

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

1

9月13日(水) 10:40～11:30

第2会場

2年間のMS／NMOのupdate

座長：千葉大学大学院医学研究院 脳神経内科学 教授 桑原 聡先生

EL1-1

最近2年間の多発性硬化症における進歩

東京都立駒込病院 脳神経内科・東京医科歯科大学 脳神経病態学分野 横手 裕明先生

EL1-2

2年間のNMOSDのupdate

ハーバード大学医学部 マサチューセッツ総合病院 Neuroimmunology Clinic and Research Laboratory/ 東北大学医学部 神経内科 西山 修平先生



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



EL-1-1

最近2年間の 多発性硬化症における進歩

東京都立駒込病院 脳神経内科・東京医科歯科大学 脳神経病態学分野

横手 裕明先生

多発性硬化症 (multiple sclerosis: MS) の領域における近年の研究成果はめざましく、病因から自然史、治療に至るまで、様々な進歩がみられている。

本講演では、①MS自然史における「再発活動性と無関係な症状進行」(progression independent of relapse activity: PIRA)、②MS治療における「早期の有効性の高い治療」(early high-efficacy therapy: eHET)へのシフト、③MS病態におけるB細胞とEBV(エプスタイン・バーウイルス)について概説する。

■ MS自然史におけるパラダイムシフト「PIRA」

近年、MSの進行について、PIRAと再発に伴う進行 (relapse-associated worsening: RAW) の対比で語られることが多くなってきた。

PIRAの概念は2018年頃から提唱され¹⁾、2019年には Silent Progressionという用語がPIRAとほぼ同じ意味で用いられている²⁾。Silent Progressionの病態を示した患者は、再発寛解型(RR)MS患者の16.4%であり、脳萎縮の減少率は二次進行型(SP)MSと同程度であったと報告されている²⁾。

PIRAの初出は、2020年Kapposらの論文である³⁾。2つのRCTに参加したRRMS患者1,656名に対する再発と障害進行が解析され、12週間の障害累積が確認された症例の8～9割(全例の2割)がPIRAであったと報告されている。この論文でPIRAは、再発と無関係にEDSS、25フィート歩行時間、9ホー

ルペグテストのいずれかの数値が悪化したものと定義されている(悪化の定義:ベースラインEDSS $\leq$ 5.5:1.0ポイント以上、EDSS>5.5:0.5ポイント以上の増加、25フィート歩行時間と9ホールペグテストはそれぞれ20%以上の増加)。

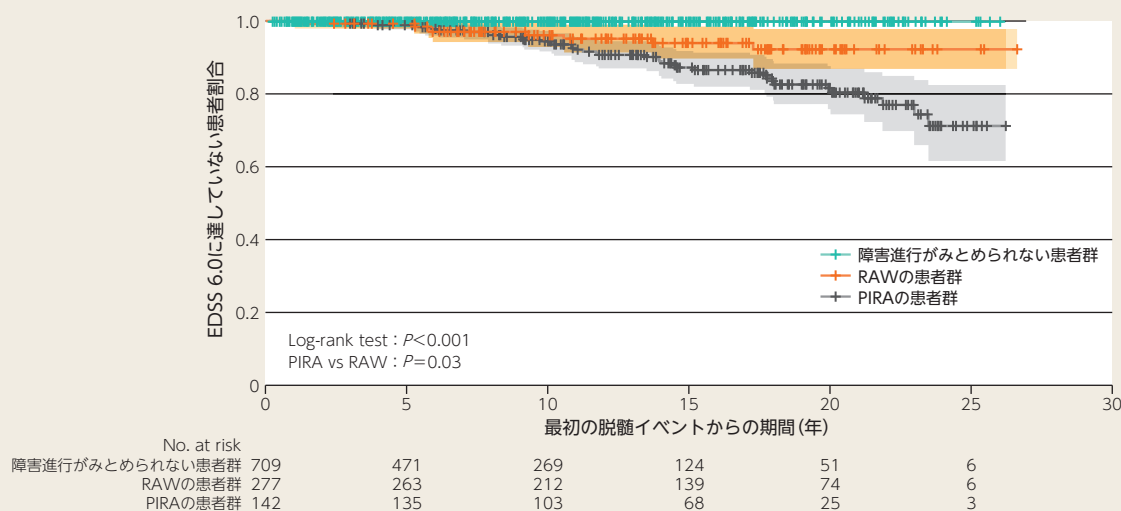
その後、様々な国における患者データベースを用いた解析が行われ、同様の結果が続々と報告されている⁴⁻⁷⁾。スペインでは、50歳未満の若い患者1,128名を対象とした解析が行われ、25%がPIRAであり(図1)、PIRAはCIS(clinically isolated syndrome)の約7年後(中央値)にみとめられること、高齢発症がPIRAの強い予測因子であると報告され、CIS後5年以内にPIRAがみとめられた患者は、そうでない患者に比べてEDSS 6.0に到達するリスクが26倍であった⁶⁾。

また、スイスのRRMS患者516名のMRIデータを3年間フォローアップした研究では、46名にPIRAがみとめられ、PIRAの患者は病状が安定している患者と比較して、大脳皮質の体積が小さい、つまり脳萎縮が見られたと報告されている⁷⁾。なお、前述の2論文におけるPIRAの定義は、再発と無関係に6ヵ月時点でEDSSによる障害蓄積が確認されたものである(ベースラインEDSS 0:1.5ポイント、EDSS 1.0～5.0:1.0ポイント、EDSS>5.0:0.5ポイントの増加)。

■ MS治療におけるパラダイムシフト「eHET」

2017年版の多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインでは、多発性硬化症の再発予防・進行抑制の治療として、まず

図1 EDSS 6.0に達していない患者割合



ベースライン薬を選択し、疾患活動性が高い場合にナタリズマブなど第2や第3の治療薬を選択する戦略が示されていた⁸⁾。

しかし、2019年 JAMA の論文により、最初から HET を用いた群が、中程度の有効性の薬 (MET) を用いた群と比較して、SPMS へ移行する患者割合が有意に低いことが初めて示された⁹⁾。また、MS における HET の使用タイミングを調べた研究において、4 年以降よりも 2 年以内に HET の使用を開始することで、EDSS の進行を有意に抑制したとの報告もなされた¹⁰⁾。さらに、RRMS に対する治療戦略が異なるスウェーデン (65.5% が LET~MET、34.5% が HET から開始) とデンマーク (92.3% が LET~MET、7.6% が HET から開始) の MS 患者を比較したコホート研究でも HET からの開始の重要性が示された¹¹⁾。

その後、日本人患者においても、HET 群が予後を有意に改善し、さらに脳の萎縮率も HET 群で低いことが確認された¹²⁾。

これらを踏まえ、2023 年度版の多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドラインからは、再発頻度や MRI 活動性が高く、さらに EDSS が高い、あるいは脳萎縮が強い患者ではナタリズマブ、オファツムマブなどの HET 治療薬から開始することを推奨すると変更された (図 2)¹³⁾。

MS 病態における温故知新「EBV と B 細胞」

MS の病態において B 細胞が重要な役割を果たしていることは、B 細胞除去療法が非常に有効であることからみて明らかであり、その機序も徐々に解明されてきた。キーワードとなるのは「分子相同性」である。

B 細胞の MHC-class2 分子は自己構成タンパクを T 細胞に抗原提示し、HLA 自己ペプチド特異的メモリー T 細胞の自然増殖が起きる。しかし、その親和性は低く、自己増殖はするものの

病原性をもつまでには至らない。一方で、EBV などは自己ペプチドに似たタンパクで、親和性が高く病原性をもつ (図 3)¹⁴⁾。

2022 年に発表された論文によると、MS 患者 9 例中 6 例で EBV 抗原 (EBNA1) に対する抗体を保有していること、EBNA1 はグリア細胞に特異的に発現する GlialCAM と分子相同性があること、EBNA1 で免疫すると実験的自己免疫性脳脊髄炎モデルマウスで増悪することが報告され、EBV への感染と MS 発症の関連が示唆された¹⁵⁾。

また、アメリカの軍人を対象とした後ろ向きの疫学研究で、EBV 抗体陰性者と比較して、抗体陽性者は MS になる確率が 32 倍も高かったという結果も示されている¹⁶⁾。なお、EBV 感染と MS 発症のメカニズムとして、前述した分子相同性に加え、B 細胞の形質転換、CNS への B 細胞輸送の誘導なども考えられている¹⁷⁾。

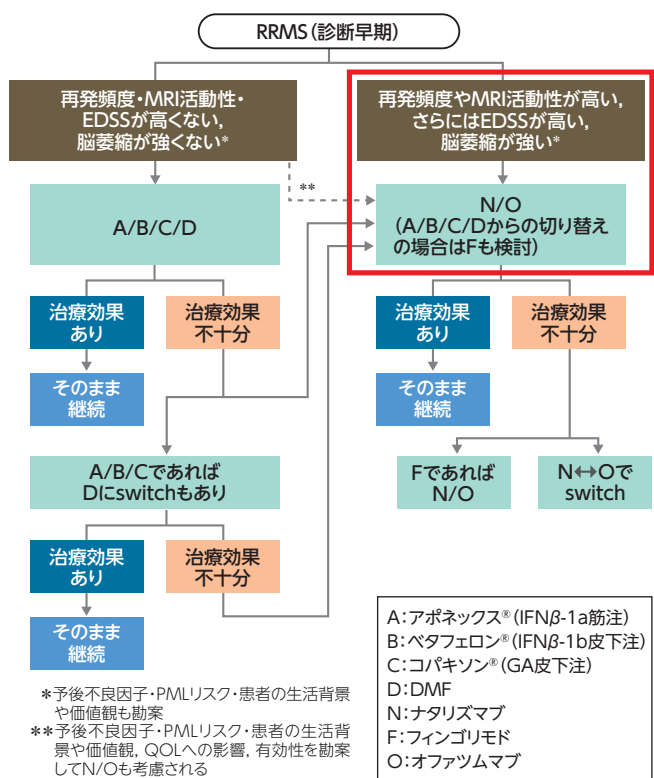
まとめ

PIRA は稀な現象ではなく、早期からみとめられ、脳萎縮進行とも関連する。日常診療においては、EDSS の変化や脳萎縮などのバイオマーカーにも注目して診療を行うべきと考える。なお、PIRA と二次進行の違いについては、見られる時期の他には、本質的な違いは現時点では示されていない。

HET については、早期からの使用開始が日本人患者においても予後改善につながるため、第一選択薬としての HET の検討も考えて欲しい。

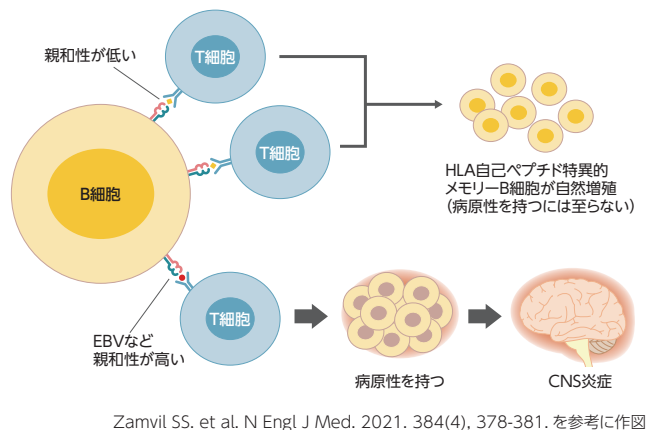
また、EBV 感染は MS の病態と深く関係しており、重大な MS 発症リスクとなるため、今後、EBV に対するワクチンなどの治療法開発など、研究のさらなる進展が期待される。

図 2 RRMS の治療アルゴリズム



日本神経学会監修・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 p.194

図 3 MS における分子相同性¹⁴⁾



- 1) Kappos L. et al. Mult Scler. 2018. 24(7), 963-973.
- 2) University of California, San Francisco MS-EPIC Team. Ann Neurol. 2019. 85(5), 653-666.
- 3) Kappos L. et al. JAMA Neurol. 2020. 77(9), 1-9.
- 4) Lubin FD. et al. Brain. 2022. 145(9), 3147-3161.
- 5) Portaccio E. et al. Brain. 2022. 145(8), 2796-2805.
- 6) Tur C. et al. JAMA Neurol. 2023. 80(2), 151-160.
- 7) Cogoli A. et al. JAMA Neurol. 2022. 79 (7), 682-692.
- 8) 日本神経学会監修・多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン 2017. 医学書院.
- 9) Brown JW. et al. JAMA. 2019. 321 (2), 175-187.
- 10) He A. et al. Lancet Neurol. 2020. 19(4), 307-316.
- 11) Spelman T. et al. JAMA Neurol. 2021. 78 (10), 1197-1204.
- 12) Yokote H. et al. Mult Scler Relat Disord. 2022. 67, 104077.
- 13) 日本神経学会監修・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.
- 14) Zamvil SS. et al. N Engl J Med. 2021. 384(4), 378-381.
- 15) Lanz TV. et al. Nature. 2022. 603, 321-327.
- 16) Bjornevik K. et al. Science. 2022. 375 (6578), 296-301.
- 17) Robinson WH. and Steinman L. et al. Science. 2022. 375(6578), 264-265.



EL1-2

2年間のNMOSDのupdate

ハーバード大学医学部 マサチューセッツ総合病院 Neuroimmunology Clinic and Research Laboratory/ 東北大学医学部 神経内科

西山 修平先生

座長

千葉大学大学院医学研究院
脳神経内科学 教授

桑原 聡先生



視神経脊髄炎スペクトラム障害(Neuromyelitis Optica Spectrum Disorders: NMOSD)の寛解期治療では、再発予防だけでなく、患者負担や副作用の軽減、安全性や忍容性にも焦点があてられ、様々な選択肢の中からより個々の患者に合った治療を選べる時代になった。また、基礎研究の分野でも新たな成果が次々と明らかとなっている。

本講演では、NMOSDの再発予防治療薬における長期試験等の結果とともに、今後の治療ターゲットや病態に関わる新しい知見について概説する。

■ NMOSDに対するモノクローナル抗体治療 長期予後・安全性エビデンスの蓄積

現在、NMOSDの再発予防治療薬として、エクリズマブ、サトラリズマブ、イネビリズマブの3剤が用いられてきている。エクリズマブは補体C5、サトラリズマブはIL-6受容体、イネビリズマブはCD19抗原をターゲットとし、投与方法や投与間隔もそれぞれに異なる。治療効果のみならず、患者にとっての利便性や忍容性を考慮して選択する必要があり、これら治療薬の長期予後・安全性に関する最近のエビデンスについて紹介する。

①エクリズマブ

2021年、国際共同臨床試験(PREVENT試験)と非盲検延長試験(OLE)に参加したNMOSD患者137例の長期予後について報告があった¹⁾。192週時点で再発なしの患者割合は94.4%、副作用は183.5/100人年で見られ、重度が8.6/100人年であった。肺炎などの感染症の報告は少数例あったが、髄膜炎菌感染症の発症はなく、長期投与でも安全かつ有効な治療であると述べている。

なお、エクリズマブの治験では併用治療薬を継続している症例が多く、単剤での効果が不明だとの意見もあったが、2022年、PREVENT試験とOLEからエクリズマブ単剤投与33例を抽出した解析が行われ、単剤投与でも有効性・安全性を兼ねた治療と報告がなされている²⁾。

②サトラリズマブ

2022年、国際共同試験SAkuraSky(免疫抑制剤併用)、SAkuraStar(単剤)とOLEの長期予後についての論文では、軽度及び重度の副作用はプラセボ群と同程度であり、サトラリズマブは併用・単剤ともに比較的忍容性の高い治療法と報告されている³⁾。

なお、サトラリズマブはIL-6阻害薬トシリズマブ*を改良したものであるが、この2剤を含めたNMOSDに対するメタアナリシス(9試験、202症例)においても、有効な治療であることを確認したと報告されている⁴⁾。

③イネビリズマブ

2022年、N-MOMentum試験の長期予後における解析結果が報告されている⁵⁾。イネビリズマブは投与後1週間以内に持続的なB細胞や形質細胞の減少が認められるが、総免疫グロブリン量には変化はなく、比較的速やかに効果を示すとともに、長期的にも効果があったと述べている。2～5年後にも再発率低下、新規/拡大T2WI病変の減少、EDSS悪化軽減の傾向と、入院加療患者数の減少の傾向が認められた。特に初回投与から6ヵ月後のB細胞の値が4/ μ L以下の群(全体の7割)で効果が大きく、予後予測マーカーとして活用できると期待される。また、懸念事項として、治療効果に有意な影響はないが、14.7%に抗イネビリズマブ抗体が発見されたとも同論文で報告されている。

④3剤の使い分けと新たな治療薬

2023年Delphiパネルにより、モノクローナル抗体3剤の使い分けについて提言が行われている⁶⁾。3剤とも有効な治療法であること、有効性と安全性、合併症や副作用、忍容性、妊娠の可能性を考慮して選択すべきこと、治療法を変更する際は異なる作用機序に変更すべきこと、従来の治療法で安定しているならば変更する必要はないこと、疾患活動を抑え切れていないなら変更する価値があることが述べられている。

また、併用治療との切り替えについては、基本的には単剤で用いること、治験中から既に併用している場合は継続

してよいが徐々に減量すべきであること、変更時にはすぐに切り替えてよいことも提言されている。ほかにも、併存症の有無による薬剤選択、感染症には短期的・長期的に注意する、年に2回以上は患者を診る、モノクローナル抗体開始前のワクチン接種をすることのほか、有望な疾患活動マーカーの候補、研究の今後への期待と課題などが述べられているので、参照いただきたい。

また、新しい治療薬として、エクリズマブを改良して半減期を延長したラブリズマブが2023年に登場し、臨床試験の実薬投与群(58例)で再発0回という結果に期待が高まっている⁷⁾。懸念事項として、ワクチン接種済での髄膜炎菌感染症の発症が2例あり、今後、副作用のコントロールが重要と考えられる。

⑤リツキシマブの減量

2023年、リツキシマブの減量についても新しい報告があった⁸⁾。薬剤の減量や中止、切り替えについて、7種類の減量パターンを解析したが、どのパターンでも一定のリバウンドリスクがみとめられている。なお、サブ解析の結果、再発がない期間が1年未満かつ再発経験が4回以上の患者では、リバウンドリスクが特に高くなることが示された。

■ 新規ターゲット治療の可能性

注目される新規ターゲット治療として、2023年に報告された2報を紹介する。

一つ目は脳梗塞や筋萎縮性側索硬化症の治療に用いられるエダラボンで、活性酸素の除去作用によりmTORC1シグナルを活性化してオリゴデンドロサイト前駆細胞(OPC)の成熟と再髄鞘化を促進することがわかった⁹⁾。

二つ目は、キメラ抗原受容体T細胞療法(CAR-T療法)で、患者のT細胞を取り出し、ある特定の抗原に反応するよう遺伝子改変して体に戻すという治療法である。今回はB細胞成熟抗原(BCMA)を標的としたCAR-T療法がNMOSD患者に行われ、治療を受けた12名のうち11名は再発がなく、再発した1例も軽症であったと報告されている¹⁰⁾。なお、サイトカイン放出症候群(Cytokine release syndrome)が2週間ほど続くことがあるが、トシリズマブなどの薬剤を使用するなどの対処法がある。

■ 基礎研究：病態解析におけるプロGRESS

最後に関連する基礎研究の動向を3報紹介する。

まず、B細胞がAQP4抗体を産生するプロセスに関する研究で、CD25⁺ naïve B細胞が抗体産生細胞への分化能をもつことがわかった¹¹⁾。特定の細胞のみをブロックする治療法の開発に期待がかかる。

次に、全身性エリテマトーデス(SLE)で既に知られている好中球由来Cell-Free DNAのType 1 INF産生誘導をNMOSDにおいても確認したという報告で、SLEに用いられる治療薬ジピリダモールがNMOSDの治療オプションになりうる可能性が示唆された¹²⁾。

最後に、我々の研究について紹介したい。本来、敗血症等の全身炎症時に発現する補体受容体がNK細胞やNKT細胞に発現していることを確認した¹³⁾。今後はNMOSDの再発起点を明らかにしたいと考えている。

■ 2年間のNMOSD：まとめ

この2年間で、NMOSDに対するモノクローナル抗体治療の長期予後・安全性のエビデンスが蓄積された。また、基礎研究においても、形質細胞からどのような細胞がつけられているか、好中球の関与、そしてNK細胞やNKT細胞の関与などが次々と追加されている。さらに次の2年間でまた新たなことがわかるであろうと期待される。

なお、各薬剤については、今後、20～30年の長期データを確認する必要があることを最後に申し添える。

※：本邦未承認

- 1) Wingerchuk DM. et al. Ann Neurol. 2021. 89(6), 1088-1098.
- 2) Pittock SJ. et al. Mult Scler. 2022. 28(3), 480-486.
- 3) Yamamura T. et al. Mult Scler Relat Disord. 2022. 66, 104025.
- 4) Kharel S. et al. BMC Neurol. 2021. 21(1), 458.
- 5) Bennett JL. et al. EBioMedicine. 2022. 86, 104321.
- 6) Paul F. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2023. 10(4), e200124.
- 7) Pittock SJ. et al. Ann Neurol. 2023. 93(6), 1053-1068.
- 8) Demuth S. et al. Neurology. 2023. 101(4), e438-e450.
- 9) Luo W. et al. Glia. 2023. 71(2), 284-304.
- 10) Qin C. et al. Signal Transduct Target Ther. 2023. 8(1), 5.
- 11) Hoshino Y. et al. J Neuroinflammation. 2022. 19(1), 6.
- 12) Murata H. et al. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2022. 9(3), e1149.
- 13) Nishiyama S. et al. J Neuroinflammation. 2022. 19(1), 296.

“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。

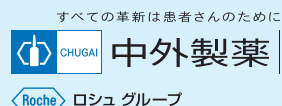
メールマガジンの登録はコチラ



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。



Reimagining Medicine

医薬の未来を描く

