

1. 多発性硬化症/視神経脊髄炎の診療ガイドラインと リハビリテーション自験例

多発性硬化症／視神経脊髄炎の
診療ガイドラインと
リハビリテーション自験例

広島市立リハビリテーション病院
脳神経内科 池田 順子

多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病13）

多発性硬化症
(Multiple Sclerosis : MS)

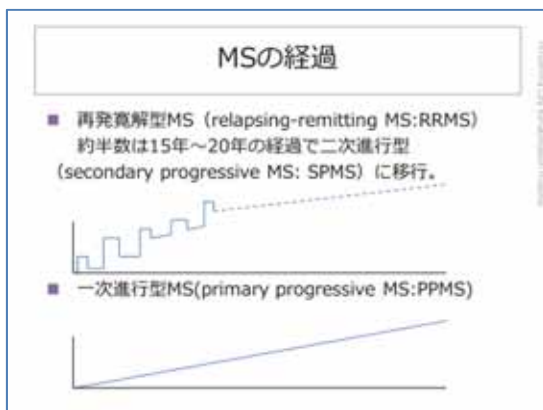
中枢神経系の慢性脱髄性炎症疾患
時間的・空間的に病変が多発
他疾患を否定することで診断確定
有病率 10人／10万人

MSの特徴

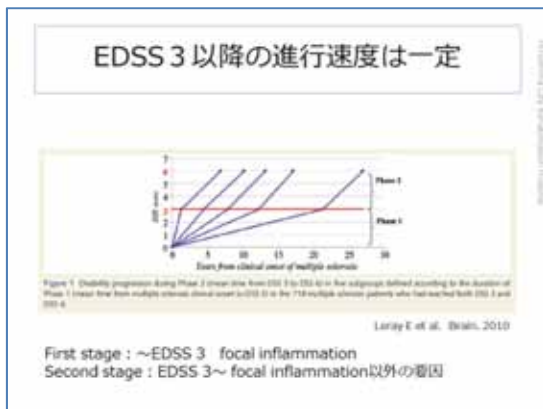
- 女性が多い（男女比 1:2.4）
- 平均発症年齢 30歳前後
- 筋疲労性があり持久性が低い
- 体温の上昇に伴い一時的に神経障害が悪化（Uhthoff現象）
- 有痛性強直性痙攣（運動で誘発される）
- 潜在的な高次脳機能障害

[illegible]

— 31 —

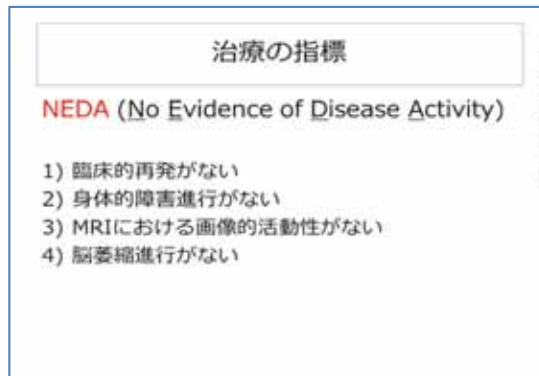


MS の経過は、再発寛解型 MS と一次進行型 MS に分けられます。再発寛解型のうち約半数は、15 年から 20 年の経過で二次進行型に移行するといわれています。MS は発作時に悪化するととらえられがちですが、安定して見えるときも障害が進行していくような神経変性疾患の側面も持っています。リハを行う上でその認識は重要と思われます。



障害度の進行は、EDSS 3 に至るまでは症例によりその速度には差がありますが、3 以降はほぼ一定の速度で進んでいくことが分かっています。EDSS 3 までは局所の炎症、3 以降は髄鞘の再生不良や軸索障害、変性などの機序が考えられています。中央値では 17 年で杖歩行、24 年で車椅子が必要になるといわれ、歩行が難しくなってくるとリハが介入する患者

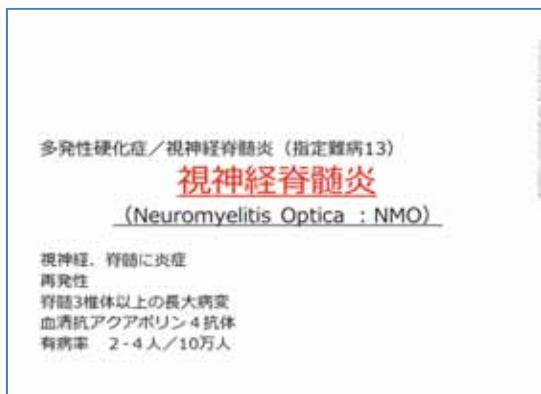
が多くなってきます。



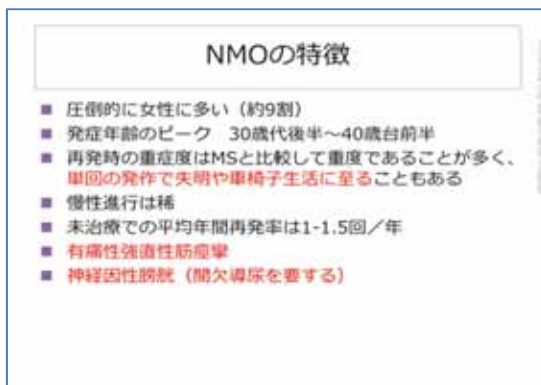
最適な MS の治療指標として NEDA が提唱されています。ここに挙げるような NEDA 4 といわれる状態を維持することが求められています。

MSの病態修飾薬(DMDs)		
一般名	投与方法	効能・効果
IFN-β-1b	皮下注射	MSの再発予防及び進行抑制。
IFN-β-1a	筋肉注射	MSの再発予防 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立していない)
フィンゴリモド	内服	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制。 (進行型MSに対する有効性は確立していない。一次進行型MSに対する身体的障害の進行抑制は示されなかった)
ナタリズマブ	点滴静注	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制。 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立されていない)
グラナマラー・オクテバ	皮下注射	MSの再発予防 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立していない)
フマル酸シメチル	内服	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立されていない)

Disease-modifying drugs、DMDs を使用することで NEDA を達成して長期予後の改善が期待できるようになってきました。ただ、インターフェロンで NEDA は約 2～3 割、それからフィンゴリモドやナタリズマブでも 3～4 割程度しか達成率がなく、多くの患者は障害が進行していきます。本邦で使用可能な薬剤を挙げています。これらの薬剤を使用しながらリハを行うことが多いので、薬剤の特徴を知っておく必要があります。例えばインターフェロン注射後のインフルエンザ様症状や倦怠感がリハに影響を与える可能性があります。



次に視神経脊髄炎、NMO について述べます。これは重度の視神経炎や横断性脊髄炎を特徴とする中枢神経の炎症性疾患です。従来、視神経脊髄型多発性硬化症と呼んでいた患者の多くが NMO といわれます。抗 AQP4 抗体は NMO に特異的なバイオマーカーであり、病原性を有し、補体、免疫細胞などとともにアストロサイトを障害します。

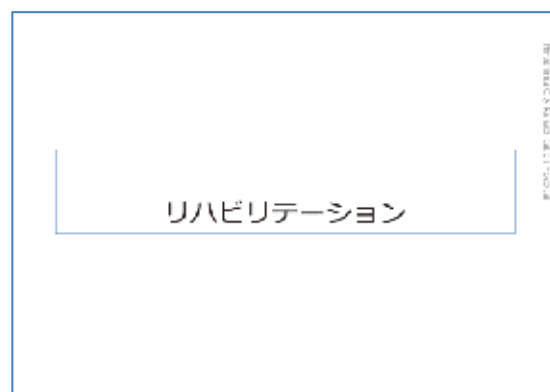


NMO は 9 割が女性で、発症年齢の平均は 40 歳前後です。再発時の重症度は MS と比較して重度であることが多く、単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもあります。リハビリに際して有痛性強直性筋痙攣が阻害因子となることをしばしば経験します。

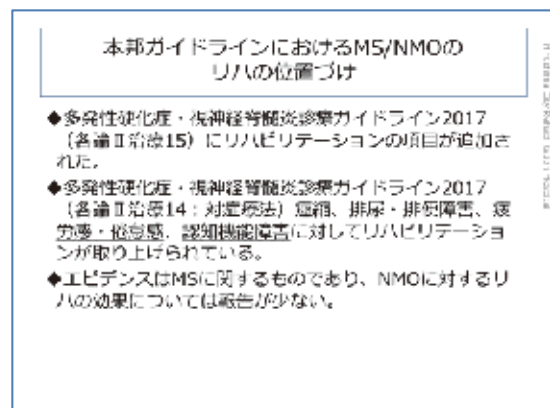
NMOの病態修飾薬(DMDs)		
一般名	投与方法	用法
prednisolone	内服	2.5-20mg維持量で年間再発率が抑制される
azathioprine	内服	PSLと併用で年間再発率が低下
tacrolimus	内服	再発抑制に有効
Cyclosporine A	内服	Azathioprineと同等の効果
ミコフェノール酸モフェテル	内服	PSLと併用で年間再発率が低下

※ いずれも保険適応はない

NMO の DMDs は副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制剤を使用します。リハビリテーションに際しては免疫抑制に伴う感染症に対する注意が必要です。



ここからリハビリテーションの話に移りたいと思います。

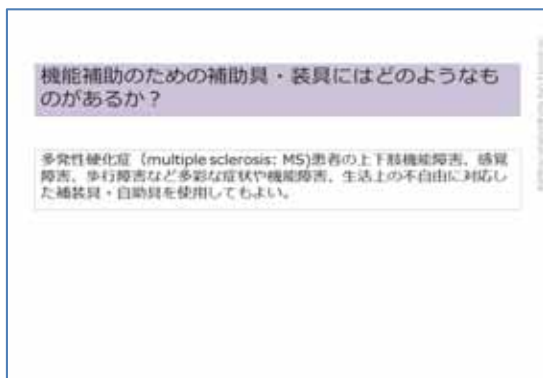


今年刊行された『多発性硬化症・視神経脊髄炎ガイドライン 2017』には、リハの項目が初めて追加されました。さらに痙

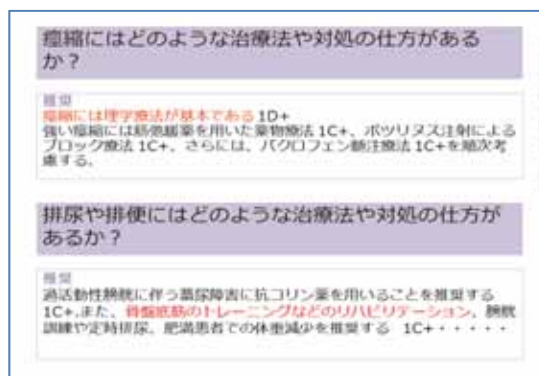
縮、排尿・排便障害、疲労感・倦怠感、認知機能障害に対してリハビリテーションが取り上げられています。リハに関するエビデンスは MS に関するものであり、NMO に対するリハの効果については報告が少ないのが現状です。



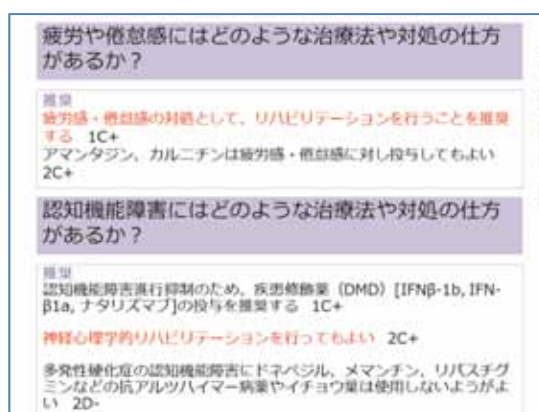
リハビリテーションはどのようなものがあり、どのように進めていくかについては、MSに対して包括的なリハビリテーションが必要であると記されています。EDSS 6 までは中等度の強度までの運動療法、6.5 以上は低強度の運動療法を検討する、とあります。



「機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？」では、多発性硬化症患者の上下肢機能障害、感覚障害、歩行障害など多彩な症状や機能障害、生活上の不自由に対応した補装具・自助具を使用してもよい、とあります。



痙縮には理学療法が基本であり、排尿障害に対する骨盤底筋のトレーニングも治療法の一つとして推奨されています。



疲労感、倦怠感の対処としてリハを行うことが推奨されています。持久力訓練やヨガ、スポーツクライミングなどの運動が疲労に有効であったとの報告があります。MSの認知機能障害は記憶、学習障害、情報処理速度低下がよく見られますが、リハが有効であると報告されています。

名前	年頃	価格帯	概要
PostgreSQL	1989	99	3.5年くらい前から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
PostgreSQL	1987	99	オープンソースのデータベース。2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
Microsoft SQL Server	2000	79	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
MySQL	2000	111	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
Microsoft SQL Server	2000	109	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
MySQL	2000	40	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
Microsoft SQL Server	2000	123	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
MySQL	2000	126	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
Microsoft SQL Server	2000	100	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。
MySQL	2000	34	2000年頃から開発が始まり2011年7月、1.0版の発表。OpenDB、MySQL、Microsoft SQL Server、Oracle、Informatica、IBM DB2などと同等、人気が高まっている。オープンソース。高品質のデータベース。

Cochrane Database Syst Rev 2007

2007 年にコクランレビューにまとめられた MS の多職種リハに関する RCT は、再発寛解型、進行型のいずれにおいても、入院、外来ともにリハを行った群で FIM の改善や QOL の改善が有意に認められています。ただ、MS のリハは RCT の評価項目が統一されていないため比較が難しいといった指摘もあります。

コクランレビュー

MS神経心理学的リハ

Outcomes	Relative effect	No. of participants (95% CI)	Quality of the evidence
Attention	SMD 0.06 (95% CI 0.1-0.23) P = 0.46	573 (5 studies)	low
Information processing (speed)	SMD 0.15 (95% CI -0.33 to 0.62), P = 0.55	176 (4 studies)	very low
Memory span	SMD 0.54 (95% CI 0.2 to 0.88), P = 0.002	150 (7 studies)	low
Working memory	SMD 0.33 (95% CI 0.00 to 0.67), P = 0.006	268 (3 studies)	very low
Immediate verbal memory	SMD 0.2 (95% CI -0.02 to 0.41), P = 0.08	300 (4 studies)	low
Executive functions	SMD 0.35 (95% CI -0.03 to 0.73), P = 0.02	112 (2 studies)	very low
Depression	SMD 0.36 (95% CI -0.33 to 0.75), P = 0.29	196 (5 studies)	very low

Cochrane Database Syst Rev, 2014

神経心理学的リハのレビューでは、メモリスパンやワーキングメモリの改善が得られると報告されています。認知トレーニングを組み合わせると、注意や即時言語記憶、遅延再生の改善も認められるといわれています。

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院の包括的な多職種リハは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

- 6週間の多職種外来リハはFIM評価での障害の改善をもたらす (PPMS、SPMS、EDSS 4.0-8.0) (1 Class II study)
- データ不十分のため以下に対する効果について判断できない
 - 外来リハの自己有効性、歩行、うつ、HRQLに対する効果
 - 入院での包括的な多職種リハ
 - 3週間の入院リハ

2015 年の American Academy of Neurology に MS リハのシステマティックレビューがあります。高いエビデンスとして、進行型 MS に対する多職種リハが FIM を改善させるとあります。

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院PT、身体訓練、身体運動プログラムは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

- 自宅または外来PT8週間は5メートル以上歩行できるMS患者のバランス、障害、歩行改善に効果的 (1 Class I study)
- 3週入院の運動に続いて自宅での運動15週はRRMS、PPMSの障害を改善する (EDSS 3.0-6.5) (1 Class II study)
- 3週の運動感覚バランス訓練、運動バランス訓練は静的、動的バランスを改善する (RRMS、SPMS、PPMS) (1 Class II study)

また身体運動がバランスや歩行障害の改善に効果的であるとも書かれています。

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院PT、身体訓練、身体運動プログラムは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

- 以下に効果についてはデータ不十分で判断できない
 - 自宅PT、外来運動プログラムと自宅運動の長期効果
 - レジスタンストレーニング
 - 下肢レジスタンストレーニング
 - エルゴメーターとバランス運動、3週間の入院に続く23週の自宅運動プログラム
 - 短期間 (3-15週) の有酸素運動プログラム
 - RAGT
 - 集団運動療法
 - 個人の運動リハビリプログラム、集団健康介入

さまざまな運動プログラムがなされていますが、これらについてはデータ不十分で判断できないと書いてあります。

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

他の特別な治療法は機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

- 6週間の自宅での呼吸補助器具のストレッチプログラム (RRMS、SPMS、PPMS、平均EDSS 4.5)は1秒量の増加、6分間歩行距離を延ばす (1 Class II study)
- 10週の吸気筋訓練は最大吸気圧を改善させる (RRMS、SPMS、PPMS、EDSS 2-6.5)
- 以下に効果についてはデータ不十分で判断できない
 - BBTW・座位に対する吸気筋訓練・呼吸筋訓練・Grimaldi PTメソッド・Johnstone pressure splint・Feldenkrais bodywork therapy・3 cycling-intensity protocols・全身振動運動
 - 低レベルの心血管持久力exercise
 - 間欠的経頭蓋磁気シターストパースト刺激
 - 自宅テレリハビリテーションプログラム

呼吸筋訓練が呼吸機能や 6 分間歩行距離の延長に効果があるといったことも述べられています。

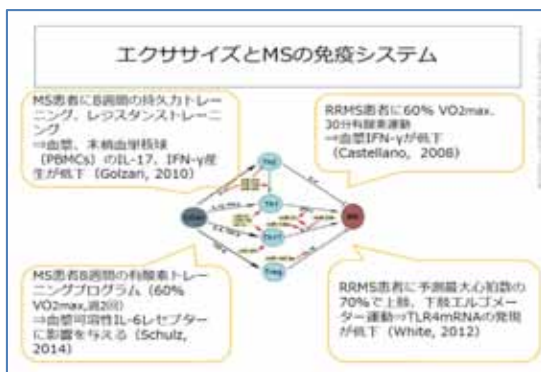
Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

エネルギー 効率/保存テクニック、特別なデバイス、教育プログラムは機能やHRQLに 影響を与えるか？

1、以下に効果についてはデータ不十分で判断できない

- ・ 頸部間の冷却装置の使用
- ・ 1 シタリブ（1 筋群/1 日）の冷却装置の使用
- ・ 集団教育プログラム
- ・ Patient エネルギー教育プログラム
- ・ 外来治療の認知症教育プログラム

体の冷却やエネルギー保護などのプログラムも試みられていますが、データ不十分で判断できないとされています。



リハが MS に有効である理由の一つに、MS 患者に有酸素運動を行わせると、炎症性サイトカインの低下など免疫系に変化をもたらすことで治療的な抗炎症作用が得られる可能性が示されています。Uhthoff 現象に注意すれば、最大酸素摂取量の 60%程度の運動療法が MS に対して安全に施行でき効果が得られると考えられています。

NMOリハに関する報告		
報告者	症例数	結果
Schreiber AL (Am J Phys Med Rehabil, 2008)	3	3例のNMOについて1～1.5ヶ月のリハ、FIMのセルフケア項目の改善を認めた。
Sato M (Spinal Cord, 2014)	1	T5 ASIA Aの障害、19ヶ月のリハで機能回復は認めなかったがADLは自立した。
Nechemia Y (J Spinal Cord Med, 2016)	16	15例のNMOと12例のMSの入院リハの比較。両疾患ともに改善したが、FIM、EDSSについてNMOの方がより改善が見えた。
Izeda J (Progress in Rehabilitation Medicine, 2016)	20	平均90日の入院リハ、EDSS1.5以上の改善は再発回数2回以下に限定。EDSSは年齢が若いほどより改善した。運動FIMは有意な改善を認めた。

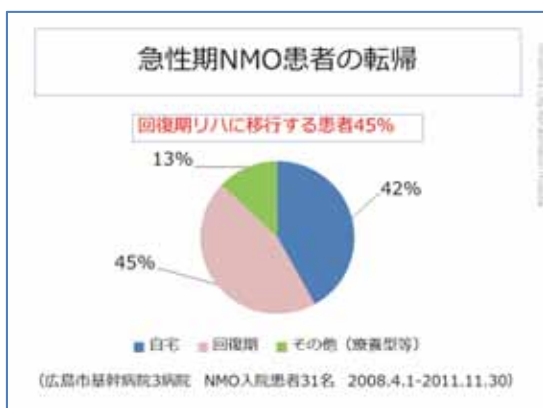
次に NMO ですが、NMO のリハに関しては報告例が少ないのが現状です。多数例の報告では、イスラエルからの 16 例の報告と私たちの 20 例の報告例があり、どちらも入院リハで、EDSS、FIM とともに改善が得られています。自験例については、この後詳しく述べます。

自験例
MSとNMO回復期リハ

MS と NMO の回復期リハについて述べます。



まずこれは急性期の MS 患者の転帰についてです。広島市内の基幹病院 3 病院に入院した MS 患者について転帰を調べたところ、MS 患者の約 10%が回復期リハに移行していました。



一方で NMO 患者については 45%が回復期に移行していました。

自験例 回復期

患者プロフィール

	MS	NMO
症例数	18	38
男女	男5、女13	男8、女30
年齢	50.5	59.5
罹病期間（年）	8.7	3.6
再発回数	10回以上が6例	初発が23例
責任病巣		
脊髄	13	37
視神経	6	6
大脳	9	1
脳幹	3	4
入院時EDSS	7.1	7.1
入院時FIM	64.4	64.0

これは当院での回復期でのデータです。症例数は MS が 18 例、NMO が 38 例と、NMO で症例が多くなっています。年齢は MS が平均 50 歳、NMO が約 60 歳ということで、10 歳 NMO が高くなっています。

一方、罹病期間は MS が約 9 年、NMO が 3.6 年と、NMO のほうが罹病期間は少なくなっていて、再発回数についても MS は多数再発している症例が多いですが、NMO は初発が 23 例ということで多くを占めていました。入院の契機となった責任病巣としては、脊髄が一番多いのは両者とも同じで、入院時の EDSS が 7、FIM が 84 というのは、MS、NMO ともに同程度でした。

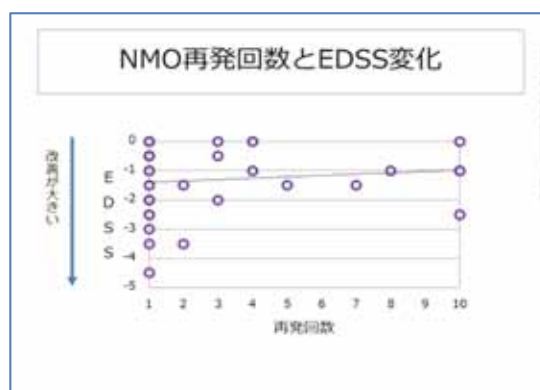
自験例 回復期

治療成績

	MS (n=18)			NMO (n=38)		
	入院時	退院時	p	入院時	退院時	p
mRS	3.8	3.3	n.s.	3.9	2.9	<0.01
EDSS	7.1	6.8	n.s.	7.1	5.9	<0.01
FIM	64.4	97.6	n.s.	64.0	102.2	<0.01
FIM (運動)	51.9	64.4	n.s.	52.2	69.9	<0.01
FIM (認知)	32.5	33.0	n.s.	31.7	32.3	
リハ実施日数		58.6			84.1	
総単位数		411.4			651.7	
1日単位数		7.0			6.8	
在宅復帰率		78%			79%	

Mann-Whitney U検定

治療成績ですが、回復期リハにより両者とも EDSS、FIM とともに改善していますが、統計学的に有意に改善しているのは NMO のほうでした。ただ、リハの実施日数は MS が平均 58 日に対して、NMO が 84 日と NMO のほうが長くなっています。これは間欠自己導尿の取得など、神経因性膀胱の影響が大きいと考えられます。在宅復帰率は両者とも 8 割弱で差はありませんでした。



NMO については再発回数が少ない症例で、より EDSS が改善しやすい傾向を認めました。

考察

- 回復期リハのニーズはMS<NMO
- NMO、MSともに脊髄障害がリハを必要とする主な要因
- NMOでは再発回数が少ない症例はリハによる改善が大きい
- 麻痺、痙攣、有痛性強直性筋痙攣、神経因性膀胱など尿路系の障害、排便障害に対する適切な処置が重要になる

これらから、回復期リハのニーズはNMOでより高いこと、NMOでは再発回数が少ない症例はリハによる改善が大きいことが言えます。

自験例
MS短期集中リハ 49歳、男性

次にMSの短期集中リハについて述べます。当院では1年に1回、4週間の入院リハを神経難病に行っています。当院でのMSの短期集中リハ症例は25例あり、その中で10年間の経過を追っている一次進行型MSを紹介します。



2008年から毎年1年に1回、入院で多職種リハを行っています。2011年からは外来の理学療法を併用されました。当初2008年は歩行器歩行で失調のためかなり危ない感じだったのが、だんだんよくなり現在では1本杖で歩行できるようになっています。Berg balance scaleで見たバランス能力も、2011年、30点だったのが今年は52点まで改善していて、今年の集中リハではバスに乗って外出訓練を行うことができました。

自験例 短期集中リハ

画像、電気生理所見

MRI
10年間変化なし

SSEP
2010年

	N13	N20	N13-N20
Lt	13.80	24.60	10.80
Rt	13.30	24.20	10.90

2016年

	N13	N20	N13-N20
Lt	13.45	21.90	8.05
Rt	14.20	21.90	7.70

10年間でMRI所見に変化なく、SSEPで中枢伝導時間の改善を認めた。

この症例のMRIはほぼ毎年撮影していますが、画像上は特に変化はありません。ただSSEPでは2010年と2016年で中枢伝導時間の改善を認めています。

MSにおける短期集中リハのメリット

- 1日6単位の集中リハを行うことにより、機能、能力を維持、向上させる、
- 身体障害、高次脳機能障害について詳しく評価できる。
- 評価、リハ効果をフィードバックして治療目標が達成されているか確認できる。

MSにおける短期集中リハのメリットは、1日6単位の集中リハを行うことにより、機能、能力を維持、向上させる、身体障害、高次脳機能障害について詳しく評価がで

きる、評価、リハ効果をフィードバックして治療指標が達成されているか確認できる、といったことにあると思います。

自験例

妊娠中のNMOのリハ 31歳、女性

最後に妊娠中の NMO のリハの経験を報告します。

妊娠・出産とMS/NMO

MS、NMOともに女性に多く、発症年齢は妊娠可能な年齢と重なる。再発が妊娠中、出産後に起こった場合のリハを想定しておく必要がある。

MS

妊娠後期に従って年間再発率は低下、出産後3カ月は再発リスクが高い

NMO

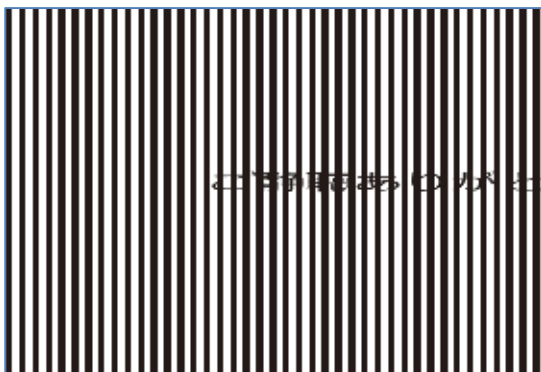
出産後3～6ヶ月の再発リスクが高い

MS、NMO ともに女性に多く、発症年齢は妊娠可能な年齢と重なるため、再発が妊娠中や出産後に起こった場合のリハを想定しておく必要があります。MS、NMO ともに出産後の再発リスクが高いというデータがあります。



症例は妊娠 22 週にリハ目的で入院しま

した。入院時、移乗は軽介助のレベルで、リハは 2 週間後から歩行器で歩行訓練を開始して徐々に改善傾向にありました。しかし妊娠 29 週に再発を生じて急性期病院に転院しました。この症例は妊娠中ということで、DMDs が施行されていなかったのが再発の原因と考えられます。リハ自体は、バイタルサインや疲労、腹部の張りがないかを確認しながら行うことで安全に施行できた症例です。



これで、MS、NMO の診療ガイドラインとリハビリテーション自験例についての発表を終わります。ご清聴ありがとうございました。

加世田：池田先生、ありがとうございました。それでは、ただ今の発表に対して、ご質問、コメントをフロアのほうからお願いいたします。お願いします。

質問者A：貴重な発表をありがとうございました。〇〇病院の理学療法士の〇〇といいます。MS のリハビリテーションの話はなかなか聞く機会がなかったので勉強になりました。MS の場合、当院の場合というかどこでもそうだと思いますが、まずステロイドパルスが急性期のときに始まると思います。早期リハビリテーシ

ョンがストロークにしても変性疾患にしてもすごく大事だといわれていると思いますが、MS の場合、ステロイドパルスを行っているときのリハビリテーションは、やはり積極的に行っているのか、それともベッドサイドで安静重視に行ったほうがいいのか。この辺りで何か先生に知見があれば、ぜひお教えいただきたいのですが。

池田：MS でステロイドパルスを行う場合には、パルス自体が循環系に負荷を与えたりする影響があるので、その間はベッドサイドでやることが多いと思います。その後は積極的に特に全身状態に問題がなければ動かしていいと思います。

加世田：他にご質問やコメントはありますか。お願いします。

質問者 B：ありがとうございました。〇〇サポートクリニックといいます。在宅をしている神経内科医です。先生のような年 1 回のリハのシステムがあると本当にありがたいと思うのですが、大きな病院は DPC 等の問題があるかと思います。そういう予定入院は通常の大きな病院で可能なのでしょうか。

池田：当院は急性期病院ではなく、全床回復期の病床を持っている 100 床の病院ですが、2 割までは回復期対象外疾患を入院させることが保険上できるので、その対象外の枠を使ってこういった神経難病に対する短期集中リハ入院を行っています。少し回復期との兼ね合いで待機時

間はあるですが、リストにあがっていただければ順番に入院していただいている状況です。

質問者 B：やはりリハビリテーション病院のような病院の先生方と少し仲良くなって、こういうタイプの入院もお願いしていくということなのではないでしょうか。

池田：そうだと思います。私たちは紹介していただいたらやるのですが、私も神経内科医ですが、MS を診ている全ての神経内科医がリハビリテーションを重要に思っているとは思いません。一部のリハビリが重要だと思っている先生からは紹介いただけるが、そうではなく埋もれている患者さんがいらっしゃるのではないかと考えています。

質問者 B：ありがとうございました。

多発性硬化症／視神経脊髄炎の 診療ガイドラインと リハビリテーション自験例

広島市立リハビリテーション病院
脳神経内科 池田 順子

日本神経治療学会 COI 開示

筆頭発表者名：池田 順子

演題発表に関連し、開示すべき
COI関係にある企業などありません。

MSの特徴

- 女性が多い (男女比 1 : 2.4)
- 平均発症年齢 30歳前後
- 易疲労性があり耐久性が低い
- 体温の上昇に伴い一時的に神経障害が悪化 (Uhthoff現象)
- 有痛性強直性痙攣 (運動で誘発される)
- 潜在的な高次脳機能障害

Hiroshima City Rehabilitation Hospital

多発性硬化症／視神経脊髄炎 (指定難病13)

多発性硬化症

(Multiple Sclerosis : MS)

中枢神経系の慢性脱髄性炎症性疾患
時間的・空間的に病変が多発
他疾患を否定することで診断確定
有病率 10人／10万人

EDSS

<重症化判定>
<転換期判定 (EDSS) の詳細基準> EDSS4.5 以上を判定する。

EDSS	歩行能力	上肢能力	下肢能力	視覚能力	記憶能力	認知能力	生活能力
1	1000	1000	1000	1000	1000	1000	1000
2	800	800	800	800	800	800	800
3	600	600	600	600	600	600	600
4	400	400	400	400	400	400	400
5	200	200	200	200	200	200	200
6	100	100	100	100	100	100	100
7	50	50	50	50	50	50	50
8	25	25	25	25	25	25	25
9	10	10	10	10	10	10	10
10	5	5	5	5	5	5	5

MSの経過

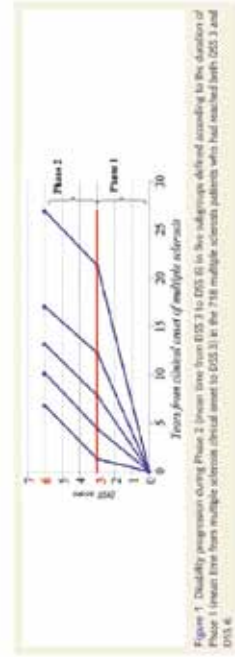
- 再発寛解型MS (relapsing-remitting MS:RRMS)
約半数は15年～20年の経過で二次進行型
(secondary progressive MS: SPMS) に移行。



- 一次進行型MS(primary progressive MS:PPMS)



EDSS 3 以降の進行速度は一定



Leray E et al. Brain, 2010

First stage : ~EDSS 3 focal inflammation

Second stage : EDSS 3~ focal inflammation以外の要因

治療の指標

NEDA (No Evidence of Disease Activity)

- 1) 臨床的再発がない
- 2) 身体的障害進行がない
- 3) MRIにおける画像的活動性がない
- 4) 脳萎縮進行がない

多発性硬化症／視神経脊髄炎（指定難病13）
視神経脊髄炎
（Neuromyelitis Optica：NMO）

視神経、脊髄に炎症
再発性
脊髄3椎体以上の長大病変
血清抗アクアポリン4抗体
有病率 2-4人／10万人

NMOの病態修飾薬(DMDs)

一般名	投与方法	用法
prednisolone	内服	2.5-20mg維持量で年間再発率が抑制される
azathioprine	内服	PSLと併用で年間再発率が低下
tacrolimus	内服	再発抑制に有効
Cyclosporine A	内服	Azathioprineと同等の効果
ミコフェノール酸モフェチル	内服	PSLと併用で年間再発率が低下

*いずれも保険適応はない

MSの病態修飾薬(DMDs)

一般名	投与方法	効能・効果
IFN-β-1b	皮下注射	MSの再発予防及び進行抑制。
IFN-β-1a	筋肉注射	MSの再発予防 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立していない)
フィンゴリモド	内服	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制。 (進行型MSに対する有効性は確立していない。一次進行型MSに対する身体的障害の進行抑制は示されなかった)
ナタリズマブ	点滴静注	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制。 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立されていない)
グラチマラー酢酸塩	皮下注射	MSの再発予防 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立していない)
フマル酸ジメチル	内服	MSの再発予防及び身体的障害の進行抑制 (進行型MSに対する有効性及び安全性は確立されていない)

NMOの特徴

- 圧倒的に女性に多い（約9割）
- 発症年齢のピーク 30歳代後半～40歳代前半
- 再発時の重症度はMSと比較して重度であることが多く、
単回の発作で失明や車椅子生活に至ることもある
- 慢性進行は稀
- 未治療での平均年間再発率は1-1.5回／年
- 有痛性強直性筋痙攣
- 神経因性膀胱（間欠導尿を要する）

本邦ガイドラインにおけるMS/NMOの リハの位置づけ

- ◆多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017（各論Ⅱ 治療15）にリハビリテーションの項目が追加された。
- ◆多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017（各論Ⅱ 治療14：対症療法）痙縮、排尿・排便障害、疲労感・倦怠感、認知機能障害に対してリハビリテーションが取り上げられている。
- ◆エビデンスはMSに関するものであり、NMOに対するリハの効果については報告が少ない。

リハビリテーション

多発性硬化症・視神経脊髄炎診療ガイドライン2017

リハビリテーションにはどのようなものがあり、
どのように進めていくか？

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）に対して心身機能・活動・社会参加・環境因子・個人因子を考慮した**包括的なリハビリテーションが必要**である。Kurtzke総合障害度スケール（Expanded Disability Status Scale of Kurtzke：EDSS）で6.0程度までの障害度であれば、障害に応じて、運動耐容能、筋力、バランス能力、易疲労性、歩行能力などの維持・改善を目的に、中等度の強度までの運動療法を行う。EDSS6.5以上では、歩行補助具の使用や座位・臥位でできる低強度運動療法を検討する。日常生活動作や社会生活に必要な活動の練習、環境調整など、リハビリテーションの範囲は障害に応じて多岐にわたる。

機能補助のための補助具・装具にはどのようなものがあるか？

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）患者の上下肢機能障害、感覚障害、歩行障害など多彩な症状や機能障害、生活上の不自由に対応した補助具・自助具を使用してもよい。

痙縮にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨
痙縮には理学療法が基本である 1D+
強い痙縮には筋弛緩薬を用いた薬物療法 1C+、ボツリヌス注射による
ブロック療法 1C+、さらには、バクロフェン髄注療法 1C+を順次考
慮する。

排尿や排便にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨
過活動性膀胱に伴う蓄尿障害に抗コリン薬を用いることを推奨する
1C+。また、骨盤底筋のトレーニングなどのリハビリテーション、膀胱
訓練や定時排尿、肥満患者での体重減少を推奨する 1C+。 . . .

疲労や倦怠感にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨
疲労感・倦怠感の対処として、リハビリテーションを行うことを推奨
する 1C+
アマンタジン、カルニチンは疲労感・倦怠感に対し投与してもよい
2C+

認知機能障害にはどのような治療法や対処の仕方があるか？

推奨
認知機能障害進行抑制のため、疾患修飾薬 (DMD) [IFNβ-1b, IFN-
β1a, ナタリズマブ]の投与を推奨する 1C+
神経心理学的リハビリテーションを行ってもよい 2C+
多発性硬化症の認知機能障害にドネペジル、メマンチン、リバスチグ
ミンなどの抗アルツハイマー病薬やイチャオウ葉は使用しないようがよ
い 2D-

コクランレビュー

MS多職種リハ

著者	年度	症例数	概要
Francabandera	1988	84	入院でリハを行った群と外来でリハを行った群の比較、severe MS、 入院群 45分×2 PT、45分OT。外来群 PT、OT、膀胱管理、ST、SW 3か月ごと2年間。入 院リハ群の方が有意に活動、ISSの改善。
Freeman JA	1997	70	進行期MSにリハを行った群と対照群の比較。 入院群MD/1120日、45分×2 PT、45分OT。 両群でEDSSに変化ないが、6年後リハ群でFIM、hadicap scaleの改善。
Guagenti-Tax	2000	73	介護が必要な患者を対象、MS患者と介護者の両方に月2回のリハ、MSに関するワークショッ プ参加をした群と、通常のケア群では比較、リハ群でQOLの改善。
Patti F	2002, 2003	111	definite MS (PPMSまたはSPMS) 週6日の外来リハ群と対照群の比較。6年後、12年後。 リハ群でEDSSは変化なくFIMの有意な改善。SF-36が上昇。
Pozzilli C	2002	201	definite MS。多職種による個別のhome based careとルーチンhospital careで12か月後の EDSSやFIMの有意差なし。SF-36は多職種ケアで改善。
Craig J	2003	40	MS単発病にVMPと0.26 hours(mean) PT and 0.075 hours (mean) OT、IVMP+リハビ リ、多職種ケア3-8日の入院。またはタイガーズを比較。 3ヶ月後評価でリハ併用群でimpairment, disability, QOL すべて有意に改善。
Stulberg	2003	121	definite MS。教育、技能訓練を含むリハを行った群と対照群の比較。 リハ群の方がQOLが改善。8週、3か月、8か月
Storr	2006	106	前診断definite MS。EDSS<9.0にMD/1143分PT、4.5 回/週、30分OT が介入で、アウトカムでコレステロール、FIM、QOLを比較。 介入群は有意に改善。QOLを比較。
Khan F	2008	101	definite MS。EDSS<8リハ群 (外来、入院) と対照群と1年毎の比較。リハ群で disability (FIM motorスコア) の改善を認めた (2008)。
Khan F	2010	74	膀胱機能に対するリハビリ群と対照群の比較。ImpairmentとQOLがリハ群で有意に改善。

Cochrane Database Syst Rev, 2007

コクランレビュー

MS神経心理学的リハ

Outcomes	Relative effect	No. of participants (95% CI)	Quality of the evidence
Attention	SMD 0.06(95% CI 0.1-0.23)p=0.46	573 (5 studies)	low
Information processing speed	SMD 0.15(95% CI -0.33 to 0.62), p = 0.55	176 (4 studies)	very low
Memory span	SMD 0.54(95% CI 0.2 to 0.88), p = 0.002	150 (2 studies)	low
Working memory	SMD 0.33(95% CI 0.09 to 0.57), p = 0.006	288 (3 studies)	very low
Immediate verbal memory	SMD 0.2(95% CI -0.02 to 0.41), p = 0.08	360 (4 studies)	low
Executive functions	SMD 0.35(95% CI -0.03 to 0.73), p = 0.07	112 (2 studies)	very low
Depression	SMD 0.26(95% CI -0.23 to 0.75), p = 0.29	196 (5 studies)	very low

Cochrane Database Syst Rev, 2014

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院の包括的な多職種リハは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

1. 6週間の多職種外来リハはFIM評価での障害の改善をもたらす (PPMS、SPMS、EDSS 4.0-8.0) (1 Class II study)

2. データが不十分のため以下に対する効果について判断できない

- ・外来リハの自己有効性、疲労、うつ、HRQLに対する効果
- ・入院での包括的な多職種リハ
- ・3週間の入院リハ

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院PT、身体訓練、身体運動プログラムは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

1. 自宅または外来PT8週間は5メートル以上歩行できるMS患者のバランス、障害、歩行改善に効果的 (1 Class I study)

2. 3週入院の運動に続いて自宅での運動15週はRRMS、PPMSの障害を改善する (EDSS 3.0-6.5) (1 Class II study)。

3. 3週の運動感覚バランス訓練、運動バランス訓練は静的、動的バランスを改善する (RRMS、SPMS、PPMS) (1 Class II study)

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

外来または入院PT、身体訓練、身体運動プログラムは機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

4. 以下に効果についてはデータ不十分で判断できない

- ・自宅PT、外来運動プログラムと自宅運動の長期効果
- ・レジスタンストレーニング
- ・下肢レジスタンストレーニング
- ・エルゴメーターとバランス運動、3週間の入院に続く23週の自宅運動プログラム
- ・短期間 (3-15週) の有酸素運動プログラム
- ・RAGT
- ・集団運動療法
- ・個人の運動リハビリプログラム、集団健康介入

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

他の特別な治療法は機能障害を縮小、障害を減らし、HRQLを改善するか？

1. 6週の自宅での呼吸補助筋のストレッチプログラム (RRMS、SPMS、PPMS、平均EDSS 4.5)は1秒量の増加、6分間歩行距離を延ばす (1 Class II study)

2. 10週の呼吸筋訓練は最大吸気圧を改善させる (RRMS、SPMS、PPMS、EDSS 2-6.5)

3. 以下に効果についてはデータ不十分で判断できない

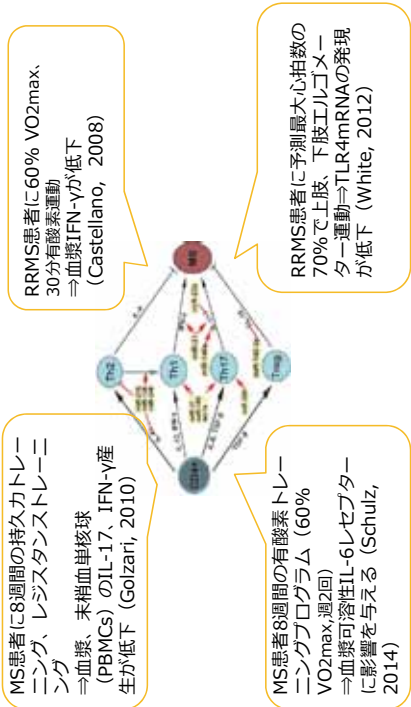
- ・BBTW・疲労に対する呼吸筋訓練・呼吸筋訓練・Grimaldi PTメソッド・Johnstone pressure splint・Feldenkrais bodywork therapy・3 cycling-intensity protocols・全身振動運動
- ・低レベルの心血管持久力exercise
- ・間欠的経頭蓋磁気シタバースト刺激
- ・自宅テレリハビリテーションプログラム

Summary of comprehensive systematic review: Rehabilitation in multiple sclerosis Neurology 2015

エネルギー効率／保存テクニック、特別なデバイス、教育プログラムは機能やHRQLに影響を与えるか？

1. 以下に効果についてはデータ不十分で判断できない
- ・短期間の冷却衣類の使用
 - ・1ヶ月間（1時間／日）の冷却衣類の使用
 - ・集団疲労プログラム
 - ・Packerエネルギー保存プログラム
 - ・外来患者の健康促進教育プログラム

エクササイズとMSの免疫システム

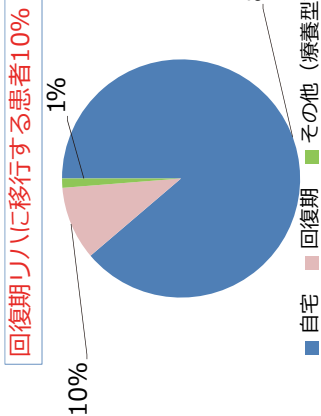


NMOリハに関する報告

報告者	症例数	結果
Schreiber AL (Am J Phys Med Rehabil, 2008)	3	3例のNMOについて1～1.5ヶ月のリハ。FIMのセルフケア項目の改善を認めた。
Sato M (Spinal Cord, 2014)	1	T5 ASIA Aの障害。19ヶ月のリハで機能回復は認めなかったがADLは自立した。
Nechemia Y (J Spinal Cord Med, 2016)	16	15例のNMOと32例のMSの入院リハの比較。両疾患ともに改善したが、FIM、EDSSについてNMOの方がより改善が大きい。
Ikeda J (Progress in Rehabilitation Medicine, 2016)	20	平均98日の入院リハ。EDSS1.5以上の改善は再発回数2回以下に限定。EDSSは年齢が若いほどより改善した。運動FIMは有意な改善を認めた。

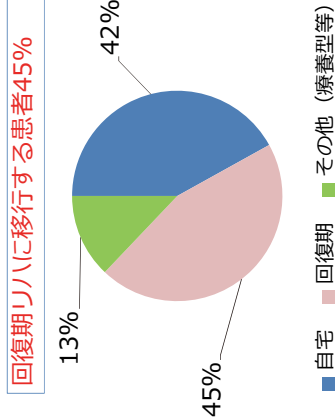
自験例
MSとNMO回復期リハ

急性期MS患者の転帰



(広島市基幹病院3病院 MS入院患者80名 2008.4.1-2011.11.30)

急性期NMO患者の転帰



(広島市基幹病院3病院 NMO入院患者31名 2008.4.1-2011.11.30)

自験例 回復期

患者プロフィール

	MS	NMOSD
症例数	18	38
男女	男5、女13	男8、女30
年齢	50.5	59.5
罹病期間 (年)	8.7	3.6
再発回数	10回以上が8例	初発が23例
責任病巣		
脊髄	13	37
視神経	6	6
大脳	9	1
脳幹	3	4
入院時EDSS	7.1	7.1
入院時FIM	84.4	84.0

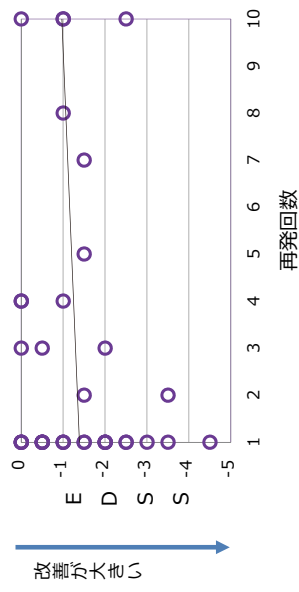
自験例 回復期

治療成績

	MS (n=18)			NMO (n=38)		
	入院時	退院時	p	入院時	退院時	p
mRS	3.8	3.3	n.s.	3.9	2.9	<0.01
EDSS	7.1	6.8	n.s.	7.1	5.9	<0.01
FIM	84.4	97.6	n.s.	84.0	102.2	<0.01
FIM (運動)	51.9	64.4	n.s.	52.2	69.9	<0.01
FIM (認知)	32.5	33.0	n.s.	31.7	32.3	
リハ実施日数		58.6			84.1	
総単位数		411.4			651.7	
1日単位数		7.0			6.8	
在宅復帰率		78%			79%	

Mann-Whitney U検定

NMO再発回数とEDSS変化

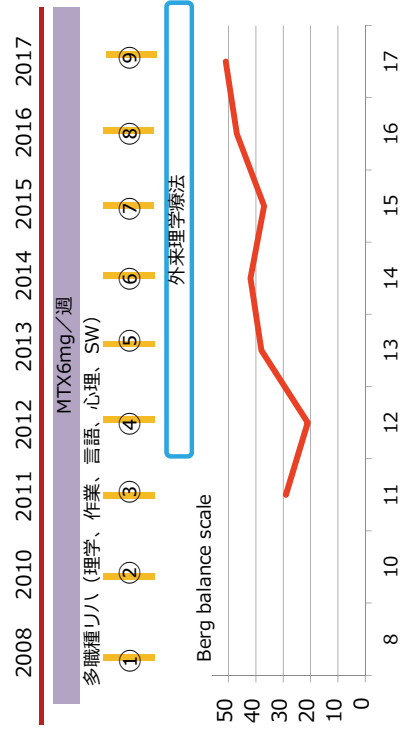


考察

- 回復期リハのニーズは**MS<NMO**
- NMO、MSともに**脊髄障害**がリハを必要とする主要因
- NMOでは再発回数が少ない症例はリハによる改善が大きい**
- 麻痺、痙性、有痛性強直性筋痙攣、神経因性膀胱など尿路系の障害、排便障害に対する適切な処置が重要になる

自験例 短期集中リハ

バランス能力



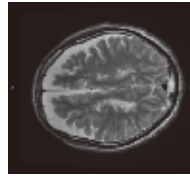
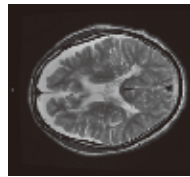
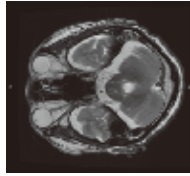
自験例
MS短期集中リハ 49歳、男性

自験例 短期集中リハ

画像、電気生理所見

MRI

10年間変化
なし



SSEP

2010年

	N13	N20	N13-N20
Lt	13.80	24.60	10.80
Rt	13.30	24.20	10.90

2016年

	N13	N20	N13-N20
Lt	13.45	21.90	8.05
Rt	14.20	21.90	7.70

10年間でMRI所見に変化なく、SSEPで中枢伝導時間の改善を認めた。

Hiroshima City Rehabilitation Hospital

MSにおける短期集中リハのメリット

- 1日6単位の集中リハを行うことにより、機能、能力を維持、向上させる。
- 身体障害、高次脳機能障害について詳しく評価できる。
- 評価、リハ効果をフィードバックして治療指標が達成されているか確認できる。

妊娠・出産とMS/NMO

MS、NMOともに女性に多く、発症年齢は妊娠可能な年齢と重なる。再発が妊娠中、出産後に起こった場合のリハを想定しておく必要がある。

MS

妊娠後期に従って年間再発率は低下、出産後3カ月は再発リスクが高い

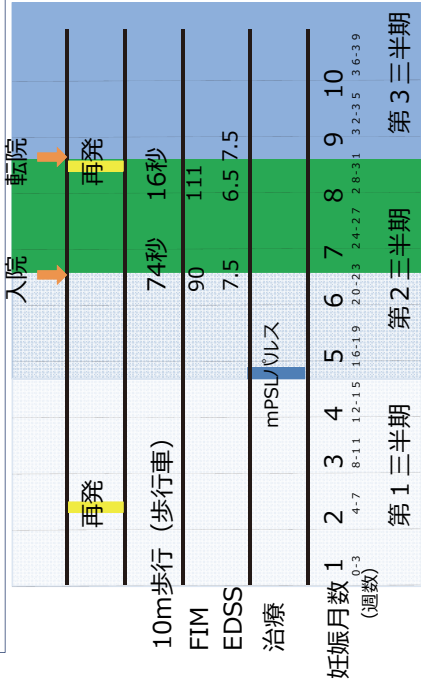
NMO

出産後3～6ヶ月の再発リスクが高い

自験例
妊娠中のNMOのリハ 31歳、女性

自験例 妊娠中のリハ

妊娠NMOのリハ経過



ご静聴ありがとうございました

