

多発性硬化症の進歩(総説) NEJM, July2, 2026

「僻地で世界最先端」西伊豆健育会病院早朝カンファ 2026.9 仲田和正

付けたら: MS のユダヤ人、雪隠・はばかり、そろばん、瀬戸の花嫁、
薩摩のくまもと、開聞岳、彼氏とキス、Brown Sequard の医師、青蓮院、
Lhermitte で発症、正確な日本の電車、McDonald はトナリの子、ディズニーの意味、
パリは燃えているか？

著者

Stephen L. Hauser, M.D. UCSF Weill Institute for Neurosciences and Department
of Neurology, University of California, San Francisco

NEJM, July 2, 2026 に多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) の総説がありました。
自分で治療することはありませんが時折遭遇しますのでまとめてみました。
大変驚いたのは「抗 CD20 抗体(リツキサン、オクレバス、ケシンプタ等)による疾患修飾薬
(DMT: Disease Modifying Therapy)が既に完成の域に達しており MS の予後は劇的に
改善し治癒する疾患になっていた」ことで小生、すっかり浦島太郎になった気分
でした。全く知りませんでした。
CD20 とは B 細胞や B 細胞性リンパ腫の表面に現れる特有蛋白質です。

なお西伊豆健育会病院では来年度の常勤医師を募集しております。
詳細は次のメールを御覧下さい。

NEJM, July2, 2026 多発性硬化症の進歩 (Review Article) 最重要点は下記 10 点です。

- ① MS は抗 CD20 抗体(ケシンプタ,オクレバス)出現により予後劇的改善。極力早期開始！
- ② 再燃時高用量ステロイド 3-5 日使用→1-2 週で taper で回復速度↑。他治療。タベジール有効。
- ③ MS は B-cell(液性免疫)が中心的役割で oligoclonal Ig ↑。B→T 細胞活性化→神経破壊。
- ④ EBV の B 細胞感染、CNS で分子模倣、T 細胞 ↑、神経障害。MS のほぼ 100%EBV 陽性。
<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/multiple-sclerosis/diagnosis-and-differential-diagnosis-3-1>
(MS の画像診断)
- ⑤ MS はミエリン鞘をターゲットとし脳、視神経、脊髄を侵すが構造が似た末梢神経は侵さない。
- ⑥ 多くの SNPs があるが小影響。MRI は特に central vein sign, paramagnetic rim sign。
- ⑦ 症状:単眼性視力↓,複視,知覚変化,筋力低下,平衡障害,めまい,膀胱障害,熱過敏,Lhermitte。
- ⑧ 分類:再発寛解型(RRMS)85-90%、二次性進行型(SPMS)、一次性進行型(PPMS)10-15%。
- ⑨ McDonald Criteria2024。≥2 回、≥24 時間の発作、≥1 カ月間隔、≥1 か所局在。
- ⑩ 全患者で VB12 検査せよ。欠乏で後索・側索脱髄。CSF で MS と鑑別。

2023 年の日本神経学会の MS のガイドラインでは抗 CD20 抗体は ofatumumab(ケシンプタ、2021 年)とリツキシマブ(リツキサン、2001 年)が挙げられていますが、2023 年の時点ではまだ数多くある治療の one of them の扱いでした。

数多くある治療とは、ステロイド、血漿浄化、IVIg、IFN β 、グラチラマー(髄鞘成分の分子模倣)、フィンゴリモド(リンパ球抑制、シレニア)、フマル酸ジメチル(中枢の炎症抑制)、ナタリズマブ(白血球抑制)、オファツムマブ(抗 CD20)、シポニモド(リンパ球抑制)、エクリズマブ(C5 抑制)、サトラズマブ(抗 IL6)、イネビリズマブ(抗 CD19)、リツキシマブ(抗 CD20)などです。

最初、2008 年に NEJM に抗 CD20 抗体の rituximab(リツキサン)の RCT が突然登場して以後、時代は激変していました。現在は、リツキサン自体は使われず国内では ocrelizumab(国内オクレバス、2022 より再発型 MS に適応、一次性進行型 MS は未承認)と ofatumumab(ケシンプタ、2021)が主流のようです。国内では安全性データや国内試験の遅れで米国より 5 年ほど承認が遅れたようです。

1. MS は抗 CD20 抗体(ケシンプタ、オクレバス)出現により予後劇的改善。極力早期開始！

学生の時の春休み、英語通訳のバイトでシカゴからの米国人夫婦に付き添って日本各地の病院検査室の自動検査機器(autoanalyzer)の調査をしました。
現場の技師達から機器の色々な欠点、改善点について意見を聴取するのです。
彼はユタヤ人で多発性硬化症の持病がありましたがその時は寛解期で無症状でした。
小生、その時初めてこの疾患を知りました。
奥さんは妊娠していましたがその間日本観光をしていました。

彼が持っていた米国発行のポケット英和辞典を見たところ、トイレに「雪隠(せっちゃん)、はばかり」と書いてあったのにはたまげました。是非、これを使ってみて欲しいと頼んだところ福島駅のキオスクでおばさんに「はばかり、どこにありますか？」と聞いたらちゃんと通じました。その当時で 1 日 1 万円呉れて小生、夢のようでした。札幌や鹿児島にも初めての飛行機で行き 3 週間バイトしてその金でヨーロッパ旅行をしました。その頃家庭教師を毎週やっても 1 カ月 1 万円位でした。

MS は慢性自己免疫疾患で中枢神経を侵し神経障害のエピソードを起こし、しばしば進行性です。特に神経線維を被覆するミエリンをターゲットとし二次性の神経障害を起こします。よくあるのは視力障害、知覚障害、筋力低下、平衡障害、膀胱障害です。

2008 年頃、治療に大きなブレイクスルー(breakthrough)があり CD-20-targeting monoclonal antibodies の免疫修飾治療薬(リツキサン)により治療アウトカムは大きく改善しました。ただし進行性の病型の治療はまだ限られています。当初使われたのは抗 CD-20 抗体の rituximab(リツキサン)でしたが現在は ocrelizumab(オクレバス、米国 2017 年、国内 2022 年承認)、国内では ofatumumab(ケシンプタ)が主流です。
抗 CD20 抗体の治療により新規の炎症病変はほとんど起こらないので状態が落ち着いていれば MRI 検査は不要だそうです。

抗 CD20 抗体には下記のような RCT があります。

【抗 CD20 抗体の RCT】

●2008 年 HERMES 試験(rituximab、リツキサン)

Helping to Evaluate Rituxan in Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis

The New England Journal of Medicine 2008, 2.14

多発性硬化症(MS)に対するリツキシマブの HERMES 試験

この試験は 104 例の再発寛解型 MS 患者を対象とした第 II 相二重盲検プラセボ対照試験で、リツキシマブ群(1000mg 点滴静注、1 日目・15 日目投与)は、プラセボ群と比較して造影病変(ガドリニウム増強病変)数の 91%減少や再発率の有意な低下を示した。この試験結果を契機に抗 CD20 抗体療法が MS 治療における重要な治療標的として注目されたが、その後の開発はオクレリズマブに引き継がれ、リツキシマブ自体は MS に対する正式な承認は取得していない。

●2011 年: OLYMPUS 試験(リツキシマブ, rituximab, 第 II/III 相)で一次性進行型 MS(PPMS)を検討したが、主要評価項目(確定した障害進行までの期間)は達成できず。

●2017 年 3 月: オクレリズマブ(ocrelizumab, ヒ化抗 CD20 抗体)が OPERA I/II 試験(RRMS)

および ORATORIO 試験(PPMS)の結果に基づき、米国 FDA により承認。

RRMS(relapsing remitting MS)において年間再発率をインターフェロン β -1a と比較して

約 46-47%減少させ、PPMS において初めて障害進行を有意に抑制した薬剤となった。

●2020 年: オファツムマブ(ofatumumab, 国内ケシンプタ、完全ヒ型抗 CD20 抗体)が再発型 MS に対し FDA 承認。

●2022-2023 年: ウブリツキシマブ(ublituximab, 国内未)が第 III 相試験を経て承認。

現在、抗 CD20 モノクローナル抗体(B 細胞除去療法)は新規病変形成を 99%抑制するとされ、良好な安全性・忍容性プロファイルから多くの臨床現場で第一選択薬として位置づけられる。

CD-20 表出B細胞に対するモノクローナル抗体(抗 CD20 抗体)には rituximab(2008 年、リツキサン)、ocrelizumab(オクレバス、2017 年、国内 2022 年)、chimeric ublituximab(2022 年、国内未)等の 6 カ月毎投与は「極めて有効」です。

長期トライアルや実際の経験からは「現在のこの治療は極めて有効であり出来るだけ早期(ASAP: エイサップ、as soon as possible)開始が推奨」です。

open label(盲検でないということ)の延長試験によると再発性(relapsing) MS で ocrelizumab 治療により発症 10 年で 3/4 以上の患者で疾患が悪化しませんでした。

Ofatumumab(抗 CD-20 抗体、ケシンプタ)の治療では 5 年の治療で 95%近い患者は疾患の活動がありません。

head to head 試験(1対1ガチンコ勝負)で rituximab(リツキサン)は2年の経過で ocrelizumab (オクレバス)に非劣勢(劣らない)でしたが長期試験ではリツキサンは ocrelizumab よりも感染、入院が多かったのです。血清 immunoglobulin の下降はリツキサンが速かったようです。

また抗 CD-20 抗体は出産予定の妊婦で疾患活動の抑制期間はB細胞消失の期間以上に及ぶので妊娠前に投与すれば妊娠中有効です。

「抗 CD-20 のもう一つの利点は治療中止後のリバウンドがない」ことです。

Lymphocyte trafficking を抑制する natalizumab(タイサフリ、MS 再発予防薬), fingolimod (イムセラ、ジレニア、MS 再発予防薬)の場合にはリバウンドがありますし、natalizumab(タイサフリ)は multifocal leukoencephalopathy や重症ウイルス感染を起こすことがあります。

抗CD52 抗体の alemtuzumab(マブキャンパス)は汎リンパ球減少モノクローナル抗体であり年1, 2回の注射で長期予防ができますが新たな自己免疫、癌、prothrombotic events があります。

まとめますと MS は CD-20 標的モノクローナル抗体(オクレバス)出現により予後は劇的に改善しました。極力早期(ASAP!)開始します！

2. 再燃時高用量ステロイド 3-5 日使用→1-2 週で taper で回復速度↑。他治療。タベジール有効！

米国人夫妻と秋田市へ行った時、まだ小型計算機の出る前で、旅館の方がそろばんを持って部屋に来られました。そろばんでの計算を見てとても興味深そうでした。それまでそろばんは足し算、引き算しかできないと思っていたそうですが掛け算、割り算をするのを見てひどく驚いていました。丁度、小柳ルミ子の「瀬戸の花嫁」の歌が流行っていた頃で、この米国人、メロディがひどく気に入って口ずさんでいました。Price という名前だったので、最後、終了時「価」と彫った印鑑を差し上げました。

MS の再燃では高用量ステロイド 3-5 日の後 1-2 週で tapering します。これにより回復のテンポが早まり中等度の長期利益があります。軽症の攻撃は治療しないこともあります。また重症の攻撃でステロイドが効かない場合、血漿交換 5-7 回が有効なこともあります。

Lymphocyte trafficking を抑制する natalizumab(タイサフリ、MS 再発予防薬), fingolimod (イムセラ、ジレニア、MS 再発予防薬)の場合にはリバウンドがあります。

Natalizumab(タイサフリ)は multifocal leukoencephalopathy や重症ウイルス感染を起こすことがあります。

抗CD52 抗体の alemtuzumab(マブキャンパス)は汎リンパ球減少モノクローナル抗体であり年1, 2回の注射で長期予防ができるが新たな自己免疫、癌、prothrombotic events があります。

自家造血幹細胞移植は off-label(適用外使用)ですが再発性 MS に有効です。しかしその際の免疫抑制剤使用がリスクです。

特に有望なのは M1 muscarinic receptor の OTC (over the counter) 薬のなんと、clemastine(タベジール)は再発性 MS で visual evoked-potential の潜時が改善し視経路の再ミエリン化が示唆されるそうです。

ワクチン接種は一般に安全ですが免疫抑制剤使用時は生ワクチンを避けます。
易疲労性は potassium channel blockers (4-aminopyridine or 3,4-diaminopyridine)
に反応することがあります。

まとめますと再燃時高用量ステロイド 3-5 日使用→1-2 週で taper により回復速度が速まります。その他治療もありますが様々な副作用があります。

3. MS は B-cell(液性免疫)が中心的役割で oligoclonal Ig ↑。B→T 細胞活性化→神経破壊。

米国人夫妻と鹿児島に行った時、城山観光ホテルに戻ったところロビーで奥さんがしょんぼり座っています。薩摩焼の窯元を見に行ったのですがどうしてもたどり着けなかったと言うのです。

いったいなんて聞いたのか尋ねたところ「薩摩のくまもと(窯元)はどこにあるか？」と聞いたとのことでした。これでは永久にたどりつけません。

気になったのは開聞岳 (Kaimondake) をケモンダケと読んでいたことでした。
Kai の「i」にトレマ「i」を付けないとカイモンダケ (Kaïmondake) と読んでくれないことを知りました。トレマ(tréma)は前の母音と分けて発音することで、「i」で発音を「イ」と指定できます。ですからナイーブも「naïve」としなければなりません。
また彼のメモの #1 を小生、シャープ 1 と発音したら変な顔をして # はナンバーと読むのだとのことでした。# を右上がりを書くと言語記号のシャープ (半音上がる) で、水平を書く (直交) と hash と言いナンバーと読むようです。

B-cell 標的治療が MS のあらゆる病型に有効であることは液性免疫が中心的役割をしていることを示唆します。「中枢神経に B-cell」が浸潤」することでより重症の組織障害が進行します。
中枢神経で memory B cells が増加することで oligoclonal immunoglobulins(oligoclonal bands)が産生され診断マーカーとなります。なお 2025 年のガイドラインで oligoclonal bands の代替に Kappa free-light chains(kFLC、カッパ遊離軽鎖)も可となりました。
kFLC は KFC (ケンタッキーフライドチキン) ではありません。

「B細胞はまた有効な抗原提示細胞でもありB細胞を介するT細胞活性化がおそらく MS を起こしています」。B細胞とT細胞の相互作用 (interaction) のあることは B 細胞消滅治療 (B-cell depleting therapy) により、下流(downstream)の抗体が減少するはるか前に脳の炎症を減少させる理由でもあります。

またミエリン蛋白に対抗する CD4 T 細胞の増加がみられ、また病変の進行部で cytotoxic CD8 細胞が見られます。

まとめますと MS は B-cell(液性免疫)が中心的役割で oligoclonal Ig が増加します。
B 細胞が T 細胞を活性化し中枢神経で組織破壊を起こします。

4. EBV の B 細胞感染、CNS で分子模倣、T 細胞 ↑、神経障害。MS のほぼ 100%EBV 陽性。

<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/multiple-sclerosis/diagnosis-and-differential-diagnosis-3-1>
(MS の画像診断、Radiology Assistant)

以前、外来でおばさんの既往歴を聞いたところ若い時、伝染性単核球症に罹ったというので「彼氏とキスしました？」と聞いたところ明るく「うん、した。」とのことでした。
伝染性単核球症は唾液、食器共有、回し飲みで Epstein-Barr virus に感染し、4-6 週後に発熱、咽頭痛、扁桃腺腫脹で発症します。これにうっかり ampicillin や amoxicillin を処方すると麻疹様 (morbilliform) の発疹を高率に起こします。
これは昔、ECFMG 試験では「multiple myeloma では骨転移と違い Al-p は上昇しない」と並ぶ頻出問題でした。

Epstein-Barr virus (EBV) 感染のまれな合併症として MS があります。思春期や成人で最初の曝露で感染性単核球症を起こし抗体が上昇し MS のリスクが高まります。
「EB ウイルスは生涯の感染を起こし、とりわけ memory B cells で記憶」されます。
これがこの疾患でなぜ B cell をターゲットとするかの説明です。

B細胞の Epstein-Barr 感染は中枢神経への遊走を起こし、自己抗原のT細胞への提示、自己抗体産生(oligoclonal bands)を起こします。髄液の免疫グロブリンと oligoclonal bands は EBNA1, EBNA3 の核抗原を含む Epstein-Barr 蛋白と反応します。
炎症と組織障害にはいくつかのパターンがあります。再発は急性巣病変によりますが全ての病変は進行性症状に寄与します。

急性の炎症病変は MRI でガドリニウム(contrast)の漏出(extravasation)があり blood-brain barrier の破綻によります。病変は 1 カ月ほどで消退していきますがほぼ全例 MRI で永久的な可視可能な瘢痕を遺します。急性病変の 9 割は無症状ですがこれらの蓄積で時間とともに進行性の障害となります。

MS の画像診断は下記のオランダの Radiology Assistant が素晴らしくまとまっていますので是非、ご覧ください。MRI では多発性でシャープに境界された病変が脳室周辺、脳皮質直下(juxtacortical)、脳半球白質の深く、脊髄に見られます。
central vein sign や paramagnetic rim sign は特異的です。

急性の炎症病変ではガドリニウム(contrast)の漏出(extravasation)があり blood-brain barrier の破綻を意味します。病変は 1 カ月ほどで fade していきますがほぼ全例永久的な可視可能な瘢痕を遺します。急性病変の 9 割は無症状ですがこれらの蓄積で時間とともに進行性の障害となります。

【MS の画像診断 (Radiology Assistant、オランダ)】

<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/multiple-sclerosis/diagnosis-and-differential-diagnosis-3-1>

(Radiology Assistant、multiple sclerosis: MS の画像が網羅されています。

Central vein sign, paramagnetic rim sign, cortical/juxtacortical lesion, periventricular lesions, U-fibers などを確認してください。

特に central vein sign, paramagnetic rim sign は診断基準にも入る特徴的所見です。)

Open Evidence 様によると EBV は MS の発症に必須と考えられる強力な環境リスク因子だそうです。米軍における 1000 万人規模の縦断コホート研究では、「EBV 血清陽性後に MS 発症リスクが約 32 倍 (26.5~32 倍)に上昇」し、「EBV 陰性のまま MS を発症した例はほぼ皆無」でした。

「MS 患者の血清 EBV 陽性率はほぼ 100%に近い」とのことです。

抗 EBNA1 抗体価は MS 発症の最も強い将来リスク予測因子の一つです。

HLA-DRB1*1501 保有者が青年期に EBV 感染すると、MS リスクは 5 倍に上昇し遺伝的素因との相互作用が示唆されます。

へーと思ったのは「MS 発症の機序は EB ウイルスによる分子模倣(molecular mimicry)だ」と言うのです。つまり EB ウイルス分子とミエリン鞘の相似性の為に B 細胞が神経を攻撃するというのです。EBNA1 などのウイルス抗原と、ミエリン塩基性蛋白、GlialCAM(グリア細胞接着分子)、アクトニン2、 α B クリスタリンなどの中枢神経系自己抗原との「交差反応」性 T 細胞・B 細胞・抗体が同定されているのです。

そのほか MS と弱い関連があるのはビタミンD欠乏、肥満、喫煙、腸内細菌の *Akkermansia muciniphila* があります。

まとめますと EBV の B 細胞感染により中枢神経に遊走、分子模倣(molecular mimicry)で MS を起こします。MS のほぼ 100%EBV 陽性です。

5. MS はミエリン鞘をターゲットとし脳、視神経、脊髄を侵すが構造が似た末梢神経は侵さない。

知り合いの医師が MS に罹患し脊髄の左半分の変で Brown Sequard 症候群を起こしました。最初、彼が気付いたのは左手で胃カメラをひどく重く感じ持ちにくくなったことでした。そして入浴する時、右手で湯舟の湯を掻きまぜ「丁度いい湯加減だ」と入ったところひどく熱かったと言うのです。即ち左の運動麻痺、右の温痛覚麻痺を起こしたというわけです。小生、Brown Sequard を思い出すときはいつもこの先生の経験を頭に浮かべています。

Brown Sequard では患側の運動麻痺と精細触覚低下、健側の温痛覚低下と粗い触覚低下を起こします。

左の運動神経の皮質脊髄路(corticospinal tract)は脊髄を下行して同側の左前角から末梢に出ます。一方、精細な触覚は後角から入って同側の後索を上行します。

一方、右からの温痛覚と粗い触覚は後角から入って中心近くを横断して対側の左脊髄視床路 (spinothalamic tract) を上行します。

ですから脊髄の左半分の病変で左の運動麻痺、精細触覚低下を生じ、一方右半分の温痛覚低下と粗い触覚低下となります。

MS は脳、視神経、脊髄を侵します。特徴 (hallmark) は炎症、脱髄、神経変性です。

「神経軸索を被覆するミエリン鞘を主なターゲットとしますが、不思議なことに構造がよく似た末梢神経は侵しません。」

「離散した限局性のアタック」を起こし視力、知覚、筋力、平衡を侵し進行性に悪化します。

少数は最初から進行性です。診断は症状と MRI 所見、髄液免疫グロブリンのクローン増殖 (clonal expansion)、誘発電位による中枢神経伝達速度遅延などによります。

病理は血液脳関門 (BBB、blood brain barrier) の破綻により単核球 (B 細胞、T 細胞)、natural killer cells, monocytes の浸潤、脱髄、軸索障害、oligodendrocytes 消失、中枢神経のミエリン産生細胞消失が起こります。これら病変は特に脳のミエリンが豊富な脳白質で著明ですが、ミエリンに乏しい脳皮質や灰白質でも起こります (cortical/juxtacortical lesions)。

急性炎症は典型的には数週で治まり明確に境界された astrocyte (星状膠細胞: 脳内環境調整役で神経の支持細胞だが神経への栄養補給、伝達物質回収サイクルも) の瘢痕が残り様々な程度の remyelination (plaque) を伴ない、多くは炎症を伴ないません (chronic inactive lesions) が炎症が残る場合もあり (chronic active lesions)、microglia が著明でリンパ球が少ないようです。

Chronic active lesions は時とともに徐々に拡大することもあります。

chronic active plaques は活性化した microglia (マクロファージ様細胞で神経で炎症を起こさずに貪食、除去を行い恒常性を保ち自己再生能もある) が著明でありニューロン、軸索、oligodendrocytes 障害を起こします。長期罹患で白質の広範な microgliosis が見られます。Microglia から放出される proinflammatory molecules には $\text{TNF } \alpha$ 、interleukin-1, complement protein 1q などがあります。

Paramagnetic rim lesions (PRLs) は活性化した鉄含有 microglia が周囲進行の境界にあり軸索障害を伴い破壊的です。これは MS に特異的であり重症例です。

PRLs のみでは MS と診断しませんが有力な傍証です。

この病変の特徴は血管周囲の炎症が治まっているため内皮の接合部が修復されて acute focal lesions と比べて BBB が比較的保たれています。

初期であっても脳皮質の神経細胞喪失、脱髄が病理的な鍵です。

chronic active plaques では活性化した microglia (マクロファージ様細胞で神経で炎症を起こさずに貪食、除去を行い恒常性を保ち自己再生能もある) が著明でありニューロン、軸索、oligodendrocytes 障害を起こします。長期罹患で白質の広範な microgliosis が見られます。

Microglia から放出される proinflammatory molecules には $\text{TNF } \alpha$ 、interleukin-1, complement protein 1q などがあります。

BBB を容易に通過するモノクローナル抗体か CAR(chimeric antigen receptor) Tcells で CD20 陰性+CD19 陽性の形質芽球(plasmablasts)の使用はもう一つの治療手段です。実際 CD19 CAR Tcells により劇的効果がありました。

まとめますと MS はミエリン鞘をターゲットとし脳、視神経、脊髄を侵すが構造が似た末梢神経は侵しません。

6. 多くの SNPs があるが小影響。MRI は特に central vein sign, paramagnetic rim sign。

米国人夫妻と京都に行った時、奥さんが大きな楠(くすのき)のある寺の前でタクシーを降りました。小生大学を卒業してから京都東山に行った時、青蓮院(しょうれんいん)門跡を訪れてこの楠を目にして、ああ、奥さんはここでタクシーを降りたのかととても懐かしく思い出しました。門跡寺院とは皇族や貴族が住職となる格式の高い寺院のことです。

MS 発症には多遺伝子が関与します。米国では MS 患者は 100 万人いて女性は男性の 3 倍です。一卵性双生児での一致率(concordance)は 25%でありその兄弟姉妹(siblings)は3%の生涯リスクがあります。230 の一塩基多型(SNPs, single nucleotide polymorphism)が確認されていますがそのほぼ全ては影響が小さく odds ratio は 1.1-1.3(1.0 なら同じ確率。>1.0 なら起こりやすい)です。SNPs のほとんどは intron(mRNA に翻訳されずスプライシングで切り取られる部分)にあり exon(最終的に mRNA に残り翻訳される部分)にはありません。

もっとも強力な遺伝子座は第 6 染色体の MHC(major histocompatibility complex)にあり 30 の独立したシグナルがあります。

Class 2 major histocompatibility complex gene DRB1★15:01 と extended haplotype が最大リスクです。MS のほぼ全てのリスク variants は疾患のコースに影響を与えず診断、治療に関係がありません。

まとめますと MS には多くの SNPs がありますが影響は小さいのです。MRI は特に central vein sign, paramagnetic rim sign が特徴的です。

7. 症状:単眼性視力↓,複視,知覚変化,筋力低下,平衡障害,めまい,膀胱障害,熱過敏,Lhermitte。

知り合いに Lhermitte's sign で MS を発症した女性がいます。最初頸椎を前屈すると首と肩甲骨の間あたりに電気が走るような痛みを月に 3-4 回感じていました。自分では肩こりと思いロキソニンを内服していたそうです。

たまたまロキソニンを内服するのを神経内科の医師が見かけ、相談して頭部 MRI を撮影したところ MS とわかりました。

当初ゾレニア(fingolimod, sphingosin1phosphate 拮抗、リンパ球遊出阻止)を処方されましたが白血球<1500 となりました。

EBV 強陽性で 1 年前より抗 CD20 抗体のケンプタ(ofatumumab)に変更、経過良好とのことでした。

MS は典型的には成人初期に発症しますが 2 歳、70 代で発症することもあります。

初期の症状としては視神経炎(optic neuritis)による単眼性視力低下(monocular vision loss)や複視、知覚変化、筋力低下、平衡障害、めまい、膀胱症状などが典型的です。

疲労感、熱過敏性(heat sensitivity)、首屈曲時の電撃ショック様感覚(electric-shock sensations, Lhermitte's sign)もよく見られます。

Open Evidence 様によると Lhermitte's sign は脱髄と異所性興奮性によります。

頸部脊髄後索の脱髄により、軸索膜に脱分極領域と過興奮性領域が形成され、これが病的な異所性インパルスの発生源となります。

これを読んで Lhermitte's sign は耳鳴りの発症機序に似ているんだなあと思いました。耳鳴りは聴力低下に対する神経形成的(neuroplastic)反応とされます。蝸牛殻障害で聴覚皮質活動が低下しその周辺皮質の過興奮性で起こると言われます。

https://nishiizu.gr.jp/wp-content/uploads/sites/24/2025/03/conference-26_04.pdf

耳鳴り Tinnitus, The Lancet Nov.9, 2013 (西伊豆早朝カンファ)

頸部の屈曲により脱髄した軸索が伸展・牽引され、これが機械的刺激(percussion または elongation)として作用し、異常興奮を引き起こします。健常な有髄線維は機械的伸展刺激に耐性がありますが、脱髄軸索はミエリン鞘による絶縁保護を失っているため、この伸展刺激に対して不適切に興奮しやすいのだそうです。

新しい症状は数時間から数日にわたり再発し数週から数か月で寛解します。

寛解は確実(robust)ですが慢性になると回復の確率は低下します。

10%のケースで疾患はアタックなしで進行性に悪化し primary progressive multiple sclerosis とよび男女比は同じです。

Heat sensitivity(温度感受性)を示す MS 患者は、体温上昇によって既存の神経症状が一過性に増悪する患者を指し、この現象を Uhthoff 徴候(Uhthoff phenomenon、ウートホッフ、ドイツ人の姓)というそうです。

MS 患者の約 60~80%がこの熱感受性を経験するとされ、決して稀な現象ではなく、むしろ MS の臨床的特徴の一つです。

へーと思ったのは、脱髄軸索では、カルウムチャネルの露出と新規ナトリウムチャネルの挿入という代償機序が生じますが、これらのチャネルは温度感受性が高く、わずか

0.2～0.5℃(運動などでは約 0.4℃)の体温上昇でチャネルの閉鎖・脱分極停止(伝導ブロック)

を引き起こします。皮膚温上昇単独でも増悪をきたす報告もあります。

発熱、感染、運動、暑い環境への曝露、熱い風呂・シャワー、サウナ、日光浴、温かい食事、喫煙、精神的ストレス、月経周辺期などが挙げられます。

例えば一過性視力低下、シビレ、脱力、構音障害、集中力低下、疲労感などが起こります。

対策としては空調利用、冷却ベスト、早朝や日没後に野外活動、冷水摂取、冷水浸漬などです。

まとめますと MS の症状は単眼性視力↓,複視,知覚変化,筋力低下,平衡障害,めまい,膀胱障害,熱過敏,Lhermitte sign などです。

8. 分類:再発寛解型(RRMS)85－90%、二次性進行型(SPMS)、一次性進行型(PPMS)10－15%。

ocrelizumab の商品名はオクレバスでなんだか「バスの遅れ」みたいで変な名前です。

最近外国人観光客が日本に来て感動することのひとつが電車の時刻の正確さです。

以前、近所の高校にきたイギリスからの ALT,トムが三島で電車が2分遅れるのを謝るアナウンスがあったとたまげていました。台風みたいのが来たらイギリスではまあ2週間は電車は動かないなど言っていました。

松本清張の「点と線」は東京駅で発着する東海道線の電車に乗る女性客を偶然見つける場面で始まります。これは 1958 年(昭和 33 年)初版ですが電車の離発着が極めて正確であることを前提にして書かれたサスペンス小説です。発着時間がいい加減だったらそもそもこの小説が成り立たないのです。

主人公が東京駅の 13 番線から横須賀線 18 時 12 分発の鎌倉行きに乗ろうとして、向こうの 15 番線の東海道線に 18 時 1 分に入ってきた博多行き特急あさかぜに乗り込もうとする「お時さん」が若い男と乗り込むのを目撃する場面でこの小説は始まります。

18 時 12 分発横須賀線電車が入ってきてこの二人は見えなくなります。

後にこの二人は博多近くの香椎の海岸で心中しているのを発見されます。

1958 年に既にこんなに電車が正確に離発着していたということに驚きます。

従来の MS の概念では 3 つのタイプに分けます。この分類は治療アプローチに未だに有用であり、これに沿って治療が行われます。

i) Relapsing-remitting MS(RRMS, 再発寛解型 MS)

MS の 85－90%を占めるもので急性増悪とその後完全、部分的回復を繰り返すもの。
平均発症年齢 30 歳、女性に多い。

ii) Secondary progressive MS (SPMS, 二次性進行型 MS) (earlier relapsing-remitting course)

当初は再発寛解型 (RRMS) で発症しても再発の有無にかかわらず時間とともに持続的・不可逆的に進行するもの。RRMS の多くが長期的にこれに移行。

iii) Primary progressive MS (PPMS, 一次性進行型 MS)

MS の 10－15% で明らかな再発、寛解のエピソードなしで障害が緩徐かつ持続的に進行するもの。RRMS より発症年齢はやや高めの 40－50 歳で RRMS と違い男女比がほぼ 1:1である。

relapsing MS に対する治療の発達とともに silent progressing (progression independent of relapse activity) のグループがあることに気が付けられました。静かに進行していく insidious progression です。

有効治療がなかった時代、relapsing-remitting MS は発症 15 年以内に運動麻痺をおこし機能的に問題がないのは 20% に過ぎませんでした。1990 年頃から長期予後が改善し secondary progressive MS となるまでに 40 年となりました。

open label の延長試験で RRMS で ocrelizumab (オクレバス) 治療により発症 10 年で 3/4 以上は疾患が悪化しません。Ofatumumab (ケシンプタ) 治療では 5 年の治療で 95% 近い患者は疾患の活動がありません。

RRMS に対して head to head 試験 (1 対 1 がチンコ勝負) で rituximab (リツキサン) は 2 年の経過で ocrelizumab に非劣勢 (劣らない) でしたが長期試験ではリツキサンは ocrelizumab よりも感染、入院が多かったのです。血清 immunoglobulin の下降はリツキサンが速かったようです。

二次性進行型 MS に対しては RRMS の治療を行えばよいですが現在、承認された薬はありません。

一次性進行型 MS に対しては ocrelizumab (オクレバス) は年間の進行リスクを 25% 軽減し、7 年以上独立歩行可能となります。歩行できなくても手、腕の機能を改善します。

まとめますと MS の分類は 3 つに分け、再発寛解型 (RRMS) 85－90%、二次性進行型 (SPMS)、一次性進行型 (PPMS) 10－15% です。

9. McDonald Criteria 2024。≥ 2 回、≥ 24 時間の発作、≥ 1 カ月間隔、≥ 1 か所局在。

McDonald といえば Mc や Mac はスコットランドやアイルランド系 (ゲール語、ケルト) の名前です。「息子」の意味です。McDonald は「Donald」の息子です。親の名前をつけることは西欧では大変多く、Harrison はイギリスでハリスの息子、Andersen や Hansen は北欧系で Anders や Hans の息子、Mendelssohn はドイツ系で Mendels の息子です。

ストイビッチのビッチも息子です。

また O'Neil(オニール)や O'Brien(オブライエン)、O'Connor(オコナー)の O'も「of」で「～の子孫」でありアイルランド系の名前です。西欧の父系性の名残です。

新約聖書の始まりはキリストの系図から始まります。

アブラハムはイサクを生み、イサクはヤコブを生み、ヤコブはユダとその兄弟たちを生み、ユダはタマルによってペレスとゼラを生み・・・と、うんざりするくらい延々と父系数十代の歴史が語られます。

2024 年に MS の診断クライテリア、McDonald Criteria of Multiple Sclerosis が改訂されました。2023 年にバルセロナで 56 人の先進国、後進国の MS の様々な専門家、患者が招集されて一堂に会して診断クライテリアが決められたのです。

Position paper とは学会の立場の表明という意味です。

●Position Paper : Diagnosis of multiple sclerosis: 2024 revisions of the McDonald Criteria
The Lancet vol 24. 2025 p850-865

診断クライテリアでは 2 回以上のエピソードがありいずれも 24 時間以上続き、最低 1 カ月の間隔があり検査で 1 か所以上の局在があります。すなわち DIT (dissemination in time) と DIS(dissemination in space)の存在です。ただし 2024 年ガイドラインでは DIT は必須でなくなりました。

発作が 1 回しかない患者で MRI により enhancing や nonenhancing(陳旧性病変)があれば MS と診断できます。

今回改訂の特に重要な変更点は視神経が中枢神経の 5 番目の好発部になったこと。MRI で central vein sign, paramagnetic rim lesions が MS の傍証として重要になったこと。髄液中の Kappa free-light chain 濃度が oligoclonal bands の代替として使えるようになったことなどがあります。

【2024 McDonald Criteria of Multiple Sclerosis】

1) MS 診断二つの原則

- i) 国により MRI や臨床検査のアクセスが異なるが全世界同じクライテリアを用いる。
- ii) 現病歴と身体所見が基本だが脳、脊髄 MRI が最も有用。

2) 視神経についての原則と推奨

神経を空間的散在 (DIS: dissemination in space) の解剖学的病巣として含める。
MRI、OCT、VEP で確認する。

- i) OCT(optic coherence tomography) で peripapillary retinal nerve fibre layer の左右差が $6\mu\text{m}$ 以上、或いは macular ganglion cell inner plexiform layer の左右差が $4\mu\text{m}$ 以上ある。下記論文の fig.3 を御覧ください。

ii) Visual evoked potential (VEP) latency が左右で 2.5SD 以上の差がある。

誘発電位 (evoked potential) での伝導速度は視神経、聴診系、知覚、運動経路で計測しますが特に左右非対称の場合脱髄を示唆します。

3) 空間的散在 (DIS : dissemination in space)

- 下記の 5 か所のうち 2 か所以上に病変が見られるとき DIS とする。
視神経、intracortical/juxtacortical、periventricular、infratentorial、spinal cord
- 進行性の場合は脊髄に 2 か所病変あれば MS としてよい。
- DIS (空間的散在性) + CSF に oligoclonal bands か kappa free light chain index あれば MS としてよい。
- 典型的症状があるとき典型的病変が 4 か所にあれば MS としてよい。
- 典型的症状があるとき典型的病変が 1 か所あり 6 つの central vein sign か 1-2 の Paramagnetic rim lesions + DIT (dissemination in time) か 髄液異常あれば MS でよい。

4) Central vein sign、paramagnetic rim lesions、kappa free light chains の原則

● Central vein sign (CVS)

- Central vein sign (CVS): MRI で CVS 陽性は特殊な MS の場合診断に使う。
- MRI で CVS 陽性は MS の特異度高い。
- CVS 自体は診断に必要ではない。
- 典型的症状で DIS があり CVS が 6 つあれば MS 診断に十分である。
- 典型的症状と典型的病変が 1 か所で CVS 6 つ + DIT か CSF 陽性なら MS として可。

● Paramagnetic rim lesions (PRLs)

paramagnetic rim lesions とは、慢性活動性病変 (chronic active lesions) に特徴的な、病変の縁に沿った持続的な常磁性リム (縁取り) を示す MRI 所見。鉄を含むミクログリア/マクローファージが病変の境界に集積することで生ずる。
所見の本質は paramagnetic rim (常磁性リム) : 病変の外周に沿って 薄いリング状の低信号 (T2 / SWI) が見える。

- MS で特殊な状況で MRI で PRLs 1 つ以上あれば MS 診断で可。
- MRI で PRLs 1 つ以上あれば MS 診断特異度高い。
- PRLs 自体は MS 診断に必要ではない。
- 典型的症状、典型的病変が 1 つ以上あり PRLs 1 つ以上 + DIT または CSF 陽性なら MS。

● Kappa free-light chains (kFLC、カッパ遊離軽鎖: 重鎖と結合せず遊離。

KFLC index は髄腔内 IgG 合成のマーカーとして、IgG index よりも精度高く MS 診断に有用。
腰椎穿刺は重要な補助検査です。所見は immunoglobulin 増加、oligoclonal bands、kappa free light chains の存在、中等度炎症で単核細胞増加、蛋白と糖は正常です。

- kFLC は MS に妥当な診断テスト(paraclinical test)である。
- kFLC index は oligoclonal bands の代替になる。

5) radiologically isolated syndrome, pediatric MS, Primary progressive MS

●Radiologically isolated syndrome(RIS)

- RIS は偶発的に白質に MRI T2 で見られる病変で症状がないにも関わらず MS に典型的な炎症性脱髄である。
- RIS は DIS(空間的散在性)と DIT(時間的散在性)を満たせば MS としてよい。
- RIS は DIS と CSF 陽性を満たせば MS としてよい。
- RIS で DIS があり CVS(central vein sign)6つあれば MS としてよい。
- 以上は他の非特異的症状の場合も当てはまる。

●Paediatric multiple sclerosis

- 小児も成人も同じ診断クライテリアである。
- ADEM(acute disseminated encephalomyelitis)を罹患した後、典型的 MS の症状を呈した場合、MS のクライテリアを適応できるのは ADEM 発症後 90 日以後である。
- 小児および 18 歳未満で MRI の T2 病変の内 50%以上が CVS であれば MS を強く示唆。
- 12 歳以下で CNS 脱髄を疑う時 myelin oligodendrocyte glycoprotein(MOG-IgG)検査を強く推奨する。
- 12 歳以上で脱髄イベントがあつて MS に特異的症状が無い時、MOG-IgG 検査推奨。MS を疑った全員には勧めない。

●Primary progressive multiple sclerosis (PPMS)

- PPMS は最低 12 カ月以上の進行を要する。
- relapsing and progressive MS 診断には診断クライテリアを 1 回使えばよい。
- 脊髄に 2 個以上の病変は PPMS 診断の DIS である。

6) MS 診断で高齢者、合併症との関係。

- 50 歳以上での MS 診断は誤診が多い。
- 小さな脳梗塞、自己免疫疾患、精神疾患が誤診される。
- 片頭痛は periventricular lesion を合併することがあり誤診される。
- 50 歳以上で脳血管リスク(高血圧、喫煙、糖尿、高脂血症など)ある時に MS 診断時、診断確定に次の検査追加が望ましい:
脊髄病変、CSF で oligoclonal bands か kappa free-light chain index、central vein sign

7) 2017McDonald Criteria に 2024 版が追加したこと。

- DIS(空間的散在性)の確認に視神経が追加され MRI、optical coherence tomography、Visual evoked potential で確認する。
- DIS は 5 か所の解剖学的病変(視神経、intracortical/juxtacortical, periventricular, infratentorial, spinal cord)で 2 か所以上の確認。

- ・DIT(時間的散在)は MS 診断に必須でない。
- ・特殊な状況で central vein sign が MS 診断に使われる。
- ・特殊な状況で MRI の paramagnetic rim lesions が MS 診断に使われる。
- ・kappa free-light chain index は oligoclonal bands に代替できる。
- ・radiologically isolated syndrome で central vein sign や paramagnetic rim lesions あれば MS 疑う。
- ・小児発症も成人発症も同じクライテリアを使用できる。
- ・Progressive も relapsing MSも同じクライテリアを使用できる。
- ・50 歳以上で脳血管疾患がある場合は追加情報が必要である。

なお血漿または血清中の neuron-specific neurofilament light chain と astrocyte marker glial fibrillary acidic protein(GFAP)も神経系の損傷を意味しますが、現在のところこれらバイオマーカーは診断、治療にあまり利用されていません。

まとめますと McDonald Criteria2025 一覧を掲げます。エピソード ≥ 2 回、 ≥ 24 時間の発作、 ≥ 1 カ月間隔、 ≥ 1 か所局在で診断します。

10. 全患者で VB12 検査せよ。欠乏で後索・側索脱髄。CSF で MS と鑑別。

フランス、ノルマンジーの戦跡を訪ねた時、フランス人が仆の話で、へーっと驚いたのはノルマンジーに Isigny sur Mer (イシニー スル メール、海に面したイシニー)という非常に小さな町があるのですが Disney は De Isigny (Isigny 出身の)という意味であり、ディズニーの先祖が 1834 年英国に渡り更に 1918 年 7 歳の時に米国に渡ったということです。

ノルマンジーは辺鄙なところでパリから 460 kmもあり東京から京都へ日帰り旅行するようなものです。個人旅行ではとても戦跡を回れないのでツアーに参加しました。こんなマニアックな旅に参加するなんて我々夫婦くらいだろうと思っていたのですが 11 月のまだ真っ暗な朝 7AM、集合場所のエッフェル塔の西、シャイヨー宮前に集まったのが 23 人もいたのには驚きました。ほとんどが米国人でした。

ここはヒラーがエッフェル塔を後ろにして記念写真を撮ったところです。連合軍のノルマンジー上陸が始まりヒラーはパリを完全破壊しようナチスのパリ防衛司令官 コルティッツに命令しますが、彼は美しいパリを護るため命令に従わず連合軍に全面降伏してパリを救いました。ヒラーは「Brennt Paris? (ブレント パリ)パリは燃えているか?）」と電話で 3 回問うたと言います。

MS で全身症状がある場合、その他の自己免疫性疾患、血管、新生物を考えます。サルコイドーシス、SLE、小血管の stroke、血管炎、リンパ腫などです。

全患者で Vitamin B12 欠乏は除外します。

その理由はビタミン B12 欠乏が MS と類似した中枢神経系の脱髄症状を呈するからです。

B12 はミエリン形成に重要なリン脂質合成に関与します。

Open Evidence 様によりますと、MS も VB12 欠乏ともに脊髄後索・側索の脱髄により対称性の感覚障害、位置覚・振動覚障害、痙性不全麻痺、失調など MS の症状と酷似した神経症状を起こします。特に MS の初発症状として後索優位の感覚症状が前面に出る場合、B12 欠乏症との鑑別が困難になることがあります。

CSF 所見が正常または MS に典型的な脊髄 MRI 所見を欠く場合、B12 欠乏症と銅欠乏症を必ず評価すべきだそうです。B12 欠乏症による脊髄症は治療可能であり、早期に補充療法を行えば血液学的異常だけでなく神経学的異常も改善しうるため、見逃すと不可逆的な障害につながる可能性があります。
ただし、B12 欠乏症による脱髄では末梢神経障害を伴うことが多いのに対し、MS では末梢神経障害を伴わないことが典型的で、この点は鑑別の手がかりになります。

また血清ビタミン B12 値が正常であっても B12 の機能的欠乏(細胞内での代謝障害)の場合があり、臨床像が B12 欠乏症に強く合致する場合はメチルマロン酸やホモシステインの測定を追加することが推奨されます。ホモシステインは B12 欠乏でも葉酸欠乏でも上昇しうる一方、メチルマロン酸は B12 欠乏で特異的に上昇するため、より感度・特異度の高い確認方法とされます。

なお下記の疾患は MS のバリエーションと考えられましたが、現在は独立疾患とされます。

- Neuromyelitis optica,
- myelin oligo dendrocyte glycoprotein antibody-associated disease
- GFAP (glial fibrillary acidic protein) astrocytopathy
(髄液に GFAP に対する自己抗体で卵巣奇形腫と関連)

また Acute disseminated encephalomyelitis の多くは現在、myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease と再分類されています。

まとめますと全患者で VB12 を検査します。VB12 欠乏で後索・側索脱髄を起こし MS と紛らわしいのです。CSF で MS と鑑別できます。

それでは皆様、NEJM, July 2, 2026 多発性硬化症の進歩 (Review Article) 最重要点 10 の怒涛の反復です！

- ① MS は抗 CD20 抗体(ケシンプタ、オクレバス)出現により予後劇的改善。極力早期開始！
- ② 再燃時高用量ステロイド 3-5 日使用→1-2 週で taper で回復速度↑。その他治療。
- ③ MS は B-cell(液性免疫)が中心的役割で oligoclonal Ig ↑。B→T 細胞活性化→神経破壊。

- ④ EBV の B 細胞感染、CNS で分子模倣、T 細胞 ↑、神経障害。MS のほぼ 100%EBV 陽性。
<https://radiologyassistant.nl/neuroradiology/multiple-sclerosis/diagnosis-and-differential-diagnosis-3-1>
- ⑤ MS はミエリン鞘をターゲットとし脳、視神経、脊髄を侵すが構造が似た末梢神経は侵さない。
- ⑥ 多くの SNPs があるが小影響。MRI は特に central vein sign, paramagnetic rim sign。
- ⑦ 症状:単眼性視力 ↓,複視,知覚変化,筋力低下,平衡障害,めまい,膀胱障害,熱過敏,Lhermitte。
- ⑧ 分類:再発寛解型(RRMS)85－90%、二次性進行型(SPMS)、一次性進行型(PPMS)10－15%。
- ⑨ McDonald Criteria2024。≥2 回、≥24 時間の発作、≥1 カ月間隔、≥1 か所局在。
- ⑩ 全患者で VB12 検査せよ。欠乏で後索・側索脱髄。CSF で MS と鑑別。