

多発性硬化症第5回全国臨床疫学調査の課題と対策

班員・幹事 吉良潤一¹

班員・共同研究者 磯部紀子²、新野正明³、松下拓也¹、酒井康成⁴、中村好一⁵、野村恭一⁶、山村隆⁷、藤原一男⁸、田中正美⁹、錫村明生¹⁰、中辻裕司¹¹、清水優子¹²、河内泉¹³、桑原聡¹⁴、清水潤¹⁵、園生雅弘¹⁶、松尾秀徳¹⁷、渡邊修¹⁸、中島一郎¹⁹、深澤俊行²⁰、荻野美恵子²¹、郡山達男²²、斎田孝彦²³、野村芳子²⁴、横山和正²⁵、神田隆²⁶、田原将行²⁷、横田隆徳²⁸、大橋高志²⁹、越智博文³⁰、鈴木則宏³¹、楠進³²、中村幸志³³、栗山長門³⁴、松井真³⁵

研究要旨

今回われわれは、日本における多発性硬化症（MS）の5回目の全国臨床疫学調査の実施に向け、検討会議をもち、計画の立案と研究遂行における課題の抽出、対応策の検討を行った。調査対象期間は、前々回（1989年）と前回調査（2003年）の実施間隔に合わせ、2018年1月1日から2018年12月31日に経験した症例を2019年中に調査し、これまでの全国調査対象疾患との連続性を考慮し、MSならびに視神経脊髄炎を同時に調査し、いずれかの診断基準を満たす抗MOG抗体陽性例など、一部の特殊症例も含めることとした。調査票は従来 of 項目を中心に、頁数を増やさず疾患修飾薬の内容などを追加し、調査対象科・対象機関は従来と同様に選定した上で、特別階層病院として前回調査で10例以上回答があった施設も含める方向で検討した。前回の調査対象症例のうち、診断基準の変遷による診断の推移について追跡できうるか検討する。全国調査推進委員会を中心に調査実施体制を決定し、来年度の調査実施に向けて準備を進める。

¹九州大学大学院医学研究院神経内科、²九州大学大学院医学研究院脳神経治療学、³北海道医療センター臨床研究部、⁴九州大学大学院成長発達医学、⁵自治医科大学公衆衛生学、⁶埼玉医科大学総合医療センター神経内科、⁷国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、⁸福島県立医科大学多発性硬化症治療学、⁹京都民医連中央病院京都MSセンター、¹⁰偕行会城西病院、¹¹富山大学附属病院神経内科、¹²東京女子医科大学神経内科、¹³新潟大学脳研究所神経内科、¹⁴千葉大学大学院医学研究院神経内科、¹⁵東京大学医学部神経内科、¹⁶帝京大学医学部神経内科、¹⁷国立病院機構長崎川棚医療センター、¹⁸鹿児島市立病院神経内科、¹⁹東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、²⁰医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、²¹国際医療福祉大学神経内科、²²広島市立病院機構広島市立リハビリテーション病院、²³神経難病治療研究所、²⁴野村芳子小児神経学クリニック、²⁵順天堂大学医学部脳神経内科、²⁶山口大学大学院医学系研究科神経内科、²⁷国立病院機構宇多野病院神経内科、²⁸東京医科歯科大学神経内科、²⁹東京女子医科大学八千代医療センター神経内科、³⁰愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学、³¹慶應義塾大学医学部神経内科、³²近畿大学医学部神経内科、³³北海道大学公衆衛生学、³⁴京都府立医科大学地域保健医療疫学、³⁵金沢医科大学神経内科学

研究目的

日本における多発性硬化症（MS）の全国臨床疫学調査は、1972年¹、1982年²、1989年³、2004年⁴⁻⁶と過去4回実施された。MSの全国疫学調査を定期的に行っているのは、アジアでは日本のみであり、貴重な疫学的データとなっている。特に第4回調査では、初めて1000例を超える症例の詳細な脳脊髄MRI所見が収集されたのが大きな特色である。このような疫学的動向の把握に際しては、十分な期間をあけて調査を実施する必要がある。したがって、前回は、それぞれ17年、15年の間隔をあけて実施された、第1回、第3回、第4回の調査成績を解析し、MS有病率の増加、MS発症年齢の若年化、病像の軽症化を明らかにすることができた。さらに第4回調査では横断的調査成績として、緯度による病像の差、移住による病像の変化、緯度による脳脊髄MRI所見の差異を明らかにした⁴。前回は、2003年に全国の医療機関で経験した症例を2004年に全国調査した。過去4回の全国調査は、ほぼ同じ診断基準で行われたが、この間に診断基準の大きな変更があったので、疫学的動向を把握することが大変困難になっている。そこで、本研究では、第5回全国調査を実施するにあたって、その課題を抽出し、対応策を検討することを目的とした。

研究方法

過去4回の全国調査報告書とそれを基にして発表された論文を精査した。平成29年11月15日に第1回の検討会議をもち、第5回調査の課題を抽出し、対応策を検討した。新エビデンス班のMS/視神経脊髄炎（NMO）グループ班員に課題と対応策を提示し、意見を収集する。その結果を平成29年度班会議で報告し、第5回全国調査に向けた今後の予定を立案する。

研究結果

1) 調査対象期間

前回調査は、2003年1月1日から同年12月31日までに全国の医療機関で経験した症例を対象とした。第1回と第3回の間隔が17年、第3回と第4回の間隔が15年であることを考えると、第4回と第5回の間隔も15年とするのが妥当と考えた。したがって、2018年1月1日～2018年12月31日の1年間に経験した症例を対象に、2019年1月に一次調査票、2019年5月に二次調査票を送付する案を立てた。

2) 調査対象症例と診断基準

前回は、当時の厚生省基準をもとにしており、これは、Schumacherの基準に基づいている。その際は、視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）は、視神経脊髄型MS（OSMS）として分類されていた。したがって、全体の動向を把握するためには、今回の調査でも、厚生労働省多発性硬化症診断基準（2015年）を満たすMS症例に加えてNMOSD国際診断基準（Wingerchuk 2015）⁷を満たすアクアポリン4（AQP4）抗体陽性NMOSDとAQP4抗体陰性NMOSDとするのが妥当と考えた。ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体陽性例も、これまでの調査には含まれていた可能性があるため、疫学的な動向を把握する上で、上記のMSまたはNMOSDの診断基準を満たすものは調査対象に含め、調査項目に抗MOG抗体を含めるのが妥当と考えた。なお抗MOG抗体関連疾患は多様な病像を呈するために、その全体像の把握は今回の調査とは別個にすべきと考えた。Baló病はMRIまたは病理で同心円状病巣が確認された場合、中枢末梢連合脱髄症（CCPD）はMS診断基準を満たす場合は調査対象に含めるのが妥当と考えた。

3) 小児脱髄性疾患の調査に関して

小児急性散在性脳脊髄炎（ADEM）の多くで抗 MOG 抗体が陽性とされる。前回調査では ADEM は調査対象とはしていないため、やはり小児においても上記の MS または NMOSD の診断基準を満たすものに限って調査の対象とするのが妥当と考えた。この点に関しては小児神経研究グループの意見を伺って決定する方針とした。

4) 調査票と調査項目

一次調査では、上記の MS、NMOSD の診断基準を満たす症例を 2018 年中に何例経験したかを調査する。二次調査では、一次調査で回答のあった施設に調査票を送付する。これまでの調査成績との比較により動向を把握しやすいよう、前回調査項目を出来る限り踏襲し、MS、NMOSD も含めて同一の調査票とする。前回、論文化に使用しなかった項目などは出来るだけ削除する（たとえば、頭部 CT 所見、髄液 IgG 値の増加など）。新たに追加すべき項目として、疾患修飾薬の追加（前はインターフェロンベータのみであったが、今回は、グラチラマー、フィンゴリモド、フマル酸ジメチル、ナタリズマブを追加する）、抗 MOG 抗体などを検討する。前回も末梢神経障害の合併を調査しており、抗 NF155 抗体の追加も検討する。ただし、あまりに長くなり過ぎないように全体として 4 枚以内に収めることとした。

5) 調査対象機関

今回の調査機関は前回と同様の方法で選択する。対象診療科は、前回同様、神経内科、内科、整形外科、精神科、小児科、眼科、脳神経外科、理学療法科（リハビリテーション科）とし、これらの科が存在する全国の医療機関より、病床数に応じた抽出率でランダムに選定する。また、全国の大学病院、日本神経学会理事が勤務する病院、日本小児神経学会会員が勤務する医療機

関も含める。なお、特別階層病院として、第 4 回調査二次調査で 10 例以上の回答があった施設は今回の対象に含める。

6) 有病率の算出にあたって

日本における 2018 年時点での MS、NMO の有病率を算定し、両疾患の比率、臨床像の比較を行う。有病率の変遷にあたっては、旧診断基準を満たす症例を抽出し、前回と同一基準を満たす症例群の有病率を算出し、前回と比較の上、動向を明らかにする。なお、前回 10 例以上の回答があった施設からの調査票のうち、前回調査時と同一の症例と推定される症例の調査票につき、回答施設に連絡、確認の上、診断基準の変化により診断がどのように推移したかの追跡解析も行うことが望ましいと考えた。この点に関しては、患者個人が特定されることのないように配慮する旨、前回の申請書類に記載しており、追跡調査に相当する二次利用が可能か倫理的な面での検討を要すると考えた。

7) 今後の進め方

2019 年中に二次調査票を回収し集計の上、第一報を 2020 年 1 月の班会議において報告することを目標とするのが妥当と考えた。なお調査の実施にあたり、九州大学、自治医科大学において、倫理委員会に研究計画を申請し承認を得ることとする。

考察

日本では 1972 年から定期的に MS の臨床疫学調査を行ってきた。第 5 回全国臨床疫学調査の実施に際し、アジア随一の規模の研究の流れを汲みつつ、前回調査からの診断基準の大きな変化を踏まえ、日本における有病率の動向を旧診断基準、現行の診断基準に照らし合わせて把握し、日本における MS、MS 関連疾患の臨床的特徴を解明する。

調査にあたり、全国の班員の先生方のご協力のもと、是非、高い回答率で調査を完遂し、班員の先生方の労力に見合う確固たるエビデンスを日本から世界に向けて発信したい。

結論

今回、第5回MS全国臨床疫学調査の概要、方法を検討した。今後、新エビデンス班の班員の意見をより広く収集し、最終案を決定する予定である。

文献

1. Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, Koshijima S, Tsubaki T. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. *Neurology* 1975;25:845-51.
2. 柴崎 浩、井形昭弘、前田和甫. 多発性硬化症全国症例二次調査報告, 厚生省特定疾患免疫性神経調査研究班(班長:井形昭弘).「免疫性神経疾患に関する研究」昭和58年度研究報告書, 17-36, 1984.
3. Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, Saida T, Ohno Y, Fukuyama, Y. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan: reappraisal of clinical features. *J Trop Geo Neurol.* 1992;2:73-82.
4. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, Fujihara K, Kikuchi S, Matsui M, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese: nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler.* 2009;15:159-73.
5. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, Fukazawa T, Kikuchi S, Fujihara K, Matsui M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci.* 2009;280:22-8.
6. Araki Y, Kinoshita M, Motoyama R, Matsushita T, Nakagawa M, Kira J, et al. Month of birth in multiple sclerosis with and without longitudinally

extensive spinal cord lesions: A study of a Japanese national survey. *Neurol Sci.* 2013;330: 67-70.

7. Wingerchuk DM, Banwell B, Bennett JL, Cabre P, Carroll W, Chitnis T, et al. International Panel for NMO Diagnosis. International consensus diagnostic criteria for neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology* 2015;85:177-89.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし