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_review.pdf, 審査の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文審査の要旨

博士の専攻分野の名称　　博士（医　学）　　氏 名　佐藤　翔紀

	主査	教授	和田　剛志
審査担当者	副査	教授	神谷　温之
	副査	准教授	河野　通仁

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）

本研究は、多発性硬化症の疾患修飾薬としてフマル酸ジメチルで治療した患者群を後方視的に評価し、実臨床における治療の位置づけ、治療効果の客観的な評価、および予後予測指標の探索を行ったものである。フマル酸ジメチルが適した患者像として、再発寛解型多発性硬化症の診断であること、疾患修飾薬未使用群への導入またはインターフェロン製剤からの切り替えであること、治療開始前後の疾患活動性が低いこと、治療開始時点の EDSS が低いこと、および IgG index が低いことを結論づけた。

審査にあたり、まず副査の河野准教授より多発性硬化症の診断において、臨床的孤立症候群と再発寛解型多発性硬化症と二次進行型多発性硬化症患者は病態が異なるのか、それとも重症度による違いなのかと質問があり、申請者は、従来は異なる病態と考えられていたが、現在は再発と進行は異なる機序であるものの、再発寛解型多発性硬化症でも進行は始まっており、二次進行型多発性硬化症でも再発を認めることがあるため、診断の違いは本質的な病態よりも重症度の違いであると回答した。また、初発や初期の再発時点でどのように進行するか予測できないかという質問があり、申請者は、多くの予後予測報告はあるが、正確な個別予測は現状困難であると回答した。治療について、グルココルチコイドによる維持療法の使用実態について質問があり、申請者は、維持療法の有効性は乏しく一般的ではないが、本研究の一部症例では他の疾患修飾薬の効果が不良な非典型例に対し、他の自己免疫疾患の可能性も考慮して導入したと回答した。High efficacy therapy を導入し有効な症例における長期継続の是非について質問があり、申請者は、中止後のリバウンド現象のリスクを考慮し継続が望ましいと回答した。フマル酸ジメチルの予後予測の精緻化や全国データの活用について質問があり、申請者は、本研究の症例数では限界があった

が、全国的なデータ収集は今後の検討課題としたいと回答した。フマル酸ジメチルのＴ細胞やＢ細胞への作用機序について質問があり、申請者は、明確な機序については知識を整理し確認すると回答した。フマル酸ジメチルの有効性について既報との比較を問われ、申請者は、本研究では年間再発率の具体的な推移まで評価したが、既報ではそこまで詳細な評価が乏しく比較は難しいと回答した。副査の神谷教授からは、フマル酸ジメチルに関する本邦からの報告状況について質問があり、申請者は、百例を超える規模の症例を対象とした研究報告は本邦では初めてであると回答した。また、新規治療薬オファツムマブと比較したフマル酸ジメチルの現在の立ち位置について質問があり、申請者は、オファツムマブは有効性が高いが、感染症リスクの点から全ての面でフマル酸ジメチルより優れた治療薬というわけではなく、使い分けが重要であると回答した。多発性硬化症で脱髄を来す機序について質問があり、申請者は、ミエリンに対する自己抗体や各種サイトカインが関与するが詳細は未解明な点も多いと回答した。学位論文要旨の統計解析に関する記載について質問があり、申請者は、具体的な統計解析手法について追記する修正を行うと回答した。最後に主査の和田教授から、統計学的有意差を出すために大学病院の症例を加えるべきではないかという質問があり、申請者は、今後は大学の症例を含めた大規模な研究を検討していると回答した。薬剤継続に関連する指標の解釈について質問があり、申請者は、これが直接の薬効指標と断定することは難しいが、副作用が少なく効果も得られ、治療を継続できる良好な患者群を特定する指標になると回答した。フィンゴリモドからフマル酸ジメチルへの切り替え時のリバウンド現象について質問があり、申請者は、フマル酸ジメチルの使用自体がリスクになるのではなく、リバウンドを抑えるにはフマル酸ジメチルの効果が不足していると回答した。今後の研究展望について質問があり、申請者は、前向きに疾患活動性を評価し、中止例を分類することでより正確な薬効評価を目指すと回答した。人工知能を用いた解析の進捗について質問があり、申請者は、歩行動画の解析により正確な重症度評価が可能と考えていたが、時間の制約から本研究には組み込めなかったと回答した。

本研究は、多数例の実臨床データに基づきフマル酸ジメチル治療の有効性と適応患者像を明確化し、予後予測指標の探索まで踏み込んだ点において高く評価され、今後は多施設共同研究や前向き解析を通じた個別化治療戦略の発展が期待される。

審査委員一同は，これらの成果を高く評価し，大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ，申請者が博士（医学）の学位を受けるのに充分な資格を有するものと判定した。