

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基づく診断基準・重症度分類・ガイドラインの妥当性と患者 QOL の検証
分担研究報告書

（課題名）全国疫学調査 2018 に基づく重症筋無力症の臨床病型分類

研究分担者	吉川 弘明	金沢大学保健管理センター 教授
共同研究者	中村 好一	自治医科大学医学部公衆衛生学 教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学 教授
	村井 裕之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学 教授
	酒井 康成	九州大学医学部小児科学 准教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経学クリニック 院長
	松井 真	芳珠記念病院脳神経内科 顧問
	園生 雅弘	帝京大学医学部脳神経内科 教授
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部 教授
	横田 隆徳	東京医科歯科大学医学部脳神経病態学 教授
	今井 富裕	札幌医科大学保健医療学部 教授
	鈴木 重明	慶應義塾大学医学部神経内科 准教授
	中根 俊成	日本医科大学脳神経内科 准教授
	中村 孝志	琉球大学医学部衛生学・公衆衛生学 教授
	鶴沢 顕之	千葉大学医学部脳神経内科 講師
	足立 由美	金沢大学保健管理センター 教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢大学医薬保健学域医学類脳神経内科 助教
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター 助教
	桑原 聡	千葉大学医学部脳神経内科 教授

研究要旨

2018年に実施したわが国の重症筋無力症（MG）疫学調査のデータを用い、胸腺腫（Tm）の有無、自己抗体（抗アセチルコリン受容体抗体 [AChRAb]、抗筋特異的チロシンキナーゼ抗体 [MuSKAb]）によりAChRAb(+)Tm(-)、AChRAb(+)Tm(+), MuSKAb(+), AChRAb(-)MuSKAb(-) (Double negative, DN)の4群に分類した。AChRAb値は、AChRAb(+)Tm(-)群よりAChRAb(+)Tm(+)群で高かった。DN群は、生理学的検査結果が他群とは異なり、病態生理学的に、特異な群であることが分かった。MuSKAb(+)群は、最重症時のMG-ADLが他群より高く、治療面でプレドニゾロンとタクロリムスの投与率が高かった。しかし、最終的なmodified Rankin Scaleは他群と同様に軽微であり、MG全体の予後は良好であると考えられた。

A. 研究目的

わが国で 2018 年に実施した重症筋無力症 (MG)の疫学調査のデータを解析し、患者の特徴による病型分類を検討する。病型による臨床症状、治療方法、予後の特徴が明確になれば、難病対策に有用である。

B. 研究方法

神経免疫班と疫学班の共同研究として実施したMG全国疫学調査2018の2次調査データを用いて解析を行った。2017年1月1日から12月31日までに各施設を受診した患者の中から、2015年1月1日から2017年12月31日の間にMGと診断された1195名のデータを対象にした。これらの患者デ

ータを自己抗体、胸腺腫の有無から検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は、事前に金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。研究実施本部（金沢大学保健管理センター）では、患者を特定できる対応表を保存せず、協力医療機関で保存した。本研究は、患者カルテ記載内容をレトロスペクティブに調査するものであるため、同意書の取得は行わず、病院内に研究実施を周知するためのポスターを掲示し、オプトアウトの機会を提供した。

C. 研究結果

患者群を4群に分類することで、それぞれの特徴が明確になることがわかった。すなわち、1) 抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRAb) (+)胸腺腫 (Tm) (-)、2) AChRAb (+)Tm (+)、3) 抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体 (MuSKAb) (+)、4) AChRAb (-)MuSKAb (-) (double negative: DN) である。Tm(+)は、手術による病理所見から確認できたものとした。AChRAb(+)MuSKAb(+)は0.33%、AChRAb(-)MuSKAb(-)Tm(+)は0.17%と非常に少数であったため、解析から除外した。AChRAbの中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が15 nmol/L (3.7 - 51)、AChRAb(+)Tm(+)が41 nmol/L (14.6 - 80.1)で、Tm(+)群で有意に高かった(p<0.05)。

発症年齢中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が64歳(48 - 73)、AChRAb (+)Tm (+)が55歳(45 - 66)でTm(+)群において発症年齢が有意に低かった(p<0.05)。その他の群の発症年齢中央値(四分位範囲)は、MuSKAb (+)が49歳(36 - 64)、DNが47歳(36 - 60)であった。

男女比の比較では、MuSKAb(+)が他群に比べ、女性の比率が70.6%と多かった。また、MuSKAb(+)は既報告と同じく、眼瞼下垂、外眼筋麻痺が少なく、嚥下障害が多かった。

MG-ADL最大値の中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が5(3 - 7)、AChRAb(+)Tm (+)が6(3 - 10)、MuSKAb (+)が9(7 - 13.5)、DNが5(3 - 7)で、MuSKAb(+)群が高かった。一方、直近のMG-ADLの中央値(四分位範囲)はAChRAb(+)Tm(-)が1(0 - 3)、AChRAb(+)Tm (+)が1(0 - 3)、MuSKAb (+)が2.5(0.8 - 4)、DNが2(1 - 4)と、いずれの群も良好な経過をたどることが分かった。

生理学的検査(単線維筋電図、エドロフォニウムテスト)では、DN群において反復刺激誘発筋電図陽性が40%程度であったが、他群では70%程度の陽性率であった。一方、DN群における単線維筋電図の陽性率は70%を越えていたが、その他の群では50%程度の陽性率であった。エドロフォニウムテストはMuSKAb(+)で70%程度であったが、他群は80%を越えていた。

胸腺摘除術の実施率はAChRAb(+)Tm(+)で100%であったが、AChRAb(+)Tm(-)では15%にとどまっていた。MuSKAb(+)では実施された例はなく、DNでは5%程度の実施率であった。

薬物療法に関しては、コリンエステラーゼの

使用率は、MuSKAb(+)群で40%程度であったが、他の群では80%程度であった。一方、プレドニゾロンの使用率は、MuSKAb(+)で94%であったが、他の群では70%程度であった。タクロリムス使用率はMuSKAb(+)が76%と高く、他の群では30~50%程度であった。

最終のmodified Rankin Scale (mRS)の中央値は、どの群でも1であった。

D. 考察

Tmを合併するMGは、そのほとんどがAChRAb(+)であり、自己抗体タイプ(AChRAb, MuSKAb)とTmの有無で4群に分類することで、それぞれの特性が明確になることがわかった。DN群は、生理学的検査結果が他群とは異なり、病態生理学的に、特異な群であることが分かった。今後、DN群の病態が明らかになることを期待する。MuSKAb(+)群は、最重症時のMG-ADLが高く、治療面でもプレドニゾロンとタクロリムスの投与率が高かった。しかし、最終的なmRSは他群と同様1であり、MG全体での予後は良好であると考えられる。

E. 結論

MG患者をAChRAb(+)Tm(-)、AChRAb(+)Tm(+), MuSKAb(+), DNの4群に分類することで、それぞれの臨床的な特徴が明確になることが分かった。治療方針の決定に有用であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) なし

2. 学会発表

1) 吉川弘明：重症筋無力症の疫学-2018年の全国疫学調査より。第33回日本神経免疫学会学術集会。2021.10.21-22.佐賀(Web開催)

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