特 集

重症筋無力症の外科的治療

Surgical Management in Myasthenia gravis: Evaluation of
Thymectomy for Myasthenia gravis.

石 川 創 二*, 梶 田 紀 男**

SOJI ISHIKAWA, M. D. & NORIO KAKITA, M. D.

重症筋無力症は、真性の末梢神経、筋疾患ではないが、あたかも末梢神経や筋肉に病理学的変化があって起こるかの如き症状を呈するので、本特集号で、解説することになった。本疾患の症状はフグ中毒(もっと、端的に言うところでは、キュラーレ中毒)に似ている。この mechanism は神経筋接合部の刺戟伝導障害と理解されており、Presynaptic region に、Impulse が伝わる際に遊離する Acetylcholine が、Acetylcholinesterase によって分解されて、Postsynaptic region に、正しく伝わらないためと考えられている。なぜそのようなことが起こるかは、今日なお明らかでなく、血中 Acetylcholinesterase を測定しても、高値を示す例は少なく、したがって、本症を自己免疫による機能的疾患と考える説が有力である¹⁾⁹⁾¹⁰⁾。著者らも数年来、本症例の T cell, B cell⁴⁾ を追求しているが特徴的な所見を把握する迄に至らず、かつ本症に対して、胸腺摘出術を試みているが、すべての例に効果的であるとは、言い難く、無効例の多くは死亡したが、最近のように、呼吸管理が、確立してくると、死ぬこともあたわず、悲惨な人生を送らざるをえない例もみられる。

したがって本疾患は、厚生省の指定する難治疾患の1つであり、昭和48年のわが国の実態調査では、罹患々者約3,500人で、人口10万当り14.7の割合と考えられる。

本症に関する病態や内科的、薬物的治療法は、本特集の中ですでに述べられていると思うので、本編では重症筋無力症の胸腺および胸腺腫との関係を考察し、本症に対する胸腺摘出術による治療について自験例を含めて解説してみたいと思う。

重症筋無力症の病型分類

本症の病型分類は、年令、病態、症状、進行のタイプを考慮して作られた Osserman の分類²⁾が有名であるが、もっと単純に病状のみからする分類も、臨床医にとっては判断し易く便利である。われわれは Osserman の分類と、香川¹¹⁾らの分類を好んで用いている。

Osserman の病型分類.

1) 新生児型 (Neonatal form)

重症筋無力症の母親から生れた新生児に、かなり高い頻度で本症が生ずると言われる²²⁾。抗コリンエステラーゼ剤によく反応するので、予後はきわめて良好で、かつ一過性のタイプが多い。著者らには経験はない。

2) 若年型 (Juvenile form)^{22,23)}

著者らには3例の治療例があるが、重症のものは少なく、ほとんどの例が、眼瞼下垂、全身倦怠程度の軽度の症状で、経過観察のみで、自然に治癒する例も多い。胸腺腫を伴うことはまれで、したがって外科的対象となることも少ない。胸腺摘出術による効果は最も高く、クリーゼもきわめて少なく、予後まったく良好とされている。

3) 成人型 (Adult form)

I 型 (Localized ocular form or Localized non-

* 順天堂大学医学部助教授 (胸部外科)
Ass. professor of Thoracic Surgery, Juntendo
University, School of Medicine.

** 順天堂大学医学部助手 (胸部外科)
(Mar., 27, 1974 受付)

progressive form) :

眼瞼下垂複視等の眼症状のみに限られ、咀嚼、嚥下障害のないものをⅠ型とする。

Ⅱ型 (Generalized form):

眼症状の他に、嚥下、構音障害も加わり、四肢の筋肉にも、易疲労性の現象が生ずるタイプで、自然緩解は少なく、時に悪化する。ⅡA型とⅡB型に分ける。

ⅡA型：眼症状と軽度の四肢筋肉の易疲労性を伴うタイプ。

ⅡB型：眼症状、球症状（嚥下、咀嚼、構音）などの障害に、全身筋肉の易疲労性を伴うタイプ。

Ⅲ型 (Fulminating form)

Osserman は、病状の進行性と経過を加味して、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型を分類している。

このⅢ型は、激症型と考えられるタイプで、眼症状、球症状をもって発症し、急速に、全身の筋肉、特に呼吸筋が侵されて、呼吸不全に陥るタイプである。

Ⅳ型：眼症状、球症状をもって発病し、数年の経過のうちに、次第に増悪し、全身の筋肉が侵されるタイプで、Osserman は予後不良としている。

Ⅴ型 (Atrophic form): 眼症状、球症状をもって発病し、緩解、増悪を、くり返しつつ、舌筋、大腿四頭筋、上腕三頭筋などが萎縮に陥るタイプで、特に舌筋は最も萎縮に陥り易く、かつ特徴的である。

◇香川らの分類

Ⅰ度：筋無力症が眼のみに限局するタイプ、すなわち眼瞼下垂のみが認められる。(ocular type). Osserman の成人型Ⅰ型に相当する。

Ⅱ度：眼瞼下垂のほか咀嚼、構音障害、嚥下障害までも加わったタイプで、Osserman のⅡ型に相当する。

Ⅲ度：眼症状、球症状に加うるに、項部脱力、四肢脱力、呼吸困難、起立、歩行困難等、きわめて重篤な全身症状がみられるタイプで、Osserman のⅢ型、Ⅳ型、Ⅴ型に相当するものと思われる。

これらの分類は、本症の症例の整理に役立つばかりでなく、本症例を診断した場合、どのタイプに相当するかによって、治療方針、予後の推定にある程度役立つと思う。

重症筋無力症と胸腺の関係

重症筋無力症と胸腺との関係に興味をもち、これについて、初めて報告したのは、1901年 Lacquer と、Weigert であると言われる¹⁵⁾。彼らは、30才男子の定型的な重症筋無力症例を経験し、その死後の剖検で、胸腺にリンパ球から成る腫瘍を発見し、Lymphosarcoma と診断し、これと重症筋無力症とが、密接な関係にあると考えた。この報告は、本症に対する病理学者の興味をかき立てる転機となり、1936年 Lievre らが、67例の本症剖検例を検索して報告した。すなわち、67例の重症筋無力症中、胸腺腫を伴うもの24例(35.8%)、胸腺に hypertrophy を認めるもの32例(47.7%)で、残り11例(16.5%)が、ほぼ正常の胸腺であった。この検索から、胸腺腫や、胸腺の hypertrophy は、重症筋無力症の発生原因となり、且つ、密接な関係があることを強調するとともに、本症に対して胸腺摘出術ないしは放射線照射療法を提唱した。

本症に対する胸腺摘出術は、1939年, Blalock²⁴⁾によって初めて行なわれており、著明な改善が認められたと報告されている。

1943年, Sloan¹⁵⁾ は、10例の重症筋無力症の胸腺を、組織学的に検討して、胸腺髄質の中に、種々の大きさの胚中心を発見した。更に Control として、350例の剖検例の、正常胸腺と比較して、重症筋無力症の胸腺髄質の中に、リンパ球の増加と胚中心の存在を確かめ、これが重症筋無力症に関係すると結論した。1949年 Castleman と、Norris¹⁷⁾ は、自験例35例を通じて、重症筋無力症と、胚中心とは、明らかな関係のあることを認めながらも、筋無力症状の進行度とは、関連しないことを強調している。近年、この種の研究報告は、枚挙にいとまがないが、Goldstein や Makay¹²⁾ その他の報告でも、胚中心は、重症筋無力症に必ず認められるものではなく、頻度が明らかに高いと言うに

図 1 胸腺腫を伴わない重症筋無力症例の摘出胸腺。(12×8×1.5cm)

過ぎず、重症筋無力症の本態のすべてが、胸腺組織ないしは胸腺腫にあるとは結論できない。

さて、われわれの教室では、縦隔腫瘍 76 例中、胸腺腫瘍 26 例を経験しており、そのうち重症筋無力症を伴った例は 11 例(42.4%)を数える。重症筋無力症に対する治療法として、胸腺腫のない 2 例を加えて、13 例に胸腺摘出術を施行したが、(図 1 図 2) 胸腺腫を認めなかった 2 例は、ともに、10 才台で若く、Osserman 分類 II B 型に属し、胸腺摘出後、6 ヶ月以内に著明に改善した。

胸腺腫を伴った例は 11 例で、8 例に胸腺腫を含めて、胸腺の完全摘出を行ない 3 例に部分切除が行なわれた。完全摘出例 8 例のうち、術後、著明な改善を認めた例は 6 例(75.0%)、やや改善 1 例、不変 1 例となり、部分切除に終わった 3 例中、2 例は、呼吸不全で死亡し、1 例はなお嚴重な呼吸管理のうちに入院中である。

重症筋無力症に対する胸腺摘出術の 適応と手術成績

今日、重症筋無力症の本態がなお不明であるため、手術適応を決める基準と言うものはないが、内外の多くの報告²⁾¹⁸⁾¹⁹⁾²⁰⁾²¹⁾と、著者らの考えを、総括して記述すると、胸腺腫を伴わない女子の重症筋無力症に対する胸腺摘出術は、約 70% に有効であり、かつ、本症による死亡率は 3.0% 程度で

ある。これに対して、男子の胸腺摘出術は、約 58% が有効で、死亡率は 17% に達し、胸腺腫を伴わない場合の本症の外科的療法は、女子により有効である。

一方、胸腺腫を伴う重症筋無力症に対する胸腺摘出術は、男女とも、その有効率は、せいぜい 30% 程度で、死亡率は、男子では約 50%、女子では 36% ときわめて高い。一例をあげると、1972 年の California 大学の Mulder ら¹⁶⁾は、75 例の重症筋無力症例について、胸腺腫を伴わない胸腺摘出術の有効率は、男子女子あわせて、約 80% に達しているが、胸腺腫を伴う例の胸腺摘出術は 44% で著しくその効果が低下することを指摘している。

自験例 13 例の胸腺摘出術の成績をみると、胸腺腫を伴わない、若年女子の手術例は 15 才の少女 1 例、同様若年男子の手術例は 12 才の少年 1 例であるが、Osserman II 型に属し、術後、ともに著しく軽快した。

胸腺腫を伴わない中、高年の手術例はない。胸腺腫を伴う若年女子(29 才)1 例の胸腺摘出術は、縦隔内組織浸潤のため部分切除に終わり、術後早期に死亡している。同様、若年男子(19 才)の 1 例に対する胸腺摘出術は、きわめて有効で、著明に軽快した。

胸腺腫を伴う中高年の、本症に対する手術例は 9 例で、うち、完全胸腺摘出例は 7 例で、軽快ないしはきわめて有効例は 6 例(85.7%)で、無効 1 例であった。しかし不完全摘出例(部分切除) 2

図 2 多数の胚中心を認める。(上記、同一例)。

図 3 胸腺腫を伴う重症筋無力症例の摘出胸腺。
右葉下方に $8 \times 6 \times 3$ cm 大の胸腺腫、重量
20g、左葉は正常。

例は、ほとんど無効であった。

以上のことから、本症に対する胸腺摘出術の適応を考えてみると、

1. Osserman I 型 (ocular type) は手術適応から原則として除外する。これは I 型の場合、多くは自然緩解がありうるし、著者らも数例経験しているからである。
2. 胸腺腫を伴わない若年者で、かつ、II 型以上の進行性の重症筋無力症例は、絶対適応となりうる。
3. 胸腺腫を伴わない中、高年者でも、有効が期待できるので相対的適応と考える。
4. 胸腺腫を伴う本症では、若年、高年、男子、女子にかかわらず、全般的には、その成績は芳しくないが、完全胸腺摘出例では、自験例で比較的良好であり、かつ胸腺腫は悪性化し易い腫瘍であるので、胸腺腫瘍に対する適応を含めて、手術療法が必要である。

自験、重胸筋無力胸例の胸腺組織像

胸腺腫を伴わない重症筋無力症例。

自験 2 例の摘出胸腺は、ともに左右 2 葉からなり、上方は細長い突起状をなして、頸部に達し、下方は馬蹄状に下垂して、心嚢と、粗にゆ着していた。周囲は厚い脂肪組織に包まれ、いずれも胸腺の著しい退縮はなく、断面は淡黄赤色、柔かく充実性で、分葉構造をもち、胸腺の標準的な形態

と思われる。組織学的には、ともに菲薄な線維性の被膜に包まれ、疎な結合組織で多数の小葉にわけられる。どの小葉部分にも、同じような上皮性細胞とリンパ球様細胞が混在し、変形して玉葱様構造をした Hassal 小体がみられ、胚中心が認められる。この組織像も通常の胸腺組織像と同様で特異な所見は認められなかった。

胸腺腫を伴う重症筋無力症例。

胸腺腫を伴う 11 例では、全例胸腺右葉、左葉とも明瞭に認められ、胸腺腫は、そのいずれかの葉に存在し、増大するにつれて、lobe としての形を示さなくなり、腫瘍に巻き込まれて、塊状となる(図 3、図 4)。11 例の重量は最大 260 g、最小 20 g で、260 g の胸腺腫でも左葉に存在しており、萎縮した右葉が認められた。組織学的には、Lymphoepithelial type が 9 例 Epithelial type が 1 例 Lymphoid type が 1 例で、いわゆる混合型が大部分を占める。胚中心は 11 例中 4 例 (36%) にみられ、7 例 (64%) にみられなかった。胚中心の存在しない 7 例中、3 例が、臨床的悪性胸腺腫 (上大静脈、心嚢に浸潤) に属し、部分切除しか行なえず、

図 4 胸腺腫を伴う重症筋無力症例の摘出胸腺。
左葉下方に $2 \times 1.5 \times 1.5$ cm 大の胸腺腫。
右葉はほぼ正常。

図5 上大静脈に浸潤性癒着を認めた胸腺腫を伴った重症筋無力症例の不完全摘出胸腺前面、凹凸不整の腫瘍で左葉は萎縮している。

2例は死亡し、1例は呼吸不全が改善されず数カ月以内に、呼吸管理を行なっている。胚中心の欠除例に、重症例が多く予後も悪いと言うこの事実は1943年 Sloan¹⁵⁾ が指摘しており、重症筋無力症胸腺の髄質内にみられる胚中心の形成は、質的な形態異常として、理解されてきたが、胚中心の数と臨床症状との間には明らかな関係がなく、ただ、胚中心の存在しない例に胸腺摘出後も予後が悪いことは、多くの報告例が一致している。

手術成績を左右する因子

胸腺摘出手技による因子。

胸腺腫を伴わない重症筋無力症に対する胸腺摘出術は、胸腺組織はもちろん、両側々頸部に達する胸腺脂肪組織まで、十分摘出することが大切で、この意味から、切開経路は、胸骨正中切開が、最適である。

胸腺腫を伴う重症筋無力症では、胸腺腫と言う腫瘍に、不可解な特徴があって、組織学的に悪性所見がないにもかかわらず、臨床で、上大静脈、肺、縦隔内組織などに浸潤を認める例があることで、

(図5、図6参照)これらを Malignant thymoma と言う曖昧な総称で表現している。このような Malignant thymoma の多くは、完全摘出が困難で、部分切除か、試験開胸に終わっている。自験例、13例のうち、臨床的 Malignant thymoma は2例、病理組織学的にも、Malignant であった例は1例で、全例、完全摘出が不可能であり、術後早期に、やや軽快の傾向を示した例もあるが、改善に至らず、2例は死亡し、1例はなお呼吸管理中である。病理組織学的に、被膜への浸潤や、核分裂、多形性がみられる真性の悪性所見でも、腫瘍が完全に摘出された例は、緩解しており、本症に対する第1の治療手段は、胸腺組織、腫瘍、周囲脂肪組織を完全に摘除することである。

手術実施時期と術前管理

手術をいつ行なうかと言う、一見単純な事項が本症にはきわめて重大な因子となる。

すなわち、本症の手術施行時期は、筋無力症状の増悪期ないしは増悪時を避け、寛解期に向った時期ないし、安定した時期を選ぶことである。また、女子では、月経前後を避ける配慮も必要である。さらに、患者の精神状態は、本症に著しい影響があるので、疾患に対する不安感の除去、主治医への信頼感など、精神状態の安定をはかる事も大切である。

図6 同上、同一症例。後面、線維性で光沢を有する。

胸腺摘出後のクリーゼと呼吸管理

胸腺摘出例の大部分に、術直後より、著しい改善傾向がみられるが、われわれの経験では、早い例で、数日後、最も遅い例で、3カ月後に、著明なクリーゼをきたし、以来、本症に対して、胸腺摘出後、著明に軽快した例でも、最低3カ月間の入院、管理が必要であると考えている。筋無力性クリーゼは、全く突発的に起こることが多く、術後死亡の多くは、この突発的クリーゼによる呼吸不全である。Simpson⁹⁾は、術後死亡30～38%のが、クリーゼによるものであることを強調しており、クリーゼに対する対策が常に考慮されていなければならない。呼吸性クリーゼに対する対策は人工呼吸器による呼吸管理を適切に行なうことであり、気道分泌の著しい時、人工呼吸器装着が48時間以上に及ぶ場合は、躊躇せず確実な気管切開を行ない、長期呼吸管理態勢をとることである。

薬物療法と薬剤使用の注意

われわれは、重症筋無力症の手術予定例に対し、術前少なくとも7日前に、抗コリンエステラーゼ剤の投与を中止する。これは術後の抗コリンエステラーゼ剤の感受性を高めること、コリン性クリーゼの発現を防止すること、胸腺摘出によって起こる体内の液性因子の変化に対応するためと考えている¹³⁾¹⁴⁾。これによって生ずる呼吸不全は人工呼吸器の装着により調節し、栄養は経口ないしは、経鼻管栄養により十分管理しうる。術後は少なくとも3週間抗コリンエステラーゼ剤を投与せず、呼吸の状態、筋肉の疲労性を観察し、著しく軽快する例には、投与せず、呼吸不全や、経口摂取不能例にのみ、テンシロンテストの反応をみながら、最小必要量を投与することを原則としている。

手術に伴う種々な薬剤のうち、抗生物質では、クラレー様筋弛緩作用のあるストレプトマイシン、カナマイシン、カネドマイシン、ネオマイシンなどは禁忌と考えた方がよく、したがって、ペニシリン、セファロスポリン系薬剤を用いる。

また夜間不眠や精神不安に対して、睡眠剤や、精神安定剤は、絶対的禁忌であり、われわれは、少量のオピスタン 10 mg～15 mg を注意深く観察しながら、分注するようにしている。

術後合併症

筋無力症による気管内分泌物の喀出困難は当然起こりうることであり、分泌物の貯溜は肺の感染を生来する。術後の合併症で最も多いものは肺炎であり、次で無気肺、尿路感染、創感染などが多い。

以上述べてきた事項が、手術成績を左右する重要な因子と考えられ、これらの一つ一つを十分理解して、治療法に応用することが、難治な本症を外科的に救命しうる道であろうと考える。

文 献

- 1) Burnet, F. M : Lymphoepithelial structures and autoimmune diseases. *Lancet*, II, 1030, 1962.
- 2) Osserman, K. E: Myasthenia gravis, p. 129. Grune & Stratton, New york, 1958.
- 3) Grob, D et al: Corticotropin in generalized myasthenia gravis. *J.A.M.A* **198** (7), 703, 1966.
- 4) 矢田純一: T細胞とB細胞, 最新医学, **28** (7), 1256, 1973.
- 5) Becker, K. et al : morphological evidence of thyroiditis in myasthenia gravis. *J. A. M. A.*, **187** (13), 994, 1964.
- 6) Beutner, E. H et al: Studies on autoantibodies in myasthenia gravis. *J. A. M. A.*, **182** (1), 46, 1962.
- 7) Beutner, E. H. et al: Immunological studies in fatal myasthenia gravis. *J. A. M. A.* **191** (6), 461, 1965.
- 8) Kalden J. R, Die pathogenese der myasthenia gravis als, immunologisches Problem. *Klin. wscrh.* **47** (24), 4, 1970.
- 9) Simpson, J. A. : myasthenia graivis; A new hypothesis. *Scot. Med. J.*, **5**, 419, 1960.
- 10) McFarlin, D. E. et al: Myasthenic serum bind to the neuromuscular junction. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **135**, 656, 1966.

- 11) 香川謙：重症筋無力症に対する胸腺手術の臨床的研究，日本胸外会誌，**13** (4)，65，1965.
- 12) Goldstein. G: The human thymun. p.165, W. Heinemann medical books, London.
- 13) 松崎宸：胸腺の液性因子，代謝，**11** (2): 781, 1974.
- 14) Comsa, J.: Thymic hormones, p. 59, Uiversity park press, Baltimore, London, Tokyo, 1973.
- 15) Sloan, H. E.: Thymus in myasthenia gravis with observations on the normal anatomy and histology of thymus. Surgery, **13**, 154, 1943.
- 16) Mulder, D. G. et al: Surgical management in myasthenia gravis. J. thor. & Cardiovas. Surg, **63** (1), 105, 1972.
- 17) Castleman, B. & Norris F. H. : pathology of the thymus in myasthenia gravis. Medicine, **28**, 27, 1949.
- 18) Jenkins & G. et al: New york Acad. Med., **36**, 825, 1960.
- 19) Eaton. L. M et al: J. A. M. A., **142**, 963, 1950.
- 20) Eaton, L. M, & Claggett, O. T.: Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis, Amer. J. Med., **19**, 703, 1955.
- 21) Osserman K. E. et al: Studies in myasthenia gravis, A. M. A. Arch. Int. Med., **102**, 72, 1958.
- 22) Teng, P. & Osserman, K. E.: Studies in myasthenia gravis, Neonatal and juvenile types, a report of 21 and a review of 188 cases. J. Mount Sinai Hosp. **23**, 711, 1956.
- 23) 福山幸夫ら：小児重症筋無力症—とくにその臨床経過および予後について—, 臨床神経, **5**, 678, 1965.
- 24) Blalock, A. et al: Myasthenia gravis and tumor of the thymic region. Ann. Surg., **110**, 544, 1939.