

| | |
|---------|---|
| 氏名・(本籍) | 華園 晃 (青森県) |
| 専攻分野の名称 | 博士(医学) |
| 学位記番号 | 医博乙第615号 |
| 学位授与の日付 | 令和3年3月22日 |
| 学位授与の要件 | 学位規則第4条第2項該当 |
| 研究科・専攻 | 医学系研究科医学専攻 |
| 学位論文題名 | Hidden relationship between fingolimod and bleeding: possible novel management of fingolimod-associated lymphopenia (フィンゴリモドと出血の間の隠れた関連性：フィンゴリモド関連リンパ球減少症に対する新たな管理法の可能性) |
| 論文審査委員 | (主査) 板東 良雄 教授 (副査) 河谷 正仁 教授 高橋 直人 教授 |

学 位 論 文 内 容 要 旨

Hidden relationship between fingolimod and bleeding: possible novel management of fingolimod-associated lymphopenia

(フィンゴリモドと出血の間の隠れた関連性：フィンゴリモド関連リンパ球減少症に対する新たな管理法の可能性)

申請者氏名 華園 晃

研 究 目 的

中枢神経に時間的・空間的に多発性の脱髄を生じる、多発性硬化症の疾患修飾薬であるフィンゴリモドは、スフィンゴシン-1 リン酸 (S1P) 受容体の機能的拮抗薬で、末梢血リンパ球数の減少は、治療継続の阻害因子となる。本薬剤によりリンパ球は二次リンパ組織に貯留し、末梢血への遊走を阻害されるため、理論上、薬剤使用中に重篤な出血が発生した場合、喪失したリンパ球を即座に補うことができず、リンパ球減少が増強される。また、フィンゴリモドの大部分は赤血球に分布すること、血清 S1P 濃度の主な調節因子が赤血球であることから、出血は赤血球を介し、フィンゴリモドの代謝のみならず、多発性硬化症の病勢にも影響を及ぼす可能性がある。しかし、多発性硬化症において、フィンゴリモド投与下における出血とリンパ球減少症の關係に着目した研究はなかった。本報告は、当院のフィンゴリモド投与患者全 14 例において、出血とリンパ球減少症との相関を明らかにすることを目的とした。

研 究 方 法

第一に、フィンゴリモド関連リンパ球減少症と子宮筋腫による出血との相関關係を示した症例 1 を提示した。この相関關係について、折れ線グラフ、散布図、相関係数を示し、相関係数について有意性の検定を行った。また、臨床的に筋腫治療によってフィンゴリモド関連リンパ減少症が予防されることを示した。第二に、この観察が他の患者にも当てはまるかどうかを明らかにするため、2011 年 11 月から 2019 年 1 月までに当院でフィンゴリモドを服用していた他の 13 例すべての患者の末梢血リンパ球数と血清ヘモグロビン値の両者の相関を、折れ線グラフで検討し、フィンゴリモド投与後に視覚的な相関が認められた患者について、散布図を描き、相関係数を算出し、これらの相関が有意なものかを検定した。第三に、症例 1 を含む相関群と非相関群における患者背景と、検査データの要約(血清ヘモグロビン値、末梢血リンパ球数)、重度リンパ球減少症の頻度を示した。患者数が少なく、デザインされた患者集団ではないため、2 群間での統計学的比較は行わなかった。

末梢血リンパ球数と血清ヘモグロビン値は正規分布とみなし、ピアソンの相関係数 (r) を

用いて相関を評価した。すべての P 値は両側性、0.05 以下を統計的に有意であると考えた。すべての統計解析は、EZR ソフトウェア (バージョン 1.40) を用いて行った。

研 究 成 績

症例 1 においてフィンゴリモド投与後に血清ヘモグロビン値と末梢血リンパ球数は折れ線グラフ、散布図で正の相関を示し、子宮筋腫摘出によりリンパ球減少症を抑制できることが示された。また相関係数も統計的に有意であった(相関係数 r=0.586、P 値=0.0000000507、95%信頼区間 =0.412-0.719)。次に、当院でフィンゴリモドが投与された他の 13 例のうち 3 例の折れ線グラフで視覚的に相関が確認され、これらの相関係数も統計的に有意であった(症例 2 相関係数 r=0.62、P 値=0.0123、95%信頼区間 =0.289-0.819、症例 3 相関係数 r=0.270、P 値=0.225、95%信頼区間 =-0.171-0.621、症例 4 相関係数 r=0.595、P 値=0.00718、95%信頼区間 =0.193-0.826)。血清ヘモグロビン値と末梢血リンパ球数の相関群 (n=4) と非相関群 (n=10) の臨床背景を検討したところ、相関群はすべて過多月経を伴う女性であり、出血の原因として、婦人科系疾患の存在が示された。また、検査データにおいては、相関群で血清ヘモグロビン値、末梢血リンパ球数いずれも変動幅(個人の最大値と最低値の差)がより大きく、重度リンパ球減少症 (200cells/ μ L 未満) の頻度もより高かった。この結果はフィンゴリモド投与中において、出血の程度に応じてリンパ球減少症が増強されるという我々の仮説を支持した。

結 論

フィンゴリモドは、特に出血が活発な条件のもと、当施設 14 例中 4 例で血清ヘモグロビン値と末梢血リンパ球数との間に正の相関をもたらした。また、この相関は、症例 1 のように子宮筋腫摘出術等で活動性出血の管理によって、フィンゴリモド関連リンパ球減少症を予防できる可能性を示唆した。多発性硬化症は女性の罹患頻度が高い疾患であり、特に閉経前で婦人科系の出血を合併しやすい患者への投与において注意すべき問題を明らかにした。

学位（博士一乙）論文審査結果の要旨

主 査：板東 良雄

申請者：華園 晃

論文題名：Hidden relationship between fingolimod and bleeding: possible novel management of fingolimod-associated lymphopenia
フィンゴリモドと出血の隠れた関連性：フィンゴリモド関連リンパ球減少症に対する新たな管理法の可能性

要旨

多発性硬化症(Multiple sclerosis: MS)は中枢疾患における慢性炎症性脱髄疾患であり、末梢から中枢神経組織内への免疫系細胞の浸潤によって脱髄および軸索変性を主病変とした様々な神経症状を呈する。MSの疾患修飾薬であるフィンゴリモドはスフィンゴシン-1 リン酸(S1P)受容体の機能的拮抗薬であり、フィンゴリモドは末梢血リンパ球を2次リンパ組織に貯留させ、末梢血への遊走を阻害することによってMSの再発を抑制すると考えられている。しかしながら、フィンゴリモド投与下における末梢血リンパ球の減少は治療継続の阻害因子となることが知られている。そのため、治療を継続する上で末梢血リンパ球の誘発因子の探索とリンパ球減少症の発症機序の解明が極めて重要と考えられている。著者の研究は、論文内容要旨に示すように、MS患者におけるフィンゴリモド投与下における出血におけるリンパ球減少症に婦人科系疾患の存在が隠れている可能性を見出し、出血とリンパ球減少症との関連性を明らかにすることを目的として、患者の臨床データを用いて検討したものである。本論文の斬新さ、重要性、実験方法の正確性、表現の明瞭さは以下の通りである。

1) 斬新さ

MS患者に対するフィンゴリモドを用いた治療において、末梢血リンパ球減少症による治

療継続中断や治療法の変更は解決すべき臨床的課題であるが、これまで誘発因子ならびにリンパ球減少のメカニズムは明らかにされていない。本研究の斬新さは、MSが20-30代の女性の罹患頻度が高い疾患であることに着目し、①活動性出血がフィンゴリモド投与下のリンパ球減少の誘発因子になる、②血清ヘモグロビン値と末梢血リンパ球数との間に正の相関があることを初めて明らかにしたことにある。

2) 重要性

フィンゴリモド投与においては血清ヘモグロビン値を定期的にモニターすることによってリンパ球減少症に対する管理も行うことができるという新しい管理法の可能性を示したことは临床上重要であると言える。特に、MSは女性の罹患頻度が高い疾患であり、婦人科系の出血を合併しやすい患者への投与において注意すべき問題を明らかにしたことは、今後のMS治療法ならびに予防法を考える上で有益な情報を提供するものである。

3) 研究方法の正確性

本研究で用いた症例数は14例と限界はあるが、検査データ（血清ヘモグロビン値および末梢リンパ球数等）を患者ごとに詳細かつ緻密に検討している。また、客観的かつ的確な評価法による検討を行い、性差や婦人科系疾患の有無による差を見出している。さらに、統計学的検討も加えており、正確性があると考えられる。

4) 表現の明瞭さ

これまでの問題点の解決、すなわちフィンゴリモド投与下で見られるリンパ球減少症の誘発因子としてこれまで誰も気づくことのなかった婦人科系疾患の関与の可能性を見出し、フィンゴリモドと出血の間に隠れた関連性を明らかにするための研究目的、方法、実験結果、考察を簡潔かつ明瞭に記載していると考えられる。

以上のことから、本論文は学位を授与するに十分値する研究と判定された。