

第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査の実施計画と実施状況

班員・幹事 吉良潤一¹

班員・共同研究者 磯部紀子²、中村優理¹、松下拓也¹、渡邊充¹、新野正明³、越智博文⁴、酒井康成⁵、中島一郎⁶、中村好一⁷、中村幸志⁸、坂田清美⁹、河内泉¹⁰、中原仁¹¹、中辻裕司¹²、野村恭一¹³、山村隆¹⁴、藤原一男¹⁵、田中正美¹⁶、錫村明生¹⁷、清水優子¹⁸、桑原聡¹⁹、清水潤²⁰、園生雅弘²¹、松尾秀徳²²、渡邊修²³、深澤俊行²⁴、荻野美恵子²⁵、郡山達男²⁶、斎田孝彦²⁷、野村芳子²⁸、横山和正²⁹、神田隆³⁰、田原将行³¹、横田隆徳³²、大橋高志³³、鈴木則宏³⁴、楠進³⁵、栗山長門³⁶、松井真³⁷

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し、対応策の検討を行った。調査対象期間は、2017 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日に経験した症例を調査し、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関連疾患（NMOSD）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。調査票は従来の項目を中心に、頁数を増やさず疾患修飾薬の内容などを追加し、調査対象科は前回より絞込み、対象とした調査科のなかでは対象機関は前回と同様に選定した。2018 年 11 月末より一次調査票の送付を行い、回収中である。2019 年 2 月より 2 次調査票の送付を開始し、日本における MS、NMOSD の臨床像、検査所見、治療も含め、現状を把握する。

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実施しているのは、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、

¹九州大学大学院医学研究院神経内科学、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愛媛大学大学院医学系研究科老年・神経・総合診療内科学、⁵九州大学大学院医学研究院成長発達医学、⁶東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、⁷自治医科大学公衆衛生学、⁸北海道大学大学院医学研究院公衆衛生学、⁹岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学、¹⁰新潟大学脳研究所神経内科、¹¹慶應義塾大学医学部神経内科、¹²富山大学脳神経内科、¹³埼玉医科大学総合医療センター神経内科、¹⁴国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、¹⁵福島県立医科大学多発性硬化症治療学、¹⁶京都民医連中央病院京都 MS センター、¹⁷偕行会城西病院、¹⁸東京女子医科大学脳神経内科、¹⁹千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、²⁰東京大学医学部神経内科、²¹帝京大学医学部脳神経内科、²²独立行政法人国立病院機構長崎病院、²³鹿児島市立病院神経内科、²⁴医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、²⁵国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター、²⁶社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院、²⁷神経難病治療研究所、²⁸野村芳子小児神経学クリニック、²⁹順天堂大学医学部脳神経内科、³⁰山口大学大学院医学系研究科神経内科学、³¹国立病院機構宇多野病院神経内科、³²東京医科歯科大学脳神経病態学、³³東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科、³⁴医療法人社団健育会湘南慶育病院、³⁵近畿大学医学部神経内科、³⁶京都府立医科大学地域保健医療疫学、³⁷金沢医科大学医学部神経内科学

初めて 1,000 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。

今回は、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ため、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り、昨年度より、班員ならびに全国調査委員を中心にその課題を抽出し、対応策を検討した。ここでは、その結果と今後の方針を報告する。

研究方法

第 5 回全国調査委員会を組織し、平成 29 年 11 月 15 日、平成 30 年 5 月 24 日に検討会議を開き対応策を検討し、調査の方向性を決定した。臨床、倫理の両側面について、それぞれ、九州大学、岩手医科大学において倫理委員会での倫理審査にかけて承認され、具体的な調査対象施設の抽出、統合を経て、第 5 回全国調査の具体的内容、実施計画を決定した。

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、当初、第 4 回と第 5 回の間隔も 15 年とするのが妥当と考え、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調査する計画を立てた。しかし、2018 年中に特定疾患の認定における移行措置が終了し、新たな指定難病の認定から外れた軽症例が受診を控える可能性が大きいことから、2017 年 1 月 1 日～2017 年 12 月 31 日までの 1 年

間に経験した症例を調査することとした。

2) 調査対象症例と診断基準

今回は、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、現在の厚生労働省 NMOSD 診断基準 (Wingerchuk 2006⁷ および抗アクアポリン 4 (AQP4) 抗体陽性の急性炎症性中枢性病変を伴い他の疾患が除外できるもの) を満たす NMOSD とするのが妥当と考えた。抗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 抗体を含めるのが適切と考えた。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に調査対象に含めることとした。

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ので、やはり小児においても上記の成人と同じ 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こととした。

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 2017 年に何

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した。前回、論文化に使用しなかった項目は出来るだけ削除した。新規追加項目として、疾患修飾薬、抗 MOG 抗体なども追加した。ただし、長くなり過ぎないように留意し、3 頁以内に収めた。

5) 調査対象機関

前回の対象診療科は、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）であったが、多くの科を対象とすることで回答率の低下が予想されるため、委員間での議論を経て、今回は、神経内科/脳神経内科、内科（同一施設内に神経内科が存在しない場合）、小児科、眼科のみを対象とした。岩手医科大学医学部衛生学・公衆衛生学の坂田教授より、全国の医療機関を、病床数に応じた抽出率でランダムに選定して頂いた（合計 1,529 施設、3,137 診療科）。加えて、全国の大学病院、日本神経学会代議員が勤務する病院、日本小児神経学会専門医が勤務する医療機関も抽出し、両リストを統合した。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、ならびに、特に MS、NMOSD の診療に特化した施設を今回の対象に含めた（合計 2,100 施設、3,819 施設科）。

6) 有病率の算出にあたって

日本での 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可能な範囲で行うこととする。

7) 今後の進め方

2018 年 11 月中に一次調査票を発送し、2018 年 12 月末までの回収を目指す。2019 年 2 月より順次、二次調査票を発送し、2019 年 7 月までに回収する。集計の上、解析結果の第一報を 2020 年 1 月の班会議において報告することを目標とする。調査票の回収にあたり、各地区の全国調査委員の先生方には各地区内の施設へ調査票への回答を促して頂く。

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、NMOSD 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する。

結論

検討会議を経て、第 5 回 MS 全国調査の概要を決定した。臨床面、疫学面における倫理審査をそれぞれ通過し、一次調査票を発送した。今後、各地区の調査委員の先生方と協力して、一次調査票、二次調査票の回収に努め、高い回答率で信頼度の高い疫学調査の結

果を得ることをめざす。調査にあたり、引き続き班員の先生方のご協力をお願い申し上げます。

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