

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）わが国の重症筋無力症の臨床像変化—全国疫学調査 2006 と 2018 の比較—

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	自治医科大学大学自治医科大学地域医療学センター教授
	栗山 長門	静岡社会健康医学大学院大学教授
	村井 弘之	国際医療福祉大学医学部脳神経内科学主任教授
	酒井 康成	九州大学大学院医学研究院小児科学准教授
	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
	本村 政勝	長崎総合科学大学工学部教授
	鶴沢 顕之	千葉大学大学院医学研究院脳神経内科学診療講師
	今井 富裕	国立病院機構箱根病院院長
	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
	足立 由美	金沢大学保健管理センター教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学看護学部教授
	古川 裕	国立病院機構金沢医療センター脳神経内科医長
	東 昭孝	金沢大学学術メディア創成センター助教

研究要旨

2018年に実施された重症筋無力症（MG）全国疫学調査から、前回（2006年）の調査と比較して有病率が約2倍に増加していることが判明した。今回、2次調査のデータを用いて、12年間における患者臨床像の変化を解析した。その結果、2018年の調査では抗アセチルコリン受容体抗体陽性かつ胸腺腫非合群が増加していた。さらに、その中でも高齢発症者が増加していることがわかった。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）は、指定難病 11 として、厚生労働省作成の概要・診断基準が難病情報センターから提供されている（<https://www.nanbyou.or.jp/entry/272>）。また臨床調査個人票により、患者の登録がなされている。MG は神経筋接合部のシナプス後膜上に存在する分子に対する自己免疫疾患で、アセチルコリン受容体（acetylcholine receptor, AChR）に対する自己抗体を持つ患者が約 85%、筋特異的カイネース（muscle-specific kinase: MuSK）に対する自己抗体を持つ患者が約 6%存在するとされる。胸腺異常は特徴的な合併症で、10-20%の患者が胸腺腫（thymoma, Tm）を合併する。わが国では 1973 年、1987 年、2006 年、2018 年に、厚生労働省の研究班による全国疫学調査が行われた。直近の 2018 年の調査から、MG の有病率や臨床像が、過去の調査と比べて変化している可能性が示された。その要点は、

1) 有病率が高くなっている、2) 発症年齢が高くなっている、3) 女性優位であった男女比に、差がなくなりつつある、4) 5 歳未満の発症者が減少している、5) クリーゼを来たす患者の割合が減少している等である。今回、2006 年と 2018 年の疫学調査データを統計学的に比較した。

B. 研究方法

2006年に実施された第3回全国疫学調査と、2018年に実施された第4回全国疫学調査のデータを用いた。発症年齢と自己抗体の情報がある患者に限り、検討した。男女比、発症年齢、最重症時MG-ADL score、AChR抗体(Ab)陽性率、AChRab価、MuSKAb陽性率、MuSKAb価、初発症状（眼瞼下垂、複視、顔面筋力低下、球麻痺症状、頸部・四肢筋力低下、呼吸困難）、胸腺腫合併率について、比較した。また、2018年の調査で検証されたMG臨床像4分類（1. AChRab [+], Tm [-], 2. AChRab [+], Tm [+], 3. MuSKAb [+], 4. AChRab(-)MuSKAb(-), Double

Negative [DN])を考慮して、発症年齢を比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は、人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針（令和3年文部科学省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に従って実施された。研究計画は、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けて承認された。

C. 研究結果

解析対象患者の中で、AChRAb(+)かつMuSKAb(+)の例は、2006年では1例、2018年では4例いたが、解析からは除外した。2006年調査の866人、2018年調査の1191人が解析条件に合致していた。2006年の調査では、Tm合併例がMuSKAb(+)の11名のなかに1人、DNの147人に9人いた。2018年調査では、Tm合併例はMuSKAb(+)の中にはおらず、DNの154人の中に2人いた。解析結果は以下のとおりであった。

- 1) 男女比：2006年では男性：女性=1:1.70であったが、2018年に男性：女性=1:1.18であった ($p<0.0001$)
- 2) 発症年齢の中央値（四分位範囲）：2006年に46 (25-61)歳、2018年に59 (44-70)歳であった ($p<0.0001$)
- 3) 最重症時MG-ADL score中央値（四分位範囲）：2006年に5 (3-7)、2018年に6 (3-8)であった ($p=0.0578$)
- 4) AChRAb陽性率：2006年に81.8%、2018年に84.0%であった ($p=0.1526$)
- 5) AChRAb価の中央値（四分位範囲）：2006年に17 (4.8-66) nmol/L、2018年に21 (5.8-61) nmol/Lであった ($p=0.1249$)
- 6) MuSKAb陽性率：2006年に1.27%、2018年に2.86%であった ($p=0.0146$)
- 7) MuSKAb価の中央値（四分位範囲）：2006年に26.8 (2.5-355) nmol/L、2018年に31.2 (17-52.8) nmol/Lであった ($p=0.9698$)
- 8) 初発症状：a) 眼瞼下垂2006年に73.2%、2018年に73.2%、b) 複視2006年に47.5%、2018年に43.7%、c) 顔面筋力低下2006年に4.8%、2018年に4.2%、d) 球麻痺症状2006年に13.5%、2018年に18.6% ($p=0.0021$)、e) 頸部・四肢筋力低下2006年に21.5%、2018年に20.6%、f) 呼吸困難2006年に1.7%、2018年に3.0%であった（球麻痺以外は有意差なし）。
- 9) Tm合併率：2006年に30.0%、2018年に22.4%であった ($p=0.0001$)
- 10) MG臨床像4分類による比較：2018年において、AChRAb(+) Tm(-)群が増えていることが示唆された。

D. 考察

MGの臨床像は、この12年間に変化していることがわかった。2018年に実施された我国の疫学調査で、MGには3つの明らかに異なるカテゴリー、すなわち1) AChRAb(+)Tm(-)、2)

AChRAb(+)Tm(+), 3) MuSKAb(+), ならびに分類不能群であるDNがあることが示されたが、今回、各群の12年間における割合の変化が明らかになった。AChRAb(+)の患者の割合に変化はないが、AChRAb(+)Tm(-)の患者、特に高齢発症者の割合が増加していた。その原因が特定されれば、AChRAb(+)Tm(-) MGは予防可能な疾患になると思われる。

E. 結論

過去12年間に、MG患者は約2倍に増加したが、それはAChRAB(+)Tm(-)群の増加による。この群が増えた理由が分かれば、発症予防につながる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M; Taskforce of Validation of Evidence-based Diagnosis and Guidelines, and Impact on Quality of Life (QOL) in Patients with Neuroimmunological Diseases. Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. PLoS One. 2022 Sep 21;17(9):e0274161. doi: 10.1371/journal.pone.0274161. eCollection 2022. PMID: 36129914
- 2) Hiroaki Yoshikawa. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. Neurology and Clinical Neuroscience 2022, DOI: 10.1111/ncn3.12659
- 3) H. Yoshikawa. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. Clinical and Experimental Neuroimmunology 2023 Vol. 14 Issue 1 Pages 13-18.
- 4) K. Iwasa, Y. Furukawa, H. Yoshikawa, M. Yamada and K. Ono. CD59 Expression in Skeletal Muscles and Its Role in Myasthenia Gravis. Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm 2023 Vol. 10 Issue 1 Accession Number: 36396448 PMID: PMC9747141 DOI: 10.1212/NXI.0000000000200057

2. 学会発表

- 1) Hiroaki Yoshikawa, Yoshikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Kazuo Iwasa, Makoto Matsui. The second survey of epidemiology of myasthenia gravis in 2018. 第61回日本神経学会学術大会, 2020 8.31-9.2, 岡山市, 誌上開催、
- 2) 吉川弘明 重症筋無力症（臨床教育講演）第32回日本神経免疫学会学術集会 2020.10.1-2, 金沢市, オンライン開催。

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