



診療と新薬 Web

Medical Data Vision (MDV) 保険者データベースを用いた 小児期発症重症筋無力症 (jMG) における 治療状況の解析

石垣景子¹⁾／堀尾浩二²⁾／北村嵩英²⁾／佐賀洋介²⁾

● 要旨

目的：18歳未満に発症した小児期発症重症筋無力症 (juvenile myasthenia gravis: jMG) 患者の診療状況および治療状況の要約を目的とした。

方法：本研究ではメディカル・データ・ビジョン株式会社が提供するレセプトデータを使用した。データ抽出期間を 2008 年 4 月 1 日から 2024 年 11 月 30 日とし、jMG 患者を対象に確定診断日から最長 1 年間を追跡期間としてデータの集計を行った。また、思春期前 (0 ~ 9 歳) の患者と思春期後 (10 ~ 17 歳) の患者それぞれを対象とした部分集団解析を実施した。

結果：全体コホートには 315 人の患者が組み入れられ、追跡期間の平均は 330.4 日であった。思春期前に確定診断された患者は 163 人、思春期後は 152 人で、女性の比率は各部分集団で 60.7 %, 63.2 % であった。初回の確定診断時点では、全身型の比率は思春期前で 76.7 %、思春期後で 89.5 % であった。

追跡期間中に抗体検査を実施した割合は思春期前・思春期後ともに 9 割程度、胸部 CT および MRI の実施割合は思春期前で約 3 割、思春期後で約 4 割であった。エドロホニウム (テンシロン) 試験の実施割合は思春期前で 50.9 %、思春期後で 38.2 %、反復刺激試験の実施割合は思春期前・思春期後ともに 4 割で、単一筋線維筋電図検査を実施した患者の記録はなかった。

治療状況について、全体コホートで追跡期間中に使用した患者の割合が最も高い内服薬抗コリンエステラーゼ薬 (69.8 %) で、次いで経口ステロイド (64.1 %)、免疫抑制薬 (32.4 %) であった。補体阻害薬エクリズマブは思春期後の患者 1 人でのみ使用された。胸腺摘除の実施は 3.5 % であった。免疫グロブリン静注療法 (IVIg)、血漿交換療法 (PE)、ステロイドパルス療法による治療 (非経口速効性治療) は追跡期間中に全体コホートの 18.4 % で行われ、思春期前 (12.9 %) と比べ思春期後 (24.3 %) の方が使用した患者の割合が高かった。追跡期間中に使用した患者の割合が全体コホートで最も高い非経口速効性治療は IVIg (12.7 %)、次にステロイドパルス療法 (9.2 %)、最も少ない非経口速効性治療は PE (3.2 %) であった。また、ステロイドパルス療法または PE を使用した思春期前の部分集団の患者は少数であった。

結論：jMG 患者では抗コリンエステラーゼ薬だけでなく経口ステロイドや免疫抑制薬による治療が行われ、IVIg などの非経口速効性治療も実施されていることが確認された。

キーワード：小児期発症重症筋無力症、juvenile myasthenia gravis、medical data vision (MDV)、データベース研究

1) 東京女子医科大学 小児科 2) ジョンソンエンドジョンソン メディカルアフェアーズ本部

は じ め に

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は神経筋接合部に対する自己免疫異常により神経筋シグナルの阻害やアセチルコリン受容体の破壊・異常が起こることで、主に骨格筋の易疲労性、筋力低下を生じる自己免疫疾患である。臨床的症状の特徴は、運動の反復持続に伴い骨格筋の筋力が低下し、休息により改善がみられた後に再び症状が悪化する日内変動と日によって症状が変動する日差変動が挙げられる。本邦において MG は、アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) 抗体陽性、筋特異的チロシンキナーゼ (muscle-specific tyrosine kinase: MuSK) 抗体陽性、これらの 2 つの抗体が陰性のセロネガティブ MG の 3 つに分類される。

近年国内で実施された疫学調査から、MG 患者全体に占める割合は減少傾向にあるものの日本国内に一定数の 18 歳未満発症の小児期発症または若年性 MG (juvenile MG: jMG) 患者が存在する。疫学調査から、小児期における MG 発症年齢のピークは 5 歳未満であると考えられている¹⁾。成人 MG 患者と異なる点として、jMG 患者は全身型、胸腺合併率、自己抗体陽性率が低く、早期介入と適切な治療により寛解に至るケースが多い²⁾。特に思春期前発症患者の寛解率は成人と比較して高く、思春期以降に発症した MG 患者と病態が異なると考えられている³⁾。そのため、適切なタイミングでステロイドや免疫抑制薬を用いて治療を開始することが肝要であるが、中には治療抵抗性やステロイド依存性がみられることがある⁴⁾。jMG 患者の報告は限られており、一部の専門医に診療が集中する傾向もあることから、全国疫学調査では十分実態を把握できていない可能性は否定できず、患者背景や治療状況が明らかでない点が多い。

方 法・目的

本研究は、メディカル・データ・ビジョン株式会社 (MDV 社) が提供するレセプトデータを用いた観察研究である。MDV 社のレセプトデータは、診療報酬制度 (Diagnosis Procedure Combination: DPC) を導入している 500 以上の急性期病院から提供される匿名化された医療データを含む。主な目的は、18 歳未満に発症した小児期発症 MG (juvenile

myasthenia gravis: jMG) 患者の診療状況および治療状況の要約である。

MG の初回の確定診断時の年齢が 18 歳未満である MG 患者を対象に初回の確定診断日から最長 1 年間を追跡期間として検査実施状況、治療状況に関してデータの集計を行った。また、本研究においては、9 歳以下を思春期前、10 歳以上を思春期後と定義し、それぞれを対象とした部分集団解析を実施した。加えて、確定診断前 1 年から確定診断後 1 年の期間で免疫グロブリン大量静注療法 (Intravenous immunoglobulin therapy: IVIg)，血漿交換療法 (Plasma Exchange: PE)，またはステロイドパルス療法のいずれかの記録があった患者を非経口速効性治療集団と定義し部分集団解析を行った。

1. 取得データの選択基準および特性

本研究の対象者は、2008 年 4 月 1 日から 2024 年 11 月 30 日の期間に少なくとも 2 回以上 MG (ICD-10 コード: G700) と確定診断された患者とし、かつ初回の確定診断時に 18 歳未満であったことを条件とした。追加の選択基準として、経口ステロイド、臭化ピリドスチグミン、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスボリンのいずれかによる治療の記録と、抗体検査 (AChR 抗体、MuSK 抗体)、エドロホニウム試験、胸腺摘出術のいずれかの記録の両方がある患者を組み入れた (図 1)。

2. データ収集方法

MDV データベースからは、患者の年齢、性別といった人口統計学的情報、診断情報 (受診月、傷病名コード、傷病名および疑い病名フラグ)、処方履歴 (処方日、処方薬剤コード、処方薬剤名、処方日数および処方量)、手術および処置の履歴 (実施日、手術・処置コード、手術・処置名) が取得された。傷病名コードは ICD-10 に従い、処方薬剤コードは WHO の解剖学的・薬理学的分類 (ATC コード)、手術および処置は日本固有の標準化された手技コード (K コード) により管理されたものを用いた。

3. 評価項目

主な評価項目は、診断時の患者の年齢、性別、検査 (抗体検査、胸部 CT、MRI、エドロホニウム試験、反復刺激試験、単一筋線維筋電図)、経口治療 [抗コリンエステラーゼ (cholinesterase: ChE) 薬、

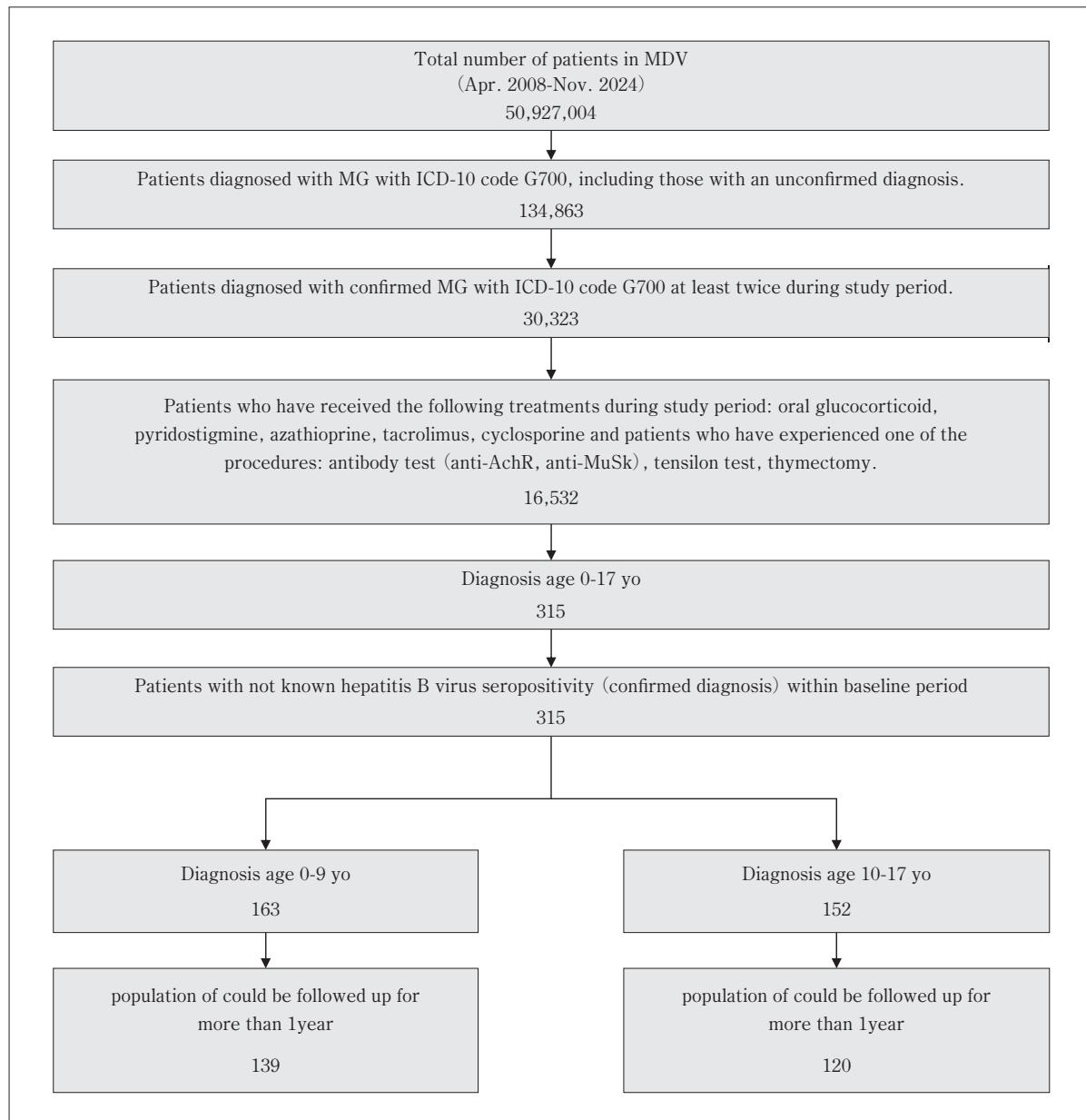


図1 Flowchart (Overall cohort)

ステロイド、免疫抑制薬]、非経口速効性治療(IVIg、PE、ステロイドパルス療法)、集中治療室(ICU)への入院、胸腺摘出術の実施である。

4. 統計解析

記述統計量を用いて人口統計学的特徴、検査実施状況、治療状況を要約した。連続変数は平均値、標準偏差、中央値、四分位範囲、最小値、最大値で表し、カテゴリー変数は頻度と割合を算出した。

結果

2008年から2024年11月までのデータベースから18歳未満のMG診断記録のある合計315人の

データを解析した。195人(61.9%)が女性で、261人(82.9%)が全身型であった。

追跡期間は平均330.4日(中央値365.0日、範囲37-366日)であった。思春期前に確定診断された患者は163人、思春期後は152人で、各部分集団で女性は99人(60.7%)、96人(63.2%)であった。思春期前の平均年齢は4.1歳(中央値4.0歳)、思春期後14.1歳(中央値14.0歳)であった。全身型の割合は思春期前125人(76.7%)、思春期後136人(89.5%)であった(表1)。

1. 検査

確定診断から追跡期間中の抗体検査の実施割合は

表 1

		全体コホート			非経口速効性治療コホート		
		総 計	思春期前	思春期後	総 計	思春期前	思春期後
症 例 数		315	163	152	59	22	37
追跡期間(日)	mean (SD)	330.4 (86.2)	334.6 (82.4)	325.9 (90.2)	338.5 (72.6)	324.0 (91.4)	347.1 (58.3)
	median	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0	365.0
	q1 - q3	365.0 - 365.0	365.0 - 365.0	365.0 - 365.0	365.0 - 365.0	365.0 - 365.0	365.0 - 365.0
	min - max	37 - 366	45 - 366	37 - 366	68 - 366	68 - 366	92 - 366
年齢(歳)	mean (SD)	8.9 (5.6)	4.1 (2.7)	14.1 (2.2)	9.8 (6.0)	2.6 (2.6)	14.1 (2.1)
	median	9.0	4.0	14.0	13.0	1.5	14.0
	q1 - q3	4.0 - 14.0	2.0 - 6.0	13.0 - 16.0	2.0 - 15.0	1.0 - 4.0	13.0 - 16.0
	min - max	0 - 17	0 - 9	10 - 17	0 - 17	0 - 8	10 - 17
年齢区分*		思春期前 (0-9)	163 (51.7)	163 (100.0)	0 (0.0)	22 (37.3)	22 (100.0)
		思春期・後 (10-17)	152 (48.3)	0 (0.0)	152 (100.0)	37 (62.7)	0 (0.0)
性 別*		男性	120 (38.1)	64 (39.3)	56 (36.8)	12 (20.3)	7 (31.8)
		女性	195 (61.9)	99 (60.7)	96 (63.2)	47 (79.7)	15 (68.2)
病 型*		眼筋型	54 (17.1)	38 (23.3)	16 (10.5)	6 (10.2)	4 (18.2)
		全身型	261 (82.9)	125 (76.7)	136 (89.5)	53 (89.8)	18 (81.8)
		胸腺腫*	16 (5.1)	3 (1.8)	13 (8.6)	5 (8.5)	0 (0.0)
		ICU による入院*	13 (4.1)	1 (0.6)	12 (7.9)	10 (16.9)	1 (4.5)
		呼吸器の使用*	1 (0.3)	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (1.7)	1 (4.5)
検 査*		抗体検査	289 (91.7)	151 (92.6)	138 (90.8)	57 (96.6)	22 (100.0)
		胸部 CT	113 (35.9)	47 (28.8)	66 (43.4)	39 (66.1)	11 (50.0)
		MRI	109 (34.6)	53 (32.5)	56 (36.8)	28 (47.5)	12 (54.5)
		反復刺激試験	127 (40.3)	66 (40.5)	61 (40.1)	38 (64.4)	15 (68.2)
		エドロホニウム試験	141 (44.8)	83 (50.9)	58 (38.2)	34 (57.6)	17 (77.3)
		単一筋線維筋電図検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

* : 例数 (%)

全体で 91.7% (思春期前 92.6%, 思春期後 90.8%), 胸部 CT および MRI の実施割合はともに思春期前で 3 割程度, 思春期後で 4 割程度であった。エドロホニウム試験の実施割合は思春期前で 50.9%, 思春期後で 38.2%, 反復刺激試験の実施割合は思春期前・思春期後ともに 4 割程度で, 単一筋線維筋電図検査を実施した患者の記録はなかった (表 1)。

2. 症状・措置・合併症

次に胸腺腫, 人工呼吸器の使用, ICU による入院について調べた。確定診断日から追跡期間中に胸腺腫は全体で 16 人 (5.1%) の記録があり, 思春期前で 3 人 (1.8%), 思春期後で 13 人 (8.6%) であった。人工呼吸器の使用は思春期前に 1 人のみ認められた。ICU に入室した患者は, 全体で 13 人 (4.1%), 思春期前では 1 人のみであった。(表 1)。

解析対象とした 315 例のうち, 橋本病が 2 人 (0.6%), Basedow 病が 8 人 (2.5%), 関節リウマチが 2 人 (0.6%), 全身性エリテマトーデス (SLE) 2 人 (0.6%) が合併症として記録されていた。思春期前での合併症は Basedow 病が 1 人 (0.6%) 認められたのみで, 残りの合併症は思春期後でみられた。

3. 治 療

全体コホートにて, 最も多く使用された薬剤は抗 ChE 薬であった (n = 220, 69.8%)。次いで経口ステロイド (n = 202, 64.1%), 免疫抑制薬 (n = 102, 32.4%) で, 免疫抑制薬の中でタクロリムスの使用率が 97.1% で最多であった (n = 99, 31.4%) (表 2 全体コホート)。補体阻害薬エクリズマブは思春期後の 1 例にのみ用いられていた。

IVIg, PE, ステロイドパルス療法などの非経口

表 2

	全体コホート			非経口速効性治療コホート		
	総 計	思春期前	思春期後	総 計	思春期前	思春期後
症 例 数	315	163	152	59	22	37
抗コリンエステラーゼ薬	220 (69.8)	111 (68.1)	109 (71.7)	43 (72.9)	16 (72.7)	27 (73.0)
経口ステロイド(グルココルチコイド)	202 (64.1)	110 (67.5)	92 (60.5)	55 (93.2)	21 (95.5)	34 (91.9)
免疫抑制薬	102 (32.4)	47 (28.8)	55 (36.2)	36 (61.0)	12 (54.5)	24 (64.9)
タクロリムス	99 (31.4)	47 (28.8)	52 (34.2)	35 (59.3)	12 (54.5)	23 (62.2)
シクロスボリン	2 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
エクリズマブ	1 (0.3)	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (1.7)	0 (0.0)	1 (2.7)
非経口速効性治療	58 (18.4)	21 (12.9)	37 (24.3)	58 (98.3)	21 (95.5)	37 (100.0)
血漿交換療法(PE)	10 (3.2)	1 (0.6)	9 (5.9)	10 (16.9)	1 (4.5)	9 (24.3)
免疫グロブリン療法(IVIg)	40 (12.7)	17 (10.4)	23 (15.1)	40 (67.8)	17 (77.3)	23 (62.2)
ステロイドパルス	29 (9.2)	4 (2.5)	25 (16.4)	29 (49.2)	4 (18.2)	25 (67.6)
胸腺摘除	11 (3.5)	0 (0.0)	11 (7.2)	7 (11.9)	0 (0.0)	7 (18.9)

例数 (%)

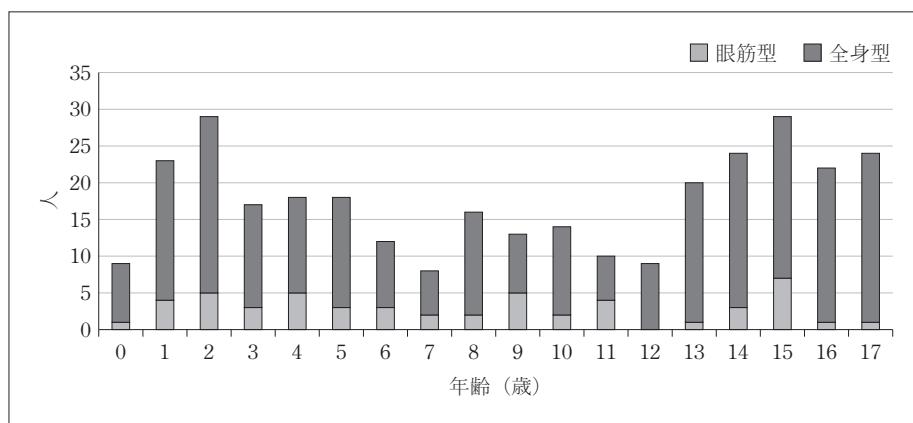


図2 初回確定診断時のMGタイプ別年齢分布

速効性治療に関しては、確定診断前のみで使用の思春期前1名を含む全体で59人(18.7%)の患者で使用の記録があり、思春期後の方が多い傾向にあった(n=37, 24.3%)。非経口速効性治療の中で最も多く使用された治療がIVIgであった(n=40, 67.8%, 表2 非経口速効性治療)。次にステロイドパルス療法(n=29, 49.2%)で、PE(n=10, 16.9%)が続いた。これらは思春期後で多く実施されており、思春期前では限られた患者のみの記録であった。

確定診断前1年から確定診断後1年の期間に非経口速効性治療を受けたことのある患者(n=59)においては、全体で9割以上がステロイド治療を実施していた(思春期前n=21, 95.5%, 思春期後n=37, 91.9%)。免疫抑制薬は、36人(61.0%)で

投与されており、思春期後に多い傾向があった(思春期前n=12, 54.5%, 思春期後n=24, 64.9%)。

考 察

本研究ではMDV社提供のレセプトデータを用いて、2008年から2024年までの18歳未満に確定診断日がある患者について、患者背景とその治療について解析を行った。

追跡期間中に検査・治療が実施された患者においては、約8割が全身型と診断されており、既報告とは異なっていた。これは診断前後で保険病名や臨床病型を変更し、修正していない可能性や、検査や治療への保険適応の多い全身型MGを診断名として付けている可能性も考えられる。確定診断時の年齢は、2歳と15歳に多くみられたものの、分散して

おり、10 歳以下の発症が 8 割以上を占めるという野村らの報告⁵⁾とは異なっていた(図 2)。全体として、女性が多かった点は既報告と一致していた。本研究において、jMG 患者の全身型の比率や発症年齢割合が既報告と異なっていた理由として、野村らの報告が自施設(非入院施設)でのデータでの研究であるのに対し、本研究はレセプトデータを扱っており、治療を行っている患者のみ解析対象としていること、およびデータベース上の確定診断と実際の確定診断は転院などの影響で必ずしも初回の確定診断ではない可能性もある。

検査に関しては、確定診断後の追跡期間中に抗体検査実施率が 9 割以上で認められた一方で、反復刺激試験、エドロホニウム試験の実施率は 4 割程度で、単一筋線維筋電図検査に関しては実施された例はなかった。先行研究の成人における検査割合よりも、jMG では、抗体検査以外の各検査が行われる割合が高くなかった実態が明らかになった¹⁾。合併症に関しては、Basedow 病など他の自己免疫性疾患の合併が思春期後にみられ、疾病負担ならびに治療負担が増加していることが推測された。

治療では、抗 ChE 薬だけでなく、経口ステロイドも多く使用されていた。本邦単施設の報告で、jMG 患者の 6 割程度はステロイドが有効であるとの結果がある一方で、一部ステロイド抵抗性の患者もあり、他の免疫抑制薬や治療オプションの検討が必要になる可能性がある⁵⁾。また、ステロイドの短期・長期使用は肥満、低身長などのコスメティックな問題に加え、興奮などの精神症状の誘発や認知機能にも影響を及ぼす可能性がある⁶⁾⁷⁾。特に小児では、成長抑制や骨密度への影響、抑うつなが学校生活などの社会的な活動に影響を及ぼすことがあるため注意が必要な⁸⁾ jMG 患者において、本研究からもステロイド使用者が少くないことから中長期を見据えた、より安全性の高い治療戦略が重要であると考えられる。

免疫抑制薬の中では、タクロリムスの使用が 97.1% と大半を占めたが、シクロスルホリンやその他の免疫抑制薬を使用した患者も少数例存在した。ステロイドやタクロリムスだけでは寛解に至らない、もしくは副作用の問題があり、追加で処方されたと考えられる。IVIg、PE、ステロイドパルス療法などの非経口速効性治療も全体で 2 割弱用いられてお

り、再発を繰り返す、あるいは重症化している症例がいる可能性が示唆された。

jMG では特に 10 歳以下の発症では適切な治療により寛解を目指すことも可能であると言われ²⁾、同報告では眼筋型や思春期前の方が寛解を達成しやすいとされている。一方で、ステロイド抵抗性の患者の報告や、全身型に移行するような報告もされている。2006 年の疫学調査からは、同じ jMG であっても、10 歳以降は全身型、胸腺腫合併、抗体陽性率が上昇し、病態が成人に近くなると考えられ、治療方針も成人治療の考え方を取り入れることが推奨されている⁴⁾(重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候診療ガイドライン 2022)。近年、成人 MG では補体阻害薬や胎児性 Fc 受容体阻害薬の開発が進み、治療選択肢が広がりつつあるが、jMG においては、小児適応のある補体阻害薬エクリズマブしか使用できない。エクリズマブでは髄膜炎菌増悪のリスクがあることから、あらかじめ髄膜炎菌感染予防のワクチン接種⁹⁾、発熱時の救急診療体制などを予め明確にしておく必要がある。小児においてはまだ使用が進んでおらず、本研究での jMG における使用は、1 件のみであった。

jMG においては、成人と比較し軽症例が多いとされているが、本研究でも ICU 治療や非経口速効性治療薬を要する一定数の重症例は存在していることが判明した。一方で、ほとんどは抗 ChE 薬とステロイドに依存しており、成人と比較して、圧倒的に選択肢も少ない。患者負担を考慮し、今後は分子標的薬を含めた治療選択肢を増やすことが望ましい。また、ステロイドの用量やそれに紐づく有害事象を明らかにする必要もあり、より有効な治療戦略を立案していくことも課題の 1 つである。

研究の限界

本研究は保険者データベース上のデータに基づいており、データベース上の確定診断日が臨床的な確定診断と一致しない可能性は否定できない。また、保険者データベースからでは治療アウトカムが得られず、治療がどのようなアウトカムをもたらしたか不明である。

COI

石垣景子：中外製薬、バイオジェン・ジャパン、日本新薬、

サノフィ株式会社より講演料、およびJohnson & Johnson より技術指導料を受領している。堀尾浩二、佐賀洋介はJohnson & Johnson の社員である。

引 用 文 献

- 1) Yoshikawa H, Adachi Y, Nakamura Y, Kuriyama N, Murai H, Nomura Y, Sakai Y, Iwasa K, Furukawa Y, Kuwabara S, Matsui M: Two-step nationwide epidemiological survey of myasthenia gravis in Japan 2018. *PLoS One* 2022; **17** (9) :e0274161. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0274161>
- 2) Jastrzębska A, Jastrzębski M, Ryniewicz B, Kostera-Pruszczyk A: Treatment outcome in juvenile-onset myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2019; **59** (5) : 549-554. <https://doi.org/10.1002/mus.26445>
- 3) Chiang LM, Darras BT, Kang PB: Juvenile myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2009; **39** (4) : 423-31. <https://doi.org/10.1002/mus.21195>
- 4) 日本神経学会 監修：重症筋無力症／ランバート・イートン筋無力症候診療ガイドライン 2022. 南江堂、東京、2022.
- 5) Nomura Y, Hachimori K, Nagao Y, Segawa M, Kimura K, Segawa M: Childhood myasthenia gravis in Japan—Clinical analysis of 184 cases at Segawa neurological clinic for children for 30 years. *Neuro-Ophthalmology* 2007; **31**(5-6): 201-5.
- 6) Stuart FA, Segal TY, Keady S: Adverse psychological effects of corticosteroids in children and adolescents. *Arch Dis Child* 2005; **90** (5) : 500-6. <https://doi.org/10.1136/adc.2003.041541>
- 7) Drozdowicz LB, Bostwick JM: Psychiatric adverse effects of pediatric corticosteroid use. *Mayo Clin Proc* 2014; **89** (6) : 817-34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2014.01.010>
- 8) Andrews PI: A treatment algorithm for autoimmune myasthenia gravis in childhood. *Ann N Y Acad Sci* 1998; **841**: 789-802. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb11020.x>
- 9) アレクシオンファーマ合同会社：ソリリス®の副作用 頭膜炎菌感染症について. <https://soliris.jp/patients/mg-mgi/about-mgi-2>