厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患のエビデンスに基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

第 5 回多発性硬化症・視神経脊髄炎全国臨床疫学調査結果第 2 報

研究分担者
九州大学名誉教授・福岡中央病院脳神経センター長・国際医療福祉大学トランスレーショナルニューロサイエンスセンター長　　吉良潤一
共同研究者
九州大学大学院医学研究院神経内科学：磯部紀子、渡邉充、松下拓也、福元尚子、林史恵、北海道医療センター臨床研究部：新野正明、同脳神経内科：宮﨑雄生、東北医科薬科大学医学部老年神経内科学：中島一郎、藤盛寿一、九州大学大学院医学研究院成長発達医学：酒井康成、米元耕輔、平良遼志、慶應義塾大学医学部神経内科：中原仁、久冨木原健二、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：河内泉、愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学：越智博文、富山大学脳神経内科：中辻裕司、大阪大学大学院医学系研究科神経内科学：奥野龍禎、福岡中央病院脳神経内科・国際医療福祉大学：中村優理、福岡中央病院脳神経内科：迫田礼子、埼玉医科大学総合医療センター神経内科：野村恭一、国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部：山村隆、福島県立医科大学多発性硬化症治療学：藤原一男、京都民医連中央病院脳神経内科：田中正美、偕行会城西病院神経内科：錫村明生、東京女子医科大学脳神経内科：清水優子、東京工科大学医療保健学部理学療法学科：清水潤、帝京大学医学部脳神経内科：園生雅弘、独立行政法人国立病院機構長崎病院：松尾秀徳、鹿児島市立病院脳神経内科：渡邉修、医療法人セレスさっぽろ神経内科病院：深澤俊行、国際医療福祉大学医学部医学教育統括センター：荻野美恵子、社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院：郡山達男、神経難病多発性硬化症治療研究所：斎田孝彦、野村芳子小児神経学クリニック：野村芳子、順天堂大学医学部脳神経内科：横山和正、山口大学大学院医学系研究科神経内科学：神田隆、国立病院機構宇多野病院脳神経内科：田原将行、東京医科歯科大学脳神経病態学：横田隆徳、東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科：大橋高志、医療法人社団健育会湘南慶育病院：鈴木則宏、地域医療機能推進機構本部：楠進、京都府立医科大学地域保健医療疫学：栗山長門、徳島大学病院脳神経内科：和泉唯信、名古屋大学大学院医学系研究科脳神経病態学・神経内科学：小池春樹、慶應大学衛生学公衆衛生学：佐藤泰憲、千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学：三澤園子、国際医療福祉大学医学部脳神経内科学：村井弘之、長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース：本村政勝、金沢大学保健管理センター：吉川弘明、自治医科大学公衆衛生学：中村好一、琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学：中村幸志、岩手医科大学医学部衛生学公衆衛生学：坂田清美、金沢医科大学医学部神経内科学：松井真、千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学：桑原聡

研究要旨
我が国における多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎関連疾患（NMOSD）の疫学を明らかにするため、第 5 回全国調査を実施した。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、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。一次調査における MS、NMOSD 症例の割合は、2.7: 1 で、全国の推定患者数は 24,813 名で、有病率は、人口 10 万人あたり MS で 14.3 名、NMOSD で 5.3 名であった。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。一次調査より推定した、MS、NMOSD を合わせた患者数は 24,118 名で、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。二次調査において、NMOSD では、MS、Baló 病と比べて女性の割合が高く、MS は NMOS よりも発症年齢や疾患重症度が低く、喫煙率が高かった。前回までの調査で示されていた発症年齢の若

齢化は明らかではなかった。北日本に居住する MS 患者では南日本の MS 患者に比べ、MRI で Barkhof 基準を満たす割合が高く、移住者においては、南日本居住者よりも、北日本に居住歴のある MS 患者の方がより Barkhof 基準を満たしやすかった。以上より、今回の第 5 回全国調査において、MS、NMOSD 患者数ともに増加しているものの軽症化していること、高緯度は発症のリスクであると共により MS らしい脳病巣の分布にも影響することが示された。

A. 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、1982 年、1989 年、2004 年と過去 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。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。

B. 研究方法

第 5 回全国調査委員会を組織し、2017 年 11 月、2018 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、Baló 病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。

C. 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。一次調査より推定した、MS、NMOSDを合わせた患者数は24,118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。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、重症度が低く、喫煙率が高かった（ともに$p < 0.0001$）。過去2回の全国調査では、対象患者の発症年齢の若齢化が示されたが、今回の第5回調査では、その傾向は確認できず、第4回調査における conventional MS（CMS）と比較し、今回調査のMS患者では、発症年齢は有意に高く、軽症化していた。MSでは、高緯度程、有意に患者数が多く（$p = 0.0070$）、NMOSDでは、緯度と患者数の間に関連はなかった。北日本居住者では南日本居住者よりも頭部MRI上Barkhof基準を満たす症例の割合が高く（$p = 6.5 \times 10^{-5}$）、調査時点までに北日本に居住歴があるMS患者ほど南日本に居住する患者よりもBarkhof基準を満たす割合が高かった（$p < 0.05$）。MS患者の出生年による表現型の違いに着目したところ、出生年代が最近になるにつれ、MRIでBarkhof基準を満たす例やオリゴクローナルバンドが陽性である患者の割合が高く、ほぼプラトーに達し、MS患者ではBarkhof基準を満たす割合は北日本居住者の方が南日本居住者よりも約20年程度早くプラトーに達していることが示唆された。

D. 考察

MS、NMOSDを同時に初めて全国調査したが、有病率の増加が示唆された。また、MS、NMOSDともに軽症化していることが示されたが、この理由として、MS、NMOSDともに疾患病態に則した治療法が開発され、多くの種類の疾患修飾薬が広く使用されるようになったことが挙げられた。

MS、NMOSD合わせて見られた発症年齢の若齢化は認めず、むしろ最近では発症年齢は高くなっており、過去の一過性の環境要因への暴露による一時的な発症の若齢化や、現在の母集団の高齢化による影響が示唆された。

緯度はMS患者数にも関連し、Barkhof基準を満たすMS患者の割合も北日本で高かったことから、出生前後からMRI検査までのいずれかの時点で高緯度地域に居住することが脳病巣の増加に関連している可能性が考えられた。

E. 結論

第 4 回調査に比べ、MS、NMOSD 症例の総患者数が増え、MS による障害度が軽症化していた。緯度が高いことは、MS のリスクとなり、病変の分布パターンにも影響すると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中.

2. 学会発表

1）Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M, Kira J. Continued increase of multiple sclerosis and neuromyelitis optica in Japan; updates from the 5th nationwide survey. 28th Annual Meeting of the European Charcot Foundation. 2020.11.15-19. Online poster presentation.

2）Kira J, Isobe N, Niino M, Matsushita T, Nakamura Y, Nakashima I, Watanabe M, Sakai Y, Sakoda A, Nakahara J, Kawachi I, Ochi H, Nakatsuji Y, Miyazaki Y, Fujimori J, Kufukihara K, Okuno T, Fukumoto S, Hayashi F, Yonemoto K, Taira R, Nakamura Y, Nakamura K, Sakata K, Shimada R, Matsui M. Continued Increase of Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica in Japan: Updates from the 5th Nationwide Survey. 145th Annual Meeting of the American Neurological Association. 2020.10.4-9. Poster presentation at virtual meeting.

3）磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邉充、酒井康成、迫田礼子、中原仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志、坂田清美、嶋田莉奈子、松井真、吉良潤一．第 5 回全国調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の増加．第 32 回日本神経免疫学会学術集会．2020.10.2、金沢（オンライン開催）．

3）磯部紀子、新野正明、松下拓也、中村優理、中島一郎、渡邉充、酒井康成、迫田礼子、中原仁、河内泉、越智博文、中辻裕司、福元尚子、林史恵、中村好一、中村幸志坂田清美、嶋田莉奈子、松井真．第 5 回全国疫学調査が示す多発性硬化症・視神経脊髄炎総患者数の顕著な増加傾向の持続．2020.8.31-9.2、岡山（誌面発表）．

G. 知的財産権の出願・登録状況
（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