

多発性硬化症へのナタリツマブ治療

田中 正美^{1)*}

要旨：ナタリツマブはリンパ球の血管内皮細胞への結合を阻害することで、中枢神経への炎症性リンパ球流入を阻害し、多発性硬化症の再発を予防することを目的に開発された。本剤の再発予防および身体障害進行停止作用は強力であるが、進行性多巣性白質脳症（progressive multifocal leukoencephalopathy）の発現が投与を躊躇させている。有害事象を十分に理解して、適応を考える必要がある。本稿では現在までの研究成果を概観し、実地医療での課題を明らかにしたい。

（臨床神経 2015;55:537-543）

Key words：多発性硬化症，ナタリツマブ，進行性多巣性白質脳症

はじめに

リンパ球が中枢神経に入る際には、リンパ球表面の VLA-4 (very late antigen-4) が血管内皮細胞表面に発現している VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) と結合した後に、接合帯 (tight junction) あるいは血管内皮細胞の細胞内を通過する。多発性硬化症 (multiple sclerosis; MS) の再発予防のために、血管内皮細胞との接着を阻害する目的で VLA-4 を構成する $\alpha 4$ インテグリンに対するモノクローナル抗体 (natalizumab; NTZ) が開発された¹⁾。

治療効果

NTZ は遺伝子組み換えヒトモノクローナル IgG4 抗体で、10% を占める相補性決定部はマウス由来である。中止後、完全に流血中から薬剤が消失するまで 2 ヶ月を要し、最後の投与から 6 ヶ月間は脳脊髄液のリンパ球数は抑制される²⁾。

2 年間の第 III 相試験があり、プラセボを対照とした AFFIRM (Natalizumab Safety and Efficacy in Relapsing-Remitting MS) 試験³⁾ では対照群に対して年間再発率を 67% ($P < 0.001$)、脳 MRI 造影病変数を 92% ($P < 0.001$) 減少させ、41% で身体障害度の進行を停止させた ($P < 0.001$)。インターフェロン (IFN) $\beta 1a$ を対照薬とした SENTINEL (Safety and Efficacy of Natalizumab in Combination with Avonex® [IFN β -1a] in Patients with Relapsing-Remitting MS) 試験⁴⁾ では、IFN $\beta 1a$ 併用群で対照群に比して、年間再発率を 55% ($P = 0.01$)、脳 MRI 造影病変数を 89% ($P = 0.001$) 減少させ、21% で障害度の進行を停止させた ($P = 0.02$)。また、脳萎縮の進行抑制もプラセボに対して有意にみとめられた ($-0.24\% \text{ vs } -0.43\%$)⁵⁾。94 例

を対象とした 6 ヶ月間の国内第 2 相試験でも年間再発率は 69% 低下 ($0.53 \text{ vs } 1.73$, $P = 0.001$) した⁶⁾。

従来の “disease activity free status” (DAFS) (再発や脳 MRI での造影病変あるいは T₂ 病変の出現や拡大)⁷⁾ では脳 MRI による評価が中心であり、必ずしも臨床的な評価と一致しなかったり、観察頻度により評価が影響を受ける可能性があるため、3 ヶ月以上持続する障害度の停止が追加されて NEDA (no evidence of disease activity)⁸⁾ という評価法が提唱された。2~3 年の治験期間で NTZ の NEDA は 37% で、20% 程度の IFN $\beta 1a$ や glatiramer acetate (GA) に比して高く、33% の fingolimod と同程度である⁹⁾。

治療開始後、効果発現までにほとんどの薬剤で 3 ヶ月程度の時間を要するが、本剤では中枢神経内にすでに進入したリンパ球がアポトーシスをおこすか中枢神経から出て行くまでの時間が必要なためと考えられる。それゆえ、NTZ 治療初期に再発したばあい、上記以外に中和抗体 (後述) が産生され薬効が減弱している可能性もある。リンパ球の VLA-4 飽和度が 70% 以上あれば治療効果があり、30% 以下になると再発する危険性があるとされ、治療効果の指標として飽和度が注目されている¹⁰⁾。

長期投与でも再発は抑制されることが STRATA (Safety of TYSABRI® Re-dosing and Treatment) 試験¹¹⁾ で示されていて、投与前の年間再発率の 1/10 に低下し、長期投与後も効果は安定している (Fig. 1)。

有害事象

SENTINEL 試験の IFN $\beta 1a$ 併用群で 2 例の進行性多巣性白質脳症 (progressive multifocal leukoencephalopathy; PML, 後

*Corresponding author: NHO 宇多野病院多発性硬化症センター [〒 616-8255 京都市右京区鳴滝音戸山 8]

¹⁾ NHO 宇多野病院多発性硬化症センター

(Received December 2, 2014; Accepted April 7, 2015; Published online in J-STAGE on July 7, 2015)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000690

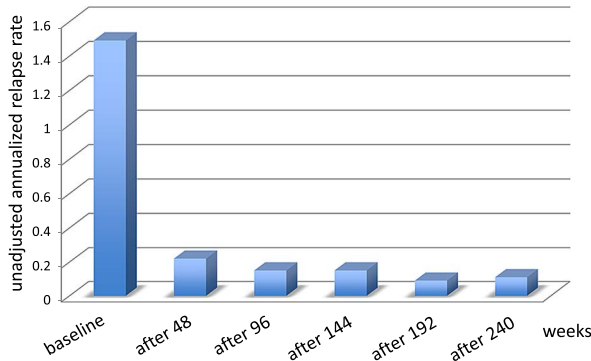


Fig. 1 Annualized relapse rate in STRATA study.

The annualized relapse rate in TOP (Tysabri Observational Program) study⁶⁴) also decreased from 1.99 of baseline to 0.24 after 48–60 months treatment.

述)がみとめられたため、2005年2月から発売が自粛された。その後、単剤治療として米国医薬品局 (FDA) により2006年6月に市販再開が認可された。2013年12月に米国での薬剤情報が改訂され、旧版の第二選択の薬剤という位置づけが削除された。NTZは再発寛解型に対する単剤治療としての適応はそのままだが、PMLのリスクを越える治療効果が期待されるか否かを考慮すべきとされた。また、ヘルペス脳炎・髄膜炎のリスクが強調され、移植を必要とするほどの重篤な肝毒性をおこす可能性があり、肝機能障害が出現したばあいは薬剤を中止すべきとされた。

自己免疫性肝炎はIFN β ¹²⁾やGA¹³⁾で報告されているが、NTZでも報告された¹⁴⁾。

PML以外の日和見感染症としては、NTZ治療中の単純ヘルペス脳炎罹患率は0.48%とされ、一般集団の10倍で、死亡例も報告されているほか、ヘルペス髄膜炎も報告されている¹⁵⁾。

中和抗体の88%は投与開始3ヵ月以内に出現し、6ヵ月以降の出現率は低い。多くは α -4 integrin 認識部位に対する結合阻害抗体なので血中濃度を低下させ、持続的な高力価の抗体は再発の危険性を高めるが(オッズ比は10.9, $P = 0.008$)¹⁶⁾、頻度は6%程度で¹⁷⁾、1年以降での検出はきわめてまれである¹⁸⁾。しかし、中和抗体陰性例でもNTZ治療中にまれには再発しうる¹⁹⁾。

4%程度に蕁麻疹や発熱、めまい、皮疹、吐気、搔痒感などのアレルギー反応が遅発性に出現し、持続的な中和抗体陽性患者ではアレルギー反応が出現しやすいとされた²⁰⁾²¹⁾が、中和抗体陰性でもアレルギー反応は出現し²²⁾、両者の関連は明確ではない。

投与後の2時間以内でしばしば2回目のアナフィラキシー反応が1%以下にみだされるが¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾、アナフィラキシー反応がみとめられた54例のHLA class IIアレルの解析では、HLA-DRB1*13とHLA-DRB1*14の頻度が優位に多いとされ²³⁾、遺伝的背景の関与が示唆されている。

Table 1 The PML risks based on the duration of treatment and previous exposure to immunosuppression.

NTZ exposure	No prior IS use	Prior IS use
1–24 months	<1	1.8
25–48 months	5.3	11.2
49–72 months	6.1	Insufficient data

As of the 2nd September 2014 there have been 495 cases of natalizumab-associated PML. This represents an increase of 20 cases over the last 2 months. Over 129,100 MSers have been exposed to natalizumab⁶⁵⁾. The three risk factors including JCV serostatus, duration of treatment, and previous exposure to immunosuppression, have been identified to develop PML in MS patients treated by NTZ. Table shows numbers of PML patients per 1000 MS patients with seropositive against JCV. PML risk in anti-JCV antibody positive MS patients increases if they treat with NTZ longer than 25-months. PML: progressive multifocal leukoencephalopathy, NTZ: natalizumab, IS: immunosuppressive drugs, JCV: John Cunningham virus, MS: multiple sclerosis.

NTZ 関連 PML

2014年12月末現在、世界で13万例以上にNTZ投与され、517例のPMLが報告されている。死亡率は23%である²⁴⁾。たとえ死亡しなくても重篤な後遺症が残る。血中の抗John Cunningham ウイルス (JCV) 抗体の存在、24ヵ月以上のNTZ治療期間と免疫抑制剤(ミトキサントロン、アザチオプリン、メトトレキサート、シクロホスファミドなど)の治療歴があると、PML (NTZ 関連 PML: NTZ-PML) 発症リスクが高い、とされている (Table 1)²⁵⁾。北米に比して欧州のMS患者でNTZ-PMLの頻度が高いことが知られていて (2013年6月初めの時点でPML 372例中、米国が127例、欧州が218例)、従来は歴史的に欧州での免疫抑制剤の使用頻度が高かったことが原因と考えられてきたが、免疫抑制剤使用歴自体は抗JCV抗体陽性率を増加させない²⁶⁾、免疫抑制剤投与中の視神経脊髄炎患者とMS患者では抗JCV抗体の陽性率に差異はない²⁷⁾。

2種類の抗JCV抗体の測定法が報告されているが、いずれもJCVのVP1蛋白由来ペプチドを抗原としたenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA)で、抗体価の表現法がことなる²⁸⁾²⁹⁾。血中の抗JCV抗体indexが1.5以上の患者ではPMLリスクが高い³⁰⁾。

MSとPMLとの鑑別の要点をTable 2に示す。PMLでは視力障害を呈するばあいは視神経炎ではなく、大脳病変が原因であり、脊髄炎による症状やMRI所見を呈することがないことがMSとの鑑別診断上、重要である。

脳MRIでMSとPMLを鑑別する (Table 3) 上で有益な撮影法はFLAIR法と拡散強調画像であるが、両疾患の鑑別は必ずしも容易ではないことがある。PMLは白質病変がめだつがU繊維をふくめ皮質も傷害される(初期から50%でみとめられる)ことが特徴である。HIVで出現するPMLでは脳MRIで造影病変がみとめられることはないが、NTZ-PMLでは30~40%でみとめられる。この本態は必ずしも明らかになって

Table 2 Clinical features of MS relapse and PML (modified from Lancet Neurol 2011;10:745-758, Curr Opin Neurol 2014;27:260-270).

	MS	PML
onset	acute	subacute
progression	over several hours to days, reaches usually stable phase, and resolves spontaneously, even without treatment	over several weeks and progressive
characteristic features	optic neuritis, myelitis, paraplegia, paresthesia,	aphasia, behavioural and neuropsychological alteration, seizure, cortical blindness, retrochiasmatal visual deficits, hemiparesis

Table 3 MRI findings for differential diagnosis of MS and PML^{31,66)}.

	MS	PML
aspect and location of new lesions	focal, periventricular, spinal cord	diffuse and asymmetric, deep white matter extending to the subcortical involving the U-fibers as well as occasionally the adjacent cortical grey matter, posterior fossa frequently involved, rarely in spinal cord, 48% in the frontal, 20% in occipital, 12% in parietal lobe
borders	sharp edge, mostly round or finger-like in sharp	irregular
T ₁ -weighted images	acute lesions are densely hypointense or isointense; increasing signal intensity over time in 80%; decreasing signal intensity (axonal loss) in 20%	slightly hypointense at onset with signal intensity decreasing over time
with gadolinium enhancement	dense homogeneous enhancement and sharp edges, rarely ring-like	30–40%; patchy
T ₂ -weighted images	homogenous hyperintense	inside and adjacent to the main PML lesion, small punctiform lesions with an occasionally microcytic appearance in 72% (“milky way appearance”)

The lesions of NTZ-associated PML are not limited in the white matter, but extends to cortical grey matter with involving U-fibers (50%). Brain MRI lesions compatible to NTZ-associated PML may be accidentally found (asymptomatic PML)⁶⁷⁾, and brain MRI findings are similar to that of NTZ-associated PML although diffusion weighted images are not useful⁶⁸⁾.

はいないが、PML発症時にリンパ球が浸潤して immune reconstitution inflammatory syndrome (IRIS) が同時におこっているためと考えられている³¹⁾。IRISはPML治療のためにNTZを中止して血漿交換することにより、薬剤の濃度が急激に低下して免疫再構築がおき、JCV感染細胞に対する免疫応答が増強して、炎症(浮腫)が惹起された病態をいう。IRISに対してステロイドパルスが施行されてきたが、JCV特異的CD8陽性T細胞の機能を低下させてしまうので、ウイルス除去を阻害する危険性が指摘されている³²⁾。

PML発症例ではNTZ治療中に低下していたCD62L⁺CD4⁺が発症直前に急増するので、L-selectin (CD62L⁺)がpre-PMLの指標になるという報告がある³³⁾が、両者の関連は不明である。FTY治療中のMS患者でも末梢血のCD62L⁺CD4⁺は著減している³⁴⁾。

PMLの診断は症状と神経症状、脳MRI所見のほか、脳脊髄液でJCVをPCRで検出することでおこなう³⁵⁾。しかしPCRの

感度は60~95%といわれ、米国NIHでの測定では10 copies/ml以上で検出されるが、一般の検査業者では200 copies/ml以上のウイルス量を必要とする。PML発症時には100 copies/ml以下のことが多いため、新たな診断法が必要であった。中枢神経内での抗JCV抗体産生の有無でPMLの診断が可能という報告がある²⁹⁾。この方法の特異性は100%で、100 copies/ml以下でもPMLを診断可能という。彼らは、PMLがうたがわれるばあいは、PCRだけでなくこの方法もしらべるべき、と提案している。

PMLのリスクのある患者は少なくとも6ヵ月ごとに脳MRIを撮影することにより³⁶⁾、偶然にPML脳病変を発見することがある(asymptomatic PML)。この時点ではPMLの神経症状はなく、NTZを中止することで生存率も高いとされているが、脳脊髄液でのPCRは陰性のことが多く³⁷⁾、脳MRIでの皮質白質にまたがる病変の有無が重要である。うたがわしいばあいはNTZを中止するべきであろう。Giacominiらは重篤

Table 4 Complications of natalizumab treatment other than PML in MS patients.

Complications	References
Granule cell neuropathy*	Ann Neurol 2013;74:622-626; Neurology 2014;83:727-732.
Ocular toxoplasmosis	Neurology 2009;73:1418-1419,
Primary CNS lymphoma	Ann Neurol 2009;66:403-406.
Peripheral T cell lymphoma (intracranial extra-axial, mass encircled the inner and outer tables of skull)	Acta Neuropathol 2012;123:751-752.
Hepatosplenic T cell lymphoma	Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9:36-41.
Melanoma	N Engl J Med 2006;354:899-910; N Engl J Med 2008;358:647-648; N Engl J Med 2008;359:399; Mult Scler 2009;15:1532-1533; J Neurol 2009;256:1771-1772; Neurol Sci 2011;32:181-182; Mult Scler 2010;17:255-256.
Erythroblastaemia	Mult Scler 2014;20:1269-1272.

* Cerebellar atrophy is not pronounced at the onset of granule cell neuropathy. Other neurological diseases not shown in Table 4 accompanied by JCV during NTZ treatment include encephalopathy and meningitis. CNS: central nervous system.

な IRIS をともなった NTZ-PML 患者にステロイドパルスをせずに CCR5 拮抗薬である maraviroc を投与し、中枢神経へのリンパ球流入を阻害したところ IRIS が改善され、10 ヶ月後には脳脊髄液中の JCV が消失した 1 例を報告した³⁸⁾。

そのほかの合併症を Table 4 に示す。

適応 (薬剤の位置づけ)

NTZ の適応は概ね FTY と重なり³⁹⁾、IFN β 治療で十分な再発抑制がえられないか、疾患活動性がきわめて高いと考えられる患者である。NTZ には PML のリスクがあるため、適応は抗 JCV 抗体の有無で判断するという考え方もある⁴⁰⁾。

再発予防治療として、作用が弱いけれども有害事象の少ない IFN β や GA から始め、効果がないばあいに第二選択の薬剤をもちいる escalation therapy がある。これへの支持が衰えない最大の理由は、長期投与の安全性と有害事象情報の十分な蓄積があること、IFN β や GA でも十分に再発予防が可能なばあいがあるからである。ある第一選択の薬剤で効果がないばあいに他の第一選択の薬剤に変更すると再発予防できるばあいもある⁴¹⁾⁴²⁾。しかし、一方で、すでに診断時から多くの T₂/FLAIR 病変や脳萎縮、数多くの black holes が存在しているようなばあい、あるいは短期間に再発を反復したり、脳 MRI で複数あるいは頻回にことなる部位に造影病変がみつめられるなど、疾患活動性が高いばあいはすみやかに活動性を抑制する必要がある。また、患者側の社会的な問題や希望により、第二選択の薬剤から投与を始めることもあろう。

視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica; NMO) で NTZ 投与直後の再発⁴³⁾ や seronegative NMO で投与直後の大脳病変出現という報告⁴⁴⁾ があり、NTZ による B 細胞増加 (後述) との関連が示唆されているので、投与前に NMO を十分に鑑別しておく必要がある。抗アクアポリン (AQP) 4 抗体の測定については検査法の感度が問題であるし⁴⁵⁾、世界標準の検査法

である cell-based assay により陰性でも NMO は否定できない。抗体価が検出以下などの理由で、seronegative NMO の中に抗 AQP4 抗体陽性と同一病態が存在しうるからである⁴⁶⁾。

NTZ 中止後の対応

NTZ を中止する理由は様々で、PML リスクのほか、再発、有害事象、中和抗体出現などが挙げられている⁴⁷⁾。PML のリスクをおさえるために、休薬も検討されたが、再発のリスクをとまなう⁴⁸⁾。6~8 週間間隔での投与が試みられている⁴⁹⁾。NTZ 治療 2 年以内に中止すると疾患活動性は治療前に戻るので⁵⁰⁾、何らかの薬剤への変更が必要である。当初は変更薬として IFN β などが試みられたが、活動性を抑制できず、今日では FTY がもちいられることが多い。FTY 開始まで 3 ヶ月以上上げると、再発頻度が急上昇するため⁵¹⁾、休薬期間は 3 ヶ月以内にするべきだが¹⁹⁾⁵²⁾⁵³⁾、FTY 開始 1 ヶ月以内の再発も多く⁵⁴⁾、休薬期間を設けるべきではないという意見もある⁴⁷⁾。NTZ から FTY へ変更した後に重篤な再発をきたしたという報告が相次いだ⁵⁵⁾⁵⁶⁾。FTY へ変更した後に再発するリスクが高くなる原因としては、休薬期間が 6 ヶ月以上と長かったり、NTZ 治療前の再発頻度が多かったこと、有害事象などで治療が不十分なばあいなどが挙げられている⁴⁷⁾。NTZ 中止後に FTY で活動性を抑制できない⁵²⁾ 機序として、NTZ 治療中の CD19⁺B 細胞や CD19⁺CD10⁺pre-B 細胞の著増⁵⁷⁾ のほか、末梢血単核細胞の IFN γ や tumor necrosis factor (TNF) mRNA 増加⁵⁸⁾、抗 CD3 刺激による IFN γ や TNF、IL-17 といった炎症性サイトカインを産生する CD4⁺ 細胞や刺激により IL-2 や IL-17 を産生する CD8⁺ 細胞の増加⁵⁹⁾ といった末梢血リンパ球の活性化がみつめられるので、中止後に活性化したリンパ球が中枢神経へ流入する可能性があるかもしれない。

体重に依拠した投与方法

FTYは投与間隔(24時間)より半減時間5.9日(ただし, 1.25 mg 内服時)の方が長く, 体内で蓄積されるため, リンパ球減少により内服薬の継続が困難なばあいに週1~2日休薬という投与方法⁶⁰⁾⁶¹⁾を提唱しているが, NTZは投与間隔(4週間)に比して半減時間(16.5日)が短いため, 投与間隔を6~8週と延長すると血中濃度が低下し, リンパ球のVLA-4飽和度が低下する危険性が高い。体重に注目されるようになったのは, 欧州と米国でのPMLの頻度の差からである。米国とSwedenのMS患者の平均体重は各々77, 69 kgで⁶²⁾, 試験時の日本人MS患者では55 kgであった。体重が増加すると飽和度が低下するが⁶²⁾, 現在の300 mg 均一投与の根拠は, 「50 kg以上では6 mg/kgを上回ることなく, 100 kg以下では3 mg/kgを下回ることはない」(日本のPMDAへの提出資料)ためとされる。米国MS患者の平均体重では4 mg/kgに相当するが, 体重が低い患者では飽和度が高くなる。筆者らは, 3~4 mg/kgを基準に12~18歳の小児例や体重の軽い日本人患者に投与するべきではないか, と考えている。この投与方法⁶³⁾によりPML発症リスクが抑制されるか否かは不明だが, より安全性の高い治療法を目指すべきであろう。

結 語

日本人では欧米よりやや抗JCV抗体陽性率が高く²⁷⁾, 欧米患者より体重が軽いため飽和度が高いことが予想され, PMLのリスクが欧米より高い可能性がある。今後, 小柄なアジア人への治療は検討する必要がある。また, NTZ治療後に抗JCV抗体が陽転化したばあいと投与前から抗JCV抗体が陽性だったばあいのPMLリスクの差異などをふくめて, 適応についての議論が深まることが期待される。

*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

- Rudick R, Polman C, Clifford D, et al. Natalizumab: bench to bedside and beyond. *JAMA Neurol* 2013;70:172-182.
- Stüve O, Marra CM, Jerome KR, et al. Immune surveillance in multiple sclerosis patients treated with natalizumab. *Ann Neurol* 2006;59:743-747.
- Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, et al. A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:899-910.
- Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354:911-923.
- Miller DH, Soon D, Fernando KT, et al. MRI outcomes in a placebo-controlled trial of natalizumab in relapsing MS. *Neurology* 2007;68:1390-1401.
- 齊田孝彦, 吉良潤一, 糸山泰人ら。日本人多発性硬化症 (MS) での Natalizumab (NAT) の有効性と安全性。 *臨床神経* 2013; 53:1531.
- Bevan CJ, Cree BA. Disease activity free status: a new end point for a new era in multiple sclerosis clinical research? *JAMA Neurol* 2014;71:269-270.
- Stangel M, Penner IK, Kallmann BA, et al. Towards the implementation of 'no evidence of disease activity' in multiple sclerosis treatment: the multiple sclerosis decision model. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:3-13.
- Imitola J, Racke MK. Is no evidence of disease activity a realistic goal for patients with multiple sclerosis? *JAMA Neurol* 2015;72:145-147.
- Khatir BO, Man S, Giovannoni G, et al. Effect of plasma exchange in accelerating natalizumab clearance and restoring leukocyte function. *Neurology* 2009;72:402-409.
- O'Connor P, Goodman A, Kappos L, et al. Long-term safety and effectiveness of natalizumab redosing and treatment in the STRATA MS Study. *Neurology* 2014;83:78-86.
- Pulicken M, Koteish A, DeBusk K, Calabresi PA. Unmasking of autoimmune hepatitis in a patient with MS following interferon beta therapy. *Neurology* 2006;66:1954-1955.
- Neumann H, Csepregi A, Sailer M, et al. Glatiramer acetate induced acute exacerbation of autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *J Neurol* 2007;254:816-817.
- Martínez-Lapiscina EH, Lacruz F, Bolado-Concejo F, et al. Natalizumab-induced autoimmune hepatitis in a patient with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:1234-1235.
- Iaffaldano P, Lucchese G, Trojano M. Treating multiple sclerosis with natalizumab. *Expert Rev Neurother* 2011;11:1683-1692.
- Vennegoor A, Rispens T, Strijbis EM, et al. Clinical relevance of serum natalizumab concentration and anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2013;19:593-600.
- Calabresi PA, Giovannoni G, Confavreux C, et al. The incidence and significance of anti-natalizumab antibodies: results from AFFIRM and SENTINEL. *Neurology* 2007;69:1391-1403.
- Buttmann M, Rieckmann P. Treating multiple sclerosis with monoclonal antibodies. *Expert Rev Neurotherapeutics* 2008;8: 433-455.
- 田中正美, 田中恵子。ナタリツマブ治療 18 ヶ月後に中和抗体陰性で再発した多発性硬化症。 *神経内科* 2014;81:582-584.
- Krumbholz M, Pellkofer H, Gold R, et al. Delayed allergic reaction to natalizumab associated with early formation of neutralizing antibodies. *Arch Neurol* 2007;64:1331-1333.
- Rudick RA, Panzara MA. Natalizumab for the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Biologics* 2008;2:189-199.
- Killestein J, Jasperse B, Liedorp M, et al. Very late delayed-allergic reaction to natalizumab not associated with neutralizing antibodies. *Mult Scler* 2009;15:525-526.
- de la Hera B, Urcelay E, Brassat D, et al. Natalizumab-related anaphylactoid reactions in MS patients are associated with HLA class II alleles. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm* 2014;1:e47.
- BartsMS Blog [Internet]. London: Barts & The London; 2015 Jan [cited 16 Jun 2015]. Available from: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2015/01/clinicspeak-natalizumab-pml-update-q4.html>.
- Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, et al. Risk of

- natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012;366:1870-1880.
- 26) Bozic C1, Subramanyam M, Richman S, et al. Anti-JC virus (JCV) antibody prevalence in the JCV Epidemiology in MS (JEMS) trial. *Eur J Neurol* 2014;21:299-304.
- 27) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Anti-JC virus index in Japanese patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica related disorder. *Clin Exp Neuroimmunol*, in press.
- 28) Lee P, Plavina T, Castro A, et al. A second-generation ELISA (STRATIFY JCV™ DxSelect™) for detection of JC virus antibodies in human serum and plasma to support progressive multifocal leukoencephalopathy risk stratification. *J Clin Virol* 2013;57:141-146.
- 29) Warnke C, von Geldern G, Markwerth P, et al. Cerebrospinal Fluid JC Virus Antibody Index for Diagnosis of Natalizumab-Associated Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76:792-801.
- 30) Plavina T, Subramanyam M, Bloomgren G, et al. Anti-JC virus antibody levels in serum or plasma further define risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *Ann Neurol* 2014;76:802-812.
- 31) Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol* 2014;27:260-270.
- 32) Antoniol C, Jilek S, Schluep M, et al. Impairment of JCV-specific T-cell response by corticotherapy: effect on PML-IRIS management? *Neurology* 2012;79:2258-2264.
- 33) Schwab N, Schneider-Hohendorf T, et al. L-selectin is a possible biomarker for individual PML risk in natalizumab-treated MS patients. *Neurology* 2013;81:865-871.
- 34) 田中正美, 朴 貴瑛, 本山りえら. フィンゴリモドを投与した多発性硬化症患者における末梢血リンパ球の変化—CD62L 陽性細胞の著減—. *神経内科* 2012;77:109-113.
- 35) Berger JR, Aksamit AJ, Clifford DB, et al. PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology* 2013;80:1430-1438.
- 36) Phan-Ba R, Lommers E, Tshibanda L, et al. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:224-226.
- 37) Blair NE, Brew BJ, Halpern JP. Natalizumab-associated PML identified in the presymptomatic phase using MRI surveillance. *Neurology* 2012;78:507-508.
- 38) Giacomini PS, Rozenberg A, Metz I, et al. Maraviroc and JC Virus-Associated Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome. *N Engl J Med* 2014;370:486-488.
- 39) 田中正美. フィンゴリモドは第一選択薬か 第一選択薬ではないという立場から. *MS Frontier* 2013;2:42-44.
- 40) Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;366:339-347.
- 41) Río J, Tintoré M, Sastre-Garriga J, et al. Change in the clinical activity of multiple sclerosis after treatment switch for suboptimal response. *Eur J Neurol* 2012;19:899-904.
- 42) Gajofatto AI, Bacchetti P, Grimes B, et al. Switching first-line disease-modifying therapy after failure: impact on the course of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Mult Scler* 2009;15:50-58.
- 43) Jacob A, Hutchinson M, Elson L, et al. Does natalizumab therapy worsen neuromyelitis optica? *Neurology* 2012;79:1065-1066.
- 44) Kitley J, Evangelou N, Küker W, et al. Catastrophic brain relapse in seronegative NMO after a single dose of natalizumab. *J Neurol Sci* 2014;339:223-225.
- 45) 田中正美, 田中恵子. 抗アクアポリン 4 抗体測定系の検討: cell-based assay と ELISA の比較. *神経内科* 2014;81:685-687.
- 46) 田中正美, 田中恵子: NMO での抗アクアポリン 4 抗体の false negative について. *神経内科* 2008;69:505-506.
- 47) Stangel M, Stüve O. Natalizumab to fingolimod—the washout whitewash. *Nat Rev Neurol* 2014;10:1-2.
- 48) Kerbrat A, Le Page E, Leray E, et al. Natalizumab and drug holiday in clinical practice: an observational study in very active relapsing remitting multiple sclerosis patients. *J Neurol Sci* 2011;308:98-102.
- 49) Bompreszi R, Pawate S. Extended interval dosing of natalizumab: a two-center, 7-year experience. *Ther Adv Neurol Disord* 2014;7:227-231.
- 50) Miravalle A, Jensen R, Kinkel RP. Immune reconstitution inflammatory syndrome in patients with multiple sclerosis following cessation of natalizumab therapy. *Arch Neurol* 2011;68:186-191.
- 51) Rinaldi F, Seppi D, Calabrese M, et al. Switching therapy from natalizumab to fingolimod in relapsing-remitting multiple sclerosis: clinical and magnetic resonance imaging findings. *Mult Scler* 2012;18:1640-1643.
- 52) Jokubaitis VG, Li V, Kalincik T, Izquierdo G, et al. Fingolimod after natalizumab and the risk of short-term relapse. *Neurology* 2014;82:1204-1211.
- 53) Cohen M, Maillart E, Tourbah A, et al. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: a French prospective study. *JAMA Neurol* 2014;71:436-441.
- 54) Comi G, Gold R, Dahlke F, et al. Relapses in patients treated with fingolimod after previous exposure to natalizumab. *Mult Scler* 2015;21:786-790.
- 55) Castrop F, Kowarik MC, Albrecht H, et al. Severe multiple sclerosis relapse under fingolimod therapy: incident or coincidence? *Neurology* 2012;78:928-930.
- 56) Centonze D, Rossi S, Rinaldi F, et al. Severe relapses under fingolimod treatment prescribed after natalizumab. *Neurology* 2012;79:2004-2005.
- 57) Krumbholz M, Meinl I, Kümpfel T, Hohlfeld R, Meinl E, et al. Natalizumab disproportionately increases circulating pre-B and B cells in multiple sclerosis. *Neurology* 2008;71:1350-1354.
- 58) Khademi M, Bornsen L, Rafatnia F, et al. The effects of natalizumab on inflammatory mediators in multiple sclerosis: prospects for treatment-sensitive biomarkers. *Eur J Neurol* 2009;16:528-536.
- 59) Kivisäkk P, Healy BC, Vigiotta V, et al. Natalizumab treatment is associated with peripheral sequestration of proinflammatory T cells. *Neurology* 2009;72:1922-1930.
- 60) Tanaka M, Park K, Tanaka K. Reduced fingolimod dosage treatment for patients with multiple sclerosis and lymphopenia or neutropenia. *Mult Scler* 2013;19:1244-1245.
- 61) Tanaka M, Tanaka K. Dose reduction therapy of fingolimod for

- Japanese patients with multiple sclerosis: 24-months experience. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:383-384.
- 62) Foley J, Gudesblatt M, Zarif M, et al. Low body weight as a potential surrogate risk factor for progressive multifocal leukoencephalopathy (Absr). In the 66th Annual Meeting of American Academy of Neurology (ed SM Pulst), Philadelphia, the USA, 26 April-3 May 2014. 2014;2:244.
- 63) Tanaka M, Kinoshita M, Foley JF, et al. Body weight based natalizumab treatment in adult patients with multiple sclerosis. *J Neurol* 2015;262:781-782.
- 64) Butzkueven H, Kappos L, Pellegrini F, et al. Efficacy and safety of natalizumab in multiple sclerosis: interim observational program results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014;85:1190-1197.
- 65) BartsMS Blog [Internet]. London: Barts & The London; 2014 Oct [cited 1 Dec 2014]. Available from: <http://multiple-sclerosis-research.blogspot.com/2014/10/clinicspeak-natalizumab-pml-update.html>
- 66) Wattjes MP, Barkhof F. Diagnosis of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy using MRI. *Curr Opin Neurol* 2014;27:260-270.
- 67) Phan-Ba R, Lommers E, Tshibanda L, et al. MRI preclinical detection and asymptomatic course of a progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) under natalizumab therapy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:224-226.
- 68) Wattjes MP, Vennegoor A, Steenwijk MD, et al. MRI pattern in asymptomatic natalizumab-associated PML. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

Abstract

Natalizumab treatment in multiple sclerosis

Masami Tanaka, M.D., Ph.D., F.A.A.N.¹⁾

¹⁾Multiple Sclerosis Center, National Hospital Organization, Utano National Hospital

Multiple sclerosis is a neurodegenerative and inflammatory immune disorder in the central nervous system (CNS). Most patients show relapse-remitting clinical course. Some disease modifying medications for preventing the relapses including natalizumab (NTZ) are approved in Japan. Natalizumab (NTZ), a monoclonal antibody against $\alpha 4$ integrin present on the surface of lymphocytes, inhibits the binding of lymphocytes to vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) of endothelial cells and blocks the penetration of encephalitogenic T cells into the CNS. This review provides an update on the efficacy of an inhibition of relapses, adverse effects including progressive multifocal leukoencephalopathy, treatment after NTZ discontinuation, and body weight based treatment.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2015;55:537-543)

Key words: multiple sclerosis, Natalizumab, progressive multifocal leukoencephalopathy
