

第35回 日本神経免疫学会学術集会

The 35th Annual Meeting of the Japanese Society for Neuroimmunology

先端技術による神経免疫疾患治療の新時代
～病態から病因治療へ～

2023年9月13日(水)～15日(金) 会場：東京国際フォーラム <https://www.t-i-forum.co.jp/>

会長：東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 教授 横田 隆徳先生

シンポジウム

16

9月15日(金)13:00～15:00

第3会場

Pros. & Cons. 2023年版 視神経脊髄炎スペクトラム診療を考える

座長 新潟大学脳研究所 脳神経内科／
新潟大学大学院医歯学総合研究科 医学教育センター 河内 泉先生
富山大学学術研究部医学系 脳神経内科 中辻 裕司先生

SY16-1

リウマチ・膠原病診療における Treat-to-target

慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科 金子 祐子先生

SY16-2

Pros. & Cons. セッション*

NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきである-である(Pros.)/-でない(Cons.)

Pros. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきである #1: 病態機序・副作用の視点から

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座 木下 允先生

SY16-3

Cons. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきではない #1: 病態機序・副作用の視点から

神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野 千原 典夫先生

SY16-4

Pros. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきである #2: 医療経済・QOLなどの視点から

福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座 藤原 一男先生

SY16-5

Cons. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきではない #2: 医療経済・QOLなどの視点から

愛媛大学大学院医学系研究科 難病・高齢医療学講座 越智 博文先生

SY16-6

パネルディスカッション

参加者とともに考える「NMOSDにおける生物学的製剤の位置づけ」

パネリスト：藤原先生、越智先生、木下先生、千原先生

症例紹介：九州大学大学院医学研究院 神経内科学 磯部 紀子先生

*本シンポジウムの一部は、講演形式ではなく、ディベート形式で実施され、賛成・反対の立場から議論を展開し、多角的な理解を促進することを目的としました。
そのため、発表及び発言内容は運営側が指定した立場に基づいており、演者の個人的見解とは一致しない点をご留意ください。



The Japanese Society for Neuroimmunology
日本神経免疫学会



リウマチ・膠原病診療における Treat-to-target

慶應義塾大学医学部 リウマチ・膠原病内科
金子 祐子先生

座長

新潟大学脳研究所 脳神経内科／
新潟大学大学院医歯学総合研究科 医学教育センター
河内 泉先生



富山大学学術研究部医学系 脳神経内科

中辻 裕司先生



本議論への話題提供として、関節リウマチ(RA)診療から膠原病領域全体に広がりつつある治療戦略、Treat-to-target (T2T)について紹介する。

■ RA治療戦略の変遷:T2Tへ

RAは、強い痛みを伴う治療困難な疾患である。かつては、関節破壊や骨変形は発症から10年以上が経過した後に進展すると考えられ、安静と鎮痛剤での疼痛管理、ステロイドなどで治療が行われていた。

1990年代には病態解明が進み、発症から2年が最も急速に進行する時期であることが示された¹⁾。この時期は「治療機会の窓(window of opportunity)」と呼ばれ、それが開いている機会を逃さず、早期に強力な治療を行うことが重要と考えられるようになった。

また同時期に、疾患活動性、関節破壊、機能障害などRAの重要なアウトカムが、患者評価(PGA)、医師評価(EGA)、関節評価(TJC/SJC)、血液検査(CRP/ESR)の主観的及び客観的な評価を含む計算式により数値化され、目標達成に向けた治療戦略T2Tが行われるようになった²⁾。RAの疾患活動性スコア(DAS28)が2.6未満を目標として、1～3ヵ月ごとに治療調整を行い、達成後は少なくとも6ヵ月ごとの評価を繰り返して寛解又は低疾患活動性を維持する(図)。

■ RA治療と寛解達成状況

病態解明の進展は分子標的薬の開発につながり、日本では2003年に最初の薬剤が承認された。当初は分子標的薬の有効性や安全性に疑問を抱く医師も少なくなかったが、現在では驚くほどの効果がみとめられ、かつ全例市販後調査において重篤な感染症リスクは許容範囲内であった³⁻⁷⁾。

また、不可逆と考えられていた骨の破壊(びらん)がTNF阻害薬によって修復されることが明らかとなり⁸⁾、活動性指標に基づいた迅速かつ厳格な管理によって関節炎をコントロールできるようになった。

自施設によるRAの寛解達成率は、2011年の46%から2018年には65%まで上昇した。ただし、患者の10～15%は寛解・低疾患活動性に至らないDifficult-to-treat (D2T) RAであり、その要因と治療法が模索されている。

■ 他の膠原病にもT2T概念の導入が進む

全身性エリテマトーデス(SLE)は、ステロイド依存が強い疾

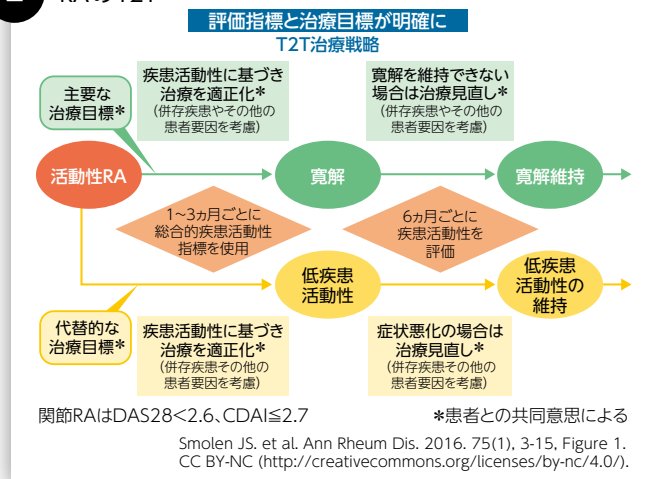
患であったが、現在のSLEの寛解定義ではステロイドを0～5mg/日以下に抑えることが条件となっており⁹⁾、臓器障害の評価指標SLE damage index (SDI)には、ステロイド副作用による臓器障害も組み込まれている¹⁰⁾。また、SLE合併の腎障害(ループス腎炎)でもステロイドだけの治療はほとんど行われず¹¹⁾、新薬治験でも早い段階でステロイド減量が検討されている状況である。

ANCA関連血管炎では、リツキシマブと併用するステロイドを大量ではなく中等量とすることで、寛解に至りかつ重篤な有害事象が少ないことが示された¹²⁾。また、C5a阻害薬でもステロイドを減量できることがわかってきた^{13, 14)}。

■ まとめ

T2T治療戦略は、RAはじめ膠原病治療領域で主流となりつつある。この戦略「疾患活動性を多面的に定量化し、客観的数値に基づいた寛解を目指し、ステロイド由来の臓器障害も評価して、最小限のステロイドで著明な予後改善をめざす」は今後、NMOSDにおいても主流となっていくと期待される。

図 RAのT2T



- 1) O'Dell JR. Arthritis Rheum. 2002. 46(2), 283-285.
- 2) Smolen JS. et al. Ann Rheum Dis. 2016. 75(1), 3-15.
- 3) Takeuchi T. et al. Ann Rheum Dis. 2008. 67(2), 189-194.
- 4) Koike T. and Atsumi T. Arthritis Rheum. 2007. 56(2), 393-394.
- 5) Koike T. et al. Mod Rheumatol. 2012. 22(4), 498-508.
- 6) Yamamoto K. et al. J Rheumatol. 2015. 42(8), 1368-1375.
- 7) Harigai M. et al. Mod Rheumatol. 2019. 29(5), 747-755.
- 8) van der Heijde D. et al. Arthritis Rheum. 2006. 54(4), 1063-1074.
- 9) van Vollenhoven R. et al. Ann Rheum Dis. 2017. 76(3), 554-561.
- 10) Gladman D. et al. Arthritis Rheum. 1996. 39(3), 363-369.
- 11) Tektonidou MG. et al. Arthritis Rheumatol. 2016. 68(6), 1432-1441.
- 12) Jones RB. et al. Ann Rheum Dis. 2015. 74(6), 1178-1182.
- 13) Jayne DRW. et al. J Am Soc Nephrol. 2017. 28(9), 2756-2767.
- 14) Merkel PA. et al. JMIR Res Protoc. 2020. 9(4), e16664.



SYM16-2

Pros. & Cons. セッション

Pros. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきである #1: 病態機序・副作用の視点から

大阪大学大学院医学系研究科 神経内科学講座

木下 允先生

NMOSDの病態機序

NMOSD 病態で重要なポイントは、病原性を持った抗 AQP4抗体がアストロサイトに結合し、補体を活性化してアストロサイト障害に至ることである。抗 AQP4抗体産生を促進するのは自己反応性 B 細胞であり、さらに上流をたどれば、樹状細胞から教育を受けて生み出された自己反応性 T 細胞の関与がある¹⁾。

ステロイドや免疫抑制剤の標的が、この最上流の T 細胞や B 細胞である一方、生物学的製剤は抗 AQP4抗体産生や、アストロサイトにネクロシスを起こす補体などを標的とする。

ステロイドの作用機序と副作用

ステロイド投与により、好酸球は少量・短期間でアポトーシスを起こすが、抗体産生を抑制するには、リンパ球がアポトーシスを起こす中等用量以上かつ数ヵ月以上の使用が必要である。しかし、20mg/日・2～3週間の投与で、日和見感染症や HPA (視床下部・下垂体・副腎皮質) 抑制、耐糖能異常などの副作用が見られ、1ヵ月以上経過すると中心性肥満、易感染性、数ヵ月後には骨粗鬆症が出現する。そのため、ステロイド投与では、再発抑制に必要な量と期間の見定め、減量スケジュールが大きな課題となっている²⁾。

この課題解決に向けて当科で行っている研究を紹介したい。再発予防目的で使用していたステロイドの減量中に保存バンク化した NMOSD 患者の PBMC (末梢血単核細胞) 検体の網羅的遺伝子発現をクラスター解析した。その結果、減量により急に発現が反転する遺伝子群を見出し、減量中に再発した患者でも同様のパスウェイが動いていることがバイオインフォマティクス解析にてわかった (図)。今後、ステロイド使用のバイオマーカーなどが見つければと研究を進めている。

免疫抑制剤の作用機序と副作用

免疫抑制剤では、アザチオプリン/ミコフェノール酸モフェチルはリンパ球増殖を、タクロリムスは T リンパ球の活性を抑制するが、いずれも自己反応性リンパ球だけを標的にすることはできず、骨髄抑制や腎障害など様々な副作用を懸念しながら使用する必要がある。

生物学的製剤

生物学的製剤は標的を絞ることができる点で非常に魅力がある。NMOSD の生物学的製剤には、B 細胞療法や補体阻害薬、IL-6 阻害薬があり、再発抑制効果は、いずれも臨床の単剤試験や併用試験で極めて高い有効性を示している。

特に IL-6 阻害薬は、B 細胞からの抗体産生や血管透過性の亢進を抑制、ミクログリアの活性化を抑制するなどの多面的な作用に加え、二次的に神経障害性疼痛や疲労に関与するという特徴もある³⁾。

生物学的製剤が獲得免疫系に及ぼす影響について当科で検討を開始しているが、補体 C5 抗体薬の使用前後で、NMOSD 患者の獲得免疫系の細胞割合や各免疫細胞の遺伝子変化について、著明な変化はみとめられなかった。

まとめ

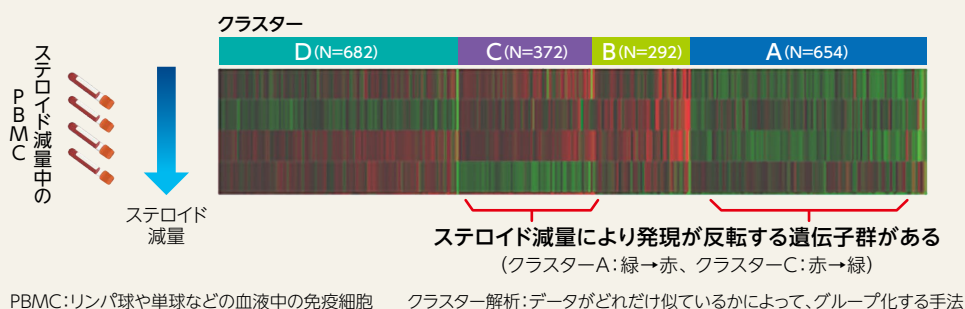
病態機序と副作用の視点からステロイドや免疫用製剤を用いる従来型治療法と比較して、生物学的製剤にはメリットが多く、初発から使用すべきであると考えられる。

1) Weinschenker BG. and Wingerchuk DM. Mayo Clin Proc. 2017. 92(4), 663-679.

2) 岩波慶一 編. アウトカムを改善するステロイド治療戦略. 日本医事新報社 2023.

3) Araki M. et al. Neurology. 2014. 82(15), 1302-1306.

図 NMOSD 患者の PBMC 遺伝子発現クラスター解析 (演者提供)





SYM-3

Pros. & Cons. セッション

Cons. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきではない #1: 病態機序・副作用の視点から

神戸大学大学院医学研究科 脳神経内科学分野

千原 典夫先生

MS/NMOSD 診療ガイドラインの推奨・注記

「MS/NMOSD 診療ガイドライン 2023」のCQ4では、「AQP4抗体陽性NMOSD患者の再発予防を生物学的製剤で開始することは推奨されるか?」という問いに対し、「推奨する(条件付き)。推奨の強さ:2弱い、エビデンスの確実性:C弱い。ただし、使用する患者については十分な検討を行う」とある¹⁾。注記には、「初発が生活に支障をきたす症状である場合、急性期治療への反応性が乏しい場合(略)生物学的製剤の開始を検討する」という記述に加え、感染症や併存疾患に「十分注意」が必要だと記されている。

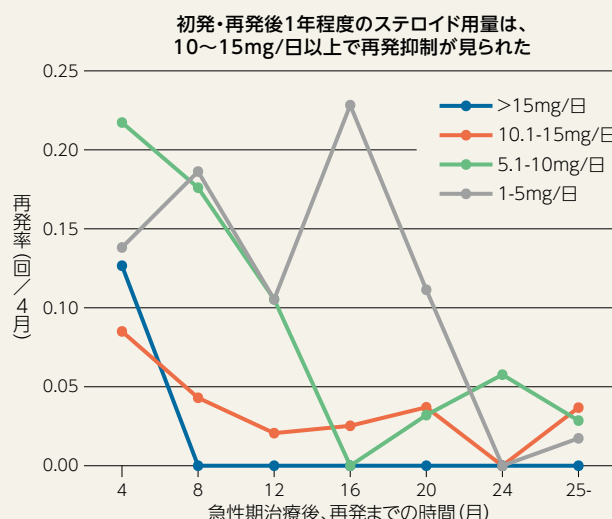
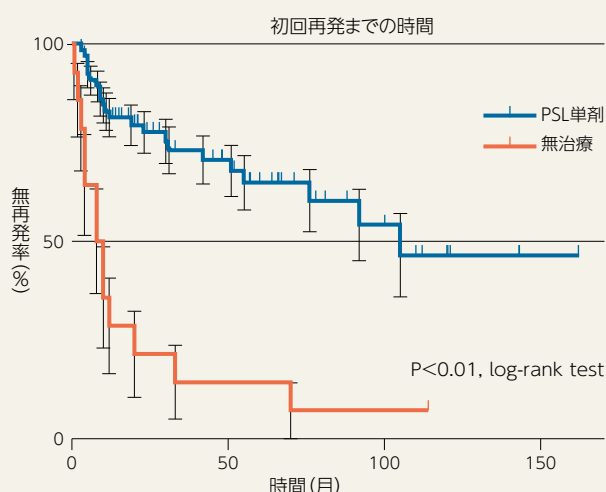
また、同ガイドラインの治療アルゴリズムには、生物学的製剤を用いる経路と並んで、経口免疫抑制剤(+少量経口ステロ

イド)から開始して再発時に生物学的製剤を使用する治療戦略も提示されている。

NMOSD 診療の目標は個別化医療

NMOSDは生涯を通して再発予防治療が必要であり、かつ治療の選択肢が複数あるため、Shared Decision Makingが非常に重要である²⁾。医師はまず、NMOSDの病態、複数の治療薬の有効性と安全性(副作用)を熟知し、その情報を患者に適切に提供しなければならない。そのうえで価値観と目標を共有して治療方針を立て、定期的に評価して方針を改めることが必要だ。再発予防治療として生物学的製剤ありきで考えるのではなく、意見交換から始めることが重要である。

図 ステロイドの再発抑制効果



PSL: プレドニゾロン
注) ステロイドはNMOSD未承認薬

Reprinted from Mult Scler Relat Disord, 49, Takai Y. et al., Optimal management of neuromyelitis optica spectrum disorder with aquaporin-4 antibody by oral prednisolone maintenance therapy, 102750, ©2021, with permission from Elsevier

■ NMOSDの病態は多様

NMOSD患者には非典型例や比較的軽症例、またはAQP4抗体陰性例の患者が含まれている。また、現在も半数以上の患者で経口ステロイドや免疫抑制剤が用いられており、これらの患者への生物学的製剤の必要性や効果については今のところ明確にはなっていない。

ただし、障害進行を抑制するためには確実な再発予防が重要であり、高用量のステロイドが再発抑制効果を発揮することは紛れもない事実である(図)³⁾。

■ 惰性的な生物学的製剤使用における懸念

NMOSD患者の長期治療で留意すべき点に、臨床的惰性がある。一度、治療薬を導入すると、再発への恐れから薬剤変更を嫌がり、結果として効果や副作用の検証を行うことなく惰性的に使い続ける懸念である。

NMOSDでは、年齢が若い患者ほど初発あるいは再発の重症度が高い傾向はあるものの、急性期治療により回復しやすいという報告もあり⁴⁾、惰性的な生物学的製剤の使用による副作用リスクは看過すべきではないと考える。

NMOSDのデータではないが、補体依存性溶血性尿毒症症候群患者へのエクリズマブ使用で、投与ごとに補体活性度が上昇したという報告もある⁵⁾。

その他、イネビリズマブでは、長期投与(4年以上)で血中IgG濃度が低下するが、その低下に伴う感染症の増加はなかったと報告された⁶⁾。しかしこの治験は単独投与であり、日本ではステロイド併用が多いため、慎重な管理が必要と考えられる。

サトラリズマブでは、日本での長期投与(約4年)の解析で、投与群と非投与群で安全性に関する差はなかったと報告されたが、単剤投与と併用(ステロイドや免疫抑制剤)投与を比較すると、併用投与で感染症リスクが大きいことがわかる⁷⁾。

■ まとめ

NMOSD治療は長期に渡って継続するものであり、現状だけでなく将来の効果、副作用を考慮して治療戦略を立てる必要がある。

ガイドラインの通り、初回発作が重篤な場合は生物学的製剤を検討するのが望ましいが、若年で軽症の場合は生物学的製剤なしでも回復が期待されることも多い。また、高齢患者の場合は感染症等の合併症による重篤化リスクが高いことを考慮すると、初回からの生物学的製剤の使用は慎重に判断すべきである。

1)日本神経学会 監．多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023．医学書院 2023，p.120-121．

2)千原典夫．日本臨床．2022．80(増刊号5)，564-568．

3)Takai Y. et al. Mult Scler Relat Disord. 2021. 49, 102750.

4)Banerjee A. et al. Mult Scler Relat Disord. 2019. 28, 60-63.

5)Cugno M. et al. J Thromb Haemost. 2014. 12(9), 1440-1448.

6)Rensel M. et al. Mult Scler. 2022. 28(6), 925-932.

7)Yamamura T. et al. Mult Scler Relat Disord. 2022. 66, 104025.



SYM-4

Pros. & Cons. セッション

Pros. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきである #2:

医療経済・QOLなどの視点から

福島県立医科大学 多発性硬化症治療学講座

藤原 一男先生

座長

新潟大学脳研究所 脳神経内科／
新潟大学大学院医歯学総合研究科
医学教育センター

河内 泉先生

富山大学学術研究部医学系
脳神経内科

中辻 裕司先生

NMOSDの生物学的製剤の有効性

NMOSDは再発ごとに障害度が増大するため¹⁾、再発抑制が非常に重要であることは疑いようがない。

2023年9月現在、日本で承認されているNMOSD維持期の治療薬は生物学的製剤4剤である。そのエビデンスレベルは、エクリズマブ、イネビリズマブ、サトラリズマブの3剤はClass Iである。リツキシマブはRCTではClass Iであるが、後ろ向き研究ではClass II-IIIに分類されることもある。これに対し、これまでに使用されていたNMOSD治療薬(未承認)はすべてClass IVであることを認識しておく必要がある。

エクリズマブ、イネビリズマブ、サトラリズマブは、国際治験において、プラセボと比較して8~9割以上という高い割合で再発リスクを抑制したと評価され、非盲検長期投与試験でも再発率を非常に低く抑えたと報告されている²⁻⁸⁾。また、副作用についても、生物学的製剤と従来型治療薬に大きな差はなかった。

従来型治療で用いられる免疫抑制剤と比較した前向き治験も行われ、あきらかに生物学的製剤が優れているという結果も報告されている^{9, 10)}。

国際コンセンサスでの推奨

最近、国際的な専門家グループがDelphiコンセンサスを発表した¹¹⁾。そこでは、国際治験で評価されたエクリズマブ、イネビリズマブ、サトラリズマブを、ファーストラインとして使用してもよいと述べられている。もちろん、従来治療で難渋している症例でセカンドライン、サードラインで使用することも推奨されている。今後、長期的予後を考慮して、生物学的製剤をファーストラインで使うことが増えてくることは想像に難くない。

生物学的製剤による長期予後改善と薬剤費

海外での試算になるが、NMOSD患者のケアには、就労機会喪失など間接的なものも含めて年間で一人あたり7万ドル(約1,000万円)ほどのコストがかかる¹²⁾。また、再発した患者はそうでない患者に比べコストが4倍以上高くなった¹³⁾。

長期的予後が大きく改善されることが期待されるが、高額な薬剤費(サトラリズマブ、イネビリズマブが2,000万円/年、

エクリズマブが6,000万円/年ほど)は今後検討が必要だろう。

また、QOLの維持¹⁴⁾や脊髄炎による痛みの軽減・予防といった効果も期待できる¹⁵⁾。早い段階から生物学的製剤を用いることで、障害や痛みに悩まされるリスクが低下し、患者のQOLを改善できるのも重要なポイントである。

RAではIL-6の増加に伴い、破骨細胞が増加することもわかっている^{16, 17)}。NMOSDではIL-6亢進に加えて、治療薬としてステロイドを使うため、さらに骨粗鬆症のリスクが高くなるという問題があり、ステロイドではなくIL-6を阻害するサトラリズマブを用いる意味があると考えられる。

合併症が多いNMOSDだからこそ1剤で

NMOSDは様々な自己免疫疾患が合併することが多い。SLE合併の場合、B細胞を標的とするリツキシマブ、イネビリズマブを、RA合併の場合はIL-6を標的とするサトラリズマブを、重症筋無力症(MG)合併の場合はC5を標的とするエクリズマブを選択することで、1剤で2疾患の治療が可能となる。1剤での治療により、副作用や有害事象リスクを減らすことにもつながる。

まとめ

医療経済及び患者QOLの観点から、初発から生物学的製剤を使用することは十分に意味のあることだと言える。

- 1) Kawachi I. and Lassmann H. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2017. 88(2), 137-145.
- 2) Pittock SJ. et al. N Engl J Med. 2019. 381(7), 614-625.
- 3) Wingerchuk DM. et al. Ann Neurol. 2021. 89(6), 1088-1098.
- 4) Cree BAC. et al. Lancet. 2019. 394(10206), 1352-1363.
- 5) Bennett JL. et al. EBioMedicine. 2022. 86, 104321.
- 6) Yamamura T. et al. N Engl J Med. 2019. 381(22), 2114-2124.
- 7) Traboulsee A. et al. Lancet Neurol. 2020. 19(5), 402-412.
- 8) Traboulsee A. et al. Neurology. 2023. 100(17_supplement_2), S5.001.
- 9) Zhang C. et al. Lancet Neurol. 2020. 19(5), 391-401.
- 10) Nikoo Z. et al. J Neurol. 2017. 264(9), 2003-2009.
- 11) Paul F. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023. 10(4), e200124.
- 12) Hümmert MW. et al. Neurology. 2022. 98(11), e1184-e1196.
- 13) Stafkey-Mailey D. et al. Neurology. 2016. 86(16_supplement), P6.161.
- 14) Wingerchuk DM et al. Ann Neurol. 2021. 89(6), 1088-1098.
- 15) Kim HJ. et al. Neurology. 2022. 98(18_supplement), P15-1.001.
- 16) Benedetti FD. et al. Arthritis Rheum. 2006. 54(11), 3551-3563.
- 17) Kotake S. et al. J Bone Miner Res. 1996. 11(1), 88-95.



SYM16-5

Pros. & Cons. セッション
Cons. NMOSDには初発から生物学的製剤を使用すべきではない #2:
医療経済・QOLなどの視点から

愛媛大学大学院医学系研究科 難病・高齢医療学講座
越智 博文先生

座長
新潟大学脳研究所 脳神経内科／
新潟大学大学院医歯学総合研究科
医学教育センター
河内 泉先生
富山大学学術研究部医学系
脳神経内科
中辻 裕司先生

QOLは再発抑制に次いで重要

NMOSDの最大の治療目標は再発をさせないことであるが、QOLの向上も重要であり、QOLを低下させる因子については十分に留意する必要がある。

NMOSD患者のQOLはEDSSと関連があり、EDSSの上昇に伴い、患者の健康関連QOLは確実に低下していく¹⁾。しかし、EDSSに反映されにくい疼痛、膀胱・直腸障害、性機能障害もQOLを低下させる要因となる²⁾。また、疼痛は鬱や認知機能障害、日中の眠気などの症状と関連し、QOLを低下させることが報告されている²⁾。

NMOSDにおける疼痛

ドイツからの報告によると、NMOSD患者の74%が慢性疼痛を抱えており、そのうち55%は中等度以上、62%が持続性の疼痛であった。また、慢性疼痛の主な原因は神経障害性疼痛と痙攣に関連する疼痛で、それぞれ66%と69%の患者に認められた。痙攣に関連する疼痛のうち26%が有痛性強直性痙攣という発作的な疼痛であった。さらに、慢性疼痛、特に神経障害性疼痛は鬱と並んでNMOSD患者のQOLを低下させる

主な要因となっていた³⁾。

同じ論文では、慢性疼痛はNMOSD患者のQOLを低下させる主な要因であるにもかかわらず、慢性疼痛を訴える患者の64%しか対症療法を受けておらず、治療を受けている患者の40%では疼痛の軽減が認められていないことも指摘されている。従って、患者のQOLの維持や向上のためには、疼痛や鬱症状に留意した治療も重要と考えられる。

生物学的製剤と従来薬のQOL改善効果

サトラリズマブには鬱や疼痛を軽減する効果が報告されている⁴⁾。しかし、SAkuraSky試験(グルココルチコイドや免疫抑制剤との併用試験)及びSAkuraStar試験(単剤試験)では、QOLの改善効果は実証されなかった^{5, 6)}。

イネビリズマブのN-MOMentum試験でも、EDSSの高い患者では疼痛の程度が強く、QOLが低かった。しかし、治療を継続することで疼痛が軽減、特に重度の疼痛を訴える患者でその傾向が強かったことが示されている⁷⁾。

エクリズマブは再発予防効果が非常に高い薬剤であるが、PREVENT試験ではQOLの改善効果は確認されなかった⁸⁾。しかし、その後の延長試験を含む解析の結果、治療を継続する

表 保険診療において使用可能なNMOSD再発予防薬(各製剤の電子添文・薬価より作成)

	エクリズマブ	ラブリズマブ	サトラリズマブ	イネビリズマブ	リツキシマブ	アザチオプリン
効能・効果	再発予防	再発予防	再発予防	再発予防	再発予防	
薬価	619,834円/瓶 (300mg)	699,570円/瓶(300mg) 699,570円/瓶(HI 300mg) 2,565,090円/瓶(HI 1100mg)	1,532,600円/筒 (120mg)	3,495,304円/瓶 (100mg)	24,221円/瓶 (100mg) 118,714円/瓶 (500mg)	88.2円/錠 (イムラン錠50mg) 94.8円/錠 (アザニン錠50mg)
維持期の 投与量・ 投与頻度	1,200mg・2週に1回	3,000mg・8週に1回 (40kg~60kg) 3,300mg・8週に1回 (60kg~100kg) 3,600mg・8週に1回 (100kg以上)	120mg・4週に1回	300mg・6ヵ月に1回	1,000mg/bodyを 2週間間隔で 2回・6ヵ月ごと	2mg~3mg/kg (通常100mg~150mg)
維持期での 年間薬剤費 概算	約65,000,000円	約42,000,000円 (40kg~60kg・6回) 約46,000,000円 (60kg~100kg・6回)	約20,000,000円	約21,000,000円	約1,000,000円	約100,000円

約650倍

約450倍

約200倍

約210倍

約10倍

ことで長期的にQOLが改善したことが報告されている⁹⁾。

以上より、生物学的製剤では今後、長期投与による効果を見ていく必要があると考える。

一方、免疫抑制剤や経口グルココルチコイドといった従来薬に、NMOSD患者のQOLを改善する効果があるかについては、まとまった報告はない。しかし、他疾患であるMGでの報告になるが、MGによる軽微な症状はあってもさほど日常生活の支障とならない患者、あるいは薬理学的寛解を達成した患者であっても、グルココルチコイド使用が5mg/日以上を超えるとQOLが低下するとの報告がある¹⁰⁾。

■ 生物学的製剤でも再発する

総じて、生物学的製剤の再発予防効果は従来薬と比べて優れているが、薬剤間でのバラツキもある。また、生物学的製剤を使用中に再発する患者もゼロではない。加えて、実績年数もまだまだ短い¹¹⁾。

グルココルチコイド単剤での無再発率は10年間で46.5%と報告されている¹²⁾。免疫抑制剤については、発症時から治療を開始すると再発リスクが低くなるという報告がある¹³⁾。また、アザチオプリン^{注)}では、早期開始又は十分量の高用量を用いると効果が高いという報告もある^{14, 15)}。なお、アザチオプリンの代謝は個人差が大きく、重篤な副作用回避のために、NUDT15遺伝子多型を確認することが推奨されている¹⁶⁾。

■ 医療経済の観点から

ドイツで行われた調査によると、NMOSD患者のケアに必要なコストは円換算で約1,000万円/年だが、そのうち薬剤費は16% (再発予防薬に限ると13%)に過ぎず、家族による介護、欠勤・失業による損失などが大きい。そのため、EDSSが6.5を超えると、コストは3.7倍に跳ね上がると報告されている¹⁷⁾。

とはいえ、生物学的製剤は従来薬と比べてはるかに高額である。日本でNMOSDの再発予防治療として承認された生物学的製剤の維持期における年間薬剤概算費用は、アザチオプリンと比較して200～650倍である(表)。

今後、日本でも、費用対効果の検討を進める必要があると考える。

■ まとめ

医療経済及び患者QOLの観点から、現状では初発から生物学的製剤を使用すべきではないと考える。

注) NMOSD未承認薬であるが適応外使用が認められている。

- 1) Levy M. et al. Mult Scler Relat Disord. 2022. 57, 103332.
- 2) Fujihara K. et al. J Neurol Sci. 2021. 428, 117546.
- 3) Ayzenberg I. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021. 8(3), e985.
- 4) Araki M. et al. Neurology. 2014. 82(15), 1302-1306.
- 5) Yamamura T. et al. N Engl J Med. 2019. 381(22), 2114-2124.
- 6) Traboulsee A. et al. Lancet Neurol. 2020. 19(5), 402-412.
- 7) Kim HJ. et al. Neurology. 2022. 98(18_supplement), P15-1.001.
- 8) Pittock SJ. et al. N Engl J Med. 2019. 381(7), 614-625.
- 9) Wingerchuk DM. et al. Ann Neurol. 2021. 89(6), 1088-1098.
- 10) Masuda M. et al. Muscle Nerve. 2012. 46(2), 166-173.
- 11) Luo J. et al. Int Immunopharmacol. 2022. 110, 109004.
- 12) Takai Y. et al. Mult Scler Relat Disord. 2021. 49, 102750.
- 13) Yin HX. et al. Ann Neurol. 2023. 93(6), 1069-1081.
- 14) Lin J. et al. Int J Neurosci. 2017. 127(6), 508-515.
- 15) Luo D. et al. Mult Scler Relat Disord. 2020. 46, 102484.
- 16) 日本神経学会 監. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. 医学書院2023.
- 17) Hümmert MW. et al. Neurology. 2022. 98(11), e1184-e1196.

SY16-6
[症例紹介]

パネルディスカッション
参加者とともに考える
「NMOSDにおける生物

九州大学大学院医学研究院 神経内科学
磯部 紀子先生

座長

新潟大学脳研究所 脳神経内科／
新潟大学大学院医歯学総合研究科
医学教育センター

河内 泉先生

富山大学学術研究部医学系
脳神経内科

中計 裕司先生

パネリスト

福島県立医科大学
多発性硬化症治療学講座
藤原 一男先生

愛媛大学大学院医学系研究科
難病・高齢医療学講座
越智 博文先生

大阪大学大学院医学系研究科
神経内科学講座
木下 允先生

神戸大学大学院医学研究科
脳神経内科学分野
千原 典夫先生

① **Q1**: NMOSD には初発から生物学的製剤を使用すべきか

	事前質問	ディベート後質問	
		病態機序・副作用 の観点から	医療経済・QOL の観点から
使用すべきである	68%	86%	47%
どちらとも言えない	28%	11%	33%
使用すべきでない	4%	3%	21%

図1: Q1参加者の回答

河内：病態機序・副作用の観点から意見ををお願いします。

木下: 病態機序の視点から見れば、NMOSDはターゲットが明確な疾患であるため、生物学的製剤が有効であるという理解が得られたと思います。

千原: 初発から生物学的製剤を検討することを基本とすべきですが、実際には一人ひとりの患者について慎重に対応する必要があると考えています。

河内:「MS・NMOSD診療ガイドライン」¹⁾の委員会でも、多様な意見が出され、かなりの議論となりました。

医療経済・QOLの視点からはいかがでしょうか。

藤原: 高額な薬剤費が懸念点ですが、薬剤費はいずれ下がる
と思われます。QOLの改善効果も、ある程度のエビデ
ンスをもって示されています。

越智：QOLに限って考えると、生物学的製剤による改善効果はまだデータが不十分であり、免疫抑制剤が劣っているとは言えません。ステロイドも含めて、いかに使い分けていくかが重要だと考えています。

②症例検討1 (30代女性、子育て中)

主訴は右上下肢の失調、歩行障害、両眼の眩しさ、視界のちらつき。AQP4抗体陽性。急性期治療により症状はほぼ後遺症なく改善している。再発予防治療としてステロイドを使用。再発は避けたいが、ステロイドを減らせる方法があれば試したいという希望がある。

Q2: 今後の治療をどうするべきか

Q3: 生物学的製剤を使用する場合、何を使用するか

	Q2: 今後の治療を どうするべきか	Q3: 生物学的製剤を使用する場合、 何を使用するか
生物学的製剤	48%	イネビリズマブ ラブリズマブ エンサブリグ サトラリズマブ エクリズマブ ユプリズナ リゾサン
ステロイド+生物学的製剤	45%	
ステロイド+免疫抑制剤	7%	
ステロイド	0%	
どちらとも言えない	0%	

図2: 症例検討1 Q2/Q3参加者の回答

木下: 疾患活動性が高い可能性があり、他の自己免疫疾患の合併もありうるため、生物学的製剤の使用を積極的に検討すべき症例です。ステロイドは少量併用が適当だと考えます。

千原: MRI 所見と症状、生活状況を考慮すると生物学的製剤を始めるべき症例です。補体阻害剤以外の生物学的製剤は効果が出るまで少し時間がかかるため、最初はステロイドを併用し、その後、減量を進めるのが望ましいと考えます。

藤原: 合併する自己免疫疾患にも効果を発揮する薬剤があるため、薬剤選択の前に合併疾患をきちんと検索する必要があります。患者の多くは多忙な年代であり、投与間隔が長い薬剤を希望される可能性が高いと考えます。

越智: 併存する自己免疫疾患について検索が必要であることと、患者のライフスタイルを考慮することが重要です。自宅で投与ができる、あるいは投与間隔の長いものが適当だと考えます。

Q4: 生物学的製剤はいつまで続けるか

Q5: 治療ゴールの観点から、治療・診療に関する意見

[illegible]

図3：症例検討1 Q4/Q5参加者の回答

木下: この症例に限らず、重篤な副作用が生じた場合は、他の製剤への変更を検討するべきです。

千原: クラスタ期(患者によるが1~3年程度)の間は使うべきです。この症例の場合、年齢、生活状況を考慮して、投与間隔が短い強力な薬剤で始め、3年程度が経過した後に、投与期間が長い薬剤あるいは内服薬に変更するという治療戦略が考えられます。

河内: 参加者からは、「ずっと」のほか、「クラスタ期」など様々な意見が出ています。市販後データ、副作用の状況を見ながら相談し、考えていくということだと思われます。

藤原: NMOSDの治療ゴールは難しい問題です。5年以上再発なく経過した後、何らかの理由で治療を止めた患者の8割が半年で再発したというデータが韓国から出ています²⁾。

越智: 出口戦略をどう考えるかは重要な課題です。我々が検討を進めて、オピニオンを出す必要があると考えています。

河内: 参加者からは、「ステロイドフリー」、「治療シーケンスをどうするか」、「薬剤コストを考慮してクラスタ期を過ぎたら変更」、「QOLの維持をめざした治療」など、様々な意見が出ています。

③症例検討2(70代男性、様々な合併症あり)

器質性肺炎の既往によりステロイド20mg内服。上腹部の痺れ、水平性の半盲から両眼の視力低下が進行。ステロイドパルス療法、血漿交換を行ったが効果がなかった。AQP4抗体陽性。免疫抑制剤の併用も検討しているが、糖尿病と軽度腎機能障害があるため導入には至っていない。さらに関節症性乾癬を発症し、関節症状もあるため皮膚科において生物学的製剤を検討している。

Q6: 生物学的製剤を使用するか

	Q6: 生物学的製剤を使用するか
使用する	78%
どちらとも言えない	19%
使用しない	3%

図4: 症例検討2_ Q6参加者の回答

木下: 疾患活動性が高いため、皮膚科と連携して判断すべき症例です。

藤原: 生物学的製剤を用いるべき症例です。自己注射は難しいと思われるため、投与間隔の長い薬剤を選ぶのがよいと思われます。乾癬治療の影響を考慮することも重要です。

④今後の課題

Q7: NMOSD診療の今後の課題

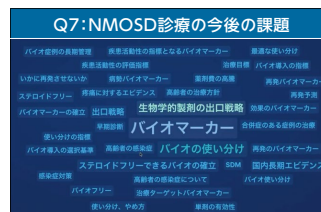


図5: Q7参加者の回答

河内: 生物学的製剤も市販後に何例か死亡例があり、その多くは感染症でした。特に高齢の場合は非常に注意が必要かと思います。今回の2症例でも、今後の課題としても、T2Tをどのように導入していくかが重要だと考えます。

磯部: ひとつを抑えると別の何かが悪化することもあり得る複雑な病態を、深く理解した上で選択することが必要です。皆さんが挙げておられるようにバイオマーカーが必要ですし、副作用の迅速な検知も重要だと思います。

河内: 「IMS・NMOSD診療ガイドライン」を作成した我々も、悩みながら使っているのが実情です。T2T達成のためのバイオマーカー、あるいは何らかの指標があればというのは共通の願いだと思います。日々、状況が変わっていきますので、アカデミアと製薬企業が協力して総意を作っていききたいという希望を、私からの最後の言葉としたいと思います。貴重なご意見をありがとうございます。

中辻: 正解のないところで議論していただき、ありがとうございました。5年後に現在を振り返った時には何が正解かわかるかもしれませんが、現時点では効果、副作用、QOL、医療経済を考え、悩んで決めていくしかありません。

製薬企業のみなさんには、副作用情報をリアルタイムに周知するシステムを構築していただきたいと思います。我々も日々、更新される情報をキャッチして、治療を選んでいくことが大事だと思います。演者の先生方、それぞれの立場からのご発表、ありがとうございました。

1) 日本神経学会 監. 多発性硬化症・視神経脊髄炎スペクトラム障害診療ガイドライン2023. 医学書院2023.
2) Kim SH, et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021. 8(2), e947.

“重症筋無力症 (MG) の情報サイト”

MG United

メルマガ
はじめました!

MGユナイテッドは、
重症筋無力症と暮らす日々の生活を
より良いものにすることを目指し、
患者さんに役立つ情報を提供しています。

MGユナイテッドはコチラ

<https://mg-united.jp>

MGユナイテッド

検索



argenx

定期的に情報を受け取りたい方は
“メルマガ登録を!”

重症筋無力症の最新情報や
患者さん・ご家族の体験談、病気との向き合い方、
優しいレシピやセルフケアなど、定期的に更新される
さまざまなコンテンツをお届けします。

メールマガジンの登録はコチラ



アルジェニクスジャパン株式会社
<https://www.argenx.jp>

JP-UNB-24-00005
(2024年5月作成)

中外製薬は、神経難病に立ち向かう

患者さん・ご家族・医療関係者に寄り添い、

革新的な創造と情報提供活動で

明るい未来の実現に貢献します。



すべての革新は患者さんのために



中外製薬



ロシュグループ



Reimagining Medicine

医薬の未来を描く

