

THE LANCET

医薬ニュース

Rh

平野情報委員会

2016. 6 No.308

## ◆フランス領ポリネシアでのジカウイルス感染に関連した ギランバレー症候群のアウトブレイク：症例対照研究◆

【背景】 2013年10月から2014年4月の間、フランス領ポリネシアでは当時それまでにないほど大規模なジカウイルス(Zika virus)のアウトブレイクを経験した。同じ期間に、ギランバレー症候群の増加が報告され、ジカウイルスとギランバレー症候群が関連している可能性が示唆されている。我々は、ギランバレー症候群の発症におけるジカウイルスおよびデングウイルス(dengue virus)感染の役割を評価することを目的とした。

【方法】 この症例対照研究における症例群は、アウトブレイク期間中にフランス領ポリネシア中央病院(フランス領ポリネシアのタヒチ島のパペーテ)でギランバレー症候群と診断された患者とした。対照群は、非熱性疾患で病院を受診した年齢、性別、および居住地をマッチさせた患者(対照群1；n=98)、および急性ジカウイルス疾患で神経学的症状のない年齢をマッチさせた患者(対照群2；n=70)とした。ウイルス学的な検査は、ジカウイルスについてのRT-PCR、ジカウイルスとデングウイルスについての免疫蛍光マイクロスフェア法(microsphere immunofluorescent assay)および血清中和アッセイ法(seroneutralisation assay)の両方を含めた。抗糖脂質(anti-glycolipid)の反応性は、ELISAと組み合わせマイクロアレイ(combinatorial microarrays)の両方を用いてギランバレー症候群の患者において調査された。

【結果】 研究期間中に42名の患者がギランバレー症候群と診断された。ギランバレー症候群患者41名(98%)に抗ジカウイルスIgMまたはIgGがみられ、全て(100%)の患者にジカウイルスに対する中和抗体がみられたのに対して、対照群1では98名中54名(56%)であった( $p<0.0001$ )。ギランバレー症候群患者39名(93%)にジカウイルスIgMがみられ、37名(88%)は神経学的症状発症の中央値6日(IQR 4~10)前に、最近のジカウイルス感染を示唆する一過性疾患を経験していた。ギランバレー症候群の患者は、電気生理学的検査で急性運動性軸索型ニューロパチー(acute motor axonal neuropathy：AMAN)に適合する病型がみられ、疾患が急速に進行した(インストール期とプラトー期の中央値はそれぞれ6日[IQR 4~9]と4日[3~10])。12名(29%)の患者は呼吸補助が必要だった。死亡した患者はいなかった。入院時のELISAにより抗糖脂質抗体活性が13名(31%)の患者で認められ(とくに8名[19%]の患者にGA1抗体)、また糖鎖アレイにより41名中19名(46%)で認められた。AMAN型に関連した抗ガングリオシド抗体(anti-ganglioside antibodies)は稀であった。過去のデングウイルスの病歴については、ギランバレー症候群の患者群と2つの対照群の間に有意差はなかった(それぞれ95%、89%、83%)。

【考察】 この研究は、ジカウイルス感染症がギランバレー症候群を引き起こすことを立証している最初の研究である。ジカウイルスは全米で急速に拡散しており、危険にさらされている国々は、ギラ

ンバレー症候群の患者をケアするために適切な集中治療用ベッド数を準備する必要がある。

(387; 1531-39 : Van-Mai Cao-Lormeau et al : APRIL 9,2016)

## ◆◆双極性障害におけるリチウム治療への反応と

### 遺伝子変異の関連：全ゲノム関連研究◆◆

【背景】 リチウムは双極性障害における第一選択薬であるが、個々の患者によって治療反応は異なる。これまでの研究で、リチウムによる治療反応は遺伝形質と関係することが示唆されていた。しかしながら、治療反応を再現性良く確認できる遺伝子マーカーは見つかっていない。

【方法】 我々は今回、リチウム遺伝学の国際的コンソーシアム(the International Consortium on Lithium Genetics : ConLiGen)に参加する 22 施設から集められた患者 2563 名におけるリチウム治療反応の全ゲノム関連研究(a genome-wide association study : GWAS)の結果について報告する。一般的な一塩基多型(single nucleotide polymorphisms : SNPs)のデータを、リチウム治療による反応の分野別および連続的評価との関連について調査した。リチウムの治療反応は、十分に確立された尺度(Alda scale)を用いて測定した。遺伝子型が確認されている SNPs が、標準的ゲノムインプテーション法(genomic imputation methods)を用いて 600 万以上の遺伝子部位からデータを得るために生かされた。形質は、遺伝子型の量に対して回帰分析された。結果は、メタ解析により 2つのグループについて結び付けられた。

【結果】 21 番染色体上に存在する 4つの連鎖する SNPs を含む 1つの遺伝子座が、リチウム治療反応との関連について全ゲノムにおける有意基準と合致していた(rs79663003、 $p=1.37 \times 10^{-8}$  ; rs78015114、 $p=1.31 \times 10^{-8}$  ; rs74795342、 $p=3.31 \times 10^{-9}$  ; rs75222709、 $p=3.50 \times 10^{-9}$ )。最長 2年間のリチウム単剤療法を受けた患者 73 名の独立した前向き研究において、リチウム治療反応に関連する対立遺伝子を持った患者は、持っていない患者と比べて再発率が有意に低い結果が得られた( $p=0.03268$ 、ハザード比 3.8、95%信頼区間 1.1-13.0)。

【考察】 リチウム治療反応と関連する領域には、長鎖非コード RNA(long, non-coding RNAs : lncRNAs)である *AL157359.3* と *AL157359.4* の 2つの遺伝子が存在している。長鎖非コード RNA は、とくに CNS(中枢神経系)などの遺伝子発現の重要な調節因子としてさらに評価が高まっている。リチウム治療反応の確立されたバイオマーカーは、双極性障害の臨床管理を進歩させるために重要な構成要素となるであろう。今後の研究で、これらの知見の生物学的背景や潜在的な臨床有用性を確立することが必要とされている。

(387; 1085-93 : Liping Hou et al : MARCH 12,2016)

## ◆1975～2014 年の 200 カ国における BMI の傾向：

### 1920 万人を含む 1698 の人口基礎測定試験の統合分析◆

【背景】 低体重と重度および病的な肥満は、有害な健康アウトカムの高度なリスク増加と関連している。我々は、人口分布の特徴を示す平均肥満度指数(body-mass index : BMI)と、すべての国の成人の BMI 分類の全集合における患者数について傾向を評価した。

【方法】 我々は、一貫したプロトコルを用いて、18 歳以上の成人の身長と体重を測定した人口基礎測定試験を解析した。平均 BMI と BMI 分類(18.5kg/m<sup>2</sup>未満[低体重]、18.5 kg/m<sup>2</sup>以上 20 kg/m<sup>2</sup>未満、

20 kg/m<sup>2</sup>以上 25 kg/m<sup>2</sup>未満、25 kg/m<sup>2</sup>以上 30 kg/m<sup>2</sup>未満、30 kg/m<sup>2</sup>以上 35 kg/m<sup>2</sup>未満、35 kg/m<sup>2</sup>以上 40 kg/m<sup>2</sup>未満、40 kg/m<sup>2</sup>以上[病的肥満]の患者数について1975年から2014年にかけての傾向を評価するため、21の地域にまとめた200の国や領土における男女別データを、ベイズ階層モデル(a Bayesian hierarchical model)に当てはめた。我々は、2000年以降も傾向が続くと仮定した場合に、肥満の増加を2010年レベルで2025年までにストップさせるという目標達成の事後確率を計算した。

【結果】 我々は、200カ国のうち評価できた186カ国において、1920万人以上の成人参加者(男性990万人、女性930万人)を含む1698の人口基礎データ情報を用いた。世界的な年齢標準化平均BMIは、男性が1975年の21.7kg/m<sup>2</sup>(95%確信区間21.3-22.1)から2014年の24.2kg/m<sup>2</sup>(24.0-24.4)へ、女性は1975年の22.1kg/m<sup>2</sup>(21.7-22.5)から2014年24.4 kg/m<sup>2</sup>(24.2-24.6)へと増加していた。2014年における地域平均BMIは、男性で中央アフリカと南アジアの21.4kg/m<sup>2</sup>からポリネシアとミクロネシアの29.2kg/m<sup>2</sup>(28.6-29.8)の幅があり、女性は南アジアの21.8kg/m<sup>2</sup>(21.4-22.3)からポリネシアとミクロネシアの32.2kg/m<sup>2</sup>(31.5-32.8)の幅があった。この40年の間に、年齢標準化された世界的な低体重有病率は、男性が13.8%(10.5-17.4)から8.8%(7.4-10.3)に、女性が14.6%(11.6-17.9)から9.7%(8.3-11.1)へと減少していた。南アジアは2014年時点で、男性23.4%(17.8-29.2)、女性24.0%(18.9-29.3)と最も低体重の有病率が高かった。年齢標準化された肥満有病率は、男性が1975年の3.2%(2.4-4.1)から2014年の10.8%(9.7-12.0)へ、女性が6.4%(5.1-7.8)から14.9%(13.6-16.1)へと増加していた。世界中の男性の2.3%(2.0-2.7)と女性の5.0%(4.4-5.6)は重度の肥満(すなわちBMI35 kg/m<sup>2</sup>以上)であった。世界的な病的肥満の有病率は、男性が0.64%(0.46-0.86)、女性が1.6%(1.3-1.9)だった。

【考察】 もし2000年以降もこの傾向が続けば、世界的な肥満目標の達成確率は事実上0になるだろう。むしろこの傾向が続けば、2025年には世界的な肥満有病率は男性で18%に達し、女性では21%を上回り、重度肥満が男性で6%、女性で9%を上回るであろう。それにもかかわらず、低体重は世界の最貧地域、とくに南アジアに残り続けている。

(387; 1377-96 : NCD Risk Factor Collaboratuin [NCD-RisC] : APRIL 2,2016)

## ◆一次進行型多発性硬化症における経口フィンゴリモド

### (INFORMS) : 第三相無作為化二重盲検プラセボ対照試験◆

【背景】 一次進行型多発性硬化症(primary progressive multiple sclerosis)の承認された治療法はない。経口スフィンゴシン 1-リン酸受容体モジュレーター(sphingosine 1-phosphate receptor modulator)のフィンゴリモド(fingolimod)は再発型多発性硬化症に有効であるが、一次進行型多発性硬化症においては評価されていない。我々は、一次進行型多発性硬化症患者におけるフィンゴリモドの安全性と有効性を評価した。

【方法】 多施設二重盲検プラセボ対照並行群間研究のINFORMSでは、18カ国の148施設から一次進行型多発性硬化症患者を募集して、少なくとも36ヵ月、最長で5年間にわたり経口フィンゴリモドまたはプラセボを投与されるコンピューターで生成されたブロックへ(1 : 1)と無作為に割り当てられた。患者は当初フィンゴリモド1日当たり1.25mgまたはプラセボへと割り当てられた(コホート1)が、2009年11月19日のプロトコル改正後はプラセボ群患者がそのままプラセボを継続したのに対して、フィンゴリモド群患者はフィンゴリモド0.5mg投与へとマスクされたままで変更された。これ以降、患者はフィンゴリモド1日当たり0.5mgまたはプラセボのいずれかを投与され

る群へと割り当てられた(コホート2)。重要な試験対象患者基準は、25歳から65歳であること、一次性進行型多発性硬化症の臨床診断、1年またはそれ以上の疾患の進行、および以下の基準(脳MRI陽性、脊髄MRI陽性、または脳脊髄液が陽性)のうち2つを満たすこととした。追加の適格患者基準として、疾患の罹病期間が2-10年、直近2年間に障害進行の客観的エビデンスがあることとした。患者および研究者は治療割り当てをマスクされていた。我々は、少なくとも3年以上治療を受けた試験患者について、総合障害度評価尺度(Expanded Disability Status Scale : EDSS)、歩行時間テスト(25' Timed-Walk Test)、または上肢機能の評価(Nine-Hole Peg Test)によるベースライン時から3ヵ月間持続して障害進行が確認された評価時点までの変化に基づく新しい主要複合エンドポイントを用いた。全ての無作為化患者が少なくとも1回は試験薬を服用した。主要有効性解析はコホート2のすべての患者とコホート1でプラセボ群に割り当てられた患者が含まれた。安全性解析はコホート1とコホート2のすべての患者が含まれた。この研究は ClinicalTrials.gov、ナンバーNCT00731692に登録されている。研究は現在終了している。

【結果】 2008年9月3日から2011年8月30日までの間に、970名の患者が無作為に割り当てられた(コホート1において147名がフィンゴリモド1.25mg、133名がプラセボ；コホート2において336名がフィンゴリモド0.5mg、354名がプラセボ)。有効性解析集団(n=823)はフィンゴリモド0.5mg群へ無作為に割り当てられた336名とプラセボ群487名とした。ベースライン時の特徴は両群および一次性進行型多発性硬化症患者集団の典型例にわたって類似していた(女性48%、平均年齢48.5歳[SD 8.4]、平均EDSS 4.67[SD 1.03]、ガドリニウム増強病変なし87%)。研究終了までに、3ヵ月間持続する障害進行が確認された患者はフィンゴリモド群とプラセボ群でそれぞれ232名と338名で、Kaplan-Meier評価の結果はそれぞれフィンゴリモド群患者77.2%(95%CI 71.87-82.51) vs プラセボ群患者80.3%(73.31-87.25)であった(リスク減少5.05%；ハザード比0.95、95%CI 0.80-1.12；p=0.544)。安全性評価の結果は、再発型多発性硬化症患者におけるフィンゴリモドに関する研究の結果とほとんど一致していた。リンパ球減少症がフィンゴリモド群19名(6%) vs プラセボ群0名、徐脈がフィンゴリモド群5名(1%) vs プラセボ群1名(1%未満)、そして1度房室ブロックがフィンゴリモド群3名(1%) vs プラセボ群6名(1%)にみられた。重篤な有害事象がフィンゴリモド群の84名(25%)とプラセボ群の117名(24%)でみられ、黄斑浮腫6名(2%) vs 6名(1%)、基底細胞がん14名(4%) vs 9名(2%)が含まれた。

【考察】 フィンゴリモドの抗炎症効果は、一次性進行型多発性硬化症の疾患進行を遅らせることはなかった。一次性進行型多発性硬化症の治療戦略は、再発型多発性硬化症に用いられるそれとは異なるアプローチが必要かもしれない。

(387; 1075-84 : behalf of the INFORMS study investigators : MARCH 12,2016)

※フィンゴリモドは「ジレニア」の商品名でノバルティス、「イムセラ」の商品名で田辺三菱からそれぞれ発売されている。

<p>医薬ニュース No. 308 2016.6          ※先生方のご意見・ご要望をお待ちしています。          連絡先： 平野屋薬局 TEL(0898) 32-0255          &lt;URL&gt; <a href="http://www.hirano-pharmacy.co.jp">http://www.hirano-pharmacy.co.jp</a></p>	<p>平野情報委員会          情報委員： 香西真由美 村上光代 梅村由貴          別宮豪 山本加奈 (薬学実習生) 曾我部絵里          編集責任者：佐伯久登 発行責任者：平野啓三</p>
---	--