

## cq 2-1

## 多発性硬化症の疫学的特徴は何か？

## 回答

多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）国際連合による 2013 年の報告によると、全世界の MS 推定患者数は 230 万人で、推定有病率（人口 10 万人あたりの患者数）の中央値は 33 人である<sup>1)</sup>。本邦で 2004 年に行われた第 4 回全国臨床疫学調査の結果では、患者数は 9,900 人、有病率は 7.7 人と推定された。また、男女比は 1：2.9 と女性に多く、発症年齢のピークは 20 歳台であった。1972 年に行われた第 1 回全国臨床疫学調査の結果と比較すると、推定患者数と推定有病率はともに過去 30 年間で約 4 倍増加し、特に女性での増加が著しいこと、発症年齢のピークが若年化していること、視神経と脊髄の障害が軽症化していることが示された<sup>2,3)</sup>。しかし、本邦の全国臨床疫学調査には視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）/ 視神経脊髄炎スペクトラム（NMO spectrum disorders：NMOSD）が含まれていた点に注意が必要である。

## 解説・エビデンス

## 1. 性差

有病率の男性に対する女性の比率は 2～3 で、女性に多い<sup>1)</sup>。この比率は、本邦を含めた世界的に増加傾向である。女性患者の罹患率の増加が、女性の比率が高くなっている原因と考えられている<sup>3)</sup>。本邦の第 4 回全国臨床疫学調査の結果では、男性に対する女性の比率は 2.9 であったが、圧倒的に女性が多い NMO/NMOSD が含まれていた点に注意が必要である<sup>2)</sup>。通常型 MS（conventional MS：CMS）に限っていえば、男性に対する女性の比率は 2.4 であった。

## 2. 好発年齢

平均発症年齢は 30 歳前後で、本邦の発症年齢のピークは 20 歳台である<sup>1,2)</sup>。NMO/NMOSD 患者と比較して約 10 歳若い<sup>4)</sup>。全 MS 患者の 3～10%は 18 歳未満に発症し、MS が小児に発症することは稀ではないが、5 歳未満の発症は稀である<sup>5)</sup>。また、60 歳以降の発症も稀である。

## 3. 有病率

MS の有病率は地域によって大きく異なり、推定有病率が最も高いのは北米の 140 人、次いで欧州の 108 人である<sup>1)</sup>。逆に最も低いのはサハラ砂漠以南のアフリカの 2.1 人で、次いで東アジアの 2.2 人である。本邦の第 4 回全国臨床疫学調査の結果では、有病率は 7.7 人と推定された<sup>2)</sup>。しかし、この調査には NMO/NMOSD が含まれていたことを考慮しても、その後の

特定疾患医療受給者証所持者数の推移や北海道十勝地区の疫学調査の結果などから、近年では10人程度まで増加していると推定されている<sup>6)</sup>。MSの有病率は一部の例外地域を除いて世界的に増加傾向で、とりわけ女性での増加が顕著である<sup>3)</sup>。MSでは高緯度地域ほど有病率が高くなるという有病率と緯度との関係が一般的に知られている。本邦でも高緯度地域ほど有病率が高く、有病率に対する緯度の影響が示されている<sup>7)</sup>。しかし、北米や欧州のように従来から有病率が高かった地域では、近年では緯度による変化が小さくなっていることが示されている<sup>8,9)</sup>。

#### 4. 病像

第4回全国臨床疫学調査の結果から、視神経と脊髄の障害が軽症化していることが示されている<sup>2)</sup>。また、Barkhof基準を満たすMSらしい脳病巣をもつ病型より、もたない病型のほうが多いことが示されている<sup>2,10)</sup>。前者では *HLA-DRB1\*15:01* と脳脊髄液オリゴクローナルIgGバンド (oligoclonal IgG bands: OB) 陽性との、後者では *HLA-DRB1\*04:05* と脳脊髄液OB陰性との相関が報告されている<sup>11)</sup>。

#### 文献

- 1) MS international federation : Atlas of MS 2013.  
http://www.msif.org/about-us/advocacy/atlas/ [2017年2月23日最終アクセス]
- 2) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese : nationwide survey results over 30 years. *Mult Scler*. 2009 ; 15(2) : 159-173.
- 3) Koch-Henriksen N, Sørensen PS. The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol*. 2010 ; 9(5) : 520-532.
- 4) 宮本勝一. [免疫性神経疾患-基礎・臨床研究の最新知見] 免疫性中枢神経疾患 視神経脊髄炎(NMO) 視神経脊髄炎の疫学. *日臨*. 2015 ; 73(増刊7) : 260-264.
- 5) Banwell B, Ghezzi A, Bar-Or A, et al. Multiple sclerosis in children : clinical diagnosis, therapeutic strategies, and future directions. *Lancet Neurol*. 2007 ; 6(10) : 887-902.
- 6) Houzen H, Niino M, Hirotani M, et al. Increased prevalence, incidence, and female predominance of multiple sclerosis in northern Japan. *J Neurol Sci*. 2012 ; 323(1-2) : 117-122.
- 7) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 8) Wallin MT, Page WF, Kurtzke JF. Multiple sclerosis in US veterans of the Vietnam era and later military service : race, sex, and geography. *Ann Neurol*. 2004 ; 55(1) : 65-71.
- 9) Pugliatti M, Rosati G, Carton H, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol*. 2006 ; 13(7) : 700-722.
- 10) Ishizu T, Kira J, Osoegawa M, et al. Heterogeneity and continuum of multiple sclerosis phenotypes in Japanese according to the results of the fourth nationwide survey. *J Neurol Sci*. 2009 ; 280(1-2) : 22-28.
- 11) Yoshimura S, Isobe N, Yonekawa T, et al. Genetic and infectious profiles of Japanese multiple sclerosis patients. *PLoS One*. 2012 ; 7(11) : e48592.

#### 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 Search "Multiple Sclerosis/epidemiology" [Majr] 2558
  - #2 "Sex Factors" [Mesh] OR "Sex Distribution" [Mesh] OR "Age Factors" [Mesh] OR "Age Distribution" [Mesh] OR "Prevalence" [Mesh] OR (clinical characteristics) 949,420
  - #3 Search #1 AND #2 1,182
  - #4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 905
- 重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

- #1 (多発性硬化症/TH or 多発性硬化症/AL) 8,871
- #2 (疫学/TH or 疫学/AL) 250,080
- #3 ((性因子/TH or 性差/AL) or (性別分布/TH or 性差/AL)) or 好発年齢/AL or (有病率/TH or 有病率/AL) or 病像/AL 44,633
- #4 #1 and #2 and #3 87
- #5 (#4) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 77

## 視神経脊髄炎の疫学的特徴は何か？

### 回答

抗アкваポリン4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体陽性の視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica : NMO)/視神経脊髄炎スペクトラム (NMO spectrum disorders : NMOSD) は日本においては9割以上を女性が占め、発症年齢のピークは30歳台後半～40歳台前半であり、多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) に比べてやや高齢発症である。60歳台以降に発症するNMO/NMOSDも少なからず存在する一方で、小児発症も稀ではない。日本での有病率は10万人あたり2～4人で、MSより少ない。日本人は比較的脳病変の頻度が高い。

## 解説・エビデンス

### 1. 性差

NMO/NMOSDは圧倒的に女性に多い。抗AQP4抗体陽性NMO/NMOSDは日本では9割を女性が占め<sup>1)</sup>、海外でも同程度の頻度で女性に多い<sup>2)</sup>。抗AQP4抗体陰性NMO/NMOSDは男女差が顕著ではなく、むしろ男性が多いという報告もある<sup>3-5)</sup>。

### 2. 好発年齢

MSでは20歳台前半～30歳台前半の若年期発症が多いが<sup>6)</sup>、日本人のNMO/NMOSD患者の発症ピークは30歳台後半～40歳台前半である<sup>1,6)</sup>。MSでは50歳以降の発症はほとんどないが<sup>6)</sup>、NMO/NMOSDでは60歳以降の発症もしばしばみられる。小児における発症も稀ではなく、小児の急性炎症性脱髄疾患における重要な鑑別疾患の1つである<sup>7)</sup>。

### 3. 有病率

抗AQP4抗体陽性NMO/NMOSDの日本における有病率は10万人あたり2～4人で、MSの半分以下である<sup>8)</sup>。従来、通常型MS (conventional MS : CMS) が白人に多いのと対照的に、視神経脊髄型MS (opticospinal MS : OSMS) はアジア人に多いと考えられていた<sup>9)</sup>。しかし、抗AQP4抗体の有無に基づいた海外における疫学調査で、白人における抗AQP4抗体陽性NMO/NMOSDの有病率も日本と同程度であることが示唆されている<sup>10-12)</sup>。抗AQP4抗体が陰性のNMO/NMOSDも、陽性例の2割程度存在すると考えられるが<sup>3)</sup>、用いる診断基準により異なる<sup>13,14)</sup>。

### 4. 病像

人種や地域による病像の違いについては明確な報告がない。日本と英国のNMO/NMOSDを比較した報告などでは、比較的黒人で発症年齢が若く、重篤な視神経炎の頻度が高いことが示唆された<sup>15,16)</sup>。一方で、英国白人は高齢発症が多く、重篤な脊髄炎を生じる頻度が高いことが示されている<sup>15)</sup>。日本人はその中間で、視神経炎と脊髄炎の発症リスクはほぼ同程度と考え

られる<sup>6)</sup>。また、日本人の NMO/NMOSD は脳病変の頻度が少し高いことが示唆されている<sup>15)</sup>。

## 文献

- 1) Nagaishi A, Takagi M, Umemura A, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in a large Japanese cohort : comparison between phenotypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 ; 82(12) : 1360-1364.
- 2) Jacob A, Panicker J, Lythgoe D, et al. The epidemiology of neuromyelitis optica amongst adults in the Merseyside county of United Kingdom. *J Neurol*. 2013 ; 260(8) : 2134-2137.
- 3) Siritho S, Apiwattanakul M, Nakashima I, et al. Features of anti-aquaporin 4 antibody-seronegative Thai patients with neuromyelitis optica spectrum disorders : a comparison with seropositive cases. *J Neurol Sci*. 2014 ; 341(1-2) : 17-21.
- 4) Pittock SJ, Lennon VA, Bakshi N, et al. Seroprevalence of aquaporin-4-IgG in a northern California population representative cohort of multiple sclerosis. *JAMA Neurol*. 2014 ; 71(11) : 1433-1436.
- 5) Sato DK, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, et al. Distinction between MOG antibody-positive and AQP4 antibody-positive NMO spectrum disorders. *Neurology*. 2014 ; 82(6) : 474-481.
- 6) Uzawa A, Mori M, Muto M, et al. When is neuromyelitis optica diagnosed after disease onset? *J Neurol*. 2012 ; 259(8) : 1600-1605.
- 7) Chitnis T, Ness J, Krupp L, et al. Clinical features of neuromyelitis optica in children : US Network of Pediatric MS Centers report. *Neurology*. 2016 ; 86(3) : 245-252.
- 8) 宮本勝一. [多発性硬化症と視神経脊髄炎] 多発性硬化症・視神経脊髄炎の疫学. 日臨. 2014 ; 72(11) : 1903-1907.
- 9) Kira J. Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol*. 2003 ; 2(2) : 117-127.
- 10) Asgari N, Lillevang ST, Skejoe HP, et al. A population-based study of neuromyelitis optica in Caucasians. *Neurology*. 2011 ; 76(18) : 1589-1595.
- 11) Cossburn M, Tackley G, Baker K, et al. The prevalence of neuromyelitis optica in South East Wales. *Eur J Neurol*. 2012 ; 19(4) : 655-659.
- 12) Wu JS, Zhang MN, Carroll WM, et al. Characterisation of the spectrum of demyelinating disease in Western Australia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008 ; 79(9) : 1022-1026.
- 13) Jiao Y, Fryer JP, Lennon VA, et al. Updated estimate of AQP4-IgG serostatus and disability outcome in neuromyelitis optica. *Neurology*. 2013 ; 81(14) : 1197-1204.
- 14) Jarius S, Ruprecht K, Wildemann B, et al. Contrasting disease patterns in seropositive and seronegative neuromyelitis optica : A multicentre study of 175 patients. *J Neuroinflammation*. 2012 ; 9 : 14.
- 15) Kitley J, Leite MI, Nakashima I, et al. Prognostic factors and disease course in aquaporin-4 antibody-positive patients with neuromyelitis optica spectrum disorder from the United Kingdom and Japan. *Brain*. 2012 ; 135(Pt6) : 1834-1849.
- 16) Cabrera-Gomez JA, Bonnan M, Gonzalez-Quevedo A, et al. Neuromyelitis optica positive antibodies confer a worse course in relapsing-neuromyelitis optica in Cuba and French West Indies. *Mult Scler*. 2009 ; 15(7) : 828-833.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

Pubmed 検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 Search neuromyelitis optica 2,161

#2 Search epidemiology OR "Epidemiologic Factors" [Mesh] 2,441,502

#3 Search #1 AND #2 296

#4 Search #3 NOT Letter [ptyp] 283

#5 #4 AND (("1990/01/01" [PDAT] : "2015/03/31" [PDAT]) AND "humans" [MeSH Terms] AND (English [lang] OR Japanese [lang])) 248

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 (視神経脊髄炎/TH or 視神経脊髄炎/AL) 1,637

#2 (疫学/TH or 疫学/AL) or 疫学要因/TH 342,933

#3 #1 and #2 465

#4 (#3) and (DT=1990:2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 442

#5 (#4) and (PT=会議録除く) 180

## 日本人多発性硬化症の病像は時代とともに変化しているか？

### 回答

日本人多発性硬化症（multiple sclerosis：MS）の有病率は欧米諸国に比べて低いですが、過去 30 年間に約 4 倍に増加している。特に若年女性で典型的な MS の増加が著しく、北日本でその傾向が顕著である。日本人の生活様式の欧米化がこの MS の増加にかかわっている可能性がある。なお過去の本邦の疫学データは MS と視神経脊髄炎（neuromyelitis optica：NMO）を合わせて解析されており、その解釈には注意が必要である。

### 背景・目的

これまでに本邦では MS に関して 4 回の全国疫学調査が行われてきた。これにより日本人の MS の特徴が時代とともに変遷したかどうかを知ることができる。また 1974 年以降は MS が特定疾患になり（これには NMO が含まれている）、都道府県別の症例数などの登録データが毎年更新されてきた。ただし、最近までの本邦の疫学データは MS と NMO を合わせて全体を“MS”として解析されてきた。

### 解説・エビデンス

欧米では 19 世紀半ばには MS の存在が剖検例でも確認されているが、本邦では 1950 年代以前には MS は存在しないとされていた<sup>1)</sup>。国内における典型的な MS の剖検例は、1967 年の米沢による報告が初めてである。その後しだいに MS 症例は増加してきた。

本邦ではこれまでに MS に関する 4 回（1972 年、1982 年、1989 年、2004 年）の全国疫学調査が行われてきた<sup>2-5)</sup>。有病率（/10 万人）は 1972 年と 1982 年には 0.8～3.9 人だったが、2004 年には 7.7 人と上昇した（1989 年はデータなし）。これとともに女/男比も 1972 年には 1.7 だったが、以後は 2.3（1982 年）、2.6（1989 年）、2.9（2004 年）と毎回上昇してきた。平均発症年齢はいずれの調査でも、32～34 歳だったが、発症年齢のピークは、1989 年には 30 歳台前半だったが、2004 年には 20 歳台後半になっていた。したがって若年女性の症例が増加していることになる。このような若年女性の MS の増加は欧米諸国でも指摘されている。また家族性の症例の割合はいずれの調査でも 1%程度と低かった。なお本邦の MS 症例の大部分は再発寛解型あるいはそれが二次性進行型に移行したものであり、一次性進行型 MS（primary progressive MS：PPMS）は全症例の 3%程度と欧米（10～20%程度）に比べて低い<sup>6)</sup>。

一方、重度の視力障害や四肢麻痺の割合は低下傾向にあり、横断性脊髄炎を呈する症例の割合も低下してきている。これらの疫学調査は、実際には NMO 症例が含まれており、MS 症例の増加により相対的に NMO の割合が低下してきたためと思われる。NMO は、10 数年前

にこの疾患に特異な抗アクアポリン4 (aquaporin-4 : AQP4) 抗体が発見され MS との種々の相違点が明らかになるまでは、視神経脊髄型 MS (opticospinal MS : OSMS) に含めて分類され、脳病変のある通常型 MS (conventional MS : CMS) と区別されてきた。

2004 年の全国疫学調査において本邦を北緯 37 度で南北に分けると、北日本では CMS 61%, OSMS 12%であったが<sup>3</sup>、南日本では CMS 56%, OSMS 21%と CMS は北日本で割合が高かった<sup>5)</sup>。また若い世代ほど CMS の割合が高く、MS の脳 MRI 病変に関する Barkhof の基準を満たす症例の割合も高かった<sup>5)</sup>。CMS の中には NMO の症例が一部混ざっていると考えられるが、欧米型の CMS が若年で、北日本で増加しつつあると思われる。

1974 年以降 MS が特定疾患になり、毎年特定疾患医療受給者証の申請が更新され患者数が公表されてきた。正式な疫学調査とは異なるが、このデータも日本人 MS の推移を示す重要な情報である。1980 年代後半にはそれ以前に比べて増加率が上昇したが、これには MRI の登場による診断の向上も一部かかわっていると考えられる。その後も症例数は一貫して増加し 2014 年には 19,000 人以上が登録している。NMO 症例が 4,000 例程度と仮定すると、日本の人口は約 1 億 3 千万人なので現在は MS (15,000 人程度) の有病率は 10 人/10 万人前後に上昇していると推測される。

## 文献

- 1) 糸山泰人. 我が国の MS, NMO の臨床と研究を振り返って. 藤原一男編. 多発性硬化症 (MS) と視神経脊髄炎 (NMO) の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社. 2012. p. 16-22.
- 2) 吉良潤一. 日本における多発性硬化症の臨床像・疾患概念の変遷. 吉良潤一編. 最新アプローチ 多発性硬化症と視神経脊髄炎. 中山書店. 2012. p. 2-8.
- 3) Kuroiwa Y, Igata A, Itahara K, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan. Clinical analysis of 1,084 cases. Neurology. 1975 ; 25 (9) : 845-851.
- 4) Shibasaki H, Kubo N, Nishitani H, et al. Nationwide survey of multiple sclerosis in Japan : reappraisal of clinical features. J Trop Geo Neurol. 1992 ; 2 : 73-82.
- 5) Osoegawa M, Kira J, Fukazawa T, et al. Temporal changes and geographical differences in multiple sclerosis phenotypes in Japanese : nationwide survey results over 30 years. Mult Scler. 2009 ; 15 (2) : 159-173.
- 6) Piccolo L, Kumar G, Nakashima I, et al. Multiple Sclerosis in Japan appears to be a milder disease compared to the UK. J Neurol. 2015 ; 262 (4) : 831-836.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1990/01/01～2015/3/31

#1 Search "Multiple Sclerosis" [MeSH] 46,363

#2 Search "Japanese" [tiab] 95,040

#3 Search #1 and #2 251

#4 Search #3 Filters : Publication date from 1990/01/01 to 2015/03/31 ; Humans ; English ; Japanese 203

重要な文献をハンドサーチで追加した。

医中誌検索：1990/01/01～2015/03/31

#1 多発性硬化症/TH 8,029

#2 日本人/AL 71,430

#3 #1 and #2 170

#4 (#3) and (DT=1990 : 2015 LA=日本語, 英語 CK=ヒト) 157