

多発性硬化症患者における Fingolimod 切り替え時の問題点 —中止後に再発した 10 例の経験から—

研究協力者 深澤 俊行¹⁾

共同研究者 佐藤 和則¹⁾、山田 萌美¹⁾、川島 淳¹⁾、東 琢哉²⁾、宮崎 雄生³⁾、新野 正明³⁾

研究要旨

今回われわれは、DMF 導入を目的として FTY を中止した 19 例を対象として、FTY 中止後再発の画像所見も含めた臨床的特徴、再発リスク因子について検討した。FTY 中止後 10 例(52.6%)に臨床的再発を認め、3 例(15.7%)に TDL の出現を認めた。再発群では FTY 中止時 TLC が有意に低く、TLC<600ml において再発リスクが高い可能性が示唆された。また、再発群では FTY 中止 4 週間後の TLC 変化率が有意に高かった。今後、FTY 中止後再発リスク因子のさらなる検討に加え、再発時の治療法、DMF へ切り替える場合の DMF 開始条件、長期予後などを明らかにするため多数例による長期間での検討を要する。

研究目的

多発性硬化症 (MS) に対する Disease modifying drug (DMD) として 2017 年 2 月に Dimethyl fumarate (DMF) が本邦にて使用可能となって以降、既存 DMD からの切り替え例が増加しているが、なかでも Fingolimod (FTY) からの切り替え例において、FTY 中止後に疾患活動性の顕著な亢進を認める例が相次いでいる。当院にて DMF への切り替えを目的として FTY を中止した 19 例のうち 10 例で疾患活動性亢進が確認された。当院において FTY 中止後に再発した 10 例の MS 患者の臨床経過から、FTY 中止後の疾患活動性亢進における画像所見も含めた臨床的特徴、再発リスク因子について明らかにすることを目的とした。

研究方法

対象: 2017 年 2 月から同年 5 月末までの間に当院にて DMF 導入を目的として FTY を中止した MS 患者 19 例(女性: 男性 = 14

- 1) さっぽろ神経内科病院
- 2) さっぽろ神経内科クリニック
- 3) 国立病院機構北海道医療センター臨床研究部

例: 5 例, 再発緩解型: 二次進行型 = 12 例: 7 例)

当該患者における再発の有無も含めた臨床経過、脳 MRI 所見、FTY 中止時および中止後の末梢血リンパ球数に関するデータを収集、解析した。なお、DMF 開始にあたっては FTY 中止後 4 週間経過かつ末梢血リンパ球数 900/uL を条件とした。また、脳 MRI は必要時および臨床的再発の有無にかかわらず 1~3 ヶ月毎に施行した。再発群と非再発群間における各パラメーターについて、 χ^2 乗検定、Mann-Whitney U 検定により統計学的検討を行い、 $p < 0.05$ を有意とした。

研究結果

FTY を中止した 19 例のうち 10 例 (52.6%) で臨床的または MRI 上の再発を認め、そのうち 3 例 (15.7%) に MRI 上複数の tumefactive demyelinating lesion (TDL) の出現を認めた。FTY 中止後再発までの期間: 平均値 72.3 日、中央値 69.5 日 (16~141 日)。FTY 中止後、DMF 開始までの期間は、再発群: 平均 7.4 週間、非再発群: 6.5 週間であった。

再発例にステロイド大量療法を施行した

が、ステロイド投与後も MRI 所見の増悪や一時的な改善後に再度多発病変の出現を認めるなど疾患活動性の遷延し、MRI 所見の改善までに複数回のステロイド大量投与を要する例が複数みられた。MRI における高度の画像変化に比較し、自覚症状や明確な神経学的変化を伴わない例もみられた。

再発群、非再発群の 2 群間で、年齢、性別、病型、FTY 開始前年間再発率、EDSS、FTY 投与期間、FTY 中止 1 か月後の末梢血リンパ球数、FTY 中止後 DMF 開始までの期間には有意差を認めなかった。FTY 中止時末梢血リンパ球数、FTY 中止後リンパ球数増加率 (FTY 中止後 1 か月間のリンパ球数増加/FTY 中止時リンパ球数) では、再発群で FTY 中止時リンパ球数が有意に低く ($p=0.0002$)、FTY 中止後リンパ球数増加率が有意に高かった ($p=0.0019$)。

考察

今回の検討では、FTY 中止時の TLC が 600/ml 未満、FTY 中止 4 週間後の TLC 変化率が高い患者において再発リスクが高い可能性が示唆された。再発リスクを低減するため、FTY から DMF への切り替える際の wash out 期間の設定の是非や DMF 開始条件についての詳細な検討が必要と考えられる。FTY 中止後再発例において TDL 発現が高頻度に認められ、病態への FTY の関与が示唆されたが、TDL 発現のリスク因子については、症例数が少なく統計学的検討は困難であった。また、今回の再発例におい

ては、高度の画像所見を呈しても無症候もしくは神経学的局所徴候を伴わない、非特異的症状のみを呈した例もみられ、FTY 中止後の疾患活動性評価には臨床症状のみでは十分とは言えず、定期的な MRI によるフォローアップが必須と考えられた。

結論

FTY 中止後に高頻度に疾患活動性亢進が認められ、なかでも多発増強病変や TDL を呈する例が 3 例確認され、FTY 中止との因果関係が推測された。FTY 中止後の疾患活動性亢進の評価には臨床症状のみでは十分ではなく、定期的な MRI 検査が有用であった。FTY 中止時 TLC が低く、中止 4 週間後 TLC 変化率が大きい例で再発リスクが高い可能性があると考えられた。今後、FTY 中止後再発リスク因子のさらなる検討に加え、再発時の治療法、DMF へ切り替える場合の DMF 開始条件、長期予後などを明らかにするため多数例による長期間での検討を要する。

文献

なし

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