

フィンゴリモド投与中に帯状疱疹を発症した多発性硬化症の検討

田中 正美^{1)*}

要旨：多発性硬化症の再発予防で投与されるフィンゴリモド治療中のヘルペス感染症が注目されている。3例の帯状疱疹患者を経験したので、免疫抑制剤であるタクロリムス投与中の視神経脊髄炎患者などを対照にリスクを検討した。32例のフィンゴリモド治療群でのリスク(40/1,000 patient-years)は45例の対照群(6/1,000)より有意に高かった($P < 0.0001$, オッズ比:6.90)。免疫抑制剤内服中の患者以上に、本症でフィンゴリモド治療に当たっては帯状疱疹の発症に留意する必要があると考えられた。

(臨床神経 2016;56:270-272)

Key words: 多発性硬化症, 視神経脊髄炎, フィンゴリモド, タクロリムス, 帯状疱疹ウイルス

はじめに

フィンゴリモド(fingolimod; FTY)はCCR7(C-C motif chemokine receptor 7)陽性細胞をリンパ節に閉じ込め、CD4優位のリンパ球数減少¹⁾により、多発性硬化症(multiple sclerosis; MS)の病変形成細胞を減少させる。日本では末梢血リンパ球数 $200/\text{mm}^3$ 以下を2週間隔で2度認めた場合は、薬剤を中断するように添付文書に記載されている。

一方で、リンパ球数と感染症は相関しないという報告もある²⁾。第2相試験での帯状疱疹ウイルス(varicella zoster virus; VZV)感染症の頻度は低かったが、脳炎による死亡例があり、最近、投与期間が治験の2年間より長期間投与されるようになると、帯状疱疹(herpes zoster; HZ)併発患者が増え、注目されている³⁾。FTY治療中のMS患者を対象にHZの頻度を検討し、免疫抑制剤投与中のneuromyelitis optica spectrum disorders(NMOsd)⁴⁾患者などでの頻度と比較した。

方 法

2011年11月の市販後以降、治験からの継続投与例も含めてFTYを半年以上投与された32例を対象とした。31例が再発寛解型で、1例が一次進行型MSである。これら32例の男女比(M/F比)は13/19例、年齢は28から75歳で(平均値±標準偏差値:44.6±10.9歳, 中間値43歳)で、FTY投与期間は6ヶ月から5年1ヶ月(2.4±1.2年, 2年5ヶ月)であった。罹病期間は2年7ヶ月から23年(10.8±5.0年, 10年)で、最終Expanded Disability Status Scale(EDSS)は0から7.5(2.0±2.1, 1.0)であった。

対照としてNMOsdや抗アクアポリン(aquaporin; AQP)4抗体陰性の水平性半盲2例、抗myelin-oligodendrocyte glycoprotein(MOG)抗体⁵⁾陽性脊髄炎2例など、免疫抑制剤(タクロリムス, Tacrolimus; TCR)⁶⁾を投与した患者45例についても検討を行った。これらの患者群のM/F比は7/38で、現在の年齢は25から67歳(44.0±11.5歳, 44歳)、既報のcell-based assayによる抗AQP4抗体⁷⁾陽性率は32/45例(71.1%)であった。TCR投与期間は6ヶ月から7年5ヶ月(3.5±2.3年, 2年9ヶ月)で、投与量は1.0から7.5mg(4.2±1.8mg, 4.0mg)であった。罹病期間は9ヶ月から28年(8.1±6.5年, 6年10ヶ月)で、最終EDSSは0から7.5(3.1±2.5, 2.0)であった。

FTY群では投与前に抗VZV IgGは全例陽性だったが、TCR群では測定していなかった。

医療情報の取り扱いや抗AQP4抗体測定に関しては、当院倫理委員会の承認を得た(「多発性硬化症における抗神経抗体の検出とその標的抗原の検討」承認番号:19-7, 平成19年2月26日承認, 「多発性硬化症の病態に関する臨床的・疫学的研究」承認番号:20-11, 平成20年10月30日承認。いずれも研究期間は平成28年3月末まで。書類提出時, 特定疾患もMSにNMOを含んでおり, この研究計画にも含まれている。)

結 果

FTY治療中の32例のMS患者のうち、3例(9.4%)においてHZを発症した(Table 1)。3例とも疼痛は皮疹と同時に出現しており、allodyniaが認められた。発疹の分布は最大2皮膚分節に留まり、播種例はなく、脳炎や髄膜炎もなかった。自験例2のみ他院でfamciclovirが処方されたが、治療開

*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 September 2, 2015; Accepted January 25, 2016; Published online in J-STAGE on March 24, 2016)

doi: 10.5692/clinicalneuroil.cn-000809

Table 1 Patient characteristics.

Patient	MS-1	MS-2	MS-3	NMOsd
Sex (BMI)	F (22.7)	F (17.8)	M (23.9)	F (19.1)
Age at present (yo)	31	36	49	30
Disease period (y)	6	4	7	2
Phenotype	RR	RR	PP	NMOsd
OCB	(-)	(+) 8 bands	(+) 4 bands	(-)
Herpes zoster (HZ)				
Age at onset	25	32	42	30
Duration of FTY (0.5 mg daily) Tx	2y 3m	2y 6m	5 m + 7 m (interruption for 6 m because hepatic dysfunction)	TCR 6.5 mg + PSL 15 mg for 3m
at onset of HZ				
WBC counts	4,600	NE	4,500	NE
Lym counts/mm ³	221		252	
Lym counts before HZ mean; range (months before HZ onset)/mm ³	362; 323–414 (2–9 m)	303; 344–339 (3–8 m)	590; 488–576 (1–5 m)	1,047 2 m before
Distributed dermatoms of rashes and vesicles	right C3 and 4	left L2	left L2 and 3	C4
Tx for HZ	Aciclovir drip	Famciclovir orally for 4 days but expanded vesicles and increased pain Aciclovir drip	Aciclovir drip	Famciclovir orally PSL tapered to 5 mg 4 m later
Concomitant medication at HZ onset	Ursodeoxy-cholic acid	none	Ursodeoxy-cholic acid, baclofene, tizanidine hydro-chloride	Famotidine

Two patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) and a patient with primary progressive MS treated by FTY showed rash and vesicles by varicella zoster virus (VZV). The characteristics of VZV infection are similar to that in a patient with centrally-located spinal cord lesion of one vertebral segment length but without anti-aquaporin 4 antibodies treated by fingolimod and prednisolone. Rate of VZV infection in 32 MS patients treated by FTY (40/1,000 patient-years) was statistically different from that in 45 patients with neuromyelitis optica related disorder treated by tacrolimus (6/1,000) ($P < 0.0001$, odds ratio: 6.90 by Fisher's exact test).

MS: multiple sclerosis, NMOsd: neuromyelitis optica spectrum disorders, BMI: body mass index, F: female, M: male, yo: years old, y: years, RR: relapsing-remitting, PP: primary progressive, OCB: oligoclonal IgG bands in the cerebrospinal fluid, m: months, TCR: tacrolimus, PSL: prednisolone, WBC: white blood cells, lym: lymphocytes, NE: not examined, Tx: treatment, C: cervical cord, L: lumbar cord, drip: intravenous drip infusion, FTY: fingolimod.

始4日後も皮疹が拡大したため、入院の上 aciclovir の点滴静注を1週間施行した。治療開始後、全例で速やかに皮疹は退色し、疼痛も軽減し、退院時には疼痛は消失した。なお、FTYは全例で入院した直後の4~5日間のみ内服を中止した。FTY以外にVZVの再活性化に関与するような併用薬剤はなかった。同時期にNMOsdなどの中枢神経系の急性炎症性疾患45例に対してプレドニゾロン(PSL)からTCRへ移行した患者群でのHZについても検討した。PSL 15 mgにTCR 6.5 mg併用開始した3ヶ月後にHZが発症した1例(1椎体だがcentrally-located spinal cord lesionが脊髄MRIで認められ、抗AQP4抗体陰性の脊髄炎例)が認められた。この患者では他のTCRへの移行例と同様に併用開始3ヶ月後からPSLを漸減し、HZ発症4ヶ月後にはPSL 5 mgにまで減量した。HZを呈した4例とも、FTYやTCR再開4~18ヶ月後も再発はない。また、既存の脊髄病変部位と皮疹との関係はなかった。

HZの発症リスクをpatient-yearsで表現すると、FTY投与自験32例の治療期間の合計は75.8年で、3例HZが発症した

ので3/75.8 (40/1,000)で、TCR投与中患者45例では1例のみだったので6/1,000で、2群間に有意な差が認められた($P < 0.0001$, オッズ比: 6.90 Fisherの正確確率検定による)。

考 察

FTY治験延長試験などの7,000例以上を対象とした欧米でのHZ発症リスクは11/1,000 patient-years³⁾であり、自験例に比し有意に低かった($P < 0.0001$, オッズ比: 3.75)。FTYの内服後最大血中濃度や半減期は白人と日本人とで差はなく、腸管から吸収後にリン酸化されてから活性型となるが、体重の影響も少なく、理由は不明である。本研究でのFTY投与例が少ないことに留意する必要である。

FTY治療例においてVZVが再活性化する詳細な機序は不明であるが、CD8陽性T細胞がウイルスの再活性化を抑制しており、CD8陽性のCD62L陽性細胞はCD4ほどではないが著減している¹⁾。FTY治療後に20%の患者で唾液中にVZVが

検出され、再活性化が示唆されており⁸⁾、FTY はリンパ球機能へ影響するのであろう。

今回、HZ を発症した 3 例中 2 例は FTY 投与期間が 2 年以上であり、長期投与でリスクが増加するか否かは今後の課題である。一般的には有害事象の頻度は市販後全例調査により明らかになるはずである。しかし、現状は登録漏れだけでなく、治験のように臨床開発モニター (Clinical Research Associate; CRA) など第 3 者による記載内容の確認はされず、診療録の確認は記載者任せであり、頻度は低くなりがちであることに留意するべきである。

関節リウマチの薬剤である tofacitinib では、アジア人での HZ 発症頻度が高いことが指摘されている⁹⁾。人種差の原因は不明で、リウマチの病態や薬剤の感受性の差異はあるかもしれない。VZV への監視機構が低下する可能性のある 50 歳以上の一般集団で特にアジアでの HZ リスクが高くはない¹⁰⁾が、FTY 投与に当たっては、欧米での HZ 発症リスク以上にアジア人では HZ の発症に留意するべきと思われる。

本研究は、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)) 神経免疫疾患のエビデンス班の援助を受けた。

※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) 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.

- 2) Francis G, Kappos L, O'Connor P, et al. Temporal profile of lymphocyte counts and relationship with infections with fingolimod therapy. *Mult Scler* 2014;20:471-480.
- 3) Arvin AM, Wolinsky JS, Kappos L, et al. Varicella-zoster virus infections in patients treated with fingolimod: risk assessment and consensus recommendations for management. *JAMA Neurol* 2015;72:31-39.
- 4) Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, et al. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-189.
- 5) Tanaka M, Tanaka K. Anti-MOG antibodies in adult patients with demyelinating disorders of the central nervous system. *J Neuroimmunol* 2014;270:98-99.
- 6) Tanaka M, Kinoshita M, Tanaka K. Corticosteroid and tacrolimus treatment in neuromyelitis optica related disorders. *Mult Scler* 2015;21:669.
- 7) Tanaka K, Tani T, Tanaka M, et al. Anti-aquaporin 4 antibody in selected Japanese multiple sclerosis patients with long spinal cord lesions. *Mult Scler* 2007;13:850-855.
- 8) Ricklin ME, Lorscheider J, Waschbisch A, et al. T-cell response against varicella-zoster virus in fingolimod-treated MS patients. *Neurology* 2013;81:174-181.
- 9) Winthrop KL, Yamanaka H, Valdez H, et al. Herpes zoster and tofacitinib therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:2675-2684.
- 10) Takao Y, Miyazaki Y, Okeda M, et al. Incidences of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Japanese adults aged 50 years and older from a community-based prospective cohort study: The SHEZ study. *J Epidemiol* 2015;25:617-625.

Abstract

The risk of varicella zoster virus infection in multiple sclerosis patients treated with fingolimod

Masami Tanaka, M.D., Ph.D., FAAN¹⁾

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

Fingolimod, a sphingosine-1-phosphate receptor modulator, inhibits the egress of CCR7-positive lymphocytes, including encephalitogenic lymphocytes, from lymph nodes and may sometimes cause lymphopenia. A recent study reported that varicella zoster virus reactivation occurred in the saliva of 20% of multiple sclerosis (MS) patients treated with fingolimod. I compared the risk of developing herpes zoster between 32 MS patients treated with fingolimod (FTY-MS) and 45 patients, including those with neuromyelitis optica spectrum disorder, horizontal hemianopsia without anti-aquaporin-4 antibodies, and myelitis with anti-myelin oligodendrocyte glycoprotein antibodies, treated with tacrolimus (TCR-NMO). The risk of developing herpes zoster in FTY-MS (40/1,000 patient-years) was significantly higher than that in TCR-NMO (6/1,000 patient-years) ($P < 0.0001$, odds ratio: 6.90). The incidence of herpes zoster of patients with rheumatoid arthritis treated with Tofacitinib in Asian countries has been shown to be higher than those of patients in the United States or European countries. It may be better to pay more attention to develop herpes zoster in Japanese MS patients treated with fingolimod.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2016;56:270-272)

Key words: multiple sclerosis, neuromyelitis optica, fingolimod, tacrolimus, varicella zoster virus