

難治性疾患に関する
有効な治療法選択等のための
情報収集体制の構築に関する研究

平成19年度 総括研究報告書

主任研究者 工藤翔二

平成20(2008)年4月

目 次

I. 総括研究報告

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報取集体制の構築に関する研究
工藤 翔二

II. 班会議議事録および資料集

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業研究事業）
総括研究報告書

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための
情報収集体制の構築に関する研究に関する研究

主任研究者 工藤 翔二
日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

研究要旨

難治性疾患の対象である123疾患については、近年の医学研究の進歩等によってその予後は改善しつつある。そこで本事業では、各疾患の予後調査および対象疾患の実態把握のため、疾患横断的に統一的・横断的・客観的・定量的・定常的に評価するシステムについて検討を行なった、

分担研究者氏名	所属機関名及び所属機関における職名
永井正規	埼玉医科大学医学部公衆衛生学、教授
宮坂信之	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究課膠原病・リウマチ内科学分野、教授
木内貴弘	東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター、教授
名川弘一	東京大学医学部腫瘍外科、教授
針谷正祥	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座教授
伊藤高司	日本医科大学情報科学センター、准教授
吾妻安良太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍内部門科、准教授

A.研究目的

特定疾患研究事業は根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれのある自己免疫疾患や神経疾患等の不可逆的、進行性、難治性疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した画期的な診断・

治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ることを目的として展開されてきた。その結果、難治性疾患の診断・治療等臨床に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てられており、また、重点研究等により見いだされた治療方法等を臨床調査研究において実用化につなげる等の成果が上げ

られてきた。

このように、対象である難治性疾患は123疾患にのぼり、近年の医学研究の進歩に伴って予後は改善しつつあるが、一方で、疾患横断的な治療効果の評価が十分でないという問題も指摘されている。

このような状況の中で、事業の対象となっている疾患について研究成果や予後改善の程度、ADL改善の程度、またどの程度医療費が使われているのか等について、統一的・横断的・客観的・定量的・定常的に評価するシステムを構築する必要がある。

さらに、平成17年3月に開催された特定疾患対策懇談会においても、早急に、全ての難治性疾患についてデータベースを作成し、治療の有効性等の評価を行う必要があると指摘され、行政的にも緊急性・重要性の極めて高い課題である。

本研究を遂行することによって、123の難治性疾患患者のデータベースの作成すること自体が大きな研究成果である。これによって難治性疾患に対する正確な治療の適応や効果等を明らかにすることが可能となり、また長期的には本研究を通じて医療費の軽減に繋がることが期待される。さらに、難治性疾患患者の予後等の実態の客観的・定量的な把握を体系的かつ組織的に行い、難治性疾患患者への適切な医療の提供等が可能になり、今後の難病医療行政にも大きく貢献すると考えられる。

B. 研究方法

本研究では難治性疾患123疾患を対象とし、

(1) 現状の登録システムについて調査票を各臨床班に郵送し、調査を行う。

(2) 難治性疾患数の把握のため、ある病

院における難治性患者数の調査を行う。

C. 研究結果

1. 調査票は本会議で検討し、作成した。その調査票を各臨床班の班長宛てに郵送し、回答を返信してもらった。その結果、38班から回答を得ることができた。

2. ある病院における1カ月間の難治性疾患患者数（外来、入院含む）の調査を行った。

D. 考察

難治性克服研究において、データ登録システムを選択する為には、予算をはじめ、人力の時期、項目数、データ数およびマネージメントシステム等、考慮すべき点を明確化する必要性が高いと考えられる。

E. 評価

達成度について

実際に実施している登録システムの現状を調査することにより、現状把握および課題をより具体的に検討することが可能となる。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれが少なくない自己免疫疾患や神経疾患等の不可逆的変性を来す難治性疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した画期的な診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ることを目的として展開されてきた。その結果、

難治性疾患の診断・治療等臨床に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てられており、また、重点研究等により見いだされた治療方法等を臨床調査研究において実用化につなげる等治療法の開発といった点において画期的な成果を得ている。

このように、難治性疾患の対象である123疾患については、近年の医学研究の進歩等によってその予後は改善しつつあるが、その一方で、疾病に関するデータの収集及び疾患横断的な治療効果の客観的・定量的な評価が十分だとは言い難い。

このため、本研究では検討したシステムを元に難治性疾患についてデータベースを作成し、難治性疾患患者の予後等の実態の客観的・定量的な把握をし、体系的かつ組織的に行う治療の有効性等の評価を行うことにより、難治性疾患患者への適切な医療の提供等が可能になり、今後の難病医療行政にも大きく貢献すると考えられる。

F. 今後の展望について

各臨床班で実際に利用している登録システムを調査したことにより、より現実的なシステム構築の提案をおこなうことが可能となる。

G. 結論

難治性疾患患者の予後等の実態の客観的・定量的な把握を体系的かつ組織的に行うため、各臨床班で行なっている登録システムについてより詳細な調査が必要なことを確認した。

H. 知的所有権の取得・出願状況（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

Ⅱ. 班会議議事録および資料集

平成19年度年間スケジュール

			議事録	配布資料
第1回	6月26日	平成19年度研究課題と分担について 平成18年度総括報告書について	資料1 (以下「資料」は省略)	2,3 4,5
第2回	7月23日	難治性疾患登録システムについてのアンケート調査について 難治性疾患受診数調査に使用する疾患名およびICD-10コード表	6	7,8 9
第3回	10月3日	難治性疾患登録システムについてのアンケート調査について中間報告 難治性疾患1カ月の受診数調査集計結果	10	11,12 13
第4回	12月17日	難治性疾患登録システムについてのアンケート調査について最終報告	14	15,16
第5回	3月25日	ファイルメーカーを使った難病データベース基本情報入力画面の紹介 静岡県の登録システムの紹介	17	18 19

難治性疾患克服研究事業 厚生科学研究

研究課題名

「難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報収集体制の構築に関する研究」

平成 19 年度 第 1 回班会議

議事次第および議事録

日時：平成 19 年 6 月 26 日（火） 17 時 30 分～19 時

場所：東大学士会分館 2 階 7 号室

〒113-0033

東京都文京区本郷 7-3-1（東京大学構内赤門隣り）

電話：03（3814）5541（代表）

http://www.gakushikai.or.jp/facilities/facilities_1.html

1. 班長挨拶

班長 工藤

2. 平成 18 年度報告書（案）について（資料 2）

3. 平成 19 年度の研究課題と分担（案）について（資料 3）

1) 研究の方向と課題について 林修一郎課長補佐

2) 具体的な実施のための討論（資料 4、資料 5）

4. その他（次回検討会等）

班会議出席者（順不同、敬称略）

（班員）

主任研究者	工藤 翔二	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門
分担研究者	永井 正規	埼玉医科大学医学部公衆衛生学
	名川 弘一	東京大学腫瘍外科
	木内 貴弘	東京大学医学部附属病院 大学病院医療情報ネットワーク研究センター
	伊藤 高司	日本医科大学情報科学センター
	吾妻 安良太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

（厚生労働省）

林 修一郎 厚生労働省厚生労働省健康局疾病対策課

（事務局）

滋野 恭子 日本医科大学情報科学センター

第 1 回議事録

1. 難病の臨床情報収集に関する課題と展望

昨年度までの会議で議論した内容をまとめたものが資料 2

2. 本年度の取り組みについて

各臨床調査研究班における臨床(症例)追跡の実施状況の確認をまず行ったうえで、追跡調査システムの構築に入る。

● 資料 5 課題 1 について

先進事例の把握、諸課題及び対処方法の整理をする為に、アンケートを作成・送付し、各臨床班からの回答を取りまとめる。

- 依頼状作成 (案) 工藤
- 臨床(症例)登録および追跡システムについて (案) 永井、工藤
 - 方法は問わず(オンライン、電子化および紙媒体等)
 - 窓口や担当者
- オンラインや電子化されたものについて (案) 木内
 - システム(セキュリティー、回線、コスト等)

● 資料 5 課題 2 について

医療費については、医師の診断書(カルテ)とレセプトと処方箋の組み合わせで把握することは可能だが、現時点でこの調査をする為には様々な課題が多いと予想される。今後電子カルテやレセプトのオンライン化が普及し、システム化されれば、医療費の把握が容易になる可能性が大きいのでは。

様式 A-1 (5)

厚生労働科学研究費補助金研究報告書

平成 19 年 6 月 23 日

厚生労働大臣 柳澤 伯夫 殿

住 所 〒278-0022 千葉県野田市山崎 1570-12

フリガナ トウ ショウジ

研究者 氏 名 工藤 翔二 印

(所属機関 日本医科大学)

平成 18 年度厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）に係る研究事業を完了したので次のとおり報告する。

研究課題名（課題番号）：難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報収集体制の構築に関する研究（H18・難治一般-002）

国庫補助金精算所要額：金20,000,000円也（うち間接経費 0円）

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための
情報収集体制の構築に関する研究

平成18年度 総括研究報告書

主任研究者 工藤 翔二

平成19（2007）年 6月

目 次

I. 総括研究報告

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報収集体制の構築に関する研究
工藤 翔二

データマネジメントセンター資料（資料1, 2, 3, 4, 5, 6）

各システム比較検討（資料7）

班会議議事次第および議事録（資料8）

II. 分担研究報告

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための情報収集体制の構築の可能性につ
いて・難治性疾患克服研究における治療法の有効性に関する調査の経験から・
永井 正規

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業研究事業）
総括研究報告書

難治性疾患に関する有効な治療法選択等のための
情報収集体制の構築に関する研究に関する研究

主任研究者 工藤 翔二
日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門

研究要旨

難治性疾患の対象である121疾患については、近年の医学研究の進歩等によってその予後は改善しつつある。そこで本事業では、各疾患の予後調査および対象疾患の実態把握のため、疾患横断的に統一的・横断的・客観的・定量的・定常的に評価するシステムについて検討を行なった、

分担研究者氏名	所属機関名及び所属機関における職名
永井正規	埼玉医科大学公衆衛生学・疫学、教授
宮坂信之	東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科、教授
木内貴弘	東京大学医学部附属病院大学病院医療情報ネットワーク研究センター、教授
名川弘一	東京大学腫瘍外科、教授
針谷正祥	東京医科歯科大学大学医歯学総合研究科薬害監視学、教授
伊藤高司	日本医科大学情報科学センター、准教授
吾妻安良太	日本医科大学 呼吸器・感染・腫瘍内科、准教授

A.研究目的

特定疾患研究事業は根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれのある自己免疫疾患や神経疾患等の不可逆的、進行性、難治性疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した画期的な診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ることを目的として展開されてきた。

その結果、難治性疾患の診断・治療等臨床に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てられており、また、重点研究等により見いだされた治療方法等を臨床調査研究において実用化につなげる等の成果が上げられてきた。

このように、対象である難治性疾患は121疾患にのぼり、近年の医学研究の進歩に伴って予後は改善しつつあるが、一方で、

疾患横断的な治療効果の評価が十分でないという問題も指摘されている。

このような状況の中で、事業の対象となっている疾患について研究成果や予後改善の程度、ADL改善の程度、またどの程度医療費が使われているのか等について、統一的・横断的・客観的・定量的・定常的に評価するシステムを構築する必要がある。

さらに、平成17年3月に開催された特定疾患対策懇談会においても、早急に、全ての難治性疾患についてデータベースを作成し、治療の有効性等の評価を行う必要があると指摘され、行政的にも緊急性・重要性の極めて高い課題である。

本研究を遂行することによって、121の難治性疾患患者のデータベースの作成すること自体が大きな研究成果である。これによって難治性疾患に対する正確な治療の適応や効果等を明らかにすることが可能となり、また長期的には本研究を通じて医療費の軽減に繋がることが期待される。さらに、難治性疾患患者の予後等の実態の客観的・定量的な把握を体系的かつ組織的に行い、難治性疾患患者への適切な医療の提供等が可能になり、今後の難病医療行政にも大きく貢献すると考えられる。

B. 研究方法

本研究では難治性疾患 121 疾患を対象とし、

(1) 調査項目や方法を定点観測で入力できるように、データ登録システムの比較検討を行なう。また、(2) 生命予後、ADL/QOL等の生活指標と大別し、異なる疾患の個別指標を考慮しつつも、疾患間の整合性をとり、共通指標の検討を行なう。

総括報告書では、前項(1)の「データ

登録システムの比較」について報告を行なう。

C. 研究結果

1. データ登録システムの比較検討のためのヒアリング

今回は、難治性疾患に限らず、臨床データや臨床個人調査票の登録システム等様々な可能性を考慮してヒアリングを行なった。

iR-net (免疫異常ネットワーク・リウマチ部門) を利用した全国規模の関節リウマチデータベース"NinJa"の構築 資料1

静岡県版電子カルテシステムを利用した特定疾患受給者証の電子新生の検討 資料2

JCRAC/DMC について 資料3

都道府県における特定疾患の臨床調査個人票の入力システムについて 資料なし

多施設症例エントリーシステム 資料4

臨床試験データ収集 Web システム 資料5

特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究データセンター Web/RDC(Remote Data Capture)システム

資料6

2. データ登録システムの比較検討

前項のヒアリングを元に比較表を作成した。

資料7

3. 班会議の議事次第および議事録

資料8

D. 考察

難治性克服研究において、データ登録システムを選択する為には、予算をはじめ、入力の時期、項目数、データ数およびマネジメントシステム等、考慮すべき点を明確化する必要性が高いと考えられる。

E. 評価

達成度について

実際に稼働している難治性疾患およびその他の登録システムのヒアリングを6件行ない、各システムの運用・セキュリティー・コスト等の項目の比較検討を行なった。また、難治性疾患臨床研究班で独自に作成しているデータフォーマットについて検討し、疾患横断的な治療効果の評価項目（ADL/QOL および重症度）の指標について検討を行なった。

2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

根本的な治療法が確立しておらず、かつ後遺症を残すおそれが少なくない自己免疫疾患や神経疾患等の不可逆的変性を来す難治性疾患に対して、重点的・効率的に研究を行うことにより進行の阻止、機能回復・再生を目指した画期的な診断・治療法の開発を行い、患者のQOLの向上を図ることを目的として展開されてきた。その結果、難治性疾患の診断・治療等臨床に係る科学的根拠を集積・分析し、医療に役立てられており、また、重点研究等により見いだされた治療方法等を臨床調査研究において実用化につなげる等治療法の開発といった点において画期的な成果を得ている。

このように、難治性疾患の対象である121疾患については、近年の医学研究の進歩等によってその予後は改善しつつあるが、その一方で、疾病に関するデータの収集及び疾患横断的な治療効果の客観的・定量的な評価が十分だとは言えない。

このため、本研究では検討したシステムを元に難治性疾患についてデータベースを作成し、難治性疾患患者の予後等の実態の客

観的・定量的な把握をし、体系的かつ組織的に行う治療の有効性等の評価を行うことにより、難治性疾患患者への適切な医療の提供等が可能になり、今後の難病医療行政にも大きく貢献すると考えられる。

F. 今後の展望について

各臨床班で実際に利用している登録システムを調査することにより、より現実的なシステム構築の提案をおこなう。また、過去に調査を行なったQOL/ADLおよび重症度の整合性を検討し、難治性疾患の評価に利用可能な指標の検討を行なうために今後より詳細な調査が必要となるであろう。

G. 結論

難治性疾患患者の予後等の実態の客観的・定量的な把握を体系的かつ組織的に行うため、各臨床班で行なっている登録システムについてより詳細な調査が必要なことを確認した。

H. 知的所有権の取得・出願状況（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

平成19年度の研究課題と分担（案）について

課題1. 臨床班作成の患者登録システム調査およびシステム構築の基本要件に関する研究

[研究内容]

臨床班によっては独自の患者登録システムを運用しており、これら登録システムについて、管理主体、入力負担、運用費用、セキュリティ等の運用実態を調査し、これらをもとに望ましい患者登録システムの基本要件を明らかにすることによって、モデルシステム構築につなげる。

- 1) 臨床班に対するアンケート第一次調査項目の選定及び調査表の作成
- 2) アンケート依頼、回収、分析
- 3) 先進事例の詳細調査（ヒアリングを含む）
- 4) 望ましい患者登録システムの基本要件に関する検討

システムの堅牢性、費用の面から： 木内先生、名川先生、伊藤先生

運用の利便性、継続性の面から： 永井先生、宮坂先生、針谷先生

課題2. 患者医療費負担の調査方法に関する検討

[研究内容]

患者医療費負担は特定疾患指定の重要な要件であり、これを適正に把握するための調査方法を案出し、若干の疾患について試行する。ここでは、特定疾患に基づく医療費（入院・外来）と合併症等にかかわる医療費の双方の実態を明らかにする。

工藤、林先生

ORIGINAL ARTICLE

Natural History of Multiple Sclerosis with Childhood Onset

Christel Renoux, M.D., Sandra Vukusic, M.D., Yann Mikaeloff, M.D., Gilles Edan, M.D., Michel Clanet, M.D., Bénédicte Dubois, M.D., Marc Debouverie, M.D., Bruno Brochet, M.D., Christine Lebrun-Frenay, M.D., Jean Pelletier, M.D., Thibault Moreau, M.D., Catherine Lubetzki, M.D., Patrick Vermersch, M.D., Etienne Rouillet, M.D., Laurent Magy, M.D., Marc Tardieu, M.D., Samy Suissa, Ph.D., and Christian Confavreux, M.D., for the Adult Neurology Departments KIDMUS Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

The course and prognosis of childhood-onset multiple sclerosis have not been well described.

METHODS

We used data from 13 adult neurology departments affiliated with the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) network to identify a cohort of 394 patients who had multiple sclerosis with an onset at 16 years of age or younger and a comparison group of 1775 patients who had multiple sclerosis with an onset after 16 years of age. We determined the initial clinical features, the dates of disease onset, and the occurrence of outcomes, including relapse, conversion to secondary progression, and irreversible disability as measured by scores of 4 (limited walking ability but ability to walk more than 500 m without aid or rest), 6 (ability to walk with unilateral support no more than 100 m without rest), and 7 (ability to walk no more than 10 m without rest while using a wall or furniture for support) on the Kurtzke Disability Status Scale (range, 0 to 10; higher scores indicate more severe disability).

RESULTS

For patients with childhood-onset multiple sclerosis, the estimated median time from onset to secondary progression was 28 years, and the median age at conversion to secondary progression was 41 years. The median times from onset to disability scores of 4, 6, and 7 were 20.0, 28.9, and 37.0 years, respectively, and the corresponding median ages were 34.6, 42.2, and 50.5 years. In comparison with patients with adult-onset disease, those with childhood-onset disease were more likely to be female than male (female:male ratio, 2.8 vs. 1.8), were more likely to have an exacerbating–remitting initial course (98% vs. 84%), took approximately 10 years longer to reach secondary progression and irreversible disability, and reached these landmarks at an age approximately 10 years younger ($P < 0.001$ for all comparisons).

CONCLUSIONS

Patients with childhood-onset multiple sclerosis take longer to reach states of irreversible disability but do so at a younger age than patients with adult-onset multiple sclerosis.

From Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, Hospices Civils de Lyon; INSERM Unité 842; and Université Lyon 1 — all in Lyon (C.R., S.V., C.C.); Hôpital de Bicêtre, Paris Kremlin-Bicêtre, Paris (Y.M., M.T.); Hôpital Pontchaillou, Rennes (G.E.); Hôpital Purpan, Toulouse (M.C.); Hôpital Saint Julien, Nancy (M.D.); Hôpital Pellegrin, Bordeaux (B.B.); Hôpital Pasteur, Nice (C.L.-F.); Hôpital de la Timone, Marseille (J.P.); Hôpital Général, Dijon (T.M.); Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (C.L.); Hôpital Roger Salengro, Centre Hospitalier Régional Universitaire, Lille (P.V.); Hôpital Tenon, Paris (E.R.); and Centre Hospitalier Universitaire Dupuytren, Limoges (L.M.) — all in France; University Hospital Gasthuisberg, Leuven, Belgium (B.D.); and Royal Victoria Hospital, McGill University, Montreal (C.R., S.S.). Address reprint requests to Dr. Confavreux at Service de Neurologie A and the European Database for Multiple Sclerosis Coordinating Center, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, 59 blvd. Pinel, 69677 Lyon-Bron CEDEX, France, or at christian.confavreux@chu-lyon.fr.

*The other members of the Adult Neurology Departments Kids with Multiple Sclerosis (KIDMUS) Study Group are listed in the Appendix.

N Engl J Med 2007;356:2603-13.

Copyright © 2007 Massachusetts Medical Society.

MULTIPLE SCLEROSIS GENERALLY AFFECTS young adults between 20 and 40 years of age.¹ Onset occurs in childhood (before the age of 16 years) in 0.4 to 10.5% of cases.²⁻¹¹ There are few studies on the natural history of childhood-onset multiple sclerosis, and most of these studies describe either single cases or small series. The four largest series include no more than 200 patients each.¹²⁻¹⁵ There are still a number of unresolved issues regarding childhood-onset multiple sclerosis. The main objective of our collaborative study was to describe the natural history of the disease and determine the prognostic factors for disability in a cohort of patients with onset of multiple sclerosis before or at the age of 16 who were being seen in departments of adult neurology affiliated with the European Database for Multiple Sclerosis (EDMUS) network. Another objective was to compare the course and prognosis of childhood-onset and adult-onset multiple sclerosis.

METHODS

PATIENT POPULATION, DATA COLLECTION, AND DEFINITION OF CASES

Patients were identified from the databases of 13 French and Belgian departments of adult neurology participating in the EDMUS network.¹⁶ Data collection in these centers began in 1976 (Lyon) and continued through 2001 (Dijon). All centers use the EDMUS software and collect uniform information about all patients with multiple sclerosis who have been examined at least once as outpatients or inpatients in the department. Information is collected by neurologists with a special interest in multiple sclerosis, in a retrospective fashion at the time of the first visit, and prospectively thereafter. The EDMUS database has been approved by the French Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés. Oral informed consent is obtained from each patient before data are entered in the database.

Patients included in the database have a diagnosis of definite or probable multiple sclerosis according to the classification of Poser et al.,¹⁷ which is based on three criteria: dissemination of lesions in time (at least two distinct neurologic episodes in the course of the disease); spatial dissemination of lesions in the central nervous system, as demonstrated by clinical findings, magnetic resonance imaging, computed tomography, or testing of evoked potentials; and quan-

titative or qualitative abnormalities of IgG in the cerebrospinal fluid. Cases are considered clinically definite when the first two criteria are met, regardless of the results of the cerebrospinal fluid test; laboratory-supported definite cases meet the first and third or the second and third criteria; clinically probable cases meet the first or second criterion; and laboratory-supported probable cases meet the third criterion.

We identified a cohort of patients with childhood-onset multiple sclerosis from data collected through 2003 at all 13 centers. Data on eligible patients were extracted automatically and validated with the source medical records by one of the authors. For comparison with this group, we also identified a cohort of patients with adult-onset multiple sclerosis from data collected at the Lyon center through April 1997. Data collected after April 1997 were not used because only data collected before this time had been validated from the source medical records by one of the authors.¹⁸⁻²¹ Furthermore, before April 1997 almost no patients had received currently acknowledged disease-modifying therapies, and therefore this cohort of patients with adult-onset multiple sclerosis can be regarded as essentially a natural-history cohort.¹⁸⁻²¹

ASSESSMENT OF OUTCOMES

Relapse and the progressive phase of multiple sclerosis were defined according to established criteria.^{16,18,22,23} The initial course was classified as exacerbating–remitting or progressive. The overall course was classified as relapsing–remitting, secondarily progressive, or progressive from the onset.^{16,18,23} Dates of onset of the disease, relapses, and conversion to the progressive phase were recorded. Symptoms were classified as isolated optic neuritis, isolated brain-stem dysfunction, isolated dysfunction of long tracts, or other symptoms or combinations of symptoms.^{16,18}

The Kurtzke Disability Status Scale (DSS) score (range, 0 to 10, with higher scores indicating more severe disability) was recorded at each visit to determine the extent of neurologic disability.^{24,25} Focus was placed on scores that could be easily assigned, even retrospectively. A score of 4 indicates limited walking ability but able to walk more than 500 m without assistance and without resting; a score of 6 indicates the ability to walk only with unilateral support and no more than 100 m without resting; and a score of 7 indicates the ability to walk no more than 10 m without resting