

神経系疾患分野

多発性硬化症・視神経脊髄炎

1. 概要

多発性硬化症 multiple sclerosis (MS) は中枢神経系の慢性炎症性脱髄疾患であり、時間的・空間的に病変が多発するのが特徴である。通常、詳細な病歴聴取や経時的な神経学的診察により時間的・空間的な病変の多発性を証明し、他の疾患を否定することで診断が確定する。しかし MRI を撮像すると、実際には症状を出した病巣の何倍もの数の炎症性脱髄病巣が中枢神経組織に出現していることが知られている。この点を踏まえて改訂された 2010 年版 McDonald 診断基準では、MRI 所見が重視され、さらに造影 MRI を用いることで 1 回の検査でも診断が可能なほどに簡便で有用なものとなっている。ただし、本診断基準は、脱髄疾患であることがほぼ確実な症例について、なるべく早期に MS としての確定診断を行なうために作成されたものであるため、十分に他疾患を除外する作業が不可欠であることは、従来と変わりがない。

一方、主として視神経と脊髄に由来する症候を呈する患者は、従来、視神経脊髄型 MS (opticospinal MS : OSMS) と呼ばれていたが、その中には視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO) の病態を有する患者が含まれている。NMO は、元来、視神経と脊髄を比較的短期間に強く障害する炎症性の病態を背景にした、再発しない疾患として知られていたが、近年再発性の病態が一般的であることが明らかにされ、血清中に存在する抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体の病態形成への関与が解明されつつある。MS と NMO の典型例は、臨床、画像、検査所見等から鑑別が可能なが多いが、症例によっては難しい場合がある。

2. 疫学

欧米では若年成人を侵す神経疾患の中で最も多い疾患であり、北ヨーロッパでは人口 10 万人に 50 人から 100 人程度の有病率である。わが国では、10 万人あたり 1~5 人程度とされていたが、最近の各地での疫学調査や 2004 年の全国臨床疫学調査などによれば、国内に約 12,000 人の MS 患者がおり、人口 10 万人あたり 8~9 人程度と推定されている。平均発病年齢は 30 歳前後である。15 歳以下の小児に発病することは稀ではないが、5 歳未満では稀である。また、60 歳以上で発病することも稀である。MS は女性に多く、男女比は 1 : 2~3 程度である。MS は若年成人を侵し再発寛解を繰り返して経過が長期にわたること、視神経や脊髄に比較的強い障害が残り ADL が著しく低下する症例が少なからず存在する。

3. 原因

MS の原因はいまだ明らかではないが、病巣にリンパ球やマクロファージの浸潤があり、自己免疫機序を介した炎症により脱髄が起こると考えられる。また、人種差があることなどから遺伝要因や環境因子の関与の指摘もあるが明確になっていない。NMO については、抗 AQP4 抗体の関与が明らかになりつつある。

4. 症状

MS に特異的な初発症状はないが、視力障害が比較的多く、球後視神経炎の 20%位は多発性硬化症に発展する。MS の全経過中にみられる主たる症状は視力障害、複視、小脳失調、四肢の麻痺(単

麻痺、対麻痺、片麻痺)、感覚障害、膀胱直腸障害、歩行障害、有痛性強直性痙攣等であり、病変部位によって異なる。このほか MS に特徴的な症状として Uhthoff (ウトフ) 徴候がある。これは体温の上昇に伴って神経症状が悪化し、体温の低下により元に戻るものである。NMO の視神経炎は重症で、脊髄炎は横断性のことが多い。また延髄病変による難治性吃逆や嘔吐など脳病変による症状も起こることがある。

5. 合併症

神経因性膀胱により繰り返す尿路感染、嚥下障害による誤嚥性肺炎、痙攣性運動麻痺に伴う関節拘縮などがある。

6. 治療法

MS の治療は急性増悪期の治療、再発防止及び進行防止の治療、急性期及び慢性期の対症療法、リハビリテーションからなる。

MS の急性期には、できるだけ早くメチルプレドニゾンなどのステロイド大量点滴静注療法（パルス療法と呼ぶ）を行なうことが推奨される。パルス療法が1回では無効な場合は、反復するか、または血液浄化療法を施行する。特に抗 AQP4 抗体陽性 NMO では血液浄化療法が有用なことが多い。MS の再発を確実に防止する方法はまだないが、本邦で認可されている再発予防薬としてインターフェロンβ注射薬（ベタフェロンおよびアボネックス）、フィンゴリモド（イムセラまたはジレニア）、ナタリズマブ（タイサブリ）がある。これらの再発予防薬により臨床的な再発が平均 30 から 70%程度減少する。MS の再発を促進する因子として知られるストレス、過労、感染症などを回避するよう患者の指導に努めることも重要である。なお、抗 AQP4 抗体が陽性の NMO では、インターフェロンβ、フィンゴリモド、ナタリズマブの効果については議論があり、重篤な副作用が出現した症例も報告されていることから、再発予防にはステロイド薬内服か免疫抑制薬もしくはその併用が勧められることが多い。

MS、NMO の急性期、慢性期には種々の対症療法が必要となる。痙攣、神経因性膀胱、有痛性強直性痙攣などがその対象となる。リハビリテーションは多発性硬化症の回復期から慢性期にかけての極めて重要な治療法である。

7. 研究班

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班

神経系疾患分野

重症筋無力症

1. 概要

重症筋無力症は神経筋接合部のシナプス後膜上の分子に対する臓器特異的自己免疫疾患で、筋力低下を主症状とする。その標的分子の大部分受容体であるが、筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) や LDL 受容体関連蛋白 4 (Lrp4) を標的とする自己抗体も明らかになってきている。臨床症状は骨格筋の筋力低下で、運動の反復により筋力が低下する (易疲労性)、夕方に症状が憎悪する (日内変動) を特徴とする。主な症状は眼瞼下垂、複視などの眼症状、四肢・頸筋の筋力低下、構音障害、嚥下障害、重症例では呼吸障害である。

2. 疫学

我国の重症筋無力症の有病率は、1987 年の調査では人口 10 万あたり 5.1 人で、男女比は 1:9 であるとされた。発症年齢は女性で 10 歳以下と 30~40 歳代にピークがあり、男性では 10 歳以下と 40~50 歳代にピークがあるという結果であった。2006 年の調査では、有病率は人口 10 万あたり 11.8 人、男女比は 1:1.7 で、患者有病率は約 2 倍となり発症年齢は 50 歳代にピークが移っている。2006 年の調査では、胸腺腫合併例は 32% であった。特定疾患治療研究受給者証交付件数は平成 20 年度で 16,431 件、平成 23 年度では 19,009 件である。欧米と異なり、わが国では 5 歳未満に発症の一つのピークがあることが特徴である。

3. 原因

神経筋接合部のシナプス後膜に存在する分子、特にニコチン性アセチルコリン受容体に対して患者体内で自己抗体が作られ、この抗体により神経筋伝達の安全域が低下することにより、筋力低下、易疲労性があらわれる。本症患者の 85% に血清中の抗アセチルコリン受容体抗体が陽性となるが、抗アセチルコリン受容体抗体価と重症度は患者間で必ずしも相関しない。同一患者内では、抗体価と臨床症状に一定の相関が見られる。軽症例や眼筋型では抗アセチルコリン受容体抗体が陰性のこともある。

本疾患と胸腺異常 (過形成、胸腺腫) との関連性については、まだ十分には解明されていない。

4. 症状

眼症状として眼瞼下垂や、眼球運動障害による複視がみられる。四肢の筋力低下は近位筋に強く、髪をとかしたり歯磨きにおける腕のたるさ、あるいは階段を昇る時の下肢のたるさをみとめる。四肢筋の筋力低下よりも、嚥下障害や構音障害が目立つこともある。これらは軟口蓋、咽喉頭筋、舌筋の障害による。多様な症状がみとめられるが、一般的に眼症状 (眼瞼下垂、複視) が初発症状となることが多い。重症例では呼吸筋麻痺により、低換気状態となる。

5. 合併症

約 80% の患者が胸腺異常を合併する。そのうち約 20% が胸腺腫で、あとは胸腺過形成である。また、甲状腺疾患 (機能亢進症、慢性甲状腺炎) の合併も 10 数パーセントに見られる。なお、重症筋無力症の有無にかかわらず、胸腺腫患者の約 7% に赤芽球癆が合併する。

6. 治療法

(1) 胸腺腫合併例は、原則、拡大胸腺摘除術を施行する。一方、胸腺腫や癌以外の胸腺組織 (過形成胸腺、退縮胸腺) の場合は、胸腺摘除術は治療の第一選択にはならない。特に MuSK 抗体陽性 MG や高齢者では推奨されていない。胸腺摘除術は術式に関わらず、その適応を十分考慮し、患者への

説明と同意の下に行われる治療である。

- (2) 眼筋（外眼筋、外輪筋、眼瞼挙筋）に筋力低下・易疲労性が限局する眼筋型はコリンエステラーゼ阻害薬で経過を見る場合もあるが、非有効例にはステロイド療法が選択される。早期にステロイド薬を投与して治療することにより、全身型への進展を阻止できるとする意見があるが、全身型への移行を阻止する目的のみで、症状の程度に関係なくステロイドを使用することは推奨されていない。
- (3) 症状が眼筋のみでなく四肢筋、体幹筋など全身の骨格筋に及ぶ全身型はステロイド療法や、免疫抑制薬の併用がなされる。ステロイド薬は初期に大量に使うことが一般的であるが、むやみに大量・長期間使うことは副作用発生の面から好ましくなく、患者の症状を見ながら減薬し、必要があれば増量するようにする。投与方法は、治療施設・医師の判断で隔日投与もしくは連日投与が選択される。免疫抑制薬はステロイド薬に併用することで早期に寛解導入が可能となり、ステロイド投与量の減少、ステロイドの副作用軽減が期待できる。高齢者では、その身体的特徴を考慮しつつ、ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法を選択する。
- (4) 難治例や急性増悪時には、血液浄化療法や免疫グロブリン大量療法、ステロイド・パルス療法が併用される。これらの治療方法は、病期を短縮する目的で病初期から使うことも行われている。

7. 研究班

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班

神経系疾患分野

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/多巣性運動性ニューロパチー

1. 概要

慢性炎症性脱髄性多発ニューロパチー/多巣性運動性ニューロパチーは2ヶ月以上にわたる慢性進行性あるいは階段性、再発性の左右対称性の四肢の遠位、近位筋の筋力低下・感覚障害を主徴した原因不明の末梢神経疾患である。病因は末梢神経ミエリンの構成成分に対する免疫異常により生ずる自己免疫性疾患と考えられているが、詳細は不明である。

2. 疫学

2004年9月から2005年8月の厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班による全国調査の結果（2008年報告）では、人口10万人に対する有病率は1.61人、男性は2.01、女性は1.23、年齢別では15歳未満の小児は0.23人、15歳以上55歳未満の成人は1.50人、55歳以上の高齢者は2.31人であった。男女比では成人、高齢者ではやや男性に多く、新規発病率は人口10万人あたり0.48人（男性は0.58人、女性は0.38人）であった。地域的な特異性はなく、小児から高齢者まで幅広く発症すると報告されている。

3. 原因

末梢神経ミエリン構成成分に対する自己免疫によって発症すると考えられている。多発性硬化症の合併がみられ、末梢神経での類似の発症機序が想定されている。

4. 症状

臨床症候は四肢の運動障害（手足の脱力、筋力低下）、ときに感覚障害（手足のしびれ、痛み）を認め、時に脳神経障害、自律神経も障害されることもある。明確な病型分類はないが、亜急性または慢性（2ヶ月から数ヶ月以上）に進行する型（慢性進行型）、再発と寛解を繰り返す型（再発寛解型）がある。四肢の腱反射は低下あるいは消失する。脳脊髄液検査では蛋白細胞解離を認める。またステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法後の臨床症状の改善は診断を支持するものである。

5. 合併症

CIDPに特異的な合併症はない。少数例ではあるが、SLE、Sjogren症候群、甲状腺機能亢進症、慢性関節リウマチ、リベド血管炎、自己免疫性溶血性貧血、自己免疫性肝炎、慢性C型肝炎、視神経炎などを合併した報告がある。 _

6. 治療法

ステロイド療法、血液浄化療法、免疫グロブリン静注療法などの免疫療法。根治治療はない。

7. 研究班

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班

神経系疾患分野

クロウ・深瀬症候群

1. 概要

これまで Crow - Fukase 症候群、POEMS 症候群、高月病、PEP 症候群などの名称で呼ばれているが、これらはすべて同一の疾患である。現在本邦においてはクロウ・深瀬症候群（Crow - Fukase 症候群）、欧米では POEMS 症候群と呼ばれることが多い。POEMS とは、多発性神経炎、臓器腫大、内分泌異常、M 蛋白、皮膚症状の頭文字を表している。1997 年に本症候群患者血清中の血管内皮増殖因子（VEGF）が異常高値となっていることが報告されて以来、VEGF が多彩な症状を惹起していることが推定されている。すなわち本症候群は形質細胞単クローン性増殖が基礎に存在し、多発ニューロパチーを必須として、多彩な症状を併存する症候群と定義し得る。

2. 疫学

疫学としては、深瀬らの報告以来、我が国において多くの報告がある。発症に地域特異性はなく、全国に広く分布している。また 1995 年に高月は、発症は 20 歳代から 80 歳代と広く分布していることを報告した。平均発症年齢は男女ともに 48 歳であり、多発性骨髄腫に比較して約 10 歳若かった。2004 年の厚生労働省難治性疾患克服研究事業「免疫性神経疾患に関する調査研究班」による全国調査では、国内に約 340 名の患者がいることが推定された。しかし診断されずに見逃されている症例がいることが予想され、実際の患者数は報告より多いと推定される。欧米からの報告は少なく、日本においてより頻度の高い疾患であるとされている。

3. 原因

本症候群の多彩な病像の根底にあるのが形質細胞の増殖であり、おそらく形質細胞から分泌される VEGF が多彩な臨床症状を惹起していることが実証されつつある。VEGF は強力な血管透過性亢進および血管新生作用を有するため、浮腫、胸・腹水、皮膚血管腫、臓器腫大などの臨床症状を説明しやすい。しかし全例に認められる末梢神経障害（多発ニューロパチー）の発症機序については必ずしも明らかではない。血管透過性亢進により血液神経関門が破綻し、通常神経組織が接することのない血清蛋白が神経実質に移行することや神経血管内皮の変化を介して循環障害がおこるなどの仮説があるが実証には至っていない。

4. 症状

約半数の患者は、末梢神経障害による手や足先のしびれ感や脱力で発症し、この症状が進行するにつれて、皮膚の色素沈着や手足の浮腫が出現する。残りの半数では、胸水・腹水や浮腫、皮膚症状、男性では女性化乳房から発症する。これらの症状は未治療では徐々に進行して行き、次第に様々な症状が加わってくる。診断は末梢神経障害や骨病変の精査、血液検査による M 蛋白の検出や血管内皮増殖因子の高値などに基づいてなされる。

5. 合併症

難治性の心嚢水、胸腹水により心不全、腎不全、呼吸不全が起こることが多い。また二次的な血液凝固系の亢進により血栓症（脳梗塞、肺塞栓症）を合併することがある。

6. 治療法

標準的治療法は確立されていない。現状では以下のような治療が行われており、新規治療も試みられている。少なくとも形質細胞腫が存在する症例では、病変を切除するか、あるいは化学療法にて形質細胞の増殖を阻止すると症状の改善をみること、血清 VEGF 値も減少することから、形質細胞腫とそ

れに伴う高 VEGF 血症が治療のターゲットとなる。

(1) 孤発性の形質細胞腫が存在する場合は、腫瘍に対する外科的切除や局所的な放射線療法が選択される。しかし腫瘍が孤発性であることの証明はしばしば困難であり、形質細胞の生物学的特性から、腫瘍部以外の骨髄、リンパ節で増殖している可能性は否定できず、局所療法後には慎重に臨床症状と VEGF のモニターが必要である。

(2) 明らかな形質細胞腫の存在が不明な場合、又は多発性骨病変が存在する場合は全身投与の化学療法を行う。同じ形質細胞の増殖性疾患である多発性骨髄腫の治療が、古典的なメルファラン療法に加えて自己末梢血幹細胞移植を伴う大量化学療法、サリドマイド、あるいはボルテゾミブ（プロテアソーム阻害剤）などによる分子標的療法に移行していることに準じて、本症候群でも移植療法、サリドマイド療法が試みられている。副腎皮質ステロイド単独の治療は一時的に症状を改善させるが、減量により再発した際には効果がみられないことが多く推奨されない。

7. 研究班

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班

神経系疾患分野

封入体筋炎

1. 概要

臨床的には中高年以降に緩徐進行性の経過で四肢、特に大腿部や手指・手首屈筋をおかし、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的である。筋への炎症性細胞浸潤、特に非壊死線維への浸潤が特徴とされる。筋線維の縁取り空泡と併せて筋病理学的に診断される。

2. 疫学

稀な疾患で全国の罹患患者は千数百人と推定されている。

3. 原因

封入体筋炎という病名が初めて使われたのは 1971 年でその後、筋線維内にアミロイドが存在すること、封入体にはアミロイド前駆蛋白やリン酸化タウが証明できることなど、アルツハイマー病との相関性が指摘されるようになっていく。蛋白分解経路の異常の病態への関与が示唆される。

4. 症状

初発症状は下肢とくに立ち上がり動作や階段昇降困難、上肢とくに手指・手首屈筋の筋力低下、嚥下困難である。左右差がめだつ症例も多い。下肢は大腿屈筋群の障害に比して大腿四頭筋の障害が目立つ。四肢の筋力低下や嚥下障害は進行性である。

5. 合併症

多くは四肢の筋力低下や嚥下障害から肺炎などを合併して死亡する。

6. 治療法

現時点で有効な治療法は確立されていない。本症では、副腎皮質ステロイドによる効果はないかあっても一時的で、副作用による悪化を認める場合があるため、大量の副腎皮質ステロイドを長期に渡って使用することを避けるべきである。免疫グロブリン大量療法との報告があるが、有効性は限られ、高額な治療費に対して保険は適応されない。

7. 研究班

エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立班