

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
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（H29-難治等(難)-一般-057）
分担研究報告書

重症筋無力症（MG）ならびにスティッフパーソン症候群（SPS）の全国疫学査に関する研究

研究協力者 栗山長門（京都府立医科大学 地域保健医療疫学）
研究協力者 中村幸志（琉球大学公衆衛生学）
研究代表者 中村好一（自治医科大学公衆衛生学）

MG疫学調査コアメンバー：栗山長門¹⁾、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：栗山長門¹⁾、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：

重症筋無力症(MG)の疫学調査は、過去に3回行われた経緯があり、直近の2005年の調査では、推計患者数は15,100人、有病率は人口10万あたり11.8人と報告されている。一方、スティッフパーソン症候群（SPS）については、いまだ推定患者数などについて十分な調査がなされていない。今回、我国におけるMGとSPSの患者数と臨床像の実態を調べるため、1次調査、2次調査を経るかたちで、全国疫学調査を実施したので、現時点での調査結果を報告する。

2017年中の推定受療患者数は、MG：29,210名(95%信頼区間：26030～32390)である。2次調査の患者属性は、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。

胸腺腫は23.1%で見られ、その他の合併症としては橋本病4.6%、バセドウ病4.1%、関節リウマチ1.5%であった。

治療は、ChE阻害剤77.8%、ステロイド内服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。

MGの家族内発症は1.0%に見られた。

MGの最終的な転帰は、mRS 0：30.6%、1：50.8%、2：13.1%、3：2.2%、4：1.9%、5：0.5%であった。増悪再燃は12%で見られた。

SPSについては、1618箇所より返信（回収率33.3%）であり、このうち54施設より経験症例あり（65症例）とのであったが、想定していた症例数より少ない印象があること、および特定階層病院からの返信が少ないなどの問題が浮上し、2次調査を再実施し集計中である。

今後、両疾患とも、臨床的特徴などを、順次分担して更に詳しく解析を行う予定である。

A . 研究目的

免疫性神経疾患は、厚生労働科研の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てきた。重症筋無力症 (Myasthenia Gravis : MG) は、指定難病の一つとして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2005年が最後であり、その後、MGの診断基準が、自己抗体測定 of the 進歩を踏まえて改訂され、我国の最新の 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意味があると考えられる。一方、同じく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、指定難病になっていない。

【目的】MGとSPSについて、疫学像と臨床の特徴を明らかにするため、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 (カルテに記載されている検査結果など) をもとに、疾患の病態を明らかにする。

B . 研究方法

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。2017年1月から12月に受診した患者が調査対象とした。2018年4月に1次調査回答、2018年9月に2次調査票回答の締切とした。

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。SPSの1次調査では、2015年1月1日～2017年12月31日 (3年間) における患者で、SPSの診断基準 (Definite、Probable、Possibleのいずれか) を満たす症例数について、4855箇所へ1次調査票を送付した。2018年1月10日発送、同年4月末締切とした。

(倫理面への配慮)

本研究に関して、「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」での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、全国疫学調査の実施に関する承認を得た。

C . 研究結果

MG は、対象診療科がある 24792 科から 7547

科 (抽出率 30.4%) を抽出、第一次調査を実施し、2708 科 (回収率 35.9%) から回答を得た。

2017年の推定受療患者数は、MG : 29210名 (95%CI : 26030 ~ 32390) であった。2次調査は、2708施設に調査票を送り、1452例の回答を得た。患者属性は、発症平均年齢が53.9歳、性別は男 : 女 = 1 : 1.2であった。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%であった。合併症は、橋本病4.6%、バセドウ病4.1%、関節リウマチ1.5%で見られた。

治療は、ChE阻害剤77.8%、ステロイド内服68.4%、免疫抑制剤46.9%であり、血液浄化療法は12.6%で実施されていた。外科的治療である胸腺摘除実施は36.5%であったが、従来の報告に比して低下していた (表)。

家族内発症は1.0%に見られた。最終的な転帰は、mRS 0 : 30.6%、1 : 50.8%、2 : 13.1%、3 : 2.2%、4 : 1.9%、5 : 0.5%であった。増悪再燃は12%で見られた。今後、臨床的特徴などを、順次分担してさらに詳しく解析を行う予定である。

SPSは、SPSについては、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) であった。しかし、登録症例数を上げるべく、現在1次調査の再依頼を実施中である。なお、初回の有効回答施設の3.3%で、SPSの診療経験があった。

D . 考察

我国におけるMGの最新の患者数が、1次調査で明らかとなった。今後、2次調査の結果も含め、臨床的特徴などを順次分担して解析中であり、病態も考慮した詳細な解析および考察などが待たれる。

SPSについても、今後順次集計および解析について相談予定である。

E . 結論

重症筋無力症 (MG) ならびにスティッフパーソン症候群 (SPS) 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。今後、本疫学調査の2

次調査の解析から、MGならびにSPSに関して、各病型別の特徴を明らかにして、これらの臨床背景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。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2020年5月、MGの2次調査結果の第一報を、日本神経学会総会（岡山）で、第2報として発表予定。

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結果から . 脳21 11: 227-231, 2008
- 2) Murai H, Yamashita N, Watanabe M, Nomura 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

<MGの全国疫学調査での基本属性・治療・予後に関するデータ比較>

調査年	1987年	1999-2001年	2005年	2017年
症例数	1538	470	3141	1452
性差（男：女）	1:1.9.	1:1.9.	1:1.7.	1:1.2 ↓
発症年齢	40-49歳	41歳	50-55歳	57歳
治療				
抗コリンエステラーゼ阻害剤	76.7%	85.7%	78.5%	77.8%
胸腺摘除術	54.1%	67.9%	72.6%	36.5% ↓
ステロイド薬	49.9%	64.0%	71.9%	68.4%
免疫抑制剤	5.3%	9.4%	23.3%	46.9% ↑
血液浄化療法	3.8%	14.9%	11.3%	12.6% ↑
治療効果および予後				
クリーゼ経験	14.8%	11.5%	13.70%	6.8% ↓
改善不十分（MGFAでⅢa中程度全身型）	11.4%	3.6%	—	3.6% →
寛解例（MGFAで0, I）	21.3%	30.0%	—	59.9% ↑

参照：川口直樹. Brain and Nerve 63(7), 737, 2011