

## 8. 第3部：講演

### 【司会：林田】

第3部では、「神経疾患に対する免疫グロブリン療法」について御講演いただきます。

座長は、聖マリア病院輸血科大崎浩一先生にお願いいたします。それでは、大崎先生、お願いいたします。

### 【座長：大崎先生】

#### 聖マリア病院 輸血科 大崎 浩一

それでは第3部の講演を始めます。ここからは九州大学病院医学部神経内科学教室の緒方英紀先生を講師にお招きして、「神経疾患に対する免疫グロブリン療法」というテーマで講演いただきます。

今回このテーマを選んだ理由についてお話しいたします。今日の最初の挨拶で福岡県の佐野医監がお話しになられたように、近年、血漿分画製剤において免疫グロブリン製剤の使用量が非常に増加しています。その理由の1つが、神経疾患に対する免疫グロブリンの適応拡大に伴う使用量の増加です。免疫グロブリンが神経疾患に対してどのように作用するのか、どのような疾患に使われるのかを理解することが免疫グロブリン製剤の適正使用を進める上で非常に役立つと考えております。今回、このテーマに興味のある方がたくさんおられたと思いますが、今年の福岡県合同輸血療法委員会は参加希望が例年よりも50人ぐらい多くなっております。

それでは恒例によりまして、緒方先生のご略歴をご紹介します。緒方先生は福岡県北九州市小倉の出身でいらっしゃいます。2006年に金沢大学医学部を卒業なさって、その後、麻生飯塚病院で初期研修を受けておられます。そのまま麻生飯塚病院で後期研修もお受けになった後、2009年に九州大学医学部神経内科学教室に入局されました。その後は松山赤十字病院の神経内科でのご勤務、大学院を経て2016年から九州大学病院神経内科にご勤務され、2019年の2月からは九州大学医学部神経内科教室の講師としてご活躍でいらっしゃいます。

今回、神経疾患における免疫グロブリン療法についての講演をお願いするならどなたがよいだろうかと、九州大学

神経内科学教室の磯部教授にご相談したところ、それだったら緒方先生が適任だと即答をいただきました。緒方先生は神経疾患における免疫グロブリン療法のエキスパートでいらっしゃいますので、皆さまには本日のご講演でいろいろな知識を得ていただきたいと思います。

緒方先生、それではどうぞよろしくお願いいたします。

### 「神経疾患に対する免疫グロブリン療法」

#### 九州大学大学院医学研究院 神経内科学教室講師

#### 緒方 英紀

ご紹介ありがとうございます。九州大学神経内科の緒方と申します。私は「神経疾患に対する免疫グロブリン療法」というタイトルでお話をさせていただきます。

私自身は今ご紹介いただきましたような経緯でここにあります。大学院生の時に慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー（CIDP）に関する研究を行ないまして、こちらが私の学位論文になります。以後、免疫介在性ニューロパチー、CIDP や後述する自己免疫性ノドパチーを専門として診療と研究を行っております。

まず国内の免疫グロブリン製剤をめぐる現状についてお話させていただきます。皆さんご存じかと思いますが、本邦における免疫グロブリンの供給量はうなぎ上りです。令和3年は平成21年と比較しますと、1.89倍に増加しています。令和5年度は当初、需要見込みが250万本とピークを脱したかと思いましたが、追加輸入の結果、最終的に約270万本にまで上昇し、平成21年の1.97倍と過去最高を記録する見込みです。

免疫グロブリンは小児科領域では川崎病で使用されますが、免疫グロブリン量が足りないということで、日本小児科学会、日本川崎病学会から悲痛な声が上がっています。

令和4年度版血液事業報告 第5章「血液製剤の用途」には、大規模医療機関を中心に使用量が増加している、免疫グロブリン製剤は約50%が神経内科領域で使用され、次に小児科、血液内科が続くと記載されています。疾患としては、免疫性血小板減少症（ITP）、CIDP、重症筋無力症、多発性筋炎などで使用量が増加傾向にあります。今後、更に使用量が増加する可能

性があり、免疫グロブリンの10%製剤および皮下注製剤の使用状況について把握する必要があるということです。私はこの全てに該当し、国内の免疫グロブリンをめぐる現状を引き起こしたA級戦犯じゃないかという気もしますが、ここでは神経疾患に対する免疫グロブリン療法についてお話ししたいと思います。

神経内科領域では6疾患が静注用免疫グロブリン製剤の適応を取得しています。特に神経筋疾患といわれる領域で免疫グロブリンが使用されています。

6疾患のうち、5疾患は指定難病になっています。IVIGは非常に高価な薬剤でもありますが、指定難病であるため、患者さんは経済的負担を押さえつつ治療を受けることができます。令和4年度の指定難病の受給者証所持者数を確認しますと、CIDPは約5,000人、皮膚筋炎・多発筋炎は2万6,000人、重症筋無力症も同じく2万6,000人ほどいらっしゃいます。好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)は患者数が平成27年からうなぎ上りに増加しており、現在6,700人ほどいらっしゃいます。多発性硬化症や神経脊髄炎の患者さんは2万3,000人という状況です。CIDPの患者数は他疾患と比較して少ないと言えますが、免疫グロブリンを維持療法に使用しますので、使用量が多くなっているのだと思います。

続いて、免疫グロブリンを使用する神経疾患についてお話をしていきたいと思います。それぞれがどのような病気なのか、免疫グロブリンがどのように使われているか、どういう位置づけで使用されるのかについて大まかに理解していただければと思います。

まず、CIDPですが、皆さんはこの病名を聞かれたことはありますか？実際にどのような病気かなかなか想像がつかないのではないかと思います。慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチーは読んで字のごとく、8週間以上慢性に経過経過する疾患で、主症状は末梢神経障害に起因する四肢の筋力低下と感覚障害です。そして病態は自己免疫機序が関与しています。脱髄についてですが、こちらに模式図を示していますが、末梢神経は細胞体からシグナルを伝達するための軸索を伸ばしています。太い神経では、シュワン細胞が作る髄鞘と呼ばれる被覆材が軸索

を取り囲んでいます。髄鞘が絶縁体の役割を担い、結果としてシグナル伝達のスピードが上昇します。脱髄とはこのシュワン細胞が作っている髄鞘が壊れてはがれてしまう状態のことを指します。脱髄により神経のシグナル伝達がうまくいかなくなると、しびれであったり、筋力低下が引き起こされます。

末梢神経を機能の面から運動神経と感覚神経、自律神経の3種類に分けられます。自律神経はほとんどが無髄神経で髄鞘を持っていませんので、CIDPでは運動・感覚に関わる症状が主となります。

CIDPは単一の疾患ではなくて症候群のような捉え方をされています。病因の異なる病気が合わさってCIDPを形成していると言われていています。実は診断に決定的に寄与するバイオマーカーが存在しません。ですので診断は、2〜3カ月続く慢性経過の手足の筋力低下と感覚障害がある病歴、神経学的診察から得られる所見がとても重要になります。脱髄はどのように確認するかというと、末梢神経の伝導検査を行います。これは実際に神経に電気刺激を与えて、筋肉が収縮するまでの時間を測定し、神経伝達速度が遅れていないか、つまり脱髄がないかを確認します。

前述のように確定診断に決定的に寄与するバイオマーカーがありませんので、診断の前には似て非なる病気、末梢神経障害をきたすその他の疾患を除外する必要があります。

九州大学ではどのくらいCIDPの患者さんを見ているかということですが、2023年に受診された患者さんをチェックしたところ、合計64名おられました。これは国内ではかなり多いと思います。一般的な病院でCIDPの患者さんに遭遇して治療するという事は、比較的稀なケースだと思います。神経内科専門医でもそれほど多くの症例を経験しているわけではないというのが現状かと思います。多巣性運動ニューロパチーというのはCIDPの親戚みたいな疾患ですが、こちらは更に少ないです。新規に診断するCIDP症例は、九州大学で年間4名ぐらいになります。決して頻度が高い疾患ではないということがお分かりいただければと思います。

一方で、当科における入院患者の中でCIDPの患者

さんがどのぐらいの比率を占めているのかと言いますと、疾患別で調査すると免疫介在性・炎症性ニューロパチーは3番目に入ってきます。もう少し前に遡ると、1番多かった年もありました。再発・増悪に対し、免疫グロブリンを含む免疫治療を必要とする患者さんが多いことを示す結果と言えます。最近では免疫グロブリンの皮下注製剤が上市され、自宅で免疫グロブリンを投与する患者さんが増加したため入院加療を要する症例は減っているのかもしれない。

CIDP に対する治療は免疫グロブリンだけかというところではなく副腎皮質ステロイド、血漿浄化療法も免疫グロブリンと同等の効果があると言われています。血漿浄化療法は患者のみならず医療従事者の負担が大きいため施行可能な施設は限られています。そのため第1選択は免疫グロブリンか副腎皮質ステロイドになります。CIDP は元々、副腎皮質ステロイドに対して効果を示すニューロパチーということで自己免疫機序が疑われました。副腎皮質ステロイドは副作用が多いため、代替薬として免疫グロブリン療法が候補となり、その有効性が示されていきました。大きな転換点となったのが2008年に発表されたICEスタディです。このランダム化比較試験では、患者さんの症状が悪化する前からIVIGを繰り返すことの有効性が証明され、IVIGの維持療法の概念が一気に広まりました。本邦でもIVIGの維持療法の有効性が検証され、有効であることが示されました。

2018年には、PATHスタディの結果が公表され、点滴静注と同じく皮下投与でも免疫グロブリンの有効性が示されました。本試験には本邦も患者も組み入れられており、2019年に保険適応となりました。最近では、維持療法の患者さんは皮下注射製剤に移行しつつあります。

CIDPの第1選択薬が3種類あると述べましたが、前述のとおりCIDPは1つの疾患ではないので、ある患者さんにはIVIGが効くけれども、別の患者さんは効果がないということも起こり得ます。ですのでCIDPと診断された場合には、まずは寛解導入療法として副腎皮質ステロイドかIVIGを投与し、効果が得られた場合にはその薬剤を継続することになります。最初の薬剤で効果が得られない場合には、別の第1選択薬にスイッチして、効果がある

か確認します。

難治例に対してはその他の免疫抑制剤を使用することもありますが、これは稀なケースとなります。

治療効果が得られた後に再発した場合は維持療法お検討・移行していく、というのがCIDP診療の流れになっています。

免疫グロブリンの使用の実際についてですが、導入療法では合計2g/kgを5日間で投与する方法が標準的です。中には1クール目だけは効果が得られない患者さんもおられますので、2もしくは3回まで繰り返し投与することはあります。

維持療法は導入療法で免疫グロブリンの効果が確認できた患者さんが対象となります。点滴静注の場合は3週間ごとに1g/kgを使用するのが標準的な使用方法ですので、かなりの投与量になります。皮下注射の場合は、0.2~0.4g/kgを週に1度投与します。0.4g/kg使用すると点滴静注での投与量よりも多くなります。

免疫グロブリンがCIDPに対して有効であることは臨床試験で実証されているのですが、作用機序がよく分かっていないというのが問題点です。ガイドラインには想定される機序が色々と記載されていますが、いずれも決定打に欠ける状況です。

それでは免疫グロブリンから少し離れて、副腎皮質ステロイドについて言及します。実は最良のレジメンというのは定まっていません。安価な薬剤であり、新たな臨床試験も行われにくい状況です。ガイドラインには、経口のプレドニゾンを60mg/日から始めて約4週間投与した後に数ヶ月かけて漸減していく、ステロイドパルス療法を6か月間繰り返すなど、大量のステロイドを使用する投与方法が紹介されています。ステロイドは重大な副作用を引き起こす可能性がありますので、このような治療は患者・医療者双方がリスクを背負った上で行うこととなります。

ガイドラインを作成したタスクフォースは免疫グロブリンと副腎皮質ステロイドには同等の効果があるため、どちらか一方を強く推奨するということはありません。したがって、副腎皮質ステロイドばかり使用している使っている国もある一方で、先進国を中心として、免疫グロブリンを第一に使用する国もあります。

副腎皮膚ステロイドは副作用が多い一方で圧倒的に安価です。免疫グロブリンは副作用が比較的少ないですが、高額で希少性も高いです。両者のメリット、デメリットを考慮しつつ脳神経内科医は判断をしなければなりません。実際、日本では多くの神経内科医は副腎皮質ステロイドによるリスクをできる限り避け、免疫グロブリンから使用することが多いと思います。そして、免疫グロブリンを使用して効果があれば、これを継続していかうと考える神経内科医がほとんどではないかと思ひますし、私もそのようにしています。

本邦では CIDP の維持療法として免疫グロブリンの点滴静注が使用可能となった 2016 年から同薬の使用量が明らかに増加しています。2019 年の 3 月には、皮下注製剤が使用可能となり、以後海外製剤の輸入量が劇的に増加しています。

九州大学脳神経内科での維持療法の導入状況ですが、2023 年 9 月時点では皮下注製剤の維持療法を 9 名に行っており、点滴静注の維持療法を 1 名行っています。そして治験の方を加えると約 60 名の CIDP 患者さんのうち、約 5 分の 1 に免疫グロブリンを用いた維持療法を行っているということになります。その他、増悪時に再導入療法を行う患者さんがおられます。

当院で皮下注製剤の導入を行った 11 例の最終受診時の投与量を見てみると、初期投与量よりも減った患者さん、増えた患者さん、変化のない患者さんの割合は概ね 1 対 1 対 1 に分かれていました。11 例中 8 例の患者さんは皮下注製剤を継続していました。適正投与という点から、私自身は少し反省するところがありまして、もっと積極的に投与量を減らしていく、中止を模索していく必要があると考えております。

免疫グロブリンの使用量を削減する試みを少しお話したいと思ひます。先ほど CIDP には診断のためのバイオマーカーがないという話をしましたが、実は過去 10 年で CIDP の中の約 10%に、有髄神経繊維に存在する分子に対する自己抗体が陽性となる一群が存在することが分かってきました。

重要な点として、これらの自己抗体が陽性となる一群に対しては免疫グロブリンの効果が乏しいということが明らか

にされています。自己抗体が陽性となる症例は少ないですが、こういった患者さんを免疫グロブリンの治療対象から除くことによって、より効果が期待される患者さんに振り分けることが可能になります。実は、自己抗体が陽性となる一群は治療方針などが異なるため、2021 年の CIDP 診療ガイドラインの改定の際に CIDP から独立し、自己免疫性ノドパチーという新しい疾患概念が提唱されるに至りました。

免疫グロブリンの維持療法をいつ中止するべきかということも議論されており、免疫グロブリンをやめても CIDP が増悪、再発しなかった割合は 14~62%であったという報告があります。これは免疫グロブリンを投与しなくても良かった患者さんが少なからずいることを意味しています。オランダでは、IVIG の継続群と漸減中止群を比較して、漸減中止の非劣勢を証明しようとする臨床試験が行われました。再発した患者さんに対しては点滴静注の免疫グロブリンによる再導入療法を行うプロトコルになっています。結果、漸減中止の非劣勢は証明はされませんでした。再発の割合を見てみると免疫グロブリンを漸減中止した患者さんでも、41%は半年の観察期間では再発を認めませんでした。その後 52 週間さらに経過をフォローアップしても 28%は試験終了時まで安定していました。そう考えると約 30%は長期間免疫グロブリンを投与しなくても良い人ということになります。不必要な免疫グロブリンを投与し続けている可能性があることを示唆する重要な研究だと思います。さらに、その後、増悪した際に再導入療法を行った場合、94%は臨床的に改善していました。以上より、今後は積極的に免疫グロブリンの中止を試みて、増悪した場合は、適切に再導入療法を行う方法が主流になってくるかもしれません。

診療ガイドラインにも免疫グロブリンの減量、もしくは投与間隔の延長について言及されていますので、私たち日本の脳神経内科医も免疫グロブリンの適正な使用を心がける必要があります。

続いて、ギラン・バレー症候群についてお話します。この病気は CIDP よりも馴染みが深いんじゃないかと思ひます。先ほど CIDP は慢性経過という話をしましたが、ギラン・バレー症候群は急性の経過を辿る免疫介在性二

ユーロパチーと定義されます。従って、CIDP の場合は 8 週間以上慢性に経過経過する一方で、ギラン・バレー症候群は 4 週間以内にピークを迎えて、改善に向かっていきます。重篤な患者さんは呼吸筋が麻痺して人工呼吸器を必要とする患者さんもいますので、適切な診断および治療は重要です。ギラン・バレー症候群に対しては、CIDP とは異なりステロイドは使用せず、免疫グロブリンを使用することが標準治療となっています。

以前は、重症の方には IVIG を繰り返し投与することもあったのですが、最近公開された国際診療ガイドラインでは、2クール目の IVIG は効果がなく、むしろ副作用を増加させるということが分かってきました。日本でも今後は 2クール目の IVIG は推奨されなくなると思います。これは免疫グロブリンの、適正使用につながると考えています。

次に、重症筋無力症についてお話をさせていただきます。令和 4 年度の指定難病の受給者証所持者数は CIDP では約 5000 人でしたが、重症筋無力症は 2 万 6,000 人ということで、約 5 倍の患者さんがおられます。重症筋無力症がどのような病気か説明させていただきます。シグナル伝達が神経から筋に伝わる機序ですが、電気シグナルが軸索を伝わり、神経筋接合部に到達すると神経終末よりアセチルコリンという化学物質が排出され、それが筋側に存在するアセチルコリン受容体に結合することによって筋肉が収縮します。重症筋無力症は、筋側に存在するアセチルコリン受容体などに対する自己抗体が産生され、神経筋接合部でのシグナル伝達がうまくいかなくなることで発症します。2022 年現在、アセチルコリン受容体抗体に加え、抗筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の病的意義が確立されています。前述の CIDP と比べると、重症筋無力症はより深く病態機序がより深く明らかになっている病気だと言えます。アセチルコリン受容体抗体の場合、自己抗体が受容体に結合すると、補体が活性化をされ炎症を引き起こされるため、神経筋接合部がボロボロになっていきます。

重症筋無力症ではどのような症状を呈するのかといいますと、眼瞼が下垂したり、しゃべりづらくなったり、呼吸がしづらくなったり、手足が動かしづらくなったりします。朝起きた時はすごく調子がいいけれども、夕方になるに従って

調子が悪くなるという症状の日内変動点は非常に特徴的だと思います。診断のためには、アセチルコリン受容体抗体であったり、MuSK 抗体が陽性になることが非常に重要です。

重症筋無力症の治療はガイドラインではどのようになっているのか、免疫グロブリンはどのように位置づけられているかについて説明します。重症筋無力症は目にだけ症状が出る人と全身に症状が出る人の大きく 2 つに分かれますが、ここでは主に全身型についてお話をしていきたいと思います。以前は全身型の重症筋無力症に対しては副腎皮質ステロイドを少量から経口で開始し、ゆっくりと増量、維持した後に漸減していく方法が通常でした。しかし、副作用、効果発現までの期間の問題などもございましたので、最近は副腎皮質ステロイドに加え、即効性のある薬剤を想起に投与していく方法 (Early fast-acting treatment strategy) が推奨されるようになってきました。

経口の副腎皮質ステロイド以外の即効性のある薬剤として、ステロイドパルス療法、免疫グロブリン、血漿交換療法などが挙げられます。したがって、重症筋無力症に対する免疫グロブリンの使用量は増えているのではないかと思います。また、後述しますが最近では分子標的治療薬も出てきています。

CIDP に対しては海外製剤を使用可能ですが、重症筋無力症に対して適応を有する免疫グロブリンは全て国内産です。そのため、昨今の免疫グロブリン製剤の不足の影響を大きく受けています。こちらは某大学の脳神経内科のホームページからお借りした内容ですが、現在フォローアップ中の患者さんだけで手一杯で新規の重症筋無力症患者さんの受け入れる余力がないという悲痛な声を挙げておられます。大量の免疫グロブリンを処方している立場でありながら訴えるのは気が引けるのですが、神経内科としても非常に逼迫した状況に至っていると言えます。

現状を打開するべく、重症筋無力症に対して免疫グロブリンの代替と成り得る新薬が上市されていますので 2 つほど紹介したいと思います。

まず、抗補体モノクローナル抗体製剤です。前述のように重症筋無力症では自己抗体がアセチルコリン受容体

に結合した自己抗体が補体を活性化することによって炎症が惹起されます。そこで、補体の作用を抑制し炎症を抑える目的でエクリズマブ、ラブリズマブが開発されました。これらの薬剤は重症筋無力症の悪化・進行を抑える効果が臨床試験で確認され、保険適用となり使用が増加しています。

もう一つは胎児性 Fc 受容体 (FcRn) 阻害剤という大変興味深い機序の新薬です。どういう薬かという、結論を先に述べると血中の IgG を低下させます。FcRn 阻害剤を投与すると、IgG1 から IgG4 までいずれのサブクラスも 70%~75%低下します。作用機序についてですが、FcRn は血管の内皮細胞に存在し、IgG のリサイクリングに関与しています。つまり、FcRn に結合した IgG は細胞内での分解を免れ、そのまま IgG としてリサイクリングされます。一方、FcRn に結合していない IgG は血管内皮細胞に取り込まれて分解されます。したがって、FcRn 阻害剤により FcRn が機能しなくなると、IgG の分解が進んでしまい、結果的に IgG が低下します。IgG 中に含まれるアセチルコリン受容体抗体などの自己抗体も低下することによって病勢を抑えることが可能になります。方法は異なりますが、血漿交換に類似した効果をもたらすと言えます。

FcRn 阻害剤は重症筋無力症だけでなく、CIDP にも効果があることが大規模臨床試験で示されました。2023 年の 7 月に結果が公表されましたが、その際には製造元の Argenx の株価も急騰しております。同薬剤に対する期待が視覚化された瞬間でした。

続いて、多発性筋炎、皮膚筋炎に移りたいと思います。こちらは神経ではなく、筋肉および皮膚に炎症を起こす自己免疫疾患です。顔や手に特徴的な皮疹を起こしたり、炎症細胞が浸潤し筋肉に萎縮してしまっているような病理像を呈したりします。

実際、多発性筋炎、皮膚筋炎でも多くの自己抗体が明らかになっておりまして、ARS 抗体、MDA5 抗体が TIF-1γ 抗体などが挙げられます。先日亡くなられたある芸能人の方は MDA5 抗体が陽性であったと報道されています。MDA5 抗体陽性の皮膚筋炎では重度の間質性肺炎を起こすことが分かっておりますので、間質性肺炎

が急速に進行したのではないかと推察しているところです。

これまで皮膚筋炎に対する、免疫グロブリンの臨床試験は小規模のものばかりだったのですが、2022 年に活動性の皮膚筋炎の患者を対象としたプラセボ対照試験の結果が『The New England Journal of Medicine』に掲載されました。試験の概要についてですが、95 例を実薬群とプラセボ群に割り付けて 4 週ごとに治験薬を 16 週間投与した後に、臨床的に改善した割合を主要評価項目として実薬群とプラセボ群を比較したところ、実薬群で臨床的に改善した割合が有意に高かったことが示されました。これで自信を持って免疫グロブリンを使えるということになったと思います。皮膚筋炎の患者さんも 2 万 5,000 人ほどおられますので、この論文は免疫グロブリンの使用量が増加する一因になっているかもしれません。一方、本試験では、プラセボ群においても 44%は臨床的に改善したという結果でもありましたので、実際の効果については慎重に判断する必要がある結果かなとも思っております。

続いて EGPA という血管炎についてお話しします。血管炎に関しては、大血管炎、中血管炎、小血管炎など障害される血管の種類によって分類がなされていますが、IVIG の適用が通っている EGPA は抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎と呼ばれ主に小血管を障害します。

EGPA は以前はチャージ・ストラウス症候群と呼ばれていました。喘息の既往など好酸球性の炎症を背景に有している患者さんで血管炎を起こすことが特徴と言われていました。先ほど ANCA 関連血管炎と言いましたが、約半数弱の患者さんで MPO-ANCAと言われているバイオマーカーが陽性となります。肺や心臓、皮膚などに加え、血管炎に伴う末梢神経障害を起こすのが EGPA という病気になります。

免疫グロブリンが EGPA 治療においてどの位置にあるかというと、メインの治療ではなく、末梢神経に障害があった場合に使用することが推奨されています。メインの治療は副腎皮質ステロイド、シクロフォスファミドであり、最近では抗 IL-5 抗体製剤であるメポリズマブも効果があることが分かっています。EGPA による末梢神経障害に対する免疫

グロブリンの効果は、本邦における比較的小規模の治験で効果が確認された結果、承認されています。Up To Date を見てみると「LESS COMMON THERAPIES」の項に記載されていますので、EGPA の主要な治療法ではないということが言えます。

最後に、視神経炎についてお話をします。視神経炎は、様々な病因で発症します。頻度が高い疾患として多発性硬化症と呼ばれる中枢神経系の脱髄性疾患や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）が挙げられます。また血液や脳脊髄液中でミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体が陽性となる病気でも視神経炎をよく起こすことが分かってきています。また、原因が特定できない特発性視神経炎もあります。その他、視神経を障害するものとして、感染症、中毒疾患などがあります。免疫グロブリンは視神経炎に対して適応がありますが、原則としてアクアポリン 4（AQP4）抗体が陽性となる NMOSD の患者さんに使用することが推奨されています。

視神経炎の患者さんにはまずステロイドパルス療法を行い、効果が乏しければ、血漿交換を行うことが多いと思います。治験で有効性が示されたため、適応取得に至ったわけですが、免疫グロブリンは第一選択ではありません。従って、約 2 万 6,000 人の患者さんが多発性硬化症、神経脊髄炎の指定難病の受給者証を所持しておられますけれども、免疫グロブリンを使用するタイミングは限定されると思います。

結語になります。免疫グロブリンは神経内科領域で必要不可欠な治療法の一つでありまして、私達脳神経内科医はこれだけ逼迫しているという状況でありながら、使用せざるを得ない状況があることも事実です。一方で、人から採取された血液を原料とする性質上、適正使用を推進する必要があります。治療反応性を予想するバイオマーカーの開発、適正使用のためのエビデンスの構築、そして代替薬の開発などが重要になると考えております。

以上になります。ご清聴ありがとうございました。

#### 【座長：大崎先生】

緒方先生、神経疾患に対する免疫グロブリン療法について、広く、そして大変分かりやすくご解説くださいまして、ありがとうございました。せっかくなので少し質問をお受けしてもよろしいですか。

それでは会場の方からご質問ございましたら、エキスパートの先生のお話が聞ける貴重な機会ですので、ぜひどうぞ。

#### 【質問：会場 A】

深堀と申します。貴重なご講演ありがとうございます。

輸血検査室でグロブリン製剤を 4 年前から管理したのですが、供給の面を含めて、質問がありまして、貴重な原料血漿から製造される兼ね合いで製剤種はメーカーさんで制限されていると聞くんのですが、液状と粉末状がありますが、先生的には安定供給された場合に液状のほうをメインに使いたいのか、粉末状を使いたいのかというのがあれば、教えていただけないでしょうか？

#### 【演者：緒方先生】

ありがとうございます。免疫グロブリンをオーダーするのは医師ですが、実際に投与するのは看護師さんの場合がほとんどだと思います。現場では、液状製剤の方が手間が少ないという点で使いやすいと聞いています。

#### 【質問：会場 A】

やっぱり液状の方が粉末状のミキシングやナトリウム負荷とかその辺も考えた時によいのでしょうか。液状製剤が安定供給されたらメインを液状に使いたいということをお考えはありますか？

#### 【演者：緒方先生】

私自身は、そこまで重要視していなかった部分なのですが、投与のしやすさを考慮すると、最近は液状のものが多くなってるのと感じています。

#### 【質問：会場 A】

ありがとうございます。

**【座長：大崎先生】**

あとお一人、どなたか質問ございましたらお受けしたいと思いますが、いかがでしょうか？

それでは私からも 1 つお尋ねしてよろしいですか？ 基本的には、治療というのは今後より疾患特異的な方向にいくだろうと先生も最後にお話しされました。今後さらに病態・機序に即した薬が使われていくようになると思うんですが、逆に他の神経疾患に対して、免疫グロブリン療法の適応が拡大される可能性はないでしょうか。何か臨床試験が行われていて、こういった疾患にも使われるかもしれないという情報はありますか。

**【演者：緒方先生】**

CIDP に対して免疫グロブリンは更なる需要が予想されているため、複数の企業が供給量を増やしたり、CIDP の適応を取得したりする流れがあると思います。他の疾患に対しては、昨今は分子標的療法などより特異的な治療法が普及してきていると思います。

**【座長：大崎先生】**

分かりました。もし適応がさらに広がるということになると、供給側からするとドキッとする情報だと思うんですが、それははないということでした。

それではこれで緒方先生のご講演を終わりたいと思います。皆さま緒方先生にもう一度拍手をお願いいたします。

**【司会：林田】**

それでは、これで第 3 部を終了させていただきます。

緒方先生、大崎先生ありがとうございました。

**9. 閉会挨拶**

**【司会：林田】**

以上で本日の講演は終了させていただきます。

本日は、長時間にわたり座長を務めていただきました先生方、ならびに講演いただきました先生方、誠にありがとうございました。

また、関係医療機関の皆様にも多数御出席いただき、非常に有意義な委員会が開催できましたこと、誠にありがとうございました。

これをもちまして、第 27 回福岡県合同輸血療法委員会を閉会させていただきます。