

## 重症筋無力症治療方針

|     |   |
|-----|---|
| 著者  | 吉川 弘明, 佐藤 勝明, 高守 正治   |
| 雑誌名 | 日本内科学会雑誌  |
| 巻   | 86  |
| 号   | 5   |
| ページ | 849-855   |
| 発行年 | 1997-05-10  |
| URL | <a href="http://hdl.handle.net/2297/3525">http://hdl.handle.net/2297/3525</a> |

医学と医療の最前線

重症筋無力症治療方針

吉川 弘明 佐藤 勝明 高守 正治

日本内科学会雑誌 第86巻 第5号別刷

1997年5月10日

### 重症筋無力症治療方針

吉川 弘明 佐藤 勝明 高守 正治

#### 要 旨

重症筋無力症 (Myasthenia gravis, MG) は、シナプス後膜のニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor, AChR) を標的とした自己免疫疾患である。その病因は抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRab) が産生されることにあり、診断は臨床症状, AChRab 価, 反復神経刺激誘発筋電図, エドロホニウム・テストの結果などを総合的に判断してなされる。治療はいかに患者体内での AChRab 産生を抑えるかが重要である。治療の主流は胸腺摘出術, ステロイド治療 (経口投与, 場合によりパルス療法), 血液浄化療法などの免疫療法である。MG は現在, 生命予後は良好となったが, 薬物の副作用に苦しむ患者も少なくない。患者がクオリティーオブライフを享受できるような治療が望まれている。

〔日内会誌 86:849~855, 1997〕

**Key words** : Myasthenia gravis, therapy, autoimmunity

#### はじめに

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis, MG) は臓器特異的自己免疫疾患のプロトタイプであり、その病因の場合は神経終末から遊離される情報伝達物質アセチルコリンの筋肉 (骨格筋) 側の受け皿であるニコチン性アセチルコリン受容体 (nicotinic acetylcholine receptor, AChR) にある<sup>1)</sup>。主に IgG クラスの抗アセチルコリン受容体抗体 (AChRab) が神経筋接合部シナプス後膜の AChR に結合し、レセプターの endocytosis と崩壊の促進、アセチルコリン結合部位の機能的ブロック、補体介在性の傷害をおこすと考えられている。これらの結果としてシナプス伝達の障害がおこり、臨床的には筋力低下、易疲労性がみられ、反復神経刺激誘発筋電図を行うと筋活動電位の振幅の減衰が観察される。このシナプス伝達の低下は神経筋接合部でのアセチルコリンの分解を遅延させることによって一時的に改善され、その目的でコリ

よしかわ ひろあき, さとう かつあき, たかもり  
まさはる: 金沢大学神経内科

ンエステラーゼ阻害薬が診断・治療に使われる。

自己抗体が産生される機序についてはいまだ不明な点があるが、胸腺が MG 発症に関与している可能性が指摘されている<sup>2)</sup>。臨床的には MG では胸腺過形成、胸腺腫などの胸腺異常を合併する率が高く、MG も胸腺腫にともなう傍腫瘍症候群と考えられる。そのため胸腺腫が疑われる患者では MG の合併がないか調べる必要がある。胸腺異常が MG 発症に関与する機序として、AChR が MG 患者胸腺で異所性に発現しているという報告がある<sup>3)</sup>。そのため、AChR に感作されたリンパ球が生まれ自己 AChR に対する抗体を産生すると考えられている。すなわち、胸腺が抗原の源であり、かつ一部には抗体産生のものであると考えられる。胸腺摘出術は、特に抗原提示の場を取り除くという意味が大きい。

MG 患者では持続的な抗体産生があることより、AChR に感作された helper T 細胞, AChRab 産生 B 細胞そして抗原 (AChR) の相互作用がおこっていると考えられる。MG 患者の胸腺細胞と末梢血リンパ球を severe combined im-

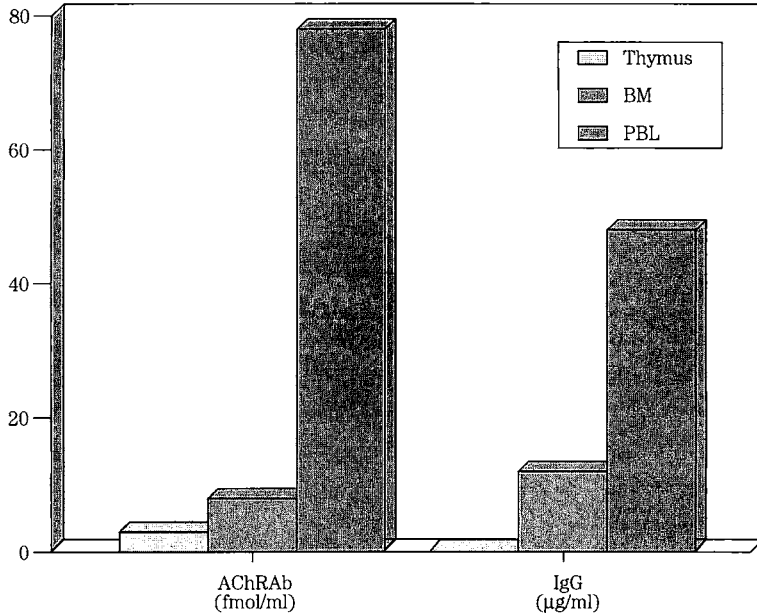


図1. 47歳女性, Osserman IIAの患者の摘出胸腺, 骨髄, 末梢血リンパ球の抗体産生能. 患者血清中のAChR結合抗体価37.5nmol/l, AChR結合阻止抗体価20.3%

munodeficiency (SCID) mice腹腔内に注入するとヒトAChRabが作られるが, 細胞注入時に抗CD3抗体を投与してT細胞の機能を障害するとヒト免疫グロブリンが全く作られない<sup>4)</sup>. このことより, 自己抗体産生の抑制のためには, T細胞へのアプローチも有効であると考えられる.

抗体産生は骨髄, 末梢血リンパ球でもなされており, 量産という意味では胸腺の自己抗体産生源としての役割はむしろ小さいと思われる. 我々は, 患者の胸腺, 骨髄, 末梢血リンパ球の*in vitro*抗体産生能を定量し, 診断・治療の参考としている. 図1はOsserman IIAの患者の胸腺, 骨髄, 末梢血リンパ球の*in vitro*抗体産生能をみたものである. 胸腺よりも骨髄, さらに末梢血リンパ球の抗体産生が多い. そのため, MGの治療は胸腺摘出のみでは不十分で, さらにAChRab産生抑制のために免疫系を修飾する手段がとられることになる. その際, 重要なことは治療前の臨床的重症度と疾患活動性を正しく評価しておくことである.

臨床的重症度の尺度には, Osserman分類が使われている<sup>5)</sup>. 表に示すように分類されるが, 眼筋型で発症して経過観察中に全身型に移行する例も

表. 成人型重症筋無力症の臨床分類

|                    |  |
|--------------------|--|
| Group I<br>眼筋型     | 単一の筋群をおかす. 主に眼筋をおかし, 眼瞼下垂や複視を呈する. 大変軽症で, 生命の危険はない.               |
| Group IIA<br>軽症全身型 | 徐々に発症. しばしば眼症状から始まり, 骨格筋と球筋にまで障害が広がる. 呼吸障害はない. 通常, 軽症. 死亡率は大変低い. |
| Group IIB<br>中等全身型 | 徐々に発症. 眼症状に中程度の骨格筋と球筋の障害を合併する. 呼吸障害はない. 死亡率は低い.                  |
| Group III<br>急性劇症型 | 重度の球筋, 骨格筋の筋力低下が急激に出現し, 早期から呼吸障害を伴っている. 大変重症であり, 死亡率が高い.         |
| Group IV<br>晩期重症型  | Group IまたはIIの患者が発症後, 約2年間の経過で増悪したもの. 症状と経過はGroup IIIと同様.         |

ある. MG活動性を表す検査項目としては, AChR結合抗体の定量が有用である. 重症度と抗体価は必ずしも相関しないが, 同一の患者の経過を追う場合, その値の変化が参考になる. また, AChR結合阻止抗体も同一の患者で治療効果を見る場合, 有用な指標となる. さらに, 研究レベルでは培養骨格筋細胞のAChR modulating抗体が測定されており, 胸腺腫合併例では高値をとる<sup>6)</sup>.

シナプス伝達の評価には反復神経刺激誘発筋電

図記録によるwaning現象の定量が参考になる。記録筋として眼輪筋、三角筋、拇指対立筋などが用いられるが、近位筋である三角筋にのみwaning現象がとらえられることもある。一般に、臨床症状の改善とともにwaning率の改善がみられる。

MGの治療にあたっては、これらの指標を治療前に評価し、病型、重症度、年齢等を考慮して治療法を選択する。また、MGには甲状腺疾患(Graves' diseaseなど)が合併することがあり、thyrotoxic ophthalmopathyが併存していることもあるので診断に注意を要する。胸腺腫の有無、他の自己免疫疾患の合併の可能性、治療を困難と

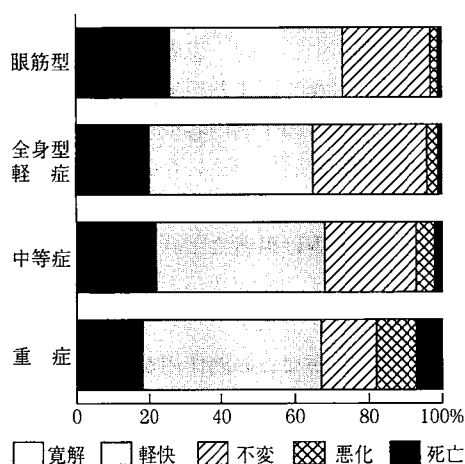


図2. 厚生省免疫性神経疾患調査研究班の疫学調査にもとづくデータ。眼筋型595例、全身型軽症328例、中等症442例、重症110例について、それぞれの予後を示す。

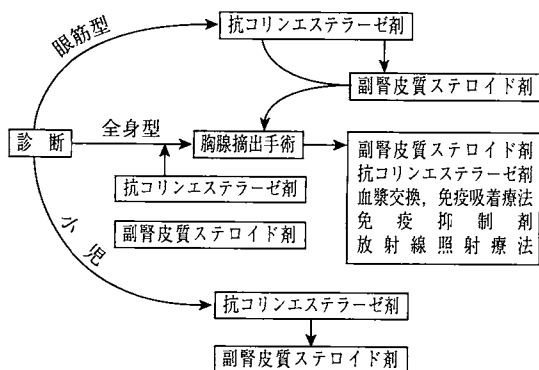


図3. 重症筋無力症治療基本方針

する他の合併症がないかなど、一般内科的検索も十分行う必要がある。また治療薬の副作用にも十分注意しなければ、MGが寛解にいたった後に、患者はその副作用に苦しむことになる。基本的な治療方針としては軽症であっても、できる限り根本治療、すなわち免疫療法を行うことが重要である。なぜなら将来、症状の固定化や重症化がおこる可能性があるためである。免疫療法の導入によって、MGはかなり予後のよい疾患となったが、なお各タイプで30%前後の不変、悪化、死亡例がある(図2)。平成7年度の厚生省班研究疫学調査(1000例)では、ADLが中等度以上障害されているもの女性22.1%、男性11.8%、QOLが不満足なもの女性22.4%、男性17%であり、その予後は決して楽観できるものではない。図3に基本方針を図示し、以下それぞれの病型について治療方針を述べていきたい。なお、ここに述べるのは主に成人型の場合である。若年型では、胸腺摘出術に関して適応が異なってくる。

## 1. 眼筋型

眼瞼下垂、複視などの症状を呈し、障害が眼筋に限るものをここに分類する(表1)。この中には経過を見ているうちに全身型に移行する例がある。まず、エドロホニウム・テストが陽性であることを確認する。次に、反復神経刺激誘発筋電図の低頻度刺激(1~3Hz)にて眼輪筋のwaning現象の有無をみるが、これは必ずしも存在するとは限らない。三角筋の刺激にてwaning現象がみられ、subclinicalに全身症状がある症例が見つかることもある。Single fiber EMGはごく軽度のシナプス伝達の障害を捉えるのに有用である。Waning現象は捉えられなくても、眼輪筋のsingle fiber EMGでjitterの増大やblocking現象が見つかることがある。血清AChRABは陰性であってもMGを否定することはできない。

胸腺腫合併の有無を調べるためには、胸部CTもしくはMRI、<sup>201</sup>Tl-scanを行う。もし、胸腺腫または胸腺過形成(組織学的にはリンパ濾胞形成)が合併している可能性があるれば、たとえ症状が軽く血清AChRABが陰性であっても胸腺摘出術を治

療の第一選択とする。胸腺摘出術は胸骨正中切開による拡大胸腺摘出術が望ましい。なぜなら、残遺胸腺の存在はMGの再発をおこすことがあるからである。胸腺腫の可能性が無くても、血清AChRAbが陽性であれば将来全身型に移行する可能性を考えて、胸腺摘出術をすすめている。現在、拡大胸腺摘出術は専門施設では安全に行われており、全身状態が許せば年齢の上限は無いと思われる。胸腺腫の可能性が無く血清AChRAbも陰性の例では、とりあえずの対症療法としてコリンエステラーゼ阻害薬が用いられ、体内への蓄積をおこさないようにする目的で、作用時間が短い臭化ピリドスチグミンを患者の症状に合わせ、最大360mgまで投与する。しかし、漫然とした対症療法の長期化を避け、なるべく早めにステロイド投与を考慮する。プレドニゾロンを10mg隔日投与より始め、2～3日ごとに10～20mg隔日づつ増量し、60～80mg隔日投与を目標にする。漸増法をとるのは初回より大量投与すると、かえって症状の悪化をみることがあるためである。またステロイドには免疫系を介する作用とは別に、神経筋接合部に対する直接効果も期待できる場合がある。維持量を2から3カ月続けた後、減量を始める。減量は2週間で5～10mg(隔日)の割合でゆっくりと減らしていく。ある程度の量からは症状の増悪のため減量できないことが多い。その場合は、それを維持量として副作用に気をつけながら投与を続けていく。また、ステロイドで症状が十分コントロールできなければ、胸腺摘出術を施行することも考える。重要なことは、たとえ眼筋型であっても、早期から十分な免疫療法をしなければ複視などの眼症状が固定してしまうことである。

## 2. 全身型

成人型では、表1に示すようにIIA、IIB型、III型、IV型に分類されているが、ここでは全体をまとめてII型とIII、IV型にわけて概説する。

### 1) II型

エドロホニウム・テスト、反復神経刺激誘発筋電図、血清AChRAb価測定などによりMG全身型と診断されれば、拡大胸腺摘出術をまず第一に考

える。最初に述べたように、MGの自己免疫がおこる主座は胸腺にあると考えられており、まず原因を早期に取り除くことが肝要である。胸部CT、MRIや<sup>201</sup>Tl-scanで異常が見られなくても胸腺過形成が存在することがあり、画像検査の結果が陰性であっても胸腺摘出術を治療の第一選択とする。また血清抗体価が陰性であっても、臨床症状、エドロホニウム・テスト、反復神経刺激誘発筋電図等から総合的にMGと診断できる例では、やはり胸腺摘出術を治療の第一選択とする。なぜなら、このような患者でも胸腺細胞の*in vitro* AChRAb産生を証明できる例があるためである。術前にMGによる症状が強ければ、コリンエステラーゼ阻害薬(臭化ピリドスチグミン)を1日最大量で360mgまで投与する。同一患者でも筋によって至適量は一様ではなく、また至適量は必ずしも最大量ではない。患者の生活内容や筋力低下の強い筋(特に呼吸、嚥下筋に注意)に合わせて至適量を選ぶことが大切で、投与法は分3食後というような画一的な仕方を避け患者により日により配薬を工夫する。たとえば、球症状がある例では、食前に服用させる。コリンエステラーゼ阻害薬による唾液分泌過剰、腹痛などの副作用が出現したら、硫酸アトロピン(0.5～1mg分1～2)を併用する。症状が十分改善せず、コリンエステラーゼ阻害薬を増やす必要性を感じたときには、まずエドロホニウム・テストを行い、反応があることを確認してから増量するようにしたほうが、コリンエステラーゼ阻害薬が過量投与にならない。さらに症状が改善しない例では、手術までの期間を一時的に改善させるために、後述するステロイド剤を用いるか、血液浄化療法<sup>7)</sup>を考慮する。後者には血漿交換療法(plasma exchange: PE)、二重膜濾過法による血漿交換療法(double filtration plasmapheresis: DFPP)、免疫吸着療法(immunoabsorption)があるが、MGでは後二者がよく行われる。二重膜濾過法は全てのガンマグロブリン分画を除去する目的で行われ、施行後にアルブミンとガンマグロブリン製剤の補給が必要である。免疫吸着法にはトリプトファンを固定化したTR350とシビレイAChR  $\alpha$ -subunit残基番号183～200の合

成ペプチドを固定化したMG50が使われる。後者はAChR結合阻止抗体の高い例で有効である。しかし、血液浄化療法による効果持続期間は通常2週間ほどで、長期間の治療効果は期待できない。

胸腺摘出術は、先に述べたように拡大胸腺摘出術が望ましい。術後、症状が一過性に増悪することもあり、その場合は人工呼吸器による呼吸管理が必要である。人工呼吸器管理下ではコリンエステラーゼ阻害薬は投与の必要がないが、離脱に先立ち呼吸困難、嚥下困難が強ければネオスチグミンを一回0.25~1mg、一日2~3回使用する。分泌過多などの副作用があれば硫酸アトロピンを併用する。胃管が挿入されているか嚥下ができる患者では、臭化ピリドスチグミンに変更する。術後、症状の改善が十分でなければステロイド剤の投与を開始する。プレドニゾン1日10mg隔日より始め2~3日ごとに10~20mg隔日づつ増量する。初回より大量投与すると症状の増悪を来すことがあるため、漸増法をとる。維持量は60~80mg隔日とし、2~3カ月維持する。この量で十分な反応が得られない場合や非投与日の症状増悪があれば、非投与日に10~20mgを追加するか、等量連日投与とする。後者の場合の投与量は50~60mg/dayとする。投与中は糖尿病、感染症、胃潰瘍の併発、またステロイド・ミオパチーの発症に気をつける。ステロイド減量は眼筋型の項で述べたように、約2週間で5~10mg(隔日)の割合で、ゆっくりと減量する。その後、臨床症状、AChRAb価、反復神経刺激誘発筋電図におけるwaning率の変化をみながら、ステロイドを漸減する。症状のコントロールが可能な最低の量を維持量として投与を続けていく。

## 2) III, IV型

これらの患者では表1に示すように、呼吸症状が出現してくる。自発呼吸が不十分であれば、気管内挿管を行い人工呼吸器による呼吸管理を行う。呼吸管理さえなされていれば、MGのために患者の生命を失うことはない。治療方針はII型に準ずるが、呼吸筋麻痺の強い例では術前に血液浄化療法を施行し、症状を改善させてから胸腺摘出術を施行するほうがよい。また血液浄化療法にて十分

な改善がみられない例では、術前にステロイドを投与してMG症状が安定してから手術に臨む。胸腺摘出術施行後は、II型と同様に免疫抑制剤を中心とした治療を行う。プレドニゾン経口投与のみで治療が困難であれば、アザチオプリンを0.5~3mg/kg/day併用する。アザチオプリンは効果発現まで日数を要するので、急激な症状の増悪の場合には他の治療法を考える。すなわちステロイド・パルス療法(メチルプレドニゾン1000mg/日×3日間、点滴静注)や血液浄化療法が適応になる。悪性胸腺腫を合併した例では術後に放射線療法を併用する。

## 3. 筋無力症性急性悪化 (myasthenic crisis)

クリーゼともいわれ、感染等を契機として呼吸困難、嚥下困難などが急激に増悪する状態である。コリンエステラーゼ阻害薬過量投与によるcholinergic crisisの場合もあるが、両者の鑑別にはエドロホニウム・テストに対する反応の有無をみる。しかし、実際には鑑別が困難な場合が多く、むしろコリンエステラーゼ阻害薬を中止して、気道を確保し人工呼吸器による呼吸管理を行う方がよい。血液検査、胸部X-P、細菌学的検査、血液ガス分析など必要な検査を施行し、輸液と抗生剤(アミノグリコシド系、ポリペプチド系の抗生剤には神経筋伝達阻害作用があり使用には問題があるものの、感染症対策を優先して、適応あれば注意深く使用する)の投与を行う。感染症等の急性悪化の誘因がコントロールできれば、コリンエステラーゼ阻害薬を少量より開始する。また、ステロイドの投与を始める。呼吸管理がされていれば初回より維持量を初めてもよいが、自発呼吸下で治療をしている患者ではステロイド投与による初期増悪に注意して漸増法により投与する。投与量は、通常の全身型の治療に準ずる。経過をみて反応が不十分であれば、ステロイド・パルス療法や血液浄化療法を試みる。

## 4. 難治例

人工呼吸器による呼吸管理と胸腺摘出術やステロイドなどの免疫療法の普及により、いまやMG

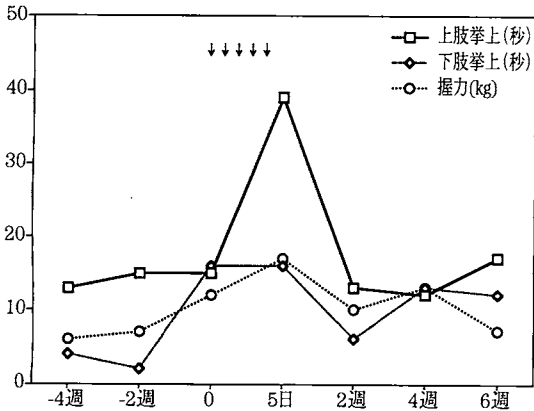


図4. 上肢挙上, 下肢挙上, 握力を指標としてIVIgの治療効果を評価した。矢印はIVIg施行日を示す。

は死に至る病ではなくなった。しかし、ADLの低下が著しく長期入院加療を余儀なくされている例や、ステロイドを減量・中止できず、副作用に悩まされている例が存在することも事実である。我々は、このような患者を難治例と定義付け、これまでの治療法とは別のアプローチが必要であると考えている。このような症例には、さらに強力な免疫系への働きかけやステロイドにかわる免疫抑制剤の導入が不可欠である。現在治験段階のものとして、免疫グロブリン大量療法 (IVIg) がある<sup>8)</sup>。これは、正常ヒト免疫グロブリンを400mg/kg/日×5日間経静脈的に点滴投与するものである。図4は他の治療法に反応しなくなった17歳女性難治例にIVIgを試みた例で、治療後一過性ではあるが筋力の改善をみた。その作用機序としては、1) AChRAbのAChRへの結合を阻止する、2) Fc受容体陽性の炎症細胞がAChRAbを介して神経筋接合部に結合するのを阻止する、3) AChRAb産生を抑制する、4) 抗イディオタイプ抗体効果などが推察されている。効果は一過性ではあるが、通常の治療法に反応しなくなった症例に有効な治療法と思われる。ただし副作用に注意し、脳梗塞・心筋梗塞発症の素因、血栓・塞栓傾向のある患者、免疫不全状態の患者には使用を控える。

新しい免疫抑制剤もMGに対して研究段階に入っている。FK506は我が国で開発されたマクロライド構造を有する新規化合物で、強い免疫抑制

作用を持っている。その効果はT細胞におけるInterleukin-2 (IL-2)産生を阻害することにより発現される。これまで、臓器移植に用いられてきたが、T細胞活性化の阻止という点から実験的重症筋無力症モデルに使われ有効性が示された<sup>9)</sup>。SCID miceのモデルで示されたように、ヒトMGでもAChRAb産生のためにはT細胞の関与が必要なこと<sup>4)</sup>から、臨床レベルでも有効性が期待できると思われる。Cyclosporinも同様の作用機序による免疫抑制効果が期待できる。ただし、副作用については未だ明らかでない点があり、最近では中枢神経の脱髄を惹起するという報告<sup>10)</sup>もある。使用にあたっては、これらの点に注意して経過観察をする。作用機序や副作用の異なった複数の免疫抑制剤が使用できるようになることで、これらを併用することで、より有効で副作用の少ない治療が可能になると思われる。

## 5. 将来への展望

臓器特異的自己免疫疾患の究極的な治療法は、自己反応性T細胞、B細胞を除去、もしくはアナジーに誘導することである。そのための方法としては、AChRAbのアナログペプチドによるT細胞アナジー (免疫寛容)の誘導<sup>11)</sup>、経口トレランス<sup>12)</sup>等が研究されている。これらの方法の大きな特徴は副作用が少なく、特異性が極めて高いことである。現在は動物実験のレベルであるが、近い将来治療の中心になる可能性は十分に考えられる。

## おわりに

以上、MG治療方針につき概説した。重要なことは長いあいだ対症的にコリンエステラーゼ阻害薬で経過をみることなく、胸腺摘出術、免疫療法により原因療法を行うことである。なお、小児のMGでは胸腺摘出術は思春期を過ぎるまでは行わず、他の治療方法を試みる方がよい。

## 文献

- 1) Drachman DB: Myasthenia gravis. N Engl J Med 330: 1797, 1994.
- 2) Levinson AI, Wheatley LM: The thymus and the pathogenesis of myasthenia gravis. Clin Immunol Immunopathol 78: 1, 1996.



- 3) Hara Y, et al: Neoplastic epithelial cells express  $\alpha$ -subunit of muscle nicotinic acetylcholine receptor in thymomas from patients with myasthenia gravis. FEBS lett 279: 137, 1991.
- 4) Yoshikawa H, et al: Talib S, Lennon VA. Myasthenia gravis (MG) and normal lymphocytes respectively transfer memory and primary immune responses specific for human acetylcholine receptor (AChR) into severe combined immunodeficiency (SCID) mice [abstract] . Neurology 44 (suppl 2): 189, 1994.
- 5) Osserman KE, Genkins G: Studies in myasthenia gravis: short-term massive corticotropin therapy. JAMA 198: 699, 1966.
- 6) Lennon VA: Serological profile of myasthenia gravis and distinction from the Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Neurology (in press).
- 7) 井手芳彦: 重症筋無力症と Lambert-Eaton 筋無力症候群. 神経内科 42: 502, 1995.
- 8) 佐藤勝明, 他: 重症筋無力症に対する大量ガンマグロブリン療法. 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班 平成7年度研究報告書, p160, 1996.
- 9) Yoshikawa H, et al: FK506 prevents induction of rat experimental autoimmune myasthenia gravis. J Autoimmun (in press).
- 10) Small SL, et al: Immunosuppression-induced leukoencephalopathy from tacrolimus (FK506). Ann Neurol 40: 575, 1996.
- 11) Yoshikawa H, et al: Analog of a 17mer myasthenogenic peptide autoantigen (alpha 129-145) of muscle acetylcholine receptor binds competitively to rat MHC class II but fails to stimulate T cells [abstract] . Muscle Nerve (suppl 1): 188, 1994.
- 12) Okumura S, et al: Oral administration of acetylcholine receptor: effects on experimental myasthenia gravis. Ann Neurol 36: 704, 1994.