最新の多発性硬化症治療

吉良 潤一

要 旨

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、若年成人を侵す神経難病では最も多く、中枢神経髄鞘を標的とする自己免疫疾患と考えられているが、証明はできていない。近年、再発や新規病巣の出現を抑制できる疾患修飾薬が次々と開発され、日本でも4種類が臨床応用されるようになった。最初の疾患修飾薬であるインターフェロンベータ (interferon beta : IFN β) は多面的な作用機序を有し、再発抑制は30%程度に過ぎなかった。しかし、最近では切れ味のよい分子標的薬が開発され、顕著に再発は抑えられるようになった。それでもなお、障害の慢性的な進行を抑制できると証明された疾患修飾薬は開発されておらず、大きな課題として残されている。

〔日内会誌 105 : 894~904, 2016〕

Key words 多発性硬化症, 疾患修飾薬, インターフェロンベータ, フィンゴリモド, ナタリズマブ

はじめに

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、中枢神経を侵す非化膿性炎症性脱髄疾患である。中枢神経髄鞘が破壊され、末梢神経髄鞘は障害されないこと、脱髄病巣には血管周囲性にリンパ球やマクロファージの浸潤がみられることから、中枢神経髄鞘を標的とした自己免疫性疾患とされている。遺伝的要因と環境因子の複雑な相互作用で発症に至ると考えられている(図1)。発症機序は解明されていないものの、疾患修飾薬の導入により治療は様変わりした。しかし、これらの疾患修飾薬では予期せぬ副作用が出現することがあり、慎重な経過観察が不可欠である。本稿では治療面においても有用なMSの臨床所見、発症機序、自然経過のポイントを概説した後に、最新の治療について紹介したい。

1. MSの疾患概念と臨床像

MSは中枢神経白質の障害に基づく臨床症候が再発・寛解し、脳・脊髄MRIで多巣性白質病巣を認め、その他の疾患が除外されるときに診断される。病理学的には、中枢神経白質優位に境界明瞭な炎症性脱髄巣が散在する。

世界的には約250万人の患者がいるといわれ、欧米白人に多く、アジア人種ではその1/10と少ない¹⁾。15~50歳までの若年成人に好発するが、小児例や高齢発症例もみられる。2004年の第4回全国臨床疫学調査によれば、日本でのMS有病率は人口10万人あたり7.7人である²⁾。これは30年前の第1回調査時の4倍近い増加となっている。MSは女性の比率が高く、男女比は約1対3である。日本も含めて世界的に女性の割合が増加傾向にあり、これは女性が近年の環

九州大学大学院医学研究院神経内科学

The Cutting-edge of Medicine ; The latest treatment for multiple sclerosis.

Jun-ichi Kira : Department of Neurology, Neurological Institute, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University, Japan.

図1 多発性硬化症の遺伝・環境因子

MSの最も強力な遺伝因子は、ヒト主要組織適合抗原遺伝子複合体クラスII遺伝子 (human leukocyte antigen: HLA) である。欧米白人ではHLA-DRB1*15:01, 日本人ではHLA-DRB1*04:05が疾患感受性遺伝子アレルとなっている。最近の全ゲノム関連解析によれば、欧米白人では159の非HLA遺伝子のsingle nucleotide polymorphism (SNP) が疾患感受性遺伝子として同定された。日本人でもこれらは一部共通している。他方、環境因子としては、高緯度、Epstein-Barrウイルス感染、ビタミンD欠乏、喫煙、出生月などが欧米白人で証明されている。高緯度、Epstein-Barrウイルス感染、ビタミンD欠乏は日本人でもリスクとなっている。Helicobacter pylori感染は日本人などで抵抗性因子と報告されており、これは乳幼児期の衛生環境が良好であるとMSになりやすく、逆に衛生環境が不良で感染症に頻回に暴露されると疾患抵抗性になることを反映していると考えられている。なお、MRIはFLAIR画像で、側脳室周囲に多数の脱髄巣がみられる。

境変化によるMS疾患感受性増加の影響を受けやすいためと考えられる。

中枢神経白質はどこでも障害され得るため多彩な症候がみられるが、アジア人種では視神経と脊髄が高度に障害される視神経脊髄型が多い¹⁾。視神経脊髄炎(neuromyelitis optica: NMO)に特異的な自己抗体として抗aquaporin-4 (AQP4) 抗体が発見され、視神経脊髄型MSでも30~60%で陽性になることから、視神経脊髄型MSで抗AQP4抗体陽性例はNMOに分類されるようになった^{3,4)}。

MRIでは、MSの脱髄巣はT2強調画像、fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) 画像、proton強調画像で高信号 (図1のMRI参照)、T1強調画像

で等または低信号に描出される。ガドリニウムで造影される病巣は、血液脳関門が破綻した急性期の病変である。最近の疾患修飾薬の治験では、新規のガドリニウム造影病巣の数やT2強調画像での新規または拡大病巣数が治療効果のsurrogate markerとして用いられることが多い。また、MS病巣は白質に多いが、初期から皮質にも脱髄巣がみられ、白質病巣よりも障害度の進行により関与するといわれている。皮質病巣は、通常の撮影法では検出され難いが、double inversion recovery (DIR) 法ではよく描出される (図2)。MRIを診断基準の項目として取り入れたMcDonald基準が2010年に改訂された。新しい診断基準では、1回のMRIでも空間的な多発性の

図2 多発性硬化症の皮質病巣

二次性進行型MS例。FLAIR画像では白質病巣（矢印）しかみられないが、DIR画像では大脳皮質内に高信号を呈する複数の病巣（丸印内）を認める。同部位は、FLAIR画像では明らかな病巣を認め難い。初期からの皮質病巣の蓄積が大脳萎縮や機能障害に寄与すると考えられている。

基準を満たす病巣があり、かつ無症候性病巣の一部がガドリニウムで造影される場合に時間的な多発性が証明された（造影される病巣が新規病巣、造影されない病巣が既存の病巣と考えられるため、異なる時期に病巣が出現している証明となる）として、MSと診断できるようになった⁵⁾。これは疾患修飾薬が汎用されるようになったことを受け、神経障害の少ない早期から治療を開始することを意図している。

髄液検査では、急性期に軽度の単核球増多、蛋白増加といった非特異的炎症所見を呈するのみだが、オリゴクローナルIgGバンド（OB）の存在はMSの診断を支持する。欧米白人のMSで約90%、日本人では約60%に認め、経過が長くなると陽性率も高くなる。これはMSの経過が長くなると形質細胞が中枢神経実質内に浸潤し、限られた特異性のIgGを産生し続けることによる。いったんOBが陽性になると、疾患修飾薬の投与によっても後述のナタリズマブ以外では消失しない。

2. MSの病態機序

MSの発症要因のうち、遺伝的因子は約30%を占めるとされる。MSでもNMOでも疾患感受性遺伝子リスクとして最も寄与が大きいのは、human leukocyte antigen (HLA) クラスII遺伝子アレルである⁶⁾。しかし、疾患感受性HLAクラスII遺伝子アレルはMSとNMOで相違し、また人種によっても異なる⁶⁾。全ゲノム関連解析の結果、159もの非HLA領域の疾患感受性遺伝子が欧米白人では同定された（図1）。機能の判明したもののが大部分が免疫関連分子であることから、MSの病態への免疫の関与が強く支持されている。

MS患者末梢血由来のT細胞は、髄鞘蛋白に対して健常者ではみられないintra-molecular and inter-molecular epitope spreading（抗原エピトープの拡散）を示し、*in vivo*でこれらの髄鞘蛋白に感作されていることがわかる^{7,8)}。しかし、MSの責任抗原が既知の髄鞘蛋白抗原であるかは未確定である。MSの再発時には、末梢血と髄液でTh17細胞やTh1細胞が増加し^{9,10)}、これらを抑制する制御性T細胞（Treg）の機能が減弱してい

図3 MSでT細胞が中枢神経実質で炎症を惹起するプロセス

末梢リンパ節でnaïve T細胞が何らかの中中枢神経抗原の抗原提示を受けて感作されTh17やTh1細胞に分化する。活性化Th17/Th1細胞は、血液脳関門を越えて中枢神経系の後毛細管静脈の血管周囲腔に浸潤する。そこで、末梢血由来のマクロファージから再度抗原提示を受けて再活性化されると、glia limitans perivascularis (グリア境界膜)をmatrix metalloproteinase 9などを分泌して破壊し、実質内に侵入し炎症を惹起する。挿入図はMS患者脱髄病巣での血管周囲腔を示す。Endothelial basement membraneとparenchymal basement membraneに囲まれたスペースがリンパ球が最初に侵入する血管周囲腔である。

る¹¹⁾。したがって、MSは末梢リンパ節でnaïve T細胞が何らかの中中枢神経抗原に感作され、Th17やTh1細胞に分化し、活性化されたTh17/Th1細胞が血液脳関門を越えて中枢神経系の血管周囲腔(内皮基底膜とグリア境界膜の間)に浸潤し、そこで末梢血由来のマクロファージから再度抗原提示を受けて再活性化され、アストログリアの足突起で構成されるグリア境界膜を越えて実質内に浸潤し炎症を惹起する(図3)。

他方、リツキシマブなどB細胞を標的とした疾患修飾薬がMSの再発抑制に有効であることが明らかとなり¹²⁾、B細胞の役割が注目されるようになった。B細胞はT細胞への抗原提示や炎症性サイトカインの産生を介してMS病態を悪

化させる。最近、慢性進行型MSの一部で髄膜にリンパ濾胞様構造がみられ、それに隣接して皮質脱髄巣がみられる所見が注目されるようになった¹³⁾。これはBリンパ球の産生する炎症性サイトカインや自己抗体が隣接する皮質の脱髄に寄与していることを示唆する。

また、MSでは病初期から軸索も障害され、それが永続的な機能障害を引き起こす。しかし、病初期にはオリゴデンドログリア前細胞が成熟オリゴデンドログリアに分化し、残存軸索を再髄鞘化できるため、多かれ少なかれ機能障害は回復する。ただ、MS病巣ではオリゴデンドログリア前駆細胞が存在していても、髄鞘を形成するオリゴデンドログリアへの分化が阻害されて

Expanded Disability Status Scale (EDSS) スコア (10がMSによる死亡, 0が正常で, 点数が高いほど重症) が汎用される。EDSSスコア4に達するまでの期間 (進行のスピード) は臨床病型により様々であるが, スコア4から6に至る期間は, 病型や再発の有無には関わりなく一定とされている。PPMSでもRRMS/SPMSでも, 障害度がスコア6 (49歳と48歳), スコア8 (ともに58歳) に達する年齢は差がない。MSでは比較的障害度の低い早期 (スコア3程度) から障害の慢性的進行 (SPMS) は始まっていることが疫学調査により示されており, これは早期からの軸索障害の蓄積を反映していると考えられる (図3)¹⁶⁾。

MSの予後不良因子として, 男性, 高齢発症, PPMS, 初発時の運動症候・小脳症候・膀胱直腸障害の存在, 再発間隔の短さ (年間再発率の高さ), 病初期の再発の多さ, 初期からの障害の残存, より多くの神経機能障害, 発症5年後の障害度の高さとMRI病巣の多さなどが挙げられている¹⁵⁾。小児期発症のMSは全体の3~5%を占め, 従来は成人より予後がよいとされていたが, 二次性進行期に入るまでの期間は成人より10年長いものの, 年齢では10歳若く進行期に入ることから, 予後良好とはいえない¹⁵⁾。なお, 日本人MSでは, 発症後平均10年経過しても脳MRIでMSらしい脳病巣を欠き, 長大な脊髓病巣も有さない, MRI lesion loadの少ない障害の進行が遅いMSが44%を占め¹⁷⁾, HLA-DRB1*04:05 アレル保有と関連する¹⁸⁾。

MSでは, 高緯度とそれに関連する日光暴露の少なさ, Epstein-Barrウイルス感染, ビタミンD欠乏, 喫煙, 出生月が環境リスクであることが示されている。これらの環境因子がどの時点で作用するかについては, 以下のような疫学的データがある (図3)。MSの一致率は, 兄弟 (2.9%) より二卵性双生児 (5.4%) で高いことから, 二卵性双生児で共通する胎児環境が重要であることが示唆されている¹⁹⁾。MSは北半球では4, 5

月生まれに多く, 10, 11月生まれで少ないことが示されており²⁰⁾, これも胎児環境の重要性を支持する。これは母体と胎児期のビタミンDが冬季には低いことが要因の1つと説明されている (ビタミンDは神経保護的に作用するTh2細胞を誘導し, Th1を抑えるため)。また, 移民の研究から, 15歳以前に移住すると移住先のMS有病率に変化することから, 生後思春期までの環境が重要であることが示唆されている²¹⁾。さらに, MSの発症・再発は, 非特異的感染時には非感染時に比べて2~3倍増えることから, トリガーとしての感染性因子の重要性も支持されている²²⁾。

4. MSの最新の治療

MS治療の基本は, 急性増悪期の短縮, 再発防止・障害の進行抑制, 対症療法の3点である。本稿では, 再発防止・障害進行抑制に絞って, 我が国で使用可能な疾患修飾薬を紹介する。我が国でもインターフェロンベータ (interferon beta: IFN β), フィンゴリモド, ナタリズマブ, グラチラマー酢酸塩の4種類の疾患修飾薬が日常臨床で使用可能となり, 個々の患者に応じて最適な疾患修飾薬を使い分けることが必要な時代となった。長期の安全性がフィンゴリモドでは未確定なので, 現時点では日本では第一選択薬はIFN β またはグラチラマーといえる。これらは, いずれもRRMSで再発を減らす効果は確立しているものの, 慢性進行型ではSPMSにおいて再発が重畳したりガドリニウム造影病巣を伴ったりする場合でのみ効果がみられ, PPMSでは全く効かない。なお, 抗AQP4抗体陽性NMOでは, これらの疾患修飾薬の治療効果は証明されておらず, むしろ増悪することがあるので新規導入は行わない。

1) IFN β

RRMSの再発予防にはIFN β が有効で²³⁾, 再発

を30%程度減らす。MRI上の活動性病巣数を減少させ、大脳萎縮の進行を遅らせる。長期間使用しても作用の減弱はなく、長期の安全性も確立しているので第一選択薬となっている。身体機能障害の進行を抑制する効果は限定的である^{23, 24)}。投与開始早期からMSのTh1シフトを是正するが、作用機序はより多面的とされる。初回発作例（clinically isolated syndrome：CIS）を対象にIFN β を導入すると、2年後までに臨床的に確実なMS（clinically definite MS：CDMS）へ移行する率が偽薬群と比較して有意に低くなる^{25, 26)}。さらに、2年の治験後に偽薬群にもIFN β を開始し、5年の時点で早期治療群と遅延治療（最初に偽薬）群を比較すると、CDMSへの移行率は5年後でも早期治療開始群で有意に少なかった^{27, 28)}。これを受けて、上述のMcDonaldの診断基準では、MRI所見を活用し、初回発作時でもMSと診断することができるようになっている⁵⁾。課題として、ベタフェロン[®]（800万国単位）は隔日の筋注、アボネックス[®]（30 mg）は週に1回の筋注で、発熱や感冒様症状が出現するため身体的負担が大きい点、効果不十分な患者が約30%存在する点、高力価の中和抗体が産生されると治療効果がなくなる点、進行型には無効である点が挙げられる。

2) フィンゴリモド

フィンゴリモドは世界初の経口MS疾患修飾薬で、我が国で開発された。冬虫夏草の一種である*Isaria sinclairii*由来の天然物マイリオシンの構造変換により得られた化合物である。現時点では、欧州同様に日本でもRRMSのうち、IFN β で効果が認められなかった患者、副作用でIFN β の継続が困難な患者、疾患活動性の高い患者などを適応とする第二選択薬の位置づけである。しかし、フィンゴリモドは経口薬なので、治療アドヒアランスの面ではIFN β などの注射薬より優れているため、長期安全性が確立されれば第一選択薬の位置づけとなると考えられる。

リンパ球がリンパ節から血中へ移出する際に作用するスフィンゴシン-1-リン酸（sphingosine-1-phosphate：S1P）は血清中よりリンパ節内で濃度が低く、血液とリンパ節の間で濃度勾配が形成されている。S1P受容体を発現しているリンパ球は、リンパ節ではS1P濃度が低い。ため、S1P受容体にS1Pが作用しやすくなるようS1Pの濃度勾配に従ってリンパ節から末梢血に移出する²⁹⁾。フィンゴリモドはスフィンゴシンと類似の化学構造を有するため、スフィンゴシンキナーゼによって生体内で速やかにリン酸化され³⁰⁾、リンパ球上のS1P₁受容体に作用し、S1P₁受容体を内在化する（機能的アンタゴニストとして働く）。この結果、末梢血のリンパ球数が減少する³⁰⁾。CD4⁺T細胞、CD8⁺T細胞ともに減少するが、CD4⁺T細胞の減少がより顕著である³¹⁾。ナイーブT細胞（CCR7⁺CD45RA⁺ T cell）やセントラルメモリーT細胞（CCR7⁺CD45RA⁻ T cell, TCM）の割合を著明に減少させる一方、エフェクターメモリーT細胞（CCR7⁻CD45RA⁻ T cell, TEM）の割合は増加させる³¹⁾。MS病巣形成に重要な役割を担う自己反応性T細胞はTCMに含まれるため、フィンゴリモドは再発抑制作用を発揮する。事実、フィンゴリモドのnon-responderではTCM%の低下が不十分である³²⁾。感染防御の役割を担うTEMはリンパ節を循環せず局所に留まるため、フィンゴリモド投与によっても維持され、感染防御能は保たれるとされる。しかし、TCMはエフェクター細胞を再生産する機能もあるため、長期的にみてヒトでも感染防御能や抗腫瘍免疫能が維持されるかに関しては長期の安全性評価が不可欠である。フィンゴリモドの作用は可逆的で、投与を中止すると1～2カ月でリンパ球数は正常範囲に回復する。

1,272例のRRMS患者を対象にしたFREEDOMS試験³³⁾では、年間再発率は偽薬群で0.40、フィンゴリモド0.5 mg/日群で0.18と有意に低下した。投与24カ月後のMRIで新規または拡大T2高

信号病巣数は、偽薬群で9.8、フィンゴリモド0.5 mg/日群で2.5、ガドリニウム増強病巣数もそれぞれ1.1、0.2と有意に減少した。脳容積減少率も偽薬群で-1.31%、フィンゴリモド群で-0.84%と有意に低かった。日本での治験成績（147例が6カ月間）では³⁴⁾、年間再発率は偽薬群で0.99、フィンゴリモド0.5 mg/日群で0.50と有意に低下した。投与6カ月後での新規または拡大T2高信号病巣数は、偽薬群で6.1、フィンゴリモド群で1.1と有意に低下、投与3カ月後と6カ月後の両時点でガドリニウム増強病巣がなかった症例の割合も、それぞれ偽薬群40.4%、フィンゴリモド群70.0%と有意に多かった。

副作用としては徐脈の頻度が高く、初回投与時は脈拍モニターが推奨される。末梢血リンパ球を減少させるため、定期的にリンパ球数を測定し、200/mm³以下になった場合は休薬する。本薬投与中に水痘・帯状疱疹ウイルスに初感染すると重症化する可能性があるため、本薬投与前に水痘・帯状疱疹ウイルスの抗体測定が不可欠で、未感染例にはワクチン接種後に開始する。抗HIV抗体や抗HTLV-1抗体陽性例、B型・C型肝炎のキャリアーへの投与は禁忌である。フィンゴリモド投与初期に黄斑浮腫が現れることがある。糖尿病患者またはブドウ膜炎の既往歴のある患者では黄斑浮腫が出現しやすい。本薬投与開始前に眼科学的検査を施行し、投与中にも定期的に眼科的検査を施行する必要がある。また、肝機能異常（ALT、AST、 γ -GTPなどの上昇）が出現することがあり、定期的な肝機能検査が欠かせない。なお、妊婦への安全性は確立されていないので、妊婦または妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌で、本剤投与中および投与中止2カ月後までは避妊する。動物実験で乳汁移行が認められているので、本剤投与中は授乳をすべきではない。

3) ナタリズマブ (Natalizumab)

ナタリズマブは α 4インテグリンに対するヒト化モノクローナル抗体で、リンパ球が脳血管内皮に接着する際に不可欠な α 4インテグリンへの結合を阻害することで再発を著明に抑制する。効力は極めて高く、90%以上ガドリニウム造影病巣の出現を抑制する。欧米での臨床試験では、ナタリズマブ300 mg/回、4週ごとの静注により、偽薬群と比較し再発率やEDSS進行の抑制、MRI新規T2病巣や造影病巣の抑制効果が示されている³⁵⁾。IFN β -1aにナタリズマブを追加投与した臨床試験では、IFN β -1a単独群より治療効果が高いことが示された³⁶⁾。また、国内治験でも同様な治療効果が確認されている。

しかし、中枢神経内へのT細胞の浸潤を顕著に抑制するため免疫サーベイランスが低下し、抗JCウイルス抗体陽性者で2年以上ナタリズマブを使用すると、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy：PML）の発症リスクが顕著に高まる（2年以上ナタリズマブを使用し、かつ免疫抑制薬の使用歴があるもので11.2人/1,000人の頻度）³⁷⁾。そのため、欧米でも日本でもナタリズマブは第二選択薬として位置づけられており、既存薬による進行抑制が不十分な場合に限って単独で使用すべきとされている。抗JCウイルス抗体陽性率は60～80%とされているが、PMLのリスクを減らすため、投与開始前に抗JCウイルス抗体を測定することが必須である。さらに、毎年2～4%が陽転するので、当初陰性であっても半年ごとに抗JCウイルス抗体の測定が不可欠である。

4) グラチラマー酢酸塩 (glatiramer acetate：GA)

GAはL-アラニン、グルタミン酸、リジン、チロシンのアミノ酸からなる合成ポリペプチド混合物で、中枢神経髄鞘のmyelin basic protein (MBP) と類似した組成となっている。炎症性T細胞の活性抑制や中枢神経系への移行抑制、

Treg細胞やTh2細胞の誘導などの免疫調節作用を有する。MSの再発抑制やガドリニウム造影病巣の減少、CISからMSへの移行抑制効果が示されている^{38,39)}。1日1回20 mgの皮下注射を行い、治療効果はIFN β と同等レベルとされる⁴⁰⁾。我が国への導入は遅れたが、欧米ではIFN β と並ぶ第一選択薬の位置づけである。副作用は局所注射部位反応や注射直後反応が主で、長期使用しても重篤な副作用は稀な安全な薬剤といえる。他の疾患修飾薬より胎児への影響が少ないとされる。本剤は、1) 既往症・合併症によりIFN β あるいはフィンゴリモドが使用できない場合、2) IFN β およびフィンゴリモドを副作用により中止せざるを得ない場合、3) 妊婦や妊娠を希望されている場合、4) 小児多発性硬化症で重篤な副作用の出現を避けたい場合などで治療選択肢になり得る。ただし、疾患活動性の高い症例でのGAの有効性は低く、慢性進行型での効果は期待できない。

おわりに

上記以外にも続々と新規MS疾患修飾薬が開発されている。最近では治療効果の指標として、再発率や新規MRI病巣単独ではなく、いくつかの指標を組み合わせたNo Evidence of Disease Activity (NEDA) が注目されている。これは、①臨床的再発がないこと、②総合障害度(EDSSスコア)の悪化がないこと、③MRIで新規・拡大T2病巣もガドリニウムで造影される病巣もないことの3点を満たすものをいう。これに、④MSに関連した脳萎縮の進行がないこと(健常成人の脳萎縮進行率は30歳代で0.3%/年、60歳代で0.4%/年)を加えて、NEDA-4という場合がある。再発抑制効果の高い疾患修飾薬の出現により、NEDAやNEDA-4がMSの長期治療効果の目標とされるようになった。しかし、今なお慢性進行期のMS患者には全く有効な治療薬がないため、障害の進行を標的にした疾患修飾薬の開発が期待されている。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：吉良潤一；研究費・助成金（アステラス製薬，エーザイ，ノバルティスファーマ，ファイザー）

文献

- 1) Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2 : 117–127, 2003.
- 2) Osoegawa M, et al : Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese : nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler* 15 : 159–173, 2009.
- 3) Lennon VA, et al : A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica : distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 364 : 2106–2112, 2004.
- 4) Lennon VA, et al : IgG marker of optic-spinal multiple sclerosis binds to the aquaporin-4 water channel. *J Exp Med* 202 : 473–477, 2005.
- 5) Polman CH, et al : Diagnostic criteria for multiple sclerosis ; 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 69 : 292–302, 2011.
- 6) Kira J, et al : Genetic and environmental factors underlying the rapid changes in epidemiological and clinical features of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japanese. *Clin Exp Neuroimmunol* 4 : 261–273, 2013.
- 7) Minohara M, et al : Differences between T-cell reactivities to major myelin protein-derived peptides in opticospinal and conventional forms of multiple sclerosis and healthy controls. *Tissue Antigens* 57 : 447–456, 2001.
- 8) Yonekawa T, et al : T cell reactivities to myelin protein-derived peptides in neuromyelitis optica patients with anti-aquaporin-4 antibody. *Neurology Asia* 16 : 139–142, 2011.
- 9) Tanaka M, et al : Distinct CSF cytokine/chemokine profiles in atopic myelitis and other causes of myelitis. *Neurology* 71 : 974–981, 2008.
- 10) Durelli L, et al : T-helper cells expand in multiple sclerosis and are inhibited by interferon-beta. *Ann Neurol* 65 : 499–509, 2009.
- 11) Viglietta V, et al : Loss of functional suppression by CD4+CD25+ regulatory T cells in patients with multiple sclerosis. *J Exp Med* 199 : 971–979, 2004.
- 12) Hauser SL, et al : B-cell depletion with rituximab in relapsing-remitting multiple sclerosis. *N Engl J Med* 358 : 676–688, 2008.
- 13) Magliozzi R, et al : A Gradient of neuronal loss and meningeal inflammation in multiple sclerosis. *Ann Neurol* 68 : 477–493, 2010.
- 14) Kira J : Neuroinflammation in Neurological Disorders, Suzumura A, Ikenaka K, eds. *Neuron-Glia Interaction in Neuroinflammation. Advances in Neurobiology* 7, Springer, 2013, 21–48.
- 15) 辻省次総編集, 吉良潤一専門編集 : 多発性硬化症と視神経脊髄炎 アクチュアル 脳・神経疾患の臨床. 中山書店, 2012.
- 16) Kremenchutzky M, et al : The natural history of multiple sclerosis : a geographically based study 9 : observations on the progressive phase of the disease. *Brain* 129 : 584–594, 2006.
- 17) Ishizu T, et al : Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci* 280 : 22–28, 2009.
- 18) Yoshimura S, et al : Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One* 7 : e48592, 2012.
- 19) Willer CJ, et al : Twin concordance and sibling recurrence rates in multiple sclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 100 : 12877–12882, 2003.
- 20) Dobson R, et al : The month of birth effect in multiple sclerosis : systematic review, meta-analysis and effect of latitude. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 84 : 427–432, 2013.
- 21) Marrie RA : Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 3 : 709–718, 2004.
- 22) Steelman AJ : Infection as an Environmental Trigger of Multiple Sclerosis Disease Exacerbation. *Front Immunol* 6 : 520, 2015.
- 23) Jacobs LD, et al : Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol* 39 : 285–294, 1996.
- 24) Schwartz CE, et al : The quality-of-life effects of interferon beta-1b in multiple sclerosis. An extended Q-TWiST analysis. *Arch Neurol* 54 : 1475–1480, 1997.
- 25) Axtell RC, et al : T helper type 1 and 17 cells determine efficacy of interferon-beta in multiple sclerosis and experimental encephalomyelitis. *Nat Med* 16 : 406–412, 2010.
- 26) Jacobs LD, et al : Intramuscular interferon beta-1a therapy initiated during a first demyelinating event in multiple sclerosis. CHAMPS Study Group. *N Engl J Med* 343 : 898–904, 2000.
- 27) Kappos L, et al : Treatment with interferon beta-1b delays conversion to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology* 67 : 1242–1249, 2006.
- 28) Kappos L, et al : Long-term effect of early treatment with interferon beta-1b after a first clinical event suggestive of multiple sclerosis : 5-year active treatment extension of the phase 3 BENEFIT trial. *Lancet Neurol* 8 :

987–997, 2009.

- 29) Matloubian M, et al : Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature* 427 : 355–360, 2004.
 - 30) Chun J, Hartung HP : Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 33 : 91–101, 2010.
 - 31) Mehling M, et al : FTY720 therapy exerts differential effects on T cell subsets in multiple sclerosis. *Neurology* 71 : 1261–1267, 2008.
 - 32) Song ZY, et al : Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One* 10 : e0124923. doi : 10.1371/journal.pone.0124923.
 - 33) Kappos L, et al : A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 362 : 387–401, 2010.
 - 34) Saida T, et al : A randomized, controlled trial of fingolimod (FTY720) in Japanese patients with multiple sclerosis. *Mult Scler* 18 : 1269–1277, 2012.
 - 35) Polman CH, et al : A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354 : 899–910, 2006.
 - 36) Rudick RA, et al : Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 354 : 911–923, 2006.
 - 37) Kappos L, et al : Natalizumab treatment for multiple sclerosis : updated recommendations for patient selection and monitoring. *Lancet Neurol* 10 : 745–758, 2011.
 - 38) Comi G, et al : European/Canadian multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled study of the effects of glatiramer acetate on magnetic resonance imaging-measured disease activity and burden in patients with relapsing multiple sclerosis. European/Canadian Glatiramer Acetate Study Group. *Ann Neurol* 49 : 290–297, 2001.
 - 39) Comi G, et al : Effect of glatiramer acetate on conversion to clinically definite multiple sclerosis in patients with clinically isolated syndrome (PreCISe study) : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 374 : 1503–1511, 2009.
 - 40) O'Connor P, et al : 250 microg or 500 microg interferon beta-1b versus 20 mg glatiramer acetate in relapsing-remitting multiple sclerosis : a prospective, randomised, multicentre study. *Lancet Neurology* 8 : 889–897, 2009.
-