

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）重症筋無力症の治療方法に関する検討 -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（myasthenia gravis, MG）の治療方法について、2006年と2018年に行われた全国疫学調査のデータセットを用い、12年間における変化を検討した。2006年の患者数は866人、2018年は1,191人であった。2018年では2006年に比べ、タクロリムス、シクロスポリン、大量免疫グロブリン療法の使用頻度が有意に上昇し、経ロステロイド最大投与量と胸腺摘除術施行が有意に低下していた。胸腺摘除術の方法は内視鏡的手術が増加し、2018年においては胸腺腫非合併患者で内視鏡的手術が開胸術を上回っていた。治療前のMG Activities of Daily Living (MG-ADL) scaleは、2006年と2018年で有意差は無かった。治療後のMG-ADL scaleも2006年と2018年で有意差はなく、その中央値はともに低値（3点以下）であった。MGの治療方法は、2006年と2018年で大きく変化したことが、治療成績に関しては2006年と2018年で差がなく、ともに良好であった。

A. 研究目的

2006年に比較して、2018年に実施した重症筋無力症（myasthenia gravis, MG）の全国疫学調査では、患者数増加ならびに患者像変化が明らかになった。しかし、治療状況については十分な検討がなされなかったため、2006年と2018年のデータセットを用いて比較した。

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。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。2006年のサンプル数は866人、2018年のサンプル数は1,191人であった。調査項目として、コリンエステラーゼ阻害薬、経ロステロイド薬ならびに投与量、タクロリムス、シクロスポリン、ステロイドパルス療法、血液浄化療法、大量免疫グロブリン療法（IVIg）、胸腺

摘除術につき多変量解析をおこなった。

胸腺摘除術に関しては、開胸式手術と内視鏡的手術に分けて、2006年と2018年の変化をFisher's exact testで解析した。

重症度に関して、2006年と2018年のMG Activities of Daily Living (MG-ADL) scaleを、治療前と治療後で比較した（Wilcoxon-Mann-Whitney test）。

（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年のデータセットを使い、すべての患者と胸腺腫（Tm）合併を除外した患者群に分けて解析を行った。2006年の患者数は866人、2018年の患者数は1,191人であった。すべての患者を対象とした解析では、2018年では2006年に

比べ、タクロリムス使用頻度、シクロスポリン使用頻度、IVIg使用頻度が上昇し、経口ステロイド最大投与量と胸腺摘除術の頻度が有意に低下していることがわかった。Tm(+)では、ほぼ全例が胸腺摘除術を受けているため、Tm(-)だけに絞って同様な解析をしたが、全患者を対象にした解析結果と同様の結果となった。

胸腺摘除術の方法については、Tm(+)群でもTm(-)群においても内視鏡的胸腺摘除術が、2006年に比べ2018年では、有意に増加していることが分かった。

MG-ADL scaleを2006年と2018年で比較したが、治療前と治療後のどちらにおいても、2006年と2018年の間で有意差は無かった。

D. 考察

2011年にタクロリムスのMGに対する有効性が報告された (Yoshikawa H. et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2011)。それに先んじて2009年よりタクロリムスは追加適応を受け、MGに対して日本国内で広く使われるようになった。2018年におけるタクロリムスの使用拡大は、同薬の追加適応取得の影響が大きいと考えられる。

一方、胸腺摘除術の安全性と有効性が報告されたのは2016年のことで (Wolfe, G. et al. N Engl J Med, 2016)、こちらも2018年調査の前のことであるが、胸腺摘除術の割合は2006年に比べて減少していた。Wolfeらの研究で比較された胸腺摘除術は、開胸による拡大胸腺摘除術であったが、現在は内視鏡的手術が普及して、侵襲性は少なくなっている。

さらに2018年には、IVIgの使用頻度が上昇している。一方で、経口ステロイド最大投与量は減少している。

手術前のMG-ADL scaleに関しては、2006年と2018年で差異が無い。治療後のMG-ADL scaleも2006年と2018年で差が無く中央値はともに3点以下で、治療方法に大きな変化があったものの治療成績に変化はなかった。

今回の調査で、胸腺摘除術は少なくともTm(-)群において、内視鏡的手術が主流になってきたことがわかった。侵襲性が少ない内視鏡的胸腺摘除術の施行率が高まれば、MG全体の予後の上でも改善が期待できるのではないかと考えられた。

E. 結論

2006年と2018年の治療の比較では、2018年においてタクロリムス、シクロスポリン、IVIg

の使用頻度が有意に上昇し、経口ステロイド最大投与量と胸腺摘除術施行が有意に低下していた。また、胸腺摘除術の方法では、内視鏡的手術が増加した。

一方、治療前のMG-ADL scaleは2006年と2018年とで差が無かったが、治療後においても両年で差が無く、ともにその中央値は3点以下であった。総合的なMGの予後は、2006年と2018年で変わりがないと考えられた。

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