

重症筋無力症診断におけるアイスパックテストの文献的検討

研究分担者 吉川弘明¹、岩佐和夫²、松井 真³

研究要旨

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診断におけるアイスパックテストの評価に関して、文献的な調査を行った。本試験の感度は高いと報告されているものの、特異度については低いものから高いものまで、ばらつきが大きかった。また、多施設間で比較した文献はなく、ランダム化比較試験も検査の性質上、実施できない現状であった。従って本試験は、検者の経験と判断に依存するところが大きく、MG診療に慣れていない検者には判断が難しいため、アセチルコリン受容体抗体測定が容易な我が国の現状を考えるとMG診断基準の中に含めるべきではなく、MG専門家が日常診療で活用する手技に位置づけるのが適当であると考えられた。

研究目的

重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の診断におけるアイスパックテストの評価に関して、文献的な調査を行った。平成 27 年度の当班会議において厚生労働省の MG 診断基準を改定したが、その背景には、MG の診断基準の運用方法を考えるにあたり、大多数を占める MG を専門としない神経内科医が、MG 患者を正しく診断できることを目指したことがある。その理由は、我国の社会情勢と医療事情を鑑みた場合、疾病の診断と治療は、患者が居住する地域においてなされ、その生活圏の中で完結することが望ましいと思われたためである。一方、指定難病の数は 306 となり、その中には患者が少ない疾患もある。患者が受診する地域病院においては、それぞれの難病の専門家が、常駐しているわけでないため、少なくとも国が指定し、医療費助成対象とする疾患に関しては、その疾患の専門家でなくても、一定のトレーニングを受けた医師であれば、的確な診断と標準的な治療が出来るガイドラインが求められる。

そのため、すでに MG 患者の 85%が陽性であるアセチルコリン受容体 (AChR) 抗体、5~10%が陽性となる MuSK 抗体の確認を診断のファーストステップにおいた。その次に、この 2 つの抗体が陰性となる 5~10%の患者に対して、反復刺激誘発筋電図、同心芯電極を用いた単線維筋電図による電気生理学的検査、エドロフonium・テスト等による、神経筋伝達障害の所見を捉えることを次のステップとした。一方、簡便な方法とされるアイスパックテストは、まだ十分な検証が出来ていないという理由で、厚生労働省の診断基準の中に組み込むことはなされなかった。今回、アイスパックテストを、対象群を設けた前向き試験として実施することを念頭において、文献調査を行った。

研究方法

PubMedにおいて、“MG”と“ice pack test”をキーワードとして、文献サーチを行った。検索式は、以下のとおりである。

```
("myasthenia gravis"[MeSH Terms] OR  
("myasthenia"[All Fields] AND  
"gravis"[All Fields]) OR "myasthenia  
gravis"[All Fields]) AND (("ice"[MeSH  
Terms] OR "ice"[All Fields]) AND pack[All  
Fields] AND ("research design"[MeSH
```

¹ 金沢大学保健管理センター

² 金沢大学医薬保健研究域医学系 脳老化・神経病態学
(神経内科学)

³ 金沢医科大学医学部 神経内科学

Terms] OR (“research”[All Fields] AND “design”[All Fields]) OR “research design”[All Fields] OR “test”[All Fields]))

言語は英語に限定した。また、同じ題名と内容で別の雑誌に投稿された論文は除外した。

その他、ハンドサーチにより資料を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究は、文献研究であり患者の個人情報に関するデータは扱っていない。

研究結果

“myasthenia gravis” AND “ice pack test”により、20編の論文が検索された。さらに、ハンドサーチにより8点の論文を追加した。27編から、論文を確認しえた18編について、検討した。

研究デザインは、次のとおりである。1) ランダム化比較試験：0, 2) 非ランダム化比較試験：2^{1, 2}, 3) コホート研究：2^{3, 4}, 4) 症例対照研究：0, 5) 横断研究：1⁵, 6) 症例集積：5⁶⁻¹⁰, 7) 症例報告：4¹¹⁻¹⁵, 8) その他：3¹⁶⁻¹⁸ (Letter to Editor)。比較対照を設けていた報告は、5件であった。結果の解釈では、アイスパックテストの有用性を支持するものが11件、無効を支持するものが1件、判断不能とするものが4件であった。指標としては、眼瞼下垂の改善(2 mm以上の眼瞼挙上)を指標とするものがいくつか見られたが、標準化された実施方法はなく、この点を問題点として指摘する論文が複数あった。また、複視を指標として判断することには、懐疑的なコメントが複数の論文にあった。この方法の問題点として、複数の論文で議論されていたのは、閉眼してアイスパックを眼瞼にあてることによる休息(rest)効果である。また、冷却だけではなく、加温、閉眼でも

有効であるとの報告があった。感度に関しては90%程度とする報告が多かったが、特異度に関しては、20%から80%程度と大きな差があり、検者に依存するところが大きいものと思われた。多施設間の比較試験はなく、検者の経験が特異度を左右するところが大きいと思われた。また、患者が、何をされているか自覚できる検査であるため、二重盲検試験の実施が不可能との指摘があった。

考 察

これまでの報告を勘案すると、アイスパックテストは検者の慣れ、判断に依存するところが大きい、専門家が実施するならば感度の高い検査であることがうかがい知れる。一方、この試験の性質上、アイスパックという介入に対する対照を設けることには、困難な点がある。また、標準化された実施方法が定まっていない現状は多施設間の評価を難しくしている。アイスパックテストに関する論文は、その多くが1980年代から2000年代に発表されている。AChR抗体とMuSK抗体の測定により約90%の患者が診断出来るようになったことや本検査においては種々のバイアスが介入する可能性が高いことを踏まえると、現在の診断基準の中に、アイスパックテストを取入れる必要性は感じられない。我国において整備されつつある指定難病の診断基準は、その疾患を専門としない医師でも、可能な限り誤診をしないことを主眼におくべきと思われる。したがって、アイスパックテストは、むしろ十分な経験を積んだMGの専門家が、日常診療においてMGの予備診断として利用することに意義があると考えられる。

結 論

我国の医療の現状を踏まえると、アイスパックテストは、診断基準の中に取り入れるべき検査というよりも、MG専門家が日常診療の中で有効に活用すべきスクリーニング検査に位置づけるのが望ましい。

文 献

1. Golnik KC, Pena R, Lee AG, Eggenberger ER. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology* 1999;106:1282-1286.
2. Ellis FD, Hoyt CS, Ellis FJ, Jeffery AR, Sondhi N. Extraocular muscle responses to orbital cooling (ice test) for ocular myasthenia gravis diagnosis. *J AAPOS* 2000;4:271-281.
3. Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology* 2009;116:2236-2243.
4. Fakiri MO, Tavy DL, Hama-Amin AD, Wirtz PW. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenia gravis in patients with ptosis. *Muscle & nerve* 2013;48:902-904.
5. Natarajan B, Saifudheen K, Gafoor VA, Jose J. Accuracy of the ice test in the diagnosis of myasthenic ptosis. *Neurol India* 2016;64:1169-1172.
6. Sethi KD, Rivner MH, Swift TR. Ice pack test for myasthenia gravis. *Neurology* 1987;37:1383-1385.
7. Movaghar M, Slavin ML. Effect of local heat versus ice on blepharoptosis resulting from ocular myasthenia. *Ophthalmology* 2000;107:2209-2214.
8. Czaplinski A, Steck AJ, Fuhr P. Ice pack test for myasthenia gravis. A simple, noninvasive and safe diagnostic method. *Journal of neurology* 2003;250:883-884.
9. Almeida DF, Radaeli Rde F, Melo Jr AC. Ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *Arquivos de neuro-psiQUIATRIA* 2008;66:96-98.
10. Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis* 2011;13:46-52.
11. Larner AJ, Thomas DJ. Can myasthenia gravis be diagnosed with the 'ice pack test'? A cautionary note. *Postgraduate medical journal* 2000;76:162-163.
12. Larner AJ. The place of the ice pack test in the diagnosis of myasthenia gravis. *International journal of clinical practice* 2004;58:887-888.
13. Reddy AR, Backhouse OC. "Ice-on-eyes", a simple test for myasthenia gravis presenting with ocular symptoms. *Pract Neurol* 2007;7:109-111.
14. Browning J, Wallace M, Chana J, Booth J. Bedside testing for myasthenia gravis: the ice-test. *BMJ Case Rep* 2010;2010.
15. Kearsey C, Fernando P, D'Costa D, Ferdinand P. The use of the ice pack test in myasthenia gravis. *JRSM short reports* 2010;1:14.
16. Jacobson DM. The "ice pack test" for diagnosing myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2000;107:622-623.
17. Kubis KC, Danesh-Meyer HV, Savino PJ, Sergott RC. The ice test versus the rest test in myasthenia gravis. *Ophthalmology* 2000;107:1995-1998.

18. Lee AG. Local heat versus ice on
blepharoptosis. Ophthalmology 2001;108:1363-
1364.

健康危険情報

なし

知的財産権の出願・登録状況

特許取得：なし

実用新案登録：なし