



# 標準的神經治療：高齡癡症重症筋無力症

監修：日本神經治療学会

編集：日本神經治療学会治療指針作成委員会



日本神經治療学会  
治療指針作成委員会



---

---

## 緒 言

重症筋無力症（myasthenia gravis；MG）の治療は，神経難病治療の中でも進んでいる分野と考えられる。日本においては，2003年にMGの治療ガイドラインが，神経治療学会と神経免疫学会にて作成され，その治療指針が胸腺摘除術，副腎皮質ステロイド薬投与，血液浄化療法，IVIg，コリンエステラーゼ阻害薬投与，および免疫抑制薬投与等に関して示された。これらの多様な治療法の導入により，MGの治療は一部の難治症例を除き比較的順調に進んできた。MGの治療を考える時，日本においては，胸腺摘除術が長期的なMG治療の中心的療法になり，その好影響の為か以前経験されていたような重症患者は減少してきたように考えられる。しかしながら，厳密な意味でのこの治療法の評価はまだ定まっておらず，現在MGにおける胸腺摘除術の有効性のエビデンスを改めて確かめる国際共同研究が行われている。もう一つのMG治療の知見としては，抗アセチルコリン受容体抗体陰性MGの一部が抗MuSK抗体陽性の筋無力症であることが発見され，この抗MuSK抗体陽性MGに対しては，胸腺摘除術は無効であり，副腎皮質ステロイド薬による治療が中心に行われている。

このような，MGの病態の理解や治療に関する変遷がある中で，最近になって高齢発症のMGの患者が増えてきている傾向がある。MGの発症は，通常30歳代の女性を中心とした患者にピークがあり，その他の一部の報告には小児でのピークや男性では40～50歳代にピークがあるのではないかと指摘されている。しかし，近頃は50歳代以上，なかには70歳代または80歳代で発症する患者が増加している傾向があり，その病態の理解や診断，治療に難渋しているケースもしばしば見受けられるようになった。本標準的神経治療では様々な考え方があるが，年齢や呼称の取り決めとして50歳以降の発症をlate-onset MG（高齢発症MG）とし，65歳以降の発症をelderly-onset MG（老年発症MG）として検討を行った。これらの高齢発症のMG患者の増加は，厚生労働省の免疫性神経疾患調査班の調査においても明らかにされており，その実態の解明と適切な診断法や治療が求められているところである。

日本神経治療学会では，2008年から治療指針（ガイドライン）のように本格的ではないが，特定の神経疾患や病態に関する診断や治療法について，速やかに標準的な治療情報を提供する試みを行ってきた。この度，本学会のガイドライン作成委員会より，高齢発症MGの診断と治療の考え方を示す標準的治療の作成依頼を受けた。高齢発症MG治療に関してのエビデンスはほとんどないが，限られたエビデンスと臨床報告や個々の経験から本標準的治療を，①高齢発症のMGの疫学的特徴，②その臨床症状の特徴，さらに，③治療，すなわち胸腺摘出術の適応や副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の投与方法等について，各執筆者には現状での標準的治療の考え方を記述していただいた。この標準的治療が高齢発症MGの患者さんの診断や診療に役立つことを期待する。

2009年12月吉日

日本神経治療学会標準的治療指針作成委員会  
（高齢発症重症筋無力症の標準的治療）

代表 糸山 泰人

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学講座 教授

## 執筆担当者一覧

編集責任者

糸山 泰人

東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学講座

緒言 糸山泰人（東北大学大学院医学系研究科神経・感覚器病態学講座神経内科学講座）

- 1 高齢発症重症筋無力症—疫学的事項  
村井弘之（飯塚病院神経内科）
- 2 高齢発症重症筋無力症の臨床  
鈴木靖士（国立病院機構仙台医療センター神経内科）
- 3 高齢発症重症筋無力症の治療—その1—（胸腺摘除術を中心に）  
本村政勝（長崎大学大学院医歯学総合研究科・医療科学専攻神経内科学）
- 4 高齢発症重症筋無力症の治療—その2—（副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬など）  
槍沢公明（総合花巻病院神経内科）

---

---

# 標準的神経治療：高齢発症重症筋無力症

## 目次

1. 高齢発症重症筋無力症—疫学的事項
  - a. はじめに
  - b. 調査の概要と推定患者数・有病率
  - c. 発症年齢の分布とその経時的変遷
  - d. 検査所見および胸腺腫の合併について
  - e. 発症年齢別の特徴
  - f. まとめ
2. 高齢発症MGの臨床
  - a. はじめに
  - b. 高齢発症の定義
  - c. 発症年齢の男女差
  - d. 高齢発症例の症状と診断上の問題
  - e. 発症年齢と自己抗体
  - f. 高齢発症例と胸腺
  - g. 高齢発症例の予後
  - h. まとめ
3. 高齢発症MGの治療—その1—（胸腺摘除術を中心に）
  - a. はじめに
  - b. 胸腺腫を伴わないMG患者に対する胸腺摘除術のエビデンス
  - c. 高齢発症MGの胸腺摘除術の文献的考察
  - d. 本邦での高齢発症MGにおける胸腺摘除術の現状
  - e. まとめ
4. 高齢発症MGの治療—その2—（副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬など）
  - a. はじめに
  - b. 高齢発症MGの治療概論
  - c. 高齢発症MGの免疫治療薬と治療法の各論
  - d. まとめ

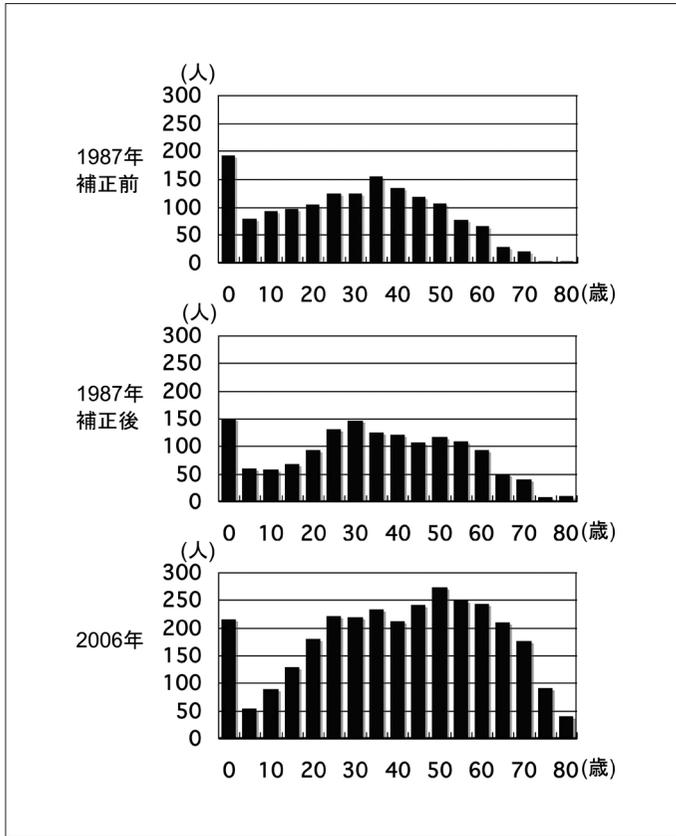
## 1. 高齢発症重症筋無力症—疫学的事項

### a. はじめに

重症筋無力症（myasthenia gravis : MG）の診療にあたっては、以前はあまり遭遇することのなかった高齢発症例が最近多くなっていることに気づかされる。これは、MG発症の高齢化をテーマにとりあげた報告が国内外で散見されることから、洋の東西を問わず共通の認識であることがわかる。このMG発症の高齢化は、治療を行う上で大きな問題を包含している。年齢が高くなると、高血圧、糖尿病、脂質代謝異常、骨粗鬆症、悪性腫瘍などさまざまな病態を合併する頻度が高くなり、また感染症にも罹患しやすくなる。したがって、例えばステロイド剤や免疫抑制薬の投与方法についても、若年の患者と同様に取り扱うわけにはいかない。また、MGではしばしば胸腺摘除術が行われるが、高齢者に対する適応については意見の分かれるところである。これらの事項

は現段階ではまだ統一的な見解を確立しにくいのが実情ではあるが、ある一定の目安が示されると日常診療に役立つものと思われる。

2006年に免疫性神経疾患に関する調査研究班と特定疾患の疫学に関する調査班との合同でMG全国臨床疫学調査を行った<sup>1)</sup>。これは免疫性神経疾患に関する調査研究班（1978年以前は重症筋無力症調査研究班）による3回目の全国調査である。1回目は1973年に平山、宇尾野ら<sup>2)</sup>により調査され、患者把握率は人口10万対1.35とされた。2回目は高守ら<sup>3)</sup>により1987年に実施され、有病率は10万人あたり5.1人と推測されている。2000年には川口ら<sup>4)</sup>による治療効果に関する調査が行われたが、これは免疫性神経疾患に関する調査研究班班員の所属施設を対象とした調査である。本稿では、「重症筋無力症全国臨床疫学調査2006」の結果をもとに、わが国の高齢発症MGの疫学的側面について述べたい。



**Fig. 1** 発症年齢分布

1987年の調査と今回の調査（2006年）における発症年齢分布を示す。

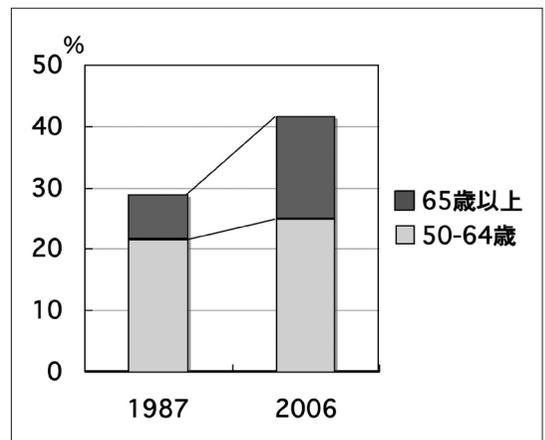
中段は1987年の調査の発症年齢分布を2006年の人口年齢分布で補正したものである。

**b. 調査の概要と推定患者数・有病率**

MG患者数と性別のみを問う一次調査では8,542人が登録された。集積した一次調査票をもとに、病院抽出率に応じた割り戻し作業を行った。この結果、日本におけるMGの患者総数は15,100人と推定された。男女比は1:1.7で女性に多く、人口10万人当たりの有病率は11.8人と計算された。詳細な臨床情報を問う二次調査票は3,156人分が集積した。このうちの15例は重複例と判断され、残りの3,141人の解析を行った。

**c. 発症年齢の分布とその経時的変遷**

1987年調査における発症年齢分布（年齢補正前および年齢補正後）、2006年調査での発症年齢分布を**Fig. 1**に示す。2006年調査で特記すべきことは高齢発症MGの頻度が1987年調査時と比べて増加していることである。本特集では、発症年齢が50歳以上のMG症例を高齢発症MGと呼ぶことにする。この高齢発症MG（いわゆるlate-onset MG）の頻度を調べてみると、1987年には28.8%（2006年を基準とした年齢補正後）であったのが、2006年調査では41.7%と増加している。次に、さらに高齢の65歳以上発症例（本特集では老年発症



**Fig. 2** 50歳以上の高齢発症MGが占める割合

50歳以上発症MGは1987年には全体の約3割を占めていたが、2006年には4割以上を占めるに至った。なかでも65歳以上の老年発症MGの増加が著しい。

**Table 1** 発症年齢別の臨床的特徴 (2006年の調査)

項目 (%)	発症年齢 (歳)				
	0～4	5～9	10～49	50～	65～
家族内発症	2.38	0	0.54	0.48	(0.40)
MGFA I型	80.7	61.5	26.2	37.7	(37.3)
エドロフォニウムテスト陽性率	83.9	86.3	71.5	78.7	(81.0)
誘発筋電図漸減現象陽性率	20.3	36.4	49.2	49.7	(51.8)
抗AChR抗体陽性率	50.3	48.1	70.6	83.0	(89.2)
胸腺腫合併率	3.6	10.0	33.8	39.4	(28.4)

MGと呼称)で検証してみると、老年発症MGは、1987年には7.3% (年齢補正後)にすぎなかったが、2006年調査では16.8%と特に増加していることが示された。この割合の変化を示したのがFig. 2である。この図より50歳以上の高齢発症MG、とりわけ65歳以上の老年発症MGが著明に増加していることが明らかとなった。

#### d. 検査所見および胸腺腫の合併について

高齢発症MGの臨床症状を述べる前に、まずMG患者全体の概要を2006年の資料に基づいて示す。MGFA分類ではI (眼筋型)とII (軽症全身型)で全体の80%を占めた。また、診断時のMG-ADLスコアは0点から24点まで分布し、中央値は5であった。エドロフォニウムテストの陽性率は75.6%、誘発筋電図低頻度刺激での漸減現象は47.3%にみられた。また、抗アセチルコリン受容体抗体 (抗AChR抗体)は73.9%で陽性であった。胸腺腫の合併については、合併あり33.8%、合併なし59.5%、不明6.7%であった。胸腺腫合併率が1987年調査の21.1%に比較して上昇しているという結果であり、特に注目される。

#### e. 発症年齢別の特徴

Table 1に、発症年齢別の臨床的特徴をまとめた。わが国で特徴的で多い新生児～幼児期発症MGには、家族内発症の割合が高い、眼筋型が多い、誘発筋電図での漸減現象が見られる頻度が低い、抗AChR抗体陽性例が少ない、胸腺腫合併率が少ない、などの特徴がみられる。眼筋型MGは新生児～幼児期発症群、小児期発症群、若年発症群と発症年齢が上がるるとともに頻度は低下するが、高齢発症群ではふたたび増加に転じる。また、抗AChR抗体の陽性率は幼少期には約半数に過ぎないものが、発症年齢が上がるにつれ上昇し、高齢発症群では約8割、老年発症群に至っては約9割と極めて高頻度であったのは注目される。胸腺腫合併率は幼少期には稀であるが、若年発症では約3割であり、高齢発症では約4割

と高頻度であった。しかし、65歳以上になると逆にやや頻度は下がる傾向であった。遺残胸腺の過形成については、本特集中の「高齢発症MGの治療—その1— (胸腺摘除術を中心に)」を参照されたい。

#### f. まとめ

重症筋無力症全国臨床疫学調査2006の結果より、わが国におけるMG患者の概数は15,100人、有病率は11.8/10万と推定され、1987年の調査時 (患者数6,000人、有病率5.1)に比べると、倍以上に増加していた<sup>1)</sup>。年齢別に分析してみると、一般人口の高齢化という要素による修飾を省くために年齢補正を行ってもなお高齢発症MGの割合が増加していることが明らかとなった。なかでも65歳以上発症の老年発症MGが特に増加していることは興味深い。今回の調査で胸腺腫合併率が1987年の調査時よりも増加していることが示されたが、これは高齢発症MGの増加と関連している可能性がある。高齢発症MGの増加の理由は明らかではないが、高齢者では合併症を有しているケースが多く、薬剤の副作用も出現しやすいため、薬剤の選択や投与量など診療上注意すべき点が多く、胸腺摘除術を施行するべきかどうか議論のあるところである。

MG発症の高齢化については国内外から報告があるが<sup>5,6)</sup>、全国調査でもそれが裏付けられた。今回は本題から外れるために詳細には述べなかったが、本邦においては5歳未満の新生児～幼児期発症例 (infantile-onset MG)が多いことも特徴の一つである。したがって、本邦のMGは、infantile-onset MG, early-onset MG, late-onset MG, elderly-onset MGと発症年齢だけからもさまざまな区分けがなされ、特徴づけられると思われる。これに胸腺腫の有無や抗体の種類などを加味すれば、MGがいかに臨床病型としてheterogeneousな疾患であるかが理解できよう。それぞれのタイプに応じた適切な治療を選択することが重要である。

## 文 献

- 1) 村井弘之, 山下夏美: 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調査結果から—。脳21 11: 227-231, 2008
- 2) 平山宗広, 杉下知子, 宇尾野公義: 重症筋無力症の疫学的研究。昭和48年度厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班報告書 50-66, 1974
- 3) 高守正治, 井形昭弘: 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
- 4) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y et al: Treatment and outcome of myasthenia gravis: retrospective multi-center analysis of 470 Japanese patients, 1999-2000. J Neurol Sci 224: 43-47, 2004
- 5) Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A et al: Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. Intern Med 44: 572-577, 2005
- 6) Somnier FE: Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 65: 928-930, 2005

## 2. 高齢発症MGの臨床

### a. はじめに

高齢発症の重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) 患者が増加しているという報告が、近年、各国から相次いでいる<sup>1,2)</sup>。本邦では長野県でのMG患者の発症率が高齢者において20年間で、10倍から15倍程増加しているという報告<sup>3)</sup>や、村井らの報告(「1. 高齢発症MG—疫学的事項」参照)などがある。高齢発症例の増加の原因を明確に示している報告はない。他の自己免疫疾患も、人口の高齢化とともに増加しており<sup>4)</sup>、高齢者人口の増加が一つの原因といえる。しかし、年齢補正を行って一般人口の高齢化を差し引いてもなお、高齢発症のMG例が増加しており、高齢者の増加以外にも何らかの原因があると考えられる。今後、いわゆる団塊の世代が60歳から80歳に向かうことで、高齢発症MG患者がさらに増加する可能性がある<sup>5)</sup>。一方、アセチルコリン受容体抗体価の測定がルーチン化され、診断が容易になった点も一つの要因としてあげられる。MGの診断には専門的な知識が必要であり、高齢者では診断が困難となる傾向がある。本邦では神経内科専門医の増加や、それに伴う診療レベルの向上も高齢発症MG患者の発掘につながっているものと推定される。

### b. 高齢発症の定義

高齢発症と若年発症との境界年齢に関しては様々な意

見があるが、おおむね40~60歳の範囲である。これは、この年代を境に、男女比に変化が生じる<sup>6)</sup>、年代別発症率の若年と高齢の2つのピークの谷間がこの年代にあるという事実<sup>7)</sup>に基づいている。50歳を境界とするのが最も一般的であるが、胸腺病態に主眼をおいた場合は40歳、HLAプロファイルや自己抗体の面から特徴をとらえようとする場合は60~70歳などの考え方があり、境界の定義を明快にするのは困難である<sup>8,9)</sup>。本標準的神経治療では、50歳以上を高齢発症MGとし、その中でも65歳以上を老齢発症MGと定義している。

### c. 発症年齢の男女差

MGの好発年齢に男女差があることは古くから指摘されている<sup>10)</sup>。30歳以下では女性が多く、60歳以上では男性が若干多い<sup>11)</sup>。40歳未満では、男性:女性=1:3であるのに対して、40歳以上発症例では1.1:1であるとする報告<sup>12)</sup>や、60歳以上に絞ると男性:女性=1.9:1とさらに男性の比率が高いとする報告がある<sup>8)</sup>。

MGでは古くから年代別発症率が2峰性分布をしめすといわれてきた。男性例では25~35歳と60~70歳に年代別発症率のピークがあるが、女性例ではこの2峰性分布がないとする報告<sup>13)</sup>、女性例では20歳代と70歳代にピークがあるのに対し、男性例では若年層のピークはないとする報告<sup>14)</sup>、さらには男性例と女性例のいずれにも2峰性分布があり、女性では20歳代と70歳代に、男性では40歳代と70歳代にピークがあるとする報告<sup>15)</sup>などがある。

### d. 高齢発症例の症状と診断上の問題

高齢発症MG患者の症状分布には若年発症患者と比べて明らかな違いはないとされるが、若年発症例に比べて眼症状に乏しく球症状を伴う場合が多いとの報告がある。また、重症化する症例も多いようである<sup>16)</sup>。

MGの症状には眼瞼下垂、複視、顔面筋の筋力低下および構音障害などがあるが、これらの症状は高齢者では評価に苦慮することが多い。一般に、眼瞼皮膚は加齢とともに弛み、眼裂は狭小化する。このため、高齢者では眼瞼下垂の評価が若年者に比べて困難である。また、高齢者では白内障などにより視力障害をきたしているため、軽度の複視には気づかれない場合も多い。また、高齢者では様々な疾患の合併リスクがあり、MGより頻度の高い他疾患に誤診される場合もまれではない。構音障害や嚥下障害は脳血管障害と診断されることもあり、「疲れやすい」という訴えや筋力の低下は、加齢による変化と認識されていたり、既存の糖尿病や高血圧あるいは呼吸器疾患などに起因するものと判断されてしまう場合もある<sup>17)</sup>。

Vincentらは一般住民のコホート集団を検討し、75歳

以上の1,147例で血清抗アセチルコリン受容体抗体価を調べたところ、8例が陽性例であったが、このうちMGと診断されていた例は1例のみで、他はMGの診断が見落とされるか脳梗塞や一過性脳虚血発作などと誤診されていたと報告している。高齢発症のMG患者は、特に70歳代以降の年齢層で今なお診断が見落とされている可能性がある<sup>5)</sup>。

#### e. 発症年齢と自己抗体

抗AChR抗体と年齢に関していくつかの報告がある。高齢発症例のほうが抗体価は低値であるという報告<sup>18)</sup>があるが、否定的な見解もある<sup>19)</sup>。

抗筋特異的チロキシナーゼ抗体(抗MuSK抗体)陽性例は抗AChR抗体陽性例に比べて、発症年齢が若いという報告がある<sup>20)</sup>。一方、発症年齢分布は抗体陰性(double-seronegative)群、抗AChR抗体陽性群、抗MuSK抗体陽性群のどれもあまり変わらないとの報告もある<sup>21)</sup>。また、抗横紋筋抗体の中では、とくに抗Titin抗体が高齢発症MGでは陽性率が高く、病態との関連性が指摘されている<sup>22)</sup>。

#### f. 高齢発症例と胸腺

高齢発症例では、胸腺腫を合併している割合が若年例よりも高い<sup>23)</sup>。非胸腺腫例では、高年齢になるほど、胸腺組織は退縮し、胚中心は消失するという報告もあるが、退縮胸腺でも脂肪組織のなかに胚中心やリンパ球の浸潤がうもれて存在しているとの報告がある<sup>9)</sup>。

#### g. 高齢発症例の予後

高齢発症例では重症化する例が多いが、免疫治療に対する反応性は比較的良好である。完全寛解率は若年発症例に比べ低い。死亡率は若年発症患者に比べて高く白内障、骨疾患、感染症、呼吸器、循環器疾患などの合併症、ステロイドなどの治療薬による副作用、胸腺腫などが重症化や死亡率の上昇に関係しているようである<sup>8)</sup>。

#### h. まとめ

高齢発症のMG患者が増加している。高齢発症MG患者の症状分布は若年発症患者と比べそれほど違いはないが、若年発症例に比べて眼症状に乏しく、球症状を伴う場合が多いとの報告もある。MGの症状は高齢では評価が困難であり、診断に苦慮することも多い。症状が見落とされ、治療が遅れてしまうこともあり注意が必要である。死亡率も若年発症患者に比べて高く、合併症、治療薬による副作用もより注意が必要である。

## 文 献

1) Somnier FE : Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 65 : 928-930, 2005

2) Robertson NP, Deans J, Compston DA. : Myasthenia gravis : a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 65 : 492-496, 1998

3) Matsuda M, Dohi-Iijima N, Nakamura A et al : Increase in incidence of elderly-onset patients with myasthenia gravis in Nagano Prefecture, Japan. *Intern Med* 44 : 572-577, 2005

4) Jacobson DL, Gange SJ, Rose NR et al : Epidemiology and estimated population burden of selected autoimmune diseases in the United States. *Clin Immunol Immunopathol* 84 : 223-243, 1997

5) Vincent A, Clover L, Buckley C et al : Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1105-1108, 2003

6) Compston DA, Vincent A, Newsom-Davis J et al : Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain* 103 : 579-601, 1980

7) Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I et al : Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark : 1975 to 1989. *Neurology* 43 : 1779-1783, 1993

8) Evoli A, Batocchi AP, Minisci C et al : Clinical characteristics and prognosis of myasthenia gravis in older people. *J Am Geriatr* 48 : 1442-1448, 2000

9) Ishii W, Matsuda M, Hanyuda M et al : Comparison of the histological and immunohistochemical features of the thymus in young- and elderly-onset myasthenia gravis without thymoma. *J Clin Neurosci* 14 : 110-115, 2007

10) Campbell H, Bramwell E : Myasthenia gravis. *Brain* 23 : 277-366, 1900

11) Schwab RS, Leland CC : Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission. *J Am Med Assoc* 153 : 1270-1273, 1953

12) Aarli JA, Romi F, Skeie GO et al : Myasthenia gravis in individuals over 40. *Ann N Y Acad Sci* 998 : 424-431, 2003

13) Simpson JF, Westerberg MR, Magee KR : Myasthenia gravis. An analysis of 295 cases. *Acta Neurol Scand* 23 : 1-27, 1966

14) Storm-Mathisen A : Epidemiology of myasthenia gravis in Norway. *Acta Neurol Scand* 70 : 274-284, 1984

15) Christensen PB, Jensen TS, Tsiropoulos I et al : Incidence and prevalence of myasthenia gravis in western Denmark : 1975 to 1989. *Neurology* 43 : 1779-1783, 1993

16) Donaldson DH, Ansher M, Horan S et al : The rela-

tionship of age to outcome in myasthenia gravis. *Neurology* 40 (5) : 786-790, 1990

- 17) Kleiner-Fisman G, Kott HS : Myasthenia gravis mimicking stroke in elderly patients. *Mayo Clin Proc* 73 (11) : 1077-1078, 1998
- 18) Limburg PC, The TH, Hummel-Tappel E et al : Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part 1. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci* 58 : 357-370, 1983
- 19) Mantegazza R, Pareyson D, Baggi F : Anti AChR antibody : relevance to diagnosis and clinical aspects of myasthenia gravis. *Ital J Neurol Sci* 9 : 141-145, 1988
- 20) Evoli A, Tonali PA, Padua L et al : Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126 : 2304-2311, 2003
- 21) Deymeer F, Gungor-Tuncer O, Yilmaz V et al : Clinical comparison of anti-MuSK- vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis. *Neurology* 68 : 609-611, 2007
- 22) Aarli JA : Late-onset myasthenia gravis : a changing scene. *Arch Neurol* 56 : 25-27, 1999
- 23) Aarli JA : Myasthenia gravis in the elderly : Is it different? *Ann N Y Acad Sci* 1132 : 238-243, 2008

### 3. 高齢発症MGの治療—その1— (胸腺摘除術を中心に)

#### a. はじめに

2006年に行われた重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) の臨床疫学調査によって、一般人口の高齢化を差し引いても、高齢発症MG患者が増加していることが明らかとなった<sup>1)</sup>。海外でも同様な報告が散見される<sup>2,3)</sup>。さらに、本邦では胸腺腫合併例の割合も増加しており、高齢発症例の増加との関連が考えられた。高齢発症MGの増加の原因は明らかではないが、高齢者では合併症を有している症例が多く、ステロイドによる白内障、骨粗鬆症、易感染性などの副作用は特に高齢者に出現しやすく、治療に際して問題となることが多い<sup>4)</sup>。特に、非胸腺腫例に胸腺摘除術を施行すべきかどうかは、無作為化比較試験が為されておらず未解決の問題である。ここではこの点に絞って考察する。

#### b. 胸腺腫を伴わないMG患者に対する胸腺摘除術のエビデンス

結論としては、現時点では胸腺腫を伴わないMG患者に対する胸腺摘除術の有効性は不明である。MGに対す

る外科的治療は、1939年にBlalockらが21歳女性の胸腺腫合併MG患者に対して胸腺摘除術を行った所、MG症状の改善が得られたと言う報告に始まる<sup>5)</sup>。その後、MG患者に対して多くの胸腺摘除術に関する報告が為され、MGの病態と胸腺との因果関係が議論されてきた。特に、胸腺腫を伴わないMGに対する胸腺摘除術について、経験に基づく多くの臨床研究がなされ、その有効性が主張されてきた。しかしながら、これらの研究では無作為化比較試験が行われていなかった。2000年、Gronseth & BarohnはMGと胸腺摘除術との関係を論ずる310文献のうち術後経過・予後を記述した28文献から21のコホート研究を選びメタアナリシスを行った。その結果、「現時点では、胸腺腫非合併MGの治療手段として、胸腺摘除術が有効であるというエビデンスは明確ではない。」と結論した<sup>6)</sup>。但し、この解析はその有効性を否定しているのではなく、「臨床的には、胸腺摘除術はMGの寛解・改善の可能性を高める一つのオプションである」と推奨している<sup>6)</sup>。現在、世界70施設で、胸腺腫を伴わないMG患者に対する胸腺摘除術の安全性と有効性を検討する無作為化比較試験 (MGTX study) が、前向き研究として実施されている。

#### c. 高齢発症MGの胸腺摘除術の文献的考察

1975年に行われた60歳以上発症MG 20例の剖検では、患者胸腺の約半数が胸腺組織無し、残りの半数は著明な退縮胸腺であった。そして、病理学的に胚中心を伴う胸腺組織は全く見当たらなかったため、高齢発症MGの胸腺摘除術には慎重であるべきとされた<sup>7)</sup>。その後、手術侵襲、患者の余命と手術の効果が現れるまでの期間、高齢者は薬物療法に良い反応を示すなどの理由から、50～70歳以上の例では薬物療法が優先して行われ、そのうちの難治例にのみ手術が検討されてきた<sup>8)</sup>。本邦では60歳以上の高齢発症でも、胸腺摘除術後の予後は若年発症と差がないという報告や<sup>9,10)</sup>、寛解率ではやや劣るものの十分安全・効果的であるとする報告<sup>11)</sup>が為され、医療の進歩と高齢者人口の増加に伴い高齢発症例においても胸腺摘除術は治療法の一つとして見なされてきた。海外の論文では有意差を持って高齢発症の胸腺摘除術の有効性を示す報告は無い<sup>12,13)</sup>。2007年に川口らは<sup>14)</sup>本邦で多施設共同研究を行った。その結果、50歳以上の非胸腺腫MG患者34例中20例に胸腺摘除術が施行された。その予後は胸腺摘除術群と非胸腺摘除の2群間では有意差はつかなかったが、サブグループ解析で軽度の全身型、MGFA2a型では有用である可能性が示された。しかしながら、これらの論文は、すべて後ろ向き研究であり、そのエビデンスレベルは高くない。結論的には、現在進行中のMGTX studyの結果が待たれる。

**Table 2** 高齢発症MGにおける胸腺摘除術の現状（MG臨床疫学調査2006の結果から）

若年発症群を発症年齢が20歳以上40歳未満とし、高齢発症群を発症年齢が60歳以上80歳未満とし、胸腺腫の有無で4群に分類する。次に、この4群で胸腺摘除術を受けた比率を示す。

	胸腺摘除術あり	胸腺摘除術なし	合計
若年発症 胸腺腫非合併群	384 (例) 76.19 (%)	120 23.80	504 100.00
若年発症 胸腺腫合併群	248 95.75	11 4.25	259 100.00
高齢発症 胸腺腫非合併群	195 51.32	185 48.68	380 100.00
高齢発症 胸腺腫合併群	222 95.28	11 4.72	233 100.00
合計	1049 76.24	327 23.76	1376 100.00

**Table 3** 高齢発症MGにおける胸腺病理の現状（MG臨床疫学調査2006の結果から）

若年発症及び高齢発症で、胸腺腫非合併群の胸腺摘除術後の胸腺組織を示す。

	過形成	正常 (含退縮)	不明	合計
若年発症 胸腺腫非合併群	171 (例) 44.19 (%)	123 31.78	93 24.03	387 100.00
高齢発症 胸腺腫非合併群	27 <u>12.86</u>	140 66.67	43 20.48	210 100.00

#### d. 本邦での高齢発症MGにおける胸腺摘除術の現状

MG臨床疫学調査2006の結果から<sup>1)</sup>、若年発症群を発症年齢が20歳以上40歳未満とし、高齢発症群を発症年齢が60歳以上80歳未満として、それぞれの調査票を抽出し、胸腺腫の有無で4群に分類した。次に、この4群で胸腺摘除術を受けた比率と、その病理像を解析した。その結果、胸腺腫合併群では、若年発症群及び高齢発症群ともに、95%以上胸腺摘除術を受けていた (**Table 2**)。一方、胸腺腫非合併群の胸腺摘除術率は若年発症群で約75%、高齢発症群で約50%であった (**Table 2**)。さらに、それらの胸腺病理像では、過形成は、若年発症群で約44%、高齢発症群で約13%であった (**Table 3**)。以上より、高齢発症MG患者では胸腺異常が非常に少ないにもかかわらず、約半数は胸腺摘除術を受けている現状が明らかとなった。これらの事実は高齢発症で胸腺異常の無い症例に、胸腺摘除術をして主に脂肪を摘除して、MGの病態に変化を与えるかという素朴な疑問が生じる。

#### e. まとめ

従来からMG治療の基本原則は、「胸腺腫非合併の全

身型MG患者では、発症からできる限り早期に胸腺摘除術を行うべき」であった。ところが、Gronseth & Barohn<sup>6)</sup>のメタアナリシスと筋特異的チロシンキナーゼ (muscle specific tyrosine kinase ; MuSK) 抗体陽性MGの発見<sup>15)</sup>が、この原則に疑問を投げ掛けた。EBMでは、胸腺腫非合併の全身型MGに対する胸腺摘除術の治療効果のエビデンスは明確では無いと結論された。更には、MuSK抗体陽性例では、多くの例でその胸腺は正常であり<sup>16,17)</sup>、胸腺摘除術の適応にはならない。MuSK抗体測定が出来なかった時には、重症のMuSK抗体陽性症例はほとんど胸腺摘除術を受けていたが、その効果はほとんど無かったことになる。これらのことを踏まえ、以下に、高齢者MGの標準的治療を提示する。

##### 1) 胸腺腫を合併する場合

胸腺腫自体が絶対的手術適応であるので、全例が胸腺摘除術の適応となる。

##### 2) 胸腺腫を合併していない場合

患者に対する胸腺摘除術のエビデンスは無く、実際の臨床の場では、年齢、罹病期間、病型、重症度、胸腺画像、自己抗体の種類、そして、合併症によって個々の症

例で十分に検討されなければならない。

- ①高齢発症・眼筋型MGでは、自然寛解の可能性もあり、胸腺摘除術は少なくとも発症初期には行わない。少なくとも1年間はコリンエステラーゼ阻害薬や副腎皮質ステロイド薬で内科的に治療し、眼症状の再燃・難治例や全身型へ移行した例に限り胸腺摘除術の適応を検討する。
- ②高齢発症・全身型の非胸腺腫MG症例に対する胸腺摘除術は絶対的適応では無い。特に、MRI/CT画像上胸腺異常が確認されない場合は十分な検討が必要である。一方、副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬の免疫治療で十分に治療できるのであれば、胸腺摘除術は第一選択にはならないとの考えもある。一般的に、以下の因子が胸腺摘除術を推奨する。
  - ア) 画像検査で胸腺異常(脂肪のみでは無く、胸腺組織があると疑われる)がある例
  - イ) 抗アセチルコリン受容体抗体陽性例
  - ウ) 進行の速い例
- ③抗MuSK抗体陽性例では胸腺には異常無く<sup>16,17)</sup>、胸腺摘除術の適応にはならない。  
最後に、「高齢発症MGでは、EMBや胸腺病理の立場から若年発症MGより胸腺摘除術の適応を慎重にすべきである」ということを強調したい。

## 文 献

- 1) 村井弘之, 山下夏美: 重症筋無力症の疫学—厚生労働省免疫性神経疾患に関する調査研究班臨床疫学調査結果から—。脳21 11: 227-231, 2008
- 2) Vincent A, Clover L, Buckley C et al: Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. J Neurol Neurosurg Psychiatry 74: 1105-1108, 2003
- 3) Somnier FE: Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. Neurology 65: 928-930, 2005
- 4) Donaldson DH: The relationship of age to outcome in myasthenia gravis. Neurology 40: 786-790, 1990
- 5) Blalock A, Mason MF, Morgan HJ et al: Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. Ann Surg 110: 544-561, 1939
- 6) Gronseth GS, Barohn RJ: 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
- 7) Perlo VP, Arnason B, Castleman B: The thymus gland in elderly patients with myasthenia gravis. Neurology 25: 194-295, 1975
- 8) Douglas J: L Indications for thymectomy in myasthenia gravis. Neurology 40: 1828-1829, 1990
- 9) 内野 誠, 原 暁生, 笹本奈緒ほか: 当科で経験した重症筋無力症114例の臨床解析—高齢発症重症筋無力症の増加の実態と拡大胸腺摘手術の有効性の検討を中心に—。神経治療 17: 355-359, 2000
- 10) Matsuzaki Y, Tomita M, Onitsuka T, Shibata K: Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. Ann Thorac Cardiovasc Surg 4: 192-195, 1998
- 11) Tsuchida M, Yamato Y, Souma T et al: Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. Ann Thorac Surg 67: 1563-1567, 1999
- 12) Aarli JA: Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol 56: 25-27, 1999
- 13) Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE et al: Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. Eur J Neurol 9: 55-61, 2002
- 14) Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y et al: Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. Clin Neurol Neurosurg 109: 858-861, 2007
- 15) Hoch W, McConville J, Helms S et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. Nature Med 7: 365-368, 2001
- 16) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N et al: Thymus change in anti-MuSK-positive and-negative myasthenia gravis. Neurology 64: 536-538, 2005
- 17) Leite MI, Strobel P, Jones M et al: Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. Ann Neurol 57: 444-448, 2005

## 4. 高齢発症MGの治療—その2— (副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬など)

### a. はじめに

重症筋無力症(myasthenia gravis: MG)は主に若い女性に発症するまれな疾患と認識されていた<sup>1,2)</sup>。しかし、1990年代以降では高齢発症MGの発症率が若年発症MGの発症率に比し圧倒的に高いことが明らかになっている<sup>3,4)</sup>(「1. 高齢発症MG—疫学的事項」参照)。また、MGによる死亡は激減し重症患者も減少したが、

MGの完全寛解率は高くないため治療中の患者も高齢化しつつある。高齢患者では経口免疫治療薬（特に副腎皮質ステロイド薬）長期投与による副作用や生活クオリティー（quality of life : QOL）低下が問題となる場合が多い。

高齢発症MGの至適治療に関して、指標となるエビデンスは今のところない。本稿では関連論文を参考に高齢発症MGの治療を論じたい。なお本稿の対象は主に全身型MGである。眼筋型のうちAChR抗体陽性例については全身型に準じる。1年以上、眼瞼下垂のみを呈する（通常はAChR抗体陰性）例については本稿の対象外である。

### b. 高齢発症MGの治療概論

高齢発症MGは、病態の活性化様式<sup>5)</sup>、HLAプロファイル<sup>1,6)</sup>に加え、臨床症状<sup>1,2)</sup>や免疫治療へのレスポンス<sup>1,7,8)</sup>の点で若年発症MGとは異なると考えられている。高齢発症MGでは、ア) 軽い症状や症状変化の把握が難しい<sup>1,2)</sup>；イ) 十分な症状改善すなわち薬理的寛解（pharmacologic remission, PR<sup>12)</sup>）や最小限の病状（minimal manifestations, MM<sup>12)</sup>）を、一旦得た後の早期再増悪は若年発症MGより少ない<sup>1,2)</sup>；ウ) 免疫治療薬に対するレスポンス（改善）は若年発症MGより良い<sup>7,8)</sup>；エ) 完全寛解は得られにくい<sup>1,13)</sup>；オ) 職業引退後の場合、短期入院治療を受け入れやすい、などの特性があり、治療戦略上の参考となる。

高齢発症MGにおける胸腺摘除術のbenefit不<sup>1,9,10,11)</sup>と、既存合併症あるいは合併症リスクによる長期副腎皮質ステロイド薬治療の困難性<sup>9)</sup>の点から、従来、行われて来た「胸腺摘除術+経口副腎皮質ステロイド漸増・漸減法（本項の経口副腎皮質ステロイドの項参照）」は高齢発症MGに対し適切とはいえない。また、副腎皮質ステロイド薬以外の経口免疫治療薬についても高用量での使用は困難な場合が少なくない。

積極的治療で短期間に症状を改善し、少量経口薬で維持する。以下の2フェーズにわけて治療戦略を考える。

①薬理的寛解導入を目指した積極的治療；入院で行う（以下、入院積極治療とする）。

初期治療あるいは再増悪に際し行う。また、経口免疫治療薬減量目的で行う場合もある。高齢者では経口免疫治療薬の長期高用量使用が困難である。低用量の免疫治療薬のみでMG症状をコントロールできない場合、入院積極治療でなるべく早く症状を改善させる点がポイントである。少なくとも生活に支障が生じないレベルを目指す。

治療の軸は血液浄化療法（plasmapheresis）、免疫グロブリン大量静注療法（IVIg、現在治験中）、

methylprednisolone 静脈内大量投与法である。ただし、methylprednisolone 静脈内大量投与法は、MG症状の一過性増悪（初期増悪）を多かれ少なかれ伴うので初期増悪と施行タイミングとの関連、併用治療との関連に関し経験を要する（本項のmethylprednisolone 静脈内大量投与法の項参照）。軸となるこれらの治療に加え、他の免疫治療薬（prednisoloneやcalcineurin inhibitorsなど）を、入院中、比較的高用量で使用する場合もある（本項の経口副腎皮質ステロイド、およびcalcineurin inhibitorsの項参照）。

②維持療法；外来で行う（以下、外来維持療法とする）。

薬理的寛解（PR）あるいは最小限の病状（MM）で維持されている患者QOLや合併症コントロールを両立できるように治療する。経口免疫治療薬は患者に負担の少ない様、なるべく少量とする。10mg/day以下の経口prednisolone, calcineurin inhibitors (CNIs, cyclosporineとtacrolimus), azathioprineなどである。外来維持療法中に、症状の再増悪を見た場合は、維持療法の強化、薬剤増量よりもなるべく入院積極治療を行う。入院不可能でやむを得ず、経口免疫治療薬を増量した場合、時期を見て入院積極治療後、薬剤を減量する。

### c. 高齢発症MGの免疫治療薬と治療法の各論

各論では以下のそれぞれの薬剤に関して、まず一般のMGの治療の要点（エビデンスレベルがあれば、エビデンスも記載した）を述べ、次に高齢発症MGの治療の注意点に言及した。

#### ① 経口副腎皮質ステロイド

MG治療としての経口副腎皮質ステロイド（ほとんどの場合prednisolone, PSL；米国ではprednisone）に関しエビデンスレベルの高い報告は少ない<sup>9,14)</sup>が、数多くの有効性報告があり、1970年代から80年代にかけて、MGに対する免疫治療の柱として普及した<sup>7,9,14)</sup>。最近では、経口PSLによる副作用<sup>15)</sup>が患者に大きな負担を強いていることから、どのようにPSLを減量、中止するか議論が盛んである<sup>8,16)</sup>。経口PSLの副作用は数週から2ヵ月以内に、7.5~10mg/day程度で明らかになる<sup>15)</sup>。PSL自体は安価であるが、ビスホスホネート製剤や制酸薬の併用、生じた合併症の治療、患者QOL阻害を考えるとcost-to-benefit比が常に低いとは限らない<sup>9)</sup>。

高用量（60~80mg/dayあるいは1mg/kg/day）の経口PSL投与は50~80%の患者でMG症状を満足いくレベルまで改善する<sup>7,9,14)</sup>。初期増悪をさけるため高用量まで1~2ヵ月かけて増量する漸増法<sup>9)</sup>が好まれてきた。また、PSL単独治療では早期減量で症状が再増悪するため、高用量でじっくり2~3ヵ月維持後、投与量の5~

10%/monthのペースで減量する方法が組み合わされてきた<sup>9)</sup>。しかし、この経口PSL漸増・漸減法は、20mg/day以上のPSL投与期間が年単位に及ぶ事が少なくないため、高齢発症MGの治療としては不適切である。

高齢発症MGに対する長期経口PSLは少量(<10mg/day)で用いる。ただし、重症例の入院積極治療期間には、中等量(20~30mg/day)のPSL併用はやむを得ず、methylprednisolone大量静注療法による初期増悪軽減の目的にも有効である(次項②参照)。

## ② Methylprednisolone 静脈内大量投与法(エビデンスIIb)<sup>14)</sup>

入院積極治療の一環として用いる。我が国ではバルス療法として定着している。MG症状の初期増悪を伴う。未治療全身型MG患者に対する最初の治療として、単独で行ってはならない(初期増悪が強いため)。通常、methylprednisolone 1,000mg/day、3日間であるが、MG治療においては、初期増悪との関連から薬量、投与回数に様々なバリエーションがあってよい。例えば量を減じ、methylprednisolone 500mg 1回投与のみの場合、初期増悪は軽く、1~3日で改善することが多い。既に副腎皮質ステロイド内服治療を行っている患者、血液浄化療法直後の併用(c-③血液浄化療法の項参照)では初期増悪は比較的軽い。投与量、投与回数と初期増悪の程度、期間の関連について、日頃よく観察し、患者と情報を共有しておくことが大事である。初期増悪の程度、期間は患者により異なる。

高齢MG患者では、低用量の免疫治療薬でコントロール不十分な場合、入院積極治療による早期改善が望ましい。Methylprednisolone 静脈内大量投与法は副腎皮質ステロイド長期経口投与(>10mg/day)で生じる満月様顔貌、耐糖能悪化などの副作用は比較的軽く、かつ速やかな有効性を発揮する点で高齢発症MG患者の治療に適している。初期増悪に注意を要するが、以下に述べる血液浄化療法や免疫グロブリン大量静注療法に比し簡便かつ安価であり選択しやすい。重症例(特に、球症状が強く嚥下障害を生じている状態)では、methylprednisolone 静脈内大量投与法を単独では行わない。クリーゼに移行してしまう可能性がある。PSLを20mg/day程度に増量後、血液浄化療法と併用する。ただし、かなりの重症例の場合、血液浄化療法中にクリーゼに移行してしまう場合もある。

## ③ 血液浄化療法(エビデンスIIa)<sup>17)</sup>

MG症状改善効果の発現が早い。入院積極治療の軸となる治療である。免疫吸着法による治療が我が国ではポピュラーであるが、AChR抗体陰性例の中にレスポンス不良例が一部存在する。改善が乏しい場合、単純血漿交

換あるいは二重膜濾過法に変更する。筋特異的チロシンキナーゼ(MuSK)抗体陽性例では単純血漿交換あるいは二重膜濾過法を用いる。血液浄化療法は単独で行った場合、長期的な有効性は得られにくく<sup>18,19)</sup>、効果持続は一時的(1ヵ月未満)のことも少なくない<sup>19)</sup>。そのため、クリーゼにたいする緊急対処として位置づけられがちである。しかし、血液浄化療法と直後の強力な免疫治療を組み合わせることにより効果は持続する<sup>19)</sup>。Methylprednisolone 静脈内大量投与法を血液浄化療法直後に併用(500~1000mg/day 1~3日間)して行うのがよい(エビデンスIII)<sup>19)</sup>。血液浄化療法は繰り返し施行可能である点がメリットである。

血液浄化装置の改良、適切な抗凝固剤、前投薬剤の使用、併用注意薬の認知などにより、最近10年で、血圧低下などのトラブルはかなり減少した。高齢発症MG患者に対しても血液浄化療法は比較的 safely に施行出来る。クリーゼに対処する場合を除き、MGに対する血液浄化療法は併用療法と組み合わせると1~2回/週の頻度が良い。繰り返し治療をする際、methylprednisolone 静脈内大量投与併用は1~2回で良い。免疫吸着法であっても、TR-350<sup>®</sup>(旭化成クラレメディカル)を用いる場合、治療後低下した血漿フィブリノーゲン値が>100mg/dlに回復するのを確認しながら次回を行う。上下肢の拳上が出来ない例や、物が飲み込めず唾液が口腔内に貯留しているような重症例では、一旦、クリーゼに陥る可能性を念頭におき対処する。

## ④ 免疫グロブリン大量静注療法(エビデンスIb)<sup>20)</sup>

最近、MGに対する免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)の有効性を示すランダム化比較試験が報告された<sup>20)</sup>。IVIgの有効性は2週後、4週後と全く同程度に維持される<sup>20)</sup>。安全に、患者に負担を与えずに施行できる点で、今後、高齢発症MGの入院積極治療の軸として期待される(現在、治験中)。

## ⑤ Calcineurin inhibitors (CNI)

Cyclosporineとtacrolimusである。両者のターゲット分子はそれぞれ異なるが、calcineurin阻害という共通の機序でT細胞活性化転写因子の核内移行を阻止する。MGは基本的には抗原(AChR)特異的T細胞依存性の病態であり、CNIの有効性については多数の報告がある。ただし、MG患者の3割強がCNI治療におけるpoor-responderである<sup>8)</sup>。発症早期例ほどresponderである確率が高い<sup>8)</sup>。また、responderの発症年齢はpoor-responderよりも高い<sup>8)</sup>。胸腺摘除の有無、経口PSL投与量はCNIの有効性に全く影響しない<sup>8)</sup>。従って、高齢発症MGでは初期からのCNI使用がよい。CNIの効果はほとんどが6ヵ月以内、通常は1ヵ月程度あれば発

現するので、有効性を確認の上、長期投与を行うのが望ましい。

#### 1) Cyclosporine (CsA) (エビデンス Ib)<sup>21)</sup>

CsAのMG症状抑制効果は旧型製剤時代のランダム化比較試験で証明されているが、この試験では腎毒性による脱落が稀ではなく問題であった<sup>21)</sup>。しかし、現在のmicroemulsion製剤(CsA MEPC)では、旧型製剤に比し、吸収性、生物学的利用率が高いレベルで安定しているため、血中濃度をモニター(血中濃度トラフ値<200ng/ml、長期的には<100ng/mlが理想)しながら投与量を調節することにより、腎毒性は回避できる<sup>22)</sup>。CsA MEPCを5mg/kg/day(MG治療における高用量)で用いた場合、そのMG症状抑制効果は強く、効果発現は早い(投与1~2週)<sup>22)</sup>。しかし、血中濃度トラフ値が200ng/mlを超えることが稀ではなく(特に肥満患者)、クレアチニンの軽度上昇、高血圧の発生もまれではない<sup>22)</sup>。また、のぼせ感、歯肉充血・増生、多毛といった副作用もまれとはいえない。ただし、高用量使用も1~2ヵ月間程度であれば、以後の減量によりクレアチニン上昇、高血圧は改善する<sup>22)</sup>。高用量CsA MEPC治療は厳密なモニター下に行う場合にのみ推奨される<sup>22)</sup>。一般的には、高齢発症MG患者では安全性・安心感の点から、3mg/kg/dayで開始するのがよい<sup>23)</sup>。

CsAの大きな利点は耐糖能悪化作用がほとんど問題にならない点であり、この点で副腎皮質ステロイド薬や後述のtacrolimusに比し、高齢発症MG治療に適している<sup>23)</sup>。保険制度上の制約はあるが、CsA MEPC単独投与から開始し、不十分な場合、少量経口PSL(≤10mg)を加えてもよい。

#### 2) Tacrolimus (エビデンス Ib)

MG症状の改善作用は、CsA MEPCと同程度である<sup>8)</sup>。MGに対する投与量が制度上、低用量(3 mg/day)に固定されており、クレアチニン上昇例はほとんどない。血中濃度の頻回なチェックは不要な場合が多い。CsAでは、のぼせ感、歯肉、粘膜の充血などのため、服用困難感を訴える場合があるが、tacrolimusは自覚症状レベルのminorな副作用も少ないため使用しやすい。高齢発症MGでは胸腺摘除術を行わない場合が増えているが、制度上、胸腺非摘除MG患者にも適応が拡大された。ただし、高齢発症MG治療において、最大の問題点は耐糖能悪化作用である。既に、耐糖能異常や糖尿病を持つ高齢患者にtacrolimusを用いた場合、耐糖能のさらなる悪化は必発と考えてよい。定期的検査と、必要に応じ、糖尿病治療開始あるいは既治療強化を要する。

#### ⑥ 核酸合成阻害薬(プリン拮抗薬)

Azathioprine (エビデンス Ib)<sup>24)</sup>はランダム化比較試

験でステロイド減量ないし中止効果が証明されている<sup>24)</sup>。欧米では広く用いられ、MG治療薬としてポピュラーであるが、我が国では、保険未適応であるためか、使用頻度は高くない。50mg/dayで開始、増量、2~3mg/kgで用いる(100~200mg/day)。効果発現が遅い<sup>24)</sup>ため、MG症状が反応して改善していく実感は少なく、初期治療に単独で用いる薬剤ではない。高齢発症MGでCNIの効果不十分例では経口PSLと併用する。副作用として骨髄抑制に注意を要するが、実際の発生頻度は低い。

#### ⑦ コリンエステラーゼ阻害薬

対症療法である。有効性に個人差がある。pyridostigmine bromideを60~180mg/dayの範囲で用いる。服用タイミングは患者に任せてもよい。

#### d. まとめ

高齢発症MGに対しては、経口免疫治療薬(特に経口PSL)を少量にとどめる点に配慮が必要である。ただし、入院積極治療を、どの程度施行可能かは各施設の状況(入院対応や血液浄化療法がルーチン化されているかなど)にもよる。高齢発症MG治療の一つの方向性として理解いただきたい。

#### [註1]

(一般名)	(商品名)
azathioprine	イムラン
cyclosporine MEPC	ネオオラル
methylprednisolone	ソル・メドロール
prednisolone	プレドニン
pyridostigmine bromide	メスチノン
tacrolimus	プロGRAF

#### [註2]

エビデンスレベル

- Ia: 複数のランダム化比較試験のメタ分析によるエビデンス
- Ib: 少なくとも1つのランダム化比較試験によるエビデンス
- IIa: 少なくとも1つの良くデザインされた非ランダム化比較試験によるエビデンス
- IIb: 少なくとも1つの他のタイプの良くデザインされた準実験的研究によるエビデンス
- III: 良くデザインされた非実験的記述的研究(比較研究や相関研究、ケースコントロール研究など)によるエビデンス
- IV: 専門家委員会の報告や意見、あるいは権威者の臨床経験によるエビデンス

#### 文 献

- 1) Aarli JA: Myasthenia gravis in the elderly: Is it different? Ann NY Acad Sci 1132: 238-243, 2008
- 2) Aarli JA: Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. Arch Neurol 56: 25-27, 1999

- 3) Somnier FE : Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 65 : 928-930, 2005
- 4) Vincent A, Clover L, Buckley C et al : Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 1105-1108, 2003
- 5) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S et al : Antigen-specific T-cell activation in hyperplastic thymus in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 36 : 100-103, 2007
- 6) Konoeda F, Suzuki S, Utsugisawa K et al : Immunological and clinical aspects of older Japanese patients with myasthenia gravis. *Neurology* 70 (suppl 1) : A302, 2008
- 7) Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR : Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis : report of 116 patients. *Ann Neurol* 15 : 291-298, 1984
- 8) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N et al : Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 41 : 212-218, 2010
- 9) Richman DP, Agius MA : Treatment of autoimmune myasthenia gravis. *Neurology* 61 : 1652-1661, 2003
- 10) Romi F, Gilhus NE, Varhaug JE et al : Thymectomy and anti-muscle autoantibodies in late-onset myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 9 : 55-61, 2002
- 11) Gronseth GS, Barohn RJ : 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
- 12) Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America : Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al. Myasthenia gravis : recommendation for clinical research standards. *Neurology* 55 : 16-23, 2000
- 13) Slesak G, Melms A, Gerneth F et al : Late-onset myasthenia gravis. Follow-up of 113 patients diagnosed after age 60. *Ann N Y Acad Sci* 841 : 777-780, 1998
- 14) Schneider-Gold C, Gajdos P, Toyka KV et al : Corticosteroids for myasthenia gravis (Review). *Cochrane Database Syst Rev, The Cochrane Library* 2009, Issue 2
- 15) Truhan AP, Ahmed AR : Corticosteroids : a review with emphasis on complications of prolonged systemic therapy. *Ann Allergy* 62 : 375-391, 1989
- 16) Muscle Study Group : A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis. *Neurology* 71 : 394-399, 2008
- 17) Gajdos P, Chevret S, Toyka K : Plasma exchange for myasthenia gravis (Review). *Cochrane Database Syst Rev, The Cochrane Library* 2009, Issue 2
- 18) Newsom-Davis J, Wilson SG, Vincent A et al : Long-term effects of repeated plasma exchange in myasthenia gravis. *Lancet* 1 (8114) : 464-468, 1979
- 19) Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y et al : The effect of combined therapy with immunoabsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis. *Eur Neurol* 48 : 115-117, 2002
- 20) Zinman L, Ng E, Bril V : IV immunoglobulin in patients with myasthenia gravis : a randomized controlled trial. *Neurology* 68 : 837-841, 2007
- 21) Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT et al : Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *N Engl J Med* 316 : 719-724, 1987
- 22) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S et al : Monitoring treatment with cyclosporine microemulsion in myasthenia gravis. *Eur J Neurol* 15 : 598-604, 2008
- 23) 小西哲郎 : 重症筋無力症における cyclosporin の使用経験—特に耐糖能異常患者における使用について—。 *神経治療* 26 : 179-187, 2009
- 24) Palace J, Newsom-Davis J, Lecky B : A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis. *Myasthenia Gravis Study Group. Neurology* 50 : 1778-1783, 1998