

神経難病免疫疾患である重症筋無力症（MG）ならびにスティッフパーソン
症候群（SPS）の全国疫学調査に関する研究
- 疫学リエゾンとしての取り組み -

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：

【はじめに】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。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
抗体測定を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、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。【結果及び結論】 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。2次調査は、2708施設に
調査票を送り、1452例の回答を得た。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、
既報告と合致した。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
%で使用されていた。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

使用されていた。外科的治療（胸腺摘除）は、36.5%で実施されていたが、従来の報告に比して低下していた。SPSは、現在、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種々の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。2006年の全国調査では、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 of 進歩や神経筋接合部の機能障害の電気生理所見などを踏まえて改訂された。

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 進歩や神経筋接合部の機能障害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、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。

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の実施方法は、「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に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（3年間）における全例調査とした。

具体的には、MG 1次調査では、今回、2017年1月から12月までの診察した患者数を問い合わせた。1次調査はがきは、2018年3月に発送し、4月末締め切りで回答を依頼した。2次調査は、1次調査で患者ありと回答した医療機関に、2次調査用紙を7月に発送し、8月締め切りで回答を依頼した。登録したMGならびに症例について、詳細な臨床疫像を把握した。

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箇所へ一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。

調査対象の診療科、医療機関

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。1次調査では、対象診療科から、抽出率30%になるように抽出した。

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」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

【結果】

MG の 1 次調査では、24792 科 (大学病院 1079 科、一般病院 23682 科、特別階層病院 31 科) から、7547 科 (抽出率 30.4%) を抽出し、第一次調査を実施し、2708 科より回答を得た (回答率 35.9%) 。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 万人当たり MG 23.1 人であり、前回調査の件数と比して増加傾向にある。(1987 年は 7.3、2005 年は、11.8 人)^{1) 2)}

MG の 2 次調査票は、この調査を主導して担当している金沢大学保健管理センターに送られ、集計され、対象がある診療科 2708 科から 1454 例の調査票の回答を得た。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。うち、2 例が重複が判明し、最終的には 1452 例の登録となった。

調査時の平均年齢は、57.3 ± 19.8 歳、発症時の平均年齢 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。四肢の筋力低下は 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%) 。一方、疾患予後に影響する球麻痺症状や呼吸症状は、前回より増加していることはなかった。これらの結果は、近年、MG の初期から、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。

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%、両方陽性例は 0.3% であった。確定診断の補助診断として使用されていることが明らかとなった。

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、従来の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、S4855 箇所へ一次調査票を送付した。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。ところが、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。

重症筋無力症の疫学調査の主任研究者は、金沢大学吉川先生、スティッフパーソン症候群は、徳島大学の松井先生、和泉先生、梶先生が主体として、全国調査推進委員会を発足して実施しており、最終的な結果が待たれている。

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。

なお、今後、「自己免疫介在性脳炎・脳症」および「多発性硬化症・視神経脊髄炎」「ランバート・イートン筋無力症候群（LEMS）」の全国調査及び解析にも、要請に応じて、リエゾンとして積極的にかかわっていく予定である。

PS: LEMS の 1 次調査結果の速報値であるが、2017 年中の推定受療患者数は 348 名（95% 信頼区間：247～449）であった。現在、2 次調査の結果を含め、集計解析中である。

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、金沢大学吉川先生が筆頭で発表予定。

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