

第5回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査成績報告

(第1報)

班 員 吉良潤¹⁾

共同研究者 磯部紀子²⁾、中村優理^{3),4)}、松下拓也¹⁾、渡邊充¹⁾、迫田礼子¹⁾、福元尚子¹⁾、林史恵¹⁾、新野正明⁵⁾、宮崎雄生⁶⁾、越智博文⁷⁾、酒井康成⁸⁾、中島一郎⁹⁾、藤盛寿一⁹⁾、中村好一¹⁰⁾、中村幸志¹¹⁾、坂田清美¹²⁾、河内泉¹³⁾、中原仁¹⁴⁾、久富木原健二¹⁴⁾、中辻裕司¹⁵⁾、野村恭一¹⁶⁾、山村隆¹⁷⁾、藤原一男¹⁸⁾、田中正美¹⁹⁾、錫村明生²⁰⁾、清水優子²¹⁾、桑原聡²²⁾、清水潤²³⁾、園生雅弘²⁴⁾、松尾秀徳²⁵⁾、渡邊修²⁶⁾、深澤俊行²⁷⁾、荻野美恵子²⁸⁾、郡山達男²⁹⁾、斎田孝彦³⁰⁾、野村芳子³¹⁾、横山和正³²⁾、神田隆³³⁾、田原将行³⁴⁾、横田隆徳³⁵⁾、大橋高志³⁶⁾、鈴木則宏³⁷⁾、楠進³⁸⁾、栗山長門³⁹⁾、松井真⁴⁰⁾

研究要旨

多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の第5回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにする。2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設の内科・脳神経内科、小児科、眼科を受診したMS、NMOSD全症例を対象とした。調査対象施設は、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した施設に加え、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た。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設とした。一次調査票で当該症例ありと回答のあった施設科に、二次調査票を送付し症例の詳細なデータを収集した。一次調査では、対象3,799施設科のうち、2,284施設科(60.1%)より回答を得た。一次調査で症例が存在すると回答があった645施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、6,956例(53.2%)の回答を得た。現在、重複症例、診断基準を満たさない症例等の二次チェックを行っているが、第4回調査に比べ、全国におけるMS、NMOSD症例の推定患者数が増えていること、MS発症の若齢化の進行がないこと、MSによる障害度が軽症化していることが示唆された。今後、二次チェック完了後、症例の臨床像や画像所見、治療内容等について詳細な解析を行い、論文文化を進める。

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成果であった。

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難しくなっている。

そこで、MSと視神経脊髄炎関連疾患 (NMOSD) の第5回全国調査を実施し、我が国における両疾患の疫学を明らかにすることを目的とし本研究を実施した。

所属：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福岡中央病院脳神経内科、4国際医療福祉大学、5北海道医療センター臨床研究部、6北海道医療センター脳神経内科、7愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学、8九州大学大学院医学研究院成長発達医学、9東北医科薬科大学医学部老年神経内科学、10自治医科大学公衆衛生学、11琉球大学大学院医学研究科衛生学公衆衛生学、12岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学、13新潟大学脳研究所医歯学総合病院脳神経内科・新潟大学大学院医歯学総合研究科総合医学教育センター、14慶應義塾大学神経内科、15富山大学脳神経内科、16埼玉医科大学総合医療センター神経内科、17国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部、18福島県立医科大学多発性硬化症治療学、19京都市医連中央病院脳神経内科、20信行会城西病院神経内科、21東京女子医科大学脳神経内科、22千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学、23東京工科大学医療保健学部理学療法学科、24帝京大学医学部脳神経内科、25独立行政法人国立病院機構長崎病院、26鹿児島市立病院脳神経内科、27医療法人セレス さっぽろ神経内科病院、28国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター、29社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院、30神経難病多発性硬化症治療研究所、31野村芳子小児神経学クリニック、32順天堂大学医学部脳神経内科、33山口大学大学院医学系研究科神経内科学、34国立病院機構宇野病院脳神経内科、35東京医科歯科大学脳神経病態学、36東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科、37医療法人社団健育会湘南慶育病院、38近畿大学医学部脳神経内科学、39京都府立医科大学地域保健医療学、40金沢医科大学医学部神経内科学

研究方法

第5回全国調査委員会を組織し、平成29年11月、平成30年5月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。

本調査は、2017年1月1日から12月31日までの1年間に調査対象施設科（内科・脳神経内科、小児科、眼科）を受診したMS、NMOSD全症例を対象とした。診断には現行の厚生労働省の診断基準を用いた。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した施設に加え、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た。さらに、特別階層病院として、第4回全国調査の二次調査で10例以上の回答があった施設、ならびにMS、NMOSDの診療に特化した施設を今回の対象に含めた。目標回収率を、一次調査では60%、二次調査では50%と設定した。2018年11月より一次調査票を発送し、一次調査で症例ありと回答があった施設科に対し、2019年1月より二次調査票を送付した。各地区の全国調査委員が中心となり、本全国調査への参加を呼びかけた。

（倫理面への配慮）

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、承認された。

研究結果

一次調査では、送付した3,799施設科のうち、2,284施設科（60.1%）より回答を得た。一次調査で報告された症例の内訳は、MS 9,502例（うち剖検あり16例）、NMOSD 3,546例（剖検あり8例）、Baló病 19例（剖検あり4例）、MSとNMOSDの比率は2.7:1であった。MS、NMOSD、Baló病の男女比は、それぞれ、1:2.2、1:4.1、1:1.1であった。重複例の除外を行っていない状態で一次調査より推定した、MS、NMOSDを合わせた患者数は24,813名であり、粗有病率は人口10万人あたり19.6人（MS 14.3人、NMOSD 5.3人）であった。一次調査で症例が存在すると回答があった645施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、6,956例（53.2%）の回答を得た。解析時点において、重複例が29例（0.4%）あり、重複について補正した後の推定患者数は24,713人、有病率は人口

10万人あたり19.5人であった。一次調査、二次調査の地区別回収率に大きな差は見られなかった。二次調査では、MSは4,926例（男女比1:2.4）、NMOSDは1,829例（男女比1:6.2）、Baló病は9例（男女比1:0.8）であった。臨床像を比較すると、NMOSDでは、MS（ $p < 0.0001$ ）、Baló病（ $p < 0.01$ ）と比べて女性の割合が高く、MSは、NMOSDと比べて発症年齢が低く、喫煙率が高かった（ともに $p < 0.0001$ ）。また、MSでは、第4回調査と比較し、類似した罹病期間にも関わらず軽症化していることが示唆された。

考察

本調査では、抗アクアポリン4抗体の発見以降初めての全国調査であり、MS、NMOSDそれぞれについて同時に疫学的調査が可能となった。これまでの調査でMSの発症年齢が若齢化していたが、今回は更なる若齢化は認めなかった。要因として、一時的な環境要因の変化により発症リスクが大きい年齢層が生じ、一過性に発症の若齢化が進行した可能性が想定された。詳細は未だ不明であり、さらに解析を深める必要がある。

喫煙はMSのリスクを上げる既知の環境要因の一つであるが、本研究でも、MS群で有意に高い喫煙率が確認され、日本人MSにおいても発症リスクである可能性が示唆された。

結論

第5回全国調査は一次、二次調査とも、目標値を超える高い回答率を得たため、本調査の信頼性を高めることができた。今後、調査委員による二次調査票内容の二次チェックを進め、MSとNMOSDの診断を検証し、それぞれの有病率と臨床像の変遷を明らかにする予定である。現時点で、MS/NMOSDの総患者数は、14年前の第4回調査時の2.5倍に増加していた。我が国ではMS/NMOSDを含む中枢脱髄疾患の顕著な増加傾向が継続しており、疾患感受性を増加させる環境要因が作用していると考えられる。一方で、MSにおいて前回調査より軽症化している可能性があり、より多様な疾患修飾薬が使用可能になったことが影響していると示唆さ

れた。

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). 昭和58年度研究報告書, 17-36, 1984.
3. Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, et al. J Trop Geo Neurol. 1992;2:73-82.
4. Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Mult Scler. 2009;15:159-73.
5. Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al. J Neurol Sci. 2009;280:22-8.
6. Araki Y, Kinoshita M, Motoyama R, et al. Neurol Sci. 2013;330: 67-70.

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