標であり総合判断に加えるべきである。

## 2 . 治療法選択のまとめ

### 1 ) 長期的な再発予防進行抑制治療(disease-modifying therapy)

国際的に広くMS治療専門家により有効性が認められ、欧米をはじめ多数の国で行政当局により承認を受けている長期治療法としては、再発寛解型にはIFN $\beta$ 1b、1aとグラチラマー・アセテート、二次性進行型にはIFN $\beta$ 1bがある。これらのうちのいずれかを選択するのが基本である。日本において現時点ではIFN $\beta$ 1bのみが保険診療で利用可能である。それらの利用が何らかの理由で困難であるときは、アザチオプリンの長期投与が選択されることもある。注意深い病歴聴取、神経学検査、MRI、髄液検査の施行により、過去1ないし2年以内に何らかの疾患活動性のあったことを前提に長期治療を開始することが標準的である。それらの治療にもかかわらず障害の速い進行の見られるときには、ミトキサントロンが有効で2~3年の限られた期間利用されるが、日本では適応承認が無い。従って、エビデンスレベルのより低いシクロホスファミドが利用されることもあるが、研究的段階であることの認識が必要である。

ステロイド経口投与の有効性はほぼ否定されているのみならず、再発を増加させることも示唆されていて、副作用を考慮すると長期投与をしてはならないとされている。しかし、ステロイド減量で再発を反復するよう見受けられる症例が少数ながら存在するとの意見もあり、そうした場合は注意深い評価と方針策定が必要である。

### 2 ) 急性期短期療法

急性増悪期にメチルプレドニゾロン(MP)の大量点滴パルス療法がしばしば利用され、短期的回復促進効果のあることが確認されている。単回、または長期間に間歇的に反復するパルス療法が再発抑制効果や脳萎縮の進行抑制効果がある可能性が示唆されているものの、長期的な障害改善に結びつくとの明確なデータは無いので、過剰な利用には慎重であるべきである。

血漿交換療法は日本においてのみ行政機関により承認されているが、その長期的な有効性は多数例でのRCT試験でほぼ否定されている。最近ステロイドパルス療法抵抗性の重症活動性症例でのRCT試験で短期的な改善効果が報告されたが、長期試験での確認が無いことと、1医療機関での少数例の試験のみであること、行政機関による査察のある治験ではないことなどから、一般的には承認を得ていない。ステロイドパルス療法で改善しない重症例で短期間に限り利用を試みるべきである。

## 3 . 行政当局による認可状況

### 1 ) 海外

長期治療法：

再発寛解型に IFN $\beta$ 1b、1a とグラチラマー・アセテート、二次性進行型には IFN $\beta$ 1b が欧米をはじめ多数の国で長期予後を改善する治療薬(disease modifying treatment)として承認を受けている。障害の急速な進行の見られるときには、ミトキサントロンが有効で 2 ~ 3 年の限られた期間利用され、欧米で承認されている。アザチオプリン、シクロホスファミドは行政当局による承認は無いが、値段が安価であることもあり公的保険機構や民間保険会社の支払いがおりることが多い。

短期療法：

ステロイドパルス療法、ステロイド経口投与は認可されている国が多く、日本での事情と類似している。血漿交換療法、ガンマグロブリン点滴は行政機関の承認はないが、短期療法として民間や公的保険機構から支払いを受ける場合がある。

## 2) 日本での保険診療への認可状況

長期療法：

IFN $\beta$ 1b のみが再発寛解型と二次性進行型に対し承認されている。

短期療法：

経口ステロイドは承認されているが、MP パルス療法は承認されていない。早急な認可が望まれる。

血漿交換が MS の治療法として日本においてのみ行政機関により承認されている。一連につき月 7 回を限度として、3 か月間に限って認められている。単純血漿交換療法、二重濾過血漿交換療法、血漿吸着療法の 3 種類がある。日本で MS に対して保険が認められている数少ない治療法の一つではあるが、その有効性の根拠は乏しく、国際的には承認されていない。

## 4 . IFN $\beta$ 1b (ベタフェロン)

MS の長期予後を改善する治療薬の中心的薬剤として IFN $\beta$ 1a と 1b が国際的に利用されている。効果、有害事象、利用方法などに共通点が多い。IFN $\beta$ 1b は、ヒト IFN の modified gene を *E.Coli* に組み込み作製されるため、糖鎖を欠く。

投与早期から、中枢神経血管周囲の炎症、浮腫、血液脳関門傷害の抑制効果が確認されている。しかし神経細胞、軸索障害機序への抑制効果は遅れて発現し、再発抑制効果と障害度進行や脳萎縮進行への抑制効果との間に乖離のあることが示唆されている。

日本で MS に対し認可されている唯一の IFN $\beta$ である IFN $\beta$ 1b についてのみ以下に述べる。

### 1) 投与方法

投与開始前に、予期される効果と副作用の可能性とその対策、長期投与となる見込み、隔日皮下注射を行うため本人あるいは同居者に対する器具取り扱い、注射訓練のスケジュール

ールなどについて、丁寧なインフォームドコンセントが必要である。ナースや本人、家族の為の教育用パンフレットとビデオテープが用意されている。最初の1～5回は4百万国際単位(MIU)を投与しインフルエンザ用の副作用が軽度となれば、その後は8MIUを皮下注射で隔日投与する。1～3週間の教育入院によるIFN療法の導入が望ましい。

## 2) 再発寛解型北米および欧州臨床試験(エビデンスIa)

米国、カナダでの多施設二重盲検RCTは372人のEDSS 5.5以下で2年間に2回以上の再発のあった患者を、偽薬、1.6MIU、8MIUの3群に分け、隔日皮下注射を2年間行った。

### (1) 再発頻度減少と再発までの期間の延長<sup>8)</sup>

主要評価項目の年間再発率は2年の投与中8MIU群では偽薬群に比し34%減少( $p<0.0001$ )し、中等度以上の重い再発が約50%減ることが臨床的に重要であるとされた。効果発現の速さを反映する最初の再発までの期間(中央値)は、実薬群295日で、プラセボ群の153日に比し有意に延長している。

### (2) 障害度進行の抑制<sup>9)</sup>

2年間の試験で8MIU群では3ヶ月にわたってEDSS 1.0以上増大した患者の割合が減少したが、有意ではなかった(-29%;  $p=0.16$ )。しかし、3年間の試験では、EDSS 1以上進行した患者の割合は有意に減少した(-31%;  $p=0.043$ )。

認知機能の改善<sup>10)</sup>やQOL改善効果も報告されている<sup>11)</sup>。

### (3) MRI上の効果<sup>12,13)</sup>

5年間にわたり継続試験に参加したグループを含めた最終解析では、偽薬群で脳総病巣面積の増加が平均年間6%続くのに対し、8MIU群では5年後でも増加を認めず、MRI-T2病巣増加への顕著かつ有意な抑制効果が長期間持続することが示された。造影MRI病巣を治療開始前後6ヶ月の間比較したオープン試験では約85%と血液脳関門での炎症の顕著な抑制効果が示された<sup>14)</sup>。

## 3) 再発寛解型日本人臨床試験(エビデンス1a)<sup>15,16)</sup>

日本人MSの臨床表現型に慢性進行型が少なく、大脳、小脳の病巣の少ない視神経脊髄型が比較的多いことから、欧米人と異なった反応が見られる可能性も予測されたが、結果は効果、有害事象ともに白人での成績と極めて類似していた。1.6MIUと8.0MIUのIFN $\beta$ 1bの隔日皮下注射を2年継続したが、全員が1年以上の治療を受けた時点で、事前に予定した中間解析<sup>14)</sup>が行われ、2年の治療期間終了後の最終解析<sup>15)</sup>と共に有意な有効性が証明された。プラセボ群は設定しなかった。

### (1) 再発頻度の減少と再発までの期間の延長

主要評価項目である年間再発率は、1.6MIU群で1.169、8.0MIU群で0.801( $p=0.032$ 、

片側)(1.6MIU群に比して31%減少)。初回再発までの日数(中央値)は、8.0MIU群で462日であり、1.6MIU群の360日に比して約100日間の延長が認められた。年間再発期間(中央値)は、1.6MIU群で19.28日、8.0MIU群で5.10日であり、8.0MIU群で有意( $p=0.042$ )に短かった。

#### (2) MRI上の効果

T2-MRI病巣面積は治療開始時に比べ、最終観察時点で1.6MIU群で-1.7%、8.0MIU群で-16.8%と大きく減少していた( $p=0.035$ )。

#### 4) 二次性進行型欧州臨床試験(エビデンス1a)

ヨーロッパ32施設の二次性進行型718人を対象としたプラセボ対照二重盲検RCTにおいて、EDSS 3.0-6.5で、開始前2年間に2回以上の再発かEDSS 1.0以上進行が参加条件であった。全員が2年以上で最大3年の治療期間を経た時点で予定した中間解析を行い、有意な効果が証明され、中断された。

#### (1) 障害進行の抑制<sup>17)</sup>

8 MIU投与群(358例)で2~3年の試験期間に主要評価項目であったEDSS 1の障害度進行固定を偽薬群に比べ22%( $p=0.0008$ )遅らせ、障害進行固定も時期を2~3年で9~12カ月遅延させる効果が認められた。車椅子生活となる可能性も33%減少した( $p=0.01$ )。しかし、3年までの全データの解析では、EDSS 6以上の患者での効果は明らかではなかった。

#### (2) 再発率の減少<sup>17)</sup>

二次性進行型でも再発の上乗せがしばしば認められるが、-31%と再発寛解型と類似した再発回数の抑制が認められた( $p=0.0002$ )

#### (3) MRI評価での効果

MRI活動性病巣数で評価するMRI再発率は偽薬群に比し-78%( $p=0.0008$ )また脳総病巣面積の増加率が-13%( $p=0.0001$ )といずれも有意に抑制された<sup>18)</sup>。

最初の6ヶ月間における造影病巣の評価で、新造影病巣数は非治療グループに比し少ない( $p=0.0008$ )。新小型造影病巣は70%減少( $p=0.0011$ )し、新大型造影病巣が46%減少( $p=0.0010$ )するのに比し、より多く減少した。T1低信号病形成は大型(径5mm以上)新造影病巣から25%形成され、小型新造影病巣からの9%より高頻度であるが、治療群ではT1低信号病巣の形成が66%抑制された。しかし、造影病巣からT1低信号病巣へと進展していく割合は13%あるいは14%と治療、非治療群で差がなかった<sup>19, 20)</sup>。

脳萎縮の進行に対する効果が95人のサブグループで36ヶ月間評価され、治療開始前に造影病巣の有った患者群では、治療で逆に脳萎縮が進む傾向が見られた。一方、造影病巣の無かった患者群は、脳萎縮が偽薬群で5.1%と、治療群の1.8%に比し有意( $p<0.05$ )に

強く進行した。この結果は IFN $\beta$ 治療中の患者で見られる脳体積の減少の一部は炎症や浮腫を抑える効果によることを示唆している<sup>21)</sup>。

#### 5) 二次性進行型北米臨床試験(エビデンス 1 a)

最近終了した北米での結果の予報では、主要評価項目である障害度 1EDSS 進行固定例数は統計的有意差にいたらなかったが、臨床再発率、MRI 再発率、T2MRI 総脳病巣面積はいずれも有意な減少を示した。欧州と北米での同様の試験の結果が異なったものとなった理由は十分に明らかにはされていない。しかし、北米での試験の患者群は再発率が優位に少なく、IFN $\beta$ は再発の上乗せの有る二次進行型でより有効である可能性が推定されている。

#### 6) 中和抗体データの利用法

日本の治験では治療開始 1 年半頃から、中和抗体が 17%の患者に出現した。多くの患者では抗体価は後に低下・消失し、数年の後には陰性者が多くなるが、抗体が持続するグループでは 2 年後には効力が失われる。従って、治療開始後 2 年を経て、1 年間に入院・パルス療法が 3 回以上必要であったり、障害の進行持続が見られる患者では、中和抗体を測定し、陽性であれば投与中止の検討が必要である。しかし長期治療で中和抗体は消失することが多く、他に有効で安全な治療が存在しない現時点では、性急に中止するべきでないといえる<sup>22, 23, 24, 25)</sup>。

#### 7) 治療対象病型と開始時期の決定

再発寛解型で臨床的再発が年 1 回以上認められるか、二次性進行型で再発や障害進行が認められる患者が、治療の対象となる。MRI で新病巣や病巣の拡大、ガドリニウム (Gd) 造影病巣、髄液細胞数増加、誘発電位検査での悪化等が認められる場合も、臨床再発と同様の意味があると解釈するべきである。

発症早期には疾患活動性の亢進が数年間持続することが多いことが示されており、障害進行を防止するため、早期から本治療を開始することが望まれる。IFN $\beta$ 1b と 1a 治験で、重症度の低い、罹病期間の短い患者でより高い効果が認められている。また、IFN $\beta$ 1a の 2 つの治験で、臨床増悪 1 回のみで脳 MRI に MS らしい特徴があり MS となるリスクの高い患者群で、2 回目の悪化 (再発) の生じることを有意に抑制することが証明されている。

一次性進行型 MS に対する効果の証明は現時点では存在しない。

#### 8) 治療中の再発、進行への対応と治療中止時期の選択

IFN $\beta$ の治療効果は長い年月の間持続し、未治療者との差が次第に拡大することが示されており、副作用が軽微であれば、長期持続が望ましい。

本剤投与中にも関わらず再発悪化を来した患者では、ステロイドパルス療法を追加する場合でも、長期的な MS の疾患障害度進行を考慮し、IFN $\beta$ の投与を中断するべきでない。

#### 9) 安全性・有害事象と対策

発熱、倦怠、注射部皮膚壊死などで5-10%の患者で継続投与断念がある。しかし大半の患者は数年間以上の投与を問題なく続けうる。肝炎治療ではIFN $\alpha$ の使用が多く、初期の投与量も多く、鬱などの精神症状、脱毛、その他の重篤な副作用が多いのに比し、MSに対するIFN $\beta$ では副作用の頻度や重篤さがより軽度である。

最も発現率が高い有害事象は発熱、倦怠感のインフルエンザ症状で、初期に大半の患者で見られるが、1ヶ月後には率も、程度も低下する。対策としては、投与当初の1～5回程度は投与量を半量とする。また非ステロイド消炎鎮痛剤の予防的投与を行い、インフルエンザ症状が軽減すれば中止する<sup>27)</sup>。症状が継続するときは、プレドニゾロン(PSL)10-15mgを注射日に合わせ、隔日1回投与することで軽減しうることが多い。

また約半数の患者で発赤、疼痛、硬結等の注射部症状を認める。冷たい注射液を用いないこと(体温まで温めること)、皮下注射よりも深めに筋肉内へ打つこと、同一部位への反復注射を避けることで、反応を一定程度軽減しうる。まれに硬結部に糜爛、潰瘍化を生じることがあり、感染防止が重要である。

白血球数減少、好中球数減少、肝機能障害なども見られるが、注意をしながら継続投与可能な程度が大半であり、強い場合も本剤の減量、休薬又は中止により回復が認められるものがほとんどである。白血球数2000以上、トランスアミラーゼ値100以下であれば経過を観察する。無論、慎重な検査を反復し、一定以上悪化しないことを確認することが重要である。

重症な鬱病の患者では投与を避ける。通常MS患者で本剤により鬱反応の頻度が高まるとのデータはない。しかし軽度の鬱傾向、鬱反応はMS患者の約30%にあり、そうした患者では本治療開始後のコンプライアンスが低い傾向が見られる。そうしたことが疑われる患者では本剤開始前後に鬱の評価をし、境界付近であってもSSRI、SNRIなどによる軽度の抗鬱治療を長期に予防的に併用することでコンプライアンスを高めることができる。

## 5. 副腎皮質ステロイド

### 1) 急性増悪期

#### (1) パルス療法の短期効果

MSの急性増悪期(再発)時の治療には高用量のMPの静注療法、すなわちステロイドパルス療法が一般的である。パルス療法後の短期間の観察ではMSの急性症状増悪からの回復を促進する効果が証明されている。しかしながらそうした初期の回復促進効果が、長期追跡における障害度改善効果の持続に寄与するとのエビデンスは不十分である。MSのような慢性疾患では長期の予後を改善する治療でなければ、全く無意味であるとも言え、副作用の可能性をも考慮するとステロイドパルス療法の安易な使用には慎重であるべきである。実際



に欧米においては、ステロイドの長期効果のエビデンスは十分でないとして、全く利用しないMS専門家も存在する。

ステロイドパルス療法の標準的なプロトコールとしては、MP 500～1000mgを輸液200～500mlに溶解し、1-3時間で点滴静注する。これを3-5日間連続施行する。患者の神経学的症候の経過を注意深く観察し、初回のステロイドパルス療法で改善開始がみられない場合、再度施行することもある。また点滴終了時に回復開始が不十分な場合は、引き続き40～60mg/日のPSLの経口投与を開始し、2～3週間で漸減し、その時点での後遺症の程度によらず中止する。

最近、Millerら(2000)によりMSの急性増悪期におけるMPの治療効果に関するmeta-analysisが行われた<sup>28)</sup>。解析に用いられた3つの治療試験の論文はいずれも、MSの急性増悪期(再発後8週間以内)に高容量MPの静注及び経口投与が行われ、治療前、治療後4週間までEDSSの評価が実施され、治療の有効性を客観的に証明しうる無作為割付による2重盲験プラセボ対照試験の要件を満たす。3つの論文の結果を総合すると、プラセボ投与群に対する高容量MP投与群のEDSSの変化は、治療開始5～7日後では $-0.76 \pm 0.14$  ( $p < 0.0001$ )、15～28日後では $-0.85 \pm 0.21$  ( $p < 0.001$ )といずれも有意の改善であった<sup>28)</sup>。したがって、500mg以上のMPを最低5日間投与するという高容量MP療法は、MS患者の再発時に神経症状の改善を促進する効果を有することを示すものである。

3つの試験の個別の結果としては、Durelliら(1986)は、患者12名に静注MP 15mg/kgを3日間、以後3日毎に漸減(10, 5, 2.5, 1mg/kg)し、一方8名の患者には静注でプラセボ投与し比較した<sup>29)</sup>。静注投与終了後は経口PSLが漸減投与された。その結果、MP群で有意に高い改善率と症状の持続期間の短縮がみられた。Milligan NMら(1987)は、患者13名に静注MP 500mgを5日間、9名の生理的食塩水を静注したプラセボ群と比較し、治療1,4週後のEDSSを比較し、MP群で有意差をもって改善がみられると結論した<sup>30)</sup>。Sellebjergら(1998)は、26名に経口MP 500mgを5日間、25名にプラセボを経口投与し、治療1,3,8週後のEDSS 1.0以上の改善はMP群で有意に多かったと報告している<sup>31)</sup>。

またMSの急性増悪期におけるステロイドパルス療法の投与量・投与法を2重盲験無作為割付により比較した2つの試験では異なった結果が報告されている。Barnesら(1997)は、高容量静注MP投与群と低容量経口MP投与群を比較して差を認めなかった。高容量静注MP投与群として38名に静注MP 1gを3日間投与し、その後プラセボを21日間経口投与した(総MP投与量3000mg)。また低容量経口MP投与群として42名にはプラセボを3日間静注した後、経口MP 48mgを7日間、24mgを7日間、12mgを7日間と漸減投与していった(総MP投与量588mg)。6ヶ月までの追跡調査ではこれら2群の間で治療後のEDSSの変化や再増悪の頻度には差がなかった。これに対してLa Mantia Lら(1994)はよ

り少数例対象ではあるが有効との結果を報告した。高容量 MP 投与群 (総 MP 投与量 5750mg)として 10 名に静注 MP 1g を 3 日間投与し、以後 3 日毎に漸減(500, 250, 125, 62.5mg)した。一方、低容量 MP 投与群(総 MP 投与量 390mg)10 名には静注 MP 40mg を 7 日間、20mg を 4 日間、10mg を 3 日間投与し、さらに 1 群の 11 名には静注デキサメタゾン (DM) 8mg を 7 日間、4mg を 4 日間、2mg を 3 日間投与した(総 DM 投与量 78mg)。その結果、高容量 MP 投与群と DM 群では症状の改善が得られたが、低用量 MP では早期の再増悪が多くみられたことから、高容量 MP の投与を推奨する結果であった。

これら 2 つの論文の結果を総合すると、低容量 MP 投与群に対する高容量 MP 投与群の EDSS の変化は、治療開始 7 日後では  $0.12 \pm 0.16$  ( $P=0.44$ )、15 日あるいは 28 日後では  $0.08 \pm 0.23$  ( $p=0.74$ )といずれも統計学的に有意な差はみられなかった。いずれにしても、MS における MP の必要かつ至適な投与量や投与期間についてはさらに検討が必要である。

なお、Alam ら(1993)は、20 名に静注 MP 500mg を 5 日間、15 名に経口 MP 500mg を 5 日間投与したが、5、28 日目における重症度や機能スコアはこの 2 群間で差はみられなかったことから、経口 MP 投与は静注 MP と同様に有効と結論している。しかし、例数が少ない試験で有意差が無いことは同等の効果の証明とは言いがたい。現在本邦で経口 MP 大用量製剤は用いられておらず、その導入が今後の課題であろう。

MS ではないが後に MS と判明した患者を含む多数の初発視神経炎において、単回のステロイドパルス療法の効果を 6 ヶ月間評価した Beck ら Optic Neuritis Study Group(1992)の報告は示唆に富んでいる<sup>32)</sup>。合計 457 名の初発視神経炎患者において、1)静注 MP1000mg を 3 日間投与し、その後 PSL 1mg/kg を 11 日間内服させた群(静注 MP 群)、2)PSL 1mg/kg を 14 日間内服(経口 PSL 群)、3)プラセボを 14 日間内服(プラセボ群)の 3 群における視覚機能を 6 ヶ月間追跡調査しており、静注 MP 群では視覚機能がプラセボ群より速やかに改善する。6 ヶ月の時点では視力には有意差は無く、その他の視覚機能検査では静注 MP 群がわずかに優っていたが、経口 PSL 群とプラセボ群の間では差がなかった。一方、経口 PSL 群ではプラセボ群に比べて relative risk 1.79 と視神経炎の再発の増加がみられた。この結果は、視神経炎においては早期の症状改善のみならず再発予防の点からも高容量 MP 静注療法が優れていること、経口ステロイド投与は短期効果が認められないばかりか、再発を助長する可能性を示している。MS においても同様である可能性が推定される。

## (2) 経口療法短期効果

従来の一般的治療慣習では、比較的軽症の再発では最初から PSL を 40 - 60mg/日で経口投与する場合もある。経口 PSL の減量にともなって早期に症状が再燃する場合は、再度高容量からよりゆっくりと減量していく。脊髄炎では概して経口 PSL では十分な改善が得られないとも言われている。しかし、経口ステロイドの急性期における効果や用量設定、タ

イミングについてのエビデンスはパルス療法に比べ不十分であり、短期療法としても根拠に乏しい。

## 2) 長期的な再発予防進行抑制治療としての役割

### (1) パルス療法の長期効果

初発視神経炎への急性期療法として単一ステロイドパルス療法後6ヶ月間評価した上記のBeckらによる臨床試験の対象患者のうち389人は、2-4年間にわたって、何らかの神経症状の再発があって診断確実なMSとなるか否かを追跡調査された<sup>33)</sup>。2年間のうちに再発があったことによりMSであることが確認されたのは、静注パルス群で7.5%、経口ステロイド群14.7%、プラセボ群16.7%であり、パルス療法群はプラセボ群の0.34倍であった、有意な減少を示した。再発抑制効果は初期の脳MRIで病巣を有する症例でより顕著であるが、静注から2年を過ぎると効果は減少した。本試験は視神経炎のみを対象としており、その他の神経症状で初発した場合も同様であることの確認や、発症後時間を経たMSでも同様に再発抑制効果があることを確認する試験が今後必要である。

最近、5年間の定期的なステロイドパルス療法の有効性が報告された。Zivadinov Rら(2001)はEDSS 5.5以下の再発寛解型MSにおける第II相臨床試験で88名を2群に分け、1)「MPパルス群」では、初めの3年間は4ヶ月毎に、その後2年間は6ヶ月毎にMP 1000mgを5日間静注し、それぞれ経口PSLの短期漸減投与を追加し、2)「対照群」では再発時のみに同様のステロイドパルス療法を施行し、両群における臨床症候及び脳MRI所見を比較した<sup>34)</sup>。その結果、MPパルス群では、T1 black holesの発生を抑制、脳萎縮の進行を遅延、病状進行の抑制などが対照群に比べて有意に優っていた。この定期的なステロイドパルス療法は、安全で特に問題となる副作用はみられなかった。本治療法はインターフェロンβ療法が無効あるいは副作用により継続困難な症例における治療の選択肢となりうるかもしれない。著者らの指摘の如く、今後第III相試験を実施し、その有効性と安全性をさらに検討する必要がある。

### (2) 経口療法の長期効果

経口PSL投与には長期的な再発予防効果はないとされている。さらに、中等量ステロイドの短期経口投与が視神経炎の再発を増加させる一定のエビデンスがあり、またステロイド長期投与が再発数の増加をもたらす可能性や、ステロイド依存性を高めて減量時の再発を誘発することがあるとの意見もある。

一方、臨床現場において、ステロイド減量にともない再発をくりかえすように見える症例に遭遇することがあり、長期的な投与がおこなわれることがある。しかし長期的な経口PSL投与が再発予防効果を示すMSのサブグループが存在するかどうかについて、科学的エビデンスは提出されていない。

### (3) 副作用

Kinkel RPは高容量静注MP療法の副作用として以下のようにまとめている<sup>35)</sup>。多くは一時的であったり、適切な内服薬投与により治療可能であるが、時にステロイドの減量や投与中止が必要なこともある。

#### 1)治療中に起こるもの

不眠、不安、躁状態、精神病、異常味覚(金属味)、食欲増進、体重増加、吐気、嘔吐、胃部不快感あるいは胃痛(経口投与でより高頻度)、顔面紅潮、発汗、頭痛、筋肉痛、挫傷、緑内障、吃逆、膵臓炎、不整脈

#### 2)副作用のリスクファクターのある患者で早期に起こるもの

消化性潰瘍、糖尿病、高血圧、アクネ、うつ病

#### 3)長期あるいは反復投与で起こるもの

骨粗しょう症、骨壊死、白内障、脂肪肝、クッシング様徴候、感染症、創傷治癒遅延

## 6. アザチオプリン (Azathioprine, AZT, アザニン、イムラン)

MSに対するAZT臨床試験の多くは1980年代であるが、簡便さ、コストの低さ、代謝酵素活性の個人差の存在などから、再評価の必要性が議論されている<sup>36, 37, 38)</sup>。

対象病期 / 病型としては、再発寛解型MSと進行型MSを区別してデザインされた臨床試験は、Goodkinらの再発寛解型に対する報告のみである<sup>39)</sup>。一次性進行型と二次性進行型における効果の差は検討されていない。

### (1) 有効性評価

#### 1) 臨床効果

最近のMS臨床試験ガイドラインの要件をほとんどの報告は満たしておらず、エビデンスとして十分でない。唯一class Iに分類されるGoodkinらの59例の再発寛解型MSに対する2年間の試験<sup>39)</sup>は3mg/kg/dayを投与し、開始1～2年目の平均年間再発率がAZT群で0.30、プラセボ群で0.79 ( $p = 0.05$ )であり、再発頻度の減少に有効とされた。生存曲線を用いた障害度(EDSS)の経時的悪化解析ではAZT群がプラセボ群よりも有意に軽度であった( $p = 0.04$ )。投与群27例中6例は副作用のため投与が中止された。

Yudkinらは<sup>40)</sup>、1973年から1991年の期間に発表された10のRCTの報告のなか、臨床情報が十分得られ、かつ、盲検試験であった7報告(793例)(二重盲検、5; 単一盲検、2)に対してmeta-analysisを行った。その結果、AZT開始後1年目から再発が有意に減少し、2年目にはさらに再発は抑制された。2年目から3年目にかけての再発抑制効果の増大はみとめられなかったが効果自体は持続した(対照に対する3年間での非再発期間の比1.97; 95%CI = 1.27 – 3.04)。EDSSからみた障害度の進行抑制効果については、1年

後では対照群と治療群とで差はみられず、2年目、3年目では、それぞれ治療群で障害が軽い傾向が認められた ( $p < 0.06$ 、 $p < 0.09$ )。しかし、両群間での障害度の差は EDSS にして2年目で 0.22、3年目は 0.24 とわずかであった。結局、AZT は MS の臨床経過に影響を与えるもののその程度は軽度であり、副作用との関連からその有用性の評価には慎重であるべきと結論された。

Yudkin らの meta-analysis で予備的結果のみだった Milanese らの二重盲検 RCT の最終報告<sup>41)</sup>では、再発寛解型と進行型 MS40 例を対象とし、AZT の使用が障害進行と再発回数抑制に有効である傾向が示された。

## 2) MRI 病巣への影響

Cavazzuti らの 36 例の再発寛解型 MS での平均2年間の retrospective study<sup>42)</sup>で T2 強調画像病巣面積が AZT 群は非使用群に比し有意に減少していた。

## 3) 他剤との併用効果

Ellison らは 98 例の慢性進行期 MS を対象とし、プラセボ群、AZT のみ群、AZT 開始後 36 週間は MP を併用した群、の3群での二重盲検 RCT を報告している。MP の併用が障害度、再発率のいずれにも有効であったが、副作用の増強のため有用とは言えないと結論している<sup>43)</sup>。

Sorensen らは、AZT を使用している 11 例の二次性進行性 MS に対して血漿交換療法の併用効果を検討した<sup>44)</sup>。Primary endpoint を MRI での Gd 増強病巣の変化と新増強病巣とした randomized single-masked cross-over study である。併用期と非併用期で primary endpoint に有意差はなく臨床経過にも差はなかった。

現在 IFN $\beta$ との併用試験が進行中である。

## 4) 他剤との有効性の比較

Cyclosporine との2つの RCT 比較検討<sup>45, 46)</sup>はいずれも有効性に差を認めず、副作用発現が cyclosporine 投与群で高率であった。

Milanese らは IFN $\beta$ 1b 群 11 例、AZT 群 10 例、プラセボ群 11 例の3群間の比較を行った<sup>47)</sup>。開始後1年の EDSS は IFN 群、AZT 群ともにプラセボ群と差はないが、再発頻度が両群ともに有意に改善した。IFN 群と AZT 群で再発頻度に差はなかった。少数例に対する検討で、割付は無作為でない。

Palace らは、IFN $\beta$ 1b、IFN $\beta$ 1a、グラチラマー・アセテート (glatiramer acetate、コポリマー 1)、免疫グロブリン点滴静注療法、に対するこれまでの報告と Yudkin らの meta-analysis によって得られた AZT の有効性とを比較している。2年の観察期間では使用後の非再発期間はいずれの治療法にも差がないとしたが<sup>36)</sup>、報告結果の内容をもとに単純に比較された結果である。

## 5) 用量、用法

臨床試験の多くは 2-3mg/kg/day で開始し、それを維持量としている。Ellison らは 2.2mg/kg/day より開始し、末梢白血球数が 3000-4000/mm<sup>3</sup> あるいは副作用の発現を目安に漸増した。用量と効果との関係についての検討報告はない。

## 6) 副作用

重大な副作用として汎血球減少、悪寒・ショック様症状、感染症、間質性肺炎が、また肝障害、膵炎、嘔吐、下痢、心悸亢進、脱毛、口内炎も知られている。長期使用で増強傾向があり継続的血液検査、胸部写真撮影が必須である。早期の急激な骨髄抑制症例があり初期にも特に血液障害に注意が必要である。本剤の代謝酵素の一つである thiopurine methyltransferase (TPMT) 活性には遺伝子多型の相違に基づいた著しい個人差があり、早期の急激な骨髄抑制はこの個人差に関係すると考えられる。赤血球 TPMT 活性の測定で予知が可能だが、日本では検査が難しい。

腎移植や膠原病患者で免疫抑制剤の使用によって悪性腫瘍（特にリンパ腫、皮膚癌）の発生率が上昇するとされている。1191 例の AZT 使用 MS 患者に対する case-control study で、悪性腫瘍の発生は用量依存傾向があるが初期の危険性は低く、10 年以上の継続使用によって増加する可能性が示された<sup>48)</sup>。

## 7. シクロホスファミド (cyclophosphamide、CTX、エンドキサン)

RCT としては再発寛解型を対象とした 1 件<sup>49)</sup>と進行型を対象とした 4 件<sup>50,51,52,53)</sup>が報告されているが、1990 年代中期以降の報告はない。RCT はすべて高用量の静脈内投与で、一定期間の導入、追加投与、間歇投与法が検討されている。高用量の静脈内投与が症状進行の阻止や再発の抑制に軽度には有効である可能性がエビデンスレベルは高くはないが報告されている。他の治療法で効果が認められないときに適応を検討すべきで、有害事象の発生に細心の注意を要する。

### 1) 再発寛解型への投与

再発寛解型 MS では治療開始後 1-2 年の年間再発率は投与前に比べ 27-77% の減少<sup>54)</sup>を示した。この年間再発率の減少は単純に比較すると IFNβ のそれと遜色ない。また、IFNβ 治療にもかかわらず症状の増悪を認めた例に CTX が有効であったという報告<sup>55)</sup>もみられたが、いずれにしる大規模な RCT の結果ではなく、その評価は慎重であるべきである。

14 例を対象とした Killian らの臨床試験 (エビデンス b)<sup>49)</sup>では月 1 回の高用量 (750 mg/m<sup>2</sup> 静脈内投与) 群とプラセボ群で 1 年間評価し、1 年後に CTX 群の 6 例全例と、プラセボ群 8 例中 6 例は、もう 1 年 CTX 投与を行うクロスオーバー試験が実施された。再発回数や再発期間は CTX 投与群で減少傾向が (年間再発率は CTX 投与群 0.5 に対しプラセ

ボ群 2.3、 $p=0.06$ ) しており CTX の有用性が指摘された。しかし、症例数が少なく統計的な有意差を認めるまでには至らず、また障害度で差はなかった。

CTX を静脈内投与(総量 1-12 g/1-2 週)し、投与前後の年間再発率を観察する準実験的研究(エビデンス b)<sup>54)</sup>では、2 年以上観察できた 112 例で年間再発率が低下している。特に発症から時間の短い群でその傾向は強く、罹病期間 1-3 年(14 例)、4-6 年(40 例)の年間再発率はそれぞれ治療前の 1.25、0.80 から 0.3、0.35 と低下している。また、68 例(62%)の患者は投与後 2-4 年の間、症状は安定していた。

脳 MRI の評価として 5 例の RRMS への月一回静脈内投与により全例で速やかな Gd 造影病巣の減少と 3/5 例で 5 ヶ月以内の T2 強調病変の減少が報告<sup>56)</sup>されている。

## 2) 慢性進行型 MS

慢性進行型 MS(CPMS)、進行型 MS での CTX の有効性に関する多くの検討が行われている。2 件の RCT<sup>51, 52)</sup>では CTX の効果は明らかではなかったが、他の 2 件の RCT<sup>50, 53)</sup>では有効性がみられ、障害度進展阻止には一定の効果の存在が想定される。しかし、CTX の静脈内投与は後述のように副作用頻度が高く、RCT では盲検性の維持は困難であり、その評価は慎重に行わなければならない。

投与法はすべて高用量の静脈内投与であるが、投与量、投与期間、併用療法は各 RCT で異なっていた。全て障害度の変化(進展の阻止)を一次評価項目としている。

Hauser(エビデンス b)らは 58 名で、(1) ACTH 単独(25 単位/日、静脈内投与 3 日間、15 日まで 3 日毎に 5 単位減量し、以後 40 単位/日筋注を 3 日間、20 単位/日筋注を 3 日間)、(2) ACTH+高用量 CTX(400-500 mg/日を 10-14 日間静脈内投与、WBC 4000 /mm<sup>3</sup> 以下で中止)、(3) 血漿交換(PEX)+ACTH+経口 CTX(2 mg/kg/日服用を 8 週間)の 3 群にわけた。ACTH+高用量 CTX 群では 12 ヶ月後に障害度が不変か改善した患者は 16/20 例で ACTH 単独群の 4/20 例に比べ有意 ( $p=0.0004$ ) に高く、CTX は一過性に有効と述べた。PEX+ACTH+経口 CTX 群の症状安定は両者の中間(9/18 例)で他の 2 群と有意差は認めなかった<sup>50)</sup>。

Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group(エビデンス b)は 168 名の進行性(慢性進行性、再発進行性)患者を、(1) 高用量 CTX(1 g/隔日静脈内投与し WBC 4500 /mm<sup>3</sup> 以下、または総量 9 g で中止)+ prednisolone (PSL)(40 mg/日を 10 日間服用、以後漸減し 16 日で中止)、(2) PEX+PSL(20 mg/隔日を 22 週間服用)+経口 CTX(1.5-2 mg/kg/日を 22 週間服用)、(3) プラセボの 3 群にわけ 6 ヶ月おきに 3 年間にわたる観察を行い、EDSS の 1.0 以上の悪化を treatment failure と定義し、その割合を評価項目として CTX の有用性を検討した。しかし、PEX+PSL+経口 CTX 群で 12 ヶ月後にプラセボ群に比べ良好な傾向がみられ、それ以外、3 群間で明らかな有意差を見いだせなかった<sup>51)</sup>。この結果

には評価法の感度が鈍い、プラセボ群での PSL の使用頻度が高い、12 ヶ月時の評価では CTX の効果を反映している可能性があるなどいくつかの問題点が指摘されている。

Likosky (エビデンス b)らは 42 例の CPMS を対象として、22 例には高用量 CTX (400-500 mg/日を 1 週間に 5 日静脈内投与、WBC 4000 /mm<sup>3</sup> 以下で中止)、20 例には対照として葉酸を静脈内投与し、24 ヶ月にわたり障害度(EDSS、FS、AI)の観察を行った。しかし 12、18、24 ヶ月での両群の障害度に有意差はなく、Hauser らの報告した短期的効果について支持する結果は認めなかった<sup>52)</sup>。

Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group(エビデンス b)はより早期の CTX 導入法を探ることと、ブースター投与の有効性の検討を目的として実施された。256 例を対象とし、(1) ACTH 静脈内投与+高用量 CTX (500 mg/日を 8-18 日静脈内投与、WBC 4000 /mm<sup>3</sup> 以下で中止)、(2) ACTH 静脈内投与+高用量 CTX +ブースター CTX (700 mg/m<sup>2</sup>、2 ヶ月に 1 回静脈内投与を 2 年間)、(3) ACTH 筋注+改良型の高用量 CTX (600 mg/m<sup>2</sup> を 1、2、4、6、8 日)、(4) ACTH 筋注+改良型の高用量 CTX+2 年間のブースター CTX の各投与群で、3 年間の症状の進行の具合を評価した。その結果、導入方法の違いによる障害度進行の差は無かった。しかし、ブースター投与群では 12 ヶ月では有意差を認めなかったが、24 ヶ月、30 ヶ月では症状の安定した患者の割合(それぞれ 38%と 27%)は非ブースター群(24%と 17%)に比べ高く(p=0.04)、ブースター投与の有効性を示唆している。特に発症早期である 40 歳以下の患者ではこの傾向がより強く認められている<sup>53)</sup>。

### 3) 有害事象<sup>49, 50, 51, 52, 53, 57, 58)</sup>

すべての RCT で高頻度の有害事象が述べられている。白血球減少、感染症、消化器症状、血尿・出血性膀胱炎が多く、時として重篤で、予防処置や注意深い観察、適切な治療が必要である。頭髪脱毛は高用量の投与では必須で、女性では月経異常の頻度も高い。一定数以下(2000/mm<sup>3</sup>)の白血球減少には投与を中止や終了する。ステロイド併用を試みたり、感染予防に抗生剤投与を行うこともある。嘔気、嘔吐には、分割投与や鎮吐剤を併用する。出血性膀胱炎予防に、投与後 24 時間に最低 2 L 以上の飲水や 3 L の持続点滴を実施して一定の尿量を維持する。長期の慢性関節リウマチへの CTX 投与により発癌頻度は 2.3-4.1 倍に増加した<sup>57, 58)</sup>ことは留意すべきである。

Northeast Cooperative MS treatment Group の RCT では 3 年間で合併症や医学的問題で 26 人が脱落(ブースター群 20 例、非ブースター群 6 例)している。導入時に感染症や白血球減少(<700/mm<sup>3</sup>)があり抗生剤投与を必要とした患者は 29 人。死亡例や悪性腫瘍はない<sup>53)</sup>。

## 8. 血漿交換療法(プラスマフェレシス)



## 1) 再発寛解型への短期効果

1989年のWeinerらの2年間にわたるdouble-blind RCT<sup>59)</sup>(エビデンス1b)では、ACTHの筋注とcyclophosphamide経口投与を併用し、血漿交換施行群39例、"sham"血漿交換施行群37例を比較検討した。血漿交換施行開始2週から4週では対照群に比べ障害度(DSS)の軽度の改善傾向がみられたが、その後は差がなく有効性は認められなかった。

1999年にWeinshenkerらはステロイド大量療法が無効であった重篤なMS急性増悪期やMarburg型MSを含むidiopathic inflammatory demyelinating diseases 22例に対して、血漿交換(11例)、"sham"血漿交換(11例)のdouble-blind RCT(エビデンス1b)を施行した。血漿交換を隔日で2週間行い、中等度以上の改善がみられなかった各群の無効例に対してcross-over trialを行った。その結果短期で42%(8/19)に中等度以上の急速な改善が認められたが"sham"血漿交換では6%のみであったと報告した<sup>60)</sup>。6カ月の追跡期間中に改善した8人の患者の内4人に再発を見た。今後、他の施設からの、より多数例かつ長期効果に関する報告が待たれる。

## 2) 慢性進行型への効果

殆どの治験において難治性を対象としているため、副腎皮質ステロイドや免疫抑制剤が併用されている。

血漿交換が無効であったとする報告が多く、1982年にTindallらは、慢性進行性に対し、血漿交換療法とAZTの併用(10例)とAZT単独(10例)で比較し両者に差はみられなかったと報告している(エビデンスII)<sup>61)</sup>。1983年には、HauserらはACTH静注のみ(20例)、ACTHとCTXの静注(20例)、ACTH静注と経口CTXと血漿交換(18例)、の3者での検討を行い有効性は認められなかったと結論づけている<sup>62)</sup>(エビデンスII)。1989年Weinerらは、再発寛解型MSに対すると同時に慢性進行型に対し2年間にわたるdouble-blind RCT(エビデンスIb)<sup>59)</sup>を行い、ACTHの筋注とCTX経口投与を併用し、血漿交換施行群20例、"sham"血漿交換施行群20例を比較検討したが、DSSに差はなく無効であったと結論づけている。

1991年のCanadian Cooperative MS Study Groupが行ったMS 168例に対する大規模なRCT(エビデンスIb)<sup>51)</sup>では、血漿交換の慢性進行性MSに対する評価を決定的にした。CTX静注と経口ステロイド(55例)、血漿交換単独(57例)、placeboと"sham"血漿交換(56例)の3群を30カ月にわたって検討し、その結果EDSSに差は認められず、Khartiらの結果を否定している。

さらにVamvakasらは、1995年に過去のrandomized controlled studyにおいて血漿交換の有効性についてmeta-analysisを行っているが、血漿交換の有効性を導き出すにはいたらなかった<sup>63)</sup>。1996年にはSorensenらは、これまでのDSS、EDSSを指標としたtrial

ではなく、MRI の Gd 増強病巣を第一の指標として 11 例の二次性進行性 MS 患者に、血漿交換と AZT について、**randomized single-masked cross-over trial** を行ったが、明らかな有効性は見い出されなかったとしている<sup>44)</sup>。

血漿交換が有効であったとする RCT は Kharti らの古い報告のみである<sup>64)</sup>。彼らは 1985 年に、55 例の慢性進行性 MS に対して、経口ステロイド(1 mg/kg 隔日)と経口 CTX (1.5 mg/kg 連日)に加えてさらに血漿交換(26 例)、あるいは"sham"血漿交換(29 例)を行う **double-blind RCT(Level 1b)**を施行した。治療開始より 11 か月の時点で、DSS の改善が"sham"血漿交換群に比して有意に高かったとしている。Kharti らはさらに 7 年間にわたり計 200 例の慢性進行性 MS に同様の治療を行い、治療前に比して DSS の改善があったとしているが<sup>65)</sup>、対照をおいておらず Evidence Level は低い。

### 3) 治療方法

血漿交換を行う際は、5%ヒト血清アルブミン製剤を用い、新鮮凍結血漿はできる限り用いない。体重 1 kg 当たり 40-50 ml の血漿交換を行うことが一般的で、これにより循環血漿量と同等量あるいはそれ以上の血漿が交換される。血漿交換の回数および併用薬は trial によりまったく異なっているが、エビデンスレベルの高い RCT で唯一顕著な有効性が報告されている、重篤な MS 急性増悪期・急性 MS などの劇症の **idiopathic inflammatory demyelinating disease** に対する Weinshenker らの報告では隔日に 2 週間行う<sup>60)</sup>。

### 4) 副作用

単純血漿交換の際に新鮮凍結血漿を用いると、大量の凍結血漿を必要とするため感染の可能性が高くなる。体外循環を必要とするために抗凝固剤を使用する。このため出血傾向や出血性病変のある患者には注意を要する。また体外循環により、血圧低下をきたすことがある。

## 文献

- 1) McAlpine's Multiple Sclerosis (Third Edition). Compston A, Ebers G, Lassmann H, McDonald I, Matthews B, Wekerle H eds, Churchill Livingstone, London, 1999.
- 2) Poser CM, Paty DW, Scheinberg L, McDonald WI, Davis FA, Ebers GC, Johnson KP, Sibley WA, Silberberg DH, Tourtellotte WW. New diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines for research protocols. *Ann Neurol.* 13:227-31, 1983.
- 3) McDonald WI, Compston A, Edan G, Goodkin D, Hartung HP, Lublin FD, McFarland HF, Paty DW, Polman CH, Reingold SC, Sandberg-Wollheim M, Sibley W, Thompson A, van den Noort S, Weinshenker BY, Wolinsky JS. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the International Panel on the diagnosis of multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 50:121-127, 2001.
- 4) Multiple sclerosis in Asia. Kuroiwa Y ed, University of Tokyo Press, Tokyo, 1976.
- 5) Multiple sclerosis east and west. Kuroiwa Y, Kurland LT eds, Kyushu University Press, Fukuoka, 1982.
- 6) 多発性硬化症 基礎と臨床。黒岩義五郎、後藤幾生、柴崎 浩、田平 武編。新興医学出版社、東京、1985。
- 7) Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33:1444-1452, 1983.
- 8) The IFN 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.
- 9) Duquette P, Despault L, Knobler RL, Lublin FD, Kelley L, Francis GS, Freedman M, Lapierre Y, Hum S, Greenstein JI, Mishra B, DeLillio N, Whitaker J, Layton B, Sibley WA, Laguna J, Krikawa J, Paty DW, Oger JJ, et al. Interferon beta-1b in the treatment of multiple sclerosis: Final outcome of the randomized controlled trial. *Neurology.* 1995, 45:1277-1285
- 10) Pliskin NH; Hamer DP; Goldstein DS; Towle VL; Reder AT; Noronha A; Arnason BG . Improved delayed visual reproduction test performance in multiple sclerosis patients receiving interferon beta-1b. *Neurology.* 1996, 47:1463-8
- 11) Schwartz CE; Coulthard-Morris L; Cole B; Vollmer T. The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. *Archives of Neurology.*1997,54:1475-80

- 12) Paty, D. W., Li, D. K. B., UBC MS/MRI Study Group, and The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. Interferon-beta 1b (betaseron) is effective in relapsing-remitting MS. II. MRI evaluation of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*,1993;43:1440-1440
- 13) Zhao GJ; Koopmans RA; Li DK; Bedell L; Paty DW UBC MS/MRI Analysis Group and the MS Study Group. Effect of interferon beta-1b in MS: assessment of annual accumulation of PD/T2 activity on MRI. *Neurology*, 2000. 54:200-6
- 14) Stone LA, Frank JA, Albert PS, et al. The effect of IFNB on blood-brain barrier disruptions demonstrated by contrast-enhanced magnetic resonance imaging in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol* 1995;37:611-619.
- 15) Saida T, Tashiro H, Itoyama Y, et al : Interferon beta-1b is effective in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a randomized, double-blind, parallel-group, MRI-monitored trial. *Revue Neurol Supp1* 3 : 159 , 2000
- 16) Itoyama Y, Saida T, Tashiro K, et al : Japanese Multicenter, Randomized, Double-blind Trial of Interferon beta-1b in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Two-Year Results. *Ann Neurol* 48 : 487 , 2000
- 17) European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicoated randomized trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352: 1491-1497.
- 18) Miller DH; Molyneux PD; Barker GJ; MacManus DG; Moseley IF; Wagner K ; European Study Group on Interferon-beta1b in secondary progressive multiple sclerosis. Effect of interferon-beta1b on magnetic resonance imaging outcomes in secondary progressive multiple sclerosis: results of a European multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Annals of Neurology*. 1999, 46: 850-9
- 19) PA Brex, PD Molyneux, P Smiddy, F Barkhof, et al. European Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. The effect of IFNbeta-1b on the evolution of enhancing lesions in secondary progressive MS. *Neurology* 57, 2185-2190, 2001
- 20) Barkhof F, Van Waesberghe J H T M, Filippi M, Yousry T, Miller D H, Hahn D, Thompson A J, Kappos L, Brex P, Pozzill C, Polman C H. T(1) hypointense lesions in secondary progressive multiple sclerosis: Effect of interferon beta-1b treatment. *Brain* 2001. 124, 7: 1396-1402

- 21) Molyneux PD, Kappos L, Polman C, et al. The effect of interferon beta-1b treatment on MRI measures of cerebral atrophy in secondary progressive multiple sclerosis. *Brain* 2000; 2256-2263.
- 22) The IFNB Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. Neutralizing antibodies during treatment of multiple sclerosis with interferon beta-1b: Experience during the first three years. *Neurology*. 1996. 47 :889-894
- 23) Rice GP; Paszner B; Oger J; Lesaux J; Paty D; Ebers G. The evolution of neutralizing antibodies in multiple sclerosis patients treated with interferon beta-1b. *Neurology*. 1999, 52:1277-9.
- 24) Cheng, Y., Zhao, G., Li, D. K. B., Koopmans, R., Paty, D. W., IFNB Multiple Sclerosis Study Group, and UBC, M. S. MRI lesion activity and accumulation in MS patients with neutralizing antibodies of Interferon Beta-1b. *Neurology*. 1997, 48:A244-A244.
- 25) Paty DW, Goodkin D, Thompson A, Rice G. Guidelines for physicians with patients on IFN -1b: the use of an assay for neutralizing antibodies (NAB). *Neurology* 1996; 47:865-866.
- 26) Ross C., Clemmensen KM, Svenson M et al: Immunogenicity of Interferon- $\beta$  in multiple sclerosis patients: Influence of preparation, dosage, dose frequency, and route of administration. . *Ann Neurol* 2000; 48: 706-712
- 27) Rice GP; Ebers GC; Lublin FD; Knobler RL. Ibuprofen treatment versus gradual introduction of interferon beta-1b in patients with MS. *Neurology*.1999, 52:1893-5
- 28) Miller DM, Weinstock-Guttman B, Bethoux F, Lee JC, Beck G, Block V, Durelli L, LaMantia L, Barnes D, Sellebjerg F, Rudick RA. A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler* 2000;6:267-273.
- 29) Durelli L, Cocito D, Riccio A, Barile C, Bergamasco B, Baggio GF, Perla F, Delsedime M, Gusmaroli G, Bergamini L. High-dose intravenous methylprednisolone in the treatment of multiple sclerosis: clinical-immunologic correlations. *Neurology* 1986;36:238-243.
- 30) Milligan NM, Newcombe R, Compston DA. A double-blind controlled trial of high dose methylprednisolone in patients with multiple sclerosis: 1. Clinical effects. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:511-516.

- 31) Sellebjerg F, Frederiksen JL, Nielsen PM, Olesen J. Double-blind, randomized, placebo-controlled study of oral, high-dose methylprednisolone in attacks of MS. *Neurology* 1998;51:529-534.
- 32) Beck RW, Cleary PA, Anderson MM Jr, Keltner JL, Shults WT, Kaufman DI, Buckley EG, Corbett JJ, Kupersmith MJ, Miller NR, et al. A randomized, controlled Trial of corticosteroids in the treatment of acute optic neuritis. The Optic Neuritis Study Group. *New Engl J Med* 1992;326:581-588.
- 33) Beck RW, Cleary PA, Trobe JD, Kaufman DI, Kupersmith MJ, Paty DW, Brown CH. The effect of corticosteroids for acute optic neuritis on the subsequent development of multiple sclerosis. The Optic Neuritis Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1764-1769.
- 34) Zivadinov R, Rudick RA, De Masi R, Nasuelli D, Ukmar M, Pozzi-Mucelli RS, Grop A, Cazzato G, Zorzon M. Effects of IV methylprednisolone on brain atrophy in relapsing-remitting MS. *Neurology* 2001;57:1239-1247.
- 35) Kinkel RP. Methylprednisolone. In Rudick RA and Goodkin DE eds, *Multiple sclerosis therapeutics*, Martin Dunitz, London, p349-370, 1999.
- 36) Palace J, Rothwell P. New treatments and azathioprine in multiple sclerosis. *Lancet* 350: 1033, 1997.
- 37) Bryant J, Clegg A, Milne R. Systematic review of immunomodulatory drugs for the treatment of people with multiple sclerosis: Is there good quality evidence on effectiveness and cost? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 574-579, 2001.
- 38) Thomas FJ, Hughes TAT. Azathioprine treatment in multiple sclerosis; pretreatment assessment of metabolizer status. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 812-827, 2001.
- 39) Goodkin DE, Bailly RC, Teetzen ML, Hertsgaard D, Beatty WW. The efficacy of azathioprine in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Neurology* 41:20-25, 1991.
- 40) Yudkin PL, Ellison GW, Ghezzi A et al. Overview of azathioprine treatment in multiple sclerosis. *Lancet* 339: 64-65, 1991.
- 41) Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Eoli M. A double blind study on azathioprine efficacy in multiple sclerosis: final report. *J Neurol* 240: 295-298, 1993.
- 42) Cavazzuti M, Merelli E, Tassone G, Mavilla L. Lesion load quantification in serial MR of early relapsing multiple sclerosis patients in azathioprine treatment. A retrospective study. *Eur Neurol* 38: 284-290, 1997.

- 43) Ellison GW, Myers LW, Mickey MR et al.: A placebo-controlled, randomized, double-masked, variable dosage, clinical trial of azathioprine with and without methylprednisolone in multiple sclerosis. *Neurology* 39: 1018-26, 1989
- 44) Sorensen PS, Wanscher B, Szpirt W et al. Plasma exchange combined with azathioprine in multiple sclerosis using serial gadolinium-enhanced MRI to monitor disease activity: a randomized single-masked cross-over pilot study. *Neurology* 46: 1620-1625, 1996.
- 45) Kappos L, Patzold U, Dommasch D et al. Cyclosporine versus azathioprine in the long-term treatment of multiple sclerosis—results of the German multicenter study. *Ann Neurol* 23: 56-63, 1988.
- 46) Steck AJ, Regli F, Ochsner F, Gauthier G. Cyclosporine versus azathioprine in the treatment of multiple sclerosis: 12-month clinical and immunological evaluation. *Eur Neurol* 30: 224-228, 1990.
- 47) Milanese C, La Mantia L, Salmaggi A, Caputo D. Azathioprine and interferon beta-1b treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 70: 413-414, 2001.
- 48) Confavreux C, Saddinger P, Grimaud J, Moreau T, Adeleine P, Aimard G. Risk of cancer from azathioprine therapy in multiple sclerosis: a case-control study. *Neurology* 46: 1607-1612. 1996.
- 49) Killian JM, Bressler RB, Armstrong RM, Huston DP : Controlled pilot trial of monthly intravenous cyclophosphamide in multiple sclerosis. *Arch Neurol* 45:27-30, 1988
- 50) Hauser SL, Dawson DM, Lehigh JR, Beal MF, Kevy SV, Propper RD, Mills JA, Weiner HL: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis. A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ACTH. *New Engl J Med* 308:173-80, 1983
- 51) The Canadian Cooperative Multiple Sclerosis Study Group: The Canadian cooperative trial of cyclophosphamide and plasma exchange in progressive multiple sclerosis. *Lancet* 337:441-6, 1991
- 52) Likosky WH, Fireman B, Elmore R, Eno G, Gale K, Goode GB, Ikeda K, Laster J, Mosher C, Rozance J: Intense immunosuppression in chronic progressive multiple sclerosis: the Kaiser study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 54:1055-60, 1991
- 53) Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, Hafler DA, Dawson DM, LaPierre Y, Herndon R,

- Lehrich JR, Hauser SL, Turel A: Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology* 43:910-8, 1993
- 54) Gonsette RE, Demonty L, Delmotte P: Intensive immunosuppression with cyclophosphamide in multiple sclerosis. Follow up of 110 patients for 2-6 years. *J Neurol* 214:173-81, 1977
- 55) Patti F, Cataldi ML, Nicoletti F, Reggio E, Nicoletti A, Reggio A et al: Combination of cyclophosphamide and interferon-beta halts progression in patients with rapidly transitional multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71:404-7, 2001
- 56) Gobbini MI, Smith ME, Richert ND, Frank JA, McFarland HF: Effect of open label pulse cyclophosphamide therapy on MRI measures of disease activity in five patients with refractory relapsing-remitting multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 99:142-9, 1999
- 57) Baltus JA, Boersma JW, Hartman AP, Vandenbroucke JP: The occurrence of malignancies in patients with rheumatoid arthritis treated with cyclophosphamide: a controlled retrospective follow-up. *Ann Rheum Dis* 42:368-73, 1983
- 58) Baker GL, Kahl LE, Zee BC, Stolzer BL, Agarwal AK, Medsger TA Jr: Malignancy following treatment of rheumatoid arthritis with cyclophosphamide. Long-term case-control follow-up study. *Am J Med* 83:1-9, 1987
- 59) 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* 39: 1143-1149, 1989
- 60) 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* 46: 878-886, 1999
- 61) Tindall RSA, Walker JE, Ehle AJ et al.: Plasmapheresis in multiple sclerosis: Prospective trial of pheresis and immunosuppression versus immunosuppression alone. *Neurology* 32: 739-743, 1982
- 62) Hauser SL, Dawson DM, Lehrich JR et al.: Intensive immunosuppression in progressive multiple sclerosis: A randomized, three-arm study of high-dose intravenous cyclophosphamide, plasma exchange, and ATCH. *N Eng J Med* 308:173-180, 1983



- 63) Vamvakas EC, Pineda AA, Weinshenker BG: Meta-analysis of clinical studies of the efficacy of plasma exchange in the treatment of chronic progressive multiple sclerosis. *J Clin Apheresis* 10: 163-170, 1995
- 64) Khatri BO, McQuillen MP, Harrington GJ et al.: Chronic progressive multiple sclerosis: Double-blind controlled study of plasmapheresis in patients taking immunosuppressive drugs. *Neurology* 35: 312-319, 1985
- 65 ) Khatri BO, McQuillen MP, Hoffmann RG et al.: Plasma exchange in chronic progressive multiple sclerosis: A long-term study. *Neurology* 41: 409-414, 1991