トピックス

12. 筋無力症

松本 英之¹⁾ 宇川 義一²⁾

要 旨

重症筋無力症では抗アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体の他に、筋特異的チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体が発見され、その抗体の種類により臨床像が異なることが判明した。また胸腺摘出術のメタ解析で有効性が証明されず、また治療の選択肢が増加しており、治療方針が大きく変化している。Lambert-Eaton 筋無力症候群は、肺小細胞癌などの悪性腫瘍の治療の進歩により、症状の改善が期待されるようになって

いる。

[日内会誌 102 : 1994~2000, 2013]

Key words 抗MuSK抗体, 胸腺摘出術, 抗P/Q型VGCC抗体

はじめに

筋無力症の代表疾患は、重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) および Lambert-Eaton 筋無力症候群 (Lambert-Eaton myasthenic syndrome : LEMS) である。共に自己免疫性の神経筋接合部疾患である。MGは神経筋接合部のシナプス後部の障害であり、LEMSはシナプス前部の障害である。MGでは抗アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor : AChR) 抗体の他に、筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific tyrosine kinase : MuSK) 抗体が発見され、その抗体の種類により臨床像が異なることが判明した。それをきっかけに胸腺摘出術に対する疑問が投げかけられ、メタ解析でも有効性が示されなかったことから、ここ数年でMGの治療方針が大きく

変化している。これには高齢発症MGが増加していることや免疫療法の選択肢が増加していることも関係している。LEMSでは肺小細胞癌などの悪性腫瘍の治療の進歩により、症状の改善が期待できるようになっている。場合によってはMG同様の免疫治療も試みられる。両疾患とも古くからよく知られた疾患であるが、近年の治療方針の変化は著しく、ここでは両疾患の診断・治療に必須の最新の知識を解説する。

1. 重症筋無力症

MGは神経筋接合部シナプス後膜上の、主に AChR を標的する自己免疫疾患である。人口 10 万人当たりの有病率は 11.8 人であり、男女比は 1 : 1.7 とやや女性に多い。近年、高齢発症MGの頻度が増加していることが判明している¹⁾。臨

¹⁾ 日本赤十字社医療センター神経内科, ²⁾ 福島県立医科大学附属病院神経内科

New and Future Treatments for Neurological Disorders—Knowledge Essential to Daily Clinics and Future Prospects. Topics : 12. Myasthenia.

Hideyuki Matsumoto¹⁾ and Yoshikazu Ugawa²⁾ : ¹⁾ Department of Neurology, Japanese Red Cross Medical Center, Japan and ²⁾ Department of Neurology, School of Medicine, Fukushima Medical University, Japan.

表 1. MGFA clinical classification

Class I	眼筋型（眼輪筋の筋力低下も含む）
Class II	眼以外の筋の軽度の筋力低下
IIa	四肢筋・体幹筋＞口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
IIb	四肢筋・体幹筋≤口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
Class III	眼以外の筋の中等度の筋力低下
IIIa	四肢筋・体幹筋＞口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
IIIb	四肢筋・体幹筋≤口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下
IVa	四肢筋・体幹筋＞口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
IVb	四肢筋・体幹筋≤口咽頭筋・呼吸筋の筋力低下
Class V	気管挿管された状態（人工呼吸器の装着の有無は問わない、術後管理を除く）

床症状は複視、眼瞼下垂、構音障害、嚥下障害、四肢近位筋優位筋力低下などが認められ、夕方に悪化し、安静で改善する日内変動、易疲労性が特徴的である。一般に眼症状のみの場合には眼筋型、嚥下障害や四肢筋力低下がみられる場合には全身型と分類する。以前用いられていた Osserman分類は Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 分類に置き換わっている（表 1）。MG に胸腺腫を合併することは、以前からよく知られている事実であるが、胸腺異常は CT (computed tomography) で約 80% と言われており、約 20% が胸腺腫、約 60% が胸腺過形成とされる。その他、自己免疫性疾患（甲状腺機能異常症、全身性エリテマトーデス、関節リウマチなど）の合併も知られる。

1) 抗AChR抗体陽性MGと抗MuSK抗体陽性MG

約 80% の患者で抗AChR抗体が検出される。近年、抗AChR抗体陰性の患者の一部で抗MuSK抗体を有する患者が発見された。そして、抗AChR抗体陽性MGと抗MuSK抗体陽性MGとを比較すると、臨床像・治療効果が異なることが判明した²⁾。抗AChR抗体陽性MGに比較して、抗MuSK抗体陽性MGは、①発症時から眼筋のみならず、球麻痺を伴うことが多い、②経過と共に筋萎縮を来す、③クリーゼを来しやすい、④コリンエステラーゼ阻害薬が無効の場合が多い、⑤胸腺

腫を合併しない、などの特徴を有する点である。抗MuSK抗体の作用機序には不明な点が多いが、コリンエステラーゼ/コラーゲンQ複合体の結合を阻害することが明らかになっている³⁾。また、抗AChR抗体と抗MuSK抗体の両者が検出されないMGをdouble seronegative MGと呼び、未知の抗体が存在するものと考えられている。実際、MGの患者で、titin、リアノジン受容体、ジヒドロピリジン受容体、電位依存性K⁺チャネル (Kv1.4)、LDL (low density lipoprotein) receptor-related protein 4 (Lrp4) などに対する自己抗体も発見されており^{4,5)}、これらがどのようにMGと関わっているのかの解明が待たれている。

2) 検査と診断

MGに特有の症状に加え、反復刺激誘発筋電図での漸減 (waning) の所見、塩化エドロホニウム試験による症状の改善、血液検査にて抗AChR抗体または抗MuSK抗体の検出により診断を確定する。

(1) 反復刺激誘発筋電図

鼻筋、僧帽筋、母指外転筋などで検査する。3～5 Hzの反復刺激試験を行うとwaningが認められる。原則、筋力低下のある筋で異常が検出される。また 20 秒程の運動負荷 (強収縮) を行い、直後から数分後まで 1 分毎に検査をすると、1 分後からwaningがより顕著に認められる (図 1)。この検査では、抗AChR抗体陽性MGおよび抗

トピックス

図 1. 重症筋無力症 (MG) の反復刺激試験

僧帽筋に対する 3 Hz の反復刺激試験。A は安静時、B は運動負荷 (強収縮) 3 分後の記録。安静時には 12% の漸減 (waning) を認め、運動負荷 3 分後では 24% のwaning を認めた。MG では正常量の ACh が放出されるが、AChR への結合が阻害されることにより、神経筋接合部の信号伝達が障害される。運動負荷の直後に大量に ACh が放出されるものの、1 分後以降には ACh が枯渇してしまう。このため、神経筋接合部の信号伝達障害が増強され、異常が検出されやすくなる。

MuSK 抗体陽性 MG の両者で異常が検出できる。

(2) 塩化エドロホニウム試験

コリンエステラーゼ阻害薬である塩化エドロホニウム (アンチレクス[®]、テンシロン[®]) 1A (10 mg) を緩徐に静注する。まず、2 mg を静注し、徐脈などの副作用がないことを確認してから、残りを静注する。副作用に備えて救急対応できる状況で検査する。この検査は、抗 AChR 抗体陽性 MG では症状の改善がみられるが、抗 MuSK 抗体陽性 MG では症状の改善がみられない場合がある。筋力低下を呈する心因性疾患でも良くなりうるため、必ずプラセボ (生理食塩水) の静注と比較をする⁶⁾。

3) 治療

従来からの治療原則として、全身型 MG では胸腺異常の有無に関わらず、胸腺摘出術を施行することが提唱されていた。しかしながら、胸腺腫を有さない抗 MuSK 抗体の発見により、この原則に疑問が投げかけられた。実際、メタ解析により胸腺摘出術の治療効果は有効性が証明されなかった⁷⁾。特に高齢発症 MG では、リスクを伴

う胸腺摘出術の必要性が疑問視されており、わざわざ手術を行わなくとも免疫療法で十分治療できるのであれば、治療の第一選択にはならないという意見が出ていた。そこで神経治療学会から 50 歳以上の高齢発症 MG に対する治療方針案が提唱された¹⁾。現時点では、胸腺腫を合併しない高齢発症 MG では、胸腺摘除術の適応は少なく、ステロイドの副作用をおさえるために少量のステロイドと免疫抑制薬の併用が標準的治療として推奨されている。

(1) 胸腺摘出術

胸腺腫はそれ自体が手術適応である。基本的に全摘ができて、浸潤がなければ、胸腺腫による予後は良好である。一方、浸潤や遠隔転移がみられる場合は、放射線療法、化学療法が必要となる。胸腺過形成や退縮胸腺の場合は絶対的な手術適応とはならない。メタ解析では胸腺摘出術の有効性を認めなかったものの、それを否定するまでには至らず、MG の治療法の 1 つの選択肢として考慮してよいとされており、症例毎の検討が必要とされる。

(2) コリンエステラーゼ阻害薬

神経終末から放出されるAChの分解を阻害し、シナプス間隙のACh濃度を高めることで筋収縮を改善させる。対症療法であるが、抗AChR抗体陽性MGでは有効性が高い。一方で、抗MuSK抗体陽性MGでは有効性が乏しい。臭化ピリドスチグミン（メスチノン[®]）は1日3錠、塩化アンベノニウム（マイテラーゼ[®]）は1日1.5錠を上限として使用する人が多い。後者がより半減期が長い。腹痛、下痢などの副作用の他、コリン作動性クリーゼに注意して使用する。

(3) 免疫療法

①ステロイド療法

経口治療薬としてプレドニゾロン（プレドニン[®]）が用いられることが多く、隔日または連日投与で投与される。施設により使用法はまちまちであるが、40%程度に初期増悪が知られており、1 mg/kg程度まで漸増した後に、一定期間、高用量で維持して、徐々に減量する方法が主流であった。しかし、高齢発症MGでは、むしろ高用量ステロイド療法の副作用が懸念されることから、重症例でも中等量のプレドニゾロン（20～30 mg）、軽症ならば、10 mg以下の少量のプレドニゾロンを使用することが推奨されている。

ステロイドパルス療法は、初期増悪があるため慎重に行われるが、急性増悪例などで有効性が報告されている他、高齢発症MGの治療期間を短縮するためにも用いられる。

②免疫抑制薬

本邦では、タクロリムス（プロGRAF[®]）とシクロスポリン（ネオオール[®]）が保険適応となっている。タクロリムス（3 mg）を1日1回夕食後に投与する。トラフ値が20 ng/ml以下となっていることを確認する。臓器移植で使用する薬剤であるが、MGに対する使用量はかなり少ないため、副作用が問題となることも少ないが、耐糖能悪化、血清カリウム値の上昇などに注意する。シクロスポリンは初期量を5 mg/kgを朝・

夕食後とし、維持量は3 mg/kgである。高齢発症MGでは維持量から開始する。副作用として、腎障害、高血圧のほか、悪性腫瘍の発症にも注意する。トラフ値が初期には200 ng/ml以下、維持期には150 ng/ml以下となっていることを確認する。ステロイド減量のために用いられる場合が多く、単独療法の有効性はまだ不明である。

その他、アザチオプリン（イムラン[®]）、シクロフォスファミド（エンドキサン[®]）、ミコフェノール酸モフェチル（セルセプト[®]）などが用いられる場合もある。

③血漿浄化療法

短期的であるが劇的な効果が期待できるため、クリーゼの治療法として用いられることが多いが、高齢発症MGではステロイド治療期間を短縮する目的でも使用されるようになっている。単純血漿交換療法、二重膜濾過法、免疫吸着療法があり、単純血漿交換療法が最も効果的とされる。免疫吸着法は抗AChR抗体陽性MGでは有効であるが、抗MuSK抗体陽性MGに対しての有効性は乏しい。

④γグロブリン大量療法

献血ヴェノグロブリンIH[®]を0.4 g/kg/日を5日間投与する。血漿浄化療法と同等の効果が期待できることから、2011年から保険適応となった。クリーゼの治療の他、高齢発症MGではステロイド治療期間を短縮する目的でも使用される。

⑤リツキシマブ

リツキシマブ（リツキサン[®]）は抗ヒトCD20ヒト・マウスキメラ抗体からなるモノクローナル抗体である。保険適応はないものの、難治例での有効性が示されている。

2. Lambert-Eaton筋無力症候群

LEMSは抗P/Q型電位依存性カルシウムチャネル（voltage-gated calcium channel：VGCC）抗体を有する神経筋接合部疾患である。稀な疾患

トピックス

であり、正確な有病率は不明であるが、MGの1/100程度といわれている⁹⁾。男女比は3:1と男性に多く発症する。臨床症状は下肢優位の四肢近位筋・体幹の筋力低下、易疲労性を認める。腱反射は低下し、口渇、散瞳、膀胱直腸障害などの自律神経障害も伴う。また腱反射に関わる筋に運動負荷（強収縮）をかけると、腱反射が正常化するのが特徴的である。LEMSに肺小細胞癌に合併することはよく知られており（本邦では約60%）、傍腫瘍性神経症候群の代表疾患である。肺小細胞癌以外の悪性腫瘍も約10%に合併するとされている。肺小細胞癌にはP/Q型VGCCが発現しており、これに対する抗体が、神経終末に作用すると考えられている。一方で、悪性腫瘍を伴わない場合、1型糖尿病、甲状腺機能異常症、関節リウマチなどの自己免疫疾患の合併例も報告されている。MGとは異なり、症状が眼筋のみに出現することはほとんどないが、MG同様に3%にクリーゼを来すことがある。

1) 抗P/Q型VGCC抗体

肺小細胞癌合併例のほぼ全例、非合併例の90%で抗P/Q型VGCC抗体が検出される。抗体が検出されないseronegative LEMSが存在するとされる。シナプトタグミン、ムスカリン性AChR、SOX1などに対する自己抗体も発見されており、これらがどのようにLEMSに関わっているかが注目されている。またLEMSの10%に小脳失調を合併するとされるが、その機序として、小脳のP/Q型VGCCを標的抗原として抗P/Q型VGCC抗体が作用するという傍腫瘍性免疫機序が想定されている¹⁰⁾。

2) 検査と診断

LEMSに特有の症状に加え、反復刺激誘発筋電図での下記所見、血液検査にて抗P/Q型VGCC抗体の検出により診断を確定する。

(1) 反復刺激誘発筋電図

MGと同様、鼻筋、僧帽筋、母指外転筋などで検査する。3~5 Hzの反復刺激試験を行うとMG

と同様にwaningが認められる場合が多く、運動負荷の数分後にwaningがより顕著に認められる。しかしMGと異なるLEMSの特徴に、①筋力に比して低振幅である、②運動負荷直後に著明な振幅の増加がみられるという点がある。これは単発刺激試験でも同様であり、振幅の増加は後述する漸増（waxing）とほぼ意義は同じであり、重要な所見である（図2）。20~50 Hzの反復刺激試験では漸増（waxing）という特徴的な所見が認められるが、強い痛みを伴い、また刺激電極の固定が難しくなるなどの技術的な問題もあるため、現在はあまり行われなくなっている。

(2) 塩化エドロホニウム試験

MGほどではないが、LEMSでもわずかに症状の改善が認められる場合がある。改善する例では、コリンエステラーゼ阻害薬の投与を検討する。

3) 治療

LEMSの治療原則として、肺小細胞癌を合併する場合には、その根治治療が優先される。化学療法、放射線療法、外科手術で根治させるとLEMSの症状も改善する。抗P/Q型VGCC抗体は肺小細胞癌に対して、増殖抑制性に働いていると考えられており、肺小細胞癌合併例では通常、免疫療法は行われない。LEMSの発見が悪性腫瘍の発見に先行する頻度も多いため、最低2年は悪性腫瘍の検索を行い、その間は免疫療法を控えるべきとする意見もある⁹⁾。一方、悪性腫瘍が否定的な場合には、積極的な免疫治療の対象となり得る。以前には塩酸グアニジンが用いられていたが、骨髄抑制、中枢性副作用が問題となり、現在は使用されなくなっている。

(1) 悪性腫瘍に対する治療

肺小細胞癌の合併が最も多いが、肺腺癌、悪性リンパ腫などの報告もある（表2）。いずれも根治治療を目指した治療を行う。

(2) 3, 4-ジアミノピリジン（3, 4-DAP）

本邦では発売されていないが、無作為化二重

図 2. Lambert-Eaton筋無力症候群 (LEMS) の反復刺激試験

Aは短母指外転筋に対する 3 Hzの反復刺激試験。42%のwaningを認めた。Bは安静時の単発刺激、Cは運動負荷直後の単発刺激の記録。安静状態では 2.0 mVと振幅の低下を認めるが、運動負荷により 3.5 mVに振幅が増大した。LEMSではAChの放出が阻害されることにより、神経筋接合部の信号伝達が障害される。運動負荷の直後は大量にAChが放出されるため、神経筋接合部の信号伝達障害が軽減され、振幅増大が認められる。これはLEMSに特徴的な所見である。

(文献 10 から改変して引用)

表 2. Lambert-Eaton筋無力症候群に合併する悪性腫瘍

肺癌 (肺小細胞癌が約 90%)
悪性リンパ腫
白血病
前立腺癌
喉頭癌
乳癌
膀胱癌
直腸腺癌
上顎腺癌
悪性胸腺腫
上皮腫

(文献 9 から改変して引用)

盲検試験で有効性が示されており、海外では最も用いられている薬剤である。遅延型カリウム流入を阻害することにより、活動電位を延長さ

せ、神経終末内のカルシウム流入時間を延長して、ACh分泌を促進させる薬剤である。筋力低下と自律神経障害の両者に有効とされる。5 mg 1日3回で開始し、緩徐に増量する。最大量は100 mgである。副作用は腹痛、下痢、不眠、口周囲・四肢のしびれ、QT延長症候群などである。倫理委員会の承諾を得て使用する必要がある。

(3) コリンエステラーゼ阻害薬

3,4-DAPとの併用で症状改善をもたらし、あるいは単独使用でもある程度の効果が期待できる。

(4) 免疫療法

ステロイド療法・免疫抑制薬・血漿浄化療法・ γ グロブリン大量療法・リツキシマブなどが、MGの治療に準じて行われる。いずれも多数例での検討がなされていないが、臨床的に有効性が確認されている。

トピックス

おわりに

MGの臨床面での問題点として、抗MuSK抗体測定が保険適応外である点が挙げられる。また胸腺摘出術の有効性が確認されていないために治療方針に混乱が生じていると言えよう。現在、胸腺腫を伴わないMG患者に対する胸腺摘出術の有効性と安全性を検討する前向き無作為化比較試験が、日本を含む世界16カ国の多施設共同研究として実施されており(MGTX study)、その結果が待たれるところである。

LEMSの研究面での問題点として、動物モデルの作成がなされていないことから、病因自己抗体が抗P/Q型VGCC抗体であると結論できていないことがある。臨床面での問題点として、抗P/Q型VGCC抗体測定が保険適応外であり、また3,4-DAPをはじめとしてLEMSに対する治療薬の保険適応が1つもないことなどがある。これらの問題も早急に解決されるべきであろう。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) 日本神経治療学会治療指針作成委員会：標準的神経治療：高齢発症重症筋無力症. 神経治療 27:239-254, 2010.
- 2) 本村正勝, 白石裕一：抗MuSK抗体陽性重症筋無力症. Annual Review神経 2011. 鈴木則宏, 他編. 中外医学社, 東京, 2011, 328-336.
- 3) Kawakami Y, et al: Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. Neurology 77:1819-1826, 2011.
- 4) 樋口 理, 山梨裕司：神経筋接合部形成の分子機構. Brain Nerve 63:649-655, 2011.
- 5) 鈴木重明：胸腺腫関連重症筋無力症にみられる多様な抗体とその意義. Brain Nerve 63:705-712, 2011.
- 6) Matsumoto H, et al: Psychogenic unilateral ptosis with ipsilateral muscle spasm of orbicular oculi. Acta Med Indones 44:243-245, 2012.
- 7) 吉川弘明, 他：重症筋無力症治療の現状と展望 胸腺手術の観点から. Brain Nerve 63:729-736, 2011.
- 8) 川口直樹：重症筋無力症治療の現況と展望 免疫抑制・調節薬の観点から. Brain Nerve 63:737-743, 2011.
- 9) 本村政勝, 福田 卓：Lambert-Eaton筋無力症候群. Brain Nerve 63:745-754, 2011.
- 10) 関 尚美, 他：傍腫瘍性小脳変性症および筋無力症候群を呈した肺小細胞癌の1例. 脳神経 58:68-73, 2006.