

総 説

重症筋無力症における術前アフェリシス療法

神原 千晶・後藤 公文・福留 隆泰・松尾 秀徳・澁谷 統壽

独立行政法人国立病院機構 長崎神経医療センター神経内科・臨床研究部

Therapeutic Apheresis as Preoperative Management of Myasthenia Gravis

Chiaki Kambara, Hirofumi Goto, Takayasu Fukudome, Hidenori Matsuo and Noritoshi Shibuya

Department of Neurology and Division of Clinical Research, Nagasaki Medical Center of Neurology

Summary Myasthenia gravis (MG) is a prototype of antibody-mediated autoimmune disease in which antibodies against the nicotinic acetylcholine receptor (AChR) cause a reduction of junctional AChR, resulting in a defect of neuromuscular transmission. Nowadays, patients with MG are treated with cholinesterase inhibitors, immunosuppressive agents, plasmapheresis, and thymectomy. Plasmapheresis is usually used for treatment of myasthenic crisis, but is also useful in preoperative management. We here report a retrospective study of MG patients who received plasmapheresis before surgery.

Key words: myasthenia gravis, thymectomy, immunoabsorption, antibody, crisis

1. は じ め に

重症筋無力症 (MG) は神経筋接合部後シナプス膜のアセチルコリン受容体 (AChR) に対する自己抗体 (抗 AChR 抗体) により神経筋伝達障害が引き起こされる神経免疫疾患である¹⁾。今日, MG の治療は①コリンエステラーゼ阻害薬, ②ステロイド薬, 免疫抑制剤, ③アフェリシス療法, ④胸腺摘出術の組み合わせで行われている¹⁾。MG において胸腺は①抗体産生の場, ②抗原蛋白質 (AChR) の発現, ③活性化 T 細胞の集積部位, ④抗原提示細胞の存在などが報告されており²⁻⁷⁾, 胸腺腫の場合は当然のことながら, 過形成胸腺でも胸腺摘除術が有効とされている^{8,9)}。一般に MG では, 胸腺摘出術後年月が経つにつれ症状は安定することが多いが, 術直後から数年にわたる不安定期が存在する。また, MG 患者では手術侵襲により一過性に症状の悪化をきたし, ときにクリーゼをきたす例もみられる。術前には眼症状のみであった症例でも, 術後まもなく全身型の症状を呈し, クリーゼになる場合がある。したがって, 胸腺摘出術を行う症例では, 術前の状態に関わらず術後の増悪に備える必要がある。このため, コリンエステラーゼ阻害薬やステロイド剤およびアフェリシス療法により術前の状態改善を図られることが多い。しかし, 術前の治療としてコリンエステラーゼ阻害薬のみを用いる場合には, 術後急性増

悪や気管収縮, 気道分泌亢進などにより周術期管理が困難となることが懸念される。術前にステロイドを使用することについては議論が多いが, 理論的には, ステロイドや免疫抑制剤は効果発現までに時間がかかり, 感染などの合併症のリスクが高くなる。当院では MG 症例では, 胸腺摘出術を含め, 外科手術前にアフェリシス療法によるマネージメントを行い, 手術侵襲による筋無力症状の悪化を予防し, 術後早期からステロイドの経口摂取を開始することで寛解に導入する方法を適用している。今回は, 当院で上記の方法で外科手術前後のマネージメントを行った患者の経過を解析し, MG における術前アフェリシス療法の有用性につき検討したので報告する。

2. 対 象 と 方 法

1996 年から 2003 年までに当院で術前のアフェリシス療法により周術期管理を行った MG 患者 11 例につき, 診療録に基づき retrospective な解析を行った (表 1)。MG の臨床分類には Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification を用いた (表 2)。

3. 結 果

当院で外科手術を受けた MG 患者は 11 名で全例で術前アフェリシス療法を施行した。術式は胸腔鏡下胸

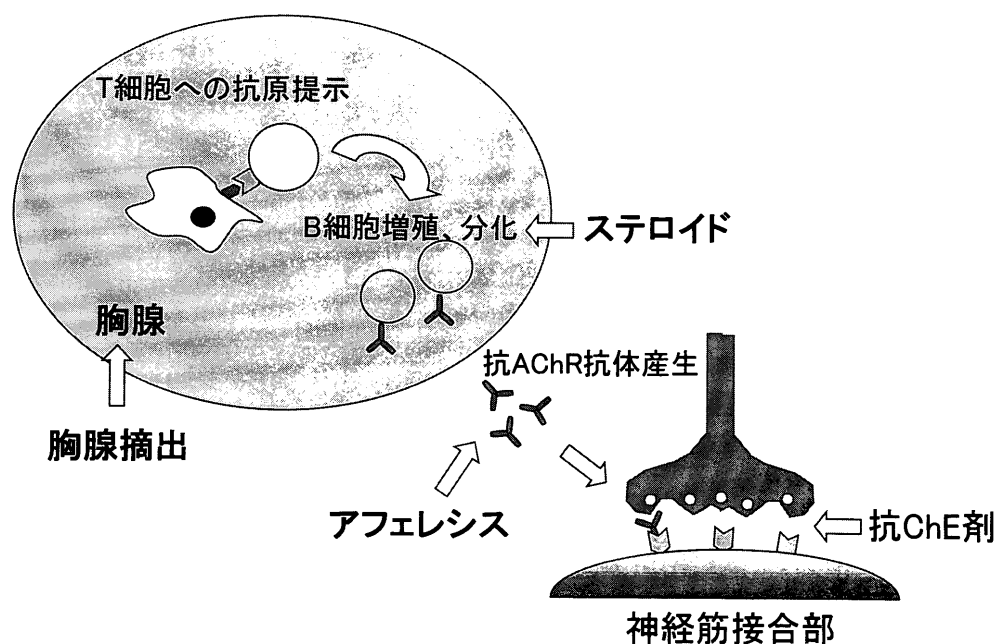


図1 重症筋無力症の病態と治療戦略

表1 術前アフェレシス療法を施行した重症筋無力症患者の臨床像

胸腔鏡下胸腺摘出術を施行した症例							
患者 No.	年齢, 性	罹病期間	AChR-Ab (nM)	MGFA	術前ステロイド	アフェレシス療法	胸腺病理
1	27 F	3 年	170	II b	なし	IA ^{a)} 2 回	正常胸腺
2	56 F	3 カ月	0.8	II a	なし	IA 3 回	正常胸腺
3	51 F	4 年	180	II a	なし	IA 3 回	萎縮胸腺
4	77 F	2 カ月	18	III a	なし	術前 IA 2 回	脂肪化
開胸拡大胸腺摘出術を施行した症例							
5	74 M	6 カ月	0.5	V	あり	IA 11 回 PE ^{b)} 1 回	脂肪化胸腺
6	66 F	4 カ月	20	II a	なし	IA 5 回	悪性胸腺腫
7	58 M	3 カ月	7.7	II a	なし	IA 5 回	悪性胸腺腫
8	55 F	2 カ月	2.7	II a	なし	IA 5 回	胸腺腫
9	49 F	5 年	11.1	III a	なし	IA 5 回	過形成
胸腺摘出術以外の手術を施行した症例							
10	57 F	30 年 胸腺摘出後	29	I	なし	IA 2 回	胆嚢炎
11	47 F	3 年	32	III b	なし	IA 4 回	胆嚢摘出術 胃癌 胃部分切除

a) IA, immunoabsorption; b) PE, plasma exchange.

表2 Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) clinical classification

Class I : 眼筋型
Class II : 眼以外の筋の軽度の筋力低下
II a 四肢, 体軸 > 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
II b 四肢, 体軸 ≤ 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
Class III : 眼以外の筋の中等度の筋力低下
III a 四肢, 体軸 > 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
III b 四肢, 体軸 ≤ 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
Class IV : 眼以外の筋の高度の筋力低下
IV a 四肢, 体軸 > 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
IV b 四肢, 体軸 ≤ 口腔, 咽頭, 呼吸筋の筋力低下
Class V : 挿管. 人工呼吸の有無は問わない

腺摘出術 4 例, 開胸拡大胸腺摘出術 5 例, 胆嚢摘出術 1 例, 胃全摘術 1 例であった。術前アフェレシスから手術までの期間は原則 1 週間以内だが, 患者 No. 5 はアフェレシス後に帯状疱疹を発症したため, アフェレシス施行より 1 カ月後に手術を施行された。アフェレシス療法は, 術後ステロイド投与は手術から 1 週間後に開始した。

11 例のうち 10 例では術後の筋無力症状の増悪はなく, 経過は良好であった。図 2 a に代表的な症例 (患者 No. 1) の経過を示す。患者 No. 4 では術後クリー

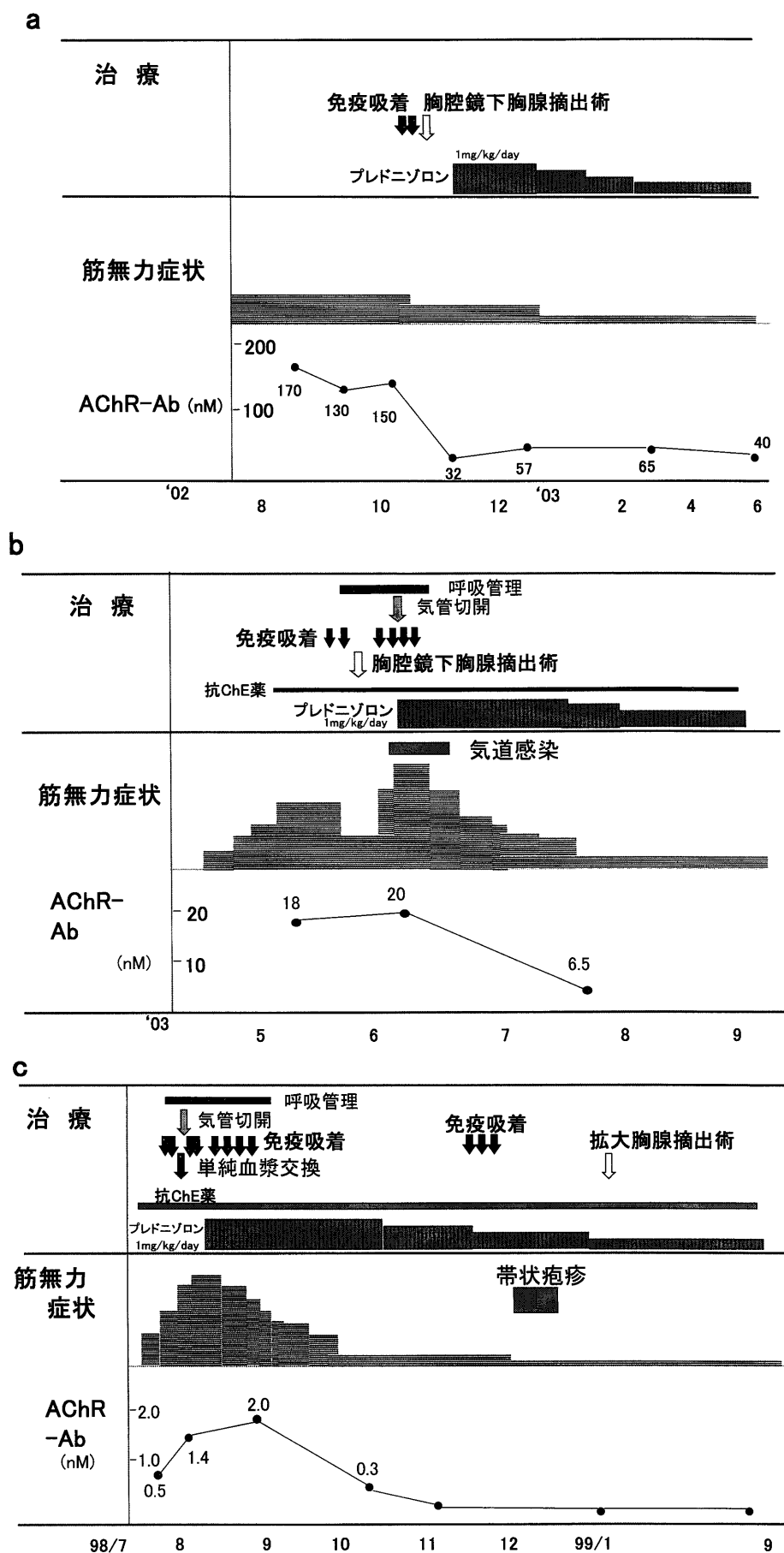


図2 術前アフェレシス療法を施行した重症筋無力症患者の臨床経過
a: 患者 No. 1 の経過, b: 患者 No. 4 の経過, c: No. 5 の経過.

表3 重症筋無力症患者に対する術前アフェレシス療法：結果のまとめ

患者 No.	年齢	臨床分類	術前ステロイド	IA 回数	周術期感染	術後増悪
1	27	II b	—	2	—	—
2	56	II a	—	3	—	—
3	51	II a	—	3	—	—
4	77	III a	—	2+4	+	+
5	74	V	+	11	+	—
6	66	II a	—	5	—	—
7	58	II a	—	5	—	—
8	55	II a	—	5	—	—
9	49	III a	—	5	—	—
10	57	I	—	2	—	—
11	47	III b	—	4	—	—

ぜをきたし、アフェレシス療法を4回追加している(図2b)。患者 No.5 は眼瞼下垂で発症後、四肢筋力低下が急速に進行し、3週間でクリーゼとなった(図2c)。免疫吸着療法(IA)8回、単純血漿交換(PE)1回施行、ステロイド経口投与も併用し、徐々に症状軽快した。胸腺摘出術を予定し、術前管理目的で免疫吸着を3回施行したが、その後帯状疱疹を併発し、胸腺摘出術は1カ月後に施行された。術後のMG増悪は認められなかった。

表3に全11症例の術前、術後経過のまとめを示す。

4. 考 察

全身型MGの基本的な治療方針は定型的と考えられるが、実際には胸腺摘出前後のステロイドや免疫抑制剤の開始時期、初期投与量、使用期間などは施設により差がある。これらの差は、MGの治療における胸腺摘出の理論的根拠や術後のステロイド・免疫抑制剤の使用法と長期的な予後の関係などが十分には示されていないことに起因すると思われる。われわれは、MGの病態において、胸腺は、病因となる抗原(AChR)、抗原特異的T細胞、そして自己抗体産生に関与するB細胞のリザーバーとなっていると考えている。MGが発症し、胸腺摘出を行う時点では、すでに胸腺から自己抗体のみならず、これらのT細胞やB細胞が末梢のリンパ節や循環血中に輸出されている^{10,11)}。したがって、免疫系の異常は全身のリンパ節に及んでいると推測され、胸腺摘出だけでは十分な効果が得られない。術後にさらに、大量のステロイドや免疫抑制剤を加えることで、これらの免疫異常を抑制できると考えられる。われわれは、この術直後の免疫抑制がMGの長期的予後に影響すると考えている。

が、十分な臨床試験はなされておらず、今後、evidenced based medicine (EBM) の立場からの検討が必要である。

アフェレシス療法は循環血中の抗AChR抗体を除去することにより、速やかな治療効果が期待できる。しかしその治療効果は一過性であり、重症例に対する急性期治療として選択されることが多い。一方、ステロイド剤や免疫抑制剤は抗体産生を抑制する効果が期待されるが、効果発現には数週間を要し、少なくとも術前1カ月から投与しなければ術後クリーゼの予防効果は期待できない。新井ら¹²⁾はMGに対するステロイド、胸腺摘出併用療法を報告しているが、初期増悪を避けるため、プレドニゾロンを20mg隔日投与から開始し、1~2カ月間で100mgまで増量するとしている。周術期のステロイド治療のデメリットは、感染のリスク増大、血糖上昇、創傷治癒の遷延などの副作用である。今日、周術期の感染症はかなり減少したが、一方で深在性真菌症など日和見感染が散見される。これらは頻度は低いものの重篤で致死的になることもある。MGの予後が飛躍的に改善した今日、周術期のリスクはできるだけ避けることが重要である。われわれの方法は、①まずアフェレシスにより抗AChR抗体除去を行い、病状を安定させた上で胸腺摘出を行い、術中術後管理を容易にする。②アフェレシスの方法は、抗AChR抗体が陽性であればアルブミンの喪失を最小限に抑えるために免疫吸着法(イムソーバ)で症状にあわせて2~5回施行する。③アフェレシス治療の効果は1~2週間と考えられるため、効果が減衰する前の術後1週間程度でステロイド治療を開始し、病状の安定化を図る。④あらかじめ抗体除去を行っているため、ステロイドによる初期増悪のリスクは低いと考えられ、1mg/kgよりステロイド投与を開始している。⑤胸腺摘出の効果発現には1年以上の期間が必要と思われるため、術後1年間は0.5mg/kg程度のステロイド投与を継続する。

われわれの施設で上記の方法で周術期管理が困難であった症例の特徴は、①高齢、②急性発症、③強い球麻痺症状、④感染症の合併、が挙げられる。このような患者では術前アフェレシスの回数を増やし、アフェレシス後も十分に症状の観察を行い、病状の安定を確認して手術時期を決定する、などの対策が必要と思われる。

5. お わ り に

MG に対するアフェレシス療法は、寛解導入のための短期間の治療戦略である。すなわち、急速に大量の抗 AChR 抗体を除去することで、一時的に、負に傾いた運動終板の AChR の代謝回転と AChR の機能を正常な状態に近づけることができる。術前のアフェレシス療法により周術期の筋無力症状の増悪を抑えることは、治療成績の向上や入院期間の短縮に繋がると考えられる。

文 献

- 1) Drachman DB: Myasthenia gravis. N Engl J Med **330**: 1797-1810, 1994
- 2) Newsom-Davis J, Willcox N, Calder L: Thymus cells in myasthenia gravis selectively enhance production of anti-acetylcholine-receptor antibody by autologous blood lymphocytes. N Engl J Med **305**: 1313-1318, 1981
- 3) Kao I, Drachman DB: Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors: possible relation to myasthenia gravis. Science **195**: 74-75, 1977
- 4) Schluep M, Willcox N, Vincent A, et al: Acetylcholine receptors in human thymic myoid cells *in situ*: an immunohistological study. Ann Neurol **22**: 212-222, 1987
- 5) Melms A, Schalke BC, Kirchner T, et al: Thymus in myasthenia gravis. Isolation of T-lymphocyte lines specific for the nicotinic acetylcholine receptor from thymuses of myasthenic patients. J Clin Invest **81**: 902-908, 1988
- 6) Sommer N, Willcox N, Harcourt GC, et al: Myasthenic thymus and thymoma are selectively enriched in acetylcholine receptor reactive T cells. Ann Neurol **28**: 312-319, 1990
- 7) Utsugisawa K, Nagane Y, Tohgi H: Marked increase in CD 44-highly positive cells in hyperplastic thymuses from patients with myasthenia gravis. Muscle Nerve **23**: 507-513, 2000
- 8) Simpson JA: An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. Brain **81**: 112-144, 1958
- 9) Rowland LP: General discussion on therapy in myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci **505**: 607-609, 1987
- 10) Buckley C, Douek D, Newsom-Davis J, et al: Mature, long-lived CD 4+ and CD 8+ T cells are generated by thymoma in myasthenia gravis. Ann Neurol **50**: 64-72, 2001
- 11) Yoshikawa H, Satoh K, Iwasa K, Takamori M: *In vitro* production of antiacetylcholine receptor antibody and IgG by peripheral blood lymphocytes of patients with myasthenia gravis. Ann N Y Acad Sci **841**: 351-354, 1998
- 12) 新井 洋, 伊藤直樹, 平山恵造: 全身型重症筋無力症に対するステロイド・胸腺摘除併用療法の長期効果. 神経治療 **12**: 437-443, 1995