

日本人と欧州人の多発性硬化症患者の脳 MRI 所見の比較研究で明らかになった共通点と相違点

班 員 吉良潤一¹⁾

共同研究者 中村優理¹⁾, Laura Gaetano²⁾, 松下拓也¹⁾, Ernst-Wilhelm Radue²⁾, Altermatt Anna²⁾, Till Sprenger^{2),3)}, Lorena Bauer^{2),4)}, Michael Amann²⁾, Jens Wuerfel²⁾, 篠田紘司¹⁾, 眞崎勝久¹⁾, 山崎亮¹⁾, 斎田孝彦^{5),6)}, Ludwig Kappos⁴⁾

研究要旨

今回われわれは、フィンゴリモド治験（第2相試験ベースライン）の日本人 MS 患者と欧州人 MS 患者の頭部 MRI 画像を比較し、人種による画像的特徴の共通点と相違点を明らかにした。日本人患者では欧州人患者と比較し二次進行型 MS が少なく、疾患障害度が軽く、疾患修飾薬使用歴の頻度が高かった。また、日本人患者の方が T2 病巣数や小脳病巣を有する割合が少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連していると考えられる。欧州人患者では標準化した脳容積、白質容積、皮質及び深部灰白質容積が MS 障害度と負に相関していたが、日本人では白質容積と MS 障害度との関連は認めなかった。全脳における皮質灰白質容積の割合は欧州人 MS で小さい傾向がある一方、深部灰白質容積の割合は日本人 MS で有意に小さかった。以上の結果より、脳萎縮が MS の疾患重症度に与える影響や脳萎縮のパターンが人種によって異なる可能性が考えられた。

研究目的

多発性硬化症（MS）の臨床像は人種間で異なるとされる。アフリカ系人種ではヨーロッパ系人種よりも MS が重症化しやすいが、画像的には magnetization transfer ratio の低下や総病巣体積が大きいといった特徴を呈し、これがアフリカ系人種で MS が重症化することの裏付けとなっている[1]。一方、日本人は欧州人と比較して障害度が軽く[2]、小脳病巣が少なく[3]、Barkhof criteria を満たすような脳病巣を呈することが少ないと報告されている[4]。しかし、同じ撮影条件下で頭部 MRI 所見を比較した研究はない。本研究ではフィンゴリモド治験（第2相試験ベースライン）の日本人 MS 患者と欧州人 MS 患者の頭部 MRI 画像を比較し、人種による画像的特徴の共通点と相違点を明らかにした。

研究方法

フィンゴリモド治験の第2相試験では、

Expanded Disability Status Scale（EDSS）が 6.0 以下の患者がエントリーされている。ベースライン情報が入手可能であった日本人 MS 患者 95 人、欧州人 MS 患者 84 人を対象として、T2 病巣数、T2 病巣体積、T2 病巣の分布について比較を行った。また、日本人 MS 患者 98 人、欧州人 MS 患者 276 人の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積を計測し、SIENAx（FSL）を使用して標準化した上で比較した。

研究結果

日本人患者では、欧州人患者と比較し二次進行型 MS の割合が低く（ $p = 0.02$ ）、EDSS 及び Multiple Sclerosis Severity Score が低値で（ $p = 0.001$ 、 $p = 0.004$ ）、疾患修飾薬使用歴の頻度が高かった（ $p < 0.0001$ ）。また、日本人患者では、T2 病巣数が少なく（ $p = 0.04$ ）、小脳病巣を有する割合が低く（ $p = 0.048$ ）、小脳病巣体積も

¹⁾九州大学大学院医学研究院神経内科学, ²⁾Medical Image Analysis Center AG (MIAC), Basel, Switzerland, ³⁾Department of Neurology, DKD Helios Klinik Wiesbaden, Wiesbaden, Germany, ⁴⁾Neurology, Departments of Medicine, Clinical Research, Biomedicine and Biomedical Engineering, University Hospital Basel, Basel, Switzerland, ⁵⁾多発性硬化症治療研究所, ⁶⁾京都民医連中央病院神経内科

有意に小さかった ($p = 0.02$)。小脳病巣総体積と EDSS には有意な正の相関を認めた ($r^2 = 0.22$, $p = 0.01$)。

共変数で調整後の標準化した脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は日本人患者の方が有意に小さかった (いずれも $p < 0.0001$)。全脳における皮質灰白質容積の割合は欧州人 MS で小さい傾向があったが、深部灰白質容積の割合は日本人 MS で有意に小さかった ($p = 0.07$, $p < 0.0001$)。両群において標準化後の脳容積、深部及び皮質の灰白質容積は EDSS と有意な負の相関を認めた。欧州人患者では白質容積と EDSS の有意な負の相関を認めたが、日本人では認めなかった。

考察

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病巣数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連している可能性がある。欧米での横断研究では、脳萎縮の程度と MS の障害度が相関することが知られているが[5]、日本人患者でも標準化した脳容積、深部及び皮質の灰白質容積が MS 障害度と負の相関を認めた。興味深いことに白質容積は欧州人患者でのみ EDSS と負の関連があり、日本人ではそのような関連はなかった。日本人 MS では、白質容積より灰白質容積が障害度を規定する要因として重要である。また、日本人患者の方が障害度は軽いにも関わらず、標準化後の脳容積、皮質灰白質容積、深部灰白質容積は小さいという結果であった。これは脳容積を標準化する際に生じた人種間の系統誤差を反映している可能性もあるが、人種によって脳萎縮が MS の疾患重症度に与える影響が異なることを示唆しているのかもしれない。

結論

欧州人患者と比較して日本人患者の方が T2 病巣数が少なく、小脳病巣も少なかったが、これが日本人 MS 患者で疾患障害度が低いことと関連している可能性がある。また、脳萎縮のパターンや脳萎縮が MS の疾患障害度に与える影響が人種によ

って異なる可能性が示唆された。

文献

1. Weinstock-Guttman B, Ramanathan M, Hashmi K, Abdelrahman N, Hojnacki D, Dwyer MG, et al. Increased tissue damage and lesion volumes in African Americans with multiple sclerosis. *Neurology*. 2010; **74**: 538–44.
2. Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, Misu T, Kong Y, Wakerley B, et al. Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J. Neurol*. 2015: 4–9.
3. Nakashima I, Fujihara K, Okita N, Takase S, Itoyama Y. Clinical and MRI study of brain stem and cerebellar involvement in Japanese patients with multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg.Psychiatry*. 1999; **67**: 153–7.
4. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J. Neurol. Sci*. 2009; **280**: 22–8.
5. Tedeschi G, Lavorgna L, Russo P, Prinster A, Dinacci D, Savettieri G, et al. Brain atrophy and lesion load in a large population of patients with multiple sclerosis. *Neurology*. 2005; **65**: 280–5.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし