原 著

全身型重症筋無力症の副腎皮質ホルモン 少量持続療法を中心とする免疫抑制療法

東海大学医学部内科学（主任 有森 茂教授）

市川 幸延[○] 中田 安成 郡山 健治

小松田光真 有森 茂

岡山大学医学部第二内科学教室（主任 平木 潔教授）

小橋 秀広 多田 慎也 三橋 朝子

THE CONTINUOUS TREATMENT OF GENERALIZED MYASTHENIA GRAVIS WITH SMALL DOSES OF PREDNISOLONE WITH OR WITHOUT IMMUNOSUPPRESSANTS

Yukinobu ICHIKAWA, MD, Yasunari NAKATA, MD, Kenji KORIYAMA, MD,
Mitsumoto KOMATSUDA, MD and Shigeru ARIMORI, MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Tokai University, Isehara, Kanagawa

(Director: Prof. Shigeru Arimori)

Hidehiro KOBASHI, MD, Shinya TADA, MD and Asako MITSUHASHI, MD

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Okayama University, Okayama

(Director: Prof. Kiyoshi Hiraki)

概要 重症筋無力症（以下MG）の病因として自己免疫説が注目されてきたにもかかわらず、本症に対しては副腎皮質ホルモンは一般に無効とされていた。最近になつて本剤の大量療法が難治全身型の本症に有効であることが見直されたが、なおその適応には種々の限界がある。わたくし達は胸腺摘出術（以下Thx）施行後の全身型MG 8症例およびThx未施行の全身型MG 8症例に対してprednisolone 5～10mg/dの少量持続療法を試みた。その結果、Thx施行後あるいは未施行のいずれの群でも60～75%の寛解あるいは著明改善例を認めることができ、効果発現時期は2～3カ月、寛解もしくは著明改善に到達するに要した期間は3～5カ月であつた。本療法開始後の臨床経過では一部の症例に1～2カ月以内に比較的不安定な時期がみられたが、これは抗cholinesterase剤（以下抗ChE剤）に対する神経筋接合部の反応性が増したためcholinergicに傾いたためであり、抗ChE剤を徐々に減量していくことによつて症状は好転し、この時期をすぎた3～5カ月頃には微量の抗ChE剤で安定した効果が得られるようになった。本療法は少量であるところから従来の大量療法に比べ副作用はほとんどなく、一部の難治例に限られることなく軽症全身型MGにも応用できる点で適応の広い治療法であることが判明した。胸腺組織および末梢リンパ球にも検討を加え、本療法は胸腺（胚中心）ならびにリンパ球に働き、これらの異常を是正するとともに運動神経終板に結合する自己抗体の産生と機能を阻害すると考えられた。

〔昭和51年3月31日受稿〕

昭和51年7月10日

（25）

緒 言

重症筋無力症（以下MG）患者血清中には種々の自己抗体が高率に見出され、本症と他の自己免疫疾患との合併も希ならず報告されてきた。また本症の胸腺は他の自己免疫疾患にみられる胸腺病変に類似していること、動物を胸腺や骨格筋もしくはアセチルコリン・レセプターで免疫することにより実験的筋無力症をつくることのできるなどから、本症の病因として胸腺を中心とした自己免疫機序が注目されてきた。その間、臨床的にみられる筋易疲労現象すなわち本症特有の神経筋ブロック現象を説明するにたる抗体の証明は仮説として残されていたが、最近になつて本症患者血清中に抗運動神経終板抗体あるいはアセチルコリン・レセプター阻害因子の存在が報告され、自己抗体が本症の病因的役割を果していることがますます明らかにされつつある。

一方、本症の治療としては抗コリンエステラーゼ剤（以下抗ChE剤）や、外科的胸腺摘出術（以下Thx）あるいは胸腺への放射線療法などが行なわれているものの、いずれも奏効率も60%前後にとどまり、他の自己免疫疾患に有効である副腎皮質ホルモンや、副腎皮質刺激ホルモン（以下ACTH）は無効もしくはむしろ症状を悪化させる場合が多いとされていた。しかし、呼吸管理や感染防止技術の進歩とあいまつて、ACTHあるいは副腎皮質ホルモンの短期大量投与が有効であることが明らかにされ、難治性の全身型重症筋無力症に試みられつつあるが、種々の副作用のためにその適応にはおのずと限界がある。

わたくし達は、このような副腎皮質ホルモンの大量投与でなくても少量持続投与によつて本症をコントロールしうのではないかと考え、Thx後も改善が不十分な症例を中心に試みてきた。以後症例を重ねるに従つて、副腎皮質ホルモン少量投与がThx施行例ばかりでなくThx未施行例の全身型MGにも良好な結果をもたらすことを知つた。さらに本治療法は従来の大量療法に比べ副作用が少なく、適応の広い治療法であることを知るに至

つたので、胸腺組織像や末梢リンパ球数とそのsubpopulationなどの検討とともに報告する。

対象および方法

抗ChE剤にて明らかに改善される筋易疲労性と筋電図検査からMGと診断された症例のうちで、Thx施行後にも筋脱力の改善が不十分であつたり、抗ChE剤に抵抗性を示すなどの理由から、副腎皮質ホルモンを投与した8症例と、Thx未施行例で本剤の投与を試みた全身型MG 8症例を対象とした。

なお、Thx施行例で本剤の投与を必要とせず、著明に改善した7症例と、Thx施行後もほとんど不変であるか、軽度に改善がみられただけの6症例を比較対象に用いた。

副腎皮質ホルモンとしてはprednisolone（以下PSLと略す）5～10mgを毎日投与し、Thx施行後の8症例のうち5例（62.5%）と、Thx未施行例の8例中2例（25%）にはcyclophosphamide、もしくはazathioprine 50～100mg/dの併用を試みた。

臨床的効果は、本療法開始前後の臨床症状の推移と抗ChE剤の必要量とから判定した。すなわち、眼瞼下垂、複視は各1点、歩行障害、起立障害、起坐障害は各3点、呼吸障害、嚥下もしくはそしやく障害、言語障害は各5点、クリーゼ10点、Brittle型ともいふべき異常な症状の不安定性を4点として、合計40点のscoreから臨床症状の経過を追跡した。抗ChE剤はpyridostigmine bromide (Mestinon)、amibenonium chloride (Mytelase)、distigmine bromide (Ubretid) を等価とみなし1日当りの必要錠数で判定した。

最終的効果判定は（A）寛解：抗ChE剤の1日必要量が $\frac{1}{2}$ 錠以下で、ほとんど臨床症状をみとめず、ほぼ普通の日常生活のできるもの。

（B）著明改善：抗ChE剤の1日必要量と臨床症状のscoreともに著しく減少をみとめるが、なお日常生活において軽度の筋易疲労性を残すもの。（C）改善：抗ChE剤の1日必要量あるいは臨床症状のscoreのいずれかに減少をみとめるもの。（D）不変：抗ChE剤の1日必要量、

scoreともに改善をみとめないもの。(E)悪化の5段階で評価した。

胸腺組織像は厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班胸腺小委員会の分類¹⁾に基づき、胸腺腫は混合型、リンパ球型、上皮細胞型の3型に分類した。胚中心形成の程度は、(0)髄質に異常所見のないもの。(1)髄質の拡大および髄質にリンパ球の集積をみるが明らかな胚中心形成の認められないもの。(2)1切片中にまれに胚中心形成を認めるもの。(3)2と4の中間に位するもの。

(4)胚中心形成が1小葉当たり1個以上と著明に認められるものの5段階に分類した。

MGの病型はOssermanらの分類²⁾に従いI型(眼筋型)、II型(全身型)、III型(急性激症型)、IV型(晩期重症型)およびV型(筋萎縮型)を区別し、II型はIIA(軽度全身型)と、IIB(中等度全身型)とに分けた。

末梢リンパ球数は経過中に測定された白血球数とリンパ球百分率とから算出した。リンパ球のsubpopulationは胸腺依存リンパ球(以下T-cell)をsheep red blood cell rosette forming cellとして、骨髄依存リンパ球(以下B-cell)をsurface immunoglobulin bearing cellとして既報の方法^{3)~5)}で測定された結果を用いた。このリンパ球数およびT-cell, B-cell百分率はThx施行前後、PSL投与前後と臨床的経過の区切りごとに平均値

および標準偏差値を算出した。

結 果

Thx施行後にPSLを投与した8症例のThx施行よりPSL投与開始までの期間は2~9.5カ月(4.67±3.47カ月: 平均値±標準偏差)で、年齢は46.12±7.43才、罹病年数6.48±6.57年で性別では男性2例、女性6例、病型別ではIIB型4例、III型3例、V型1例であつた。このうち胸腺腫合併例は5例みとめられ、混合型3例、リンパ球型2例であつた。胸腺腫例を含めて、胸腺の非腫瘍性部分における胚中心形成の程度は(4度)4例、(3度)1例、(2度)1例、(0度)2例であり、胸腺腫を合併している場合に高度の胚中心形成をみとめた。PSL投与期間は現在までのところ3~24カ月(12.62±8.29カ月)に達しており、効果をみとめた症例での効果発現までの期間は2~5カ月(2.71±1.07カ月)であつた。また著明改善もしくは寛解に到達するに要した期間は3~11カ月(5.0±3.16カ月)であつた。最終的効果は寛解1例(12.5%)、著明改善4例(50%)、改善1例(12.5%)、不変1例(12.5%)、著明改善後に悪化1例(12.5%)であつた。胚中心形成の程度とPSLの効果との関係を見ると悪化と不変の各1例は4度の著しい胚中心形成をみとめたが、寛解および著明改善例の中にも3~4度の高度の胚中心形成をみとめるものが3例存在し

表1. Thx施行後prednisolone投与例

Thymectomized														
No.	症例	性	年令	罹病年数	病型	胸 腺			PSL mg/d	併用薬	PSL 効果	効果発現 時 期	寛解到達 時 期	PSL 投与期間
						胸腺腫	胚中心	Wt. (g)						
1		M	46	3年	II B	混合型	4	85	10-5	Cp, Az	B→E	2.5ヵ月	6ヵ月	24ヵ月
2		M	43	0.08	III	リンパ球型	4	60	5	Cp, Az	B	5	11	8
3		F	30	0.75	III	混合型	4	?	5	Az	A	2.5	4	17
4		F	54	2.33	III	混合型	3	30	5~7.5	—	B	2	3	20
5		F	45	3.33	II B	リンパ球型	2	30	5	—	B	2	3	7
6		F	50	11.5	V	—	0	36	5~7.5	—	C	3	—	19
7		M	50	16.75	II B	—	0	60	5	Cp	B	2	3	3
8		F	51	14.17	II B	—	4	20	7.5-5	—	D	—	—	3

— 該当なし

併用薬; 副腎皮質ホルモン以外の免疫抑制剤, PSL; Prednisolone, Az; azathiopurine, Cp; cyclophosphamide
A~E; 本文中に説明

た。また胸腺腫を合併していた5例にかんしても著明改善後に悪化をみとめた1例を除いて全例が寛解もしくは著明改善に至り、良好な成績が得られた(表1)。

次にThxを施行せず、PSLを投与した8症例では、年齢 40.5 ± 15.53 才、罹病年数 5.62 ± 7.22 年で、性別では男性3例、女性5例、病型別ではⅡA型2例、ⅡB型4例、Ⅲ型1例、Ⅳ型1例であった。これらの症例の胸腺組織像はもちろん不明であるが、縦隔洞充気レントゲン撮影(pneumomediastinography: PMG)では胸腺腫(occult thymoma)1例をみとめ他は全例肥大胸腺の所見がみとめられた。これらの症例に対するPSL投与期間は現在までに2~32カ月(12.62 $\pm$ 10.16カ月)に達しており、有効であった症例では効果発現までに0.25~7カ月(2 $\pm$ 2.42カ月)を要し、著明改善もしくは寛解に到達するには1~5カ月(2.91 $\pm$ 1.62カ月)を要した。最終的效果は寛解2例(25%)、著明改善4例(50%)、改善1例(12.5%)、および不変1例(12.5%)であった(表2)。

このPSLを投与されたThx施行例とThx未施行例との間で推計学的に比較すると、年齢、罹病年数、PSLの効果発現時期(0.2<p<0.5)、著明改善ないし寛解到達時期(0.1<p<0.2)のいずれにも有意差をみとめなかつた。最終的效果もほぼ等しかつた。

図1. Prednisoloneの効果と患者の年齢

図2. Prednisoloneの効果と罹病年数

Thxを施行したか否かにかかわらず、PSLの効果と患者の年齢、罹病年数との間の関連性を検討した(図1, 2)。その結果、寛解に至つた症例では年齢30~35才(平均32才)、罹病年数0.17~0.5年(平均0.33年)と年齢は若くかつ、発病後1年以内に集中し他より明らかな相違を示していた。また罹病年数も効果の著明であるに比例して短くなる傾向をみとめた。

臨床症状のscoreおよび抗ChE剤の必要錠数とで各症例ごとにPSL投与前後の臨床経過を追跡すると図3, 4のごとくである。すなわち、Thx施行例、未施行例のいずれでも、PSL投与開始後

表2. Thx未施行prednisolone投与例

Non-Thymectomized											
No.	症例	性	年齢	罹病年数	病型	PSL投与量	併用薬	PSL効果	効果発現時期(月)	著明改善～寛解到達時期	PSL総投与期間
1		F	51	8年	II A	5 mg	—	C	7ヵ月	—	20ヵ月
2		F	64	2	II B	5	—	B	0.5	1ヵ月	2
3		M	35	0.17	II B	5	—	A	0.25	4	6
4		M	14	0.58	II B	5	—	B	0.25	1	3
5		M	32	15	II A	5	—	D	—	—	18
6		F	50	18	IV	5	—	B	3	5	32
7		F	31	0.5	II B	5	Az.	A	2	3	9
8		F	47	0.75	III	5	Cp.	B	1	3.5	11

Az: Azathiopurine, Cp: Cyclophosphamide, PSL: Prednisolone

図 3. Thx 施行後prednisolone投与例の臨床経過

図 4. Thx 未施行prednisolone投与例の臨床経過

1～2カ月以内に比較的不安定な時期が一部の症例にみられる。このような症例では一見 P S L によつて増悪したかのごとく思われるけれども、多くは抗ChE剤に対する反応性が増したために cholinergic に傾いており、頻回の Tensilon test を施行しながら、注意深く減量していくことによつて症状が好転していくことが観察された。この時期をすぎると少量の抗ChE剤で安定した臨床症状の改善が得られ、抗ChE剤を不用とする症例や $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{4}$ 錠/日と微量で充分効果を期待しうる症例がみられた。このように全ての症例で順調な成果が得られた訳ではなく、当初2例の重症例に

P S L 5～10mg/dの投与を試みたところ、3日あるいは8日目にクリーゼの発生をみた。この2例がいずれも cholinergic crisis であつたところから、以後 cholinergic signs に注意し、頻回に Tensilon test を試みながら抗ChE剤を徐々に減量することによつて改善に導くことができたことから、投与初期の不安定期の増悪を防止しうることを知つた。

P S L 投与例との比較対象として、Thx を施行された13例を本剤の投与なしで著明改善もしくは寛解した7例と不変あるいは軽度改善6例との2群に分類した。前者では年令23～56才 (39.42 ± 16.04 才)、罹病年数0.33～7.33年 (3.38 ± 2.74 年)、性別では男性3例、女性4例で、病型別ではI型1例、II A型3例、II B型3例であつた。また胸腺腫合併例は2例であり、いずれも混合型であつた。これらの症例のThx後の著明改善もしくは寛解到達期間は1～2カ月 (1.32 ± 0.68 カ月)であつた。後者では年令17～59才 (35.33 ± 18.45 才)、罹病年数1～26年 (10.83 ± 10.16 年)、性別では男性2例、女性4例、病型別ではI型1例、II A型2例、II B型3例であつた。胸腺腫合併例は1例のみで混合型であつた。この両群においては年令 ($p > 0.5$)、罹病年数 ($0.05 < p < 0.1$) では推計学的に有意差をみとめず、病型や胸腺腫合併の有無でも著しい相違はみられなかつたが、Thx 著効例には3～4度の著しい胚中心形成をみとめる症例があつた反面、Thx 無効例にはむしろ胚中心をみとめない症例が多かつた。また両群の臨床経過は図5、6のごとく、Thxのみで著明に改善した群ではThx後2カ月以内に臨床症状の改善がみられ、以後ほとんど症状の動揺をみることなく順調に経過している。一方、Thxのみでは不変か軽度に改善をみた群では、Thx後も臨床症状の改善が十分でなく、症状の動揺がみとめられた。

P S L を投与したThx施行例とThx未施行例、および本剤の投与なしにThxのみで著効あるいは無効の4群の間では、年令、罹病年数ではいずれ

図5. Thx著効例の臨床経過

図6. Thx無効例の臨床経過

も有意差をみとめなかつたが、P S Lの投与に踏みきつた群ではⅡB型とⅢ型の重症例が多かつた。その中でもThx施行後P S Lを投与された群では他の3群と異なつて胸腺腫合併例が多く、Thx施行時点ならびにP S L投与開始時点の臨床症状のscoreは10以上で、症状の動揺性が著しい重症例であつた。

M G患者末梢血リンパ球とそのsubpopulationにかんしてはすでに幾つかの報告がみられ、著者らのうち有森³⁾、中田⁴⁾、多田⁵⁾らも報告してきたところである。今回はThxおよびP S L投与を行なつた症例の末梢血リンパ球数とT-cellおよびB-

図7. Thx施行後prednisolone投与例のリンパ球数とそのsubpopulationの推移

cellの百分率にかんして臨床経過を考慮に入れながら追跡してみた。

Thx施行後P S Lを投与した症例(図7)では、T-cellはThx前(55.5±14.8%)とP S L投与開始前(58.2±13.7%)とでは有意な増減はみられず、P S L投与開始後(65.9±13.2%)にはThx前ならびにP S L投与前と比較して有意(0.05>p>0.02, 0.02>p>0.01)に増加をみた。しかし、寛解時には62.4±22.0%と減少し有意差は消失した。B-cellは、Thx前(20.1±5.63%)と較べてP S L投与前(29.9±14.1%)には有意(0.05>p>0.02)に増加をみたが、その後P S L投与後(27.9±11.8%)、寛解時(28.1±10.7%)とやや減少し各病期間の有意差はみとめられなくなつた。リンパ球数ではThx前(2274.8±781.7/cmm)と比べてP S L投与前(1930.8±667.7/cmm)と投与後(2105.3±1137.5/cmm)にはやや減少した。寛解時(1249.8±862.8/cmm)にはThx前ならびにP S L投与前と比較して有意(0.05>p>0.02)に減少した。すなわち、Thx施行後でP S L投与前にはB-cellの百分率の増

図8. Thx未施行例でprednisolone投与例のリンパ球数とそのsubpopulationの推移

加, P S L投与後にはT-cell百分率の増加, 寛解時にはリンパ球数の減少がみとめられた。

Thx未施行例(図8)では, T-cellは, P S L投与前(58.3±16.2%)よりも投与後(67.9±15.0%)にはやや増加した。B-cellは投与前(24.4±4.3%)と投与後(24.1±9.3%)との間でほとんど増減なく, リンパ球数では投与前(1516.6±962.8/cmm)より投与後(1401.8±876.4/cmm)にやや減少をみた。しかしこれらの変化のいずれにも推計学的有意差は存在しなかった。

Thxのみで著しい改善もしくは寛解に至った症例(図9)ではT-cellはThx前(47.4±18.9%)よりもThx後6カ月まで(63.5±14.5%: 0.01>p>0.001), 6カ月から12カ月まで(62.8±14.4%: 0.05>p>0.02), 12カ月以後(68.8±9.5%: 0.001>p)と推計学的に有意の増加がみとめられた。B-cellではThx前(18.1±6.7%)よりもThx後6カ月(23.6±10.4%)でやや増加し, Thx後6カ月から12カ月(26.4±11.1%)に至るとThx前と比較して有意に増加(0.05>p>0.02)をみたが, 12カ月以後(24.4±9.8%)

図9. Thx著効例およびThx無効例のリンパ球数とそのsubpopulationの推移

にはやや減少し有意差も消失した。リンパ球数はThx前(2276.6±616.8/cmm), Thx後6カ月(2022.9±868.4/cmm), 6カ月から12カ月(1801.8±726.8/cmm)と漸減する傾向がみられるがいずれも有意差はなく, 逆に12カ月以後には2281.3±430.6/cmmとなり6カ月から12カ月でのリンパ球数と比較すれば有意の増加(0.05>p>0.02)であつた。

Thxのみの効果が軽度改善もしくは不変で現在までのところ無効と思われる症例(図9)では, T-cellは, Thx前(51.3±14.9%)よりもThx後6カ月(54.7±14.1%)にはやや増加し, さらに6カ月から12カ月(64.2±9.1%)ではThx前と比べて有意(0.05>p>0.02)の増加をみとめた。12カ月以後には61.4±13.6%とやや減少し有意差は消失した。B-cellでは, Thx前(18.0±6.5%)と比較してThx後6カ月(28.6±9.3%), 6月から12カ月(28.6±10.3%)といずれも有意に増加(0.02>p>0.01, 0.05>p>0.02)をみとめたが, 12カ月以後には25.0±15.9%と減少し有意差

はみとめられなくなった。リンパ球数ではThx前 ($2540.0 \pm 1261.5/\text{cmm}$) よりもThx後6ヵ月 ($2056.1 \pm 987.5/\text{cmm}$)、6ヵ月から12ヵ月 ($1817.9 \pm 956.7/\text{cmm}$)、12ヵ月以後 ($1028.6 \pm 272.9/\text{cmm}$) と次第に減少した。推計学的にはThx前およびThx後6ヵ月と比較して12ヵ月以後で有意 ($0.01 > p > 0.001$, $0.02 > p > 0.01$) の減少であった。なお、Thxのみで著明に改善した症例と、Thxのみでは不変か軽度に改善した症例との間で比較してみたところ、Thx前におけるT、B-cell百分率ならびにリンパ球数ではいずれも有意差はみとめられなかった ($p > 0.5$)。またThx後6ヵ月でもB-cell百分率とリンパ球数では有意差はみられなかったが、T-cell百分率ではThxのみで著明に改善した症例に有意の高値 ($0.05 > p > 0.02$) をみとめた。Thx6ヵ月から12ヵ月のT、B-cell百分率ならびにリンパ球数、12ヵ月以後のT、B-cellではいずれも有意差はみられなかったが、12ヵ月以後のリンパ球数はThxのみで不変もしくは軽度改善例に有意の低値を示した ($p < 0.001$)。

最後に代表的症例を呈示する。

症例1 (Thx未施行例case No. 7)

31才、女性。昭和49年9月複視にて発病。1ヵ月後には軽度の嚥下障害と鼻声が出現した。昭和50年1月眼瞼下垂出現し、重症筋無力症の疑いで岡山大学第二内科入院。Tensilon test陽性。筋電図にてwaningをみとめ、PMGにて肥大胸腺をみとめた。他には検査成績に異常をみとめなかった。入院後、抗ChE剤の種類と投薬量の調整を試みたが、いずれの抗ChE剤を用いても症状は十分な改善が得られず、むしろ増量によりムスカリンないしニコチン様作用の出現が強くなり、PSL 5mgとazathioprine 50mg/dの併用を開始した。1ヵ月後には徐々に症状の改善をみとめはじめたが、それまでのpyridostigmine bromide (PBと略) 薬の投与量ではムスカリンないしニコチン様作用が出現しはじめた。以後少量ずつPB薬の減量を試みたところ、眼症状の消失、3ヵ月後には嚥下障害

図10. 症例1の臨床経過

図11. 症例1のprednisolone投与前後の縦隔洞充気X線撮影術による胸腺陰影の変化

と鼻声の消失をみとめ、4ヵ月後にはPB薬を中止することができた(図10)。この症例では入院時(昭和50年2月)と退院時(昭和50年6月)の2度にわたってPMGを施行する機会を得た。いずれも注入酸素量はほぼ等しく、右側臥位にて胸骨正中線およびこれより左右に1cmごとに5cmまでの全胸部断層撮影が行われたが、PSL投与前(入院時)にみられた肥大胸腺陰影は、PSL投与後(退院時)には明らかに縮小を認めることができた(図11)。

症例2 (Thx未施行例case No. 8)

47才、女性。昭和49年4月複視と眼瞼下垂にて発病。4ヵ月後には球麻痺症状が出現し、同年12月、嚥下困難と呼吸困難を主訴として岡山大学第

図12. 症例2の臨床経過

二内科入院。Tensilon test陽性。筋電図にて振幅の漸減現象 (waning) をみとめ、縦隔洞充気X線撮影 (PMG) にて前縦隔に肥大胸腺陰影をみとめた。その他には血液、血清化学、肝および甲状腺機能検査、免疫学的検査等に異常はみとめられなかった。入院後ambenonium chloride (ACと略) 薬の投与を試みたが、その効果は不安定で嚥下および呼吸困難が持続するため、PSL 5mgとcyclophosphamide 50mg/dの投与を併用した。その後1カ月まではAC薬の必要量はむしろ増加したが、1カ月を過ぎる頃より徐々に眼瞼下垂、呼吸および嚥下障害などの改善をみとめはじめ、AC薬も減量可能となつた。3カ月後には軽度の嚥下障害と時折複視が出現する以外は全く症状は消失し、4カ月後にはAC薬を中止することができた (図12)。

症例3 (Thx施行例 case No. 3)

30才、女性。昭和48年10月、眼瞼下垂にて発病。当時妊娠4カ月であつた。その後複視、嚥下困難、歩行困難、発語障害と呼吸困難も加わり、翌月人工妊娠中絶術を受けるも症状は増悪した。昭和49年2月岡山大学第二内科に入院。Tensilon test陽性。筋電図にてwaningをみとめた。PMGでは胸腺腫が証明され、抗核抗体、抗甲状腺抗体は陽性であつたが、甲状腺機能は正常であつた。昭和49年5月岡山大学第二外科にてThxを施行し

図13. 症例3の臨床経過

た。摘出胸腺は混合型胸腺腫で、非腫瘍性胸腺には著しく多数の胚中心形成をみとめた。術後一時的に症状の改善をみとめたが、術後2カ月目頃から増悪をみとめ、AC薬を開始するとともにPSL 5mg/d投与を併用した。これより2カ月後にはazathioprine 50mg/dも併用した。PSL投与開始後2.5カ月目頃より症状の改善がみられはじめ、AC薬も著しく減量でき、ずわか $1/4 \sim 1/2$ 錠/日でコントロール可能となり、5カ月後には全く中止することができた。以後PSLとazathioprineの投与のみで寛解を持続している (図13)。

考 案

1940年、Moehlig⁶⁾はdeoxycorticosterone acetateの投与で寛解したMGの1例を報告したが、以後の報告^{7)~9)}では投与中の筋脱力の増強などのため無効とされていた。はじめてATCHをMGに対して使用したSofferら (1948) の報告¹⁰⁾では胸腺腫の著しい縮小、臨床症状の激的な改善に加えて抗ChE剤 (prostigmin) の1日必要量の減少が認められ、TordaとWolff (1951)¹¹⁾もATCHの有効性を報告した。しかし、GrobとHarvey (1952) の報告⁸⁾以後、投与中の筋力増悪の存在のためにATCH療法は一般的治療としては受け入れられなかった。しかし、Freydberg (1960)¹²⁾はATCHは、重症の球麻痺症状のないMGには試みられることを強調し、さらにVon Reisら (1966)¹³⁾はintensive careのもとに球麻痺症状の著しい例にもATCHを使用しうることを示した。それ以

後、ACTH短期大量投与の重症全身型MGに対する有効性が見直され、副腎皮質ホルモンの大量投与もほぼACTHと同様の効果があることが報告された¹⁴⁾¹⁵⁾。いずれにしても、両者いずれかの大量投与によつて、投与中止後に筋力増強と抗ChE剤に対する反応性の増強が90%以上にみとめられるというのがほぼ一致した見解である。しかし、投与開始10日以内にほとんど全例に筋脱力の増強をきたし、補助呼吸を要する著しい増悪が半数以上にみとめられるために、あらかじめ気管切開を施行した上で実施されている。このような初期増悪はACTHに強く、筋力の改善、効果ではほとんど両者に差がないところから最近ではむしろ、副腎皮質ホルモン大量投与が試みられるようになった。この副腎皮質ホルモン大量療法での寛解到達期間は平均1.5カ月といわれ、効果の発現が早期にみられる。寛解が一過性の場合には、くり返し大量投与を行なうか、大量投与にひき続いて維持療法を行なうことにより寛解期間の延長がみとめられている。また、初期増悪を防止する目的で漸増¹⁶⁾、漸減¹⁷⁾あるいは隔日投与法¹⁸⁾¹⁹⁾なども工夫されている。このような投与法を行なった場合には、初期増悪は減少しえても筋力の改善までに1カ月以上を要し、また寛解状態を維持させるためには維持量を必要とする場合もある。このように現在までの副腎皮質ホルモン大量療法は、筋力改善の効果発現は比較的早いものではあるが、程度の差こそあれ、初期増悪の存在や、大量投与自体がもたらす副腎皮質ホルモンの副作用¹⁵⁾¹⁶⁾のために、その適応は一部の難治重症例に限られている。また効果の持続性の点にも問題があり、寛解期間の延長は維持療法の併用¹⁵⁾¹⁷⁾に支えられていることも見逃せない事実である。

わたくしたちは、このような大量療法でなくても、本症のコントロールが最初から維持量に相当する少量の副腎皮質ホルモンによつて可能ではなからうかと考え、Thx施行例および未施行例に対して試みたところ、Thx施行例でも、未施行例でも60~75%に著明改善もしくは寛解をみとめ、良

好な成績を得ることができた。このような少量投与では効果の発現が、従来の大量療法の成績と比べて数カ月遅れるけれども、初期増悪もほとんどなく、もしあつても抗ChE剤を注意深く減量することによつて防ぎうることも明らかとなつた。また少量投与であるところから、当然副腎皮質ホルモン自体の副作用はほとんどみられず、事実、現在までに本療法を施行した症例に消化管出血、糖尿、血圧の上昇等の副腎皮質ホルモンの副作用をみとめた例は1例もなく、本症を増悪させるほどの低カリウム血症をきたした例もみとめていない。とはいえ今後さらに長期間にわたつて副腎皮質ホルモン少量投与を持続した場合の副腎皮質機能低下と、これを予防するためのACTH製剤の併用の可能性にかんしてはさらに検討を要すると思われる。また本療法の効果の持続性、あるいは本療法中止後の再発の可能性にかんしては、いまだ経過観察期間が短く、現在までに本療法が有効であつた症例に中止を試みておらず今後検討する必要がある。この点にかんして文献的にはDalbyら¹⁷⁾はわたくし達のように最初から少量持続投与ではないが、P S L 45mg/dから漸減し、7.5~15 mg/dの維持量を7例のMGに長期にわたつて投与して6例にほとんど完全な寛解を得ており、そのうち3例は3~5年間にわたつて維持量の投与が行なわれている。興味深い点は、これらの症例に対して維持量を中止したところ、全例に2~4週間後に再発がみられたことである。このことは、少量のP S Lが十分にMG症状をコントロールしていたことを物語っており、少量持続療法の有効性と効果の持続性を支持するものであると同時に少量持続療法を中止すればやはり再発をきたすであろうことが想像される。なおここでわたくし達が用いている「寛解」の意味はMG症状の軽減であつて、本療法により寛解に至り抗ChE剤を中止してもなおP S Lを中止しえないという点からは、寛解期間中に一切の投薬を不用とするいわゆる寛解状態ではない。さらに重症筋無力症に対するThxの効果にかんする評価は一般に数年ないし10年を

要するとされていることからみても、今回対象としたThx施行後にP S Lを投与した症例はもちろんのこと、Thx未施行例においてもP S Lの有効性にかんしては十分慎重でなければならないが、P S L投与開始から効果発現までの期間ならびに著明改善ないし寛解到達時期にかんしては、Thx後の症例とThxを施行していない症例との間に推計学的に有意差がみとめられないことや、P S L投与開始後、改善をみとめる例では抗ChE剤に対する反応性の増強、抗ChE剤の必要量の減少さらに症状の改善と一定の型をとることなどから、これらはP S Lの直接効果と考えたい。

わたくし達も気付いたようにP S L投与に際し、前もって抗ChE剤を減量することによって初期増悪を減少しうることがWormoltsとEngel²⁰⁾によつてすでに指摘されている。また他の報告¹⁵⁾¹⁹⁾でもP S Lの効果の出現とともに抗ChE剤に対する反応性が増し、抗ChE剤が減量される傾向がみられ、このことが、実際の治療に当つて有効率を支配する一つのポイントであると思われる。

今回対象とした症例はわずか16例であり、経過観察期間も平均1年と短く、今後さらに症例数と観察期間を延長する必要があるが、現在までに得られた結果からは、本療法は従来の大量療法と較べて一部の難治重症例に限られることなく、軽症の全身型MGにも適応することができ、Thxの有無や胸腺腫合併の有無にかかわらず効果を期待することができる点で、適応の広い治療法である可能性が示唆された。

一方、副腎皮質ホルモンのMGに対する作用機序はほとんど解明されていない。本剤の神経筋接合部への直接作用、胸腺あるいはリンパ球に対する作用、もしくは神経筋接合部に働く自己抗体の抑制作用などが考えられる。わたくし達の成績では胸腺腫の有無およびその組織型に無関係にP S Lが有効であつた。また胚中心形成が高度の症例でもThxが有効であつたと同様にP S Lもこのような症例に有効であつた。逆に発病後長年月を経た症例で胸腺胚中心形成をほとんどみとめない

ような症例には、ThxもP S Lも無効である場合が多かつた。とくにP S Lが著効を示した症例は罹病年数の短い、比較的年令の若い例であり、Thxも発病後早期の例に有効率が高いことと類似している点が興味深い。さらに末梢リンパ球数およびT-cell, B-cell百分率の推移をみると、Thx後に一過性にT-cellあるいはB-cell百分率の増加と、リンパ球の減少傾向がみられるものの、Thxの有効性とこれらの関係との間にははつきりした相関がみとめられないこと、さらに少量のP S L持続療法では現在までのところリンパ球数、T-cellおよびB-cell百分率には有意な変化をみとめないにもかかわらず、臨床症状の改善がみられることから、Thxおよび本療法の効果は単に末梢リンパ球の量的変化に対応するものではなく、末梢リンパ球を機能的に是正する可能性も考えられる。事実、P S Lによつて改善したMG患者リンパ球のアセチルコリン・レセプターに対する反応性の著明な低下が観察されている。また縦隔洞充気X線像にみられたP S L投与による肥大胸腺陰影の縮小所見から、P S Lの胸腺病変（とくに胚中心形成）に対する是正作用が推定されるけれども、P S Lの有効性はThx施行の有無にかかわらずみとめられたことから、さらに、第3の機序として血清中に存在する抗運動神経終板抗体、もしくはアセチルコリン・レセプター阻害因子の不活化作用も重視され、今後の検討を要すると思われる。

以上のことから、MGに対するP S Lの作用機序は、免疫中枢としての胸腺における免疫異常（胚中心形成=forbidden cloneの出現）を是正し、リンパ球に対しては量的というよりもむしろ機能的に反応性の改善をもたらし、一方では血清中の抗運動神経終板抗体の産生およびその働きを抑制することにより効果を発揮するものと推察した。

結 論

1) Thx施行後の8症例とThx未施行の8症例、計16症例の全身型MGに対してP S L 5~10mg/dの少量持続投与法を2~32カ月間にわたり試みた結果、Thx施行の有無にかかわらず対象症例の

およそ70%は著明に改善し、そのうち20%は寛解に至った。

2) 本療法の効果発現時期、著明改善到達期間もThx施行の有無にかかわらず、それぞれP S L投与開始後2～3カ月、3～5カ月であつた。

3) 本療法の効果は、年齢が若く、発病後の経過の短い症例に良好であつた。

4) 本療法を施行するに当つて、投与開始後1～2カ月以内に抗ChE剤に対する反応性が増強し、cholinergicに傾く傾向があり、頻回のTensilon testを施行しながら注意深く抗ChE剤を徐々に減量していくことが必要である。

5) 副腎皮質ホルモン大量療法に比べて、P S L少量持続療法は重症から軽症の全身型MGに有効で、Thxの有無や胸腺腫合併の有無にかかわらず効果が期待でき、適応が広く、また副作用の少ない治療法である。しかし、本剤の長期間投与による副作用および本療法の効果の持続性、および本療法中止後の再発の可能性については観察期間が短いので今後検討する必要がある。

6) 本療法を施行した症例の胸腺組織像、末梢リンパ球数ならびにそのsubpopulationにも検討を加え、P S Lの作用機序は胸腺胚中心形成を抑制し、リンパ球に対しては量的というより機能的な反応性の改善をもたらし、一方では血清中の抗運動神経終板抗体の産生とその働きを抑制することにあると推察した。

文 献

- 1) 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班 胸腺小委員会：胸腺 および 胸腺腫の 診断指針 “厚生省特定疾患重症筋無力症 調査研究班 昭和48年度 研究報告書” p 29, 1973. — 2) Osserman, KE and Genkins, G: Studies in myasthenia gravis. Short-term massive corticotropin therapy. J Amer Med Ass, 198: 699, 1966. — 3) 有森 茂, 他: 重症筋無力症患者のT細胞とB細胞. 医学と生物学87, 333, 1973. — 4) 中田安成, 他: 自己免疫性疾患におけるLymphocyte Subpopulation 重症筋無力症を中心として. アレルギー, 23, 742, 1974. — 5) 多田慎也, 他: ヒト末梢血リンパ球における

- Surface Immunoglobulin Bearing Cell の検討. アレルギー, 22, 722, 1973. — 6) Moehlig, RC: Myasthenia gravis; Treatment by implantation of desoxycorticosterone acetate pellets. JAMA, 115: 123, 1940. — 7) Shy, GM et al: Effects of cortisone in certain neuromuscular disorders. JAMA, 144: 1353, 1950. — 8) Grob, D and Harvey, AM: Effect of adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and cortisone administration in patients with myasthenia gravis and report of onset of myasthenia gravis during prolonged cortisone administration. Bull. Johns Hopkins Hosp, 91: 124, 1952. — 9) Millikan, CH and Eaton, LM: Clinical evaluation of the effect of adrenocorticotrophic hormone and cortisone on myasthenia gravis. J Lab Clin Med, 36: 966, 1950. — 10) Soffer, LJ et al: The effect of anterior pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) in myasthenia gravis with tumor of the thymus. J Mount Sinai Hosp NY, 15: 73, 1948. — 11) Torda, C. and Wolff, H.G.: Effects of administration of the adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on patients with myasthenia gravis. Arch Neurol Psychiat, 66: 163, 1951. — 12) Freyberg, LD: The place of corticotropin in the treatment of myasthenia gravis. Ann Intern Med., 52: 806, 1960. — 13) von Reis, G et al: Treatment of severe myasthenia gravis with large doses of ACTH. Ann NY Acad Sci, 135: 409, 1966. — 14) Namba, T et al: Corticotropin therapy in myasthenia gravis; Effects, indications, and limitations. Neurology, 21: 1008, 1971. — 15) Brunner, NG et al: Corticosteroids in management of severe, generalized myasthenia gravis. Effectiveness and comparison with corticotropin therapy. Neurology, 22: 603, 1972. — 16) Seybold, ME and Drachman, DB: Gradually increasing doses of prednisone in myasthenia gravis. New Engl J Med, 290: 81, 1974. — 17) Dalby, A et al: Continuous treatment of myasthenia gravis with prednisolone. Lancet, I: 597, 1971. — 18) Warmolts, JR et al: Alternateday prednisolone in a patient with myasthenia gravis. Lancet, II: 1198, 1970. — 19) Jenkins, RB: Treatment of myasthenia gravis with prednisone. Lancet, I: 765, 1972. — 20) Warmolts, JR and Engel, WK: Benefit from alternateday prednisolone in myasthenia gravis. New Engl J Med, 286: 17, 1972.