



Title	多発性硬化症患者に対するフマル酸ジメチル治療に関する研究
Author(s)	佐藤, 翔紀
Description	配架番号 : 2989
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16896号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16896
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99741
Type	doctoral thesis
File Information	SAT0_Shoki.pdf, 全文



学 位 論 文

多発性硬化症患者に対するフマル酸ジメチル
治療に関する研究

(Studies on Dimethyl Fumarate Treatment in Multiple
Sclerosis Patients at a Single Institution in Japan)

2 0 2 6 年 3 月

北 海 道 大 学

佐 藤 翔 紀

学 位 論 文

多発性硬化症患者に対するフマル酸ジメチル
治療に関する研究

(Studies on Dimethyl Fumarate Treatment in Multiple
Sclerosis Patients at a Single Institution in Japan)

2 0 2 6 年 3 月

北 海 道 大 学

佐 藤 翔 紀

目 次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
方法	16 頁
結果	18 頁
考察	34 頁
結論	39 頁
謝辞	41 頁
利益相反	42 頁
引用文献	43 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shoki Sato^{1,2)}, Hisashi Uwatoko^{1,2)}, Hiroaki Yaguchi^{1,2)}, Moemi Yamada²⁾, Kazunori Sato²⁾, Atsushi Kawashima²⁾, Toshiyuki Fukazawa²⁾, Ichiro Yabe¹⁾
 - 1) Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan
 - 2) Sapporo Neurology Hospital, Hokkaido, JapanA retrospective study of 116 multiple sclerosis patients with dimethyl fumarate treatment in a single institution in Japan
Internal Medicine, in press, (2025). doi: 10.2169/internalmedicine.6217-25.

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 佐藤 翔紀^{1,2)}, 上床 尚^{1,2)}, 矢口 裕章¹⁾, 山田 萌美²⁾, 佐藤 和則²⁾, 川島 淳²⁾, 深澤 俊行²⁾, 矢部 一郎¹⁾
 - 1) 北海道大学 神経内科
 - 2) さっぽろ神経内科病院単一施設におけるフマル酸ジメチル使用 132 例の後方視的検討
第 64 回日本神経学会学術大会、2023 年 6 月 2 日・千葉
2. Shoki Sato^{1,2)}, Hisashi Uwatoko^{1,2)}, Hiroaki Yaguchi^{1,2)}, Katsuki Eguchi²⁾, Moemi Yamada²⁾, Kazunori Sato²⁾, Atsushi Kawashima²⁾, Toshiyuki Fukazawa²⁾, Ichiro Yabe¹⁾
 - 1) Department of Neurology, Faculty of Medicine and Graduate School of Medicine, Hokkaido University, Hokkaido, Japan
 - 2) Sapporo Neurology Hospital, Hokkaido, JapanEfficacy and Personalization of Dimethyl Fumarate in Multiple Sclerosis Treatment: A Comparative Analysis
17th International Society of Neuroimmunology 2025, 6 October 2025・Chiba

要旨

【背景と目的】

多発性硬化症は中枢神経系に炎症性脱髄病変を形成し、再発と進行を特徴とする自己免疫性疾患である。世界で約 280 万人が罹患し、平均発症年齢は 32 歳と若年成人に多く、非外傷性身体障害の主要な原因の一つである。有病率は増加傾向にあり、本邦では人口 10 万人あたり 14.3 人と報告されている。本疾患は女性に多く、就労や妊娠など社会生活への影響も大きい。診断は McDonald 診断基準 2017 に基づき行われ、治療は急性増悪期にステロイドパルス療法、維持期には疾患修飾薬が用いられる。

フマル酸ジメチルは抗酸化作用と免疫調整作用を有する経口疾患修飾薬であり、再発抑制効果と安全性のバランスに優れる。副作用として潮紅や消化器症状、リンパ球減少などが報告されているが、忍容性は比較的良好である。一方で、Sphingosine-1-phosphate 受容体調節薬や分子標的抗体薬と比較すると有効性は劣り、病勢を十分に抑制できない症例も存在する。そのため、フマル酸ジメチルが適した患者を見極め導入する必要があるが、良好にコントロール可能な患者を予測するバイオマーカーは確立しておらず、治療選択は経験則に依存しているのが現状である。

以上の背景から、本研究では単一施設における日本人多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチル治療の実態を後方視的に解析し、フマル酸ジメチルの最適な患者像を確立することを目的とした。

【対象と方法】

本研究は、2013 年 6 月 1 日から 2022 年 10 月 31 日までに、医療法人セレスさっぽろ神経内科病院で少なくとも一度フマル酸ジメチルを使用した患者を対象とした後方視的観察研究である。他の疾患修飾薬からフマル酸ジメチルおよびフマル酸ジメチルから他剤への切り替えについて、その前後の疾患修飾薬の種類と選択理由、疾患活動性の変化を評価した。また、フマル酸ジメチルの中止理由、副作用として重要なリンパ球数の推移を確認した。さらに、フマル酸ジメチル継続群と中止群の比較を行い、治療継続や年間再発率と関連する臨床指標・バイオマーカーを解析した。本研究はヘルシンキ宣言に準拠し、さっぽろ神経内科病院の倫理委員会の承認を得て実施した（プロトコル番号：C22D2102）。

統計解析には Python (3.9.13) および SciPy (1.9.1) を用いた。患者背景およびフマル酸ジメチル継続と各バイオマーカーの群間比較には、連続変数に対して Mann-Whitney の U 検定、カテゴリ変数に対してカイ二乗検定を用いた。疾患修飾薬の変更前後における年間再発率および疾患活動性の比較には Wilcoxon の符号付順位検定を、フマル酸ジメチル投与中の年間再発率と各種バイオマーカーとの相関解析には、連続変数に対し

Spearman の順位相関係数、カテゴリ変数に対し t 検定を用いた。いずれも有意水準は $p < 0.05$ とした。

【結果】

本研究では、フマル酸ジメチルを使用した多発性硬化症患者 126 例を解析対象とした。内訳は再発寛解型多発性硬化症 86 例、二次進行型多発性硬化症 40 例であった。治療開始時の年齢中央値は再発寛解型多発性硬化症患者の 43 歳に対し、二次進行型多発性硬化症患者は 46 歳と有意に高値であった ($p = 0.008$)。フマル酸ジメチル治療期間の中央値は 983 日であった。全体の継続率は 46% で、再発寛解型多発性硬化症患者 55%、二次進行型多発性硬化症患者 28% であった。中止理由は効果不十分が最多 (44%)、次いで症状進行 (15%)、消化器症状 (13%)、リンパ球減少 (10%) であった。リンパ球減少は全例で中止後に回復した。

前治療歴では治療未経験例が 17% を占め、切り替えた症例では再発寛解型多発性硬化症患者ではインターフェロン- β -1b、二次進行型多発性硬化症患者ではインターフェロン- β -1a からの移行が最多であった。注射製剤からの利便性を目的とした切り替えも一定数認められた。フマル酸ジメチル中止後は再発寛解型多発性硬化症患者ではナタリズマブ、二次進行型多発性硬化症患者ではシポニモドへの切り替えが最多であった。

フマル酸ジメチル導入前後の疾患活動性を比較すると、未治療例およびインターフェロン製剤からの移行例では年間再発率や疾患活動性が有意に改善した。一方、フィンゴリモドからの切り替え例では 52% にリバウンド現象が認められ初年度に年間再発率が悪化したが、2 年目には低下した。

治療継続群と中止群の比較では、導入前後の年間再発率が低いこと、導入時 Expanded disability status scale が低いこと、IgG index が低いこと、年齢が高いこと、罹病期間が短いことが継続と有意に関連していた。さらに、フマル酸ジメチル開始後 1 年間の年間再発率は全治療期間の年間再発率と強く相関していた (Spearman の順位相関係数 $r_s = 0.69$, $p < 0.005$)。

【考察】

本研究では、日本人多発性硬化症患者 126 例を解析し、フマル酸ジメチルの有効性と限界を明らかにした。フマル酸ジメチルは再発寛解型多発性硬化症の 55%、二次進行型多発性硬化症の 28% で有効かつ継続可能であったが、全体の 54% は中止に至り、その主因は効果不十分であった。これらの結果は、欧州の大規模コホートや第 3 相試験の報告と概ね一致しており、フマル酸ジメチルが再発寛解型多発性硬化症患者の約半数で病勢抑制に有効であることを支持する。

前治療歴との関連では、初回治療例やインターフェロン製剤からの切り替え例で良好な効果が得られ、注射製剤の中止を希望する患者にとって有用な選択肢となり得る

ことが示唆された。一方、フィンゴリモードからの切り替えではリバウンド現象が約半数に認められ、注意が必要である。

フマル酸ジメチル継続に関連する因子として、導入前後の年間再発率が低いこと、導入時 Expanded disability status scale が低いこと、発症から導入までの期間が短いこと、IgG index が低いこと、再発寛解型多発性硬化症の診断であることが挙げられた。また、フマル酸ジメチル開始後 1 年間の再発率は長期的な再発率と強く相関しており、早期の治療反応が長期予後を予測する可能性が示された。高齢患者で継続率が高かった要因としては、加齢に伴う再発リスク低下が影響していると考えられた。

副作用による中止は消化器症状やリンパ球減少が中心であったが、いずれも管理可能であり、重篤感染症や悪性腫瘍は認められなかった。中止後の治療選択は病型に依存し、再発寛解型多発性硬化症患者ではナタリズマブ、二次進行型多発性硬化症患者ではシボニモードが多く選択された。

【結論】

本研究では、本邦の多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチルの適応と有効性を検討した。対象患者の 46%、特に再発寛解型では 55% で病勢抑制が得られ、副作用も概ね軽度であった。良好な適応を示す特徴として、再発寛解型の診断、診断から治療開始までの期間が短いこと、疾患修飾薬未使用またはインターフェロン製剤からの切り替え、導入時の再発頻度や障害度が低いことが挙げられた。また、導入後 1 年間の効果が良好であれば長期的経過も良好である可能性が示唆された。一方で過半数は効果不十分により中止しており、病勢制御が不良な場合は障害進行につながるため、早期に高効力薬への切り替えを検討すべきである。

本研究の知見は、個別化医療に基づく治療選択の一助となる。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

ADL: Activities of Daily Living

ARR: Annualized relapse rate

CD20: Cluster of differentiation 20

DIAG: Diagnosis

DMF: Dimethyl fumarate

DMT: Disease modifying therapy

EDSS: Expanded disability status scale

FLAIR: Fluid-attenuated inversion recovery

FS: Functional systems

FTY: Fingolimod

GA: Glatiramer acetate

Th1: Type 1 helper T cells

Th2: Type 2 helper T cells

TNF α : Tumor necrosis factor alpha

IFN- β : Interferon beta

IL: Interleukin

IQR: Interquartile range

MRI: Magnetic resonance imaging

Nat: Natalizumab

Nrf2: Nuclear factor erythroid 2 related factor 2

OCB: Oligoclonal IgG bands

Ofa: Ofatumumab

PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy

PSL: Prednisolone

PPMS: Primary progressive multiple sclerosis

RRMS: Relapsing remitting multiple sclerosis

rs: Spearman's rank correlation coefficient

Sip: Siponimod

SPMS: Secondary progressive multiple sclerosis

SWI: Susceptibility-weighted images

S1P: Sphingosine-1-phosphate

VLA-4: Very late antigen-4

緒言

1) 多発性硬化症

多発性硬化症 (Multiple Sclerosis: MS) は中枢神経系における炎症性脱髄性疾患である (Compston and Coles, 2008)。病因は未だ完全には解明されていないが、Human leukocyte antigen class II DR beta chain1*15:01 アレル (Yaldizli et al, 2016) をはじめとする遺伝的素因に加え、喫煙、Epstein-Barr ウイルス感染、ビタミン D 欠乏、腸内細菌叢の変化などの環境因子 (Zarghami et al, 2021) が関与している可能性が示唆されている。

多発性硬化症は、世界で約 280 万人が罹患し、平均発症年齢は 32 歳で若年成人における非外傷性の身体障害を引き起こす最も多い原因疾患の一つとされる (Thompson et al, 2018b)。また、多発性硬化症の有病率は全世界で増加傾向であり (Browne et al, 2014)、北欧や北米といった高緯度地域では人口 10 万人あたり 111~300 人と有病率が高く、アフリカや西太平洋地域といった非高緯度地域では人口 10 万人あたり 5 人と有病率が低いとされる (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019)。本邦では 2017 年の全国調査で多発性硬化症の有病率は人口 10 万人あたり 14.3 人と報告された (吉良ほか, 2021)。しかし、本邦でも高緯度地域で多発性硬化症の有病率は高く、北海道十勝地方で定期的に実施している調査では、北海道十勝地方に限った多発性硬化症の有病率は 2021 年時点で人口 10 万人あたり 22.4 人とされ (Houzen et al, 2023)、日本全国調査の有病率を大きく上回る。本疾患は男女比で 1:2 と女性に多く (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019)、就業のみならず妊娠・出産・育児などに大きな影響を及ぼす。

多発性硬化症の臨床症状は脱髄病変の出現部位により異なり、視神経病変による視力障害、脊髄病変による運動・感覚障害、小脳病変による小脳性運動失調症などが挙げられる。本疾患により、これらの症状が急性に悪化し、24 時間以上持続する場合には「再発」と判断する (Lublin et al, 2014)。また、多発性硬化症患者において再発や画像的活動性が無いにもかかわらず中枢神経系の慢性炎症により症状が悪化するものを多発性硬化症の「進行」と判断する (Lassmann et al, 2012)。多発性硬化症の症状評価基準としては、本邦では Kurtzke が報告した Expanded disability status scale (EDSS)

(Kurtzke, 1983) を基に厚生労働省が公開した EDSS (表 1) (厚生労働省, 2024) が用いられる。EDSS は、0 (正常) から 10 (死亡) までの 20 段階で患者の機能障害および歩行能力を中心に評価する。EDSS 4.0 未満では Functional systems (FS) に基づく神経学的所見を重視し、EDSS 4.0 以上では歩行距離や補助具の使用状況が主要な判定基準となる。進行の判断基準は未確定だが (Ziemssen et al, 2023)、一般に以下の定義が用いられる：元の EDSS が 0 の場合は 1.5 ポイント以上、1.0~5.5 の場合は 1.0 ポイン

ト以上、6.0 以上の場合は 0.5 ポイント以上 EDSS が悪化し、3 ヶ月以上悪化が持続しているもの (Lorscheider et al, 2016)。

多発性硬化症の診断は McDonald 診断基準に従い行う。同診断基準は 2001 年に提唱され何度か改訂され、2025 年 10 月には McDonald 診断基準 2024 (Montalban et al, 2025) も発表されたが、今回は研究を実施した時点の最新版である McDonald 診断基準 2017 (Thompson et al, 2018a) を用いた (表 2)。本診断基準は、多発性硬化症と矛盾しない臨床経過や画像所見を有する患者に適用され、臨床症状と MRI 所見を組み合わせることにより診断精度を高めることを目的としている。なお、多発性硬化症は「再発」と「進行」の点から、複数の臨床病型に分類される。最も頻度の高い病型は再発寛解型多発性硬化症 (Relapsing remitting multiple sclerosis: RRMS) で、炎症性脱髄病変による時間的多発性と空間的多発性を確認し、他疾患を除外することで診断する。時間的多発性とは臨床発作が 2 回以上あった場合、もしくは 1 回の臨床発作に加え、ベースラインの Magnetic resonance imaging (MRI) と比較して新規に多発性硬化症を疑う脱髄病変 (図 1, 2) を認めた場合、ガドリニウムで造影される病変と造影されない病変が同時に存在した場合、髄液オリゴクローナルバンド (Oligoclonal IgG bands: OCB) 陽性の場合を指す。空間的多発性は、中枢神経系内の異なる解剖学的部位に病変が存在することを客観的に示すことができた場合、もしくは MRI で脳室周囲、大脳皮質/皮質下、テント下、脊髄の 4 領域中 2 領域以上に 1 つ以上の T2-weighted image 高信号病変を認める場合を指す。二次進行型多発性硬化症 (Secondary progressive multiple sclerosis: SPMS) は明確な定義が存在しないが、再発寛解型多発性硬化症の診断を過去に受けており、かつ障害進行が一定期間続くこととされる。一次性進行型多発性硬化症 (Primary progressive multiple sclerosis: PPMS) は発症時より障害進行が 1 年以上認められ、①脳室周囲、大脳皮質/皮質下、テント下のうち少なくとも 1 領域以上で T2-weighted image 高信号病変を認める、②脊髄に 2 カ所以上の T2-weighted image 高信号病変を認める、③髄液 Oligoclonal IgG bands 陽性のうち 2 つを満たすこととされた。再発寛解型多発性硬化症が最も多く 80% 程度、二次進行型多発性硬化症と一次性進行型多発性硬化症がそれぞれ 10% 程度とされる (Jakimovski et al, 2024)。

多発性硬化症の治療は急性増悪期と維持期のそれぞれで行われる。急性増悪期には炎症の速やかな抑制を目的とし、ステロイドパルス療法が第一選択となる (Yamasaki et al, 2016)。多数の症例はステロイドパルス療法に反応するが、効果が不十分な症例では血液浄化療法の追加が選択肢となる (Weinshenker et al, 1999)。また、治療抵抗性の視神経炎に対しては免疫グロブリン静注療法も有効である (Mimura et al, 2021)。しかし、多発性硬化症の再発予防に関しては、ステロイドと血液浄化療法では、再発予防効果が認められず (Brusaferri and Candelise, 2000; Weiner et al, 1989)、免疫グロブリン静注療法も効果が不確定とされ、再発予防目的には使用しない (Elovaara et al, 2008)。

一方、多発性硬化症の再発や進行の抑制を目的として疾患修飾薬が使用される。表 3 は、多発性硬化症の標準的治療法を急性増悪期（Miller et al, 2000; Mimura et al, 2014; Weiner et al, 1989）、再発予防（Rashid et al, 2025）、および進行予防（Rashid et al, 2025）に区別して整理し示した。多発性硬化症患者においては、再発による障害進行よりも進行型への移行が障害進行に大きく寄与することが報告された（Prosperini et al, 2024）。

多発性硬化症の治療に関する問題点として、再発予防を目的とした疾患修飾薬の選択基準が明確に定められていない点がある。そのため、多発性硬化症を専門とする医師と非専門医との間で治療方針に差異が生じ（Al-Araji et al, 2025）、結果として治療アウトカムに影響を及ぼす可能性がある。治療方針の標準化を図る試みの一つとして、早期より高い有効性を有する疾患修飾薬を使用する「Early intensive therapy」が提唱されており、この戦略によって強力な再発予防に加え、二次進行型多発性硬化症への移行を抑制できることが報告されている（Chalmer et al, 2018; Spelman et al, 2021）。しかしながら、高有効性疾患修飾薬は重篤な感染症や進行性多巣性白質脳症などの副作用リスクを伴う。また、すべての症例において高有効性疾患修飾薬の使用が必要とされるわけではなく、症例ごとに適切な治療選択を行う必要がある点が課題として残されている。

表 1 EDSS（厚生労働省難病情報センター公表資料を基に作成）

EDSS	0	1.0	1.5	2.0	2.5	3.0	3.5	4.0	4.5	5.0	5.5	6.0	6.5	7.0	7.5	8.0	8.5	9.0	9.5	10				
補助なし歩行可能																								
A D L	歩行可能距離										補助具歩行		車椅子生活 車椅子移乗		一日の大半		ベッド生活		死亡					
	補助なし・休息なし										補助具必要		一人で 可能	介助が 必要	ベッド外		ベッド内	寝たきり						
	500m	300m	200m	100m	100m (片側)	100m (両側)																		
	FSの組み合わせで定義され、ADLは参考値										ADLを優先して評価し、FSIは参考値													
	FSIを優先して評価し、FSは参考値										FSIを優先して評価し、FSは参考値													
FS0	8個	7個	6個	7個	6個	7個	4-5 個	5-6 個	6個	3個	7個	7個												
FS1	*	1個*	2個*																					
FS2				1個	2個		3-4 個	1-2 個	5個															
FS3						1個		1個	2個															
FS4											1個	1個												
FS5																								
FS6																								
*精神症状のFS1を除く																								
FS	錐体路機能		小脳機能		脳幹機能		感覚機能		膀胱直腸機能		視覚機能		精神機能		その他									
0	正常		正常		正常		正常		正常		正常		正常		正常		なし							
1	異常所見を認めるが障害なし		異常所見を認めるが障害なし		異常所見のみ		振動覚または描字覚の低下(1〜2肢)		軽度の遅延・切迫・尿閉		暗点があり、矯正視力0.7以上		情動の変化のみ		あり									
2	軽微な障害		軽度の失調		中等度の眼振または軽度の他の脳幹機能障害		軽度の触・痛・位置覚の低下(1〜2肢)または中等度の振動覚の低下(1〜2肢)または振動覚のみ低下(3〜4肢)		中等度の遅延・切迫・尿閉または希な尿失禁		症状の強い眼に暗点かつ矯正視力0.7-0.3		軽度の知能低下											
3	軽度〜中等度の対麻痺・片麻痺または高度の単麻痺		中等度の脳幹または四肢の失調		高度の眼振または高度の外眼筋麻痺または中等度の他の脳幹機能障害		中等度の触・痛・位置覚の低下(1〜2肢)または完全な振動覚の低下(1〜2肢)または軽度の触・痛覚低下(3〜4肢)または中等度の固有覚の低下(3〜4肢)		頻繁な尿失禁		症状の強い眼に大きな暗点または中等度の視野障害かつ矯正視力0.3-0.2		中等度の知能低下											
4	高度の対麻痺・片麻痺または中等度の四肢麻痺または完全な単麻痺		高度の四肢の失調		高度の構音障害または高度の他の脳幹機能障害		高度の触・痛覚の低下(1〜2肢)または固有覚の消失(1〜2肢)または中等度の触・痛覚低下(2肢以上)または高度の固有覚の低下(3肢以上)		導尿を要するが直腸機能は保たれる		症状の強い眼に高度視野障害かつ矯正視力0.2-0.1または症状の強い眼はFS3かつ良い眼の視力0.3以下		高度の知能低下											
5	完全な対麻痺・片麻痺または高度の四肢麻痺		失調のため協調運動は不可能		嚥下不能または構音不能		全感覚の消失(1〜2肢)または中等度の触・痛覚低下(頸以下)または固有感覚の消失(頸以下)		膀胱機能消失		症状の強い眼の矯正視力0.1未満または症状の強い眼はFS4かつ良い眼の視力0.3以下		高度の痴呆											
6	完全な四肢麻痺						全感覚消失(頸以下)		膀胱直腸機能消失		症状の強い眼はFS5かつ良い眼の視力0.3以下													

表 2 多発性硬化症の診断基準

臨床発作回数	診察時の客観的な病変領域数	診断に必要な追加データ
2回以上	2つ以上	不要
	1つ	空間的多発性： 異なる解剖学的領域における 追加の臨床症状、またはMRI病変*
		過去に客観的に明らかな異なる領域の 病変を示す根拠が存在する場合には不要
1回	2つ以上	時間的多発性： 追加の臨床発作、新規MRI病変、 または髄液特異的オリゴクローナルバンド陽性
	1つ	空間的多発性かつ時間的多発性

*空間的多発性の定義

臨床症状：視神経炎、大脳半球症候群、小脳症候群、脳幹症候群、脊髄炎

MRI所見：側脳室周囲、皮質または皮質直下、テント下、脊髄

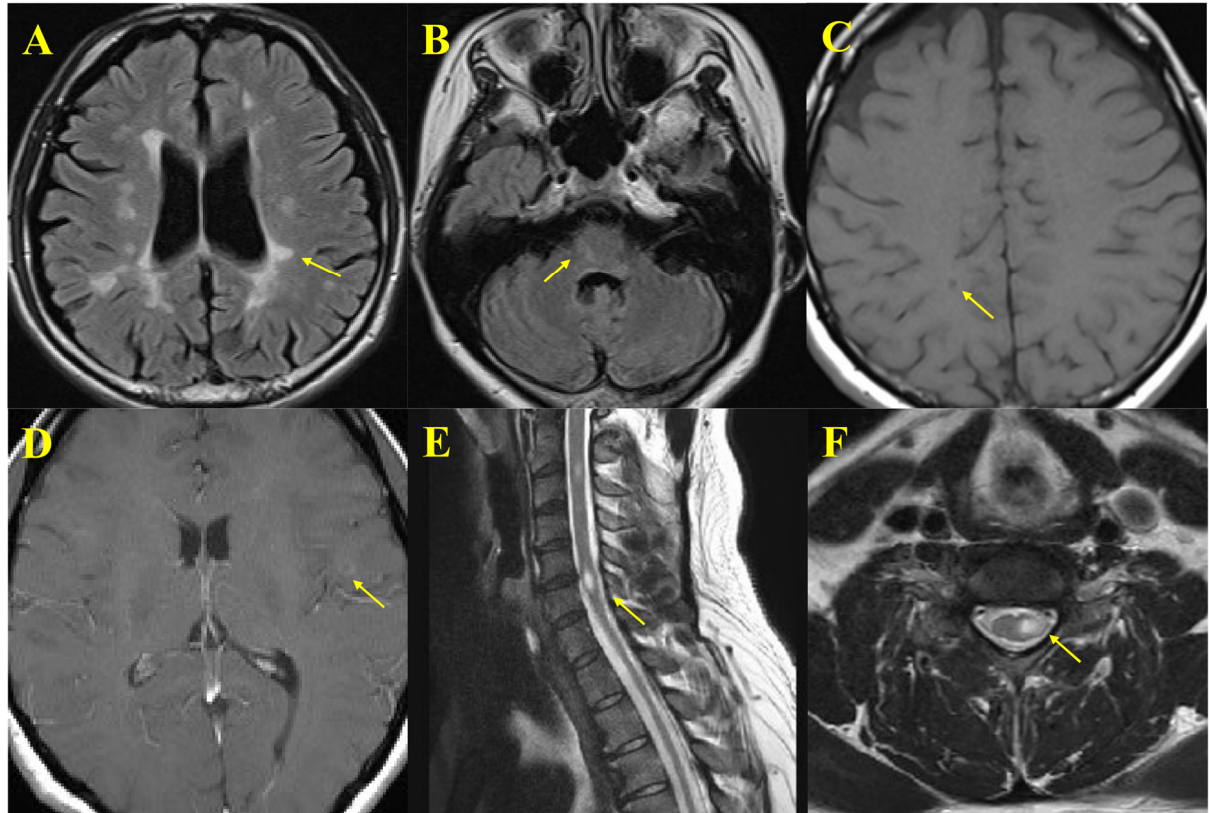


図1 多発性硬化症のMRI（自験例）

a, b) 脳 MRI Fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)

本症例は、側脳室周囲、皮質/皮質下およびベント下の脳幹部に脱髄病変を認めた。
a) では Dawson's finger と呼ばれる、側脳室から垂直に伸びる卵円形病変を認め、これは多発性硬化症に特徴的な所見である。また、U-fiber 病変認められ、虚血病変が生じにくい部位であり、多発性硬化症に特徴的な所見とされる。

c, d) 脳 MRI T1-weighted image (d はガドリニウム造影後)

多発性硬化症における重度脱髄病変は T1 低信号 (T1 black hole) として描出される。活動性の高い病変はガドリニウムで一部途切れたリング状に増強され、この所見は Open ring sign と呼ばれる。

e, f) 頸髄 MRI T2-weighted image

本症例では、頸髄 3/4 レベルおよび頸髄 5/6 レベルに脱髄病変を認めた。f) は頸髄 5/6 レベルの軸位断を示す。多発性硬化症では縦に 1~2 椎体程度の短い病変が一般的であり、3 椎体以上の長い病変を認める場合には視神経脊髄炎など他疾患を疑う必要がある。

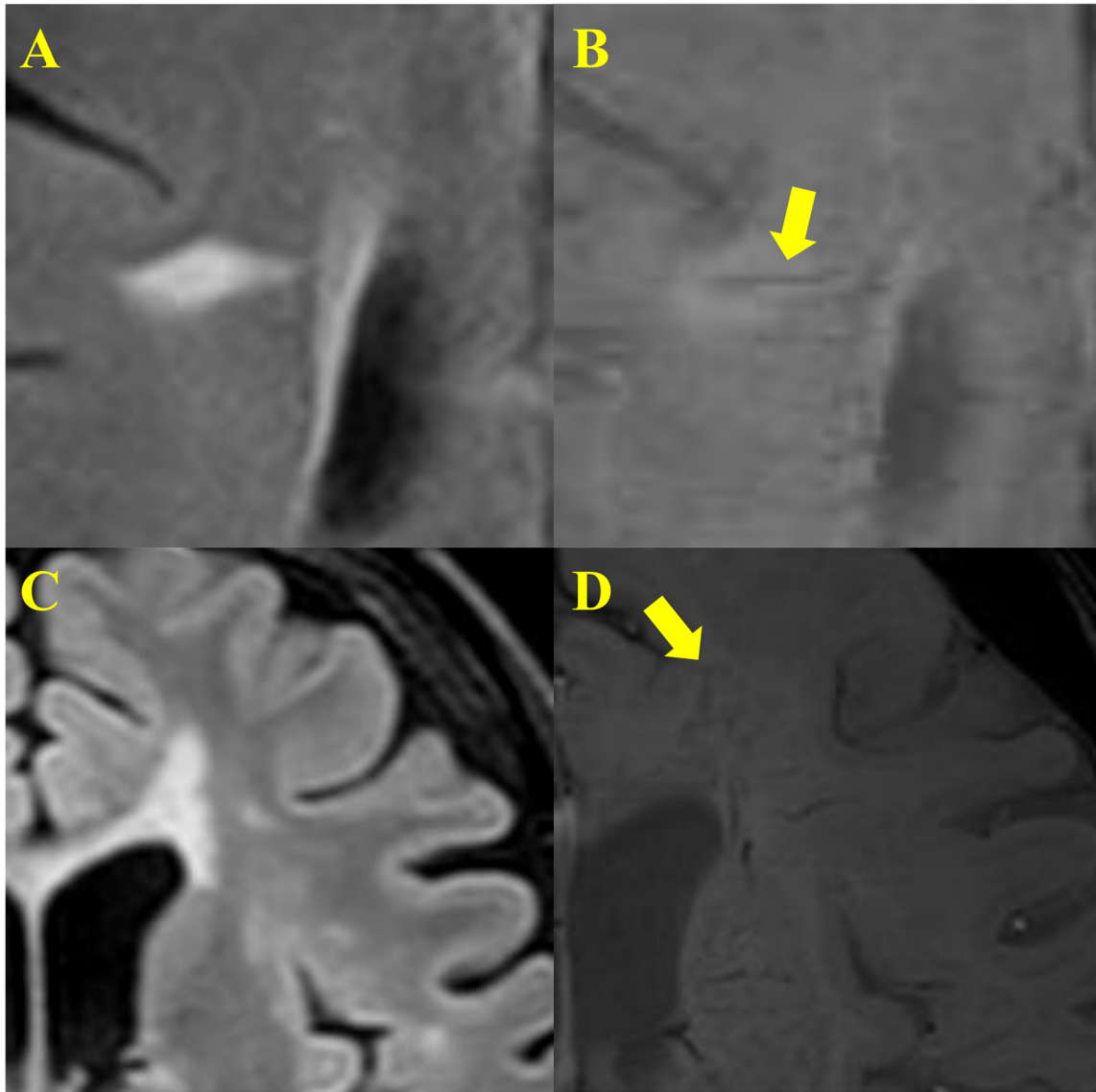


図2 多発性硬化症に特徴的な MRI 所見（自験例）

a) Central vein sign （A: FLAIR、B: Susceptibility-weighted images（SWI））

SWI では血液中の鉄含有物質による局所的な磁場不均一の影響が大きく、信号低下が強調される。矢印が示す脱髄病変において、B の SWI では中心部に静脈が低信号で描出される。脱髄病変の中心に静脈が描出される所見を **Central vein sign** と呼び、多発性硬化症に特徴的な所見とされる（Rimkus et al, 2024）。

b) Paramagnetic rim lesions （A : FLAIR、B:SWI）

多発性硬化症病変の辺縁では持続的な炎症が生じ、鉄を含むミクログリアやマクロファージが蓄積することにより、病変の周囲が SWI 低信号として描出される（矢印）。Paramagnetic rim lesions も多発性硬化症に特徴的な所見である（Rimkus et al, 2024）。

表 3 多発性硬化症の治療

治療の目的	主な治療法・薬剤	補足
急性増悪期	ステロイドパルス療法 (例：メチルプレドニゾロン 1000 mg×3日間) 血液浄化療法 (例：単純血漿交換 1コース5回) 免疫グロブリン静注療法 (ヒト免疫グロブリン静注用 400 mg/kg/日×5日間)	免疫グロブリン静注療法は ステロイド抵抗性の急性視神経炎に適応
再発予防	疾患修飾薬 (インターフェロン-β-1a/1b、グラチラマー酢酸塩、 フマル酸ジメチル、フィンゴリモド、 ナタリズマブ、オファツムマブ)	疾患修飾薬の選択については 明確な基準は確立されていない
進行予防	疾患修飾薬 (シボニモド、オファツムマブ)	疾患修飾薬の選択については 明確な基準は確立されていない

2) フマル酸ジメチル

本邦では多発性硬化症の疾患修飾薬として、インターフェロン- β 1a/1b (Ebers, 1998)、グラチラマー酢酸塩 (Khan et al, 2013)、フマル酸ジメチル (Gold et al, 2012)、フィンゴリモド・シポニモド (Calabresi et al, 2014)、ナタリズマブ (Polman et al, 2006)、およびオフアツムマブ (Hauser et al, 2020) の 8 種類が保険承認されている (表 4、図 3)。フマル酸ジメチルは、酸化、炎症および生体異物ストレスの軽減に関与する細胞防御機構である nuclear factor erythroid 2 related factor 2 (Nrf2) 転写経路を活性化し、免疫細胞を介して中枢神経系の炎症反応を抑制するとともに、酸化ストレスによる細胞障害からの保護作用を促進することで多発性硬化症の病態修飾に有効性を示す (Linker et al, 2011)。さらに、フマル酸ジメチルおよびその主要な活性代謝物であるフマル酸モノメチルは、炎症性刺激に対する免疫細胞の活性化と炎症性サイトカイン産生を抑えることが報告されている (Peng et al, 2012)。Sphingosine-1-phosphate (S1P) 受容体調節薬 (フィンゴリモド、シポニモド) や分子標的抗体薬 (ナタリズマブ、オフアツムマブ) と比較すると効果は劣るが、免疫調節薬 (インターフェロン- β 1a/1b、グラチラマー酢酸塩) と比較し有効性が高いと報告される (Samjoo et al, 2023)。

主な副作用は潮紅と消化器症状 (下痢、腹痛、悪心) であり、特に投与初期に多く観察される (Gold et al, 2017) が、少量から開始し緩徐に漸増することで軽減が可能である (Phillips et al, 2015)。また、極めて低頻度ではあるものの (1000 例あたり 0.02 例)、JC ウイルスの再活性化による重度の脳症である進行性多巣性白質脳症の発症が確認されており、特にリンパ球低下 ($<800/\mu\text{L}$) 症例や高齢患者ではリスクが高いとされ注意が必要である (Jordan et al, 2022)。感染症についてはプラセボ群と比較し有意なリスク上昇はないとされる (Gold et al, 2022)。比較的良好な安全性と経口投与可能である点から、第一選択薬としてフマル酸ジメチルを選択する症例は多い。

一方で、フマル酸ジメチルは Sphingosine-1-phosphate 受容体調節薬や分子標的抗体薬と比較すると有効性が劣るとされるため、フマル酸ジメチルでは病勢を十分に抑制できない症例も存在する。このような症例では、再発や新規病変の出現、病勢進行により不可逆的な障害に至る可能性がある。そのため、フマル酸ジメチルが適した患者を適切に選択し、必要に応じてさらに治療効果の高い薬剤へ切り替えることが重要となる。しかし、フマル酸ジメチルで良好にコントロール可能な患者を予測するバイオマーカーは確立しておらず、治療選択は依然として経験則に依存しているのが現状である。

以上の背景から、実臨床におけるフマル酸ジメチルの位置づけを明確化し、他剤からの切り替えや他剤への切り替えの実態、治療効果や副作用による中止理由、さらに有効性や継続性と関連する臨床的・検査的指標を明らかにすることは、個別化医療の推進と治療戦略の最適化に資する重要な課題である。

本研究では、単一施設における日本人多発性硬化症患者のフマル酸ジメチル使用例を後方視的に解析し、フマル酸ジメチル導入前後の年間再発率（Annualized relapse rate: ARR）の変化、変更した疾患修飾薬の種類と変更した理由、ならびに治療効果や継続性に関連するバイオマーカーを検討することで、フマル酸ジメチルの最適な使用法を探ることを目的とした。

表 4 本邦で保険承認されている疾患修飾薬一覧

薬剤名	作用機序	有効性	投与方法	主なメリット	主なデメリット
インターフェロン-β 1a/1b	T細胞調節 炎症性サイトカイン抑制	☆	筋注/ 皮下注	長期使用実績 安全性が高い	注射部位反応 インフルエンザ様症状
グラチラマー酢酸塩	Th2誘導	☆	皮下注	安全性が高い 副作用が少ない	注射部位反応
フマル酸ジメチル	Nrf2経路活性化による 抗酸化作用	☆☆	経口	経口投与 重篤な副作用が少ない	潮紅、胃腸症状 リンパ球減少
フィンゴリモド	S1P受容体阻害による リンパ球移動抑制	☆☆～ ☆☆☆	経口	経口投与 比較的高い有効性	PMLリスク、徐脈 黄斑浮腫、感染症リスク
シボニモド	S1P受容体1, 5選択阻害による リンパ球移動抑制	☆☆～ ☆☆☆	経口	経口投与 SPMSに有効	徐脈、黄斑浮腫 感染症リスク
ナタリズマブ	α4インテグリン阻害による 血液脳関門遮断	☆☆☆	点滴静注	高い有効性 感染症リスクが低い	PMLリスクが特に高い 抗体産生による効果減弱
オフアツムマブ	CD20陽性B細胞選択的除去	☆☆☆	皮下注	高い有効性 PMLリスクが低い	感染症リスク ワクチン反応低下

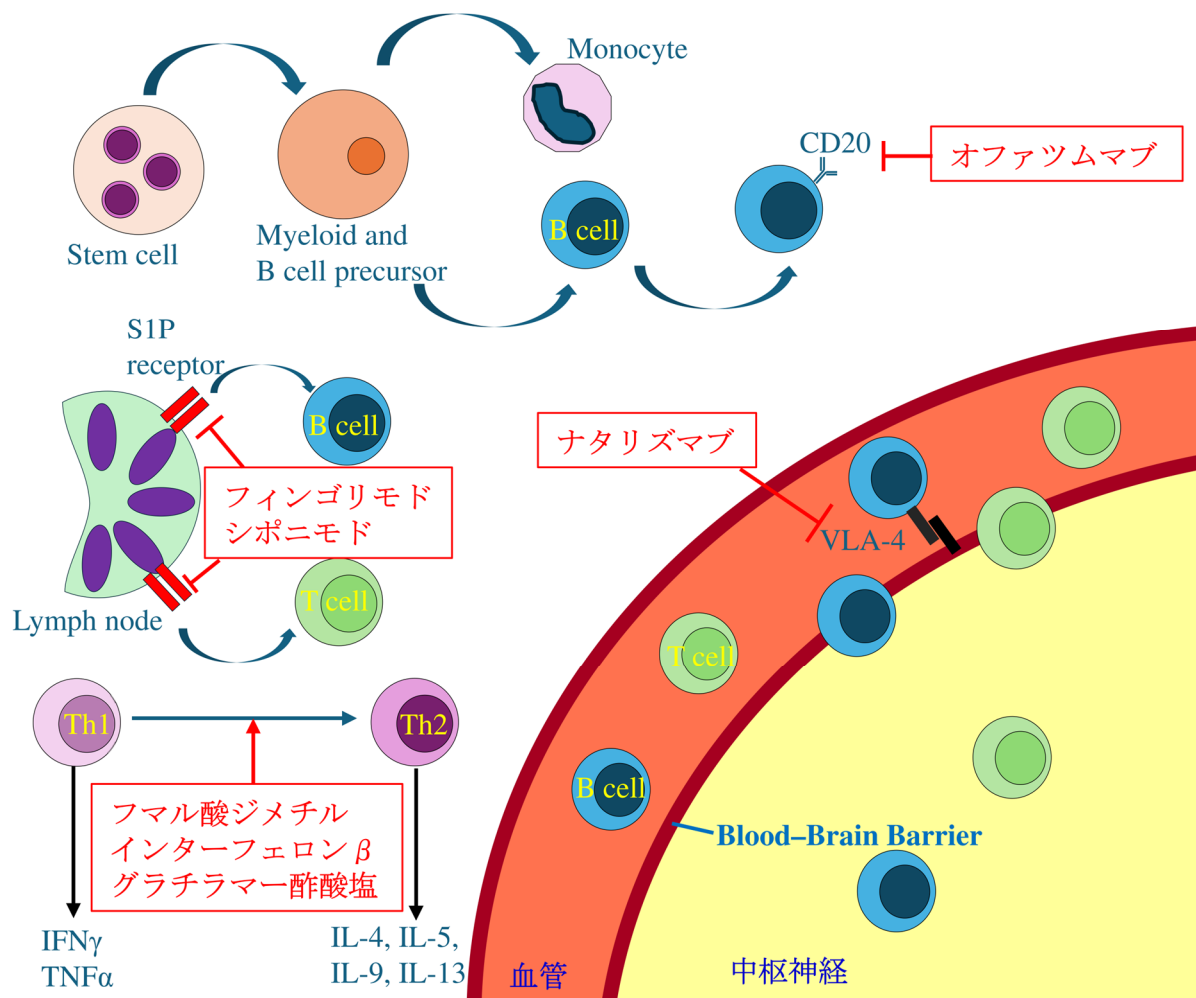


図3 疾患修飾薬の作用機序 (Yang et al, 2022 を参考に作成)

本図は、本邦において保険承認されている多発性硬化症治療薬の主な作用機序を模式的に示す。

方法

1) 研究デザイン

多発性硬化症を専門とする医療法人セレスさっぽろ神経内科病院において、2013年6月1日から2022年10月31日の期間に治療を受けた多発性硬化症患者の診療記録を後方視的に調査した。本研究の対象は、観察期間中に少なくとも一度フマル酸ジメチルを使用した多発性硬化症患者とし、これらを解析した。解析ではフマル酸ジメチル使用に関連する治療経過および臨床転帰を検討した。評価項目としては、他の疾患修飾薬からフマル酸ジメチルへの切り替え、フマル酸ジメチルから他剤への切り替え、切り替え前後の疾患修飾薬の種類とその選択理由、ならびに切り替え前後の疾患活動性を設定した。また、フマル酸ジメチルを中止した症例においては、その中止理由を検討した。さらにフマル酸ジメチルの副作用として重要なリンパ球減少について、個別にリンパ球数の推移を解析した。加えて、フマル酸ジメチルにより病勢を制御できる症例を明らかにするため、フマル酸ジメチル治療継続群と中止群を比較し、フマル酸ジメチル使用中の年間再発率と関連する各種バイオマーカーも評価した。

本臨床研究はヘルシンキ宣言に準拠して実施され、さっぽろ神経内科病院倫理委員会の承認を得た（プロトコル番号：C22D2102）。

2) 診断

多発性硬化症の診断は、前述の McDonald 診断基準 2017 (Thompson et al, 2018a) に従って行った。二次進行型多発性硬化症の診断は、Lorscheider ら (Lorscheider et al, 2016) が提唱した客観的定義に基づいて行った。この定義では、再発を伴わない3ヶ月以上の症状進行に加え、EDSS スコア 4 以上であり、かつ FS スコアの錐体路機能が 2 以上であることを要件とした。ただし、EDSS が 4 未満であっても、臨床的に明らかな再発非依存性の悪化を示した 9 例については、多発性硬化症専門医の合意により二次進行型多発性硬化症と分類した。

進行の定義についても、本研究では Lorscheider らの報告に倣い、以下の3区分を用いた：ベースラインの EDSS が 0 の場合は 1.5 ポイントの上昇、1.0-5.5 の場合は 1 ポイントの上昇、5.5 を超える場合は 0.5 ポイントの上昇。

また、フィンゴリモド中止後に一過性に疾患活動性が高まるリバウンド現象が報告されている。本研究におけるリバウンド現象は、先行研究 (Hatcher et al, 2016) に従い、フィンゴリモド中止後 6 ヶ月以内に再発または画像的活動性 (MRI で新規脱髄病変の出現、従来の病変の拡大、ガドリニウム造影増強病変) が出現することと定義した。

3) 統計解析

多発性硬化症の診断（再発寛解型多発性硬化症と二次進行型多発性硬化症）による患者背景の比較、ならびにフマル酸ジメチル継続と各種バイオマーカーとの関連解析には、連続変数については Mann-Whitney の U 検定を、カテゴリ変数についてはカイ二乗検定を用いた。疾患修飾薬変更前後の年間再発率や疾患活動性の評価には Wilcoxon の符号付順位検定を用いた。フマル酸ジメチル投与中の年間再発率とバイオマーカーとの関連は、連続変数については Spearman の順位相関係数、カテゴリ変数については t 検定を用いて評価した。エンドポイントデータが欠落している患者は解析から除外した。

すべての統計解析には Python（version 3.9.13）と SciPy ライブラリ（version 1.9.1）を使用した。p 値が 0.05 未満の場合に統計的有意と判定した。

結果

1) 患者背景

図4は、フマル酸ジメチル治療を受けた多発性硬化症患者の登録過程を示す。初期スクリーニングでフマル酸ジメチル治療歴を有する多発性硬化症患者138例が確認されたが、臨床試験参加者6例およびセカンドオピニオン目的の患者6例を除外した結果、最終的に126例を解析対象とした。内訳は、再発寛解型多発性硬化症が86例、二次進行型多発性硬化症は40例であった。

フマル酸ジメチル治療開始時の年齢中央値は、再発寛解型多発性硬化症患者で43歳、二次進行型多発性硬化症患者で46歳であり、二次進行型多発性硬化症患者が有意に高かった ($p=0.008$)。女性の割合は再発寛解型多発性硬化症患者で80%、二次進行型多発性硬化症患者で78%であり、統計学的な差は無かった ($p=0.814$)。

EDSSスコアの中央値は、再発寛解型多発性硬化症患者で0.0、二次進行型多発性硬化症患者で6.0であり、二次進行型多発性硬化症患者が有意に高かった ($p<0.005$)。罹病期間の中央値は再発寛解型多発性硬化症患者で9.57年、二次進行型多発性硬化症患者で15.03年であり、二次進行型多発性硬化症患者で有意に長かった ($p=0.003$) (表5)。

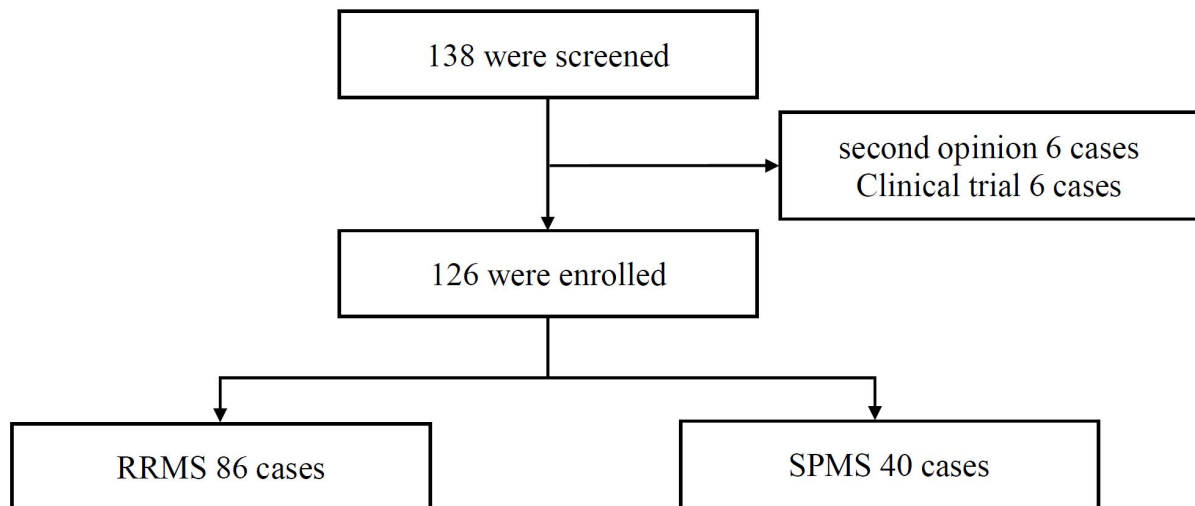


図4 対象患者のスクリーニングおよび登録過程

表 5 診断別の患者背景

	RRMS	SPMS	p-value	Total
Age, median (IQR)	43 (34-48)	46 (41-53)	0.008 *	44 (37-49)
Female patients, n (%)	69 (80)	31 (78)	0.814 **	100 (78)
EDSS at baseline, median (IQR)	0.0 (0.0-1.0)	6.0 (3.5-7.0)	< 0.005 *	1.0 (0.0-2.1)
Disease duration, years, median (IQR)	9.57 (4.04-16.26)	15.03 (8.59-24.48)	0.003 *	10.58 (5.33-18.78)

*Mann-Whitney U test **Fisher's exact test

2) フマル酸ジメチル治療期間

フマル酸ジメチル治療期間の中央値は 983 日（四分位範囲：335-1516、[25%-75%]）であった。再発寛解型多発性硬化症患者では 949 日（287-1483）、二次進行型多発性硬化症患者では 1115 日（345-1606）であった。記録された最短治療期間は、再発寛解型多発性硬化症患者で 1 日、二次進行型多発性硬化症患者で 20 日であり、最長治療期間は再発寛解型多発性硬化症患者で 2063 日、二次進行型多発性硬化症患者で 2032 日であった。フマル酸ジメチルを中止した患者における治療期間中央値は 490 日（160-1137）であった。投与中止例のうち、薬効不十分（再発、画像的活動性、症状の進行）を理由に中止した患者群の中央値は 904 日（370-1158）であったのに対し、副作用を理由に中止した患者群の中央値は 55 日（16-289）であった。

治療継続性をさらに評価するために Kaplan・マイヤー生存分析を実施したが、再発寛解型多発性硬化症患者と二次進行型多発性硬化症患者の間でフマル酸ジメチル継続率に統計学的に有意な差は認められなかった（図 5、ログランク検定： $p=0.11$ ）。

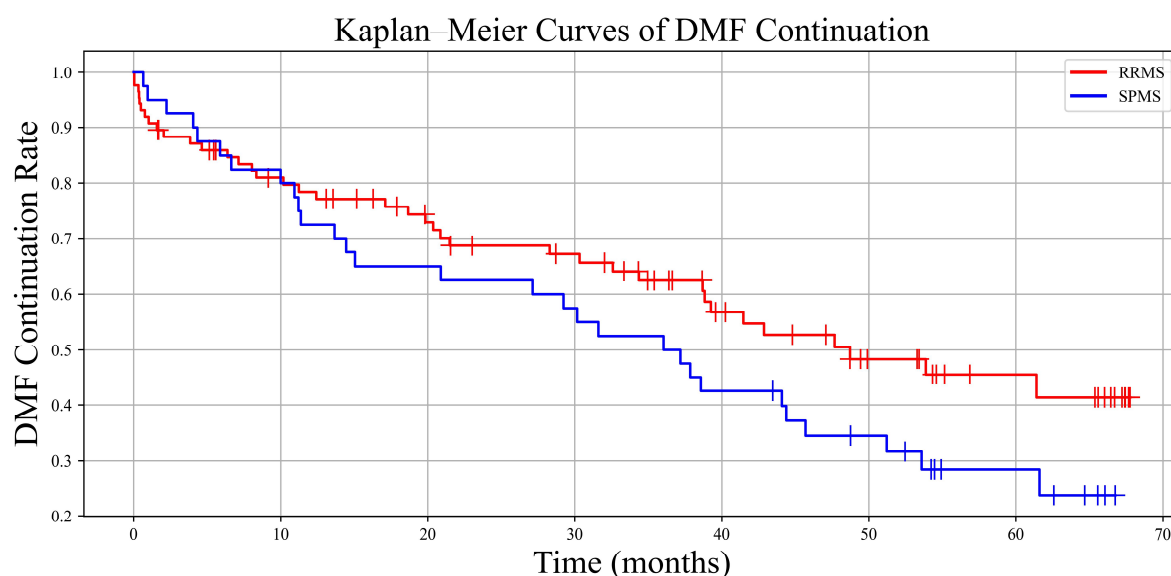


図 5 フマル酸ジメチル使用患者のカプラン・マイヤー生存曲線

本図は、フマル酸ジメチル使用患者における治療継続率を示した Kaplan・マイヤー生存曲線である。再発寛解型多発性硬化症患者と二次進行型多発性硬化症患者を比較した結果、再発寛解型多発性硬化症患者で治療継続率が高い傾向を示した。しかし、ログランク検定では統計学的有意差は認められなかった（ $p=0.11$ ）。

3) フマル酸ジメチル導入前の治療歴

本研究対象全体のうち、治療未経験例 (Treatment-naïve) は 22 例 (17%) であった。再発寛解型多発性硬化症患者において最も多い前治療薬はインターフェロン- β -1b であり、19 例 (22%) がフマル酸ジメチルへ移行した。一方、二次進行型多発性硬化症患者ではインターフェロン- β -1a が最多で、12 例 (30%) がフマル酸ジメチルへ変更された。全体として、ナタリズマブからフマル酸ジメチルへ移行した症例は 2% のみであり、オファツムマブからの移行例は認められなかった (表 6)。

前治療別に変更理由を検討したところ、インターフェロン- β -1a からフマル酸ジメチルへ移行した 29 例中 16 例 (55%) は効果不良を理由としていた。同様に、インターフェロン- β -1b の 29 例中 6 例 (21%)、グラチラマー酢酸塩の 12 例中 7 例 (58%) も効果不良を理由にフマル酸ジメチルへ変更された。一方で、週 1 回の筋肉内注射を要するインターフェロン- β -1a の 3 例 (10%)、2 日に 1 回皮下注射を行うインターフェロン- β -1b の 14 例 (48%)、連日皮下注射を必要とするグラチラマー酢酸塩の 5 例 (42%) は、前治療の効果は良好であったものの、注射製剤の中止を目的としてフマル酸ジメチルへ変更された。

表 6 フマル酸ジメチル導入前の疾患修飾薬

Pre DMT	RRMS (%)	SPMS (%)	Total (%)
Naïve	17 (20)	5 (13)	22 (17)
IFN- β -1a	17 (20)	12 (30)	29 (23)
IFN- β -1b	19 (22)	10 (25)	29 (23)
GA	11 (13)	1 (3)	12 (10)
FTY	17 (20)	10 (25)	27 (21)
Nat	2 (2)	0 (0)	2 (2)
Sip	1 (1)	0 (0)	1 (1)
DMF	2 (2)	1 (3)	3 (2)
PSL	0 (0)	1 (3)	1 (1)
Total	86	40	126

4) フマル酸ジメチルの中止理由

次にフマル酸ジメチル中止例について検討した。フマル酸ジメチルは 58 例（再発寛解型多発性硬化症患者 47 例、二次進行型多発性硬化症患者 11 例）で継続され、68 例（再発寛解型多発性硬化症患者 39 例、二次進行型多発性硬化症患者 29 例）で中止された。継続率は 46%であり、再発寛解型多発性硬化症では 55%、二次進行型多発性硬化症では 28%であった。

治療開始から 1 年以内にフマル酸ジメチルを中止した 30 例に限ると、中止理由は嘔気・嘔吐、腹痛、下痢などの消化器症状および、再発や新規画像病変を含めた治療効果不十分がそれぞれ 8 例（27%）であり、次いでリンパ球減少が 4 例（13%）であった。

また、治療期間にかかわらず、フマル酸ジメチル投与例全体における中止理由の最多は治療効果不十分であり、30 例（44%）と約半数を占めた。また、症状進行を理由に中止した症例は 10 例（15%）であり、特に二次進行型多発性硬化症患者の 31%が症状進行のため治療変更を要した（図 6）。

フマル酸ジメチルで高頻度に認められる副作用として、消化器症状、リンパ球減少症、潮紅がある。消化器症状による中止は 9 例（13%）で、全例が再発寛解型多発性硬化症患者であった。リンパ球減少症による中止は 7 例であった。本調査対象では、Common Terminology Criteria for Adverse Events（National Cancer Institute, 2017）に基づき、持続的なグレード 2 以上のリンパ球減少症（ $500 \leq \text{リンパ球数} < 800/\mu\text{L}$ ）が認められた場合に投薬を中止した。グレード 2 のリンパ球減少症は 5 例、グレード 3（ $200 \leq \text{リンパ球数} < 500/\mu\text{L}$ ）は 2 例であり、グレード 4（リンパ球数 $< 200/\mu\text{L}$ ）は認められなかった（図 7）。リンパ球減少症のためフマル酸ジメチルを中止した症例は、リンパ球減少リスクの低い免疫調節薬に切り替えられた（4 例はインターフェロン- β -1a、2 例がグラチラマー酢酸塩）。1 例は二次進行型多発性硬化症患者であり、再発や新規画像病変を認めず病勢が安定していたため、疾患修飾薬を中止した。リンパ球数が $800/\mu\text{L}$ 未満に低下するまでの期間の中央値は 61.0 日（47.0-159.5）であった。フマル酸ジメチル中止後は全症例でリンパ球数が $800/\mu\text{L}$ 以上に回復し、回復までの日数は中央値 77.5 日（58.0-101.5）、最長 126 日であった。

なお、フマル酸ジメチルの重要な副作用である潮紅による中止は 2 例のみであった。また、妊娠を理由に 1 例が中止された。全体として、フマル酸ジメチル中止理由における性差は認められなかった（ $p=0.48$ ）。

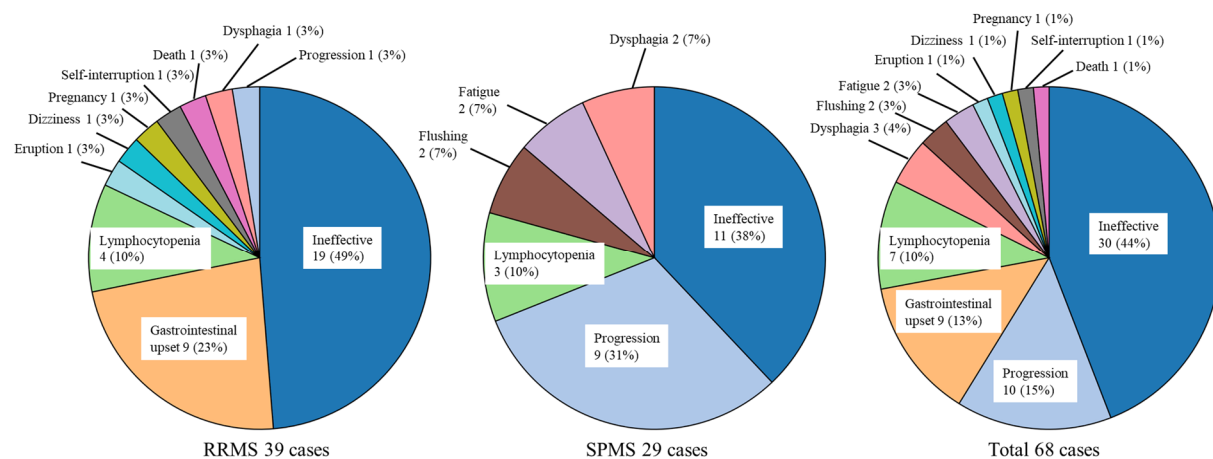


図6 フマル酸ジメチル中止理由

本図は、フマル酸ジメチル治療を中止した理由の内訳を示す。本研究において、中止理由として最も多かったのは再発や MRI 新規病変の出現による治療効果不十分であり、30 例(44%)と約半数を占めた。また、症状進行を理由とした中止は 10 例(15%)であり、特に二次進行型多発性硬化症患者の 31%が症状進行のために治療変更を要した。

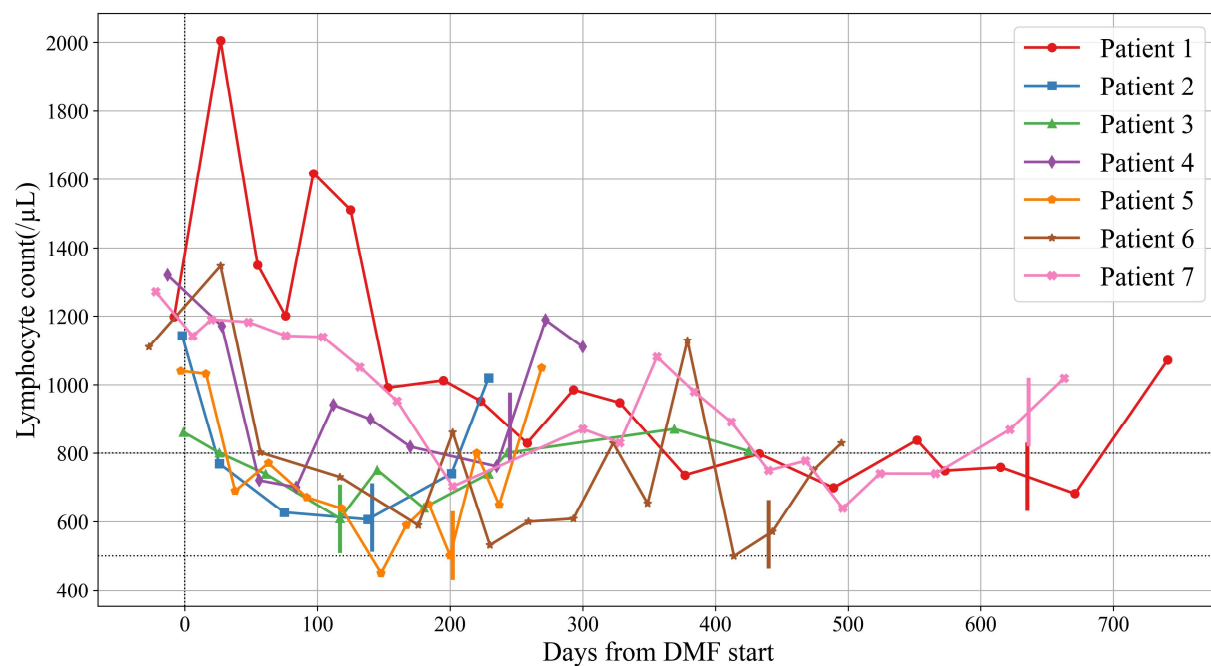


図7 リンパ球減少症によりフマル酸ジメチルを中止した症例のリンパ球推移

本図は、リンパ球減少症を理由としてフマル酸ジメチル治療を中止した症例におけるリンパ球数の経時的推移を示す。縦線は各症例におけるフマル酸ジメチル中止時点を示す。

5) フマル酸ジメチルから他剤への切り替え

フマル酸ジメチルを中止した患者のうち、再発寛解型多発性硬化症患者では、フマル酸ジメチルより有効性が高いとされるナタリズマブへの切り替えが最も多く、12例（31%）であった。一方、二次進行型多発性硬化症患者では、進行抑制効果が期待でき、かつ二次進行型多発性硬化症へ保険適応を有するシポニモドへの切り替えが最多で、9例（31%）であった（表 7）。

19例では、フマル酸ジメチルから有効性が劣る可能性のある免疫調節薬（インターフェロン- β -1a/1b、グラチラマー酢酸塩）へ切り替えられた。これらの症例の多くは、もともと免疫調節薬からフマル酸ジメチルへ変更されたが、腹部症状やリンパ球減少症などの有害事象を理由に免疫調節薬へ戻されたものであった。

さらに4例は、フマル酸ジメチルの効果が不十分であったため免疫調節薬へ変更された。この4例はいずれも JC ウイルス抗体陽性であり、進行性多巣性白質脳症のリスクが高いフィンゴリモドからフマル酸ジメチルへ切り替えられた症例であった。なお、これら4例はいずれも、有効性が高く進行性多巣性白質脳症リスクが低いとされるオファツムマブが保険適応となる 2021 年以前の治療例であり、当時はオファツムマブは使用不能であった。またナタリズマブはフィンゴリモド以上に進行性多巣性白質脳症のリスクが高いため、免疫調節薬へ切り替えが選択された。

表 7 フマル酸ジメチル中止後に導入された疾患修飾薬

Post DMT	RRMS (%)	SPMS (%)	Total (%)
IFN- β -1a	6 (15)	2 (7)	8 (12)
IFN- β -1b	3 (8)	2 (7)	5 (7)
GA	4 (10)	2 (7)	6 (9)
FTY	3 (8)	1 (3)	4 (6)
Nat	12 (31)	6 (21)	18 (26)
Ofa	4 (10)	1 (3)	5 (7)
Sip	1 (3)	9 (31)	10 (15)
PSL	1 (3)	0 (0)	1 (1)
None	4 (10)	6 (21)	10 (15)
Death	1 (3)	0 (0)	1 (1)
Total	39	29	68

6) フマル酸ジメチル開始前後の疾患活動性の評価

フマル酸ジメチルの有効性を評価する目的で、フマル酸ジメチル開始前 1 年間および開始後 1 年間に疾患修飾薬を変更しなかった患者を対象とし、導入前後の疾患活動性を検討した。評価項目は年間再発率および疾患活動性（年間再発率と画像的活動性の合計値）とした。これらの条件を満たした症例は、疾患修飾薬未使用群 22 例中 18 例、インターフェロン- β -1a 治療群 29 例中 21 例、インターフェロン- β -1b 治療群 29 例中 18 例、グラチラマー酢酸塩治療群 12 例中 5 例、フィンゴリモド治療群 27 例中 21 例であった。

疾患修飾薬未使用群およびインターフェロン- β -1b からフマル酸ジメチルへ移行した症例では、年間再発率が有意に改善した。また、疾患修飾薬未使用群およびインターフェロン- β -1a からフマル酸ジメチルへ移行した群では、疾患活動性が有意に改善した（図 8）。

一方、フィンゴリモドからフマル酸ジメチルへ切り替えた 27 例中 14 例（52%）では、疾患活動性の著しい増悪を伴うリバウンド現象が認められた。図 9 はフィンゴリモドからフマル酸ジメチルへ切り替えた全症例の年間再発率の推移を示す。切り替え初年度はリバウンド現象の影響により年間再発率の急な悪化が認められたが、2 年目には年間再発率が低下した。

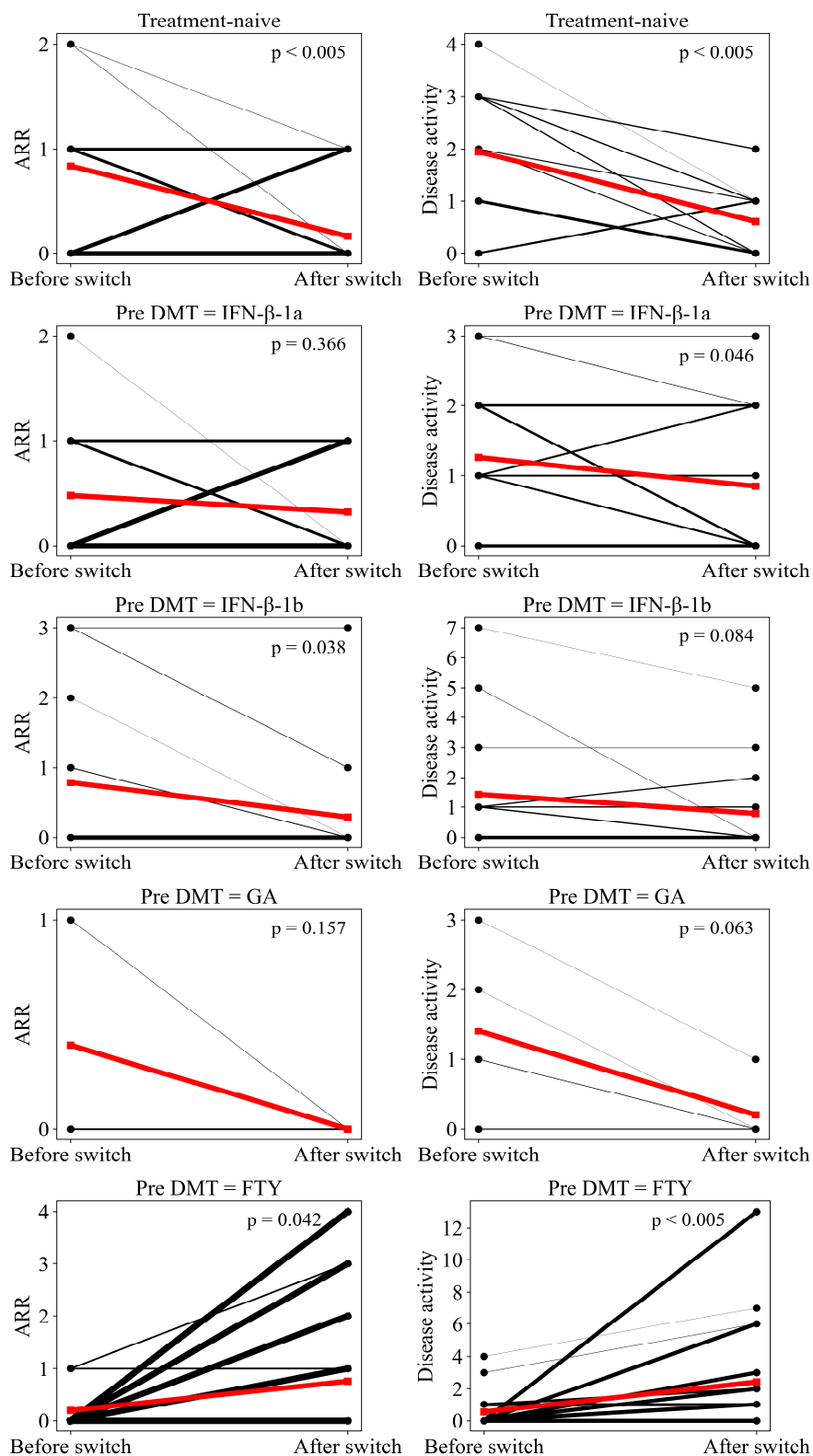


図8 フマル酸ジメチル導入前後の年間再発率および疾患活動性推移

本図は、フマル酸ジメチル導入前後における年間再発率および疾患活動性の推移を示す。線の太さは症例数に比例し、太い線ほどより大きな患者集団を示す。赤線は、フマル酸ジメチル導入前後における年間再発率および疾患活動性の中央値の推移を示す。

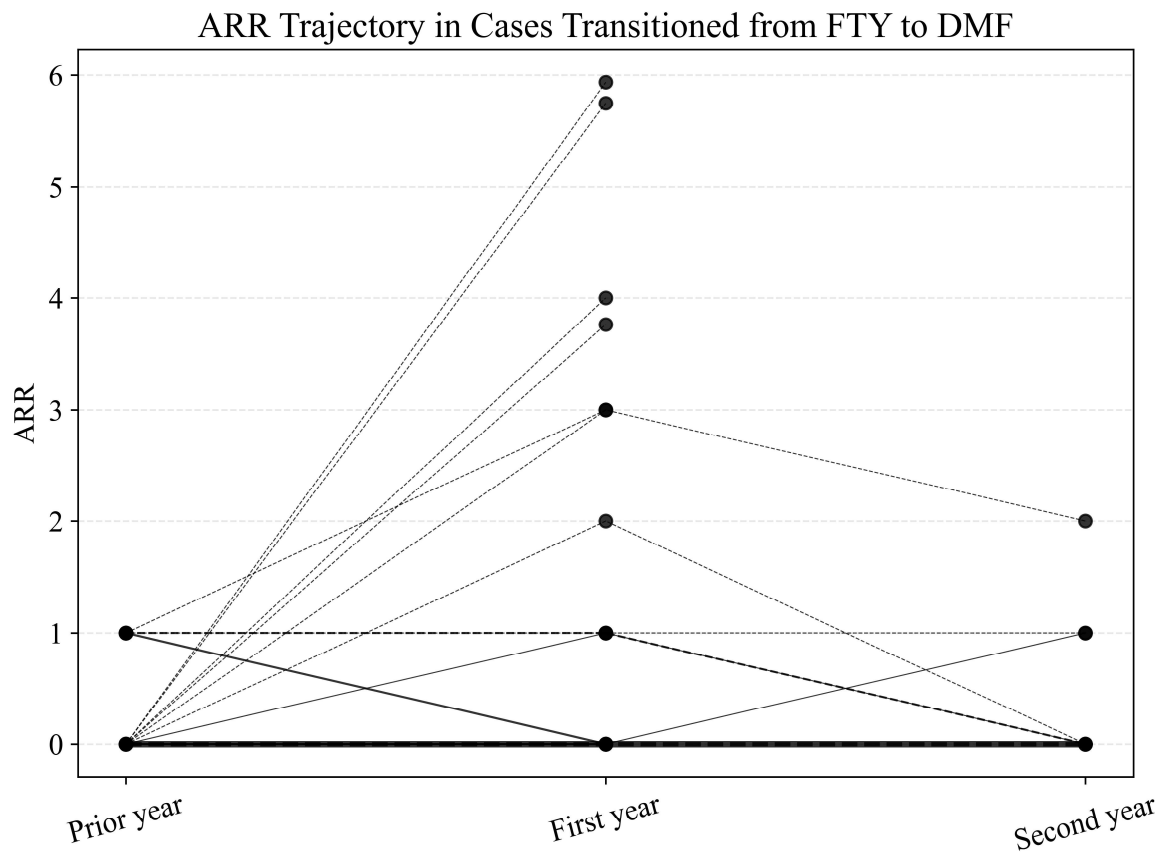


図9 フィンゴリモドからフマル酸ジメチルへ変更した症例の年間再発率推移

本図は、フィンゴリモドからフマル酸ジメチルへ切り替えた症例における年間再発率の推移を示す。線の太さは症例数に比例し、太い線ほどより大きな患者集団を示す。切り替え後の初年度にはリバウンド現象の影響により年間再発率の増加が認められたが、2年目には年間再発率の低下が確認された。

7) フマル酸ジメチル治療継続群と中止群の比較

フマル酸ジメチルの治療継続に関連する臨床データについて検討した。Mann-Whitney U 検定の結果、フマル酸ジメチル導入前および使用中の年間再発率が低いこと、導入時の EDSS スコアが低いこと、IgG index が低いこと、導入時の年齢が高いこと、ならびに導入時点で罹病期間が短いことが、フマル酸ジメチルの継続使用と有意に関連していた ($p<0.005$)。カイ二乗検定では再発寛解型多発性硬化症の診断がフマル酸ジメチル継続と有意に関連していた ($p=0.008$)。一方、性別およびオリゴクローナルバンドの有無については有意な関連は認められなかった (図 10)。

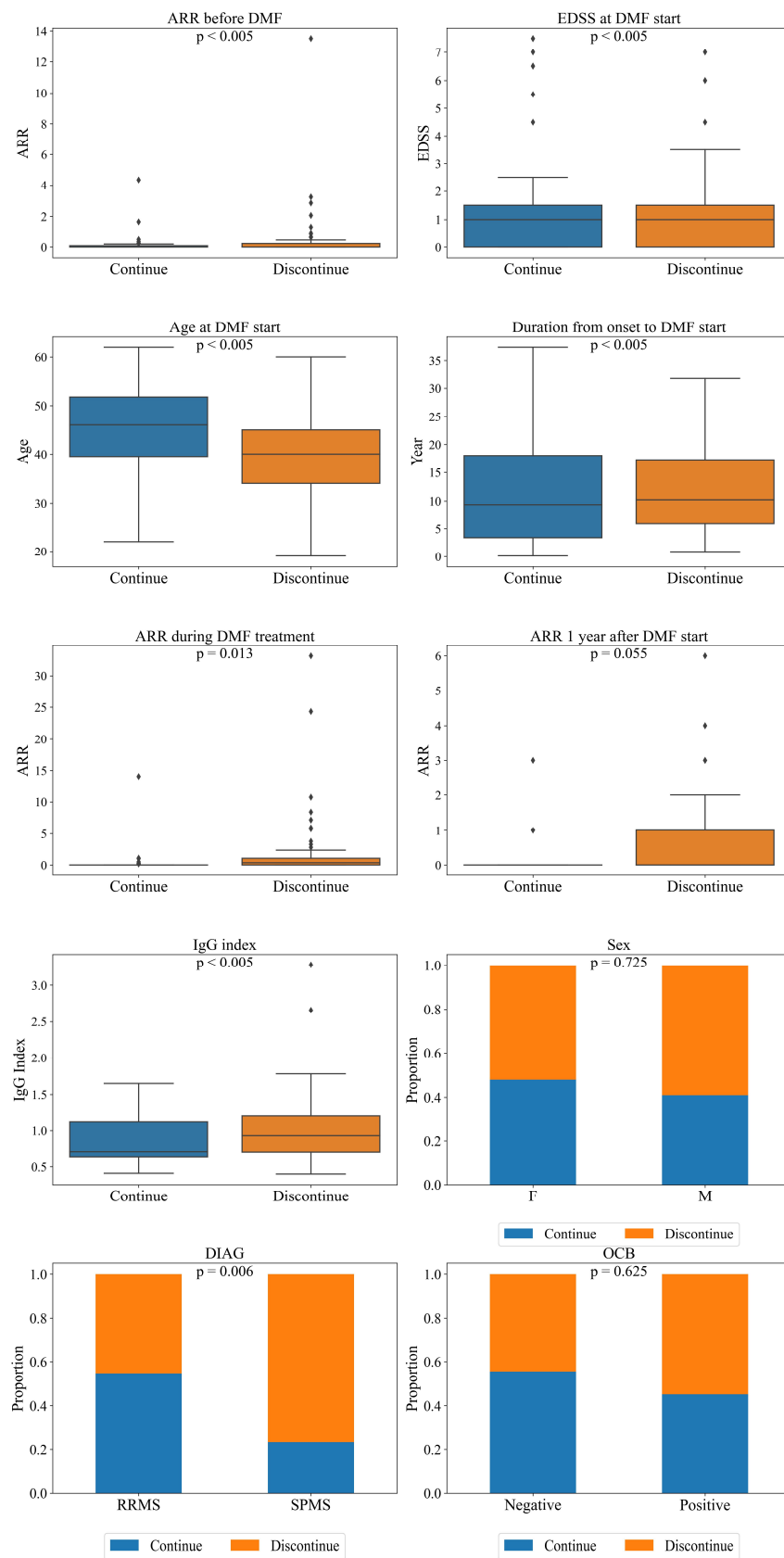


図10 フマル酸ジメチル継続と関連するバイオマーカー

本図は、フマル酸ジメチル治療を継続した群と中止した群における臨床的および生物学的指標の比較を示す。

8) フマル酸ジメチル治療中の年間再発率とバイオマーカー

フマル酸ジメチル治療中の年間再発率と関連するバイオマーカーについて評価した。性別などのカテゴリ変数は t 検定により、年齢などの連続変数は Spearman の順位相関係数により解析した。その結果、性別、年齢、オリゴクローナルバンドの有無、IgG index、フマル酸ジメチル開始時の EDSS スコア、罹病期間はいずれも、フマル酸ジメチル治療中の年間再発率とは有意な相関を示さなかった。一方、フマル酸ジメチル開始後 1 年間の年間再発率は、フマル酸ジメチル治療全期間における年間再発率と有意な正の相関を示した (Spearman 順位相関係数 $r_s=0.69$, $p<0.005$) (図 11)。

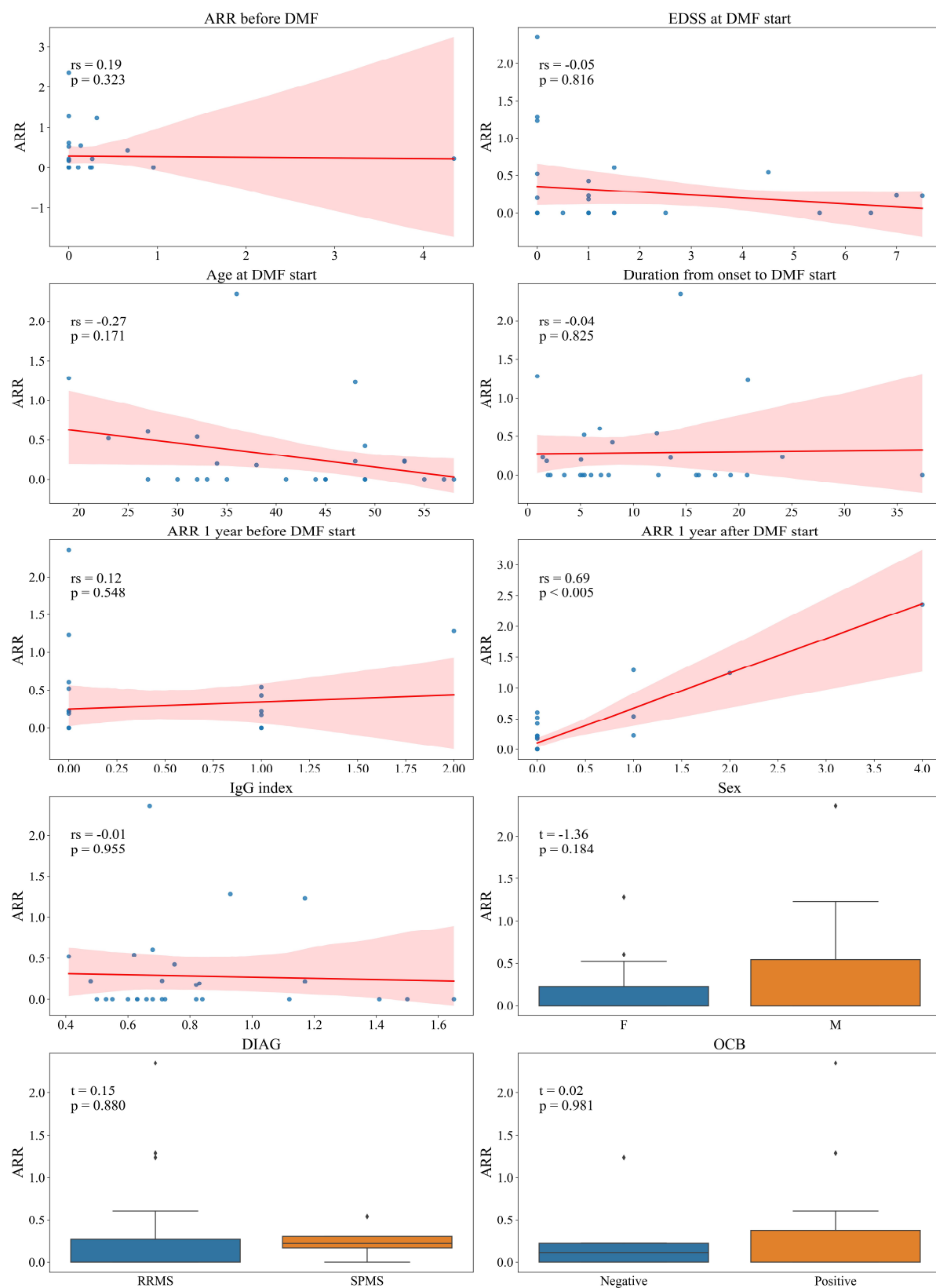


図 11 年間再発率と各種バイオマーカーとの相関

本図は、フマル酸ジメチル治療患者における年間再発率と各種臨床的および生物学的指標との相関を示す。散布図では相関係数（rs）および p 値を併記し、箱ひげ図では群間比較を示す。

考察

本研究は、フマル酸ジメチルによる多発性硬化症治療に関する臨床研究である。フマル酸ジメチルは、経口投与可能な疾患修飾薬として 2017 年に本邦で承認された。以前は、多発性硬化症における再発予防薬は注射薬であるインターフェロン製剤が中心であり、皮膚障害や疼痛、発熱といった合併症が問題となっていた。フマル酸ジメチルは経口薬であり、患者の身体的・精神的負担を軽減する点で社会的意義が大きい。特に就労世代の女性においては、注射製剤と比較して服薬継続性が高く、生活の質維持に寄与する。進行性多巣性白質脳症などの重篤な副作用の報告が比較的少なく、当時の第一選択薬であったインターフェロン製剤やグラチラマー酢酸塩と比較し有効性が高い可能性が示され (Gold et al, 2012)、広く使用されるに至った。また、多発性硬化症は本邦に比べ欧米での有病率が高く治療データ報告は海外からのデータが多く、本邦での実臨床でのフマル酸ジメチルの有効性や継続性に関するデータは依然として乏しい。しかし、遺伝学的に人種差を考慮しても本邦の実臨床データの検証が重要である。本研究は、多発性硬化症の特徴が欧米とは異なる日本人集団 (Piccolo et al, 2015) において、フマル酸ジメチルの有効性と忍容性を多角的に検討した点で意義を有する。

本邦の多発性硬化症専門医よりフマル酸ジメチル治療を受けた 126 例（再発寛解型多発性硬化症 86 例、二次進行型多発性硬化症 40 例）を解析した結果、再発寛解型多発性硬化症患者の 55%、二次進行型多発性硬化症患者の 28% で治療が有効かつ継続可能であった。一方、継続困難例のうち、59% は再発や進行を認め、効果不十分のため薬剤変更を要した。

患者背景について、本研究集団の年齢・性別分布は既報と同等であった。多発性硬化症は北米および西欧で有病率が高く、アジアでは低い傾向にあるが (GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators, 2019)、北海道における有病率は他のアジア地域より高く、増加傾向にある (Houzen et al, 2023; Houzen et al, 2018; Houzen et al, 2012; Houzen et al, 2008; Houzen et al, 2003)。2021 年の北海道における男女比 (1 : 4) は本研究結果と一致し、診断時平均年齢 (30.6 歳) も世界平均診断年齢 (32 歳) (Prosperini et al, 2022) と差を認めなかった。北海道における多発性硬化症の高い有病率は、緯度の高さによる日照量の少なさやビタミン D 代謝の差 (Simpson et al, 2019) といった環境要因が関与していると考えられている。さらに、北海道ではアジア人でありながら Human leukocyte antigen class II DR beta chain1*15:01 の頻度が高く (Kira et al, 1996)、遺伝的要因も有病率の高さに寄与しているとされる。

フマル酸ジメチルは経口投与可能な疾患修飾薬であり、服薬の利便性と比較的軽度な副作用により高いアドヒアランスが得られる (Thompson et al, 2022)。しかし、病勢抑制が不十分な症例も存在する。近年はブレインヘルスの観点から、Sphingosine-1-

phosphate 受容体調節薬や分子標的抗体薬を早期に導入する Early intensive therapy が注目されている (Chalmer et al, 2018; Spelman et al, 2021)。ただし、感染症や進行性多巣性白質脳症のリスクを伴うため、慎重な患者選択が必要である。

本研究では、126 例中 58 例が有効性と忍容性の両面からフマル酸ジメチルを継続できた (再発寛解型多発性硬化症患者 86 例中 47 例 (55%)、二次進行型多発性硬化症患者 40 例中 11 例 (28%))。デンマークの報告においても、2013～2020 年に多発性硬化症外来でフマル酸ジメチルを投与された再発寛解型多発性硬化症患者 2,448 例のうち、初回治療としてフマル酸ジメチルを開始した 1,205 例の 49% が治療を継続したと報告している (Roar et al, 2023)。この結果は、約半数の再発寛解型多発性硬化症患者においてフマル酸ジメチルで病勢をコントロール可能であることを示唆しており、本研究結果とも一致する。

前治療歴との関連では、初回導入群やインターフェロン製剤からの切り替え群で良好な効果が得られ、症例数が少なく有意差はつかなかったがグラチラマー酢酸塩からの切り替えも有益である可能性が示唆された (図 8)。したがって、インターフェロン製剤やグラチラマー酢酸塩で効果不良な症例、あるいは注射製剤の中止を希望する症例において、フマル酸ジメチルは有力な選択肢となり得る。フィンゴリモドも経口投与可能な薬剤であり、フマル酸ジメチルよりも再発予防効果が高いとされ、注射製剤から経口薬に切り替える際に検討される薬剤の一つである。しかし、フマル酸ジメチルと比較して感染症のリスクが高いこと、さらに進行性多巣性白質脳症の発症リスクが特に日本人において高いと報告されており (Nakahara et al, 2019)、成人例では使用頻度が低下している (高橋, 2019)。一方、既報の通りフィンゴリモドからフマル酸ジメチルへの切り替えでは、リバウンド現象による病勢悪化に留意する必要がある (図 9) (Sato et al, 2018)。

フマル酸ジメチル継続に関連する因子の解析では、導入前の年間再発率が低いこと、導入時の EDSS スコアが低いこと、発症から導入までの期間が短いこと、IgG index が低いこと、治療中の再発回数が少ないこと、再発寛解型多発性硬化症の診断であることが継続と関連していた (図 10)。また、フマル酸ジメチル導入後 1 年間の年間再発率は長期的な再発率と相関していた (図 11)。すなわち、発症早期かつ軽症で、IgG index が低い症例はフマル酸ジメチルで病勢をコントロールできる可能性が高い一方、診断まで時間を要した場合や重症例、フマル酸ジメチル導入後も再発を繰り返す症例ではナタリズマブやオファツムマブなど有効性の高い疾患修飾薬の導入を検討すべきである。高齢例で継続率が高い傾向がみられたのは、加齢に伴う再発リスク低下 (Graves et al, 2023) により薬剤変更の必要性が減少したためと考えられる。

本研究において IgG index の低値がフマル酸ジメチル治療の継続率と関連した点は注目に値する。IgG index は髄腔内における B 細胞活性を反映する指標であり、その高

値は慢性炎症の持続を示唆することが知られている (Andersson et al, 1994)。フマル酸ジメチルは主として末梢免疫調整を介して効果を発揮するため、髄腔内で強固な自己抗体反応が成立している症例においては、その治療効果が限定される可能性がある。したがって、IgG index はフマル酸ジメチルに対する反応性を予測する有用な指標となり得ると考えられ、今後は前向き研究による検証が望まれる。

一方、オリゴクローナルバンドは、髄液と血清を比較した等電点電気泳動により検出されるクローン性 IgG の存在を示す質的指標であり、多発性硬化症の診断補助において高い感度を有することが知られている (Andersson et al, 1994)。このオリゴクローナルバンドは血清で同定されないバンドが髄液で複数同定される場合に陽性と判断され、オリゴクローナルバンド陽性は予後不良因子とされている (Rotstein and Montalban, 2019)。しかしながら、本研究においてはオリゴクローナルバンドの有無とフマル酸ジメチル治療の継続率との間に有意な関連は認められなかった。この結果は、オリゴクローナルバンドが一度陽性化すると長期間持続する傾向があるため、疾患活動性や治療反応性を動的に反映しにくいこと (Reiber and Peter, 2001) が一因であると考えられる。加えて、オリゴクローナルバンドが髄腔内免疫反応の存在を示す質的マーカーであるのに対し、IgG index は検査施行時点での髄腔内免疫反応の程度を定量的に評価できる点で両者は異なる。したがって、フマル酸ジメチルの効果予測においては、オリゴクローナルバンドよりも IgG index の方がある時点での病勢評価という点で臨床的有用性を持つ可能性が示唆される。

さらに、男性であることも多発性硬化症の予後不良因子とされている (Rotstein and Montalban, 2019)。しかし、本研究においては男性であることとフマル酸ジメチル治療の継続率との間に関連は認められなかった。この結果は、エストロゲンやプロゲステロンといった女性ホルモンが抗炎症作用や神経保護作用を有する (Voskuhl and Gold, 2012) のに対し、男性ではその作用を得られないことが予後不良の一因と考えられているものの、フマル酸ジメチルの作用機序が主として末梢免疫調整に基づくため、両者の機序が異なることに起因すると推察される。

フマル酸ジメチル中止例についても解析した (図 6)。本研究では 54% がフマル酸ジメチルを中止しており、第三相試験の長期延長試験である ENDORSE 試験やデンマークの報告と概ね一致した (Gold et al, 2022; Roar et al, 2023)。再発や疾患活動性、進行とは別の理由で中止した症例は 28 例であり、再発寛解型多発性硬化症患者では 39 例中 19 例、二次進行型多発性硬化症患者では 29 例中 9 例であった。消化器症状は中止理由の 13%、潮紅は 3% であり、第 3 相試験 (Gold et al, 2012) より低頻度であった。消化器症状や潮紅は服薬アドヒアランスに影響しうる (Sejbaek et al, 2018) が、対策可能である。当院では、120 mg/日から開始し漸増する方法 (Phillips et al, 2015)、食事内容の工夫 (Phillips et al, 2014) に加え、必要に応じて対症療法を行うことで症状が軽減

された可能性がある。本研究で低頻度であったことは、漸増投与や食事対応の有効性を裏付けるものであり、今後の国内臨床で再現可能な管理法として有用である。本調査では7例がリンパ球減少のためフマル酸ジメチルを中止した。リンパ球数<800/ μ Lに至るまでの中央値は61.0日で、最長は約1年であった。中止後のリンパ球回復までの中央値は77.5日であり、ENDORSE試験 (Gold et al, 2022) より長かったが、血液検査間隔が1~2か月毎であったため、実際はより早期に回復していたものの確認が遅れた可能性がある。リンパ球減少による重度感染症は認められなかった。COVID-19に関しては、フマル酸ジメチル使用は重症化リスク因子と考えられており (Reder et al, 2021)、本検討でも重症例は認められなかった。また、フマル酸ジメチル使用と発癌リスク増加との関連は報告されておらず (Greenfield et al, 2023)、本研究でも悪性腫瘍例は認められなかった。

フマル酸ジメチル中止後の疾患修飾薬選択は診断に依存していた。再発寛解型多発性硬化症患者では再発や新規病変の出現によって中止に至った例が最も多く、より有効性の高いナタリズマブが多く選択された。二次進行型多発性硬化症患者でも効果不十分による中止が11例(38%)と最多であったが、続いて進行による中止が9例(31%)と多く、進行抑制効果が期待され、かつ二次進行型多発性硬化症に保険適応を有するシポニモドが多く選択された (Kappos et al, 2018)。本邦において抗CD20抗体製剤であるオファツムマブが2021年5月に保険収載されたが、その使用開始時期はCOVID-19パンデミックと重なっていた。当時は、抗CD20製剤がCOVID-19に及ぼす影響や重症化リスクについて十分な知見が得られていなかった。本研究の観察期間は2022年10月に終了しており、この期間におけるオファツムマブの使用機会は限られていたため、フマル酸ジメチルからオファツムマブへ移行した症例は5例(7%)にとどまった。近年の報告 (Cross et al, 2022) ではオファツムマブ使用がCOVID-19重症化リスクを有意に高めることはないと言われており、良好な有効性と進行性多巣性白質脳症リスクの低さから、本研究終了後は再発寛解型多発性硬化症および二次進行型多発性硬化症のいずれにおいても、その使用頻度が増加している。

本研究ではフマル酸ジメチルにより多発性硬化症の疾患活動性が十分に抑制され、副作用も自制範囲内で治療を継続できた症例の特徴を検討した。一方で、フマル酸ジメチル治療開始時点において年間再発率を予測し得る指標を特定することはできなかった。また、データ不足のため、本研究では画像的活動性と相関する患者像の評価を行う事が出来なかった。多発性硬化症は再発や画像的活動性を介して進行期に至る可能性が報告されており (Ganjgahi et al, 2025)、再発や画像的活動性を抑制することが予後改善につながることを期待される。そのため、再発率や画像的活動性と相関する指標の同定が必要である。この目的のためには、臨床指標に加えて免疫学的バイオマーカーを組み合わせた治療反応予測モデルの構築が求められる。特に、Nuclear factor

erythroid 2 related factor 2 関連遺伝子多型や酸化ストレス指標の解析は、フマル酸ジメチルに対する反応性を個別に評価する上で有用であることが示唆されている (Hammer et al, 2018)。さらに、本研究では MRI の撮像条件や撮像周期の不均一性により画像情報を解析に組み込むことができなかったが、近年では人工知能を用いた MRI 画像解析により微細な脳萎縮や白質変化の定量化が進展しており (Eshaghi et al, 2018; Carass et al, 2017)、MRI 画像情報を追加することで、より精緻な個別化医療の実現が期待される。

結論

本研究では、本邦においてフマル酸ジメチル治療の適応となる多発性硬化症患者の背景および治療成績を検討した。その結果、以下の知見が得られた。

- ・ 日本人多発性硬化症患者 126 例のフマル酸ジメチル治療に関する実臨床データを報告した。
- ・ 治療継続率は全体で 46%、再発寛解型では 55%、二次進行型では 28%であった。
- ・ 治療継続と関連した因子として、治療前後の再発頻度が低い、障害度が低い、IgG index が低い、罹病期間が短い、年齢が高い、再発寛解型であることが同定された。
- ・ フマル酸ジメチル開始後 1 年間の再発頻度が全治療期間を通した再発頻度と強く関連し、早期の治療反応が長期予後を予測し得る可能性が示された。
- ・ 未治療例やインターフェロン製剤からの切り替えでは良好な治療効果を示した。
- ・ フィンゴリモドからの切り替えでは半数以上でリバウンドがみられ、切り替えにおける注意点が明らかになった。
- ・ リンパ球減少による中止例では全例で血球数が回復し、進行性多巣性白質脳症は認められず、安全性が確認された。
- ・ 中止後の治療は、再発寛解型ではナタリズマブ、二次進行型ではシポニモドが多く選択された。

本研究は、日本人多発性硬化症患者におけるフマル酸ジメチルの有効性および安全性を実臨床データに基づいて明らかにした点に意義を有する。これまで本邦における報告は限られており、欧米データを参照して治療選択が行われてきた。本研究は、国内患者を対象とした検討を提示した点で臨床的価値が高い。特に、再発頻度および障害度が低く、IgG index が低い症例では治療を継続しやすいこと、さらに治療開始 1 年以内の反応がその後の経過を見通す指標となり得ることを示した点は、治療方針決定に有用な知見である。また、フィンゴリモドからの切り替えにおいて再発増加を高率に認めたことは、治療薬選択において考慮すべき重要な情報である。以上の結果は、フマル酸ジメチルが適する患者像を具体化し、治療選択における個別化医療を支える知見として意義が大きい。

今後は、本研究結果を発展させ、フマル酸ジメチル以外の疾患修飾薬を使用する多発性硬化症患者の治療成績を検討し、各薬剤に適した患者群の同定を進める予定である。さらに、多発性硬化症患者の歩行データから人工知能を用いて重症度を推定し、その進行度に応じて治療薬を選択する可能性についても研究を計画している。これらの取り組みにより、多発性硬化症患者に対するより適切な治療戦略の構築を目指す。

今後の課題として、本研究は単一施設による後方視的研究であるため、選択バイアスの可能性を否定できない。また、治療効果の背景にある免疫学的な仕組みは未解明

であり、リンパ球の詳細な分画解析や酸化ストレス経路の活性化など、より生物学的な視点からの研究が求められる。

謝辞

本論文を終えるにあたり、研究の機会を与えていただき、ご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 教授 矢部 一郎先生に感謝申し上げます。また、研究につきご助言、ご指導いただきました北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 准教授 矢口 裕章先生および医療法人セレス 理事長 深澤 俊行先生に心から御礼申し上げます。さらに研究計画や結果解析にご指導を賜りました、北海道大学大学院医学研究院神経病態学分野神経内科学教室 上床 尚先生に心より御礼申し上げます。

また、本研究遂行にあたり多大なご協力をいただいた医療法人セレスさっぽろ神経内科病院 川島 淳先生、佐藤 和則先生、山田 萌美先生、佐藤 理恵様に感謝申し上げます。

最後に、本研究のご協力いただきました患者様、家族の方々に深く感謝の言葉を申し上げます。

利益相反

開示すべき利益相反状態はない。

引用文献

- Al-Araji, S., Moccia, M., Bianchi, A., Yam, C., Hamed, W., Mohamud, S., Thompson, A. J., Barkhof, F., Toosy, A. T. and Ciccarelli, O. (2025) Real-World Comparison of High-Efficacy Versus Non-High-Efficacy Therapies in Multiple Sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 12 (10) , 2077-2085.
- Browne, P., Chandraratna, D., Angood, C., Tremlett, H., Baker, C., Taylor, B. V. and Thompson, A. J. (2014) Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology*, 83 (11) , 1022-4.
- Brusaferri, F. and Candelise, L. (2000) Steroids for multiple sclerosis and optic neuritis: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *J Neurol*, 247 (6) , 435-42.
- Calabresi, P. A., Radue, E. W., Goodin, D., Jeffery, D., Rammohan, K. W., Reder, A. T., Vollmer, T., Agius, M. A., Kappos, L., Stites, T., et al. (2014) Safety and efficacy of fingolimod in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (FREEDOMS II) : a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 13 (6) , 545-56.
- Chalmer, T. A., Baggesen, L. M., Nørgaard, M., Koch-Henriksen, N., Magyari, M., Sorensen, P. S. and Danish Multiple Sclerosis Group. (2018) Early versus later treatment start in multiple sclerosis: a register-based cohort study. *Eur J Neurol*, 25 (10) , 1262-e110.
- GBD 2016 Multiple Sclerosis Collaborators. (2019) Global, regional, and national burden of multiple sclerosis 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*, 18 (3) , 269-285.
- Compston, A. and Coles, A. (2008) Multiple sclerosis. *Lancet*, 372 (9648) , 1502-17.
- Cross, A. H., Delgado, S., Habek, M., Davydovskaya, M., Ward, B. J., Cree, B. A. C., Totolyan, N., Pingili, R., Mancione, L., Hu, X., et al. (2022) COVID-19 Outcomes and Vaccination in People with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Ofatumumab. *Neurol Ther*, 11 (2) , 741-758.
- Ebers, GC. (1998) Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon β -1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet*, 352 (9139) , 1498-1504.
- Elovaara, I., Apostolski, S., van Doorn, P., Gilhus, N. E., Hietaharju, A., Honkaniemi, J., van Schaik, I. N., Scolding, N., Soelberg Sørensen, P., Udd, B., et al. (2008) EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*, 15 (9) , 893-908.
- Gold, R., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Fox, R. J., Kappos, L., Mokliatchouk, O., Jiang, X., Lyons, J., Kapadia, S. and Miller, C. (2022) Long-term safety and efficacy of dimethyl fumarate for

up to 13 years in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Final ENDORSE study results. *Mult Scler*, 28 (5) , 801-816.

Gold, R., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Hutchinson, M., Kappos, L., Havrdova, E., MacManus, D. G., Yousry, T. A., Pozzilli, C., Selmaj, K., et al. (2017) Long-term effects of delayed-release dimethyl fumarate in multiple sclerosis: Interim analysis of ENDORSE, a randomized extension study. *Mult Scler*, 23 (2) , 253-265.

Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., et al. (2012) Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 367 (12) , 1098-107.

Graves, J. S., Krysko, K. M., Hua, L. H., Absinta, M., Franklin, R. J. M. and Segal, B. M. (2023) Ageing and multiple sclerosis. *Lancet Neurol*, 22 (1) , 66-77.

Greenfield, J., Metz, L. M., Khakban, A., Llorian, E. R., Michaux, K. D., Traboulsee, A., Oh, J., Smyth, P., Lynd, L. D., Bulloch, A. G. M., et al. (2023) Cancer risk, disease-modifying therapy, and age in multiple sclerosis: A retrospective population-based cohort study. *Mult Scler Relat Disord*, 80, 105091.

Hatcher, S. E., Waubant, E., Nourbakhsh, B., Crabtree-Hartman, E. and Graves, J. S. (2016) Rebound Syndrome in Patients With Multiple Sclerosis After Cessation of Fingolimod Treatment. *JAMA Neurol*, 73 (7) , 790-4.

Hammer, A., Waschbisch, A., Kuhbandner, K., Bayas, A., Lee, D. H., Duscha, A., Haghighi, A., Gold, R. and Linker, R. A. (2018) The NRF2 pathway as potential biomarker for dimethyl fumarate treatment in multiple sclerosis. *Ann Clin Transl Neurol*, 5 (6) , 668-676.

Hauser, S. L., Bar-Or, A., Cohen, J. A., Comi, G., Correale, J., Coyle, P. K., Cross, A. H., de Seze, J., Leppert, D., Montalban, X., et al. (2020) Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*, 383 (6) , 546-557. Houzen, H., Kano, T., Kondo, K., Takahashi, T. and Niino, M. (2023) The prevalence and incidence of multiple sclerosis over the past 20 years in northern Japan. *Mult Scler Relat Disord*, 73, 104696.

Houzen, H., Kondo, K., Horiuchi, K. and Niino, M. (2018) Consistent increase in the prevalence and female ratio of multiple sclerosis over 15 years in northern Japan. *Eur J Neurol*, 25 (2) , 334-339.

Houzen, H., Niino, M., Hata, D., Nakano, F., Kikuchi, S., Fukazawa, T. and Sasaki, H. (2008) Increasing prevalence and incidence of multiple sclerosis in northern Japan. *Mult Scler*, 14 (7) , 887-92.

Houzen, H., Niino, M., Hirotsu, M., Fukazawa, T., Kikuchi, S., Tanaka, K. and Sasaki, H. (2012) Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci*, 323 (1-2) , 117-22.

- Houzen, H., Niino, M., Kikuchi, S., Fukazawa, T., Nogoshi, S., Matsumoto, H. and Tashiro, K. (2003) The prevalence and clinical characteristics of MS in northern Japan. *J Neurol Sci*, 211 (1-2) , 49-53.
- National Cancer Institute (2017) *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0*, 2017. In NATIONAL CANCER INSTITUTE Division of Cancer Treatment and Diagnosis, https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm (2025 年 10 月 13 日参照)
- Jakimovski, D., Bittner, S., Zivadinov, R., Morrow, S. A., Benedict, R. H., Zipp, F. and Weinstock-Guttman, B. (2024) Multiple sclerosis. *Lancet*, 403 (10422) , 183-202.
- Jordan, A. L., Yang, J., Fisher, C. J., Racke, M. K. and Mao-Draayer, Y. (2022) Progressive multifocal leukoencephalopathy in dimethyl fumarate-treated multiple sclerosis patients. *Mult Scler*, 28 (1) , 7-15.
- Kappos, L., Bar-Or, A., Cree, B. A. C., Fox, R. J., Giovannoni, G., Gold, R., Vermersch, P., Arnold, D. L., Arnould, S., Scherz, T., et al. (2018) Siponimod versus placebo in secondary progressive multiple sclerosis (EXPAND) : a double-blind, randomised, phase 3 study. *Lancet*, 391 (10127) , 1263-1273.
- Kurtzke, J. F. (1983) Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS) . *Neurology*, 33 (11) , 1444-52.
- Kira, J., Kanai, T., Nishimura, Y., Yamasaki, K., Matsushita, S., Kawano, Y., Hasuo, K., Tobimatsu, S. and Kobayashi, T. (1996) Western versus Asian types of multiple sclerosis: immunogenetically and clinically distinct disorders. *Ann Neurol*, 40 (4) , 569-74.
- Khan, O., Rieckmann, P., Boyko, A., Selmaj, K., Zivadinov, R. and GALA Study Group. (2013) Three times weekly glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Ann Neurol*, 73 (6) , 705-13.
- Lassmann, H., van Horssen, J. and Mahad, D. (2012) Progressive multiple sclerosis: pathology and pathogenesis. *Nat Rev Neurol*, 8 (11) , 647-56.
- Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., et al. (2011) Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain*, 134 (Pt 3) , 678-92.
- Lorscheider, J., Buzzard, K., Jokubaitis, V., Spelman, T., Havrdova, E., Horakova, D., Trojano, M., Izquierdo, G., Girard, M., Duquette, P., et al. (2016) Defining secondary progressive multiple sclerosis. *Brain*, 139 (Pt 9) , 2395-405.

Lublin, F. D., Reingold, S. C., Cohen, J. A., Cutter, G. R., Sørensen, P. S., Thompson, A. J., Wolinsky, J. S., Balcer, L. J., Banwell, B., Barkhof, F., et al. (2014) Defining the clinical course of multiple sclerosis: the 2013 revisions. *Neurology*, 83 (3) , 278-86.

Miller, D. M., Weinstock-Guttman, B., Béthoux, F., Lee, J. C., Beck, G., Block, V., Durelli, L., LaMantia, L., Barnes, D., Sellebjerg, F., et al. (2000) A meta-analysis of methylprednisolone in recovery from multiple sclerosis exacerbations. *Mult Scler*, 6 (4) , 267-73.

Mimura, O., Ishikawa, H., Kezuka, T., Shikishima, K., Suzuki, T., Nakamura, M., Chuman, H., Inoue, K., Kimura, A., Yamagami, A., et al. (2021) Intravenous immunoglobulin treatment for steroid-resistant optic neuritis: a multicenter, double-blind, randomized, controlled phase III study. *Jpn J Ophthalmol*, 65 (1) , 122-132.

Montalban, X., Lebrun-Fréney, C., Oh, J., Arrambide, G., Moccia, M., Pia Amato, M., Amezcua, L., Banwell, B., Bar-Or, A., Barkhof, F., et al. (2025) Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 24 (10) , 850-865.

Nakahara, J., Tomaske, L., Kume, K., Takata, T., Kamada, M., Deguchi, K., Kufukihara, K., Schneider, R., Gold, R. and Ayzenberg, I. (2019) Three cases of non-carryover fingolimod-PML: Is the risk in Japan increased? *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 6 (3) , e559.

Peng, H., Guerau-de-Arellano, M., Mehta, V. B., Yang, Y., Huss, D. J., Papenfuss, T. L., Lovett-Racke, A. E. and Racke, M. K. (2012) Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κ B (NF- κ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *J Biol Chem*, 287 (33) , 28017-26.

Phillips, J. T., Hutchinson, M., Fox, R., Gold, R. and Havrdova, E. (2014) Managing flushing and gastrointestinal events associated with delayed-release dimethyl fumarate: Experiences of an international panel. *Mult Scler Relat Disord*, 3 (4) , 513-9.

Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, Misu T, Kong Y, Wakerley B, Ryan S, Cavey A, Fujihara K, Palace J (2015) Multiple sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. *J Neurol* 262: 831-836

Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., et al. (2006) A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*, 354 (9) , 899-910.

Prosperini, L., Lucchini, M., Ruggieri, S., Tortorella, C., Haggiag, S., Mirabella, M., Pozzilli, C. and Gasperini, C. (2022) Shift of multiple sclerosis onset towards older age. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*.

Prosperini, L., Ruggieri, S., Haggiag, S., Tortorella, C. and Gasperini, C. (2024) Disability patterns in multiple sclerosis: A meta-analysis on RAW and PIRA in the real-world context. *Mult Scler*, 30 (10) , 1309-1321.

Rashid, W., Ciccarelli, O., Leary, S. M., Arun, T., Doshi, A., Evangelou, N., Ford, H. L., Hobart, J., Jacob, S., Muraro, P. A., et al. (2025) Using disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Association of British Neurologists (ABN) 2024 guidance. *Pract Neurol*, 25 (1) , 18-24.

Reder, A. T., Centonze, D., Naylor, M. L., Nagpal, A., Rajbhandari, R., Altincatal, A., Kim, M., Berdofe, A., Radhakrishnan, M., Jung, E., et al. (2021) COVID-19 in Patients with Multiple Sclerosis: Associations with Disease-Modifying Therapies. *CNS Drugs*, 35 (3) , 317-330.

Reiber, H. and Peter, J. B. (2001) Cerebrospinal fluid analysis: disease-related data patterns and evaluation programs. *J Neurol Sci*, 184 (2) , 101-22.

Rimkus, C. M., Otsuka, F. S., Nunes, D. M., Chaim, K. T. and Otaduy, M. C. G. (2024) Central Vein Sign and Paramagnetic Rim Lesions: Susceptibility Changes in Brain Tissues and Their Implications for the Study of Multiple Sclerosis Pathology. *Diagnostics (Basel)* , 14 (13) .

Roar, M., Nielsen, A. R. H., Berg, J. M., Sirakov, G., Stilund, M., Schäfer, J., Ratzer, R., Frederiksen, J., Asgari, N., Ashna, S. N., et al. (2023) Discontinuation of dimethyl fumarate in multiple sclerosis - a nationwide study. *Mult Scler Relat Disord*, 80, 105127.

Rotstein, D. and Montalban, X. (2019) Reaching an evidence-based prognosis for personalized treatment of multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 15 (5) , 287-300.

Samjoo, I. A., Drudge, C., Walsh, S., Tiwari, S., Brennan, R., Boer, I., Häring, D. A., Klotz, L., Adlard, N. and Banhazi, J. (2023) Comparative efficacy of therapies for relapsing multiple sclerosis: a systematic review and network meta-analysis. *J Comp Eff Res*, 12 (7) , e230016.

Sato, K., Niino, M., Kawashima, A., Yamada, M., Miyazaki, Y. and Fukazawa, T. (2018) Disease Exacerbation after the Cessation of Fingolimod Treatment in Japanese Patients with Multiple Sclerosis. *Intern Med*, 57 (18) , 2647-2655.

Sejbaek, T., Nybo, M., Petersen, T. and Illes, Z. (2018) Real-life persistence and tolerability with dimethyl fumarate. *Mult Scler Relat Disord*, 24, 42-46.

Simpson, S., Wang, W., Otahal, P., Blizzard, L., van der Mei, I. A. F. and Taylor, B. V. (2019) Latitude continues to be significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90 (11) , 1193-1200.

Spelman, T., Magyari, M., Piehl, F., Svenningsson, A., Rasmussen, P. V., Kant, M., Sellebjerg, F., Joensen, H., Hillert, J. and Lycke, J. (2021) Treatment Escalation vs Immediate Initiation of Highly

Effective Treatment for Patients With Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: Data From 2 Different National Strategies. *JAMA Neurol*, 78 (10) , 1197-1204.

Phillips, J. T, Erwin, A. A., Agrella, S., Kremenchutzky, M., Kramer, J. F., Darkes, M. J., Kendter, J., Abourjaily, H., Rana, J. and Fox, R. J. (2015) Consensus Management of Gastrointestinal Events Associated with Delayed-Release Dimethyl Fumarate: A Delphi Study. *Neurol Ther*, 4 (2) , 137-46.

Thompson, A. J., Banwell, B. L., Barkhof, F., Carroll, W. M., Coetzee, T., Comi, G., Correale, J., Fazekas, F., Filippi, M., Freedman, M. S., et al. (2018a) Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*, 17 (2) , 162-173.

Thompson, A. J., Baranzini, S. E., Geurts, J., Hemmer, B. and Ciccarelli, O. (2018b) Multiple sclerosis. *Lancet*, 391 (10130) , 1622-1636.

Thompson, M. T., Virginia, D., Nick, B., Melissa, G., Engineer, N., Shen, C. and Reddie, S. (2022) Adherence and discontinuation rates in patients on Tecfidera™ (dimethyl fumarate) : Long-term Canadian experience from the Biogen ONE™ support program. *Mult Scler Relat Disord*, 67, 104080.

Voskuhl, R. R. and Gold, S. M. (2012) Sex-related factors in multiple sclerosis susceptibility and progression. *Nat Rev Neurol*, 8 (5) , 255-63.

Weiner, H. L., Dau, P. C., Khatri, B. O., Petajan, J. H., Birnbaum, G., McQuillen, M. P., Fosburg, M. T., Feldstein, M. and Orav, E. J. (1989) Double-blind study of true vs. sham plasma exchange in patients treated with immunosuppression for acute attacks of multiple sclerosis. *Neurology*, 39 (9) , 1143-9.

Weinshenker, B. G., O'Brien, P. C., Petterson, T. M., Noseworthy, J. H., Lucchinetti, C. F., Dodick, D. W., Pineda, A. A., Stevens, L. N. and Rodriguez, M. (1999) A randomized trial of plasma exchange in acute central nervous system inflammatory demyelinating disease. *Ann Neurol*, 46 (6) , 878-86.

Yaldizli, Ö., Sethi, V., Pardini, M., Tur, C., Mok, K. Y., Muhlert, N., Liu, Z., Samson, R. S., Wheeler-Kingshott, C. A., Yousry, T. A., et al. (2016) HLA-DRB*1501 associations with magnetic resonance imaging measures of grey matter pathology in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*, 7, 47-52.

Yamasaki, R., Matsushita, T., Fukazawa, T., Yokoyama, K., Fujihara, K., Ogino, M., Yokota, T., Miyamoto, K., Niino, M., Nomura, K., et al. (2016) Efficacy of intravenous methylprednisolone pulse therapy in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Mult Scler*, 22 (10) , 1337-48.

Yang, J. H., Rempe, T., Whitmire, N., Dunn-Pirio, A. and Graves, J. S. (2022) Therapeutic Advances in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*, 13, 824926.

Zarghami, A., Li, Y., Claflin, S. B., van der Mei, I. and Taylor, B. V. (2021) Role of environmental factors in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 21 (12) , 1389-1408.

Ziemssen, T., Bhan, V., Chataway, J., Chitnis, T., Campbell Cree, B. A., Havrdova, E. K., Kappos, L., Labauge, P., Miller, A., Nakahara, J., et al. (2023) Secondary Progressive Multiple Sclerosis: A Review of Clinical Characteristics, Definition, Prognostic Tools, and Disease-Modifying Therapies. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 10 (1) .

吉良潤一，磯部紀子，中村優理，松下拓也，渡邊充，迫田礼子，福元尚子，林史恵，新野正明，宮崎雄生，et al (2021) 第5回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査結果第2報. In 厚生労働科学研究成果データベース，https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/report_pdf/202011062A-buntan6.pdf (2025年10月13日参照)

厚生労働省 (2024) 多発性硬化症／視神経脊髄炎 (指定難病13) . In 難病情報センター，<https://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-10900000-Kenkoukyoku/0000089938.pdf> (2025年10月13日参照)

高橋和也 (2019) フィンゴリモド関連 PML の本邦発症例報告後の治療薬選択の推移. In 厚生労働科学研究成果データベース，https://mhlw-grants.niph.go.jp/system/files/2019/192051/201911029A_upload/201911029A202006251626542780042.pdf (2025年10月24日参照)