

MG ならびに LEMS の全国疫学調査に向けた取り組み

班 員 吉川弘明¹⁾

共同研究者 荻野美恵子²⁾、梶 龍兒³⁾、清水優子⁴⁾、鈴木則宏⁵⁾、園生雅弘⁶⁾、新野正明⁷⁾、野村恭一⁸⁾、村井弘之²⁾、吉良潤一⁹⁾、酒井康成⁹⁾、松尾秀徳¹⁰⁾、本村政勝¹¹⁾、川口直樹¹²⁾、郡山達男¹³⁾、野村芳子¹⁴⁾、錫村明生¹⁵⁾、清水 潤¹⁶⁾、田原将行¹⁷⁾、松井 真¹⁸⁾、中村好一¹⁹⁾、中村幸志²⁰⁾、中根俊成²¹⁾、栗山長門²²⁾、本村政勝²³⁾、鈴木重明⁵⁾、岩佐和夫¹⁾

研究要旨

「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班（研究代表者：中村好一）」と共同で、全国疫学調査マニュアル第3版に従った重症筋無力症（MG）とランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）の、患者数把握と臨床像解析のための全国疫学調査を立案した。調査対象診療科、特別階層病院の選定、ならびに2次調査票の内容が確定した。

研究目的

我国における難病対策は、1972年制定の難病対策要綱の制定以来、難治性疾患克服研究事業として様々な疾患において進められてきた。免疫性神経疾患においても、免疫性神経疾患調査研究班において病態・病因の解明、治療方法の開発等が行われた。重症筋無力症（MG）は、当初より特定疾患として調査・研究が行われてきたが、現在は指定難病の一つとして、引き続き病因の解明や治療方法の検討がされている。MGに関する全国疫学調査は1973年、1987年、2005年に実施された。このなかで、「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究班」（以下、疫学班）と共同で1次調査と2次調査を経る形で患者数の推定と患者像の実態調査が行われたのは、2005年の調査である¹⁾。

所属：¹⁾金沢大学、²⁾国際医療福祉大学、³⁾徳島大学、⁴⁾東京女子医科大学、⁵⁾慶應義塾大学、⁶⁾帝京大学、⁷⁾北海道医療センター、⁸⁾埼玉医科大学、⁹⁾九州大学、¹⁰⁾長崎川棚医療センター、¹¹⁾長崎総合科学大学、¹²⁾神経内科千葉、¹³⁾広島市リハビリ病院、¹⁴⁾野村芳子小児神経学クリニック、¹⁵⁾偕行会城西病院、¹⁶⁾東京大学、¹⁷⁾宇多野病院、¹⁸⁾金沢医科大学、¹⁹⁾自治医科大学、²⁰⁾北海道大学、²¹⁾熊本大学、²²⁾京都府立医科大学、²³⁾長崎総合科学大学

前回の調査から10年以上が経過した今、再度、疫学班（研究代表者：中村好一）と共同で、我国のMG患者の現状を把握することは意味がある。また、MG診断基準は本班の前身である「エビデンスに基づいた神経免疫疾患の早期診断基準・重症度分類・治療アルゴリズムの確立」研究班（研究代表者：松井 真）（以下、エビデンス班）の2015年度班会議において、自己抗体測定の新規検査を踏まえて改訂されているため、より精度の高い調査結果が期待できる。

一方、神経筋接合部シナプス前部のP/Q型電位依存性カルシウムチャンネル（VGCC）を標的とした免疫性神経疾患であるランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）に関しては、1989年4月から1994年3月の5年間のLEMS患者を対象にアンケート調査がなされ、その臨床像と治療状況に関して検討された²⁾。しかし、患者数が推計できる形での全国疫学調査が実施された経緯はない。LEMSの診断基準も、エビデンス班の2015年度班会議において定められた。

新しい診断基準を用いてMGとLEMSの全国疫学調査を行い、我国におけるこの2疾患の疫学的理解を深めるとともに、今後のエビデンスに基づいた医療の推進に役立てることは重要な課題である。

研究方法

疫学班が作成した「難病の患者数と臨床疫学像把握のための全国疫学調査マニュアル第3版」(2017年1月)に従って、実施計画を検討した。

(倫理面への配慮)

本研究は、調査の方法、準備に関する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

1) MG に関して

a) 調査対象とする診療科

厚生労働省の医療施設動態調査票に基づき、以下の診療科を調査対象に設定した。

神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻いんこう科

b) 特別階層病院

とくに患者が集中すると考えられる特別な病院として、以下の病院を設定した。

北海道医療センター、総合花巻病院、神経内科 千葉、野村芳子 小児神経学クリニック、宇多野病院、長崎川棚医療センター

c) 2次調査票

MG/LEMS グループで意見交換の上、作成した(資料1)。

2) LEMS に関して

a) 調査対象とする診療科

厚生労働省の医療施設動態調査票に基づき、MGと同様に、以下の診療科を調査対象に設定した。

神経内科、内科、小児科、呼吸器外科、心臓血管外科、外科、脳神経外科、眼科、耳鼻いんこう科

b) 特別階層病院

とくに患者が集中すると考えられる特別な病院として、MGと同様に以下の病院を設定した。

北海道医療センター、総合花巻病院、神経内科 千葉、野村芳子 小児神経学クリニック、宇多野病院、長崎川棚医療センター

c) 2次調査票

MG/LEMS グループで意見交換の上、作成した(資料2)。

考察

今回の調査は、MGに関しては診断基準が改訂されてからの初めての調査である。前回の調査から10余年を経過しており、我国のMG患者の動向の比較検討を行う上で、重要な全国疫学調査となる。また、LEMSに関しては、患者実態像把握のためのアンケート調査はされているが²、患者数把握のための全国疫学調査が実施された経緯はないため、重要な研究となる。

多くの医療機関の協力を得て正確な患者数を把握するためには、医療施設からの回答率を高める必要がある。そのために、前回のMG全国疫学調査の反省を踏まえ、2次調査票はなるべく簡潔にA4用紙1枚にまとめた。LEMSの2次調査票に関しても、同様にA4用紙1枚にまとめることが出来た。

結論

MGならびにLEMSに対する全国疫学調査のための、調査対象とする診療科と特別階層病院の選定とともに、2次調査票の内容を策定した。

文献

1. Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 2011;305:97-102.
2. 中村龍文, 長瀧重信, 犬塚貴, 中野亮一, 佐藤修三, 辻省次. Paraneoplastic neurological syndrome (傍腫瘍性神経症候群)のアンケートによる実態調査(II)(Lambert-Eaton症

候群について). 厚生省特定疾患免疫性神
経疾患調査研究班 平成 6 年度研究報告書
1995:27-29.

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

重症筋無力症 (MG) 全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

貴施設名:

記載者ご氏名:

記載年月日: 2018 年 月 日

電話番号:

- - 内線

Email:

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照 【 】	
イニシャル (姓:名) _____ : _____	性別 1. 男 2. 女 生年月日 (1.明 2.大 3.昭 4.平) 年 月 日 現在()歳
居住都道府県	出生時: ()・不明 現在: ()・不明
推定発症年月 (1.昭 2.平) 年 月	貴施設初診年月 (1.昭 2.平) 年 月
確定診断年月 (1.昭 2.平) 年 月	診断した医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明
臨床症状	
初発症状 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 10. その他 ()	
病型 (最重症時) (表 1) 1.0 2.1 3.1a 4.1b 5.11a 6.11b 7.1Va 8.1Vb 9.V	
病型 (現在) (表 1) 1.0 2.1 3.1a 4.1b 5.11a 6.11b 7.1Va 8.1Vb 9.V	
MG-ADL スコア (表 2) (最重症時) 計 () 点 不明 (現在) 計 () 点 不明	
現在の生活状況 1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 ()	
検査所見 (もっとも高い値)	
抗 AChR 抗体	1. 陽性 (nmol/l) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
抗 MuSK 抗体	1. 陽性 (nmol/l) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
低頻度刺激誘発筋電図による waning	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
単線維筋電図による異常	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
エドロフォoniumテスト	1. 陽性 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明
胸腺に関する情報	
胸腺の画像診断 (a.CT b.MRI) 1.腫瘍 2.肥大 3.正常 4.その他 () 5.不明	
胸腺摘除術 1. あり 2. なし 3. 不明	
術式 1. 胸骨正中切開 (a. 単純 b. 拡大) 2. 内視鏡的手術 3. その他 () 5. 不明	
放射線照射 1. あり (a. 術前 b. 術後) 2. なし 3. 不明	
化学療法 1. あり 2. なし 3. 不明	
胸腺の病理 1. 胸腺腫 2. 過形成 3. 退縮胸腺 (正常・年齢相応) 4. その他 () 5. 不明	
胸腺腫の病理 正岡分類 (表 3) 1. Stage I 2. Stage II 3. Stage III 4. Stage Iva 5. Stage IVb 6. 不明	
WHO 分類 (病理医の所見がある場合) 1. A 2. AB 3. B1 4. B2 5. B3 6. 不明	
既往症・合併症 (発症前を含めた全経過を通じて認められた既往症・合併症: ○; 有り、×; 無し、△; 不明)	
自己免疫性疾患 1. 関節リウマチ () 2. 橋本病 () 3. パセドウ病 () 4. 全身性エリテマトーデス () 5. 赤芽球癆 () 6. 多発性硬化症 () 9. その他の自己免疫疾患 () (病名:)	
これまでに行った治療 (行った治療の番号、記号すべてに○をつけ、必要事項をご記入下さい)	
1. ChE 阻害薬 2. ステロイド内服 ステロイド薬の種類 (a. プレドニゾロン, b. その他:) 最大投与量 (mg/day), 現在の投与量 (mg/day) (隔日投与の場合は、平均投与量を記入)	
3. 免疫抑制薬 (a. タクロリムス, b. シクロスポリン c. その他:), 現在の投与量 (mg/day)	
4. ステロイドパルス 5 血液浄化療法 (a. 単純血漿交換, b. 免疫吸着法, c. 二重膜濾過法) 6. 免疫グロブリン静注療法	
クリーゼ 1. あり (a. 手術後 b. 感染後 c. その他:) 2. なし 3. 不明	
家族内発症 重症筋無力症 1. あり (続柄) 2. なし 3. 不明 他の自己免疫疾患 1. あり (種類) (続柄) 2. なし 3. 不明	
転機・予後	・貴科入院期間: _____ か月 (期間をご記入ください) ・最終的な転帰 (わかる範囲で結構です): 発症 _____ 月後: mRS (表 4) 0・1・2・3・4・5・6 ・増悪: 1. 無 2. 有、死亡: 1. 無 2. 有 (死因 1. MG 2. その他 ())

ランバート・イートン筋無力症候群 (LEMS) 全国疫学調査 二次調査個人票

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業
「神経免疫疾患のエビデンスによる診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者QOLの検証」
「難治性疾患の継続的な疫学データの収集・解析に関する研究」

貴施設名： _____ 記載者ご氏名： _____ 記載年月日：2018 年 月 日
電話番号： - - 内線 _____ Email: _____

この票は実態把握のためにのみ使用し、個人の秘密は厳守します。該当する番号を選択、又は御記入下さい。

調査対象者番号 別紙対応表 参照 【 _____ 】	
イニシャル (姓：名) _____ : _____	性別 1. 男 2. 女 生年月日 (1.明 2.大 3.昭 4.平) _____ 年 _____ 月 _____ 日 現在(_____)歳
居住都道府県 _____	出生時：(_____)・不明 現在：(_____)・不明
推定発症年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月	貴施設初診年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月
確定診断年月 (1.昭 2.平) _____ 年 _____ 月	診断した医療機関 1. 貴施設 2. 他施設 3. 不明
臨床症状と所見	
初発症状	1. 近位筋の筋力低下 2. 自律神経症状 3. 腱反射低下 4. その他 (_____)
現在の症状	1. 近位筋の筋力低下 2. 自律神経症状 3. 腱反射低下 4. その他 (_____)
小脳症状	1. 有 2. 無
現在の生活状況	1. 就労 2. 就学 3. 家事労働 4. 在宅療養 5. 入院 6. 入所 7. その他 (_____)
検査所見	
P/Q型電位依存性カルシウムチャンネル抗体 1. 陽性 (_____ pmol/L) 2. 陰性 3. 未検査 4. 不明	
反復刺激誘発筋電図の異常	
① 1 発目の複合筋活動電位 (CMAP) の振幅低下	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
② 低頻度刺激 (2~5 Hz) における漸減現象 (waning) (>10%)	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
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)	1. あり 2. なし 3. 未検査 4. 不明
既往症・合併症 (発症前を含めた全経過を通じて認められた既往症・合併症: ○; 有り、×; 無し、△; 不明)	
自己免疫性疾患 1. 関節リウマチ () 2. 橋本病 () 3. バセドウ病 () 4. 全身性エリテマトーデス () 5. その他の自己免疫疾患 () (病名: _____)	
腫瘍性疾患 1. 肺小細胞がん () 2. その他のがん (種類: _____)	
これまでに行った治療 (行った治療の番号、記号すべてに○をつけ、必要事項をご記入下さい)	
1. 3,4-DAP 2. ChE 阻害薬 3. ステロイド内服 ステロイド薬の種類 (a. プレドニゾロン, b. その他: _____) 最大投与量 (_____ mg/day), 現在の投与量 (_____ mg/day) (隔日投与の場合は、平均投与量を記入)	
4. 免疫抑制薬 (_____), 現在の投与量 (_____ mg/day)	
5. ステロイドパルス 6. 血液浄化療法 (a. 単純血漿交換, b. 免疫吸着法, c. 二重膜濾過法) 7. 免疫グロブリン静注療法	
家族内発症	ランバート・イートン筋無力症候群 1. あり (続柄 _____) 2. なし 3. 不明 他の自己免疫疾患 1. あり (種類 _____) (続柄 _____) 2. なし 3. 不明
転帰・予後	・貴科入院期間: _____ か月 (期間をご記入ください) ・最終的な転帰 (わかる範囲で結構です): 発症 _____ 月後: *mRS 0・1・2・3・4・5・6 ・増悪: 有・無、死亡: 1.無 2.有 (死因 1.MG 2.その他 (_____))

* mRS (modified Rankin Scale)

0=まったく症候なし

1=症候はあっても明らかな障害なし: 日常の勤めや活動は行える

2=軽度の障害: 発症以前の活動が全て行えないが、身の回りのことは介助なしで可能

3=中等度の障害: 何等かの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える

4=中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求に介助が必要である

5=重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする

6=死亡