

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

課題名) 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

多発性硬化症（MS）は中枢神経を標的とする自己免疫性炎症性脱髄性疾患であり、再発と寛解を繰り返しながら、重篤な身体機能障害や認知機能障害を呈するようになる神経難病である。現在、10種類弱の疾患修飾薬が使用可能となり、複数の欧米発の研究は、より強力な疾患修飾治療（high-efficacy therapy, HET）を早期に行うほうが（low-efficacy therapy, LET）より予後がよいことを示している。しかしながら、本邦からの研究は極めて少なく、日本人におけるエビデンスは明らかでない。我々は、44名のMS患者（HET 19名、LET 25名）を対象とし、2年間の観察研究を行った。観察期間中の年間再発率や身体機能障害増悪率は両群で同様であったが、疾患活動性の鋭敏な指標とされるno evidence of disease activity-3の達成率はHET群で高率であった。さらに、HET群ではLET群に比し、全脳容積減少率は同程度で白質体積減少率はむしろ大きかったものの、大脳皮質や深部灰白質（尾状核、被殻）の体積減少率は低値であった。一般化線形混合モデルで背景因子を調整し多重比較補正後も、HETは、左尾状核及び右被殻の体積減少を抑制していた。本邦のMS臨床においても、HETを選択することによる患者ベネフィットは、2年という短期的な視点で考えても大きいと考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症（MS）は中枢神経を標的とする自己免疫性炎症性脱髄性疾患で、典型的には様々な神経症状の再発と寛解を繰り返しながら徐々に進行し、無治療の場合は数年から数十年で重篤な身体機能障害と認知機能障害を呈するようになる神経難病である。

近年、欧米発の研究により、異なる治療戦略がMS患者の予後や脳萎縮に強く関係してくることがわかってきているが、本邦におけるエビデンスはまだ極めて少ない。

B. 研究方法

2016年4月から2020年3月の間に研究者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者を対象とし、前向きに臨床経過を観察した。観察開始から2年（± 3か月）間の臨床情報と脳MRI画

像を抽出し、縦断的な変化を解析した。脳MRI解析にはFreeSurfer ver. 7.1.1を使用した。治療内容は、ナタリズマブとフィンゴリモドをhigh-efficacy therapies (HET)、インターフェロンベータ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルをlow-efficacy therapies (LET)と分類し、群間比較を行った。さらに、年齢、性別、観察開始時のmultiple sclerosis severity score (MSSS)を固定効果、MRIスキャナーの違いをランダム効果に組み入れた一般化線形混合モデル(GLMM)を構築し、解析した。統計解析にはR version 3.6.3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

44名（HET 19名、LET 25名）が解析対象となった。両群間において、ベースラインの年齢、性別、罹病期間、expanded disability status scale (EDSS)、MSSSに有意差は認められなかった。平均観察期間は 2.0 ± 0.16 年で、観察期間中の年間再発率や観察期間終了時のEDSSは両群で同様であったが、no evidence of disease activity-3 (NEDA-3)達成率はHET群で有意に高かった（84% VS 44%, $p = 0.012$ ）。HET群ではLET群に比し、全脳容積減少率は同程度で白質体積減少率はむしろ大きかったものの、大脳皮質や深部灰白質（尾状核、被殻）の体積減少率は低値であった。LET群と比べてときのHET群における体積減少率の効果量は、左右尾状核、被殻、大脳皮質にて大きかった。GLMMで背景因子を調整後もこれらの有意性は保たれていたが、多重比較補正後には、左尾状核と右被殻におけるHETによる体積減少率低下が示された。

D. 考察

比較的軽症といわれる日本人MSにおいても、欧米と同様にHETが有効であることが示されたことは、今後の日本におけるMS診療においてきわめて重要なことである。さらに、本研究では再発率や障害進行は同様であっても脳萎縮率は異なっていた点が重要と考えられる。

E. 結論

欧米からの既報のとおり、HETはLETに比し少なくとも部分的には脳萎縮抑制効果が強いことが確認できた。本邦のMS臨床においても、HETを選択することによる患者ベネフィットは、2年という短期的な視点で考えても大きいと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. High-efficacy therapy reduces subcortical grey matter volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis: A 2-year cohort study. *Mult Scler Relat Disord*. 2022 Nov;67:104077. doi:10.1016/j.msard.2022.104077. Epub 2022 Jul 25. PMID: 35926261.

2. 学会発表

Yokote H, Miyazaki Y, Toru S, Nishida Y, Hattori T, Niino M, Sanjo N, Yokota T. Two years of high-efficacy therapy reduces disease brain volume loss in Japanese patients with relapse-onset multiple sclerosis. *ECTRIMS 2022, Amsterdam*, 2022.10.26-28.

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