

妊娠及びフィンゴリモド中断を契機に再発を繰り返し、 原発性胆汁性胆管炎を合併した多発性硬化症の1例

筋 舜平¹⁾ 此枝 史恵¹⁾ 佐藤 秀樹^{1)*}

要旨：症例は37歳女性。25歳時発症の再発寛解型多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下MSと略記）で、29歳時にフィンゴリモドの内服を開始した後は再発なく経過していた。35歳時に妊娠が発覚し内服を中断したところ、妊娠中から再発を繰り返した。また、出産後に肝胆道系酵素上昇・好酸球増多を認め、抗ミトコンドリアM2抗体陽性から原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, 以下PBCと略記）と診断された。妊娠やフィンゴリモド中断を契機に病勢が悪化し、PBCを発症した点からはMSの病態に変化が生じたと推測された。インターフェロンβなどの疾患修飾薬やステロイドパルス療法を契機に自己免疫性肝炎・PBCを合併したとの報告は散見される。MS治療に際して留意すべき合併症と考えられた。

（臨床神経 2021;61:43-46）

Key words：多発性硬化症，原発性胆汁性胆管炎，妊娠，フィンゴリモド

はじめに

多発性硬化症（multiple sclerosis, 以下MSと略記）は中枢神経の脱髄疾患で、他の自己免疫疾患を稀ならず合併するが、原発性胆汁性胆管炎（primary biliary cholangitis, 以下PBCと略記）の合併は少ない。妊娠及びそれを契機とした治療薬の中断でMSの疾患活動性の亢進をきたし、併せてPBCを発症した1例を経験した。治療中に肝機能障害が出現した場合に、PBCは鑑別に挙げるべき疾患と考えられた。

症 例

患者：37歳。女性

主訴：右下肢しびれ

既往歴、家族歴：特記事項なし。

現病歴：25歳時に下肢の痺れ・霧視が出現し、近医にて再発寛解型MSと診断された。当初は再発を繰り返し、その都度ステロイドパルス療法を行われていたが、29歳時にフィンゴリモドを導入されてから全く再発なく経過した。しかし、35歳時に予期しない妊娠が分かり妊娠10週目ごろにフィンゴリモドは急遽中止となった。中止後の妊娠21週目に久しぶりに再発を生じて当院に紹介され受診した。症状は右下肢のしびれで、しびれは両下肢に広がり、軽度の歩行障害も加わっていた。当院初診時、血液検査では血算・一般生化学な

どは明らかな異常はなく、リウマトイド因子は73 IU/mlと上昇、抗核抗体は40倍未満であったが抗細胞質抗体は80倍、抗AQP4抗体は3.0 U/ml未満。HBs抗原・HCV抗体はいずれも陰性であった。髄液検査では細胞数は32/μlと単核球優位（96.9%）に上昇していた。ミエリン塩基性タンパクは正常で、IgG indexは1.38と高値で、等電点電気泳動法にてオリゴクローナルバンド陽性であった。頭部MRIでは側脳室周囲の白質にFLAIR及びT₂強調画像で高信号域が点在しており（Fig. 1A）、頸胸髄MRIでも3椎体を超えない長さのT₂強調画像高信号域を認めた（Fig. 1B）。以上から、再発寛解型MS及びその再発と診断した。入院にてステロイドパルス療法での治療が行われた。その後妊娠29週目にふたたび再発して治療を要したが、36歳2ヶ月で無事出産した。挙児希望を考慮して出産後はフマル酸ジメチルの内服を開始したが、その後も再発を繰り返した（Fig. 1C）。再発時の血液検査で肝胆道系酵素上昇・好酸球増多を指摘されたが、ステロイド加療後はMS寛解とともに両者の値は正常化した。フマル酸ジメチルを継続したところ肝胆道系酵素上昇・好酸球増多が再度見られ、薬剤性肝障害が疑われて同薬は中止された。中止にやや遅れて肝胆道系酵素上昇・好酸球増多はピークに達し、徐々に改善傾向となった。36歳8ヶ月・9ヶ月時にも再発してステロイドパルス療法が行われた（Fig. 1D）。短期間に再発を繰り返したため、計画妊娠とすることで以前安全に使用できていたフィンゴリモドの内服に変更したが、変更後にも

*Corresponding author: さいたま市立病院脳神経内科 [〒336-8522 埼玉県さいたま市緑区大字三室2460番地]

¹⁾ さいたま市立病院脳神経内科

(Received January 13, 2020; Accepted August 24, 2020; Published online in J-STAGE on December 15, 2020)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001412

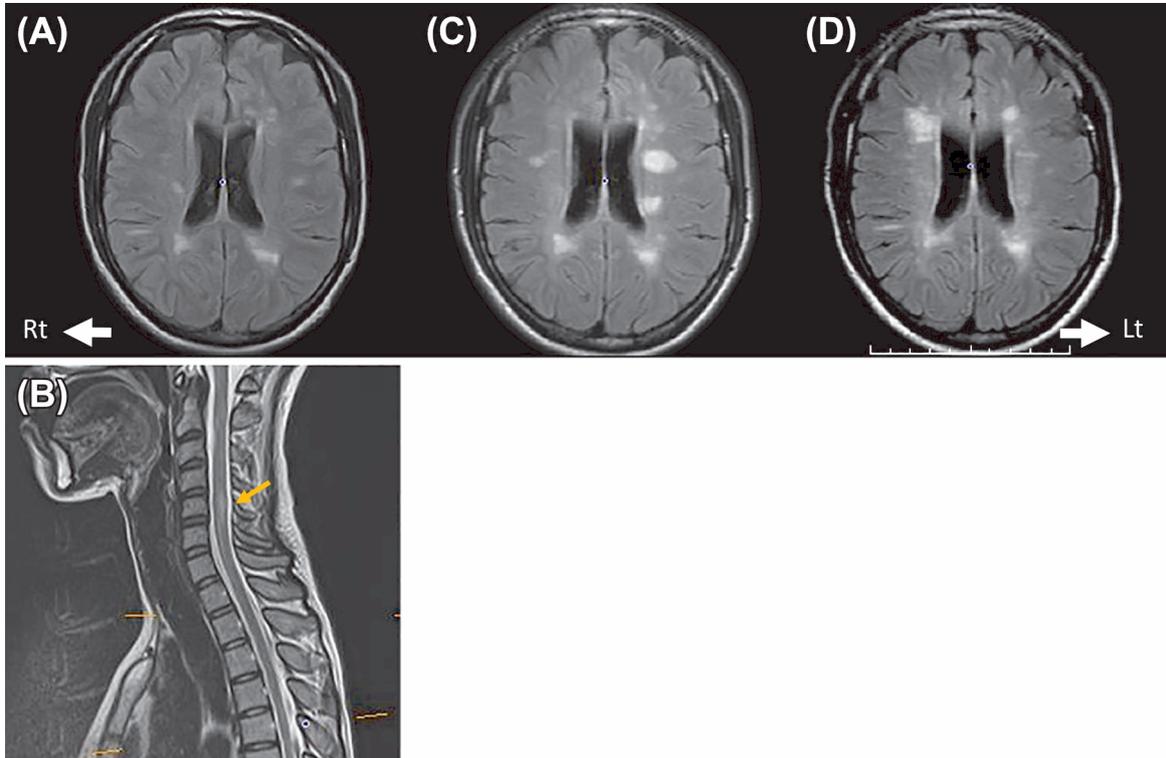


Fig. 1 MRI images of this case.

(A) shows a FLAIR image of the head and (B) shows a T_2 WI of the spine obtained when the patient was 35 years old. The cervical spinal lesion (arrow) is responsible for the patient's chief complaint. (C) shows a FLAIR image of the head obtained when the patient was 36 years and 3 months old, and (D) shows a FLAIR image obtained when the patient was 36 years and 8 months old. Multiple additional lesions have appeared adjacent to the ventricles.

肝胆道系酵素上昇・好酸球増多が再度出現した。経過中、抗細胞質抗体価上昇を認めていたため、抗ミトコンドリア M2 抗体を検査したところ陽性と判明し、PBC の合併と診断された。ウルソデオキシコール酸の内服開始によって肝胆道系酵素と好酸球の異常は改善した。肝胆道系酵素の上昇や好酸球の増多は PBC による異常で、ステロイド治療による治療効果で改善していたと判断された (Fig. 2)。

考 察

本例はフィンゴリモド内服にて長年に亘って MS の疾患活動性がコントロールされていたが、妊娠及びフィンゴリモドの中止によって、活動性が亢進して再発を繰り返すようになった。その後、フマル酸ジメチルやフィンゴリモドの疾患修飾薬 (disease modifying drug, 以下 DMD と略記) の使用に伴い肝機能障害・好酸球増多が顕在化した。肝機能障害や好酸球増多は DMD 中断で改善しているように見え、当初は薬剤性肝障害が疑われた。しかし、経過を再検討すると MS の再発に対するステロイド治療が同時にこれらの異常値に対しても有効であったようで、ミトコンドリア M2 抗体陽性の結果と併せて、最終的に PBC の合併と診断した。

PBC は肝内胆管の進行性の破壊を特徴とし、自己免疫性

肝炎 (autoimmune hepatitis, 以下 AIH と略記) とともに自己免疫性肝障害の原因疾患とされている。PBC では肝胆道系酵素上昇に加えて、好酸球増多をきたすことが多い。MS 患者における PBC 発症率についての包括的な報告は検索し得る限りではなかったが、未治療の MS 患者における AIH の発症率は 0.17% と過去に報告され、これは健常人に比較すると 10 倍近い値である¹⁾。ところで、DMD の使用によって自己免疫性肝障害が増加するという報告が多くはないが存在する。本症例で使用されていたフィンゴリモドによって PBC を呈したとの報告も存在する²⁾。一方、本症例では使用歴はないが、インターフェロン β の使用によって AIH や PBC が誘発されたとの報告や、グラチラマー酢酸塩の使用によって AIH を発症したとの報告がある^{3)~5)}。また、MS 急性期治療としてステロイドパルス療法が行われることが多いが、Nociti らは MS でのステロイドパルス療法治療実施 175 例で、重篤な肝障害をきたした 20 例のうち 3 例は AIH が原因であったと報告している⁶⁾。上記報告を踏まえると、再発予防薬としての DMD 使用のみならず急性期治療としてのステロイドパルス療法によっても AIH や PBC が惹起される可能性が考えられる。

MS は妊娠期間中に発症・再発率は低下し、逆に産褥期には増加すると報告されている⁷⁾。これは妊娠期間中に免疫寛

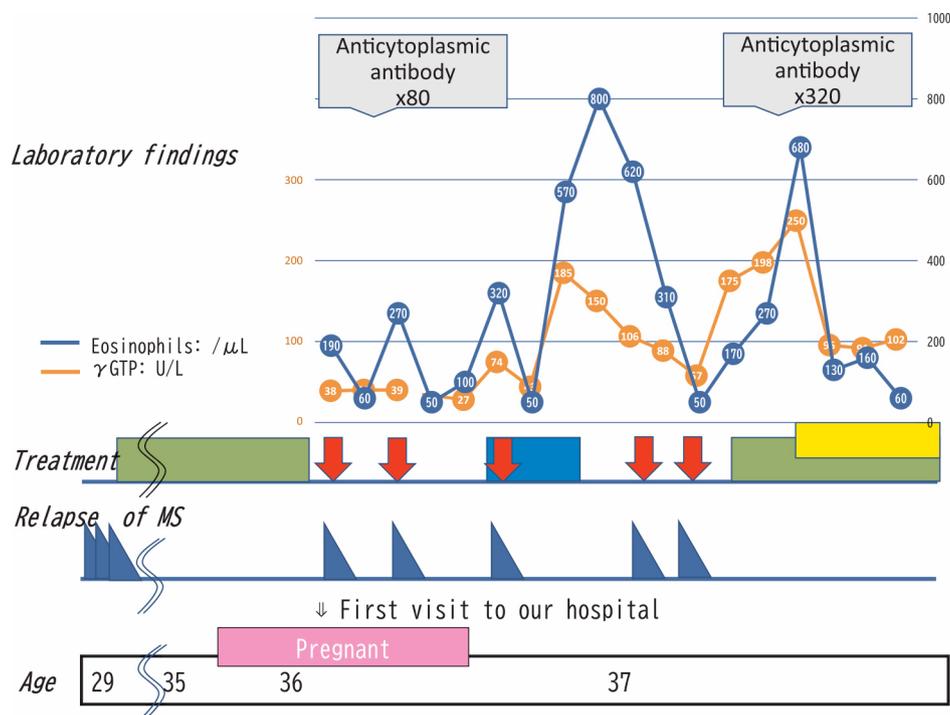


Fig. 2 Clinical course of the case.

In the upper row, the changes of the serum γ GTP level and peripheral blood eosinophil count are described. The middle row shows the treatment progress; the green band indicates the periods of treatment with fingolimod, the blue band indicates the period of treatment with dimethyl fumarate, the red arrow indicates steroid pulse therapy, and the yellow band indicates the treatment period with ursodeoxycholic acid. The last row depicts the course of the multiple sclerosis (MS). Changes in the serum levels of γ GTP and peripheral blood eosinophil count were observed, as shown, in response to the disease modifying drug (DMD) therapy and steroid pulse therapy.

容が成立し自己免疫の活動性が低下するためと考えられている。逆に産褥期においては出産による急激な免疫寛容の破綻によって疾患活動性が亢進し、再発が増加するとされており、いずれもMSの自己免疫機序を裏付ける疫学的特徴である。本症例では、29歳時より35歳まで継続して疾患活動をコントロールしていたフィンゴリモドの中止で、疫学上低下するとされる妊娠期間中にもかかわらず再発を繰り返した。

本例では、妊娠や出産という免疫状態の変動と、フィンゴリモドの中止によって、疾患活動性の亢進がみられた。この経過の中でPBCが顕在化してきた。MSにかかわるリンパ球などの異常に何らかの変化が生じたためではないかと想像されたが、その機序等を示唆する報告は皆無であり、今後の検討が必要と思われた。

結 語

出産後のMS治療中にPBCを発症した1例を経験した。出産やDMDの使用・中止がMSの病勢やPBC発症に関与していた可能性が考えられた。しかし、MS治療中にPBCを発症した報告は少なく、その機序についてもはっきりしない。妊娠というイベントではそれ自体で免疫学的変化が起こるのに加えて、DMDの急な中止により抑制されていた疾患活動

性が復活することもあり得る。このような変化がPBC等の他の自己免疫性疾患を併発する契機となり得ることも想起される。とくに若年女性のMS患者のフォローにあたっては留意すべきと考えられた。

本報告の要旨は、第230回日本神経学会関東・甲信越地方会で発表し、会長推薦演題に選ばれた。

※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) European Association for the Study of Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015;63: 971-1004.
- 2) Marrone A, Signoriello E, Gennaro A, et al. Epstein Barr virus infection reactivation as a possible trigger of primary biliary cirrhosis-like syndrome in a patient with multiple sclerosis in the course of fingolimod treatment. Infez Med 2014;22:331-336.
- 3) Kowalec K, Yoshida EM, Trabousee A, et al. Suspected autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis unmasked by interferon-beta in a multiple sclerosis patient. Mult Scler Relat Disord 2013;2:57-59.
- 4) Oliveira MM, Pires J, Saudade RJ. Association of autoimmune hepatitis and multiple sclerosis: a coincidence? Galicia Clinica

2015;76:124-126.

- 5) Cacao G, Santos E, Silva AM. Concurrent autoimmune hepatitis in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2018;24:350-353.
- 6) Nociti V, Biolato M, De Fino C, et al. Liver injury after pulsed methylprednisolone therapy in multiple sclerosis patients. *Brain and Behavior* 2018;8:e00968.
- 7) Brick K, Ford C, Smeltzer S, et al. The clinical course of multiple sclerosis during pregnancy and the puerperium. *Arch Neurol* 1990;47:738-742.

Abstract

A patient with relapsing-remitting multiple sclerosis who relapsed frequently and developed primary biliary cholangitis after pregnancy and discontinuation of fingolimod

Shumpei Azami, M.D.¹⁾, Fumie Konoeda, M.D., Ph.D.¹⁾ and Hideki Sato, M.D.¹⁾,

¹⁾ Department of Neurology, Saitama City Hospital

We present the case of a 37-year-old woman who was diagnosed as having relapsing-remitting multiple sclerosis (MS) when she was 25 years old. She remained relapse-free after she was started on treatment with oral fingolimod. However, at the age of 35, when she became pregnant, fingolimod was discontinued, and she began to suffer from frequent relapses. Following her delivery, she was started on treatment with dimethyl fumarate. Subsequently, with elevation of the serum levels of hepatobiliary enzymes and peripheral blood eosinophil count, possibly caused by dimethyl fumarate, her treatment was switched back to fingolimod. However, the elevation of the serum hepatobiliary enzyme levels and peripheral blood eosinophil count persisted. A serological test for autoantibodies revealed the diagnosis of primary biliary cholangitis (PBC). Pregnancy or discontinuation of fingolimod could have influenced the immune status of the patient and worsened the state of MS. There are some reports of autoimmune hepatic diseases, including PBC, being caused by disease modifying drug (DMD), like interferon- β or even steroid pulse therapy, although the underlying mechanisms remain unknown. This risk should be borne in mind when treating patients with MS, especially younger women, with DMD.

(*Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol)* 2021;61:43-46)

Key words: multiple sclerosis, primary biliary cholangitis, pregnancy, fingolimod
