

<シンポジウム (3)—3—1> 中枢神経を侵す難治性炎症性疾患の治療法の選択と最適化 : Q & A

慢性進行型多発性硬化症

新野 正明

(臨床神経 2012;52:1229-1230)

Key words : 多発性硬化症, 進行型, 治療, 生活の質

はじめに

多発性硬化症は若年性人に発症する中枢神経疾患で、その半数以上は再発寛解型とされる。これまでの多発性硬化症 (MS) の治療薬は、ほとんどが再発寛解型をターゲットとしており、欧米を中心に多くの disease modifying drugs (DMDs) が開発され、使用可能となっている。日本では、そのうち、二種類のインターフェロン製剤 (IFN β -1b 皮下注薬, IFN β -1a 筋注薬) と経口薬 (fingolimod) が使用可能である。一方、再発寛解型の一部は経過が長くなるにつれ、再発が明らかではないのに、症状がしだいに進んでいく 2 次進行型へ移行することがあり、さらに MS 全体の約 1 割程度は、はじめから再発の経過がはっきりしない 1 次進行型に分類される。これらの 1 次進行型ならびに 2 次進行型 MS のほとんどにおいては DMD の効果が乏しく、治療法は非常にかぎられたものしかないのが現状である。そのような中で、どのような治療法ないし対処法があるのか検討してみたい。

進行型 MS に対する治療

欧米で使用可能な DMDs としては、数種類の IFN 製剤, glatiramer acetate, mitoxantrone, natalizumab, fingolimod などがあるが、進行型 MS に対する臨床試験でその有効性をみとめたものは非常に少ない。ヨーロッパの臨床試験で IFN beta-1b 皮下注薬の 2 次進行型 MS に対する効果が示されたものの¹⁾、北米での試験ではその効果はみとめられなかった²⁾。そのような違いが出た原因に関しては、それぞれの治験に参加した 2 次進行型 MS 患者における再発を有していた患者の割合や、2 次進行型へ移行してからの期間の違いなどが影響していたのではないかと推測があるが³⁾、いずれにしてもこれらの結果から類推するに、2 次進行型に対する効果は強くは期待できないと考えられる。また、それ以外の IFN 製剤や glatiramer acetate などの DMDs は、進行型 MS に対する臨床試験で効果が証明されなかった。欧米では 2 次進行型 MS に対して mitoxantrone が使用可能であるが、それでさえ心毒性や白血病などのリスクもあるため、使用できるのはせいぜい 2 年程度となっており、その後どのように治療を継

続するかが大きな課題となっている。最近、日本で認可された fingolimod や日本で治験中の natalizumab に関しては、近い将来、進行型 MS に対する臨床試験の結果が出ると思われるが、現在のところ、それらのデータがないため進行型 MS に対する効果は不明である。進行型 MS のばあい、免疫的な機序よりも変性的な機序が主となっていると考えられており、免疫調節ないし免疫抑制的な作用機序を持つ DMDs では効果が期待できないのかもしれない。ただ、これまでの臨床試験の結果などから勘案するに、2 次進行型 MS と 1 次進行型 MS をくらべたばあい、2 次進行型 MS の方が、DMDs は効く可能性が高いと考えられ、使用してみる価値はあると思われる。一方で神経の再生や再髄鞘化をうながすような薬剤があれば、進行型 MS への効果が期待できるのではないと思われる。最近、中枢神経に発現している lingo-1 に対する抗体の第 1 相臨床試験が終了し、今後、第 2 相試験が計画されている。この抗体は axon regeneration や remyelination を促進するとされ、作用機序を考えると進行型 MS に対する効果も期待できることから、今後の結果が待たれる。

現状では、進行型に MS に対しては、DMDs の効果はかぎられ、対症療法が重要な位置を占める。最近では、その対症療法における進歩もみられる。日本でも使用可能になった痙性に対するバクロフェン髄注療法、欧米で認可された歩行障害改善目的の持続性 4 アミノピリジン製剤 dalfampridine などがある。Dalfampridine は軸索の細胞膜上のカリウムチャンネルをブロックすることによって、シナプス伝達を増大させシグナル伝達を高める作用を持っていることから、歩行障害だけでなく、疲労改善やウートフ兆候の改善にも効果が期待されている。2 次進行型 MS では高次脳機能障害を呈することがまれならずあり、その対処法も大きな課題となっている。最近では、コンピューターを使った高次脳機能障害に対する臨床試験などもおこなわれている。

MS における QOL

患者にとって症状の進行抑制や改善と同じ程度に重要視されなければならないものとして生活の質 (quality of life : QOL) がある。われわれは日本人 MS における QOL の現状を探索するために全国調査をおこなった。その結果、EDSS で評

価される障害度はQOLに影響する重要な要素であるという結果がえられたが、それ以外に病気に対する“適切”で“十分”な情報をえることや、医療者との良好なかかわりにより患者のQOLを向上させる、もしくは障害により低下したQOLを補うことができるという結果をえた⁴⁾。対処法がかぎられている進行型MSでは、とくに、これらのことを認識して診療にあたる必要があると考えられる。

まとめ

このように、現時点では進行型に対する治療法はかぎられるのは確かである。しかしながら、できるだけの治療法を選択し、同時に、患者のQOLを少しでも改善する方法を常に意識しながら診療にあたる必要がある。さらに、現在開発中の薬剤などにも十分注意を払い、将来の使用を見据えながら診療にあたることも重要であると考えられる。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体

はいずれも有りません。

文献

- 1) European study group on interferon β -1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon β -1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet* 1998;352:1491-1497.
- 2) North American Study Group on Interferon beta-1b in Secondary Progressive MS. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: results from a 3-year controlled study. *Neurology* 2004;63:1788-1795.
- 3) Kappos L, Weinschenker B, Pozzilli C, et al. Interferon beta-1b in secondary progressive MS: a combined analysis of the two trials. *Neurology* 2004;63:1779-1787.
- 4) Kikuchi H, Mifune N, Niino M, et al. Impact and characteristics of quality of life in Japanese patients with multiple sclerosis. *Qual Life Res* 2011;20:119-131.

Abstract

Selection and optimization of therapy for progressive type multiple sclerosis

Masaaki Niino, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Research, Hokkaido Medical Center

Progressive type multiple sclerosis (MS) is usually divided into primary progressive MS (PPMS) and secondary progressive MS (SPMS), and the two types might be different pathologic entities. Some disease modifying therapies may be effective for progressive type MS. However, no class I evidence is currently available on initiating treatment for patients with either of the progressive types, and current treatment options for progressive type MS are limited. Moreover, there have been few curative treatments for various disabilities the disease cause. In the current situation, health-related quality of life (HRQOL) is an important issue for patients, and physicians should pay attention to improving this aspect of their life. In the near future, drugs for axonal regeneration and remyelination may become treatment options for patients with progressive type MS.

(*Clin Neurol* 2012;52:1229-1230)

Key words: multiple sclerosis, progressive type, therapy, quality of life