多発性硬化症のインターフェロン療法

防衛医科大学校神経内科准教授
海　田　賢　一
（聞き手　山内俊一）

多発性硬化症のインターフェロン療法についてご教示ください。
＜埼玉県勤務医＞

山内　海田先生、多発性硬化症、我々世代の印象では非常に治療の難しい疾患の一つですが、最近の疾病概念などを含めて、少しやさしく解説願いたいのですけれども、まずこの診断ですが、診断もまた昔は難しかったのですが、最近はこのあたりはどういった状況なのでしょうか。

海田　多発性硬化症の特徴といいますと、時間的な多発と、病巣の空間的な多発ということが診断に非常に重要で、以前は空間的・時間的多発を証明するためにかなり時間を要していたのですけれども、最近はMRIなどの画像の発達によって、一度MRIを撮れば、それでわりと診断できる、そういう診断基準の改定にも至りまして、かなり診断に至る時間は短くなりました。

山内　MRI画像で、特異的までいかなくても、かなり特徴的な所見があるということがわかってきたということですね。

海田　そうです。例えば、脳MRIでいいますと、側脳室周囲の大脳白質の部分に楕円形の脱髄病変が見られるというのが一つの特徴です。それから、矢状断でよく見られますが、脳梁から皮質に向かう脱髄病変が非常に特徴的に見られます。そういう病変を脳MRIで見つけますと、多発性硬化症の可能性が非常に高いと考えてよいと思います。

山内　ただ、そこに至る前に、まず疑診といいますか、疑わなければだめなのですが、これもなかなか難しそうです。先生がみておられて、比較的多い症状とか症候、どんなものがあるのでしょうか。

海田　様々な症状なので、確かに難しいのですけれども、まず視力障害、

視力低下を、ある年代の方が、例えば20〜50歳ぐらいまでの方で急に視力が低下したということで受診された場合は、やはり多発性硬化症を鑑別の一つに挙げて調べることになります。

山内　急にというのはどのぐらいの期間なのでしょうか。

海田　だいたい数日から１週間程度で発症されるということです。

山内　それは相当特徴的ですね。まず眼科に行くでしょうから、そちらのほうで視神経異常といったものがわかるという感じでしょうか。

海田　視力低下の時期に受診されれば、視神経炎の可能性が高いとか、視神経の所見を見つけて診断されるわけですが、こういう多発性硬化症の病気の特徴としまして、一過性に症状が現れて、受診するまでに消えてしまうということもあるのです。そういう場合は、せっかく受診されて検査を受けても、異常が見つからないということがありますので、神経内科のほうにご紹介いただければ、いろいろ問診をしたり、頭のMRIを撮ったりということで、診断に近づけることができます。

山内　例えば、問診などでほかの神経の異常といったものもお聞きになるのでしょうか。

海田　そうですね。これまでに例えば体の痺れとか、動かしにくいという症状が出なかったかとか、あとは目の見えにくさも、例えばお風呂に入ってよけいに見えにくさが強くなるとか、そういう体が温まると症状が悪くなるという、ウートフ徴候という特徴が多発性硬化症にはありますので、そういう徴候がないかどうかを確認するということになります。

山内　診断のほうにはかなり進捗があるというところで、早速治療に移りたいのですが、まず急性期、慢性期に分けて治療がなされると考えてよろしいわけでしょうか。

海田　そのとおりです。

山内　急性期はどういった治療なのでしょう。

海田　急性期は、副腎皮質ホルモン、ステロイドと呼ばれる薬ですけれども、それを点滴で大量に投与するステロイドパルスという治療を行います。だいたいメチルプレドニゾロン１gを３日間を１クールとして、２〜３クール行う治療が一般的と考えられております。

山内　ステロイドを大量にパルスで使うとなると、イメージとしては自己免疫などの原因が想定されるのですが、今回のインターフェロン療法のご質問といい、そういう意味ではメカニズム的にはその方面の病気と考えられているのでしょうか。

海田　そうです。多発性硬化症はまだよくわかっていないところが多いのですけれども、中枢神経のミエリン蛋白に対する自己免疫反応が主要な原因だと考えられていまして、その後の炎

症反応が神経系に、特に中枢神経に炎症を起こして脱髄を起こすと考えられています。その炎症を抑えるためにインターフェロン療法が開発されてきたという経緯があります。

山内　病因論的にも少し収斂してきたかなというところですね。

海田　はい。

山内　急性期を過ぎたあとに、症候によって次の、例えばインターフェロンなどを選ばれるのでしょうか。それとも、自動的にインターフェロン療法にいくのでしょうか。

海田　多発性硬化症といいましても、幾つかタイプがありまして、欧米に多い通常型と呼ばれる、大脳に主要な病変があるタイプと、アジアに多い視神経脊髄型と呼ばれるタイプの大きく２つに分けられます。最近の研究で視神経脊髄型の多くにはアクアポリン４という分子に対する自己抗体が見つかっておりまして、そういう自己抗体を持った視神経脊髄炎の方には、インターフェロンは無効か、逆に悪くするということが知られています。まずそういうタイプの多発性硬化症ではないということを確認して、通常型の多発性硬化症の方にインターフェロンを選択するということになります。

山内　まずそのタイピングをしなければだめだということですね。

海田　そうです。

山内　そのうえで、大丈夫そうだというところで、インターフェロン療法ということですが、例外を除けば、インターフェロン療法は今日、急性期を過ぎたあたりの次の治療法としては主流の治療法と考えてよろしいのでしょうか。

海田　はい。インターフェロンβは、特に再発寛解型の多発性硬化症の再発予防として、世界的にも第一選択薬として位置づけられております。

山内　具体的な投与スケジュールや量はいかがなのでしょうか。

海田　インターフェロンβにも２種類ありまして、インターフェロンβ1aとβ1bとあります。β1bのほうは投与の仕方としては皮下注で、１日おきに投与します。β1aのほうは週に１回、筋注投与で用います。用い方も、いきなり全量を投与するのではなくて、例えばβ1bの皮下注の場合は、最初の１週間は1/4の量、次の１週間はさらに1/4を加える。そのように漸増する使い方が主流となっています。

山内　次第に増やしていって、今度は維持ですね。これの期間はどのぐらいなのでしょうか。ないし、一生涯なのでしょうか。

海田　今のところ、一生涯ということになります。

山内　それ自体が次の予防といいますか、再発、再燃を抑える治療法と見てよろしいわけですか。

海田　はい。実際問題としましては、

インターフェロンβでも100％予防できるかといいますと、必ずしもそうではないのです。実際は年間再発率が0.3前後ということで、使わなかった場合の再発率に比べて、約30～40％弱下がるだけなのです。

ただ、それを定期的に使っておかないと、症状が出なくても、自然に頭の中で炎症が起こっている場合がかなりあるのです。そうしますと、ご本人が気づかれないうちに炎症が進んで、結局は元に戻らない軸索変性が進んできまして、治療をしても治らない部分が非常に多くなってきます。再発率は100％は抑えられないのですけれども、もし再発しても軽い状態で済ませて、なるべく機能予後を保たせるということが非常に大きな目的となっているわけです。

山内　予防薬、ないしそれに準ずるものとして、世界的に別のタイプの薬などで期待されているものはありますか。

海田　日本で治験が終わったもの、行われているものがありますけれども、一つはグラチラマーアセテートというお薬があります。これは合成ペプチドなのですけれども、毎日皮下注で使わなければいけないということで、コンプライアンスに問題があるということで使いにくいところがあります。ただ、効果としてはインターフェロンよりは少しいい感じかなというところがあります。

山内　そうしますと、近年、再発率や、あるいは死亡者数は、全体としては減ってきていると見てよろしいわけですね。

海田　インターフェロンβについてのデータしかないのですけれども、それを16年とか20年とか継続して使っていますと、死亡リスクを約40％強減らすことができるということは報告されております。

山内　どうもありがとうございました。