

症例報告

フィンゴリモドからナタリズマブへ疾患修飾薬変更後に
疾患活動性が上昇した多発性硬化症の1例

赤谷 律¹⁾ 千原 典夫^{1)*} 刀坂 公崇¹⁾
上田 健博¹⁾ 関口 兼司¹⁾ 松本 理器¹⁾

要旨：42歳女性。37歳時に多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）と診断。インターフェロンβ筋注薬の投与が開始され、再発頻度は4年間で2回であった。注射製剤への抵抗感が強く、41歳時にフィンゴリモドへ変更したが、リンパ球数低下あり約1ヶ月で中止し、ナタリズマブへ変更した。その後、11ヶ月で3回再発を繰り返し、T₂病変数は12個から23個まで増加した。抗ナタリズマブ抗体が陽性であったためナタリズマブは中止した。疾患活動性の上昇には抗ナタリズマブ抗体による薬効の減弱やフィンゴリモド中止によるリバウンド現象の関与が疑われた。MS治療薬の変更に際し注意すべき事象の一つと考え報告する。

（臨床神経 2019;59:536-540）

Key words：多発性硬化症、抗ナタリズマブ抗体、ナタリズマブ、フィンゴリモド、リバウンド現象

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis; MS）は中枢神経系の炎症性脱髄疾患であり、自己免疫的な機序が関与するとされる。特に再発寛解型MS（relapsing-remitting MS; RRMS）の治療においては、早期に疾患修飾薬（disease-modifying drug; DMD）を開始することが推奨され、インターフェロンβなどのベースライン薬で開始するが、無効もしくは不十分と判断された場合にはより高い治療効果が期待出来る第2選択薬、第3選択薬に段階的に切り替えるescalation therapyが用いられることが多い。近年本邦でも使用できる薬剤が増えつつあるが、症例によってはその選択は必ずしも容易ではない。今回我々は、フィンゴリモド（fingolimod; FTY）からナタリズマブ（natalizumab; NTZ）へ変更後に疾患活動性が上昇し、抗ナタリズマブ抗体が陽性であった症例を経験したため報告する。

症 例

症例：42歳、女性

主訴：両下肢筋力低下

既往歴：神経線維腫症1型、脂質異常症。

家族歴：長男が神経線維腫症1型。生活歴：出生・発育に異常なし。最終学歴：大学卒業。職業歴：看護師。

現病歴：36歳時（2011年4月下旬）に視野障害が出現し

近医眼科で右球後視神経炎と診断、ステロイドパルス療法を施行され症状は軽快した。同時期の頭部MRI T₂強調画像で、大脳深部白質に多発する高信号病変を認めた。2012年3月に左半身の異常感覚を自覚し、左延髄外側に造影効果のある病変を認め（再発1回目）、MSと診断した。ステロイドパルス療法を施行され症状は改善した。抗アクアポリン4（aquaporin-4; AQP4）抗体陰性を確認しDMDとしてインターフェロンβ1a（interferon-β1a; IFN-β1a）筋注薬が開始された。以後、下肢の異常感覚は残存するものの、Expanded Disability Status Scale (EDSS)は2.0のまま推移していた。2015年5月、右眼の霧視があり、視神経炎（再発2回目）と診断、ステロイドパルス療法を施行され軽快した。倦怠感の自覚はあったが、画像上の病巣の増加や拡大および造影病巣の出現はみられなかった。

徐々に自己注射に対する拒否感が増し内服薬による治療希望が強くなったため、2016年5月にDMDをIFN-β1aよりFTYへ変更された。この時点でEDSSは3.0となっていた。FTY開始直後より血中リンパ球数が843/μlから202/μlまで減少したためFTY開始12日後より隔日投与に変更された。以後も血中リンパ球数が185/μlと低下傾向であったためFTY開始28日後に中止された。FTY中止28日後にはリンパ球数は557/μlと上昇していた。一時的にIFN-β1aを再開したがやはり自己注射手技が継続困難であり8月中旬（FTY中止67日後）よりNTZが導入された。NTZ初回投与時には頭痛など

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

¹⁾ 神戸大学大学院医学研究科脳神経内科学

(Received April 1, 2019; Accepted June 5, 2019; Published online in J-STAGE on July 23, 2019)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-001307

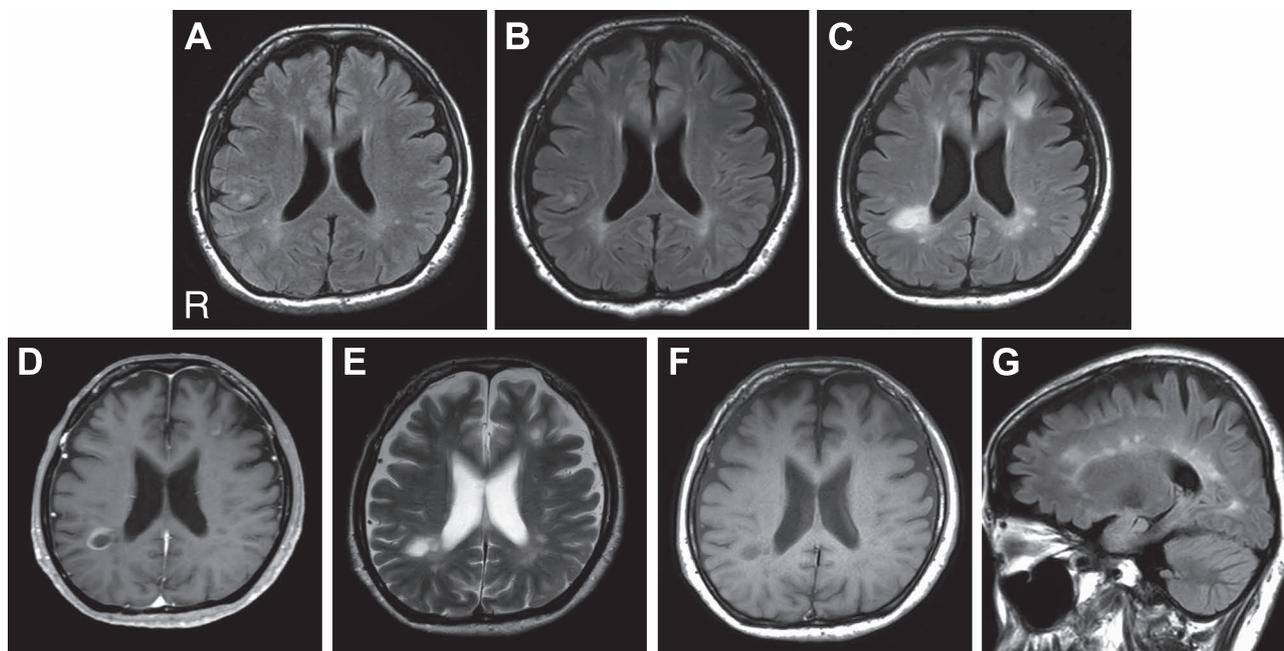


Fig. 1 Active multiple sclerosis (MS) lesions appeared after switching treatment from fingolimod to natalizumab.

(A) Axial FLAIR image (3 T; TR 10,000 ms/TE 120 ms) performed in March 2012 shows multifocal hyperintense lesions around the ventricle and juxtacortical lesions. (B) FLAIR image (3 T; TR 11,000 ms/TE 125 ms) performed in May 2016 shows no marked changes before starting natalizumab. (C–G) These images show the results of the MRI conducted at the time of admission in July 2017. (C) FLAIR image (3 T; TR 10,000 ms/TE 125 ms) shows increased multifocal lesions especially around the ventricle. (D) Gadolinium-enhanced T₁-weighted image (3 T; TR 501 ms/TE 8 ms) shows open-ring enhancement around the right lateral ventricle and slight enhancement of the juxtacortical lesions in the left frontal lobe. (E) T₂-weighted image (3 T; TR 4,000 ms/TE 90 ms) and (F) T₁-weighted image (3 T; TR 501 ms/TE 8 ms) show multifocal lesions nearly identical to those in the FLAIR image. (G) FLAIR image (3 T; TR 10,000 ms/TE 125 ms) with parasagittal projections shows the callosal-septal interface lesion.

の明らかな infusion reaction (投与時反応) はみられなかったが、徐々に倦怠感の訴えが増し、歩行困難感や抑うつがみられるようになった。11月上旬に左上肢の感覚障害などを呈し頭部 MRI でも新規病変がみられた (再発 3 回目) が、NTZ 継続とされた。EDSS は 3.5 へと増悪していた。2017 年 2 月に右上下肢の筋力低下を来し、頭部 MRI で左側脳室周囲、延髄などに新規病変を認め (再発 4 回目)、ステロイドパルス療法施行後、筋力は改善した。その後も倦怠感が残存し 4 月上旬に左下肢の感覚障害を呈し、MRI で右頭頂葉白質に造影効果を伴う新規病変を認め (再発 5 回目)、ステロイドパルス療法で症状は改善した。再発頻度の上昇、画像病変の増加から抗ナタリズマブ抗体を測定したところ陽性が判明した。5 月下旬に施行された MRI では左側頭葉、前頭葉に新規病変を認めステロイドパルス療法 2 コールを施行、NTZ は中止され、6 月上旬よりフマル酸ジメチルが開始されたが、7 月中旬より両下肢筋力低下を自覚し歩行に介助が必要となったため当院へ救急搬送され同日 MS の急性増悪 (再発 6 回目) として入院した。

入院時現症：身長 158 cm、体重 54 kg、血圧 119/88 mmHg、脈拍 100/分・整、呼吸数 14/分、体温 37.1°C、全身に皮下腫瘤の散在を認める他には一般身体所見の異常を認めなかった。

神経学的所見：意識清明で、脳神経領域では瞳孔径が右 3.0 mm、左 3.5 mm と軽度の瞳孔不同を認めるが relative afferent papillary defect (RAPD) は両側陰性で、他には特記すべき異常を認めなかった。運動機能としては徒手筋力テストで右上下肢の遠位筋から近位筋にかけて 3~4 レベルの筋力低下を認めた。腱反射は四肢で亢進し、両側 Babinski 徴候、Chaddock 徴候、右上肢および両下肢の痙性を認めた。感覚機能としては温痛覚の低下は認めなかったが、両下肢の振動覚が中等度低下、また協調運動では体幹失調を認めた。急性増悪前と比較して EDSS は 3.5 から 5.0 へと増悪していた。

検査所見：血液検査では、血中リンパ球数 490/μl と低値であった。抗核抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 DNA 抗体、抗好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA, PR3-ANCA) はいずれも陰性であった。抗 AQP4 抗体は ELISA 法、cell-based assay (CBA) 法ともに陰性で、抗ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白質 (myelin oligodendrocyte glycoprotein; MOG) 抗体も陰性であった。JC ウイルス抗体インデックス値は 0.87 であった。髄液検査では初圧 110 mmH₂O、細胞数 1/μl、蛋白 55 mg/dl、IgG index 0.64、オリゴクローナルバンドが陽性 (6 本) であった。

頭部 MRI では、FLAIR 画像で右頭頂葉、左前頭葉などに高信号病変を認め、ガドリニウム造影剤による open ring 状の造

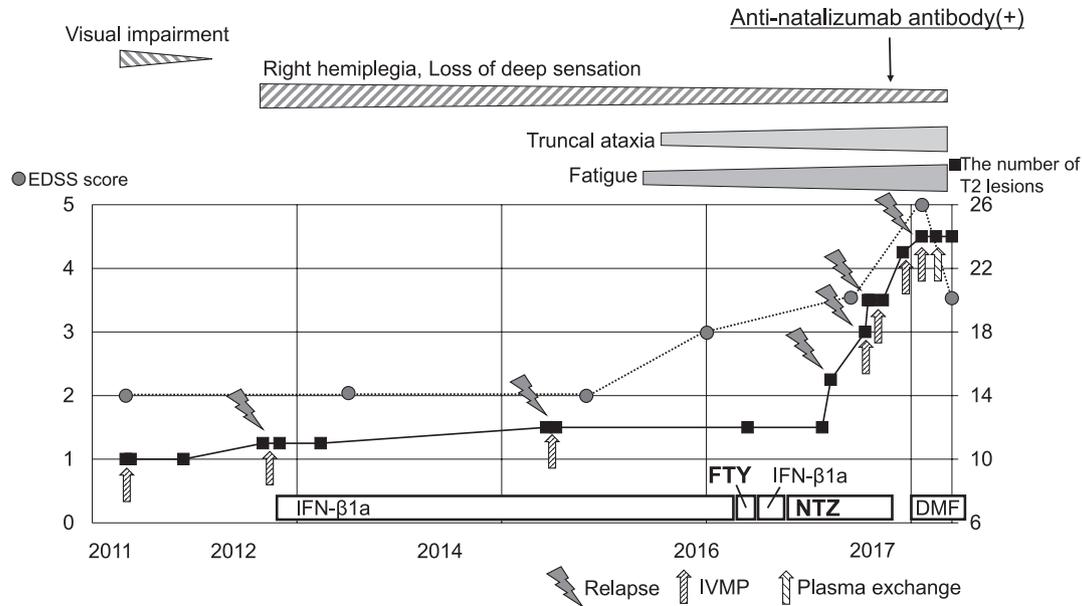


Fig. 2 The clinical course with increased disease activity after the start of the natalizumab treatment.

The patient developed visual impairment, and right hemiplegia and loss of deep sensation persisted after the first relapse (2.0 points on the EDSS). The treatment was initiated with IFN-β1a as a DMD, and it continued for 4 years. The frequency of relapse increased after switching from fingolimod to natalizumab. IVMP therapy was administered as acute treatment each time. Plasma exchange was performed at the latest relapse. Truncal ataxia and fatigue gradually aggravated along with the EDSS score (5.0 points), and the number of T₂ lesions on the MRI increased. EDSS: Expanded Disability Status Scale, DMD: disease-modifying drug, IFN-β1a: intramuscular interferon beta-1a, FTY: fingolimod, NTZ: natalizumab, DMF: dimethyl fumarate, IVMP: intravenous methylprednisolone.

影効果を伴っていた (Fig. 1). T₂ 病変数は約 1 年間で 12 個から 23 個へと増加していた。

臨床経過: 入院後ステロイドパルス療法 (メチルプレドニゾロン 1 g/日 3 日間) を 3 クール施行し, 筋力はやや改善したが, それまでの疾患活動性の高さを考慮し単純血漿交換療法 (plasma exchange; PE) を追加し合計 4 回施行, リハビリテーション療法も併用したところ, 歩行の安定性が増し EDSS は 5.0 から 3.5 まで改善した. すでに導入されていたフマル酸ジメチルを継続し, 8 月中旬に自宅退院し, 以後 1 年以上明らかな再発なく経過した (Fig. 2).

考 察

近年, MS の再発予防と進行抑制のための治療薬の選択肢は広がりつつあるが, 個々の患者にどの DMD が最適なのかを判断することは単純ではない. 本症例ではもともと IFN-β1a が有効であったと思われるが継続が困難であり, FTY, そして NTZ と変更後に疾患活動性の上昇を認めた. この原因として抗 NTZ 抗体の存在と FTY 中止による病勢の悪化 (リバウンド) の二つが考えられた.

MS の病態においては, 末梢で活性化したリンパ球が血液脳関門 (blood-brain barrier; BBB) を通過し中枢神経に浸潤するとされる. NTZ は, リンパ球がその表面に存在する α₄ integrin を介して血管内皮細胞へ接着するのを阻害することによっ

て, BBB を越えて中枢神経に移行するのを障害するヒト化モノクローナル抗体薬である¹⁾. NTZ 治療中には薬剤に対する中和抗体が出現することがあり, その出現頻度は, 一過性のもも含めると 4.5~14%, 持続陽性となる例は 1~9% 程度と報告に幅があるが, ほとんどが治療開始 1 ヶ月で, 遅くとも 4 ヶ月以内に出現するとされる^{2)~6)}. 抗 NTZ 抗体が持続的に存在することにより頭痛や倦怠感などの infusion reaction (投与時反応) が起こりやすくなり, NTZ の血中トラフ濃度は低下し薬効は減弱する⁶⁾. また, 持続陽性の例でこの中和抗体は, 特に IgG1, 2, 4 のサブクラスにおいて経時的に増加するとの報告がある⁷⁾. 本例では抗 NTZ 抗体を一度しか測定していないが, 開始 9 ヶ月後, すでに 10 回投与を行った後に測定し陽性であったことからおそらく持続陽性であったものと推測される. 抗体ができる理由は, NTZ の一部がヒト由来以外の決定基より構成されているために抗体反応が生じうると考えられる.

van Schie らは患者由来の B 細胞を用いて抗 NTZ モノクローナル抗体を作成し, 抗 NTZ 抗体が NTZ の α₄ integrin への抗原結合部位を特異的に標的とし, 競合的に作用することを確認した⁸⁾. Svenningsson らは IFN-β1a から NTZ へ変更後に劇症化した抗 NTZ 抗体陽性の生検脳の血管周囲に著明な補体 (C9) の沈着を認めたことから, 抗 NTZ 抗体複合体が付着したリンパ球によって補体結合性抗体が血管内皮細胞へ接触し, BBB の広範な破壊をもたらす機序を推測している⁹⁾. また, Debs ら

も類似の症例報告の中で、抗NTZ抗体がオリゴデンドロサイトの増殖や生存、成熟における integrin を介したシグナル伝達経路を障害する機序を推測している¹⁰⁾。本例も長年 IFN-β1a が投与されていたが、NTZへ変更後病変が劇症化したというよりは新規活動性病変が増加したことから、背景の免疫学的変化を考えた。

一方で、リバウンド現象とは、DMD 中止後に治療前と比較して疾患活動性が上昇することと定義される¹¹⁾。フィンゴリモド (FTY) は生体内でリン酸化されスフィンゴシン 1-リン酸 1 受容体 (S1P1) と結合し、リンパ節などの二次リンパ組織からのリンパ球の移出を阻害することで薬効を発揮するが¹²⁾、FTY の中止後に疾患活動性が上昇した報告はいくつか^{13)~16)}。リバウンド現象の頻度は欧米では5~10%とされるが¹⁷⁾¹⁸⁾、MRI 撮影頻度が高い本邦においては病巣の増加も含めればより高いとも言われる¹⁹⁾。リバウンド現象の機序は完全には解明されていないが、末梢血中で FTY 中止後にリンパ球分画の不均衡が生じることから、末梢リンパ球の再構成が影響していると考えられている²⁰⁾。また、剖検で S1P1 の強い発現を伴う反応性アストロサイトを認めた報告より、FTY の中止により活性化アストロサイトが急激な NFκB の活性化および炎症性サイトカインや一酸化窒素 (NO) の大量放出を引き起こす機序も推定されており²¹⁾、また、実験的自己免疫性脳脊髄炎 (experimental autoimmune encephalomyelitis; EAE) モデルにおいては FTY 中止により臨床的再発に先行してリンパ節に閉じ込められたリンパ球上の S1P1 の過剰発現が認められたとの報告もある²²⁾。Faissner らは FTY の治療反応性が良好な症例ほどリバウンド現象に注意が必要としており²³⁾、Sato らは FTY 中止時点で末梢血中のリンパ球数が 500/μl 未満と低値ないし中止後の立ち上がり急峻な症例では疾患活動性の増悪のリスクを指摘している¹⁹⁾。本例は FTY 投与期間は約 1 ヶ月程度と短かったものの、末梢血中のリンパ球数は FTY 開始後すぐに著減し、FTY 中止後の回復も急峻であったことからリバウンド現象のリスクがある患者だった可能性がある。Uygunoglu らはリバウンド現象の際にはステロイド不応性の例が多いため血漿交換を考慮すべきとしている²⁴⁾。なお、リバウンド現象が薬剤中止後いつから始まりいつまで持続するかの一定の見解はないものの、海外の既報告では DMD 中止後半年以内で重篤な再発を来した症例がほとんどであり^{13)~18)}、DMF 導入後に定常状態に至る約 1 年後まで、疾患活動性の上昇が緩徐に持続した点では本例は非典型的と言える。

本例では、FTY から NTZ に変更後にそれ以前と比較して明らかに再発頻度が上昇し、MRI 上の病変も急速に増加したため、抗NTZ抗体による薬効減弱のみならずリンパ球数の変化からもリバウンド現象を来した可能性を考えた。通常ステロイドパルス療法に加えて血漿交換療法を行うことで病勢の沈静化を得ることができた。リバウンド現象は FTY からの変薬の際に注意すべき事象であり対処方法について今後の症例の蓄積が待たれる。

本研究は、神戸大学大学院医学研究科等医学倫理委員会の承認を得た (倫理審査承認番号 1381, 初回承認日 2013 年 2 月 6 日)。

※著者全員に本論文に関連し、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) Yednock TA, Cannon C, Fritz LC, et al. Prevention of experimental autoimmune encephalomyelitis by antibodies against alpha 4 beta 1 integrin. *Nature* 1992;356:63-66.
- 2) Saida T, Kira JI, Kishida S, et al. Safety and efficacy of natalizumab in Japanese patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: Open-label extension study of a phase 2 trial. *Neurol Ther* 2017;6:39-55.
- 3) Oliver B, Fernandez O, Orpez T, et al. Kinetics and incidence of anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis patients on treatment for 18 months. *Mult Scler* 2011;17:368-371.
- 4) Holmen C, Piehl F, Hillert J, et al. A Swedish national post-marketing surveillance study of natalizumab treatment in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2011;17:708-719.
- 5) Outteryck O, Ongagna JC, Zephir H, et al. Demographic and clinic characteristics of French patients treated with natalizumab in clinical practice. *J Neurol* 2010;257:207-211.
- 6) 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.
- 7) Lundkvist M, Engdahl E, Holmen C, et al. Characterization of anti-natalizumab antibodies in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2013;19:757-764.
- 8) van Schie KA, Kruithof S, van Schouwenburg PA, et al. Neutralizing capacity of monoclonal and polyclonal anti-natalizumab antibodies: The immune response to antibody therapeutics preferentially targets the antigen-binding site. *J Allergy Clin Immunol* 2017;139:1035-1037.
- 9) Svenningsson A, Dring AM, Fogdell-Hahn A, et al. Fatal neuroinflammation in a case of multiple sclerosis with anti-natalizumab antibodies. *Neurology* 2013;80:965-967.
- 10) Debs R, Maillart E, Fahed R, et al. Extensive brain demyelinating lesions under natalizumab: The role of anti-natalizumab antibodies. *Neurology* 2015;85:1630-1632.
- 11) Sorensen PS, Koch-Henriksen N, Petersen T, et al. Recurrence or rebound of clinical relapses after discontinuation of natalizumab therapy in highly active MS patients. *J Neurol* 2014;261:1170-1177.
- 12) Chun J, Hartung HP. Mechanism of action of oral fingolimod (FTY720) in multiple sclerosis. *Clin Neuropharmacol* 2010;33:91-101.
- 13) Forci B, Mariottini A, Mechi C, et al. Disease reactivation following fingolimod withdrawal in multiple sclerosis: Two case reports. *Mult Scler Relat Disord* 2017;15:24-26.
- 14) Merschhemke M, Tomic D, Putzki N. Rebound syndrome in multiple sclerosis after fingolimod cessation. *JAMA Neurol* 2016;73:1375.
- 15) Berger B, Baumgartner A, Rauer S, et al. Severe disease reactivation in four patients with relapsing-remitting multiple

- sclerosis after fingolimod cessation. *J Neuroimmunol* 2015;282:118-122.
- 16) Havla JB, Pellkofer HL, Meinl I, et al. Rebound of disease activity after withdrawal of fingolimod (FTY720) treatment. *Arch Neurol* 2012;69:262-264.
 - 17) Frau J, Sormani MP, Signori A, et al. Clinical activity after fingolimod cessation: Disease reactivation or rebound? *Eur J Neurol* 2018;25:1270-1275.
 - 18) Hatcher SE, Waubant E, Nourbakhsh B, et al. Rebound syndrome in patients with multiple sclerosis after cessation of fingolimod treatment. *JAMA Neurol* 2016;73:790-794.
 - 19) Sato K, Niino M, Kawashima A, et al. Disease exacerbation after the cessation of fingolimod treatment in Japanese patients with multiple sclerosis. *Intern Med* 2018;57:2647-2655.
 - 20) Ghadiri M, Fitz-Gerald L, Rezk A, et al. Reconstitution of the peripheral immune repertoire following withdrawal of fingolimod. *Mult Scler* 2017;23:1225-1232.
 - 21) Giordana MT, Cavalla P, Uccelli A, et al. Overexpression of sphingosine-1-phosphate receptors on reactive astrocytes drives neuropathology of multiple sclerosis rebound after fingolimod discontinuation. *Mult Scler* 2018;24:1133-1137.
 - 22) Cavone L, Felici R, Lapucci A, et al. Dysregulation of sphingosine 1 phosphate receptor-1 (S1P1) signaling and regulatory lymphocyte-dependent immunosuppression in a model of post-fingolimod MS rebound. *Brain Behav Immun* 2015;50:78-86.
 - 23) Faissner S, Hoepner R, Lukas C, et al. Tumefactive multiple sclerosis lesions in two patients after cessation of fingolimod treatment. *Ther Adv Neurol Disord* 2015;8:233-238.
 - 24) Uygunoglu U, Tutuncu M, Altintas A, et al. Factors predictive of severe multiple sclerosis disease reactivation after fingolimod cessation. *Neurologist* 2018;23:12-16.

Abstract

Increased disease activity in a case of multiple sclerosis after switching treatment from fingolimod to natalizumab

Ritsu Akatani, M.D.¹⁾, Norio Chihara, M.D., Ph.D.¹⁾, Kimitaka Katanazaka, M.D.¹⁾, Takehiro Ueda, M.D., Ph.D.¹⁾, Kenji Sekiguchi, M.D., Ph.D.¹⁾ and Riki Matsumoto, M.D., Ph.D.¹⁾

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

A 42-year-old woman diagnosed with multiple sclerosis (MS) at the age of 37 was initially treated with interferon- β IM. The frequency of clinical relapses was twice in 4 years. At the age of 41, due to difficulty in administering muscle injections, an oral medication fingolimod was started. However, it was discontinued after a month due to decreased lymphocyte count, following which natalizumab was administered. The number of relapses increased 3 times in eleven months, and the number of T₂ lesions on the MRI increased from 12 to 23. Natalizumab was discontinued because the test for the anti-natalizumab antibody was positive. It was suspected that both, the rebound syndrome caused by fingolimod cessation and the drug neutralization by anti-natalizumab antibodies, were associated with the exacerbation of disease activity. Thus, careful attention should be paid to potential occurrence of these events post switching between disease-modifying drugs for treating MS with high activity.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2019;59:536-540)

Key words: multiple sclerosis, anti-natalizumab antibody, natalizumab, fingolimod, rebound syndrome