神経・筋疾患に対する 新たな治療

池田 佳生

〔日内会誌 107 : 1453~1456, 2018〕

Key words 神経難病, 神経免疫疾患, 神経変性疾患, 遺伝性神経疾患, てんかん

はじめに

これまで、神経内科領域には、治療が困難である、あるいは治療選択肢に乏しい疾患が多いと思われがちであった。特に神経変性疾患や遺伝性神経疾患については、対症的治療やリハビリテーションを主体とせざるを得ない状況があった。しかしながら、近年の神経内科領域の病態研究の進歩に伴って分子レベルの病態解明が進み、トランスレーショナルリサーチが結実し、数々の病態修飾療法もしくは進行抑止治療が生み出され、保険適用として臨床の場で実践できるようになった（表）。

1. 自己免疫疾患

Guillain-Barré症候群、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy : CIDP）、多巣性運動ニューロパチー（multifocal motor neuropathy :

MMN）といった自己免疫性ニューロパチーにおいては、従来、免疫グロブリン大量静脈注射療法（intravenous immunoglobulin : IVIg）が保険適用になっていたが、慢性進行性のニューロパチーであるCIDPとMMNについては「CIDP（MMNを含む）の運動機能低下の進行抑制」の効能が追加承認された。これまでは、「CIDP（MMNを含む）の筋力低下の改善」の目的のもと、入院のうえ5日間連日の点滴静注を1コースとしていたIVIg治療について、「運動機能低下の進行抑制」の目的で1日もしくは2日間で点滴静注を行い、3週間隔で投与するもので、外來でも治療を行うことが可能になった。

多発性硬化症は、自己免疫機序を介して活性化したリンパ球が関与し、中枢神経系の慢性炎症性脱髄を生じる疾患である。従来の治療薬であるインターフェロン β （皮下注射・筋肉内注射）とフィンゴリモド（経口）に加え、リンパ球の血液脳関門通過と中枢神経系への侵入を阻害するナタリズマブ（静注）、免疫調整薬である

群馬大学大学院医学系研究科脳神経内科学

Advances in developing therapies for neurological and muscular disorders. Editorial : New treatments for neurological and muscular diseases. Yoshio Ikeda : Department of Neurology, Gunma University Graduate School of Medicine, Japan.

表 2014 年以降に承認もしくは効能追加になった、主な神経・筋疾患に対する治療薬・医療機器

疾患 カテゴリー	対象疾患・病型	薬剤・医療機器名	作用機序や特徴
自己免疫性疾患	全身型重症筋無力症	エクリズマブ	補体 C5 に対するモノクローナル抗体
	多発性硬化症	フマル酸ジメチル	Nrf2 経路を活性化し、酸化ストレスを減弱、神経保護作用
		グラチラマー酢酸塩	抗原特異的な T 細胞の活性化を阻害するなどの免疫調整作用
		ナタリズマブ	抗ヒト $\alpha 4$ インテグリンモノクローナル抗体
	CIDP・MMN	人免疫グロブリン製剤	CIDP・MMN の運動機能低下の進行抑制
運動ニューロン疾患	球脊髄性筋萎縮症	リュープロレリン酢酸塩	LH-RH アゴニストとして性ホルモン産生を抑制し、変異アンドロゲン受容体の核内蓄積の低下
	脊髄性筋萎縮症	ヌシネルセン	日本で初めて承認されたアンチセンス核酸医薬品
	筋萎縮性側索硬化症	エダラボン	フリーラジカルを消去し、酸化的傷害を抑制
てんかん	部分発作（二次性全般化発作を含む）	ラコサミド	電位依存性ナトリウムチャネルの緩徐な不活化
	部分発作、強直間代発作	ベランパネル	AMPA 型グルタミン酸受容体に選択的な非競合的拮抗薬
	部分発作（二次性全般化発作を含む）	レベチラセタム	シナプス小胞蛋白 SV2A に結合し、神経伝達物質の放出を抑制
認知症	Lewy 小体型認知症	ドネペジル	脳内のコリン作動性神経系を賦活
緩徐進行性の神経・筋疾患	適用疾患は下記*	HAL [®] 医療用下肢タイプ	生体信号反応式運動機能改善装置

CIDP：慢性炎症性脱髄性多発根神経炎

MMN：多発性運動ニューロパチー

*適用疾患：脊髄性筋萎縮症（SMA）、球脊髄性筋萎縮症（SBMA）、筋萎縮症側索硬化症（ALS）、Charcot-Marie-Tooth 病（CMT）、遠位型ミオパチー、封入体筋炎（IBM）、先天性ミオパチー、筋ジストロフィー

グラチラマー酢酸塩（皮下注）、Nrf2 経路を活性化し、酸化ストレスを減弱させるユニークな機序を有するフマル酸ジメチル（経口）が保険適用となり、治療選択肢が拡大している。

重症筋無力症の治療では、従来、コリンエステラーゼ阻害薬、ステロイド療法、シクロスポリンやタクロリムスといった免疫抑制薬、血液浄化療法、IVIg が使用されてきたが、IVIg または血液浄化療法による症状の管理が困難な抗アセチルコリン受容体抗体陽性の全身型重症筋無力症に対し、補体 C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブ（静注）が保険適用となった。本剤の投与においては、髄膜炎菌感染症を

発症することがあるため、注意が必要である。

2. 運動ニューロン疾患

筋萎縮性側索硬化症（amyotrophic lateral sclerosis：ALS）に対しては、従来、「ALS の病勢進展の抑制」の効能で riluzole（経口）が用いられてきたが、フリーラジカル消去薬で神経細胞傷害抑制作用が想定されるエダラボン（静注）が「ALS の機能障害の進行抑制」の効能で保険適用となった。エダラボンについては、我が国において、早期の ALS 患者を対象とした臨床試験が実施され、改訂 ALS 機能評価尺度（ALS

functional rating scale-revised: ALSFRS-R) による投与前後の変化量比較にて、プラセボ群との間に有意な差をもって進行を抑制した¹⁾。点滴静注による治療であるが、運動障害の進行に伴って来院が困難になる場合もあるため、神経内科専門医と地域のかかりつけ医との連携が重要となる。

Werdnig-Hoffmann病やKugelberg-Welander病といった別名でも知られる脊髄性筋萎縮症は、SMN1 (survival motor neuron 1) 遺伝子変異によりSMN蛋白が欠乏して発症する常染色体劣性遺伝性疾患である。機能性SMN蛋白発現を増加させる核酸医薬として、SMN1 遺伝子の重複遺伝子であるSMN2 (survival motor neuron 2) mRNA (messenger ribonucleic acid) 前駆体を標的とするアンチセンスオリゴヌクレオチドであるヌシネルセン（髄注）が保険適用となった。これまで治療法がなかった脊髄性筋萎縮症の機能予後を改善する画期的治療であり、難治性疾患患者に大きな希望をもたらしている。

球脊髄性筋萎縮症 (spinal and bulbar muscular atrophy: SBMA) は、アンドロゲン受容体遺伝子エクソン1に存在するCAG繰り返し配列の異常伸長を原因遺伝子変異とする伴性劣性遺伝性疾患である。我が国におけるSBMAモデルマウスを用いた治療研究の成果をもとに臨床試験が実施され、LH-RH (luteinizing hormone-releasing hormone) アゴニストであるリュープロレリン酢酸塩（皮下注）が「SBMAの進行抑制」の効能で保険適用となった。本薬は精巣のテストステロン分泌を抑制し、変異アンドロゲン受容体の神経細胞核内への移行を阻害することが病態抑制機序として想定されている²⁾。

3. てんかん

新規抗てんかん薬のなかでは、二次性全般化発作を含む部分発作に適応があり、シナプス小胞蛋白SV2Aに結合し、神経伝達物質の放出を抑

制するというユニークな薬理作用を有する、レベチラセタムの単剤療法が承認された。また、レベチラセタムは静注用製剤も使用可能となり、経口的に服用できない症例においても利用範囲が拡大した。さらに、ペランパネルやラコサミドといった、従来薬とは異なる作用機序を有し、既存の抗てんかん薬における皮膚障害、肝機能障害、造血障害、催奇形性といった副作用や問題点を軽減できる薬剤が保険適用となった。これらの抗てんかん薬は忍容性や発作抑制効果が高く、近年注目されている高齢者における特発性てんかん症例にも使用しやすいため、治療選択肢が拡大している。

4. その他の疾患

コリンエステラーゼ阻害薬ドネペジルは、Alzheimer型認知症以外に、Lewy小体型認知症における認知症症状の進行抑制に対しても効能が追加された。これには、我が国で行われたLewy小体型認知症に対する臨床試験の結果がもととなっている³⁾。また、ロボットスーツとも呼ばれることのある、装着型の生体信号反応式運動機能（歩行機能）改善装置であるHAL®医療用下肢タイプが緩徐進行性の神経・筋疾患（計8疾患、表を参照）を対象として保険適用となり、リハビリテーション分野を中心に臨床使用されている。

おわりに

これまで神経難病と呼ばれてきた疾患においても、多くの治療が臨床適用されるようになった。今後もさらに有効性の高い根本的治療の開発を目指していくため、疾患の分子レベルの病態解明と優れた臨床研究の推進が必要であると考えられる。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：池田佳生；寄附金（富士フイルムRIファーマ）

文献

- 1) Edaravone (MCI-186) ALS 19 Study Group : Safety and efficacy of edaravone in well defined patients with amyotrophic lateral sclerosis : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol* 16 : 505-512, 2017.
- 2) Hashizume A, et al : Long-term treatment with leuporelin for spinal and bulbar muscular atrophy : natural history-controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 88 : 1026-1032, 2017.
- 3) Mori E, et al : Donepezil for dementia with Lewy bodies : a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Neurol* 72 : 41-52, 2012.