

日本人多発性硬化症/視神経脊髄炎関連疾患患者に適した治療法の 開発に関する研究：

intermittent drug holiday(s), 体重当たり投与法、血中濃度モニタリング

分担研究者： 田中正美

所属施設名： 国立病院機構宇多野病院、京都民医連中央病院

研究要旨 多発性硬化症(MS)患者に再発防止目的で投与されている薬剤(DMD)は、リンパ球数を低下させることが少なくない。フマル酸では進行性多層性白質脳症(PML)が5例報告されていて、PMLリスク低減のために500/mm³以下が半年持続するには投与中断を欧米では勧告されている。Natalizumab (NTZ)-associated PMLは国内でも報告され、Fingolimod (FTY)は世界の11例中3例が国内例である。われわれは日本人MS患者ではPMLリスクが高い可能性を否定できないと考えている。リンパ球数低下による治療中断やPMLリスク低減のための投与法を提案した。また、視神経脊髄炎関連疾患(NMOsd)患者へのタクロリムスのモニタリングの実際を提案した。

A.研究目的

FTYではヘルペス系ウイルスが再活性化され、帯状疱疹が出現することが稀ではなく、この時のリンパ球数は500/mm³以上であった。FTYではウイルス感染症の頻度はリンパ球数とは相関しないが、PMDAは200/mm³以上をキープすることを勧告している。

NTZ-associated PMLがすでに700例以上報告されている。このリスクを下げるために、欧米では投与間隔をあける方法があり、nadirでの過剰な濃度を低下させている。

視神経脊髄炎関連疾患(NMOsd)で再発に対してTacrolimus(TCR)が強力な抑制効果があることを報告したが、自己免疫疾患での血中濃度のモニタリング上の問題は議論されてこなかった。この3年間のわれわれの研究成果について報告する。

B.研究方法 田中の外来を受診したMS/NMOsd日本人患者を対象とし、nadirでのNTZ血中濃度と体重の相関については、米国Dr Folleyが勤務するRocky Mountain MS Centerの血中濃度のデータを用いた。TCRの血中濃度はCLIA法(BML)を基準とし、ECLIA法(SRL)と比較した。

倫理面について：個人情報院内で厳重に管理し、院外に

漏出しないように配慮した。

C.研究結果

1). NTZでは体重によりnadirでの血中濃度と標的分子であるVLA4飽和度が直線的な相関関係があることを米国人患者のデータから求めて報告し、不必要なVLA4飽和を避けるために体重あたりの投与法を提案した。

2). FTYを減量するに当たっては、連日投与からいきなり隔日へ移行するのではなく、消失半減期が長いことを利用して「中抜き」投与を行うべきである。長期間の投与中断後の再開時の心臓への負担を防ぐためでもある。

3). 体重の軽い日本人患者にNTZを100kgの患者までカバーできる用量を投与することは、nadirでの不必要な濃度をもち、PML発症リスクを高める危険性がある。EIDTによりPMLが未発症だが、一方で再発をきたしていることは投与量の同一化の危険性を物語っている。ただ、体重当たり投与法は患者ごとに投与量が異なるため「医療事故」のリスクももたらすことには留意が必要であろう。

4). 適切なTCRのトラフでの血中濃度さえ維持できればNMOsd再発予防にはTCRは極めて強力である。異なる測定法による結果、特に再発予防に重要な低値での評価には

注意を要する。モニタリングに当たっての具体的なポイントを指摘した。

E.結論 PML リスクを考慮して、過量にならないように配慮しつつ、再発しないように必要十分な用量を適切に確保する方法の開発が今後の課題である。

主な原著論文による発表

1. Tanaka M, Tanaka K. Dose reduction therapy of fingolimod for Japanese patients with multiple sclerosis: 24-months experience. Clin Exp Neuroimmunol 2014;5:383-4.
2. Tanaka M, Kinoshita M. Daily fingolimod administration may cause lymphopenia but alternate-day administration may be too little to inhibit disease activity. J Neuroimmunol 2015; 288:69.
3. 田中正美. フィンゴリモド投与中に帯状疱疹を発症した多発性硬化症の検討. 臨床神経 2016;56:270-2.
4. Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, Tanaka K, Kira J, Carroll WM. Body weight based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. J Neurol, 2015;262:781-2.
5. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Anti-JC virus index in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica related disorder. Clin Exp Neuroimmunol, 2015;6:309-11.
6. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. Mult Scler 2015;21:669.
7. Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Comparison of tacrolimus blood levels by chemiluminescent enzyme immunoassay and electrochemiluminescence immunoassay in neuromyelitis optica related disorder. Clin Exp Neuroimmunol, 2015;6:433-4.
8. Tanaka M, Yokoyama K. Comparison of nadir serum

concentrations in the extended dosing therapy of natalizumab between American and Japanese multiple sclerosis patients.

Mult Scler J Exp Trans Clin 2016;2:2055217316642263.

9. Tanaka M, Tanaka K. Sudden hearing loss as the initial symptom in Japanese patients with multiple sclerosis and seropositive neuromyelitis optica spectrum disorders. J Neuroimmunol, 2016;298:16-8.

主なレビューなどによる発表

1. Tanaka M. *Commentary* The mechanism of action of interferon- β in relapsing-remitting multiple sclerosis: effects on Th17 and Th9 cells. Clin Exp Neuroimmunol, 2014;5: 283-5.
2. 田中恵子, 田中正美. 脱髄性疾患における自己抗体の意義と位置づけ. 日本臨床 2014;72:2067-72.
3. 田中正美: 多発性硬化症へのナタリツマブ治療. 臨床神経 2015;55:537-43.
4. Tanaka M and Kinoshita M. Congress report of the 67th annual meeting of American Academy of Neurology. Clin Exp Neuroimmunol, 2015;6:335-9.
5. 田中正美、田中恵子: 抗 myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) 抗体。日本臨床 2015;73(Suppl 7):842-6.
6. 田中正美、田中恵子. デイベート Seronegative NMO は存在しないという立場から。MS Frontier, 2015;4:37-9.
7. 田中正美: 多発性硬化症と EB ウイルス. Neuroinfection 2015;20:18-21.
8. Tanaka M, Kinoshita M. Practical tips of tacrolimus treatment in neuromyelitis optica spectrum disorder. Clin Exp Neuroimmunol, 2016;7: 197-8.

健康危険情報 なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得:なし

実用新案登録:なし