

重症筋無力症 (MG) ならびにスティッフパーソン症候群 (SPS) の全国疫学調査 - 疫学リエゾンとしての取り組み -

研究分担者 栗山長門¹⁾ (京都府立医科大学 地域保健医療疫学)

MG疫学調査コアメンバー: 吉川弘明²⁾、岩佐和夫³⁾、村井弘之⁴⁾、酒井康成⁵⁾、野村芳子⁶⁾、中村幸志⁷⁾、中村好一⁸⁾、松井真⁹⁾、

1) 京都府立医科大学地域保健医療疫学、2) 金沢大学保健管理センター、3) 金沢大学脳老化・神経病態学、4) 国際医療福祉大学神経内科、5) 九州大学成長発達医学、6) 野村芳子小児神経学クリニック、7) 琉球大学公衆衛生学、8) 自治医科大学公衆衛生学、9) 金沢医科大学神経内科

SPS疫学調査コアメンバー: 松井尚子²⁾、和泉唯信²⁾、山本遥平²⁾、田中恵子³⁾、梶龍兒⁴⁾、松井真⁵⁾

1) 京都府立医科大学地域保健医療疫学、2) 徳島大学病院脳神経内科、3) 新潟大学脳研究所細胞神経生物学分野、4) 国立病院機構宇多野病院、5) 金沢医科大学神経内科

研究要旨:

【はじめに】重症筋無力症(Myasthenia Gravis: MG)に関する全国疫学調査は2005年が最後であり、その後、MGの診断基準が、自己抗体測定の進歩を踏まえて改訂されたため、最新のMG患者の年間推定受療患者数や臨床像を把握することは重要である。同じく、免疫性神経疾患であるスティッフパーソン症候群(stiff-person syndrome; SPS)は、いままで全国疫学調査が実施された経緯はない。【目的】MGとSPSについて、全国疫学調査を行い、解析を行う。MGとSPSを全国調査し、診療情報をもとに、疫学像と臨床的特徴などを明らかにする。【方法】MGの対象診療科は、脳神経内科、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、耳鼻咽喉科とした。SPSの対象診療科は、脳神経内科、内科、小児科、脳神経外科、精神科とした。2017年1月から12月に受診した患者を調査対象とした。【結果及び結論】MG推定受療患者数は、29210名(95%CI: 26030~32390)であった。患者属性は、発症平均年齢が53.9歳、性比は男:女=1:1.2であった。

最重症時のMGFA分類では、Class (眼筋筋力低下)が36.9%と最も多く、次いで a(四肢筋および体幹筋の軽度低下)が25.0%と多かった。自己抗体は、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性が85.1%、抗MuSK抗体陽性が2.7%であった。自己免疫疾患合併は、合計10.7%(橋本病4.6%、バセドウ病4.1%、慢性関節リウマチ1.5%など)であり、既報告とほぼ合致していた。治療は、コリンエステラーゼ阻害薬およびステロイドが70-80%、免疫抑制剤は47%で併用されていた。血漿浄化療法は、12.6%で実施されていた。外科的治療(胸腺摘除術)は、36.5%で実施されていたが、従来報告に比して低下傾向を認めた。

SPSは、2次調査を再度実施中である。なお、有効回答施設の3.3%で、SPSの診療経験があった。抗GAD抗体、抗GlyR抗体、抗amphiphysin抗体も含め、現在、臨床背景を解析中である。今後とも、疫学リエゾンとして、全国疫学調査に積極的にかかわっていく予定である。

A．研究目的

重症筋無力症（MG）に関する全国疫学調査は、1973年、1987年、2005年に実施されてきた。前回の全国調査では、有病率は、人口10万人あたり11.8人、推計患者数は15,100人という調査結果¹⁾²⁾が出ている。その後、MGの診断基準が、自己抗体測定の進歩や神経筋接合部での電気生理所見などを踏まえて改訂された。前回の調査から15年が経過した現在、MG患者の年間推定受療患者数や臨床像を把握することは意味がある。

一方、進行性の免疫性神経疾患であるスティッフパーソン症候群(stiff-person syndrome; SPS)は、全身強直症候群とも呼ばれるが、全国疫学調査が実施された経緯はなく、指定難病にもなっていない。

今回、MGならびにSPSの疫学像と臨床的特徴を明らかにするため、本邦におけるhospital-basedの全国疫学調査を実施した結果について、疫学リエゾンの立場から、途中経過を報告する。

B．研究方法

今回の全国疫学調査は、「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の検証研究班（班長：松井真金沢医科大学神経内科教授）と「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（班長：中村好一自治医科大学公衆衛生学教授）の共同体制で実施した。本疾患の全国疫学調査研究は、「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」にもとづき実施した。

【調査対象および方法】

調査対象

全国の病院データベースから、病床規模ごとに層化したのちに、調査対象となる病院を無作為抽出法にて、病床規模別に選定した。

調査は第1次、第2次に分けて行い、

1次調査では、診療科毎の患者数を尋ね、1次調査で患者ありと報告のあった診療科には、患者の詳細情報を記載する2次調査を依頼した。なお、第2次調査では、MG：2015年1月1日から2017年12月31日に確定診断された患者、SPS：2015年1月1日～2017年12月31日における全例調査とした。

調査対象の診療科、医療機関

MGの対象診療科は、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、耳鼻咽喉科とした。

SPSは、一次調査の対象診療科を、SPSを診る機会があると考えられる脳神経内科、脳神経外科、精神科、内科、小児科とした。

対象医療機関から、抽出率30%になるように層化無作為抽出した。

（倫理面への配慮）

本研究は、本疾患調査リーダーである吉川先生の所属する金沢学医学部倫理審査委員会、および松井先生の所属する徳島大学倫理委員会にて、実施に関する倫理承認を得た。

C．研究結果

【結果】

MGの1次調査では、2017年中の推定受療患者数は、MG：29210名（95%信頼区間：26030～32390）であった。有病率は、人口10万人あたりMG23.1人であり、前回調査と比して増加傾向にある。（1987年は7.3、2011年の報告は、11.8人）¹⁾²⁾

今回、調査時の平均年齢は、57.3±19.8歳、発症時の平均年齢は、53.9±20.2歳、男：女比は1:1.2であった。

2次調査での初発臨床症状の分布については、眼症状（眼瞼下垂72.9%、眼球運動障害44.1%）が最も多かった。一方、疾患予後に影響する球麻痺症状や呼吸症状は、前回調査時同様の割合で見られた。四肢の筋力低下は約1/6で見られたが、前回調査時より減少していた（23.1

% 16.7%)。これらの結果は、近年、MGの病初期から、的確な診断および早期介入がなされていることを反映している可能性が示唆された(添付表)。

最重症時のMGFA (MG Foundation of America) 分類では、Class (眼筋筋力低下) が36.9%と最も多く、次いで a(四肢筋および体幹筋の軽度低下) が25.0%と多かった。自己抗体は、抗アセチルコリンレセプター抗体陽性が85.1%、次いで、抗MuSK抗体陽性が2.7% であり、両方陽性例は0.3%であった。

自己免疫疾患合併は、既報告^{1) 2)}で8-15%と報告されているが、今回の調査では、合計10.7%(内訳; 橋本病 4.6%、バセドウ病 4.1%、慢性関節リウマチ1.5%など) であり、概ね既報告と合致するものであった。

治療内容は、ChE阻害剤77.8%、ステロイド68.4%、免疫抑制剤; タクロリムス87.8%、シクロスポリン7.9%であり、血液浄化療法は12.6%で実施されていた。胸腺腫の所見は、23.1%で見られ、外科的治療(胸腺摘除)は36.5%で実施されていたが、従来報告に比して低下していた。今後、外科治療が減少している背景の検討を予定している。

SPSの1次調査では、4855箇所(1次調査票を送付した)に1618箇所より返信(回収率33.3%)、このうち54施設より経験症例あり(65症例)との結果であった。しかし、想定していた症例数より少ないこと、および特定階層病院からの返信が少なかったため、2次調査を再実施中である。

D. 考察

我国におけるMGおよびSPSの最新の患者数が明らかとなりつつある。今後、臨床的特徴などを順次分担して解析予定であり、病態も考慮した詳細な解析および考察などが望まれる。

MGに関しては、前回調査の既報告データと比較検討することにより、疾患背景

およびその特徴がどのように変遷してきているか、併せて検討を予定している。

E. 結論

MGに関する全国疫学調査を実施し、全国の2017年中の推定受診患者数が明らかとなった。また、2次調査の解析途中であるが、MGならびにSPSに関して、各病型別の特徴が明らかにして、これらの臨床背景の相違を、疫学的に情報発信することが重要であると考えられる。本研究で得られたデータが、根本的なMGならびにSPSの成因・病態に関連するデータとして、社会に向けて情報発信され、活用されることが期待される。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2020年5月、MGの2次調査結果を、日本神経学会総会(岡山)で、吉川先生が筆頭で発表予定である。

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

H. 参考文献

1) 村井弘之, 山下夏美: 重症筋無力症の疫学 厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調査結果から. 脳21 11: 227-231, 2008

2) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, No mura Y, Motomura M, Yoshikawa H, Nakamura Y, Kawaguchi N, Onodera H, Araga S, Isobe N, Nagai M, Kira J. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. J

Neurol Sci. 305:97-102, 2011

表：MGにおける2次調査での初発臨床症状の分布（2011年報告との比較）

初発臨床症状	Positive total (%)	Positive male (%)	Positive female (%)	Murai et al.2011(%)
眼瞼下垂 Ptosis	72.9	73.5	72.7	71.9
眼球運動障害 EOM restriction	44.1	52.0	37.6	47.3
四肢・体幹筋力低下 Weakness in extrimities and trunk	16.7↓	13.1	19.8	23.1
嚥下障害 Dysphagia	13.2	12.7	13.8	14.9
構音障害 Dysarthria	10.8	9	12.4	12.1
咀嚼障害 Chewing disorder	4.5	3.8	5.2	4.9
頸筋筋力低下 Neck weakness	7.6	4.8	9.8	-
顔面筋力低下 Facial weakness	4	2.7	5.1	5.3
呼吸困難 Dyspnea	2.8	2.4	3.1	2.3