

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

（課題名）第 5 回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討

研究分担者	磯部 紀子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
共同研究者	渡邊 充	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	新野 正明	北海道医療センター臨床研究部
	中島 一郎	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	松下 拓也	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	中原 仁	慶應義塾大学医学部神経内科
	河内 泉	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
	越智 博文	愛媛大学大学院医学系研究科脳神経内科・老年医学
	中辻 裕司	富山大学脳神経内科
	福元 尚子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	林 史恵	九州大学大学院医学研究院神経内科学
	宮崎 雄生	北海道医療センター脳神経内科
	藤盛 寿一	東北医科薬科大学医学部老年神経内科学
	久富木原 健二	慶應義塾大学医学部神経内科
	奥野 龍禎	大阪大学大学院医学系研究科神経内科学
	中村 優理	福岡中央病院脳神経センター脳神経内科・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
	迫田 礼子	福岡中央病院脳神経センター脳神経内科
	米元 耕輔	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	平良 遼志	九州大学大学院医学研究院成長発達医学
	野村 恭一	埼玉医科大学総合医療センター神経内科
	山村 隆	国立精神・神経医療研究センター・神経研究所免疫研究部
	藤原 一男	福島県立医科大学多発性硬化症治療学
	田中 正美	京都民医連中央病院脳神経内科
	錫村 明生	偕行会城西病院神経内科
	清水 優子	東京女子医科大学脳神経内科
	清水 潤	東京工科大学医療保健学部理学療法学科
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科
	松尾 秀徳	独立行政法人国立病院機構長崎病院
	渡邊 修	鹿児島市立病院脳神経内科
	深澤 俊行	医療法人セレス さっぽろ神経内科病院
	荻野 美恵子	国際医療福祉大学市川病院脳神経内科・神経難病センター
	郡山 達男	社会医療法人祥和会脳神経センター大田記念病院
	斎田 孝彦	神経難病多発性硬化症治療研究所
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック
	横山 和正	順天堂大学医学部脳神経内科
	神田 隆	山口大学大学院医学系研究科臨床神経学
	田原 将行	国立病院機構宇多野病院脳神経内科
	横田 隆徳	東京医科歯科大学脳神経病態学
	大橋 高志	東京女子医科大学八千代医療センター脳神経内科
	鈴木 則宏	医療法人社団健育会湘南慶育病院
	楠 進	近畿大学脳神経内科
	栗山 長門	公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学社会健康医学部門・ 京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学
	和泉 唯信	徳島大学病院脳神経内科
	小池 春樹	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

佐藤 泰憲	慶應大学衛生学公衆衛生学
三澤 園子	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
本村 政勝	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース
吉川 弘明	金沢大学保健管理センター
中西 恵美	金沢医科大学医学部神経内科学
中村 好一	自治医科大学公衆衛生学
中村 幸志	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学
坂田 清美	岩手医科大学衛生学公衆衛生学
嶋田 莉奈子	九州大学大学院医学研究院神経内科学
松井 真	金沢医科大学医学部神経内科学
桑原 聡	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
吉良 潤一	九州大学大学院医学研究院神経内科学・福岡中央病院脳神経 センター脳神経内科・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

研究要旨

我が国における多発性硬化症（MS）と視神経脊髄炎スペクトラム障害（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、Baló病の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24,800人、有病率は人口10万人あたりMSで14.2人、NMOSDで5.4人であり、前回調査時より約2.4倍に増加していた。一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、7,035例（53.8%）の回答を得た。二次調査において、NMOSDでは、MS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障害度が低く、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。一方、今回の第5回全国調査においては、前回調査時と比べ、より多くの患者に疾患修飾薬が使用されているとともに、MS患者の疾患重症度（MSSS）が低下していることが明らかとなった。このMS患者におけるMSSSに関与する因子を調べたところ、高齢発症、オリゴクローナルIgGバンド陽性、喫煙歴あり、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であることが明らかとなった。このように今回の調査により、MSおよびNMOSD患者は増加しているものの、MSの重症度は低下しており、これには幅広く有効性の高い疾患修飾薬が使用されるようになったことが関与していると考えられた。MS患者の重症化のリスク因子も明らかとなったことで、これらのリスク因子を有するMS患者に対しては、有効性の高い疾患修飾薬の使用を積極的に検討すべきと考えられた。

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回実施されたり。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、その後MS診断基準の大きな変更や視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）がMSと独立した疾患概念として確立されたことで、疫学的動向を把握することが難しくなっている。さらに日本人MSにおいて、遺伝的背景が欧米人と異なることが示唆されている^{2,3)}が、

疾患重症度に関連する因子が欧米人と同じであるのか、特有の重症化因子があるのかについてはこれまで検討されていない。

そこで、MSと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およびMS患者の重症化に関連する因子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送付し、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。

一次調査で得られた回答を元に、MS、NMOSD、Baló病の患者数・有病率を算出した。また二次調査で得られた情報から、日本人MS、NMOSD患者の臨床的特徴を示すとともに、それが前回調査時と変化しているか検討した。また疾患重症度の指標であるMS severity score (MSSS)に関連する因子を評価した。

(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 9,500例、NMOSD 3,541例、Baló病 11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、1:2.3、1:4.4、1:1.2であった。一次調査より推定した、MS、NMOSD、Baló病を合わせた患者数は24,800人(95%信頼区間22,100–27,500)であり、粗有病率は人口10万人あたり19.6人(MS 14.2人、NMOSD 5.4人)であった。これは前回調査時の約2.4倍であり、引き続き増加傾向が見られた。

一次調査で症例が存在すると回答があった644施設科の13,067症例について、二次調査票を送付し、7,035例(53.8%)の回答を得た。重複症例や評価期間対象外の症例を除き、MSは4,969例(男女比 1:2.4)、NMOSDは1,841例(男女比 1:6.5)の臨床情報が収集された。臨床像を比較すると、NMOSDでは、MS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、疾患障害度が低く、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、今回調査のMS患者では、第4回調査におけるconventional MS (CMS)と比較し、発症年齢は有意に高く(中央値 31.3 vs. 27.0歳、 $p = 4.1 \times 10^{-16}$)、軽症化していた(MSSS中央値 2.10 vs. 3.90、 $p = 1.8 \times 10^{-27}$)。また前回調査時はMS患者の32%のみが治療を受けており、当時はインターフェロン β 製剤しか使用できない状況であったのに対し、今回の調査時点の2017年では6種類の疾患修飾薬(DMD)が使用可能で、全MS患者の約65%が何らかのDMDを使用しており、さらにDMD使用歴のある患者も含めると約75%を占めていた。

MS患者においてMSSSと関連する臨床因子を検討すると、男性の方が女性よりもMSSSは高値であった(2.60 vs 1.98、 $p = 4.1 \times 10^{-7}$)。また発症年齢が高いほど重症度が高いことが分かった($\rho = 0.23$ 、 $p = 8.2 \times 10^{-58}$)。オリゴクローナルIgGバンド(OCB)との関連では、陽性者の方が陰性者よりMSSSは高値であった(2.60 vs. 1.98、 $p = 8.6 \times 10^{-6}$)。喫煙歴の有無で比較すると、喫煙歴のある患者の方がいない患者より有意にMSSSが高かった(2.87 vs. 1.84、 $p = 4.8 \times 10^{-9}$)。さらに一次性進行型MSを除き、罹病期間2年以上の患者を対象として、発症最初の2年の再発の有無で比較したところ、再発があった群の方がなかった群よりMSSSは高く(2.26 vs. 1.64、 $p = 9.0 \times 10^{-7}$)、さらに再発回数が多いほどMSSSが高い傾向があった(傾向検定: $p = 1.2 \times 10^{-3}$)。

最後にこれらの因子を含めて、MSSSと関連する因子について多変量解析を行った。結果、高齢発症、OCB陽性、喫煙歴、発症2年以内の再発がMSSS高値と関連する独立因子であり、性別の関与は有意ではなかった。

D. 考察

今回の第5回調査では、前回調査時と比べ、MS患者の疾患重症度が低下していた。これは前回調査時と比べ、数多くの有効性の高いDMDが、幅広い患者に使用されるようになったためと考えられた。

また日本人MS患者の重症度に関連する因子として、高齢発症、OCB陽性、喫煙歴、発症2年以内の再発があることが判明し、これらはおおむね欧米からの既報⁴⁾と同様であった。これらのリスク因子を有する患者には、有効性の高いDMDの使用を検討すべきと考えられた。

E. 結論

MS および NMOSD の有病率は今も増加傾向であった。しかしながら、前回調査時と比較し、MS 患者の重症度は低下しており、有効性の高い治療薬の開発が寄与しているものと考えられた。また日本人 MS の重症化リスク因子として、高齢発症、OCB 陽性、喫煙歴あり、発症 2 年以内の再発が挙げられることを明らかにした。これらのリスク因子を有する患者では、より積極的に有効性の高い DMD を使用し、喫煙者には禁煙を指導することが有用と考えられた。

(引用論文)

- 1) Osoegawa M, et al. Mult Scler 2009.
- 2) Yoshimura S, et al. PLoS One 2012.
- 3) Nakamura Y, et al. J Neuroinflamm 2016.
- 4) Rotstein D and Montalban X. Nat Rev Neurol 2019.

F. 研究発表

1. 論文発表

準備中

2. 学会発表

1) 渡邊 充、磯部 紀子、新野 正明、中島 一郎、松下 拓也、酒井 康成、中原 仁、河内 泉、越智 博文、中辻 裕司、中村 好一、中村 幸志、坂田 清美、松井 真、桑原 聡、吉良 潤一. 第5回全国調査からみた多発性硬化症の重症度に寄与する因子の検討. 第33回日本神経免疫学会学術集会. 2021/10/21、オンライン開催.

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 |