



Micron's ViewPoint

脳画像解析プログラムを用いた 多発性硬化症の臨床応用

③ 「脳容積のみえる化」の 臨床的意義

- 長期予後を意識した治療戦略 -



目次

はじめに	3
MSの自然経過	4
治療目標と脳萎縮	5
早期治療介入の重要性とDMD選択	6
実臨床での脳画像解析プログラム	7～9
参考文献	10

免責事項

本文書に記載された内容は、予告無しに変更される場合があります。

株式会社マイクロンは、本文書に関していかなる種類の保証（商用性および特定の目的への適合性の黙示の保証を含みますが、これに限定されません）も致しません。

株式会社マイクロンは、本文書に含まれた誤謬に関しての責任や、本文書の提供、履行および使用に関して偶発的または間接的に起こる損害に対して、責任を負わないものとします。

執筆者から事前に書面による許可を得ることなく、本文書のいかなる部分も複製、再販売または改変することを禁じます。



株式会社マイクロン

はじめに

多発性硬化症（Multiple Sclerosis; MS）の治療目標は何か？

現在様々な疾患修飾薬（Disease Modifying Drug; DMD）を選択できる中、どのような患者に何を選択したらいいのか？

これらを考える上で、脳容積の評価は重要な要素である。本編第1回ではMSの総論を、第2回では脳画像解析プログラムによる脳容積の評価について述べてきたが、今回はこれをどのように実臨床に活かしていくかについて考えていきたい。

櫻井 謙三



- 【現職】 聖マリアンナ医科大学 内科学脳神経内科 講師
聖マリアンナ医科大学病院 脳神経内科 医長
- 【経歴】 平成17年聖マリアンナ医科大学医学部卒業
- 【資格】 日本内科学会認定内科医・総合内科専門医・指導医
日本神経学会専門医・指導医
日本認知症学会専門医・指導医
日本頭痛学会専門医・指導医
日本脳卒中学会専門医・指導医
- 【専門分野】 多発性硬化症、視神経脊髄炎、神経免疫疾患



MSの自然経過

MS診療にあたり、未治療の場合どのような経過をたどるのか、「MSの自然経過」を把握しておくことは極めて重要である。

MSは再発と寛解を繰り返す疾患として知られているが、その背景には慢性炎症と脳の予備力の関係が示唆されている¹⁾。病初期には大脳をはじめとした中枢神経系に強い炎症があるものの、脳の高い予備力によって症状は表面化しないことが多い。しかし、脳の予備力が徐々に低下し炎症に耐えられなくなると身体的再発として様々な症状が表面化し、その蓄積によって障害（後遺症）を残すようになる。さらに、慢性炎症は50歳弱で落ち着くといわれるが、その後もそれまでの中枢神経系の障害の蓄積により再発の有無に関わらず症状が増悪する、いわゆる2次進行型MSへと移行し、2次進行型MSに移行すると、それまでの罹病期間にかかわらず大方一定の速度で症状は増悪し、車椅子さらには寝たきりへと進展していくことが知られている²⁾。

これらのことからMSにとって、未治療が最大の増悪因子であることはいうまでもない。

治療目標と脳萎縮

実臨床において、我々は症状の変化を、①身体的再発、②身体機能の増悪、③画像的再発から判断し、これらがみられない状態、すなわちNEDA（No Evidence of Disease Activity）-3を目指して治療を行うこととなる^{3) 4)}。しかし、NEDA-3の指標は目に見える変化であり、その背景にある炎症やそれに伴った神経損傷を示唆するニューロフィラメント軽鎖（Neurofilament Light chain; NfL）の上昇など⁵⁾、実際には評価が困難な因子も含めて、より病態の深層から疾患活動性を管理することが重要であると考えられている。脳萎縮は4番目、NfLは5番目の因子として、それぞれNEDA-4、NEDA-5として到達を目指す指標として近年扱われはじめている（図1）。

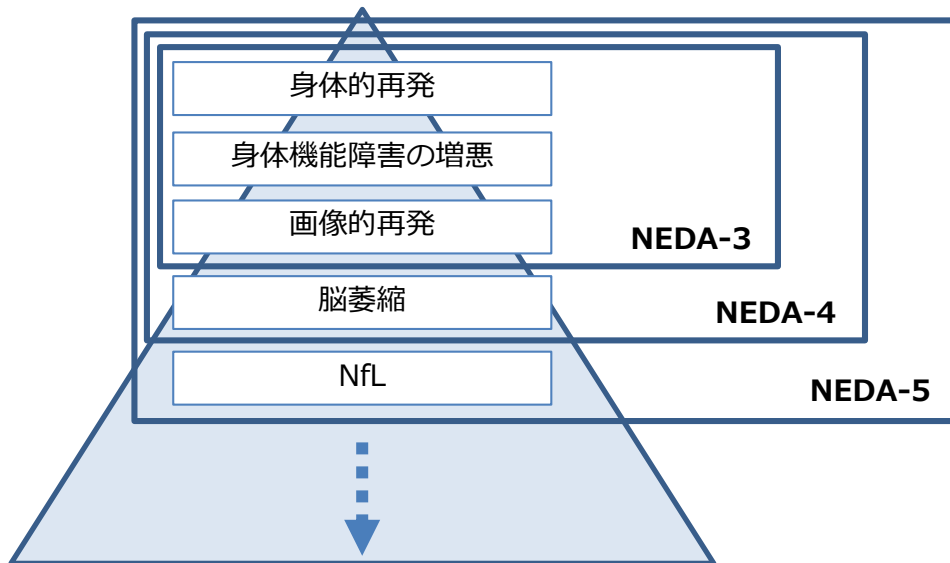


図1 NEDA

実際、脳萎縮はMSの前段階であるCIS（Clinically Isolated Syndrome）からMSと同程度の変化率でみられており⁶⁾、また再発の有無に関わらず増悪することが知られている⁷⁾。脳萎縮と認知機能の関連はすでに示唆されており⁸⁾、実際に病初期より注意障害をはじめとした高次脳機能障害がMS患者ではしばしば見受けられ⁹⁾、結果として生活の質（Quality of Life; QoL）の低下へとつながっていることが知られている¹⁰⁾。

一部のMSではbenign MSとよばれる疾患活動性が低く、再発や増悪がほぼみられない症例もあるが、多くの場合では上記自然経過をたどるため、患者の長期予後を考慮すれば、早期の診断、リスク評価および適切な治療介入が極めて重要である。



早期治療介入の重要性とDMD選択

2021年5月現在、本邦では8種類9製剤のDMDがMSに対して保険収載されているが、その効果や安全性、投与経路は様々であり、薬剤の選択は患者の希望や出産などのライフスタイルなどを相談して決定していくShared Decision Makingが基本となる。しかしその前提として、薬剤選択における十分な情報を我々は提供する義務があり、①未治療を選択する長期的な予後の問題、②安全性の高い薬剤を選択する長期的な有効性の脆さ、③有効性の高い薬剤を選択する合併症のリスク、④合併症とその対策、が一般的な説明事項となる。そのうえで個々の因子、例えば男性や31歳以上の初発、発症後2年以内で3度以上の再発などは予後不良因子として知られており¹¹⁾、これらを加味した上でDMD選択を行う必要がある。さらにナタリズマブやフィンゴリモドといった有効性の高い薬剤を早期から導入することは、インターフェロン β やグラチラマー酢酸塩といった安全性には優れるものの有効性では劣る薬剤を導入するよりも、2次進行型MSに移行する率が有意に低下しており¹²⁾、現在では長期予後を意識して、安全性を重視したescalation therapyから病初期から効果の高い薬剤を選択する治療戦略(induction therapy/rapid escalation therapy/early top down)へパラダイムシフトが起きている。

中枢神経系の炎症の結果を示すNFL測定が容易にかつ安定した数値として臨床で用いることができれば診療の大きな一助となるが、現状ではばらつきも大きく現実的でなく⁵⁾、代わりに皮質を含めた脳の炎症の結果みられる脳萎縮の存在は、治療戦略を組み立てる上で重要な因子となっている。脳萎縮は疾患活動性を間接的に示し、前述の予後不良因子がなくとも脳萎縮がみられる症例には有効性の高い薬剤を用いる必要があると判断することができる。また、病初期からみられる高次脳機能障害は、脳萎縮がみられた後に代償機能で補いきれなくなるとみられるようになるため¹³⁾、軽微な脳萎縮を早期の段階で検出し、脳萎縮の予防効果が示されているフィンゴリモドやナタリズマブを選択することは患者予後を考慮すると非常に重要である¹⁴⁾ ¹⁵⁾。



実臨床での脳画像解析プログラム

現在使用できる効果の高い薬剤の一つとしてナタリズマブがある。

ナタリズマブは、血管内皮細胞に発現しているVCAM-1分子へのリンパ球の結合を抑制し、中枢神経系に免疫細胞が遊走することを阻害して中枢神経系の免疫状態を安定させる薬剤だが¹⁶⁾、その一方、健常者では起こりえないJCウイルスによる中枢神経感染症、すなわち進行性多巣性白質脳症（Progressive Multifocal Leukoencephalopathy; PML）を起こす可能性があることが知られている¹⁷⁾。PMLはHIV感染症に合併した場合には中央生存期間は1.8年と予後不良であるが、DMD関連PMLに関しては20%強程度であり¹⁷⁾、またJCV indexでの発症予測やMRIによる早期発見による重症化の回避など、我々は様々な手段を使ってリスク回避ができるようになってきている¹⁸⁾ ¹⁹⁾。

有効性に関しては、どの薬剤よりも高い再発抑制率や脳萎縮抑制効果、さらにはEDSS改善効果まで示されており¹⁴⁾ ²⁰⁾、長期予後を考慮すれば今以上に使われていいはずの薬剤である。しかし、多くのMS非専門医や患者にとっては、病勢を臨床的再発で評価することで、他のDMDと比べナタリズマブのデメリット以上のメリットを感じることができず選択されないことがしばしば見受けられる。

そこで、脳画像解析プログラムによる脳容積の評価を行い、MSの自然歴やNEDA-4を意識した治療に切り替えることで、治療選択肢及び患者の長期予後が大きく変わることが予想される。



株式会社マイクロン

実臨床での脳画像解析プログラム

例えば症例1（30歳前後男性；図2）、症例2（40歳前後女性；図3）は目立った後遺症や高次脳機能障害はみられず、臨床的再発もともに過去1度のみであるが、評価時にはすでに平均年齢から大きく外れた脳萎縮がみられていた。それぞれの予後不良因子としては、前者は「男性」、後者は「31歳以上の初発」のみだが、脳画像解析プログラムによる「脳容積のみえる化」によって、医師・患者がともにナタリズマブなどの効果の高い薬剤を選択するメリットを共有し、質の高い診療が行われるきっかけとなることが考えられる。

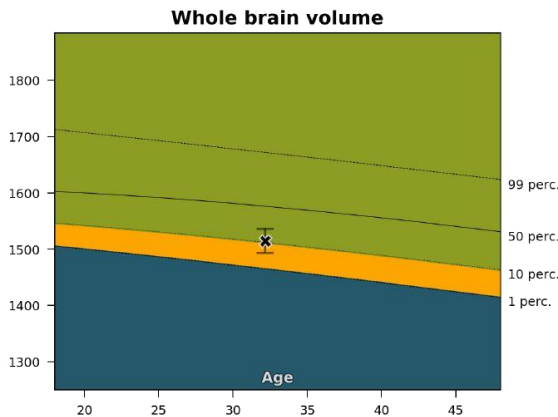


図2 30歳前後・男性

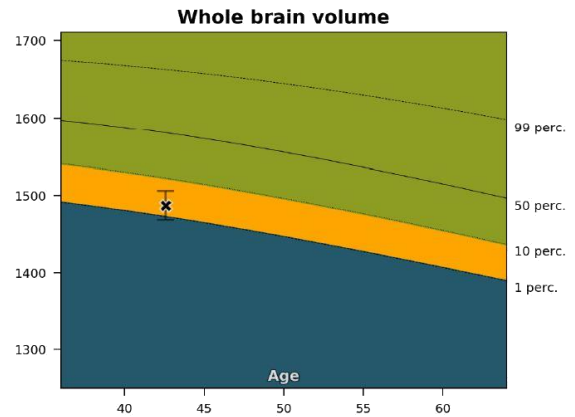


図3 40歳前後・女性

症例3は50歳前後の女性（図4）であり、手足に異常感覚が残存し、わずかな高次脳機能障害を残す程度で、近年は臨床的再発もみられず経過している症例だが、脳画像解析プログラムでの「脳容積のみえる化」では、著しい脳萎縮が明確となり、年齢的に、すなわち疾患活動性の面からDMDのde-escalationを検討する時期であるが、著明な脳萎縮の存在から2次進行型MSを意識した治療戦略を考慮し、髄鞘の再生機能を有するといわれるシポニモドを選択する材料になりうる可能性がある。

実臨床での脳画像解析プログラム

このように、今まではNEDA-3が目に見える指標であったが、脳画像解析プログラムによりNEDA-4が目に見えるようになってきた。少しでも病態の深層から治療することが、長期予後に大きな影響を与え、さらには高齢になった際の認知機能に差が出ることにより、将来、患者本人のQoLはもちろん、日本経済における医療費削減にもつながる可能性がある。

MSは近年非常に有効な薬剤が使えるようになり、その恩恵を患者に還元する必要がある。脳画像解析プログラムは本邦においてもMS患者の病態評価に普及しつつあり²¹⁾、その架け橋として、今後のさらなる普及を期待したい。

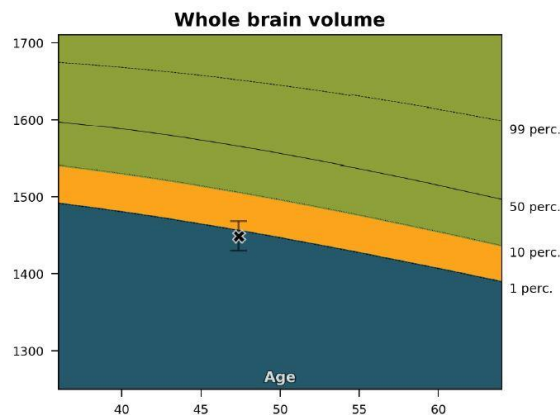


図4 50歳前後・女性



参考文献

1. Tjalf Ziemssen, Tobias Derfuss, Nicola de Stefano, et al. Optimizing treatment success in multiple sclerosis. *J Neurol* 2016; 263(6); 1053-1065.
2. Emmanuelle Leray, Jacqueline Yaouanq, Emmanuelle Le Page, et al. Evidence for a two-stage disability progression in multiple sclerosis. *Brain* 2010; 133; 1900-1913.
3. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, et al. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology* 2010; 74; 3-7.
4. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, et al. Is it time to target no evidence of no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015; 4; 329-333.
5. Giulio Disanto, Christian Barro, Pascal Benkert, et al. Serum Neurofilament light: Biomarker of neuronal damage in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2017; 81(6); 857-870.
6. N De Stefano, A Giorgio, M Battaglini, et al. Assessing brain atrophy rates in a large population of untreated multiple sclerosis subtypes. *Neurology* 2010; 74(23); 1868-1876.
7. University of California, San Francisco MS-EPIC Team; Bruce A C Cree, Jill A Hollnbach, Riley Bove, et al. Silent progression in disease activity-free relapsing multiple sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85(5); 653-666.
8. Menno M Schoonheim, Veronica Popescu, Fernanda C Rueda, et al. Subcortical atrophy and cognition: sex effects in multiple sclerosis. *Neurology* 2012; 79(17); 1754-1761.
9. Ralph H Benedict, Diane Cookfair, Rebecca Gavett, et al. Validity of the minimal assessment of cognitive function in multiple sclerosis (MACFIMS). *J Int Neuropsychol Soc* 2006; 12(4); 549-558.
10. P Brenner, F Piehl. Fatigue and depression in multiple sclerosis: pharmacological and non-pharmacological interventions. *Acta Neurol Scand* 2016; Suppl 200: 47-54.
11. Antonio Scalfari, Anneke Neuhaus, Martin Daumer, et al. Onset of secondary progressive phase and long-term evolution of multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85(1); 67-75.
12. J William L Brown, Alasdair Coles, Dana Horakova, et al. Association of Initial Disease-Modifying Therapy With Later Conversion to Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *JAMA* 2019; 321(2); 175-187.
13. Menno M Schoonheim, Kim A Meijer, Jeroen J G Geurts. Network collapse and cognitive impairment in multiple sclerosis. *Front Neurol* 2015; 14;6:82.
14. D H Miller, D Soon, K T Fernando, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007; 68(17); 1390-1401.
15. Ludwig Kappos, Ernst-Wilhelm Radue, Paul O'Connor, et al. A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2010; 362(2); 387-401.
16. Richard A Rudick, Alfred Sandrock. Natalizumab: alpha 4- integrin antagonist selective adhesion molecule inhibitors for MS. *Expert Rev Neurother* 2004; 4(4); 571-580.
17. Josepha R Berger. Classifying PML risk with disease modifying therapies. *MultScler Relat Disord* 2017; 12; 59-63.
18. タイサブリ®点滴静注300mg適正使用ガイド
19. Tuan Dong-Si, Sandra Richman, Mike P Wattjes, et al. Outcome and survival of asymptomatic PML in natalizumab-treated MS patients. *Ann Clin Transl Neurol* 2014; 1(10); 755-764.
20. Stephen L Hauser, Jonah R Chan, Jorge R Oksenberg. Multiple sclerosis: Prospects and promise. *Ann Neurol* 2013; 74(3); 317-327.
21. Akaishi T, Nakashima I, Mugikura S, et al. Whole brain and grey matter volume of Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neuroimmunol* 2017; 306: 68-75.