

# I. 総論

## Clinical Question 1-1 1. 疾患概念・臨床的特徴

### MG の病因は何か

#### 回答

- 重症筋無力症 (myasthenia gravis : MG) は、神経筋接合部のシナプス後膜上にあるいくつかの標的抗原に対する自己抗体の作用により、神経筋接合部の刺激伝達が障害されて生じる自己免疫疾患である。
- 2012年現在、病因としてその病原性が認められている自己抗体には、アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体と筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体の2つがある。

#### 背景・目的

神経筋接合部は血液神経関門の保護がなく、自己抗体依存性神経疾患が生じやすい特徴を持つ。重症筋無力症 (MG) は、神経筋接合部の疾患のなかで最も頻度が高い。わが国の MG 全体の約 80~85% が AChR 抗体陽性で、数% が MuSK 抗体陽性である<sup>1)</sup>。残りの数% から十数% は、いわゆる、double seronegative MG (DS-MG) と分類され、眼筋型のように検出感度以下の AChR 抗体が推定されるもの<sup>2)</sup>、あるいは、未知の自己抗体により発症するものが含まれている。2011年にわが国から報告された LDL 受容体関連蛋白質 4 (LDL receptor-related protein 4 : Lrp4) に対する自己抗体は AChR、MuSK に対する自己抗体に続く第3番目の MG 病原性自己抗体として国際的に注目されている<sup>3)</sup>。他にも MG と関連する抗体として、titin, ryanodine receptor, Kv1.4 などの横紋筋標的抗原に対する自己抗体が報告されている<sup>4)</sup>。これらの横紋筋標的抗原は、胸腺腫の有無や心筋炎の合併について有益な情報を提供する<sup>5,6)</sup>。以下に、MG の診断に有用な自己抗体を紹介する。

#### 解説・エビデンス

##### 1) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体について

Lindstrom ら<sup>7)</sup> による AChR 抗体測定法の開発以来、AChR 抗体が AChR に作用する機序としては、①アセチルコリンと AChR との結合を阻害する抗体 (ブロッキング抗体)、②自己抗体と AChR の結合に伴う AChR の崩壊促進による寿命短縮、③補体介在性による運動終板破壊、の3つが推測されてきた。現在では、IgG 抗体サブクラス 1 が主体である AChR 抗体は、③の機序によって運動終板が破壊され、AChR の数が減少することが主たる病態機序であると考えられている。最近、分子レベルと臨床の研究から、AChR $\alpha$ 1 サブユニットの細胞外領域の 67~76 領域を含む N 末端部が主要免疫原性領域 (main immunogenic region : MIR) であるという説が証明されつつある<sup>8,9)</sup>。一方、MG 発症時の胸腺異常より、AChR 抗体産生に胸腺が強く関与していることが示されてきた。

## 2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) について

Hoch ら<sup>10)</sup> による MuSK 抗体の発見以来、多くの臨床研究がなされ、MuSK 抗体陽性 MG の臨床的特徴はほぼ解明された。MuSK 抗体のサブクラスは IgG4 が主体で補体介在性運動終板破壊がほとんどない神経筋接合部病理像が報告されている<sup>11)</sup>。その後、一過性新生児 MG の報告や実験的動物モデルの研究により、MuSK 抗体の病原性が証明されつつある<sup>12,13)</sup>。その病態機序は、agrin/Lrp4/MuSK のシグナルの障害が主であると推測されてきた<sup>14)</sup>。しかしながら、最近、MuSK 抗体はコラーゲン Q と MuSK の結合を阻害し、その結果、神経筋接合部の維持が妨げられることが発症に関与するのではないかとする報告もある<sup>15)</sup>。さらには、動物モデルで後シナプス (筋線維細胞膜側) の障害に加え、前シナプス (神経終末側) の障害を伴うとする報告<sup>16,17)</sup> があり、前シナプスの障害の機序に MuSK がかわりうる筋から神経への retrogenic signaling cascade として Lrp4 や Wnt (Lrp4 を co-receptor とする)-MuSK-Ig4 domain (CRD) が示唆されており、その神経終末側の標的にはシナプス小胞や active zone 蛋白が推測されている<sup>18)</sup>。以上より、MuSK 抗体の病態機序は多様にして複雑である。

## 3) LDL 受容体関連蛋白質 4 (Lrp4) 抗体について

MuSK と複合体をなす Lrp4 に対する自己抗体は、第3番目の MG 病原性自己抗体の有力な候補である。2011 年に Lrp4 の細胞外領域に対する自己抗体が一部の MG 患者血清中に存在することがわが国から報告された<sup>3)</sup>。その後、追試がなされ、ドイツ<sup>19)</sup> と米国<sup>20)</sup> からも同様な報告がなされた。この Lrp4 抗体は神経終末から分泌される agrin の Lrp4 への結合を阻害することが証明されており、病態機序として agrin/Lrp4/MuSK のシグナルの障害が強く示唆される<sup>3)</sup>。さらには、筋から神経への retrogenic signal に Lrp4 単独がかわりうるため、この抗体が MG において神経終末機能障害を引き起こしているかどうか、今後注目される<sup>21)</sup>。今後は、多数例での臨床的検討と免疫動物モデルの作製による病態機序の解明が期待される。

## 文献

- 1) 本村政勝. 自己免疫性神経筋接合部疾患の病態と治療. 臨床神経学. 2011; 51: 872-876.
- 2) Jacob S, Viegas S, Leite MI, et al. Presence and pathogenic relevance of antibodies to clustered acetylcholine receptor in ocular and generalized myasthenia gravis. Arch Neurol. 2012; 69: 994-1001.
- 3) 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.
- 4) Romi F, Skeie GO, Gilhus NE, et al. Striational antibodies in myasthenia gravis: reactivity and possible clinical significance. Arch Neurol. 2005; 62: 442-446.
- 5) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. Autoimmunity. 2010; 43: 413-427.
- 6) Suzuki S, Baba A, Kaida K, et al. Cardiac involvements in myasthenia gravis associated with anti-Kv1.4 antibodies. Eur J Neurol. 2013; doi: 10.1111/ene.12234.
- 7) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, et al. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis: prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. Neurology. 1976; 26: 1054-1059.
- 8) Luo J, Taylor P, Losen M, et al. Main immunogenic region structure promotes binding of conformation-dependent myasthenia gravis autoantibodies, nicotinic acetylcholine receptor conformation maturation, and agonist sensitivity. J Neurosci. 2009; 29: 13898-13908.
- 9) Masuda T, Motomura M, Utsugisawa K, et al. Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2012; 83: 935-940.
- 10) 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.
- 11) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, et al. Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol.* 2005; **57**: 289–293.
  - 12) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, et al. Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest.* 2006; **116**: 1016–1024.
  - 13) Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, et al. Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol.* 2008; **63**: 782–789.
  - 14) Viegas S, Jacobson L, Waters P, et al. Passive and active immunization models of MuSK-Ab positive myasthenia: electrophysiological evidence for pre and postsynaptic defects. *Exp Neurol.* 2012; **234**: 506–512.
  - 15) Zong Y, Zhang B, Gu S, et al. Structural basis of agrin-LRP4-MuSK signaling. *Genes Dev.* 2012; **26**: 247–258.
  - 16) Kawakami Y, Ito M, Hirayama M, et al. Anti-MuSK autoantibodies block binding of collagen Q to MuSK. *Neurology.* 2011; **77**: 1819–1826.
  - 17) Mori S, Kishi M, Kubo S, et al. 3,4-Diaminopyridine improves neuromuscular transmission in a MuSK antibody-induced mouse model of myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2012; **245**: 75–78.
  - 18) Takamori M, Nakamura T, Motomura M. Antibodies against Wnt receptor of muscle-specific tyrosine kinase in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol.* 2013; **254**: 183–186.
  - 19) Pevzner A, Schoser B, Peters K, et al. Anti-LRP4 autoantibodies in AChR- and MuSK-antibody-negative myasthenia gravis. *J Neurol.* 2012; **259**: 427–435.
  - 20) Zhang B, Tzartos JS, Belimezi M, et al. Autoantibodies to lipoprotein-related protein 4 in patients with double-seronegative myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2012; **69**: 445–451.
  - 21) Yumoto N, Kim N, Burden SJ. Lrp4 is a retrograde signal for presynaptic differentiation at neuromuscular synapses. *Nature.* 2012; **489**: 438–442.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 8 日)

((("myasthenia"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012) AND ("musk"[MeSH])

検索結果 293 件

((("myasthenia"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012) AND ("lrp4"[MeSH])

検索結果 17 件

## MG はどのような症状を呈するか

## 回答

- MG の骨格筋は、筋収縮を続けると筋力が低下し、休息によって回復する。
- MG 患者は、骨格筋症状の日内変動を訴える。
- 初発症状として、最も頻度が高いのは眼瞼下垂や複視などの眼症状であり、四肢筋力低下、球症状、顔面筋力低下、呼吸困難なども呈する。
- 一部には、球症状や呼吸困難で初発する症例やこれらが主症状の症例がある。
- 後期発症 MG の症状は、加齢変化や合併症に起因する症状との鑑別に注意を要する。
- 病原性自己抗体の種類によって、筋力低下の程度や分布、筋萎縮の生じやすさに差異がある。

## 背景・目的

「本症の臨床症状の特徴は、運動の反復、持続に伴い骨格筋の筋力が低下し(易疲労性)、これが休息により改善すること、夕方に症状が悪化すること(日内変動)、日によって症状が変動すること(日差変動)である。初発症状としては眼瞼下垂や眼球運動障害による複視などの眼症状が多い」これは2003年に日本神経治療学会と日本神経免疫学会によって作成されたMGの治療ガイドラインに記載されたMGの臨床的特徴である<sup>1)</sup>。簡潔にMGの骨格筋症状の特徴をよく表しているが(「非運動症状(non-motor symptoms)」に関してはCQ 1-3参照)、その後、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の合同で行われた全国臨床疫学調査によって後期発症の増加が証明され、新たに発症年齢による臨床症状の特徴が明らかになってきた<sup>2)</sup>。さらに、アセチルコリン受容体(AChR)抗体以外の病原性自己抗体、特に筋特異的受容体型チロシンキナーゼ(MuSK)抗体<sup>3)</sup>による臨床症状の特徴が明らかになり、発症年齢や病原性自己抗体などの違いによる臨床症状の特徴を把握しておくことが臨床上で重要になっている。

## 解説・エビデンス

MGの最も特徴的な症状は骨格筋の易疲労性を伴う筋力低下である。筋力は運動を繰り返すことによって低下し、休息によって回復する<sup>4)</sup>。眼症状が最も頻度の高い症状であり、わが国の統計では初発症状の71.9%が眼瞼下垂、47.3%が複視である<sup>2)</sup>。診断時には眼瞼下垂が81.9%に、複視が59.1%にみられるが、診断時に眼筋型MGであった症例の約20%が経過中に全身型に移行する<sup>2)</sup>。

眼症状に次いで頻度の高い罹患筋は四肢の骨格筋で<sup>5-7)</sup>、2006年の統計では初発時の23.1%、診断時の44.1%に頸部四肢筋力低下を認めると報告されている<sup>2)</sup>。さらに、構音障害、嚥下障

害、咀嚼障害などの球症状(初発時 14.9%, 診断時 27.6%), 顔面筋力低下(初発時 5.3%, 診断時 13.9%)や呼吸困難(初発時 2.3%, 診断時 4.9%)の順に罹患頻度が低下する<sup>2)</sup>。しかしながら、球症状や頸部筋力低下あるいは呼吸障害が他の MG 症状に先行する症例や、それらが唯一の MG 症状である症例が存在するため、眼症状や四肢筋力低下以外の限局性の筋疲労や筋力低下であっても MG を否定できない。

2006 年の MG 全国疫学調査結果から発症年齢による臨床症状の違いが明らかとなった<sup>2)</sup>。眼筋型 MG の割合は 0~4 歳発症の 80.7% が最も高く、5~9 歳発症で 61.5%, 10~49 歳で 26.2% と発症年齢が上がるるとともに低下するが、50 歳以上になると再び 37.7% と増加する。65 歳以上の高齢者では、眼瞼皮膚が弛んで眼裂が狭小化するため眼瞼下垂が見逃されやすい。球症状を脳血管障害などの合併症に起因する症状であると誤認される、など MG 診断時に高齢者特有の注意点がある。

AChR 抗体以外の病原性自己抗体によって、それぞれ特徴的な臨床症状を呈することも示唆されている。MuSK 抗体陽性 MG は、顔面や頸部の筋力低下、球症状が MG 症状の中核をなし、クリーゼになりやすいと報告されている<sup>8)</sup>。さらに、MuSK 抗体陽性 MG には、特異的な顔面筋、舌筋、咬筋、側頭筋あるいは頸部筋の筋萎縮を呈する一群があり、罹患筋には個々の筋線維の萎縮や消失といった筋原性変化がみられると報告されている<sup>9,10)</sup>。ryanodine receptor 抗体陽性 MG には、眼症状のほか球症状と頸部筋力低下の発症率が高いと報告されている<sup>11)</sup>。

## 文献

- 1) 日本神経治療学会, 日本神経免疫学会(編). 重症筋無力症(Myasthenia gravis: MG)の治療ガイドライン 2004
- 2) 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.
- 3) 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.
- 4) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994; **330**: 1797-1810.
- 5) Grob D, Arsura EL, Brunner NG, et al. The course of myasthenia gravis and therapies affecting outcome. *Ann N Y Acad Sci.* 1987; **505**: 472-499.
- 6) Oosterhuis HJ. The natural course of myasthenia gravis: a long term follow up study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1989; **52**: 1121-1127.
- 7) Beekman R, Kuks J, Oosterhuis H. Myasthenia gravis: diagnosis and follow-up of 100 consecutive patients. *J Neurol.* 1997; **244**: 112-118.
- 8) Sanders DB, El-Salem, Massey JM, et al. Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology.* 2003; **60**: 1978-1980.
- 9) Farrugia ME, Robson MD, Clover L, et al. MRI and clinical studies of facial and bulbar muscle involvement in MuSK antibody-associated myasthenia gravis. *Brain.* 2006; **129** (Pt 6): 1481-1492.
- 10) Farrugia ME, Kennett RP, Hilton-Jones D, et al. Quantitative EMG of facial muscles in myasthenia patients with MuSK antibodies. *Clin Neurophysiol.* 2007; **118**: 269-277.
- 11) Romi F, Aarli JA, Gilhus NE. Myasthenia gravis patients with ryanodine receptor antibodies have distinctive clinical features. *Eur J Neurol.* 2007; **14**: 617-620.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 3 月 5 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("signs and symptoms"[Majr]) Limits: Human, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 245 件

医中誌 (検索 2012 年 3 月 5 日)

((重症筋無力症/MTH) AND (徴候と症状/TH OR 徴候と症状/AL)) AND (PT=会議録除く)

検索結果 99 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。

## Clinical Question 1-3 1. 疾患概念・臨床的特徴

### 運動症状以外に注意すべき症状や合併疾患は

#### 推奨

- ① MG には従来考えられていた以上に多彩な臨床症状が随伴し、MG 特有の症状に対して、「非運動症状」(non-motor symptoms)と呼ぶことができる(グレード C1)。
- ② 胸腺腫関連 MG では胸腺腫由来の T 細胞機能異常が原因となる疾患や症状が合併する場合がある。赤芽球癆、円形脱毛、低  $\gamma$ グロブリン血症、心筋炎、味覚障害など多臓器にわたり、患者 QOL を阻害する症状から生命予後に関連した重篤な非運動症状が含まれる(グレード C1)。

#### 背景・目的

MG は神経筋接合部における AChR 抗体あるいは MuSK 抗体が原因となり、外眼筋や全身の骨格筋の易疲労性や筋力低下を引き起こす臓器特異的な自己免疫疾患である。MG には他の自己免疫疾患が合併することはよく知られているものの、共通の免疫異常に関しては不明な点が多く、また従来考えられていた以上に多彩な臨床症状が随伴する。このような臨床像は MG 特有の運動症状に対して、「非運動症状」(non-motor symptoms)と呼ぶことができる。非運動症状は MG に合併する他の自己免疫疾患、MG と共通の自己免疫が関連する症状、非免疫学的機序による症状に分類できる。

#### 解説・エビデンス

自己免疫疾患の合併は MG 全体の 8~15%程度に認められ、合併疾患としては Basedow 病や橋本病などの甲状腺疾患、関節リウマチや全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病が高頻度である<sup>1)</sup>。胸腺腫関連 MG では胸腺腫由来の T 細胞機能異常が原因となる自己免疫疾患が合併する場合があり、赤芽球癆 (pure red cell aplasia : PRCA) や円形脱毛がよく知られている<sup>2,3)</sup>。PRCA は胸腺腫関連 MG の 5%程度に認められ、貧血による息切れや易疲労感は MG の症状に似ているため、診断が遅れる可能性がある。また、円形脱毛は胸腺腫関連 MG の 10~15%程度に認められ<sup>4)</sup>、頭髮喪失という外見、精神面のダメージは大きい。いずれも MG の活動度と一致しない場合もあり、胸腺腫摘出後に発症する場合がある。これらの疾患は胸腺腫由来の CD8 陽性の細胞障害性 T 細胞が原因と推測され、主に液性免疫を介する MG とは異なる病態である。

胸腺腫に伴う低  $\gamma$ グロブリン血症は別名、Good 症候群として知られており後天性の免疫不全に含まれ、胸腺腫関連 MG の 1~2%程度に認められる<sup>5)</sup>。重篤な日和見感染症を繰り返すため、長期的に免疫療法が必要な MG の治療では、特に注意すべき合併症である。

MG における心臓病変は古くから注目されてきたが、心電図異常や心機能障害が MG 患者で

実際に高頻度か否かは一定の見解は得られていない。しかし、胸腺腫関連 MG の 1~2% 程度に重篤な心筋炎が合併することが指摘されており、いわゆる“Herzmyasthenie”として報告されてきた<sup>6)</sup>。抗横紋筋抗体、特に電位依存性カリウムチャンネル Kv1.4 に対する自己抗体は MG の心筋炎に深く関与している可能性がある<sup>7)</sup>。胸腺腫関連 MG 患者では致死的な不整脈が認められる場合があり、突然死のリスクを減らすためにも心臓病変に対する注意が必要である。

また、胸腺腫関連 MG の 10% 程度に味覚障害を認める場合がある<sup>8)</sup>。特に甘味が選択的に障害され、MG の活動度と一致し免疫療法とともに改善する。胸腺腫再発と同時に味覚障害が再燃する場合もある。味覚障害の機序は不明であるが、胸腺腫に伴う免疫異常が原因と推測される。ただし MG の味覚障害は cholinergic transmission の障害による嗅覚障害を反映した結果とも推測されている<sup>9)</sup>。味覚障害は生命予後には影響しないものの、QOL を障害する症状であり、これまでほとんど認識されてこなかった非運動症状である。

#### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

実地臨床においては MG に特有の運動症状だけではなく、多彩な非運動症状が認められることを認識しその対応策を考える必要がある。特に胸腺腫関連 MG では胸腺腫由来の T 細胞機能異常が原因となる多彩な非運動症状が出現する点に注意が必要である<sup>10)</sup>。

## 文献

- 1) Drachman DB. Myasthenia gravis. *N Engl J Med.* 1994; **330**: 1797-1810.
- 2) Evoli A, Minicuci GM, Vitaliani R, et al. Paraneoplastic diseases associated with thymoma. *J Neurol.* 2007; **254**: 756-762.
- 3) Marx A, Willcox N, Leite MI, et al. Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis. *Autoimmunity.* 2010; **43**: 413-427.
- 4) Kubota A, Komiyama A, Hasegawa O. Myasthenia gravis and alopecia areata. *Neurology.* 1997; **48**: 774-775.
- 5) Kelesidis T, Yang O. Good's syndrome remains a mystery after 55 years: a systematic review of the scientific evidence. *Clin Immunol.* 2010; **135**: 347-363.
- 6) Aarli JA. Herzmyasthenie: myasthenia of the heart. *Arch Neurol.* 2009; **66**: 1322-1323.
- 7) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol.* 2009; **66**: 1334-1338.
- 8) Kabasawa C, Shimizu Y, Suzuki S, et al. Taste disorders in myasthenia gravis: a multicenter cooperative study. *Eur J Neurol.* 2013; **20**: 205-207.
- 9) Leon-Sarmiento, Bayona EA, Bayona-Prieto J et al. Profound olfactory dysfunction in myasthenia gravis. *PLoS ONE* 2012; **7**: e45544.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Suzuki N. Overlooked non-motor symptoms in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2013; **84**: 989-994.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis/complications"[Majr: NoExp]) NOT ("Muscular Diseases"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 683 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く CK=ヒト SH=合併症) NOT (骨格筋/TH)

検索結果 188 件

重要な文献をハンドサーチで追加した

## Clinical Question 2-1

## 2. 診断・評価

## MGの診断・評価はどのように行うか

## 回答

- MGの診断基準の改訂案を提示した.
- MG症状のクラス分類にはMGFA分類を用いる.
- MGの重症度を定量的に評価するためにMG-ADLスケール, QMGスコア, MG compositeを用いる.
- 治療介入後の評価にMGFA Postintervention Statusを用いる.

## 背景・目的

現行のMG診断基準(表1)が作成されてから長い期間が経ったが, その間にMGの病態解明が進み, また診断するうえで現実にそぐわない点が生じている. たとえば, MuSK抗体の記載

表1 現行の重症筋無力症診断基準

1. 自覚症状	(a) 眼瞼下垂	(e) 言語障害
	(b) 複視	(f) 呼吸困難
	(c) 四肢筋力低下	(g) 易疲労性
	(d) 嚥下困難	(h) 症状の日内変動
2. 身体所見	(a) 眼瞼下垂	(f) 嚥下障害
	(b) 眼球運動障害	(g) 構音障害
	(c) 顔面筋筋力低下	(h) 呼吸困難
	(d) 頸筋筋力低下	(i) 反復運動による症状増悪(易疲労性), 休息で一時的に回復
	(e) 四肢・体幹筋力低下	(j) 症状の日内変動(朝が夕方より軽い)
3. 検査所見	(a) 塩酸エドロホニウム(テンシロン)試験陽性(症状軽快)	
	(b) Harvey-Masland試験陽性(waning現象)	
	(c) 血中アセチルコリン受容体(AChR)抗体陽性	
4. 鑑別診断	眼筋麻痺, 四肢筋力低下, 嚥下・呼吸障害をきたす疾患はすべて鑑別の対象になる. Eaton-Lambert症候群, 筋ジストロフィー(Becker型, 肢帯型, 顔面・肩甲・上腕型), 多発性筋炎, 周期性四肢麻痺, 甲状腺機能亢進症, ミトコンドリアミオパチー, 進行性外眼筋麻痺, Guillain-Barré症候群, 多発神経炎, 動眼神経麻痺, Tolosa-Hunt症候群, 脳幹部腫瘍・血管障害, 脳幹脳炎, 単純ヘルペス・その他のウイルス性脳炎, 脳底部髄膜炎, 側頭動脈炎, Wernicke脳症, Leigh脳症, 糖尿病性外眼筋麻痺, 血管炎, 神経Behçet病, サルコイドーシス, 多発性硬化症, 急性播種性脳脊髄炎, Fisher症候群, 先天性筋無力症候群, 先天性ミオパチー, ミオトニー, 眼瞼痙攣, 開眼失行	
5. 診断の判定	確実例: 「1. 自覚症状」の1つ以上, 「2. 身体所見」(a)~(h)の1つ以上と(i), (j), 「3. 検査所見」(a), (b), (c)の1つ以上が陽性的の場合 疑い例: 「1. 自覚症状」の1つ以上, 「2. 身体所見」(a)~(h)の1つ以上と(i), (j), 「3. 検査所見」(a), (b), (c)が陰性的の場合	

がない点、また、AChR 抗体、MuSK 抗体ともに陰性（いわゆる double seronegative）の症例のうちで、現行の診断基準では MG と診断され得ない症例がある点などである。このため今回、MG 診療ガイドラインの作成に合わせて診断基準の見直しと改訂案の作成を行った。

以前は MG の分類として 1971 年に発表された Osserman の分類がよく用いられていたが、2000 年、MGFA (MG Foundation of America) が MG の臨床研究を世界的に標準化するために MGFA Clinical Classification を提唱した<sup>1)</sup>。定量的な重症度スコアとしては、1999 年に MG-ADL スケールが発表され<sup>2)</sup>、2000 年に MGFA が QMG (Quantitative MG) スコアなど MG 臨床研究における推奨すべき基準を発表した<sup>1)</sup>。近年、これらを踏まえた MG composite scale という新しい評価基準が登場し、有用性が示されてきている<sup>3)</sup>。MG 症状の評価は難しいため、MG の臨床研究において客観的評価尺度は極めて重要であり、すべての研究はこれら国際的な客観評価に基づいて行われるべきである。

診断するにあたり必要な検査手技についても解説を加えた。

## 解説・エビデンス

新しい診断基準案では、MuSK 抗体の記載を追加すると同時に、眼瞼の易疲労性試験やアイスバック試験でも MG と診断できるように改訂した(表 2)。これら新たに追加した試験の感度や特異度についてのエビデンスは多くないが、眼瞼の易疲労試験については、感度 80%、特異度 63%とする報告がある<sup>4)</sup>。アイスバック試験については感度 80~92%、特異度 25~100%とされている<sup>4-6)</sup>。現行の診断基準では AChR 抗体と反復刺激検査などが検査所見の項目のなかで同列になっているため、新しい診断基準案ではこれを別項に分けた。

表 2 重症筋無力症診断基準案 2013

A. 症状 (1) 眼瞼下垂 (2) 眼球運動障害 (3) 顔面筋力低下 (4) 構音障害 (5) 嚥下障害 (6) 咀嚼障害 (7) 頸部筋力低下 (8) 四肢筋力低下 (9) 呼吸障害 <補足> 上記症状は易疲労性や日内変動を呈する
B. 病源性自己抗体 (1) アセチルコリン受容体 (AChR) 抗体陽性 (2) 筋特異的受容体型チロシンキナーゼ (MuSK) 抗体陽性
C. 神経筋接合部障害 (1) 眼瞼の易疲労性試験陽性 (2) アイスバック試験陽性 (3) 塩酸エドロホニウム (テンシロン) 試験陽性 (4) 反復刺激試験陽性 (5) 単線維筋電図でジッターの増大
D. 判定 以下のいずれかの場合、重症筋無力症と診断する。 (1) A の 1 つ以上があり、かつ B のいずれかが認められる。 (2) A の 1 つ以上があり、かつ C のいずれかが認められ、他の疾患が鑑別できる。

(注) C の各手技については本項を参照

病原性自己抗体が陽性であれば MG の診断は容易であるが、感度の高い単線維筋電図の普及が不十分である現状では、AChR 抗体、MuSK 抗体がともに陰性であれば MG の診断はしばしば難しい。現実には MG と診断されず適切な治療を受けられない患者がまれならず存在する。このため、病原性自己抗体や神経筋接合部障害を証明できなくても、他の疾患が十分鑑別でき、臨床症状から MG が強く疑われる場合には単純血漿交換を行い治療反応性をみることを考慮してもよい。また、感度の高い cell-based assay を用いた AChR 抗体、MuSK 抗体検出<sup>7)</sup>の普及も期待される。

MG 症状のクラス分類には MGFA 分類を用いる(表 3)。これは、現在に至るまでの最重症時の状態により MG 患者を分類する分類法であり、治療の評価として用いるべきものではない点に注意を要する。たとえば、過去にクリーゼを起こして挿管されたことがある患者は、現在無症状であっても MGFA 分類は V となる。

重症度スコアとして比較的簡単に記載できるものが MG-ADL スケールである(表 4)。これは主に患者の申告をもとに記載するものである。欠点としては、自己申告のため QOL スケールに近い部分があることや、点数の重み付けの配慮が不十分である(四肢筋力低下が著しい場合と眼筋症状が常にある場合が同程度の点にしかならないなど)ことがあげられる。実際に、後述の QMG スコアとの相関はそれほど強くなく( $r=0.55$ )<sup>8)</sup>、相対的には MG-QOL15 との相関がよい( $r=0.76$ )<sup>9)</sup>。QMG スコアは同じく重症度を評価する指標である(表 5)。QMG スコアをつけるには 20 分程度の時間が必要なため決して簡便な検査とはいえないが、外眼筋や一見正常な筋力を持つ筋でも易疲労性を捉えることが可能であるなど、易疲労筋の検出感度は高い。注意すべき点は、健常者でも 0 点にならない場合が多いことや患者の自覚的改善が点数変化に反映されない場合があることである。近年登場した MG composite scale は、これら MG-ADL スケール

表 3 MGFA 分類

Class I	眼筋筋力低下。閉眼の筋力低下があってもよい 他のすべての筋力は正常
Class II	眼筋以外の軽度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
II a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
II b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class III	眼筋以外の中等度の筋力低下 眼筋筋力低下があってもよく、その程度は問わない
III a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
III b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class IV	眼以外の筋の高度の筋力低下。眼症状の程度は問わない
IV a	主に四肢筋、体幹筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽い口咽頭筋の障害はあってもよい
IV b	主に口咽頭筋、呼吸筋、もしくはその両者をおかす それよりも軽いか同程度の四肢筋、体幹筋の筋力低下はあってもよい
Class V	気管内挿管された状態。人工呼吸器の有無は問わない 通常の術後管理における挿管は除く 挿管がなく経管栄養のみの場合は IV b とする

(文献 1 より)

表4 MG-ADL スケール

	0点	1点	2点	3点
会話（点）	正常	間欠的に不明瞭	常に不明瞭	聞いて理解するのが困難
		もしくは鼻声	もしくは鼻声、しかし聞いて理解可能	
咀嚼（点）	正常	固形物で疲労	柔らかい食物で疲労	経管栄養
嚥下（点）	正常	まれにむせる	頻回にむせるため、食事の変更が必要	経管栄養
呼吸（点）	正常	体動時の息切れ	安静時の息切れ	人工呼吸を要する
歯磨き・櫛使用の障害（点）	なし	努力を要するが休息を要しない	休息を要する	できない
椅子からの立ち上がり障害（点）	なし	軽度、時々腕を使う	中等度、常に腕を使う	高度、介助を要する
複視（点）	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
眼陰下垂（点）	なし	あるが毎日ではない	毎日起こるが持続的でない	常にある
合計（0～24点）				

(文献2より)

表5 QMG スコア

方法		正常	軽度	中等度	重度	
Grade		0	1	2	3	
右方視、左方視時の複視出現までの時間(秒)		61	11～60	1～10	常時	
上方視時の眼陰下垂出現までの時間(秒)		61	11～60	1～10	常時	
顔面筋力		正常に閉眼できる	完全に閉じることができるが、少し弱い	完全に閉じることができるが、抵抗を加えると容易に眼球結膜が露出する	完全に閉じることができない	
100ccの水の飲み込み		正常	軽度の誤嚥、咳払い	強い誤嚥、むせ、鼻への逆流	飲めない	
1～50まで数え、構音障害が出現するまで		50まで言える	30～49	10～29	1～9	
座位で上肢90°挙上が可能な時間(秒)	右	240	90～239	10～89	0～9	
	左	240	90～239	10～89	0～9	
%FVC(努力肺活量/予測肺活量×100)		≥80	65～79	50～64	<50	
握力(kg)	利き手	男性	≥45	15～44	5～14	0～4
		女性	≥30	10～29	5～9	0～4
	反対側の手	男性	≥35	15～34	5～14	0～4
		女性	≥25	10～24	5～9	0～4
臥位で頭部45°挙上が可能な時間(秒)		120	30～119	1～29	0	
臥位で下肢45°挙上が可能な時間(秒)	右	100	31～99	1～30	0	
	左	100	31～99	1～30	0	
合計(0～39点)						

(文献1より)

と QMG スコアの長所と短所を踏まえたうえで考案されたものである(表6)。医師の主観的判断がある程度許されるため煩雑でないにもかかわらず QMG ( $r=0.84$ )<sup>10)</sup>、MG-QOL15 ( $r=0.68$ )

表6 MG composite scale

上方視時の眼瞼下垂出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11~45 秒	1	1~10 秒	2	常時	3
側方視時の複視出現までの時間 (医師の観察)	>45 秒	0	11~45 秒	1	1~10 秒	3	常時	4
閉眼の筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下 (閉眼維持可能)	0	中等度低下 (閉眼維持困難)	1	重度低下 (閉眼不能)	2
会話、発音 (患者の申告)	正常	0	時に不明瞭または鼻声	2	常に不明瞭または鼻声だが理解可能	4	不明瞭で理解が困難	6
咬む動作 (患者の申告)	正常	0	固い食物で疲労	2	柔らかい食物でも疲労	4	栄養チューブ使用	6
飲み込み動作 (患者の申告)	正常	0	まれにむせる	2	頻回のむせのため食事に工夫を要す	5	栄養チューブ使用	6
MG による呼吸状態	正常	0	活動時息切れ	2	安静時息切れ	4	呼吸補助装置使用	9
頸の前屈 / 背屈筋力 (弱い方を選択, 医師の観察)	正常	0	軽度低下	1	中等度低下 (おおよそ半減)	3	重度低下	4
上肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
下肢の挙上筋力 (医師の観察)	正常	0	軽度低下	2	中等度低下 (おおよそ半減)	4	重度低下	5
合計 (0 ~ 50 点)								

(Burns TM, et al. Neurology. 2010; 74: 1434-1440. より)

表7 MGFA Postintervention Status

完全寛解 Complete Stable Remission (CSR)	1 年以上 MG の症状がなく、この間 MG に対するいずれの治療も受けていない。神経筋疾患に熟練した医師が注意深く診察してもすべての筋で筋力低下が認められない。ただし眼輪筋のみの筋力低下は問わない。
薬理的寛解 Pharmacologic Remission (PR)	コリンエステラーゼ阻害薬以外の治療によって、上記 CSR と同じ状態になっているもの。コリンエステラーゼ阻害薬を内服している場合はこのカテゴリーには含めず MM に分類する。
軽微症状 Minimal Manifestations (MM)	軽微な筋力低下は存在するが、日常生活には支障がない状態。
改善 Improved (I)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられる。QMG スコアが 3 点以上改善したものの。
不変 Unchanged (U)	臨床症状の改善、または MG に対する治療薬の減量がみられない。QMG スコアの変化が 3 点以下のもの。
増悪 Worse (W)	臨床症状の増悪、または MG に対する治療薬の増量がみられる。QMG スコアが 3 点以上増悪したものの。
再燃 Exacerbation (E)	CSR, PR, MM の基準を満たした者がこれらの基準を超えて増悪したものの。
MG 関連死 Died of MG (D of MG)	MG や MG の合併症による死亡、胸腺摘除後 30 日以内の死亡。

(文献 1 より)

両者と相関<sup>11)</sup>のバランスがよいのが特徴であり、現在、欧米ではこれを主たる重症度スケールにしようとする動きもある。

MG の治療効果を評価するには MGFA Postintervention Status を用いる (表 7)<sup>1)</sup>。CSR (complete stable remission ; 完全寛解), PR (pharmacologic remission ; 薬理的寛解), MM (minimal manifestations ; 軽微症状), I (improved ; 改善), U (unchanged ; 不変), W (worse ; 増悪), D (died of MG ; MG 関連死) に分類される。このうち、PR は薬剤の投与により寛解を保っている状態であるが、注意すべきは抗コリンエステラーゼ薬を内服している患者は無症状であ

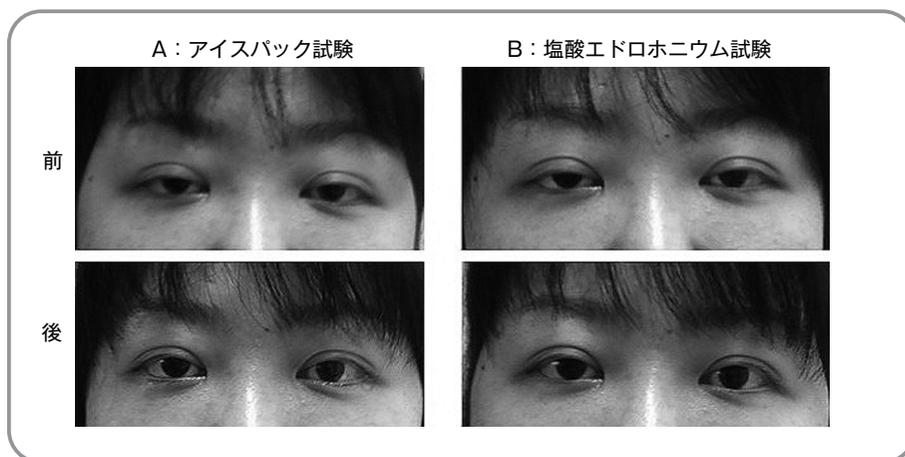


図1 MG患者におけるアイスパック試験と塩酸エドロホニウム試験の結果

でもPRでなくMMに分類される点である。

診断基準案Cの各手技について以下に説明を加える。

①眼瞼の易疲労性試験では、患者に上方視を最大約1分程度まで続けさせる。これにより眼瞼下垂が出現または増悪すれば陽性である。

②アイスパック試験では、冷凍したアイスパック(冷蔵では効果が不十分であるため冷凍で用いる)をガーゼなどで包み、3~5分間上眼瞼に押し当てることにより、眼瞼下垂が改善すれば陽性である。施行前後で写真を撮ると判定しやすくなる。図1AにMG患者におけるアイスパック試験の結果を示す。

③塩酸エドロホニウム試験を施行する際には、点滴ルートを確認したうえで、アンチレクス10mgを原液で、または生理食塩水に希釈して静脈内投与する。徐脈性不整脈出現などの危険性があるので、一度に全量を投与せず2.5mgずつ分けて投与し、その都度MG症状が改善しているかを確認する。明らかな改善がみられた時点で試験を終了する。終了後は、患者の循環動態が落ち着いていることを確認してから点滴ルートを抜去する。偽陽性を除外する必要がある場合には、プラセボ(生理食塩水)投与を行う。図1BにMG患者における塩酸エドロホニウム試験の結果を示す。

④反復刺激試験は通常、鼻筋、僧帽筋、手内在筋などにおいて行う。反復刺激法における減衰率は、第1刺激における複合筋活動電位(compound muscle action potential: CMAP)の振幅に対する、後続するCMAPのうちの最小振幅の比率(%)で表現する。通常、刺激頻度3Hzで10回の電気刺激を行い、減衰率が10%以上になった場合を異常とする。3Hzの刺激では4あるいは5発目でアセチルコリンの放出量が最低になるため、1発目に対する4あるいは5発目の比率を減衰率と定義する。図2にMG患者の正中神経刺激、短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果を示す。1発目に比べて2発目以降は減衰し、5発目が最小振幅(減衰率25%)となっている。その後、多くの症例では図2のようにやや振幅増加に転じる。

⑤単線維筋電図(single fiber electromyogram: SFEMG)は通常、前頭筋、眼輪筋、総指伸筋において行う。図3にMG患者における眼輪筋の随意収縮SFEMGの結果を示す。同芯針電極によって同一運動単位に属するAとBの2個の筋活動電位が記録されている。神経末端の長い

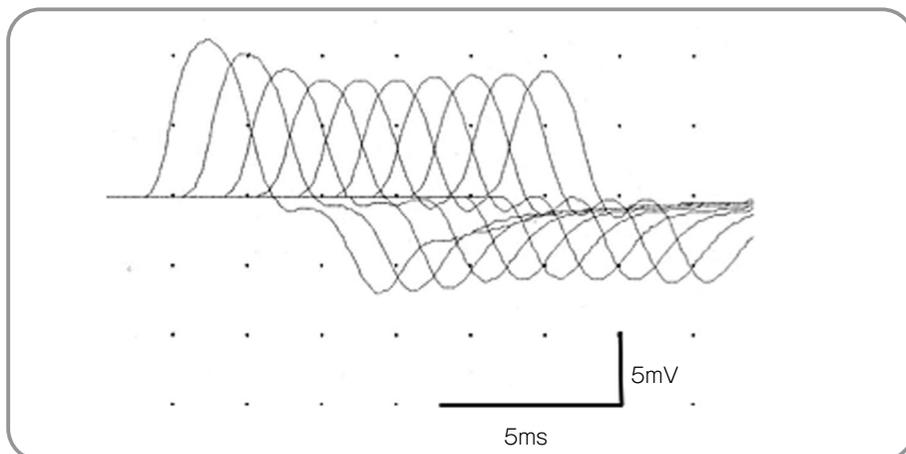


図2 MG患者の正中神経刺激，短母指外転筋記録による反復刺激試験の結果

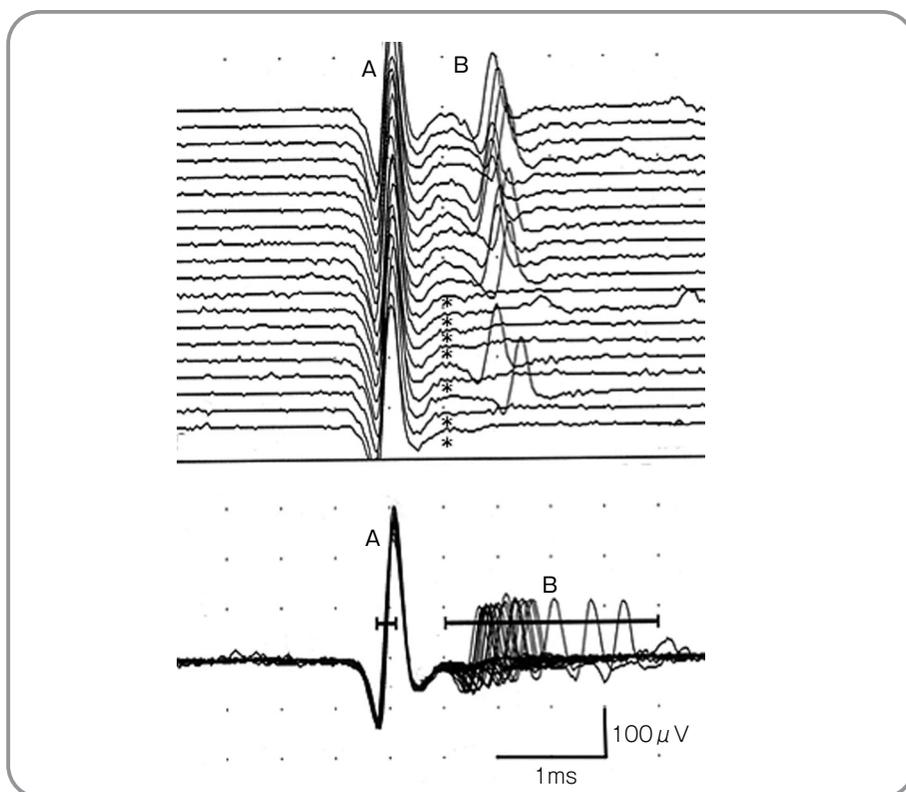


図3 MG患者における眼輪筋の随意収縮 SFEMG の結果

BがAよりも遅い潜時で記録されているが，AとBの潜時差が大きく変動し，時にブロック（\*）を生じている．潜時差変動の指標であるジッター値（mean consecutive difference：MCD）は $263\mu\text{s}$ と極めて大きい．図3の下図は連続26回の重ね書きで，AとBの潜時差が大きく変動していることがわかる．正常値については下記文献<sup>12)</sup>を参照のこと．

## 文献

- 1) Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, et al. Myasthenia gravis: recommendations for clinical research standards. Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). *Neurology*. 2000; **55**: 16–23.
- 2) Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, et al. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999; **52**: 1487–1489.
- 3) Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, et al. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle Nerve*. 2008; **38**: 1553–1562.
- 4) Mittal MK, Barohn RJ, Pasnoor M, et al. Ocular myasthenia gravis in an academic neuro-ophthalmology clinic: clinical features and therapeutic response. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2011; **13**: 46–52.
- 5) Golnik KC, Pena R, Lee AG, et al. An ice test for the diagnosis of myasthenia gravis. *Ophthalmology*. 1999; **106**: 1282–1286.
- 6) Chatzistefanou KI, Kouris T, Iliakis E, et al. The ice pack test in the differential diagnosis of myasthenic diplopia. *Ophthalmology*. 2009; **116**: 2236–2243.
- 7) Vincent A, Waters P, Leite MI, et al. Antibodies identified by cell-based assays in myasthenia gravis and associated diseases. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; **1274**: 92–98.
- 8) Mullins LL, Carpentier MY, Paul RH, et al. Disease-specific measure of quality of life for myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; **38**: 947–956.
- 9) Muppidi S. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; **1274**: 114–119.
- 10) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve*. 2012; **46**: 166–173.
- 11) Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci*. 2012; **1274**: 99–106.
- 12) Kokubun N, Sonoo M, Imai T, et al. Reference values for voluntary and stimulated single-fibre EMG using concentric needle electrodes: a multicentre prospective study. *Clin Neurophysiol*. 2012; **123**: 613–620.

## 検索式・参考にした二次資料

重要な文献をハンドサーチした

## Clinical Question 3-1

## 3. 疫学・予後

## わが国にはどのくらいの MG 患者がいるか

## 回答

- わが国には 2013 年現在、推定 2 万人以上の MG が存在する。
- 有病率は、人口 10 万人あたり 11.8 人 (2006 年のデータ) である。
- わが国でも後期発症 MG が増加している。

## 背景・目的

免疫性神経疾患に関する調査研究班による MG 全国臨床疫学調査が過去には 1973 年と 1987 年に行われている。1973 年の調査によると患者把握率は人口 10 万人あたり 1.35 人<sup>1)</sup>、1987 年の調査では有病率が 10 万人あたり 5.1 人<sup>2)</sup>と推定されている。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、第 3 回の全国臨床疫学調査が行われた。その結果を中心にわが国の MG 疫学の特徴を述べる。

## 解説・エビデンス

2006 年の全国臨床疫学調査では、わが国の MG 患者数は約 15,100 人であること、また有病率は人口 10 万人あたり 11.8 人であることが判明した<sup>3)</sup>。男女比は 1 : 1.7 であり、女性に多い傾向は以前と変わらなかった。ただ、調査からすでに 6 年が過ぎており、この間にも MG 患者は増加している。特定疾患医療受給者証交付件数をみても、2006 年の 14,851 件から 2011 年の 19,009 件と 28% も増えている。このことより、2013 年現在の MG 患者数はおそらく 2 万人を超えているものと推察される。

わが国には幼児発症 MG が多いことが以前より指摘されていたが、その傾向は今回も不変であった。5 歳未満発症 MG の割合は 1987 年 (2006 年の人口で補正) に 10.1%、2006 年に 7.0% であった。

顕著な変化がみられたのは後期発症 MG である。65 歳以上発症 MG は 1987 年 (2006 年の人口で補正) には 7.3% にすぎなかったものが 2006 年には 16.8% と著明に増加していた。これまでも特定の地域での後期発症 MG の増加は指摘されていたが<sup>4,5)</sup>、全国調査でも確実に増加していることが明らかとなった。

MGFA 分類では I が 35.7%、IIa が 27.8%、IIb が 16.5%、IIIa が 9.0%、IIIb が 6.6%、IVa が 1.1%、IVb が 1.4%、V が 2.0% を占めた。I (眼筋型) と II (軽症全身型) で全体の 80% を占めており、比較的軽症が多いことが示唆された。ただ、最重症時の状態をもって MGFA 分類とする、という原則にしたがっていない報告もあることから、真の意味での MGFA 分類の分布とは異なっている可能性がある。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 (25% 点 : 3, 75% 点 : 7) であった。

胸腺腫合併 MG の割合は 32.0% であり、これは 1987 年の 21.1% と比較すると高い値になっている。これは調査票の返答率が低いなどの臨床疫学調査の方法論的な問題により、実際よりも高めの値が出た可能性を考慮しながら注意して解釈する必要がある。この調査時点では MuSK 抗体の測定率は極めて低かったが、その後の多施設共同研究などの結果（未発表データ）によると、AChR 抗体は MG 全体の約 80% で陽性であり、MuSK 抗体は AChR 抗体陰性 MG のうちの約 10% で陽性であった。

世界的にみても、MG の有病率は増加している。2001 年以降に行われた世界各国の疫学調査でも、人口 10 万人あたりの有病率は 8~18 人とされており、わが国と大きな差はないものと考えられた<sup>6)</sup>。

## 文献

- 1) 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, 1974; p50-66.
- 2) 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; p227-245.
- 3) 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.
- 4) 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.
- 5) Matsui N, Nakane S, Nakagawa Y, et al. Increasing incidence of elderly onset patients with myasthenia gravis in a local area of Japan. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2009; **80**: 1168-1171.
- 6) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol.* 2010; **10**: 46.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 12 月 31 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("epidemiology") Limits: Human, English, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 316 件

上記を中心に重要な文献をハンドサーチした。

## MGの長期予後や死因は

## 回答

- ① MGの長期予後は免疫療法の普及により改善した。寛解率は依然として20%未満であるが、生活、仕事に支障がない症状軽微 (minimal manifestations : MM) よりよい状態まで改善する頻度は50%以上である (グレードC1)。
- ② MG クリーゼによる死亡は低頻度となったが、胸腺腫関連 MG の場合には腫瘍の再発や心臓合併症に注意を要する (グレードC1)。

## 背景・目的

MGの長期予後は免疫療法の普及により格段に改善し、クリーゼで人工呼吸が必要な状態に陥っても生命予後には影響がない<sup>1)</sup>。MGの長期経過、特にMGの治療後の改善程度を適切な尺度を用いて評価した研究は少ない。

## 解説・エビデンス

Grobらによる1940年代から2000年まで年代別に、MG患者の治療後状態の比率を算出した研究によると、死亡が減り、「改善」が増加している<sup>2)</sup>。過去10年に発表されたMGの予後を多数例 ( $n > 300$ ) で検討した研究は限られている。Tsinzerlingらは独自の基準により「寛解」は24%、「改善」は58%、「変化なし」は12%、「増悪」は6%と報告している<sup>3)</sup>。MasudaらはMGFA Postinterventional Statusによる基準をもとに、寛解 (complete stable remission と pharmacological remission) は17%、MMは33%、改善 (improved) は32%、不変 (unchanged) は17%、増悪 (worse) は1%と報告している<sup>4)</sup>。MGの寛解率は依然として20%未満であるが、日常生活や仕事に支障がない程度のMMまで含めれば、50%以上に達していると考えられる。

胸腺腫関連MGはクリーゼに陥る頻度も高く、非胸腺腫MGに比べて重症な場合が多い<sup>1)</sup>。しかし、MGの長期予後に関して胸腺腫関連MGも非胸腺腫MGも予後には差がないとする報告が一般的である<sup>5)</sup>。2010年に発表されたMG疫学データのシステマティックレビューによると、MGの死亡率は1968年から1997年に発表された8つの研究を解析した結果をまとめると、0.06~0.89/100万人/年の割合である<sup>6)</sup>。また、2000年から2005年にかけて米国で行われた Nationwide Inpatient Sample database<sup>7)</sup>の解析によると院内で死亡する割合は0.89%、MGクリーゼの入院では4.47%であった。いずれも40歳以後の患者に限られており、死亡と関連する因子としては呼吸不全、心合併症、敗血症があげられている。

MGとの直接的な関連は否定的ではあるが悪性腫瘍発生は重要な問題である。Citterioらの報告によると2,479例のMG患者の13~14年の経過観察期間において8.9%の患者で胸腺外の悪性腫瘍が発生していた<sup>8)</sup>。悪性腫瘍発生との関連する因子としては後期発症と胸腺腫関連MGが

あげられた。

胸腺腫関連 MG の死因 50 例について解析した結果、突然死が 7 例あり、原因として心筋炎による致死的不整脈の可能性が指摘されている<sup>9)</sup>。胸腺腫関連 MG で抗横紋筋抗体が陽性となる症例では心臓合併症の可能性の危険がある<sup>10)</sup>。臨床的に心筋炎と診断できない場合でも、心不全や様々な伝導障害が認められる場合がある。これらの症状は免疫療法により改善する可能性があり、予後改善には重要である。

#### [推奨を臨床に用いる際の注意点]

MG の長期予後は概して良好である。ただし長期間にわたる免疫療法の副作用による動脈硬化性疾患や感染症の危険を念頭に治療戦略を立てるべきである。免疫療法を長期に行っている MG 患者の悪性腫瘍発生が一般人口に比べて高率であるか否かは結論が出ていない。心臓合併症の有無については突然死のリスクもあり、心電図検査など定期的な検査を考慮する。

## 文献

- 1) Meriggioli MN, Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis: emerging clinical and biological heterogeneity. *Lancet Neurol*. 2009; **8**: 475–490.
- 2) Grob D, Brunner N, Namba T, et al. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2008; **37**: 141–149.
- 3) Tsinzerling N, Lefvert AK, Matell G, et al. Myasthenia gravis: a long term follow-up study of Swedish patients with specific reference to thymic histology. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; **78**: 1109–1112.
- 4) Masuda M, Utsugisawa K, Suzuki S, et al. The MG-QOL15 Japanese version: Validation and associations with clinical factors. *Muscle Nerve*. 2012; **46**: 166–173.
- 5) Bril V, Kojic J, Dhanani A. The long-term clinical outcome of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology*. 1998; **51**: 1198–1200.
- 6) Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, et al. A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis. *BMC Neurol*. 2010; **10**: 46.
- 7) 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.
- 8) Citterio A, Beghi E, Millul A, et al. Risk factors for tumor occurrence in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*. 2009; **256**: 1221–1227.
- 9) Evoli A, Minisci C, Di Schino C, et al. Thymoma in patients with MG: characteristics and long-term outcome. *Neurology*. 2002; **59**: 1844–1850.
- 10) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, et al. Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol*. 2009; **66**: 1334–1338.

## 検索式・参考にした二次資料

PubMed (検索 2012 年 9 月 1 日)

("myasthenia gravis"[Majr: NoExp]) AND ("cause of death"[MeSH] OR "prognosis"[SH] OR "followup studies"[MeSH]) Limits: Humans, English, Japanese, Publication Date from 1983 to 2012

検索結果 250 件

医中誌 (検索 2012 年 9 月 1 日)

(重症筋無力症/MTH) AND (PT=会議録除く SH=予後) AND (死因/TH or 死因/AL)

検索結果 16 件

重要な文献をハンドサーチで追加した。