

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）  
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証  
分担研究報告書

多発性硬化症の治療戦略は重症度及び視床容積と関連している

研究分担者	横田隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学分野教授
共同研究者	横手裕明	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	宮崎雄生	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	融衆太	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	西田陽一郎	東京医科歯科大学脳神経病態学分野
	服部高明	東京医科歯科大学脳神経病態学分野
	新野正明	独立行政法人国立病院機構北海道医療センター臨床研究部
	三條伸夫	東京医科歯科大学脳神経病態学分野

## 研究要旨

多施設共同後方視的研究により、治療戦略が多発性硬化症（MS）の脳皮質／視床容積にあたる影響を検討した。1次進行型を除く80名のMS症例を治療戦略によって4群（High-Intensity Treatment, HIT; Escalation Treatment, ET; Low-Intensity Treatment, LIT; No Treatment, NT）に分類し、HIT群とET群におけるHIT開始時期がExpanded Disability Status Scale (EDSS)および脳皮質／視床容積に与える影響について一般化線形混合モデルを用いて解析した。早期HITはEDSS<3.0 ( $p = 0.032$ )と関連し、視床容積 ( $p = 0.049$ )とも有意な正の相関関係にあることがわかり、HIT適応のある患者においては、早期導入により将来のEDSSは低めに、視床容積は大きめに保てる可能性があると考えられた。

## A. 研究目的

多発性硬化症（MS）において脳容積は身体障害度や認知機能と強く相関することが明らかとなり、MSの病状をあらわす重要な指標といえる。近年の研究では、脳容積の中でも脳皮質／視床容積が重要とされている。異なる治療戦略が、MS患者の予後に強く関係してくることがわかってきているが、脳皮質／視床容積へどのような影響を与えるかについての研究はまだ少ない。本研究の目的は、後方視的に観察し、MS患者の脳皮質／視床容積と治療戦略との関係を明らかにすることである。

## B. 研究方法

研究分担者・共同研究者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者と正常対照患者を対象とし、2016年4月～2020年3月の間に撮影された脳MRI画像と臨床情報を抽出した。脳MRI解析にはFMRIB software libraryのSIENAXとFIRSTを使用して、標準化全脳容積、脳皮質容積、視床容積を算出した。治療内容は、High-Intensity Treatment (HIT: ナタリズマブ、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル)、Low-Intensity Treatment (LIT: インターフェロンベータ、グラチラマー酢酸塩)、Escalation

Treatment (ET: LITからHITへ移行)、no treatment (NT: 疾患修飾薬なし)に分類し、群間比較を分散分析またはKruskal-Wallis testを用いて行った。さらに、HITとET群についてはHIT開始時期（中央値 5.8年）によりearly HIT群とdelayed HIT群に分類し、発症年齢、性別とearly HITの交互作用項、発症後2年間の再発回数、治療開始時のmultiple sclerosis severity score (MSSS)、治療開始からMRI撮影までの期間を共変数、MRIスキャナーの違いを変量効果に組み入れた一般化線形混合モデルを構築した。本モデルを用いて、early HITとExpanded Disability Status Scale (EDSS)及び脳容積の関連を探索した。統計解析にはR version 3.5.3を使用した。

（倫理面への配慮）

東京医科歯科大学医学部、新渡戸記念中野総合病院、および独立行政法人国立病院機構北海道医療センター倫理審査委員会にて倫理申請が承認され、患者や家族へ十分な説明を行った後にインフォームドコンセントを得て、個人情報の守秘を厳守している。

## C. 研究結果

99名の対象clinically isolated syndrome/MS患者のうち、80名のrelapse-onset MSと年齢、

性別のマッチした37例の正常対照者が解析対象となった。標準化全脳容積、脳皮質容積、及び視床容積は正常対照患者に比し、MS患者で有意に低値であった。HIT、ET、LIT、NTの各群間においては、EDSS、標準化全脳容積、脳皮質容積、視床容積に有意差はみられなかったが、罹病期間が大きく異なっており単純な比較は困難と考えられた。HITの開始時期と脳萎縮の関連をみるためHIT+ET群に着目すると、early HITはEDSS  $\geq$  3.0と有意な負の相関がみられた ( $\beta = -1.9, p = 0.022$ )。脳容積に関しては、標準化全脳容積、脳皮質容積とは関連がみられなかったが、視床容積とは正の相関がみられた ( $\beta = 0.90, p = 0.0017$ )。さらに共変数で調整後も、early HITはEDSS  $<$  3.0 ( $p = 0.032$ )及び視床容積 ( $p = 0.049$ )と有意に関連していた。

#### D. 考察

治療戦略とMSの脳萎縮、特に視床等部位別の萎縮との関連についての研究はまだ少ない。Sotirchosらは2.5年間の観察研究で、HITの方がLITより視床萎縮を抑制できたと報告している (Sirturchos et al, 2020)。一方、Masudaらによると、HIT及びLIT施行中の症例の脳萎縮率を縦断的に比較し、再発がない例では両方で脳萎縮率はかわらなかった (Masuda et al, 2020)。比較的軽症とされる日本人MSにおいては、必ずしも強力な治療は必要がないという意見もあるが、本研究は、日本人においても早期に強力な治療介入を行うことによって、身体障害や視床萎縮を抑制できる可能性があることを比較的多数例で示した。しかしながら、MRIデータが横断的であること、MRIスキャナーを3種類使用していることなどが本研究のlimitationsとなる。

#### E. 結論

日本人 relapse-onset MS 患者において、早期 HIT 開始は EDSS  $<$  3.0 及び視床容積と有意に関連していた。HIT 適応のある患者においては、早期導入により将来の EDSS は低めに、視床容積は大きめに保てる可能性がある。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

1) 横手裕明, 宮崎雄生, 融衆太, 西田陽一郎, 服部高明, 新野正明, 三條伸夫, 横田隆徳. 多発性硬化症における治療戦略は視床萎縮と有意に関

連する. 第32回日本神経免疫学会学術集会, 2020年10月2日, 金沢 (オンライン)

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし