

令和 5 年 3 月 14 日

学校法人東北医科薬科大学
千葉大学医学部附属病院
慶應義塾大学医学部
静岡社会健康医学大学院大学

中枢神経系自己免疫疾患の 1 つ、MOG 抗体関連疾患で 初の全国疫学調査結果を報告 —指定難病への登録や治療法開発を目指す—

【発表のポイント】

- 今回 MOG 抗体関連疾患の、わが国における初の全国疫学調査を行いました。
- 患者数は 1695 人（男性 764 人、女性 931 人）、粗有病率^{注1}は人口 10 万人あたり 1.34 人（男性 1.24 人、女性 1.44 人）、粗罹患率^{注2}は人口 10 万人あたり 0.39 人と推計されました。
- 性別は 53.5%とわずかに女性に多く、発症年齢の中央値は 28 歳でした。初発時は、視神経炎が 30-40%を占める一方、若年発症では ADEM、成人発症では脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎が多い傾向でした。53.5%の患者が再発を経験し、免疫治療は高い確率で有効でした。
- これらの結果は、欧米からの報告と一致し、MOG 抗体関連疾患は全世界において人種や地域による差異のない一様な疾患であることが示唆されました。
- 本研究は、今後の指定難病への登録、MOG 抗体検査の保険収載、治療法の開発を進める上で重要な報告です。

【概要】

ミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白（MOG）抗体関連疾患^{注3}は、従来は多発性硬化症（MS）^{注4}や急性散在性脳脊髄炎（ADEM）^{注5}、あるいは視神経脊髄炎スペクトラム障害（NMOSD）^{注6}と診断されていた中枢神経脱髄疾患^{注7}患者の一部で、血清あるいは髄液中に MOG 抗体^{注8}が見出されたことを契機に近年急速に研究が進展し、新たな中枢神経系自己免疫疾患として疾患概念が確立されつつあります。しかし、これまでわが国では全国的な疫学調査は行われておらず、患者数や検査所見、治療やその有効性などの詳細は不明でした。

東北医科薬科大学医学部老年神経内科学の中島一郎教授、中村正史講師らの研究グループは、千葉大学、慶應義塾大学、静岡社会健康医学大学院大学との共同研究により MOG 抗体関連疾患の全国疫学調査を行い、患者数、粗有病率、粗罹患率を推計し、発症病型、血液検査や MRI 検査などの検査所見、治療内容とその有効性、予後を集計・解析しました。

本研究は、今後の指定難病への登録、MOG 抗体検査の保険収載、治療法の開発を進める上で重要な報告です。本研究成果は、2023 年 3 月 10 日付けで、Multiple Sclerosis Journal 誌（オンライン版）に掲載されました。

なお、本研究は厚生労働省難治性疾患克服研究事業「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」（研究代表者：千葉大学桑原聡先生）として、厚生労働省科学研究費補助金（20FC1030）の支援を受けて行われました。

【研究背景】

MOG は、中枢神経の髄鞘の主要な構成蛋白です。近年、ADEM、NMOSD、特発性視神経炎などの炎症性脱髄疾患の中に、MOG 抗体が陽性となる一群が存在することが明らかになってきました。一方で、典型的な MS や抗アクアポリン 4 抗体^{注9}陽性 NMOSD では、通常は MOG 抗体が陰性であり、MOG 抗体に関連する炎症性脱髄疾患は独立した新たな疾患概念（性質）であることが分かってきました。しかし、日本人における MOG 抗体関連疾患の患者数や臨床像は不明でした。

【研究内容】

本研究では、MOG 抗体関連疾患の疾患概念を確立し、指定難病に登録することを念頭に、これまで未着手となっていた診断基準の策定、全国調査の実施を行い、実患者数を把握し、臨床的特徴、検査所見、治療反応性などを明らかにすることを目的としました。

一次調査では、全国の神経内科専門医、小児神経専門医、神経眼科学会員が勤務する延べ 3790 施設に、令和 2 年 4 月 1 日から令和 3 年 3 月 31 日の間に診療した MOG 抗体関連疾患症例数をアンケートし、1381 施設（回収率：36.4%）から回答を得ました。推計患者数は 1695 人（1483-1907 人：95%信頼区間：以下同じ）で、男性 764 人（663-866 人）、女性 931 人（803-1058 人）でした（表 1）。推計粗有病率は、人口 10 万人あたり 1.34 人（1.18-1.51 人）で、男性 1.24 人（1.08-1.41 人）、女性 1.44 人（1.24-1.63 人）（表 1）、推計粗罹患率は人口 10 万人あたり 0.39 人（0.32-0.44 人）でした（表 2）。欧米からは MOG 抗体関連疾患の有病率と罹患率はそれぞれ人口 10 万人あたり 1.26-3.42 人および 0.11-0.48 人と報告されており、本研究グループの結果と近似していました。

二次調査では、一次調査で「症例あり」と回答した施設に対して、各症例の発症時の年齢や症状および臨床病型、再発回数、髄液や MRI などの検査所見、急性期治療お

よび再発予防治療などを調査しました。解析の際には、発症年齢に基づいた群間比較も行いました。その結果、性別はやや女性に多く（53.4%）、発症年齢の中央値は28歳でした。発症時臨床病型では、視神経炎が全年齢層で約40%を占め、小児期発症例ではADEM、成人期発症例では脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎が多くみられました（図1）。発症時に、小児期発症例では意識障害や全身痙攣、成人期発症例では感覚障害がより多くみられたこと、MRIでは小児期発症例では大脳や小脳に、成人期発症例では脊髄に病変が多くみられたことも、この臨床病型と合致していました。再発は53.5%の症例で報告され、再発回数の中央値は1回でしたが、20回以上再発している症例もみられました。初発から初回再発までの間隔の中央値は7か月でした。発症から調査時点までの全経過でみられた症状とMRI所見でも、初発時と同様に小児期発症例ではADEM、成人期発症例では脊髄炎が多いことが示唆されました。急性期にはステロイド大量静脈注射療法が大部分の症例で施行されていたほか、血漿浄化療法^{注10}や免疫グロブリン大量静脈注射療法^{注11}も行われ、これらはいずれも高い有効性を示しました。再発予防治療では、大半の症例で経口ステロイド薬が用いられていましたが、小児発症例では成人発症例よりも間欠的免疫グロブリン大量静脈注射療法が多く用いられる傾向がありました。

【結論と今後の展望】

わが国におけるMOG抗体関連疾患の患者数は1695人（男性764人、女性931人）、粗有病率は人口10万人あたり1.34人（男性1.24人、女性1.44人）、粗罹患率は人口10万人あたり0.39人と推計されました。初発時は、視神経炎が発症年齢に関係なく30-40%を占める一方、若年発症ではADEM、成人発症では脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎の割合が多いことが判明しました。また、ステロイドや免疫グロブリン、血液浄化療法による治療への反応は、どの発症年齢層でも良好であることが判明しました。これらの結果は、欧米からの報告と一致し、MOG抗体関連疾患は全世界において人種や地域による差異のないような疾患であることが示唆されました。

今後、MOG抗体関連疾患の指定難病への登録、MOG抗体検査の保険収載、有効かつ安全な治療法の開発へとつなげていきます。

【論文名】

Epidemiological and clinical characteristics of myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease in a nationwide survey (和訳：全国調査におけるミエリンオリゴデンドロサイト糖蛋白関連疾患に関する疫学および臨床的特徴)

掲載紙：Multiple Sclerosis Journal.

<https://doi.org/10.1177/13524585231156736>

【著者名】

Nakamura M, Ogawa R, Fujimori J, Uzawa A, Sato Y, Nagashima K, Kuriyama N, Kuwabara S, Nakashima I (和訳：中村正史、小川 諒、藤盛寿一、鶴沢頭之、佐藤泰憲、長島健悟、栗山長門、桑原 聡、中島一郎)

【用語説明】

- 注1. 粗有病率：ある一時点において、その疾病を有している人の割合で、年齢調整をしていない有病率という意味で「粗」という語が付いています。
- 注2. 粗罹患率：一定期間の罹患数（ある病気と新たに診断された数）を単純にその期間の人口で割った罹患率で、年齢調整をしていない罹患率という意味で「粗」という語が付いています。
- 注3. MOG 抗体関連疾患：急性の視神経炎や脳炎、脳幹脳炎、脊髄炎などを起こす疾患です。アクアポリン4抗体が検出されない視神経脊髄炎スペクトラム障害の症例のなかで、血液あるいは髄液中に MOG 抗体が検出される症例があることが判明したことを契機に急速に研究が進み、独立した疾患概念として確立しつつあります。
- 注4. 多発性硬化症：中枢神経を構成する視神経、脳、脊髄に脱髄（注7参照）による病変により、視力低下、運動麻痺、感覚障害など様々な症状が繰り返し生じる原因不明の炎症性疾患です。30歳前後の女性に多く発症し、医療費助成の対象となる指定難病のひとつです。
- 注5. 急性散在性脳脊髄炎：多発性硬化症と同様に中枢神経に脱髄による病変が多発する原因不明の炎症性疾患です。小児発症が多く、ウイルス感染やワクチン接種後に発症し、発熱、頭痛、意識障害、視力低下、運動麻痺などの症状を生じます。
- 注6. 視神経脊髄炎スペクトラム障害：視神経脊髄炎は急性の視神経炎や脊髄炎など中枢神経系の炎症を繰り返す、原因不明の再発性の神経難病です。現在ではアクアポリン4抗体が陽性の中枢神経疾患をすべて含めて視神経脊髄炎スペクトラム障害と呼ぶことが多く、アクアポリン4抗体の検出が診断上重要になっています。一方、アクアポリン4抗体が検出されない視神経脊髄炎の一部で上述の MOG 抗体が陽性であることが判明しました。
- 注7. 中枢神経脱髄疾患：視神経や脳、脊髄を中枢神経と呼びます。神経は神経細胞体から細長く伸びて電線の役割をする軸索と、それに巻き付いて絶縁体の役割をする髄鞘で出来ています。炎症によって髄鞘が破壊され、軸索がむき出しになることを脱髄と言い、脱髄によって神経症状を来す疾患を脱髄疾患と呼びます。
- 注8. MOG 抗体：MOG タンパクは主に中枢神経系の髄鞘の表面に分布する膜タンパクです。近年、このタンパクに対する自己抗体が、アクアポリン4抗体が検出されない視神経脊髄炎スペクトラム障害や特発性視神経炎などの症例の一部で、血清あるいは髄液中に検出されることが判明しました。一般的に、MOG 抗体陽性の症例は、ステロイドなどによる治療への反応は良好ですが、難治的で重篤な後遺症を残すこともあります。したがって、正確な診断と適切な急性期および再発予防治療が必要ですが、現在、MOG 抗体の測定は保険適用外で、有効な治療法も確立されていません。
- 注9. アクアポリン4抗体：アクアポリン4タンパクは中枢神経系だけでなく全身に分布する水チャネルタンパクで、中枢神経系では視神経や延髄などに多く発現しています。視神経脊髄炎の症例は、以前は多発性硬化症の亜型とみなされていましたが、メイヨークリニックと東北大学などの共同研究などにより、同タンパクに対する自己抗体であるアクアポリン4抗体が疾患特異的な診断マーカーであることが判明し、視神経脊髄炎は多発性硬化症とは異なる疾患であることが判明しました。現在、アクアポリン4抗体は保険診療の範囲内で検査でき、診断に不可欠となっています。

注10. 血漿浄化療法：血液中の病原物質を除去することを目的とする治療法です。血液を血球成分と血漿成分に分離し、血漿成分を健康な人の血液から精製された血漿製剤もしくはアルブミン製剤と入れ替える単純血漿交換療法、分離した血漿を専用の吸着カラムに通し、病因物質を選択的に除去する免疫吸着療法などがあります。

注11. 免疫グロブリン大量静注療法：健康な人の血液から精製された免疫グロブリン（抗体）製剤を大量に静脈から点滴投与する治療です。重症感染症や、川崎病、先天的に免疫グロブリンが少ない患者さんなどのほか、アクアポリン4抗体陽性視神経炎やギラン・バレー症候群など神経系の自己免疫疾患にも広く使われています。

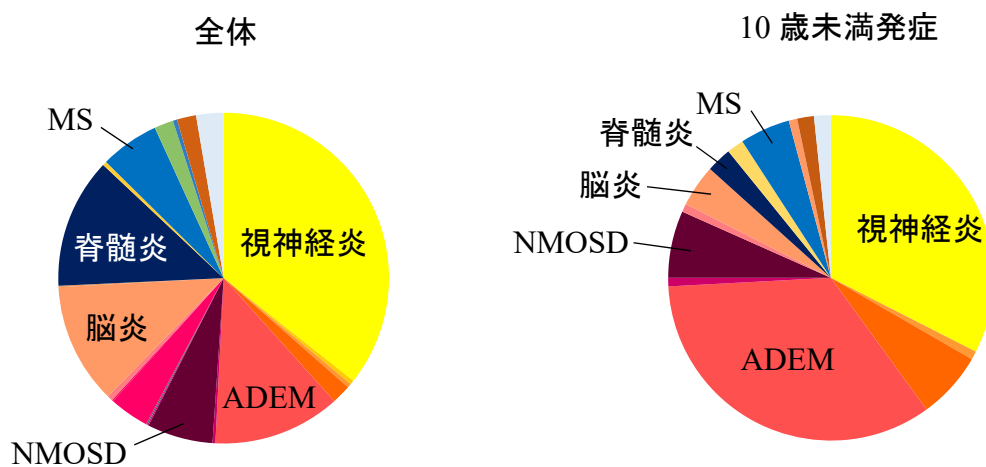
表 1. 推計患者数・推計粗有病率

性別	推計人数（人）	95%信頼区間（人）	推定粗有病率（人） （10万人あたり）
全体	1695	1483～1907	1.34（1.18～1.51）
男性	764	663～866	1.24（1.08～1.41）
女性	931	803～1058	1.44（1.24～1.63）

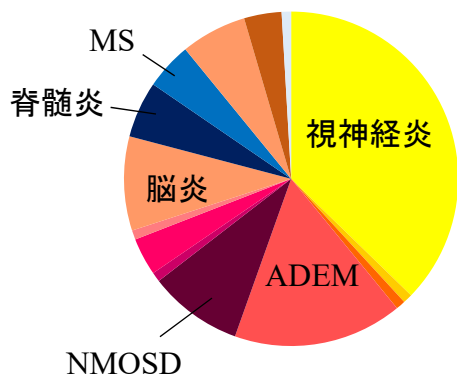
表 2. 推計粗罹患率

	推計人数（人）	95%信頼区間（人）	推定粗罹患率（人） （10万人あたり）
新規症例	487	414～560	0.39（0.32～0.44）

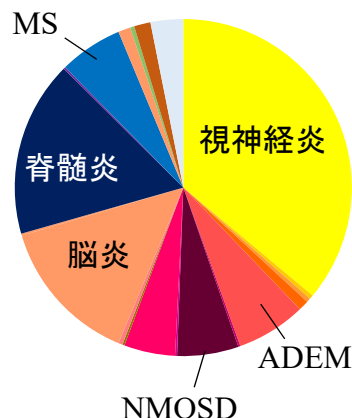
図 1. 発症時臨床病型



11-18 歳発症



19 歳以降発症



【本件に関するお問い合わせ先】

〈研究に関すること〉	〈取材に関すること〉
<p>東北医科薬科大学 医学部 老年神経内科学教室 教授 中島一郎 TEL : 022-290-8850 (福室) E-mail : nakashima@tohoku-mpu.ac.jp</p> <p>千葉大学医学部附属病院 脳神経内科 科長 教授 桑原 聡 TEL : 043-222-7171 (内線 5411) E-mail : kuwabara-s@faculty.chiba-u.jp</p> <p>慶應義塾大学 医学部 衛生学公衆衛生学教室 准教授 佐藤泰憲 TEL : 03-6709-9138 E-mail : yasunori.sato@keio.jp</p> <p>静岡社会健康医学大学院大学 社会健康医学研究科 教授 栗山長門 TEL : 054-295-5400 (代表) E-mail : nkuriyama@s-sph.ac.jp</p>	<p>学校法人東北医科薬科大学 広報室 担当：金子 (かねこ)、関根 (せきね) TEL : 022-727-0357 (直通) E-mail : koho@tohoku-mpu.ac.jp</p> <p>千葉大学医学部附属病院 病院広報室 担当：吉沢 (よしざわ)、矢崎 (やざき) TEL : 043-226-2225 (直通) E-mail : byoin-koho@chiba-u.jp</p> <p>慶應義塾大学信濃町キャンパス総務課 担当：山崎・飯塚・奈良 TEL : 03-5363-3611 E-mail : med-koho@adst.keio.ac.jp</p> <p>公立大学法人静岡社会健康医学大学院大学 担当：教務課 TEL : 054-295-5401 E-mail : info@s-sph.ac.jp</p>