

# 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

教育講演

4

9月15日(金) 8:30～9:20  
第2会場

## 2年間のMG/Neuropathyのupdate

座長 国立病院機構長崎病院 特命副院長 / 脳神経内科 松尾 秀徳先生

EL4-1

### MGのupdate

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 診療講師 鵜沢 顕之先生

EL4-2

### GBS/CIDPにおける近年の進歩と最新の知見

近畿大学医学部 脳神経内科 講師 桑原 基先生



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

座長 国立病院機構長崎病院  
特命副院長/脳神経内科  
松尾 秀徳先生



# MGのupdate

千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 診療講師  
鵜沢 顕之先生

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の領域においては、ここ数年の間に診療ガイドライン改訂、全国調査の結果公表、新薬の登場による治療選択肢の広がりなど多くの進展がみられた。MGの治療では、QOLを重視し、日常生活に支障がない状態を目指した治療目標MM-5mgが重要である。

本講演では、病初期に病勢を抑制する「早期速効性治療」(EFT: early fast-acting treatment) や難治性MGに対する分子標的薬など、MM-5mg達成率を高めるための治療戦略の進歩について概説する。

## ■ 重症筋無力症の2018年全国疫学調査より

MGは、抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体や抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体などの病原性自己抗体がB細胞から産生され、神経筋伝導障害を来すことにより引き起こされる自己免疫疾患である。MGの病原性自己抗体の82%を占めるAChR抗体は、補体の活性化を介した炎症・神経接合部(運動終板)破壊により、神経筋伝導障害を引き起こす。

MGの患者数は、2018年の全国疫学調査では29,210人(10万人あたり23.1人)と、2006年の調査から2倍近く増加し、男女比も1:1.15と差が小さくなっている。また、50歳以上の高齢発症患者の割合も66.1%と増加している<sup>1, 2)</sup>。このような変化の一因として高齢化が関連していると考えられるが、詳細は不明である。

本邦のMGの治療後の状態について調査した研究では、完全寛解(CSR)4%、薬理的寛解(PR)6%、軽微症状(MM:

minimal manifestations) 47%、改善31%、不変9%、悪化2%、再燃1%となっており<sup>3)</sup>、完全寛解と薬理的寛解の患者を合わせても10%と少なく、MGにおける寛解状態の達成は難しいといえる。

## ■ 患者QOLを重視した治療目標 MM or better, PSL ≤ 5mg

より多くの患者が到達可能な治療目標として、ガイドラインでは、「経口プレドニゾン(PSL)5mg/日以下で軽微症状レベル(MM-5mg)以上」を提唱している。これは、MM患者ではPSL 5mg/日以下の方が有意に良好なQOLを示し、かつ、CSRやPRの患者のQOLと同等であるとの報告<sup>4)</sup>が根拠となっている。

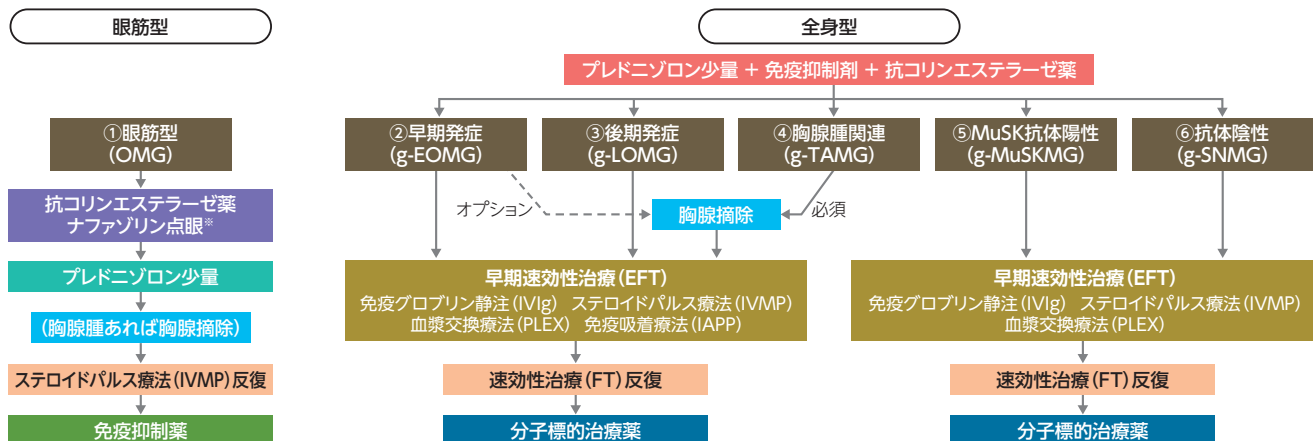
一方で、MM-5mgの達成割合は、自験例で治療開始1年後で26.4%、治療開始2年後で61.8%と達成は容易ではないことも事実である<sup>5)</sup>。

## ■ EFTによる早期病勢抑制とMM-5mg達成率向上

2022年に改訂された「重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症候群ガイドライン2022」<sup>6)</sup>では、非経口速効性治療(FT: fast-acting treatment)を用いるEFTが重視され、早期にMGの病勢を抑制しMM-5mgを達成することを目標としている。

全身型MGの治療アルゴリズム(図1)では、まず少量の経口

図1 MGの病型ごとの治療アルゴリズム

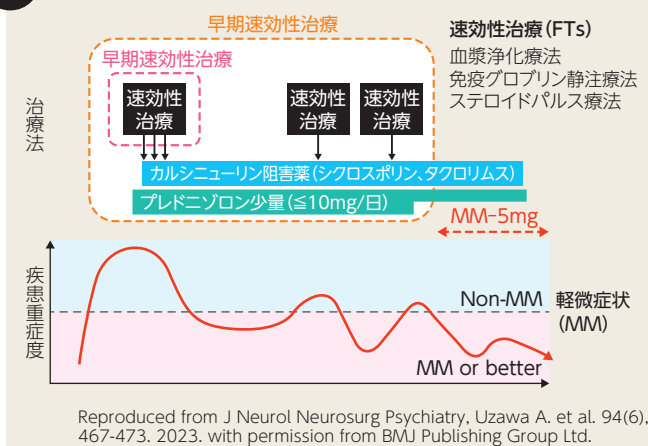


※本邦未承認

日本神経学会(監修): 重症筋無力症/ランバート・イートン筋無力症診療ガイドライン2022, P.47, 22, 南江堂より許諾を得て転載  
URL: [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg\\_2022.htm](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/mg_2022.htm)



図2 早期速効性治療(EFT: early fast-acting treatment)



PSL、免疫抑制薬、抗コリンエステラーゼ薬の併用で治療を開始し、効果不十分の場合には、EFTに移行する。FTは、血漿浄化療法、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン静注療法、あるいはこれらを組み合わせた非経口治療で、治療開始半年以内に行うFTをEFTと定義する。その後の病勢悪化時には、従来のように経口PSLを増量するのではなく、積極的なFTの反復で、早期のMM-5mg達成を目指す方法が「早期速効性治療戦略(EFT strategy)」である(図2)。

EFT群は、非EFT群と比較して、全身型MG全体、各病型においても有意な効果が見られ、特にMuSK MGや抗体陰性MG(g-SNMG)、早期発症MG(g-EOMG)ではハザード比が高く、効果がより期待できる可能性がある<sup>7)</sup>。

また、EFTでのステロイドパルス療法の併用群と非併用群と比較すると、併用群でMM-5mgの早期達成率が高く、EFTの中でステロイドパルス両方を併用することが予後改善に重要と考えられた<sup>7)</sup>。一方でステロイドパルス療法による初期増悪も知られており、これらを念頭に各療法を組み合わせる必要がある。

### 分子標的薬による全身型MGの最新治療

EFTやFTの反復でもMMが達成されない場合は難治性MGと考えられ、分子標的治療薬による治療が推奨される<sup>8)</sup>。

最新の疫学調査で21%が難治性MGと報告されている<sup>3)</sup>。

MGは、自己抗体反応性T細胞がB細胞を活性化し、形質細胞から産生されたAChR抗体などの病原性自己抗体が、補体介在性に運動終板を破壊するのが主な免疫病態とされている。近年、この各段階に働く分子標的薬が登場し、開発が進んでいる(図3)。炎症性サイトカインのIL-6受容体を阻害し、T・B細胞の活性化を抑えるIL-6阻害薬<sup>\*</sup>、抗体産生細胞であるB細胞の除去を行う抗B細胞薬<sup>\*</sup>、血中の自己抗体を含むIgGを減らすFc受容体阻害薬、補体介在性細胞傷害を抑制する補体阻害薬などである。

補体阻害薬のエクリズマブとラブリズマブは、補体C5がC5aとC5bに開裂するのを阻害することで、ジルコプランはC5の開裂に加えC5bとC6の結合も阻害することで、運動終板の破壊につながるMAC(membrane attack complex)形成を阻害する<sup>9)</sup>。ラブリズマブはエクリズマブを改変することで、8週間と維持投与と間隔が長くなっているのが特徴である。ジルコプランは低分子化合物で皮下注射が可能な薬剤である。

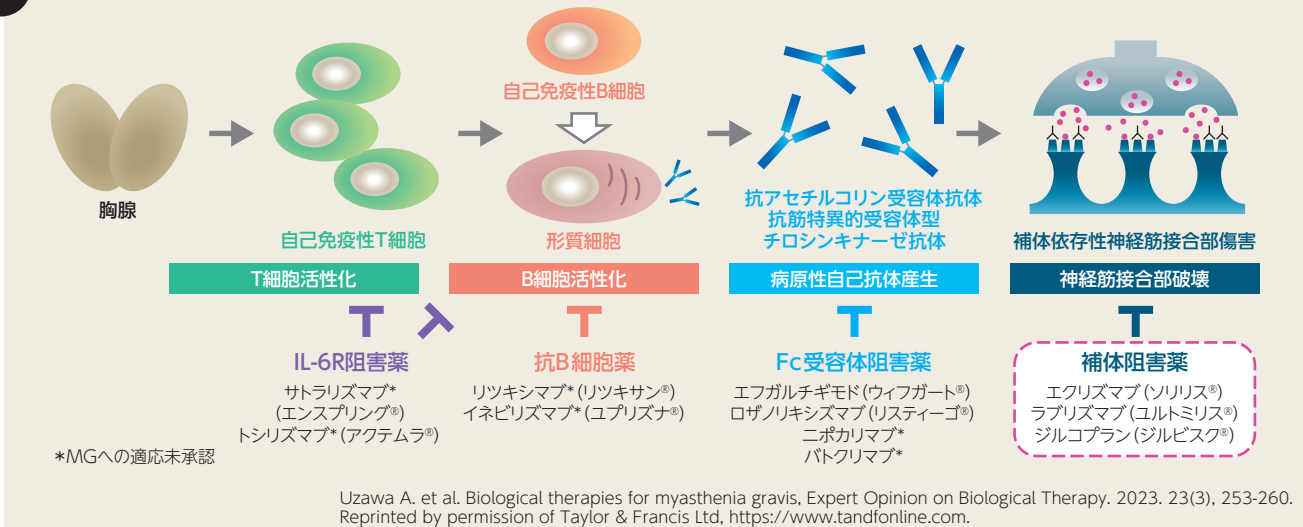
Fc受容体阻害薬は、AChR抗体、MuSK抗体を含むIgGのリサイクルを阻害し、血中濃度を50~80%減少させる<sup>10)</sup>。エフガルチギモドは週1回・計4回点滴投与で、ロザノリキシズマブは週1回・計6回皮下投与で、いずれも早期から症状改善がみられるが、投与終了後1週間をピークとして徐々に薬効は減少する<sup>11)</sup>。

開発中の抗B細胞薬であるCD19抗体イネピリズマブは、CD20抗体より広範囲なB細胞に影響を与え、MuSK抗体MGはもちろん、AChR抗体MGへの効果も期待されている。また、動物モデルEAMGでの検討では、IL-6抗体によりMG病態に関連するTh17細胞・Tfh細胞、B細胞の抑制が示されている。IL-6阻害薬サトラリズマブの第Ⅲ相試験は現在進行中である。

※:2024年1月現在、本邦未承認

- 1) Murai H. et al. J Neurol Sci. 2011. 305 (1-2), 97-102.
- 2) Yoshikawa H. et al. PLoS One. 2022.17 (9), e0274161.
- 3) Suzuki S. et al. Clin Exp Neuroimmunol. 2023. 14(1), 5-12.
- 4) Masuda M. et al. Muscle Nerve. 2012. 46(2), 166-173.
- 5) Ozawa Y. et al. J Neurol. 2021. 268(10), 3781-3788.
- 6) 重症筋無力症/ランパート・イトン筋無力症候群ガイドライン2022 同ガイドライン作成委員会編, 日本神経学会監修
- 7) Uzawa A. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023. 94(6), 467-473.
- 8) Uzawa A. et al. Exp Opin Biol Ther. 2023. 23(3), 253-260.
- 9) Howard JF Jr. et al. Expert Opin Investig Drugs. 2021. 30(5), 483-493.
- 10) Zuercher AW. et al. Autoimmun Rev. 2019. 18(10), 102366.
- 11) Howard JF Jr. et al. Lancet Neurol. 2021. 20(7), 526-536.

図3 MGの病態と機序別の分子標的薬



\*MGへの適応未承認

Uzawa A. et al. Biological therapies for myasthenia gravis, Expert Opinion on Biological Therapy. 2023. 23(3), 253-260. Reprinted by permission of Taylor & Francis Ltd, <https://www.tandfonline.com>.

座長

国立病院機構長崎病院  
特命副院長/脳神経内科  
松尾 秀徳先生

EL4-2

## GBS/CIDPにおける 近年の進歩と最新の知見

近畿大学医学部 脳神経内科 講師

桑原 基先生



この2年間で、ギランバレー症候群(GBS)や慢性炎症性脱髄性多発根神経炎(CIDP)に関する新たな知見が数多く報告されている。本講演では、GBSと新型コロナウイルス感染症(COVID-19)、GBS国際共同多施設前向きコホート研究(IGOS)の成果、European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) CIDPガイドラインの改訂、CIDP維持療法に関する最新知見などについて紹介する。

### ■ GBSとCOVID-19

COVID-19患者が罹患する急性神経障害は、嗅覚障害、脳卒中からGBSまで多岐にわたる<sup>1)</sup>。そのため、2020年以降、GBS領域ではCOVID-19に関する報告が著増している。

まず、COVID-19関連のGBS疫学報告を紹介する。特定の短期間を対象とした研究では、GBS発症に対するCOVID-19の影響が強く認められた。COVID-19流行前年の2019年3月、4月の2ヵ月間におけるGBS発症率(推定)が0.93人/10万人/年であったのに対し、2020年の同時期では2.43人/10万人/年であり、特に対象をCOVID-19患者に限ると、発症率は47.9人/10万人/年であったと報告された<sup>2)</sup>。一方、年間での発症率は、2019年に0.89人/10万人/年であったのに対し、2020年には1.41人/10万人/年であった<sup>3)</sup>。この短期間と年間の発症率の違いは、COVID-19感染症罹患者の増加時期と対策の普及が関連していると推測される。

次にCOVID-19関連GBSの特徴を検討したシステムティックレビューでは、高率に発現する症状として、嗅覚・味覚障害(41.4%)、他の脳神経障害(42.8%)が挙げられた。ガングリオシド抗体保有率は18%であり、COVID-19関連GBS患者では陽性率が低かった。治療反応性、集中治療室(ICU)収容、人工呼吸器装着、死亡率は、COVID-19患者と非患者の間で有意差はなく、病型は脱髄型が7割以上であった<sup>4)</sup>。

なお、COVID-19ワクチンが開発され、接種が始まった

後に報告されたGBS発症率は0.88人/100万人であった<sup>5)</sup>。GBSの自然発症率は約1~2人/10万人であり、GBSの発症リスクを理由に、COVID-19ワクチンの接種をためらう必要はないと考えられる。

### ■ GBS前向きコホート研究IGOSに基づく最近の報告

先行感染は、GBS患者の768例中556例(72%)にみられ、感染微生物はカンピロバクター・ジェジュニ(24.7%)、肺炎マイコプラズマ(5.1%)、E型肝炎ウイルス(2.1%)などで、カンピロバクター・ジェジュニ感染後のGBS患者は予後不良であった<sup>6)</sup>。

また、軽症GBS(GDS $\leq$ 2)に対する免疫グロブリン静注療法(IVIg)<sup>\*1</sup>と支持療法を比較した研究では、治療半年後の効果は2療法間に差はなく<sup>7)</sup>、軽症GBSに対するIVIgの有用性の低さが示された。ただし、慎重な経過観察は必要で、悪化の徴候が認められた場合には、迅速にIVIgを考慮すべきである。

さらに、予後予測尺度の妥当性検証も行われた。年齢・下痢の先行の有無・MRC合計スコアで構成されるmEGOSでは予測値と実測値の間に大きな差は認められなかったが<sup>8)</sup>、発症から入院までの日数・顔面神経麻痺または球麻痺・MRC合計スコアで構成されるEGRISは予測値と実測値の間に10%以上の解離が認められた<sup>9)</sup>。後にmodified EGRISが報告された<sup>10)</sup>が、実臨床での使用にはまだ検討が必要である。

### ■ SID-GBS試験と、抗GM1抗体の新たな知見

SID-GBS試験では、IVIg再投与の有用性について検討され、初回IVIg開始後7~9日目にmEGOS $\geq$ 6の患者を抽出し、2回目の投与が行われた<sup>11)</sup>。IVIg再投与群はプラセボ群に比して有意差はなく、有害事象の発現率は前者で51%、後者で23%であり、現時点ではIVIg再投与にエビデンスは得られていない。実臨床で検討する場合は、投与時期や患者のリスクを十分に考慮する必要がある。

抗GM1抗体の力価に注目し、GBS患者を高力価、低力価、陰性の3群に分け、6ヵ月間の追跡調査が行われた<sup>12)</sup>。独歩可能患者の割合は高力価群で有意に低くなり、高力価の持続により予後不良となると報告された。なお、この結果については、今後の検証が必要である。

## ■ EAN/PNSのCIDP診療ガイドライン改訂

2021年にEAN/PNSのCIDP診療ガイドラインが改訂された。主な改訂点は、病型の呼称変更、RED flags(臨床兆候および臨床検査所見)の有無の検討、感覚神経伝導異常が電気診断基準に組み込まれたこと、治療に導入療法と維持療法が明記されたこと、自己免疫性ノドパチーが除外されたことなどである<sup>13)</sup>。

## ■ CIDP維持療法に関する試験(IVIg、CS)

まず、IVIgと副腎皮質ステロイド(CS)の有用性に関する報告を紹介する。未治療のCIDP患者をIVIg群18例、CS群6例、IVIg+CS併用群16例の3群に分け、検証が行われた<sup>14)</sup>。12ヵ月時の有効率は、IVIg群で89%、CS群で50%、併用群で75%であった。全患者のうち14例(36%)が寛解し、寛解患者の29%はIVIg群、33%はCS群、44%は併用群であった。また、IVIgとCS(ここではメチルプレドニゾロン静注=IVMP)を比較した報告では、有効性はほぼ同等、IVIgは忍容性が高い、治療半年後に再燃した患者割合はIVIg 38%、IVMP 0%であり<sup>15)</sup>、IVIgとIVMPの併用療法に関するランダム化比較試験も現在進行中である<sup>16)</sup>。

次に、CIDPの病勢安定のために、Ig血中濃度をコントロールする意義があるかの検証結果を紹介する。ピーク値上昇が期待できる通常用量・通常間隔投与と、トラフ値上昇が期待できる半量・頻回投与の比較が行われたが、半量・頻回投与群でトラフ値の上昇は認められず、必ずしも半量・頻回投与が有用という結果ではなかった<sup>17)</sup>。

近年は、維持療法からのIVIg離脱についても検討されている。試験開始から24週までの再燃率はIVIg漸減中止群で59%、継続群で42%であった<sup>18)</sup>。再燃患者にIVIg導入療法用量を再投与すると、12週間以内に94%の患者で症状は安定した。また、皮下注SClgでの漸減離脱検討では、55例中35例(64%)が再燃し、20例(36%)が寛解となった<sup>19)</sup>。再燃患者でSClg再開者は10%の減量が可能となり、寛解患者20例中18例は2年後も寛解が維持された。一部の患

者では離脱しても寛解維持できる可能性があるとして示されており、今後は離脱検討も課題である。

## ■ その他のCIDP治療と新規治療開発

CIDPに対するシクロホスファミド<sup>※2)</sup>の有用性を検討したシステマティックレビューでは、有効率は68%と一定の有用性が示された<sup>20)</sup>。ただし、有用性は低いとする報告もあるため、現在のところ第一選択薬としては考慮すべきでないが、難治例に対しては良い選択となるだろう。

また、リツキシマブ<sup>※3)</sup>に関するシステマティックレビューでは、CIDPに対する有効率は63%であり<sup>21)</sup>、海外のガイドラインでは難治例への使用が推奨されている。

さらに、液性免疫を標的とした治療開発が始まっており<sup>22)</sup>、現在CIDPに対するFcRn阻害薬エフガルチギモドの有用性を検討する第II相臨床試験が進行中である<sup>23)</sup>。

## ■ 最後に

多巣性運動ニューロパチーについても研究は進んでおり、抗C2抗体の有用性を検討する第2相臨床試験が進行中である<sup>24)</sup>。今後に期待したい。

※1: 軽症GBSは適応外、※2: CIDP適応外だが使用が認められている薬剤、※3: CIDPは適応外

- 1) Balcom EF. et al. Brain. 2021. 144 (12), 3576-3588.
- 2) Filosto M. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021. 92 (7), 751-756.
- 3) Filosto M. et al. Eur J Neurol. 2022. 29 (11), 3358-3367.
- 4) Palaiodimou L. et al. Eur J Neurol. 2021. 28 (10), 3517-3529.
- 5) Frontera JA. et al. Ann Neurol. 2022. 91 (6), 756-771.
- 6) Leonhard SE. et al. Neurology. 2022. 99 (12), e1299-e1313.
- 7) Verboon C. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021. 92 (10), 1080-1088.
- 8) Doets AY. et al. Neurology. 2022. 98 (5), e518-e532.
- 9) Doets AY. et al. Ann Neurol. 2022. 91 (4), 521-531.
- 10) Luijten LWG. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2023. 94 (4), 300-308.
- 11) Walgaard C. et al. Lancet Neurol. 2021. 20 (4), 275-283.
- 12) Thomma RCM. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023. 10 (4), e200107.
- 13) Van den Bergh PYK. et al. J Peripher Nerv Syst. 2021. 26 (3), 242-268.
- 14) Bus SRM. et al. J Neurol. 2022. 269 (2), 945-955.
- 15) Nobil-Orazio E. et al. Lancet Neurol. 2012. 11 (6), 493-502.
- 16) Bus SRM. et al. Trial. 2021. 22 (1), 155.
- 17) Kuitwaard K. et al. Eur J Neurol. 2021. 28 (1), 286-296.
- 18) Adrichem ME. et al. Brain. 2022. 145 (5), 1641-1652.
- 19) Markvardtsen LK. et al. J Neuromuscul Dis. 2023. 10 (5), 787-796.
- 20) Xiang Q. et al. Clin Ther. 2022. 44 (8), 1058-1070.
- 21) Chaganti S. et al. Neuromuscul Disord. 2022. 32 (8), 621-627.
- 22) Querol LA. et al. Neurotherapeutics. 2022. 19 (3), 864-873.
- 23) ClinicalTrials.gov ID NCT04281472. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281472>.
- 24) ClinicalTrials.gov ID NCT05225675. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05225675>.

