重症筋無力症の最近の治療

本村 政勝

Key words 重症筋無力症, 病原性自己抗体, アセチルコリン受容体, 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ, 低比重リポ蛋白質受容体関連蛋白質4

はじめに

重症筋無力症 (myasthenia gravis: MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上に局在しているアセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor: AChR) や筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase: MuSK)/低比重リポ蛋白質受容体関連蛋白質4 (low density lipoprotein-receptor related protein 4: Lrp4) などに対して病原性自己抗体が産生される自己免疫性疾患である¹⁾。神経から筋への刺激伝導に関与するこれらの機能蛋白質が障害されるため、易疲労性を伴う筋力低下がみられる。この臨床的特徴が診断に有用であり、神経内科医の技量が問われる疾患である。神経筋接合部疾患の中では最も多く、外眼筋、嚥下筋および体幹・四肢の筋力低下が易疲労性と日内変動を呈し、寛解と増悪をし、そして急速に呼吸不全が進行するクリーゼが臨床的に重要である。

1. 分類

病原性自己抗体と臨床病型による分類がある。病原性自己抗体の種類によって、1) AChR抗体陽性MG, 2) MuSK抗体陽性MG, 3) Lrp4抗体陽性MG, およびこれらの抗体が検出されないseronegative MGに分類される¹⁾。通常の放射免疫測定法 (radioimmunoassay: RIA) での自己抗体の頻度は、AChR抗体陽性MG患者が85%と大多数を占め、MuSK抗体は5%弱、Lrp4抗体は1%弱、および残り10%が前記抗体陰性のseronegative MG患者である。

臨床病型による分類は、Osserman分類1971の代わりに米国重症筋無力症財団 (Myasthenia Gravis Foundation of America: MGFA) 分類があるが、病型というよりも重症度として汎用されている。また、胸腺腫の有無と発症年齢によって、50歳未満発症の早期発症MG (early-onset MG: EOMG), 50歳以上発症の後期発症MG (late-onset MG: LOMG), および胸腺腫関連性

長崎総合科学大学・医療工学コース, 長崎大学病院・脳神経内科

112th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Educational Lecture: 6. Recent treatment of myasthenia gravis.

Masakatsu Motomura: Medical Engineering Course, Department of Engineering, the Faculty of Engineering, Nagasaki Institute of Applied Science, Japan and Unit of Translational Medicine, Department of Neurology and Stroke, Nagasaki University Hospital, Japan.

本講演は、平成27年4月11日 (土) 京都市・みやこめっせ (京都市勧業館) にて行われた。

MG (thymoma-associated MG : TAMG) の3つに分けるE-L-T分類が推奨されている²⁾。

2. 疫学

本邦の2006年MG臨床疫学調査では、患者概数15,100人(男性5,600人,女性9,500人)、有病率は人口10万人あたり11.8人と推測された³⁾。男女比は1:2で、発症年齢の平均±標準偏差は42.7±21.2歳であった。特に、50歳以上で発症する後期発症MG患者が増加していることが明らかになった。それに伴って、2010年、日本神経治療学会から、後期発症MGの診断と治療の考え方を示す標準的治療指針が公表された。2014年に重症筋無力症診療ガイドライン2014が大幅に改訂された。その中で、本邦には推定2万人のMG患者が存在すると明記され、MuSK抗体が第2番目の病原性自己抗体と認められ、そして、MGの治療戦略も後述するように大きく変化した。

3. 病原性自己抗体と病態

MGの自己抗体研究の歴史は、古くは1976年にLindstromらがMG患者の血清中にAChR抗体を見出したことから始まる。その病原性は、免疫動物モデルやモノクロナル抗体の受動免疫により証明された。その病態機序は、IgG (immunoglobulin G) 抗体サブクラス1が主体のAChR抗体が補体介在性に運動終板を破壊し、AChRの数が減少することでMG症状が出現すると推測されている。さらに、AChR α サブユニットの外側端にある67~76領域を含むN末端領域が補体介在性破壊を引き起こす主要免疫病原性領域(main immunogenic region : MIR) と推測されている⁴⁾。一方、2001年にHochらがAChR抗体陰性の全身性MG患者血清中にMuSK抗体が検出されることを報告した。MuSK抗体のサブクラスはIgG4が主体で、補体介在性の運動終板破壊が

ほとんどない神経筋接合部病理像が報告されている⁵⁾。その後、一過性新生児MGを含む多くの臨床研究と動物モデル研究が成功し、その病原性は証明された。しかしながら、そのMIRとその作用機序はいまだ不明のままである。さらに、2011年、本邦からLrp4に対する自己抗体が報告され⁶⁾、その後の臨床研究と動物モデルの成功により、AChR/MuSK抗体に次ぐ第3番目の病原性自己抗体と認知されつつある。

4. 臨床症状

自己抗体によるMG症状の特徴はあるが、実際の臨床の現場でAChR抗体、MuSK抗体、およびLrp4抗体を鑑別することは困難である。

AChR抗体陽性MGの症状は、外眼筋が障害されやすい。物が二重に見える(複視)、まぶたが無意識に下がったままの状態(眼瞼下垂)などの眼症状で発症し、全経過中ほとんどの症例にみられる。眼症状以外には構音障害、嚥下障害、四肢麻痺が初期症状として多い。運動を反復することにより筋力低下を来とし、休息によって改善する(易疲労性)、朝より夕方に症状が出やすい(日内変動)などが特徴である。増悪因子として、ストレス、感染、月経、妊娠、分娩などが挙げられ、これらを契機に、急激な呼吸困難を来し呼吸不全に陥り、気管内挿管・人工呼吸器管理が必要になる状態、いわゆるクリーゼに移行する。

MuSK抗体陽性MGは、胸腺腫の合併はなく、筋萎縮を伴いやすく、嚥下障害が主体でクリーゼになりやすいという特徴を持つ⁷⁾。

5. 診断

MG診療ガイドライン2014で提唱されたMG診断基準案を参考にし、臨床症状とAChR抗体あるいはMuSK抗体のいずれかの病原性自己抗体が陽性となれば診断が確定する。一方、これら

の病原性自己抗体を証明できない場合は、眼瞼の易疲労性試験、アイスパック試験、塩酸エドロホニウム試験、反復刺激検査および単線維筋電図で神経筋接合部障害を証明し、さらに他の疾患を鑑別できることが診断に必要である。

6. 治療

治療は自己免疫疾患の性質上、ステロイドを基盤とした免疫療法が主体となる。本邦では、コリンエステラーゼ阻害薬、胸腺摘除術、ステロイド薬、免疫抑制薬、血漿交換および大量免疫グロブリン静注療法などの治療が保険適応である。しかしながら、これらの治療を駆使しても、MG患者が完全寛解に至る割合はMG患者全体の10%以下である^{2,8)}。よって、免疫治療が長期に必要であることを前もって患者さんに十分に説明することが大切である。今日のMG治療の目標は、MG発症時はできるだけ早く薬理学的寛解へ、慢性期には経口プレドニゾロン5 mg/日またはそれ以下で、軽微なMG症状はあるが日常生活には支障ない状態を維持することである。従来から汎用されていた非胸腺MG患者に対する胸腺摘除はエビデンスがなく、50歳以上発症の後期発症MG患者ではほとんど施行されなくなった。近年、後期発症MGが増加しており、精神症状や骨粗鬆症などのステロイド治療による副作用が問題となっている。2014年にMGの診療ガイドラインが改訂され、標準的治療が提示された。現在、各施設で以前から踏襲されてきたMG治療の見直しがなされている。

ここでは、著者が所属する長崎大学病院で行われている年齢・病型・自己抗体別治療方針(著者らの私案)を示す。これは、MG診療ガイドライン2014を参考にして、これまでの我々の経験を取り入れ、実践している治療方針である。

1) コリンエステラーゼ阻害薬

全てのMG患者に適応となる。特に嚥下障害が

ある患者には食事の1時間前に内服させる。クリーゼの危険因子である誤嚥性肺炎を予防することがコリンエステラーゼ阻害薬の最も大切な用法である。作用時間が3～4時間と短いメスチノン[®]内服を用いる。作用時間の長いマイテラゼ[®]は就寝前に使用することがある。ステロイド導入後は、MG症状を評価しながら減量・中止に持っていく。

2) 胸腺摘除

ここでの胸腺摘除は正岡らの拡大胸腺摘除術と定義する。胸腺腫を合併する症例では胸腺摘除が治療上最優先される。本邦では、過去に置いて胸腺腫を合併していない全身型患者に胸腺摘除が第一選択とされてきたが、有用性のエビデンスがないことが判明した(Gronseth & Barohn, 2000)。現在、そのエビデンスを得るために世界的治験であるMGTX研究が進行中である。著者らは、50歳以上で発症したMG患者では胸腺異常の頻度は低く、胸腺摘除を考慮しなくてよいと考えている(MG診療ガイドライン2014: CQ-4-2を参照)。

(1) 70歳未満発症のAChR抗体陽性全身型(図)

嚥下障害が主体のMGFA (Myasthenia Gravis Foundation of America) 2b以上の重症患者では、まずは前述のメスチノンを食時の1時間前に内服させる。その効果を確認して、プレドニン[®]少量内服を開始する。ステロイド治療による初期増悪で一気にクリーゼになることがあるので、重症例ではプレドニン5 mg内服から開始し、初期増悪を注意しながら1～2週かけて20 mgまで漸増する。その後、嚥下障害が残っている患者には血漿交換を2～3回行う。

上記のステロイド内服治療で著効した場合は、血漿交換は行わずにステロイドパルス療法へ。

単純血漿交換、1回の交換量2リットルを1日おきに2～3回(置換液は5%アルブミン)。

この治療でほとんどの場合嚥下障害が改善する。嚥下障害が改善しない場合にはIVIG (intra-

図 70歳未満発症のAChR抗体陽性全身型MG患者の治療経過（63y, 女, AChR抗体陽性, MGFA IIIb）（長崎大学 島智秋 スライド作成）

本例は嚥下障害が強く、クリーゼになる可能性が高いと考えられた。ステロイドの初期増悪を考慮し、少量のプレドニゾロン内服治療を行いながら、2回の血漿交換と免疫グロブリン大量静注を行った。しかしながら、MG症状（QMG score）とアセチルコリン受容体結合抗体価は改善しなかった。そこで、免疫吸着を行いながらプレドニゾロン内服を漸増したところ、治療開始後4週後よりMG症状が改善した。嚥下障害がほとんどなくなったことを確認し、ステロイドパルス治療を追加した。その結果、MG症状は薬理的寛解となった。

venous immunoglobulin）治療を追加する。

上記の血漿交換で嚥下障害が改善する症例は、ステロイドパルス療法へ進む。

嚥下障害が改善することを確認して、ステロイドパルスを3～5クール行う。

具体的には、週の初めから3日間点滴する。その際、ほとんどの症例で、最初の点滴開始2～3日後からMG症状の一時的な悪化、初期増悪が診られる。このことを患者さんに十分に説明しておくことが大切である。2クール目の増悪は1クール目より軽くなる。このステロイドパルスを繰り返すことでほとんどの重症MG患者は寛解状態に至る。その後はプレドニゾロン20 mg内服で外来治療となる。

外来治療となるが、1年間に5～10 mg減量のペースで数年間かけて中止する。減量できない場合には、免疫抑制薬を追加して減量を図る。

一般的に、プレドニゾロン10 mg以下に減量

された際に眼症状の増悪を診ることが多く、その際には増悪直前の量で維持する。嚥下障害が増悪した際には再度入院していただき、この治療方針を繰り返す。その増悪を繰り返す場合には免疫抑制薬の追加を検討する。

(2) 70歳以上のAChR抗体陽性全身型

一般的に眼筋型および軽症が多く、発症時より少量のプレドニンと免疫抑制薬で治療する。認知症や感染症などの合併症のためにステロイドパルス療法が困難と思われる症例が対象となる。MG症状が寛解状態になったことを確認し、その後、できる限り少ないプレドニゾロンと免疫抑制薬の内服の維持量に調整する。

(3) 眼筋型

眼筋型の治療には標準的治療がない⁹⁾。著者らは、高度な外眼筋麻痺を呈するAChR抗体陽性眼筋型症例には、発症早期に積極的にステロイドパルスを行っている。使用法は、全身型に準

じて、連続3日間を1クールとし、通常3～5クールを行う。眼筋型ではステロイドによる初期増悪はなく、安全に外眼筋麻痺を治療することができる。パルス後はプレドニゾロン10～20 mg内服で維持し、その後、MG症状を寛解に維持できるプレドニゾロン量に調節する。

(4) MuSK抗体陽性MG

胸腺摘除は、AChR抗体陽性MGの場合と比べると有効性に乏しく、第一選択にならない。コリンエステラーゼ阻害薬はAChR抗体陽性MGと同じ量では副作用が出やすく、その半量から始める。ステロイドに対する反応性は良好であるが、ステロイドだけではMG症状の寛解が得られない場合には免疫抑制薬を併用する。重症例では単純血漿交換が著効を示す。免疫吸着やIVIGは単純血漿交換と比べると効果が劣る。

(5) double seronegative MG

その発症機序は多様性があり、検出感度以下のAChR/MuSK抗体や未知の自己抗体が関与している可能性もある。胸腺腫合併例では拡大胸腺摘除術を行う。胸腺腫非合併例では、AChR抗体陽性全身型に準じて治療する。診断困難例には、神経筋接合部生検や患者免疫グロブリンを用いた動物への受動免疫を検討する。

(6) クリーゼ

一般的に、MuSK抗体陽性患者の方がAChR抗体陽性患者よりクリーゼになりやすい。両者において治療の原則は同じで、まずは挿管して気道確保を行い、コリンエステラーゼ阻害薬を中

止する。次に、MGの病態に対しては即効性を期待して血漿交換、IVIGおよびステロイドパルス療法などを行う。著者らの経験では、MuSK抗体陽性患者は単純血漿交換で急速に改善し、気管切開が要らない症例が多い。

7. 予後

MG患者の生命予後は、免疫療法によって著明に改善され、MG自体で命を落とす患者はほとんどいない。現在、免疫治療でMG患者の半数は生活などに支障がない状態まで改善する。ただし、長期に渡る完全寛解率は10%以下で、ほとんどのMG患者は、一生涯、ステロイドなどの免疫治療を継続する必要がある。長期間のステロイド治療は、骨粗鬆症や感染などの合併症を引き起こし、患者さんのQOL (quality of life) を悪くする。稀ではあるが、電位依存性カリウムチャンネル抗体陽性の胸腺腫合併例で心筋炎によると考えられる突然死の報告例¹⁰⁾があるため、注意が必要である。

謝辞 これまでMGの臨床研究にご協力いただきました長崎大学病院（第一内科脳神経内科）と諸先生、Japan MG Registry Study Groupの諸先生、およびオックスフォード大学のVincent教授に深謝いたします。

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) 本村政勝, 成田(栢田) 智子: 重症筋無力症の自己抗体. BRAIN and NERVE 65 : 433-439, 2013.
- 2) Murai H, et al : Clinical features and treatment status of adults myasthenia gravis in Japan. Clin Exp Neuroimmunol 5 : 84-91, 2014.
- 3) Murai H, et al : Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age : Japanese nationwide survey. J Neurol Sci 305 : 97-102, 2011.
- 4) Masuda T, et al : Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry 83 : 935-940, 2012.
- 5) Shiraishi H, et al : Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. Ann Neurol 57 : 289-293, 2005.
- 6) Higuchi O, et al : Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. Ann Neurol 69 : 418-422, 2011.
- 7) Nakata R, et al : Thymus histology and concomitant autoimmune diseases in Japanese patients with muscle-specific receptor tyrosine kinase-antibody-positive myasthenia gravis. Eur J Neurol 20 : 1272-1276, 2013.
- 8) Utsugisawa K, et al : Health-related quality-of-life and treatment targets in myasthenia gravis. Muscle Nerve 50 : 493-500, 2014.
- 9) Suzuki S, et al : Quality of life in purely ocular myasthenia in Japan. BMC Neurol 14 : 142, 2014.
- 10) Suzuki S, et al : Novel autoantibodies to a voltage-gated potassium channel Kv1.4 in a severe form of myasthenia gravis. J Neuroimmunol 170 : 141-149, 2005.