

重症筋無力症および関連疾患に関する研究

分担研究者： 吉川弘明
所属施設名： 金沢大学保健管理センター

研究要旨

PubMed の文献調査と臨床調査個人票データを用いて、重症筋無力症の重症度分類、診断基準、診断から治療のアルゴリズムを策定した。同様に、PubMed の文献調査によりランバート・イートン筋無力症候群の診断基準を策定した。

A. 研究目的

難病政策の対象となる神経難病が拡大されることに伴い、希少な疾患であっても診断基準と重症度を的確に定め、それらの疾患の専門家でなくてもある程度の知識と経験がある医師が、それぞれの施設で診断と治療ができるよう標準的診断と治療のプロセスを勘案することは、適正な医療サービスの提供において欠かすことのできない事項である。我々は重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に関して疾患重症度を分類するための基準、適正な診断基準、エビデンスに基づいた診断から治療のアルゴリズムを考案することを目的として研究を行った。

また、以上の目的の達成のためには、我国における MG 患者の年次別動態、臨床的特徴を把握することが重要である。そこで、臨床調査個人票のデータから利用可能であった 2003 年から 2011 年までのデータを解析した。

さらに、神経筋接合部シナプス前部に障害を来すランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) に関しては、指定難病にすべき疾患でありながら、診断基準が作成されていなかったため、その策定を検討した。

B. 研究方法

1) MG の重症度分類

PubMed (検索 2014/11/25) において、次の検索式を実行して、文献調査を行った。“myasthenia gravis” AND “clinical classification” AND “severity” その他に重要な論文をハンドサーチした。

2) MG 診断基準の改定

PubMed (検索 2015/11/25) において、次の検索式を実行して、文献調査を行った。“myasthenia gravis” [MeSH Terms] OR (“myasthenia” [All Fields] AND

“gravis” [All Fields]) OR “myasthenia gravis” [All Fields]) AND (“diagnosis” [MeSH Terms] OR “diagnosis” [All Fields] OR “diagnostic” [All Fields]) AND (“standards” [Subheading] OR “standards” [All Fields] OR “criteria” [All Fields])). さらに、その中から Review を選び、診断基準に関するものを確認した。その他、ハンドサーチにより資料を検索した。

3) MGTX study の結果を踏まえた MG の診断・治療アルゴリズムの検討

胸腺腫を合併しない重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) に対する拡大胸腺摘除術の安全性と有効性に関する国際ランダム化比較試験 (MGTX study) の結果として公表された論文 (Wolfe, G. I., et al. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. N Engl J Med. 2016 Aug 11;375(6):511-22) および Supplementary data を検討し、改訂 MG 診断基準との連携を考慮しつつ、MG の診断・治療アルゴリズムを作成する。

4) MG 臨床調査個人票データの解析

MG 臨床調査個人票が現在の形式に改定された 2003 年から 2011 年にかけてのデータを、免疫性神経疾患調査研究班事務局を通して厚生労働省健康局疾病対策課から貸与を受けた。今回の解析は新規申請患者に限って行った。

解析方法は、まず貸与データを手動的に確認し、欠損値、重複するデータなどを整理した。その後、患者動態を把握するため、一変量の解析を行った。引き続き、特に患者動態、診断に関わる項目について、一部探索的解析を含めて検討した。

5) LEMS の診断基準策定

PubMed (検索 2015/11/25) において、次の検索式を実行した。("lambert-eaton myasthenic syndrome"[MeSH Terms] OR ("lambert-eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields])) OR "lambert-eaton myasthenic syndrome"[All Fields] OR ("lambert"[All Fields] AND "eaton"[All Fields] AND "myasthenic"[All Fields] AND "syndrome"[All Fields]) OR "lambert eaton myasthenic syndrome"[All Fields] AND (("diagnosis"[MeSH Terms] OR "diagnosis"[All Fields] OR "diagnostic"[All Fields]) AND ("standards"[Subheading] OR "standards"[All Fields] OR "criteria"[All Fields])). さらに、ハンドサーチにより資料を検索した。

(倫理面への配慮)

本研究の実施にあたって、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

1) MG の重症度分類

PubMed の検索結果は、60 件の文献が該当した。さらにハンドサーチにより 6 件の文献を追加した。計 66 件の文献の中で、MG の疾患重症度分類に関連する文献は 12 件あった。MG 臨床重症度の評価スケールに関して、Jaretzki, A. らは、MGFA Clinical Classification, Quantitative MG score for disease severity (QMG score), MGFA MG Therapy Status, MGFA Postintervention Status を提案している (Jaretzki, A., 3rd et al. *Neurology* 2000)。Wolfe, G. らは ADL に注目した MG-ADL scale を提案し (Wolfe, G. I. et al. *Neurology* 1999)、Burns, TM. らは、MG Composite を提唱している (Burns, T. et al. *Neurology* 2010)。これらは、MG の臨床重症度分類を行うための医療的階層分類である。これらの尺度に関する比較研究が Muppidi, S. らによりなされており、その結果はどの尺度も互いに相関があるが、時間軸上の 2 点間における症状の改善をみる上では、MG-ADL scale が最も臨床症状をよく反映するとの結論であった (Muppidi, S. et al. *Muscle Nerve* 2011)。そのため、

我国における MG の重症度分類は、Wolfe, GI らにより提唱された MG-ADL scale を提唱することとした。

一方、これらは Barthel Index と同様に ADL の尺度であるが、疾病を持つ患者の困難さは ADL だけでは評価しにくく、QOL 面にも配慮しなければ正しい評価ができない。QOL に注目した MG の重症度分類として、Paul, RH. らは SF-36 を導入した結果を報告しており (Paul, RH, et al. *Muscle Nerve* 2008)、Burns, TM. らは独自に MG-QOL 15 を提案している (Burns, TM, et al. *Muscle Nerve* 2008)。この中で、SF-36 は現在改定され SF-36v2 となっているが、その短縮版 SF-128 も改定され、SF-12v2 は患者の負担を増加させることなく、患者の QOL を知る良い指標であると考えられた。

2) MG 診断基準の改訂

"myasthenia gravis" AND "diagnostic criteria" により、230 編の論文が検索された。さらに、Review に限ると 43 編の論文があることがわかった。その中で、英文のみ検討した。しかし、診断基準そのものに関する論文は少ない現状であった。その中で、MG を疑わせる臨床症状に関する論文をレビューした報告があり、その中で診断基準として、アセチルコリン受容体 (AChRAB) 抗体、反復刺激誘発筋電図 (RNS)、単線維筋電図 (SFEMG) の単独もしくは組み合わせが用いられていた (Scherer, K. et al. *JAMA* 2005)。一方、胸腺腫を合併しない MG に対する胸腺摘除術の有効性と安全性に関する唯一のランダム化比較試験である MGTX study で用いた MG 患者の inclusion criteria として使われた項目は AChRAB が 1.00 nmol/L 以上であることであり、0.50-0.99 nmol/L の場合は、SFEMG, RNS, エドロフォニウム・テストのどれかが陽性であることが求められている (Wolfe, GI, et al. *N Engl J Med* 2016)。以上を考案し、より信頼性の高い診断基準として、当班の診断基準 (表 1) を提案した。

3) MGTX study の結果を踏まえた MG の診断・治療アルゴリズムの検討

Wolfe らの論文 (Wolfe, GI, et al. *N Engl J Med* 2016) の患者組入れ基準は、次の通りであった。1) 年齢が 18 歳以上で、65 歳未満である、2) 胸腺腫非

合併 MG である、3) MGFA 臨床分類の Class II~IV である、4) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体が陽性である。さらに、AChR 抗体に関しては、1.00 nmol/L 以上の値であることが必要で、0.50-0.99 nmol/L の場合は、単線維筋電図、反復刺激誘発筋電図、エドロフオニウム・テストのどれかが陽性であることが求められている。これらの患者を対象としたランダム化比較試験の結果は、胸腺腫を合併しない MG に対して、ステロイド治療に拡大胸腺摘除術を併用すると、1) QMG score が軽減する、2) ステロイド投与量が減じる、3) 治療に伴う症状や副作用が減り、QOL (quality of life) の向上がみられる、という3つの結果が明確に示された。これは改訂 MG 診断基準の、疾患マーカー (AChR 抗体もしくは筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体) をもって、まず 90% の患者の診断を行うという基本方針と連結して、診断・治療アルゴリズムを作成可能な結果であった (図)

4) MG 臨床調査個人票データの解析

総データ件数は 8,953 件、重複データ 249 件を削除、生年月日と年齢が合致しない例、年齢が通常考えられない例 (-3 歳、756 歳) を削除した。その結果、8,703 件を解析対象とした。なお、2011 年における難病情報センターが把握する新規患者数は、1,695 件で、更新を含めた総登録患者数は 19,009 人であった。都道府県別データでは、入力数が極端に少ない都道府県も存在しており、データの全容はまだ明らかにされていないことがわかった。解析から判明したことは、以下のとおりである。

1. MG の男女比は、1:1.46 と女性に多く、発症年齢の中央値は男女ともに 57 歳であった。また、以前からの指摘のように 5 歳以下に一つの患者集積があった。
2. MG の類型分類である MGFA Clinical Classification と ADL 尺度の MGFA-ADL scale は互いに因果関係があり、重症度分類としては有用である。
3. MG の現在の診断基準は、検査所見の取り扱いにおいて不十分な点があり、特異度が低い可能性がある。抗体価 (AChR 抗体、MuSK 抗体) を診断の中心にすえた診断基準の検討を要する。
4. MG における胸腺摘除術は減少の傾向があり、摘除胸腺の半数以上が胸

腺腫である。胸腺腫非合併 MG における胸腺摘除術は行われたい傾向がさらに進んでいる。

5) LEMS の診断基準策定

“Lambert-Eaton myasthenic syndrome” AND “diagnostic criteria” の検索で、16 編の論文が見つかった。さらに、有用と思われる Review をハンドサーチで調べ、2 編の論文を追加した。言語は英語のみとした。その中で、Titulaer, MJ らによる総説に提示されている “Criteria for diagnosis of LEMS” (Titulaer, MJ, et al. Lancet Neurol 2011)、ならびに Hulsbrink, R. らの総説 (Hulsbrink, R, et al. Clin Neurophysiol 2014) における Table 1 は、ほぼ類似の臨床症状、検査所見、電気生理学的所見を取り上げており、現状に即していると考えられた。この2つの総説では、高頻度反復刺激誘発筋電図における waxing の基準として、100% を超えることを挙げている。一方で、waxing の基準を 60% とすることで、97% の LEMS 患者が診断可能となり、99% の重症筋無力症患者が診断から除外できるという報告がある (Oh, SJ, et al. Muscle Nerve 2005)。そのため、我国の診断基準でも、60% の waxing を採用することにした。(表 2)。なお、電気生理学的所見の基準については、わが国の研究者によるレビューがあり、同様の見解である (畑中裕己ら、臨床脳波 2009)。

D. 考察

MG の臨床的な特徴は、易疲労性と日内変動を伴う筋力低下であるが、筋力低下を症状の一部とする疾患は数多くあり、信頼にたる診断基準と重症度分類を作成することは、医療サイドにとっても患者にとっても極めて重要な課題である。昨今の我国における人口動態の高齢化は、認知症やパーキンソン病などの変性疾患、脳血管障害の患者が増えるとともに、慢性期の患者に対する介護の負担が大きな課題になってきている。そのような現状の中で、MG を専門とする医師はむしろ減少する傾向にあると思われる。また、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。そのためには、大多数を占める MG を専門としない神経内科医が、MG 患者の多く

を正しく診断できること、重症度を的確に判定できることが重要になってくる。また、診断から治療のプロセスが途切れることなく行われ、国民が治療を受けながらも仕事や学業、家庭生活が普段と近い状態で続けられるのが望ましい。そのためには、確かな診断基準と重症度評価、そして標準的治療のアルゴリズムを提示することが、MG 専門家の責務となる。今回、この考え方に沿った提案ができたのではないかと考えている。

我国では、他国に類を見ない特定疾患から指定難病へと受け継がれた難病対策の政策が流れている。今回の診断から治療へのアルゴリズムをまとめるにあたり、臨床調査個人票の蓄積データは、我国における MG 患者像を示すのに有用であった。今後も、切れ目ないデータの蓄積を望むものである。

指定難病は現在 306 疾患にわたるが、その中にまだ含まれていない難病の一つが LEMS である。今回の研究において、診断基準を提案したが、今後、全国疫学調査を実施して、その実態を把握することも次の課題になると思われる。

E. 結論

1) 現在、入手できる高いエビデンス情報と我国の患者像を示す特定疾患調査個人票解析より、実地臨床家にとって有用な MG の診断基準、重症度分類、標準的治療のアルゴリズムを策定した。

2) まだ十分な疫学調査が行われていない LEMS の診断基準を提案した。

F. 研究発表

(1) 国内

口頭発表 (13) 件
 原著論文による発表 (1) 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 (5) 件
 そのうち主なもの
 発表論文

吉川弘明：重症筋無力症 (MG) の発症機序と疫学 医学のあゆみ 255: 447-453, 2015.

学会発表

岩佐和夫、吉川弘明、浜口毅、坂井健二、篠原もえ子、佐村木美晴、高橋和也、柳瀬大亮、小野賢二郎、石田千穂、吉田光宏、中村裕之、山田正仁：感染因子による神経免疫疾患誘発のメカニズムと治療-感染症と重症筋無力症。第 21 回日本神経感染症学会総会・学術大会、金沢、2016.10.22

(2) 海外
 口頭発表 (3) 件
 原著論文による発表 (5) 件
 それ以外 (レビュー等) の発表 (0) 件
 そのうち主なもの
 発表論文

1. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med.* 2016 ;375(6):511-22. .
2. Iwasa K, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M. Caveolin-3 is aberrantly expressed in skeletal muscle cells in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2016 ;301:30-34.

学会発表

1. Iwasa K, Furukawa Y, Yoshikawa H, Yamada M. The partial loss and irregular overexpression of caveolin-3 in muscle cell membrane is detected in myasthenia gravis patients. *Myology* 2016 - 5th International Congress of Myology. France, Lyon, March 14-18, 2016

8 知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

- (1) 特許取得
1. 発明の名称：脳波表示装置、脳波表示方法、及びプログラム 出願人：

- 国立大学法人金沢大学 発明者：吉川弘明、角 弘諭、丸田高広、根上昌子 出願番号：特願 2010- 059913 (成 22 年 3 月 16 日) 登録番号：特許 5509452 号 (成 26 年 4 月 4 日)
2. 発明の名称：肺癌、肺癌合併 LEMS 及び LEMS の検査方法 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：丸田高広、吉川弘明、角 弘諭 出願番号：特願 2010- 012639 (成 22 年 1 月 22 日) 登録番号：特許 第 5626853 号 (成 26 年 10 月 10 日)
3. 発明の名称：レビー小体型認知症の判定方法、判定装置並びにプログラム 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：丸田高広、吉川弘明、角 弘諭、根上昌子 出願番号：特願 2010-119997 (成 22 年 5 月 26 日) 登録番号：特許 第 5585811 号 (成 26 年 8 月 1 日)
4. 頭痛の判定方法、判定装置並びに判定プログラム 出願人：国立大学法人金沢大学 発明者：吉川弘明、足立由美、丸田高広、根上昌子、枝廣茂樹 出願番号：特願 2012-049307 (平成 24 年 3 月 6 日 (2012.3.6)) 登録番号：特許 第 5991656 号 (平成 28 年 8 月 26 日 (2016.8.26))
- (2) 実用新案登録
なし
- (3) その他
なし

表1 重症筋無力症診断基準（改訂）

A, B を対象とする。

- 1 以下の自覚的症状があり、易疲労性と日内変動を伴うこと
 - 1) 眼瞼下垂
 - 2) 眼球運動障害
 - 3) 顔面筋筋力低下
 - 4) 構音障害
 - 5) 嚥下障害
 - 6) 咀嚼障害
 - 7) 頸筋筋力低下
 - 8) 四肢・体幹筋力低下
 - 9) 呼吸困難
- 2 以下の自己抗体のいずれかが陽性であること
 - 1) アセチルコリン受容体抗体
 - 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体
- 3 以下の検査のいずれかにより神経筋接合部障害を示す生理学的所見があること
 - 1) 低頻度反復刺激誘発筋電図
 - 2) エドロフonium試験（眼球運動障害、低頻度反復刺激誘発筋電図などの客観的な指標を用いて評価すること）
 - 3) 単線維筋電図
- 4 鑑別診断
 眼筋麻痺、四肢筋力低下、嚥下・呼吸障害をきたす疾患は全て鑑別の対象になる。
 Eaton-Lambert 筋無力症候群、筋ジストロフィー (Becker 型、肢帯型、顔面・肩甲・上腕型)、多発性筋炎、周期性四肢麻痺、甲状腺機能亢進症、ミトコンドリア脳筋症、進行性外眼筋麻痺、ギラン・バレー症候群、多発性神経炎、動眼神経麻痺、Tolosa-Hunt 症候群、脳幹部腫瘍・血管障害、脳幹脳炎、単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎、脳底部髄膜炎、側頭動脈炎、ウェルニッケ脳症、リー脳症、糖尿病性外眼筋麻痺、血管炎、神経ペーチェット病、サルコイドーシス、多発性硬化症、急性播種性脳脊髄炎、フィッシャー症候群、先天性筋無力症候群、先天性ミオパチー、眼瞼皮膚弛緩症、ミオトニー、眼瞼痙攣、開眼失行、筋萎縮性側索硬化症、ボツリヌス症
- 5 診断の判定
 - A: 1の1項目以上と、2のいずれかを満たす場合
 - B: 1の1項目以上と3のいずれかを満たし、4の疾患が鑑別できる（2を満たさないことが前提条件）

表2 ランバート・イートン筋無力症 診断基準

A 症状

1. 近位筋の筋力低下
2. 自律神経症状
3. 腱反射低下

B 検査所見

1. 血液・生化学的検査所見
 - P/Q型電位依存性カルシウムチャネル抗体陽性
2. 生理学的所見
 - 反復神経刺激誘発筋電図の異常（以下の3項目を満たす）
 - ① 1発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下
 - ② 低頻度刺激 (2-5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)
 - ③ 10秒間の最大筋収縮後、もしくは高頻度刺激 (20~50 Hz) 後の CMAP 漸増現象 (waxing) (1.6倍以上)

C 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する。
 重症筋無力症、筋炎、ギラン・バレー症候群、慢性炎症性脱髄性多発根ニューロパチー
 筋萎縮性側索硬化症

<診断のカテゴリー>

Definite: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち2項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの
 Probable: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目を満たしCの鑑別すべき疾患を除外できるもの
 Possible: Aのうち1を含む2項目以上+Bのうち1項目以上

図 MG の診断から治療のアルゴリズム

