touch OPHTHALMOLOGY®

視神経脊髄炎スペクトラム障害の中にある差異の理解：新戦略を治療に組み込む

touchSATELLITE SYMPOSIUMからのトランスクリプト

アレクシオン社からの独立医学教育要請により資金提供。
この活動はtouchIMEが提供。

専門家

Jackie Palace 教授（進行役）

オックスフォード大学、ナフィールド臨床神経科学科、英国オックスフォード

藤原一男 教授

公立大学法人福島県立医科大学

医学部 多発性硬化症治療学講座、日本福島県

Sean Pittock 教授

メイヨークリニック 多発性硬化症・自己免疫神経学センターおよび神経免疫学

研究所、米国ミネソタ州ロチェスター

アレクシオン社からの独立医学教育要請により資金提供。
この活動はtouchIMEが提供。

2020年11月

前書き

Jackie Place教授（議長）、藤原一男教授、Sean Pittock教授とともに、視神経脊髄炎スペクトラム障害の新規治療法の根拠と最新データ、およびそれらを患者の治療に組み込む方法について考えます。

学習目標

このtouchEXPERT SYMPOSIUMを視聴すると、以下が可能になります：

- 視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の正確な早期診断戦略の概要を説明できる
- 新規治療選択肢がどのようにNMOSDの病態生理を標的として再発を予防するかを説明できる
- 新規治療の最近の第III相試験の結果とそれらがNMOSDの治療決定にどのように影響するかを評価できる

議論されるトピック：

- 早期発見はNMOSDの負担を軽減するか？
- 新たな治療方法は再発の軽減にどう役立つか？
- NMOSD患者のいる診療所において：最近のデータをどのように患者治療に活かせるか？（症例を用いたディスカッション）
- 質疑応答

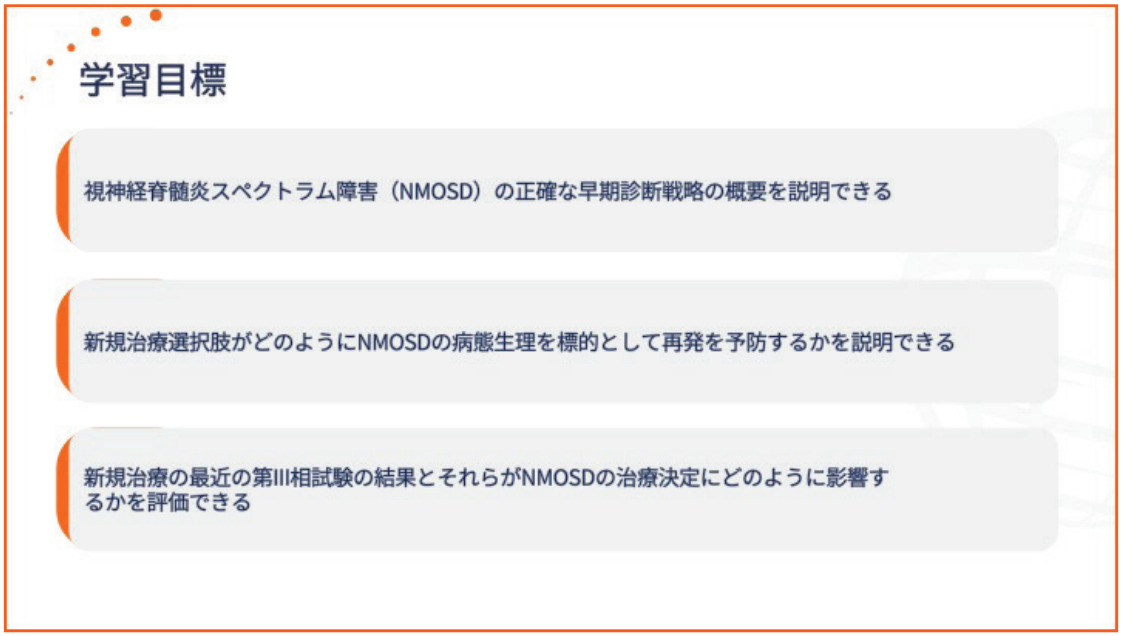
前書き

まれな自己免疫疾患である視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）の患者は、視神経や脊髄あるいは脳の炎症エピソードの再発によって、中枢神経系に損傷が累積し、最終的に失明や麻痺が生じて重大な障害に至ることがあります。再発性発作に関連する障害を防ぐための早期治療は重要ですが、NMOSDの症状は多発性硬化症の症状と区別しにくいため、診断が遅れる可能性があります。全身性免疫抑制剤は症状の再発防止に広く使用されていますが、2019年に、NMOSDの病態生理を標的とする3つの新薬が発作を効果的に軽減することが示されました。現在の課題は「この新薬をどのようにしてNMOSD患者の治療に組み込むべきか？」です。

Prof. Jackie Palace: 「神経脊髄炎スペクトラム障害の中にある差異の理解」と題したこのシンポジウムにようこそお越しくださいました。本日の焦点は、新たな治療法が病院における治療にどのように影響するかです。

さて、こちらが本日の講演者です。私、Jackie Palace教授もおります。Kazuo Fujihara教授とSean Pittock教授をお迎えしております。

そして、こちらが本日のプログラムです。Kazuo Fujihara教授は、NMOSDの早期診断が重要である理由をお話してくださいます。Pittock教授は、これらの新規治療法とそれらが発作の再発をどのように軽減するかについてのデータをご説明くださいます。その後、これらの新規治療法が、治療法を決定する際に病院における戦略をどのように変えるのかについて、症例を用いてディスカッションを行ったのち、質疑応答セッションに移り、閉会となります。積極的なご参加をお願いいたします。

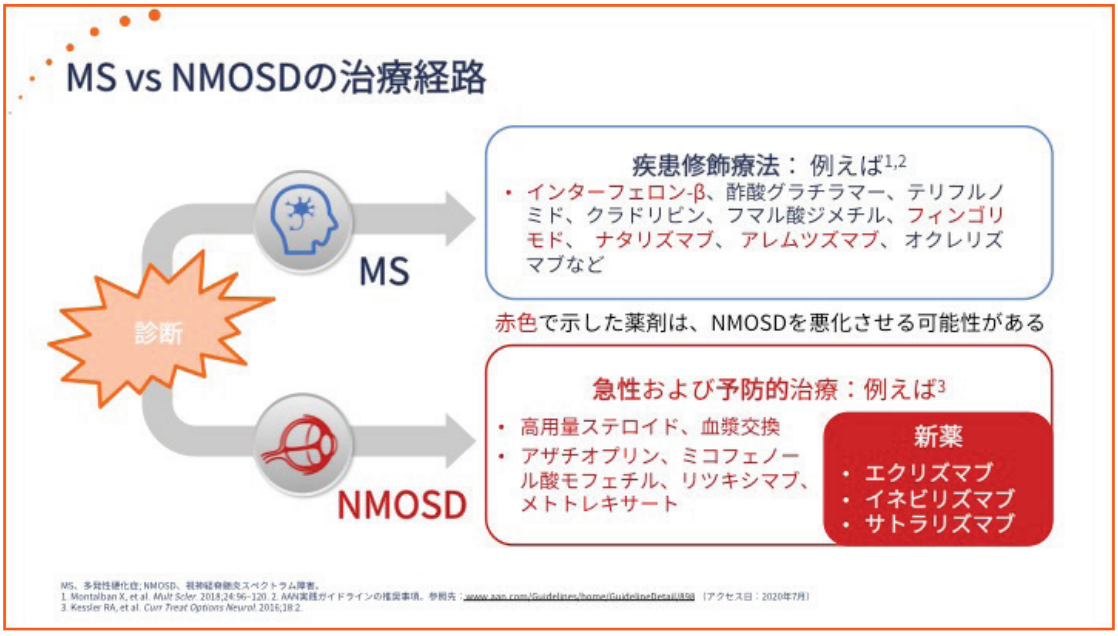


そして、こちらが本日の学習目標です。NMOSDの早期かつ正確な診断の戦略について概要を説明いたします。これらの新規治療法が病態生理学的にどのようにNMOSDの再発を標的とするのかを説明いたします。これらの新規治療法による第III相試験の結果についてのご講演の後、これらの新規治療法が治療決定アルゴリズムにどのように影響するかについてディスカッションを行います。

早期発見はNMOSDの負担を軽減するか？

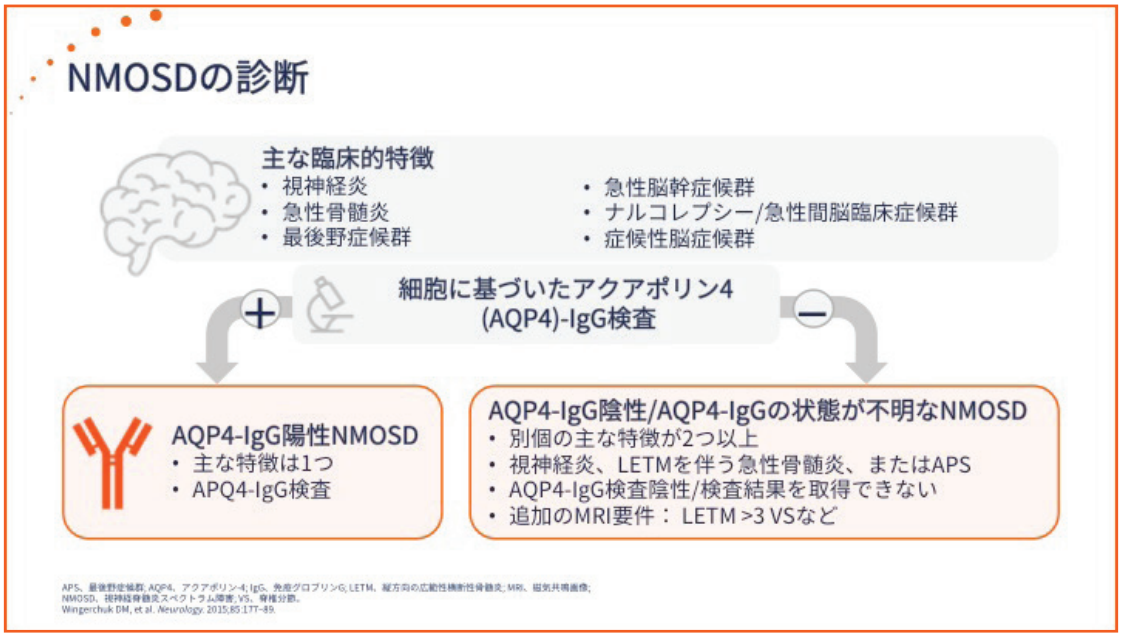
それでは、Fujihara教授をお迎えします。早期発見によってNMOSDの疾患負担がいかに軽減されるかについてお話してくださいます。

Prof. Kazuo Fujihara: Palace教授、ご紹介ありがとうございます。本日はお招きいただき大変幸甚に存じます。私の話は「早期発見はNMOSDの負担を軽減するのか？」という問いがテーマです。私の答えはもちろんイエスですが、目標を達成するためには、臨床症状、MRI検査と臨床検査の所見、診断基準、病態生理、この疾患に対して利用できるいろいろな治療方法を理解する必要があります。



治療から始めましょう。どなたもご存じのとおり、NMOSDの治療は多発性硬化症（MS）のものとは異なります。米国でMSを適応として承認されている約20ある疾患修飾療法のうち、インターフェロンベータ、フィンゴリモド、ナタリズマブ、アレムツズマブなどの一部の薬は、NMOSDを悪化させるおそれがあるため、これらのMS治療薬でNMOSD患者を治療することは避けなければなりません。したがって、診断検査の初期段階でNMOSDとMSを鑑別することが非常に重要です。

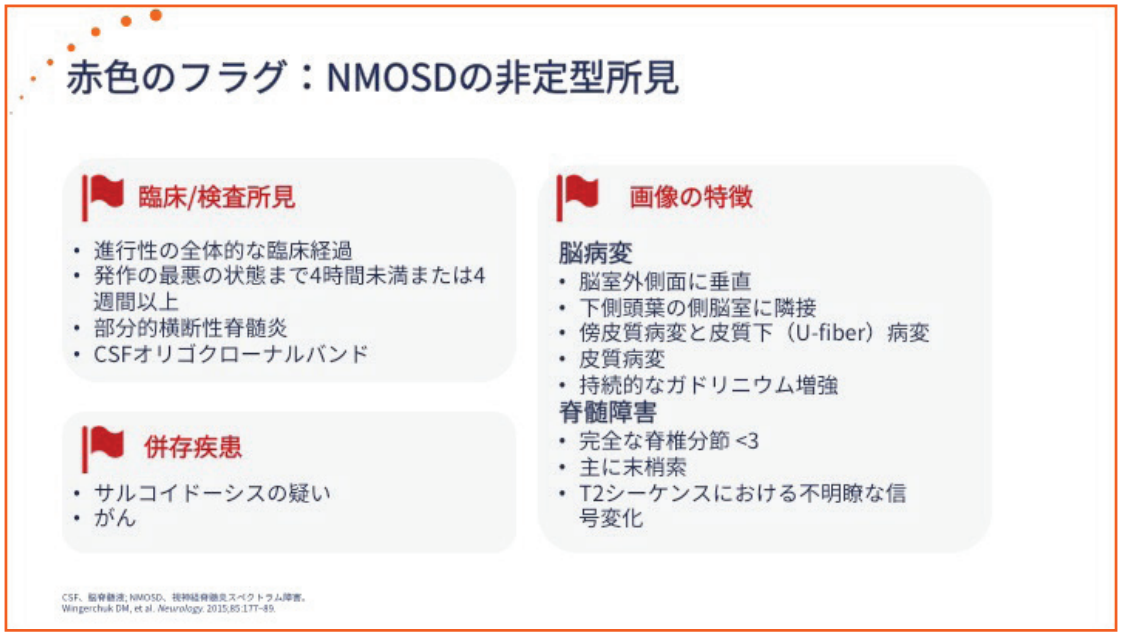
NMOSDの免疫学的治療では、治療は急性期と再発を防ぐ慢性期の2段階に分けられます。再発防止のためにいくつかの免疫抑制剤が使われています。これには、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、リツキシマブなどがあります。しかし、昨年、NMOSDにおけるモノクローナル抗体の最初の無作為化（ランダム化）比較対照試験の結果が発表されました。3つのモノクローナル抗体はすべて、再発防止に非常に有効であり、比較的安全であることが判明しました。これら3つのモノクローナル抗体とは、エクリズマブ（抗補体モノクローナル抗体）、イネビリズマブ（抗CD19モノクローナル抗体）、サトラリズマブ（抗IL-6受容体モノクローナル抗体）です。つまり、現在、この疾患の治療選択肢は増えています。



次に、NMOSDの診断についてです。ご覧のように、主な臨床的特徴が6つあります：視神経炎、急性脊髄炎、難治性吃逆の形で発現する最後野症候群、悪心および嘔吐、そしていくつかの脳幹と脳の症候群です。抗アクアポリン4（AQP4）IgG検査では、細胞に基づいた検査が感度、特異度ともに最も高いため、理想的には細胞に基づいた検査を用いる必要があります。

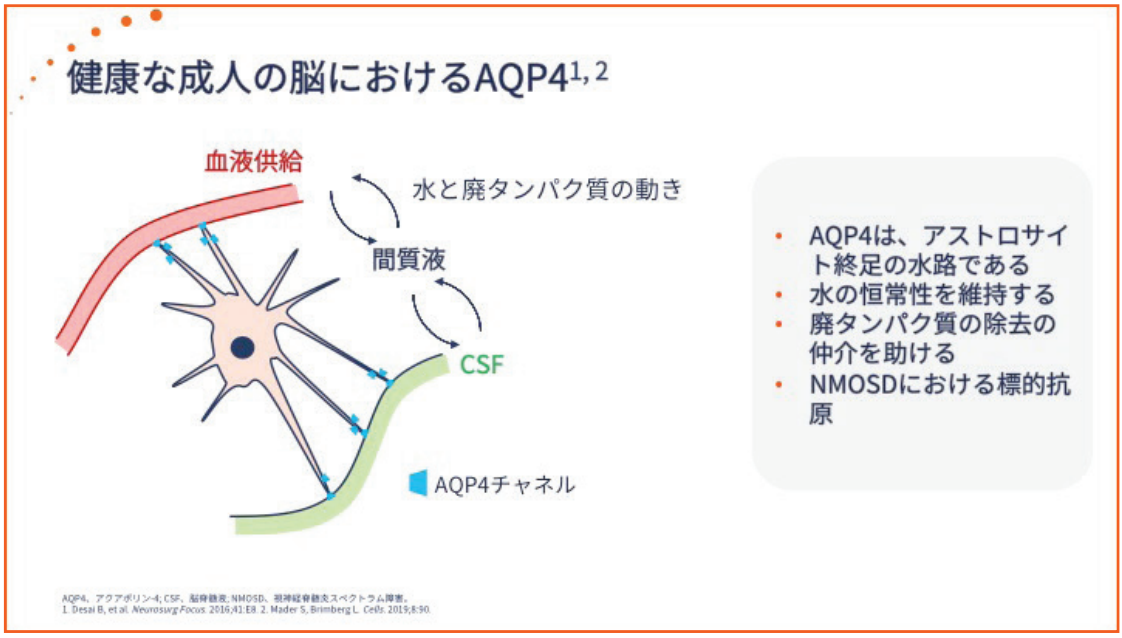
抗アクアポリン4抗体(AQP4-IgG)を用いてNMOSDを診断するには、患者にこれら6つの中心的な臨床的特徴の1つがあり、しかも抗アクアポリン4抗体陽性である必要があります。他の診断を除外できる限り、AQP4-IgGを用いてNMOSDの診断を行うことができます。AQP4-IgG陰性のNMOSDおよび血清AQP4-IgGが不明のNMOSDはもっと複雑で、基準はもっと厳しくなります。たとえば、独立した主な臨床的特性が2つ以上必要であり、そのうちの1つが視神経炎、急性脊髄炎、最後野症候群のいずれかである必要があります。患者は3個の脊椎分節よりも長い脊髄障害を有するなど、追加のMRI基準を満たす必要があります。MOG抗体陽性NMOSDはこのカテゴリーに含まれることもありますが、本来、異質なものである可能性があります。

いくつかのMRI所見と臨床的特徴がNMOSDとMSの鑑別に役立つでしょう。脊髄障害は、脳室周囲領域や脊髄の中心灰白質のようなAQP4高発現部位に限局している可能性があります。Bright spotty lesionsはNMOSDでは一般的に見られます。脊髄萎縮はNMOSDのほうがMSよりも重度が高く、脳萎縮はNMOSDではMSに比べて重度は低めです。横断性骨髄炎は、NMOSDの方が重度が高く広範囲に及びますが、MSでは長大な横断性骨髄炎は比較的まれです。ですから、これらの検査所見は鑑別診断に役立ちます。

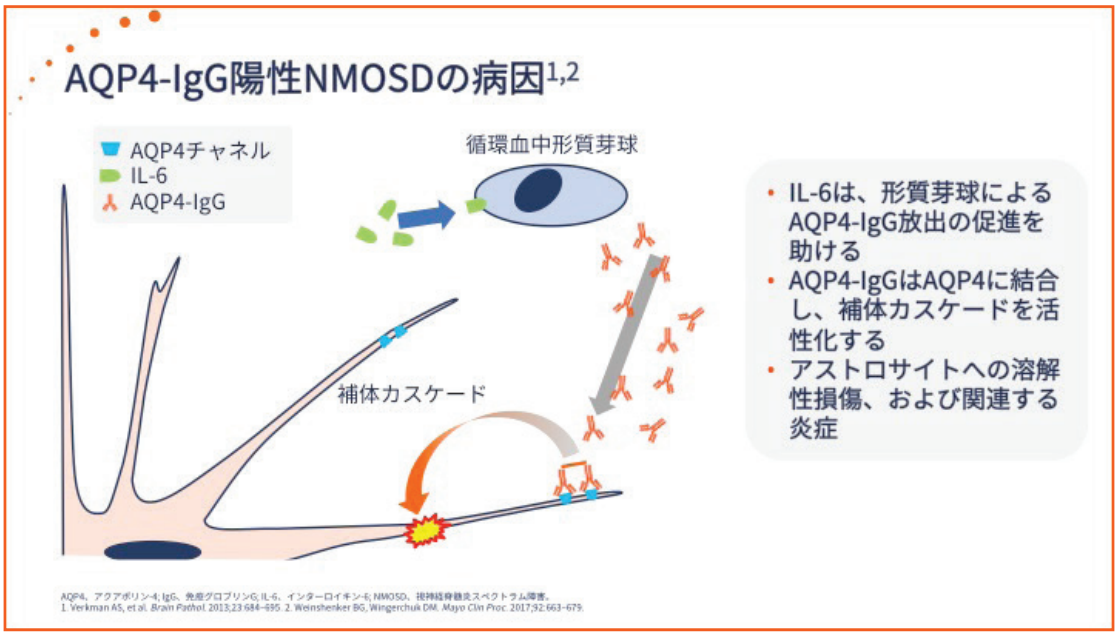


赤色のフラグがいくつか立っています。これらはNMOSDの非定型所見です。進行性の臨床経過はNMOSDではまれです。先程お話したように、部分的横断性脊髄炎はMSでは一般的ですが、NMOSDでは一般的ではありません。CSF（脳脊髄液中）オリゴクローナルバンドが陽性の場合は、NMOSDを除外できません。しかし、NMOSD患者の10%のみがオリゴクローナルバンド陽性です。患者に併存症がある場合は、注意が必要です。サルコイドーシスはNMOSDに似ていることがあり、一部のがん患者では脊髄障害が3脊椎分節を超えていることがあります。ここに示したいくつかの脳病変はMSでは比較的一般的に認められます。したがって、患者にこれらの病変が見られる場合には、NMOSDという診断が誤りではないかと疑うべきです。

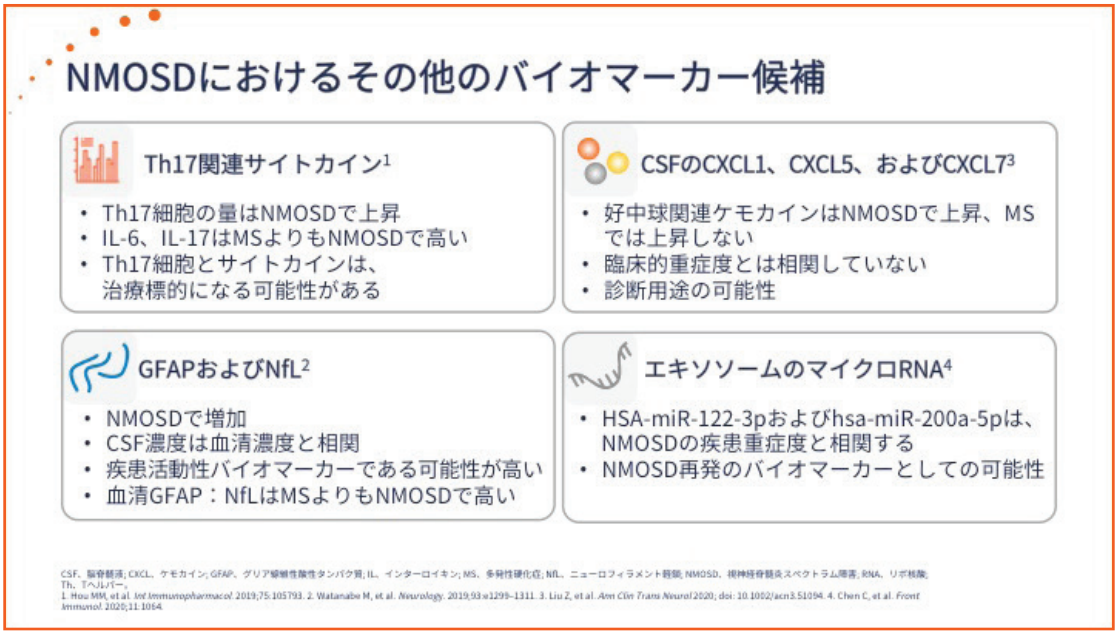
脊髄障害はたいてい3脊椎分節を超えています。つまり、NMOSDでは短い脊髄障害は比較的まれです。しかし、最近メイヨークリニックが行った研究で、NMOSD脊髄炎発症患者の15%までの脊髄障害は3脊椎分節よりも短いことが示されました。したがって、短い脊髄障害は必ずしもNMOSDの診断を排除するものではありません。末梢の脊髄障害はNMOSDではまれです。



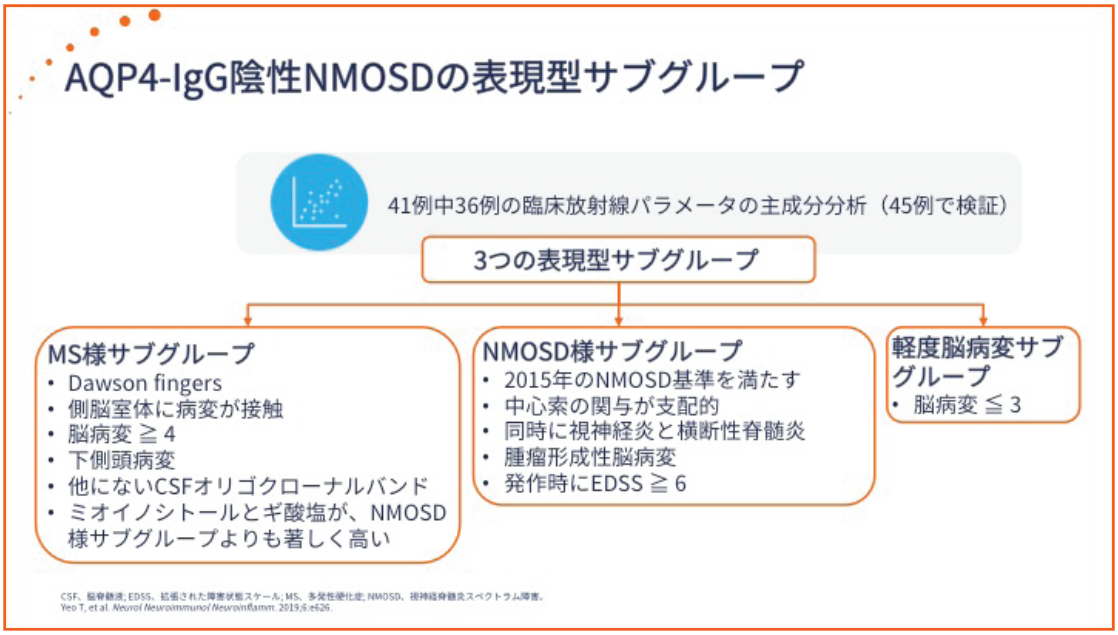
AQP4とは何でしょうか？ AQP4はどこに局在しており、その機能はどういうものなのでしょうか？ AQP4は、アストロサイト終足の水路であり、水の恒常性を維持し、不要なタンパク質除去の介在を助けます。そしてもちろんこれはNMOSDにおける標的抗原です。



AQP4-IgG陽性NMOSDの病因について何を知っておくべきでしょうか？ 循環血中の形質芽球はAQP4-IgGを放出でき、主にインターロイキン（IL）-6の補助を受けます。AQP4-IgGは、アストロサイト終足に発現するAQP4と結合します。AQP4-IgGは主にIgG-1であるため、補体カスケードを効率的に活性化できます。補体介在性の細胞毒性の結果として、アストロサイトは損傷を受けますが、NMOSDではミエリンとニューロンも損傷を受けます。この液性免疫に加えて、リンパ球、マクロファージ、顆粒球が関与する細胞性免疫も病変の形成に寄与します。



NMOSDには他にどのようなバイオマーカー候補があるでしょうか？IL-6、IL-8、GM-CSFなどのTh-17関連サイトカインは、NMOSDでは非常に濃度が増加します。これらはこの疾患の治療標的である可能性があります。GFAPはアストロサイトタンパク質であり、ニューロフィラメント軽鎖（NfL）はニューロン固有のタンパク質です。血中とCSF中にこれらのタンパク質を検出した場合は、それらはアストロサイトの損傷とニューロンの損傷を示唆しており、血清中とCSF中のそれらの濃度はNMOSDではMSや他の疾患に比べて非常に高くなっています。一部のケモカインもNMOSDで濃度が増加します。たとえば、CXCL1は好中球走化性因子です。CXCL5は好酸球で発現されます。好中球関連ケモカイン値はNMOSDで上昇しますが、MSでは上昇しません。最近の研究は、エキソソームのマイクロRNAもNMOSDの新たなバイオマーカーである可能性があることを示唆しています。



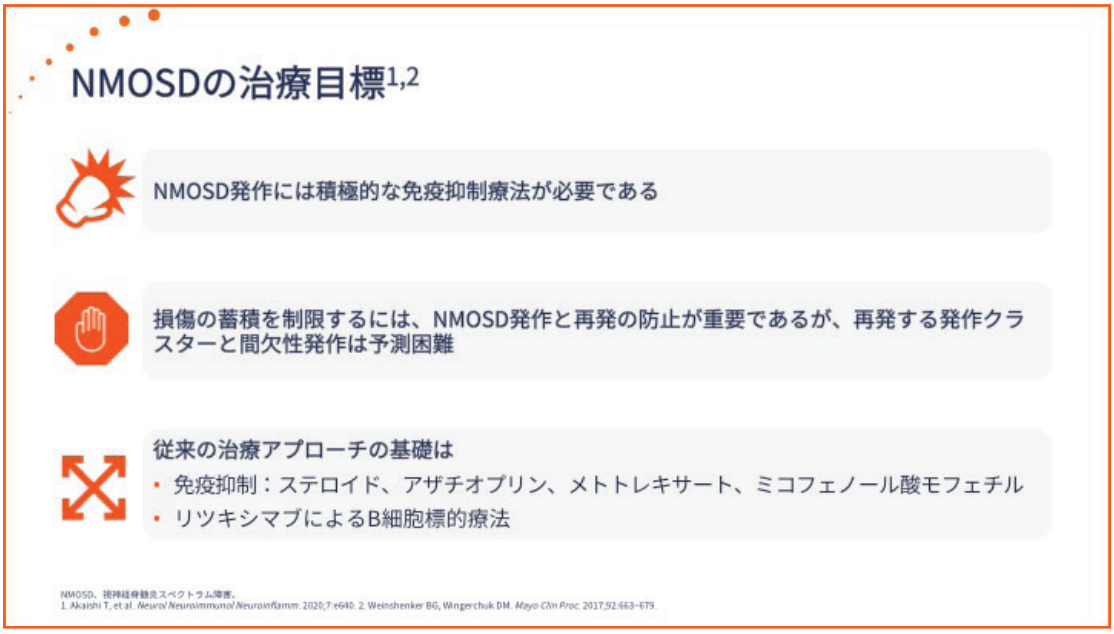
最近、研究者はAQP4-IgG陰性NMOSDに注目し始めています。Palace教授が率いるオックスフォードの研究グループは最近、この疾患患者の36の臨床MRIパラメータの主成分分析を行い、この患者グループに3つの表現型サブグループがあることを発見しました。つまり、MS様サブグループ、NMOSD様サブグループ、軽度脳病変サブグループです。MS様サブグループには、MSで典型的に認められるMRI病変があり、さらにこの研究グループのメタボローム研究で、このMS様サブグループではNMOSD様サブグループよりもミオイノシトールとギ酸塩の量が有意に高いことが示されました。したがって、これら2つのサブグループは、病理学の見地からは異なっていると言えるでしょう。NMOSD様サブグループにはNMOSDの診断と一致する特徴があります。軽度脳病変サブグループの特徴は脳病変が3つ以下であることです。したがって、血清陰性NMOSDは本来、異質である可能性があります。

最後に、最近の研究で、190人以上のNMOSD患者の生活の質の分析が行われました。非常に重要なことですが、ほとんどの患者の初期診断はNMOSD以外のものでした。これはNMOSDの診断が遅れたということです。こうした患者では健康に強い悪影響が認められています。痛み、膀胱や腸の機能不全は不快な症状でもありました。しかし他方、情緒的健康は比較的損なわれていませんでしたが、最大のマイナス要因は、仕事ができないこと、生活の質の低下、性機能、痛みの増加でした。患者の生活の質は非常に低く、患者は治療選択肢や経済的負担に満足していません。したがって、適切な薬による早期治療を開始するためには早期診断が非常に重要であり、早期診断と疾患活動性のモニタリングにバイオマーカーを用いる必要があります。

ご清聴ありがとうございました。

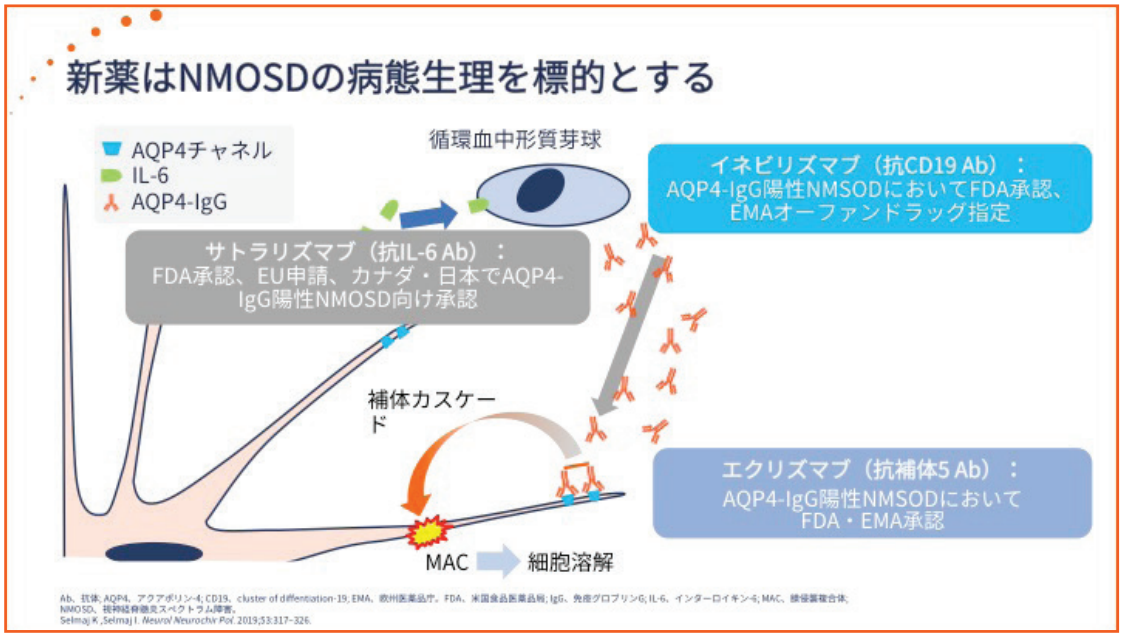
新たな治療方法は再発の軽減にどう役立つか？

Prof. Sean Pittock: こんにちは、本日お招きくださいましたJackie Palace教授に御礼申し上げます。Fujihara教授の話に続いて、新規治療法がどのように機能して再発を低減するのかについてお話します。本日は、Fujihara教授のご講演でご説明がありました作用機序のいくつかについて取り上げた後、NMOSDで実施されたいくつかの第III相試験について考察を行います。これらの試験の結果と、これらの薬物療法の潜在的な副作用についてお話します。



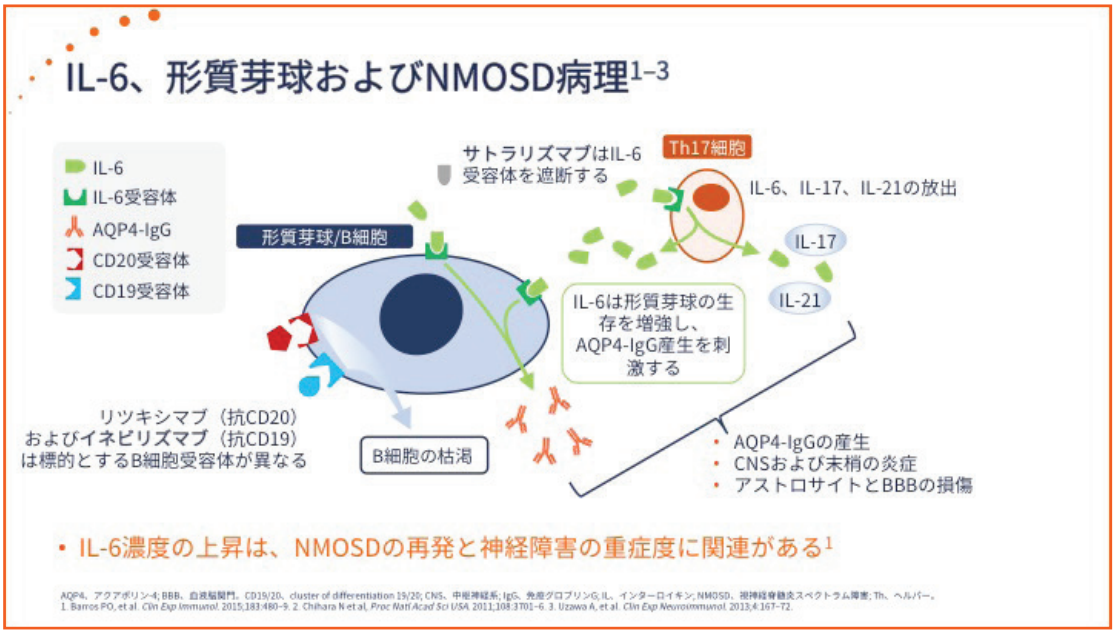
さて、NMOSDの治療目標は何でしょうか？ NMOSD発作には積極的な免疫抑制療法が必要であるということを私たちは知っています。Fujihara教授のご指摘にありましたように、NMOSD発作が積極的治療を必要とする理由は、NMOSD発作が重篤で、障害につながるおそれがあるためです。NMOSD発作は失明や対麻痺につながるおそれがあります。損傷の蓄積を制限するには、NMOSDの発作と再発の防止が不可欠です。再発クラスターと間欠性発作は予測困難です。

従来の治療方法は免疫抑制療法によるものです。たとえば、ステロイド治療はしばしば長期にわたり、アザチオプリン、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、最近ではリツキシマブによるB細胞標的療法です。これらの治療方法の問題は、長期にわたる重大な副作用があるおそれがあり、有効性も限定的であることです。これらの薬を用いた場合、患者の約40%～80%が最終追跡時に再発することが後ろ向き研究でわかっています。したがって、これらの治療法はどれも第III相試験で証明がなされていないため、もっと優れた治療法の大きなニーズ、そして立証された治療法の大きなニーズがあることが明確になりました。重要なことは、NMOSDの発症機序つまり障害の免疫病理を理解することによって、私たちは潜在的な新しい治療標的を発見することができたことです。

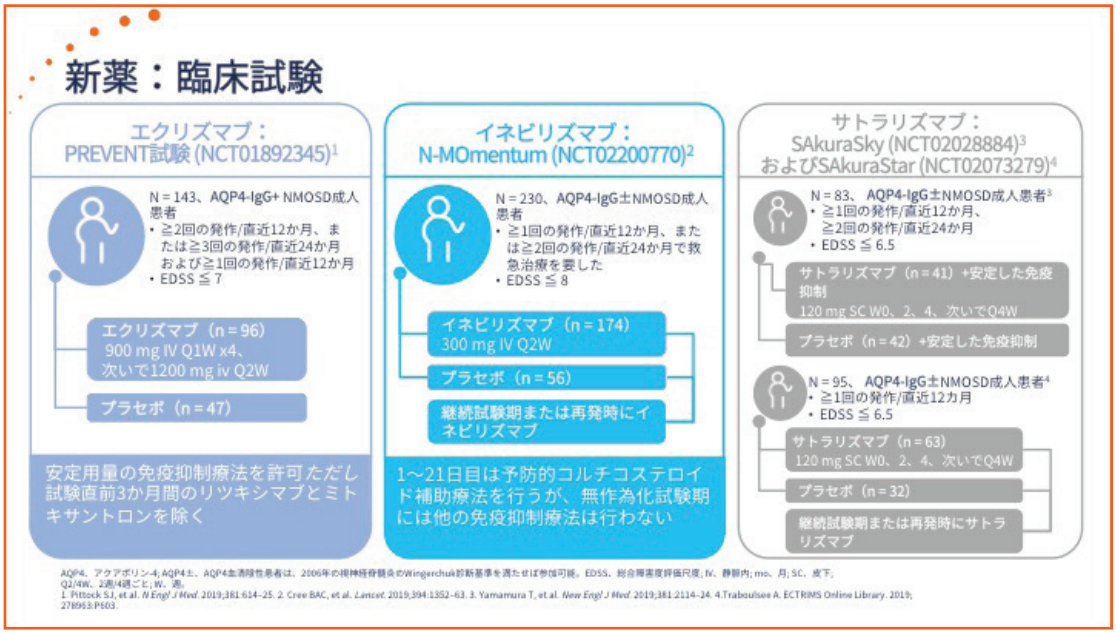


3つの新しい標的はこのとおりです。まず、IL-6は発作を起こしている最中の患者の脊髄液と血清で増加することが知られています。IL-6は形質芽球を駆動し、抗体産生を亢進するため、この疾患の理想的な治療標的です。抗体を産生する細胞である形質芽球も潜在的な標的です。B細胞はT細胞も駆動し、T細胞もこの疾患に関与する可能性があるため、これらの細胞を標的にすることはもっともなことです。抗体が標的細胞に結合する、つまり、抗体がアストロサイトの水路に結合すると、補体が活性化します。補体は、活性化すると開裂してC5からC5AとC5Bになります。これが起こらないようにすると、膜侵襲複合体の形成を防ぎ、C5Aの炎症作用を防ぐことができます。したがって、これも新しい標的です。

IL-6の観点から、サトラリズマブという抗IL-6抗体が、これから考察する2つの臨床試験で検討されました。イネビリズマブは抗CD19抗体であり、この試験についても考察を行います。抗補体5抗体であるエクリズマブは、第III相試験で検討されています。この試験についても考察を行います。



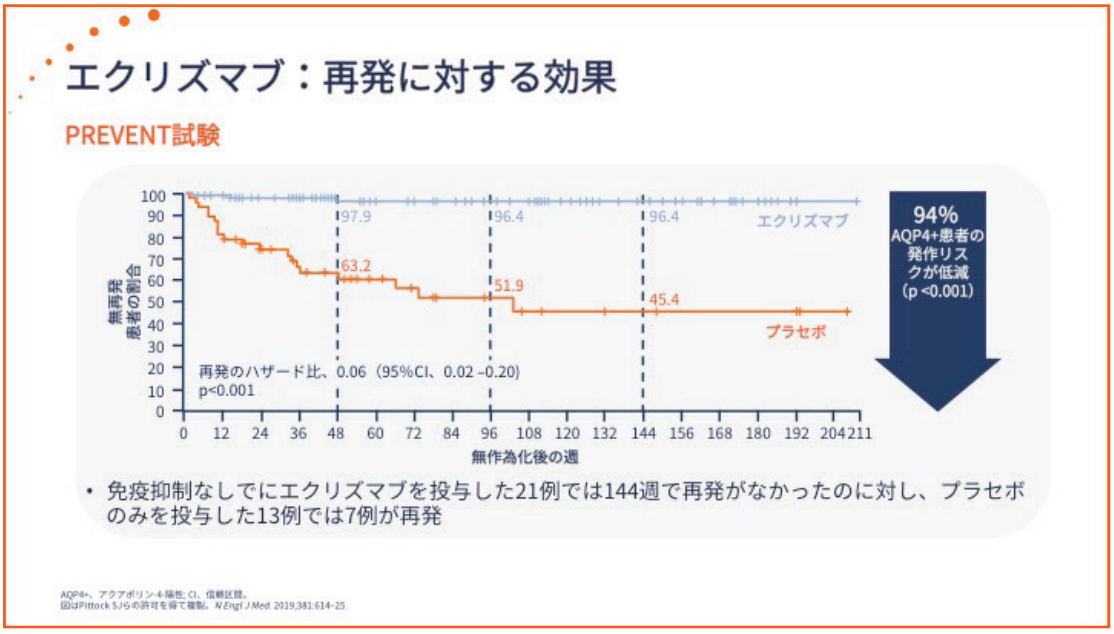
ではまず概要を説明します。IL-6濃度の上昇は、NMOSDの再発と神経障害の重症度に関連があることがわかっています。IL-6は形質芽球の生存を増強し、AQP4-IgGの産生を刺激します。Th-17細胞は、IL-6、IL-17およびIL-21を放出します。そしてこれらのサイトカインがAQP4-IgG産生、CNSと末梢の炎症、アストロサイトと血液脳関門の損傷を引き起こします。IL-6を遮断したりCD19を標的にしたりするとこのプロセスが減弱し、この疾患に影響を及ぼす可能性があります。



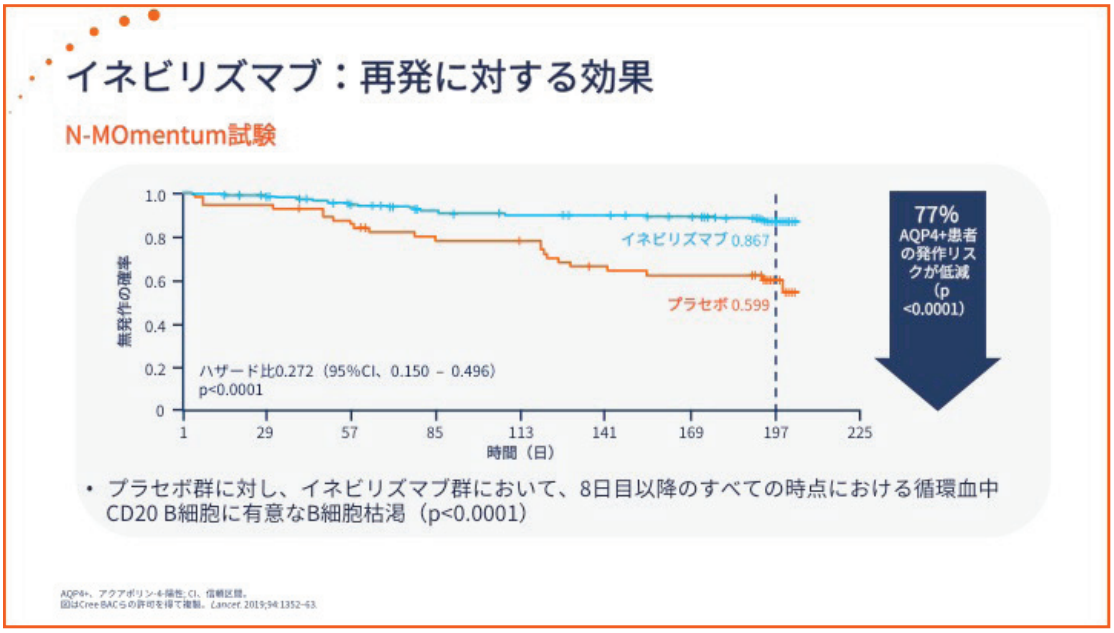
では、これまでに実施された4つの臨床試験について考察します。エクリズマブ試験つまりPREVENT試験にはAQP4-IgG抗体陽性の成人患者143人が登録されました。試験組み入れ基準は、ご覧のとおりで、患者が直近の12か月に2回以上の発作か、直近の24か月に3回以上の発作を経験している必要がありました。これらの患者は重度疾患で、非常に頻繁に発作を起こしていました。患者は2:1に無作為化されました。投与量、投与方法、投与頻度はご覧のとおりです。試験参加前の直近の3か月間は患者にリツキシマブやミトキサントロンを投与できなかったこと以外は、患者に安定用量の免疫抑制療法を行うことは許されていました。この試験中に患者が免疫抑制療法を併用することは許されていました。

イネビリズマブ試験、N-MOmentum試験ともいいますが、この試験では、230人の患者が登録されました。この試験と2つのサトラリズマブ試験では、患者はAQP4抗体陽性でも、AQP4抗体血清陰性NMOSDでもかまいませんでした。イネビリズマブ試験、サトラリズマブ試験はいずれも、直近の12か月に1回以上の発作か、直近の24か月に2回以上の発作があれば患者を登録することができました。イネビリズマブ試験では、患者はEDSSが8以下である必要がありました。イネビリズマブは2週間ごとに300 mg用量で静脈内投与され、その後6か月ごとに反復投与されました。患者は3:1に無作為化されました。患者が発作を起こした場合は、患者は非盲検継続試験に入りました。この試験では、コルチコステロイドによる予防的補助療法が1～21日目に許可されましたが、無作為化試験中は他の免疫抑制療法は許可されませんでした。

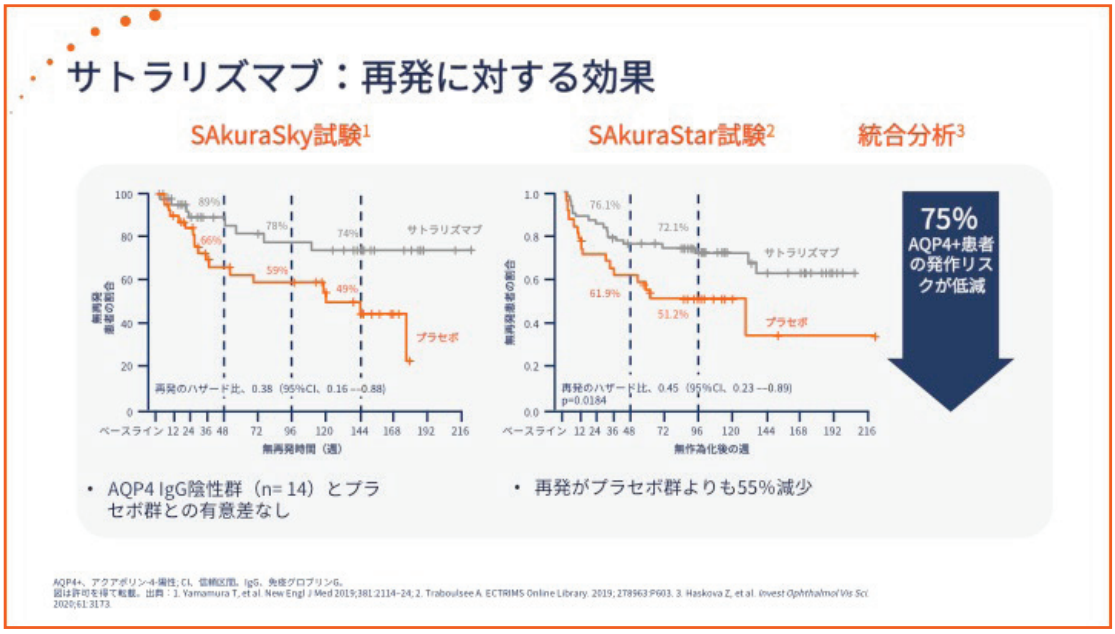
サトラリズマブ試験については、試験は2つ行われました。SAkuraSky試験では患者は1:1に無作為化されました。患者に安定用量の免疫抑制療法を行うことも許されていました。SAkuraStar試験では、95人の患者が2:1に無作為化され、0～4週目に120 mgのサトラリズマブが皮下投与された後、4週間ごとに反復投与されました。SAkuraStar試験では、患者はサトラリズマブ継続試験にそのまま入ったり、再発時に移行したりしました。



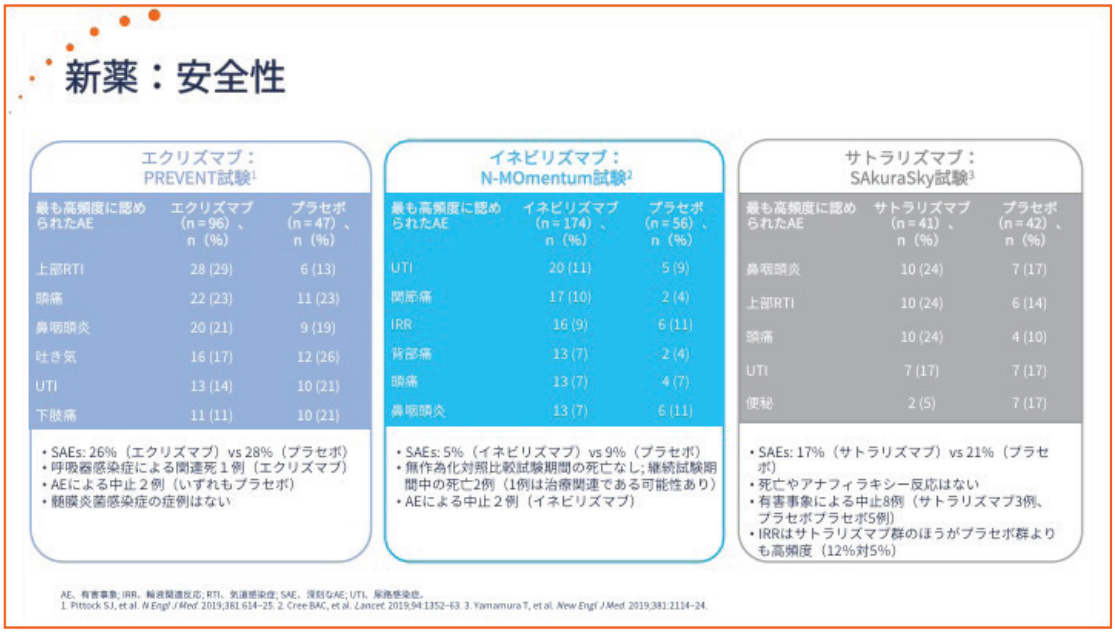
では、これらの試験の結果はどのようなものだったのでしょうか？ エクリズマブについては、この生存曲線から、96週目においてエクリズマブ群の患者の96.4%が無再発であったのに対して、プラセボ群の患者では51.9%であったことがわかります。これは、AQP4抗体陽性患者の発作リスクが94%減少したことを意味しています。免疫抑制療法を併用しないエクリズマブ群の患者21人では144週目において再発がなかったのに対して、プラセボ群の患者13人では7人が再発しました。



イネビリズマブについては、AQP4抗体陽性患者の発作リスクの77%の減少が認められました。イネビリズマブ群ではプラセボ群に比べて、8日目以降のすべての時点で循環血中CD20 B細胞に有意なB細胞の枯渇がありました。



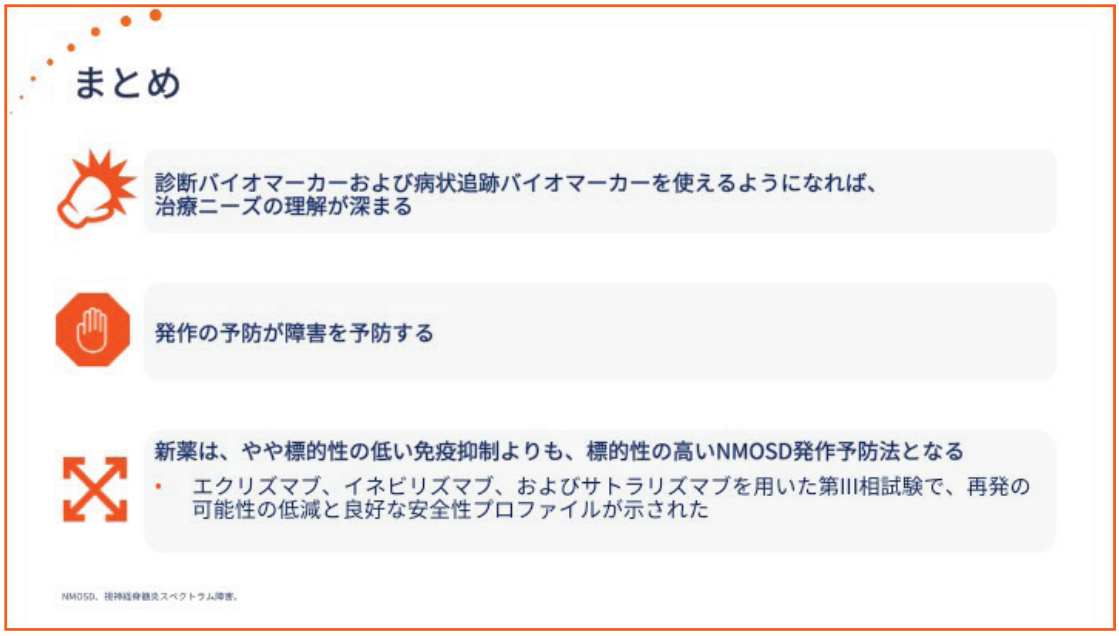
サトラリズマブについては、SAkuraSky試験とSAkuraStar試験の両方を検討できます。SAkuraSky試験では、96週目において治療群の患者の78%が無再発であったのに対して、プラセボ群の患者では59%が無再発であったことがわかります。SAkuraStar試験では、治療群の患者の72.1%が無再発であったのに対して、プラセボ群の患者では51.2%が無再発でした。両試験を総合すると、AQP4抗体陽性患者の発作リスクが75%減少したことが認められました。



これらの薬はどのくらい安全だったでしょうか？3試験で認められた安全性プロファイルはご覧のとおりです。エクリズマブ試験では、一般的な有害事象は上気道感染症と頭痛でした。重大な有害事象はエクリズマブ群では26%に認められましたが、プラセボ群では28%でした。エクリズマブに関連する、呼吸器感染症による死亡が1例ありました。有害事象による試験参加中止は2例ありましたが、どちらもプラセボ群であり、髄膜炎菌感染症の症例はありませんでした。

重大な有害事象は、イネビリズマブ群の5%とプラセボ群の9%に認められました。イネビリズマブ試験の無作為化比較対照試験期間中に死亡はありませんでした。継続試験中の死亡は2例で、1例は治療に関連する可能性があるものでした。イネビリズマブ試験では、有害事象による試験参加中止が2例認められました。イネビリズマブ試験で最も高頻度にみられた有害事象は、尿路感染症と関節痛でした。

サトラリズマブ試験、特にSAkuraSky試験を見ますと、最も高頻度に認められた有害事象は鼻咽頭炎、上気道感染症、頭痛でした。重大な有害事象は、サトラリズマブ群の17%とプラセボ群の21%で生じています。死亡やアナフィラキシー反応はなく、有害事象による試験中止は8例であり、サトラリズマブ群で3例、プラセボ群で5例でした。

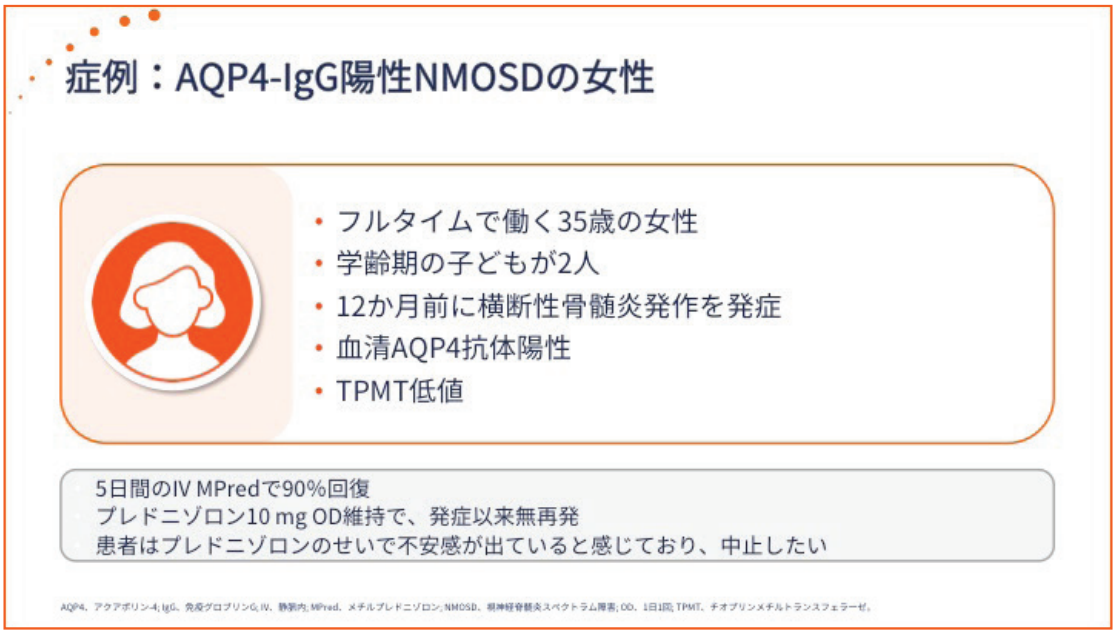


まとめますと、これらの薬の試験は、NMOSD患者にとって大ニュースです。2019年に、作用機序の異なる3種類の薬剤の無作為化比較対照試験のデータが発表されました。これらの試験は、希少疾患を理解しようとするときだけでなく、新規治療法を見つけようとするときにも、機序を理解することが重要であることを示しています。IL-6を標的にすること、CD19を標的にすること、補体を標的にすることによって再発の可能性が大幅に低下するという証拠が示されました。再発を予防すればNMOSD患者の障害を予防することになります。さらに、3薬すべての副作用プロファイルは非常に良好で、これら3薬は現在、NMOSD患者に大きな希望をもたらしています。医師には今、意思決定を助け、患者に有益な効果があると確信できる薬の処方を可能にする第III相試験データがあります。

NMOSD患者のいる診療所において：最近のデータをどのように患者治療に活かせるか？

Prof. Jackie Palace: それでは、ここで症例を用いたディスカッションに入り、今伺ったことをどのように診療に活かすのかを探ることにします。

それでは、女性患者から始めたいと思います。この患者は35歳でフルタイムで働いています。学齢期の子どもが2人います。1年前に横断性脊髄炎の発作を起こしました。AQP4抗体陽性であることがわかり、TPMTは低値でした。そのため、患者はこの発作のために5日間メチルプレドニゾロンの静脈内投与を受け、ほぼ全快しましたが、完全にベースラインには戻っていません。患者はプレドニゾロンの減量投与を受け、それ以来ずっと10mgのプレドニゾロンの維持治療を受けており、完全に無再発となっています。しかし、患者はプレドニゾロンによって不安感が出ていると感じており、そのことが耐えられず、プレドニゾロンの中止を望んでいます。



このように、病院でどのような治療法を用いるかを考える場合、考慮すべきさまざまな要因があります。医学的な考慮事項としては次のものがあります。その薬はどのくらい有効なのか、リスクと副作用は何か。そして多くの場合両者の間にはバランスがあります。自国で承認があるか、そして医療従事者の同意はどのようなものか？ 対価を支払う意思があるか、そしてそれらの薬を利用できるか。次に、治療の選択に影響を与える可能性のある患者の併存症を考慮する必要があります。また、患者は相互作用がある可能性のある薬による治療を受けているか？ では、どのような治療法を検討できるでしょうか？ そうですね、プレドニゾロンがあります。この薬でこの患者は治療を受けていました。私たちが用いる最も一般的なステロイド減量剤は、アザチオプリンとミコフェノール酸です。メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムスなど、他にもたくさんの薬があります。私たちはよくリツキシマブを使います。MS疾患修飾療法（DMT）については何か役割があるでしょうか？ それから今は、3つの新薬があります。エクリズマブ、イネビリズマブ、サトラリズマブです。

では、Fujihara教授、これらの要因がこの患者の治療選択にどのように影響するか、お話しいただけますか。

Prof. Kazuo Fujihara: Palace教授、ありがとうございます。では、まず第一に、この患者はAQP4抗体陽性です。そして私たちには、インターフェロンベータ、フィンゴリモド、ナタリズマブ、アレムツズマブ、またおそらくフマル酸ジメチルなどのMS向けのいくつかの疾患修飾薬も、NMOSDを悪化させる可能性があることがわかっています。したがって、NMOSD患者ではMS用疾患修飾薬を使用しないようにする必要があります。第二に、この患者はTPMTが低値です。この酵素は潜在的に患者の生命を脅かす骨髄毒性のリスクを高めるおそれがあります。TPMTの値が低いので、アザチオプリンを使ってはならないでしょう。そして第三に、この患者は10mgのコルチコステロイドを投与されており、発症以来無再発です。その治療は成功しているように思われますが、一方でプレドニゾロンによる不安感を患者は感じています。不安は投与中のコルチコステロイドの精神医学的副作用である可能性があり、患者は投与を中止したいと思っています。ですから私たちはこの患者の治療のために何か他のものを考えたほうがよいでしょう。

Prof. Jackie Palace: わかりました。ありがとうございました。では先に進んで、その他の考慮事項について考えた場合、ライフスタイル面の考慮事項もあり、それも私たちの選択に影響を与えるでしょう。たとえば、この人は仕事をしているのか、子どもがいる多忙な親なのか、それとも学生で遠方の大学にいるのか？ 子どもを持つ予定か？ 住まいはセンターから何マイルも離れているのか、ごく近所なのか？ 服薬順守が難しいか？

では、Pittock教授に、これらの要因が選択にどのように影響するかについてお話しいただければと思います。

Prof. Sean Pittock: Palace教授、ありがとうございます。良いご質問ですね。これらは診療の場でよくある問題であり、それらに対応することは非常に重要です。私は新薬に的を絞ってお答えします。なぜなら、ほぼ間違いなく私の診療では、たいていこれらの、第III相試験で有益であることが証明されている新規治療薬を用いているからです。また、これら3薬を検討する際に考慮しなければならない重要な差異がいくつかあり、ここで提起された問題は非常に重要です。残念ながら、これらの問題の多くについては、まだ良い答えはありません。まず、確かに仕事をもっていて多忙な親や学生を考えると、この場合、検討しなければならない問題は当然たくさんあります。ご存知のように、たとえばエクリズマブの場合、これは先に考察しましたが、非常に有効性に優れる薬ですが、これは2週間ごとに静脈内点滴投与する必要がある薬です。サトラリズマブは毎月皮下投与する必要がある薬で、イネビリズマブは6か月ごとに2週間開けて2回、点滴投与します。したがって、非常に多忙なライフスタイルの患者にとっては、6か月ごとに投与する必要がある薬に潜在的な魅力があることがわかります。また一方、（点滴）センターからの距離の問題も含めると、仕事をもっている人や長期間自宅から離れて生活している人は、毎月投与あるいは2週間ごとに投与する必要がある薬の投与候補としては理想的ではないかもしれません。また、点滴を要する薬については、在宅点滴サービスの利用しやすさや、点滴センターの近くに住まいがあることが、考慮すべき重要なこととなるでしょう。

妊娠に関しては、残念ながら、これらの薬はどれも検討がなされていません。つまり、これらの薬の安全性の試験はNMOSDの妊婦では行われていません。問題の1つは、これらの試験では実は妊娠は除外基準だったことです。患者は全員、避妊している必要がありました。エクリズマブは、PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）と溶血性尿毒症症候群において検討されています。両疾患は妊娠中に問題になります。これらの患者が妊娠中にエクリズマブを中止するのは問題です。わかっていることは、これらの疾患では妊娠中のエクリズマブは比較的安全であるらしいということです。エクリズマブは母乳に移行しないようです。また、エクリズマブは乳児の補体の量に影響しないようです。しかし、妊婦や妊娠を考えている患者にどんな推奨をすればよいのかについて明言することは難しいと思います。NMOSD患者では、これら3つの新薬を患者の治療に利用できるようになる前には多種多様なやり方がありました。妊婦にプレドニゾンを用いる医師もいました。アザチオプリンのような薬を使い続けていた医師もいました。リウマチ学の文献ではアザチオプリンの妊娠中の安全性はかなり高いようです。また、リツキシマブで患者を治療した後、約1か月間待機してから妊娠することを患者に勧め、出産するまで再投与しない医師もいました。この場合の考え方は、リツキシマブはもともと最初の2～4週間以内に使い尽くされ、その後血清中には存在せず、妊娠中、比較的安全に使用できるというものです。しかし結局、残念ながら妊娠中のこれらの薬の安全性について明確な推奨は行えませんので、各症例を個別に管理する必要があると思います。

そして服薬遵守は当然ながら重要です。錠剤の服薬を遵守しない患者は、静注薬や注射薬の投与を遵守するでしょうか？ 投薬回数を減らすほど患者の服薬遵守率は高まる可能性があるのではないかと思います。

Prof. Jackie Palace: わかりました。コメントをどうもありがとうございました。さて、この患者に使えそうな多くの治療選択肢から始めましたが、選択を絞り込むことになる検討事項は医学的にもライフスタイル面にもあるということを伺いました。別の薬や別のクラスの薬への切り替えを私たちが実際に検討することになる要因について考えることは重要だと私は思います。また、この患者では副作用がどのように重要であるかということも伺いましたし、妊娠についても伺いました。しかし重要なのは、再発が関わっていることです。再発した場合、患者の基礎療法をいつも変更するかどうか、Fujihara教授にお尋ねしたいと思います。

Prof. Kazuo Fujihara: それは本当に現実的な重要な質問です。まず、私なら薬の投与量を確認したいと思います。薬の用量が十分に高くなければ、臨床的有効性は期待できないでしょう。たとえば、アザチオプリンは、先ほどご説明したように、この患者に対して選択する治療薬ではありません。しかし、アザチオプリンは、実際に薬理学的に機能していれば、平均血球数つまりMCVが5以上増加するのがわかります。それ未満であれば、増量を考える必要があるかもしれません。また、シクロスポリンやタクロリムスなどのカルシニューリン阻害剤については、トラフ値を測定する必要があります。トラフ値が低い場合は、増量を考える必要があるかもしれません。別の選択肢は、アドオン療法かもしれません。エクリズマブのPREVENT試験とサトラリズマブのSAkuraSky試験では、これらの薬はアドオン療法として用いられました。患者は免疫抑制治療を受けていました。その後、エクリズマブかサトラリズマブのいずれかが追加され、これがベースライン治療単独よりも大きな有効性を示しました。したがって、これが別の選択肢です。患者が再発を経験していて、副作用を忍容できない場合は、何か他の方法に切り替えることを考える必要があるでしょう。たとえば、エクリズマブは非常に早く効果を示したので、エクリズマブに切り替えただけでも即効性を期待できると思います。以上がこの問題についての私の考えです。

Prof. Jackie Palace: どうもありがとうございました。他にも検討すべきことがいくつかあります。この患者がAQP4抗体陰性であったとしたら、そのことで私たちの選択は変わるでしょうか？ 患者がMOG抗体陽性であったとしたら、そのことで私たちの選択は変わるでしょうか？ では、Pittock教授、このような具体的問題についてコメントをいただけませんか。

Prof. Sean Pittock: そうですね、 Palace教授、ありがとうございます。では、AQP4-IgG陰性患者に関するご質問だとしましょう。AQP4-IgG陰性患者は事実、AQP4-IgG陽性患者と免疫病理学的に同じ疾患ではありません。まず間違いなく、MOG-IgG陽性の患者や、MOGADと呼ばれる疾患（MOG抗体疾患）の患者については別の疾患です。イネビリズマブ試験とサトラリズマブ試験では、AQP4-IgG陰性の患者は血清AQP4-IgG陰性のNMOSD基準を満たしていれば登録できたことに注意することが重要です。イネビリズマブ試験では、このような患者は17人しかいなかったため、この患者集団における有効性については結論を出せません。サトラリズマブの研究では、AQP4-IgG陰性の患者は、人数は少ないのですが、実際にはこの薬からあまりメリットは得られなかったようでした。少なくともMOGADの患者については、この疾患とNMOSDの間には有意な差異があるため、考察すべき大きな問題がいろいろとあることもわかっています。たとえば、多くのMOGAD患者は再発しないため、多くの患者は単相性疾患となります。当然ながら、私たちは、別の発作を起こさない患者に、副作用がある可能性のある免疫抑制薬による長期維持療法を行いたくはありません。

MOGADの最初の発作後の患者を見つけて、発作が続く患者をうまく予測することは、残念ながら至難です。MOGADの患者は、AQP4抗体陽性NMOSDの患者よりも、これらの薬の多くに対して少々異なる反応を示す可能性もあるようです。実際には、MOGADではそう主張する研究者もいます。なぜなら、患者がしばしば発作に関してははるかに優れた転帰を示すからです—視神経炎の発作や横断性脊髄炎の発作から患者は回復するようです。最悪の発作でもです。発作はかなり深刻なものであることがあります—発作が比較的少ないのであれば、発作を積極的に治療すればよいと主張する人もいます。むろん、患者が非常に頻繁に発作を起こしている場合は、そういう発作を防ぐためにぜひとも何かしたいわけですし、使える治療法はいろいろありますが、エクリズマブ、イネビリズマブ、サトラリズマブは十分な患者数で検討されていませんので、それらの用法についてコメントをすることはできません。リツキシマブは一部の研究者によって検討されています。その利点については、AQP4抗体陽性NMOSDで見られるほど安定したものではないようです。アザチオプリンとミコフェニレートについては、これらの薬がどういう結果をもたらすかは不明です。私自身の診療では、AQP4-IgG陰性である状況か、MOG抗体陽性である状況のいずれかで再発性炎症性疾患患者、すなわち、再発性視神経炎か、再発性横断性脊髄炎か、これらの両方である患者を見つけた場合はたいてい、患者に免疫抑制薬を投与し始めます。一般に、プレドニゾンとミコフェノール酸モフェチルのような薬を併用する傾向にあります。その後、私はプレドニゾンを減量して患者への投薬中止を試みます。発作の頻度が非常に低ければ、単に発作を治療することについて言えることがあると思います。たとえばMOGAD視神経炎の場合、患者の95%が最初に痛みを感じることがわかっています。つまり、一種の救急治療を行うことで、非常に早い段階で介入できるでしょう。

このような状態での急性発作に関しては、治療はたいてい同じです。通常、メチルプレドニゾロンを5日間静脈内投与して患者を治療します。ステロイド療法の直後や治療応答がない場合には、血漿交換療法を用いる医師もいれば、最初の薬剤として血漿交換療法を用いる医師もいます。現在、これらの疾患の一部、確実にMOGAD状態が静脈内投与免疫グロブリンに非常によく反応する可能性を示唆するデータが出てきています。繰り返しになりますが、これらの疾患を対象とした大規模試験や第III相試験はありません。したがって、これらの状態を管理する最適な方法について知るべきことはまだたくさんあります。

Prof. Jackie Palace: コメントをありがとうございました。ではそろそろ質疑応答のセッションに入りましょう。会場の皆様からのご質問を歓迎いたします。

質疑応答

Prof. Jackie Palace: 会場から寄せられた質問のいくつかを要約します。時間が足りなくなった場合に備えて、優先順位を付けようと思います。では、この質問から始めてはどうでしょう。「患者がリツキシマブ治療中に再発してしまった場合、どの新規治療法を選択しますか?」Fujihara教授、この質問についてコメントを頂けますか?

Prof. Kazuo Fujihara: はい、これは臨床的にたいへん重要な質問です。残念ながら、モノクローナル抗体を直接相互比較した結果はまだないのですが、既報によると、エクリズマブやサトラリズマブによる治療を受けた一部の患者はリツキシマブ治療に不応であることが示唆されており、エクリズマブやサトラリズマブが、リツキシマブに応答しなかった患者の治療選択肢である可能性があります。抗CD19モノクローナル抗体であるイネビリズマブもB細胞を破壊しますし、かなり広範なB細胞系列細胞上にCD19分子が発現することがわかっています。したがって、イネビリズマブのほうが、リツキシマブよりもNMOSDの疾患活動性の抑制効果が大きい可能性があります。でもそれを確かめる実データはありません。この患者集団の治療については私はそう考えています。

Prof. Jackie Palace: つまり、抗CD19はこの場合全く問題外というわけではない。特定の状況では抗CD19も試せるだろうということですね。抗CD19療法について別の質問があります。「抗CD19抗体療法で低ガンマグロブリン血症になりますか?」というものです。Pittock教授、このことについてコメントを頂けますか?

Prof. Sean Pittock: はい、確かにこのような症例では低ガンマグロブリン血症が生じる可能性があります。副作用プロファイルの観点からおわかりのように、これは大きな問題ではないよう思われました。低ガンマグロブリン血症は、確かに私の診療でもモニターしているものです。一般的には、発症する可能性はありますが大きな問題ではありません。低ガンマグロブリン血症が調査を要する問題になるのは、まず間違いなく、患者が感染症に罹っている場合だと思います。この薬のB細胞に対する効果は広範ですが、興味深いことに、重大な低ガンマグロブリン血症は引き起こさないようです。しかし問題になることもあります。

Prof. Jackie Palace: わかりました。「これら3つの新規治療選択肢から、どのように選択するのですか?」という質問もあります。このことについては、本日ここで早くからかなり意見を交わしてきたと思います。「作用機序は我々の選択に影響しますか?」という質問もあります。Pittock教授、この質問から始めますか?

Prof. Sean Pittock: 作用機序が私たちの選択に影響を与えていると言うと、疾患の機序の理解という点で、少し過大な自己評価をしていることになると思います。たとえば、これら3薬を全部服用したとしても、現実的には、この病気は抗体媒介性疾患であるにもかかわらず、これら3薬は患者の血清中の抗体を根絶しません。したがって、先ほど講演でお話したとおり、これらの薬はとても良好に機能していますが、実際の作用機序はおそらくはるかに複雑なものでしょう。ええ、私たちはこれらの薬がどのように機能するかについての考え方と現在理解されていることをお示ししましたが、実際ははるかに複雑なしくみだろうと私は考えています。作用機序に基づく選択は難しいと私は思います。他にも考慮すべきことがらがたくさんあると思います。薬を選択する時に3薬を利用できるようになったことは確かです。ひとつには有効性だと私は思います。それこそを求めているのですから。先程申し上げましたとおり、エクリズマブの有効性は約75%のリスク低減から96%のリスク低減までの範囲であるということです。先ほどお話ししたように、投与方法、投与頻度、外来点滴センターの利用しやすさ、在宅点滴設備の利用しやすさ、そしてもちろんコストと保険適用範囲に関して、有効性以外に考察すべきことがらがいろいろあります。そういうことをすべて考慮する必要があります。Palace教授、どうぞ。

Prof. Jackie Palace: ほんとうにたくさんの質問が寄せられています。お集まりの皆様がこれほどの質問をお寄せくださったことに深く感謝いたします。Fujihara教授、「形質芽球による抗AQP4抗体産生にIL- 6刺激は必要ですか?」という質問が寄せられています。現在の知識がその質問にお答えするのに十分しっかりしたものかどうか、私にはわからないのですけれども。

Prof. Kazuo Fujihara: 私の知る限りでは、AQP4抗体を産生するそのような形質芽球は主にIL-6から補助を受けており、IL-6はAQP4抗体の産生を増強することができます。ですから、IL-6刺激がないと、形質芽球の活性がはるかに弱くなる可能性があります。このことについて私が知っていることはそれだけです。

Prof. Jackie Palace: TPMT値に関する質問をいくつか頂いています。酵素活性をモニターしておそらく低用量を投与するのか、全く投与をやめるのか、そして実際問題として、そんなことは考えもしないと言う人もいる一般診療で、なぜTPMT値を使用しているのかというご質問です。Pittock教授、いかがお考えになりますか?

Prof. Sean Pittock: 非常に良い質問だと思います。目下、アザチオプリンの有効性については、先ほどお話したように、明らかに、非常に限られたデータと後ろ向きデータしかありません。アザチオプリンは私たちが従来使用している薬の1つであり、正直なところ、私たちが考察したこれら3つの新薬を患者が利用できない場合に用いることになる選択肢でしょう。そのような状況では、アザチオプリンは検討すべき良薬だと思います。私たちにわかっているのは、遺伝的素因のためにその薬の酵素分解能力が非常に低い場合、副作用の発現リスクが高くなるということだけです。通常は、TPMT値が低値に戻ったら私はその薬を使用しません。リウマチ学分野の何人かと私の同僚の多くは、ごく低用量から始めて用量を漸増し、当然、その疾患の潜在的な毒性を通常以上に注意深くモニターしています。Fujihara教授のご講演でもご指摘がありましたように、最も重要なことは、MCV(平均赤血球容積)をモニターする必要が本当にあるということです。Andrew McKeondidがアザチオプリン治療患者100人を対象として行った研究で、MCVの増加が堅調でないと、再発の可能性がはるかに高くなることが判明しています。したがって、この薬を用いる場合は、安定した有効性を得るのに十分な用量で使用します。MCVを測定することで有効性が安定しているかどうかをモニターでき

ます。私の診療ではその薬は使わないと思います。有益性が証明されているとは考えていないからです。MCVが増加しても再発率が非常に高いので、私は新薬の1つを用いる方向に行くと思います。

Prof. Kazuo Fujihara: 韓国人や日本人などの東アジア人に固有の状況として、骨髄抑制を引き起こすという点でアザチオプリンに耐性のない患者もいるということがあります。しかし、私が知る限りでは、東アジア人ではTPMTの遺伝的変異は非常にまれです。一方で、韓国の研究者らが、NUDT15遺伝子変異がアザチオプリン不耐に関係していることを発見しており、その結果は日本人集団でも確認されています。したがって、東アジア人で、おそらくNUDT15遺伝子変異の検査を行って、アザチオプリン治療の結果として骨髄抑制が起こる可能性が高いかどうかを調べる必要があるでしょう。

Prof. Jackie Palace: ありがとうございます。また、おそらく言及する価値があると思うのですが、TPMT値が正常な場合でも、アザチオプリン不耐となる他の遺伝的理由がおそらくあるために多くの患者がアザチオプリンに不耐であり、患者がアレルギー反応を生じないということにはなりません。

「なぜリツキシマブは機能するのにオクレリズマブは機能しないのですか？」という質問があります。私はオクレリズマブは機能すると思います。Pittock教授かFujihara教授のご意見はいかがですか？

Prof. Sean Pittock: オクレリズマブは機能します。本質的に同じ作用機序であるという意味で、オクレリズマブが機能しないと考える理由はないと思います。

Prof. Jackie Palace: 私も同意見です。 Fujihara教授も同意なさいますか？

Prof. Kazuo Fujihara: ええ

Prof. Jackie Palace: 若年患者や高齢の患者の治療についてたくさんの質問を頂いています―選択のしかたにいろいろと違いがありますか？ 他の多くの問題については本日お話しましたが、若者や高齢者の治療に対する年齢の影響についてはお話していません。Pittock教授、小児患者について年齢に関係する話題があれば、お話いただけますか？

Prof. Sean Pittock: 正直なところ、これらの研究には小児患者は含まれていませんでした。小児患者について、3試験すべてに関係する臨床試験がいくつか進行中であることは存じておりますが、私たちがお話することは難しいです。私たちにわかっていることは、PNH（発作性夜間ヘモグロビン尿症）と溶血性尿毒症症候群の小児患者に対するエクリズマブの投与については広範な文献と経験があるということです。私たちは長年この薬を小児患者に投与してきましたが、かなり安全です。もちろん、この髄膜炎菌感染症リスクはありますが、この薬は小児患者、少なくともこれらの疾患の小児では安全であることがわかっています。私たちにはイネビリズマブを小児患者に投与した経験はありません。小児患者を対象としたサトラリズマブの試験も思い当たりません。したがって、今後の展開を見ていく必要がありますし、小児患者に関する追加の臨床試験データを入手して、そのような決定を下せるようになればと期待しています。

Prof. Kazuo Fujihara: サトラリズマブ試験では青少年患者も含まれていたと思いますので、データはあるかもしれません。しかし人数が非常に少ないため、小児における治療効果についてはもっとデータを集める必要があります。

Prof. Jackie Palace: さて、ほんとうにたくさんの質問を頂いております。本日、講演をご清聴いただき、素晴らしい質疑応答の場を生み出してくださいましたご参集の皆様に心から御礼申し上げます。このシンポジウムに素晴らしい貢献をしてくださいましたお二人にも深く感謝したいと思います。このシンポジウムが、主に抗AQP4抗体疾患の治療だけでなく、大まかではありますが他のMOGや抗体陰性の状態の治療にも有用でためになる経験になったと皆様にお感じいただけておりましたら幸いです。最後に、アレクシオン社のご支援に感謝いたします。このシンポジウムはCME認定を受けており、touchIMEとOakstone Publishingにより開催されております。CMEの認定を取得するにはフィードバックをご提出ください。オンライン評価フォームでコメントをお寄せください。フォームへのリンクは、このシンポジウムの補助資料に記載されています。それでは皆様、繰り返しになりますが、ほんとうにありがとうございました。テキストメッセージやメールでご質問にお答えできる場合は、引き続き回答させていただきます。ありがとうございました。

未承認医薬品や、承認医薬品の未承認の使用について講演者が考察を行うことがあります。そのような状況は、少なくとも1法域における承認状況を反映している可能性があります。講演者は、適応外使用や未承認使用についての言及を必ず開示するよう、touchIMEにより助言されています。touchIMEの活動においてこれらの製品や使用法が言及されても、未承認製品や未承認の使用方法の推薦がtouchIMEによってなされたり暗示されたりするものではありません。touchIMEは、誤謬や不作為によるいかなる責任も負いません。

本内容は、医療専門家のみを対象としています。

発行日：2020年11月16日

開会挨拶

AQP4、アクアポリン-4; C5、補体C5; CD19/20, 分化のクラスター19/20; CSF、脳脊髄液; DMTs、MS疾患修飾療法; IgG、免疫グロブリンG; IL、インターロイキン; MRI、磁気共鳴画像撮影; MCV、平均赤血球容積; MOG、ミエリンオリゴデンドロサイト糖タンパク質; MRI、磁気共鳴画像撮影; MS、多発性硬化症; NMOSD、視神経脊髄炎スペクトラム障害; PNH、発作性夜間ヘモグロビン尿症; Th、ヘルパーT; TPMT、チオプリンメチルトランスフェラーゼ