

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
プリオン病及び遅発性ウイルス感染症に関する調査研究班 分担研究報告書

長期フィンゴリモド服用している多発性硬化症患者の免疫学的検討

研究分担者：高橋和也 国立病院機構医王病院

研究要旨 フィンゴリモド (FTY) の 2 年以上の長期投与例では、リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なり FTY 開始前と有意な差は認めなかった。FTY 開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

A. 研究目的

一般にフィンゴリモド関連 PML は 2 年以上の長期処方例に生じやすいとされているが、フィンゴリモドによるリンパ球サブセットの変動は主に投与初期について検討されているため今回長期処方例でのリンパ球サブセットの変動を文献と比較検討する。

B. 研究方法

24 ヶ月以上フィンゴリモドの投与を継続されている 8 例からの血液検体 22 サンプルを解析した。さらにフィンゴリモド投与中に様々な理由で投与量を減量した患者について、フィンゴリモド開始後早期に減量された場合と 2 年以上の投与後に減量された場合のリンパ球数の影響も検討した。

（倫理面への配慮）

カルテからの情報収集であり、身体的精神的な負担は伴わない。また、取得データは解析発表時点で連結不可能な符号化が行われ個人情報守られる。

C. 研究結果

リンパ球数、CD4 陽性 T 細胞数、CD4/CD8 細胞比は欧米からの論文や九州大学からの報告と差はなかったが、CD8 細胞数に関しては九州大学からの報告と異なりフィンゴリモド開始前と有意な差は認めなかった(1-4)。フィンゴリモド開始後早期に減量された場合比較的速やかにリンパ球数が回復するが、投与開始後 24 ヶ

月以上経過後に減量された場合一部の患者ではリンパ球数の回復が抑制されていた。

D. 考察

フィンゴリモドを長期投与してもリンパ球数の変動はあまりなく、投与初期同様の値を推移している。しかし、フィンゴリモド投与を 2 年以上継続した場合、フィンゴリモド減量後のリンパ球数回復が抑制されている患者が海外文献と比較しても日本人のほうが多いと考えられる。これはフィンゴリモドの蓄積効果による可能性がある。

E. 結論

フィンゴリモドを長期投与している場合、一部患者では過量投与になっている可能性がある。

[参考文献]

- 1) Henault D, Galleguillos L, Moore C, Johnson T, Bar-Or A, Antel J. Basis for fluctuations in lymphocyte counts in fingolimod-treated patients with multiple sclerosis. *Neurology* 81:1768-1772, 2013.
- 2) Rudnicka J, Czerwiec M, Grywalska E, Siwicka-Gieroba D, Walankiewicz M, Grafka A, Zgurski M, Surdacka A, Bartosik-Psujek H, Roliński J. Influence of fingolimod on basic lymphocyte subsets frequencies in the peripheral blood of multiple sclerosis patients - preliminary study. *Cent Eur J Immunol* 40:354-359, 2015.

3) Song ZY, Yamasaki R, Kawano Y, Sato S, Masaki K, Yoshimura S, Matsuse D, Murai H, Matsushita T, Kira J. Peripheral blood T cell dynamics predict relapse in multiple sclerosis patients on fingolimod. *PLoS One* 10:e0124923, 2015.

4) Saida T, Itoyama Y, Kikuchi S, Hao Q, Kurosawa T, Ueda K, Auberson LZ, Tsumiyama I, Nagato K, Kira JI. Long-term efficacy and safety of fingolimod in Japanese patients with relapsing multiple sclerosis: 3-year results of the phase 2 extension study. *BMC Neurol* 17:17, 2017.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi K. Effect of dosage reduction on peripheral blood lymphocyte count in patients with multiple sclerosis receiving long-term fingolimod therapy. *J Clin Neurosci*, in press.

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1

Figure 1

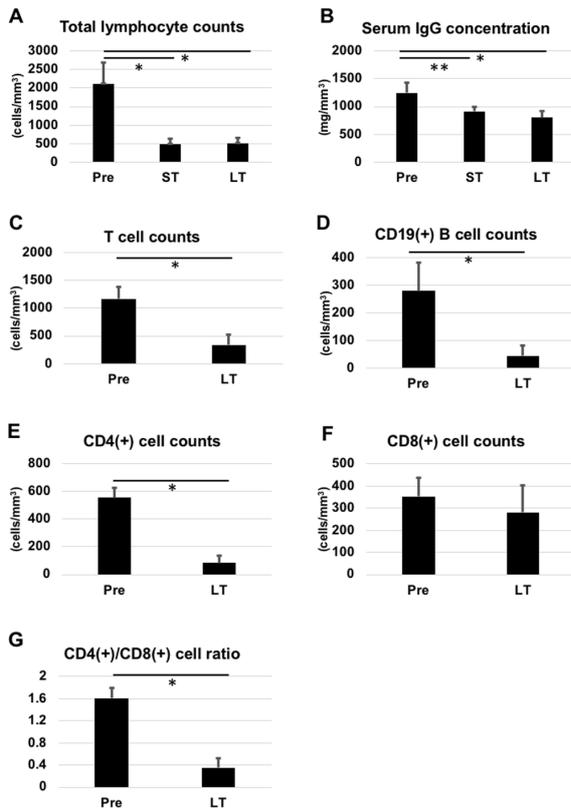


Figure 1. Changes in lymphocyte counts in the peripheral blood after long-term fingolimod treatment.

Absolute lymphocyte counts (a), serum IgG concentration (b), CD3(+) T cell counts (c), CD19(+) B cell counts (d), CD4(+) lymphocyte counts (e), CD8(+) lymphocyte counts (f), and CD4(+) / CD8(+) lymphocyte ratio (g) in the peripheral blood of MS patients before fingolimod treatment (Pre), within 2 years after the initiation of fingolimod treatment (ST), and more than 2 years after the initiation of the fingolimod treatment (LT). Data are presented as mean ± standard deviation.

図 2

Figure 2

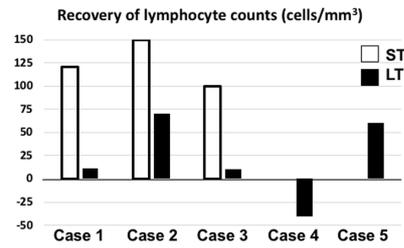


Figure 2. Recovery of lymphocyte counts after the reduction of fingolimod dosage via intermittent drug holidays.