

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
神経免疫疾患領域における難病の医療水準と患者のQOL向上に資する研究
分担研究報告書

（課題名）重症筋無力症の重症度に影響する因子の検討 -全国疫学調査 2006、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	宇都宮市保健所
	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 教授
	野村 芳子	野村芳子小児神経科学クリニック 院長
	酒井 康成	九州大学 准教授
	岩佐 和夫	石川県立看護大学 教授
	古川 裕	金沢医療センター 医長
	松井 真	芳珠記念病院 顧問
	東 昭孝	金沢大学 助教
	桑原 聡	千葉大学 教授

研究要旨

重症筋無力症の重症度に影響する臨床因子について、2006年と2018年の全国疫学調査のデータセットを用いて検討した。2006年の患者数は866人、2018年は1,191人であった。重症度の尺度にはMyasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classificationを用い、解析因子として、性別、発症年齢、初発症状、検査結果（アセチルコリン受容体抗体、筋特異的カイネース抗体、エドロフォニウムテスト、反復刺激誘発筋電図）、合併症（関節リュウマチ、橋本病、バセドウ病、全身性エリテマトーデス、赤芽球癆）を用いた。2006年と2018年に共通の重症化予測因子としては、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難、筋特異的カイネース抗体、反復刺激誘発筋電図陽性があげられたが、2018年の独自要素として女性、胸腺腫合併があった。軽症と関連する因子として、2006年と2018年で眼瞼下垂があった。2006年と2018年では、既に報告されたように患者数、男女比、発症年齢、患者年齢の分布に、大きな変化がある。重症化予測因子についても、2006年と2018年では、若干ではあるが変化が見られる。今後の全国疫学調査では、臨床像の変化についても、注意深く経過を追う必要がある。

A. 研究目的

重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）の重症度に影響する因子の変化を、国レベルの規模で調査した検討は少ない。そこで、神経免疫班が2006年、2018年に実施した全国疫学調査のデータセットを用いて、重症度に影響する臨床因子を比較した。

B. 研究方法

神経免疫班が実施した全国疫学調査2006年と2018年のデータセットを用いて解析した。2006年と2018年の調査は、難病疫学研究班の「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」に従って実施された。重症度の尺度としてMyasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classificationを用い、解析因子として、性別、発症年齢、初発症状（眼

瞼下垂、複視、顔面筋力低下、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難）、アセチルコリン受容体抗体（AChRAb）、筋特異的カイネース抗体（MuSKAb）、エドロフォニウムテスト、反復刺激誘発筋電図（RNST）、胸腺腫（Tm）、M合併症（関節リュウマチ、橋本病、バセドウ病、全身性エリテマトーデス、赤芽球癆）について検討した。

（倫理面への配慮）

研究の実施に際しては、金沢大学医学倫理審査委員会の審査を受けた。

C. 研究結果

2006年と2018年のデータセットに関して、それぞれにMGFA clinical classificationを独立変数、先にあげた解析因子を従属変数とした順位ロジ

スティック解析を行った。2006年の患者数は866人、2018年の患者数は1,191人であった。2006年は、高い発症年齢、球症状、頸部及び四肢の筋力低下、呼吸困難、MuSKAb(+)、エドロフオニウムテスト(+)、RNST(+)¹⁾が、MGFA clinical classificationの重症度と有意に関連があった。2018年の調査では、女性、球症状、頸部及び四肢筋力低下、呼吸困難、MuSKAb(+)²⁾、RNST(+)³⁾、Tm(+)⁴⁾がMGFA clinical classificationの重症度と関連があった。一方、より軽症なMGFA clinical classificationと有意に関連する因子は、2006年、2018年ともに眼瞼下垂であった。複視は2006年においてのみ、軽症度と有意な関連があった。

D. 考察

重症度と関連する因子は、2006年と2018年でほぼ共通であったが、違いがある因子としては、2006年では高い発症年齢、エドロフオニウムテスト(+)¹⁾が、2018年では女性とTm(+)⁴⁾が、独自の重症化予測因子であった。既に報告したように、2006年と比較した2018年の疫学調査の特徴は、1) 有病率の増加、2) 患者男女比における女性優位の消失（男性患者と女性患者の数が均衡）、3) 発症年齢の上昇であった。MGの重症度と関連する因子に関しても、2006年と2018年では若干の差異がみられ、MGの病態が次第に変化している可能性が考えられた。

E. 結論

重症度と関連する因子は、2006年と2018年ではほぼ共通であったが、2018年では女性とTm(+)⁴⁾が、独自の重症化予測因子であった。今後実施する疫学調査においては、臨床像の変化にも注視する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Murai Y, 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(1-2):97-102, 2011
- 2) 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. *PLoS One.* 17(9):e0274161, 2022
- 3) Yoshikawa H. Autoimmunity to acetylcholine receptor channels. *Neurology and Clinical Neuroscience*, <https://doi.org/10.1111/ncn3.12659>, 2022.
- 4) Yoshikawa H. Epidemiological study of myasthenia gravis in Japan. *Clinical & Experimental Neuroimmunology.* 14(1):13-18, 2023

2. 学会発表

- 1) Hiroaki Yoshikawa, Yosikazu Nakamura, Nagato Kuriyama, Hiroyuki Murai, Yasunari Sakai, Yoshiko Nomura, Makoto Matsui, Yumi Adachi, Kazuo Iwasa, Yutaka Furukawa, Satoshi Kuwabara: Changes in the clinical picture of myasthenia gravis-National Epidemiological Survey 2006 and 2018-. 第64回日本神経学会学術大会. 2023.5.31. 東京.

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