

分担研究報告書

（課題名）日本人多発性硬化症患者における slowly expanding lesion と
疾患活動性・脳萎縮進行の関連性

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	東京都立駒込病院脳神経内科
	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
	藤盛寿一	東北医科薬科大学脳神経内科
	融衆太	新渡戸記念中野総合病院脳神経内科
	三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
	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
	中島一郎	東北医科薬科大学脳神経内科
	西田陽一郎	東京医科歯科大学脳神経病態学分野

研究要旨

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, 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。MSにおける障害進行の背景には、ゆっくり拡大する慢性炎症性病変があるとされ、病理学的に慢性活動性病変として定義されている。この病変を画像的にとらえたものがslowly expanding lesion (SEL) である。本研究では、日本人MSにおけるSELの存在頻度や障害進行・脳萎縮との関連について探索した。99名のrelapse-onset MS患者について解析したところ、 2.0 ± 0.23 年の間にSELは35名 (35.4%) に認められた。SELが0個 (No SEL) とSELが1個 (1 SEL)、2個以上 (≥ 2 SELs) の3群にわけたとき、観察期間中のno evidence of disease activity (NEDA) - 3達成率は、 ≥ 2 SELs群で有意に低く、ロジスティック回帰分析にて背景因子を調整後も有意性は保たれていた。加えて、一般化線形混合モデル (GLMM) を用いた解析では、SEL数は皮質や深部灰白質体積の減少率と有意に逆相関していたが、側脳室や全脳体積の減少率とは相関が認められなかった。以上より、日本人MSにおいてもSELが少なからず存在し、臨床的予後と関連することがわかった。一方、先行研究ではSEL数は中心性脳萎縮と関連するとされていたが、本研究では中心性萎縮ではなく皮質/深部灰白質萎縮と逆相関することが示された。SELはアジア人MSにおいても活動性や障害進行、脳萎縮のバイオマーカーとなりうると考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis, MS) において、慢性活動性病変は病理学的に非活動性の中心部と活性化ミクログリア/マクロファージが集積する周辺部で構成される病変と定義され、長期間かけてゆっくりと拡大すると考えられており、同疾患における慢性炎症を象徴する病変として主に進行型 MS を中心に認められるとされている。近年、この病変を画像的にとらえようとする試みがなされており、slowly expanding lesion (SEL) と命名されている。SELは進行型のみならず、再発寛解型 MS においても同程度認められ、EDSS 増悪とも関連するなど、MSにおける「くすぶり炎症」のバイオマーカーとなりうるとされている。しかし、SEL と脳萎縮の関連についての研究は非常に少なく、不明な点が多

い。さらに、すべての SEL 関連研究は欧米発のものであるため、アジア人 MS における SEL の存在頻度や障害進行、脳萎縮との関連に関する研究は皆無である。本研究の目的は、日本人 MS における SEL の存在頻度と障害進行や研究の少ない脳萎縮との関連について探索することである。

B. 研究方法

2016年4月から2022年9月の間に研究分担者らの所属する施設に通院するrelapse-onset MS患者を対象とし、臨床経過を観察した。観察開始から2年 (± 6 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。SELの検出はElliottらの方法 (Elliott et al, 2019) に修正を加えたものを用い、脳容積解析にはFreeSurfer ver. 7.1.1を使

用した。SEL数とno evidence of disease activity (NEDA) -3達成率や脳萎縮率との関連をみるために、背景因子を共変数としたロジスティック回帰分析及び一般化線形混合モデル (GLMM) を用いた解析をおこなった。統計解析にはR version 4.2.2を使用した。

(倫理面への配慮)

研究代表機関である東京医科歯科大学倫理審査委員会をはじめ各研究参加施設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RRMSが解析対象となった。2.0±0.23年の観察期間において、SELは35名 (35.4%) に認められた。SELが0個 (No SEL) とSELが1個 (1 SEL) 、2個以上 (≥2 SELs) の3群にわけたとき、年齢や性別、ベースラインのEDSSなどは似ていたが、SELを認めた群ではT2病変体積が大きい傾向にあった。さらに ≥2 SELs群では他の2群に比し、high-efficacy drugsでの治療率が低い傾向にあった。観察期間中のNEDA-3達成率は、≥2 SELs群で有意に低く、ロジスティック回帰分析にて背景因子を調整後も有意性は保たれていた。加えて、GLMM解析にて、SEL数は皮質や深部灰白質体積の減少率と有意に相関していたが、側脳室や全脳体積の減少率とは相関が認められなかった。

D. 考察

欧米人と同様に日本人MSにおいてもSELが観察され、疾患活動性や脳萎縮進行と相関することがわかった。ただし本研究におけるSELの定

義はElliotらのオリジナルより基準を緩くしており、SEL進展の程度やスピードは兩人種間で異なる可能性がある。また、本研究ではSELが中心性脳萎縮ではなく、皮質/深部灰白質萎縮と有意に逆相関していた。使用したMRI機種や画像解析ソフトの違いに起因するのかもしれないが、臨床との関連を勘案するとより妥当な結果と考えられた。

E. 結論

日本人 MS 患者においても、35.4%の患者でSELが認められた。多変量解析の結果より、SEL数が増えるとNEDA-3達成率は低下し、皮質および深部灰白質体積減少率が増加することがわかった。既報のとおりSELは臨床的予後との関連がみられたが、脳萎縮については先行研究と異なり、中心性萎縮ではなく皮質/深部灰白質萎縮との逆相関が認められた。SELはアジア人MSにおいても活動性や進行のバイオマーカーとなりうると考えられた。

F. 研究発表

現在論文投稿準備中

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