

連 載

宿主要因と環境要因 多発性硬化症の半世紀

青木 國雄

一頻度が低い脳脊髄疾患の多発性硬化症を選ばれたのはなぜですか。

A：脳神経病に縁の遠い筆者がこの病に関心を持ったのは1972年です。厚生省のいわゆる難病に特定され、全国疫学調査でその病像の概要を知ってからです。稀な脳の疾患であり、遺伝的素因がベースにあるとされ、疫学はあまり役に立たないかと無力感を持っていたのです。しかし、1960年代からの欧米での疫学研究で、遺伝要因は重要であるが環境要因の関与も大きいことを知り、また自己免疫疾患とのことで、外因の関与があれば予防も可能と考えました。筆者は1972年に発足した8つの厚生省特定疾患についての疫学研究グループに属し、全国の患者調査に参加しました。その集計・解析の過程を通して、多発性硬化症の臨床疫学像を知り、強い関心を持ち、何とかこの難病の予防が出来ないかと思ったのです。しかし、その後は直接患者集団について研究する機会はなかったもので、発表された成果を追いながら半世紀を過ごしていました。疫学グループでは疾病頻度の調査ばかりでなく、患者のQOLの実態調査や対策も研究していましたので、疫学研究が全くできなかったわけではありません。

さて、最近の多発性硬化症の疫学研究をのぞいてみると、有病頻度が急に増加の傾向があり、病態も変化して様で驚きました。そして変化は生活環境要因と密接に関連するとい推論が出ています。その上、昨年12月、東京大学の研究グループがモデルの実験動物で、本症の自己免疫発症機序を見事に解明しており、その後さらに、名古屋大学で実験動物の多発性硬化症を治癒させる遺伝子治療を発見したという朗報が伝えられました。予防の道も大きく開かれたわけです。新治療法は近い将来人にも適用できるとのことで、そうなればいろいろの問題が一挙に解消できると思いました。専門家でない一疫学者がこの病の展望や予防問題を論ずるのは問題が多いのですが、こうした時期に、疫学面から論ずるのも意義があるかと考え、あえてこのテーマを選んだのです。

一半世紀で大変化があったのですね。わが国では疫学研究は十分であったとは言えませんので、その面から考える必要もあると思います。それではまず1972年ころの状況について紹介してください。

A：1972年に厚生省は、頻度が低い原因不明の疾患で、有効な治療法がなく、心身障害が大きくかつ後遺症を残しやすい疾患、しかも経過が慢性化しやすく、患者のみならず、家族の精神的苦痛や経済的負担が大きい疾患を特定して、その解決を図るべく学際的研究班をスタートさせたのです。それは流行したスモン病が学際的研究で短期間に問題が解決した成果を参考に、社会的問題の大きな難病にも適用しようとしたのです。この研究には患者の治療費は国庫負担という異例の措置を加えました。つまり頻度が低く専門医でも診療患者は少ない疾患の研究をしやすくし、解決を図ろうとしたのです。それで、まず全国の患者の所在と実態を明らかにすべく、疫学者を動員して、全国患者調査を実施したのです。最初に特定された疾患は、ベーチェット病、多発性硬化症、重症筋無力症、全身性エリテマトーデス、再生不良性貧血、サルコイドーシス、難治性肝炎、スモンの8疾患で、各研究班に疫学者を参加させ、まず全国患者調査させたのです。要請を受けて、各疾患の疫学担当者があつまり、特定疾患疫学調査協議会を設け、8疾患共同で全国調査を実施しました。調査の詳細は略しますが、かなり大がかりであり、なじみの少ない疾患だけに調査の成果が心配されました。しかし効率よく実施でき、完全ではありませんが所期の目的は達成できました。わが国で初めての疫学研究者集団による調査でした¹⁻⁵。

—多発性硬化症は当時どのような疾患でしたか。

A：患者は大部分視力障害（視力低下、眼痛など）、異常感覚、運動麻痺、有痛性痙攣をおこし、記憶障害も発生します。病状は一旦寛解するが、再発を繰り返しながら病状は悪化、介護も大きな課題でした。当時ステロイド療法がおこなわれましたが、根治は無理でした。発病は青年期から成人期で、病悩期間は10-15年といわれ、長いのです。臨床病理学的知見では、脳および脊髄・視神経の白質部に脱髄を示す病巣がみられ、グリア細胞の増殖により特異的な硬化性変化、硬結が増加し、病巣が増加してゆくのです。軸索や神経細胞の変化はほとんどない。病巣は脳脊髄の広汎な部位に散発するので、症状は多彩で漸次重症化します。初発は約半数が急性発症であるが、寛解・再発を繰り返し長年月の及ぶ難治性の病でした。

—大変な病気ですね。昔からあった病ですか。

A：私どもが関心を持った1970年代で調べたところでは、19世紀に入って欧州で神経病理学研究が盛んになり、多発性硬化症らしく所見が観察された報告がみられました⁶。しかし満足する情報ではなく、最近高橋名大名誉教授からご教授を得て確かな歴史を知ることができました。その多発性硬化症の歴史を拝見すると、19世紀に入りいくつかの病理学的報告はあるが、多発性硬化症を臨

床的にも病理学的にも独立した疾患として記載したのはフランスの Charcot と Vulpian である。Charcot の多発性硬化症についての1968年の論文は誠にすぐれたもので、世界中で広く認められたものでした。なお、sclerose en plaque、多発性硬化症の命名は1966年 Vulpian がパリ病院医学会で発表、現在使用されている Multiple sclerosis は米国の Hammond, WA が1871年に著書の中で記載したとあります。多発性硬化症の歴史については高橋の論文を参照されたい⁷。つまり最近新しく発生した病気ではないのですが、患者数は多くなく、また欧州では二度の世界大戦での研究の中断もあり、本症が注目を浴びたのは、欧米で症例報告が増加した第二次大戦後である。特に1960年代には疫学研究により、本症の有病率に大きな地域差と民族差があることが重視され、環境要因の関与が大きく問題になりました。欧州北部の国々の有病率は当時すでに10万対60-80であったが、南欧各国は30-40と低かったのです。頻度の低い疾病でこれだけ差があれば問題になります。米国でも北部の州で頻度が高く南部は低率なことがわかりました。1962年、Alters らはイスラエルで多発性硬化症の頻度を移民の出身国別に検討すると、出身国での多発性硬化症の頻度が高ければ、イスラエル移民後にも有病率は高く、低ければ低いことを報告しました。その後、オランダや南アフリカ、ハワイ、オーストラリアなど移民の多い地域で検討され、やはり出身国の頻度に応じて有病率は異なることが確かめられました⁸⁻¹¹。これも特異的所見で、環境要因の介在を強く示唆しています。

一生育地により頻度が変わり、また地域の緯度と関係するのですね。それに民族差も無視できませんね。

A：地域に何歳まで居住歴とその影響が出るかが問題になりました¹²⁻¹³。移民研究をはじめた Alters と共同研究をした Kurtzke は、これは大集団で検討する必要があるとして死亡頻度での検討に目を付けました¹⁴。1960年代の米国では、死亡診断に手術記録や剖検録の記入や国際死因分類の正確さも要請され、死亡者の性、年齢、人種、出生地、米国移民の時期、年齢、死亡時居住地なども記入が必要で、死亡診断書の信頼度についての研究もあり、信頼度が高くなり、疫学研究にも利用されるようになっていました。Kurtzke は米国全州の多発性硬化症の1959-61年の3年間の死亡統計を集め、多発性硬化症の診断を確かめ、地域別頻度や移民要因別頻度を比較しました。多発性硬化症の死亡率は10万対0.8で、死亡者の年齢別分布は、15歳以下は稀で、加齢とともに増加し、45歳で横ばいとなり、64歳以降で減少する。女子にやや高く、白人は非白人より少し高い。また地域別には米国北部の州はおしなべて高く、南部各州は低く、その境界は北緯37度前後であると推定しました。さらに、出生地が米国北部で

あるが、その後南部に移動したものは頻度が低下し、逆に南部出生者で北部へ移動したものは高くなったことも報告しています。移動時や移民時の年齢を考慮すると15歳前後、つまり思春期が critical age と発表したのです。その後 Alter はハワイの移民でも15歳での変化をみとめています¹⁵。

—15歳とは大人の世界へ入る前ですね。いろいろな環境要因が考えられますね。

A：緯度から考えると寒暖、地勢気候、紫外線などの要因が頭に浮かびますが、免疫との関連で流行疾病の頻度の違いや発育時期の食生活環境の差も考えられ、自己免疫病とされているので、幼少時の感染症罹患歴も重視されました。特に感染後かなりの期間を経て別の症状が発生するウイルス疾患との関係です。これら諸要因について多くの研究がなされましたが、説得力のある結論はでませんでした。環境要因は複合しており特定の病因を検出するのは難しいわけです。自己免疫性疾患の成立機序もよくわかってない時代でした。

—日本ではどんな研究がなされていたのですか。

A：これも高橋の論文に詳しいのですが、明治中期には Strumpell の教科書「須氏内科学」で紹介されており、専門医は知っていたわけです。1910年、三浦謹之助教授がドイツ医学会でわが国では多発性硬化症は非常に稀と発言しております。その後も報告は多少はあったようです。そして筆者らの研究開始前後では、日本には本症はないという噂を信じていたのです。もっとも1958年に沖中からは過去65年間の記録から多発性硬化症とその関連疾患を探り、合計270例を報告していました¹⁶。2003年 Kira は、沖中の症例の診断分類として、多発性硬化症66 (24%)、視神経脊髄炎175 (65%)、Shilder 病4、その他(分類不能)29としている。そして再発例の50%が視神経脊髄炎(NMO)として診断されており、また一部の視神経脊髄型多発性硬化症も NMO に分類されていたといっています。しかし、わが国に多い NMO もよく観察すれば多発性硬化症とされる例もあるとしています¹⁷。それにしても過去65年間で両者を合わせて241例ですので、稀な存在といえます。第二次大戦後、神経内科学会の発足とともにわが国でも1960年から多発性硬化症も取り上げられ論議されるようになったようです。そして私どもは厚生省特定疾患研究会で九州大学黒岩教授(研究班班長)の精力的な研究発表でいろいろ目を開かれたわけです^{4, 18}。

—1972年の全国調査結果はいかがでしたか。

A：約1000例の診療患者が届け出され、その有病率は10万対1.9~2.3とされました。しかし調査で漏れたいわゆる潜在患者数もかなりあると推定され、有病患者数は1200から2000と推定されました。欧米に比べれば極めて低い頻度です

が、かなりの数があったのに驚きました。より詳細な情報を求めて二次調査が行われ、1084例について回答が得られ、その臨床疫学像がまとめられました。多発性硬化症確実例は約47%、疑いが33%、Devic型（視神経脊髄炎）8%、その他が13%でした。診断基準は専門医が慎重に設定したものでしたが、それに完全に当てはまらない疑い例が少なくなかったのです。もっともこの疑い例は後にほとんど多発性硬化症と差がないと認められました。初発症状は視力障害で始まるものが多く、欧米とは異なると報告され、初発年齢は平均33歳、約半数が20～から40歳に発症、前駆症状なしに発症するものが半数、家族同居人からの発症は2%であり高い頻度ではなかった。また遺伝疾患としては発症年齢が遅すぎるのです。

全国的な疫学調査にはいろいろな限界があり、各地域の診断精度にもばらつきがあり、かなりの未解答施設もあったので、臨床研究班では全国多数の病因、診療施設で独自の調査をされましたが、結果は前記の全国調査とほとんど変わりませんでした。しかし疫学的全貌を把握するには、後述するような疾病登録が必要で、当時それはできなかったのです。

—診断は難しかったのですか。

A：全国のおよそすべての医師が診療したことのない病ですし、アンケート調査も不慣れな時代でした。1960年代によく神経内科医が増え始めた頃で、その神経内科医でも1970年代に多発性硬化症の診断は容易ではなかったという記録¹⁹があります。しかし、よくこれだけ報告してくださったという思いで感謝したものです。

—疑い例や Devic 型など病像が異なる例があることも問題ですね。

A：多発性硬化症という病の病像が単純ではないのです。同一の疾病でも、再発を繰り返し、病変が脳や脊髄に多数できてき、その場所は一定していませんので、診断された時期で症候は異なるからです。また病因が異なれば特異的な症候を示してもおかしくはありません。症候が多様なので、多要因の関与も考慮する必要があり、個体の素質と絡み合えば、さらに複雑な病像になるわけです。

—日本での疫学特性はいかがでしたか。まず緯度別では同じ結果でしたか。

A：全国調査結果では、推定有病率は100万対7.8でしたが、特に北部に高いという結果ではでなかったのです。しかし、後の研究で、鹿児島や沖縄では多少低率で、南に低い傾向が認められました¹⁸。

—発生患者数は如何ですか。

A：新発生患者数はこの調査では正確には把握できません。全国の医療機関が

患者発生ごとに中央に登録するという制度が必要なのです。調査された1084例（男481、女602）はある時点での有病者であります。診療開始時の記載があり、それを見ると調査時の1972年から5年前の1968年までは毎年約100例前後が受診しており、これは新発生患者とみなせます。死亡数は少ないのです。それで、潜在患者があるとして大幅に見積もり、毎年200例くらいは発生していたとすると、発生率は10万対0.2になります。これは全く裏づけのない推定値ですが。一少ない数ですね。死亡はどれくらいですか。

A：1084例の死亡例は全体で90例、ほとんどが1年以内の死亡です。この数は有病者の約9%ですが、患者は20年以上観察された群の総計であり、普通に言う年間死亡率とは少し特性が違います。一方わが国では、毎年正確な死亡統計が出ております²⁰。それで見ると、多発性硬化症による死亡数は1970年代が年間60から80、1980年代が60から80、1990年代は50から75、2000年代前半が50から85であり、全人口に対する年齢調整死亡率では、1980年までは10万対男0.6から0.7、女0.7から1.0、1990年代では男は0.2から0.39、女0.4から0.65となります。頻度は低下しているようです。これは治療法の影響もありますが、十分分析した資料はありません。また、多発性硬化症が直接死因でない例、つまり他の疾患で死亡した場合は含まれてはいません。正確な死亡状況は、多発性硬化症患者全体を長期に追跡調査せねばわかりません。多数例での追跡調査は見当たりませんでした。

一患者の動態のデータですね。どうすればわかりますか。

A：患者の長期追跡も必要ですが、基本的には、特定疾患の患者をもれなく全国登録をして、中央の組織で毎年モニターを繰り返し、動態を把握するのです。がんではわが国も登録制度が始まりました。これには恒常的な調査組織とかなりの費用がかかります。行政は継続して費用のかかる事業は慎重ですし、その上、日本では、医師も患者も疾病を登録されるのを好まない人が多いのです。プライバシーのほかにも理由がありますが、いくつかの国々ではすでに多くの疾病登録制度が実施されており、その価値が大きいので、医師も患者も登録は当然として協力しているのです。

一さて、研究班ではアジア諸国の調査もありましたね。

A：特定疾患研究班のお初代の黒岩班長が努力されで、アジア諸国の多発性硬化症の情報を集められました。同じような診断基準で見ると、各国とも例外なく低率で、わが国と同様なレベルでした。つまり白人は高くアジア人では低い病でした。専門医の少ないことも問題でしたが、それを考慮してもわが国は低率のようでした¹⁸。ハワイのアジア人も低率でした²¹。

—多発性硬化症の患者数や臨床疫学像が変わったといわれましたが。

A：特に頻度がかなり変わりました。1990年くらいまで、つまり研究開始から20年位までは有病数は不変か漸増との印象でしたが、その後増加が目立っています^{22, 23}。最近調べてみると、多発性硬化症調査研究班での1982、1989、2004年の全国患者調査を見ると、把握患者数は、1982年は1518例、1989年1270例であり、1972年と大差はないのですが、2004年は1889例で明らかに増加しました。これらのデータから推計した有病者数は1972年の約2000例から1989年は3700例、2004年は9900例となり、1989年には2倍近く、2004年には5倍になっています。女性の患者が増加しているのも特徴です。平均発症年齢は32-33歳で変わっていません。これは1990年ごろから特に新受診例が増加してきたことを示差しています。

—病態も変わったのでしょうか

A：変わってきたようです。後で触れますが、わが国では視神経脊髄炎が多いので、これに関連した研究が多く、欧米との相違から病因の問題も論議されています。筆者は専門家ではないので、ここでは触れませんので、他の論文をご参照ください。

—治療法改善の影響は如何ですか。

A：これもいろいろ発表がありますが、大規模な追跡研究がないので疫学的な判断はできませんが、前述したように死亡率は低くなったと考えてもよいと思います。国庫補助もあり、治療成果も改善しており、治療を継続する患者数が増加したと思われます。寛解した患者も治療を継続するものが少なくないと思われます。医療費国庫負担対策の効果は大きかったと思います。

—治癒法は改善されたのですね。

A：改善されていますが、詳細は臨床研究を参照してください。治療により再発例の30-40%の進行が抑制されているという報告は注目されます。

なお、有病者数については別の記録があります。医療機関で国庫補助を受けた患者は1回の受診でもすべて登録され、厚生省保健医療局結核難病課で集計されて毎年発表されています。その数を見ると、1983年は1378例でしたが、1992年は4185例、2000年は8786例、2010年は14227例、2011年末では16140例と急増しています²²。前述の研究班の推定数よりもかなり多い数です。この差の内容はわかりません。推定すれば、研究班の報告患者は治療継続患者が主体で、寛解して受診をやめた患者、短期に転院した患者などは報告に入っていないのかもしれない。最近15年間の死亡数は957例、年間平均64と少ないので。この有病数の急増は注意して分析する必要があります。専門医の増加、診断技術

の改善、治療効果の改善、生存期間の延長などいろいろな要因があります。しかし新発症患者の増加は重要とっております。1960年以後の出生者に患者が多くなったということや、女性患者の発生数が増加したことは、発生要因に何か変化があったのではないかと考えられます。

—有病率はこの40年間に5倍以上増加し、新発症率も高くなり、特に戦後の出生集団い患者が増えているというわけですね。それでも欧米よりかなり低いのですね。

A：アジア各国も増加の傾向にあるようですが、日本と同じように高率ではありません。なお、中近東では有病率はかなり高く、アジアと欧米の中間値を示しています。患者増加の傾向はどの国も生活習慣の変化と密接に関連しているといわれており、民族差、地域差も慎重に分析することが必要です。

—発病と関連する病因についてごく最近の知見をお願いします。

A：1960年代の病因研究についてはすでに述べましたが、1970年以降も多くの研究や議論が出ています²⁴⁻³⁰。ここではごく最近の情報をまとめた越智の記述²⁹をベースに見てみたいと思います。彼は、「説明しうる単一の環境要因や遺伝要因はまだ明らかではない」と前置きしながら、環境要因として、1. EBウイルス感染、2. 血清ビタミンD濃度、3. 喫煙、4. 食生活の変化、5. 幼少時の感染暴露の低下した生活環境、いわゆる衛生環境説、6. 食生活の変化による腸内細菌叢の変化、などを取り上げています。

—はしかやいくつかの伝染病が病因にあげられていましたが。

A：はしかは、多発性硬化症の頻度分布と一致しないこともあり除かれており、他の伝染病も証拠が十分そろわないようです。EBウイルス感染は、蔓延状況や、5歳以下で感染したものに多発性硬化症のリスクが高いという疫学的証拠があります。免疫系への影響が大きく、特異的CD4陽性T細胞の髄鞘抗原への反応、中枢神経障害、またEBウイルス感染B細胞の神経細胞への免疫系への障害など、色々の証拠から、病因として残されたようです。

—ビタミンDは紫外線暴露との関連ですね。喫煙も関係するのですね。

A：高緯度の地域に住む人に有病率が多いことは重要な事実で、わが国でも軽度ですがその傾向は認められているようです。関連して紫外線暴露は見逃しえない要因です。この方面の研究として、多発性硬化症患者では血清ビタミンD濃度が低いことが報告されています。吉良は関連遺伝子としてビタミンD receptor b allele、ビタミンD-binding protein cordon 416, 420との関連を指摘しています²⁸。宿主と環境要因が同時に関連するわけですね。しかし紫外線暴露は別の機序として取り扱いたいとの報告もあります。なお、喫煙は発病リスク

も再発リスクも高めるとの報告があり、さらに研究される必要があると思います。

一食事に関する仮説は興味がありますね。わが国食生活は1960年以降特に欧米化が激しいので。それに伴い疾病が変化したと考えるのもおかしくありませんが。

A：食生活の欧米化は無視できない要因です。患者は肉食の多いものに高く、魚中心の食事群で低いという疫学調査があります。わが国でみても、とくに1960年以降の出生者に本症が増えてきていることは、西欧型の食事が増加した時代と考えわせ、検討が必要と思います。その他の要因の関与もあるかもしれませんが。1960年代からわが国の生活形態は大きく変わりましたので。特に乳幼児期の影響は大きいと思います。また女性に患者の増加が多いことも、出生年度、発症年齢を考えると関連が強く、特に、男子より日常生活環境要因の影響が強いと指摘する報告もあります^{17, 28}。さて、西欧型食生活の何が関係するのか、動物性脂肪か、野菜摂取の減少か、その機序を巡っては研究はこれからのようです。

一衛生環境説とはどんなことですか。

A：幼少時の感染暴露が減少すると免疫系の発達が不十分となり、成人期に自己免疫病を起こしやすくなるというのです。わが国の清潔な発育衛生環境は有名ですので、これが影響するとなれば罹患率はさらに上昇するはずです。食生活では、腸内細菌叢の変化がT細胞に影響を与え、免疫系の対応に変化が出るとの説も出ています。これも幼少時の食生活と強く関連する要因です。

一遺伝要因についてはどんな研究がありましたか。

A：いろいろな研究があります^{17, 33, 35}。頻度が低いことがまず根拠の一つです。ただ家族内発生はそれほど高くありません。欧米白人で一卵性双生児では二卵性に比べ明らかにリスクが高いという報告があります。もっとも環境の影響もあると書かれています。最近ではHLA 遺伝子ではDRBI 井501など、いくつかの遺伝子の関連が報告されています。HLA 遺伝子とは発症の様式や臨床的特徴にも影響します。また、一塩基多形 (SNP) の解析では、非HLA 領域で110もの疾患感受性遺伝子 (SNP) が見つかっております。宿主要因は大きな影響があると考えざるをえません。またT細胞と関連するインターロイキンとの関連が注目され、免疫機構の研究も進んでいます。

一そのほか注目されていることはなんですか。

A：重複するかもしれませんが、本症の研究歴の長い吉良は、わが国の多発性硬化症を展望し、わが国やアジア諸国では視神経・脊髄病変が多く、発症年齢

が欧米より高年であるのが特徴であったが、最近は古典的な多発性硬化症の患者が増加している。また、女性患者の増加が著しい。新発生患者が1960年以降の出生者で高くなっており、これらは環境要因の影響を考えざるを得ない。生活習慣との関連だけなのか、別の要因が介在するのかも明らかにする必要があります^{17, 28}

一多発性硬化症発症に関する最近の研究はどうなっていますか。

A：まず注目される外国の2つの論文の紹介をしたいと思います。一つは Alter らの2006年の論文³⁵です。イスラエルは人口600万の小国ですが、医療保険制度は整っており、専門医も多く、詳細な国勢調査データがあり、それに多発性硬化症登録制度が1960年から継続されている。つまり疫学研究には最適の国として、2004年までの総患者数は5294例についての研究を発表しました。対象はそのうちの生存者3297例です。結果は、イスラエル生まれのユダヤ人、アラブ人、欧州からの白人移民、アラブ諸国からの移民別に有病率、新発生率を比較すると、全年齢訂正有病率は、母国生まれのユダヤ人が10万対61.6、欧米生まれ移民ユダヤ人53.7、アラブ・アフリカ人移民27.9、キリスト教徒アラブ人35.3、モスLEM・アラブ人は27.9、ゾルーズ（モスLEM・シーア派・過激派）、ベドイン人移民は14.7である。ユダヤ人とアラブ系の差は大きいですが、同じアラブ人でも宗教で差がある。診断レベルに多少差はあるが、同一地域でも民族差が小さくない。一つの要因として、多発性硬化症患者は皮膚がんが少ないことである。これは紫外線暴露が少ないことやビタミンD代謝と関連するという報告を引用しています。環境と宿主要因が絡んでいます。自己免疫疾患については、発症と関係のある感染症暴露について、本症患者は幼少時の感染症暴露歴が対象に比べて、より年長で経験していることである。患者集団は幼少時の感染率は低い。いろいろな要因があるが、幼少時感染は家族の児数が多いほど高く、児数が少ない時は低い。アラブ系では家族ごとの児数が多いので、幼少時感染率は高くなるが、ユダヤ系は児数が少なく、感染率が低い。これは本症罹患と幼少時の家族構成の関連を示唆するのではないかとっている。

次はデンマークの Koch-Henriksen の2010年の論文³⁶で、多発性硬化症の地域特性を再検討するため、1965年以降に報告された英文論文1877を検討し、罹患率、有病率を取り扱った226論文をメタ分析である。彼はこの分析を通し、欧米に高くアジア諸国に低い有病率の傾向を確認しながら、欧米でも居住地域による頻度差が大きいこと、有病率は緯度別に直線的に上昇したが、オーストラリア、ニュージーランドでは上昇傾向は小さい。緯度は絶対的な要因ではない。新発生率は欧米では横ばいで緯度差はないのに、オセアニアでは増加傾向であ

り異なっていた。年次別に見ると有病率の傾向は緩やかな上昇を示したが、新発生率は上昇傾向はより小さかった。欧米では新発生率の増加は大きくないが有病率増加は多かった。地域でこの傾向は異なっている。注目すべきは欧米女性の罹患率の上昇であり、女・男比は50年間で1.3であったのが最近は2.2となり、緯度の高い北部では女性の増加が大きく、南部では低かった。女性の生活習慣はこの40年間大きく変化しており、職業、晩婚、出産年齢の上昇、喫煙、肥満などの要因との関連が疑われている。女性の生活習慣の変化は重視すべき要因である。つまり緯度差も重要であるが、居住地域や生活環境要因の変化が問題ではないかとしている。

—女性の患者の増加と関連して、婚姻年齢、児数、職業、喫煙、肥満などの影響を重視しているのは興味ありますね。さて自己免疫疾患については如何ですか。

A：人は外部要因に対して、自然免疫系が対応しています。免疫応答は病原体やダメージを受けた細胞に発現しますが、健全な細胞には出ないのです。脳脊髄は血液脳関門があり、外部からの障害要因の侵入を防いで炎症は発生しにくいのです。しかし、異常な状態になり免疫寛容が破たんすると、正常な免疫防御が破壊されて、脳脊髄でも炎症が起こります。これが自己免疫性疾患で、多発性硬化症はその一種というのです。

—脳脊髄にも炎症を起こす素地ができるのですね。

A：起きてはならない部位に炎症が起きるのです。さて多発性硬化症の自己免疫性の炎症発症機序は。わが国で解明されたのです。2015年12月、東京大学の病因・病理学専攻、免疫分野の研究グループが、多発性硬化症発症の機序を動物実験で解明しました。それまでに分かっていることといえば、生体がある病的状態になると、白血球などの炎症性細胞から分泌されるサイトカインにより、中枢神経系のグリア細胞表面にMHCの発現が誘導され、免疫反応が起きることでした。東大のMatteo M. Guerrini³⁷は日本人との共同研究者とともに、免疫性脳脊髄炎(EAE)のマウスを用い、病原性T細胞が発現するサイトカインRANKLが、中枢神経のアストロサイトを刺激してケモカインを放出させる。そのケモカインにより多数の免疫細胞が血液脳関門を通過して脳内に誘導され、炎症が起さることを発見したのです。またRANKLの低分子阻害剤を経口投与すると、この機序が抑制され、炎症を防ぐことができる。T細胞だけでRANKL遺伝子を破壊したマウスでは発症率も病態の進行も強く抑制できる。アストロサイトにはRANK受容体が発現しており、病原性T細胞はRANKLを介してアストロサイトを刺激し、ケモカインを出させる機序などを確かめた

のです。アストロサイトの RANK 受容体を欠損させたマウスも発症を抑制しています。

—素晴らしい研究ですね。自己免疫抑制の薬剤開発につながりますね。病院が異なると発生機序も変わりますか。

A:わかりません。別の遺伝子が関与しても同じように解明されると思います。一名古屋大学の研究はどういうものですか。

A:これも画期的な研究です。平成28年4月、名古屋大学は「ヒト乳歯髄幹細胞の細胞培養液を使った新しい多発性硬化症の治療法開発」をマスコミに発表しました。頭頸部感覚器外科学講座・額顔面外科学/咀嚼障害制御学の下島千明、山本朗仁、竹内英之ら³⁸がヒト乳歯髄幹細胞の培養濾液を多発性硬化症の動物モデルである実験的自己免疫性脳脊髄炎 (EAE) の症状極期に単回静脈投与をした。すると、神経麻痺症状が劇的に改善した。同培養液の主要成分である分泌性シアル酸認識レクチン Siglec-9の投与のみでも、EAEの麻痺症状を改善できた。つまり、EAEで歩けなくなったマウスの歩行機能が回復したのである。私どもには衝撃でした。実験動物とはいえ、あの難病を一気に治す治療法であり、近い将来人にも適用されうるとのことだからです。

—解決は間近ですね。

A:薬剤にするには3年位かかるようです。この研究グループは、損傷した神経組織の治療薬の研究に取り組んでいたのです。この薬剤は他の神経難病にも有用という報告が出ています。医療全体にも大きな変化がみられることになります。

—分子生物学的研究は予想以上に大きな効果をあらわしましたね。

A:これまでの研究があったから、こうした研究が生まれたのです。発症機序や治療効果から、病因の研究や臨床病態の再分類もありうるわけです。多要因が関与するとすれば、さらに難しい問題が控えています。発生機序がわかり、治療法や予防法ができて、実際の患者が救われるにはさらに長期間の努力が要るのです。それはスモン病の経過を見てもわかります。安心はできないのです。

—すでに大きな損傷を持つ患者を介護し、日常生活を苦痛なしに過ごさせるのには社会的な対策が必要ですね。

A:難病の社会医学的対策は難しく、大きな予算を必要とするので、医療行政の変化が必要です。これは大変なことです。行政がどれくらい努力できるかが問題ですね。

ご教示、ご助言を賜った高橋昭名大名譽教授に深謝いたします。
文献検索にご協力をいただいた名大予防医学渡辺優子氏に感謝します。
(おわりに、この稿は専門的研究がほとんどできなかった疫学者の恐らく偏りの多い展望かもしれず、間違いなどのご指摘をいただければ幸いです。)

参考文献

1. 特定疾患疫学調査協議会：厚生省特定疾患全国疫学調査報告書 一次調査分
(第二報) 昭和48年10月、二次調査分 昭和49年3月 東大保健学科疫学教室
2. 黒岩義五郎、近藤喜代太郎編：神経疫学 1976 医学書院
3. Hayakawa N, Kurihara M : Mortality Statistics of Intractable Diseases in the World. 1984 Epidemiology of Intractable Diseases Research Committee, MHW Japan
4. 厚生省特定疾患調査研究班(班長植松稔)業績関抄録 疫学編(2) 昭和50~51年度 1978
5. 厚生省特定疾患年病の疫学調査研究班(班長青木國雄)：発生要因に関する年病疫学調査の概要 難病の疫学研究に関する文献の一覧表 1983
6. McHenry LL Jr. 著、豊倉康夫監訳、萬年徹・井上聖啓訳：神経学の歴史 ヒポクラテスから近代まで、1977 医学書院
7. 高橋昭：多発性硬化症の歴史 Clinical Neuroscience 2004、22 : 756~761
8. Alter M, Halpern, L, Kurland LT et al : Multiple sclerosis in Israel. Prevalence among immigrants and native inhabitants. Arch Neurol 1962 7 : 253-263,
9. Kurtze JF, An epidemiological approach to multiple sclerosis. Arch Neurol 1966 14 : 213-222,
10. Dean G : Annual incidence, prevalence, and mortality of multiple sclerosis in white South-African-born and in white immigrants to South Africa. Br Med J 1967 2 : 724-730,
11. Southerland JM, Tyrer JH, Eadie MJ : The prevalence of multiple sclerosis in Queensland, Australia : A field survey. Acta Neurol Scand 1966 42 (suppl 19) 57-67
12. Alter M, Leibowitz U, Speer J : Risk of multiple sclerosis related to age at immigration to Israel. Arch Neurol (Chicago) 1966 15 : 234-237

13. Dean G, Kurtze JF : A critical age for the acquisition of multiple sclerosis. *Trans Amer Neurol Ass* 1970 95 : 232-233
14. Kurtze JF, Kurland LT, Goldberg ID : Mortality and migration in multiple sclerosis. *Neurology* 1971 21 : 1186-1197.
15. Alter M, Okihiro M : When is multiple sclerosis acquired ? *Neurology* 1971 21 : 1030-1036
16. Okinaka S, Tsubaki T, Kuroiwa Y, et al : Multiple sclerosis and allied diseases in Japan : Clinical characteristics. *Neurology* 1958 8 : 756-763
17. Kira J : Multiple sclerosis in the Japanese population. *Lancet Neurol* 2003 : 2 : 117-127
18. Kuroiwa Y, Shibasaki H : Epidemiologic and clinical studies of multiple sclerosis in Japan. *Neurology* 1976-part 2, 8-1019.
19. 中村道太郎他発行、祖父江逸郎代表編集：難病を巡って ―ケース／スタデイから― 愛知県医師会 1985
20. 土井由利子、横山徹聖：難病の死亡統計データブック 厚生労働科学研究 難治性疾患克服事業 特定疾患の疫学に関する研究班（班長永井 正規）2006
21. Detels R, Visscher BR, Malmgrn RM et al : Evidence for lower susceptibility to multiple sclerosdis in Japanese-Americans. *Am J Epidemiol.* 1977 1065 : 303-310
22. 稲葉裕、大野良之、柳川洋：厚生省特定疾患難病の疫学調査研究班プロジェクト研究 報告書 1991
23. 大野良之、田中平三、中谷日呂樹ほか：難病の最新情報 疫学から臨床・ケアまで 2000 南山堂
24. Carlyle LP : Multiple sclerosis : a geographical hypothesis. *Med Hypotheses* 49 : 1977 49 : 477-486
25. Gusev E, Boiko A, Lauer K et al : Environmental risk factors in MS : a case-control study in Moskow. *Acta Neurol Scand* 1996 94 : 386-394
26. Bansil S, Singhal BS, Ahuja GK et al : Multiple sclerosis in India : a case-control study of environmental exposures. *Acta Neurol Scand* 1997 95 : 90-95
27. McMichael AJ, Hall AJ : Does immunosuppressive ultraviolet radiation explain the latitude gradient for multiple sclerosis. *Epidemiology* 1997 8 : 642-645

28. 辻省次 総編集、吉良潤一専門編集：免疫性神経疾患 病態と治療のすべて 2016 中山書店
29. 越智博文：多発性硬化症 同上 222-236
30. Lucchinetti CF, Kiers ML, O'Duffy A et al : Risk factors for developing multiple sclerosis after childhood optic neuritis. *Neurology* 1997 49 : 1413-1418
31. 田中正美：NMOspectrumについて *神経内科* 2012 76 : 5316-53
32. 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. *Mul Scler* 2009 ; 15 : 159-173
33. Dymant DA, Sadnovich D, Ebers GC : Genetics of multiple sclerosis. *Hum Mol Gen* 1997 6 : 1693-98
34. Tienari PJ, Kuokkanen S, Pastinen T et al : Golli-MBP gene in multiple sclerosis susceptibility. *J of Neuroimmunology* 1998 81 : 158-167
35. Alter M, Kahana E, Zilber N et al : Multiple sclerosis frequency in Israel's diverse populations. *Neurology* 2006 : 66. 1061-1066
36. Koch-Henriksen N, soerensen P S : The changing demographic pattern of multiple sclerosis epidemiology. *Lancet Neurol* 2010, 9 : 520-532
37. Guerrini, MM K. Okamoto, N. Komatsu et al : Inhibition of the TNF family cytokine RANKL prevents autoimmune inflammation in the central nervous system. *Immunity* 10. 1016 J. Immunol. 2015. 10. 017 on line
38. Shimojima C, Takeuchi H, Jin S et al : Conditioned medium from the stem cells of human exfoliated deciduous teeth ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2016 : 196 : 4164-4171

(名古屋大学名誉教授、愛知県がんセンター名誉総長)