

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回全国調査による日本人多発性硬化症・視神経脊髄炎の疫学および特徴

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難病・高齢医療学講座
	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 国立病院機構東京医療センター脳神経内科
	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	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
	迫田 礼子	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
	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・東静脳神経センター
	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・

和泉 唯信	京都府立医科大学大学院医学研究科地域保健医療疫学
小池 春樹	徳島大学病院脳神経内科
佐藤 泰憲	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
三澤 園子	慶應大学衛生学公衆衛生学
村井 弘之	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
本村 政勝	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学
吉川 弘明	長崎総合科学大学工学部工学科医療工学コース
中西 恵美	金沢大学保健管理センター
中村 好一	金沢医科大学医学部神経内科学
中村 幸志	自治医科大学公衆衛生学
坂田 清美	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学
嶋田 莉奈子	岩手医科大学衛生学公衆衛生学
松井 真	九州大学大学院医学研究院神経内科学
桑原 聡	金沢医科大学医学部神経内科学
吉良 潤一	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学
	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 (MS 18,000人、NMOSD 6,700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2.5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13,052症例について、二次調査票を送付し、7,035例 (53.9%) の回答を得た。二次調査において、MSはNMOSDよりも発症年齢 (中央値 32歳 vs 44歳) や疾患障害度 (EDSS) が低く、喫煙率が高かった。またMS患者の53%でオリゴクローナルIgGバンド (OCB) 陽性であった。前回までの調査で示されていたMS患者の発症年齢の若齢化は、今回は明らかではなかった。また、MS患者の疾患修飾薬使用率は64%で、前回調査時より増加していた。さらにMS患者の疾患重症度 (MSSS) は前回調査時より低下していた。このMS患者における高いMSSSに寄与する因子を調べたところ、高齢発症、南日本居住、OCB陽性、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。またMS患者の88.3%が再発寛解型 (単相性含む)、8.5%が二次性進行型、3.2%が一次性進行型であった。生存曲線解析では、再発寛解型MS患者は20年で15.0%の患者が二次性進行型へ移行していた。二次性進行型MSへの移行に関しては、男性、高齢発症、OCB陽性、北日本居住者であることが独立したリスク因子であった。疾患修飾薬使用者は不使用者に比べ、MSSSが高く、二次性進行型MSへの移行割合が高かった。NMOSDでは、患者の89%で抗アクアポリン4抗体が陽性、59%が脊髄長大病変の既往を有していた。また80%の患者がステロイド薬や免疫抑制薬で再発予防治療を受けていた。高いEDSSに寄与する因子を検討したところ、高齢発症、長い罹病期間、脊髄長大病変の既往、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であった。今回の全国調査により、初めてMSとNMOSDを分けた我が国の疫学データが同時に得られ、両疾患の間に性比や発症年齢、障害度に差があることが明らかとなった。また過去の調査と比べ両疾患の患者数は増加しており、MS発症の若齢化は止まり、軽症化していた。MSの軽症化には治療薬が増えたこと、多くの患者が治療を受けていることが影響していると考えられた。今回明らかとなったMSの重症化や障害進行リスクを有する患者に、より積極的に治療導入することで、さらなる予後の改善が期待される。NMOSDについては治療効果が明らかでなく、長期的な評価が必要である。

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。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を明らかにするとともに、日本人 MS、NMOSD 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。

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、MS 18,000人、NMOSD 6,700人であった。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2.5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13,052症例について、二次調査票を送付し、7,035例 (53.9%) 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4,931例 (男女比1:2.4)、NMOSDは1,829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。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 31.6 vs. 27.0歳、 $p = 1.4 \times 10^{-16}$)、軽症化していた ($p = 4.2 \times 10^{-22}$)。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64%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77%を占めていた。

MS患者においてMSSSと関連する臨床因子を多変量解析で検討すると、高齢発症、南日本居住、OCB陽性、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。

またMS患者の88.3%が再発寛解型 (単相性含む)、8.5%が二次性進行型、3.2%が一次性進行型であった。生存曲線解析では、再発寛解型MS患者は20年で15.0%の患者が二次性進行型へ移行していた。二次性進行型MSへの移行に関しては、男性、高齢発症、北日本居住、多数のMRI脳病変の存在、MRI上脊髄病変の存在が独立したリスク因子であった。疾患修飾薬使用については、二次性進行型移行前の導入は、二次性進行型への移行を予防する因子であった。

NMOSDについては、89%で抗アクアポリン4抗体が陽性、59%が脊髄長大病変の既往を有していた。全体の80%がステロイドもしくは免疫抑制剤

で再発予防治療を受けていた（ステロイドのみ: 49.0%、免疫抑制剤のみ: 7.2%、ステロイド+免疫抑制剤併用: 23.8%）。高いEDSSに寄与する因子を検討したところ、高齢発症、長い罹病期間、脊髄長大病変の既往、発症2年以内の再発が独立したリスク因子であった。

D. 考察

今回の全国調査により、初めてMSとNMOSDを分けた我が国の疫学データが同時に得られ、両疾患の間に性比や発症年齢、障害度に差があることが明らかとなった。また過去の調査と比べ両疾患の患者数は増加しており、MS発症の若齢化は止まり、軽症化していた。MSの軽症化には治療薬が増えたこと、多くの患者が治療を受けていることが影響していると考えられた。今回明らかとなった日本人MSの重症化や障害進行リスクを有する患者に、より積極的に治療導入することで、さらなる予後の改善が期待される。NMOSDについては、本調査では治療の有効性が明らかでなかったため、より長期的な評価が必要である。

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。

(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回全国調査からみる多発性硬化症の二次性進行型に移行するリスク因子の検討. 第34回日本神経免疫学会学術集会. 2022/10/21. 長崎.

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