

高齢発症重症筋無力症の標準的神経治療

本村 政勝*

要旨：重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は自己抗体の種類によって, 1) アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体陽性 MG, 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 抗体陽性 MG, そして, 3) 前記の抗体が検出されない double seronegative MG に分類される. 本邦では, MG 全体の約 80~85% が抗 AChR 抗体陽性で, 残りの 5~10% で抗 MuSK 抗体が検出される. 近年, 世界中で高齢発症 MG の頻度が増加しており, MG はもはや高齢者の病気であるともいわれている. 本邦の全国調査 2006 年では, 50 歳以上で発症した MG 患者が 1987 年の 20% から 42% に増加したことが証明された. それにともなって, 2010 年日本神経治療学会から, 高齢発症 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. その内容は, 高齢発症 MG 治療に関してのかぎ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, 高齢発症の MG の疫学的特徴, その臨床症状の特徴, さらに, 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などについて記述されている. その要旨は, 高齢発症の MG 患者では, 若年発症 MG と比較して, 眼筋型の比率が高かった. 治療では, 胸腺腫を合併しない高齢発症の MG 患者では, 若年発症 MG と比較して胸腺摘除の適応は少なく, 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なる.

(臨床神経 2011;51:576-582)

Key words：重症筋無力症, 高齢発症, 標準的神経治療, 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

はじめに

今日, 重症筋無力症 (myasthenia gravis, MG) は自己抗体の種類によって, 1) アセチルコリン受容体 (acetylcholine receptor, AChR) 抗体陽性 MG, 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (muscle-specific receptor tyrosine kinase, MuSK) 抗体陽性 MG, そして, 3) 前記の抗体が検出されない double seronegative MG に分類される. 本邦では, MG 全体の 80~85% が抗 AChR 抗体陽性で, 残りの 5~10% で抗 MuSK 抗体が検出される. Table 1 にそれぞれの臨床的特徴を示した. 近年, 世界中で高齢発症 MG の頻度が増加しており, MG はもはや高齢者の病気であるといわれている. 2010 年, 日本神経治療学会から, 高齢発症 MG の診断と治療の考え方を示す標準的治療指針 (日本神経治療学会標準的治療指針作成委員会代表: 糸山泰人) が公表された. その中身は, 高齢発症 MG 治療に関してのかぎ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, 高齢発症の MG の疫学的特徴, その臨床症状の特徴, さらに, 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などについて記述されている. 本校では, 高齢発症 MG の特徴と標準的治療についてわかりやすく概説した.

高齢者 MG の定義

近年, 50 歳以上で発症する MG 患者が増加していることを臨床の場で実感できる. 現在, もっとも汎用されている MG 分類は, 自己抗体の種類による分類 (Table 1) と臨床分類 (眼筋型, 全身型) などがある. これらの定義はわかりやすいが, 高齢発症の定義の根拠は曖昧である. そこで, 年齢や呼称の取り決めとして, 0 から 4 歳までを幼児発症 MG (infantile-onset MG), 5 歳から 9 歳までを小児発症 MG (childhood-onset MG), 10 歳から 49 歳までを若年発症 MG (early-onset MG), 50 歳から 64 歳までを高齢発症 MG (late-onset MG), 65 歳以降の発症を老年発症 MG (elderly-onset MG) と定義して, その後の検討をおこなった. 若年発症 MG と高齢発症 MG の境界である 50 歳という数値には何ら根拠は無いが, これまでの論文¹⁾²⁾とこれら的高齢発症の MG 患者の増加と治療を考慮して, 少し高めに設定したと考えている. 今後の解析からは, 50 歳という境界値の変更もありえると考えられる.

高齢発症 MG の疫学

MG 全国臨床疫学調査 2006 年の結果より, わが国における

*Corresponding author: 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科・神経内科 [〒852-8501 長崎市坂本町 1-7-1]
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科第一内科・神経内科
(受付日: 2011 年 5 月 30 日)

Table 1 抗 AChR 抗体陽性 MG と抗 MuSK 抗体陽性 MG の対比.

臨床像・免疫学的特徴	抗 AChR 抗体陽性 MG*	抗 MuSK 抗体陽性 MG**
頻度 (%)	80 ~ 85	5 ~ 10
男女比	1 : 2	1 : 3
臨床像	眼症状で発症し全身型へ	発症時より眼筋・球麻痺型
眼筋型の頻度 (%)	20 ~ 40	3
筋萎縮の頻度 (%)	10	26
クリーゼ合併率 (%)	10 ~ 20	33
抗コリンエステラーゼ薬	著効	不定
胸腺腫の合併率 (%)	20 ~ 30	0
自己抗体 IgG サブクラス	IgG1	IgG4
神経筋接合部病理	補体介在性破壊あり	補体介在性破壊なし

* : 臨床像は、本邦の全国疫学調査の結果を参考にした。

** : 本邦の抗 MuSK 抗体陽性患者 (70 例) とこれまでの報告を参考にした。

Table 2 Comparison of demographic features among three nationwide surveys.

	1973	1987	2006
Estimated number of patients	ND	6000	15,100
Prevalence rate (per 100,000)	1.35	5.1	11.8
Number of cases collected for the survey	1430	1538	3143
Male : female	1 : 2.1	1 : 1.85	1 : 1.7
Occurrence within families (%)	2.0	0.8	0.7
Ocular form (%)	ND	40.1	35.7
Concurrence of thymoma (%)	10.6	21.1	32.0
History of crisis (%)	16.0	14.8	13.3

ND = not determined.

Murai et al, 2011

MG 患者の概数は 15,100 人、有病率は 11.8/10 万と推定された³⁾⁴⁾。1987 年の調査時 (患者数 6,000 人、有病率 5.1)⁵⁾ と比較すると、2 倍以上に増加していた (Table 2)。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おこな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 (Fig. 1-A)。なかでも 65 歳以上発症の老年発症 MG が、1987 年には 7.3% (2005 年の人口に合わせて調整) を占めたが、これは 2006 年には 16.8% 増加していた (Fig. 1-B)。高齢発症 MG の増加の理由は明らかではないが、MG 発症の高齢化については国内外から報告があり^{6)~9)}、全国調査でもそれが裏付けられた。

本邦においては 5 歳未満の新生児~幼児期発症例 (infantile-onset MG) が多いことが特徴の一つであり、欧米との大きな違いである⁴⁾⁵⁾。したがって、本邦の MG は、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される。

高齢発症 MG の臨床・自己抗体

MG 全国臨床疫学調査 2006 年の結果より、若年発症、高齢

発症、そして、高齢発症の眼筋型の比率は、それぞれ、26.4%、38.1%、そして、37.3% であった。抗 AChR 抗体の陽性率は、それぞれ、70.6%、78.9%、89.2% と年齢とともに陽性率が増加していた (Table 3)。これらの事実は、Murai らの一般化加法モデルによってさらに明快に示された⁴⁾。眼筋型の頻度は、幼児期発症 MG で 80%、その後減少し 20 歳代で 20% と最低となり、高齢発症では徐々に増加し 50% に近づき、U 字型曲線を示した。抗 AChR 抗体の陽性率は、幼児期発症の 50% 前後で、加齢とともに陽性率が上がり、高齢発症患者では約 90% にいたっている。さらには、胸腺腫のピークは 50 歳で 50% とピークとなり、胸腺過形成のピークは 20~40 歳にあることが示された (Fig. 2)。

実際の臨床の場合では、若年発症と高齢発症の MG 症状の基本的な違いは無いようである。問題は、高齢にともなう身体的特徴や種々の合併症のために、MG 症状の評価が困難になることである。たとえば、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くらべて困難である。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ければ多い。さらには、認知症を合併しているばあいには、自覚症状の評価が非常に困難になる。

抗アセチルコリン受容体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¹⁰⁾があるが、否定的な見解もある¹¹⁾。本邦では、陽性率は、高齢発症の方が若年発症より高いという結果がえられた⁴⁾。一方、抗 MuSK 抗体陽性例は、数が少ないものの、幼児発症から老年発症までのすべての年齢で報告されている。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¹²⁾。これらの結果より、MG をうたがった際には、診断にもっとも有用な自己抗体の測定を優先的におこなうべきである。

高齢発症 MG の胸腺摘除術

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、発症からできるかぎり早期に胸腺摘除術 (胸

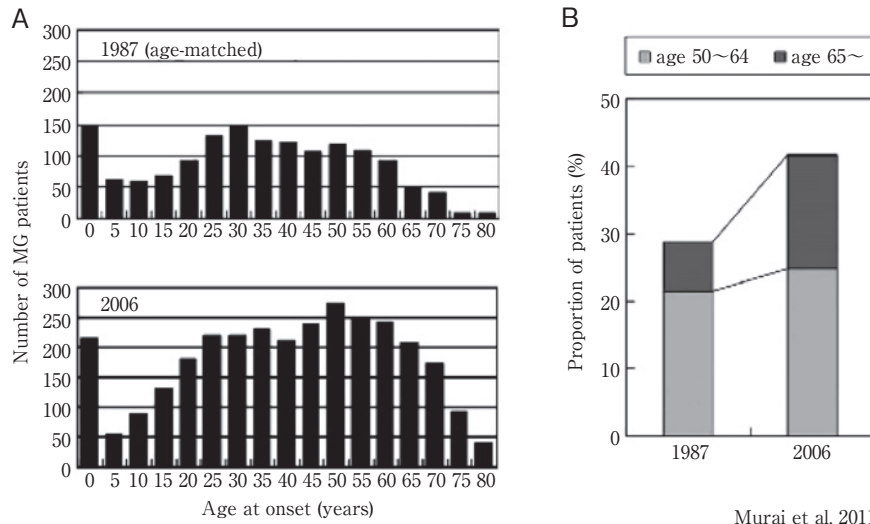


Fig. 1

Table 3 Clinical features of the five onset-age groups.

Onset-age group	Infantile-onset	Childhood-onset	Early-onset	Late-onset	Elderly-onset
Age at onset	0-4	5-9	10-49	50-64	65-
Patient number	214	54	1517	761	515
Male : femal	1 : 1.6	1 : 1.5	1 : 2.3	1 : 1.3	1 : 1.8
MG occurrence within families (%)	2.38	0	0.54	0.53	0.40
MGFA type I (%)	80.6	61.5	26.4	38.1	37.3
Positive edrophonium rest (%)	83.9	86.3	71.5	77.1	81.0
Positive decremental response (%)	20.3	36.4	49.2	48.4	51.8
Positive anti-AChR antibodies (%)	50.3	48.1	70.6	78.9	89.2
Concurrence of thymoma (%)	3.6	10.0	33.8	46.6	28.4
Hyperplasia in residual thymus (%)	16.1	21.1	46.6	30.4	21.7

Murai et al, 2011

摘)を行うべき」であった^{13)~16)}。ところが、Gronseth & Barohn¹⁷⁾のメタアナリシスと MuSK 抗体陽性 MG の発見¹⁸⁾が、この原則に疑問を投げ掛けた。Evidence-based medicine (EBM)では、胸腺腫非合併の全身型 MG に対する胸摘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¹⁹⁾²⁰⁾、胸摘の適応にはならない。MuSK 抗体測定ができなかった時には、重症の MuSK 抗体陽性症例はほとんど胸摘を受けていたが、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 の現状と標準的治療を提示する。

MG 臨床疫学調査 2006 の結果から³⁾⁴⁾、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 群で胸摘を受けた比率と、その病理像を解析した。その結果、胸腺腫合併群では、若年発症群および高齢発症群ともに、95% 以上胸摘を受けていた (Table 4)。一方、胸腺腫非合併群の胸摘率は若年発症群で

約 75%、高齢発症群で約 50% であった。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 5)。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、約半数は胸摘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、胸摘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。また、米国の MG 専門病院での 2000 年から 2005 年までのコホート研究で、治療法では、血漿交換は 70~80%、免疫グロブリン療法は 20~30%、そして、胸腺摘除の割合は 10% 以下という結果であった²¹⁾。

以下に胸摘の標準治療を示す。

①胸腺腫を合併するばあい：胸腺腫自体が絶対的手術適応であるので、全例が胸摘の適応となる。

②胸腺腫を合併していないばあい：患者に対する胸摘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。

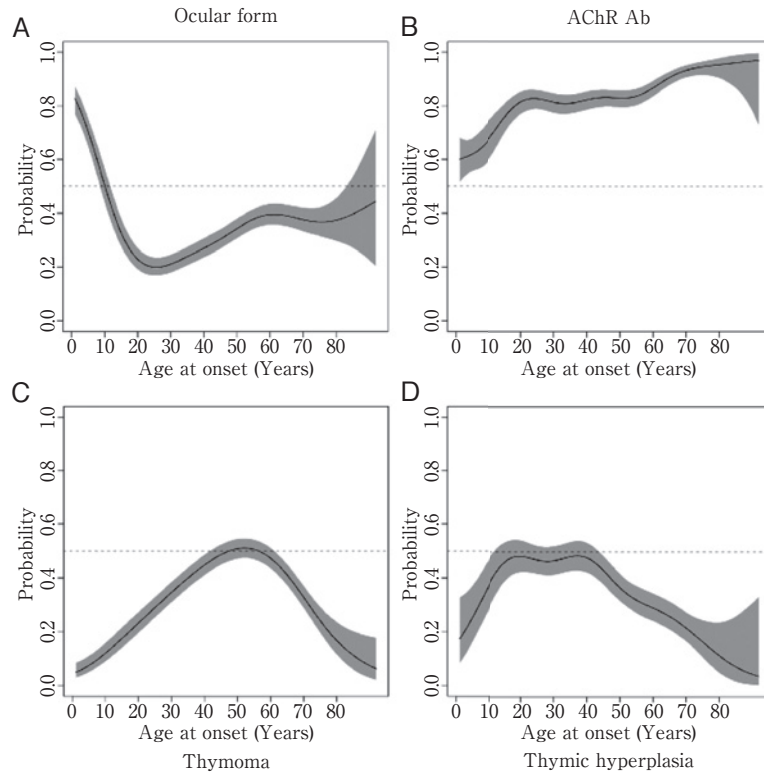


Fig. 2

Table 4

	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 52.11	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	1,049 75.85	327 23.64	1,376 100.00

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

1) 高齢発症・眼筋型 MG では，自然寛解の可能性もあり，胸摘は少なくとも発症初期にはおこなわない。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かぎり胸摘の適応を検討する。

2) 高齢発症・全身型の非胸腺腫 MG 症例に対する胸摘は絶対的適応では無い。とくに，MRI/CT 画像上胸腺異常が確

Table 5

	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 12.86	140 66.67	43 20.48	210 100.00

高齢発症 MG における胸腺病理の現状：若年発症および高齢発症で，胸腺腫非合併群の胸腺摘除術後の胸腺組織を示す。(MG 臨床疫学調査 2006 の結果から)

認されないばあい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，胸摘は第一選択にはならないとの考えもある。一般的に，以下の因子が胸摘を推奨する。

(ア) 画像検査で胸腺異常(脂肪のみでは無く，胸腺組織があるとうたがわれる)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¹⁹⁾²⁰⁾，胸摘の適応にはならない。

結論的には，「高齢発症 MG では，EMB や胸腺病理の立場から若年発症 MG より胸摘の適応を慎重にすべきである。」ということ強調したい。

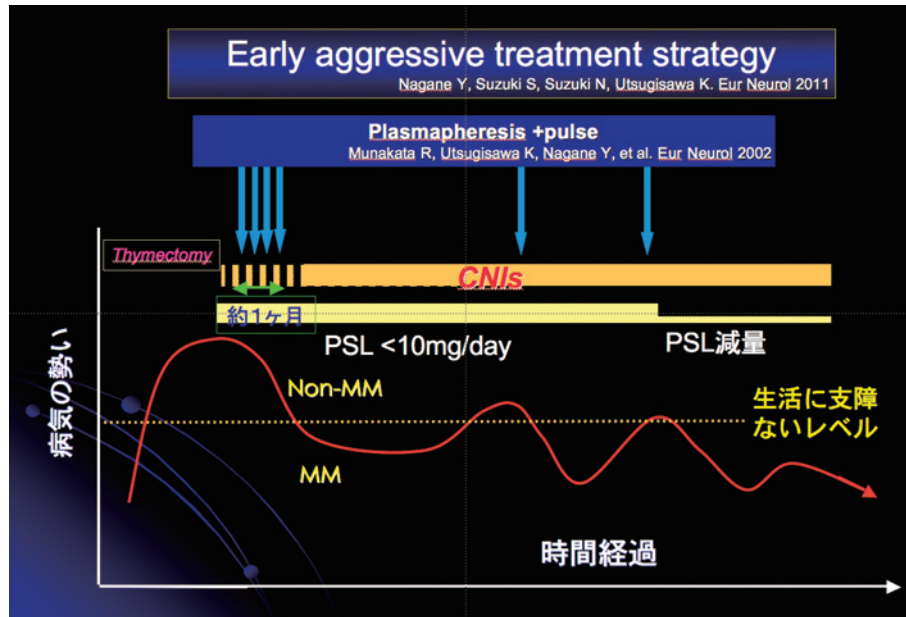


Fig. 3

高齢発症 MG の治療

(副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬など)

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。われわれの経験上、従来、おこなわれて来た「胸腺摘除術＋経口副腎皮質ステロイド漸増・漸減法」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ばあいが少なくない。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。本邦では、最近、槍沢らが臨床研究に基づき^{2)22)~25)}、以下 2 フェーズにわけて治療戦略(早期間欠強力治療と少量経口 PSL)を提唱している (Fig.3)。

①薬理的寛解導入を目指した積極的治療；入院でおこなう(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おこなう。また、経口免疫治療薬減量目的でおこなうばあいもある。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ばあい、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 静脈内大量投与方法である。ただし、methylprednisolone 静脈内大量投与方法は、MG 症状の一過性増悪(初期増悪)を多かれ少なかれともな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 静脈内大量投与方法の項参照)。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ばあいもある(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；外来でおこなう(以下、外来維持療法とする)。

薬理的寛解 (RP) 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よう、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、症状の再増悪をみたばあいは、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おこなう。入院不可能でやむをえず、経口免疫治療薬を増量したばあい、時期をみて入院積極治療後、薬剤を減量する。

重要な点は、高齢発症 MG に対しては、経口免疫治療薬(とくに経口 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。

以上の治療戦略は、高齢発症だけでなく、若年発症 MG 患者にも適応されるものとする。MG の基本戦略は、若年発症と同じように、MG 発症早期には、治癒・寛解を目指す治療として検討されるべきである。

胸腺摘除とステロイド治療

以前から、胸摘の前にステロイド治療をおこなうかどうかの是非をめぐって、喧々諤々の討論があった。結局の所、はっきりとしたエビデンスが無いためにその結論は出ていない。どちらかといえば、胸摘の前には、ステロイド治療を控えるべ

きであるという立場の方が強かった印象を持っている。その後、2000年に「胸摘の治療効果のエビデンスは明確では無いと結論された」と報告され¹⁷⁾、2007年には、誌上で「MGの胸腺摘除術の前にプレドニン投与は必要か？」のディベートがおこなわれた²⁶⁾²⁷⁾。最近では、まずはステロイドでMGの症状を改善させて、その後、安全に胸摘をおこなう施設が増えてきた。自験例であるが、進行性の外眼筋麻痺が主体の症例に胸摘を優先し、眼筋麻痺が後遺症として残った症例を経験した。その後は、高度の眼筋麻痺がある例ではステロイドパルス治療で眼筋麻痺を改善させ、その後、胸摘をおこなうべきであると考えている。依然として、MGの治療は各神経内科の施設でかなりことなっている。今後は、MG治療のさらなる標準化に向けて、エビデンスを生み出す治療研究が必要である。

謝辞：高齡発症MGの標準的神経治療は、1 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）、2 高齡発症MG—疫学的事項：村井弘之（飯塚病院神経内科）、3 高齡発症MG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）、4 高齡発症MGの治療—その1—（胸腺摘出術を中心に）：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）、5 高齡発症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）：檜沢公明（総合花巻病院神経内科）の分担で作成された。とくに、各分担者の色々な意見を取り入れ、御指導いただきました糸山泰人先生に深謝申し上げます。

文 献

- Somnier FE. Increasing incidence of late-onset anti-AChR antibody-seropositive myasthenia gravis. *Neurology* 2005; 65:928-930.
- Suzuki S, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. Clinical and immunological differences between early and late-onset myasthenia gravis in Japan. *J Neuroimmunol* 2011;230:148-152.
- 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 2008;11:227-231.
- Murai H, Yamashita N, Watanabe M, et al. Characteristics of myasthenia gravis according to onset-age: Japanese nationwide survey. *J Neurol Sci* 2011;305:97-102.
- 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. 1988. p. 227-245.
- 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* 2004;224:43-47.
- 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* 2005;44:572-577.
- 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* 2007;14:110-115.
- Vincent A, Clover L, Buckley C, et al. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:1105-1108.
- 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* 1983;58:357-370.
- Mantegazza R, Pareyson D, Baggi F. Anti AChR antibody: relevance to diagnosis and clinical aspects of myasthenia gravis. *Ital J Neurol Sci* 1988;9:141-145.
- Aarli JA. Late-onset myasthenia gravis: a changing scene. *Arch Neurol* 1999;56:25-27.
- Matsuzaki Y, Tomita M, Onitsuka T, et al. Influence of age on extended thymectomy as a treatment for myasthenia gravis. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 1998;4:192-195.
- Tsuchida M, Yamato Y, Souma T, et al. Efficacy and safety of extended thymectomy for elderly patients with myasthenia gravis. *Ann Thorac Surg* 1999;67:1563-1567.
- 内野 誠, 原 暁生, 笹本奈緒ら. 当科で経験した重症筋無力症 114 例の臨床解析 —老齡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 2000;17:355-359.
- Kawaguchi N, Kuwabara S, Nemoto Y, et al. Effects of thymectomy on late-onset myasthenia gravis without thymoma. *Clin Neurol Neurosurg* 2007;109:858-861.
- 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* 2000;55:7-15.
- 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* 2001;7:365-368.
- Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, et al. Thymus change in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 2005;64:536-538.
- Leite MI, Strobel P, Jones M, et al. Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 2005;57:444-448.
- Alskehlee A, Miles JD, Katirji B, et al. Incidence and mortality rates of myasthenia gravis and myasthenic crisis in US hospitals. *Neurology* 2009;72:1548-1554.
- Munakata R, Utsugisawa K, Nagane Y, et al. The effect of combined therapy with immunoadsorption and high-dose intravenous methylprednisolone on myasthenia gravis.

- Eur Neurol 2002;48:115-117.
- 23) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Early Aggressive Treatment Strategy against Myasthenia Gravis. Eur Neurol 2011;65:16-22.
- 24) Utsugisawa K, Nagane Y, Suzuki S, et al. Monitoring treatment with cyclosporine microemulsion in myasthenia gravis. Eur J Neurol 2008;15:598-604.
- 25) Nagane Y, Suzuki S, Suzuki N, et al. Factors associated with response to calcineurin inhibitors in myasthenia gravis. Muscle Nerve 2009;41:212-218.
- 26) 川口直樹, 根本有子, 服部孝道. デイベート MGの胸腺摘除術の前にプレドニン投与は必要か? 必要 (解説). Clinical Neuroscience 2007;25:1408.
- 27) 神田 隆. デイベート MGの胸腺摘除術の前にプレドニン投与は必要か? 必要ない (解説). Clinical Neuroscience 2007;25:1409.

Abstract

Standard treatment for late-onset myasthenia gravis in Japan

Masakatsu Motomura, M.D., Ph.D.

Department of Clinical Neuroscience and Neurology, Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki University

Myasthenia gravis (MG) is caused by the failure of neuromuscular transmission mediated by autoantibodies against acetylcholine receptors (AChR) and muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK). These seropositivity rates in AChR positive and MuSK positive MG in Japan are 80-85% and 5-10%, respectively. The incidence of late-onset MG has been increasing all over the world. A nationwide epidemiological survey in Japan also revealed that the rates of late-onset MG (onset after 50 years) had increased from 20% in 1987 to 42% in 2006. In 2010, a guideline for standard treatments in late-onset MG was published from Japanese Society of Neurological Therapeutics. Based on individual experiences and the limited evidence, epidemiological characteristics of MG onset age, clinical features, and the standard treatment for late-onset patients are included in it. In this guideline summary, the ocular form was more frequent in late-onset compared to early-onset group, the indication of thymectomy in late-onset MG is less than that of early-onset MG and the combination of corticosteroids and immunosuppressive agents are recommended in order to reduce doses of corticosteroids in late-onset MG.

(Clin Neurol 2011;51:576-582)

Key words: Myasthenia gravis (MG), late-onset MG, standard treatment, acetylcholine receptors (AChR), muscle-specific receptor tyrosine kinase (MuSK)
