HOKKAIDO UNIVERSITY

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	SATO_Shoki_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称　博士（医　学）　　氏名　佐　藤　翔　紀

学 位 論 文 題 名

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)

【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 $rs=0.69$, $p<0.005$）。

【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ポニモ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。