

重症筋無力症の臨床的研究 胸腺腫群と非胸腺腫群の比較検討

中 川 真 一

信州大学医学部第3内科学教室
(主任: 柳沢信夫教授)

A Clinical Study of Myasthenia Gravis: With a Comparison of Myasthenia Gravis with and without Thymoma

Shin-ichi NAKAGAWA

Department of Medicine (Neurology), Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Nobuo YANAGISAWA)

We studied clinical characteristics, serum anti-acetylcholine receptor antibody titer, clinical course before and after thymectomy, and pathology of the thymus in cases of myasthenia gravis both with thymoma and without thymoma.

The results were as follows:

- 1) In most patients with myasthenia gravis associated with thymoma, the age of onset was over 30.
- 2) Male patients had a higher incidence of thymoma than females.
- 3) The patients with myasthenia gravis associated with thymoma showed generalized myasthenic symptoms and faster course before thymectomy.
- 4) Serum anti-acetylcholine receptor antibody titer was significantly higher in cases with thymoma than in those without.
- 5) Prognosis of the disease after thymectomy was worse in patients with myasthenia gravis associated with thymoma than in those without.

These findings indicate the usefulness of making a diagnosis of myasthenia gravis with thymoma, and suggest that the existence of thymoma is critical in predicting the clinical course and prognosis. *Shinshu Med. J.*, 34: 224-234, 1986

(Received for publication January 17, 1986)

Key words: myasthenia gravis, thymoma, anti-acetylcholine receptor antibody, thymectomy

重症筋無力症, 胸腺腫, 抗アセチルコリンリセプター抗体, 胸腺摘出術

I はじめに

1900年代初めより重症筋無力症と胸腺異常の合併については注目されてきたが、1939年 Blalock¹⁾により重症筋無力症における胸腺摘出術の有効性が報告さ

れて以来、重症筋無力症に対して胸腺摘出術が積極的に行われるようになった。さらに、摘出胸腺の組織像と重症筋無力症の予後が検討され、胸腺の胚中心の形成度合が高い症例ほど予後が悪いということから“early thymectomy²⁾³⁾”が推奨されてきた。一方、

Table 1 The pathological classification of the thymus in thymectomized patients with myasthenia gravis (60 cases).

Non-Thymoma	34
persistent thymus	17
hyperplasia	17
Thymoma	26
benign thymoma	7
epithelial	1
lymphocytic	5
mixed	1
malignant thymoma	19
epithelial	3
lymphocytic	6
mixed	10
Total	60

胸腺腫、特に悪性胸腺腫もまた重症筋無力症の予後に影響をおよぼす因子とされてきたが、これまで胸腺腫の性状と重症筋無力症の臨床像とを詳細に検討した報告は数少ない⁴⁾⁵⁾。したがって合併した胸腺異常すなわち非胸腺腫と胸腺腫の違いが重症筋無力症の臨床像に与える影響を検討することは意義あるものと考えこれをおこなった。

II 対象および方法

A 対象患者 (表1)

昭和48年6月から昭和59年12月までの間に当科および当科関連病院神経内科を受診し、病歴、臨床症状およびテンシロンテストにて診断を確定した重症筋無力症103例のうち胸腺摘出術を受けた60例を対象とし、同時に非手術例43例を比較検討した。

B 方法

1 病気の進行性の判定

病気の進行性は眼症状(眼瞼下垂、複視および眼球運動障害)あるいは筋力低下(頸部および四肢)で初発後、球症状(構音障害および嚥下障害)出現までの期間を指標とした。

2 胸腺摘出術の効果判定

眼症状、筋力低下、球症状、呼吸障害およびクリーゼの有無や程度と抗コリンエステラーゼ剤(抗ChE剤)の必要量を指標として症状の改善度を検討し、Papatestasら²⁾の効果判定基準を参考に寛解、改善、不変、悪化および死亡の5段階にわけて胸腺摘出の効果を判定した。

a 寛解

抗ChE剤を服薬せずともまったく症状のないもの、あるいは少量の抗ChE剤を服薬しないとわずかに症状を残すもの。

b 改善

抗ChE剤の服薬により術前に比べ良くコントロールされるが、軽度から中等度の症状を残すもの、あるいは術前に比べ明らかに抗ChE剤の服薬量を減少させたもの。

c 不変

術前に比べ症状や抗ChE剤の服薬量に変化のないもの。

d 悪化

抗ChE剤のみではコントロール不良でかつ術前に比べ明らかに症状が悪化したもの。

e 死亡

筋無力症状や悪性胸腺腫の進展により術後死亡したもの。

3 血清抗アセチルコリンリセプター(抗AChR)抗体価の測定(方法はLindstrom⁶⁾による)。

a α -Bungarotoxin (α -BTX)

α -BTXはすでに¹²⁵Iにて標識されたNew England Nuclear社の製品を用い、蒸留水で 2.5×10^{-7} Mに稀釈し、分割したものを -80°C にて冷凍保存し早期に使用した。

b AChR 標品の調製

乳癌手術で得た大胸筋を使用まで -80°C に冷凍保存したものをスライスし、約4容の0.1M NaCl, 0.01M NaNO₃を含む0.01Mリン酸ナトリウム緩衝液pH7.0を加え、100,000g, 4°C で30分間遠心することにより沈渣を得た。これに約2容のTriton X-100を含む上記緩衝液を加え 4°C で一晩攪拌し、再び100,000g, 4°C で60分間遠心後上清を得、これを用いた。保存は -80°C で行った。

c AChR の定量

先に得たAChR標品の一部を解凍し、その200 μ lと20 μ lの 2.5×10^{-8} M [¹²⁵I] α -BTXを 4°C で4時間incubation後、Sephadex G-200のカラムでAChRと結合している[¹²⁵I] α -BTXとfreeの[¹²⁵I] α -BTXの分離を行い、それらの放射比活性を測定することにより定量を行った。AChRの収量は 2.3×10^{-13} ~ 2.4×10^{-11} mol/g·wet, weight muscleで濃度は $1:89 \sim 5.5 \times 10^{-10}$ Mであった。

d 抗AChR抗体価の測定

200 μ l の0.1M NaCl 0.01M Na₂S₂O₃ および0.5% Triton X-100 を含む0.01Mリン酸ナトリウム緩衝液pH 7.0中に5.5 \times 10⁻¹⁰Mの AChR 標品および2.5 \times 10⁻⁷Mの [¹²⁵I] α -BTX を加え AChR を [¹²⁵I] α -BTX で標識した。これに Control 血清で10倍あるいは100倍に希釈した被検血清を 5 μ l 加え、4 $^{\circ}$ Cで一晩反応させた後、抗ヒト IgG ウサギ血清 (DAKO 社製)を充分量加え 6~10時間放置後、3000rpm, 4 $^{\circ}$ C, 15分間遠心。0.5% Triton 緩衝液にて1回洗滌後のペレットの放射比活性を測定し、結合している [¹²⁵I] α -BTX の量を算定した。本抗体価は血清の α -BTX binding sites 濃度で表した。また incubation medium 中に [¹²⁵I] α -BTX-AChR 以外に 5 mM d-Tubocurrarine Chloride を加えてAChRと血清AChR 抗 AChR 抗体の特異的な結合を block した場合の非特異的な結合による放射比活性を求め、それを blank とした。以上のサンプルはすべて Triple で行い、常に対照と同時に測定した。

4 胸腺組織像の判定

a 非胸腺腫

病理組織学的所見から遺残胸腺と胸腺過形成を区別した。

b 胸腺腫

胸腺腫は良性と悪性に分けた。手術所見で腫瘍が被包化されずに周囲臓器への浸潤を認めたり、胸腺腫が病理組織学的に悪性像を呈したものを悪性胸腺腫とした。

5 臨床型の分類

臨床型の分類は Osserman 分類⁷⁾に従った。

a 若年型

16歳以下で発症したもの。

b I型 (眼筋型)

眼筋のみに症状が固定されるもの。

c II A型 (全身型軽症)

眼筋および四肢筋に眼局するもの。

d II B型 (全身型中等症)

眼筋、四肢筋および球筋を侵すもの。

e III型 (急性激症型)

急激に発症し全身の筋を広く侵し、球症状とともに早期から呼吸筋を侵すもの。

f IV型 (慢性重症型)

I型、II型で発症し2年以上を経て重症型になったもので症状はIII型に類似する。

6 有意差の判定

有意差の検定にはスチューデントの *t* 検定を用いた。

III 結 果

1 初発年齢および性別 (表2)

初発年齢を検討すると非手術例も含めた全重症筋無力症では0~81歳に分布し平均年齢は37.6歳、非胸腺腫群は10歳~66歳に分布し平均年齢は36.6歳、胸腺腫群は10歳~67歳に分布し平均年齢は43.3歳であった。年代別の発症例数を比較すると、全重症筋無力症では20代、30代に多い。非胸腺腫群では20代、30代、40代に多く、胸腺腫群では30代、40代、50代に多かった。さらに40代以降での発症を比較すると非胸腺腫群では

Table 2 Onset of 103 patients with myasthenia gravis.

Age Group (yr)	No Thymectomy		Thymectomy				Totals		
	Male	Female	Non-thymoma		Thymoma		Male	Female	Total
			Male	Female	Male	Female			
0-9	3	2	0	0	0	0	3	2	5
10-19	0	5	2	3	1	0	3	8	11
20-29	1	9	3	5	2	1	6	15	21
30-39	1	6	3	4	4	3	8	13	21
40-49	1	1	1	6	2	4	4	11	15
50-59	0	7	0	2	3	3	3	12	15
60-69	2	3	1	4	2	1	5	8	13
70-79	1	0	0	0	0	0	1	0	1
80-89	1	0	0	0	0	0	1	0	1
Totals	10	33	10	24	14	12	34	69	103

Table 3 Clinical classification (Osserman).

Osserman's Classification	No Thymectomy	Thymectomy		Totals
		Non-thymoma	Thymoma	
J	8	4	1	13
I	13(18)	4(5)	0	17(23)
II A	13(15)	8(10)	4	25(29)
II B	7(8)	16(17)	15	38(40)
III	0	0	3	3
IV	2	2	3(4)	7(8)
Totals	43	34	26	103

() : Adult plus juvenile patients
 J : Juvenile form

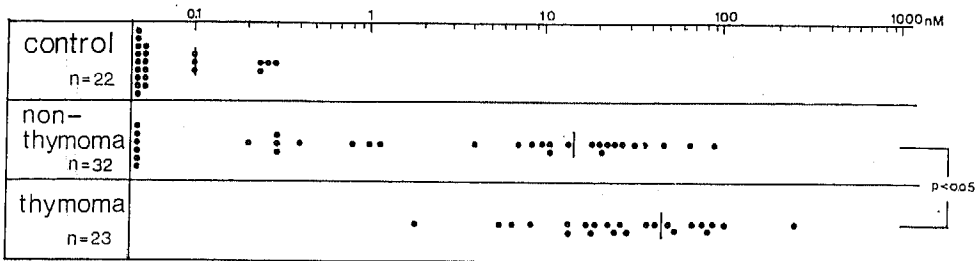


Fig. 1 Serum anti-AChR antibody and the pathology of the thymus in myasthenia gravis.

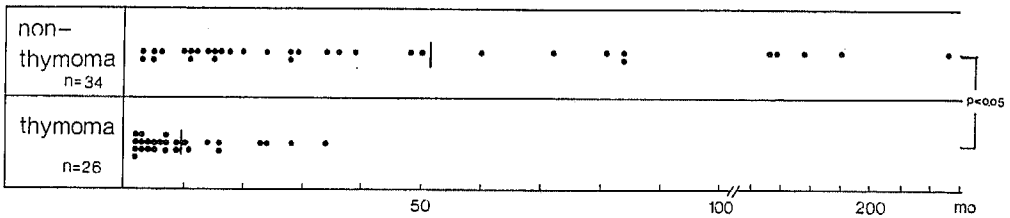


Fig. 2 Time duration from onset to thymectomy (months).

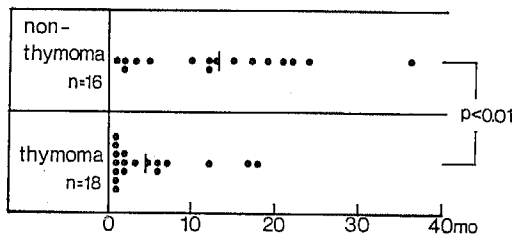


Fig. 3 Time duration from onset to appearance of bulbar symptoms (months)

13例 (38.2%)、胸腺腫群では15例 (57.7%) であり、胸腺腫群では非胸腺腫群に比べ高齢発症者の比率が高かった。性別発症例数を検討すると全重症筋無力症では、女性が男性に比べ約2倍多く、また、非胸腺腫群でも女性が男性の約2倍多かった。一方、胸腺腫群では反対に男性が多く、かつ、胸腺腫の合併率は全男性手術例の58.3 ($\frac{14}{24}$)% であり、女性のその33.3 ($\frac{12}{36}$)% より高率で、男性での胸腺腫合併の頻度が高かった。

2 臨床型 (Osserman 分類) (表3)

ここでは若年発症者 (16歳以下) も成人型各型に分類した方がより臨床的に把握しやすくかつ比較検討も容易なので、若年型症例を成人型各型のどれかに分類して臨床型の比較検討を行った。(表3の()内は若年型を成人型に分類した場合の症例数を示す。)

Osserman 分類に従った臨床型別では、若年型とI型についてみると、非手術群と非胸腺腫群ではやや多くの症例を認めるが、胸腺腫群では若年型を1例認めるのみである。II A、II B型はいずれの群でも同程度に認めた。III型は非手術群および非胸腺腫群には認められず、胸腺腫群でのみ認めた。IV型は各群で認めた。最も多い臨床型は非手術群ではI型、手術群では非胸腺腫群、胸腺腫群ともにII B型であった。手術群において臨床的に重症型と考えられるII B型、III型、IV型の占める割合は、非胸腺腫群55.9%、胸腺腫群84.0% であり胸腺腫群には臨床的重症例が多かった。

3 抗AChR 抗体価 (図1)

健常者と自己免疫疾患のない非重症筋無力症患者22例を対照とした抗AChR 抗体価は0~0.3nM に分布し平均0.1±0.1 (平均±SD) nM であり、対照の上限を0.5nM (平均+4SD) とした。この上限値以上を抗AChR 抗体陽性患者とみなすと、全重症筋無力症患者での抗AChR 抗体陽性率は72.4% であった。非胸腺腫群での抗AChR 抗体陽性率は65.6%、胸腺腫群では100% であった。非胸腺腫群と胸腺腫群とで抗AChR 抗体価を比較すると、非胸腺腫群では0~89.0nM に分布し、平均14.8±20.7nM、胸腺腫群では1.8~252nM に分布し、平均45.9±53.5nM であり、抗AChR 抗体価は有意 ($p<0.05$) に胸腺腫群が非胸腺腫群より高値であった。

4 術前期間 (図2)

初発症状の出現から胸腺摘出術までの術前期間を検討すると、非胸腺腫群は3~252カ月に分布し平均術前期間は50.6±58.6カ月、一方、胸腺腫群では2~34カ月に分布し平均9.8±8.8カ月であり、胸腺腫群では

有意 ($p<0.05$) に非胸腺腫群より術前期間が短かった。

5 重症筋無力症の進行性 (図3)

胸腺摘出術前の重症筋無力症の進行性を眼症状あるいは頸部や四肢の筋力低下で発症後球症状出現までの期間を指標として検討した。ここでは球症状を初発症状とした症例や胸腺摘出後球症状の出現を認めた症例は除外した。

非胸腺腫群での球症状出現までの期間は1~36カ月に分布し平均13.4±9.7カ月、胸腺腫群では1~18カ月に分布し、平均4.8±5.5カ月であり、胸腺腫群での期間が有意 ($p<0.01$) に短く、胸腺腫群は非胸腺腫群よりも進行がはやいと考えられた。

6 胸腺摘出術後の経過 (図4)

主として胸腺摘出が重症筋無力症の経過に与える効果を判定した。非胸腺腫群と良性胸腺腫群では抗ChE剤の投薬のみで経過した期間を評価の対象とした。悪性胸腺腫群では周囲臓器への浸潤、あるいは転移を阻止しようとして行った術後早期の放射線療法と抗ChE剤のみで経過した期間を評価の対象とした。また、術直後においては症状の変化が著しいため一定の評価を下せないこともあり、術後1年未満の症例は除いた。さらに、症状の改善を試みて行ったプレドニゾロンの投薬、術直後でなく術後1年以上を経て行った放射線療法、あるいは血漿交換療法等開始した場合、その時点で術後評価の対象から除外した。以上の条件を満たした非胸腺腫群28例、胸腺腫群23例を術後評価の対象とし、また検討の期間は術後6年までとした。

a 寛解率

方法の項で述べた胸腺摘出術効果判定基準による寛解率は、非胸腺腫群では術後1年目28.6%、2年目および3年目50%、4年目53.3%、5年目および6年目66.7% というように年々上昇した。一方、胸腺腫群では1年目5%、2年目27.3%、3年目42.9%、4年目37.5%、5年目50%、6年目25% というように変動はあるが、術後早期よりはある程度経過した時期の方が寛解率は高かった。さらに寛解症例を含めた術後改善率を検討すると、非胸腺腫群では、1年目および2年目75%、3年目81.3%、4年目80%、5年目および6年目77.8% であり、術後経過年数とともにやや上昇する程度であったが、一方、胸腺腫群では、1年目40%、2年目63.6%、3年目71.4%、4年目62.5%、5年目83.3%、6年目75% と術後経過年数に従い、著明な上昇を認めた。また、胸腺摘出術前後で、症状や抗ChE

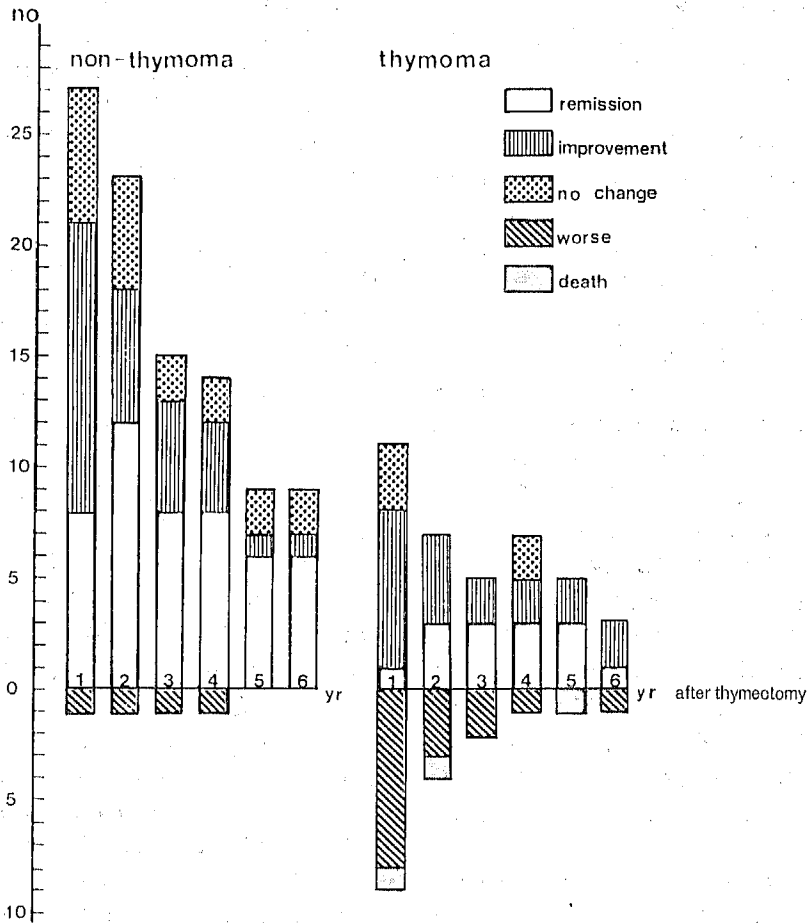


Fig. 4 Clinical effects of thymectomy in patients with myasthenia gravis.

剤服薬量に変化を認めなかった不変症例の検討では、非胸腺腫群では12.5%~22.2%、胸腺腫群では0%~25%の症例を術後の各年次で認めた。

b 悪化および死亡率

術後6年までにおける非胸腺腫群での悪化例は4例(14.3%)、死亡例0であった。一方、胸腺腫群では悪化13例、死亡3例であり、悪化と死亡例の占める割合は69.6%であった。術後の年次別の(悪化+死亡)率は、非胸腺腫群では術後4年目までは徐々に増加しているがすべて10%未満であった。一方、胸腺腫群では1年目45%、4年目12.5%と年々減少を示し、術後1年目では約5割の症例が術前より悪化し何らかの術後治療を必要としたことと、死亡例すべてが胸腺腫症例であったことは注目値する。

IV 考 察

重症筋無力症と胸腺異常との合併については20世紀初め頃より気付かれていた。1901年 Weigert⁸⁾ は重症筋無力症に胸腺腫を伴った症例を初めて発表した。Bell⁹⁾ は1917年までに発表された50例の重症筋無力症の剖検例の検討を行い、17例が肥大胸腺を、10例が胸腺腫を合併し、重症筋無力症の異常胸腺の合併は50%と報告した。1939年 Blalock¹⁾ は胸腺腫を伴った重症筋無力症に胸腺摘出術を行い寛解を得た1例を発表した。Castleman と Norris¹⁰⁾ は35例の重症筋無力症の胸腺組織像について詳細な検討を行い、10例の胸腺腫と25例の非胸腺腫に分け、胸腺腫は被包化され進行が遅く良性であり、40歳以上の男性に多く、一方、非胸腺腫ではその75%に髄質への胚中心を伴ったり

ンパ球浸潤があり、15～35歳の女性に多く認められたと報告した。以上のような病理報告や胸腺摘出術の報告例などから、重症筋無力症と胸腺異常との合併が広く認められるようになった。

重症筋無力症における胸腺摘出術は前述の Blalock ら¹⁾の報告以来、積極的に行われ Blalock ら¹¹⁾、Keynes⁴⁾、Simpson⁵⁾、Eaton と Clagett¹²⁾、Papatestas ら²⁾によりその手術効果について詳細な検討がなされ、重症筋無力症の有効な治療法の1つとしての胸腺摘出術の地位が確立された。

われわれは103例の重症筋無力症のうち60例に胸腺摘出術を行い、合併した異常胸腺としては非胸腺腫34例、胸腺腫26例であり、胸腺腫の合併率は手術例に限ると43.3%であった。これまでの手術例での報告例では Simpson⁵⁾ 12.2%、Genkins ら³⁾ 27.8%、Eaton と Clagett¹²⁾ 42.1%、中里ら¹³⁾ 26.7% などでありこれらの報告例に比較してわれわれの対象における胸腺腫合併率は高い。この理由としてわれわれの手術施行率が58.3%と高率であることがあげられる。先の Genkins ら³⁾は24.3%、Eaton と Clagett¹²⁾は25.6%である。また、手術群と非手術群での胸腺腫合併率では Genkins ら³⁾手術群27.8%、非手術群4.5%、Eaton と Clagett¹²⁾手術群42%、非手術群7%といずれの報告でも手術群の方が胸腺腫合併率は高率である。

初発年齢は、重症筋無力症においては、これまでの報告¹⁴⁾¹⁵⁾によると10, 20, 30代に多く、女性は40歳以前に、男性では30歳以降に多いとされている。非胸腺腫群では10, 20代に多く、胸腺腫群では30, 40, 50代に多い²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾。われわれの結果もこれらと同様であった。さらに40歳以降での発症を検討すると、従来の報告では非胸腺腫群では6.3～19.3%、胸腺腫群では53.3～73.0%²⁾¹³⁾¹⁶⁾であり、われわれの結果もこれと一致した。また重症筋無力症の合併例も含めた胸腺腫の報告例でも40歳以降での発症は63.0～66.7%¹⁷⁾¹⁸⁾であり、Bernatz ら¹⁹⁾は重症筋無力症を伴わない胸腺腫群の平均年齢は52歳で重症筋無力症を伴った群よりは7歳高齢であると報告している。

性別では、重症筋無力症が女性に多いのは通例であり、その比は約2:1である。非胸腺腫群、胸腺腫群での性差をみると、非胸腺腫群では女性が男性よりも2.2～3.7倍²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾多い。一方、胸腺腫群では、Keynes¹⁶⁾、Simpson⁵⁾、Papatestas ら²⁾の報告では女性に多いが、その比は1.3～1.8と非胸腺腫群における

男女比よりも低下している。中里ら¹³⁾は逆に男性に多いとしている。われわれの結果でも男性に多かった。これらから日本人では特に胸腺腫を合併する重症筋無力症の男性が白人より比較的多い可能性が考えられる。次に手術群での胸腺腫の占める割合を検討すると、女性では11.2～32.8%²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾、男性では14.6～56.1%²⁾⁵⁾¹³⁾¹⁶⁾と男性での比率が高く、われわれの結果でも同様であった。この結果からは、重症筋無力症では男性に胸腺腫の合併率が高いと考えられる。

重症筋無力症の臨床型につき検討すると、重症筋無力症では Osserman 分類 I, II A, II B型が多くみられる²⁰⁾。手術群と非手術群では手術群にII B型以上の重症型症例が多い²⁰⁾。非胸腺腫群と胸腺腫群では、Papatestas ら²⁾は、非胸腺腫群の方が胸腺腫群よりII B型、III型、IV型の占める割合は大きいとしている。大島²¹⁾の報告では、胸腺腫群の方がII B型、III型、IV型の占める割合は大きく、これはわれわれの結果と一致した。Keynes¹⁶⁾は薬物でコントロールが困難で呼吸不全をおこす症例が胸腺腫に多いとしている。

抗AChR抗体価については、重症筋無力症では陽性率が80～90%と高率であり、かつ、疾患特異性が高いことが知られている⁶⁾。非胸腺腫群と胸腺腫群と比較すると、胸腺腫群は非胸腺腫群より抗AChR抗体価は高いと報告^{22)~24)}され、われわれの結果も同様であった。また胸腺腫群では抗AChR抗体価は全例1 nM以上と陽性であった。Berrih ら²⁵⁾の報告でも胸腺腫群は全例抗AChR抗体価1 nM以上で陽性であったとしている。

胸腺摘出までの術前期間を非胸腺腫群と胸腺腫群とで比較した報告は少ないが、Castleman と Norris¹⁰⁾は307例の異常胸腺を伴った重症筋無力症で術前期間あるいは剖検前期間を検討し胸腺腫群の50%は1年以内であるのに対し、非胸腺腫群では40%が3年以上であるとしている。Keynes¹⁶⁾は51例の胸腺腫のうち26例が1年以内であり、かつ、3カ月以内が多かったとしている。中里ら¹³⁾は胸腺腫群では平均2年、非胸腺腫群では平均3.7年と報告している。また、杠の報告²⁶⁾では胸腺腫の悪性度が増すにつれ、術前期間が短くなる傾向を示唆している。われわれの結果でも胸腺腫群では全例34カ月以内であり平均9.8カ月であった。このように胸腺腫で術前期間が非胸腺腫に対して短いことは、胸腺腫群における症状の進行性を示す1つの指標と考えられる。勿論、手術時期を決定するに際して医師側の、あるいは患者側の種々の判断が入り得て、

症状の進行性のみが手術時期を決定する要因とはならない場合もありうる。

重症筋無力症の進行性について、われわれは初発症状出現から球症状出現までの期間を指標とし検討したが、これまでの報告例にはこのような基準を設けたものはない。しかしながら Keynes⁴⁾は、“Rapidly of onset”は胸腺腫を合併した重症筋無力症の特徴的病像であると述べている。われわれの結果では、胸腺腫群が初発症状出現から球症状出現までの期間が非胸腺腫群に比べ有意に短く、胸腺腫を伴った重症筋無力症はより進行性であると推測された。

胸腺摘出術後の予後に関して影響を与える因子として性別、術前期間、胸腺胚中心の有無と程度、および胸腺腫の存在などが論議されている。性別に関しては Simpson⁵⁾は、男性よりも女性の方がわずかに改善率が高く死亡例も少ないと報告し、Eaton と Clagett¹²⁾の結果を支持している。Papatestas^ら²⁾は逆に男性の方が女性よりも早期に寛解に達するとしている。術前期間については多くの報告²⁾⁴⁾⁵⁾¹³⁾²¹⁾で術前期間が短い程予後が良いとしている。

胸腺の胚中心の有無やその程度と予後に関しては多くの報告があるが、必ずしも一致した結果ではない。Castleman と Norris¹⁰⁾は胸腺胚中心の存在と予後とは関係ないとしている。Mackay^ら²⁴⁾ Sambrook^ら²⁷⁾は胸腺胚中心が著明なもの程予後が良いとしている。反対に Alpert^ら²⁸⁾は胸腺胚中心の無いもの程予後が良いとし、Vetters と Simpson²⁹⁾の結果も後者の傾向にある。胸腺腫の合併が重症筋無力症の術後の予後を悪くするとの報告は Keynes⁴⁾以来数多くある²⁾⁵⁾¹²⁾¹³⁾³⁰⁾³¹⁾。Slater^ら³²⁾は胸腺腫を invasive と noninvasive に分け、invasive の方が予後が悪いとしている。われわれの結果でも胸腺腫群は非胸腺腫群に比べて胸腺摘出後の予後はきわめて悪かった。また胸腺腫群の中でも悪性胸腺腫群は再発も多くみられ、良性胸腺腫群に比較し予後は悪かった。非胸腺腫群では術後経過年数にもなって寛解率が上昇することは通例であり、われわれの結果もまた同様の傾向を示した。

以上重症筋無力症に合併した胸腺異常を非胸腺腫群と胸腺腫群に区別し、その胸腺組織像の差異が重症筋無力症の臨床像や胸腺摘出術の効果におよぼす影響について論じてきたが、この中で最も強調したいことは、胸腺腫群では非胸腺腫群に比較して症状は進行性であり、胸腺摘出のみによる症状の改善は乏しく、逆に、術前の症状に比べて悪化する傾向にあったということ

である。この理由について重症筋無力症の発症機序を検討しながら述べることにする。Simpson³³⁾は1960年、重症筋無力症は筋の運動終板に対する抗体による自己免疫反応との仮説を提示した。その後1970年代に入り、抗AChR抗体の測定法が確立され、抗AChR抗体は重症筋無力症に特異的な抗体とされた⁶⁾。血漿交換療法は重症筋無力症の症状を抗AChR抗体価の減少とともに一時的に改善しうること³⁴⁾³⁵⁾、あるいは重症筋無力症患者血清をマウスの腹腔内に注入し、マウスに実験的重症筋無力症を発症しうること³⁶⁾、などから重症筋無力症の発症機序に、抗AChR抗体が密接に関連していることが明らかにされてきた。一方胸腺組織と重症筋無力症の関連性については、胸腺 myoid cells が AChR 局在の場と推測されていること³⁷⁾や、胸腺のリンパ球が抗体産生能を有し³⁸⁾、かつ未梢リンパ球よりも産生能が高いこと³⁹⁾などが判明してきた。

抗AChR抗体価と重症筋無力症の重症度とは必ずしもパラレルではなく、また、抗AChR抗体陽性率も80～90%であり、その間隙を埋めるものとして抗AChR抗体以外の自己抗体の存在を推測する報告もある⁴⁰⁾⁴¹⁾。また、胸腺摘出術後の抗AChR抗体価の変動については、術後抗体価は次第に低下するとの報告⁴²⁾や、逆に抗AChR抗体価と胸腺摘出術は関連を有しないとす報告⁴³⁾もある。

重症筋無力症と胸腺腫の関連性については、疫学的には胸腺腫に合併する疾患としては重症筋無力症が最も多く⁴⁴⁾、かつ、重症筋無力症を合併しない胸腺腫と比べて予後は悪いとの報告¹⁸⁾もある。胸腺腫を伴った重症筋無力症に高率に見出される抗体として抗横紋筋抗体の存在が指摘されている²²⁾⁴⁰⁾。また、Gilhus^ら⁴⁵⁾は、骨格筋からクエン酸で抽出した物質に対する抗体は、胸腺腫では100%に存在したと報告しているが、これらの抗体の果たす役割については現在の所不明である。Tronconi^ら⁴⁶⁾は、AChRの antigenic modulation activity は、重症例や抗AChR抗体価の高い症例とともに、胸腺腫を伴う重症筋無力症でもその activity が高いと報告している。以上述べたごとく、胸腺腫を伴う重症筋無力症と胸腺腫を伴わない重症筋無力症とでは、免疫学的に異なる側面を有する可能性が高いと推測される。しかしこのことが両者の臨床像の差異を説明しうるものと断定はできない。と言うのも上記の様な単純な図式で説明できない症例の報告があるからである。胸腺腫を伴った重症筋無力症

は、胸腺摘出術後、他の新たな治療を加えないと増悪する症例が多いが、一方に胸腺腫摘出後に重症筋無力症の発生を認めた報告⁴⁷⁾⁴⁸⁾や、胸腺腫摘出術前に症状が寛解した症例の報告⁴⁹⁾もある。さらに Kuroda⁵⁰⁾は胸腺腫摘出後、症状の増悪した重症筋無力症の1例の免疫学的検討を行い、摘出した胸腺腫のT cellは suppressor T cellであり、胸腺腫摘出後、抗AChR抗体価の上昇と末梢血液中の suppressor T cellの減少を認めたと報告し、胸腺腫と重症筋無力症との関連の複雑さを指摘した。

以上論述したように胸腺腫と重症筋無力症の関連性の解明は、現在の所未だ不十分と思われる。本研究は胸腺腫を伴った重症筋無力症と、非胸腺腫性の重症筋無力症とでは臨床像が異なり、さらに、胸腺摘出後の予後も異なることを明らかに示した。今後免疫学的方法をはじめ、多面的な方法を駆使して胸腺腫と重症筋無力症との関連の一層の解明が必要である。

V 結 語

60例の胸腺摘出術を施行した重症筋無力症症例を非胸腺腫群(34例)、胸腺腫群(26例)に分け、初発年齢、性別、臨床型(Osserman分類)、抗AChR抗体価、術前期間、術前経過および術後経過の各項目につき検討を行い以下のような結果を得た。

- 1) 初発年齢は胸腺腫群は非胸腺腫群よりも高齢発

症者の比率が高かった。

- 2) 性別では、非胸腺腫群では女性が多く、胸腺腫群では男性の比率が高かった。
- 3) 臨床型は胸腺腫群は非胸腺腫群に比べてII B型以上の重症型の比率が高かった。
- 4) 抗AChR抗体価は胸腺腫群は非胸腺腫群よりも有意に高く、かつ、全例1 nM以上であった。
- 5) 術前期間は胸腺腫群が非胸腺腫群よりも有意に短かった。
- 6) 術前の症状の進行性は胸腺腫群で非胸腺腫群より急速であった。
- 7) 術後経過は非胸腺腫群では胸腺摘出術と抗ChE剤のみで寛解、あるいは、症状の改善を得た症例の比率が高く、胸腺摘出後、術前より症状の増悪を認めた症例は胸腺腫群で比率が高かった。

本研究の論旨は第25回日本神経学会総会(昭和59年5月)において発表した。

稿を終るにあたり、御指導と御校閲をいただいた信州大学医学部第3内科 柳沢信夫教授と庄司進一講師に感謝します。

また数多くの症例の検討にあたり、資料を提供していただいた第3内科および関連病院神経内科の諸先生方に御礼申し上げます。

文 献

- 1) Blalock, A., Mason, M.F., Morgan, H. J. and Riven, S.S. : Myasthenia gravis and tumors of the thymic region. Report of a case in which the tumor was removed. *Ann Surg*, 110 : 544-559, 1939
- 2) Papatestas, A. E., Alpert, L. I., Osserman, K. E., Osserman, R. S. and Kark, A. E. : Studies in myasthenia gravis: Effects of thymectomy. Results on 185 patients with nonthymomatous and thymomatous myasthenia gravis, 1941-1969. *Am J Med*, 50 : 465-474, 1971
- 3) Genkins, G., Papatestas, A. E., Horowitz, S. H. and Kornfeld, P. : Studies in myasthenia gravis: Early thymectomy. Electrophysiologic and pathologic correlations. *Am J Med*, 58 : 517-524, 1975
- 4) Keynes, G. : The results of thymectomy in myasthenia gravis. *Br Med J*, ii : 611-616, 1949
- 5) Simpson, J. A. : An evaluation of thymectomy in myasthenia gravis. *Brain*, 81 : 112-144, 1958
- 6) Lindstrom, J. : An assay for antibodies to human acetylcholine receptor in serum from patients with myasthenia gravis. *Clin Immunol Immunopathol*, 7 : 36-43, 1977
- 7) Osserman, K. E., Kornfeld, P., Cohen, E., Genkins, G., Mendelow, H., Goldberg, H., Windsley, H. and Kaplan, L. I. : Studies in myasthenia gravis. Review of two hundred eighty-two cases at the Mount Sinai Hospital, New York City. *Arch Int Med*, 102 : 72-81, 1958
- 8) Weigert, C. : Pathologisch-anatomischer Beitrag zur Erb'schen Krankheit (Myasthenia gravis). *Neurol Centralbl*, 20 : 597-601, 1901
- 9) Bell, E. T. : Tumors of thymus in myasthenia gravis. *J Nerve Ment Dis*, 45 : 130-143, 1917

- 10) Castleman, B. and Norris, E.H. : The pathology of the thymus in myasthenia gravis. A study of 35 cases. *Medicine*, 28 : 27-58, 1949
- 11) Blalock, A., Harvey, A.M., Ford, F.R. and Lilenthal J.L., Jr. : The treatment of myasthenia gravis by removal of the thymus gland. Preliminary report. *JAMA*, 117 : 1529-1533, 1941
- 12) Eaton, L.M. and Clagett, O.T. : Present status of thymectomy in treatment of myasthenia gravis. *Am J Med*, 19 : 703-717, 1955
- 13) 中里 厚, 水野嘉夫, 玉置憲一, 土屋雅春, 吉松 博, 里吉啓二郎 : 重症筋無力症における胸腺摘出術の予後調査. 厚生省特定疾患重症筋無力症調査研究班. 昭和53年度研究報告書, pp.183-193, 1979
- 14) Oosterhuis, H. J. G. H. : Studies in myasthenia gravis. Part I. A clinical study of 180 patients. *J Neurol Sci*, 1 : 512-546, 1964
- 15) Schwab, R.S. : Sex and age in myasthenia gravis as critical factors in incidence and remission. *JAMA*, 153 : 1270-1273, 1953
- 16) Keynes, G. : Investigations into thymic disease and tumour formation. *Br J Surg*, 42 : 449-462, 1955
- 17) Batata, M.A., Martin, N., Huvos, A.G., Aguilar, R.I. and Beattie E. J., Jr. : Thymomas : clinicopathologic features, therapy, and prognosis. *Cancer*, 34 : 389-396, 1974
- 18) Legg, M.A. and Brady, W. J. : Pathology and clinical behavior of thymomas. *Cancer*, 18 : 1131-1144, 1965
- 19) Bernatz, P.E., Harrison, E.G. and Clagett, O.T. : Thymoma : A clinicopathologic study. *J Thorac Surg*, 42 : 424-444, 1961
- 20) Perlo, V.P., Poskanzer, D.C., Schwab, R.S., Viets, H.R., Osserman, K.E. and Genkins, G. : Myasthenia gravis : Evaluation of treatment in 1,355 patients. *Neurology*, 16 : 431-439, 1966
- 21) 大島扶美 : 重症筋無力症における胸腺摘出術後の臨床経過の検討及び corticosteroid 治療の意義. *臨床神経*, 21 : 117-125, 1981
- 22) Limburg, P.C., The, T.H., Hummel-Tappel, E. and Oosterhuis, H. J. G. H. : Anti-acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. Part I. Relation to clinical parameters in 250 patients. *J Neurol Sci*, 58 : 357-370, 1983
- 23) Kornfeld, P., Nall, J., Smith, H., Mittag, T.W., Bender, A.N., Ambinder, E.P., Horowitz, S.H., Papatestas, A.E., Gross, H. and Genkins, G. : Acetylcholine receptor antibodies in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 4 : 413-419, 1981
- 24) Mackay I.R., Whittingham, S., Goldstein, G., Currie, T.T. and Hare, W.S.C. : Myasthenia gravis : Clinical, serological and histological studies in relation to thymectomy. *Austral Ann Med*, 17 : 1-11, 1968
- 25) Bérrih, S., Morel, E., Gaud, C., Raimond, F., Le Brigand, H. and Bach, J-F. : Anti-AChR antibodies, thymic histology, and T cell subsets in myasthenia gravis. *Neurology*, 34 : 66-71, 1984
- 26) 杠 英樹 : 胸腺腫の悪性度に関する臨床病理学的研究. *信州医誌*, 28 : 635-649, 1980
- 27) Sambrook, M.A., Reid, H., Mohr, P.D. and Boddie, H.G. : Myasthenia gravis : Clinical and histological features in relation to thymectomy. *J Neurol Neurosurg Psychiat*, 39 : 38-43, 1976
- 28) Alpert, L.I., Papatestas, A., Kark, A., Osserman, R.S. and Osserman, K. : A histologic reappraisal of the thymus in myasthenia gravis. A correlative study of thymic pathology and response to thymectomy. *Arch Pathol*, 91 : 55-61, 1971
- 29) Vettters, J.M. and Simpson, J.A. : Comparison of thymic histology with response to thymectomy in myasthenia gravis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 37 : 1139-1145, 1974
- 30) Cohn, H.E., Solit, R.W., Shatz, N. J. and Schlezinger, N. : Surgical treatment in myasthenia gravis. A 27 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 68 : 876-885, 1974
- 31) Mulder, D.G., Herrman, C. and Buckberg, G.D. : Effect of thymectomy in patients with

- myasthenia gravis. A sixteen year experience. *Am J Surg*, 128 : 202-206, 1974
- 32) Slater, G., Papatestas, A.G., Genkins, G., Kornfeld, P., Horowitz, S.H. and Bender, A. : Thymomas in patients with myasthenia gravis. *Ann Surg*, 188 : 171-174, 1978
- 33) Simpson, J.A. : Myasthenia gravis : A new hypothesis. *Scott Med J*, 5 : 419-436, 1960
- 34) Dau, P.C., Lindstrom, J.M., Cassel, C.K., Denys, E.H., Shev, E.E. and Spitler, L.E. : Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 297 : 1134-1140, 1977
- 35) Newsom-Davis, J., Pinching, A.J., Vincent, A. and Wilson, S.G. : Function of circulating antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis : Investigation by plasma exchange. *Neurology*, 28 : 266-272, 1978
- 36) Toyka, K.V., Drachman, D.B., Pestronk, A. and Kao, I. : Myasthenia gravis : Passive transfer from man to mouse. *Science*, 190 : 397-399, 1975
- 37) Kao, I. and Drachman, D.B. : Thymic muscle cells bear acetylcholine receptors : Possible relation to myasthenia gravis. *Science*, 195 : 74-75, 1977
- 38) Scadding, G.K., Vincent, A., Newsom-Davis, J. and Henry, K. : Acetylcholine receptor antibody synthesis by lymphocytes : Correlation with thymic histology. *Neurology*, 31 : 935-943, 1981
- 39) Newsom-Davis, J., Willcox, N. and Calder, L. : Thymus cells in myasthenia gravis selectively enhance production of antiacetylcholine-receptor antibody by autologous blood lymphocytes. *N Engl J Med*, 305 : 1313-1318, 1981
- 40) Compston, D.A.S., Vincent, A., Newsom-Davis, J. and Batchelor, J.R. : Clinical, pathological, HLA antigen and immunological evidence for disease heterogeneity in myasthenia gravis. *Brain*, 103 : 579-601, 1980
- 41) Drachman, D.B., Adams, R.N., Josifek, L.F. and Self, S.G. : Functional activities of auto-antibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med*, 307 : 769-775, 1982
- 42) Tindall, R.S.A. : Humoral immunity in myasthenia gravis : Effect of steroids and thymectomy. *Neurology*, 30 : 554-557, 1980
- 43) Roses, A.D., Olanow, C.W., McAdams, M.W. and Lane, R.J.M. : No direct correlation between serum antiacetylcholine receptor antibody levels and clinical state of individual patients with myasthenia gravis. *Neurology*, 31 : 220-224, 1981
- 44) Souadjian, J.V., Enriquez, P., Silverstein, M.N. and Pepin, J.-M. : The spectrum of diseases associated with thymoma. Coincidence or syndrome? *Arch Intern Med*, 134 : 374-379, 1974
- 45) Gilhus, N.E., Aarli, J.A. and Matre, R. : Myasthenia gravis : Difference between thymoma-associated antibodies and cross-striational skeletal muscle antibodies. *Neurology*, 34 : 246-249, 1984
- 46) Tronconi, B.C., Brigonzi, A., Fumagalli, G., Sher, M., Cosi, V., Piccolo, G. and Clementi, F. : Antibody-induced degradation of acetylcholine receptor in myasthenia gravis : Clinical correlates and pathogenetic significance. *Neurology*, 31 : 1440-1444, 1981
- 47) Rowland, L.P., Aranow, Jr., H. and Hoefler, P.F.A. : Myasthenia gravis appearing after the removal of thymoma. *Neurology*, 7 : 584-588, 1957
- 48) Kimura J. and Van Allen, M.W. : Post-thymectomy myasthenia gravis. Report of a case of ocular myasthenia gravis after total removal of a thymoma and review of literature. *Neurology*, 17 : 413-420, 1967
- 49) Masaoka, A., Monden, Y. and Seike, Y. : Spontaneous remission of myasthenia gravis in patients with thymoma. *Neurology*, 28 : 495-496, 1978
- 50) Kuroda, Y., Oda, K., Neshige, R. and Shibasaki, H. : Exacerbation of myasthenia gravis after removal of a thymoma having a membrane phenotype of suppressor T cells. *Ann Neurol*, 15 : 400-402, 1984

(61. 1. 17 受稿)