

## 原 著 (第17回徳島医学会賞受賞論文)

### 徳島大学病院における重症筋無力症101例の検討

松井尚子<sup>1)</sup>, 中根俊成<sup>1)</sup>, 中川靖士<sup>2)</sup>, 三ツ井貴夫<sup>1)</sup>, 近藤和也<sup>2)</sup>,  
門田康正<sup>2)</sup>, 松本俊夫<sup>3)</sup>, 梶龍兒<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部感覚情報医学講座神経情報医学分野, <sup>2)</sup>同生体防御腫瘍医学講座病態制御外科学分野, <sup>3)</sup>同生体制御医学講座生体情報内科学分野

(平成18年10月30日受付)

(平成18年11月14日受理)

#### はじめに

重症筋無力症 (Myasthenia Gravis: MG) は神経筋接合部シナプス後膜のアセチルコリン受容体 (AChR) を標的とする自己免疫疾患で, 胸腺異常を合併することが多い<sup>1)</sup>。1939年胸腺嚢胞を合併した MG 患者において, 胸腺摘出術後に症状が改善したというBlalockの報告<sup>2)</sup>以来, 標準治療としてこれまで MG 患者に対して胸腺摘出術が行われてきた。しかし2000年 Neurology 誌に胸腺腫を伴わない MG 患者において, 胸腺摘出術の効果が不透明であることが報告された<sup>3)</sup>。胸腺摘出術は有効な治療法ではあるが, オプションのひとつであり, それのみで治療が完結するケースは少ない。これまでの薬物治療は抗コリンエステラーゼ剤やステロイドを中心としていたが, 近年は免疫抑制剤を用いた治療の有効性も報告されている<sup>4)</sup>。今回われわれは当院における MG 患者について, 疫学調査, 年齢別ならびに胸腺組織別からみた臨床像の解析を行い, 治療指針について検討した。

#### 対象と方法

対象は1986年から2006年の間, 当院にて治療歴のある患者101例 (男性30例, 女性71例)。発症年齢は4~86歳, 平均年齢は男性45.1歳, 女性43.8歳であった。個々の症例について, 初診時 Myasthenia Gravis Foundation of America, MGFA臨床分類<sup>5)</sup> (表1) とMG-ADLスコア<sup>6)</sup> (表2) による重症度の評価 (スコアが高いほど重症), クリーゼの有無, 初診時抗AChR抗体価, 自己免疫疾患の合併, 悪性腫瘍の合併, 治療後の経過 (完全寛解 = CSR, 改善, 不変, 死亡), 治療内容 (抗コリンエステ

ラーゼ剤, ステロイド, 免疫抑制剤, 大量免疫グロブリン静注療法, 血漿交換療法), 胸腺摘出術施行の有無, 胸腺の病理組織について調査した。疫学的傾向について, 1960~1980年代の発症患者と1990~2000年代の発症患者の2群に分け, さらに各群における発症年齢別 (10歳間隔) での傾向をみた (図1)。次に胸腺摘出術施行例と未施行例を1960年代, 1970年代, 1980年代, 1990年代, 2000年代の5群に分け, その傾向をみた (図2)。また近年報告されている血清抗体陰性 (seronegative) MGという観点から<sup>7)</sup>, 抗AChR抗体陽性 (seropositive) 例, 抗AChR抗体陰性 (seronegative) 例, また陰性例においては抗筋特異的チロシンキナーゼ (Muscle Specific Tyrosine Kinase, MuSK) 抗体が陽性か否かについて調べた (図3)。自己免疫疾患合併 (図4) と悪性腫瘍合併

表1 MGFA 臨床分類

分類	臨床症状	症例数
Class 0	無症状	1
Class I	眼筋のみの筋力低下	9
Class II	軽度の筋力低下	
II a		27
II b		23
Class III	中等度の筋力低下	
III a		20
III b		15
Class IV	高度の筋力低下	
IV a		1
IV b		2
Class V	気管内挿管の状態	3

\* II~IVのaは四肢・体幹筋障害が主  
bは球麻痺・呼吸筋麻痺が主

の割合については、昭和62年（1987年）高守らによる重症筋無力症の全国調査<sup>8)</sup>との比較を行った。次に『クリーゼ発症群』と『クリーゼ非発症群』（表3）の比較検討を行った。また近年高齢発症のMGが注目されているため<sup>9,12)</sup>、『高齢者群』と『非高齢者群』（表4）の比較検討を行い、その臨床的特徴を明らかにすることを試みた。胸腺組織別には『胸腺腫群』、『胸腺過形成群』、『正常群』でのグループ間比較（表5）を行った。尚、今回の調査では60歳以上を高齢者群とした<sup>13)</sup>。

結 果

疫学的調査では、2000年代については、まだ10年を経過していないが、近年発症者数は増加傾向にあり、これまでの報告<sup>9,12)</sup>と同様に当院でも高齢発症者層が増加傾

向にあり、70～80歳代での発症も確認された。その結果20歳代前後と50歳前後に2峰性のピークを有している（図1）。高齢者の胸腺は退縮傾向にあることが多く、胸腺摘出の効果が期待できないためか、胸腺摘出数は近年減少傾向にある（図2）。抗AChR抗体陽性（seropositive）例は93例（92.1%）とこれまでの知見<sup>7)</sup>とほぼ同様であった。抗AChR抗体陰性（seronegative）8例のうち抗MuSK抗体陽性例は2例（2.0%）であった（図3）。抗MuSK抗体陽性MGの特徴としては女性に多く、seropositiveMGよりも眼・球症状が目立ち、胸腺腫や過形成の合併がなく、胸腺摘出術の効果がないと報告されている<sup>7)</sup>。自己免疫疾患の合併は26例（25.7%）認め、自己抗体陽性は7例（7.0%）で、自己免疫疾患の合併率は過去の報告<sup>8)</sup>と同程度であった（図4）。自己免疫疾患の内訳では甲状腺疾患が最も多かった。悪性腫瘍の合

表2 MG-ADL スコア

	0点	1点	2点	3点
会話	正常	間欠的に不明瞭 もしくは鼻声	常に不明瞭もしくは鼻声 しかし聞いて理解可能	聞いて理解するのが困難
咀嚼	正常	固形物で疲労	柔らかい食べ物で 疲労	経管栄養
嚥下	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、 食事の変更が必要	経管栄養
呼吸	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸器を要する
歯磨き・櫛使用 の障害	なし	努力を要するが、 休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち 上がり障害	なし	軽度、ときどき腕を 使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視	なし	あるが毎日でない	毎日だが持続的でない	常にある
眼瞼下垂	なし	あるが毎日でない	毎日だが持続的でない	常にある

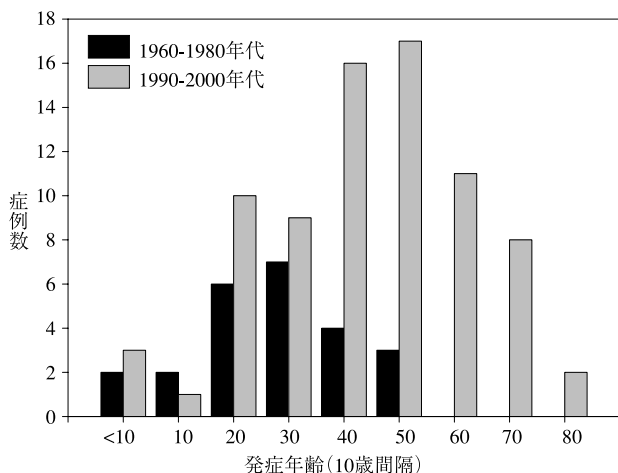


図1 年代別患者発症数

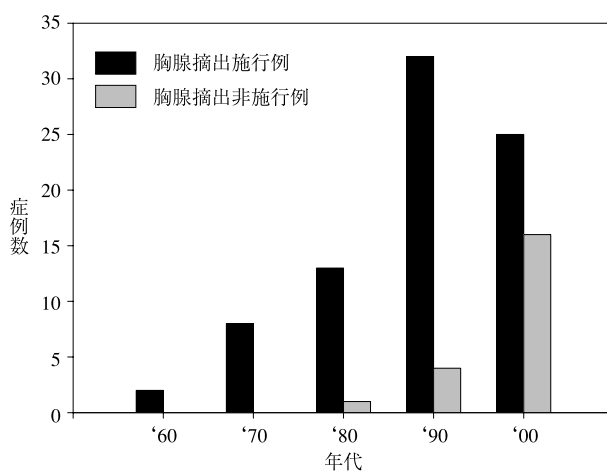
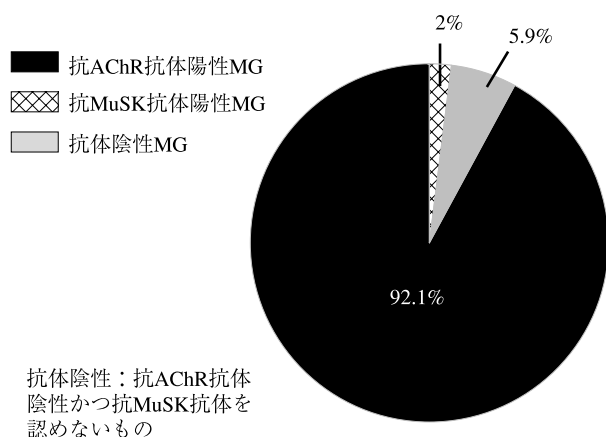


図2 年代別胸腺摘出術



抗体陰性：抗AChR抗体陰性かつ抗MuSK抗体を認めないもの

図3 抗AChR抗体陽性・陰性の割合

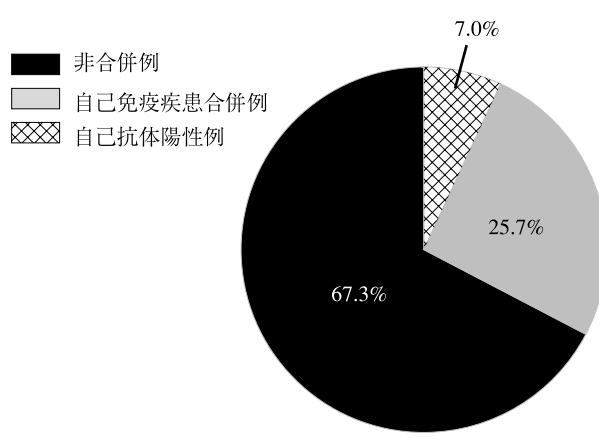


図4 自己免疫疾患合併の割合

表3 臨床経過からの比較

	クリーゼ発症群(18例)	クリーゼ非発症群(82例)
平均発症年齢(歳)	38.7	45.2
男女比(男性:女性)	1:2.6	1:2.4
初診時MG-ADLスコア	10.6*	7.7
初診時抗AChR抗体価(正常<0.2nmol/l)	101.0	117.7
胸腺組織(手術施行例のみ)		
胸腺腫	12例	17例
過形成	1例	13例
正常	4例	33例
自己免疫疾患の合併率(%)	33.3	31.7

\*は検定により有意差の認められたもの、無症状例は除いた。

表4 年齢別にみた解析

	非高齢者群(80例)	高齢者群(21例)
男女比(男性:女性)	1.0:2.6	1.0:1.6
初診時MG-ADLスコア	8.3	7.3
初診時抗AChR抗体価(正常<0.2nmol/l)	137.0*	29.5
自己免疫疾患の合併率(%)	36.3	19.0
胸腺組織(手術施行例のみ)		
胸腺腫	22例	7例
過形成	13例	0例
正常	32例	5例
治療内容(%)		
胸腺摘出術	86.3	52.3
ステロイド	47.5	42.9
FK506	33.8	47.6
クリーゼ発症率(%)	20.0	9.5
治療後の経過(%)		
完全寛解(CSR)	16.3	4.8
改善	71.3	85.7
変化なし	11.3	9.5
死亡	1.1	0.0

60歳以上を高齢者とした。\*は検定にて有意差の認められたもの。

FK506 (タクロリムス) : プログラフ

表5 組織別にみた検討

	胸腺腫(29例)	過形成(13例)	正常(37例)
平均発症年齢(歳)	45.8	32.8	40.9
男女比(男性:女性)	1.0:2.2	1.0:3.3	1.0:2.1
初診時MG-ADLスコア	8.6	8.7	7.9
初診時抗AChR抗体価(正常<0.2nmol/l)	41.4	276.1	132.4
クリーゼ発症率(%)	41.4	7.7	10.8
CSR(%)	10.3	38.5	16.2

併率は9例(8.9%)で、過去の報告<sup>8)</sup>と同程度であった。臨床経過からの比較検討(表3)では、クリーゼ発症群のほうが、重症度が高く、これは吉川らの報告<sup>14)</sup>と合致するが、抗AChR抗体価には差異を認めなかった。年齢別にみた解析(表4)では、非高齢者群のほうが抗AChR抗体価が高く、自己免疫疾患の割合、クリーゼ発症率は高かった。治療内容としては胸腺摘出術は非高齢者で多く、ステロイド使用率には大きな差はなかった。タクロリムス(FK506)は2000年より、シクロスポリン(CsA)は2006年より、胸腺摘出後のステロイド抵抗性の全身型MGに対して承認されている免疫抑制剤である。FK506の使用率は高齢者に多かった。CSRは非高齢者の方が高いものの、治療後の改善率は両群とも同程度であった。胸腺摘出術施行例における胸腺組織の内訳は(図5)、胸腺腫29例(36.3%)、過形成13例(16.3%)、正常37例(46.3%)で、過形成例の割合は過去の報告<sup>8)</sup>よりも少なかった。胸腺組織像からみた解析(表5)では、胸腺腫群ではクリーゼの発症率が最も高かった。過形成群は若年女性に多く、抗AChR抗体価も高いが、CSR例が最も多く認められた。なお正常胸腺であって

も、一部にCSR例が認められた。

## 考 察

疫学的には近年、当院においても高齢発症MGが増加傾向にある。これには高齢化社会<sup>9)</sup>、診断精度の向上が一因として考えられる。また今回の調査では非高齢発症MG群の方が抗AChR抗体価が高く、自己免疫疾患合併の割合が高いなどの特徴を認めたことより、高齢者と若年者とは、異なった病態・免疫学的背景をもつ可能性が推測される。高齢者では胸腺腫の合併が多く、腫瘍随伴性なメカニズムが発症に関与している可能性も報告されている<sup>15)</sup>。しかしながら、高齢発症MGのメカニズムについては未だに不明な点が多く、20年ぶりとなる2006年全国疫学調査の結果とも照らし合わせて検討していく必要がある。

臨床経過からの比較検討の結果、クリーゼ予測因子として、MG-ADLスコア高値、胸腺腫の合併があげられる。これについては、これまでの知見とほぼ同様であった。

現在、胸腺腫がある、あるいは60歳以下で抗AChR抗体陽性(seropositive)かつ全身症状を呈するMGには手術適応があるとされている<sup>13)</sup>。このため胸腺腫の存在しない高齢発症MGについては、薬物治療が基盤となることが多く、ステロイド長期使用による副作用、ステロイド投与によるMG症状の初期増悪を経験することがある。こういった面を考慮すると、FK506やCsAなどの免疫抑制剤をベースとした治療で改善を目指すのもひとつの治療戦略と考える。

胸腺腫を伴わないMGに対する胸腺摘出術の是非が長年議論されてきたが、今回の調査結果により、特に非高齢者群(10歳以下の小児を除く)では正常胸腺であっても胸腺摘出術が有効な例が存在することより、非高齢者については効果がないと判断することはできなかった。特に若年女性の胸腺過形成例では手術が有効である可能

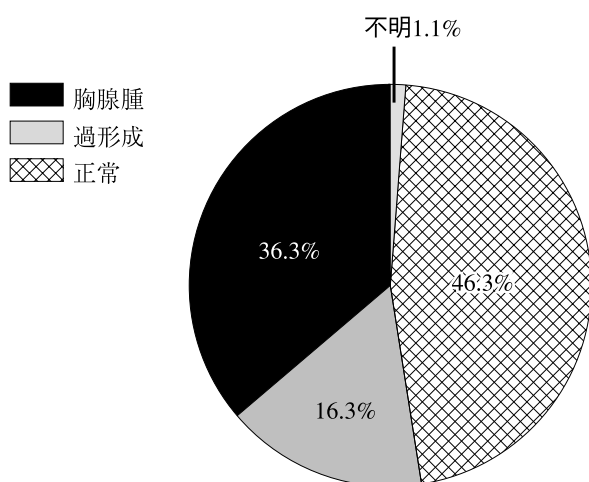


図5 胸腺組織の割合

性が高い。一般的に過形成の胸腺髄質ではリンパ節に類似した胚中心が形成され、この胚中心はB細胞の増殖の場となりえる。MG患者の胸腺胚中心では抗原であるAChRが存在し、またAChR特異的なB細胞も存在するため<sup>16)</sup>、抗AChR抗体産生の供給源である胸腺を取り除くことにより、胸腺摘出術の効果があると考えられている。胸腺腫を伴わないMGに対する胸腺摘出術の効果については、現在、胸腺摘出術の有効性を確認する世界的な前向き調査が進行中であり、この結果が期待される。

## 結 語

年代別調査の結果として、発症数の増加、発症年齢の高齢化を認めた。胸腺腫のない症例においても、非高齢者の場合、胸腺摘出術が有効なケースが存在する。MGは発症年齢、臨床像、胸腺病変など多様な特徴を有するため、個々の症例に見合った治療法を検討していく必要がある。

本症例の要旨は第233回徳島医学会学術集会（2006年7月30日阿波観光ホテル）において発表した。

## 謝 辞

今回抗MuSK抗体を測定して頂いた、長崎大学第一内科 本村政勝先生に深謝いたします。

## 文 献

- 1) Vincent, A., Palace, J., Hilton-Jones, D. : Myasthenia gravis. *Lancet* 357 : 2122-2128, 2001
- 2) Blalock, A., Harvey, A. M., Ford, F. R., Lilieuthel, J. L., *et al.* : The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland: preliminary report. *JAMA* ,117 : 1529-1533, 1941
- 3) Gronseth, G. S., Barohn, R. J. : Practice parameter : Thymectomy for autoimmune myasthenia gravis (an evidence-based review) : report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 55 : 7-15, 2000
- 4) Utsugisawa, K., Nagane, Y., Yonezawa, H., Obara, D., *et al.* : Effects of FK506 on myasthenia gravis patients with high interleukin 2 productivity in peripheral blood mononuclear cells. *Muscle Nerve* , 27 : 245-248, 2003
- 5) Jaretzki, A. 3<sup>rd</sup>, Barohn, R. J., Ernstoff, R. M., Kaminski, H. J., *et al.* : Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. *Neurology* 55 : 16-23, 2000
- 6) Wolfe, G. I., Herbelin, L., Nations, S. P., Foster, B., *et al.* : Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology* 52 : 1487-1489, 1999 .
- 7) Vincent, A., Bowen, J., Newsom-Davis, J., Mcconville, J. : Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol.* 2 : 99-106, 2003
- 8) 高守正治 : 重症筋無力症疫学調査報告 . 厚生省特定疾患免疫性神経疾患調査研究班昭和62年度研究報告書 227-245, 1988
- 9) 内野 誠, 原 暁生, 笹本奈緒, 渡辺聖樹 他 : 当科で経験した重症筋無力症の増加の実態と拡大胸腺摘出術の有効性の検討を中心に . *神経治療* ,17 : 355-359, 2000
- 10) 川口直樹 : 高齢発症重症筋無力症 . *Neuroimmunology* ,13 : 217-221, 2005
- 11) Oosterhuis, HJGH. : Clinical aspects and epidemiology. : In : Oosterhuis HJGH, ed. *Myasthenia gravis*. Groningen : Gronigen Neurological Press. ,17-48 , 1997
- 12) Somnier, F. E. : Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 65 : 928-930, 2005
- 13) 藤井義敬 : 胸腺摘出術の適応と術式の選択 . *Clinical Neuroscience* 23 : 452-453, 2005
- 14) 吉川弘明, 古川 裕, 岩佐和夫, 高守正治 他 : 重症筋無力症クリーゼ予測因子に関する検討 . 免疫性神経疾患に関する調査研究班 ,74-75, 2005
- 15) Somnier, F. E. : Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 65 : 928-930, 2005
- 16) Sims, G. P., Shiono, H., Willcox, N., Scott, D. I. : Somatic hypermutation and selection of B cells in thymic germinal centers responding to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. *J. Immunol.* ,167 : 1935-1944, 2001

## *Myasthenia gravis in Tokushima University : a retrospective study of 101 patients*

*Naoko Matsui<sup>1)</sup>, Shunya Nakane<sup>1)</sup>, Yasushi Nakagawa<sup>2)</sup>, Takao Mitsui<sup>1)</sup>, Kazuya Kondo<sup>2)</sup>, Yasumasa Monden<sup>2)</sup>, Toshio Matsumoto<sup>3)</sup>, and Ryuji Kaji<sup>1)</sup>*

*<sup>1)</sup>Department of Neurology, <sup>2)</sup>Department of Oncological and Regenerative Surgery, and <sup>3)</sup>Department of Medicine and Bioregulatory Sciences, Institute of Health Biosciences, The University of Tokushima Graduate School, Tokushima, Japan*

### SUMMARY

Thymectomy is an established treatment for seropositive ( ACh-R antibodies positive ) myasthenia gravis ( MG ) in younger patients, but a review described the effectiveness of thymectomy without thymoma remains as uncertain. To investigate the clinical course of MG in association with thymus and to develop a better strategy for MG treatment, we reviewed 101 MG patients who had taken therapies in our hospital between 1986 and 2006.

Recently, late-onset MG patients had increased. A few MG patients without thymoma, in particular, hyperplasia had good clinical courses after thymectomy. So, we can't exclude thymectomy from therapeutic options in patients without thymoma.

We should select an appropriate strategy for individual cases, because MG has heterogeneous characters with in age at onset, thymic changes, and patterns of muscle weakness.

Key words : myasthenia gravis ( MG ) anti-acetylcholine receptor( AChR )antibodies, thymectomy, late-onset MG