



Fig. 6 抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者の神経筋接合部・電子顕微鏡像 (Shiraishi et al, 2005¹⁶⁾ より引用)

正常コントロール (A) と比較すると, 抗 MuSK 抗体陽性 MG 患者 (C, D) の後シナプス膜の形態学的変化は非常に軽微であった。一方, 抗 AChR 抗体陽性 MG 患者 (B) では矢印 (→) で示しているように, 補体介在性後シナプス膜が破壊され, 後シナプス膜嚢が消失している。

MuSK 抗体は MuSK の細胞外 IgG 様ドメインに結合し, その大部分は IgG サブクラス 4 に属すると報告した。一般的に, IgG サブクラス 4 は補体介在性膜破壊の作用はなく, McConville らの結果は Shiraishi らの神経筋接合部生検の結果を支持する。一方, 抗 AChR 抗体は, 従来より, IgG サブクラス 1 に属し, 補体介在性膜破壊に関与すると報告されている。以上から, 抗 MuSK 抗体陽性 MG の病態機序は抗 AChR 抗体陽性 MG とは異なり, 補体介在性後シナプス膜破壊を伴わないことが示された。しかしながら, どのようにして抗 MuSK 抗体が MG 症状を引き起こすか, その病態機序は不明のままである。一方では, 抗 MuSK 抗体は MG の病態には直接関与せず, 付帯徴候の可能性が高いとの報告もあり¹⁸⁾, その病原性の証明は完全にはなされていない。抗 MuSK 抗体の病原性を証明するためには, MuSK 抗原を免疫して動物モデルを作製し, 抗 MuSK 抗体の作用機序を解明することが必要である。現状では, MuSK 蛋白をウサギ¹⁹⁾ やマウス²⁰⁾ に免疫し, 動物モデルの作製に成功したとの報告があるが, 上記の IgG サブクラスの問題があり, 補体介在性の有無や IgG サブクラスなどを十分に検討すべ

きである。また, 最近では, MuSK 抗体陽性 MG 患者の IgG をマウスに投与し, 疾患移送が成功したという報告があり²¹⁾, 抗 MuSK 抗体の病原性が示されつつある。

III. AChR 抗体陽性 MG と MuSK 抗体陽性 MG の臨床比較

本邦の MuSK 抗体陽性 MG 患者の臨床的特徴を Table 1 に示す。本邦での抗 MuSK 抗体陽性 MG の陽性率は, 全身型 seronegative MG の約 30% である。要約すると, 3 : 1 で女性が多く, 発症年齢はすべての年齢で発症し, 平均は 45 歳である。MG 症状は, 嚥下・構音障害が主であり, 頸部筋力低下や呼吸筋障害も多い。一方, 眼症状のみや筋萎縮が主体の抗 MuSK 抗体陽性例も報告されており, 臨床症状のみでは, その診断を確定することはできない。よって, MG の臨床像を呈する患者で, 抗 MuSK 抗体を検出することが診断に必須である。治療では, 多くの例でステロイド・免疫抑制薬治療や単純血漿交換に反応するが, 胸腺摘除術の有効性は低いと考えられている⁹⁻¹³⁾。さらには, 胸腺摘除後の病理も, AChR

Table 1 抗 AChR 抗体陽性 MG と抗 MuSK 抗体陽性 MG の対比

臨床像・免疫学的特徴	抗 AChR 抗体陽性 MG*	抗 MuSK 抗体陽性 MG**
頻度 (%)	80~85	5~10
男女比	1 : 2	1 : 3
臨床像	眼症状で発症し全身型へ	発症時より眼筋・球麻痺型
眼筋型の頻度 (%)	20~40	3
筋萎縮の頻度 (%)	10	26
クリーゼ合併率 (%)	10~20	33
コリンエステラーゼ阻害薬	著効	不定
胸腺腫の合併率 (%)	20~30	0
自己抗体 IgG サブクラス	IgG 1	IgG 4
神経筋接合部病理	補体介在性破壊あり	補体介在性破壊なし

* 臨床像は、本邦の全国疫学調査の結果を参考にした。

** 本邦の抗 MuSK 抗体陽性患者 (70 例) とこれまでの報告を参考にした。

Table 2 本邦の抗 MuSK 抗体陽性の治療効果 (n=70)

治療法	改善以上の頻度
胸腺摘除術	25% (5/20)
コリンエステラーゼ阻害薬	51% (27/53)
経口ステロイド薬	92% (55/60)
ステロイドパルス療法	74% (20/27)
単純血漿交換療法	94% (15/16)
免疫吸着療法	67% (10/15)
二重濾過血漿交換	82% (9/11)
IVIg	40% (4/10)
タクロリムス	66% (21/32)

治療後の症状の経過
寛解 9 例, 軽快 48 例, 不変 7 例, 増悪 1 例

抗体陽性 MG とは異なることが報告されている^{22,23)}。

抗 MuSK 抗体陽性 MG においては、ランダム化比較試験でエビデンスレベルが確立された治療法はない。一般的には、抗 AChR 抗体陽性 MG に準じて治療されるが、一部で両者に相違点がある。現在、本邦で行われている抗 MuSK 抗体陽性 MG に対する治療法とその効果を Table 2 に示す。第 1 に、胸腺摘除術は、抗 AChR 抗体陽性 MG の場合と比べると有効性に乏しく第 1 選択にはならない。コリンエステラーゼ阻害薬は著効を示すことが少なく、できる限り少量にとどめ、ステロイド導入後は漸減し、中止とする。抗 MuSK 抗体陽性患者のほとんどで、ステロイド・免疫抑制薬に対する反応性は良好である。一部の重症・難治例に対しては単純血漿交換が著効を示す場合が多い。一方、トリプトファンをリガンドとした免疫吸着は、単純血漿交換と比較して効果が限られている。ステロイドだけで MG 症状の寛解が得られない場合は免疫抑制薬を併用すべきである。以下に、治療の各論を述べる。

1) 胸腺摘出術

抗 AChR 抗体陽性 MG では、早期に拡大胸腺摘出術を行うことで臨床症状が改善する例があり、積極的に手術を行うべきという考えがあるが、このエビデンスレベルもランダム化比較試験をクリアしていない。抗 MuSK 陽性 MG 患者で検討した結果、多くの例でその胸腺は正常であり^{15,16)}、手術によって臨床症状が改善する例はあまりみられない。よって、抗 AChR 抗体陽性 MG のように、第 1 選択になることはない⁹⁻¹³⁾。

2) コリンエステラーゼ阻害薬

対症的に用いられるが、抗 AChR 抗体陽性 MG と比べると、その効果は不定で、筋線維束攣縮などの副作用が現れやすいとの報告が多い⁹⁻¹³⁾。

3) ステロイド

ステロイド治療はそのほとんどで有効であり⁹⁻¹³⁾、治療の主軸をなす。ステロイド内服治療が一般的であり、通常はプレドニゾロンを少量投与で開始し、初期増悪の有無を確認しながら漸増し、1 mg/kg/日または 2 mg/kg/隔日で MG 症状が安定するまで維持する。私達の経験では、抗 AChR 抗体陽性と比べて、ステロイドの初期増悪は起こりにくいようであり、若年・成人に対しては、ステロイドパルス療法も有効である。

4) 免疫抑制療法

一般に、ステロイド治療でも十分な効果が得られない場合や、副作用のためステロイド減量が必要な例に対して免疫抑制薬が考慮される⁹⁻¹³⁾。本邦では、シクロスポリン、タクロリムスの 2 剤が MG に対して保険が適用されている。海外では、難治性症例にシクロフォスミドパルスが有効だったとの報告がある²⁴⁾。

5) 単純血漿交換療法

クリーゼや嚥下障害などの際には臨床症状の改善が急

がれ、血漿交換療法が第1選択である。トリプトファンカラムによる免疫吸着療法が無効であり、単純血漿交換が有効であったという報告が散見される。これは抗MuSK抗体が、抗AChR抗体と異なりトリプトファンカラムに吸着されないためである。

6) 免疫グロブリン療法

この治療法は、上記の治療に抵抗性の難治性症例に使用される。本邦では、保険適用外である。症例報告レベルで、いくつかの有効例が報告されている²⁵⁾。

7) リツキシマブ

免疫グロブリン療法と同様に難治性症例に使用される。本邦では、保険適用外である。症例報告レベルで、いくつかの有効例が報告されている²⁶⁾。

8) クリーゼの治療

一般的に、抗MuSK抗体陽性患者の方が抗AChR抗体陽性患者よりクリーゼになりやすい(Table 1)。両者においてクリーゼ治療の原則は同じで、挿管・気管切開などの気道確保を行う。次に、コリンエステラーゼ阻害薬を中止して、即効性を期待して血漿交換・IVIg・ステロイドパルス療法を行う。エビデンスはないが、抗MuSK抗体陽性MGのほうが、クリーゼからの回復は早いようである。このことは、MuSK抗体はAChR抗体とは異なり運動終板の破壊を起こさないことに起因すると推測されている。

IV. 注目されている自己抗体

1960年代から、MGの一部に横紋筋に対する自己抗体が検出されることが報告されてきた。その横紋筋抗体のなかで、ryanodin受容体に対する抗体は、胸腺腫合併MG例に高頻度に検出され、胸腺腫のより正確な診断に有用と報告されている²⁷⁾。さらに、最近、MGの病態に密接に関係するいくつかの自己抗体が報告されている。ここでは、すべてを取り上げることはできないが、注目されている自己抗体を紹介する。

Takamori²⁸⁾は、MG患者血清中に、リアノジンとtransient receptor potential canonical type 3 (TRPC3)に対する自己抗体を検索し、胸腺腫合併例で高率に検出されることを報告した。さらには、Marutaら²⁹⁾は、興奮収縮連関障害におけるジヒドロピリジン受容体抗体の関与を検討し、胸腺腫合併例の37%に検出されることを報告した。これらの抗体はシナプス周辺機構やシナプス障害補償機構を標的としており、MGの病態には、神経筋接合部障害に加え、興奮収縮連関障害も関与する可能性が示唆された。一方、Suzukiら³⁰⁾は、MG患者血清中に

電位依存性カリウムチャネルの α サブユニットの1つ、Kv1.4に対する自己抗体を発見した。臨床像からの解析では、抗Kv1.4抗体陽性MGは球症状やクリーゼを合併する重症MGと胸腺腫に相関していた。MGを伴わない胸腺腫の患者では、本抗体は検出されなかった。また心筋炎と心電図上QT延長が高頻度に認められ、心臓における合併症との関連が推測された。

McKeonら³¹⁾は、177例のneuromyelitis optica (NMO)の11%で抗AChR抗体が陽性であったと報告し、NMOおよびMGで、非典型例や難治症例では両者の合併を考慮すべきであると主張している。

おわりに

今日、MGは自己抗体の種類によって、①AChR抗体陽性MG、②MuSK抗体陽性MG、そして、③前記の抗体が検出されないdouble seronegative MG、に分類される。本邦では、MG全体の約80%が抗AChR抗体陽性で、残りの数%で抗MuSK抗体が検出される。診断を確定するためには、これらの自己抗体を検索することが必要である。その自己抗体の作用機序に関して、IgG抗体サブクラス1が主体のAChR抗体は補体介在性に運動終板を破壊することによってMG症状を起こす。一方、MuSK抗体のサブクラスはIgG4が主体で、上腕二頭筋生検では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示された。しかしながら、その病態機序は不明のままである。治療では、MuSK抗体陽性例のほとんどでステロイド・免疫抑制薬治療や単純血漿交換に反応するが、胸腺摘除術の有効性は低いと考えられている。今後も、MuSK抗体の病態機序の解明、および、double seronegative MGから新規の自己抗体の検索が望まれる。

文 献

- 1) Leite MI, Jones M, Ströbel P, Marx A, Gold R, et al: Myasthenia gravis thymus: complement vulnerability of epithelial and myoid cells, complement attack on them, and correlations with autoantibody status. *Am J Pathol* 171: 893-905, 2007
- 2) Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, et al: IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain* 131: 1940-1952, 2008
- 3) Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD: Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology* 26: 1054-1059, 1976

- 4) Tzartos S, Hochschwender S, Vasquez P, Lindstrom J: Passive transfer of experimental autoimmune myasthenia gravis by monoclonal antibodies to the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *J Neuroimmunol* 15: 185-194, 1987
- 5) Unwin N: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4Å resolution. *J Mol Biol* 346: 967-989, 2005
- 6) Beroukhi R, Unwin N: Three-dimensional location of the main immunogenic region of the acetylcholine receptor. *Neuron* 15: 323-331, 1995
- 7) Lennon VA, Griesmann GE: Evidence against acetylcholine receptor having a main immunogenic region as target for autoantibodies in myasthenia gravis. *Neurology* 39: 1069-1076, 1989
- 8) Hoch W, McConville J, Helms S, Newsom-Davis J, Melms A, et al: Auto-antibodies to the receptor tyrosine kinase MuSK in patients with myasthenia gravis without acetylcholine receptor antibodies. *Nat Med* 7: 365-368, 2001
- 9) Evoli A, Tonali PA, Padua L, Monaco ML, Scuderi F, et al: Clinical correlates with anti-MuSK antibodies in generalized seronegative myasthenia gravis. *Brain* 126: 2304-2311, 2003
- 10) Sanders DB, El-Salem K, Massay JM, McConville J, Vincent A: Clinical aspects of MuSK antibody positive seronegative MG. *Neurology* 60: 1978-1980, 2003
- 11) Vincent A, Bowen J, Newsom-Davis J, McConville J: Seronegative generalised myasthenia gravis: clinical features, antibodies, and their targets. *Lancet Neurol* 2: 99-106, 2003
- 12) Vincent A, Leite MI: Neuromuscular junction autoimmune disease: muscle specific kinase antibodies and treatments for myasthenia gravis. *Curr Opin Neurol* 18: 519-525, 2005
- 13) 本村政勝, 福田 卓, 吉村俊朗, 辻畑光宏: Overview: MuSK/Dok-7. *日本臨牀* 66: 1140-1148, 2008
- 14) Okada K, Inoue A, Okada M, Murata Y, Kakuta S, et al: The muscle protein Dok-7 is essential for neuromuscular synaptogenesis. *Science* 312: 1802-1805, 2006
- 15) Kim N, Stiegler AL, Cameron TO, Hallock PT, Gomez AM, et al: Lrp4 is a receptor for Agrin and forms a complex with MuSK. *Cell* 135: 334-342, 2008
- 16) Shiraishi H, Motomura M, Yoshimura T, Fukudome T, Fukuda T, et al: Acetylcholine receptors loss and postsynaptic damage in MuSK antibody-positive myasthenia gravis. *Ann Neurol* 57: 289-293, 2005
- 17) McConville J, Farrugia ME, Beeson D, Kishore U, Metcalfe R, et al: Detection and characterization of MuSK antibodies in seronegative myasthenia gravis. *Ann Neurol* 55: 580-584, 2004
- 18) Selcen D, Fukuda T, Shen XM, Engel AG: Are MuSK antibodies the primary cause of myasthenic symptoms? *Neurology* 62: 1945-1950, 2004
- 19) Shigemoto K, Kubo S, Maruyama N, Hato N, Yamada H, et al: Induction of myasthenia by immunization against muscle-specific kinase. *J Clin Invest* 116: 1016-1024, 2006
- 20) Jha S, Xu K, Maruta T, Oshima M, Mosier DR, et al: Myasthenia gravis induced in mice by immunization with the recombinant extracellular domain of rat muscle-specific kinase (MuSK). *J Neuroimmunol* 175: 107-117, 2006
- 21) Cole RN, Reddel SW, Gervásio OL, Phillips WD: Anti-MuSK patient antibodies disrupt the mouse neuromuscular junction. *Ann Neurol* 63: 782-789, 2008
- 22) Lauriola L, Ranelletti F, Maggiano N, Guerriero M, Punzi C, et al: Thymus changes in anti-MuSK-positive and -negative myasthenia gravis. *Neurology* 64: 536-538, 2005
- 23) Leite MI, Ströbel P, Jones M, Micklem K, Moritz R, et al: Fewer thymic changes in MuSK antibody-positive than in MuSK antibody-negative MG. *Ann Neurol* 57: 444-448, 2005
- 24) Lin PT, Martin BA, Weinacker AB, So YT: High-dose cyclophosphamide in refractory myasthenia gravis with MuSK antibodies. *Muscle Nerve* 33: 433-435, 2006
- 25) Takahashi H, Kawaguchi N, Nemoto Y, Hattori T: High-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of MuSK antibody-positive seronegative myasthenia gravis. *J Neurol Sci* 247: 239-241, 2006
- 26) Illa I, Diaz-Manera J, Rojas-Garcia R, Pradas J, Rey A, et al: Sustained response to Rituximab in anti-AChR and anti-MuSK positive Myasthenia Gravis patients. *J Neuroimmunol* 201-202: 90-94, 2008
- 27) Skeie GO, Romi F: Paraneoplastic myasthenia gravis: immunological and clinical aspects. *Eur J Neurol* 15: 1029-33, 2008
- 28) Takamori M: Autoantibodies against TRPC3 and ryanodine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 200: 142-144, 2008
- 29) Maruta T, Yoshikawa H, Fukasawa S, Umeshita S, Inaoka Y, et al: Autoantibody to dihydropyridine receptor in myasthenia gravis. *J Neuroimmunol* 208: 125-129, 2009
- 30) Suzuki S, Utsugisawa K, Yoshikawa H, Motomura M, Matsubara S, et al: Autoimmune targets of heart and skeletal muscles in myasthenia gravis. *Arch Neurol* 66: 1334-1338, 2009
- 31) McKeon A, Lennon VA, Jacob A, Matiello M, Luchinetti CF, et al: Coexistence of myasthenia gravis and serological markers of neurological autoimmunity in neuromyelitis optica. *Muscle Nerve* 39: 87-90, 2009

