

＜シンポジウム (2) —1—4＞重症筋無力症：臨床の問題点とその解決法

## 拡大胸腺摘除術の適応

吉川 弘明

(臨床神経 2012;52:1053-1055)

Key words : 重症筋無力症, 胸腺摘除術, 臨床試験

重症筋無力症 (MG) における胸腺摘除術の適応について考えるとき, MG 診療を巡る現状を再確認する必要がある. 診断的にはアセチルコリン受容体抗体 (AChR 抗体) 測定の普及と疾病の病態理解の向上にともない, MG の早期診断は多くの施設で可能になっている. また, ステロイド薬の初期大量療法の導入と免疫抑制薬 (カルシニューリン阻害薬) の併用は治療効果を改善している. 早期診断と効果的な治療法により, MG は難病が多く占める神経疾患の中でも治療効果が期待できる疾患となった. また, 胸腺摘除術が治療法として選択される患者数も減少しているという実態がある<sup>1)</sup>. すでにわれわれの現在の関心は, 胸腺摘除術を「する・しない」の二者択一ではなく, どのような症例に胸腺摘除術を考慮しなければならないのかという点に移っている. 胸腺摘除術に関してしばしば引用される文献として Blalock, A らの 1939 年の論文がある<sup>2)</sup>. 当時は evidence-based medicine (EBM) の概念が確立される前で, 症例の記述と文献考察にとどまるが, 詳細な記録は現代でも学ぶところがある. この論文は, 「全身型 MG に嚢胞をともなう胸腺良性腫瘍を合併した 21 歳女性」の症例報告であるが, あわせて既報の 54 例 (腫瘍例と非腫瘍例) のレビューをおこなっている. この中に, Schumacher and Roth (1913) の引用があり, この例が非腫瘍例に対するはじめての報告となる. 本例は重症の甲状腺機能亢進症と MG を合併した 19 歳女性で, 1911 年 3 月 6 日にチューリッヒにおいて Prof Sauerbruch が甲状腺部分切除と胸腺摘除術を施している. この論文の抄録が英文で 1913 年に出版されており, 多くの医師の目にとまったものと思われる. 一方, Lanska, D.J. は神経内科医にアンケート調査をして, MG における胸腺摘除術の適応に対する考え方を 1990 年に発表している<sup>3)</sup>. 当時の専門家の考え方が, 端的に示されており興味深い. これらの文献が示すところは, 以前から, MG 診療に携わる者にとって, 胸腺摘除術の有効性に関しては議論が多いところで, 一律的におこなわれていたわけではないということである. 一方, 胸腺腫に対する治療方針については, 可能なかぎり外科的摘除を優先することにおいて異論はない<sup>4)</sup>. しかし, 胸腺腫を持たない MG 患者に関する胸腺摘除術の安全性と有効性に関する見解としては, Gronseth G.S. らのメタアナリシスの提示した疑問に答える研究が未だ無いのが現状である<sup>5)</sup>. 彼らは, “myasthenia gravis” と “thymectomy” をキーワードとして

Medline database を 1966 年から 1988 年まで検索して 310 報の論文を抽出し, 21 のコホートを調査した 28 報の論文を選んで解析を加えた. そして, 最終的に「胸腺腫を合併しない MG に対して, 胸腺摘除術は寛解もしくは改善率を高めるオプションの 1 つである」と結論し, これまでの報告ではすべてに方法論的な不備があることを指摘している. そして, これらの問題を解決するには, 良くデザインされたランダム化比較試験の実施が必要であり, それまでは胸腺摘除術の有効性と安全性については, 十分なエビデンスを示せないと論文を結んでいる. 現在, 彼らの問題提起に答えるべく「胸腺腫非合併 MG に対する胸腺摘除術の有効性, 安全性を検討するランダム化比較試験 (MGTX study)」が国際プロジェクトとして進行中である<sup>6)</sup>. これは 16 カ国 66 施設における共同研究で, Oxford University の Dr. John Newsom-Davis を中心に 2000 年から立案され, 2005 年より National Institute Neurological Disorders and Stroke (NINDS) の研究費を受けて推進されている国際プロジェクトである. われわれはこのプロジェクトに 2004 年より参加している. この臨床研究では, 胸腺腫非合併 MG 患者 150 例を 2 群にランダム化し (Fig. 1), ステロイド療法に拡大胸腺摘除術を併用した群とステロイド単独療族群とで, ステロイド減量効果, QMG score の推移を検討するものである (Fig. 2). この臨床研究の解析を待って, 胸腺腫非合併 MG に対する胸腺摘除術の安全性と有効性に関するエビデンスが, ようやく示されることになる. このプロジェクト

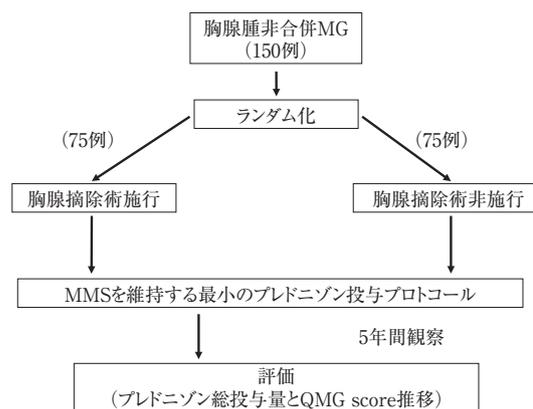


Fig. 1

	Stage 1: Confidence Interval Results for AUQMG		
Stage 2: Test of AUDTC H <sub>0</sub> : P = TX + P	QMG TX + P better than P	QMG TX + P comparable to P	QMG TX + P worse than P
Reject H <sub>0</sub> P pred dose greater	TX + P recommended	TX + P recommended	Inconclusive look at TSAE & TSAS
Fail to Reject doses similar	TX + P recommended	P recommended	P recommended
Reject H <sub>0</sub> TX + P pred dose greater	Inconclusive look at TSAE & TSAS	P recommended	P recommended

Fig. 2 Study Outcomes.

TX + P = ETTX plus prednisone P = prednisone alone

で採用されている胸腺摘除術の手法は、拡大胸腺摘除術である。その理由として、胸腺組織の分布は前縦隔に広く分布すること、手術の効果を確実にするため各施設における外科医の手術手技を統一する必要があることなどがあげられる。この臨床試験終了後、どのような症例に胸腺摘除術が必要なのかが明らかになる。そして、次に内視鏡的の手術と拡大胸腺摘除術との比較検討がなされることになる。このプロジェクトの意義は、胸腺腫非合併例 MG の拡大胸腺摘除術のエビデンスを問うことだけでなく、研究に参加している各国の臨床家・研究者が、標準的 MG 治療のプロトコルを議論したことにもある。観察期間は5年間で、エントリーは2012年11月まで、目標患者数の150人まで、2012年2月の時点であと31人となった。すべての症例の観察期間が終了するまでは、あと6年が必要である。この臨床研究の解析結果が判明したとき、胸腺腫を合併しないMGに対する胸腺摘除術の意義が明らかになると期待される。Lanskaによれば、かつて1963年と1980年にも胸腺摘除術の対照比較試験が検討されたが、様々な論争がまきおこり実現することは無かったという。われわれの偉大な先達である Dr. Newsom-Davis の最後のプロジェクトを、その遺志を継いで実現したいと願うものである。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

## 文 献

- 1) Alshekhlee 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.
- 2) 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* 1939;110: 544-561.
- 3) Lanska DJ. Indications for thymectomy in myasthenia gravis. *Neurology* 1990;40:1828-1829.
- 4) Baas P, Rhodius R. Thymoma update 2011. *Eur J Cancer* 2011;47 Suppl 3:S315-316.
- 5) 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.
- 6) Aban IB, Wolfe GI, Cutter GR, et al. The MGTX experience: challenges in planning and executing an international, multicenter clinical trial. *J Neuroimmunol* 2008;201-202:80-84.

**Abstract****Indication of extended thymectomy in patients with myasthenia gravis**

Hiroaki Yoshikawa

Health Service Center, Kanazawa University

Recently, the prognosis of myasthenia gravis (MG) has improved considerably because the commercial measurement of acetylcholine receptor (AChR) antibody has been introduced and early treatment with steroid at large quantities has been utilized. On the other hand, the efficacy and the safety of thymectomy for MG patients without thymoma are still controversial. A meta-analysis of thymectomy for MG patients without thymoma revealed an uncertain effect. Since 2005, a controlled randomized study for thymectomy in patients with MG has been in progress at 66 centers in 16 countries. This study compares the efficacy and safety of steroid combined with thymectomy versus those of steroid alone. The total number of study patients is 150. When patients are randomized into the group of steroid plus thymectomy, they receive extended trans-sternal thymectomy prior to receiving steroid. In both groups, patients receive oral steroid on alternate days. The dose of steroid increases relatively rapidly, and is then maintained at 1.5 mg/kg BW or 100 mg on alternate days. After 4 months, the maintained dose of steroid is decreased according to the protocol. This study, initially planned and conducted by Dr. John Newsom-Davis, should provide solid evidence on the efficacy and safety of extended trans-sternal thymectomy for MG without thymoma.

(Clin Neurol 2012;52:1053-1055)

**Key words:** myasthenia gravis, thymectomy, clinical trial

---