

福井県内科医会学術講演会 座長コメント

日時：令和 6 年 5 月 11 日（土）

演題：免疫性神経疾患の新しい治療法について

演者：福井赤十字病院神経内科副部長 早瀬 史子 先生

座長：福井県内科医会副会長 佐部 裕幸

神経筋シナプスの重症筋無力症(MG)、脱髄疾患である多発硬化症(MS)、視神経脊髄炎(NMOSD)を、今回の講演会の表題にある自己免疫性の面から最新の知見が示された。近年、各々の疾患概念は、今までと異なる病態を有していることがわかり、それに基づいた診断基準が提唱されている。さらにここ数年で生物学製剤の導入と同時にステロイド使用の方法に進歩があり、確実に治療においては実績をあげている。

講演を聞いて、各病態に沿って新しい薬剤と結びついているという印象とこれらの疾患への隔世の感をもたされた。

MGの症状は特徴に日内変動があると話された。夕方になるにつれまぶたが下がる、物が二重に見える、ぐったりする。その病態は神経筋接合部シナプス後膜への自己免疫異常により、神経から筋肉への信号伝達が阻害されることが本態である。自己抗体は AchR、マスク抗体をあげられ、また、病態発症には胸腺腫とのかかわりを指摘される。次に病気の重症度に応じた病型分類を経過観察、治療効果に役立っている。そして障害される筋の分布を特徴とすることをあげた。眼筋は出やすく、遠位筋は出にくい。Class I の眼筋型、Class II の全身型を 6 タイプに分けた。

治療では、ステロイド療法が中心となるが、副作用に問題があり、高用量は継続できない。プレドニン 5mg/日以下を目指す、それをカバーする治療のひとつに、免疫抑制剤タクロリムスの併用療法が用いられる。さらに難治例には補体活性を抑制するエクリズマブで直接、補体を阻害するが、ただ、この薬剤使用の際には髄膜炎ワクチン接種が必須である。いずれも減薬されたプレドニン治療を支える方法となる。

次は脱髄疾患の MS と NMOSD を自己免疫性炎症内脱髄疾患の面から語られた。全く新しい疾患概念であり興味が沸く内容であった。

有髄神経線維は軸索をその覆う髄鞘からなり、その構造は電気シグナルを情報として効率よく伝える。髄鞘が障害されると、軸索だけを保つ構造となり、これを脱髄と言う。

MS の髄鞘障害は遺伝、ビタミン D 欠乏、高緯度地域の住民、タバコ等が推定されている。発症の一因である自己抗体は未だに不明である。症状は健康な若者に突然発症し、脳血管性疾患に似た片側性の症状が現れる。ただ、脳の CT を撮っても何も出ず、病気ではないと言われたりする。発症から 1~2 日でピークとなり、その後徐々に回復する。その症状を反復する。再発、増悪、寛解を繰り返すのが特徴である。

いわゆる中枢神経系において多巣性かつ時間においても多相性でこれらが繰り返される。恐いのはこの疾患の全病態のうち一部しか症状には現れず、氷山の一部である。目の見えない部分では病気が進行しており、もし放置されると知らず知らずのうちに脳委縮は進行する。それを起こす前に、より早くから治療に入り脳脊髄組織を保護する事が大切。これを長期にわたり治療の目標とする。診断は MRI 画像で T2 高信号を脳室周囲に認める。髄液でオリゴクローナル IgG バンドが出る。治

療は急性期にステロイド大量静注療法が有用である。再発予防は修飾薬、インターフェロンがある。どの薬剤が効くかは各々のケースにあわせて選択していく手探り療法である。

NMOSD は、好発部位の視神経と脊髄に重度の自己免疫性炎症性による脱髄を起こして反復する。自己抗体のアクアポリン (AQP4) 抗体が 2004 年に発見され、この疾患 (NMOSD) は MS から独立して新しい概念に変わった。AQP4 はアストロサイトに存在する。末梢血にある AQP4 抗体が AQP4 を攻撃することでアストロサイトは破壊され、細胞死、または、脱髄を引き起こす。同時にこれは補体の活性化に依存している。この自己免疫 (AQP4 抗体) 炎症による脱髄状態は、重篤である。アクアポリンは細胞で水分子のみを輸送するタンパクである。水分子の存在する所であれば、炎症が起こる。そう考えれば、とくに AQP4 は血管周囲やアストロサイトで発現しているので、髄液腔や血管において炎症を起こしやすくなり、それは、広範囲にわたりしかも重症である。単回の初発の発作でもダメージは大きい。症状は発症から数日のうちに失明、重度の対麻痺で車いす生活にまでなることもある。痛みも伴う。9 割が女性で、平均発症年齢は 30 歳と若いのが 50 歳以上でも珍しくない。

発作後の未治療の場合、再発予防策がなされていないと、1 年以内に再発する確率は高くなる。ひとたび発症すれば、その都度大きな後遺症を残し、段階的に重症度を増す。参考に MS は、徐々に進む臨床経過である。診断は抗 AQP4 抗体陽性、MRI で T2 高信号が好発部位の視神経で 1/2 以上伸び、また、横断性で 3 椎体以上の連続性の長い病変を特徴とし、症状に相関する。シェーグレン、SLE、橋本病の合併がある。

治療で急性期はステロイドバルス療法、血漿交換療法。再発予防には、二度と再発させない目標を掲げ、免疫抑制剤に併用した少量ステロイドの漸減療法を行う。再発があれば、生物学的治療の検討へと進む。ただステロイド療法は骨折をプレドニン 7.5mg/日で 5 倍の危険性で 3~6 か月後に発生するし、易感染も問題となるので最小限 (5mg/日以下) にとどめる治療が肝心である。最近、生物学治療薬の発売が相次ぎ、同疾患にも導入された。IL-6 受容体に対するモノクローナル抗体製剤であるサトラリズマブ、イネビリズマブは CD19 に対するモノクローナル抗体。リツキシマブは CD20 をターゲットとする β 細胞除去療法がある。MS の再発予防薬はいずれも NMOSD には無効である。MS の治療方針とは全く異なる。

最後にさらにこの分野の医療の進歩が恩恵にあずかればと心から願います。