

Fingolimod 導入後早期に多数の再発病巣を みとめた多発性硬化症の 1 例

遠藤 浩信^{1)*} 千原 典夫¹⁾ 関口 兼司¹⁾
古和 久朋¹⁾ 荻田 典生¹⁾ 戸田 達史¹⁾

要旨：症例は 46 歳女性。14 年前に多発性硬化症と診断し 2001 年から interferon β -1b を開始したが精神症状で 2006 年に中断した。以後年に 1~2 回再発し EDSS は 2.5 から 6.5 となった。2012 年 4 月の再発時、methylprednisolone pulse 療法後から fingolimod (FTY) 投与した。導入 20 日後から構音障害と下肢脱力がみられ、脳 MRI で側脳室周囲、皮質直下白質、小脳半球に数 mm 程の 20 ヶ所以上の Gd 造影効果をともなう病変をみとめた。再発頻度の多い症例への FTY 導入は慎重にし、早期はとくに注意して経過観察をする必要がある。

(臨床神経 2015;55:417-420)

Key words：多発性硬化症, fingolimod, 再発

緒 言

多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の再発予防薬として、fingolimod (FTY) が導入され、再発予防効果が期待できる反面、導入後早期や中止後の再発例も報告がある。導入後の早期再発例の特徴は明確ではない。われわれは再発頻度の多い relapsing remitting MS (RRMS) 患者に、FTY 導入後の早期に Gd 造影効果をともなう多数の再発病巣をみとめた症例を経験したので報告する。

症 例

症例：46 歳、女性

主訴：構音障害、立位保持不能

既往歴：22 歳時 伝染性単核球症、38 歳時 鉄欠乏性貧血。

家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：1998 年 8 月に眩暈感と左半身の疼痛を自覚し、MRI で右下小脳脚に T₂ 強調画像で高信号域をみとめた。各種自己抗体は陰性で、methylprednisolone (mPSL) pulse 療法 (1g/日×3日間) を 3 コース施行したところ症状は改善したが、その後の MRI で右側頭葉、左頭頂葉に新病変が出現しており、MS と診断した。2001 年 1 月下旬 3 回目の再発を機に interferon (IFN) β -1b を導入した。しかし 2002 年 10 月には大脳白質と延髄に再発し EDSS 2.5 となった。2004 年 2 月の頭部 MRI で左頭頂後頭葉の深部白質に造影病変をみとめたため、mPSL pulse 療法を施行した。EDSS は 2.5 と不変であった。2006 年 2 月、眼球運動障害、右錐体路徴候、左感覚障害、

歩行障害が出現、脳幹-大脳に多発病変をみとめ mPSL pulse 療法を 3 コースおこなったが症状の改善は不十分で歩行障害、感覚障害が残存した (EDSS 5.5)。同年 4 月中旬に抑うつ状態となり自殺未遂をおこしたため IFN β -1b を中止し、疾患修飾薬なしで経過観察することとなった。4 月下旬に全身倦怠感、歩行時のふらつきが悪化し、MRI で中小脳脚や大脳白質、頸髄 C 2~3 レベルに新たな病変をみとめた。mPSL pulse 療法 3 コース後も回復は不十分で歩行器歩行となった (EDSS 6.5)。その後も年に 1~2 回の頻度で再発をくりかえしたが ADL は大きく変わらなかった。

2012 年 1 月に延髄、次いで 3 月下旬には大脳白質に新規病変が出現した。治療前の抗 SS-A/B 抗体、抗甲状腺抗体など各種自己体と抗 Aquaporin 4 (AQP4) 抗体が陰性であることを確認、mPSL pulse 療法 3 コースを終了した 6 日目 (最終再発から約 4 週後) に、本人および家族の希望のもとに FTY 0.5 mg/日を導入した。FTY 開始後 15 日目の血液検査で肝酵素上昇 (AST 35 U/l, ALT 61 U/l) をみとめ、FTY を隔日投与に減量した。FTY 導入後第 19 日目から鼻漏などの感冒様症状が出現、第 20 日目に構音障害、失調症状が増悪し、立位保持不能となり、MRI で大脳白質や小脳に多数の造影病変をみとめたため緊急入院した。

一般身体所見：血圧 108/73 mmHg, 脈拍 91/分・整、体温 36.5°C, SpO₂ 98% (room air)。心肺腹部に特記事項なかった。

神経学的所見：意識は JCSI-3 で、mini mental state examination は 26/30 点、前頭葉機能検査は 10/18 点と低下していた。視力は両側 0.1 以下で、眼球運動制限はないが、右向き注視方向性眼振をみとめた。徒手筋力テストで両下肢近位筋が 4 レ

*Corresponding author: 神戸大学大学院医学研究科神経内科学 [〒 650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2]

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科神経内科学

(受付日：2013 年 10 月 5 日)

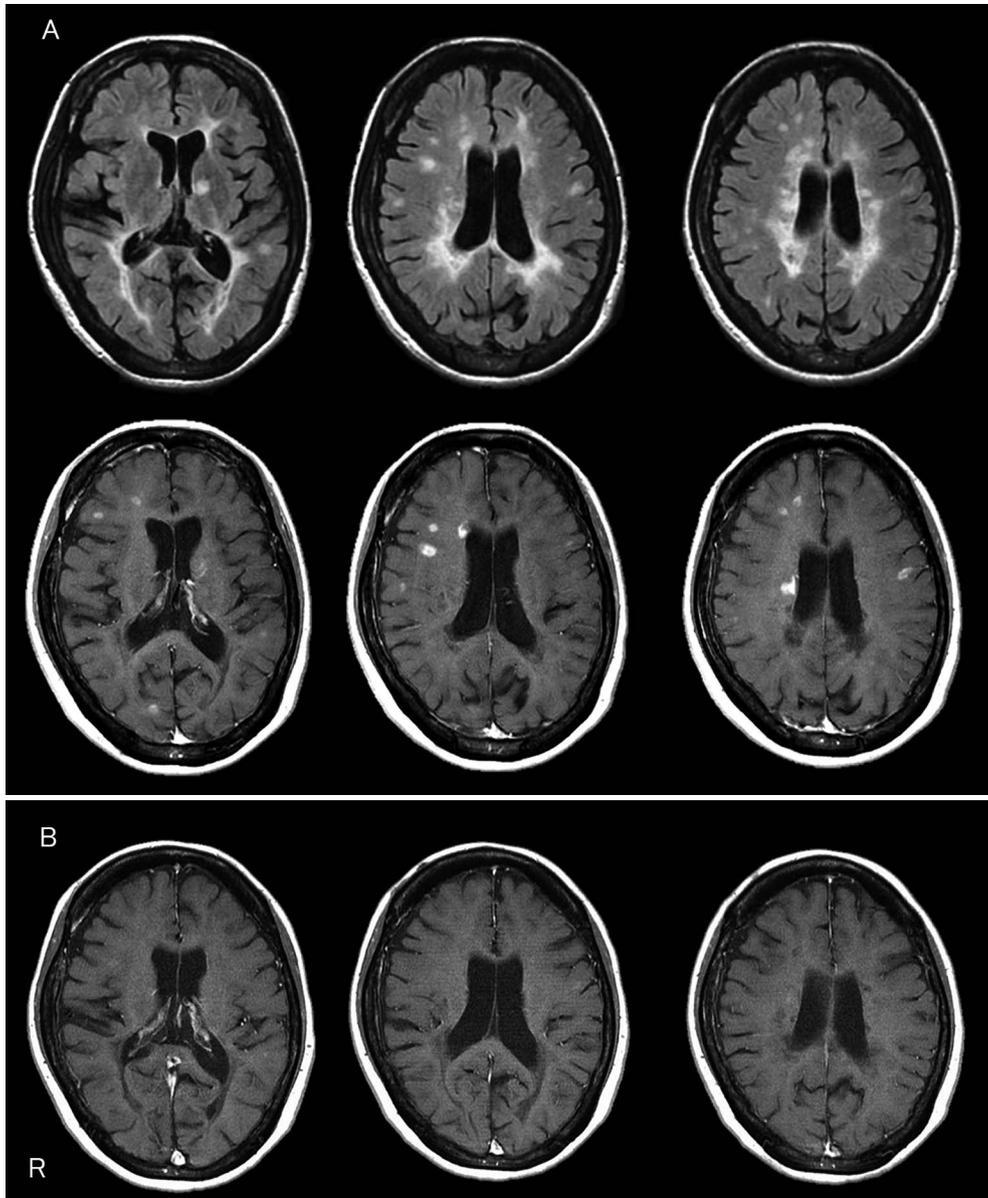


Fig. 1

A: Axial images of brain MRI at relapse after fingolimod introduced. FLAIR (TR 10,000 ms, TE 117 ms, TI 2,300 ms) and T₁WI with gadolinium enhancement images (TR 601 ms, TE 11 ms) were upper and lower rows, respectively. Multiple enhanced lesions were observed in the periventricular white matter, juxta-cortical white matter, and cerebellum. B: Axial images of MRI T₁WI with gadolinium enhancement (TR 480 ms, TE 10 ms) after 3 courses of methylprednisolone (mPSSL) pulse therapy. Multiple enhanced lesions were improved.

ベルであった。四肢腱反射は亢進し、Babinski 徴候は両側陽性であった。第2胸髄レベル以下、左優位に痛覚鈍麻があり、両膝以遠には痛覚過敏をみとめた。鼻指鼻試験および踵膝試験では両側運動分解、測定障害をみとめた。切迫性尿失禁と便秘があった。EDSSは8.0であった。

検査所見：血液検査では白血球数 3,700/ μ l、リンパ球数 370/ μ l であった。生化学検査では肝・腎機能・電解質は正常で、各種ウイルスや真菌の DNA 定量、IgM 抗体、抗原は陰

性であった。脳脊髄液検査では細胞数 6/ μ l、蛋白 42 mg/dl、糖 58 mg/dl (血糖 130 mg/dl)、IgG index 0.76、ミエリン塩基性蛋白 217 ng/ml、oligoclonal IgG band 陽性であり、培養は陰性で細胞診も悪性所見はみとめなかった。頭部 MRI では T₂ 強調画像で両側側脳室周囲、皮質直下、小脳半球などに数 mm 程度の 20 個を超える病変をみとめ、多くは造影後 T₁ 強調画像でリング状に造影された (Fig. 1A)。

入院後経過：入院当初、中枢神経感染症の可能性も考えら

Table 1 Reported cases of relapse after induction of fingolimod (FTY).

References	Interval after the induction	MRI findings/region	Duration of MS (year)	Prior Treatment	Activity (Maximum frequency)	EDSS (Remission before FTY)	EDSS (Relapse after FTY)	Anti-AQP4 Ab
Pilz G. ¹⁾	32 wk	Tumefactive/brain	9	IFN β -1a, GA, NZB	2/y	NA	NA	—
Visser F. ²⁾	20 wk	Tumefactive/brain	4.5	IFN β	mild with low frequency	0	NA	NA
Jander S. ³⁾	8 wk	Tumefactive/brain	2.3	NZB	3/0.5y	NA	NA	NA
Kinney MO. ⁴⁾	4 wk	Tumefactive/brain	6	GA	NA	NA	NA	NA
Hellmann MA. ⁵⁾	2 m	severe optic neuritis	13	GA, IFN β -1b	2.4/y	4.5	NA	NA
Castrop F. ⁶⁾	6 wk	Multiple active lesions/brain and spinal cord	1.3	IFN β -1a, IFN β -1b	6/y	2.5	4	—
	19 d	Multiple active lesions/brain	6	IFN β -1a, NZB	2/y	1.5	5.5	NA
Centonze D. ⁷⁾	16 d	Multiple active lesions/brain	4	IFN β -1a, NZB	1/y	2	4	NA
	6 d	Reactivation and demensional increased lesions/brain	13	IFN β -1a, NZB	2/y	2	5	NA
Daelman L. ⁸⁾	11 d 10 d*	Extensive active lesions/brain	21	IFN β -1a, GA, NZB	2/y	1.5	3	NA
Yokoseki A. ⁹⁾	10 d	Active lesions/brain and spinal cord	9.5	IFN β -1b, IFN β -1a	2/y	0	3	—
Our case	20 d	Multiple active lesions/brain	14	IFN β -1b	2/y	7.5	8	—

*: Second relapse after the reintroduction. Abbreviations: MS = Multiple sclerosis; EDSS = Expanded disability status scale; GA = Glatiramer acetate; IFN β = Interferon β ; NA = Not available; NZB = Natalizumab; AQP4 Ab = Aquaporin 4 antibody.

れたので FTY を中止し経過観察した。各種検査の結果などから MS 再発と判断し mPSL pulse 療法を 3 コースおこなった。失調症状および画像所見 (Fig. 1B) は改善し退院した (EDSS 7.5)。その後は臨床的、画像的に再発をみとめず約 2 年が経過している。

考 察

本症例は 1998 年から 14 年間にわたり中枢神経症状の再発と寛解をくりかえし、MRI でテント下、皮質下白質、脳室周囲に一部が造影される多数の病巣をみとめ Barkhof の診断基準を満たした。抗 AQP 4 抗体は陰性であり、3 椎体を超える脊髄病変は確認されたことはなく、neuromyelitis optica (NMO) は否定的であった。経過 8 年目に EDSS が 2.5 から 5.5 へと一度に悪化し、後遺症状が残存したが、症状の潜在性進行はなく、再発時の mPSL 反応性は保たれており、二次進行型とは考えられなかった。

抗 AQP 4 抗体陽性例を除外し、FTY 治療中に再発した症例報告をまとめた^{1)~9)}(Table 1)。本症例をふくめ 12 症例あり、再発頻度が多いことが特徴的で、罹病期間に偏りはなかった。再発病巣は多発型と tumefactive 型に分けられ、前者は早期に

再発した例が多かった。FTY 導入後に再発した原因として既報告では、疾患活動性の残存、抑制性免疫細胞への影響、神経細胞への未知の影響、natalizumab (NZB) 離脱による影響などが指摘されていた^{1)~9)}。tumefactive 型では血管透過性亢進の影響も推察されていた¹⁾。

FTY の作用は単純でなく、投与初期の sphingosine 1-phosphate (S1P) 受容体への agonist 作用とその後の受容体 down regulation から、時期によって、免疫系や中枢神経系への作用がことなると考えられている¹⁰⁾。また、個体により FTY の各リンパ球サブセットや神経細胞に対する作用がことなる可能性もある⁵⁾¹⁰⁾。再発時期にばらつきがあることや、再発病変の分布が一定ではないことから、導入後早期再発には、症例ごとにことなる免疫応答や複数のメカニズムが関与していると考えられる。本症例においても NZB は未使用で、FTY 導入後早期に多発病巣をみとめた点は既報告に合致し、疾患活動性の残存や抑制性免疫細胞の中枢への移入が妨げられた可能性などが背景にあると推定された⁹⁾¹⁰⁾。

本例のように頻回の再発をしている非典型な RRMS に FTY の使用を検討するばあい、導入早期に多数の病変が出現することがあり、留意する必要がある。非典型例への導入に際しては、seronegative NMO との鑑別など診断の再考や適切

な導入時期の検討をおこない、導入早期はとくに注意して経過観察をする必要がある。

本報告の要旨は、第 97 回日本神経学会近畿地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※本論文に関連し、開示すべき COI 状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

文 献

- 1) Pliz G, Harrer A, Peter W, et al. Tumefactive MS lesions under fingolimod. A case report and literature review. *Neurology* 2013;81:1654-1658.
- 2) Visser F, Wattjes MP, Pouwels PJ, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology* 2012;79:2000-2003.
- 3) Jander S, Turowski B, Kieseier BC, et al. Emerging tumefactive multiple sclerosis after switching therapy from natalizumab to fingolimod. *Mult Scler* 2012;18:1650-1652.
- 4) Kinney MO, McDonnell G. Re: Tumefactive multiple sclerosis lesions under fingolimod treatment. *Neurology* 2013;81:403.
- 5) Hellmann MA, Lev N, Lotan I, et al. Tumefactive demyelination and a malignant course in an MS patient during and following fingolimod therapy. *J Neurol Sci* 2014;344:193-197.
- 6) Castrop F, Kowarik MC, Albrecht H, et al. Severe multiple sclerosis relapse under fingolimod therapy: incident or coincidence? *Neurology* 2012;78:928-930.
- 7) Centonze D, Rossi S, Rinaldi F, et al. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology* 2012;79:2004-2006.
- 8) Daelman L, Maitrot A, Maarouf A, et al. Severe multiple sclerosis reactivation under fingolimod 3 months after natalizumab withdrawal. *Mult Scler* 2012;18:1647-1649.
- 9) Yokoseki A, Saji E, Arakawa M, et al. Relapse of multiple sclerosis in a patient retaining CCR7-expressing T cells in CSF under fingolimod therapy. *Mult Scler* 2013;19:1230-1233.
- 10) Soliven B, Miron V, Chun J. The neurobiology of sphingosine 1-phosphate signaling and sphingosine 1-phosphate receptor modulators. *Neurology* 2011;76:S9-S14.

Abstract

A case of multiple sclerosis who relapsed early after fingolimod therapy introduced

Hironobu Endo, M.D.¹⁾, Norio Chihara, M.D.¹⁾, Kenji Sekiguchi M.D.¹⁾, Hisatomo Kowa, M.D.¹⁾, Fumio Kanda, M.D.¹⁾ and Tatsushi Toda, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Kobe University Graduate School of Medicine

The patient was a 46-year-old woman having a history of multiple sclerosis (MS) for 14 years. She had been treated with interferon β -1b since 2001, but discontinued because of psychiatric problems in 2006. Thereafter relapses were observed 1–2 times a year, and EDSS became 2.5 to 6.5. In April 2012, relapse of MS was noticed and the patient received introduction of fingolimod (FTY) after methylprednisolone (mPSL) pulse therapy. Twenty days later, dysarthria and lower limb weakness were appeared. Brain MRI showed more than 20 several millimeter Gd enhanced lesions in periventricular white matter, juxta-cortical white matter, and cerebellum. Careful determination and observation are required upon the FTY administration into the MS with high frequency of relapse.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:417-420)

Key words: multiple sclerosis, fingolimod, relapse