

＜教育講演ベーシック 09＞ MGの過去・現在・そして未来

MGの過去・現在・そして未来

村井 弘之¹⁾

要旨：重症筋無力症の最初の症例報告がなされてから約300年後、本疾患が抗AChR抗体により引き起こされる自己免疫疾患であることが明らかにされた。その後のMGに対する研究成果にはめざましいものがあり、抗MuSK抗体、抗Lrp4抗体が相次いで発見された。治療として胸腺摘除と抗コリンエステラーゼ薬の投与が広くおこなわれてきた。その後、血液浄化療法や経口ステロイドの大量・長期投与がおこなわれるようになり、MGの死亡率は著明に減少した。2000年以降、タクロリムス、シクロスポリン、免疫グロブリン静注療法が保険適応となり、MGの治療の選択肢が増えた。近年、長期にわたるステロイド投与の弊害も指摘されるようになったことから、QOLを重視した治療戦略を立てる必要がある。

(臨床神経 2014;54:947-949)

Key words：重症筋無力症，歴史，治療，ステロイド，生活の質

はじめに

重症筋無力症（MG）は神経筋疾患のなかでもっとも頻度の高い自己免疫疾患である。その病名が示すとおり、治療法の確立していなかった時代にはMGは致死率が高い疾患であったが、時代を経るにつれステロイド薬をはじめとする種々の治療選択肢が増え、死亡率は確実に減少した。しかし、寛解率は1940年ころと比較しても変化しておらず¹⁾、長期のステロイド薬の使用が生活の質（quality of life; QOL）を下げることが明らかにされてきた。本稿ではMGの歴史を俯瞰しながら、現在の状況、今後の治療のありかたについて述べる。

MGの過去

MGの歴史についてTable 1にまとめた²⁾。MGの最初の症例報告は1672年に書かれている。1895年にJollyがmyasthenia gravisという病名を提唱し、同時に反復刺激で漸減現象がみとめられることを発見した。1930年代から1950年代にかけて神経筋接合部に関する理解がすすみ、1960年代にこの疾患が運動終板の蛋白を標的とする抗体によって引き起こされることが判明した。1970年代にはそれがアセチルコリンレセプター（AChR）を標的とする抗体（抗AChR抗体）であることが証明され、動物への疾患移送、動物モデルの成立により、本症は自己免疫疾患として確立した。2001年には新たに抗筋特異的受容体型チロシンキナーゼ抗体（抗MuSK抗体）³⁾が、2011年には抗LDL受容体関連タンパク質4抗体（抗Lrp4抗体）⁴⁾が報告され、これら3種類が現時点では病原性のあるMGの自己抗体と考えられている。

MGの治療の歴史は、1913年のSauerbruchらの胸腺摘除術

に始まる。その後、1934年にWalkerがMGに対する抗コリンエステラーゼ薬の有効性を報告し、長いあいだこの二つが治療の主体であった。本疾患が自己免疫疾患であることが明らかになり、1970年代の後半ころよりステロイド薬が使用されるようになった。1980年代になるとステロイド薬を大量・長期に使用する方法がおこなわれるようになり、このスタイルが定着した。クリーゼなどの時には血液浄化療法も併用され、これらによりMGの死亡率は著明に低下した。しかし、同時に長期にわたるステロイド投与の弊害が問題となってきた。

MGの現在

臨床疫学的には、MGはもともと若年者に多い疾患であったが、近年高齢発症MGの増加が国内外で報告されている。2006年におこなわれた本邦のMG全国臨床疫学調査でも高齢発症MGの増加が顕著であることが報告された⁵⁾。また、5歳未満に発症のピークがあるというのも本邦の特徴のひとつである⁵⁾。

日常臨床に即したMGの分類法としてE-L-T分類がある。胸腺腫を有するMGを胸腺腫関連MG（thymoma-associated MG; TAMG）と分類し、胸腺腫非合併MGのうち、発症49歳以下を早期発症MG（early-onset MG; EOMG）、発症50歳以上を後期発症MG（late-onset MG; LOMG）、と分類するものである。本邦の成人MGではEOMG:LOMG:TAMGはおおむね4:3:2の比率である⁶⁾。クラスター分析をもちいた解析結果によると、EOMGとLOMGとの境界は45歳にした方がより臨床病態を反映していると思われる⁷⁾。

非胸腺腫例における胸腺摘除術の適応については議論があり、最近では第一選択の治療ではないという考え方がスタン

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院神経内科学〔〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1〕
(受付日：2014年5月24日)

Table 1 重症筋無力症に関する研究と治療の歴史.

1672 年	Willis が最初の症例報告
1895 年	Jolly が myasthenia gravis と命名, 反復刺激で漸減現象が出ることを証明
1913 年	Sauerbruch, 胸腺摘除の有効性を報告
1934 年	Walker, 抗コリンエステラーゼ剤の有効性を報告
1936 年	神経筋接合部におけるアセチルコリンの重要性
1952 年	微小終板電位の発見
1960 年	MG は運動終板の蛋白に対する抗体でおきる
1962 年	α -bungarotoxin が神経筋接合部に結合する
1964 年	MG では微小終板電位が減少する
1971 年	α -bungarotoxin がシビレエイの AChR に結合
1973 年	MG では α -bungarotoxin 結合部位が減少
1973 年	AChR で免疫することで実験的 MG の作製に成功
1975 年	患者 IgG により passive transfer 成功
1980 年頃	ステロイド大量療法がおこなわれはじめる
2000 年	タクロリムスが保険適応となる (胸腺摘除術後・ステロイド抵抗性の MG)
2001 年	MG の新しい抗体: 抗 MuSK 抗体の発見
2006 年	シクロスポリンが保険適応となる (胸腺摘除術後・ステロイド抵抗性の MG)
2009 年	タクロリムスの適応拡大 (重症筋無力症すべてに適応)
2011 年	MG の新しい抗体: 抗 Lrp4 抗体の発見
2011 年	免疫グロブリンが保険適応となる

ダートになってきている。現在国際的な臨床試験が進行中であり、その結果が待たれる。2000 年以降には、タクロリムス、シクロスポリンなどの免疫抑制薬が保険適応となり、治療の幅が広がった。近年免疫グロブリン大量静注療法も認可され、治療効果は血液浄化療法と比較しても遜色ないとされた⁸⁾。

ステロイド投与量は MG 患者の QOL にも影響をおよぼすこと⁹⁾や、また高用量のステロイドがその後の良好な転帰を保証するものではないこと¹⁰⁾が相次いで明らかとなってきた。このため、ステロイド不応例については、早期から免疫抑制薬の投与や血液浄化療法、免疫グロブリン大量静注などを併用することにより、経口ステロイドの投与をできるだけ少量でおこなうことがのぞましいと考えられるようになりつつある。

MG の未来

MG の約 8 割を占める抗 AChR 抗体陽性 MG 以外にも、抗 MuSK 抗体、抗 Lrp4 抗体といった第二、第三の病原性自己抗体が発見され、現在その特徴が解析されつつある。とくに、抗 Lrp4 抗体陽性 MG はまだ報告症例が少なく、その臨床的特徴の把握が急がれる。また、今後も未知の病原性抗体が発

見され、MG の heterogeneity がますます広がっていくことが予想される。

高かった MG の致死率を著明に低下させた高用量ステロイド療法の功績は確かに大きい。しかし、1940 年頃と比較して寛解率はほとんど変化していないこと¹⁾や、治療後状態で日常生活に支障がないレベル (Minimal manifestations; MM) にある患者の割合は約半数に過ぎないことを念頭に置かねばならない。また、これまではあまり考慮されてこられなかった QOL の概念を今後は治療に取り入れることが重要となろう。治療の選択肢がひろがった現在、これらの治療法の組み合わせやタイミング、あるいは投与量などを考え直すことで QOL が最良になるように工夫していくことが必要である。

今後期待される MG の新たな治療薬としては、補体をブロックするエクリズマブ、B 細胞をターゲットとしたリツキシマブ、T 細胞をターゲットとしたアバタセプト、抗 IL-6 作用をもつトシリズマブなどが考えられる。一部の薬剤ではすでに臨床試験がおこなわれており、成果が期待される。

※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

- Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2008;37:141-149.
- Vincent A. Unravelling the pathogenesis of myasthenia gravis. *Nat Rev Immunol* 2002;2:797-804.
- 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. *Nat Med* 2001;7:365-368.
- Higuchi O, Hamuro J, Motomura M, et al. Autoantibodies to low-density lipoprotein receptor-related protein 4 in myasthenia gravis. *Ann Neurol* 2011;69:418-422.
- 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.
- Murai H, Masuda M, Utsugisawa K, et al. Clinical features and treatment status of adult myasthenia gravis in Japan. *Clin Exp Neuroimmunol* 2014;5:84-91.
- Akaishi T, Yamaguchi T, Suzuki Y, et al. Insights into the classification of myasthenia gravis. *PLoS One* 2014;9:e106757.
- Barth D, Nabavi NM, Ng E, et al. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology* 2011;76:2017-2023.
- Utsugisawa K, Suzuki S, Nagane Y, et al. Health-related quality of life and treatment targets in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014;50:493-500.
- Imai T, Suzuki S, Tsuda E, et al. Oral corticosteroid therapy and present disease status in myasthenia gravis. *Muscle Nerve* 2014;Epub ahead of print.

Abstract**Myasthenia gravis: Past, present and future**Hiroyuki Murai, M.D., Ph.D.¹⁾¹⁾Department of Neurology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University

Myasthenia gravis (MG) was first described in 17th century. It was after 1960s, when it became clear that MG was an autoimmune disease targeting AChR. Recently, anti-MuSK and anti-Lrp4 antibodies were found as novel antibodies in MG. In 1980s, in addition to cholinesterase inhibitors, high-dose corticosteroid treatment was introduced. This dramatically reduced the mortality rate of MG, but now we recognized that side effects of steroid have influenced patients significantly, and that high dose of steroid correlate with poor QOL. Since we have more means to treat MG at present, and also in the future, we should shift to the strategy in which steroid dose is kept low.

(Clin Neurol 2014;54:947-949)

Key words: myasthenia gravis, history, treatment, steroid, quality of life
