

人口動態統計に基づくわが国の進行性多巣性白質脳症の疫学像 — 本邦で発病したフィンゴリモド関連 PML の検討も含めた報告 —

研究分担者：阿江竜介	自治医科大学地域医療学センター公衆衛生学部門
研究代表者：山田正仁	金沢大学医薬保健研究域医学系脳老化・神経病態学(神経内科学)
研究分担者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究分担者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究分担者：原 由紀子	東京医科大学医師・学生・研究者支援センター 人体病理学分野
研究分担者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究分担者：鈴木忠樹	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：三條伸夫	東京医科歯科大学大学院医歯薬学総合研究科脳神経病態学（神経内科学）
研究協力者：高橋健太	国立感染症研究所感染病理部第四室
研究協力者：岸田修二	柏水会初石病院神経内科
研究協力者：澤 洋文	北海道大学人獣共通感染症リサーチセンター分子病態・診断部門
研究協力者：長嶋和郎	北海道大学大学院医学研究科腫瘍病理学分野
研究協力者：奴久妻聡一	神戸市環境保健研究所感染症部
研究協力者：原田雅史	徳島大学大学院医歯薬学研究部放射線医学分野
研究協力者：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：野村恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
研究協力者：高橋和也	国立病院機構医王病院神経内科

研究要旨 政府統計データのうち、本邦において進行性多巣性白質脳症（PML）を原死因として死亡したすべての患者の基本情報を統計法 33 条に基づいて申請・入手し（人口動態統計小票データ）、記述統計を行った。1979 年（最古）から 2014 年（最新）までの間に PML を原死因とする死亡者の総数は 184 例であった。男が 6 割を占め、死亡時の平均年齢と中央値はともに 58 歳であった（最小 22 歳、最大 87 歳）。50-60 歳代が全体の約半数を占めた。死亡者数および死亡率は年々状況傾向にあり、直近（2010-2014 年）の死亡率は 0.93（人口 1,000 万あたりに年間）であった。近年の MRI による診断技術や JC ウィルス量の測定技術の進歩はめざましく、このことが PML の適切な診断（＝患者数の増加）に影響していることが推察できた。

また近年、きわめて稀ではあるがフィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者が PML を発病する例が国内外で報告されているが、諸外国と比較して本邦ではフィンゴリモドに起因した PML の発病頻度が高い可能性が指摘されている。このことに関して、統計学的手法（ポアソン分布）を用いて本邦と諸外国との発病頻度を比較・検討した。その結果、現段階において、本邦では諸外国と比較してフィンゴリモドに起因する PML の発病頻度が有意に高いことが示された。フィンゴリモド治療に起因する PML 患者に関して、今後も国内外の発病動向を注視する必要がある。

A. 研究目的

進行性多巣性白質脳症（Progressive multifocal leukoencephalopathy; PML）は、わが国では 1,000 万人に 1 人が発病する非常に稀な脱髄性疾患である¹⁾。PML の特徴は次の 5 点に集約できる。

- 1) 免疫不全者に発病する（健常者は発病しない）。
- 2) 脳内での JC ウィルスの増殖（再活性化）を原因とする。
- 3) 白質に多発性・進行性の脱髄病巣が出現し、

片麻痺・四肢麻痺・認知機能障害・失語などの多彩な神経症状が出現する。

- 4) 進行が早く、数ヶ月で無動無言に至る
- 5) 現状では有効な治療方法がない。

HIV感染によるAIDSを背景としてPMLを発病する例が比較的多く見られるが、最近では免疫抑制薬の副作用としてPMLを発病する例が蓄積されつつある。

フィンゴリモドは多発性硬化症の再発予防に対して治療効果を有する免疫抑制薬である。フィンゴリモドはリンパ球表面にあるスフィンゴシン 1-リン酸受容体に対して抑制的に作用し（アンタゴニスト）、リンパ節から末梢血へのリンパ球移出を減少させる。この作用機序により、多発性硬化症の末梢血リンパ球に含まれる自己反応性T細胞の中樞神経系への浸潤を抑制し、ミエリンの脱髄を抑制する。きわめて稀ではあるが、近年、フィンゴリモドで治療中の多発性硬化症患者がPMLを発病する例が国内外で報告されている²⁻⁵⁾。

現段階（2016年11月時点）で、諸外国では推計16万人のフィンゴリモド治療患者に対し9例のPML発病者が報告されている。一方、本邦では、推計5千人のフィンゴリモド治療患者に対し3例の報告がある。この現状より、諸外国と比較して本邦ではフィンゴリモドに起因したPMLの発病頻度が高い可能性が指摘されている。

本研究報告は次の2つのテーマに大別して報告する。

- 1) 本邦でPMLを原死因として死亡したすべての患者に関する基本的な情報を入手し、記述疫学的手法を用いて分析する
- 2) 本邦で発病したフィンゴリモド治療に起因するPML患者の発病頻度について、統計学的手法を用いて諸外国との比較・検討を行う

前者の目的は、人口動態統計データを用いて本邦のPMLの疫学像を明らかにすることにある。一方で後者の目的は、本邦で発病したフィンゴリモド関連PMLの頻度を国際的に比較することにある。

B. 研究方法 (情報源)

統計法 33 条に基づく申請により、人口動態統計小票のデータを入手した。1979 年（昭和 54 年：最古）から 1994 年（平成 6 年）までは第 9 回国際疾病分類（ICD-9）の原死因符号が 046.3（進行性多巣性白質脳症）の情報を入手し、1995 年（平成 7 年）以降は直近の 2014 年（平成 26 年：最新）まで、第 10 回国際疾病分類（ICD-9）の原死因符号が A81.2（進行性多巣性白質脳症）の情報を入手した。入手した具体的な情報は、性別および死亡時の年齢である。これらの情報をもとに、本邦で PML を原死因として死亡したすべての患者の記述統計を行った。

一方で、フィンゴリモド関連 PML の分析に関しては、国内外でフィンゴリモドを製造・販売する製薬会社に対して、1) 国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数（推計）および、2) 国内外においてフィンゴリモド治療中に生じた PML（重大な副作用に該当）の発病者数に関する情報提供を依頼した。

(分析方法)

人口動態統計データについては、性別、年齢、経年的変化について記述した。さらに、人口動態統計で用いられる各年の総人口を用いて死亡率（人口 1,000 万人対年間）を算出した。

一方で、フィンゴリモド関連 PML の分析に関しては、PML 発病者数をフィンゴリモド治療患者の総数で除した値を「PML 発病率」と定義し、まず、諸外国での PML 発病率を算出した。次に、諸外国と本邦の PML 発病率が等しいという仮定のもと、諸外国の PML 発病率を本邦のフィンゴリモド治療者数に乗じて、「本邦における PML 期待発病数」を算出した。得られた値を平均（ ν ）とし、ポアソン分布に準じて発病数が 0 人、1 人、2 人、3 人、4 人となる確率分布をそれぞれ算出した（有意水準=1%）。

(倫理面への配慮)

本研究は特定患者から得られた情報を扱わず、政府統計に基づく死亡者の部分的な情報と製薬会社から情報提供された発病者の報告数のみを分析する手法を用いているため、倫理的な配慮は必要としない。

C. 研究結果

(人口動態統計データの分析結果)

1979年から直近の2014年までの間にPML（原死因）で死亡した患者の総数は184例であった。

図1に男女比を示す。男が6割程度を占めた。

図2に死亡時の年齢を示す。平均年齢および中央値はともに58歳であった。最年少は22歳であり、最年長は87歳であった。

図3に死亡時の年齢を年齢層別に表現する。50～60歳代が全体の約半数を占め、40歳以下と70歳以上はほぼ均等に分布していた。

図4に死亡者の年次推移を示す。死亡者数が全体的に少数であったため、5年区切りに死亡者数を合計して表現した。1979-1985年において13例の死亡者（最小）が確認されたが、その後は徐々に増加し、直近の2011-2014年では47例（最大）が確認された。

図5に全体（184例）の死亡率の経時変化を示す。死亡率も同様に5年区切りにして表現した。直近の2011-2014年において死亡率は0.93であり、PMLは人口1,000万あたりに年間1人死亡することが示された。死亡率は年々上昇傾向にあることが確認できた。

図6に死亡率を年齢層別に分けて表現する。49歳以下の若年層では死亡率がほぼ横ばいであったのに対して、50歳以上の年齢層では年々上昇傾向にあることが示された。

(フィンゴリモド関連PMLの検討)

国内外でフィンゴリモドが処方されている患者の総数（推計）およびフィンゴリモドに起因するPMLの発病者数を表1に示す。2016年11月1日の時点において、諸外国では16万例のフィンゴリモド治療患者に対して9例のPML発病者が確認された。一方で本邦では、5,175例の治療患者に対して3例のPML発病者が確認された。

諸外国のPML発病率は0.000056（9/16万）であり、本邦でも諸外国と同様の頻度でPMLを発病すると仮定した「PML期待発病数」は、5,175例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.29例となった。この値を平均（ ν ）として、ポアソン分布に準じた本邦におけるPML発病率の分布を表2に示す。

ポアソン分布に準じた本邦のPML発病率は、0人（発病率=0.74）、1人（発病率=0.22）、2人

（発病率=0.03）、3人（発病率<0.01）であり、本邦で3人以上PMLが発病する確率は1%にも満たなかった（ $p<0.01$ ）。このことから、現段階では本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病頻度（3例）は諸外国と比較して統計学的に有意に高いことが示された。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を15万人と少なめに見積もった場合でも同様に統計学的有意差が認められた。

D. 考察

PMLは致死的な疾患であり、発病から死亡までの期間が短いため、罹患率と死亡率はほぼ等しいと仮定できる。本研究より、わが国におけるPMLの死亡率（=罹患率）は人口1,000万人あたり年間1人であることが明らかとなり、過去の知見¹⁾とほぼ等しいことが示された。

PMLは免疫不全者に発病する特性があることから、たとえばAIDS患者がPMLを発病するケースは少なくない。この場合、人口動態統計における原死因はPMLではなくAIDSとして集計されることになる。このことから、人口動態統計データを用いた分析ではAIDSに合併して発病したPMLの患者数が除外されていることが推察できる。したがって、PMLの発病者は本研究で示した総数よりも多くなることが推察できる。

患者数および死亡率が年々上昇している背景には、近年の診断技術の進歩が影響していると考えられる。MRIによる診断技術のほか、髄液中のJCウィルス量の測定技術の向上は近年きわめてめざましい。これまでは診断が困難であったPML患者が近年では適切に診断されるようになってきたことが患者数の増加に大きく影響していると推察できる。

一方で、本邦におけるフィンゴリモド関連PMLの発病が諸外国と比較して有意に頻度が高いことが示された。フィンゴリモドに起因してPMLを発病する確率（発病率）はきわめて低く、かつそれが偶然に発生し、互いに独立した事象であるため、その発病率はポアソン分布に従うと仮定できる。そのため本研究ではポアソン分布に準じた本邦でのフィンゴリモドに起因するPMLの発病率を算出した。現段階において確認されている3例は諸外国と比較して

頻度が有意に高いことが示された。

諸外国では、フィンゴリモドに起因する PML の発病にナタリズマブ治療が先行していた症例（ナタリズマブからフィンゴリモドに治療薬を変更した例）の報告が多い²⁻⁵⁾。本邦で報告された 3 例に関しては、いまだ詳細な症例報告がなされておらず、発病の経緯は不明である。今後の症例報告が期待される。

本邦が諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML の発病頻度が高い理由を特定するためには、今後も本邦で発病する PML 患者の動向を注視していく必要がある。特に、フィンゴリモドによる治療が施行されている多発性硬化症の患者ではきわめて慎重な病状観察がなされるべきであろう。さらに、神経内科医が PML の発病を早い段階で疑い、迅速に特異的検査を実施できるような仕組みを作ることにも重要である。そのためにも、本邦で PML の発病を的確に察知できるサーベイランスシステムの構築が必要である。サーベイランスにより蓄積された PML の患者情報を詳細に分析し、新たなガイドラインの策定に寄与できるような知見の発信が期待される。

E. 結論

人口動態統計データを用いて本邦の PML の疫学像を明らかにした。

さらに、現段階において本邦では諸外国と比較してフィンゴリモド治療に起因する PML 発病頻度が有意に高いことが示された。

[参考文献]

- 1) 難病情報センター：進行性多巣性白質脳症
URL: <http://www.nanbyou.or.jp/entry/278>
(2017年2月23日アクセス可能))
- 2) Maillart E, Louapre C, Lubetzki C, Papeix C. Fingolimod to treat severe multiple sclerosis after natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy: a valid option? *Mult Scler.* 20: 505-509, 2014.

3) Calic Z, Cappelen-Smith C, Hodgkinson SJ, et al. treatment of progressive multifocal leukoencephalopathy-immune reconstitution inflammatory syndrome with intravenous immunoglobulin in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod after discontinuation of natalizumab. *J Clin Neurosci* 22:598-600, 2015.

4) Peureaux D, Pignolet B, Biotti D, et al. Fingolimod treatment after natalizumab-related progressive multifocal leukoencephalopathy: three new cases. *Mult Scler* 21:671-672, 2015.

5) Carruthers RL, Berger J. Progressive multifocal leukoencephalopathy and JC Virus-related disease in modern neurology practice. *Mult Scler Relat Disord* 3:419-430, 2014.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

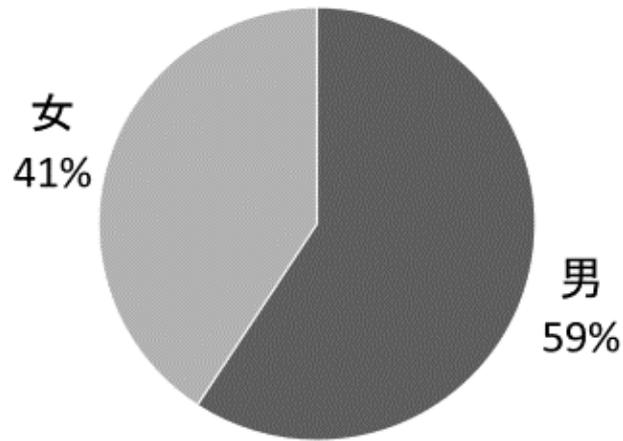
2. 実用新案登録

なし

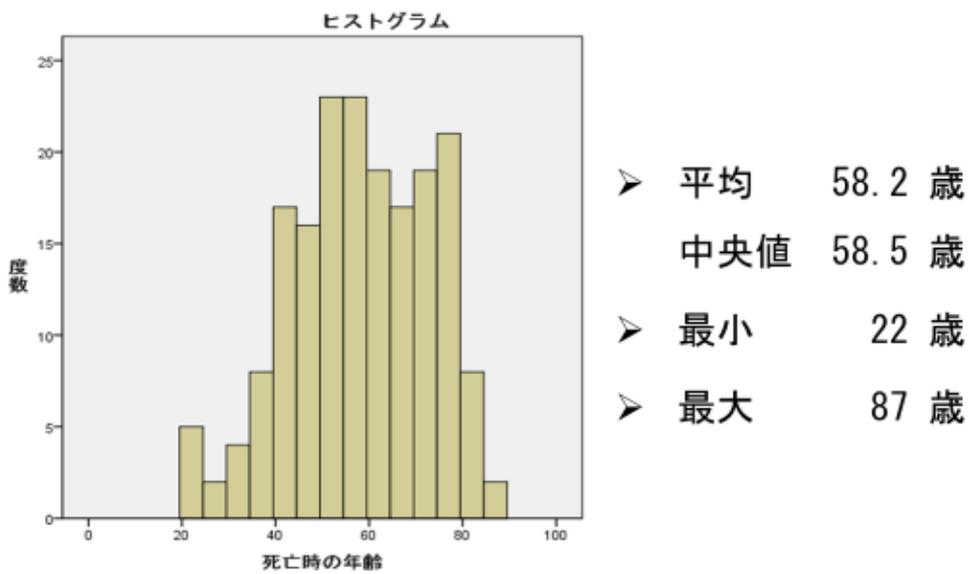
3. その他

なし

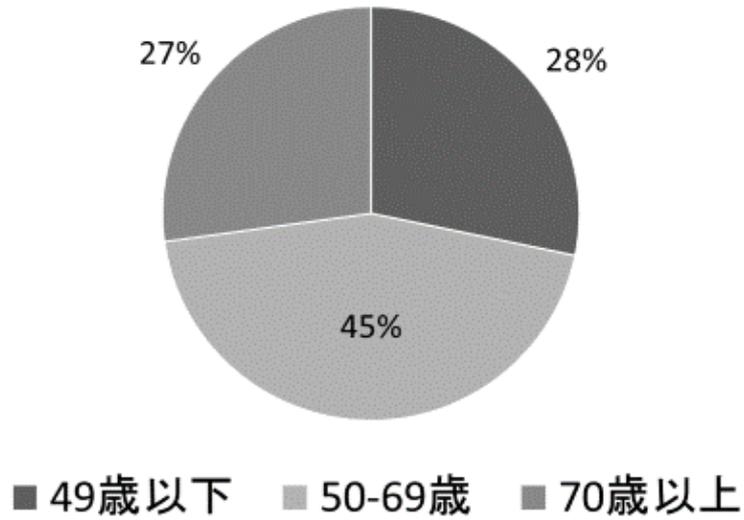
【図 1】 男女比 (N=184)



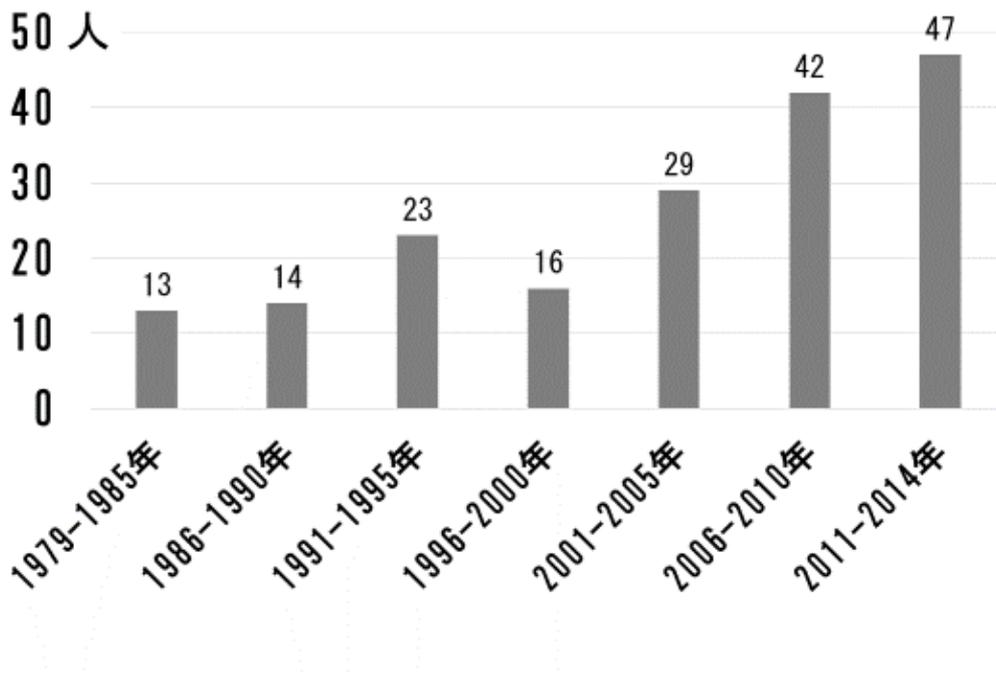
【図 2】 死亡時の年齢 (N=184)



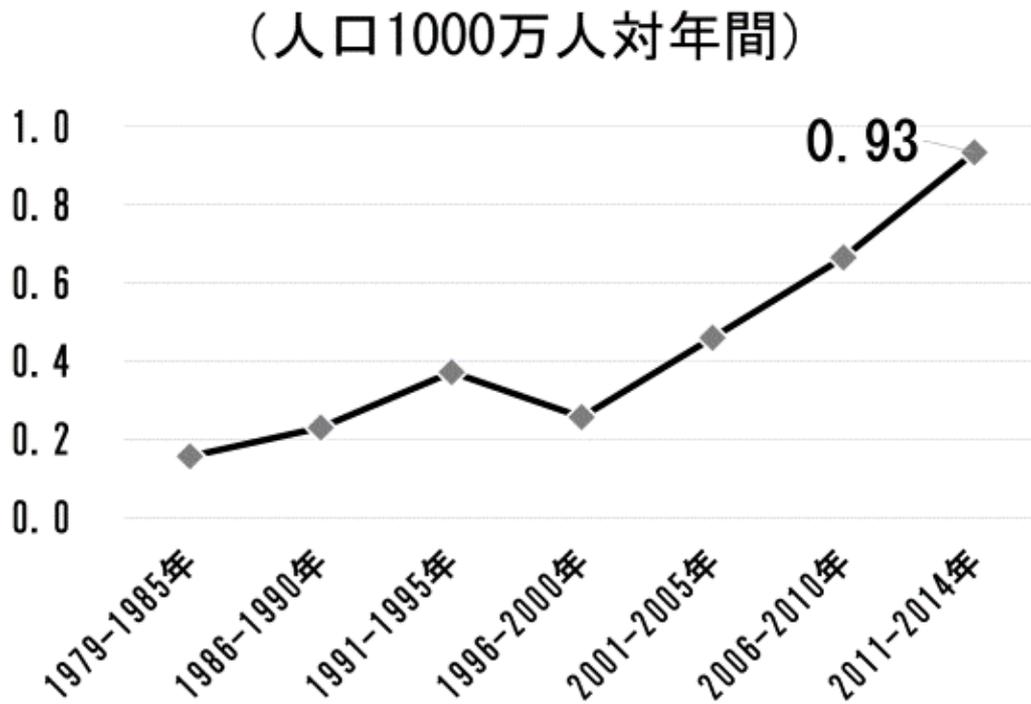
【図 3】 死亡時の年齢：年齢層別（N=184）



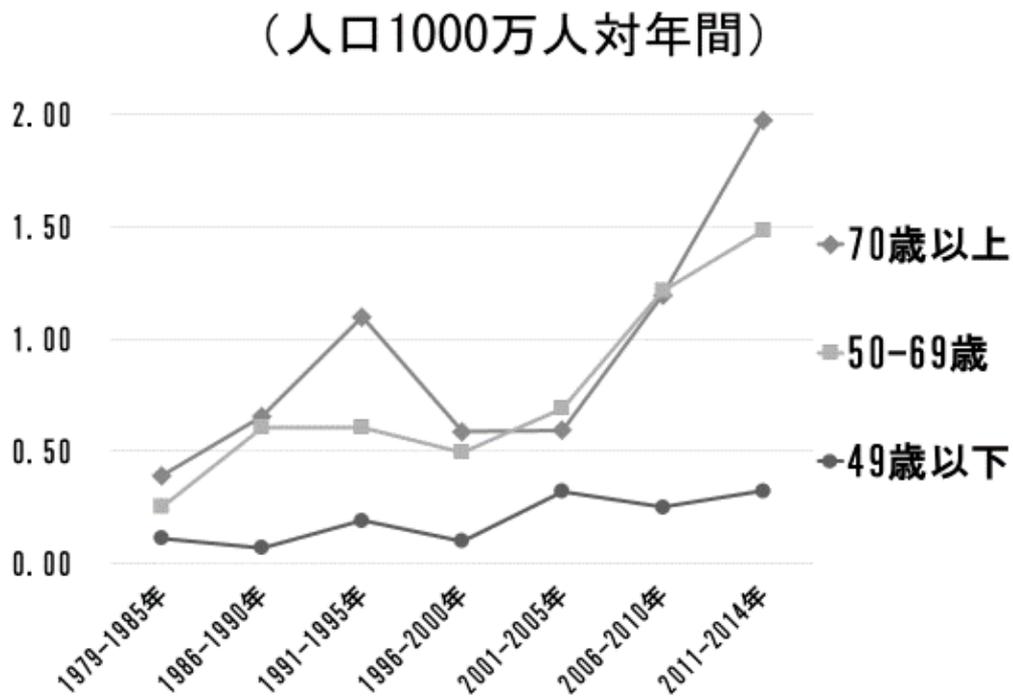
【図 4】 死亡者数の年次推移（N=184）



【図 5】 死亡率：全体 (N=184)



【図 6】 死亡率：年齢層別 (N=184)



【表 1】 フィンゴリモドに起因する PML の発病状況

	処方件数	PML 発病件数
諸外国	160,000 例	9 例
日 本	5,175 例	2 例

(2016 年 11 月時点)

【表 2】 ポアソン分布に準じた本邦のフィンゴリモドに起因する PML の発病率

PML 発病数	確率 (p 値)	累積確率
0 人	0.7474	0.7474
1 人	0.2176	0.9650
2 人	0.0317	0.9967
3 人	0.0031	0.9998
4 人	0.0002	1.0000