

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））
難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究（H29-難治等（難）-一般-057）
分担研究報告書

本邦で発症したフィンゴリモド治療に起因する PML 患者の発症頻度：第 2 報
統計学的手法を用いた諸外国との比較

研究協力者：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
研究協力者：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)
研究協力者：西條政幸	国立感染症研究所ウイルス第一部
研究協力者：三浦義治	東京都立駒込病院脳神経内科
研究協力者：宍戸原由紀子	東京医科大学人体病理学分野
研究協力者：雪竹基弘	佐賀中部病院神経内科
研究協力者：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：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：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	成田富里徳州会病院神経内科
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：中道一生	国立感染症研究所ウイルス第一部

研究要旨：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。現段階（2017 年 10 月末時点）で、諸外国では推計 21.7 万人のフィンゴリモド治療患者に対し 12 例（昨年から 3 例増加）の PML 発病者が報告されている一方、本邦では推計 5.8 千人のフィンゴリモド治療患者に対し 4 例（昨年から 2 例増加）の報告がある。昨年度、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 発症者数が有意に多いことを報告した。今年度、国内外での発症例（およびフィンゴリモド治療患者例）の情報が更新されたので再解析を試みた。昨年同様、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。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、この結果は昨年と同様の傾向を認めていた。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（健常者はほぼ発病しない）

- 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(2017年10月末時点)で、諸外国では推計21.7万人のフィンゴリモド治療患者に対し12例(昨年から3例増加)のPML発病者が報告されている。一方、本邦では、推計5.8千人のフィンゴリモド治療患者に対し4例(昨年から2例増加)の報告がある。昨年度、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発症者数が有意に多いことを報告した。この結果より、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の発病頻度が高いことが示唆された。

今年度、国内外での発症例(およびフィンゴリモド治療患者例)の情報が更新されたので再解析を試みた。本研究の目的は、昨年同様に、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(ポアソン分布)を用いて諸外国との比較・検討を行うことにある。

B. 研究方法

(情報源)

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)

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()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、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

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。2017年10月31日の時点で、諸外国では約217,000例のフィンゴリモド治療患者に対して12例(昨年から3例増加)のPML発病者が確認された。一方で本邦では、約5,800例の治療患者に対して4例(昨年から2例増加)のPML発病者が確認された。

諸外国のPML発病率は0.000055(12/217,000)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、5,800例に諸外国のPML発病率を乗じた値の0.321例となった。この値を平均()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=0.726)、1人(発病率=0.233)、2人(発病率=0.037)、3人(発病率<0.004)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($p<0.001$)。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(4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。この結果は昨年と同様の傾向であった。なお、諸外国でのフィンゴリモド治療者数を20万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

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

昨年度と同様に、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。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。

[参考文献]

- 1) 進行性多巣性白質脳症 診療ガイドライン 2017
URL:http://prion.umin.jp/guideline/guideline_PML_2017.pdf

(2018 年 3 月 8 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. reatment 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) Peaureaux 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 (2017/4/1~2018/3/31 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

【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	約 217,000 例	12 例 (昨年+3 例)
日 本	約 5,800 例	4 例 (昨年+2 例)

(2017 年 10 月 31 日時点)

【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	0.7256	0.7256
1 人	0.2327	0.9583
2 人	0.0373	0.9957
3 人	0.0040	0.9997
4 人	0.0003	1.0000