

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）多発性硬化症及び視神経脊髄炎患者における入院数及び重症度の経時的変化

研究分担者 藤原 一男 福島県立医科大学大学多発性硬化症治療学教授

共同研究者 松本 勇貴¹、桜澤 邦男²、三須 建郎¹、生田目 知尋¹、高井 良樹¹、
黒田 宙³、伏見 清秀⁴、藤森 研司²、青木 正志¹

1 東北大学医学部 脳神経内科, 2 東北大学大学院医学研究科 医療管理
学, 3 みやぎ県南中核病院 脳神経内科, 4 東京医科歯科大学 医療政策情
報学

研究要旨

【目的】大規模な入院診療データを用いて、多発性硬化症(MS)及び視神経脊髄炎(NMO)患者の入院数及び重症度を経時的に調査し、その変化に与えた影響を検討する。

【方法】2012年度から2017年度までの6年間のDiagnostic procedure combination (DPC)データを用いて、MS及びNMO患者を同定し各年代における入院数を調査した。日常生活自立度を規定するBarthel index値が85以上を軽症と定義した。

【結果】6年間に急性期治療をした重複のない患者で、神経内科に入院となった6100人のMS患者、1555人のNMO患者を同定した。年齢の中央値はMSで41歳、NMOにおいて53歳であり、女性の割合はNMOで有意に多かった(MS; 68%, NMO; 77%)。MS患者の入院は、6年間で1381人から845人まで統計学的有意に減少していたのに対し、NMO患者は6年間で統計学的有意に156人から346人に増加していた。全入院における入院及び退院時の軽症患者の割合はMS及びNMO患者において統計学的有意に増加していた。

【結論】MS患者の入院数の減少は疾患修飾薬の進歩に、NMO患者の入院数の増加は診断基準の変更が起因していると考えられた。MS,NMO共に予後が改善していることは、本邦における治療の進歩、適切な診断が実施されていることを反映しているものと考えられた。

A. 研究目的

多発性硬化症(Multiple Sclerosis: MS)と視神経脊髄炎(Neuromyelitis Optica: NMO)は、本邦の中枢神経系の炎症性疾患で最も多い原因疾患である。本邦では2017年の全国調査から、MSは17600人、NMOは6500人の患者がいると推計されている。両疾患は非常に似た疾患ながら、2004年に異なる疾患であることが明らかと

なり、その後2010年代にかけてMS治療には疾患就職薬と呼ばれる治療薬が有効であり、対してNMOにはMSに有効な疾患修飾薬は無効であり、ステロイドや免疫抑制剤、特異的な抗体製剤が有効であることが明らかになった。MSの治療薬においては、2011年にフィンゴリモド、2014年にナタリズマブ、2015年にグラチラマー酢酸塩、2016年にフマル酸ジメチルと次々に

有効性の高い薬剤が承認された。その後、これらの新規薬剤は従来のインターフェロンを中心とした治療よりもより有効であるという報告が諸外国から報告されるようになった。

しかしながら、MSとNMOが別疾患であることがわかったこと、またMSの薬剤の進歩がどのようにそれぞれの患者の予後を改善したかは明らかではない。そのため、本邦の入院患者におけるDiagnostic procedure combination (DPC)データを用いて、MSとNMO患者の予後の変遷を明らかにするべく本研究を実施した。

本研究で用いたDPCデータとは、本邦の急性期入院診療を担う病院の60%以上をカバーするデータであり、年齢、性別、身長、体重、病名、入院時及び退院時のADLのみならず、投薬や点滴などの情報を取得することが可能なデータである。

B. 研究方法

2012年度から2017年度までの6年間のDPCデータを用いて、MS及びNMO患者を同定し各年代における入院数、治療内容、重症度、予後を調査した。日常生活自立度を規定するBarthel index値が85以上を軽症、85未満を重症と定義した。また、MSに対する疾患修飾薬として、インターフェロン 1β 、フィンゴリモド、ナタリズマブ、グラチラマー酢酸塩、フマル酸ジメチルの処方割合の経時的推移、NMOに対しては経口ステロイド、免疫抑制剤、血漿交換療法、免疫グロブリン製剤の実施率の経時変化を調査した。

(倫理面への配慮)

本研究は東京医科歯科大学倫理委員会の承認を経て実施された。

C. 研究結果

6年間に急性期治療をした重複のない患者で、神経内科に入院となった6100人のMS患者、1555人のNMO患者を同定した。NMOはMSに比して有意に、年齢の中央値が高く(53歳 vs 41歳)、女性の割合が多く(77% vs 68%)、入院期間が長く(29日 vs 18日)、血漿交換・免疫グロブリン

・経口ステロイドや免疫抑制剤の導入率が高かった。MS患者の入院は、6年間で年々1381人から845人まで統計学的有意に減少していたのに対し、NMO患者は有意に156人から346人に年々増加していた。全入院における入院及び退院時の軽症患者の割合はMS及びNMO患者において統計学的有意に増加していた(図1)。MS患者に対しての疾患修飾薬の処方率は経時的に上昇していた。NMO患者に対する治療内容は、免疫抑制剤の使用率は増加していたが、血漿交換療法や経口ステロイドの使用率に変化はなかった。

D. 考察

NMOはMSに比して、年齢が高値で、女性の割合が高く、重症度が高いという結果は既報に一致していた。また、重症度の高さに伴い入院期間が、MSよりもNMOがより長いということ初めて明らかにした。血漿交換療法や、免疫グロブリン製剤など的高額な医療資源をより消費するという意味でもNMOの再発管理はより慎重にする必要があると考える。

MSの入院患者の減少や重症化の抑制が正確に何に起因するかは不明であるが、疾患修飾薬の処方率が上昇しており、一因と考えられた。MSとは対照的に、NMOの入院数は6年間で約2.2倍に増加しており、これは実患者の増加では明らかに説明困難である。NMOという新たな疾患概念ができ、徐々にこの疾患概念が広まるにつれて、診断される患者が増え、患者数が増加したものと考えられる。NMOにはMSとは異なる治療が必要であることを背景にて述べたが、NMOと正しく診断することはNMOの予後を改善することに最も重要な根底をなすものである。正しくNMOと診断される患者が増え、適切に治療されることにより、NMOは患者数は増加したものの、予後は経時的に改善したものと推察される。

E. 結論

2012年から2017年までの本邦における大規模データを用いて、MS、NMO患者の予後が改

善していることを明らかにした。予後の改善にはMSの場合、治療薬の進歩、処方率の上昇が、NMOは正しく診断される患者が増加したことが予後の改善に寄与していることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1) Yuki Matsumoto, Kunio Tarasawa, Tatsuro Misu, Chihiro Namatame, Takai Yoshiki, Hiroshi Kuroda, Kazuo Fujihara, Kenji Fjimori, Kiyohide Fushimi, Masashi Aoki. Trend of admissions and severity of MS and NMO in

Japan. 第62回日本神経学会 学術大会. 2022.5.18-21. 東京.

2) 松本 勇貴、桜澤 邦男、三須 建郎、生田 目 知尋、高井 良樹、黒田 宙、伏見 清秀、藤森 研司、青木 正志. DPCデータを用いた本邦の多発性硬化症/視神経脊髄炎患者の入院数、重症度の変遷の解析. 第40回日本神経治療学会学術大会. 2022.11.7-9. 福島.

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

なし

図1 MS、NMO患者さんの入院時、退院時における軽症患者割合の推移

