

## フマル酸ジメチルの多発性硬化症患者に対する 治療効果と末梢血 T・B リンパ球サブセット

班員 野村 恭一<sup>1)</sup>  
共同研究者 田中 覚<sup>1)</sup>、山本 正臣、橋本 ばく、山鹿 哲郎、杉本 恒平<sup>1)</sup>、  
石塚 慶太<sup>1)</sup>、鈴木 理人<sup>1)</sup>、原 渉<sup>1)</sup>、成川 真也<sup>1)</sup>、田島 孝士<sup>1)</sup>、  
伊崎 祥子<sup>1)</sup>、吉田 典史<sup>1)</sup>、王子 聡<sup>1)</sup>、傳法 倫久<sup>1)</sup>、深浦 彦彰<sup>1)</sup>

### 研究要旨

多発性硬化症に対する疾患修飾薬であるフマル酸ジメチル(Dimethyl fumarate:DMF)の作用機序は、末梢・中枢神経系の細胞に対して抗炎症作用、神経保護作用があるが、詳細な作用機序に関しては明らかではない。今回我々は、DMF を使用した症例において臨床経過、再発の有無、時期さらに末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定する前向き研究を行った。結果：臨床経過では DMF を導入した 12 例のうち 2 例で投与開始後早期(4 週, 11 週)に再発を認めた。再発した症例の病巣は 1 例が脳幹で、もう 1 例は視神経であった。T・B リンパ球サブセットの比較において、3 ヶ月と治療開始前の比較では T 細胞系、B 細胞系いずれにも明らかな有意差は認めなかった。6 ヶ月では effector memory CD8、central memory CD8 が DMF 投与開始前と比較して有意に低値であった。12 ヶ月は effector memory CD4 effector memory CD8 が DMF 投与前と比較して有意に低値であった。結語：12 例中 2 例(16.7 %)が DMF 投与開始早期に再発を認めた。DMF のリンパ球サブセットは主に 6 ヶ月で memory T cell を抑制していた。3 ヶ月以内ではリンパ球サブセットの影響が少なかった。

### 研究目的

多発性硬化症に対する疾患修飾薬であるフマル酸ジメチル(Dimethyl fumarate:DMF)の作用機序は、末梢・中枢神経系の細胞に対して抗炎症作用、神経保護作用があるが、詳細な作用機序に関しては明らかではない。今回我々は、DMF を使用した症例において臨床経過、再発の有無、時期さらに末梢血 T・B リンパ球サブセットを測定する前向き研究を行った。

### 研究方法

当院通院中で DMF を開始する予定の多発性硬化症 12 例を対象とし、いずれの症例も DMF の投与開始前、3 ヶ月、6 ヶ月、12

1) 埼玉医科大学総合医療センター神経内科

ヶ月において、臨床経過、再発の有無、時期を確認し、T・B リンパ球サブセットの測定を行った。リンパ球サブセットの測定は患者から採取した末梢血約 2ml を用いて、赤血球は除去せずに全血のまま表面マーカーで染色し、FACS Canto (Becton Dickinson and company)を用いフローサイトメトリー法にて行った。Dunnet 法を用い統計学的検討を行った。

### 研究結果

12 例のうち 8 例が DMF を新規に投与開始した症例で、4 例は IFN 1a からの切り替えの症例であった。DMF 導入 8 例のうち 2 例で投与開始後早期(4 週, 11 週)に再発を認

めた(Fig. 1). 再発した症例の病巣は1例が脳幹で、もう1例は視神経であった。

T・B リンパ球サブセットの検討では、3ヶ月と治療開始前の比較では T 細胞系、B 細胞系いずれにも明らかな有意差は認めなかった。6ヶ月では effector memory CD8 (CD3+, CD8+, CCR7 -, CD45RA -), central memory CD8 (CD3+, CD8+, CCR7 +, CD45RA -) が DMF 投与開始前と比較して有意に低値であった。12ヶ月は effector memory CD4 (CD3+, CD8+, CCR7 +, CD45RA -), effector memory CD8 が DMF 投与前と比較して有意に低値であった。(Fig. 2)

### 考案

過去の報告ではmemory細胞、特にCD8陽性T細胞が低下すると報告されている。今回の我々の検討でも同様の変化が見られた。一方で、DMF投与3ヶ月では投与前と比較して有意差は認めなかった。3ヶ月では十分に効果が発現していない可能性が考えられた。

### 結語

DMFを投与した12例中10例は1年間再発なく経過した。DMFを投与した12例中2例がDMF投与開始早期に再発を認めた。DMFのリンパ球サブセットは主に6ヶ月後にeffectorでmemory T細胞を抑制した。

### 文献

- 1) G Montes Diaz et al. Dimethyl fumarate induces a persistent change in the composition of the innate and adaptive immune system in multiple sclerosis patients. Sci Rep. 2018; 8; 1-13.
- 2) Erin E Longbrake et al. Dimethyl fumarate selectively reduces memory T cell in multiple

sclerosis patients. MSJ.2015:1-10

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

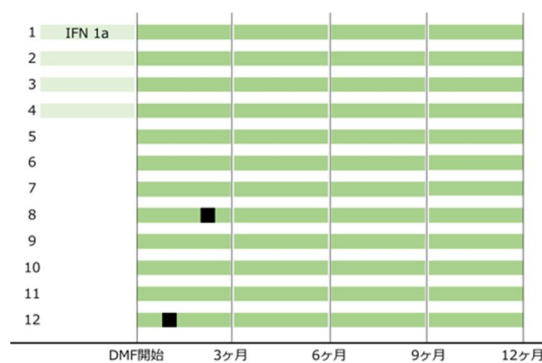


Fig.1 DMFを使用した12例の臨床経過

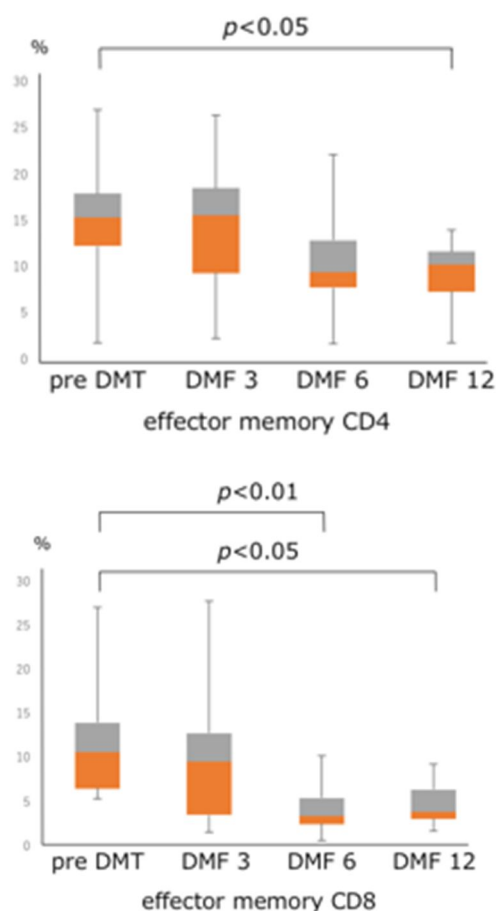


Fig. 2 effector memory CD4, 8の推移